T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROKSİAPATİT-POLİMER MATRİSİNİN ANTİBİYOTİK SALIMINA ETKİSİ

ÇAĞLA ÇIBUK

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI

DANIŞMAN
PROF. DR. MUALLA ÖNER

İSTANBUL, 2016

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROKSİAPATİT-POLİMER MATRİSİNİN ANTİBİYOTİK SALIMINA ETKİSİ

Kimya Müh. Çağla ÇIBUK tarafından hazırlanan tez çalışması 20.04.2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mualla ÖNER

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mualla ÖNER

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. A. Tuncer ERCİYES

İstanbul Teknik Üniversitesi _____

Yrd. Doç. Dr. Emel AKYOL

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün 2015-07-01-YL02 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Dünya kaynaklarının tükendiği ve antibiyotik kıyametinin yaşandığı bu dönemde daha sürdürülebilir bir dünya için en azından ilaçların denetimli salımı konusunda fikir sahibi eden bu konuda bir yüksek lisans tez çalışması yürütmeme olanak sağlayan ve bilgisinin ışığını benden esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Mualla ÖNER'e; beni kendi öğrencilerinden ayırt etmeyerek sevecenliği ve yardımseverliğiyle yanımda olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Emel AKYOL'a ve eğitimimde katkısı olan tüm hocalarıma;

Çalışmayı 2015-07-01-YL02 numaralı projesi ile destekleyen Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne;

Çalışmaya desteklerinden dolayı Deva İlaç'ın değerli Farmasötik Teknoloji Müdürü Sayın Ömer Faruk FIRAT'a ve Sayın Ayşegül AKTAŞ'a;

Bu süreçte başta akıl hocam ve değerli arkadaşım Yüksek Kimya Mühendisi Özge ULU olmak üzere birlikte koştuğumuz yüksek lisans yoldaşlarım, laboratuvar arkadaşlarım Ayben Asena ÇÖL, Başak OTSUKARCI ve Yüksek Kimya Mühendisi Berna İLHAN'a;

Hayatımın bu evresinde de yanımda olan ve sayesinde yüksek lisans çalışmamı gerçekleştirdiğim, bana evini açtığı bu sürede onun gerçek kızı olduğum teyzem Tülay Çimen ORAL'a ve beni de evlerinin bir ferdi olarak kabul eden saygıdeğer ailesine;

Ve konu eğitim olunca akan suların durduğu ÇIBUK ailesi üyelerine: asıl mühendis olacak kişi kendisiyken kızının mühendis olabilmesi için tüm imkanları var eden TCDD Yol Bakım Onarım Şefi Zeki ÇIBUK'a; sayısal mesleğimin yanında sanatsal dokunuşlar da yaptıran sağ beyin DNA'larımın kaynağı Sevgi ÇIBUK'a; hayattaki duruşunu daima örnek alıp kendisinden her zaman bir şeyler öğreneceğim ve bir yandan da kendisini eleştirmekten asla vazgeçmeyeceğim Tuğba ÇIBUK'a; ve bir sabah uyanıp "Çağla Abla, biliyor musun, hayat çok güzel!" diyen o zamanın 4 yaşındaki filozofu Çağrı ÇIBUK'a, minnetlerimi sunuyorum.

Nisan, 2016

Çağla ÇIBUK

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ viii

KISALTMA LİSTESİ ix

ŞEKİL LİSTESİ x

ÇİZELGE LİSTESİ xii

ÖZET xiv

ABSTRACT xvi

BÖLÜM 1

GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 2
1.3 Bulgular 3

BÖLÜM 2

KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI 6

2.1 İlaç Salım Sistemleri 9
2.1.1 Konvansiyonel İlaç Salım Sistemleri 9
2.1.2 Salımı Modifiye Edilmiş İlaç Taşınım Sistemleri 10
2.1.2.1 Geciktirilmiş salımlı sistemler 10
2.1.2.2 Sürdürülür salımlı sistemler 10
2.1.2.3 Alan hedefli salım sistemleri 11
2.1.2.4 Reseptör hedefli salım sistemleri 11
2.2 Kontrollü İlaç Salım Mekanizmaları ve Matematiksel Modelleme 11
2.2.1 Difüzyon kontrollü salım 11
2.2.2 Çözücü kontrollü salım 13
2.2.3 Bozunma kontrollü salım 15
2.2.4 Uyaran kontrollü salım 17

2.2.5 İlaç salım sistemlerinde difüzyon 18
2.2.6 İlaç salım mekanizmalarının matematiksel modellemeleri 20
2.3 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları 22
2.4 Kontrollü İlaç Salım Sistemleri Üzerine Yürütülen Çalışmalar 23

BÖLÜM 3

ANTİBİYOTİK 28

3.1 Antibiyotiklerin Tarihsel Gelişimi 28
3.2 Antibiyotikler 28
3.2.1 Beta laktam antibiyotikler 29
3.2.1.1 Sefalospirinler 31
3.2.1.2 Sefazolin 34
3.3 Kontrollü Salım Sistemlerinde Antibiyotikler 36
3.4 Kas İskelet Sistemi Enfeksiyonlarında Lokal Antibiyotik Kullanımı 37
3.5 Sefazolinin Kas İskelet Sistemi Enfeksiyonlarında Kontrollü Salımı İle İlgili Çalışmalar 39

BÖLÜM 4

BİYOPOLİMERLER 42

4.1 Selülozlar 44
4.1.1 Hidroksipropil Metil Selüloz (HPMC) 45
4.1.2 Mikrokristalin Selüloz (MCC) 48
4.2 Nişasta (Starch) 49

BÖLÜM 5

HİDROKSİAPATİT 51

BÖLÜM 6

MATERYAL ve YÖNTEM 55

6.1 Deneylerde Kullanılan Kimyasallar 55
6.2 Deneylerde Kullanılan Çözeltiler 56
6.2.1 Kalibrasyon Eğrisi İçin Sefazolin Sodyum Stok Çözeltisi 56
6.2.2 Salım Deneylerinde Kullanılan Sentetik Vücut Sıvısı 56
6.3 Deneylerde Kullanılan Cihazlar 57
6.4 Deneysel Yöntem 58
6.4.1 Sentetik Hidroksiapatit Üretimi 58
6.4.2 Üretilen Hidroksiapatitin Karakterizasyonu 59
6.4.2.1 Elektron Tarama Mikroskobu (SEM) 59
6.4.2.2 X Işınları Difraktometresi (XRD) 59
6.4.3 Tablet Hazırlama 59

6.4.4 İlaç Salım Deneyleri 60
6.4.5 Sentetik Vücut Sıvısı-Sefazolin Sodyum Çözeltisi için Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması 61

BÖLÜM 7

BULGULAR ve TARTIŞMA 62

7.1 Sentetik Hidroksiapatit Kristallerinin Karakterizasyonu 62
7.1.1 SEM Analizi 62
7.1.2 XRD Analizi 63
7.1.3 FT-IR Analizi 64
7.2 İlaç Salım Deneyleri 65
7.2.1 Karışım hazırlama yönteminin belirlenmesi 67
7.2.2 Tablet basım yönteminin etken madde salımına etkisinin belirlenmesi .. 69
7.2.3 Farklı viskozitedeki hidroksipropil metilselülozun ilaç salımına etkisinin belirlenmesi 73
7.2.4 Karışımda bulunması gereken uygun HPMC miktarının belirlenmesi 75
7.2.5 Farklı biyopolimerlerin ilaç salımına etkisi 78
7.2.6 (HPMC-MCC) İkili polimer sistemine HAP etkisinin belirlenmesi 81
7.2.7 (HPMC-Nişasta) İkili polimer sistemine HAP etkisinin belirlenmesi 83
7.2.8 (HPMC-MCC) İkili polimer sistemine sinterli HAP etkisinin belirlenmesi . 85
7.2.9 Tabletteki difüzyon yolunun etkisinin belirlenmesi 87
7.2.10 Tabletlerin oluşturulmasında farklılaştırılmaya gidilmesinin etkin madde salım hızına etkisinin belirlenmesi 88
7.3 Deneysel İlaç Salım Mekanizmaları ve Modelleme 91
7.3.1 Salım profilleri 91
7.3.2 Salım verilerinin kinetik analizi 93

BÖLÜM 8

SONUÇ VE ÖNERİLER 100

KAYNAKLAR 107

EK-A

İLAÇ SALIM DENEYLERİNDEKİ TABLETLERİN FİZİKSEL GÖRÜNÜŞLERİ 116

ÖZGEÇMİŞ 119

SİMGE LİSTESİ

A	Difüzyonun gerçekleştiği alan
C	Konsantrasyon
D	Difüzyon sabit
J	Akı
j	Birim alandaki akı
k	Aygıtın geometrik yapısını ve karakterizasyonunu belirleyen sabit
K_1	Birinci dereceden hız sabiti
K_H	Higuchi modeli hız sabiti
K_K	Korsmeyer-Peppas modeli hız sabiti
K_o	Sıfırıncı dereceden hız sabiti
$M\infty$	Sonsuz zamanda salınmış ilaç miktarı
M_o	Başlangıçtaki ilaç miktarı
Mt	t zamanında salınan ilaç miktarı
n	İlaç salım mekanizmasını belirleyen üs
R^2	Lineer regresyon değeri
t	Zaman
z	Uzaklık

KISALTMA LİSTESİ

3DP	Üç boyutlu yazım teknolojisi
CAİ	Cerrahi alan infeksiyonu
CHA	Kalsiyum hidroksiapatit
CSeSA	Kitosansodyum aljinat
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Denetleme Örgütü
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy
HAP	Hidroksiapatit
HPC	Hidroksipropil selüloz
HPMC	Hidroksipropil metilselüloz
IM	Kas içi uygulama
IV	Damar içi uygulama
MCC	Mikrokristalinselüloz
MEC	Minimum etkin konsantrasyon
MRSA	Metisilin dirençli Staphylococcus aureus
MTC	Minimum toksik konsantrasyon
SBF	Sentetik vücut sıvısı
SEM	Elektron tarama mikroskobu (Scanning Electron Microscopy
SR	Sürdürülür salımlı
Tg	Camsı geçiş sıcaklığı
TH	Trimetazidin hidroklorür
UV	Görünür alan spektrofotometresi
XRD	X-Işını analizi (X-Ray Diffraction)

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 Terapötik veya toksik seviyeleri ve ani salım ile kontrollü salım dozaj şekilleri 8
Şekil 2.2 Difüzyon kontrollü salım ve a) kapsül tipi sistemler b)matris tipi sistemlerin şematik gösterimi..... 13
Şekil 2.3 a) Oros'un şematik görünümü b) Lazerle açılmış bir delikten ilacın dışarı verildiği ozmotik sistem 14
Şekil 2.4 Çözücü kontrollü salım sisteminin şematik gösterimi 15
Şekil 2.5 Bozunma kontrollü salımın şematik gösterimi 16
Şekil 2.6 Biyobozunur mikrokürenin kütlesel aşınması ile ilaç salımı 17
Şekil 2.7 Uyaran kontrollü sistemlerdeki salımın şematik gösterimi 18
Şekil 3.1 Başlıca beta-laktam antibiyotiklerin kimyasal yapıları..... 31
Şekil 4.1 HPMC'nin kimyasal yapısı 46
Şekil 4.2 Mikrokristalin selülozun kimyasal yapısı..... 48
Şekil 6.1 Sentetik HAP üretimi deney düzeneğinin şematik gösterimi 58
Şekil 7.1 Hap kristallerinin SEM fotoğrafı..... 63
Şekil 7.2 Hidroksiapatit XRD diyagramı 63
Şekil 7.3 Saf hidroksiapatit kristallerinin FT-IR spektrumu..... 65
Şekil 7.5 Karışım hazırlama yönteminin kümülatif ilaç salımına etkisi..... 68
Şekil 7.6 % 15 HPMC içeren tabletlerin basım yöntemi farkının kümülatif salıma etkisi 71
Şekil 7.7 % 27.5 HPMC içeren tabletlerin basım yöntemi farkının kümülatif salıma etkisi 71
Şekil 7.8 % 50 HPMC içeren tabletlerin basım yöntemi farkının kümülatif salıma etkisi 72
Şekil 7.9 Tablet basım yönteminin kümülatif salıma etkisi 72
Şekil 7.10 Farklı viskoziteli HPMC içeren tabletlerin etken madde salım grafiği 75
Şekil 7.11 Uygun HPMC miktarının belirlenmesi için oluşturulan tabletlerin salım profilleri 17
Şekil 7.12 F15 ve F20 tabletlerinin etken madde salım profilleri 79
Şekil 7.13 F27 ve F36 tabletlerinin etken madde salım profilleri 80
Şekil 7.14 Farklı katkı maddelerinden oluşan tabletlerin etken madde salım profilleri..... 80
Şekil 7.15 HAP miktarı değişen tabletlerden etken madde salım profilleri..... 83
Şekil 7.16 HAP miktarı değişen tabletlerden etken madde salım profilleri..... 84

Şekil 7.17 Sinterli HAP ve saf HAP ile hazırlanan (HPMC-MCC) polimer sisteminin kullanıldığı tabletlerin etken madde salım profilleri 86
Şekil 7.18 Farklı toplam tablet ağırlıklarına sahip tabletlerin etken madde salım profilleri 88
Şekil 7.19 Farklı hazırlama şekilleriyle oluşturulan tabletlerin etken madde salım profilleri 90
Şekil 7.19 Ani salım etkisinin salım profillerinde görülmesi (a-Deneysel çalışmada elde edilen F27 ve F32 tabletlerine ait salım profilleri, b-Uzatılmış salımlı tabletlerde ani salım etkisinin görülmeyişi) 92
Şekil 7.20 Deneysel çalışmada elde edilen örnek salım profilleri (F3, F4 F27, F28, F30, F36, F38, F39 tabletleri) 92
Şekil 7.21 Tabletin ilaç salım deneyi sırasındaki difüzyon kademelerinin gerçek görünüşü ve şematik ifadesi 93

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 Farklı geometrilerdeki polimerik kontrollü salım sistemlerinde ilaç salım mekanizmaları ve difüzyonel salım üsleri 21
Çizelge 3.1 Antibiyotiklerin tarihsel gelişimi 29
Çizelge 3.2 Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması 30
Çizelge 3.3 Başlıca beta laktam antibiyotikler 31
Çizelge 3.4 Sefalosporinlerin kuşakları ve etkinliklerindeki temel özellikler..... 32
Çizelge 3.5 Sefalosporinlerin farmakokinetik özellikleri 33
Çizelge 3.6 Ülkemizde bulunan sefalosporin preparatları ve kullanım özellikleri..... 34
Çizelge 4.1 Kontrollü salım sistemleri çalışmalarında sıkça kullanılan biyopolimer örnekleri 43
Çizelge 4.2 HPMC türlerinin bazı karakteristik özellikleri..... 46
Çizelge 5.1 HAP'ın fizikokimyasal, mekanik ve biyokimyasal özellikleri..... 52
Çizelge 5.2 Hidroksiapatitin ilaç taşıyıcısı olarak çalışıldığı sistemlere örnekler 54
Çizelge 6.1 Sentetik vücut sıvısının hazırlanmasında kullanılan kimyasallar..... 56
Çizelge 6.2 Deneysel çalışmalarda kullanılan cihazlar..... 57
Çizelge 6.3 Direk basım yöntemiyle hazırlanan çok tabakalı matris tabletlerin tek tabakalı geleneksel matris tabletlerle karşılaştırılması 60
Çizelge 6.4 Sentetik vücut sıvısı-sefazolin sodyum çözeltisi için konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans değerleri..... 61
Çizelge 7.1 HAP kristallerinin X-ışını difraktometre değerleri..... 64
Çizelge 7.2 Deneysel çalışmada hazırlanan tabletlere ait tüm formulasyonlar 66
Çizelge 7.3 Salım deneyleri yürütülen tabletlerin incelendikleri kategoriler ve numaralandırma sistemi 67
Çizelge 7.4 Karışım hazırlama yönteminin belirlenmesinde kullanılan formulasyon 68
Çizelge 7.5 Karışım hazırlama yönteminin belirlenmesindeki tabletlerin kümülatif salım grafiği verileri..... 18
Çizelge 7.6 Tablet basım yönteminin etken madde salımına etkisinin belirlenmesinde kullanılan formulasyon değerleri 70
Çizelge 7.7 Tablet basım yönteminin etken madde salımına etkisinin belirlenmesindeki tabletlerin kümülatif salım grafiği verileri..... 70
Çizelge 7.8 Farklı viskoziteli HPMC içeren tabletlerin formulasyonu..... 73
Çizelge 7.9 Farklı viskoziteli HPMC içeren tabletlerin kümülatif salım verileri 74

Çizelge 7.10 Uygun HPMC miktarının belirlenmesi için hazırlanan tabletlerin formulasyonları 76
Çizelge 7.11 Farklı miktarlarda HPMC içeren tabletlerin kümülatif salım verileri 16
Çizelge 7.12 Farklı katkı maddesi kombinasyonlu tabletlerin formulasyonları 78
Çizelge 7.13 Farklı biyopolimer kombinasyonlarıyla hazırlanan tabletlerin kümülatif salım verileri 79
Çizelge 7.14 (HPMC-MCC) ikilisine HAP etkisinin belirlenmesi için hazırlanan formulasyonlar 81
Çizelge 7.15 (HPMC-MCC) katkı maddelerine HAP etkisinin incelendiği tabletlerin kümülatif salım verileri 82
Çizelge 7.16 (HPMC-Starch) ikilisine HAP etkisinin belirlenmesi için hazırlanan formulasyonlar 84
Çizelge 7.17 (HPMC-Starch) katkı maddelerine HAP etkisinin incelendiği tabletlerin kümülatif salım verileri 84
Çizelge 7.18 (HPMC-MCC) ikilisine sinterli HAP etkisinin belirlenmesi için hazırlanan formulasyonlar 86
Çizelge 7.19 (HPMC-MCC) katkı maddelerine sinterli HAP etkisinin incelendiği tabletlerin kümülatif salım verileri 86
Çizelge 7.20 Tabletteki difüzyon yolu farkının etkisinin belirlenmesi için hazırlanan formulasyonlar 87
Çizelge 7.21 Farklı toplam tablet ağırlıklarına sahip tabletlerin kümülatif salım verileri 17
Çizelge 7.22 Tabletteki difüzyon yolu farkının etkisinin belirlenmesi için hazırlanan formulasyonlar 89
Çizelge 7.23 Farklı hazırlama şekilleriyle oluşturulan tabletlerin kümülatif salım verileri 89
Çizelge 7.24 Tüm tabletler için Zero-Order, First-Order, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas eşitliklerine göre elde edilen parametrelerin karşılaştırılması 98
Çizelge 7.25 Korsmeyer-Peppas eşitliğinden elde edilen parametrelere göre tabletlerin mekanizmaları 99
Çizelge A.1 F35, F36, F37, F38, F39, F40 Tabletlerinin Fiziksel Görünüşleri 116
Çizelge A.2 F8, F10, F13, F15, F28, F29, F34 Tabletlerinin Fiziksel Görünüşleri 117
Çizelge A.3 F27, F41, F42, X1, X2, X4 Tabletlerinin Fiziksel Görünüşleri 118

ÖZET

HİDROKSİAPATİT-POLİMER MATRİKSİNİN ANTİBİYOTİK SALIMINA ETKİSİ

Çağla ÇIBUK

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mualla ÖNER

Günümüzde antibiyotiklerin akılcı kullanımı ve antibiyotik direnci konuları önem kazanmıştır. Bilinçsizce kullanılan antibiyotikler, bakterilerin ilaçlara direnç oluşturmasına neden olurken, var olan antibiyotiklerin etkisiz hale gelmesine yol açmaktadır. Kontrollü ilaç salım sistemleri, antibiyotik direncine karşılık fayda sağlaması olası sistemlerdir.

Bu çalışmanın amacı, ortopedik profilaksi ve travma cerrahisinde kullanılan suda çözünür ilaç, sefazolin sodyumun uzatılmış salımlı matris tablet olarak geliştirilmesidir. Sefazolinin farklı biyopolimer kombinasyonları kullanılarak biyoyararlanımının artırılması ve doz uygulama aralığının düşürülerek hasta şikayetlerinin azaltılması amaçlanmıştır. Deneyler için hazırlanan matris tabletler ve üç tabakalı matris tabletler HAP ve HPMC/MCC/Starch karışımları kullanılarak oluşturulmuştur. Tabletler için hazırlanan karışımlarda, yaş karışım tekniği kullanılmıştır. Tabletler direk basım yöntemiyle basılmıştır.

Sonuçlar, alt ve üst tabakadaki HPMC konsantrasyonunun artışının ilacın salımını uzattığını göstermiştir. Üç tabakalı matris tabletler içinde sefazolin sodyumun en iyi uzatılmış sonucu X2, F27, X1 tabletlerinde görülmüştür. Salım deneyleri sonuçları X2 (%50 HPMC, % 12.5 HAP) formulasyonunun ilaç salımını 50 saate kadar uzatabileceğini göstermiştir. Üç tabakalı matris tabletler, tek tabakalı matris tabletlere göre daha kontrollü ilaç salımı göstermiştir. Salım verileri, ilaç salım kinetik ve mekanizma belirlemelerinde Korsmeyer-Peppas, Higuchi, first ve zero order modelleri gibi çeşitli

matematiksel modellere uyumluluk göstermiştir. Çalışmaya ait bulgular matris tabletlerin salımı uzattığını ancak çoğunlukla birinci derece kinetiğe sahip olduklarını göstermiştir. Mekanizma olarak formulasyonların çoğu, Fick yasasına uygun olmayan (non-Fickian) difüzyonlu ilaç salım profili göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiapatit, sefazolin sodyum, kontrollü ilaç salımı, hidroksipropil metilselüloz, mikrokristalin selüloz, çok tabakalı tablet, direk basım yöntemi

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF HYDROXYAPATITE-POLYMER MATRIX ON THE RELEASE OF ANTIBIOTIC

ÇAĞLA ÇIBUK

Department of Chemical Engineering

MSc. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Mualla ÖNER

Nowadays, the rational uses of antibiotics and antibiotic resistance issues have gained importance. Unconsciously used antibiotics, while causing the bacteria to create resistance to drugs, it leads to inactivation of existing antibiotics. Controlled drug delivery systems are likely to benefit system corresponds to antibiotic resistance.

The purpose of this work was to develop an extended release matrix tablet of cefazolin sodium; a freely water soluble drug used in orthopedic prophylaxis and trauma surgery. Our purpose was to improve the bioavailability of cefazolin using combination of different biopolymers and the patient compliance by reducing the frequency of administration. Matrix tablets and three-layer matrix tablets were formulated by using HAP and HPMC/MCC/Starch mixtures for the experiments. The powder mixtures for the tablets were prepared by wet mixing technique. The tablets were prepared by compression method.

The results showed that higher the concentrations of HPMC in upper and lower layer were better in sustaining the release of the drug. The best sustained release profile in case of three-layer matrix tablets of cefazolin sodium was seen in X2, F27, X1 tablets. Results of the dissolution studies indicate that formula X2 (%50 HPMC, % 12.5 HAP) could extend drug release until 50 h. The three-layer matrix tablets shows controlled release of the drug than that of one-layer matrix tablets. The release data was fitted to

various mathematical models such as Korsmeyer-Peppas, Higuchi, first and zero order to evaluate the kinetics and mechanism of drug release. The finding of the study indicated that the matrix tablets prolonged the release, but predominantly in a first order kinetics. Most formulations exhibited non-Fickian diffusion drug release profiles.

Keywords: Hydroxyapatite, cefazolin sodium, controlled drug release, hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose, multi-layered tablet, direct compression method

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Kimyasal bir uyarı ile vücut içerisinde ilacın serbest kaldığı sistemler, ilaç salım sistemleri başlığı altında toplanabilir. Bugüne kadarki ilaç kullanımının genelini, düşük verimlilik, suda az çözünürlük ve yetersiz seçicilik gibi sorunlarla sınırlanan geleneksel farmasötik ilaçlar oluşturmaktadır. Araştırmacılar, son yıllarda ilaç etkin maddesinin bölgesel veya sistematik olarak önceden belirlenen oranlarda ve istenilen zaman aralıklarında aktif olmasını böylelikle, alışılagelmiş ilaç kullanım şeklinde ortaya çıkan kısıtlamaları en aza indirmeyi hedeflemektedirler. Bu şekilde geliştirilen ilaç salım sistemleri de kontrollü ilaç salımı alanını oluşturmaktadır.

Günümüzde antibiyotiklerin akılcı kullanımı ve antibiyotik direnci konuları önem kazanmıştır. Bilinçsizce kullanılan antibiyotikler, bakterilerin ilaçlara direnç oluşturmasına neden olurken, varolan antibiyotiklerin etkisiz hale gelmesine yol açmaktadır. Bilim insanları, en güçlü antibiyotiğe bile dirençli olan bazı bakterilerin varlığına ulaşmalarıyla antibiyotik kıyameti olarak adlandırılan döneme girdiğimiz uyarısında bulunmuşlardır. Yapılan çalışmaların bazıları yeni antibiyotikler bulma üzerine gerçekleşirken, bazı araştırmalar da var olan antibiyotiklerin farklı formulasyonlarını geliştirerek etkinlik derecelerini artırmaya yöneliktir.

Uzatılmış salımlı taşınım sistemleri, kontrollü salım sistemlerinden biridir. Bu şekilde geliştirilen ilaç salım sistemleri, antibiyotik direncine karşılık fayda sağlaması olası sistemlerdir.

Çoğu antibiyotiğin kısa yarılanma ömrünün olması, sıklıkla uygulanmasını gerektirir; ancak çoğunlukla hastanın bu durumu yürütememesi ile hem tedavinin başarısız olması hem de sağlık harcamalarının artmasına neden olur. Uygulanan antibiyotiğin aktivite alanına ulaşma aşamasında hastanın vücudunda sistemik yan etkilerin oluşması ve vücuda alınan antibiyotik miktarının çoğunun aktivite bölgesine ulaşamadan vücuttan atılması tedaviyi kısıtlayan, sağlık harcamalarını ve kaynak tüketimini artıran ve bakterilerin antibiyotik direncinin artmasına neden olan durumlardır.

Antibiyotiklere, ortopedik tedavilerde özellikle de kas iskelet sisteminde, kemik ve eklem iltihaplarında başvurulmaktadır. Bu tedavilerde cerrahi müdahele aşamasında proflaktik ya da travma sonrası tedavi amaçlı yer almaktadırlar.

1.2 Tezin Amacı

Sefazolin sodyum antibiyotiği, protez cerrahisi ve implant kullanılan ortopedik cerrahilerde toksisitelerinin azlığı ve ortopedik cerrahideki birçok patojene karşı etkinlikleri sebebiyle tercih edilen 1. Kuşak Sefalospirinler sınıfında bulunmaktadır. Sefazolinin biyolojik yarılanma ömrü kısa ve biyoyararlanımı da oldukça düşüktür. Bu durum, uygulanan antibiyotiğin aktivite bölgesine ulaşmayan miktarın fazla olmasına sebep olmaktadır.

Yapılan çalışmada sefazolin sodyum antibiyotiğinin ortopedi cerrahisinde proflaktik kullanımlarda veya travma sonrası tedavilerinde matris tabletlerden uzatılmış salımlı olarak lokal ilaç etkinliğinin sağlanmasıyla, sefazolinin biyoyararlanımının geliştirilmesi, ilacın uygulanma sıklığının düşmesiyle de hastanın tedaviye uyumunun artırılması, sistemik yan etkilerin azaltılması, tedavinin ilaç sürekliliğiyle başarılı olması ve enfeksiyon bölgesindeki ilaç etkin maddesi verimliliğinin artırılması hedeflenmiştir.

Uzatılmış salımlı sistemlerde hidrofilik HPMC polimeri, difüzyon kontrollü salım sistemlerinde ilaç salımını yavaşlatıcı etkisi ve katkı maddelerini bağlayıcı etkisi sebebiyle yaygın olarak tercih edilmektedir. Gerçekleştirilen çalışmada ise tabakalı matris olarak hazırlanan tabletlerde, ilaş taşıyıcısı olarak yüksek biyouyumluluğu, toksik olmaması ve kemik-doku iletişimini artıran biyoseramik olan hidroksiapatit ile bağlayıcı ve dolgu maddesi görevindeki biyopolimerlerin bir arada kullanılmasından

yararlanılmıştır. Çeşitli formulasyonlarla hazırlanan HAP-polimer matrisli tabletlerden sefazolin sodyum salım deneyleri takip edilmiştir.

Yapılan deneylerde formulasyondaki farklılıkların etkin madde salımına etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu farklılıklar; karışımların hazırlama yöntemleri, tabletlerin basım yöntemleri, formulasyondaki HPMC viskozitesi, formulasyondaki uygun HPMC miktarı, formulasyonda farklı biyopolimerlerin yer alması, HPMC ve MCC içeren tabletlerdeki HAP varlığı, HPMC ve nişasta (Starch) ile oluşturulan formulasyonlardaki HAP varlığı, HPMC ve MCC içeren tabletlerde sinterli hidroksiapatit varlığı, farklı toplam tablet ağırlıkları ve farklılaştırılmış yöntemlerin kullanılmasıdır.

1.3 Bulgular

Ortopedik profilaksi ve travma cerrahisinde kullanılan suda çözünür ilaç, sefazolin sodyumun uzatılmış salımlı matris tablet olarak geliştirilmesi amacıyla gerçekleştirilen deneysel çalışma sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda öncelikli olarak; aynı formulasyona sahip tabletlerin ilaç salım deneyleri, matris tabletlerin karışımlarının yaş olarak hazırlanmasının sefazolin sodyum salım süresini artırdığını göstermiştir. Aynı formulasyona sahip olan ancak tablet basım yöntemleri farklı olan tabletlerin ilaç salım deneyleri sonrasında tek tabakalı tabletlerle üç tabakalı basılan tabletler karşılaştırıldığında ilacın orta tabakada yer aldığı sandviç tabletlerden ilaç salımının, tek tabakalı tabletlere göre daha yavaş olduğu sonucu elde edilmiştir.

Formulasyonda farklı viskozitedeki HPMC'nin etkin madde salımına etkisinin incelendiği deneyler sonunda, diğer salım profillerine göre daha yavaş salım gerçekleştiren K100M HPMC türünün, yüksek vizkozitesi sebebiyle salımı yavaşlattığı görülmüş ve deneysel çalışmanın devamında hazırlanan matris tabletlerin formulasyonunda HPMC K100M bulunmasına karar verilmiştir.

Difüzyon kontrollü salım sistemlerinde ilaç salımını yavaşlatıcı etkisi ve katkı maddelerini bağlayıcı etkisi sebebiyle tercih edilmiş olan HPMC'nin formulasyonda yer alması gereken optimum miktarı belirlemek için yapılan deneylerin ardından hiç HPMC içermeyen tabletten sentetik vücut sıvısına gerçekleşen etkin madde difüzyonunun, en hızlı şekilde gerçekleştiği; %50 oranında HPMC içeren tabletten etkin madde salımının

bu serideki tabletlere göre en yavaş salım olduğu görülmüştür. %50 HPMC içeren F27 tabletine ait formulasyon diğer aşamalar için temel alınmış ve geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Formulasyondaki farklı biyopolimer kombinasyonlarının etkisini belirleyebilmek için yürütülen deneylerde; bariyer tabakalarda MCC ve Nişasta (Starch) dolgu maddelerinin birlikte kullanıldığı F18 tableti, salım hızının en yüksek olduğu tablet formulasyonu olmuştur. HPMC ile aynı anda karışıma dahil olan MCC dolgu maddesinin ani salımı azaltmada nişastadan (Starch) daha etkili olduğu kaydedilmiştir.

Bariyer tabakalarda HPMC ile birlikte MCC dolgu maddesinin kullanılmasıyla oluşturulan tabletlerin ilaç salımlarının daha yavaş olduğunun görülmesi sonrasında matristeki HAP varlığının etkisi araştırılmıştır. Tablet formulasyonunda % 12,5 değerinde HAP bulunmasının ani salım etkisini azalttığı ve hiç HAP içermeyen tabletten etken madde salımına göre daha yavaş bir salım oluşturduğu görülmüştür. Formulasyonun içerdiği HAP miktarı % 25 değerine çıkarıldığında ise ani salım değerine etkisinin olmadığı görülürken genel olarak etken madde salımı için hızlı bir salım profili çizmiştir.

Bariyer tabakalarda HPMC ile nişastanın (Starch) kullanıldığı tabletlerle yapılan ilaç salım deneylerinde HAP'in etkisi de incelenmiştir. Aynı formulasyona sahip ancak HAP miktarlarının değiştiği tabletlerde, HAP miktarının artması ilaç salım süresini kısaltmıştır.

Formulasyonda bariyer tabakalarda HPMC ve MCC kullanıldığında, matris içerisinde yer alan HAP'in sinterli veya sintersiz olmasının etkisi de incelenmiştir. Sinterli HAP ile aynı tabakada bulunan ilacın, hızlı salım gerçekleştirdiği görülmüştür.

Difüzyon yolunun uzatılmasının etken madde salımına etkisinin araştırılması 400, 600 ve 800 mg ağırlıklı tabletlerle yapılmıştır. Bu tabletlerde HAP ve ilaç miktarı aynı tutulmuş; ancak bariyer tabakaları oluşturan HPMC ve MCC miktarları artırılmıştır. Bariyer tabakaların kalınlık artışı, alt ve üst tabakalara sentetik vücut sıvısının geçişini geciktirmiştir. Hidrofilik polimer HPMC'nin geç ıslanışı ve oldukça yavaş şişmesi, ortam sıvısı ile temasta olan orta tabakanın bu süre zarfında sınırlanmamasına sebep olmuştur. Bariyer tabakaların kalınlık artışı ilaç salımını yavaşlatmamıştır.

Son olarak farklı yöntemlerle hazırlanan tabletlerin salım deneyleri incelenmiştir. Aynı formulasyona ve toplam tablet ağırlığına sahip bu tabletlerin tabakalarının oluşumunda bazı değişiklikler yapılmıştır. X1 tabletinin hazırlanışında orta tabakada HPMC ile çeper oluşturulması ilacın ilk 6 saatteki salım hızında belirgin bir yavaşlamaya yol açmıştır. Ancak çeperdeki HPMC'nin şişmesi ve bozunmaya başlamış olması sonraki saatlerde ilacın salım hızının çepersiz tablete benzer bir profil oluşturmasına neden olmuştur. HAP kristallerinin HPMC çözeltisi ile modifiye edilmesi ve orta tabakada işlem görmüş HPMC ve HAP ile birlikte ilacın bulunması ilk saatlerde belirgin yavaş salım göstermese de 6.saat itibariyle daha sonraki aşamalarda diğer iki tablete göre en yavaş salım davranışını oluşturmuştur. Üç tabakalı F27 tabletinden tüm ilacın salımı 46 saati bulurken; HAP kristallerinin HPMC çözeltisi ile modifiye edildiği üç tabakalı X2 tabletinde ilacın tamamının salım süresi 50 saate ulaşmıştır.

Deneysel çalışma boyunca kategorilerde yer alan tüm tabletlerin salım mekanizmaları incelenmesi difüzyon kontrollü salım sistemleri için sıkça tercih edilen Korsmeyer-Peppas modeli ile belirlenmiştir. Tabletlerin kinetik modellemeleri de Zero-order, First order ve Higuchi modelleri ile belirlenmeye çalışılmıştır.

F15, F36, F28 ve X2 tabletlerin zero-order modeline dahil oldukları görülmüştür. Bu dört tablet dışında geri kalan tabletlerde gerçekleşen ilaç salımı birinci dereceden kinetik modeline uygun şekilde oluşmuştur. F28 ve F36 tabletleri haricindeki diğer tabletler, Korsmeyer-Peppas eşitliğine uygundur. F28 ve F36 tabletlerinin hem Zero-order hem de Higuchi modeline uyuyor olması mekanizmalarının sadece difüzyon kontrolünde olduğunu ifade etmektedir.

Korsmeyer-Peppas eşitliğine göre elde edilen n değerleri tüm tabletler için 0.44-1.25 arasında değişmektedir ve bu da difüzyonal salım üssü değişimiyle gelen mekanizma çeşitliliğini ifade etmektedir. Sadece F28 tableti Fickian taşınım mekanizması göstermiştir; yani salımı kontrol eden taşınım olayı tümüyle difüzyondur. Deneysel çalışmada yer alan tabletlerin genelinde, matrislerden gerçekleşen ilaç salımı Fickian-olmayan ya da anomali durum olarak belirlenmiş ve salım mekanizmasını kontrol eden taşınım olaylarının şişme ve difüzyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

BÖLÜM 2

KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

İlaç salım sistemleri kimyasal bir uyarıya cevap olarak ilacın serbest bırakıldığı sistemlerdir [1]. Geleneksel farmasötik ilaçlar düşük verimlilik, suda az çözünürlük ve yetersiz seçicilik gibi sorunlarla sınırlanmaktadır. Buna ek olarak ilaç direnci olarak adlandırılan fizyolojik bariyerlerin ilacın hedef bölgeye ulaşması ve orada etkin hale geçmesini engellemesi de sorundur. Az çözünürlük ve kısıtlı biyoyararlanım konvansiyonel ilaçların verimliliklerinin yetersizlğini oluşturmaktadır, vücut, ilacın tümüyle aktivasyonundan önce ilacı sisteminden temizlemektedir. İlacın verimi aynı zamanda doza da bağlıdır ancak dozdan kaynaklı yan etkiler sebebiyle doz değişikliği de uygulanamamaktadır. Seçici olmayışları özellikle kanser tedavilerinde anti-kanser ilaçların geniş alanlara dağılımlarında hem normal hem de kanserli hücrelere toksik etki göstermeleri sebebiyle zarar vermektedir [2].

Hastalığın olduğu belli bir bölgede etkinlik gösteren, ilacın yan etkilerini azaltırken terapötik aktivitesini yükselten yeni ilaçlar geliştirmek için ilaç kompozisyonu, taşınımı, salımı ve aktivitesini düzenlemek gerekir. Bunu yapabilmek için kompozisyonda belirgin bir yanıt alabilme amacıyla ilaç taşınım sistemlerinin hedeften daha küçük ve özelleştirilmiş olarak minyatürize edilmesi gerekmektedir [2]. Kontrollü salınım sistemleri etkin maddenin bölgesel veya sistematik olarak önceden belirlenmiş oranlarda ve spesifik zaman aralıklarında salınım yapmasını sağlar [3].

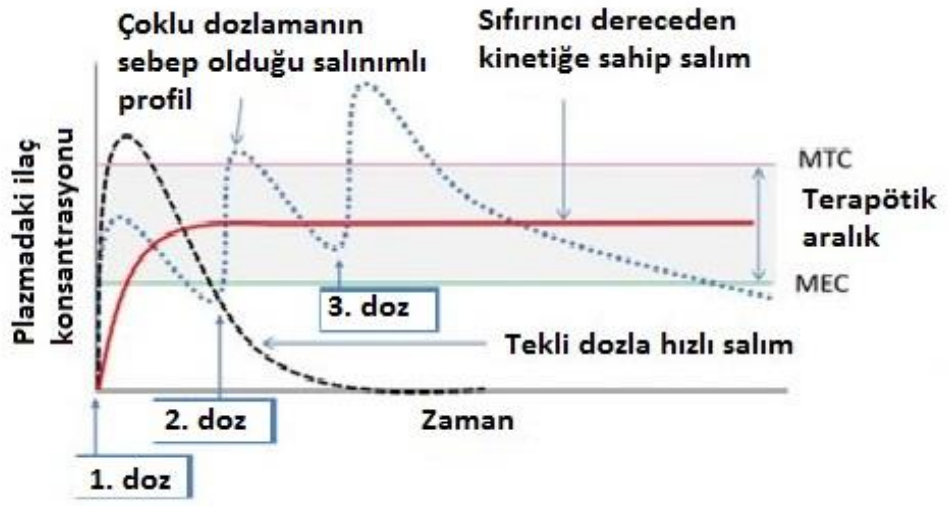
Kontrollü salım sistemleri, ilacın vücuda taşınım sonrasındaki hızını ifade eder. Aktif ajanı, kimyasal ve fiziksel özellikleri değiştirilmiş katı bir matris ile iletmek, ilaç taşınım hızını düzenleyebilir [4]. Yirminci yüzyıla, yeni ve oldukça güçlü terapötik ajanların

keşifleri damgasını vurdu. Bazıları başarıyla kliniklere tanıtıldı ve şu anda rutin olarak kullanılmaktadır. Çoğunluğu da ya düşük verim gösterdi ya da birçok yan etkiyi beraberinde getirdi. Bu istenmeyen durumun başlıca sebepleri yetersiz stabilite ve uygulanan bileşiklerin düşük biyoyararlanımıydı. Bilim dünyası şimdilerde ise, tüm çalışmalarını, bu gibi ajanların yan etkilerini azaltırken aktivitelerini kaybetmeden etki bölgesine taşınımı için yeni yollar bulmaya yönlendirmiş durumda [5]. Geçtiğimiz yıllarda, mikro/nano parçacıklar, miseller ve hidrojelleri içeren ilaç taşınım sistemleri üzerine geniş araştırmalar yapılmıştır. Geleneksel ilaç formulasyonlarıyla karşılaştırıldığında bu yeni salım sistemleri yüksek ilaç verimi, kontrol edilebilen ilaç salım hızı ya da uzun süreli salım periyotları gibi çeşitli avantajlar sağlamaktadır [6]. Akıllı ilaç salım araçları, ilaçların istenilen bölgelerde istenilen zamanlarda belli miktarda salınarak hastaların terapötik ihtiyacını karşılamak için kullanılabilir [7]. Kontrollü salım kavramı, genel olarak bioaktif bir molekülün bağlı durumdan serbestçe difüze olabildiği duruma geçişiyle biyolojik aktivitesinin gerçekleştiği salım olarak adlandırılır [8]. Maliyeti yüksek olan yeni ilaçlar ve biyoaktif bileşiklerin geliştirilmesinin yerine, çoğu farmasötik şirketleri, varolan terapötik ajanların kan akışına girdikleri hızı kontrol ederek doz aşımını ya da doz azlığını minimize ettikleri dahası bundan kaçındıkları kontrollü-uzatılmış salım teknolojilerini kullanmayı tercih ediyor [9].

İlaçların taşınımı tabletler, kapsüller, kremler, sıvılar, aerosoller, enjeksiyonlar gibi çeşitli şekillerde yapılabilmektedir. Geleneksel ilaç salım sistemleri, ilacın ani salımı veya salım hızındaki kontrolsüzlükle bilinmektedir. Terapötik olarak etkili plazma konsantrasyonlarına ulaşabilmek için günlük birkaç doza ihtiyaç duyulmakta, bu da plazmadaki ilaç seviyelerinde belirgin dalgalanmalara yol açmaktadır. Plazmadaki seviyelerin farklı dozaj şekillerine göre değişimleri Şekil 2.1'de ifade edilmiştir. Plazmadaki ilaç seviyelerinin dalgalanması sebebiyle, ilaç seviyesi minimum etkin konsantrasyonun (MEC) altına düşebileceği gibi minimum toksik konsantrasyon seviyesinin üzerine de çıkabilir (MTC)). İstenmeyen yan etkilerin veya hastaya faydalı olacak terapötik yararın oluşamamasının sebebi de plazmada oluşan bu dalgalanmalardır [10]. İlacın farmakokinetik özellikleri doz aralığı başta olmak üzere, uygulama biçimi, yükleme dozu, kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresi gibi bir dizi ölçütü belirler. Bu ölçütlerin ideal uygulamaya uygun hale getirilmesi için ilacın

farmasötik biçimi değiştirilerek uzatılmış, yavaşlatılmış gibi değiştirilmiş salınımlı formülasyonlar oluşturularak ilacın emildiği yerde serbestlenme paterninin farklılaştırılması sık başvurulan bir yöntemdir. Böylece ilacın daha seyrek aralıklarla uygulanması, tepe konsantrasyon arttırılmadan hızlı yükleme yapılması, kararlı durum konsantrasyonuna daha hızlı ulaşılması mümkün olur. Bunun klinik sonuçları; etkililiğin arttırılması, istenmeyen etkilerin azalması, farmakokinetik ölçütlerde dolayısıyla klinik etkide dalgalanmaların azaltılması, hasta uyuncunun artması ve tedavi maliyetinin azaltılması olabilir [11].

Uzatılmış ve kontrollü salım sistemleri, ilaç seviyelerindeki istenmeyen dalgalanmaları azaltabilir ve buna bağlı olarak ilacın terapötik etkisinin artırılmasıyla yan etkilerin önüne geçilebilir. Uzatılmış salım ve kontrollü salım farklı ilaç taşınım sistemleri olmalarına karşın sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılmaktadırlar. Uzatılmış salım dozaj formları, ilacın başlamasında ve farmakolojik hareketindeki gecikme pahasına ilaç salımını yavaşlatarak aktivite süresini uzatan sistemlerdir. Kontrollü ilaç salım sistemleri basitçe ilaç salımını geciktirmekten daha gelişmiş sistemlerdir ve belirlenen bir zaman aralığında belirli salım hızlarıyla ilacın salımının gerçekleşmesi için tasarlanırlar. Hedeflendirilmiş salım sistemleri de vücudun belirlenen bölgesine ilacın sağlanmasını kontrol ettiği için kontrollü salım sistemleri içerisinde yer almaktadır [10].



Şekil 2.1 Terapötik veya toksik seviyeleri ve ani salım ile kontrollü salım dozaj şekilleri [12]

Kontrollü salım sistemleri genel olarak fizikokimyasal, farmasötik ya da klinik yaklaşımlarına göre sınıflandırılmaktadır. Aynı zamanda salım mekanizmaları ve hazırlanış yöntemlerine göre de aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler:

• Monolitik gözenekli sistemler ve biyobozunur/biyoaşınır sistemler gibi difüzyon kontrollü sistemleri içeren fiziksel sistemler,

• İlaçların bağlanmasını sağlayan kimyasal sistemler,

• Gen terapisi gibi biyolojik sistemler [13].

2.1 İlaç Salım Sistemleri

İdeal bir ilaç tedavisinde, ilacın doğrudan hedef dokuya istenen süre ve konsantrasyonda etki etmesi istenirken diğer sistemler üzerine olan yan etkilerinin minimum olması amaçlanır [14].

Geleneksel uygulama yöntemleri ile vücuda alınan bir ilaç, biyolojik çevreyle etkileşimi sonucu (ilaç metabolizması) biyodönüşüm olaylar zinciri gerçekleşir. İlaç metabolizması oksidayon, hidroliz, indirgeme ve konjugasyon reaksiyonlarının ardından vücut dışına atılmasıyla son bulan karmaşık bir olaydır. Anatomik rotaya bağlı olarak ilaçlar, sistemik sirkülasyonda birçok organ ve dokudan geçip hatta absorbe olmaktadır. Bu organlarda enzimatik veya kimyasal bozunmaya da uğramaları sözkonusudur [15].

İlacın vücttaki etkinliğini artırıp, sistemik yan etkilerin en aza indirgenmesinin hedeflendiği ve sadece belirli bölgede daha yüksek verimlilikle terapötik etkide bulunması için tasarlanan kontrollü salım sistemleri de geleneksel uygulama yöntemlerine alternatif olan ilaç salım sistemlerindendir.

2.1.1 Konvansiyonel İlaç Salım Sistemleri

Her hastalık ve bozukluk durumu için uygun tedavi yöntemi ve ilacın sağlanması hastanın sağlığı için önem taşımaktadır. Bu amaçla konvansiyonel olarak iyi bilinen ve en çok kullanılan yöntemlerden bir veya birkaçına başvurulabilir. Bu uygulama yolları oral, damariçi, rektal, oküler ve topikal olmak üzere çeşitli şekillerdedir. Konvansiyonel ilaç uygulama şekillerinin en başında da oral yöntemler gelmektedir [16].

Konvansiyonel dozaj şekillerinin kısa hareketinin oluşturduğu yetersizlik, ilaç taşınımının geçici olmasıdır. Hastaya uyumunun zayıf olması ve ilaç konsantrasyonunda oluşan kaçınılmaz dalgalanmalar konvansiyonel sistemlerin yan etkileridir [17].

2.1.2 Salımı Modifiye Edilmiş İlaç Taşınım Sistemleri

Kısım 2.1.1'de bahsi geçen konvansiyonel ilaç sistemlerinin sakıncalarının üstesinden gelebilmek için geleneksel ilaç sistemlerinin geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. İlaç salımı üzerinde değişiklik yapılabilmesi için birçok teknik yararlanılmaktadır. Salımı modifiye edilmiş ilaç taşınım sistemlerini dört sınıfa ayırmak uygun olabilir. Bu kategoriler; geciktirilmiş salımlı, sürdürülür-uzatılmış salımlı, alan hedefli ve reseptör hedefli olarak gruplandırılabilir [17].

2.1.2.1 Geciktirilmiş salımlı sistemler

Bu sistemler tekrarlanan, bir veya birkaç ani salımlı ve aralıklı dozlamayla uygulanan ancak bu aşamalı durum tek bir dozaj formuna indiren sistemlerdir. Tekrarlayıcı etkisi olan tabletler ve kapsüllerle bariyer kaplamayla salım zamanlamasının başarıldığı kaplamalı tabletler geciktirilmiş salımlı sistemlerin örneklerini oluşturmaktadırlar [16].

2.1.2.2 Sürdürülür salımlı sistemler

Sürdürülebilir salımlı dozaj formu 'her hangi bir ilacın ya da dozaj formunun ilacın terapötik aktivitesini uzatan modifikasyonu' olarak tanımlanmaktadır [18]. Bu taşınım sisteminin geniş zaman aralığında ilacın plasmadaki konsantrasyonunun minimum toksik seviyenin altına inmemesi ve minimum etkili konsantrasyon değerini de aşmaması sebebiyle akut ve kronik rahatsızlıkların tedavisinde kullanımı artmıştır. Tek doz uygulama sonrasında geniş zaman aralığında salımın devam ettiği ve terapötik etki süresinin uzatılması amacıyla tasarlanan sistemleri ifade eden çeşitli kavramlar vardır. Bu gibi sistemler sürdürülür salımlı, sürürülür aktiviteli, uzatılmış kontrollü salım, zamanlanmış salım olarak ifade edilmektedir [16].

2.1.2.3 Alan hedefli salım sistemleri

Alan-özellikli ve reseptör hedeflendirme ilacın direkt olarak belli biyolojik bölgeye hedeflendirilmesidir. Alan-hedefli salım durumunda, hedef hastalıklı organ ya da dokunun kendisi olabileceği gibi hastalıklı bölgeye komşu hücreler de olabilir [19].

2.1.2.4 Reseptör hedefli salım sistemleri

Reseptör hedefli salım sistemlerinde ise hedef, ilacın bulunduğu organ veya dokudaki belirli bir reseptördür. Alan-hedefli ve reseptör hedefli salımların ikisinde de ilaç taşınımının uzaysal yaklaşımı avantajlıdır ve ikisi de kontrollü ilaç salım sistemlerinde değerlendirilmektedir [20].

2.2 Kontrollü İlaç Salım Mekanizmaları ve Matematiksel Modelleme

Aktif ajanların kontrollü salım sistemlerinden salınabilecekleri temelde üç mekanizma bulunmaktadır: difüzyon, bozunma ve difüzyonu takip eden şişme. Sözkonusu salım sisteminde bu mekanizmalardan biri ya da birden fazlası gerçekleşebilir. Taşınım sistemine ve farmasötik kullanıma bağlı olarak, farklı salım mekanizmaları uygulanmaktadır [13].

Salım kinetiklerini kontrol etmedeki temel amaçlardan biri kandaki ilaç seviyesini minimum etkili konsantrasyon ile minimum toksik konsantrasyon arasında terapötik alanda tutmayı sağlamaktır [12].

2.2.1 Difüzyon kontrollü salım

Difüzyon kontrollü sistemlerde etken maddenin spesifik salım hız profili önceden programlanmıştır [21]. Bu sistemlerde ilaç salımı suda çözünmeyen polimerden difüzyon yolu ile sağlanmaktadır. Difüzyon polimer matriksin gözeneklerinde ve polimer zincirleri arasındaki geçişlerde olmaktadır [22].

Şekil 2.2a'da difüzyon kontrollü sistemlerden polimerik membran ile çevrili olan çekirdekten ilacın dağıldığı veya çözündüğü kapsül tipindeki rezarvuar sistem gösterilmektedir. Membrandan difüze olan ilacın itici kuvveti konsantrasyon farkıdır.

Burada ilaç önce çekirdekte çözünür, daha sonra membrandan difüzyonu gerçekleşir [12].

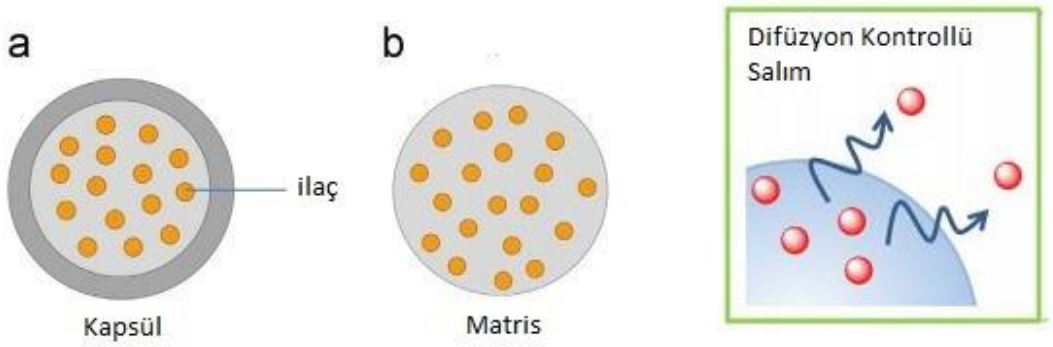
Rezervuar yani ilacın taşındığı depo bölümünün doygun halde bulunması, membrandaki ilacın sabit bir konsantrasyon da kalmasını sağlamaktadır. Bu şekilde, ilaç akış hızı sabit tutulur ve sıfırıncı dereceden salım gerçekleştirilir. Sıfırıncı dereceden salım kinetiğine sahip olması farmasötik açıdan bu sistemlerin en büyük avantajıdır [23], [24].

Membrandan ilaç salım sistemleri bazı dezavantajlara sahiptir. Bunlardan ilki, etken maddenin membran yüzeyinde biriktiği zaman uzaklaştırılmasının çok yavaş olmasıdır. Bu durum membran yüzeyindeki konsantrasyonun zamanla artmasına neden olmaktadır. Sudaki çözünürlüğü düşük olan etken maddeler, membran yüzeyindeki konsantrasyonlarının doygunluk konsantrasyonuna ulaşması ile difüzyonu durdurmaktadırlar. Difüzyon işleminin durması ile salım, çözünme ortamının membran yüzeyinde biriken maddeleri uzaklaştırma hız kontrolü ile sağlanmaktadır. Ek olarak, doygunluk konsantrasyonuna ulaşan membrandan etken maddenin hızla çözünme ortamına geçmesi bir diğer problemdir. Gerçekleşen bu olaya ise, ani ilaç salımı denilmektedir. Ani salım çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunlar; etken maddenin membran içindeki konsantrasyon artışına, membrandaki birikme süresine ve membran kalınlığıdır [21].

Etken madde polimer matriks içerisinde homojen olarak dağıtılmış veya çözündürülmüş ise bu sistemlere matriksten salım sistemleri denilmektedir [7], [25]. Şekil 2.2b'de gösterilen matris tipindeki salım sistemlerinde, polimer matristen dağılan ilaç molekülleri de difüzyon kontrollü salım profiline sahiptir. Matris tipindeki sistemlerde difüzyon bariyeri olarak membran olmadığı için bu sistemler genelde yüksek başlangıç salımları takip eden taşıyıcının içerisinde konumlanmış ilaç molekülleri için artan difüzyon mesafesiyle birlikte azalan bir salım hızı gösterirler [12].

Matriks (monolit) cihazı, rezervuar cihazından daha yüksek başlangıç salım hızı vermekte ve hemen hemen sabit bir hızda salım yapabilmektedir. Monolitik dağılım cihazı, hız sınırlayıcı polimer matrikste dağılmış katı ilaç içerirken; monolitik çözelti cihazı, polimer içerisinde ilaç çözeltisi içermektedir [22].

Şekil 2.2'de difüzyon kontrollü salımın şematik gösterimi de yer almaktadır. Matriks maddesi hidrofilik, mumsu veya inert yapıda olması gibi kimyasal özelliklere sahip olmalıdır. Bu sistemde etkin madde kristal yüzeyden tekdüze matriksin içine geçer ve buradan difüze edilir. Matriksi çevreleyen sıvı, porlardan ve granüller arası boşluklardan geçerek, matriksteki ilacı çözer. Çözünen ilaç difüzyonla dışarı çıkar [26].



Şekil 2.2 Difüzyon kontrollü salım ve a) kapsül tipi sistemler b)matris tipi sistemlerin şematik gösterimi [12]

Matris cihazlar yüzeyden ani bir salım davranışı göstermektedir. Derindeki bütün ilacın yüzeye difüze olması gerekmektedir. Ancak, zaman ile ilaçtaki salım hızı azalmaktadır. Bu azalma mesafe ve zaman arasındaki karesel ilişkinin önem kazanmasına neden olmaktadır. Bu etki düzlemsel bütünlük olarak ortaya çıkmaktadır. Silindirik veya küresel gibi daha önemli yapılarda, yüzeyden uzaklaştıkta ilaç miktarında azalma söz konusu olmaktadır. Bu geometrik faktör büyük ölçüde kama, koni ve küre kaplanması ile sıfırıncı dereceden salım yapılmasını sağlayabilir, ancak bu tür sistemlerin üretilmesi kolay değildir [23].

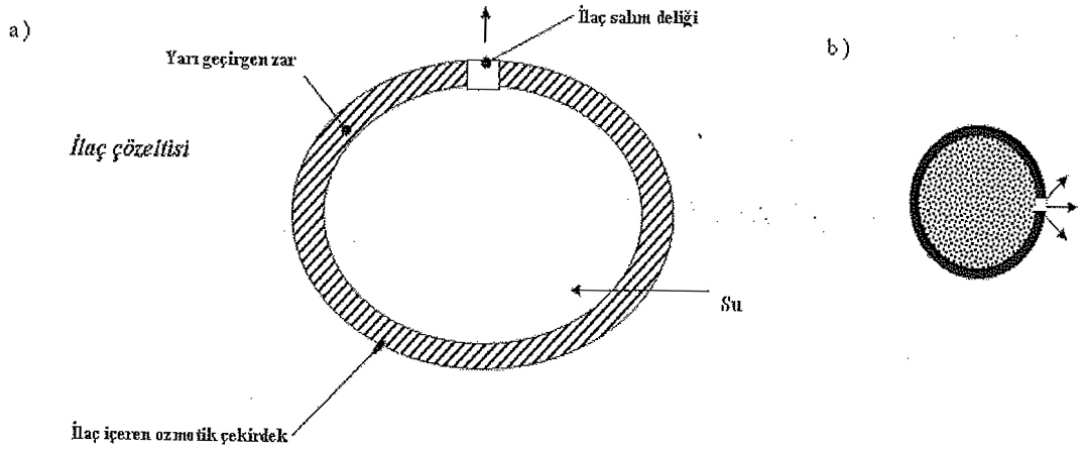
2.2.2 Çözücü kontrollü salım

İlaç taşıyıcının içine çözücü taşınımı, taşıyıcıdan gerçekleşen ilaç salım davranışını etkileyebilir. Çözücü kontrollü sistemler, şişme kontrollü sistemler ve ozmotik kontrollü sistemler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır [17].

Ozmotik kontrollü salım yarı geçirgen polimerik membranla kaplı bir taşıyıcıda, taşıyıcının dışında düşük ilaç konsantrasyonun bulunduğu su akışının yüksek ilaç konsantrasyonunun olduğu ilaç yüklü çekirdeğe doğru su akışıyla gerçekleşir. Membrandan sabit miktarda konsantrasyon geçişi olduğu sürece bu mekanizma

sıfırıncı dereceden salım profili sergiler [12]. Ozmotik cihazda; ilaç, lazerle açılmış bir delikten dışarıya pompalanır. Sistemi çevreleyen yarı-geçirgen zar suyun içeri girişine izin verir, ancak ilacın dışarı çıkmasını engeller. Su, ilacın yarattığı ozmoz nedeniyle sisteme taşınır ve sistem içerisindeki hacim artışının oluşturduğu basınç ilacı dışarı pompalar [28].

Şu ana kadar piyasaya sürülmüş iki tip ozmotik cihaz mevcuttur. Bunlardan ilki Osmet olarak bilinen, yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda ve 0,6 cm çapında bir kapsül şeklinde olup, hayvan dokusuna yerleştirilerek, seçilen bir ilacı kontrollü hızlarda salar. Oros olarak adlandırılan ikinci tip cihaz ise ağızdan kullanımlar için düşünülmüştür. Şematik gösterimi Şekil 2.3a'da yer almaktadır. Cihaz, ilacı bir tablet içerisine sıkıştırıp, yarı-geçirgen bir zarla kaplayarak ve lazerle bir çıkış deliği açarak hazırlanmıştır [29].

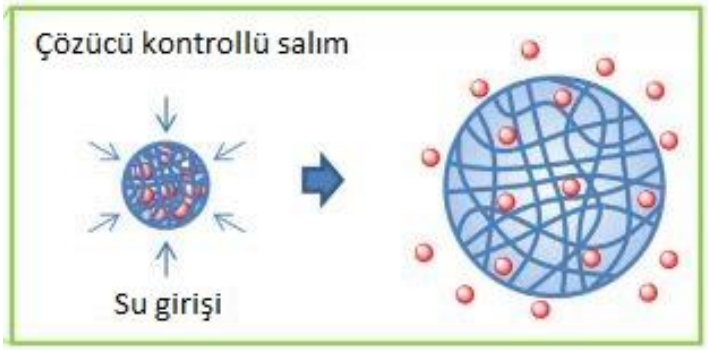


Şekil 2.3 a) Oros'un şematik görünümü b) Lazerle açılmış bir delikten ilacın dışarı verildiği ozmotik sistem [28].

Vücut sıvısı içeren suyun sistemem difüze olduğu bir sulu çözeltide camsı hidrofilik polimerik sistemler yer aldığı zaman ise bu su alımı polimerik parçacıkların şişmesini takip eden ilaç salımıyla sonuçlar, böyle sistemler de şişme-kontrollü sistemlerdir [12]. Şişebilen cihazlarda ilaç, kuru haldeyken camsı görünüme sahip, hidrofilik bir polimer içerisinde dağıtılır. Camsı kalıptan ilaç moleküllerinin difüzyonu son derece yavaş olduğu için salım gerçekleşmez. Ancak, böyle bir sistem sulu ortama yerleştirildiğinde, su matrisi şişirir ve böylelikle ilaç kolaylıkla polimerden dışarı atılır [28].

Çözücü kontrollü salımın şematik gösterimine Şekil 2.4'te yer verilmiştir. Bu sistemlerde suyun difüzyon hızı ve polimerlerin zincir reaksiyon hızları ilaç salım hızını

belirlemektedir. Şişme kontrollü sistemler, gözenek boyutunun ilaç salım davranışında önemli rol oynadığı hidrojeller gibi üç boyutlu çapraz bağlı ağ yapılarındaki polimerik malzemelerden oluşur [12].

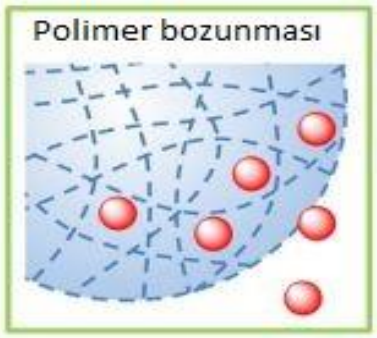


Şekil 2.4 Çözücü kontrollü salım sisteminin şematik gösterimi [12]

2.2.3 Bozunma kontrollü salım

Biyolojik olarak bozunabilen sistemler, vücutta küçük parçalar halinde bozunarak ilacı kontrollü bir biçimde salabilen polimerlerden oluşmaktadır [10]. Bu sistemlerde polimerler taşıyıcı olarak kullanılmaktadır ve membran veya matriks sistemlere benzemektedirler. Vücut içerisinde bozunarak zararsız, küçük moleküllere dönüşebilen polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı "biyobozunan sistemler", rezervuar ya da monolitik sistemlere benzer olarak tasarlanabilirler; en büyük fark ilacı çevreleyen zarın ya da ilacın dağıldığı kalıbın biyobozunur olmasıdır [29].

İlaç salımı gerçekleşirken ilaç ile polimer arasındaki kararsız bağın yüzey alanı veya yüzey aktifliği sabit tuttulduğu zaman sıfırıncı dereceden salıma ulaşılmaktadır [10]. Ayrıca biyobozunur polimerler, biyolojik olarak kabul edilebilir moleküllere ayrışabilmektedir. Böylelikle, metabolize olup vücuttan atılabilmektedir [30]. Taşıyıcı olarak vücuda enjekte edildiğinde, cerrahi müdahaleye gerek duyulmamasına olanak sağlamaktadır [29], [31]. Ancak parçalanma ürünlerinin de tolere edilebilecek düzeyde yan etki oluşturması gerekmektedir. Çünkü biyobozunma birçok faktörden etkilenmektedir. İstenen ve istenmeyen parçalanma ürünlerin bozunmaya etkisi olup olmadığı test edilmelidir. Şekil 2.5'te biyobozunan sistemlerde ilaç salımı şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 2.5 Bozunma kontrollü salımın şematik gösterimi [12]

Polimerlerin bozunması 3 adımda olmaktadır: hidratasyon, dayanım kaybı ve kütle kaybıdır. Polimerlerin hidratasyonu polimerin hidrofilik özelliğine bağlıdır. Hidratasyon ile ikincil ve üçüncül yapıların kararlı van der Waals ve hidrojen bağları ayrılmaktadır. Polimer zincirleri arasındaki etkileşim güçlü ise suda çözünmez. Hidratasyon sırasında ve sonrasında, polimer zincirleri suda çözülebilebilir veya kimyasal veya enzim katalizörleri ile hidroliz olarak polimer omurgası ayrılabilmektedir. Bu da polimer yapısının güç kaybetmesine neden olmaktadır. Polimer zincirlerindeki ayrılmalar arttıkça kütle kaybı da artmaktadır. Sonuç olarak, düşük molekül ağırlıklı bozunma ürünlerinin oluşmasına ve vücut sıvısında çözünüp vücuttan atılmasına olanak sağlamaktadır [32].

Biyobozunur sistemlerde, polimerlerin aşınma hızı ilaç salım kinetiğini belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Bozunma hız polimerlerin molekül ağırlıklarına, uç gruplarına, monomer bileşimine ve kristalliğine bağlıdır [33]. Bu sistemlerde polimerin aşınmasının sebebi hidrolitik veya enzimatik olarak kararsız bağların var olmasıdır. Polimer matriks aşınmaya uğrarken, ilaç salınmaktadır. Aşınma, yüzey aşınması veya kütlesel aşınma şeklinde gerçekleşmektedir [22]. Şekil 2.6' da biyobozunur mikrokürenin kütlesel aşınması ile ilaç salımı gösterilmiştir [31].

Biyobozunur polimerik sistemler, uzun süreli yan etkilere sebep olmadan bileşiklerine ayrılarak vücuttan uzaklaşabildikleri için tercih edilebilir sistemlerdir. İlaç polimer konjuge çiftlerinden ilaç salımı, ilaç ve polimer arasındaki hidrolitik ya da enzimatik bağların ayrılmasıyla gerçekleşir. Bu ayrılmanın hızı, ilaç salım kinetiklerini kontrol etmektedir. Enzimatik olarak ayrılabilen ilaç-polimer konjuge çiftleri, gerekli enzim

hedef dokuda yoğun olarak yer alıyorsa hedeflendirilmiş ilaç salımı için kullanılabilmektedir [12].



Şekil 2.6 Biyobozunur mikrokürenin kütlesel aşınması ile ilaç salımı [34]

2.2.4 Uyaran kontrollü salım

İdeal ilaç taşınım sistemlerin de ilaçlar isteği karşılayabilmelidir. Bu amaç ile araştırmacılar, karşılık verebilen ilaç taşıma sistemlerinde dışarıdan veya içeriden sistemi uyararak kontrol altına almayı incelemişlerdir. Sıklıkla bu uyarmalar, aktif bileşiğin salım kontrolünü, polimer bozulması veya şişmesi ile sağlamaktadır [35]. Uyaran kontrollü sistemlerdeki salımın şematik olarak ifadesi Şekil 2.7'de yer almaktadır.

Ayarlanabilen sistemler, dışarıdan ayarlanan ve kendi kendine ayarlanabilen sistemler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mekanik pompalar dışarıdan ayarlanan sistemlerin en gelişmiş olanlarıdır. Bu pompalar rezervuar bir sistemden (depodan) bir sonda yardımıyla ilacı vücuda dağıtırlar. Pompalar vücut dışında taşınabilir ya da vücudun uygun bir bölgesine yerleştirilebilir. Şeker hastalarında, kandaki glikoz seviyesine göre insülin salımını kontrol eden sistemler en önemli uygulamalarıdır. Dışarıdan ayarlama, manyetik alan ya da ultrason ile de yapılabilir. Polimer matris içerisine ilacın yanısıra küçük manyetik küreler yerleştirilerek hazırlanan sisteme dışarıdan manyetik alan uygulandığında ilaç difüzyonla salınır. Ultrason, biyobozunabilir polimerlere uygulanmış, bozunma hızının ve ilaç salımının belirgin bir biçimde arttığı görülmüştür [28].



Şekil 2.7 Uyaran kontrollü sistemlerdeki salımın şematik gösterimi [12]

Kendi kendine ayarlanabilen sistemlerse substrat-duyarlı ya da çevre-duyarlı olarak tasarlanabilirler. Substrat-duyarlı sistemler, belirli bir dış moleküle karşı cevap olarak bir ilacın salımını başlatabilen salım sistemleridir. Bu sistemin bir örneği uyuşturucu bağımlılığının tedavisi için geliştirilmiştir ve normalde ilaç salmayan, ancak morfine maruz kaldığında bir narkotik madde olan naltrexone' u salan, vücuda yerleştirilebilen bir sistemdir. Çevre-duyarlı sistemler, sıcaklık, pH gibi dış ortam koşulları değiştirildiğinde cevap olarak ilaç salımını gerçekleştirirler. Sistem tasarımı akıllı polimerler olarak adlandırılan polimerlerin kullanımını gerektirir. Poli(N-izopropil akrilamit) bazlı sıcaklık-duyarlı polimerler sentezlenerek ilaç salım sistemlerindeki kullanılabilirlikleri araştırılmış, sıcaklığın tersinir olarak değiştirilmesiyle salım hızlarının ayarlanabileceği gösterilmiştir. Mideye zarar veren ilaçların bağırsakta salınması amacıyla pH'a duyarlı polimerler kullanılmaktadır. Bu polimerler midenin pH ortamında büzüşür ve bağırsak pH'ında şişerek ilacın salımını gerçekleştirirler. Bunun tersi durum, ağızda kötü tat bırakan ilaçlar için uygulanmaktadır. Ağız ortamının pH derecesinde büzüşen jeller, mide ortamına geçtiklerinde şişerek ilaç salımını gerçekleştirirler[36].

2.2.5 İlaç salım sistemlerinde difüzyon

Difüzyon, rastgele moleküler hareketin oluşturduğu, bir ortamdan diğer ortama geçiş hareketidir. Gazlar ve sıvılardaki difüzyon teorilerle başarılı bir şekilde öngörülebildiği halde; katı haldeki bir madde için difüzyon hesaplanmasında teorik modellerle zorluklar yaşanmaktadır. Polimerdeki difüzyon hızları sıvı ve katı arasında olmalıdır. Hız, polimer konsantrasyonuna ve polimer şişme derecesine doğrudan bağlıdır. Bunun

sonucunda, polimer sistemlerdeki küçük ve büyük moleküllerin difüzyon kontrolünün anlaşılması zordur [34].

Fick tarafından difüzyon için ilk matematiksel yaklaşım verilmiştir. Eşitlik 2.1, tek boyut içindir.

$$J = -A\,j = -AD\frac{\partial c}{\partial z} \tag{2.1}$$

Burada; "J" akı, "j" birim alandaki akı, "A" difüzyonun gerçekleştiği alan, "D" difüzyon sabit, "C" konsnatrasyon, "z" uzaklık ve " " z eksenindeki konsantrasyon gradyanıdır. Eşitlik 2.1 Fick'in birinci yasası olarak da bilinmektedir. Birim alanın ve taşınımın olmadığı difüzyon durumunda, Eşitlik 2.1, Eşitlik 2.2 olarak yazılmaktadır [34].

$$J = -D\frac{\partial c}{\partial z} \tag{2.2}$$

Eşitlik 2.2 polimerik sistemlerin çeşitli difüzyon modellemesi için başlangıç noktasıdır. Polimerdeki çözelti difüzyonu farklı davranışlar göstermektedir. Çözeltideki difüzyon polimer ağının fiziksel özelliklerine ve polimer ile çözelti arasındaki etkileşimlere bağlıdır. Alfrey ve vd. çözelti difüzyon hızını ve polimerin serbest hale gelmesinin sınıflandırılmasını, Fick yasasına uygun (Durum I) ve Fick yasasına uymayan (Durum II ve anomali) difüzyon olarak önermiştir [34].

Fick Yasasına Uygun Difüzyon

Sıcaklığın polimerin camsı geçiş sıcaklığından (T_g) çok yukarıda olması durumunda, Fick yasasına uygun difüzyon (Durum I) gözlenmektedir. Polimer jel durumunda iken polimer zincirlerinin hareketi çok fazladır ve bu hareket çözeltinin polimer zincirlerine girişini kolaylaştırmaktır. Bu yüzden, Fick yasasına uygun difüzyon, çözelti difüzyon hızının (R_{diff}), polimerin serbest kalma hızına (R_{relax}) göre daha yavaş olması durumunda tanımlanmaktadır ($R_{diff} << R_{relax}$) [34].

Fick Yasasına Uymayan Difüzyon

Fick tipi olmayan difüzyon prosesi, camsı polimerde görülmektedir. Örneğin, çalışma sıcaklığı Tg'nin altında ise, polimer zincirleri yeteri kadar hareketli olmadığı için çözücünün polimer içine aniden girişine engel oluşturmuştur. İki çeşit Fick yasasına

uymayan difüzyon sistemi tanımlanmıştır. Bunlar, durum II difizyonu ve normal olmayan difüzyondur. Durum II difüzyonunda, çözelti difüzyon hızı polimerin serbest hale gelmesine (polymer relaxation) göre çok hızlıdır ($R_{dif} >> R_{relax}$). Normal olmayan taşınım difüzyonunda, çözelti difüzyon hızı ve polimer serbest kalması büyüklük olarak neredeyse aynı değerdedir ($R_{diff} \sim Rr_{elax}$) [34].

Fick yasasına uygun ve durum II difüzyonları, taşınım proseslerini sınırlayan durumlar olarak nitelendirilmektedir. Normal olmayan difüzyon ise bu iki durum arasında bulunmaktadır [34].

2.2.6 İlaç salım mekanizmalarının matematiksel modellemeleri

Salım profili tanımlayan model bağımlı metotlar farklı matematiksel fonksiyonları temel almaktadır. Uygun fonksiyon seçildikten sonra, salım profillerinin belirlemeleri seçilen modelin parametrelerine göre yapılır. Bu tip matematiksel modelleme yaklaşımları içerisinde sıfırıncı derece (zero order), birinci derece (first order), Higuchi, Hixson-Crowell, Korsmeyer-Peppas, Baker-Lonsdale, Weibull, Hopfenberg, Gompertz ve regresyon modelleri gibi çeşitli yaklaşımlar yer almaktadır [37].

Sıfırıncı derece (Zero-Order) modeli

$$M_t = M_0 + K_0 t \qquad (2.3)$$

Eşitlik (2.3)'te M_t, t anındaki çözünen ilaç miktarı; M_0, başlangıçtaki ilaç miktarı; K_0, sıfırıncı dereceden hız sabiti olmak üzere elde edilen veriler ile kümülatif salım-zaman grafiği çizilir [38].

Birinci derece (First-Order) modeli

$$\ln M_t = \ln M_0 + K_1 t \qquad (2.4)$$

Bu model için geliştrilen Eşitlik (2.4)'te M_t, t anındaki çözünen ilaç miktarı; M_0, başlangıçtaki ilaç miktarı; K_1, birinci dereceden hız sabiti olmak üzere elde edilen veriler ile logaritmik olarak salınmamış ilaç miktarı-zaman grafiği çizilir [38]. Bu model, gözenekli matrislerdeki suda çözünür ilaç içeren farmasötik dozajların ilaç salımını tanımlamada kullanılabilmektedir [37].

Higuchi modeli

$M_t = K_H\sqrt{t}$ (2.5)

Bu model için geliştrilen Eşitlik (2.5)'te M_t, t anındaki çözünen ilaç miktarı; K_H, Higuchi hız sabiti olmak üzere elde edilen veriler ile kümülatif ilaç miktarı-zamanın karekökü grafiği çizilir [38]. Bu model, suda çözünür ilaçlarla oluşturulan matris sistemler dahil olmak üzere çeşitli modifiye edilmiş sistemler için kullanılabilmektedir [37].

Korsmeyer-Peppas modeli

$M_t/M\infty = K_K t^n$ (2.6)

Eşitlik (2.6)'da ise Mt/M∞, ilaç salım oranını; t, salım zamanını; K_K, hız sabitini; n, ilaç salım mekanizmasının difüzyonel salım üssünü belirtmektedir [38].

Çizelge 2.1 Farklı geometrilerdeki polimerik kontrollü salım sistemlerinde ilaç salım mekanizmaları ve difüzyonel salım üsleri [37], [39]

Difüzyonel salım üssü (n)			İlaç taşınım mekanizması
İnce film	Silindir	Küre	
0.5	0.44	0.42	Fickian difüzyon
0.5<n<1.0	0.44<n<0.89	0.42<n<0.85	Anomali taşınım
1.0	0.89	0.85	Durum II taşınım
1.0<	0.89<	0.85<	Süper Durum II

Silindirik tabletler için, 0.45 ≤ n değerleri Fickian difüzyon mekanizmasını; 0.45 < n < 0.89 arasındaki değerler Fickian-olmayan taşınımı; n = 0.89 ise Durum II (çözülme) taşınımını; eğer n > 0.89 değerleri mevcut ise bu da Süper Durum II taşınımı ifade etmektedir. n değerlerini belirleyebilmek için sadece Mt / M∞ < 0.6 olduğu veriler kullanılabilmektedir. Kümülatif salım verilerinin logaritmik değerlerine karşılık zamanın logaritmik değerleri çizilerek parametrelere ulaşılır [37].

2.3 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları

Önümüzdeki yıllarda mevcut trend hızlanarak sürecek ve ilaçları daha etkili şekilde kullanmaya olanak verecek farmasötik formların (kontrollü salan tablet ve kapsüller başta olmak üzere) geliştirilmesi ve üzerinde halen yoğun araştırma yapılan "yönlendirilmiş ilaçların" uygulamaya girmesi artacaktır [40].

Kontrollü salım sistemlerinin tıp alanında uygulanmasında sağlanan başlıca yararlar:

• İlacın plazma düzeyinin belirlenen sürede istenilen değerde tutulabilmesi

• Sık olmayan aralarla ilaç alınması nedeniyle ilaca uyunçun artması

• Sisteme yüklenen total ilaç miktarının alışılagelmiş dozaj şekilerine göre daha az olması

• İlacın toksik ve yan etkilerinin ortadan kaldırılabilmesi veya azaltılması

• In vivo yarılanma ömrü kısa olan ilaçların parçalanmasının önlenebilmesi ve yarılanma ömrünün uzaması

• Hastaya, hasta yakınlarına ve bakıcılara kolaylık sağlanması ve özellikle tıbbi kontrolün tam sağlanamadığı az gelişmiş bölgelerde ilaç kullanımının daha kolay denetlenebilmesi

• Kontrollü salım sistemlerinin istenen bölge, organ, dokuya hedeflendirilebilmesidir. Etkin madde, tedavisi istenen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye gönderilebilmektedir. Bugün henüz hedeflemede istenilen noktaya gelinememiş olsa da başarılı sonuçlar alınmıştır.

• Tedavi verimliliğin geliştirilmesi, optimize dilmiş terapi ve daha uniform kan konsantrasyonu kontrollü salım sistemlerinin sağladığı faydalardır [17], [28], [40] .

Bu sistemler içinde verilen ilaçların tedavi etkinliği ve güvenirliği artmaktadır. Bütün bu yararlarına rağmen kontrollü salım sistemlerinin henüz aşılamamış bazı sorunları da vardır. Bu sorunların başlıcaları;

•Kontrollü salım sistemlerinin birçoğunun yapı taşı polimerlerdir ve ilaç salım hız ve süreleri polimerlerle ayarlanır, amacına ve ilacın özelliklerine göre bir veya birkaç polimer kullanılarak sistem hazırlanır. Her ne kadar sistemler hazırlanmadan önce polimerlerle ilgili gerekli kontroller yapılsa da bazen polimerlerin kendisinin veya parçalanan ürünün toksik etki veya biyolojik uyuşmazlık göstermesi gibi sorun çıkarma olasılıkları,

• Sistem kullanıldıktan sonra ilaç salımının istenilen anda durdurulamaması

• Üretimde, saklamada, dağıtım sürecinde oluşabilecek fiziksel değişikliklerde (örneğin kılcal çatlaklar vb.) sistemin güvenirliğinin zayıflaması

• Kullanılan polimerlerin veya sistemin ilacın maliyetini aşırı arttırması

• Her ilacın bu sistemle hazırlanmasının mümkün olmaması ve her ilaca uygulanabilecek tek bir teknolojinin var olmayışı

• Konvansiyonel dozaj formlarıyla karşılaştırıldıklarında azalmış olan sistemik yararlanım kontrollü salım sistemlerinin sorunlarında yer almaktadır [17], [28], [40].

Ayrıca bu sistemlerin bazılarında maliyet alışılagelmiş dozaj şekillerinden daha fazla olabilmektedir. Ancak iyi tasarlanmış kontrollü salım sistemleri, maliyet-etki ilişkisi yönünden değerlendirildiğinde, genel sağlık harcamalarının düşmesine neden oldukları için, tercih edilmektedir [40].

2.4 Kontrollü İlaç Salım Sistemleri Üzerine Yürütülen Çalışmalar

Son yıllarda önemi artan bir alan olan kontrollü salım sistemleri alanında yapılan farklı çalışmalar bulunmakta ve sayıları her geçen gün artmaktadır. İlacın vücuttaki etkinliğinin artırılması ve daha verimli hale getirilmesiyle birlikte biyomalzemelerle yan etkileri azaltılma amaçlarının ön planda olduğu bu sistemlerle ilgili yapılan araştırmaları takiben gerçekleştirilen klinik çalışmaları umut vericidir. Bu kısımda kontrollü ilaç salımında yapılan güncel çalışmalardan örneklere yer verilmiştir.

Grund vd. [41], direk basımlı ve suda çözünmeyen matrislerden ilaç salımını etkileyen anahtar polimer özelliklerini belirlemek amacıyla yürüttükleri çalışmada, sıklıkla kullanılan polimerler olan Kollidon1 SR, Eudragit1 RS ve etil selüloz ile formulüze ettikleri tabletleri kuru ve yaş durumlardaki özelliklerine göre karşılaştırma yaparak karakterize etmişlerdir. Kuru durumda tüm polimerlerin sızma eşiği hacimce %65 olarak bulmuşlar ve polimer uygunluğunu etkileyen ana parametreleri, yüzey özellikleri ve polimer elastisini ve tanecik boyutuna göre bağlanmayı etkileyen camsı geçiş sıcaklığı olarak belirlemişlerdir. Kuru durumda gözlemlenen önemli özellikler aynı zamanda matris karakteristiklerini ve yaş durumdaki ilaç salımını da yönetmekte olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Düşük camsı geçiş sıcaklığının sızma eşiğini, tanecik boyutunu ve tortoziteyi düşürürken, geçirgenliği ve ısı/nem uygulamalarına karşı duyarlılığı artırtırdığını gözlemlemişlerdir. Bu yüzden yüksek camsı geçiş sıcaklığına sahip polimerin (etil selüloz) faydası yüksek geçirgenlik ve yüksek kararlılık olmuştur. Ancak, Kollidon1 SR durumunda PVP tarafından yüksek geçirgenliğin etkisiz olduğu gibi, matris bütünlüğü ile aynı sırada (Eudragit1 RS < etil selüloz < Kollidon1 SR) salım gecikmesi gözlemlenmiştir. Bu yüzden, kontrollü salım matris sistemleri formulasyonunda ve polimer tasarımında camsı geçiş sıcaklığı ve polimer kompozisyonunun göz önüne alınması gerekmektedir sonucuna ulaşmışlardır [41].

Goyanes vd. [42], gerçekleştirdikleri çalışmada geleneksel yöntemlerle üretilmesi zor olan farklı geometrilerdeki tabletlerin üretimine getirdikleri sıcak eriyik ekztrüzyon yöntemi ve 3D yazım teknolojisinin (3DP) birlikte kullanılması bakış açısının uygunluğunu araştırmayı amaçlamışlardır. Erimiş birikim modelleme 3DP kullanımına uygun karakteristiklere sahip yaklaşık % 4 parasetamol yüklü polivinilalkol lifleri elde etmek için filament ekstruder kullanmışlardır. Küp, piramit, silindir, küre ve simit şekilli olmak üzere beş farklı geometride 3 boyutlu tabletler basılmıştır. Yazım işlemi ilacın stabilitesini etkilememiştir. Tabletlerden ilaç salımı yüzey alanına bağlı gerçekleşmemiş, onun yerine geometrik şeklin ilaç salımındaki etkisini azaltan hacmin yüzey alanına oranı olarak bulunmuştur. İlaç salımı, erozyon mekanizmasının kontrolünde gerçekleşmiştir. Bu çalışma, toz sıkıştırma üretimiyle yarışabilecek farklı geometrilerde üretilecek 3D yazılmış tabletlerin potansiyelini göstermiştir [42].

Anderson vd. [43], farmasötik endüstride kontrollü salım sistemlerinden enterik kaplamada sıkça kullanılan ancak şimdiye kadar özelliklerinin elektrokimyasal cihazlarla keşfedilmemiş olduğu selüloz asetat ftalat filmleriyle çalışmışlardır. Kontrollü elektrolizden yararlanan yeni yaklaşımlarında koruyucu filmlerin aday ilaçların salımına olanak sağladığı bir cihaz geliştirilmesini araştırmışlardır. Baloncuklar oluşumu ve bölgesel pH değişimi göz önüne alındığında önceki filmin hızlıca ortadan kaldırılmasını sağladığı ve reaktifin salımını başlattığı görülmüştür [43].

Li ve vd. [44], sudaki çözünürlüğü çok yüksek olan ilaçlar için değişi formulasyonlu kitosansodyum alginat (CSeSA) matrisli uzatılmış salımlı tabletlerin uygunluğunu araştırdıkları çalışmalarında model ilaç olarak trimetazidin hidroklorür (TH) kullanmışlardır. CSeSA matrisli tabletlerden in vitro ilaç salımında; çözünme ortamının etkisi, CSeSA miktarı, CS:SA oranı, SA türü, seyrelticilerin çeşidi ve miktarı araştırılmıştır. İlaç salım kinetikleri ve salım mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır. In vitro salım deneyleri sentetik mide sıvısını takiben sentetik bağırsak sıvısında gerçekleştirilmiştir. CSeSA miktarının artışıyla ilaç salım hızı azalmıştır. CS:SA oranı ilaç salımına çok az etki etmiştir ve SA çeşidinin de ilaç salımına hiçbir etkisi görülmemiştir. Diğer yandan suda çözünür seyrelticilerin fazla miktarda olması ilaç salım profillerini modifiye edebilir olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Ana salım mekanizmasının Fickian olmasıyla ilsaç salım kinetiklerinin en iyi Higuchi denklemine uyduklarını belirlemişlerdir. Bu çalışma formulasyon bileşenlerinin optimize edilmesiyle suda çözünür ilaçların CSeSA matrisli uzatılmış salım tabletlerinin tasarımının mümkün olduğunu göstermiş, CSeSA matrisli tabletlerden ilaç salımının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır [44].

Aleksiev vd. [45], galantamin hidrobromür içeren kontrollü salımlı matris tablerin geliştirilmesini hedefledikleri çalışmalarında Methocel® K100LV, Methocel® K4M, Kollidon® VA64 ve Kollidon® SR gibi çeşitli hidrofilik ve hidrofobik polimerlerin çeşitli konsantrasyonlarda kullanarak oluşturdukları model karışımları direk basım tekniği kullanarak tabletler hazırlamışlardır. Çalışılan matrislerin in vitro ilaç salım karakteristiklerini belirlemek için şişme ve erozyon hızları araştırılmıştır. Galantamin hidrobromürün in vitro salım kinetikleri ve mekanizmasını belirlemek için çeşitli

matematiksel modellerden yararlanmışlardır. Polimer miktarındaki artışın ilaç salım mekanizmasını Fickian difüzyondan anomali (non-Fickian) difüzyona değiştirdiği görülmüştür [45].

Nechifor vd. [46], oluşturdukları araştırmada farklı oranlarda glikoz ve hidroksipropil selüloz (HPC) içeren ilaç salım sistemleri hazırlamış ve kontrollü ilaç salımı için taşıyıcı görevine uygunluklarını araştırmışlardır. Yüzey polaritesi, topografisi ve ilaç mekanizmaları ile glikoz/HPC oranları arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Glikoz salım mekanizmasının anlaşılması için in vitro salım verilerinin farklı matematiksel modellere uygunluğu incelenmiştir. Çeşitli kinetik modellerin kullanılmasıyla analiz edilen in vitro salım verileri, tüm örneklerin birinci dereceden kinetik davranış sergilediğini ancak bir örneğin sıfırıncı dereceden kinetiğe çok yakın davranışı olduğunu göstermiştir. Yüksek yüzdede HPC eklendiğinde, salım prosesi Fickian difüzyon şeklinde ifade edilmektedir. Anomali difüzyonu ise düşük HPC içeriğiyle ilişkili bulunmuştur. Gerçekleştirilen çalışma glikoz/HPC matrisinin, 4 saatin üzerindeki sürede sabit glikoz salımını sağlayabilecek kontrollü salım sistemleri için ilgi çekici bir matris olduğunu göstermiştir [46].

Fang vd. [47], vankomisin ile ilgili bir çalışma yürütmüşlerdir. Ostemiyolit gibi özellikle Metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) bakterisinin sebep olduğu ortopedik enfeksiyonlar, açık kemik kırıklarının ana komplikasyonu olarak yer almaktadır. Geleneksel ilaç uygulama yöntemlerinde ilaç taşınımının avasküler bölgelerde engellemesinin yanında bölgesel vankomisin kullanımı daha iyi ilaç taşınımı sağlamaktadır. Kitosan (CS) ile oluşturulan taşınım sistemlerinin mekanik zayıflık, osteokondüktivite yetersizliği ve ortamda ani antibiyotik salımı gibi çeşitli dezavantajları bulunmaktadır. Çalışmada, doğal kemik yapısı içeriğine benzer şekilde CS/btrikalsiyum fosfat (b-TCP) kompozitleriyle kaplı poli(e-kaprolaktan) (PCL) hazırlayarak üç boyutlu gözenekli yapı oluşturmayı ve bu yapının MRSA'nın çoğalıp büyümesini engelleyici rol oynayarak 6 hafta süresince sürekli ve kontrollü bir şekilde vankomisin salımını sağlayan ilaç taşıyıcısı olmasını amaçlamışlardır. Gözenekli CS/b-TCP kompozitlerini b-TCP yi sisteme dahil edip, kompozitleri üç farklı konsantrasyonda PCL ile kaplayarak oluşturmuşlardır. Kompozitlerin morfolojik yapıları gözenek boyutu ve gözeneklilik olarak incelenmiştir. Sonuçlar, % 2.5w/v PCL çözeltisi ile kaplı CS/b-TCP

kompozitinin en iyi kaplama etkisine sahip olduğunu ve vankomisin salımını neredeyse sıfırıncı dereceden mekanizma ile 0 ile 14 gün boyunca geciktirdiğini göstermiştir. % 2.5w/v PCL çözeltisi ile kaplama sonrası ilaç salımı belirgin olarak geciktirilmiştir. Vankomisin salımı 42 güne kadar uzatılmıştır. Bu yüzden PCL kaplama CS/b-TCP kompozitlerden sürekli ve kontrollü bir şekilde vankomisin salımını geciktirebilir sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışma, PCL ile kaplanmış gözenekli CS/b-TCP, MRSA-kaynaklı ostemiyolitlerin tedavisinde vankomisin taşıyıcı olarak kullanılabileceğini göstermiştir [47].

BÖLÜM 3

ANTİBİYOTİK

3.1 Antibiyotiklerin Tarihsel Gelişimi

Kuzey İtalya'da 1991 yılında, geri çekilen bir buzulun altından yaklaşık 5310 yıl önce yaşamış olduğu tahmin edilen mumyalanmış bir ölü bedeni çıkarılmıştır. Cesedin üzerinde bulunan Piptoporus betulinus adındaki mikroorganizmaların mikobakterilere karşı antimikrobiyal etkilerinin bulunduğu bilinmektedir. "Mikroorganizmalarla savaşan mikroorganizmalar" kavramının temellernin o zaman, hatta daha da öncesinde atılmış olma olasılığı mümkündür. Enfeksiyonları tedavi etmek için çok farklı yöntemler geliştiren insanlık için, en çarpıcı olanı antibiyotiklerin keşfidir[48].

17. yüzyıldan itibaren enfeksiyonların tedavisinde kullanılan kimyasal maddeler "Kemoterapötik" olarak adlandırılmaktadır. Bu yüzyılın başında Paul Ehrlich'in "seçici toksik etki" kavramını ortaya atması ile enfeksiyonların kemoterapötiklerle tedavileri bilimsel bir temele oturmuştur [49].

Antibiyotiklerin tarihsel gelişim süreci Çizelge 3.1'de 1928 yılındaki Alexander Fleming tarafından gerçekleştirilen penisilinin keşfi ile başlayan tarihsel süreç özetlenmeye çalışılmıştır.

3.2 Antibiyotikler

Bakteri adı verilen mikroorganizmalar sinüzit, kulak iltihabı, zatürre, tüberküloz, idrar yolu enfeksiyonu gibi pek çok hastalığa sebep olmaktadır. Bakteriler hastalıklara neden olanlar ve hastalık sebebi olmayanlar olarak iki türde sınıflandırılır. Antibiyotikler, bu

bakterilerin çoğalmalarını önleyerek ya da onları öldürerek onların yaşam döngüsünü bozar [50].

Çizelge 3.1 Antibiyotiklerin tarihsel gelişimi [50]

1928	Alexander Fleming *Penicilium notatum* küfünden izole ettiği maddeyi penisilin olarak isimlendirdi ve penisilinin keşfi gerçekleşti.
1939	Oxford Üniversitesi'nden H. Florey ve E. Chain liderliğindeki bir grup bilim insanı fareler üzerinde deneyler yaparak penisilin enfeksiyon tedavilerinde kullanımını oluşturdu.
1940	II. Dünya Savaşı sırasında doğan antibiyotik ihtiyacını karşılamak için ABD'deki ilaç firmaları büyük ölçekte penisilin üretimine başladı.
1942	Menenjit tedavisinde penisilin kullanımı gerçekleşti.
1943	Antibiyotiğe direnç gösteren ilk bakterinin keşfiyle bu bakterilere karşı yeni antibiyotiklerin arayışına girildi.
1944	Streptomisin adı verilen yeni bir antibiyotik keşfedildi.
1955	İngiltere'de bakteri türlerinin %59'unda antibiyotik direnci gelişti ve yeni antibiyotik arayışları devam ederken yarı sentetik penisilin ve antibiyotik türevleri geliştirildi.

Kemoterapötikler, bulundukları ortamda diğer türlerle besin yarışında olan bakteriler veya mantarlar tarafından üretilmektedir. Amaçları aynı ortamdaki organizmaları tümüyle tok etmek veye büyümelerini engellemektir [51].

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre dörde ayırılırlar ve bu etki mekanizmalarına Çizelge 3.2'de yer verilmiştir.

3.2.1 Beta laktam antibiyotikler

Antibiyotikler, bakteriyostatikler ve bakterisidler olarak mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre de sınıflandırılabilirler [52].

Bakteriyostatikler, bakteri hücrelerinin gelişmesini veya üremesini önleyerek bakterilerin, vücudun savunma mekanizmaları tarafından kolaylıkla yok edilmesini

sağlarlar. Bakterisidler ise doğrudan bakteri hücresini yok ederek bakterinin varlığına son verirler [52].

Çizelge 3.2 Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması [50]

A-HÜCRE DUVARINI TAHRİP EDENLER *(Penisilin ve sefalosporin)*	Hücre duvarı tahrip olunca bakteri hücresinin içi su dolar, şişer ve parçalanarak ölür.
C-RİBOZOMLARI ETKİLEYENLER *(Tetrasiklin)*	Proteinlerin oluşumunda hatalara sebep olduğundan bakterinin çoğalması engellenmiş olur.
B-SİTOPLAZMİK ZARI TAHRİP EDENLER *(Polipeptid Antibiyotikler)*	Zarın tahribatıyla aminoasitler ve diğer besin maddeleri hücre dışına sızdığından bakterinin ölümü gerçekleşir.
D-ÇOĞALMAYI ÖNLEYENLER *(Sülfonamid)*	DNA sentezini engellenmesiyle bakteri geneteik bilgisini kopyalayamadığından çoğalmasını gerçekleştiremez. Bakteri öldüğünde koloninin de yok olmasına neden olur.

Beta laktam grubu antibiyotikler, günümüzde en yaygın antibiyotik grubudur ve bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterirler [53], [54]. Bu gruptaki antibiyotiklerin ortak özellikleri; yapılarında bir beta-laktam halkası bulunması, etki mekanizmaları ve kendilerine karşı gelişen direnç yollarıdır [54]. Başlıca beta laktam antibiyotikler Çizelge 3.3'te verilirken bu antibiyotiklerin kimyasal yapılarının gösterimi de Şekil 3.1'de yer almaktadır.

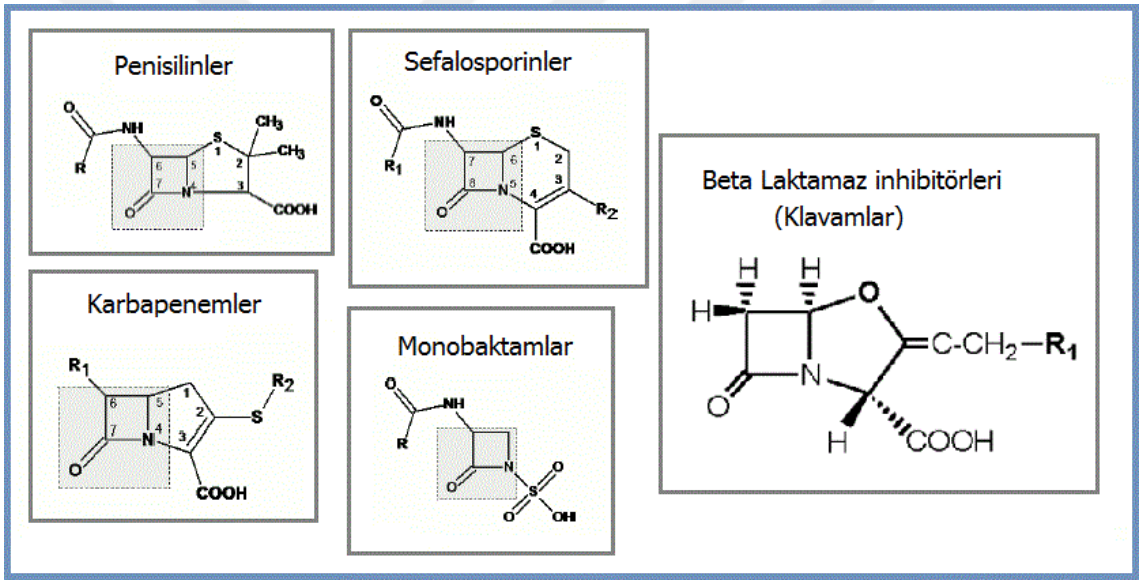
Beta-laktam antibiyotiklerin tamamı, bakterilerde hücre duvarı sentezinden sorumlu penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) transpeptidaz aktivitesini bloke ederek peptidoglikan sentezini engelleyerek etki ederler. Hücre duvarı sentezi yapılamayan bakteri de lizise uğrar ve ölür [54].

Bakterisidal etki gösteren beta-laktam antibiyotik grubunda yer sefalospirinler, deneysel çalışmada model ilaç olarak kullanılan sefazolin antibiyotiğini kapsayan

antibiyotik grubudur. Bölüm 3.2.1.1'de sefalospirin grubu antibiyotiklerinden bahsedilmiştir.

Çizelge 3.3 Başlıca beta laktam antibiyotikler [53]

Penam	Penisilinler, sulbaktam, tazobaktam
Klavam	Klavulanik asit
Karbapenem	Tienamisin, imipenem, meropenem
Oksasefem	Moksalaktam
Karbasefem	Lorakarbef
Monobaktam	Azaktam
Sefem	Sefalosporinler, sefamisinler



Şekil 3.1 Başlıca beta-laktam antibiyotiklerin kimyasal yapıları [54]

3.2.1.1 Sefalospirinler

Sefalosporinler günümüzde yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik grubudur. Solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, kemik ve iskelet sistemi enfeksiyonları, merkez sinir sistemi enfeksiyonları, bakteriyemi ve gonorede etkindir. Sefalosporinler bakterisidal, beta-laktamaza dirençli, vücut dokularına dağılımı iyi olan hem oral hem de parenteral kullanılabilen ilaçlardır [55].

Sefalosporinler bakterilere etki derecesine ve spekturum genişliğine göre kuşak adı verilen grublara ayrılmaktadır ve bu kuşakların etkinliklerindeki temel özellikler Çizelge 3.4'te bahsedilmiştir [56].

Çizelge 3.4 Sefalosporinlerin kuşakları ve etkinliklerindeki temel özellikler [55]

Birinci kuşak sefalosporinler:	Sefaleksin, sefadroksil, sefazolin, sefalotin. Esas gram pozitif ve anaerop etkinlikleri vardır, gram negatif etkinlik düşüktür. Sefalotin ilk kullanıma giren sefalosporindir. Ancak nefrotoksisitesi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. Oral kullanılabilirler.
İkinci kuşak sefalosporinler:	Sefaklor, sefuroksim (oral: sefuroksim aksetil, parenteral sefuroksim-sodyum), sefotetan, sefoksitin. Gram negatif etkinlik birinci kuşağa göre daha fazladır. Hem gram pozitif hem gram negatif ve anaerop etkinlikleri vardır. Oral de kullanılabilirler.
Üçüncü kuşak sefalosporinler:	Sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefiksim. Gram negatif etkinlik ağırlıklıdır, gram pozitif etkinlikleri düşüktür. Yarı ömürleri uzun ve bakterisidaldirler. Sefatzidim anti-psödomonal etkinliğe sahiptir. Beyin omurilik sıvısına menenjitte iyi penetre olurlar. Anaerop etkinlikleri düşüktür. *S. auresu*'a etkinlikleri yoktur. APAT'a uygun olarak, günde bir veya iki dozda parenteral kullanılabilirler.
Dördüncü kuşak sefalosporinler:	Sefepim. Geniş bir spektruma sahiptir, hem gram pozitif hem gram negatif hem de anaerop etkinlikleri vardır. Beta laktamazlara dirençlidir. Febril nötropenide, yoğun bakımlarda tercih edilir. Anti stafilokoksik etkinlikleri yoktur, MRSA da etkisizdir.
Beşinci kuşak sefalosporinler:	Seftarolin, seftobiprole. Bu grup en yeni kuşaktır. Çocuklarda kullanım onayları FDA tarafından onaylanmamıştır. Ciddi enfeksiyonlarda MRSA enfeksiyonlarında erişkinde kullanılabilir.

Sefalosporinlerin oral yolla uygulanışları mide asitliği ve emilimin kötü olması sebebiyle kötüdür. Çoğunluğunun IV yada IM olarak uygulanması gerekir. Uygulama sonrasında vücuda dağılımları ise iyidir. Bunun yanında bos (meningens zarını) sadece 3. Kuşak sefalosporinler geçer. Menenjit benzeri hastalıklarda 3.Kuşaklar kullanılmalıdır. Sefalosporin grupunda olan ilaçlar plasentayı geçebilme özelliğine sahiptir. Kemiklere

iyi nüfuz etmeleri ortapedide profilaksik olarak (ameliyat yada tedavi öncesi) kullanılma sebebidir [56].

Sık kullanılan sefalosporinlerin bazı farmakokinetik özellikleri Çizelge 3.5'te yer almaktadır [53].

Çizelge 3.5 Sefalosporinlerin farmakokinetik özellikleri [53]

Jenerik isim	Yarı ömür (saat)	Yemekle ilişkisi	Proteine bağlanma (%)	Ekskresyon
Birinci kuşak				
Sefazolin	1.8	-	80	Böbrek
Sefalotin	0.6	-	71	Böbrek
Sefadroksil	1.2	Yok	20	Böbrek
Sefaleksin	0.9	Yok	10	Böbrek
Sefradin	0.7	Yok	10	Böbrek
İkinci kuşak				
Sefoksitin	0.8	-	70	Böbrek
Sefuroksim	1.3	-	35	Böbrek
Sefaklor	0.8	Azalır	25	Böbrek
Sefuroksim aksetil	1.3	Artar	35	Böbrek
Üçüncü kuşak				
Sefiksim	3.7	Yok	67	Böbrek
Sefotaksim	1.0	-	35	Böbrek
Seftizoksim	1.7	-	30	Böbrek
Seftriakson	8.0	-	83-96	% 50 Böbrek, % 40 Safra
Moksalaktam	2.2	-	50	Böbrek
Sefoperazon	2.0	-	87-93	% 70 Böbrek, % 25 Safra
Seftazidim	1.8	-	17	Böbrek
Dördüncü kuşak				
Sefepim	2.1	-	20	Böbrek

İlk bilinen ve gram pozitif bakterilere daha etkin olan grup birinci kuşak sefalosporinlerdir. Bu grup içinde sefalotin, sefazolin, sefaleksin, sefadroksil öne çıkar. Sefalotin yan etkilerinden ötürü kullanılmamaktadır [55].

Ülkemizde bulunan sefalosporin preparatları ve kullanım özellikleri Çizelge 3.6 ifade edilmiştir. Deneysel çalışmada model ilaç olarak kullanılan sefazolin, damar içi veya kas içi uygulaması olan bir antibiyotiktir. Sefazolin, cilt florası bakterilerine karşı çok etkilidir. Kolorektal ve kirli batın cerrahisi dışında; kalp cerrahisi, ortopedik alet implantasyonları, kafa-boyun cerrahisi ve her türden histerektomide profilaktik amaçla en çok kullanılan antibiyotiklerdir [53].

Çizelge 3.6 Ülkemizde bulunan sefalosporin preparatları ve kullanım özellikleri [53]

Jenerik isim	Uygulama yolu	Erişkin dozları *Rutin (g)*	*Ciddi (mg/kg)*	Pediatrik dozları (mg/kg/gün)	Ülkemizdeki ticari preparatlar
Birinci kuşak					
Sefazolin	İV/İM	3-4x0.5-1.5	50-100	3.0-6.0	Cefamezin, Cefozin, İespor, Maksiporin, Sefazol (0.25, 0.5, 1 g fl)
Sefalotin	İV	4-6x0.5-2.0	75-125	6.0-12.0	Keflin (1 g)
Sefadroksil	PO	1-2x0.5-1.0	30-50	-	Cefradur, Duricef (0.5, 1 g kaps, 250 mg süsp)
Sefaleksin	PO	4x0.5-1.0	25-50	-	Maksipor, Sef (0.5-1 g tab, 250 mg süsp)
Sefradin	PO, İV/İM	4-6x0.5-2.0	50-100	4.0-12.0	Cefra (250-500 mg kp), Sefril (500 mg kaps+1 g flk, 250 mg süsp)
İkinci kuşak					
Sefoksitin	İV/İM	4-6x1.0-2.0	80-160	6.0-12.0	Mefoksin (1 g flk)
Sefuroksim	İV/İM	3-4x0.75-1.5	100-240	4.5-6.0	Zinnat, Multisef (0.25-0.75-1.5 g flk)
Sefprozil	PO	1-2x0.25-0.5	30	-	Serozil (0.5 g tb, 250 mg sp)
Sefaklor	PO	3x0.25-0.50	40	-	Ceclor, Kefsid (250-500 mg kaps, 125-250 mg süsp), Sef (0.5- 1g tab, 250 mg süsp)
Lorakarbef	PO	2x0.2-0.4	-	15-30	Lorabid (200-400 mg kaps, 100-200 mg süsp)
Sefprozil	PO	1x500	2x500	20-30	Serozil (500 mg tab, 250 mg süsp)
Sefuroksim aksetil	PO	2x0.25-0.50	30-40	-	Cefatin, Zinnat (125, 250 mg tab, 125 mg süsp), Oraceftin (250-500 mg tab, 125 mg süsp)
Üçüncü kuşak					
Sefiksim	PO	1x0.4/2x0.2	-	8	Suprax (0.4 g tab, 0.1 g süsp)
Sefotaksim	İV/İM	3-6x1.0-2.0	100-180	6.0-12.0	Betaksim, Claforan, Doksetil, Sefagen (0.5-1 g flk)
Seftizoksim	İV/İM	2-3x1.0-4.0	150-200	6.0-12.0	Cefizox (0.5-1 g flk)
Seftriakson	İV/İM	1-2x0.5-2.0	50-100	2.0-4.0	Cephaxon, Desefin, Nevakson, Rocephin, İesef, Novosef, Forsef, Unacefin (0.5-1 g flk)
Sefoperazon	İV/İM	2-3x2.0-4.0	100-150	6.0-12.0	Cefobid (1 g flk), Sulperazon (+ sulbaktam, 1g flk)
Seftazidim	İV/İM	2-3x0.5-2.0	90-150	6.0	Fortum, Seftaz (0.5-1-2 flk)
Sefodizim	İV/İM	1-2x1-2	-	-	Modivid (1 g flk)
Dördüncü kuşak					
Sefepim	İV/İM	2x0.5-1.0	-	4.0-6.0	Maxipime (0.5-1 g flk)

3.2.1.2 Sefazolin

Sefazolin parenteral uygulamalar için kullanılan bir sefalospirin antibiyotiktir. Bakterinin hücre duvarını sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Sinoviyal sıvı dahil olmak üzere dokulara ve vücut sıvılarına geniş çapta dağılır. Vücuttaki dağılımında çok düşük konsantrasyonlarda nerolenf sıvısına geçmektedir. Plasentayı aşabilir, süte de geçiş yapabilir. Sefazolinin %85'i plazmadaki proteinlerine bağlanma eğilimi gösterir. 500 mglık damar içi uygulama sonrasında plazmada ulaştığı en yüksek konsantrasyon yaklaşık 32-42 mg/ml'dir. Sefazolinin serum yarılanma süresi intravenöz uygulamadan sonra yaklaşık 1.8 saat, intramüsküler uygulamadan sonra ise yaklaşık 2 saattir. Vücut içerisinde kayda değer şekilde metabolize olmaz, değişime uğramadan idrarla vücut dışına çıkar. Damar içi enjeksiyon sonrası enjekte edilen sefazolinin %80'inden fazlası, çoğunluğu ilk 4 ile 6 saatte olmak üzere ilk 24 saat içinde idrarla atılır [57], [58], [59].

Sefazolin; stafilokok, streptokok, E.coli, Klebsiella ve P.mirabilis'in neden olduğu septisemi, bakteriyel endokardit, peritonit, lenfanjit, lenfadenit, piyelonefrit, piyelit, sistit, üretrit, osteomiyelit, artrit, solunum yolu, deri ve yumuşak doku, jinekolojik ve KBB infeksiyonlarında kullanılmaktadır [53].

Sefazolinin günlük dozu erişkinde 3-4x500-1000 mg ve çocukta 20-40 mg/kg'dır. Ağır infeksiyonlarda erişkinlere 2-4x1.5-2.5 g ve çocuklara 50-100 mg/kg verilebilir [53].

Sağlıklı gönüllülerde, 500 mg sefazolinin intramüsküler yoldan uygulanmasından 1 ve 8 saat sonra, sırasıyla 37 µg/ml ve 3 µg/ml'lik ortalama serum konsantrasyonları, 1 gramlık dozun uygulanmasından 1 ve 8 saat sonra ise ortalama 64 µg/ml ve 7 µg/ml'lik serum konsantrasyonları elde edilmiştir. İntravenöz yoldan 1 gram dozunda uygulanmasından sonra en yüksek serum konsantrasyonu, sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 185 µg/ml'ye ulaşmış ve 8 saat sonra ise yaklaşık 4 µg/ml olarak bulunmuştur. Sağlıklı gönüllülerde bir saat süreyle 3.5 mg/kg (yaklaşık 250 mg) ve bunu izleyen 2 saat içinde 1.5 mg/kg (yaklaşık 100 mg) dozunda sefazolinin intravenöz yoldan sabit infüzyon şeklinde uygulanması sırasında, üçüncü saatte ulaşılan sabit serum düzeyi yaklaşık 28 µg/ml'dir [57].

Preoperatif dozun ameliyat başlangıcından tam 1/2 saat – 1 saat önce verilmesi dokularda ve serumda ilk cerrahi insizyonun yapıldığı anda yeterli antibiyotik düzeylerinin sağlanması açısından önemlidir. Ayrıca, gerekirse enfektif mikroorganizmalara en çok maruz kalınacak anlarda yeterli antibiyotik düzeyi sağlamak için ameliyat sırasında uygun aralıklarla uygulanır [57].

Kontaminasyonlu ya da kontaminasyon riski bulunan cerrahi girişimlerde, postoperatif enfeksiyonları önlemek için aşağıdaki dozlar önerilir:

a. Ameliyat başlamadan ½-1 saat önce, intravenöz ya da intramüsküler yoldan 1 gram uygulanır.

b. Uzun süreli cerrahi girişimlerde (örneğin 2 saat ya da daha uzun), ameliyat sırasında intravenöz ya da intramüsküler yoldan 500 mg-1 gram uygulanır (uygulama cerrahi girişimin süresine göre ayarlanır).

c. Ameliyattan sonra 24 saat süreyle her 6-8 saatte bir intravenöz ya da intramüsküler yoldan 500 mg-1 gram uygulanır [57].

Açık kalp ameliyatı ve protez takılması gibi enfeksiyon oluşmasının ciddi bir sorun oluşturabileceği cerrahi girişimlerde, profilaktik tedaviye operasyondan sonra 3-5 gün boyunca devam edilebilir [57].

3.3 Kontrollü Salım Sistemlerinde Antibiyotikler

Geleneksel ilaç uygulamalarının yerine kontrollü salım sistemlerine bıraktığı alanlardan biri de antibiyotikler olmuştur. Enfeksiyon bölgelerinde ilacın etkinliğini artırarak ilaç biyoyararlanımını üst seviyelere taşıma amacıyla yola çıkılan birçok çalışma yapılmaktadır.

Geniş çapta kullanılmalarına rağmen mevcut ilaçların en ciddi sorunlarından biri konvansiyonel tedavideki terapötik etkiyi sınırlandıran antimikrobiyal dirence sebebiyet vermesidir. Antibiyotik direncinin oluşumunu azaltmaya yönelik araştırmalardan biri de uzatılmış salımlı sistemler üzerine geliştirilmektedir [60].

İmplant uygulamalarıyla ilişkili olarak ortaya çıkan biyofilmler için kullanılan geleneksel antibiyotik uygulamalarında ilaç etkinliğini artırmanın en direk yaklaşımı antibiyotiklerin implant yüzeyindeki kaplama sayesinde kontrollü bir davranışla taşınımının gerçekleşmesidir. İmplantasyon işleminin gerçekleştiği bölgeye direk olarak antibiyotik ulaştırılmasının öncelikli avantajı sistemik toksisite seviyesini aşmadan bölgesel olarak yüksek dozların uygulanabilmesidir. Böylelikle implant bölgesinde yüksek ilaç etkinliğine ulaşılabilir. İlaçların bölgesel uygulanması aynı zamanda antibiyotiklerin sadece belirli patojenlerle etkileşime geçerek diğer organlara zarar veren yan reaksiyonların oluşumunun önlemesiyle de fayda sağlamaktadır [61].

Uzatılmış salımlı dozaj çeşitleri, ilacın plazma konsantrasyonunun minimimum etki konsantrasyonu üzerinde sabit bir davranışta olmasını sağlayarak antibiyotik direncini düşürürken terapötik etkisini arttırır [60]. Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan antibiyotiklerinden bazıları vankomisin, tobramisin, sefalotin, amoksilin ve gentamisindir. Antibiyotik serbestleştiren kaplamaların etkinliği ilaç salım hızı ve mekanizmasına bağlıdır. Bu özellikler de antibiyotiğin yüklendiği veya depolandığı matris ile belirlenir. Antibiyotik salımları çeşitli kaplamalar kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Polüretandan, biyobozunur polimerlerden ve hidroksiapatiten salım stratejileri başta gelen örnekler olarak yer almaktadır [61].

3.4 Kas İskelet Sistemi Enfeksiyonlarında Lokal Antibiyotik Kullanımı

Ortopedide tedavisi en zor ve pahalı sorunlardan biri olarak kemik ve eklem enfeksiyonları gösterilmektedir. Geleneksel olarak kemik enfeksiyonlarında kronikleşmeye yatkınlık ve tedaviye direnç sorunu yanısıra günümüzde sıklıkla kullanılan implantlar yabancı cisim sorununu da beraberinde getirmektedir [62].

Günümüzde ilaç araştırmaları, endüstrisi ve teknolojisi geleneksel dozaj şekilleriyle kıyaslandığında pek çok üstünlüğü olan yeni ilaç taşıyıcı sistemlere yönelmiş durumdadır. Etken maddelerin vücudun istenen bölgelerine implante edilerek orada toplanmalarını ve salınmalarını sağlayan sistemler, vücudun diğer organ ve sistemlerinde yan etki yaratmadan yalnızca bu bölgede yüksek terapötik konsantrasyonu sağlayabilmektedir [62]. Antibiyotiklerin lokal olarak salımı hedef hücredeki konsantrasyonu artırırken, sistemik toksisite risklerini azaltmaktadır [63].

Enfeksiyon, ortopedik cerrahide çok önemli bir sorundur. Ciddi sekellere yol açması, zor tedavi edilmesi, tedavinin masraflı olması ortopedik cerrahinin komplikasyonları içinde enfeksiyonu ön plana çıkarmaktadır. Bu yüzden tedaviden önce enfeksiyonu engellemek oldukça önemlidir [64]. Proflaktik olarak kullanılmak için geliştirilen herhangi bir ilaç salım cihazının, (Pseudomona aeruginosa ve Escheric coli gibi) gram-negatif bakterilerinin ameliyat bölgesinde kolonileşmesini engelleme özelliğine sahip olması gerekir [63]. Cerrahi alan enfeksiyonları (CAİ) ölüm ve hastalıkların önemli sebeplerindendir. Ameliyat sonrası bir enfeksiyon olan yara enfeksiyonunun önlenmesi ile hastanın hayati tehlike yaşaması önlenir ya da en azından hastanede kalma süresinin gereksiz yere uzamasının önüne geçilir ve böylelikle ekonomik yük azalır [65].

Ortopedik enfeksiyonlardan sorumlu etiyolojik ajanlar %80 oranında gram pozitif koklardır, (Stafilokok Aureus ve Stafilokok Epiderimidis). Bu organizmalara etkili antibiyotikler sefalosporinler, quinolonlar ve glikopeptidler grubunda toplanmaktadır. Kinolonlar oral yoldan etkili olabilirler ancak diğer iki grupta ya oral preparat mevcut değildir ya da oral yoldan etkili doku konsantrasyonu sağlanamaz. Bu nedenle osteomyelitlerde 4-6 hafta süresinde parenteral (iv) antibiyotik uygulaması yaygındır. Bu uygulama uzun süre hospitalizasyon, hastaya ağrı veren damar yolunun açık tutulması, yüksek konsantrasyonlara bağlı sistemik yan etkiler (anafilaktik reaksiyonlar,

böbrek toksisitesi) gibi önemli sakıncalara sahiptir [62]. Antibiyotikler osteomiyelit tedavisinde etkin ve güvenli bir şekilde lokal olarak da kullanılmaktadır. Bu antibiyotiklerin ısıya dayanıklı ve hidrofilik olması gerekmektedir [64].

Bu amaçla, kemik çimentosunu antibiyotikle karıştırılarak kullanılması 1970'li yıllarda başlamış ve günümüzde yaygın bir uygulamadır. Çok çeşitli antibiyotiklerin çimentodan salımına ilişkin güvenli kullanım bilgileri olmakla birlikte en popüler olanları gentamisin, tobramisin, vankomisin ve teikoplanine aittir. Bu yolla özellikle ilk iki gün içinde yüksek salım› ile beraber 6 haftaya kadar etken madde salınımı sağlanabildiği bildirilmiştir. Sağladığı faydalar yanında bu metodun sakınca ve sınırları da tartışılmıştır; kemik çimentosu hazırlanırken ısı yaydığı için ancak termostabil antibiyotiklerle kullanıma elverişlidir. Salım işlemi bittikten sonra sabit kalan çimento artık gereksiz bir yabancı cisim durumuna gelir ve ikinci bir ameliyatla çıkartılması gerekir. ‹kinci ameliyata ihtiyaç kalmaması açısından vücut içinde belirli bir süre sonra parçalanıp dağılabilen (biyoparçalanabilir) materyaller ortopedi bilim dalının ilgi alanındadır. Biyoparçalanabilir polimerler kullanılarak tasarımlanan mikroküre formülasyonundaki mikropartiküler sistemler, tek başlarına veya allogreftlerle kombine halde implante edilir. Böylece hem ilacın stabilitesi de korunur hem yüksek lokal konsatrasyon sağlanır hem de salım süresi sonunda ortamda yabancı madde kalmaz. Biyoparçalanabilir antibiyotik taşıyıcı sistemleri elde ediliş şekilleri ve özelliklerine göre dört büyük kategoride sınıflanırlar; (a) kemik greftleri, (b) kemik grefti yerine geçen maddeler, (c) protein bazlı doğal polimerler, ve (d) sentetik polimerler [62].

Kemik grefti yerine kullanılabilen maddeler, kemik mikro yapısına benzer bir iskelete sahip inorganik materyallerdir ve bu nedenle kemik iyileşmesinde matriks görevi görürler. Kalsiyum sülfat, kalsiyum karbonat ve hidroksiapatit en çok kullanılanlarıdır. Kaynağın insan donörlerle sınırlı olmaması, kemik allogreftlerin kullanımına bağlı hastalık taşıyıcılığı probleminin olmaması üstün yönleri olarak gösterilmektedir. Bu preparatlar ticari olarak bulunurlar ve bir çoğunun klinik kullanımları için Amerikan ilaç denetleme örgütünün (FDA) onayı vardır. Bu materyaller içinde enfeksiyon tedavisi için en fazla kullanımı olan preparat kalsiyum sülfattır. Bu grupta üstünde çalışılan diğer

maddeler kalsiyum hidroksi apatit, kalsiyum fosfat, biyoaktif camlar, antibiyotik yüklü kan emdirilmiş demineralize kemiktir [62].

Bazen de taşıyıcı sistem birden fazla etkin madde kullanılarak hazırlanır. Kompozit biyomateryaller olarak adlandırılan bu sistemde amaç antibiyotik salım zamanının daha iyi kontrol edilebilmesi yanında hidroksiapatit gibi kemik iyileşmesine katkıda bulunan materyallerin birlikte kullanımı ve hidroksiapatitin kırılganlığının sentetik polimerlerle desteklenmesidir. Taşıyıcı sistemden antibiyotik salımı çoğunlukla "birinci derece kinetik" şeklinde olmakta ve antibiyotiğin vücut sıvısıyla temasının ardından etkin madde tüm olarak salınmaktadır. Bu durumda ilacın biyolojik sıvılardan bir süre korunarak kontrollü salımı önem kazanır [62].

3.5 Sefazolinin Kas İskelet Sistemi Enfeksiyonlarında Kontrollü Salımı İle İlgili Çalışmalar

Sefazolin antibiyotiği, 1.Kuşak Safalosporinler grubunda yer alan bir antimikrobiyal ilaçtır ve ortopedik cerrahide ameliyat öncesi ve sonrası tercih edilmektedir.

Antibiyotik direncini engellemesi, terapötik etki süresini uzatması, sistemik toksisiteyi azaltması ve ilaç etkinliğinin enfeksiyon bölgesinde artması sebepleriyle geleneksel yöntemler yerine geliştirilen kontrollü salım sistemleri çalışmalarında model ilaç olarak sefazolin de tercih edilmektedir. Bu kısımda sefazolin ile ilgili yürütülmüş kontrollü salım çalışmalarına yer verilmiştir.

Gimeno vd. [66], ortopedik uygulamalarda ilaç salımı sabitleme olarak antibiyotiklerin lokal salımında kullanım potansiyeli olan yeni bir cihaz üzerinde çalışmışlardır. İmplant paslanmaz çelikten içi boş boru şeklinde istenilen antibiyotikle dolu bir rezervuar halindedir. Salım implantın mekanik özelliklerini bozmayacak şekilde rezervuar duvarına önceden açılmış birkaç delik doğrultusunda gerçekleşmiştir. Seçilen antibiyotiğe ve deliklerin sayısına bağlı olarak yaklaşık 20 saatlik hızlı salım profilinden, hızlı başlangıç salımı ve daha sonrasında yavaşlayan salım kombinasyonuyla yaklaşık 200 saatlik uzun bir süre devam eden salım gerçekleşebilmektedir. 2 saatten az bir sürede 4-log azalma sağlayan üstün bakterisid etkinin yanında sefazolin barındıran 6 delikli implantlar kullanarak 8 saatte toplam bakteriyel yok olma tespit edilmiştir [66].

Lai vd. [67], metoksi polietilen glikol (mPEG), polilaktik asit (PLA) ve 1,6-bis (p-karboksifenoksi)heksan (CPH) ile oluşturulan metoksi polietilen glikol-ko-polilaktik asid-ko-aromatik anhidrid (mPEG-PLCPHA) olarak adlandırılan sıcaklığa duyarlı misellerden hidrofilik ilaç taşıyıcısı oluşturmuşlardır. Çalışmada kopolimer, PBS içerisindeki hidrofobik etkileşim sebebiyle kendiliğinden miseller haline dönüşebilmektedir. Bu misellerin yarıçapı, çevresel sıcaklık yükseldikçe artmıştır. Sıcaklık oda sıcaklığından, vücut sıcaklığına yükseltildiğinde çözeltinin jele dönüşümüyle birlikte viskozitede artış meydana gelmiştir. In vitro bozunma prosesi sırasında, hidrojeller daha istikrarlı bir bozunma hızı göstermişlerdir. İn vitro ve in vivo çalışmalardaki sitotoksisite sonuçları malzemeler ne kadar az asidik ürünlere dönüşürse buna bağlı olarak biyouyumluluğun arttığını göstermiştir. In vitro sefazolin salım profilleri 30 gün boyunca stabil olarak kaydedilmiştir. Hidrojel içine hapsedilmiş sefazolin iyi bir antibakteriyel etki sergilemiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda mPEG-PLCPHA'nın ilaç taşımında enjekte edilebilir bir depo jel görevi sağlayabileceği yargısına ulaşmışlardır [67].

Park vd. [68], yürüttükleri çalışmada mevcut tedavi yöntemleri sistemik uygulamalar olan klinik durum ve hastalıklarda lokal ilaç salımını gerçekleştirecek biyobozunur implantları tasarlamayı ve geliştirmeyi amaçlamışlardır. Sefazolinin lokal olarak salımı osteomiyelit, yumuşak doku enfeksiyonları tedavisinde ve ameliyat sonrası enfeksiyonlardan korunmak amacıyla istenmektedir. Aynı şekilde, tümörden parça alımı esnasında taxol yüklü bir biyobozunur cihazın implante edilmesi, tümörün olduğu bölgede yüksek konsantrasyon sağlamasıyla ameliyat sonrası yaşamaya devam edip tümörün yeniden büyümesiyle metastaza yol açacak malignant hücrelerinin yok edilmesini ve aynı zamanda taxolün sebep olacağı sistemik yan etkilerin önlenmesini sağlayacaktır. Uzun süreli geri sinir blokajının gerekli olduğu ameliyat sonrası ağrılar gibi akut veya kronik ağrının da içinde bulunduğu birçok kliniksel durumlar, bupivakainin bölgesel olarak salımı ile aşılabilir. Bu yüzden %10 ağ/ağ sefazolin sodyum, taxol ve bupivakain yüklü polianhidritten P(FAD-SA, 50:50 ağ/ağ) oluşan disk şeklindeki implantlar hazırlanmış ve lokal ilaç salım uygulamalrı için içerik bütünlüğü ve in vitro salım karakteristikleri saptanmıştır. Bupivakainin %90'ı 35 günde alınırken, sefazolin sodyumun tamamı 14 günde salınmıştır. Taxol ise oldukça yavaş salınmıştır ve 77 günde ancak %15lik bir salım değerine ulaşmıştır. Salımlar genel olarak birinci

derece kinetik davranışı sergilemişlerdir ancak başlangıçtaki lineer profil sıfırıncı dereceden kinetiklere uymaktadır. İlaçların çözünürlükleri karşılaştırıldığında suda çok çözünür sefazolin sodyum, orta derecede çözünen bupivakain ve oldukça lifofilic olan taxolün çözünürlükleri ve salım profilleri ele alındığında sıvıdaki çözünürlüklerin salım karakteristiğini etkilediği görülmüştür. Bu çalışmada uzatılmış salım için implantlar oluşturulmuştur. İlacın istenilen salım süresine göre uygun polianhidritle kullanıldığında istenilen salım süresine ulaşmak da mümkün olabilir. Örneğin bu çalışmada oldukça uzun sürede salınan taxolün daha kısa sürede salınması isteniyorsa hidrofilik polianhidritle oluşturulması gerekir. Sefazolin sodyum implantlar osteomiyelit ve yumuşak doku enfeksiyonları için yeterli salım süresine ulaştılar ancak bu salım süresi ameliyat sonrası enfeksiyonları önlemek amacıyla kullanılan sefazolin için gerektiğinden fazla bir salım süresidir [68].

BÖLÜM 4

BİYOPOLİMERLER

Zamansal ya da dağıtımsal ilaç salımı, ağrı kesici ajanlar, antibiyotikler, kemoterapik ilaçlar, steroitler, hormonlar ve aşılar gibi çeşitli ilaç sınıfları ile başetmede yararlı olabilir. İlaç taşınımı üzerindeki kontrol, özellikle dağıtımı zor olan geleneksel oral ve enjekte edilen ilaç formulasyonlarında önemli bir faktör haline gelebilir. Bazı durumlarda suda çözünür ilacın yavaş salımına ya da az çözünürlüklü ilaçların daha hızlı salımına ihtiyaç duyulabilir [13].

Kontrollü sistemler aynı zamanda ilacın belirli alanlara taşınımı, nanopartiküllerin kullanıldığı ilaç taşınım sistemleri, aynı formulasyonda birden fazla ajanın taşınımı, vücuttan atılımın kolaylaştırıldığı çözünebilen veya bozunan ilaç taşıyıcıların kullanımına da uygun olabilir. İdeal ilaç taşınım sistemi inert ya da biyobozunur, biyouyumlu, mekanik olarak dayanıklı, hasta için rahatsızlık vermeyen, yüksek ilaç yüklemelerine uygun olan, kazara salımların yaşanmadığı, uygulanması ve vücuttan kaldırılmasının basit olduğu, üretiminin ve sterilizasyonunun kolay olduğu sistemler olmalıdır [13].

İlaç salım sistemlerinde hem doğal hem de sentetik polimerler yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Polimerler, istenen ilaç salım profili ve biyouyumluluğu karşılayabilecek sentezlenebilen ve modifiye edilebilen esneklikte değişken özelliklere sahiptir. Malzemenin performansı yüksek oranda daynıma, gözenkliliğe, partikül boyutuna, amorfluk derecesine, biyouyumluluğa ve çözünme özelliklerine bağlıdır. Bu yüzden polimerik ilaç salım sistemlerini anlayıp geliştirebilmek için çeşitli karakterizasyon tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır [69].

Biyoaktif ajanın salım profilini modifiye etmek için ilaçlar ve polimerler arasındaki etkileşimden yararlanılabilir. Bu etkileşimler kimyasal ya da fiziksel yapıda meydana gelebilir. İyonik bir polimer ile karşıt yükte iyonik bir ilaç bir araya geldiğinde ilaç ve polimer arasındaki etkileşim kompleksleşme ile sonuçlanır. Bu tip matristen ilaç salımı, ilaç molekülleri ile çözünme ortamındaki karşıt iyonların yer değiştirmesine bağlı olarak gerçekleşir. İlaç salındığında polimer çözünmeye uğrar, iç kısımdaki ilaç-polimer kompleksi açığa çıkar ve ilaç salımının tamamı gerçekleşir [9].

Kontrollü salım sistemleri çalışmalarında sıkça kullanılan biyopolimerlere örnekler Çizelge 4.1'de yer almaktadır.

Çizelge 4.1 Kontrollü salım sistemleri çalışmalarında sıkça kullanılan biyopolimer örnekleri [9]

Malzeme	**Kullanım alanı**
Kollajen ve jelatin	Yara pansumanları, doku mühendisliği, ilaç taşınımı
Kitin ve kitosan	Yara pansumanları, doku mühendisliği, ilaç taşınımı
Aljinat	İlaç taşınımı, hücre kapsülleme
Selüloz türevleri	Doku mühendisliği, ilaç taşınımı
Nişasta	Doku mühendisliği, ilaç taşınımı
Karagenan	Doku mühendisliği, ilaç taşınımı
Hiyalüronik asit	Yara pansumanları, doku mühendisliği, ilaç taşınımı
Pektin	Yara pansumanları, doku mühendisliği, ilaç taşınımı
Dekstran	Yara pansumanları, doku mühendisliği, ilaç taşınımı, hücre kapsülleme

İlaç formulasyonlarında çoğunlukla kullanılan polimerler arasında polilaktik asit, poliglikolik asit gibi poliesterler; polianhidritler, poliamitler; polietilen glikol, polipropilen glikol gibi polietherler; hidroksipropil metil selüloz (HPMC), etil selüloz gibi selüloz türevleri; kollajen, jelatin, albümin gibi protein bazlı poliesterler ve kitosan, aljinat, hiyalüranik asit gibi polisakkaritler yer almaktadır [69].

İlaç salım sahasında sentetik polimerlerin geniş çapta kullanılmasına rağmen, biyopolimerler ve türevlerinin kendilerine has özellikleri onları çekici kılmakta ve hızlıca önem kazanmaktadırlar. Genel olarak kansorejen değildirler; mukozaya yapışan,

biyouyumlu ve biyobozunur özelliklere sahiplerdir. Örneğin; kitosan, polimerin mukoadhezif özelliğinin önemli rol oynadığı oral ve nazal salım sistemlerde kullanılmaktadır. Doku mühendisliğindeki araştırmacılar da belirli hücrelerin ve dokuların geliştirilmesinde büyüme faktörlerini fiziksel olarak biyopolimer matrisler içinde hapsetmektedirler [9].

Biyobozunurluk, biyouyumlu polimerlerin en önemli özelliklerinden biridir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde biyobozunur polimerlerin kullanım alanları arasında implantlar, nanopartiküller, mikrosferler, polimerik iskelet yapıları ve ilaç salan stentler bulunmaktadır. Fibrin, kollajen, kitosan, jelatin doğal biyobozunur polimerlere örnek iken; poliesterler, polianhidridler ve poliamitler sentetik biyobozunur polimer sınıfında yer almaktadır. Biyobozunur polimerler için biyobozunurluk testleri yapılmalıdır. Bu testler, dokunun polimere ve onun bozunma ürünlerine karşı verdiği cevaplara, bozunma süresi ve mekanizmasına, dokudaki bozunma ürünlerinin ve ayıklanabilirlerin (polimerizasyondan kalanların, katkı maddelerinin, bozunmuş düşük molekül ağırlıklı kısımların) değerlendirilmesine odaklanmaktadır. Polimer bozunmasının temel mekanizması kimyasal veya enzimatik hidrolizdir. Birçok toksisite analizi malzeme ekstraktlarının kullanımını içermektedir. Hücre kültürü ortamı, ayıklanabilirlerin malzemelerden ayrılması için kullanılır. Ekstraktlar, malzemenin morfolojisine özellikle de yüzey alanına ve ektraksiyon prosesine oldukça bağlıdır [69].

İlaçların kontrollü salımı için geliştirilen matrislerde biyopolimerlerin ve diğer biyoaktif bileşiklerin önemi artmaya devam edecektir. Biyopolimer kullanımı ise biyomedikal ve farmasötik endüstridense kozmotoloji ve nutrasötik (hastalıkları önleyici ve tedavi edici özelliği olan gıda) taşınımında hızlı bir gelişme göstereceği düşünülmektedir[9].

4.1 Selülozlar

Selüloz, kimyasal formülü $(C_6H_{10}O_5)n$ olan bir polisakkarittir. Selüloz, düz zincirli bir polimerdir ve moleküler arası hidrojen bağlarına sebep olan yüksek kristaliniteye sahiptir. Asetik asit bakterileri, bazı alg formları ve mantarlar selüloz sentezleyebilirler [9].

Selüloz türevleri, kontrollü ilaç salımında hidrojel matrislerin formulasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. İyonik olmamaları ve asidik, bazik veya diğer elektrolitik sistemlerle kullanıldığında etkileşimleri azaltmaları sebebiyle kullanımları güvenlidir. Çözünebilir ya da çözünmeyen ilaçların yüksek veya düşük doz seviyeleriyle hazırlanacak formulasyonlar için uygundurlar. Polimerlerin hidratasyonu, ilacın salım hızını kontrol eden jel tabakası oluşumunu sağlamaktadır [70].

Çoğu doğal polimerlerin sulu çözeltileri çözeltinin jele dönüşüm sıcaklığı olarak bilinen kritik sıcaklık altında jel yapısı oluştururlar. Bazı selüloz türevleri de (metilselüloz (MC) ve hidroksipropil metil selüloz (HPMC) gibi) ısıtma ile jel oluşturmaktadırlar. Jelleşme sıcaklıkları metil selüloz için 40-50°C iken HPMC için 75-90°C'dir. Hidroksipropilin molar yer değiştirmesinin indirgenmesiyle HPMC'ye ait olan geçiş sıcaklığı 40°C dolaylarına düşürülebilir. Polimer zincirleri sıcaklık arttıkça dehidrate olurken, düşük sıcaklıklarda da hidrate olurlar. Kısmi dehidratasyon polimer-polimer işbirliğine neden olur, bu da bir ağ yağısıyla sonuçlanır. Tate vd. (2001) beyin kusurlarını onarmak için metilselüloz bazlı iskele yapıları geliştirmişlerdir. Oluşturdukları jeller hem in vitro hem de in vivo koşullarında biyouyumluluk göstermiştir [9].

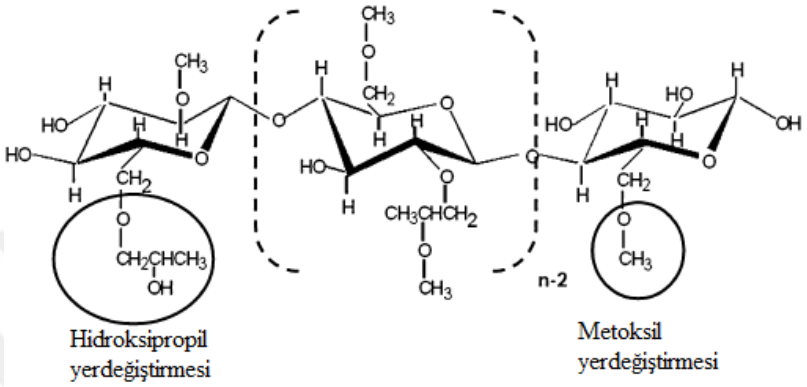
4.1.1 Hidroksipropil Metil Selüloz (HPMC)

Selüloz eterler, selüzdan türetilen ve doğada bol bulunan suda çözünür polimerlerdir. Bu ürünler farmasötik ve diğer uygulamalarda anahtar içerik olarak 50 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır [71].

HPMC, beyaz veya grimsi beyaz, kokusuz ve tatsız tozdur. Zayıf bir şekilde susuz etanol, eter ve asetonda çözünmektedir. Soğuk suda karışık kolloid çözeltisinde zayıf bir şekilde veya kolaylıkla şişmektedir [72]. Şekil 4.1'de HPMC'nin kimyasal yapısı verilmiştir. Üretimi sırasında, hamur selüloz kostik soda ile işlem görür ve yerdeğiştirilmeli polimer elde etmek için metil klorit ve propilen oksit ile tepkimeye girmektedir [73].

HPMC, metoksi ve hidroksipropil grupları içeren hidroalkil selüloz eter ile alkil karışımıdır. Önce alkali olarak işlenmiş selülozun metoksi gruplarını oluşturmak için metil klorürle, daha sonra da propilen glikol eter gruplarını oluşturmak için propilen

oksit ile reaksiyonu sonucu hazırlanır. İçerdikleri metoksi ve hidroksipropoksi yerdeğiştirme derecesine göre USP (Birleşik Devletler Farmakopisi) tarafından dört farklı HPMC türü tanımlanmıştır. Bu özel gruplar HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 ve HPMC 2910 olarak adlandırılmıştır. Bu numaralandırmadaki ilk 2 rakam, 105°C'de 2 saatlik kurutulma sonrası sahip oldukları hidroksipropil grubu yüzdesini ifade etmektedir [39].



Şekil 4.1 HPMC'nin kimyasal yapısı [73]

Çizelge 4.2 HPMC türlerinin bazı karakteristik özellikleri [71]

HPMC türü	K100 Premium LV CR	K4M Premium CR	K15M Premium CR	K100M Premium CR	E4M Premium CR	E100M Premium CR
Metoksil %	19-24	19-24	19-24	19-24	28-30	28-30
Hidroksipropil (%)	7-12	7-12	7-12	7-12	7-12	7-12
Yerdeğiştirme türü	2208	2208	2208	2208	2910	2910
20°C, %2lik suda viskoziteleri, cp	80-120	3000-5600	11250-21000	80000-120000	3000-5600	7500-14000

Dow Kimyasal Şirketi, HPMC'yi ticari marka adıyla Methocel olarak adlandırmışlardır. Kontrollü salım formulasyonlarında Methocel Premium ürünleri kullanılmakatadır ve

bunlardan yaygın olarak kullanılan çeşitleri METHOCEL™ K100 Premium LV CR, K4M Premium CR, K15M Premium CR, K100M Premium CR, E4M Premium CR, ve E10M Premium CR olarak söylenebilir [71]. Çizelge 4.2 kontrollü salım sistemlerinde tercih edilen Methocel Premium ürünlerinin bazı karakteristik özelliklerini yansıtmaktadır. Methocel ürünleri adlandırılırken E, F veya K harfleri ile belirtilmektedir. Burada Methocel K, HPMC 2208 ve Methocel E, HPMC 2910 türünü ifade etmektedir. İlaç formülasyonlarında en sık kullanılan Methocel çeşitleri ise E ve K türündekilerdir [3].

HPMC, yarı sentetik ve inert bir biyoadhezif polimerdir. HPMC, 3 ile 100,000 mPa arasında değişen geniş bir viskozite aralığına sahiptir. HPMC, genel olarak güvenli kabul edilen (GRAS) içerikler listesinde ve FDA'in (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) piyasada çeşitli dozaj formlarının üretilebildiği İnaktif Hammadde veritabanında yer almaktadır [74].

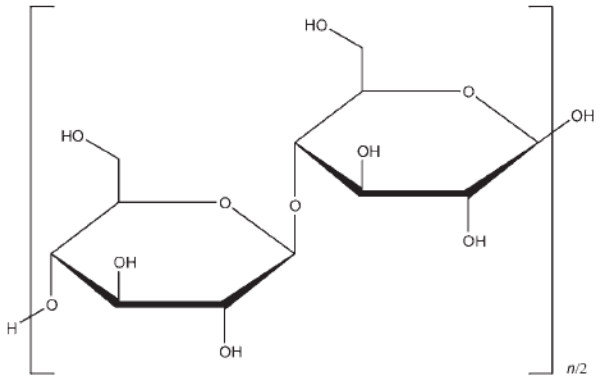
HPMC, oral kontrollü ilaç salım sistemlerinin oluşturulmasında kullanılan en önemli hidrofilik malzemedir. En önemli karakteristik özelliklerinden biri, ilacın salım kinetiğin belirgin rol oynayan yüksek şişme özelliğidir. Su ya da biyolojik sıvı ile temasın ardından cihaza difüze olması, hacim artışıyla birlikte polimer zincir serbestleşmesine neden olur. İlaç da sistem dışına difüze olur [75]. HPMC'nin hidratasyon hızının artışı, hidroksipropil içeriğinin ve pH'a bağlı olarak gerçekleşen çözünürlüğünün artmasıyla meydana gelmektedir [76]. HPMC, suda çözünür selüloz türevidir. Hidrofilik, biyobozunur ve biyouyumlu bir polimerdir. Toksik olmayışı, maliyetinin düşük olması, ilaç taşınımı için hidrojel formulasyonunda kullanılması vurgulanmaya değer özellikleridir. HPMC, şu ana kadar birçok ilacın katı dozaj formlarında salım hızını kontrol etmede başarılı polimer olarak tanımlanmıştır [75].

Toksik olmayışıyla birlikte yüksek dozlarda ilaç yüklemesinin yapılabilmesi, kontrollü salım formulasyonlarında baskın olarak kullanılan hidrofilik araç olmasını sağlamaktadır [76]. HPMC'nin biyouyumluluk gösteren ve biyoadhezif özelliğiyle birlikte biyobozunur olan doğasının yanında salım hızını geciktirme özelliği, bukkal disklerin tasarımında kendisini uygun bir katkı maddesi yapmaktadır [74]. Nochos vd. [77], bovin serum albümin (BSA) yüklü aljinat/HPMC hidrojel boncukları hazırlamış ve farklı aljinat/HPMC formulasyonlarının BSA salım davranışına etkisini incelemişlerdir [77]. Swain vd. [78],

HPMC K4M, Eudragit RSPO ve karışımlarını kullanarak çözücü buharlaştırma yöntemiyle uzatılmış salımlı varapamil hidroklörür katı dozaj formlarını hazırlamışlardır ve FT-IR ölçümleri ilaç ile polimer arasında etkileşimin olmadığını doğrulamıştır. In vitro salım deneyleri HPMC içeriğiyle oluşturulan katı dispersiyonların ilaç salımını 16 saate kadar uzattığını göstermiştir. Eudragit içeren katı dispersiyonlar salımı 10 saate uzatırken, her iki polimerin karışım olarak yer aldığı kati dispersiyonların salımı uzatma süresi 12 saati bulmuştur. Çalışma sonunda model ilacın salımını en iyi geciktirici rol oynayan polimer olarak HPMC'yi önermişlerdir [78].

4.1.2 Mikrokristalin Selüloz (MCC)

Mikrokristalin selüloz saflaştırılmış ve kısmen depolimerize edilmiş selülozdur. Beyaz, kokusuz, tatsız, kristal gibi parlak tozdan meydana gelmiş gözenekli inert bir maddedir. Kimyasal formülü $(C_6H_{10}O_5)_n$ şeklinde olan mikrokristalin selülozun molekül ağırlığı yaklaşık olarak 36000 g/mol'dür ve burada n yaklaşık olarak 220'dir. Şekil 4.2'de mikrokristalin selülozun kimyasal yapısı gösterilmektedir [79].



Şekil 4.2 Mikrokristalin selülozun kimyasal yapısı [79]

Battista ve Smith tarafından 1955 yılında keşfedilen mikrokristalin selüloz Avicel adıyla ticarileştirilmiştir. 1964 yılında farmasötik endüstriye direkt basım tabletleme katkı maddesi olarak girmiştir. Saflaştırılmış ve kısmen depolimerize edilmiş MCC, mineralli asitlerle lifli bitki malzemesinden küspe halinde elde edilen alfa selülozun işlenmesiyle hazırlanır. Yıllık biyokütle üretimi 50 milyar ton olan bu selüloz türü, dünyada bolca bulunan doğal polimerdir. Farmasötik MCC'nin en fazla elde edildiği kaynak, selüloz zincirlerinin çapraz bağlı polmer (lignin) ve güçlü hidrojen bağlarıyla bir arada tutulduğu

ağaçlardır. Pamuk da MCC oluşumunda kullanılabilen olası selüloz kaynağıdır. Hem otsu hem de odunsu bitkiler kullanılabilir [80]. Polimerizasyon derecesi genel olarak 400den azdır. MCC geleneksel olarak bambudan, ağaç küspesinden, pamuktan ve viskondan hazırlanmaktadır. MCC'yi gazete kağıdı atıkları, tuhafiye atıkları, mısır koçanı ve diğer hızlı yetişen bitkilerden de üretme girişimleri bulunmaktadır [81]. Nispeten daha fazla kristalin veya amorf yapıdaki bölgeler gibi yapısal organizasyonları ve selüloz, hemiselüloz, lignin oranlarındaki değişimlerle oluşan kimyasal kompozisyonları bu bitkilerin farklılıklarını oluşturur. Amorf bölgelerin hidrolize daha yatkın olması ve kısmı depolimerizasyonun asit hidrolizi sonucu oluşmasıyla mikrokristalin selüloz gibi daha kısa ve kristalin kısımlar ortaya çıkar [80].

Doldurucu özellikli yardımcı maddeler tablet veya kapsüle katıldıklarında dozajda hacim veya kütlece artış oluşturmaktadır ve MCC en popüler tablet doldurucularından birisidir. Aynı zamanda MCC, sıkıştırılmasını veya sıkıştırılmış karışımın tablet olma özelliğini geliştirmeleri kuru bağlayıcı olarak da düşünülmelerini sağlamaktadır. Bunlara ek olarak MCC başka avantajlarda sunmaktadır. API (farmasötik etken madde) ile geniş uyumluluk içermesi, fizyolojik olarak inert yapıda olması ve kolay elde edilebilir olmasıdır [81]. Ancak katı doz biçimlerinin formülasyonunda büyük avantajlar sağlamasına rağmen, düşük yığın yoğunluğu, orta derece akışkanlığı, yaş granülasyon sonrasında sıkıştırılabilirlik kaybı ve kayganlaştırıcı maddelere karşı duyarlılık gibi bazı özellikleri, MCC'nin uygulamalarını kısıtlamaktadır [81].

4.2 Nişasta (Starch)

Katı dozaj formlarının üretiminde yaygın olarak kullanılan katkı maddelerinden biri de nişastadır. Çoğu doğal nişasta, glikozun iki polimerinden; dallanmış amilopektin ve özellikle de düz zincirli amilozdan oluşmaktadır. Kontrollü salımlı tabletlerde soğuk suda şişme kapasiteleri ve jel bariyer oluşturabilmeleri sebebiyle fiziksel veya kimyasal olarak modifiye edilmiş nişastalar kullanılmaktadır [82].

%70 amiloz içerecek şekilde modifiye edilmiş yüksek amilozlu nişasta, şişebilme hidrofilik matrislerin araştırılması ve geliştirilmesinde faydalı olmuş ve araştırma sonuçları kontrollü ilaç salımında geleneksel nişastaya göre gelişmiş özellikler

sergilediklerini göstermiştir. Üstelik yüksek amilozlu nişastanın çözünürlük, şişme, rolojik davranış, jel ve film oluşumu, biyobozunma hızı gibi bazı özellikleri hidroksil gruplarındaki esterleşme ve oksidasyon ile modifiye edilebilir niteliktedir. Aslında polisakkaritlerin modifiye edilmesinde ana teknik çapraz bağlanmadır ve moleküller içi ve moleküller arası bağların eklenmesiyle gerçekleştirilir [83].

Lenaerts vd. [82], uzatılmış salımlı tabletlerin hazırlanışında çapraz bağlı yüksek amilozlu nişasta kullanmışlardır. Çalışmaları sonucu, çoğu ilaç için sıfırıncı dereceden ya da Fickian salımın gerçekleşmesi ve çekirdeğe yüksek miktarda etken made yüklenebilmesi olasılığını ileri sürmüşlerdir. Çapraz bağlı yüksek amilozlu nişastaların diğer avantajları da erozyona uğramaması, şişmenin sınırlandırılmasıdır. Çapraz bağların derecelerinin artışı da su alım hızında, ilaç salım hızında ve şişmenin dengelenmesinde artışla sonuçlanmaktadır [82].

Epiklorohidrin ve sodyum trimetafosfat (STMP) gibi farklı kimyasallarıyla oluşturulan farklı kontrollü salım sistemlerin geliştirilmesinde yüksek amilozlu ve çapraz bağlı nişastanın başarıyla kullanıldığı çalışmalar yürütülmüştür. STMP'li farklı derecelerdeki çapraz bağlı yüksek amiloz nişastası sıkıştırılmamış katı sistemlerde katkı maddesi olarak kullanılmış ve çapraz bağ derecesine bağlı olarak ilaç salım hızlarının, 18 saate kadar kontrolü sağlanabilmiştir [83].

BÖLÜM 5

HİDROKSİAPATİT

Etken madde salımını kontrol etmek için kullanılan taşıyıcı sistemin cihazı çevreleyen durumlara karşı inert olması gerekmez. Bazen aktif taşıyıcı sistem, kendisini çevreleyen ortam veya dokuyu iyileştirirken ek tadavilerin de parçası haline gelebilir. Bu aşamada, implantlar (vidalar, levhalar), dolgu maddeleri (boncuklar, granüller) ya da macun formlarında kullanılan belirli kemik ikame malzemeleri gibi biyoaktif cihazlar devreye girmektedir. Çoğu kemik yerine kullanılan malzemelerdeki istenen yaklaşım, hem implant yerleştirilmesi hem de ilaç salımının bir arada olmasının mümkünatıdır. Bölgeselleştirilmiş biyobozunur tedavinin avantajı, enfeksiyon alanındaki bölgesel ve yüksek ilaç konsantrasyonunun yanında tedavi sonrası implantın ayrı bir işlemle alınmasına gerek kalmamasıdır. Kontrollü ilaç salımına sahip implant, hem toksik yan etkilerin hem de uzun süreli oral antibiyotik tedavisinin neden olacağı uyum problemlerinin azaltılmasına yardımcı olur [13].

Biyoaktif seramikler, doku ve implant arasında kimyasal bağ oluşumuna izin veren seramiklerdir. Kalsiyum-fosfat seramikleri ile cam ve cam-seramikler biyoaktif seramiklere örnektir. *Kalsiyum-fosfat seramikleri;* kalsiyum ve fosfat atomlarının çoklu oksitleri şeklindeki yapılardır ve hidroksiapatit, $Ca_5(PO_4)_3OH$, trikalsiyum fosfat, $Ca_3(PO_4)_2$ (emilebilir) ve oktakalsiyum fosfat $CaH(PO_4)_3.2OH$ bu yapılara örnek verilebilir [29].

Klinikte en çok kullanılan biyoseramiklerden biri olan Hidroksiapatit [HA: $Ca_5(PO_4)3(OH)$], kemik, diş ve diş minesi dokusunun inorganik yapısını oluşturan kalsiyum fosfat esaslıdır. Yüksek biyouyumluluğu ve osteokondüktif özelliği nedeniyle

yapay kemik olarak çeşitli protezlerin yapımında, çatlak ve kırık kemiklerin onarımında ve metalik biyomalzemelerin kaplanmasında yaygın olarak kullanılmasıyla bilinmektedir [84], [85].

HAP'ın fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özelikleri Çizelge 5.1'de yer almaktadır.

Çizelge 5.1 HAP'ın fizikokimyasal, mekanik ve biyokimyasal özellikleri [86]

Kristal yapı	Hegzagonal
Ca/P oranı	1,67
Yoğunluk (g/m3)	3,16
Bağıl yoğunluk	(%) 95,0 – 99,5
Erime noktası (°C)	1614
Bozunma sıcaklığı (°C)	> 1000
Young modülü (GPa)	80 – 110
Elastiklik modülü (GPa)	114
Baskı dayanımı (MPa)	400 – 900
Gerilme dayanımı (MPa)	115 – 200
Kırılma dayanımı (MPa m1/2)	0,7 – 1,2
Sertlik (HV)	600
Dielektrik sabiti	7.40
Isıl iletkenlik (W/cmK)	0.013
Poison oranı	0.27
Biyoaktiflik	Yüksek
Biyouyuyumluluk	Yüksek
Biyobozunma	Düşük

Hidroksiapatit tozları, yaş kimyasal metot, katı durum raksiyonu, sel-jel sentezi, birlikte çöktürme, mekanokimyasal sentez, mikro emülsiyon sentezi ve mikrodalga sentezi gibi çeşitli tekniklerle sentezlenebilmektedir. Oluşan hidroksiapatitin özellikleri, sentezleme yöntemine bağlı olarak gelişir [87].

Düşük maliyetli ve üretim-işleme kolaylığı seramik malzemeleri ilaç taşınımı için umut verici kılmaktadır [88]. Kalsiyum hidroksiapatit (CHA) kompozitler birbirleriyle bağlantılı

gözenek yapıları ve biyolojik uyumları nedeniyle kemik tümörleri ve osteomiyelitin tedavisinde kontrollü ilaç salınım sistemleri olarak kullanım alanı bulmuşlardır. Antibiyotik salınım sistemi, geliştirilen deneysel osteomiyelit modelinde denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. CHA seramiklerin ilaç salınım sistemi olarak kullanılmasının avantajı, arzulanan dozlarda uzun süreli lokal ilaç salınımını gerçekleştirmeleri, biyolojik olarak uyumlu olmaları ve osteokondüktif özellikleri nedeniyle tedavi bitiminde ikinci bir ameliyata gerek kalmaksızın dokuda bırakılabilmeleridir [89].

Saf HAP'in biyoaktif oluşu, terapötik ajanlarla birlikte kullanılması HAP'ın yüzeyindeki biyoişlevliğe zarar vermesi açısından işbirliğini zorlaştırmaktadır. Bu sınırlamanın üstesinden gelmek için HAP/kitosan, HAP/poliüretan, HAP/ polilaktik asit ve HAP/poli(laktik-ko-glikolik) asit (PLGA) gibi polimerler ve HAP birlikteliğiyle çeşitli kompozitler oluşturulmaktadır. Buradaki amaç mekanik dayanıklılığın artırılmasıyla birlikte HAP ve biyobozunur, kolay işlenebilir özellikli polimerlerin üstün biyoaktif özelliklerinden yararlanarak doku etkileşimlerini geliştirmektir. Ancak bu kompozitler kemik doku mühendisliğinde bazı dezavantajlara da sahiptir. Kompozit oluşturulurken başvurulan gözenekli HAP ile terapötik ajanın etkileştirilmesi veya HAP'ın polimer çözeltisine batırılarak kaplanmaya çalışılması gibi teknikler HAP yüzeyünün fonksiyonlarını etkileyebilmekte ve uzun süreli ilaç salım kinetiklerinin kontrolünde yetersiz kalabilmektedir. HAP biyoseramiklerinden kontrollü salımın başarılı olabilmesi için hedef bölgede tedavi etkinliği ve ilaç yükleme verimliliğine uygun bir taşıyıcı sistemin geliştirilmesi gerekmektedir [90].

Gözeneklerde daha yüksek dozlarda ilaç taşınmasını mümkün kılan yüksek yüzey alanı ve gözenek hacmine sahip gözenekli HAP da ilaç adsorpsiyon/salım sistemlerinde taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. İlaç taşıyıcılarının ilaç yükleme/salım özellikleri partikül morfolojilerinden, kimyasal kompozisyon ve yüzey alanı, gözenek hacmi, gözenek boyutu gibi yapısal özelliklerinden etkilenmektedir [91].

Kalsiyum hidroksiapatit yüzeyinde farklı kimyasal türleri absorplayabildiği için ilaç salımında taşıyıcı olarak kullanılabilmektedir. Cerrahi müdahaleler esnasında sıklıkla bakteriyal enfeksiyonlar görülmektedir ve geleneksel antibiyotik tedavi yöntemleri kemik dokuda düşük antibiyoik seviyesiyle birlikte kemiğe sınırlı antibiyotik geçişine

neden olduğu için kemik grefti cerrahisinde ameliyat bölgesine antibiyotik uygulaması büyük öneme sahiptir. Apatit iskele içerisine hapsedilen ve aşama aşama salınan antibiyotikle ameliyat sonrasındaki dönemde uzun süreli yüksek ve lokal antibiyotik konsantrasyonu sağlanabilir. Böylelikle hidroksiapatit hem kemikle yer değiştiren malzeme hem de ilaç taşıyıcı cihaz olarak görev yapmaktadır [92].

Kalsiyum fosfat bazlı ilaç taşınım sistemlerinin hazırlanışında soğurma, fiziksel/mekaniksel yaklaşımlar ya da kimyasal bağlanma gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır. Biyomateryaller üzerine biyomoleküllerin yüklenmesi, HAP ve ilaç arasındaki yüzeyi bağlayıcı veya biyoseramik iskele kaplamaları olarak biyobozunur polimerler, kserojeller ya da hidrojellerin kullanılmasıyla gerçekleştirilebilir [93]. Yen vd. [87], hidrotermal metotla sentezledikleri gentamisin içeren hidroksiapatit mikrosferler, ani salım etkisini azaltarak uzun süreli salım davranışı sergilemiştir [87]. Kontrollü ilaç taşınımında hidroksiapatitin yer aldığı çalışmalar ve birlikte kullanıldığı ilaçlara bazı örnekler Çizelge 5.2'de verilmiştir [93].

Çizelge 5.2 Hidroksiapatitin taşıyıcı olarak çalışıldığı sistemlere örnekler [93]

Hidroksiapatitin fiziksel biçimi	**İlaçlar**	**İlaç yükleme yöntemi**
Mikropartiküller, granüller ve nanopartiküller	Testeron enantat, siklosporin A, insan serumu albümini Vankomisin Karvedilol 5-Flurürasil İbufren Dekzametazon Sitokrom	Sıvıya daldırma, adsorpsiyon Daldırma, Enkapsülasyon Batırılma/çözücü uzaklaştırma Sprey kurutma Daldırma, adsorpsiyon Vakumla emdirme Adsorpsiyon
Sıkıştırılmış tabletler	Riboflavin sodyum fosfat, metoprolol tartarat	Sıvıya daldırma, adsorpsiyon

BÖLÜM 6

MATERYAL ve YÖNTEM

Gerçekleştirilen deneysel çalışma, tablet formunda hazırlanan lokal ilaç taşıyıcılarının formulasyonunda katkı maddeleri ve biyopolimerlerin yanında HAP etkisinin de incelenmesi doğrultusunda yürütülmüştür. Çalışmanın ilk aşamasında, yüksek biyouyumluluğu nedeniyle sıkça tercih edilen ve ilaç taşıyıcısı olarak kullanılan hidroksiapatitin sentetik olarak üretilmesi yer almaktadır. İkinci aşamada ise HAP ile birlikte polimerlerin kullanıldığı matrislerin oluşturularak sefazolin sodyum antibiyotiğinin salım deneyleri takip edilmiştir. Salım deneyleri esnasında ölçümler, UV-Görünür Alan Spektrofotometresi ile yapılmıştır.

Deneysel verilere ulaşım için izlenen adımlar ve deneyler esnasında kullanılan kimyasal maddeler, çözeltiler, cihazlar ve deneysel yönteme dair detaylı açıklamalar, bu bölümde sunulmuştur. Deneysel çalışmalar sonunda elde edilen veriler ve bulgular üzerine tartışmalar ise Bölüm 7'de yer almaktadır.

6.1 Deneylerde Kullanılan Kimyasallar

Sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) (Merck); Potasyum klorür (KCl) (Sigma-Aldrich); Sodyum hidrojen fosfat dihidrat ($Na_2HPO_4.2H_2O$) (Merck); Sodyum klorür (NaCl) (Sigma-Aldrich); Magnezyum klorür hekzahidrat ($MgCl_2.6H_2O$) (Merck); Sodyum sülfat (Na_2SO_4) (Sigma-Aldrich); Kalsiyum klorür dihidrat ($CaCl_2.2H_2O$) (J. T. Baker); Tris hidroksimetil aminometan ($(CH_2OH)_3CNH_3$) (Merck); Hidroklorik asit (HCl) (Merck); Mikrokristalin selüloz (MCC-Ticari adı: Avicel 102, Deva Holding A.Ş.'den temin edilmiştir); Sefazolin sodyum (Deva Holding A.Ş.'den temin edilmiştir.); Starch (Merck); Etanol (Merck);

Hidroksipropil metilselüloz (HPMC-Ticari adı: HPMC K100M, K15M, K100LV, Deva Holding A.Ş.'den temin edilmiştir).

6.2 Deneylerde Kullanılan Çözeltiler

6.2.1 Kalibrasyon Eğrisi İçin Sefazolin Sodyum Stok Çözeltisi

İlaç salım deneylerinde, konsantrasyon ölçümleri UV-cihazı yardımıyla ölçülmüştür. Bu ölçümlerin yapılabilmesi için kalibrasyon eğrisinin oluşturulması gereklidir. Bu aşamada sefazolin sodyum stok çözeltisi hazırlanmıştır. Yürütülecek ilaç salım deneylerinde tablet içerisindeki ilaç miktarı 73.38 mg'da sabit tutulmuştur. Kalibrasyon için hazırlanan stok çözeltide de 73.38 mg/1000 ml olması dikkate alınarak 250 ml hacimde stok hazırlanmıştır. Daha sonra farklı konsantrasyonlu ilaç çözeltileri hazırlanmasında, bu aşamada oluşturulan stok çözeltiden yararlanılmıştır.

6.2.2 Salım Deneylerinde Kullanılan Sentetik Vücut Sıvısı

Vücut ortamının simule edildiği ortam sıvısı için sentetik vücut sıvısı hazırlanmıştır. Bu çözelti için kullanılan kimyasallar Çizelge 6.1'de yer almaktadır.

Çizelge 6.1 Sentetik vücut sıvısının hazırlanmasında kullanılan kimyasallar

Sıra	Kimyasal	Miktar (g)
1	NaCl	6.547
2	$NaHCO_3$	2.268
3	KCl	0.373
4	$Na_2HPO_4.2H_2O$	0.178
5	$MgCl_2.6H_2O$	0.305
6	$CaCl_2.2H_2O$	0.368
7	Na_2SO_4	0.071
8	$(CH_2OH)_3CNH_3$	6.057

Sentetik vücut sıvısının hazırlanmasında NaCl (%98), $NaHCO_3$ (%99,7), KCl (%99), $Na_2HPO_4.2H_2O$ (%99,5), $MgCl_2.6H_2O$ (%98), $CaCl_2.2H_2O$ (%99), Na_2SO_4 (%99), $(CH_2OH)_3CNH_3$ kimyasalları ve çözeltinin pH ayarı için toplam 40 mL 1 M %37'lik HCl kullanılmıştır. Kimyasalların ilk beşi Çizelge 6.1'de verilen sırayla 1 L'lik balon jojeye aktarılmış ve hacim saf su ile 700 ml'ye tamamlanmıştır.

Üzerine 15 mL 1 M %37'lik HCl eklenmiştir. Kalan üç kimyasal da Çizelge 6.1'de verilen sırayla eklendikten sonra 25 ml daha 1 M %37'lik HCl ilave edilmiştir. Çözelti çok iyi karıştırılmış ve çözelti sıcaklığı 37°C'ye çıkarılmıştır. Çözelti 1 M %37'lik HCl ile titre edilmiş, pH değeri 7.42 olarak ayarlanmış ve toplam hacim saf su ile 1 L'ye tamamlanmıştır.

6.3 Deneylerde Kullanılan Cihazlar

Deneysel çalışmanın tamamında kullanılan cihazlara Çizelge 6.2'de yer verilmiştir. Etkin madde konsantrasyonu UV Spektrofotometre yardımıyla tespit edilmiştir. Çözeltilerin hazırlanışında ve ilaç salım deneylerinde ihtiyaç duyulan karıştırma, manyetik karıştırıcı ile sağlanmıştır. Deney süresince sıcaklık kontrolü yapabilmek için su banyosu kullanılmıştır. Çözelti karışımlarında ultrasonik karıştırıcıdan da faydalanılmış, numune filtrasyonu yapılırken de vakum pompası kullanılmıştır. HAP üretim aşamasında pH kontrol ünitesi ve belirli akış sağlanması için peristaltik pompaya ihtiyaç duyulmuştur. Tabletlerin basımları da hidrolik pres cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

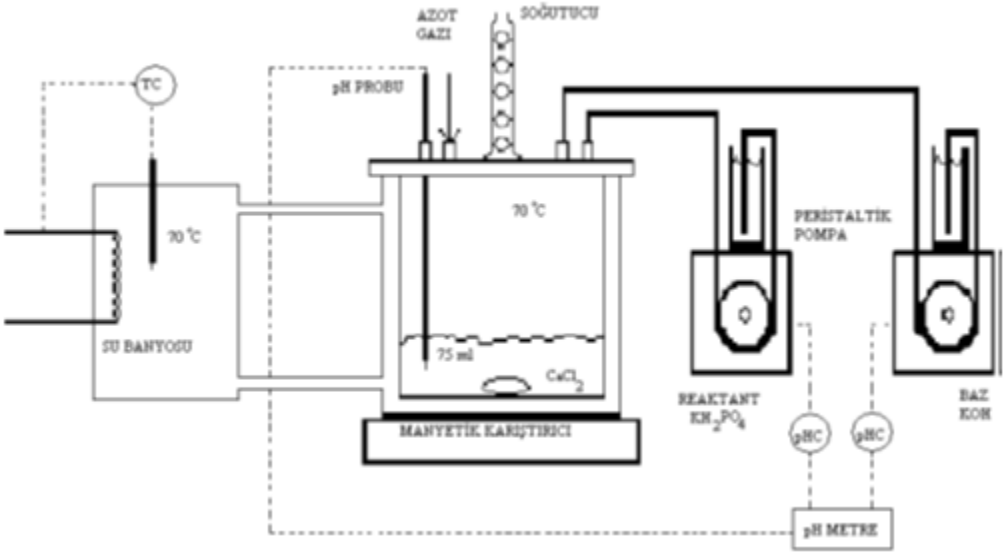
Çizelge 6.2 Deneysel çalışmalarda kullanılan cihazlar

Spektrofotometre	Specord 50 Analytik Jena UVS 48
Manyetik karıştırıcı	Heidolph MR Hei-Standard
Analitik terazi	Ohaus Pioneer
Su banyosu	Polyscience 9106
Ultrasonik	Bandelin Sonorex
Peristaltik pompa	Masterflex L/S model 7512-00
pH kontrol ünitesi	Alpha pH 800-İnolab pH 730
Vakum pompası	KNF Lab Laboport
Hidrolik pres cihazı	

6.4 Deneysel Yöntem

6.4.1 Sentetik Hidroksiapatit Üretimi

Toz halindeki hidroksiapatit kristalleri, 75 ml eşit hacimdeki 0.5 mol/L kalsiyum klorür ($CaCl_2$) ve 0.3 mol/L potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) çözeltilerinin 1000 ml hacimli çift cidarlı cam bir reaksiyon kabında sürekli olarak manyetik karıştırıcı ile karıştırılması ile üretilmiştir. Karıştırma hızı 600 dev/dk'da sabit tutularak, $CaCl_2$ çözeltisi içine KH_2PO_4 çözeltisi 1 mL/dk debi ile beslenerek reaksiyon gerçekleştirilmiştir. pH kontrol üniteleri yardımıyla reaksiyonu 9-9.5 aralığında tutmak için 0.1 mol/L potasyum hidroksit (KOH) çözeltisi beslenmiştir. Deney süresince sürekli azot gazı geçirilerek ortamdaki karbondioksitin (CO_2) uzaklaştırılması sağlanmıştır. Sıcaklık sirkülasyonlu su banyosu yardımı ile 70°C'de sabit tutulmuştur. Deney sonrasında, HAP kristalleri 50°C'de bir gece boyunca kendi çözeltisinde bekletilmiştir. Elde edilen kristaller 0.2 µm gözenekli poliamid membran filtreden süzülüp saf suyla yıkanarak üzerindeki doygun çözelti uzaklaştırılmıştır. Ardından etüvde kurutularak karakterizasyon işlemleri için desikatörde saklanmıştır. Şekil 6.1'de HAP kristallerinin elde edilmesi için kullanılan deney düzeneği şematize edilmiştir [94].



Şekil 6.1 Sentetik HAP üretimi deney düzeneğinin şematik gösterimi [94]

6.4.2 Üretilen Hidroksiapatitin Karakterizasyonu

6.4.2.1 Elektron Tarama Mikroskobu (SEM)

SEM analizlerinin yapılmasında, JEOL marka JSM 5910 model taramalı elektron mikroskoplarından (SEM) faydalanılmıştır. HAP kristallerinin SEM fotoğrafı incelenerek morfolojisi hakkında bilgi edinilmiştir [34].

6.4.2.2 X Işınları Difraktometresi (XRD)

Üretimi yapılan hidroksiapatit kristallerinin karakterizasyonu Bruker marka X-Ray difraksiyon cihazı (Cu K α radyasyonu, λ=1.54 nm, 36 kV, 36 mA) kullanılmıştır. Tarama 2° ile 50° (2Θ) arasında ve 25°C sıcaklıkta yapılmıştır. Kristal düzlemleri arasındaki uzaklık d, Bragg kanunu ile hesaplanmıştır [34].

6.4.3 Tablet Hazırlama

İlacın tekdüze dağılıma sahip olduğu içeriklerle hazırlanmış geleneksel matris tabletler giderek azalan bir salım hızı sergilemektedir [98]. Bu tip sistemlerdeki ilaç salımını modifiye etmek için ortam sıvısına maruz kalan yüzey alanını engellemek amacıyla tabletin tek tarafını ya da her iki tarafını bariyer tabakalar ile kısmi kaplama veya sıkıştırmalı kaplama yapılmaktadır [98].

Tabakalı olarak tasarlanan birçok çalışmanın yanında en çok kullanılan çok tabakalı sistemler, matris sistemden gerçekleşen azalan salım hızını dengeleyerek ilaç salımını sabit kılmaya çalışır [98].

Tabakalı matris sistemler ile direk basım matris tabletlerin avantajlarına yönelik karşılaştırma Çizelge 6.3'te özetlenmeye çalışılmıştır.

Üç tabakalı matris tablet, dış tabakalar arasında kalan bir çekirdek tabaka olarak oluşturulmaktadır. Dış tabakaların hidrofilik karakterli polimerden oluşması çözünme ortamının orta tabakaya ulaşmasını geciktireceğinden ani salım etkisi de engellenebilir ve genel olarak etkin madde salımı da sabit hale gelebilir [99]. Hazırlanan tabletlerde, ilaç taşıyıcısı olarak biyouyumluluğu yüksek olan hidroksiapatit kullanılmıştır.

Çizelge 6.3 Direk basım yöntemiyle hazırlanan çok tabakalı matris tabletlerin tek tabakalı geleneksel matris tabletlerle karşılaştırılması [100]

Tek Tabakalı Geleneksel Tablet	Çok Tabakalı Matris Tabletler
	
İlacın salımı tek bir kinetik model ile gerçekleşir.	Birden fazla ilaçla oluşturulduğunda kimyasal uyumsuzlukları yok etmek için ilaçlar ayrılabilir.
Eğer birden fazla ilaç içeriyorsa kimyasal uyumsuzlukların oluşması kaçınılmazdır.	İlaç salımı tek bir mekanizmaya bağlı değildir. Bu tip matrisler aynı ya da farklı ilacın uzatılmış veya çabuk salımı gibi değişik salım kinetiklerini sağlayabilir.

Ayrıca, yüksek oranda şişme yeteneğine sahip olan ve kontrollü salım sistemlerinde sıklıkla kullanılan hidroksipropil metilselüloz (HPMC) ile dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz ve nişasta biyopolimerlerlerinden yararlanılmıştır.

İlaç salım deneylerinde kullanılan tabletlerin hazırlanışında genel olarak izlenen yol, alt ve üst tabakaları oluşturan HPMC ve MCC/Nişasta toz karışımlarını oluşturup ardından ilaç ve HAP'in yer aldığı orta tabaka karışımını etanol kullanarak hamur haline getirip kurutmak olmuştur. Orta tabakayı oluşturacak HAP ve ilaç karışımı kuruyup tekrar toz haline getirildikten sonra tabletlerin basım işlemine geçilmiştir.

250 bar kapasiteli hidrolik pres cihazında hazneye önce alt bariyer tabaka yerleştirilerek 10 bar ile sıkıştırılmıştır. Ardından ilaçlı orta tabaka hazneye alınıp yine 10 bar ile sıkıştırılmıştır. Üst bariyer tabakayı oluşturan karışım da hazneye yerleştirilip son olarak 150 bar ile tüm tabakaların sıkıştırılma işlemi tamamlanmıştır. Tablet kalıbından çıkarılan tabletler, ağırlık ölçümüyle deneye hazır hale getirilmiştir.

6.4.4 İlaç Salım Deneyleri

İlaç salım deneylerinde Bölüm 6.2.2'de hazırlanışı anlatılan sentetik vücut sıvısı kullanılmıştır. Bu çözelti çift cidarlı cam bir reaksiyon kabında sürekli olarak manyetik karıştırıcı ile karıştırma hızı 100 dev/dk'da sabit tutulmuştur. Sıcaklık sirkülasyonlu su banyosu yardımı ile 37°C'de sabit tutulduktan sonra deney için hazırlanan tablet, reaktörün içerisine bırakılmıştır. İlk 6 saat boyunca yarım saatte bir numune alınmıştır. Tablet yapısının ve salımın zamanla gösterdiği davranışa bağlı kalınarak numune alma

süresi uzatılmıştır. Ölçüm, çözeltiden bir miktar alınıp doğrudan UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde absorbans ölçümü ve konsantrasyon belirlemesiyle yapılmıştır.

Sefazolinin konsantrasyonlarını belirlemek için Bölüm 6.4.5'deki şekilde oluşturulan kalibrasyon grafiği kullanılmıştır.

6.4.5 Sentetik Vücut Sıvısı-Sefazolin Sodyum Çözeltisi için Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması

İlaç etken maddesi olarak kullanılan sefazolin sodyumun sentetik vücut sıvısındaki konsantrasyonun kalibrasyon grafiği, UV-Görünür Alan Spektrofotometre cihazında oluşturulmuştur.

Burgess ve ark. 2008 yılında yayınladıkları çalışmada % 100 ilaç salımının görülmesini sağlayan isosbestic noktanın sefazolin için 288 nm olduğunu belirlemişlerdir [95]. Deneysel çalışmada model ilacın % 100 salımını gözlemleyebilmek için UV ölçümleri 288 nm'de yapılmıştır.

1000 ml'lik çözelti içersinde 73.38 mg sefazolin sodyum bulunmaktadır. Sentetik vücut sıvısında sefazolin sodyum çözeltisinin kalibrasyon grafiğinin çizilmesi için; %100, 80, 60, 50, 20, 10 ve 5'lik standart çözeltiler hazırlanmıştır. UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde referans olarak sentetik vücut sıvısının okutulması ile her bir konsantrasyon için 288 nm'deki absorbans değerleri R^2=0.9998 değeriyle belirlenmiştir. Çizelge 6.4'te standart çözelti konsantrasyonlarına karşılık gelen 288 nm'deki absorbans değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.4 Sentetik vücut sıvısı-sefazolin sodyum çözeltisi için konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (mg/ml)	Absorbans Değerleri (288 nm)
0.0035	0.0660
0.007	0.1303
0.014	0.2563
0.035	0.6373
0.042	0.7625
0.056	1.0255
0.07	1.2949

BÖLÜM 7

BULGULAR ve TARTIŞMA

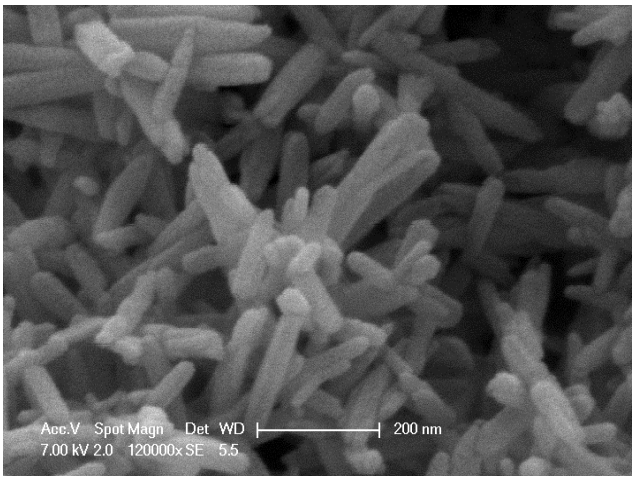
Bölüm 6'da bahsi geçen materyal ve yöntemlerle gerçekleştirilen deneylerin sonunda elde edilen bulgulara bu bölümde yer verilmiştir. Deneysel çalışmanın ilk aşaması olan sentetik hidroksiapatit üretimi sonucunda elde edilen HAP kristallerinin karakterizasyon çalışmaları XRD, SEM ve FTIR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasını oluşturan ilaç salım deneyleri sonucunda da UV ölçümü ile ulaşılan veriler kaydedilmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda son aşamada da salım mekanizmalarının modellenmesi tartışılmıştır.

7.1 Sentetik Hidroksiapatit Kristallerinin Karakterizasyonu

Bölüm 6.4.1'de ifade edildiği üzere hidroksiapatit üretim deneyleri kesikli reaktörde yürütülmüştür. Üretilen hidroksiapatit kristallerinin FT-IR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), XRD (X-Ray Diffraction), SEM (Scanning Electron Microscope) analizleri ile karakterizasyonları yapılmıştır.

7.1.1 SEM Analizi

Şekil 7.1'de üretilen HAP kristallerinin SEM fotoğrafı yer almaktadır. Elde edilen SEM görüntülerinin sonucunda üretimi gerçekleştirilen aşı kristallerin çubuk şeklinde ve nanometre boyutunda olduğu görülmektedir. SEM fotoğraflarından elde edilen ölçümlere ve Nano-S'te ulaşılan kristal boyut dağılımına Şekil 7.2'de yer verilmiştir. Kristallerin boy ortalaması 271.76 nm (standart sapma (STD): 127.9) ve en ortalaması 59.81 nm (STD: 13.65) olarak bulunmuştur [34].



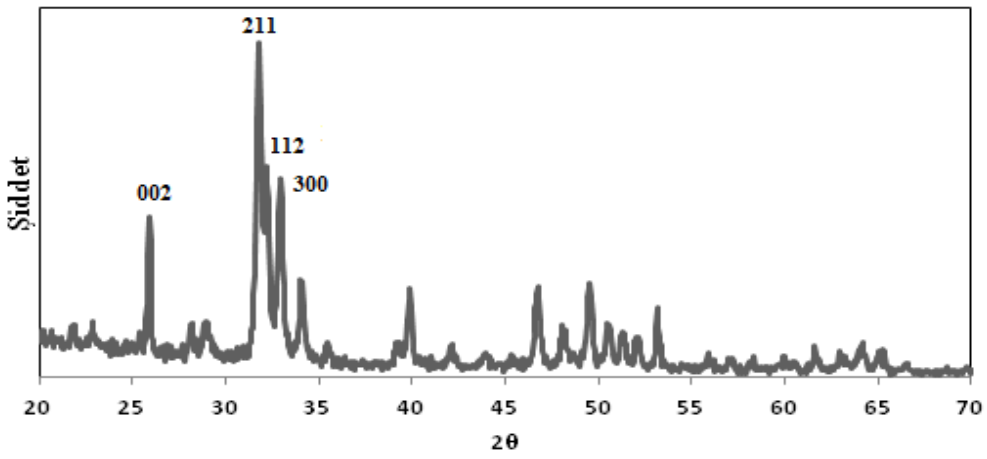
Şekil 7.1 HAP kristallerinin SEM fotoğrafı [34]

Nano-S'ten alınan kristal boyut dağılımı SEM fotoğraflarını destekler nitelikte elde edilmiştir. Nano-S ile yapılan ölçümlerde ortalama kristal boyu 234 nm bulunmuştur [34].

7.1.2 XRD Analizi

Deneysel çalışmanın başında üretilen kristallerin XRD analizleri, hidroksiapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$) kristalleri olduğunu doğrulamıştır. Referans HAP şablonu JCPDS 01-072-1243 kart numaralı XRD analiz referansından alınmıştır. Çizelge 7.1'de elde edilen HAP kristallerinin X-ışınları difraktometre sonuçları görülmektedir [34].

Şekil 7.3'de yer alan XRD diyagramında var olan belirgin kırınım pikleri, oluşan hidroksiapatit partiküllerinin gayet iyi bir şekilde kristalleştiklerini ifade etmektedir.



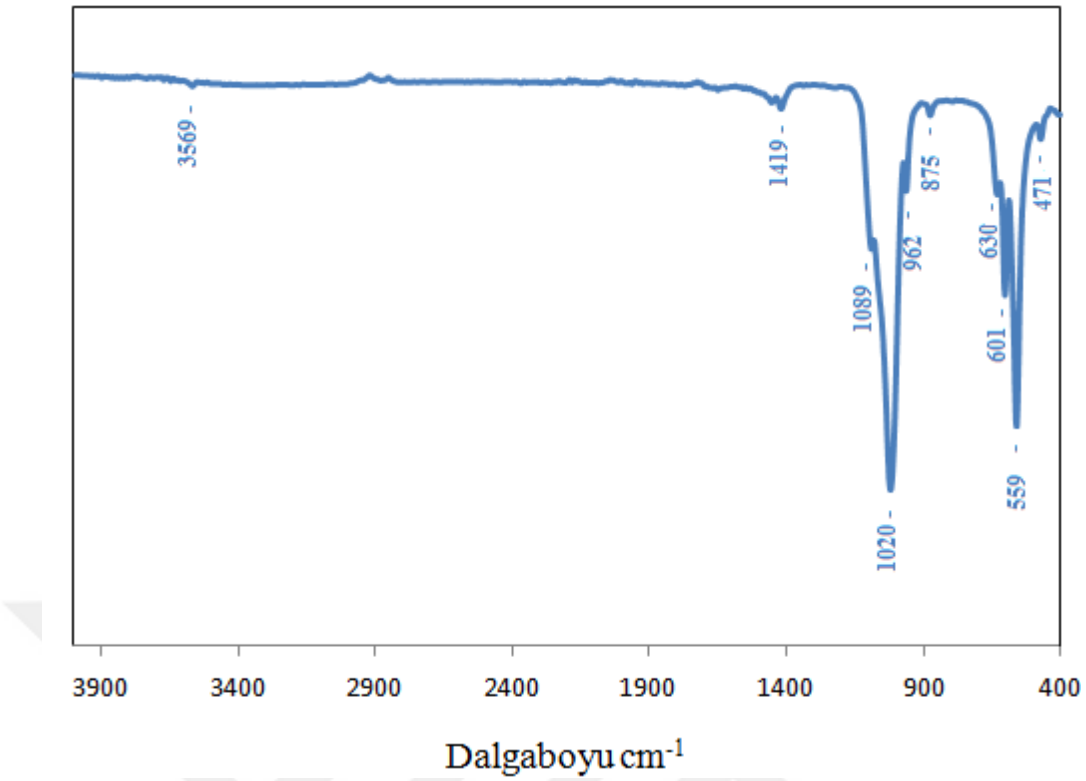
Şekil 7.2 Hidroksiapatit XRD diyagramı [34]

Çizelge 7.1 HAP kristallerinin X-ışını difraktometre değerleri [34]

HAP Kristali			JCPDS 01-072-1243		
2θ	**d[Å]**	**Relatif şiddet (%)**	**2θ**	**d[Å]**	**Relatif şiddet (%)**
26.0477	3.418	51.04	25.875	3.440	37.8
31.9311	2.800	100	31.741	2.817	100
33.0737	2.706	61.06	32.868	2.722	56.5
34.1679	2.622	26.66	34.045	2.631	22.3
39.9502	2.255	21.85	39.756	2.265	19.3
46.8211	1.93875	30.21	46.661	1.945	26.7
49.5562	1.83796	37.49	49.464	1.841	29.4
50.6301	1.80147	14.7	50.431	1.808	17
52.1535	1.75237	13.3	52.036	1.756	12.2
53.2753	1.71809	21.2	53.203	1.720	14

7.1.3 FT-IR Analizi

Analiz sonucu HAP kristallerine ait FT-IR spektrumu Şekil 7.4'te verilmiştir. Buna göre, 3571 cm^{-1} civarındaki zayıf pik, HAP kristalindeki O-H grubunu göstermektedir. 1089-1020 cm^{-1} arasında PO_4^{-3} grubunun titreşimi görülürken, 601 - 559 cm^{-1} arasında da orta şiddette O-P-O bağının üçlü bir deformasyon titreşimi yer almaktadır. 962 cm^{-1} ve 875 cm^{-1} civarındaki zayıf pikler ise HPO_4^{-2} grubunu belirtmektedir. 630 cm^{-1} civarında görülen pik, OH- grubuna ait titreşim iken, 1600 cm^{-1} ve 1452 – 1410 cm^{-1} civarında görülen zayıf titreşim ise CO_3^{-2} gruplarının varlığını göstermektedir. Bu durum, ortamdaki CO_2^{-2}'nin tam olarak uzaklaştırılamadığını nitelemektedir [34].



Şekil 7.3 Saf hidroksiapatit kristallerinin FT-IR spektrumu [34]

7.2 İlaç Salım Deneyleri

Kontrollü ilaç salım deneyleri, tablet karışımlarının hazırlanması, tablet basımı ve ilaç salımının takibi olmak üzere üç kademede gerçekleştirilmiştir. Yapılan deneylerde tablet formulasyonlarının başlangıç noktası olarak literatürdeki çalışmalardan yola çıkılmıştır [34]. Tabakalı tablet basımlarıyla yürütülen çalışmada öncelikli deneyler karışım hazırlama yöntemi üzerinde yapılmış ve bu çalışmayı farklı viskozitelerdeki HPMC'nin ilaç salımına etkisi, uygun HPMC miktarının belirlenmesi, farklı biyopolimerlerle birlikte kullanılan HAP matrislerindeki ilaç salımı ve HAP'in ilaç salımına etkisi üzerine yapılan deneyler takip etmiştir.

Hazırlanan tabletlerin hangi amaçla kullanıldığına dair detaylı formulasyon tablosu Çizelge 7.2'de verilmiştir. Deneylerin takip edilmesi amacıyla tabletlere kodlamalar yapılmış ve incelendikleri gruplar da belirtilmiştir.

Çizelge 7.2 Deneysel çalışmada hazırlanan tabletlere ait tüm formulasyonlar

KOD	Bulunduğu Kategori	İÇERİK					Tablet Basım Yöntemi	Toplam Tablet Ağırlığı (mg)
		İLAÇ %	HAP %	MCC %	HPMC %	STARCH %		
F3	1	18.35	12.5	41.65	27.5	-	Çok Tabakalı	400
F4	1-2-4-6	18.35	12.5	41.65	27.5	-	Çok Tabakalı	400
F8	4	18.35	12.5	69.15	-	-	Çok Tabakalı	400
F10	4	18.35	12.5	64.15	5	-	Çok Tabakalı	400
F13	4	18.35	12.5	59.15	10	-	Çok Tabakalı	400
F15	2-3-4-5	18.35	12.5	54.15	15	-	Çok Tabakalı	400
F16	3	18.35	12.5	54.15	15	-	Çok Tabakalı	400
F17	3	18.35	12.5	54.15	15	-	Çok Tabakalı	400
F18	5	18.35	12.5	54.15	-	15	Çok Tabakalı	400
F20	5	18.35	12.5	-	15	41.65	Çok Tabakalı	400
F27	2-4-5-8-9	18.35	12.5	19.15	50	-	Çok Tabakalı	400
F28	6	18.35	-	54.15	27.5	-	Çok Tabakalı	400
F29	6	18.35	25	29.15	27.5	-	Çok Tabakalı	400
F32	2	18.35	12.5	19.15	50	-	Tek Tabakalı	400
F34	2	18.35	12.5	54.15	15	-	Tek Tabakalı	400
F35	2	18.35	12.5	41.65	27.5	-	Tek Tabakalı	400
F36	5	18.35	12.5	-	50	19.15	Çok Tabakalı	400
F37	7	18.35	-	-	50	31.65	Çok Tabakalı	400
F38	7	18.35	12.5	-	50	19.15	Çok Tabakalı	400
F39	8	18.35	12.5	19.15	50	-	Çok Tabakalı	400
F40	9	9.17	6.25	24.58	60	-	Çok Tabakalı	800
F41	9	12.23	8.33	22.44	57	-	Çok Tabakalı	600
F42	7	18.35	25	-	50	6.65	Çok Tabakalı	400
X1	10	18.35	12.5	19.15	50	-	Çok Tabakalı	400
X2	10	18.35	12.5	19.15	50	-	Çok Tabakalı	400
X4	10	18.35	12.5	19.15	50	-	Çok Tabakalı	400

Hazırlanan tabletlerin hangi kategoriye dahil edildiğini ifade eden numaraların açıklamaları Çizelge 7.3'te yer almaktadır. Salım deneyleri Bölüm 6'da belirtilen şartlarda gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 7.3 Salım deneyleri yürütülen tabletlerin incelendikleri kategoriler ve numaralandırma sistemi

Kategori	İncelenme Amacı	Kategoride Yer Alan Tabletler
1	Karışım hazırlama yönteminin belirlenmesi	F3-F4
2	Tablet basım yönteminin etkin madde salımına etkisinin belirlenmesi	F4-F15-F27-F32-F34-F35
3	Farklı viskozitedeki hidroksipropil metilselülozun ilaç salımına etkisinin belirlenmesi	F15-F16-F17
4	Karışımda bulunması gereken uygun HPMC miktarının belirlenmesi	F4-F8-F10-F13-F15-F27
5	Farklı biyopolimerlerin ilaç salımına etkisi	F15-F18-F20-F27-F36
6	(HPMC-MCC) İkili polimer sistemine HAP etkisinin belirlenmesi	F4-F28-F29
7	(HPMC-Starch) İkili polimer sistemine HAP etkisinin belirlenmesi	F37-F38-F42
8	(HPMC-MCC) İkili polimer sistemine sinterli HAP etkisinin belirlenmesi	F27-F39
9	Tabletteki difüzyon yolunun etkin madde salım hızına etkisinin belirlenmesi	F27-F40-F41
10	Tabletlerin oluşturulmasında farklılaştırılmaya gidilmesinin etkin madde salım hızına etkisinin belirlenmesi	X1-X2-X4-F27

7.2.1 Karışım hazırlama yönteminin belirlenmesi

Matris tablet sistemlerinden ilaç salımını incelemek için hazırlanan tabletler, içeriklerini oluşturan maddelerin kuru veya bir çözücü ile birlikte karıştırılarak basılmasıyla gerçekleştirilmektedir [96]. Çözücü kullanılarak hazırlanan karışımlar yaş karışım olarak adlandırılmıştır ve bu karışımlardan basılan tabletlerdeki ilaç salım hızının daha yavaş olduğu görülmüştür [34]. Yöntem farklılığından kaynaklanan yavaş salımın, yapılan çalışmada tercih edilen basım yöntemi olan tabakalı tablet basımında da etkili olup

olmadığını görebilmek için literatürdeki formulasyon baz alınarak hazırlanan tabletlerin ilaç salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Toplam tablet ağırlıkları 400 mg olan tabletlerin ağırlıkça yüzde cinsinden formulasyon bilgileri Çizelge 7.4'te verilmiştir [34].

Çizelge 7.4 Karışım hazırlama yönteminin belirlenmesinde kullanılan formulasyon

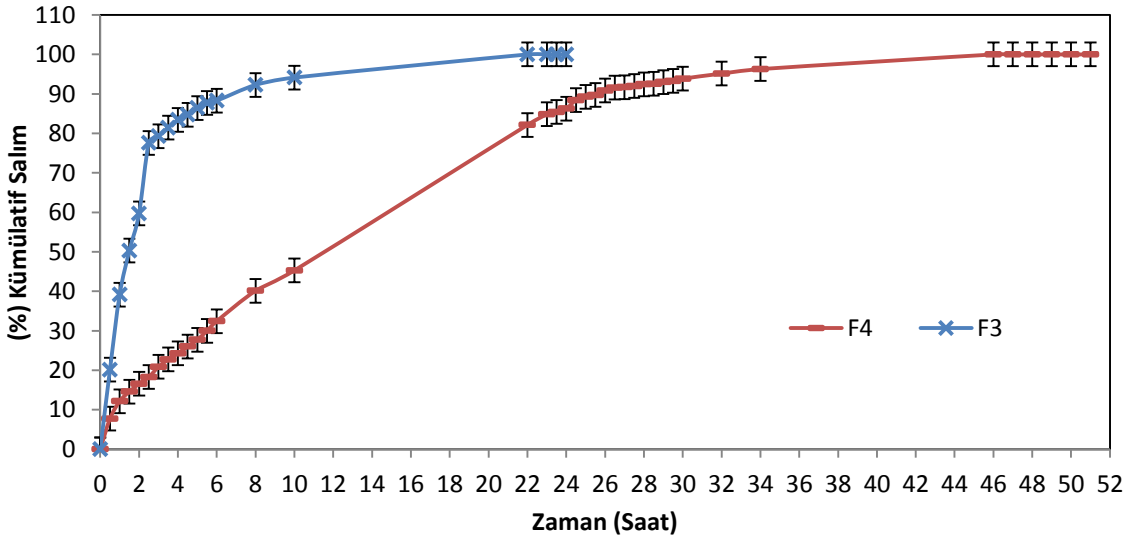
Formulasyon maddeleri	**İlaç**	**HAP**	**HPMC**	**MCC**
Yüzde (ağ/ağ)	18.35	12.5	27.5	41.65

Takibi yapılan ilaç salım deneylerinin salım profilleri Şekil 7.5'teki gibi kaydedilmiştir. Kümülatif salım grafiğini oluşturan etkin madde salım değerleri Çizelge 7.5'te yer verilmiştir.

Şekil 7.5'teki kümülatif salımlar incelendiğinde, kuru karışımla hazırlanan tablet henüz 2. saatinde % 40lık ilaç salımına ulaşırken; yaş karışımla hazırlanan tablet, % 32lık ilaç salım değerine 6. saatte ulaşmıştır.

Çizelge 7.5 Karışım hazırlama yönteminin belirlenmesindeki tabletlerin kümülatif salım grafiği verileri

Saat	**0.5**	**1**	**2**	**4**	**6**	**24**	**30**	**46**
F3 (%)	20.142	39.142	59.714	83.428	88.285	100	100	100
F4 (%)	7.714	12.142	16.571	24.285	32.428	86.285	93.857	100



Şekil 7.5 Karışım hazırlama yönteminin kümülatif ilaç salımına etkisi

Sıklıkla ani salım, uzun süreli kontrollü salım araçları yaratmada negatif sonuçlar doğuran bir etken olarak görülür [98]. İlk andaki ani salım olarak adlandırılan fazla salım davranışını göstermemesi beklenmektedir. Sudaki çözünürlüğü çok yüksek olan ilaçlar için başlangıçtaki ani salım genellikle kontrolsüzce gerçekleşmektedir ve ilaç salım sistemleri uygulamalarında tehlikeli durum oluşturmaktadır. Bu ani salım, çözünmeyen kaplama ya da uygun viskozite ve kimyaya sahip içerik maddelerindeki değişiklikler ile engellenebilir [60].

Deneysel veriler sonucunda tablet basımı öncesindeki karışıma uygulanan çözücünün, içerik maddelerinde kuru karışıma göre hem daha yavaş ilaç salımı gerçekleştirecek hem de başlangıçtaki ani salım etkisini geciktirecek bir etki yaptığı kaydedilmiş ve çalışmanın devamında oluşturulacak matris tabletlerin hazırlanmasında da yaş karışım yönteminin kullanılması kararı alınmıştır.

7.2.2 Tablet basım yönteminin etken madde salımına etkisinin belirlenmesi

Bu çalışmada tercih edilen tabakalı tablet basım yönteminin belirlenen yaş karışım hazırlama yönteminde etken madde salımını yavaşlatma konusunda faydalı olup olmadığını gözlemlemek için farklı yöntemlerle basılmış ancak aynı formulasyona sahip tabletlerden etken madde salım deneyleri yürütülmüştür.

Tabletler % 15, 27.5 ve 50 oranında HPMC barındırmakla birlikte % 12.5 oranında da HAP içermektedir. Deneyleri takip edilen tabletler tek tabakalı ve üç tabakalı olarak basılmıştır. Tabletlerin oluşturulduğu formulasyon değerleri Çizelge 7.6'da detaylı olarak görülmektedir.

Kümülatif salım grafiğini oluşturan etken madde salım değerlerine Çizelge 7.7'de yer verilmiştir.

Şekil 7.6'da % 15 HPMC içerikli formulasyona sahip hem üç tabakalı hem de tek tabakalı basım yönteminin kullanıldığı iki tabletin kümülatif salım verileri gösterilmektedir.

Tek tabakalı basım yönteminin uygulandığı F34 tabletinin, aynı formulasyonlu ancak üç tabakalı olarak basılan F15 tabletine göre daha hızlı salım gerçekleştirdiği ve 6. saatte her iki tablet arasındaki salım farkının % 13 değerinde olduğu görülmektedir.

Çizelge 7.6 Tablet basım yönteminin etken madde salımına etkisinin belirlenmesinde kullanılan formulasyonlar

Formulasyon maddeleri Yüzde (ağ/ağ)	İlaç	HAP	HPMC	MCC	Tablet basım yöntemi
F15	18.35	12.5	15	54.15	Üç tabakalı
F4	18.35	12.5	27.5	41.65	Üç tabakalı
F27	18.35	12.5	50	19.15	Üç tabakalı
F34	18.35	12.5	15	54.15	Tek tabakalı
F35	18.35	12.5	27.5	41.65	Tek tabakalı
F32	18.35	12.5	50	19.15	Tek tabakalı

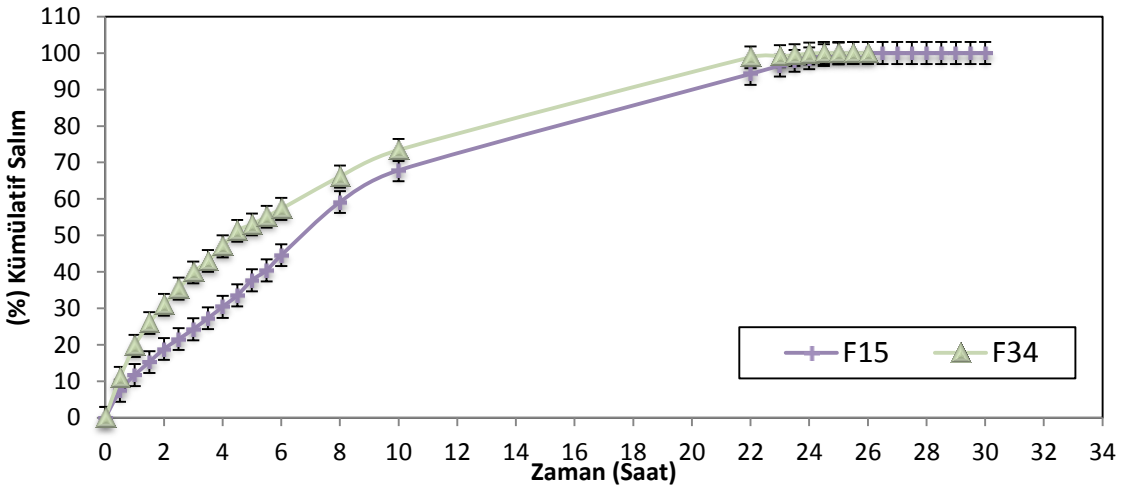
Çizelge 7.7 Tablet basım yönteminin etken madde salımına etkisinin belirlenmesindeki tabletlerin kümülatif salım grafiği verileri

Saat	0.5	1	2	4	6	24	26	28	30
F34	11.00	19.71	31.00	47.00	57.29	99.86	100.00	100.00	100.00
F35	11.29	17.00	27.57	41.14	51.57	100.00	100.00	100.00	100.00
F32	9.57	14.71	23.86	34.57	43.57	85.43	89.71	91.57	94.00
F15	7.43	11.71	18.86	30.43	44.57	98.57	100.00	100.00	100.00
F4	7.71	12.14	16.57	24.29	32.43	86.29	90.86	92.43	93.86
F27	8.43	11.00	13.57	20.29	26.71	79.43	83.57	87.00	88.86

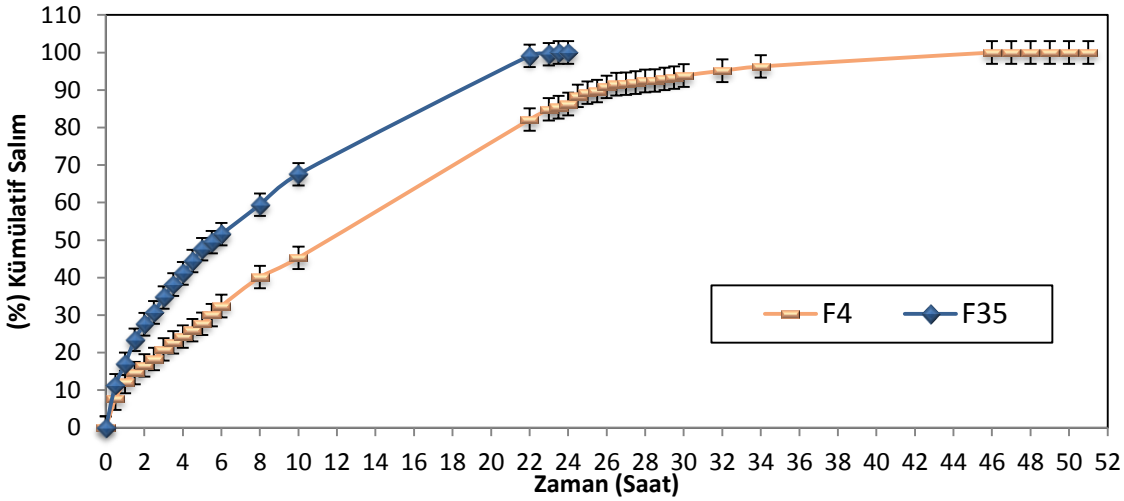
Şekil 7.7'de % 27.5 HPMC içerikli formulasyona sahip hem üç tabakalı hem de tek tabakalı basım yönteminin kullanıldığı iki tabletin kümülatif salım verileri gösterilmektedir.

Tek tabakalı basım yönteminin uygulandığı F35 tabletinin, aynı formulasyonlu ancak üç tabakalı olarak basılan F4 tabletine göre daha hızlı salım gerçekleştirdiği ve 6. saatte her iki tablet arasındaki salım farkının % 20 değerinde olduğu görülmektedir.

Şekil 7.8'de ise % 50 HPMC içerikli formulasyona sahip hem üç tabakalı hem de tek tabakalı basım yönteminin kullanıldığı iki tabletin kümülatif salım verileri gösterilmektedir.



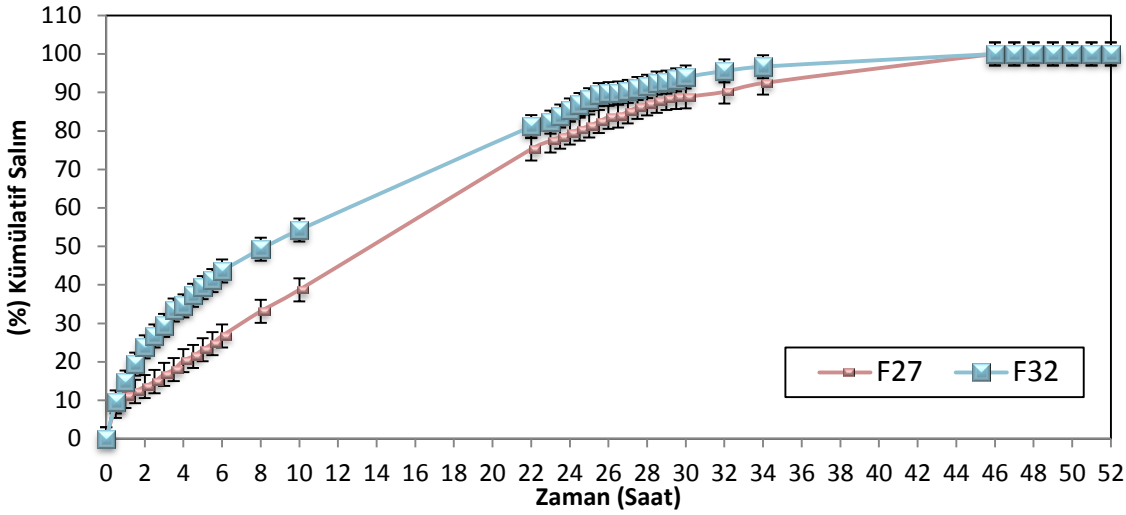
Şekil 7.6 % 15 HPMC içeren tabletlerin basım yöntemi farkının kümülatif salıma etkisi



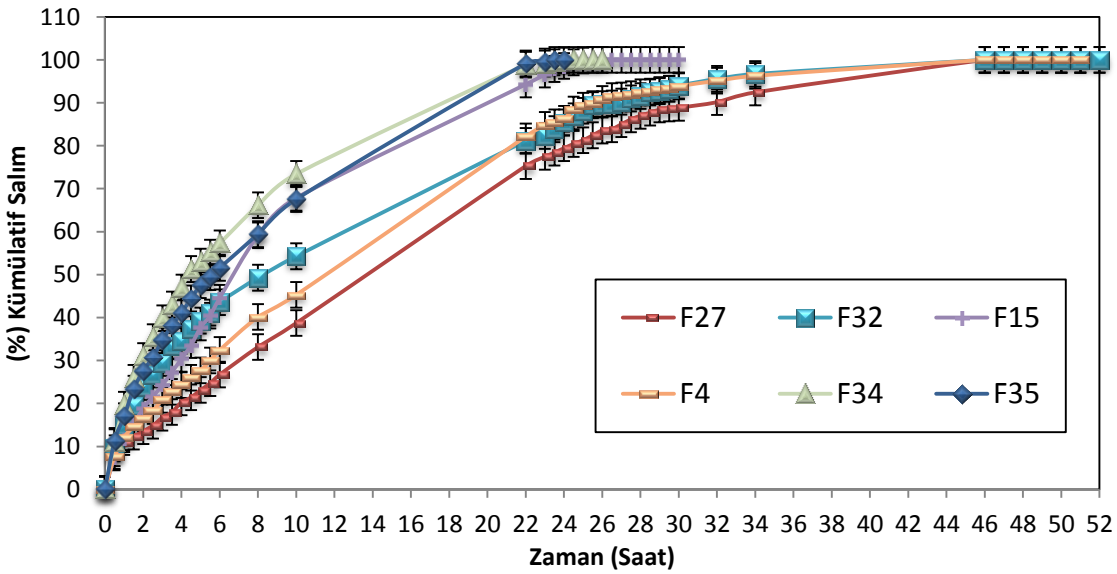
Şekil 7.7 % 27.5 HPMC içeren tabletlerin basım yöntemi farkının kümülatif salıma etkisi

Tek tabakalı basım yönteminin uygulandığı F32 tabletinin, aynı formulasyonlu ancak üç tabakalı olarak basılan F27 tabletine göre daha hızlı salım gerçekleştirdiği ve 6. saatte her iki tablet arasındaki salım farkının % 17 değerinde olduğu görülmektedir.

Yapılan deneylerin verileri ile elde edilen salım profillerinin gösterildiği grafik ise Şekil 7.9'da bir arada verilmiştir.



Şekil 7.8 % 50 HPMC içeren tabletlerin basım yöntemi farkının kümülatif salıma etkisi



Şekil 7.9 Tablet basım yönteminin kümülatif salıma etkisi

Alğın vd. [99], yaptıkları çalışmada üç tabakalı matris tabletler ile verapamil hidroklorür model ilacının uzatılmış salımını gözlemlemişlerdir [99]. Syed vd. [38], diklofenak sodyum ile oluşturdukları çalışmalarında tabakalı matris tabletlerin normal matris tabletlere oranla daha yavaş salım gerçekleştirdikleri sonucuna ulaşmışlardır [38]. Qi ve vd. [101], suda az çözünür ilaç olan asemetasinin bir günlük dozun üç tabakalı matris tablet tasarımını başarıyla gerçekleştirmişlerdir. Hazırladıkları bu tablet, piyasadaki kapsüllerden daha fazla biyoyararlanıma sahip olmasıyla da avantaj sağlamaktadır [101].

Ayrıca genel olarak; çekirdek tabakanın hidrofobik, bariyer tabakaların hidrofilik olduğu çalışmalar sabit ilaç salımı göstermektedir [100]. Bu çalışmada da hazırlanan üç tabakalı matris tabletlerin alt ve üst tabakalarında hidrofilik, orta tabakada da hidrofobik katkı maddeleri kullanılmıştır.

Bu kısımda yürütülen deneyler sonunda tabletlerin basım yöntemlerinin ilaç salım profillerinde etkili olduğu görülmüştür. Çalışmanın karakteristik yapılarından birini oluşturan tablet basım yöntemi için tabakalı basımın seçilmesi ve diğer deneylerde hazırlanacak tabletlerin tabakalı basılmasına karar verilmiştir.

7.2.3 Farklı viskozitedeki hidroksipropil metilselülozun ilaç salımına etkisinin belirlenmesi

Çalışılmakta olan üç tabakalı matris sisteminde bulunan HPMC'nin viskozite değişiminin ilaç salımına etkisinin belirlenmesi için üç farklı HPMC çeşidi ile ilaç salım deneyleri yürütülmüştür. Bu HPMClerin viskoziteleri düşükten yükseğe olacak şekilde K100LV < K15M < K100M olarak sıralanmaktadır [71]. Tablet matrislerindeki ilaç etken maddesi/polimer oranının sabit tutulduğu ve toplam tablet ağırlığının 400 mg olduğu formulasyon verileri ağırlıkça yüzde olarak Çizelge 7.8'de verilmiştir.

Bu serideki tabletlerin salım deneyleri sonrasında elde edilen kümülatif salım verileri yüzde olarak Çizelge 7.9'da görülmektedir.

Çizelge 7.8 Farklı viskoziteli HPMC içeren tabletlerin formulasyonu

Formulasyon maddeleri Yüzde (ağ/ağ)	İlaç	HAP	HPMC	MCC
F15 (K100M)	18.35	12.5	15	54.15
F17 (K15)	18.35	12.5	15	54.15
F16 (K100LV)	18.35	12.5	15	54.15

Yalnızca içerdiği HPMC'nin türü farklı olan üç tabletin izlenen ilaç salım deneyleri sonucunda elde edilen veriler Şekil 7.10'daki salım profillerini oluşturmuştur. HPMC türlerinden K100LV, diğer K100M ve K15 türlerine göre en düşük viskoziteye sahip

olduğundan, bu üç tablet arasında en hızlı etken madde salımını gerçekleştiren matris F16 olmuştur.

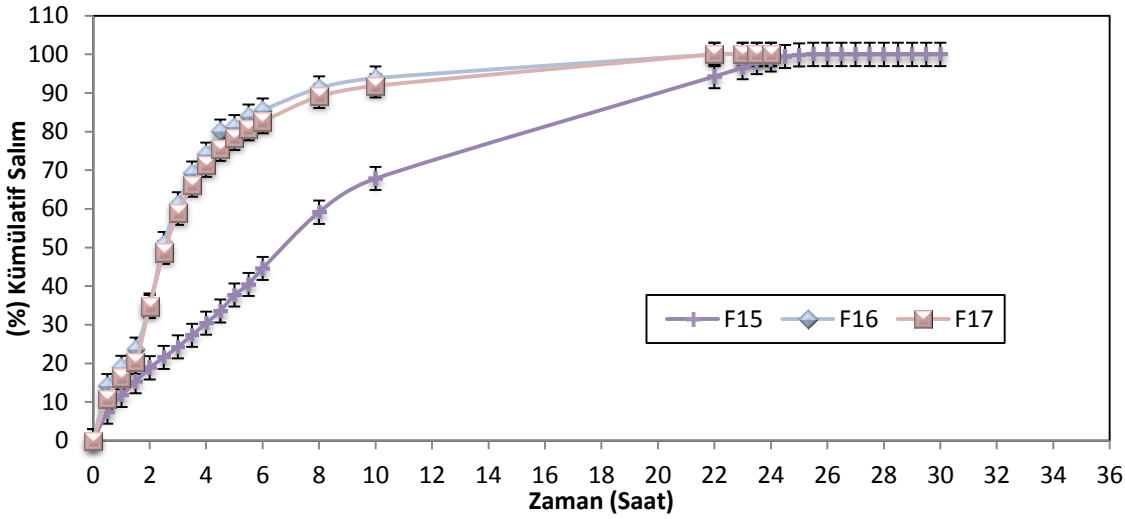
Kontrollü salım sistemlerinde yıllardır kullanılan ve halen kullanılmaya devam eden hidrofilik polimerlerin başında HPMC gelmektedir [102]. Polimerin şişme ve çözünme hızı gibi ilaç salım hızını tanımlayan değerlerin, fazla miktardaki ilaç yüklemelerinde ya da düşük viskoziteli HPMC içeriği sebebiyle arttığı belirlenmiştir [98]. HPMC bazlı matris sistemlerle çalışan birçok araştırmacı, polimerdeki yüksek viskozite derecesinin yan zincirlerindeki şişmeyi hızlandırdığını ve bunun da ilaç salım hızında azalmayı sağlayan çok kuvvetli jel oluşumuna yol açtığı konusunda hem fikir olmuştur [102].

Alderman [103], farklı viskozitelerdeki HPMClerin ilaçların salım hızlarını değiştirmede kullanılabileceğini önermiştir. Bu önerisindeki gerekçe, yüksek viskozite derecelerinin hem jel tabakasındaki ilaç difüzyonunu yavaşlatan hem de erozyona daha dirençli hala getiren yüksek jel viskozitesine sahip olduğudur. Bu düşünceler literatürdeki çalışmalarla desteklense de bazı çalışmalar da bu yargının genellenebilir bir doğruluğa sahip olmadığını göstermiştir [103].

Çizelge 7.9 Farklı viskoziteli HPMC içeren tabletlerin kümülatif salım verileri (%)

Saat	**0.5**	**1**	**2**	**4**	**6**	**24**
F15	7.43	11.71	18.86	30.43	44.57	98.57
F16	14.29	19.00	35.14	74.14	85.57	100.00
F17	10.86	16.29	34.71	71.29	82.57	100.00

Ravi vd. [102] tarafından yürütülen şişme ve erozyonun gerçekleştiği HPMC matrisli çalışmalar, şişme ve erozyon yüzdesinin tümüyle polimerin viskozitesine bağlı olduğunu göstermiştir [102]. Ojoe vd. [70], yaptığı çalışmaya göre de en yüksek molekül ağırlığına sahip olan polimer HPMC K100M'in, farklı viskozitelerdeki HPMC K türleri arasında yüksek viskozitesiyle salım hızında azalma oluşturduğunu gözlemlemişlerdir [70]. Model ilaç olarak glikamezid kullanılan bir başka çalışmada ise Khan vd. [104] farklı türlerdeki HPMCler ile hazırladıkları tabletlerden yürüttükleri ilaç salım deneylerinde HPMC'nin yüksek viskozitesinin salımı uzattığı verisine ulaşmışlardır [104].



Şekil 7.10 Farklı viskoziteli HPMC içeren tabletlerin etken madde salım grafiği

Genel olarak, sudaki çözünürlüğü çok fazla olan ilaçlarda difüzyon kontrollü salım kinetiklerine ulaşmak yüksek viskoziteli HPMC kullanılmasıyla mümkündür [102].

Yapılan çalışmada ani salım etkisini azaltarak oldukça yavaş salım gerçekleştirdiği için çalışmanın devamında hazırlanacak tabletlerde HPMC K100M türünün kullanılması belirlenmiştir.

7.2.4 Karışımda bulunması gereken uygun HPMC miktarının belirlenmesi

Tablet karışımlarında HPMC K100M kullanılmasının, karışım ve tablet basım yönteminin belirlenmesinin ardından karışımdaki uygun ilaç/polimer oranının oluşturulması için HPMC ve MCC miktarları değiştirilmiş; bu esnada tüm tabletlerin toplam ağırlıkları yine 400 mg olarak sabit tutulmuştur.

Karışımdaki HPMC miktarının % olarak değiştirilmesi esas alınan ve % 0, 5, 10, 15, 27.5, ve % 50 HPMC olarak düzenlenen tabletlerden etken madde salım verileri sonucunda oluşan salım profilleri Şekil 7.11'deki gibidir. Tabletlerin detaylı formulasyon bilgilerine ise ağırlıkça yüzde olarak Çizelge 7.10'da yer verilmiştir.

Toplam tablet ağırlığı değişmeyen ve her birinde % 12.5 HAP barındıran tabletlerde HPMC miktarında değişikliğe gidilerek uygun HPMC miktarının belirlenmesi hedeflenmiştir.

Genel olarak matristeki HPMC içeriğinin artması ilaç salım hızını yavaşlatmaktadır [103]. Düşük HPMC: ilaç oranları (<1:1) aşınmaya, salım profillerinde pozitif sapmaya ve tablet dağılması gerçekleşirse de ani salıma sebep olabilir [103].

Çizelge 7.10 Uygun HPMC miktarının belirlenmesi için hazırlanan tabletlerin formulasyonları

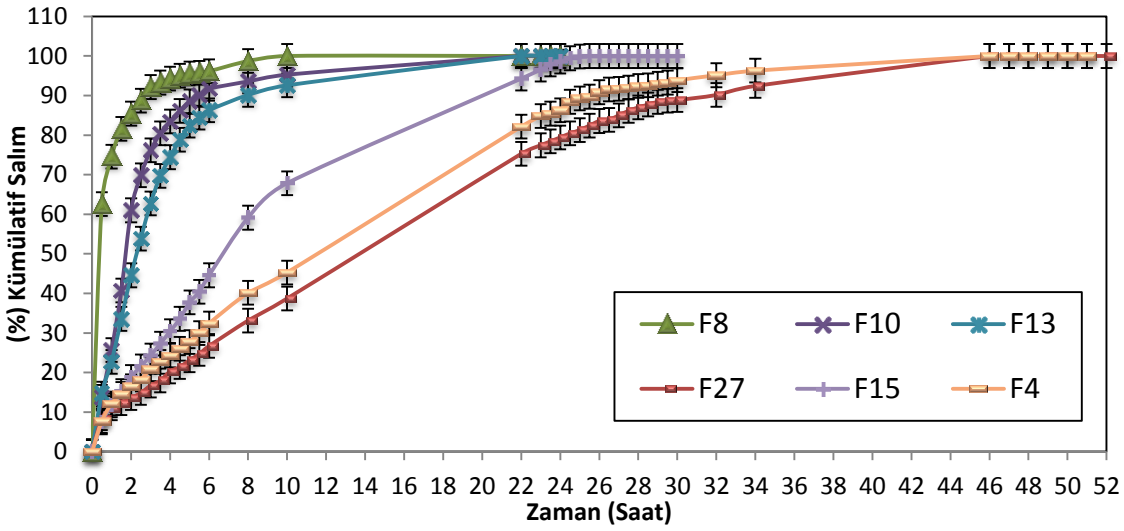
Formulasyon maddeleri (ağ/ağ)	İlaç	HAP	HPMC (K100M)	MCC
F8	18.35	12.5	0	69.15
F10	18.35	12.5	5	64.15
F13	18.35	12.5	10	59.15
F15	18.35	12.5	15	54.15
F4	18.35	12.5	27.5	41.65
F27	18.35	12.5	50	19.15

Şekil 7.11'deki salım profilleri incelendiğinde; karışımda hiç HPMC olmayan tabletin ani salım konsantrasyonu diğerlerine göre oldukça yüksektir ve etken madde salımı da hızlı olmuştur. Karışımdaki HPMC yüzdesinin artması ani salım etkisini azaltmış ve etken madde salımını da yavaşlatarak toplam salım süresini yaklaşık 47 saate kadar sürdürmüştür.

HPMC miktarları değişen tabletlerin kümülatif salım verileri yüzde olarak Çizelge 7.11'de verilmiştir.

Çizelge 7.11 Farklı miktarlarda HPMC içeren tabletlerin kümülatif salım verileri

Saat	0.5	1	2	4	6	24	26	28	30
F8	62.57	74.57	85.43	94.29	96.14	100.00	100.00	100.00	100.00
F10	13.86	25.71	61.00	83.43	91.71	100.00	100.00	100.00	100.00
F13	14.71	22.71	44.57	74.43	86.29	100.00	100.00	100.00	100.00
F15	7.43	11.71	18.86	30.43	44.57	98.57	100.00	100.00	100.00
F4	7.71	12.14	16.57	24.29	32.43	86.29	90.86	92.43	93.86
F27	8.43	11.00	13.57	20.29	26.71	79.43	83.57	87.00	88.86



Şekil 7.11 Uygun HPMC miktarının belirlenmesi için oluşturulan tabletlerin salım profilleri

Charyulu vd. [105], losartan potasyumun uzatılmış salımını hedefledikleri çalışmada üç tabakalı matris sistemlerde HPMC miktarını değiştirerek salım deneylerini yürütmüş ve en yavaş salımın şişme özelliğinin artmasıyla en fazla HPMC bulunduran formulasyonlu tabletten gerçekleştiğini kaydetmişlerdir [105].

Kabir vd. [106] hidrofilik matrisli uzatılmış salımlı tablet çalışmalarında HPMC kullanmış ve formulasyondaki HPMC artışı ile etken madde salım hızında düşüş olduğunu belirlemişlerdir [106]. HPMC ve mannitolün buspiron hidroklorür ile oluşturulan bukkal disklerdeki ilaç salımına etkisini in vitro ve in vivo çalışan Jaipal vd. [74] de formulasyondaki artan HPMC miktarının ilaç salım hızında azalmaya yol açtığını gözlemlemişlerdir [74].

Tablet formulasyonlarındaki HPMC miktarındaki değişimin sefazolin salım hızına olan etkisini belirlemek için yapılan ilaç salım deneyleri sonrasında Şekil 7.11 ve Çizelge 7.11'deki veriler elde edilmiştir. Bu sonuçlar göstermiştir ki formulasyondaki HPMC miktarının artması, oluşacak jel tabakasının ilaç difüzyonunu engelleyecek etkisinin de artmasına neden olmakta ve dolayısıyla ilaç salım hızında yavaşlamaya yol açmaktadır. Aynı miktar ilaç bulunduran ve aynı tablet ağırlığına sahip olan tabletlerden HPMC miktarının % 0 değerinden % 50 değerine çıkması, 6. saat sonundaki salım verileri

karşılaştırıldığında % 70 kadar ilacın halen matris içerisinde yer almasına ve ortamdaki vücut sıvısına difüze olma süresinin gecikmesini sağlamıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda çalışılan tablet ağırlığında ve formulasyonda, optimum olarak %50 HPMC bulunması belirlenmiştir.

7.2.5 Farklı biyopolimerlerin ilaç salımına etkisi

Uzatılmış kontrollü salım çalışmalarında kullanılan tablet formulasyonlarında etken madde salımını geciktirmek üzere bağlayıcı veya dolgu görevinde çeşitli maddelere başvurulmaktadır. HPMC gibi hidrofilik maddeler, matrisi hidrofilik hale getirirken; MCC veya nişasta (starch) gibi dolgu maddeleri de vücut sıvısının matristeki difüzyon yolunu uzatmak ve dolayısıyla salımı yavaşlatmak için kullanılır.

Yapılan çalışmada biyopolimer kombinasyonlarından oluşan matrislerden etken madde salımında oluşan değişiklikler de incelenmiştir. Çalışmanın bu aşamasında HPMC, MCC, nişasta biyopolimerlerinin HAP ve etken madde ile karışımından oluşan tabletlerdeki salım profilleri izlenmiştir. Toplam ağırlıkları 400 mg olan ve ilaç/polimer oranı sabit tutulan tabletlerin formulasyon verileri Çizelge 7.12'de ağırlıkça yüzde olarak verilmiştir.

Çizelge 7.12 Farklı katkı maddesi kombinasyonlu tabletlerin formulasyonları

Formulasyon maddeleri yüzde (ağ/ağ)	İlaç	HAP	HPMC	MCC	Starch
F15	18.35	12.5	15	54.15	-
F20	18.35	12.5	15	-	54.15
F18	18.35	12.5	-	54.15	15
F27	18.35	12.5	50	19.15	-
F36	18.35	12.5	50	-	19.15

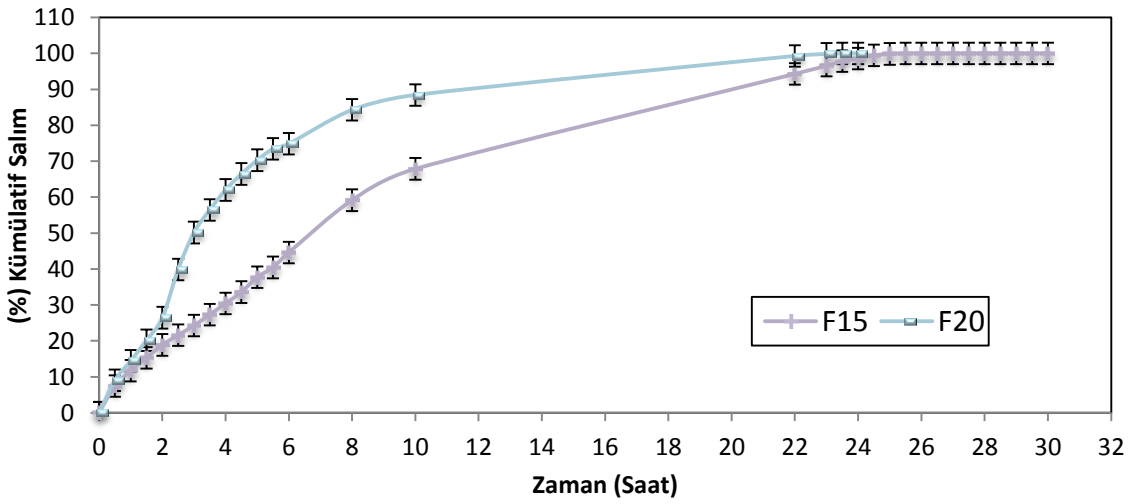
Farklı biyopolimer kombinasyonlarıyla hazırlanan tabletlerin kümülatif salım verileri yüzde olarak Çizelge 7.13'te verilmiştir.

Çizelge 7.13 Farklı biyopolimer kombinasyonlarıyla hazırlanan tabletlerin kümülatif salım verileri (%)

Saat	0.5	1	2	4	6	24	26	28	30
F15	7.43	11.71	18.86	30.43	44.57	98.57	100.00	100.00	100.00
F18	59.00	73.14	85.57	95.43	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
F20	9.00	14.43	26.43	62.00	74.86	100.00	100.00	100.00	100.00
F27	8.428	11.000	13.571	20.285	26.714	79.428	83.571	87.000	88.857
F36	4.71	8.14	14.14	24.71	33.43	92.86	97.29	100.00	100.00

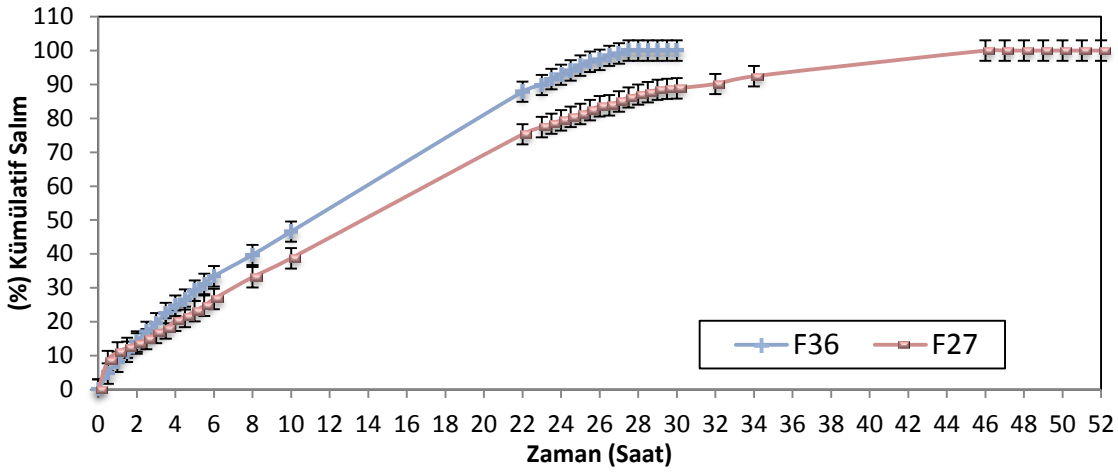
Şekil 7.12'de % 15 HPMC içeren formulasyona sahip F15 ve F20 tabletlerinin salım profilleri görülmektedir.

% 15 HPMC içeren F15 ve F20 tabletlerinin salım verileri karşılaştırıldığında; F15 formulasyonundaki MCC miktarınca nişasta barındıran F20 formulasyonu, ilacın salım hızını artırıcı yönde etkilemiş ve 6. saat sonunda aralarındaki fark salınan ilaç miktarınca % 30 olarak kaydedilmiştir.



Şekil 7.12 F15 ve F20 tabletlerinin etken madde salım profilleri

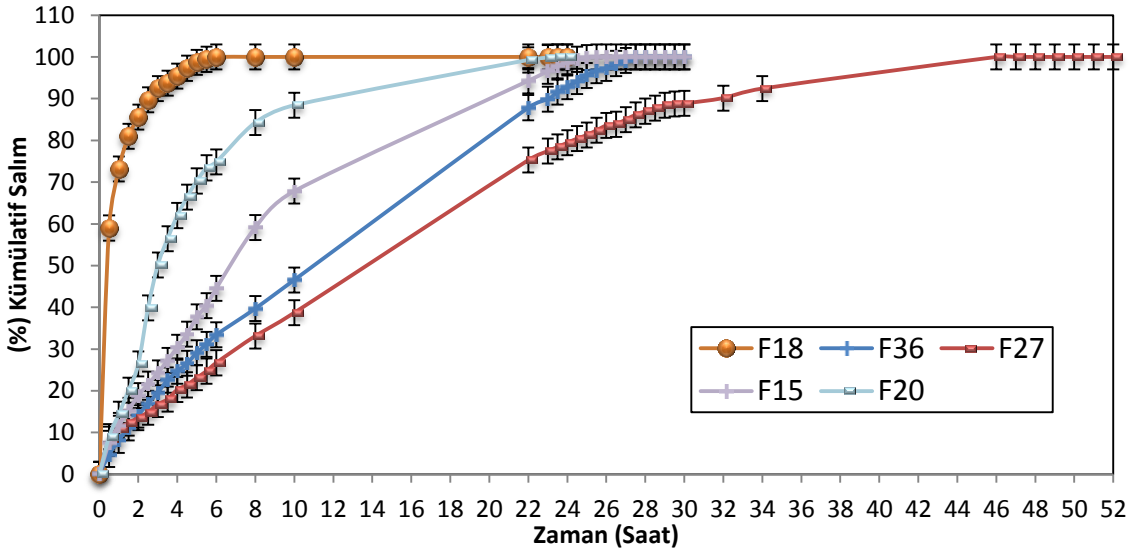
Şekil 7.13'te ise % 50 HPMC içeren formulasyona sahip F27 ve F36 tabletlerinin salım profilleri görülmektedir.



Şekil 7.13 F27 ve F36 tabletlerinin etken madde salım profilleri

% 50 HPMC içeren F27 ve F36 tabletlerinin kümülatif salım verileri karşılaştırıldığında ise MCC yerine aynı miktarda nişasta içeren F36 tabletinin ilk yarım saat sonundaki salım verisi % 3 değerinde düşüş gösterse de daha sonra hızlanan bir ilaç salım profili sergilemiştir. Öyle ki, 6. saat sonunda bu iki tablet arasındaki salınan ilaç miktarı farkı % 6 değerine ulaşmıştır.

Şekil 7.14'te ise bu serideki F15, F20, F18, F27 ve F36 tabletlerine ait salım profilleri bir arada gösterilmiştir.



Şekil 7.14 Farklı katkı maddelerinden oluşan tabletlerin etken madde salım profilleri

Şekil 7.14 incelendiğinde içeriğinde HPMC bulunmayan tablet olan F18 formulasyonu, yüksek ani salım etkisi ile birlikte içlerindeki en hızlı etken madde salımını gerçekleştiren formulasyon olmuştur.

Bu seride yapılan deneyler sonucunda karışımda hidrofilik HPMC maddesini kullanmanın ani salım ve toplam etken madde salım hızında azaltmaya ve salım süresini artırmaya yönelik fayda sağladığı görülmüştür. MCC ve nişasta gibi dolgu maddelerini bir arada kullanmak yerine bu maddeleri HPMC gibi bir bağlayıcı ile birlikte kullanmanın salımı yavaşlatmaya yönelik bir sonucu olduğu kanısına varılmıştır. HPMC ile aynı anda karışıma dahil olan MCC dolgu maddesinin ani salımı azaltmada nişastadan daha etkili olduğu kaydedilmiştir.

7.2.6 (HPMC-MCC) İkili polimer sistemine HAP etkisinin belirlenmesi

Çalışmanın önceki aşamalarında hazırlanan tabletlerin formulasyonlarında % 12.5 oranında HAP bulunuyordu. Bu seride, % 27.5luk HPMC miktarının optimum belirlenmesi ile HPMC oranının sabit tutulduğu içerikteki HAP miktarının değiştiği tabletlerin etken madde salım deneyleri takip edilmiştir. Böylelikle, HPMC-MCC katkı maddesi kombinasyonuna HAP'in etkisini belirleyebilmek hedeflenmiştir. Bu amaç doğrultusunda toplam tablet ağırlıkları 400 mg'da ve % 27.5 HPMC içeren ve HAP yüzdeleri 0, 12.5 ve 25 olarak değişen formulasyona sahip tabletler hazırlanmıştır. Bu tabletlere ait formulasyon değerleri Çizelge 7.14'teki gibidir.

Çizelge 7.14 (HPMC-MCC) ikilisine HAP etkisinin belirlenmesi için hazırlanan formulasyonlar

Formulasyon maddeleri yüzde (ağ/ağ)	İlaç	HAP	HPMC	MCC
F28	18.35	0	27.5	54.15
F4	18.35	12.5	27.5	41.65
F29	18.35	25	27.5	29.15

İçerdikleri HAP miktarı değişen tabletlerin kümüatif salım verileri Çizelge 7.15'te yer almaktadır.

HAP miktarı değişen tabletlerden ilaç salımı deneyleri sonucu elde edilen salım profilleri Şekil 7.15'de gösterilmiştir.

Bu deney serisindeki tabletlerin etken madde salım profilleri incelendiğinde hiç HAP bulundurmayan tabletin ani salımının % 12.5 HAP içeren tablete göre % 3 daha fazla olduğu görülmüştür. Yani tablet formulasyonunda % 12.5 değerinde HAP bulunması ani salım etkisini azaltmakta ve hiç HAP içermeyen tabletten etken madde salımına göre daha yavaş bir salım oluşturmaktadır. Formulasyonun içerdiği HAP miktarı % 25 değerine çıkarıldığında ise ani salım değerine etkisinin olmadığı görülürken; genel olarak etken madde salımı için hızlı bir salım profili çizmiştir.

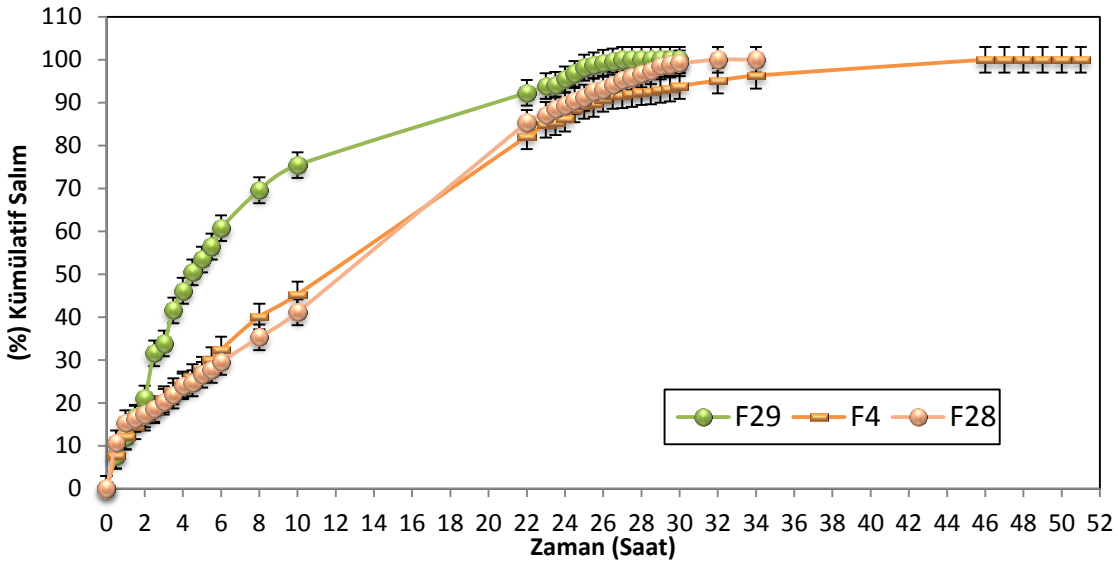
Çizelge 7.15 (HPMC-MCC) katkı maddelerine HAP etkisinin incelendiği tabletlerin kümülatif salım verileri

Saat	**0.5**	**1**	**2**	**4**	**6**	**24**	**26**	**28**	**30**	**46**
F28	10.57	15.29	17.29	23.86	29.57	89.29	93.00	96.57	99.14	100.00
F4	7.71	12.14	16.57	24.29	32.43	86.29	90.86	92.43	93.86	100.00
F29	7.71	12.14	21.00	46.14	60.71	95.43	99.29	100.00	100.00	100.00

HAP, polimer matrisinden daha fazla su absorplamaya meyillidir; bu da numunelerin daha çok nemlenmesi ve ortam sıvısıyla dolması demektir [107]. Ortam sıvısının matris içerisine kolay girişi ve numuneyle etkileşimi ilacın çözünmesini artırmakta ve böylece ilaç salım hızı da HAP içeriği ile artış göstermektedir. Padilla vd. [107], gentamisin ile yaptıkları çalışmayı HAP miktarını değiştirdikleri iki seri halinde yürütmüş ve HAP içeriğinin fazla olduğu seride artan porozite ve matrise sıvı alımının kolaylaşması sebebiyle gentamisin salım hızının yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir [107].

Miktar olarak en yüksek HAP içeriğine sahip olan F29 tabletinin hızlı salım göstermiş olma nedeni de ortam sıvısının matris içine fazla nüfus etmesi ve ilacın hızlı çözünmesini sağlamasıdır. Bu olay, hiç HAP barındırmayan F28 tabletinin etken madde salım profili ile %12.5 HAP barındıran F4 tabletinin gösterdiği salım profili karşılaştırıldığında, takip edilen 2-6 saatleri arasındaki zaman diliminde de kendini göstermektedir. Ancak, matriste % 12.5 HAP bulunması ilk saatte ani salım etkisini

azaltmış ve 24. saatin sonunda % 3lük de olsa kümülatif salımda daha yavaş bir salım hareketinin olmasını sağlamıştır.



Şekil 7.15 HAP miktarı değişen tabletlerden etken madde salım profilleri

Bu nedenle yapılan deney serisi sonunda; katkı maddeleri olarak kullanılan (HPMC-MCC) kombinasyonuna dahil olan % 12.5 oranındaki HAP'in, ani salım etkisini azaltan ve tabletten etken madde salım sürecini yavaşlatan bir etkisi olduğu belirlenmiştir.

7.2.7 (HPMC-Nişasta) İkili polimer sistemine HAP etkisinin belirlenmesi

Tablet içeriğinde hidrofilik polimer olarak HPMC ile birlikte dolgu maddesi niteliğinde nişasta kullanılarak hazırlanan formulasyonlarda HAP'in etkin madde salımına etkisini belirleyebilmek için bu kısımdaki deneyler yürütülmüştür. HAP miktarının % 0, 12.5 ve 25 olarak değiştirildiği ve HPMC oranının da % 27.5 değerinde sabit tutulduğu tabletlerin salım deneyleri yapılmıştır. Bu tabletlere ait formulasyon değerleri Çizelge 7.16'daki gibiyken, her tablete ait yüzde salım verileri de Çizelge 7.17'de yer almaktadır.

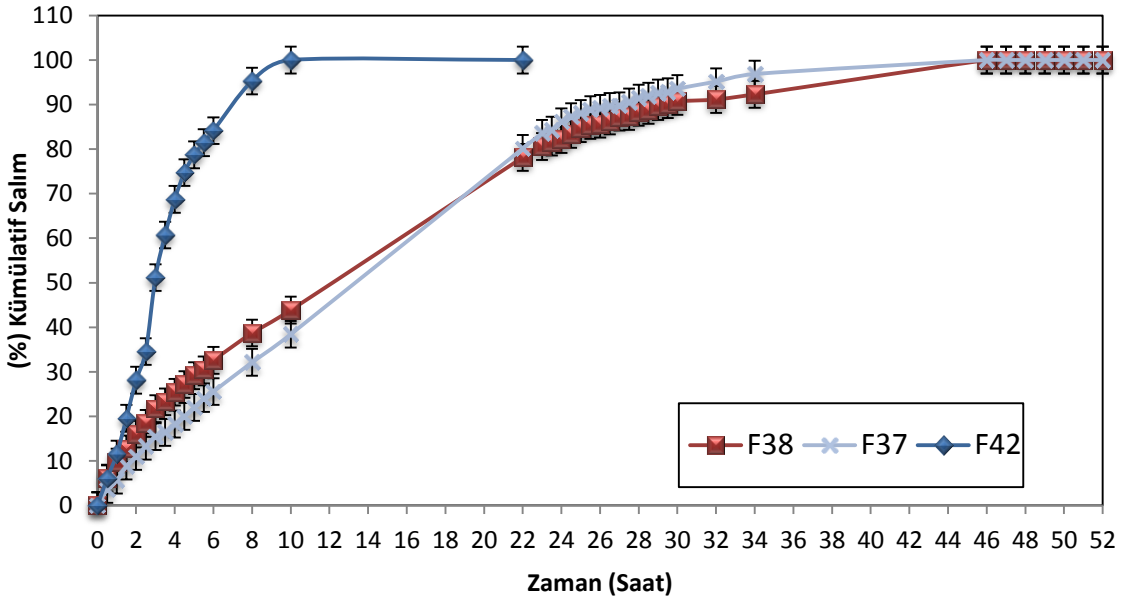
HAP miktarı değişen tabletlerden ilaç salımı deneyleri sonucu elde edilen salım profilleri Şekil 7.16'da gösterilmiştir.

Çizelge 7.16 (HPMC-Nişasta) ikilisine HAP etkisinin belirlenmesi için hazırlanan formulasyonlar

Formulasyon maddeleri yüzde (ağ/ağ)	İlaç	HAP	HPMC	Starch
F37	18.35	0	27.5	54.15
F38	18.35	12.5	27.5	41.65
F42	18.35	25	27.5	29.15

Çizelge 7.17 (HPMC-Nişasta) katkı maddelerine HAP etkisinin incelendiği tabletlerin kümülatif salım verileri

Saat	0.5	1	2	4	6	24	26	28	30	46
F37	3.57	5.71	11.00	18.29	25.57	86.14	89.14	91.43	93.57	100.0
F38	6.14	9.71	16.00	25.43	32.57	82.14	85.57	88.29	90.71	100.0
F42	6.00	11.57	28.14	68.71	84.14	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0



Şekil 7.16 HAP miktarı değişen tabletlerden etken madde salım profilleri

Bu deney serisindeki F37 ve F38 tabletlerinin etken madde salım profilleri incelendiğinde, formulasyonda bulunan HAPin ani salım miktarını artırdığı görülmektedir. Formulasyonun içerdiği HAP miktarı % 25 değerine çıkarıldığında ise, F38 ve F42 tabletleri düşünüldüğünde, HAP miktarının artışının ani salım değerine

etkisinin olmadığı ve genel olarak etken madde salımı için hızlı bir salım profili çizdiği kaydedilmiştir.

Bu deney serisinin öncesinde gerçekleştirilmiş olan (HPMC-MCC) polimer ikilisine HAP miktarının etkisi deneylerine paralel olarak artan HAP miktarının tablet içerisindeki poroziteyi artırıp, matrisin vücut sıvısı ile etkileşimini artırarak daha fazla ilaç salımına yol açtığı durum, bu kısımdaki (HPMC-nişasta) polimer ikilisinde de kendisini göstermiştir. Padilla vd. [107] çalışmasında da HAP miktarının değiştirildiği iki seri halinde yürütülen deneyler sonunda HAP içeriğinin fazla olduğu seride artan porozite ve matrise sıvı alımının kolaylaşmasıyla etken madde salım hızının yüksek olduğu gözlemlenmiştir [107].

HAP miktarının artışıyla matristen etken madde salım hızının artması sonucuna ulaşılmasına karşın, bir önceki deney serisinde (Bölüm 7.2.6'da yer alan HPMC-MCC polimer ikilisine HAP etkisinin belirlenmesi) matris içerisinde %12.5 oranında HAP varlığının %0 HAP varlığına göre etken madde salım hızını yavaşlatmada etkili olduğu kaydedilmiştir. Bu seride (HPMC-nişasta polimer ikilisine HAP etkisinin belirlenmesi) ise etken madde salım hızının yavaşladığını gösteren salım verileri elde edilmemiştir. Bu farklılığa sebep olan durumun MCC ve nişasta dolgu maddelerinin HAP ile etkileşimlerinden ileri geldiği düşünülebilir. Formulasyonlardaki katkı maddelerinin ve birlikte kullanıldıkları polimerin karakteristik özellikleri ve ilaç salımındaki davranışları, matristen ilaç salım mekanizmasını değiştirebilmektedir [102].

7.2.8 (HPMC-MCC) İkili polimer sistemine sinterli HAP etkisinin belirlenmesi

Bu seriden önceki kısımlarda salım deneyleri yürütülen tabletlerin içeriğinde katkı maddesi olarak HPMC ve MCC kullanılmış ve %12.5 oranında HAP da formulasyonlara dahil edilmiştir. Bu tabletlerde yer alan HAP'in üretiminde hiçbir polimer kullanılmamıştır ve üretilen kristaller saf HAP kristalleridir. Bu kısımdaki deneyler ise B-200 kodlu polimerli ve sintersiz HAP kristallerinin sinterlenerek kullanılmasıyla bu işlemin etkin madde salımına etkisini belirlemek amacıyla yürütülmüştür.

Hazırlanan tabletlerin toplam ağırlıkları ve formulasyon içerik yüzdeleri sabit tutulmuştur. Tabletlerin içerik yüzdeleri detaylı olarak Çizelge 7.18'de verilmiştir.

Çizelge 7.18 (HPMC-MCC) ikilisine sinterli HAP etkisinin belirlenmesi için hazırlanan formulasyonlar

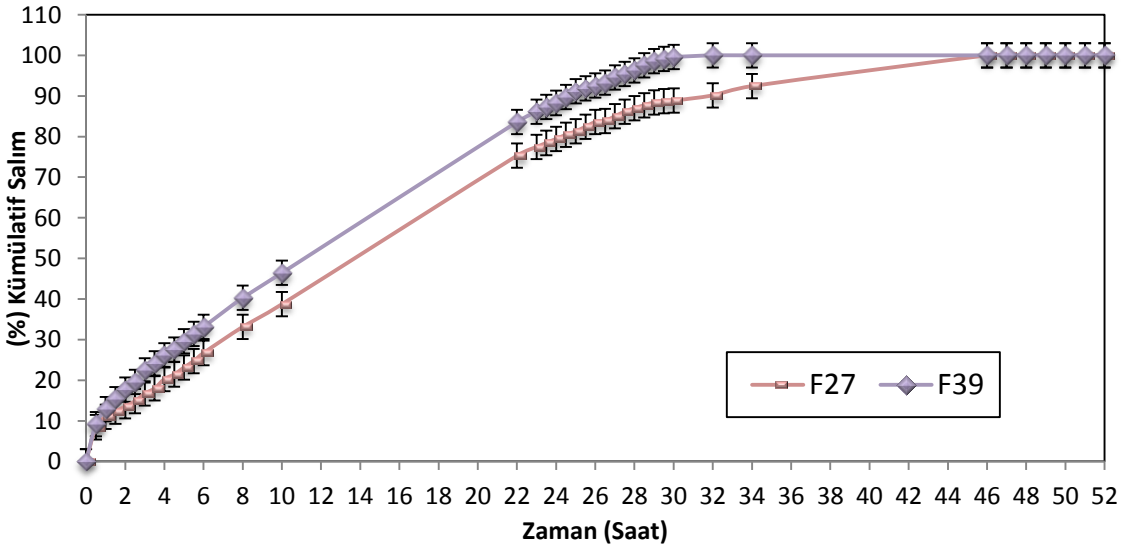
Formulasyon maddeleri yüzde (ağ/ağ)	İlaç	HAP	HPMC	MCC
F27	18.35	12.5	50	19.15
F39	18.35	12.5	50	19.15

Saf HAP'in kullanıldığı tablet, daha önceki tabletler gibi yaş karışım ve üç tabakalı basım yöntemleriyle hazırlanmıştır. Sinterlenmiş HAP'ın yer aldığı tablet ise 24 saatlik adsorpsiyon süresine sahip olarak ve yine üç tabakalı basım yönteminin kullanılmasıyla basılmıştır. Aradaki tek fark, sinterli HAP ile ilacın adsorpsiyon aşamasının olmasıdır. Yapılan salım deneylerinin kümülatif salım verileri Çizelge 7.19'da yer almaktadır.

Çizelge 7.19 (HPMC-MCC) katkı maddelerine sinterli HAP etkisinin incelendiği tabletlerin kümülatif salım verileri

Saat	0.5	1	2	4	6	24	26	28	30	46
F27	8.43	11.00	13.57	20.29	26.71	79.43	83.57	87.00	88.86	100.00
F39	9.14	12.86	17.71	26.14	33.14	88.29	92.57	96.29	99.57	100.00

Bu serideki iki tablete ait salım profillerinin yer aldığı kümülatif salım-zaman grafiği de Şekil 7.17'de gösterilmiştir. Bu deneyler sonucunda, HAP üzerinde gerçekleştirilen sinterleme işleminin ilacın tabletten salım hızını artırdığı gözlemlenmiştir.



Şekil 7.17 Sinterli HAP ve saf HAP ile hazırlanan (HPMC-MCC) polimer sisteminin kullanıldığı tabletlerin etken madde salım profilleri

7.2.9 Tabletteki difüzyon yolunun etkisinin belirlenmesi

Deneysel çalışmanın bu ana kadar yapılan kısımlarında toplam tablet ağırlığı sabit tutulmuştur. Bu kısımda ise değişen tablet ağırlığının aynı miktar ilacın salımına etkisinin gözlenmesi amaçlanmıştır. Ağırlıkları 400, 600 ve 800mg olarak değişen tabletlerin içerik yüzdeleri detaylı olarak Çizelge 7.20'de verilmiştir.

Çizelge 7.20 Tabletteki difüzyon yolu farkının etkisinin belirlenmesi için hazırlanan formulasyonlar

Formulasyon maddeleri yüzde (ağ/ağ)	İlaç	HAP	HPMC	MCC
F27 (400mg)	18.35	12.5	50	19.15
F41 (600mg)	12.23	8.33	57	22.44
F40 (800mg)	9.17	6.25	60	24.58

Tablet ağırlığının artmasıyla difüzyon yolunun uzatıldığı tabletlerden etkin madde salımı takip edilmiştir. Yapılan deneylerin kümülatif salım verileri Çizelge 7.21'de yer almaktadır.

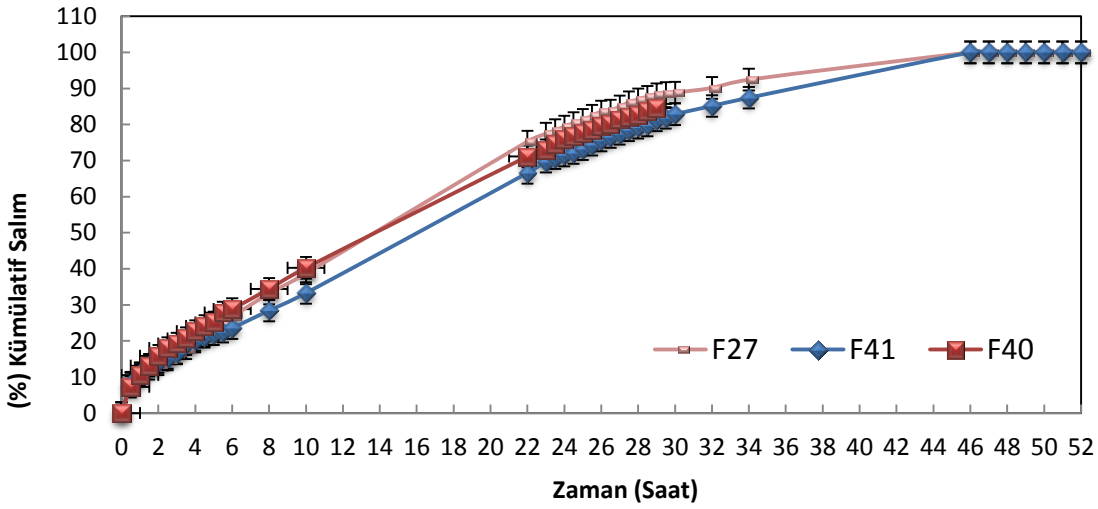
Çizelge 7.21 Farklı toplam tablet ağırlıklarına sahip tabletlerin kümülatif salım verileri

Saat	0.5	1	2	4	6	24	26	28	30	46
F27	8.43	11.00	13.57	20.29	26.71	79.43	83.57	87.00	88.86	100.00
F41	8.14	11.00	14.14	19.86	23.57	71.43	75.57	79.14	82.86	100.00
F40	7.29	10.57	15.86	22.71	28.86	76.00	79.57	82.71	85.29	100.00

İlaç salım verilerinin yer aldığı kümülatif salım-zaman grafiği de Şekil 7.18'de gösterilmiştir.

Hazırlanan tabletlerde ilaç miktarı aynı bırakılmış ve katkı maddelerinin miktarı artırılarak toplam tablet ağırlığı artışına gidilmiştir. Tabakalı tabletlerde ilaçla birlikte orta tabakayı oluşturan HAP miktarı da sabit tutulmuştur. Bariyer tabakalardaki HPMC ve MCC miktarları artırılarak toplam tablet ağırlığı yükseltilmiştir.

Çizelge 7.21'deki kümülatif salım verileri ve Şekil 7.18'deki salım profilleri incelendiğinde bariyer tabakalardaki madde miktarı artışının, ortam sıvısı ile direk temasta bulunan ilaçlı orta tabakanın difüzyon süresinde belirgin bir fark oluşturmadığı görülmüştür.



Şekil 7.18 Farklı toplam tablet ağırlıklarına sahip tabletlerin etken madde salım profilleri

Bariyer tabakaların kalınlık artışı, alt ve üst tabakalara sentetik vücut sıvısının geçişini geciktirmiştir. Hidrofilik polimer HPMC'nin geç ıslanışı ve oldukça yavaş şişmesi, ortam sıvısı ile temasta olan orta tabakanın bu süre zarfında sınırlanmamasına sebep olmuştur. HPMC taneciklerinin şişme davranışı gerçekleşinceye kadar orta tabakada sadece HAP ile karşık halde bulunan sefazolin, ortam sıvısıyla temas ederek difüzyona uğramıştır. Böylelikle bariyer tabaka kalınlıklarının arttığı tabletlerden ilaç salımı ilk saatlerde, F27 tabletine göre hızlı olmuştur. 24. saat sonrasındaki verilere göre bariyer tabakaların şişerek orta tabakaya sentetik vücut sıvısının geçişini zorlaması sonucu F27 tableti verilerine göre daha az ilaç salındığı kaydedilse de 46. saat sonunda her üç tabletten de ilaç salımı tamamlanmıştır.

7.2.10 Tabletlerin oluşturulmasında farklılaştırılmaya gidilmesinin etkin madde salım hızına etkisinin belirlenmesi

Üç tabakalı tabletleri oluştururken bazı değişiklikler yapılmasının ilaç etkin madde salım hızına yapacağı etkiyi gözlemlemek amacıyla deneysel çalışmanın son aşamasını oluşturan deneyler yürütülmüştür. Tabletlerin hepsinde aynı formulasyon kullanılmış

ve bu Kısım 7.2.4'teki deneylerde optimum olarak belirlenen ve geliştirilmesi hedeflenen F27 tabletine ait formulasyon olmuştur. Tablette bulunan maddelerin yüzdesel dağılımları Çizelge 7.22'de verilmiştir.

Çizelge 7.22 Tabletteki difüzyon yolu farkının etkisinin belirlenmesi için hazırlanan formulasyonlar

Formulasyon maddeleri yüzde (ağ/ağ)	**İlaç**	**HAP**	**HPMC**	**MCC**
F27	18.35	12.5	50	19.15

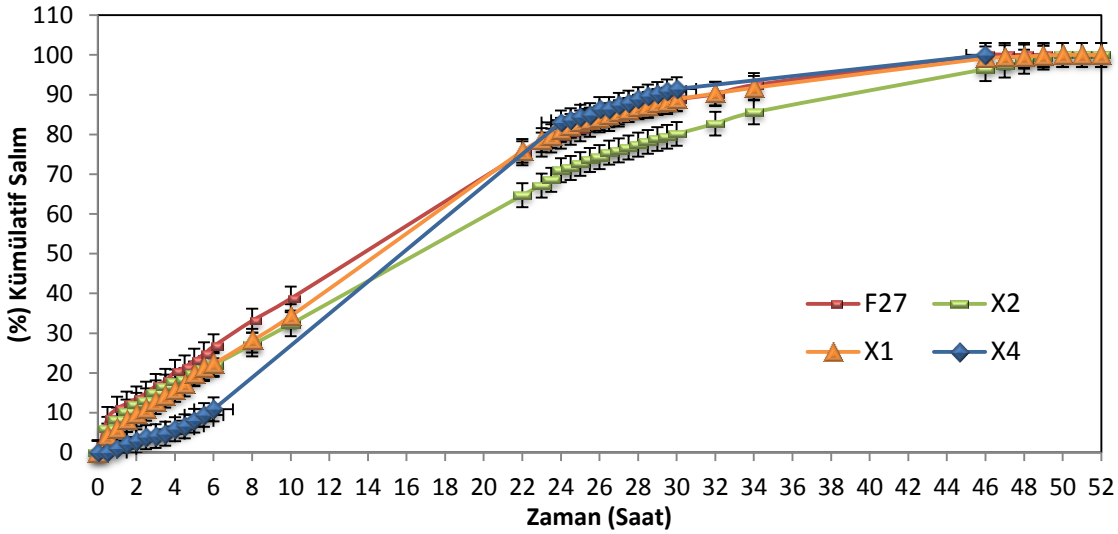
Tablet basımı aşamasında farklılıklara sahip ancak aynı formulasyonlu tabakalı tabletlerin karşılaştırıldığı bu kategorideki deneylerde F27, X1, X2 ve X4 tabletleri hazırlanmıştır. F27 tableti hazırlanırken bariyer tabakalarda HPMC ve MCC kullanılmış, orta tabakada ise HAP ile ilacın yer almıştır. X1 tableti hazırlanırken; orta tabakanın sentetik vücut sıvısı ile direk temasının öne geçilmesi amacıyla orta tabakada HPMC ve ilaç karışımının dışında HPMC çeperi de oluşturulmuş, bariyer tabakalarda ise HAP, HPMC ve MCC karışımı kullanılmıştır. X2 tabletinin hazırlanışında orta tabakada yer alacak HAP'in HPMC çözeltisi ile modifiye edilerek ilaçla karıştırılmıştır. Alt ve üst tabakalarda yine HPMC ve MCC karışımı yer almıştır. X4 tabletinin hazırlanışında ise orta tabakanın sentetik vücut sıvısı ile direk temasının öne geçilmesi amacıyla orta tabakada HAP ve ilaç karışımının dışında HPMC çeperi de oluşturulmuş, yine bariyer tabakalarda HPMC ve MCC kullanılmıştır. Salım deneyleri yürütülen F27, X1, X2 ve X4 tabletlerine ait kümülatif salım verileri Çizelge 7.23'te yer almaktadır.

Çizelge 7.23 Farklı hazırlama şekilleriyle oluşturulan tabletlerin kümülatif salım verileri

Saat	**0.5**	**1**	**2**	**4**	**6**	**24**	**26**	**28**	**30**	**46**
F27	8.43	11.00	13.57	20.29	26.71	79.43	83.57	87.00	88.86	100.00
X1	4.29	6.00	9.57	15.71	22.29	81.14	84.14	86.86	88.86	99.14
X2	6.00	8.29	12.00	17.86	22.00	71.00	74.29	77.43	80.14	96.43
X4	0.00	1.00	2.85	5.85	10.85	83.00	86.42	88.85	91.42	100.00

İlaç salım verilerinin yer aldığı kümülatif salım-zaman grafiği de Şekil 7.19'da gösterilmiştir.

Çizelge 7.23'teki kümülatif salım verileri ve Şekil 7.19'daki salım profilleri incelendiğinde ilacın tamamının salındığı süreçte F27 ve X1 tabletlerine ait salım profillerinin benzer ve 24. saatten sonraki ilaç salım hızlarının birbirine yakın olduğu görülmektedir. X1 tabletinin hazırlanışında orta tabakada HPMC ile çeper oluşturulması ilacın ilk 6 saatteki salım hızında belirgin bir yavaşlamaya yol açmıştır. Ancak çeperdeki HPMC'nin şişmesi ve bozunmaya başlamış olması sonraki saatlerde ilacın salım hızının F27 tabletine benzer bir profil oluşturmasına neden olmuştur. X1 tabletine benzer şekilde hazırlanan ancak orta tabakada HAP yerine HPMC bulunduran X4 tabletinin salım verilerinde ani salımın oldukça düşük olduğu görülmüştür. Ancak hidrate olan HPMC ve bariyer tabakalar ilacın sbf ile buluşmasını fazla geciktirememiş ve 24. Saat sonrasındaki veriler, bu deney serisindeki en fazla salımın gerçekleştiği değerler olmuştur.



Şekil 7.19 Farklı hazırlama şekilleriyle oluşturulan tabletlerin etken madde salım profilleri

HAP kristallerinin HPMC çözeltisi ile modifiye edilmesi ve orta tabakada işlem görmüş HPMC ve HAP ile birlikte ilacın bulunduğu X2 tabletinin salım verilerine bakıldığında ise; ilk saatlerde belirgin olarak yavaş salım göstermese de 6. saat itibariyle ve daha sonraki aşamalarda diğer tabletlere göre en yavaş salım davranışını oluşturmuştur.

F27 tabletinden tüm ilacın salımı 46 saati bulurken; X2 tabletinde ilacın tamamının salım süresi 50 saate ulaşmıştır. Bu deneyler sonucunda tabletin oluşturulma esnasındaki sahip olduğu geometri, katkı maddelerinin diziliminin ve maddelerin tabi

tutulduğu ön işlemlerin tabletten ilaç salımını etkilediği görülmüştür ve ileriki çalışmalarda tablet oluşturma aşamalarının geliştirilmesinin salım hızını değiştirebileceği düşünülmektedir.

7.3 Deneysel İlaç Salım Mekanizmaları ve Modelleme

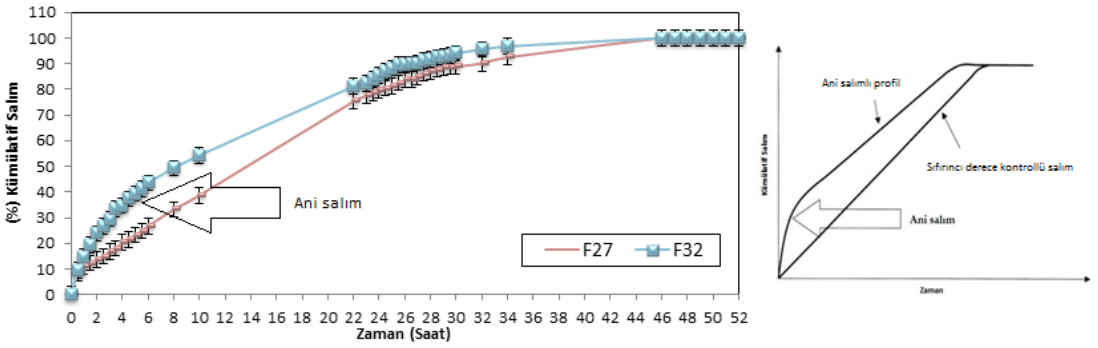
Deneysel çalışma süresince oluşturulan tabletler ve takibi yapılan ilaç salım deneyleri sonucunda elde edilen salım verileri sayesinde, hazırlanan tabletlerin ilaç salımı esnasında göstermiş olduğu salım davranışını ve mekanizmasını matematiksel olarak belirlemek mümkün olmaktadır. Bu aşamada Higuchi, Korsmeyer-Peppas gibi en çok bilinen matematiksel modelleme eşitliklerinden yararlanılır.

7.3.1 Salım profilleri

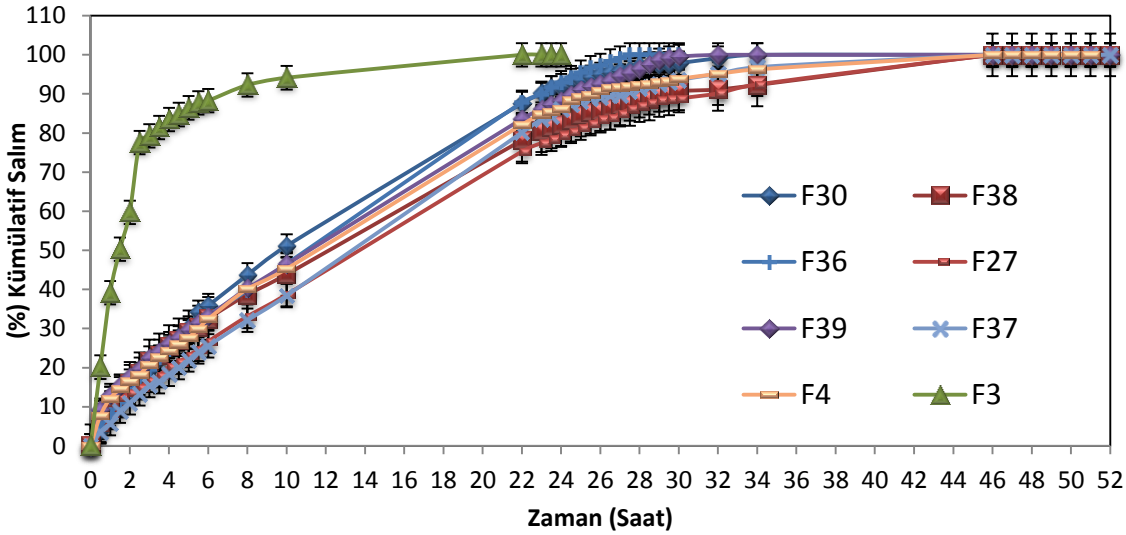
Deneysel çalışma kısmında kaydedilen kümülatif salım verileri, tabletlere ait ilaç salım profillerini oluşturmaktadır. Formulasyonların oluşturulmasında amaçlanan temel noktalardan biri, uzatılmış salım tabletlerini elde etmeye çalışırken bir yandan da konvansiyonel kullanımda oluşan ve istenmeyen durum olarak nitelendirilen, ilacın uygulanmasından sonra ortaya çıkan ilk andaki yüksek salımı azaltmak veya geciktirmektir.

Yapılan deneyler sonucunda elde edilen F27 ve F32 tabletlerine ait salım profilleri karşılaştırıldığında, tabletlerin tabakalı olarak basılmasıyla tek tabakalı matris tablete göre ani salım etkisinin önüne geçilebildiği Şekil 7.19'da görülmektedir.

Çalışılan tabletlerin oluşturduğu salım profillerine örnek olarak Şekil 7.20'de F3, F4, F27, F28, F30, F36, F38 ve F39 tabletlerine ait salım profilleri verilmiştir. F3 tableti kuru karışımla hazırlanmış ve ani salım etkisi en yüksek olan tabletlerden biri olmakla birlikte ilaç salımı olarak da hızlı bir salım göstermiştir. F3 tableti ile karşılaştırıldığında diğer tabletlerin salım profillerinin genelinde başlangıçta (ilk 1 saatlik kısımda) ortaya çıkan yüksek salımın sebep olduğu ani salım etkisinin önüne geçildiği görülmektedir. F3 dışındaki tabletlerin salım profillerine bakıldığında 24. saate kadar ilaç salım hızında artış yaşanırken, 24.saat sonrasında salım hızının yavaşladığı ve plato evresine ulaştığı kaydedilmiştir.

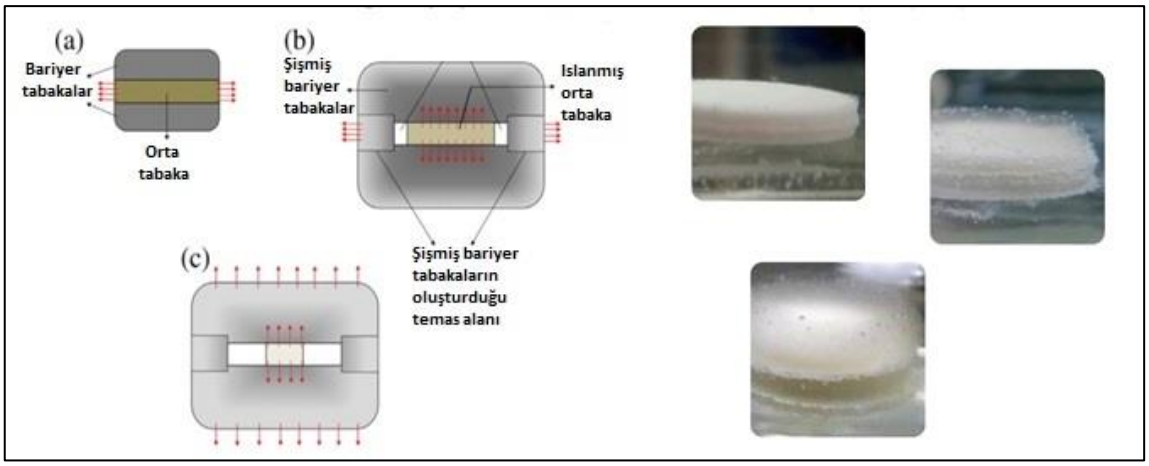


Şekil 7.19 Ani salım etkisinin salım profillerinde görülmesi (a-Deneysel çalışmada elde edilen F27 ve F32 tabletlerine ait salım profilleri, b-Uzatılmış salımlı tabletlerde ani salım etkisinin görülmeyişi [108])



Şekil 7.20 Deneysel çalışmada elde edilen örnek salım profilleri
(F3, F4 F27, F28, F30, F36, F38, F39 tabletleri)

Deneyi yapılan tabletin geometrik yapısı ve salım davranışına göre ilaç salım profillerini üç aşama halinde ifade edebiliriz. Bu durumun şematik ifadesi Şekil 7.21'de gösterilmiştir.



Şekil 7.21 Tabletin ilaç salım deneyi sırasındaki difüzyon kademelerinin gerçek görünüşü (sağda) ve şematik ifadesi [108] (solda) [(a) ilk kademe: orta tabakanın şişen alt ve üst tabaka ile henüz kaplanmamış hali (b) ikinci kademe: orta tabakanın ortam sıvısıyla temasının şişen alt ve üst tabaka sayesinde kesilmesi (c) son kademe: ilaç salımının bariyer tabakalara hareketinin difüzyonla gerçekleşmesi ve bariyer tabakaların erozyonunun oluşması]

İlk kademede orta tabakanın ortam sıvısı ile etkileşimi direk olduğundan ilk anda fazla salım oluşmaktadır. Salım hızının yavaşladığı 24. saate kadar süre gelen kısımda alt ve üst tabakalar şişerek orta tabakanın sbf ile direk temasını engellemekte ve ilk ana göre daha az ilaç salımının gerçekleşmesini sağlamaktadırlar. Bu kısım ilaç salım profilindeki ikinci aşama olarak ifade edilebilir. Üçüncü kademede ise artık iyice şişen HPMC, erozyon safhasına geçmektedir ve ilaç, orta tabakadan alt ve üst kısımdaki bariyer tabakalara difüze olup kolaylıkla ortama geçmektedir.

7.3.2 Salım verilerinin kinetik analizi

Yeni matris tabletler tasarlanırken ilaç salımında hangi taşınım mekanizmalarının dahil olduğunu bilmek faydalı olmaktadır. Genellikle ortaya çıkan prosesler (i) tablete su girişi; (ii) polimer şişmesi; (iii) ilaç çözünmesi; (iv) ilacın tablet dışına difüze oluşu; ve (v) polimer çözünmesi şeklindedir. Başroldeki mekanizmaları belirlemek için birçok matematiksel model ve çeşitli sistemlere uygulanabilecek farklı deneysel yöntemler önerilmiştir [98].

Bu modellerden yararlanılarak deneysel çalışmadaki tabletlerin mekanizmaları belirlenmiştir. Matris tabletlerle yapılan çalışmalarda yaygın olarak kullanılan Zero-

Order, First-Order, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas eşitlikleri yapılan deneysel çalışmada elde edilen verilere uygulanmıştır.

Zero order, first order, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas modellerine ait verilerin hesaplamaları Bölüm 2, Kısım 2.2.5'te belirtilen eşitliklere göre yapılmıştır. Bu modeller, tüm kategorilerde salım deneyleri takip edilen tabletler için uygulanmış ve elde edilen R^2 değerleri ile birlikte eşitliklere ait hız ve difüzyonel salım üssü parametreleri Çizelge 7.24'te verilmiştir.

Her model için elde edilen parametreler ve regresyon sayıları tablo haline getirilerek karşılaştırılmış ve tabletlere ait mekanizmalar regresyon sayısının 1'e daha yakın olduğu modeller yardımıyla belirlenmiştir.

Salım verilerinin karakterizasyonu

Kontrollü salım sistemlerinde gözlenmesi beklenen ideal salım davranışı uzun zamanda ve sabit miktarda ilaç salımını ifade eden sıfırıncı dereceden kinetik davranışa uyan matris sistemlerdir ve bu kinetik davranışı elde etmek üzere çalışmalar yapılmaktadır [50]. Yöntemlerden en çok kullanılanı, ilacın homojen olarak dağıldığı matris çalışmalarıdır. Genelde hidrofilik polimerlerle oluşturulan hidrofilik matrisler, yüzeydeki ilacın çözünerek ilk anda yüksek salım değeri vermesi ve ani salım etkisi sebebiyle oluşan birinci dereceden difüzyon davranışı göstermektedir [108]. Ani salım etkisini aşmak için çeşitli geometrik matris tabletlerle çalışılmaktadır; çok tabakalı matris tabletler de sahip oldukları kontrol tabakalar ile bariyer özelliği göstererek sıfırıncı dereceden kinetik davranışını gösterebilmektedir [108].

Yapılan deneysel çalışmada da uzatılmış salımlı sefazolin tabletleri oluşturmaya yönelik formulasyon çalışmalarında tabakalı basım yöntemi kullanılarak sıfırıncı dereceden kinetik davranışı ortaya çıkarmak hedeflenmiştir. Çizelge 7.24'teki Zero-order ve First-order modelleri için elde edilen parametreler incelendiğinde F15, F36, F28 ve X2 tabletlerin R^2 değerlerinin 1'e yakınlığı göz önüne alındığında zero-order modeline dahil oldukları görülmektedir. Bu dört tablet de üç tabakalı olarak hazırlanmıştır ve alt ve üst kısımdaki polimer taraflar, yarı kaplamalı tablet olarak kabul edilebilir [99]. Kaplamalı sistemler genellikle sıfırıncı derece salım kinetikleri göstermektedir [99].

F15, F36, F28 ve X2 tabletlerinin sıfırıncı derece modeline ait salım hız sabitleri karşılaştırıldığında; en düşük hız sabitine sahip olan X2 tableti, deneysel çalışmalardaki en yavaş salımı gerçekleştiren tablet olmuştur.

Bu dört tablet dışında geri kalan tabletlerin R^2 değerlerinin First-order modelinde 1'e yakın olduğu görülmektedir. Buna göre; tabletlerin çoğunluğunda gerçekleşen ilaç salımı birinci dereceden kinetik modeline uygun şekilde oluşmuştur.

Şişebilen polimer içerikli matrislerden ilaç salım mekanizması karışıktır. Bazı sistemler sadece difüzyonla ya da sadece erozyonla kontrol edilmekte diye sınıflandırılabilirken bazıları da bu mekanizmaların birleşiminin kontrolünde gerçekleşmektedir. Higuchi modeli, matrisin gözeneklerinin su ile dolmasıyla büyük oranda difüzyonla gerçekleşen mekanizmalar için uygulanabilmekteyken Korsmeyer–Peppas eşitliği difüzyon ve erozyon mekanizmaları birlikte etki ettiği ilaç salımları için uyumlu olmaktadır [109].

Çizelge 7.24'te tabletler için uygulanan dört modele ait olan parametreler bir arada yer almaktadır. Bu modellerden deneysel çalışmadaki tabletler için uygun olanı belirlemede elde edilen R^2 değerlerinden yararlanılmıştır. Korsmeyer-Peppas eşitliğinden yararlanabilmek için ilaç salımı profillerinde % 60'a kadar oluşan salım değerlerine ihtiyaç vardır. Ancak F8 ve F18 tabletleri, ilk 1 saat içinde % 60'lık salımdan daha fazla ilacın ortam sıvısına geçişinin olduğu tabletlerdir. Bu nedenle F8 ve F18 tabletlerine ait Korsmeyer-Peppas eşitlik parametreleri belirlenememiştir. Kinetik davranış açısından bu iki tablet, birinci dereceden modeline uygun bulunmuştur.

R^2 değerlerine göre F28, F36 ve F41 tabletleri haricindeki diğer tabletlerin Korsmeyer-Peppas eşitliğine uygun olduğu söylenebilmektedir. F28, F36 ve F41 tabletlerinin Higuchi modeline uyuyor olması mekanizmalarının sadece difüzyon kontrolünde olduğunu ifade etmektedir. Elde edilen parametrelere göre F28 ve F36 tabletlerinin kinetik davranışı sıfırıncı dereceden modeline uyarken, salım mekanizmaları da Higuchi modeline uygunluk göstermektedir. F41 tableti de salım mekanizması açısından Higuchi modeline daha uygun olarak belirlenmiştir; ancak birinci dereceden eşitlik modeline uyan verilere sahiptir.

Korsmeyer-Peppas modeline dair R^2 değerleri F28, F36 ve F41 dışındaki tabletler için 0.99-0.98 arasında değişmektedir. Bu sebeple geri kalan tabletlerin salım mekanizmaları Korsmeyer-Peppas eşitliği ile modellenebilmektedir.

Korsmeyer-Peppas eşitliğine göre elde edilen n değerleri ve salım mekanizmasını kontrol eden taşınım olayları Çizelge 7.25'te yer almaktadır. Korsmeyer-Peppas eşitliğine göre elde edilen n değerleri ise tüm tabletler için 0.44-1.25 arasında değişmektedir ve bu da difüzyonal salım üssü değişimiyle gelen mekanizma çeşitliliğini ifade etmektedir. Hazırlanan formulasyonların karmaşıklığına bağlı olarak ilaç salımı birden fazla proses ile kontrol edilebilir. Bu proseslerden biri de difüzyon ve erozyon ikilisidir. Bu şekilde gerçekleşen ilaç salım mekanizmaları da Fick yasasına uygun olmayan (non-Fickian) veya anomali difüzyon olarak adlandırılır.

Higuchi modeline uyumluluk gösteren F28, F36 ve F41 tabletlerinin salımlarında ana kontrol mekanizmasının difüzyon işlemi olduğunu kesinleştirmek için mekanizma belirleme modellerinden Korsmeyer-Peppas eşitliğinin uygulanmasıyla elde edilen parametreler de kontrol edilmiştir. F28, F36 ve F41 tabletlerinin Korsmeyer-Peppas eşitliği sonucu difüzyonal üs (n) değerleri sırasıyla 0.44, 0.56 ve 0.46 olarak belirlenmiştir. Çizelge 2.1'deki sınıflandırma yardımıyla F28 tabletine ait n değerinin Fick kanuna uygun difüzyon kategorisinde olduğu söylenebilmektedir. Bu sonuç daha önce elde edilen Higuchi modeline olan uygunluğu onaylamaktadır. Ancak aynı durum F36 ve F41 tabletleri için geçerli olmamıştır. Çizelge 2.1'de belirtildiği üzere $0.44<n<0.86$ sınıflandırmasında yer aldıkları için Korsmeyer-Peppas eşitliğine göre bu tabletlerin salımlarını kontrol eden mekanizmalar, polimerin şişmesi ve matristen difüzyonun gerçekleşmesidir. F28 tabletinin formulasyonunda sadece HPMC-MCC ikilisi bulunurken; F36 ve F41 formulasyonlarına HAP da dahil olmuştur. F36 ve F41, içerdikleri HPMC miktarı fazlalığı sebebiyle de F28 tabletine göre daha hidrofilik yapıya sahip matrislerdir. Karmaşık haldeki formulasyonlarda ve hidrofilik matrislerde anomali difüzyon mekanizması görülmektedir. F36 ve F41 tabletleri de bu sebeplere bağlı olarak regresyon değerlerine göre Higuchi modeline uygun gözükmesine karşın, Korsmeyer-Peppas eşitliğine göre anomali difüzyon mekanizmasının kontrolünde gerçekleşen salıma sahip oldukları belirlenmiştir.

Çizelge 7.25'te yer alan F3, F4, F15, F27, F32, F34, F35, F37, F38, F39, F40, X1 ve X2 tabletlerinin bu eşitliğe dair elde edilen n değerleri 0.46-0.79 arasında değişmektedir. Silindirik tabletlerde bu n değerlerine sahip matrislerden gerçekleşen ilaç salımı, Çizelge 2.1'de belirtildiği gibi Fick yasasına uygun olmayan ya da anomali durum olarak adlandırılmaktadır. Bu gruptaki salım mekanizmasını kontrol eden taşınım olayları şişme ve difüzyondur. Burada polimerin şişmesiyle birlikte ilacın çözünmesi de gerçekleşmektedir. Hidrofilik matrislerde sıkça görülen bir durumdur [104]. Alğın vd. [99] yaptıkları çalışmada da tabakalı olarak ve HPMC ile oluşturdukları matris tabletlerin salım mekanizmalarını anomali difüzyon olarak belirlemişlerdir [99].

Anomali difüzyon mekanizmasına sahip oldukları belirlenen tabletler içerisinde F15 ve X2 dışındakilerin kinetik davranışları da birinci dereceden modeline uyumlu olarak bulunmuştur. F15 ve X2 tabletlerinin sahip oldukları kinetik davranışın modellenmesinde ise sıfırıncı derece modeline uygunluk gösterdikleri belirlenmiştir. Syed vd. [38] yaptıkları çalışmada oluşturdukları üç tabakalı tabletlerden uzatılmış salımı elde ettikleri formulasyonların hem sıfırıncı dereceden kinetik davranışa hem de Korsmeyer-Peppas mekanizma modellemesine uygun olduklarını gözlemlemişlerdir.

Çizelge 7.25'te görülen F16, F17, F10, F13, F20, F29, F42 ve X4 tabletlerine ait n değerleri ise 0.94-1.24 arasında değişmektedir. Bu değerler de, Çizelge 2.1'de belirtildiği üzere silindirik tabletler için Süper Durum II sınıflandırmasına girmektedir. Bu tipteki tabletlerde gerçekleşen durum, matris ile ortam sıvısının tümüyle etkileştiğini, ortam sıvısıyla hidrate olan tabakanın yüzeyden de erozyona başladığını ifade etmektedir.

Süper Durum II sınıfına giren F10, F13, F29, F42 ve X4 tabletlerinin salım deneyleri sırasında kaydedilen fiziksel görünüşleri EK A-2'de ve EK A-3'te yer almaktadır. Bu tabletlerde İlaç salımının kontrol edildiği mekanizmalar, polimer bozunması ve erozyon prosesleridir. Syed vd. [38] de oluşturdukları üç tabakalı tabletlerde, Süper Durum II sınıfı mekanizma gözlemlemişlerdir [38]. Tablet formulasyonlarındaki HAP miktarının fazla olması, HPMC miktarının hem hidrofilik matris oluşturmak için hem de katkı maddelerini bağlayıcı etki yapmak için yeterli olmaması gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Ek'te verilen fiziksel görünüşleri de 2. saatten sonra polimer

erozyonuna bağlı olarak tabletlerin bütünlüklerini bozulduğunu ve şekillerinin değiştiğini göstermektedir. Toplam ilaç salım süreleri de 24 saatten fazla sürmemiştir.

Çizelge 7.24 Tüm tabletler için Zero-Order, First-Order, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas eşitliklerine göre elde edilen parametrelerin karşılaştırılması

	Salım Kinetik Modelleri				**Salım Mekanizma Modelleri**				
	Zero Order		**First Order**		**Higuchi**		**Korsmeyer-Peppas**		
Tablet	**R^2**	**K_o**	**R^2**	**K_1**	**R^2**	**K_H**	**R^2**	**K_K**	**n**
F3	0.4271	2.1997	0.8984	0.761357	0.667	15.903	0.9999	0.663559	0.6099
F4	0.845	2.0278	0.9966	0.947121	0.9776	18.944	0.9882	0.612708	0.5813
F15	0.9529	3.1521	0.8731	0.960871	0.8459	12.994	0.9908	0.380938	0.7633
F27	0.884	1.9932	0.9902	0.929248	0.7741	9.9188	0.9679	0.357464	0.5655
F32	0.8316	1.7574	0.9818	0.915581	0.9075	10.601	0.9968	0.497373	0.5982
F34	0.9028	3.0764	0.9611	0.824628	0.9349	12.726	0.9925	0.444143	0.5647
F16	0.5784	2.9801	0.9727	0.733486	0.8657	11.313	0.9411	0.46616	1.0694
F17	0.5437	2.8636	0.9732	0.755928	0.8813	11.516	0.961	0.431436	1.2474
F8	0.2128	1.2677	0.924	0.62752	0.6151	6.7479	-	-	-
F10	0.4222	2.3797	0.9289	0.713506	0.7962	10.231	0.9953	0.548791	1.2388
F13	0.5444	2.7272	0.9627	0.749479	0.8827	10.871	0.9993	0.52361	0.9489
F18	0.1997	1.2626	0.9723	0.4735	0.4164	10.547	-	-	-
F20	0.6764	3.2194	0.9874	0.791005	0.8597	20.998	0.9812	0.415014	1.1457
F36	0.9881	3.3221	0.9463	0.877276	0.9755	20.904	0.9679	0.357464	0.5655
F28	0.9853	3.0564	0.9288	0.886253	0.9805	20.429	0.949	0.413136	0.4421
F29	0.8899	2.765	0.9604	0.87023	0.9654	19.42	0.9872	0.393465	0.9527
F37	0.8418	2.0836	0.984	0.910152	0.9742	19.842	0.9963	0.295042	0.7977
F38	0.8657	1.9242	0.9956	0.926256	0.9884	17.899	0.9968	0.365442	0.6569
F39	0.8127	1.9537	0.9334	0.893428	0.9904	20.071	0.9944	0.39729	0.5626
F40	0.9915	2.6705	0.9941	0.940177	0.99	17.193	0.9969	0.373072	0.5627
F41	0.9589	2.2064	0.9884	0.9449	0.9905	9.8583	0.9817	0.372809	0.467
F42	0.5547	4.8867	0.9651	0.685794	0.9315	39.496	0.993	0.386157	1.3179
F35	0.9262	3.5354	0.9502	0.796365	0.8945	12.413	0.9958	0.470551	0.597
X1	0.8744	2.0867	0.9934	0.927096	0.9651	18.132	0.995	0.286081	0.7559
X2	0.9376	1.971	0.9236	0.93432	0.9851	16.317	0.994	0.331336	0.5767
X4	0.9395	3.0244	0.991	0.9182	0.9492	20.943	0.9834	0.14099	1.219

Çizelge 7.25 Korsmeyer-Peppas eşitliğinden elde edilen parametrelere göre tabletlerin mekanizmaları

Tablet	R^2	K_K	n	Mekanizma	Kontrol eden proses
F3	0.9999	0.663559	0.6099	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
F4	0.9882	0.612708	0.5813	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
F15	0.9908	0.380938	0.7633	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
F27	0.9679	0.357464	0.5655	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
F32	0.9968	0.497373	0.5982	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
F34	0.9925	0.444143	0.5647	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
F16	0.9411	0.46616	1.0694	*Süper Durum II*	*polimerin erozyonu ve bozunması*
F17	0.961	0.431436	1.2474	*Süper Durum II*	*polimerin erozyonu ve bozunması*
F8	-	-	-	**-**	-
F10	0.9953	0.548791	1.2388	*Süper Durum II*	*polimerin erozyonu ve bozunması*
F13	0.9993	0.52361	0.9489	*Süper Durum II*	*polimerin erozyonu ve bozunması*
F18	-	-	-	**-**	-
F20	0.9812	0.415014	1.1457	*Süper Durum II*	*polimerin erozyonu ve bozunması*
F36	0.9679	0.357464	0.5655	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
F28	0.949	0.413136	0.4421	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
F29	0.9872	0.393465	0.9527	*Süper Durum II*	*polimerin erozyonu ve bozunması*
F37	0.9963	0.295042	0.7977	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
F38	0.9968	0.365442	0.6569	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
F39	0.9944	0.39729	0.5626	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
F40	0.9969	0.373072	0.5627	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
F41	0.9817	0.372809	0.467	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
F42	0.993	0.386157	1.3179	*Süper Durum II*	*polimerin erozyonu ve bozunması*
F35	0.9958	0.470551	0.597	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
X1	0.995	0.286081	0.7559	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
X2	0.994	0.331336	0.5767	*Anomali*	*şişme ve matristen difüzyon*
X4	0.9834	0.14099	1.219	*Süper Durum II*	*polimerin erozyonu ve bozunması*

BÖLÜM 8

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çoğu antibiyotiğin kısa yarılanma ömrünün olması, tedavide daha sıklıkla uygulanmasını gerektirir; ancak hastanın bu durumu yürütememesi hem tedavinin başarısız olmasına hem de sağlık harcamalarının artmasına neden olur. Uygulanan antibiyotiğin aktivite alanına ulaşma aşamasında hastanın vücudunda sistemik yan etkilerin oluşması ve vücuda alınan antibiyotik miktarının büyük kısmının aktivite bölgesine ulaşamadan vücuttan atılması tedaviyi kısıtlayan, sağlık harcamalarını ve kaynak tüketimini artıran ve bakterilerin antibiyotik direncinin artmasına neden olan durumlardır. Uzatılmış salımlı taşınım sistemleri, son yıllarda önemini ve üzerine yapılan çalışmaları arttıran kontrollü salım sistemlerinden biridir. Bu şekilde geliştirilen ilaç salım sistemleri, antibiyotik direncine karşılık fayda sağlaması olası sistemlerdir.

Yürütülen çalışmada sefazolin sodyum antibiyotiğinin ortopedi cerrahisinde proflaktik (ameliyat öncesi) kullanımlarda veya travma sonrası tedavilerinde çok tabakalı matris tabletlerden uzatılmış salımlı olarak lokal ilaç etkinliğinin sağlanması hedeflenmiştir. Böylelikle sistemik yan etkilerin azaltılması, tedavinin ilaç sürekliliğiyle başarılı olması ve biyoyararlanımının geliştirilmesiyle enfeksiyon bölgesindeki ilaç etkin maddesi verimliliğinin artırılması amaçlanmıştır.

Deneyler, oluşturulan üç tabakalı matris tabletler ve tek tabakalı matrislerden salım takibi ile yapılmıştır. Matrislerde ilaç taşıyıcısı olarak biyobozunur olmayan ve yüksek biyouyumluluğa sahip HAP kullanılmış ve biyopolimerler (HPMC/MCC/nişasta) ile birlikte oluşturulan HAP-polimer matrislerin antibiyotik salımına etkileri incelenmiştir. Salınımı yavaşlatmak için hidroksipropilmetil selüloz (HPMC), mikrokristalin selüloz

(MCC) ve nişasta (Starch) biyopolimerleri kullanılmıştır. Difüzyon kontrollü salım sistemlerinde sıkça tercih edilen HPMC, bu çalışmada da sulu ortamda şişerek ilacın etrafında jelimsi bir tabaka oluşturmuş ve böylece ilaç salımının matristen yavaşça gerçekleşmesini sağlamıştır. MCC ve nişasta polimerleri de matris yapısında dolgu maddesi olarak kullanılmış ve oluşturulan farklı formulasyonlardaki matristen etkin madde salımına olan etkileri incelenmiştir.

Deneysel çalışma çeşitli aşamalardan oluşmuştur. Öncelikle matris tabletleri oluşturacak karışımların hazırlanma yöntemlerinin ve tabletlerin basım yöntemlerinin belirlenmesi için çalışmalar yürütülmüştür. Sonrasında farklı viskozitelere sahip HPMC'nin formulasyona dahil olmasının ve formulasyonda yer alacak uygun HPMC miktarının belirlenmesini takiben formulasyonda farklı biyopolimerlerin yer alması deneyleri gerçekleştirilmiştir. HPMC ve MCC ile oluşturulan tabletlerdeki HAP varlığının salım üzerindeki etkisinin yanında HPMC ve nişasta ile oluşturulan formulasyonlardaki HAP varlığının salıma etkisi de araştırılmıştır. HPMC ve MCC ile oluşturulan tabletlerdeki HAP'in sinterli olmasının salım üzerindeki etkisine ek olarak farklı toplam tablet ağırlıklarının ve farklılaştırılmış yöntemlerin etkin madde salımına etkisinin belirlenmesi çalışmaları da gerçekleştirilmiştir.

Tabletlerin basımlarından önce ilaç, HAP ve biyopolimerlerle oluşturulan karışımları hazırlama yöntemlerinin belirlenmesi kısmında, malzemelerin hiçbir işleme tabi tutulmadan karıştırılması kuru karışım olarak adlandırılırken; karışım esnasında bir çözücüden yararlanılarak hazırlanma yöntemi de yaş karışım olarak adlandırılmıştır. Aynı formulasyona sahip tabletlerin ilaç salım deneyleri sonucunda matris tabletlerin karışımlarının yaş olarak hazırlanmasının sefazolin sodyum salım süresini artırdığı görülmüştür.

Tabletlerin basım aşamasında karışım halindeki malzemelerin pres cihazının haznesine tek seferde yerleştirilip basılması tek tabakalı basım olarak nitelendirilmiştir. İlacın bulunduğu karışımın orta tabakada yer aldığı, altta ve üstte ise diğer katkı maddeleriyle bariyer tabakaların oluşturulduğu 3 tabakalı tabletlerin basımı da çok tabakalı basım olarak adlandırılmıştır. Aynı formulasyona sahip olan tabletlerin ilaç salım deneyleri yürütülmüş ve tek tabakalı tabletlerle üç tabakalı basılan tabletler karşılaştırıldığında

ilacın orta tabakada yer aldığı sandviç tabletlerden ilaç salımının, tek tabakalı tabletlere göre daha yavaş olduğu sonucu elde edilmiştir.

Formulasyonda HAP ile desteklenecek HPMC'nin farklı viskozitelere sahip (K15M, K100M, K100LV) türlerinin sefazolin sodyum salımına etkisinin belirlenmesi amacıyla aynı formulasyonlu fakat farklı HPMC türü barındıran sandviç tabletlerin ilaç salım deneyleri yürütülmüştür. Deneyler sonunda, diğer salım profillerine göre daha yavaş salım gerçekleştiren K100M HPMC türünün, yüksek vizkozitesinin salımı yavaşlatma etkisi olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle deneysel çalışmanın devamında hazırlanan matris tabletlerin formulasyonunda HPMC K100M bulunmasına karar verilmiştir.

HPMC K100M ile oluşturulan HAP-polimer matrisli tabletlerin formulasyonlarında etkin maddenin uzatılmış salımını gerçekleştiren uygun HPMC miktarının belirlenmesi kısmında %0, 5, 10, 15, 27.5, 50 oranlarında HPMC içeren sandviç tabletlerin salım deneyleri yürütülmüştür. Toplam tablet ağırlıkları 400 mg olarak sabit tutulan tabletlerin salım profilleri karşılaştırıldığında, formulasyondaki HPMC miktarının artışının ilaç salımını yavaşlattığı görülmüştür. Hiç HPMC içermeyen tabletten sentetik vücut sıvısına gerçekleşen etkin madde difüzyonu, en hızlı şekilde gerçekleşirken; %50 oranında HPMC içeren tabletten etkin madde salımı bu serideki tabletlere göre en yavaş salımlı olarak gerçekleşmiştir. %50 HPMC içeren F27 tabletine ait formulasyon diğer aşamalar için temel alınmış ve geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Temel formulasyon olarak F27 tabletinin belirlenmesi ile tablet formulasyonların bariyer tabakalarında HPMC ile birlikte MCC veya nişasta kullanılmasının ilaç salımına etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bariyer tabakalarda MCC ve nişasta dolgu maddelerinin birlikte kullanıldığı ve HPMC'nin bulunmadığı F18 tableti, ilacın salım hızının en yüksek olduğu tablet formulasyonu olmuştur. Bu kısımdaki F15 ve F27 tabletlerinde HPMC ile MCC kullanılırken, F20 ve F37 tabletlerinde ise HPMC ile birlikte nişasta kullanılmıştır. %15 HPMC içeren F15 ve F20 tabletlerinin salım verileri karşılaştırıldığında; F15 formulasyonundaki MCC miktarınca nişasta barındıran F20 formulasyonu, ilaç salım hızını artırıcı yönde etkilemiş ve 6. saat sonunda % 30 daha fazla ilaç salımı gerçekleştirmiştir. %50 HPMC içeren F27 ve F36 tabletlerinin kümülatif salım verileri karşılaştırıldığında ise MCC yerine aynı miktarda nişasta içeren F36

tabletinin ilk yarım saat sonundaki salım verisi % 3 değerinde düşüş gösterse de daha sonra hızlanan bir ilaç salım profili sergilemiştir. 6. saat sonunda bu iki tablet arasındaki salınan ilaç miktarı farkı % 6 değerine ulaşmıştır. MCC ve nişasta gibi dolgu maddelerini bir arada kullanmak yerine bu maddeleri HPMC gibi bir bağlayıcı ile birlikte kullanmanın salımı yavaşlatmaya yönelik bir sonucu olduğu kanısına varılmıştır. HPMC ile aynı anda karışıma dahil olan MCC dolgu maddesinin ani salımı azaltmada nişastadan daha etkili olduğu kaydedilmiştir.

Bariyer tabakalarda HPMC ile birlikte MCC dolgu maddesinin kullanılmasıyla oluşturulan tabletlerin ilaç salımlarının daha yavaş olduğunun görülmesi sonrasında matristeki HAP varlığının etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla %15 oranında HPMC bulunduran ancak HAP oranları sırasıyla %0, 12.5, 25 olan F28, F4, F29 tabletlerinin salım deneyleri yürütülmüştür. Bu deney serisindeki tabletlerin etken madde salım profilleri incelendiğinde hiç HAP bulundurmayan tabletin ani salımının % 12,5 HAP içeren tablete göre % 3 daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Yani tablet formulasyonunda % 12.5 değerinde HAP bulunması ani salım etkisini azaltmakta ve hiç HAP içermeyen tabletten etken madde salımına göre daha yavaş bir salım oluşturmaktadır. Formulasyonun içerdiği HAP miktarı % 25 değerine çıkarıldığında ise ani salım değerine etkisinin olmadığı görülürken genel olarak etken madde salımı için hızlı bir salım profili çizmiştir.

Bariyer tabakalarda HPMC ile nişastanın kullanıldığı tabletlerden ilaç salımına HAP varlığının etkisinin araştırılması için %27.5 oranında HPMC bulunduran ancak HAP oranı sırasıyla %0, 12.5, 25 olarak değişen F37, F38, F42 tabletlerin ilaç salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Bu deney serisindeki F37 ve F38 tabletlerinin etken madde salım profilleri incelendiğinde, formulasyonda bulunan HAPin ani salım miktarını artırdığı gözlemlenmiştir. Formulasyonun içerdiği HAP miktarı % 25 değerine çıkarıldığında ise, F38 ve F42 tabletleri düşünüldüğünde, HAP miktarının artışının ani salım değerine etkisinin olmadığı ve genel olarak etken madde salımı için hızlı bir salım profili çizdiği kaydedilmiştir.

Matris tablet formulasyonunda bariyer tabakalarda HPMC ve MCC kullanıldığında, matris içerisinde yer alan HAP'in sinterli veya sintersiz olmasının etkisi de incelenmiştir.

Bu aşamada temel alınan formulasyon F27 tabletine aittir. F27 tabletinin içeriğindeki HAP, polimersiz olarak üretilen hidroksiapatit çeşididir ve sinterleme işlemi yapılmamıştır. Polimerle üretilerek sinterleme yapılan HAP ile oluşturulan tablet, F39 tabletidir. F27 ve F39 tabletlerinin salım deneyleri sonucunda, HAP üzerinde gerçekleştirilen sinterleme işleminin ilacın tabletten salım hızını artırdığı gözlemlenmiştir.

Toplam tablet ağırlığının artırılmasıyla difüzyon yolunun uzatılmasının etken madde salımına etkisinin araştırılması 400, 600 ve 800 mg ağırlıklı tabletlerle yapılmıştır. Bu tabletlerde HAP ve ilaç miktarı aynı tutulmuş; ancak bariyer tabakaları oluşturan HPMC ve MCC miktarları artırılmıştır. Bariyer tabakaların kalınlık artışı, alt ve üst tabakalara sentetik vücut sıvısının geçişini geciktirmiştir. Hidrofilik polimer HPMC'nin geç ıslanışı ve oldukça yavaş şişmesi, ortam sıvısı ile temasta olan orta tabakanın bu süre zarfında sınırlanmamasına sebep olmuştur. HPMC taneciklerinin şişme davranışı gerçekleşinceye kadar orta tabakada sadece HAP ile karışık halde bulunan sefazolinin ortam sıvısıyla temas ederek difüzyona uğramıştır. Böylelikle bariyer tabaka kalınlıklarının artışıyla ilk saatlerdeki ilaç salımı, F27 tabletine göre daha hızlı gerçekleşmiştir.

Hazırlama yöntemlerinde farklılaştırılmaya gidilmiş tabletlerin ilaç salım deneyleri 10 numaralı kategori olarak isimlendiirilmiştir. X1 tabletinin hazırlanışında orta tabakada HPMC ile çeper oluşturulması ilacın ilk 6 saatteki salım hızında belirgin bir yavaşlamaya yol açmıştır. Ancak çeperdeki HPMC'nin şişmesi ve bozunmaya başlamış olması, sonraki saatlerde ilaç salım hızının F27 tabletine benzer bir profil oluşturmasına neden olmuştur. X2 tabletinin hazırlanışında HAP kristallerinin HPMC çözeltisi ile modifiye edilmesi ve orta tabakada işlem görmüş HPMC ve HAP ile birlikte ilacın bulunması ilk saatlerde belirgin yavaş salım göstermese de 6. saat itibariyle diğer iki tablete göre en yavaş salım davranışını oluşturmuştur. F27 tabletinden tüm ilacın salımı 46 saati bulurken; X2 tabletinde ilacın tamamının salım süresi 50 saate ulaşmıştır.

Deneysel çalışma boyunca kategorilerde yer alan tüm tabletlerin salım mekanizmaları incelenmesi difüzyon kontrollü salım sistemleri için sıkça tercih edilen Korsmeyer-

Peppas modeli ile belirlenmiştir. Tabletlerin kinetik modellemeleri de sıfırıncı dereceden, birinci dereceden ve Higuchi modelleri ile belirlenmeye çalışılmıştır.

Yapılan deneysel çalışmada uzatılmış salımlı sefazolin tabletleri oluşturmaya yönelik formulasyon çalışmalarında tabakalı basım yöntemi kullanılarak sıfırıncı dereceden kinetik davranışı ortaya çıkarmak hedeflenmiştir. F15, F36, F28 ve X2 tabletlerin zero-order modeline dahil oldukları görülmüştür. Bu dört tablet dışında geri kalan tabletlerde gerçekleşen ilaç salımı birinci dereceden kinetik modeline uygun şekilde oluşmuştur.

F28, F36 ve F41 tabletleri Higuchi modeline uygunluk gösterirken diğer tabletler, Korsmeyer-Peppas eşitliğine uygundur. F28 tabletinin Korsmeyer-Peppas eşitliğine göre de n değerinin 0.44 olması ve bunun Fick yasasına uygun taşınımı ifade etmesi, bu tabletten ilaç salımında baskın rol oynayan taşınım olayının difüzyon olduğunu göstermektedir.

F8 ve F18 tabletleri, Korsmeyer-Peppas eşitliğinin uygulanabilmesi için gereken % 60 salım değerini çabuk aştıkları için bu modele ait parametreleri hesaplanamamış ve mekanizma modellemeleri belirlenememiştir. Salımlarının kinetik davranışı ise birinci dereceden modeline uygunluk göstermiştir.

F16, F17, F10, F13, F20, F29 tabletlerine ait n değerleri ise 0.94-1.24 arasında değişmektedir. Bu değerler de silindirik tabletler için Süper Durum II sınıflandırmasına girmektedir. Bu tipteki tabletlerde durum, matris ile ortam sıvısının tümüyle etkileştiğini, ortam sıvısıyla hidrate olan tabakanın yüzeyden de erozyona başlamıştır.

Fick yasasına uygun durum ve Süper Durum II kategorisi dışındaki diğer tabletlerin bu eşitliğe dair elde edilen n değerleri ise 0.46-0.79 arasında değişmektedir. Silindirik tabletlerde bu n değerlerine sahip matrislerden gerçekleşen ilaç salımı Fickian-olmayan ya da anomali durum olarak adlandırılır ve bu gruptaki salım mekanizmasını kontrol eden taşınım olayları şişme ve difüzyondur. Burada polimerin şişmesiyle birlikte hem ilacın hem de ilacın çözünmesi gerçekleşmiştir. Hidrofilik matrislerde sıkça görülen bir durumdur.

Gerçekleştirilen deneysel çalışma sonunda tabakalı matris tabletler oluştururken bir miktar HAP kullanılarak HPMC-MCC bariyer tabakalı tabletler hazırlanarak damar içi veya kas içi uygulaması olan sefazolin sodyum antibiyotiğinin ortopedi cerrahisinde veya travma sonrası tedavilerde lokal olarak uygulanabilme olasılığı olan tablet formulasyonları geliştirilmiş ve tek dozu 8 saat sonunda vücuttan atılmış olan bu ilacın tek dozluk miktarının 50 saate kadar uzatılmış salımı elde edilmiştir.

Bu deneyler sonucunda tabletin oluşturulma esnasındaki sahip olduğu geometri, katkı maddelerinin diziliminin ve maddelerin tabi tutulduğu ön işlemlerin tabletten ilaç salımını etkilediği görülmüştür ve ileriki çalışmalarda tablet oluşturma aşamalarının geliştirilmesinin salım hızını değiştirebileceği düşünülmektedir. Deneysel çalışma sonunda, etkin madde salımını yavaşlatma üzerine yapılacak gelecek in vitro çalışmaların devamı olarak tabakalı tabletlerde orta tabakada salımı geciktirici polimerlerle çeper oluşturarak ilacın ortam sıvısıyla direk temasının kesilmesi ve farklı geometrilerde tablet basımlarının gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

[1] Çakmak, H., (2013). Fiziksel Ve Kimyasal Çapraz Bağlı Dna Hidrojellerinin Sentezi Ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[2] Filipponi, L., (2013). "Experiment A – Controlled Drug Delivery", NANOPINION Educational Resources, (iNANO) Interdisciplinary Nanoscience Center, Aarhus University, Denmark, August 2013.

[3] Sarı, E., İlaç Katı Dozaj Formlarında Kullanılan Kontrollü Salınım Polimerleri ve Salınım Mekanizmaları, http://www.turkchemonline.com/Haber/Ilac-Kati-Dozaj-Formlarinda-Kullanilan-Kontrollu-S.html , 13 Şubat 2016.

[4] Signoretto, M., Nichele, V., Ghedini, E., Pinna, F. ve Cerrato, G., (2008). "One-step synthesis of silica gel used in the controlled release of drug", Zeolites and Related Materials: Trends, Targets and Challenges Proceedings of 4th International FEZA Conference, 489-492; Derleyen: Gédéon, A., Massiani, P. ve Babonneau, F., Elsevier.

[5] Karewicz, A., (2014). "Chapter 11-Polymeric and liposomal nanocarriers for controlled drug delivery", Biomaterials for Bone Regeneration, 351-353.

[6] Zhong, T., Jiang, Z., Wang, P., Bie, S., Zhang, F. ve Zuo, B., (2015). **"**Silk fibroin/copolymer composite hydrogels for the controlled and sustained release of hydrophobic/hydrophilic drugs", International Journal of Pharmaceutics 494, 264–270.

[7] Dua, V., (2007). "Controlled Release of Drugs from Polymeric Devices", 17th European Symposium on Computer Aided Process Engineering – ESCAPE17, 971-976; Derleyen: Plesu, V. ve Agachi, P.S., Elsevier.

[8] Hubbell, J., "Chapter 15 - Controlled release strategies in tissue engineering", 455-479.

[9] Pal, K., Paulson, A.T. ve Rousseau, D., (2013). "Chapter 14 – Biopolymers in Controlled-Release Delivery Systems", Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics, 329–363.

[10] Shen, S.I., Jasti, B.R. ve Li, X., (2004). "Chapter 22 - Design Of Controlled Release Drug Delivery Systems", Standard Handbook Of Biomedical Engineering And Design, McGraw Hill.

[11] Üresin, Y. ve Baran, E., (2011). "Tedavide Hızlı Salınımlı ve Uzatılmış Salınımlı Formülasyonların Farkları", Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, Cilt: 21, Ek Sayı: 1, S26-S32.

[12] Lee, J.H. ve Yeo, Y., (2015). "Controlled drug release from pharmecutical nanocarriers", Chemical Engineering Science, 125: 75-84.

[13] Andersson, J., Rosenholm, J. ve Lindén, M., (2008). "Chapter 6 - Mesoporous Silica: An Alternative Diffusion Controlled Drug Delivery System", Multifunctional Biomaterials and Devices, Editör: Ashammakhi, N.

[14] Köksal, M., (2003). "İntravitreal Yavaş İlaç Salım Sistemleri", Ret - Vit (2003); 11 : 83-91.

[15] Balmayor, E.R., Azevedo, H.S. ve Reis, R.L., (2011). "Controlled Delivery Systems: From Pharmaceuticals to Cells and Genes", Pharm. Res. (2011) 28:1241-1258.

[16] Gandhi, A. Ve Kumar, S.H., (2014). "Recent Trends in Sustained Release Drug Delivery System", International Journal of Interdisciplinary and Multidisciplinary Studies (IJIMS), Vol 1, No.6, 122-134.

[17] Bose, S., Kaur, A. ve Sharma, S.K., (2013). "A Review on Advances of Sustained Release Drug Delivery System", İnternational Research Journal of Pharmacy, (2013), 4, (6).

[18] Ravikumar, M., Atish, W. Ve Shaikh, A., (2013). "Matrix tablet: A Promising Technique for Controlled drug delivery", Indo American Journal of Pharmaceutical Research, 2013; 3(4): 3791-3805.

[19] Chein, Y.W., (2005). Novel Drug Delivery Systems, Revised and expanded, 2nd Ed., New York: Marcel Dekker Inc.

[20] Swarbick, J. ve Boylan, J.C., (1990). Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (NY and Basel): Marcel Dekker, ING; 1990.

[21] Çapan, Y., (2002). "Kontrollü Salım Sistemlerinin Salım Mekanizmaları ve Kullanılış Yolları", Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, İstanbul.

[22] Bajpai, A. K., Shukla, S. K., Bhanu, S. ve Kankane, S., (2008). "Responsive Polymers in Controlled Drug Delivery", Progress in Polymer Science, 33: 1088-1118.

[23] Siegel, R. A. ve Rathbone, M. J., (2012). Overview of Controlled Release Mechanisms, Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery, First Edition, Springer, New York.

[24] Sözmen, N. N., (2008). Biyomedikal Uygulamalarında Akıllı Polimer Kullanılması ve Karakterizasyon Yönteminin Kuartz Kristal Mikro Dengeleyici Sistemler ile Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

[25] Ummadi, S., Shravani, N., Rao, N. G. R., Reddy, M. S. ve Nayak, B. S., (2013). "Overview on Controlled Release Dosage Form", International Journal of Pharma Sciences, 3(4):258- 269.

[26] Ekmen, M., (2009). Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[27] Gürsoy, A. Z., (2002). Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, İstanbul.

[28] Ay, E., (2010). Katkı Maddeleri Yardımıyla Gözenekli Hidroksiapatit Üretimi ve İlaç Salım Özelliğinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[29] Başar, H. M., (2006). Organik Kökenli Doğal Adsorbanlarla Kontollü İlaç Salınımı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[30] Shaik, M. R., Korsapati, M. ve Panati, D., (2012). "Polymers in Controlled Drug Delivery Systems", International Journal of Pharma Sciences, 2: 112-116.

[31] Jacklyn, O., (2010). Controlling Drug Delivery for the Application of Extended or Sustained-Release Drug Products for Parenteral Administration, Chemistry Master's Theses, Northeastern University Master of Science, Boston.

[32] Park, K., Shalaby, W. S. W. ve Park, H., (1993). Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery, Technomic Publishing Company, USA.

[33] Lee, J. H. ve Yeo, Y., (2014). "Controlled Drug Release From Pharmaceutical Nanocarriers", Chemical Engineering Science, 125:75- 84.

[34] Ulu, Ö., (2015). Hidroksiapatit Tabletlerden Kontrollü İlaç salımının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[35] Simo, C., Cifuentes, A. ve Gallardo, A., (2003). "Delivery Systems: Polymers and Drugs Monitored by Capillary Electromigration Methods", Journal of Chromatography B, 797: 37– 49.

[36] Yetiz, E., (2009). Gözenekli Hidroksiapatitten İlaç Salımının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[37] Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L. ve Chowdury, P., (2010). "Kinetic Modeling On Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems", Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, Vol. 67 No. 3 pp. 217-223.

[38] Syed, I.A., Lakshmi, N.M., ve Yamsani, M.R., (2010). "Formulation and characterization of matrix and triple-layer matrix tablets for oral controlled drug delivery", International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol 2, Issue 3, 137-143.

[39] Giri, T.K., Kumar, K., Alexander, A., Badwaik, H. Ve Tripathi, D.K., (2012). "A novel and alternative approach to controlled release drug delivery system

based on solid dispersion technique", Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University, 50, 147–159.

[40] Alpan, S., Gündüz, H., Özalp, Y., Turan, N. Ve Yiğit, A., (2002-2004). "Ek-9 Klasik Üretim Teknolojisinde Gelişmeler Hakkında Taslak Rapor", Vizyon 2023-Teknoloji Öngörü Çalışması.

[41] Grund, J., Koerber, M., Walther, M. ve Bodmeier, R., (2014). "The effect of polymer properties on direct compression and drug release from water-insoluble controlled release matrix tablets", International Journal of Pharmaceutics, 469, 94–101.

[42] Goyanes, A., Martinez, P.R., Buanz, A., Basit, A.W. ve Gaisford, S., (2015). "Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets", International Journal of Pharmaceutics, 494, 657–663.

[43] Anderson, A., McConville, A. ve Davis, J., (2015). "Electrochemical bubble rip: A new approach to controlled drug release", Electrochemistry Communications, 60, 88–91.

[44] Li, L., Li, J., Si, S., Wang, L., Shi, C., Sun, Y., Liang, Z. ve Mao, S., (2015). "Effect of formulation variables on in vitro release of a water-soluble drug from chitosan-sodium alginate matrix tablets", Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 10, 314-421.

[45] Aleksiev, A., Kostova, B. ve Rachev, D., (2015). "Development of Different Polymer Matrix Systems for Galantamine Hydrobromide Sustained Release", Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 30(1), January – February (2015); Article No. 21, 112-118.

[46] Nechifor, C.-D., Barzic, A.I., Stoica, I., Clos, V. ve Dorohoi, D.O., (2015). "Study on glucose release ability from hydroxypropyl cellulose films", Polym. Bull., 72:549–563.

[47] Fang T, Wen J, Zhou J, Shao Z, Dong J. (2012). "Poly (e-caprolactone) coating delays vancomycin delivery from porous chitosan/b-tricalcium phosphate composites". Journal of Biomedical Materials, Res Part B 2012:100B:1803–1811.

[48] YAMANTÜRK-ÇELİK, P. ve BÜGET, B., "Geçmişten Günümüze Antibiyotikler: Genel Bir Bakış", "İlk ve Son Kuşak Antibiyotikler" konulu 07.02.2007 günü Anabilim Dalında verilen Seminer, ANKEM, http://www.ankemdernegi.org.tr/?dp=sizdengelenler&yaziID=66, 13 Şubat 2016.

[49] Tekin, R., "Antibiyotik sınıflandırılması ve etki mekanizması", Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., http://www.dicle.edu.tr/Contents/1847d747-6909-48e9-86cd-357b541e8ed4.pdf, 13 Şubat 2016.

[50] Bilim ve Teknik Dergisi, Kasım (2014), Antibiyotikler Posteri, http://www.biltek.tubitak.gov.tr/bdergi/poster/icerik/antibiyotikler_poster.pdf, 13 Şubat 2016.

[51] Bilim ve Teknik, Antibiyotik, http://www.biltek.tubitak.gov.tr/bilgipaket/canlilar/monera/antibiyotik.htm, 13 Şubat 2016.

[52] İnfobik: Bir Doktorun Yol Haritası, Antibiyotiklerin Sınıflandırılması, http://www.infobik.com/2011/12/20/antibiyotiklerin-siniflandirilmasi/ 13 Şubat 2016.

[53] Antibiyotik Kullanımını Kontrol Alt Komitesi, (2000). Antibiyotik Kullanımı, T.C. Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı, İnfeksiyon Kontrol Komitesi Yayını: 3, Gata Basımevi, Ankara.

[54] İnfobik: Bir Doktorun Yol Haritası, Beta-Laktam Antibiyotikler, http://www.infobik.com/2014/04/16/beta-laktam-antibiyotikler/, 13 Şubat 2016.

[55] Yıldız, İ., Varkal, M.A. ve Ünüvar, E., (2014). "Günümüzde Sefalosporinler ve Antibiyotik Direnci", Çocuk Dergisi, 14(1):22-27.

[56] İlaç ve Eczacılık Kurumu Derneği, Sefalosporinler, http://www.ivek.org.tr/sefalosporinler-797h.htm, 13 Şubat 2016.

[57] Deva Holding A.Ş., CEZOL 500 mg İ.M. Enjektabl Toz İçeren Flakon Ürün Bilgisi, http://www.deva.com.tr/tr/products/11, 13 Şubat 2016.

[58] RXmed, Pharmeceutical Information, Cefazolin Sodium USP, Novopharm, http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.prescribe.html, 13 Şubat 2016.

[59] Cefazolin Sodium Monograph for Professionals, http://www.drugs.com/monograph/cefazolin-sodium.html, 13 Şubat 2016.

[60] Gao, P., Nie, X., Zou, M., Shi, Y. ve Cheng, G., (2011). "Recent advances in materials for extended-release antibiotic delivery system", The Journal of Antibiotics, 64, 625-634.

[61] Hetrick, E.M., ve Schoenfisch, M.H., (2006). "Reducing implant-related infections: active release strategies", Chemical Society Reviews, 35, 780–789.

[62] Atilla, B., (2006). "Kas İskelet Sistemi Enfeksiyonlarında Lokal Antibiyotik Taşıyıcı Sistemler, Güncel Uygulamalar, Yeni Materyaller ve Kullanım Alanları", TÜFTAD Haberler 13, 4, 11-13.

[63] Boo, G.A., Grijpma, D.w., Moriarty, T.F., Richards, R.G. ve Eglin, D., (2015). "Antimicrobial delivery systems for local infection prophylaxis in orthopedic- and trauma surgery", Biomaterials 52, 113-125.

[64] Özcan, E. ve Sanal, H.T., "Ortopedi İçin Antibiyotikler ve Kullanımları", Ortopedi ve Travmatoloji Temel Bilimler ve Araştırma Kitabı, Modül 6-Temel Farmakoloji, 9-15.

[65] Cerrahi Antibiyotik Profilaksisi Rehberi, Sakarya Üniversitesi eğitim ve araştırma Hastanesi Sunumları, Cerrahi Profilaksi, http://www.seah.gov.tr/sunumlar/cerrahi_profilaksi.pdf, 13 Şubat 2016.

[66] Gimeno, M., Pinczowski, P., Pérez, M., Giorello, A., Martínez, M.A., Santamaría, J., Arruebo, M. ve Luján, L., (2015). "A controlled antibiotic release system to prevent orthopedic-implant associated infections: An in vitro study", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 96, 264–271.

[67] Lai, P.L., Hong, D.W., Ku, K.L., Lai, Z.T. ve Chu, I-M., (2014). "Novel thermosensitive hydrogels based on methoxy polyethylene glycol-co-poly(lactic acid-co-aromatic anhydride) for cefazolin delivery", Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, 10, 553–560.

[68] Park, E.S., Maniar, M. ve Shah, J.C., (1998). "Biodegradable polyanhydride devices of cefazolin sodium, bupivacaine, and taxol for local drug delivery: preparation, and kinetics and mechanism of in vitro release", Journal of Controlled Release, 52, 179–189.

[69] Gu, B. ve Burgess, D.J., (2014). "Chapter 20 - Polymeric Materials in Drug Delivery", Natural and Synthetic Biomedical Polymers.

[70] Ojoe, E., Miyauchi, M., Kaneko, M.T., Velasco, V.R. ve Consiglieri, V.O., (2007). "Influence of cellulose polymers type on *in vitro* controlled release tablets containing theophylline", Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 43, N. 4, out./dez., 571-579.

[71] Dow Chemical Company, (2006). Using Dow Excipients for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems, Form No. 198-02075-0906 AMS, USA.

[72] Tu, J., Shen, Y., Mahalingam, R., Jasti, B. ve Li, X., (2010). Polymers in Oral Modified Release Systems, Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice, John Wiley & Sons, New Jersey.

[73] Ford, J. L., (2014). Design and Evaluation of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets for Oral Controlled Release: A Historical Perspective, Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release, Springer, New York.

[74] Jaipal, A., Pandey, M.M., Charde, S.Y., Raut, P.P., Prasanth, K.V. ve Prasad, R.G., (2014). "Effect of HPMC and mannitol on drug release and bioadhesion behavior of buccal discs of buspirone hydrochloride: In-vitro and in-vivo pharmacokinetic studies", King Saud University, Saudi Pharmaceutical Journal, (Baskıda).

[75] Ranjha, N.M. ve Qureshi, U.F., (2014). "Preparation And Characterizatıon Of Crosslinked Acrylic Acid/Hydroxypropyl Methyl Cellulose Hydrogels For Drug Delivery", International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol 6, Issue 4, 400-410.

[76] Shahzad, M.K., Ubaid, M., Raza, M. ve Murtaza, G., (2013). "The Formulation of Flurbiprofen Loaded Microspheres Using Hydroxypropylmethycellulose and Ethylcellulose", Adv. Clin. Exp. Med., 22, 2, 177–183.

[77] Nochos, A., Douroumis, D. ve Bouropoulos, N., (2008). "In vitro release of bovine serum albümin from alginate/HPMC hydrogel beads", Carbohydrate Polymers, 74: 451–457.

[78] Swain, S.K., Patra, C.N., Sruti, J., ve Rao, M.E.B., (2011). "Design and evaluation of sustained release solid dispersions of verapamil hydrochloride", Int J Pharm Sci Nanotechnol 2011;3(4):1252–62.

[79] Rowe, R.C., Sheskey, P.J. ve Quinn, M.E., (2012). Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition, 129-132.

[80] Thoorens, G., Krier, F., Leclercq, B., Carlin, B. ve Evrard, B., (2014) "Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—A review", International Journal of Pharmaceutics, 473, 64–72.

[81] Kamel, S., Ali, N., Jahangir, K., Shah, S.M., El-Gendy, A.A., (2008). "Pharmaceutical significance of cellulose: A review", eXPRESS Polymer Letters, Vol.2, No.11, 758–778.

[82] Levina, M. ve Rajabi-Siahboomi, A.R., (2004). "The Influence of Excipients on Drug Release from Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 93, 2746–2754.

[83] Carbinatto, F.M., Castro, A.D., Evangelista, R.C. ve Cury, B.S.F., (2014). "Insights into the swelling process and drug release mechanisms from cross-linked pectin/high amylose starch matrices", Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 9, 27-34.

[84] Matsumoto, T., Okazaki, M., Inoue, M., Yamaguchi, S., Kusunose, T., Toyonaga, T., Hamada, Y. ve Takahashi, J., (2004). "Hydroxyapatite particles as a controlled release carrier of protein", Biomaterials, 25, 3807–3812.

[85] Pasinli, A. ve Aksoy, R.S., (2010). "Yapay Kemik Uygulamaları İçin Hidroksiapatit", BiyoTeknoloji Elektronik Dergisi, Cilt: 1, No: 1, 41-51.

[86] Cengiz, B., (2007). Hidroksiapatit Nanoparçacıklarının Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

[87] Yen, S.K., ve Tsai, S.Y., "Preparation and Characterization of Porous Hydroxyapatite Microspheres for Gentamicin Carrier", Department of Materials Science and Engineering, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan
http://research.nchu.edu.tw/upfiles/adupload/oc_downmul2305443497.pdf
15 Şubat 2016.

[88] Netz, D.J.A., Sepulveda, P., Pandolfelli, V.C., Spadaro, A.C.C., Alencastre, J.B., Bentley, M.V.L.B. ve Marchetti, J.M., (2001). "Potential use of gelcasting hydroxyapatite porous ceramic as an implantable drug delivery system", International Journal of Pharmaceutics, 213, 117–125.

[89] Korkusuz, F. ve Korkusuz, P., (1997). "Kalsiyum hidroksiapatit seramiklerin ortopedide kullanımı", Acta Ortop Traumatol Turc, 31 : 63-67.

[90] Son, J.S., Appleford, M., Ong, J.L., Wenke, J.C., Kim, J.M., Choi, S.H. ve Oh, D.S., (2011). "Porous hydroxyapatite scaffold with three-dimensional localized drug delivery system using biodegradable microspheres", Journal of Controlled Release, 153, 133–140.

[91] Zhang, W., Chai, Y., Xu, X., Wang, Y. ve Cao, N., (2014). “Rod-shaped hydroxyapatite with mesoporous structure as drugcarriers for proteins”, Applied Surface Science, 322, 71–77.

[92] Čolović, B., Milivojević, D., Babić-Stojić, B. ve Jokanović, V., (2013). “Pore Geometry of Ceramic Device: the Key Factor of Drug Release Kinetics”, Science of Sintering, 45**,** 107-116.

[93] Mucalo, M., (2015). "Porous hydroxyapatite for drug delivery", Hydroxyapatite (HAp) for Biomedical Applications, Woodhead Publishing Series in Biomaterials: Number 95, Elsevier.

[94] Uysal, U., (2012). Nano ve Mikron Boyutta Hidroksiapatit Üretimine Proses Parametrelerinin Etkisinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[95] Voisine, M.J., Zolnik, B.S. ve Burgess, D.J., (2008). “In situ fiber optic method for long-term in vitro release testing of microspheres”, *International Journal of Pharmaceutics*, 356, 206-211.

[96] Milli Eğitim Bakanlığı, (2008). “Tablet Üretimi”, Kimya Teknolojisi, MEGEP, Ankara.

[97] Huang, X. ve Brazel, C.S., (2003). “On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems”, *Journal of Controlled Release*, 73, 121-136.

[98] Streubel, A., Siepmann, J., Peppas, N.A. ve Bodmeier, R., (2000). “Bimodal drug release achieved with multi-layer matrix tablets: transport mechanisms and device design”, *Journal of Controlled Release*, 69, 455-468.

[99] Alğın, E., Kılıçarslan, M., Karataş, A., Yüksel, N. ve Baykara, T., (2004). “Effects of polymer type, polymer: direct tabletting agent ratio and tabletting method on verapamil hydrochloride extended release from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets”, Journal of Faculty of Pharmeceutical, Ankara, 33, (3), 125-137.

[100] Moodley, K., Pillay, V., Choonara Y.E., Toit, L.C., Ndesendo, V.M.K., Kumar, P., Cooppan, S. ve Bawa, P., (2012). “Oral Drug Delivery Systems Comprising Altered Geometric Configurations for Controlled Drug Delivery”, International Journal of Molecular Sciences, 13, 18-43.

[101] Qi, X., Jiang, Y., Li, X., Zhang, Z. ve Wu, Z., (2015). “Zero-order release three-layered tablet with an acemetacin solid dispersion core and a hydroxypropyl methylcellulose capped matrix”, Journal of Applied Polymer Science, DOI: 10.1002/APP.42059.

[102] Madaruelo, C., Zarzuelo, A. ve Lanao, J.M., (2011). “Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices”, Journal of Controlled Release, 154, 2-19.

[103] Ford, J.L., (2014). “Chapter 2-Design and Evaluation of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets for Oral Controlled Release: A Historical

Perspective", American Association of Pharmaceutical Scientists; Derleyen: Timmins, P. vd., Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release, AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series 16, DOI 10.1007/978-1-4939-1519-4_2, 34.

[104] Khan, M.S, Islam, S.M.A., Hrita, S.P. ve Reza, S., (2012). "*In-Vitro* Study of low viscosity, and high viscosity direct compression and conventional grade hypromellose for modified release gliclazide tablets", International Journal of Advances in Pharmaceutics, 1 (1), (2012).

[105] Charyulu, N.R., Darshan, S., Keyur, M., Denish, B., Shetty, G.N. ve Shastry, C.S., (2012). "Design and evaluation of three layer matrix tablet of Losartan potassium capped with Eudragit and HPMC combination", International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences, 3 (2), 319-325.

[106] Kabir, A.L., Jesmeen, T., Biswas, B.K. ve Rouf, A.S.S., (2009). "Formulation and in vitro evaluation of esomeprazole magnesium hydrophilic matrix sustained release tablet", Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 6 (1), 1-10.

[107] Padilla, S., Real, del R.P. ve Vallet-Regi, M., (2002). "In vitro release of gentamicin from OHAp/PEMA/PMMA samples", Journal of Controlled Release, 83, 343–352.

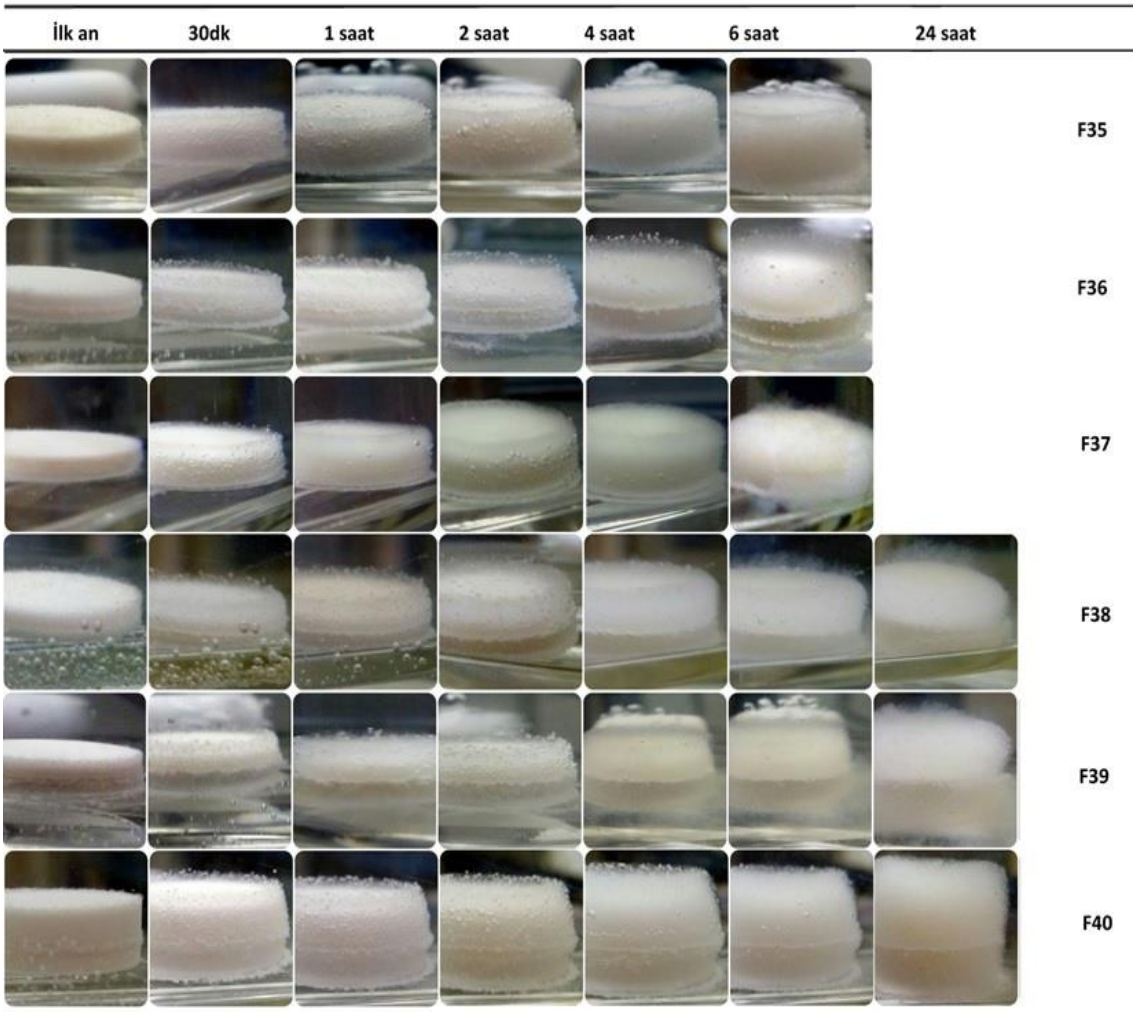
[108] Choi, D.H., Kim, K.H., Park, J. S., Jeong, S.H. ve Park., K., (2013). "Evaluation of drug delivery profiles in geometric three-layered tablets with various mechanical properties, in vitro-in vivo drug release, and Raman imaging", *Journal of Controlled Release*, 172, 763-772.

[109] Abdelbary, G.A. ve Tadros, M.İ., (2008). "Design and in vitro/in vivo evaluation of novel nicorandil extended release matrix tablets based on hydrophilic interpolymer complexes and a hydrophobic waxy polymer", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 69, 1019–1028.

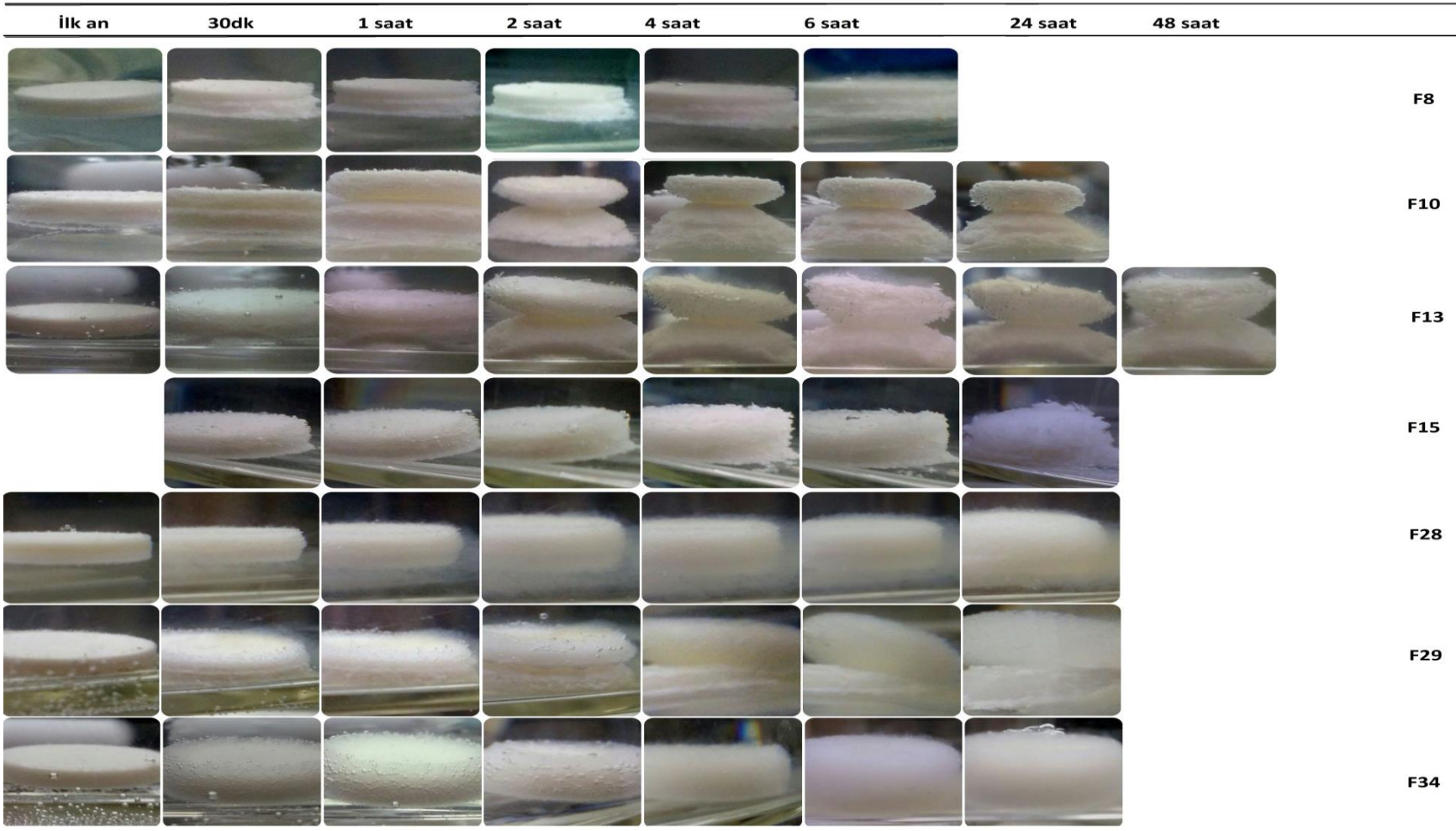
EK-A

İLAÇ SALIM DENEYLERİNDEKİ TABLETLERİN FİZİKSEL GÖRÜNÜŞLERİ

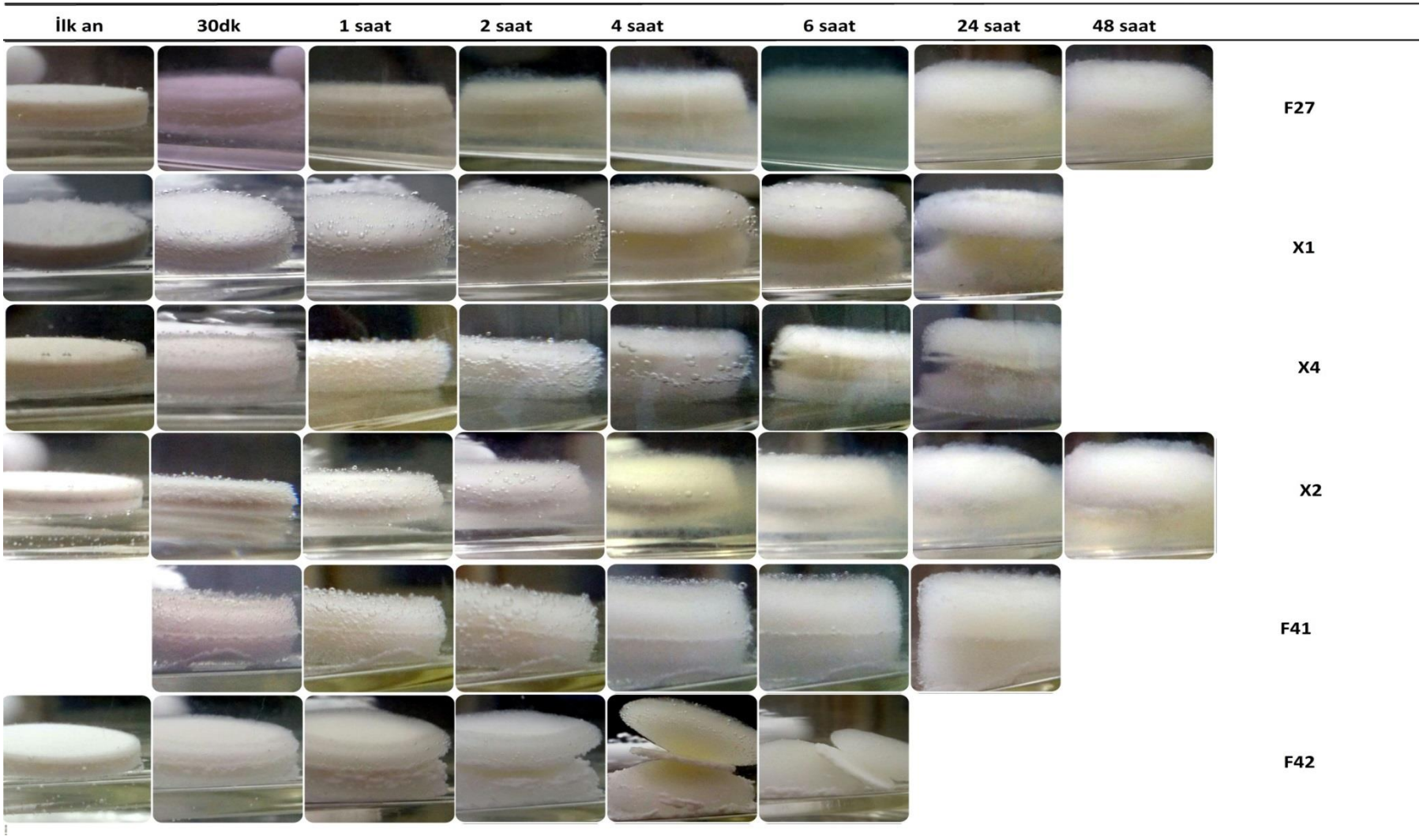
Çizelge A.1 F35, F36, F37, F38, F39, F40 Tabletlerinin Fiziksel Görünüşleri



Çizelge A.2 F8, F10, F13, F15, F28, F29, F34 Tabletlerinin Fiziksel Görünüşleri



Çizelge A.3 F27, F41, F42, X1, X2, X4 Tabletlerinin Fiziksel Görünüşleri



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Çağla ÇIBUK

Doğum Tarihi ve Yeri : 13.10.1990 - Eskişehir

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : caglacubuk@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	**Alan**	**Okul/Üniversite**	**Mezuniyet Yılı**
Y. Lisans	Kimya Mühendisliği	Yıldız Teknik Üniversitesi	2016
Lisans	Kimya Mühendisliği	Gazi Üniversitesi	2013
Lise	Sayısal	Edirne Lisesi	2008

YAYINLARI

Bildiri

1. Çıbuk, Ç., Ulu, Ö., Öner, M., "Hidroksiapatit-polimer Matrisinin Antibiyotik Salımına Etkisi", 27. Ulusal Kimya Kongresi, Çanakkale, Türkiye, A-İL017, s.515, Ağustos 23-28, 2015.

2. Bayraktar, H., Akyol, E., Çıbuk, Ç., "Nano Boyutta Titanyum Dioksit Sentezi Ve Çeşitli Katkı Maddelerinin Etkisi", 27. Ulusal Kimya Kongresi, Çanakkale, Türkiye, A-MA128, s.725, Ağustos 23-28, 2015.

Proje

1. Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün YÜLAP 2015-07-01-YL02 numaralı projesi olarak desteklenmiştir.