

**DEKSTRO PROPOKSİFEN HİDROKLORÜR'ÜN
UZAYAN ETKİ GÖSTEREN TABLET
FORMÜLASYONU ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Tülin OK - ÖZDİLEK

**Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

Danışman : Yard.Doç.Dr. S. Zeki USKAN

Şubat 1996

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

Tülin OK-ÖZDİLEK'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "DEKSTROP-ROPOKSİFEN HİDROKLORÜR'ÜN UZAYAN ETKİ GÖSTEREN TABLET-FORMÜLASYONU ÜZERİNE ÇALIŞMALAR" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

..06.03/1996

Üye: Prof. Dr. Erden GÜLER

Üye: Doç. Dr. Ahmet ARAMAN

Üye: Yrd. Doç. Dr. S. Zeki USKAN

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
28/02/1996 gün ve...07. sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Hüsnü K. K. K.
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürü

ÖZET

Dekstropropoksifen HCl analjezik bir ilaçtır. Ağızdan 65 mg'lık dozlarda günde 3-4 defa alınır. Absorpsiyon yarı ömrü 3.5 saattir.

Bu çalışmada, direkt basım ve yaş granülasyon tekniği ile Dekstropropoksifen HCl'in matris tabletleri hazırlandı. Bu amaçla polimer olarak CMC, HEC, Eudragit NE 30 D ve Carbopol 940 değişik konsantrasyonlarda kullanıldı. Hazırlanan 13 formülasyonda ağırlık sapması, sertlik, kırılabilirlik, çap- yükseklik kontrolleri, etken madde miktar tayini ve in vitro çözünme hızı tayini yapılmıştır. Miktar tayininde spektrofotometrik yöntem uygulanmıştır. Her tabletin dissolüsyon profili çizilmiştir.

SUMMARY

Dextropropoxyphene Hydrochloride is an analgesic drug. It is administered by mouth. The usual dose is 65 mg of dextropropoxyphene hydrochloride three or four times daily. The absorption half life of dextropropoxyphene hydrochloride is 3.5 hour.

In this study, dextropropoxyphene hydrochloride matrix tablets were prepared by direct compression and wet granulation techniques. To active this, CMC, HEC, Eudragit NE 30 D and Carbopol 940 have been used to be polymers in different concentrations. For the quality control of tablets prepared according to 13 formulations, weigh deviation, hardness, friability, diameter-height ratio, content uniformity of the active substance and in vitro dissolution techniques were performed. Spectrophotometric method was used for dextropropoxyphene hydrochloride assay. Dissolution profile of each tablet was plotted.

TEŞEKKÜR

Bizlere her konuda yardımcı olan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi Müdürü Sayın Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can BAŞER'e,

Çalışmalarım sırasında büyük bir anlayış ve iyi niyetle her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen hocam, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erden GÜLER'e,

Bu çalışmanın yürütülmesinde, baştan bu yana değerli bilgi ve önerilerini esirgemeyen, çalışmalarımda beni yönlendiren Danışman Hocam, Yard. Doç. Dr. S. Zeki USKAN ve değerli hocam, Yard. Doç. Dr. Lütfi GENÇ'e,

Gösterdikleri büyük anlayış, maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan Aileme,

Her konuda desteğini gördüğüm değerli eşim Hakan ÖZDİLEK'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1.Giriş ve Amaç	1
2. KURAMSAL KISIM	2
2.1. Uzayan etki gösteren preparatlar	2
2.1.1. Tanımı	2
2.1.2. Tarihçesi	3
2.1.3. Uzayan etki gösteren preparatların esası	4
2.1.4. Uzayan etki gösteren sistemlerin sınıflandırılması.....	5
2.1.5. Uzayan etki gösteren preparatların avantaj ve dezavantajları	22
2.1.6. Uzayan etki gösteren preparatlarda kullanılan polimerler.....	24
2.1.6.1. Polimerlerin çözülmesi	24
2.1.6.2. Polimerlerin sınıflandırılması	25
2.1.6.3. Polimerlerde aranılan özellikler	26
2.1.6.4. Çalışmamızda kullanılan polimer maddeler.....	27
2.1.7. Uzayan etki gösteren preparatların kontrolü.....	29
2.1.7.1. İn vitro kontrol.....	30
2.1.7.2. İn vivo kontrol	33
2.2. Dekstropoksifen hidroklorür.....	34
2.2.1. Fiziksel özellikleri	34
2.2.2. Kimyasal özellikleri	35
2.2.2.1. Tanınması	35
2.2.2.2. Miktar tayini yöntemleri	37
2.2.3. Dekstropoksifen hidroklorür'ün stabilitesi ve geçimsizlikleri ...	39

2.2.4. Dekstropoksifen hidroklorür'ün farmakolojik özellikleri ve biyoyararlanımı	40
2.2.5. Farmasötik dozaj formları	43
3. DENEYSEL KISIM	45
3.1. Araç ve Gereçler	45
3.1.1. Kullanılan maddeler	45
3.1.2. Kullanılan aletler	45
3.2. Yöntemler ve Deneyler	46
3.2.1. Kimyasal ve fizikokimyasal deneyler	46
3.2.1.1. Dekstropoksifen hidroklorür'ün standartlara uygunluğu...	46
3.2.1.2. Dekstropoksifen hidroklorür'ün stabilitesi	47
3.2.1.3. Dekstropoksifen hidroklorür'ün miktar tayini	47
3.2.2. Tabletler	48
3.2.2.1. Tablet hazırlama yöntemi	48
3.2.2.2. Uzun etkili tabletlerde yapılan kontroller	49
4. BULGULAR	52
4.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal deneylerin bulguları	52
4.1.1. Dekstropoksifen hidroklorür'ün standartlara uygunluğu	52
4.1.1.1. İnce tabaka kromatografisi	52
4.1.1.2. UV. spektrumu	53
4.1.1.3. IR spektrumu	58
4.1.1.4. Erime derecesi	58
4.1.1.5. Çözünürlüğün saptanması	59
4.1.2. Dekstropoksifen hidroklorür'ün farklı pH'larda stabilite çalışmaları	59
4.1.3. Dekstropoksifen hidroklorür'ün miktar tayini sonuçları	60
4.1.3.1. Dekstropoksifen hidroklorür'ün çözücüsü distile su olduğunda standart eğrisi	60

4.1.3.2. Dekstropoksifen hidroklorür'ün çözücüsü suni mide vasatı olduğunda standart eğrisi	61
4.1.3.3. Dekstropoksifen hidroklorür'ün çözücüsü suni barsak vasatı olduğunda standart eğrisi.....	62
4.1.4.4. pH'sı 2.5, 4.5, 6.0 ve7.0 olan çözeltideki standart eğrisi.....	63
4.2. Tabletlerde yapılan deneylere ait bulgular	67
4.2.1. Tabletlerde yapılan kalite kontrolleri	67
4.2.1.1. Tabletlerdeki etken madde miktarı	67
4.2.1.2. Yükseklik ve çap kontrolü	67
4.2.1.3. Ağırlık sapması kontrolü	67
4.2.1.4. Sertlik kontrolü	67
4.2.1.5. Kırılabilirlik (friabilite) kontrolü	67
4.2.1.6. İn vitro çözünme hızı kontrolü	67
5. GENEL SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR	76
5.1. Kimyasal ve fizikokimyasal deneyler	76
5.2. Miktar tayinleri	76
5.3. Tabletlerin hazırlanması ve tabletler üzerinde yapılan deneyler.....	76
KAYNAKLAR DİZİNİ	78
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No:
2.1. Konvansiyonel tablet, sürekli salım ve kontrollü salım sağlayan formülasyonlar için plazma-ilaç konsantrasyon profilleri	3
2.2. Depo sistemlerin şematik görünümü	6
2.3. Mikrogözenekli membranların oluşması	8
2.4. Difüzyon kontrollü matriks sistemlerin şematik görünümü	9
2.5. Matriks sistemlerin kesitleri	10
2.6. İlacın polimere kimyasal olarak bağlandığı sistemler	15
2.7. Oral osmotik terapötik sistem	18
2.8. Push-pull sistemi	19
2.9. Mini osmotik pompa	20
2.10. Manyetik kontrollü sistemler	21
2.11. Apparatus 1	31
2.12. Kan konsantrasyonu-zaman eğrisi	33
4.1. Dekstropoksifen hidroklorür'ün İTK ile tanınması	52
4.2. Dekstropoksifen hidroklorür'ün sulu çözeltisinin UV spektrumu	54
4.3. Dekstropoksifen hidroklorür'ün suni mide vasatındaki UV spektrumu	54
4.4. Dekstropoksifen hidroklorür'ün suni barsak vasatındaki UV spektrumu	55
4.5. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 2.5'daki UV spektrumu	55
4.6. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 4.5'daki UV spektrumu	56
4.7. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 6.0'daki UV spektrumu	56
4.8. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 7.0'daki UV spektrumu	57
4.9. Dekstropoksifen hidroklorür'ün potasyum bromür diskle IR spektrumu	58
4.10. Dekstropoksifen hidroklorür'ün stabilite bulgularına ait kromatogramı	59
4.11. Dekstropoksifen hidroklorür'ün distile su içindeki standart eğrisi	60
4.12. Dekstropoksifen hidroklorür'ün suni mide vasatındaki standart eğrisi	61

4.13. Dekstropoksifen hidroklorür'ün suni barsak vasatındaki standart eğrisi	62
4.14. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 2.5 olan çözeltideki standart eğrisi	63
4.15. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 4.5 olan çözeltideki standart eğrisi	64
4.16. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 6.0 olan çözeltideki standart eğrisi	65
4.17. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 7.0 olan çözeltideki standart eğrisi	66
4.18. F ₁ , F ₂ , F ₃ , F ₄ ve F ₅ 'in dissolüsyon profilleri	73
4.19. F ₆ , F ₇ , F ₈ ve F ₉ 'un dissolüsyon profilleri	73
4.20. F ₁₀ , F ₁₁ , F ₁₂ ve F ₁₃ 'ün dissolüsyon profilleri	74

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa No:
3.1. Tablet formülasyonları	68
4.1. Dekstropoksifen hidroklorür'ün değişik ortamlardaki λ max değerleri	53
4.2. Dekstropoksifen hidroklorür'ün çözünürlüğü	69
4.3. Dekstropoksifen hidroklorür'ün distile su içindeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	60
4.4. Dekstropoksifen hidroklorür'ün suni mide vasatındaki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	61
4.5. Dekstropoksifen hidroklorür'ün suni barsak vasatındaki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	62
4.6. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 2.5 olan çözeltideki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	63
4.7. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 4.5 olan çözeltideki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	64
4.8. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 6.0 olan çözeltideki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	65
4.9. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 7.0 olan çözeltideki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	66
4.10. Tabletlerdeki etken madde miktarı	69
4.11. Tabletlerin çap/yükseklik değerleri	70
4.12. Tabletlerin ağırlık sapmasına ait değerler	70
4.13. Tabletlerin ortalama sertlik değerleri	71
4.14. Tabletlerin friabilite kontrolüne ait değerler	71
4.15. Dissolüsyon sonucu elde edilen bulgular	72
4.16. Dekstropoksifen hidroklorür'ün matrix tabletlerinin (F11) dissolüsyon kinetik sonuçları	75

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çağımızda teknolojinin hızla gelişmesi çeşitli endüstrilerde yeni üretim modellerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu gelişmelerin ilaç endüstrisindeki başlıca örneği, uzun etkili preparatların hazırlanmasıdır.

Alışlagelmiş farmasötik şekillerin meydana getirdiği bazı problemleri çözmek, eksiklikleri gidermek ve kullanım sıklığını azaltmak amacıyla yapılan çalışmaların ürünü bu uzun etkili sistemler yaklaşık 10 - 15 yıllık bir geçmişe sahiptir (1).

Uzun etkili preparatlarda hem taşıyıcı olarak hem de sistemden ilacın serbestleşme hızını kontrol etmek amacıyla doğal ve sentetik polimerler kullanılmaktadır.

Dekstropoksifen hidroklorür santral sinir sistemine etki ederek analjezik etki gösteren bir ilaçtır. Absorpsiyon yarı ömrü 3.5 saattir. 65 mg'lık dozlarda günde 3-4 defa kullanılmaktadır. Maddenin bu özelliklerinden hareketle uzun etkili matris tabletlerini hazırlamayı düşündük. Polimer olarak CMC, HEC, Eudragit NE 30 D ve Carbo-pol 940 değişik oranlarda kullanılmıştır. Hem direkt basım hem de yaş granülasyon tekniği ile tabletler hazırlanmıştır. Bir tanede polimer içermeyen formül hazırlanmıştır. Elde edilen tabletlerde gerekli kontroller yapılmış ve ilacın çözünürlüğü kontrol edilmiştir. Böylece polimer yüzdesinin ve cinsinin ilacın serbestleşmesine etkisi araştırılmıştır.

2. KURAMSAL KISIM

2.1. UZAYAN ETKİ GÖSTEREN PREPARATLAR

2.1.1. Tanımı

Uzayan etki, etkinin süresi veya mekanizması gözönüne alınmaksızın, dozaj şeklinden etken madde salımının uzatılması şeklinde tanımlanabilir (1). Uzayan etki gösteren preparatlar, ilacın saatlere bölünmüş olarak verilmesi yerine günde bir veya iki defada verilmesi ile uygun dozu sağlayan ilaç şeklidir.

Uzayan etki gösteren preparatlar için literatürde aynı anlamı içeren çok sayıda değişik terminoloji kullanılmaktadır. Bunlar (3).

Geciktirilmiş salım (delayed release) - İlaç verildikten hemen sonra salım başlamaz. İlaç bir müddet gecikmeyle salınır.

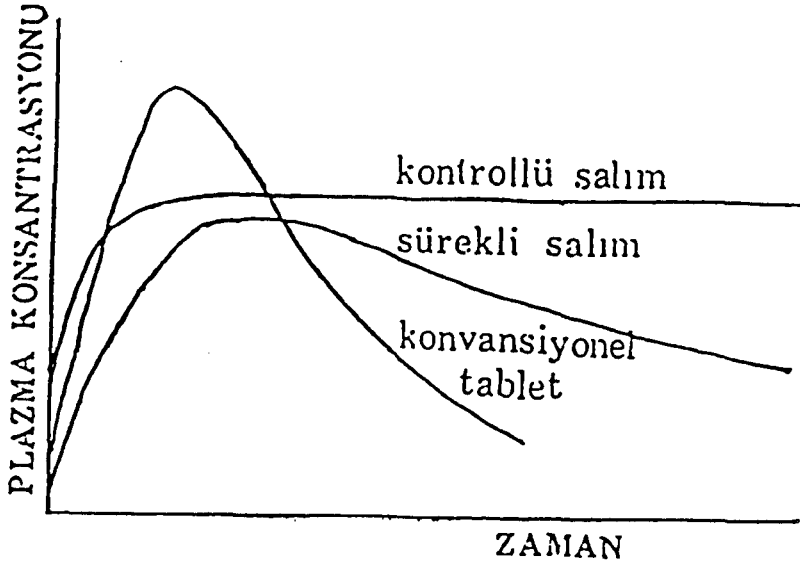
Tekrarlanan etkili (repeat action) - İlaç verilmesinden sonra belli zaman aralıklarında küçük miktarlarda salınır.

Sürekli salım (sustained release) - İlaç salım sistemiyle ayarlanan bir hızla yavaş bir şekilde salınır. Genelde ilacın vücuttan atılım hızına eşit bir salım sağlanır.

Kontrollü salım (controlled release) - İlaç sabit bir hızla salınır ve sistemin verilmesinden sonra sağlanan ilaç konsantrasyonu, zamanla sabittir.

İlaçla yapılan tedavide, kandaki ilaç konsantrasyonunu tedaviye başlar başlamaz, terapötik seviyeye çıkartıp, belirli bir süre o seviyede tutmak amaçlanır. Klasik ilaç şekillerinin sık sık alınan dozlarıyla kan seviyesini belirli düzeyde tutmak, kısmen mümkündür. Ancak aynı etkiyi daha seyrek dozlarda ilaç olarak gerçekleştirmek amacıyla sürekli etkili ve kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemler geliştirilmiştir (4).

Konvansiyonel, sürekli salım sağlayan tabletler ve 0. dereceden kontrollü salım sağlayan peroral dozaj şekilleri için plazma-ilaç konsantrasyonu profilleri Şekil 2-1' de gösterilmiştir (40).



Şekil 2-1. Konvansiyonel tablet, sürekli salım ve kontrollü salım sağlayan formülasyonlar için plazma-ilaç konsantrasyon profilleri

2.1.2. Tarihçesi

İlk olarak civanın lanolin ve parafindeki, kalomelin yağdaki süspansiyonu, iodo-bizmutat kinin'in zeytinyağı ve lanolindeki enjektabl süspansiyonu etkiyi uzatmak amacıyla kullanıldı. Bunların etkisi 8 gün sürüyordu. Daha sonra uzun etki gösteren hormon preparatları ampul ve implantasyon tableti şeklinde kullanıldı. Oral yol ile uzun etki gösteren preparat 1952'de hazırlandı ve 1963'ten sonra bu tip preparatların kullanımı geliştirildi (5).

Etken maddelerin katı polimer taşıyıcılarla birlikte kullanılması çalışmalarına 1950'lerde tarım ilaçları ile başlanmıştır. 1960'ların ortalarında bu denemeler tıp alanına da girmiştir. İlk çalışmalarda etken madde diyaliz tüpü veya silikon kauçuk tüpü içine konmuş veya bir polietilen matriks içinde homojen dağıtılmıştır. 1970'lerde bu çalışmalar büyük moleküllü ilaçların (M.A.>600)katı polimerlerden sürekli serbestleşmesi yönünde olmuştur. Etilen-vinil asetat kopolimeri ve değişik hidrojellerin kullanıldığı çalışmalar bu konudaki başarılı örneklerdir (1).

Son on yılda polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı çalışmalarda, ilaçların çok uzun süreler (bazı durumlarda bir yıldan fazla) sürekli serbestleştirilebileceği

gösterilmiştir. Bu sistemlerde serbestleşme hızı polimerik taşıyıcı tarafından kontrol edildiği için ilaç kullanımında hastalar arasında görülen farklılıklar azalmıştır. Değişik polimer kullanılarak veya polimer-ilaç sistemini hazırlama yöntemi değiştirilerek, çok farklı serbestleşme hızları elde edilebilmiştir (1).

Polimerlerin ilaç verilmesini kontrol etme aracı olarak kullanıldığı serbestleşme sistemlerini içeren teknoloji dalına "Kontrollü Serbestleşme Teknolojisi" adı verilmiştir (1).

Kontrollü salım sağlayan sistemlerin uygulanması diğer bir çok alana (Tarım, gıda ve temizlik alanları gibi) yayılmıştır.

Günümüzde klinik tedavide kullanılan, çeşitli kontrollü ilaç serbestleştirme sistemleri geliştirilmiştir. Bir gün ile bir yıl veya daha uzun süreler etki gösterebilen bu sistemler göz hastalıkları tedavisi, doğum kontrolü, şeker hastalığı, pıhtılaşmayı önleme, vb. gibi bir çok uygulamada başarı ile kullanılmaktadır (1).

Genel klinik kullanımda uygulanan ilk kontrollü salıveren terapötik sistemlerle ilgili çalışmalar 1980'li yıllarda glokom tedavisindeki oküler (ocuser) ve doğum kontrolünde uygulanan intrauterin sistemlerdir (Progestasert) (6).

Transdermal terapötik sistemlerle ilgili ilk uygulama 1980'de Shaw tarafından bulantı ve kusmanın önlenmesi için kullanılan skopolamin'de yapılmıştır (6).

Yine aynı yöntemle insülin salımı gösteren sistemlerle ilgili çalışmaların da özellikle son yıllarda güncelliğini koruduğu gözlenmiştir (6).

2.1.3. Uzayan Etki Gösteren Preparatların Esası

Uzayan etki için salım sağlayan dozaj formları, çeşitli bileşikler kullanılarak, aktif bileşen veya bileşenlerin vücutta salındıkları yeri ya da salım hızlarını değiştirmek için planlanmış metodlarla hazırlanırlar.

İstenmeyen toksik etkiler olmaksızın, terapötik etkinin sağlandığı plazma-ilaç konsantrasyonları oranı terapötik alan vasıtasıyla gösterilir. Şayet ilaç geniş terapötik indekse sahip ise, yani etkinlik ve toksik plazma-ilaç konsantrasyonları arasındaki fark büyük ise, o zaman plazma-ilaç konsantrasyonlarının kontrolü zor değildir. Bunun aksi-ne eğer ilaç sınırlı terapötik indekse sahip ise, o zaman plazma-ilaç konsantrasyonları

üzerinde sıkı kontroller yapılması gereklidir (3).

0. derece kinetiğe uyan bir konvansiyonel dozaj formunun oral verilişinden sonra plazma-ilaç konsantrasyonunda geçici bir artış vardır. Plazma-ilaç konsantrasyonunun miktarı, verilen dozla, dozaj aralıklarıyla ve ilacın absorpsiyonu, parçalanması, metabolizması ve eliminasyon hızıyla etkilenir. Plazma-ilaç konsantrasyonunu önceden tayin edilmiş bir kinetik profile uygun duruma getirmek için, konvansiyonel dozaj formlarını modifiye etmek gereklidir (3).

Bu sistemlerde amaç, ilaç-plazma konsantrasyonunu tek bir dozla istenilen süre içerisinde belirli düzeyler arasında tutmaktır.

Diğer taraftan, toksisiteleri yüksek olan, fakat hedef organ veya hücrelerde son derece etkin olan ilaçların tatbikinde de sorunlar doğabilir. Bilindiği gibi ilaç affinitesine göre az veya çok miktarlarda hemen tüm organ veya hücelere alınan dozun sadece küçük bir kısmı erişebilmektedir. Bu gibi durumlarda da amaç, alınan dozun büyük bir yüzdesinin hedefe ulaşmasını sağlamaktır (7).

Sürekli etkili preparatların büyük bir kısmı oral yolla kullanılmakla beraber vücuda yerleştirilen pellet, rezervuar ve pompalarla, flasterler de bu gruba alınabilmektedir; ayrıca intramusküler (İM), subkutan (SC) ve transdermal olarak uygulanabilirler (7).

Kontrollü salım tekniklerinde genel olarak kontrollü sistemden ilacın salımını kontrol eden mekanizma üç kategoriye bölünebilir. Bu mekanizmalar; difüzyon, ozmoz ve polimer erozyonudur. Fakat bazen ilacın salımı bir mekanizmadan daha fazlasıyla kontrol edilebilir (7).

2.1.4. Uzayan Etki Gösteren Sistemlerin Sınıflandırılması

Uzayan etki gösteren sistemler değişik gruplarda incelenebilir (7):

A) Difüzyon kontrollü sistemler

- i. Depo sistemler
- ii. Matriks sistemler

B) Kimyasal kontrollü sistemler

- i. Biyoerozyona uğrayan sistemler

ii. İlacın polimere kimyasal olarak bağlandığı sistemler

C) Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

- i. Şişme kontrollü sistemler
- ii. Osmotik kontrollü sistemler

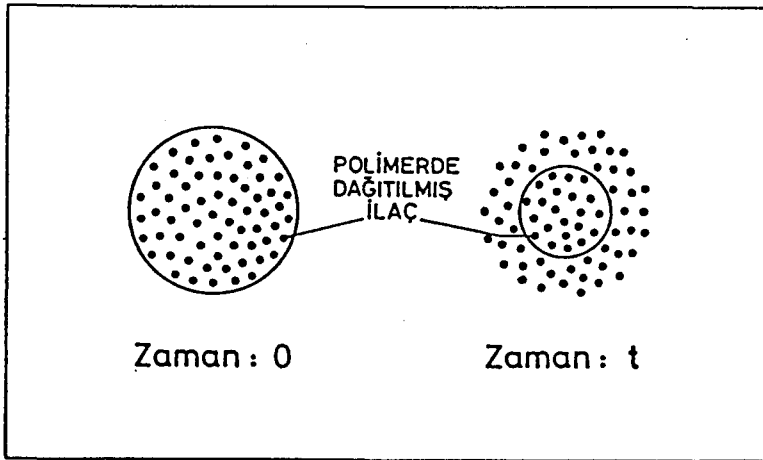
D) Diğer sistemler

- i. Manyetik kontrollü sistemler
- ii. Ultrasonik sistemler
- iii. Ortama duyarlı sistemler

A) Difüzyon Kontrollü Sistemler

i. Depo Sistemler

Şekil 2.2'de görüldüğü gibi bu sistemlerde ilaç, şişen veya şişmeyen polimer filmle çevrili bir depo içine konur. İlacın polimer filmden difüzyonu bu sistemlerde serbestleşme hızını kontrol eden basamaktır. Depo sistemler film, kapsül, mikrokapsül, içi boş elyaf, vb. gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilir. Biyoetken maddelerin (enzimler, hücreler, vb.) tutulması gibi çeşitli uygulamalarda yer alan bu sistemler içinde fimler, kontrollü serbestleşme uygulamalarında en yaygın olarak kullanılan gruptur. Ocusert®, Progestasert® ve transdermal ilaç taşıyıcı sistemler (Nitro-dur®, vb. gibi), membranların kullanıldığı kontrollü serbestleşme sistemlerine örneklerdir (1).



Şekil 2.2 Depo Sistemlerin Şematik Görünümü

Depo sistemlerde membran hazırlanmasında çeşitli sentetik ve doğal polimerler kullanılmıştır. Bunlardan ticari olarak üretilen ve klinik olarak uygulananların başında silikon kauçuğu, polihidroksi etilmetakrilat (PHEMA) gibi çeşitli hidrojeller ve etilen-vinilasetat kopolimerleri gelmektedir. Bu polimerler oldukça inerttir, biyolojik olarak parçalanmazlar, dokuya uyumları iyidir, genellikle, düşük molekül ağırlıklı (M.A.<600) maddeleri geçirirler.

Depo sistemlerin farmasötik açıdan en önemli üstünlükleri 0. dereceden kinetiğe, başka bir ifadeyle sabit serbestleşme hızına kolaylıkla ulaşabilmesidir. Bunun için sistemin ilacı taşıyan depo bölümünde ilaç konsantrasyonunun sabit tutulması yeterlidir. Bu amaçla, depo bölümüne doymuş ilaç çözeltisi konur ve fazladan toz ilaç bu çözeltide dağıtılır. Böylece, ilacın depo bölümünde her zaman sabit, doyumluk konsantrasyonunda kalması sağlanır ve bunun sonucu olarak da sistemden 0. dereceden serbestleşme gözlenir (7).

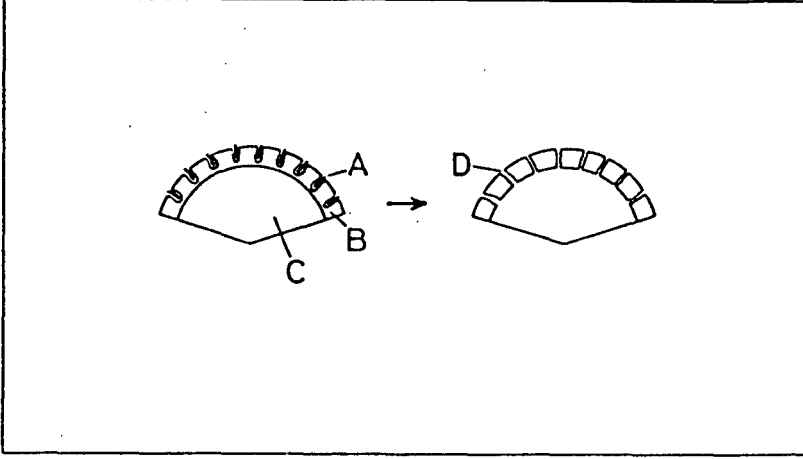
Depo sistemlerin bazı sakıncaları da vardır. Örneğin bu sistemler genellikle vücutta parçalanmaz, dolayısıyla deri altı implantasyon şeklinde kullanımdan sonra cerrahi işlemle uzaklaştırılmaları gerekir. Bu sistemler genellikle insülin, vb. gibi büyük moleküllü ilaçların uzun süreli serbestleşmesi için uygun değildir. Sistemde oluşabilecek çatlak veya yırtılmalar, ilacın yerel olarak aşırı yüklenmesine neden olur bu da çoğu kez önemli bir tehlikedir (1).

Membranlar yapılarına göre genellikle iki gruba ayrılırlar:

- * Gözeneksiz (Homojen) Membranlar
- * Gözenekli (Heterojen) Membranlar

Moleküllerin homojen membranlardan transferi "çözünme-difüzyon" veya "dağılım" mekanizmasına göre olur. Bir membranlı serbestleşme sisteminde, ilaç önce membran yapısında çözünür, daha sonra konsantrasyonun yüksek olduğu bölümden düşük olduğu yöne doğru, polimer molekülleri arasından difüze olur. Membranın diğer yüzeyinden dışarı doğru serbestleşir. Gözenekli membranlarda transfer tamamen farklıdır. İlaç genellikle polimer matriksle etkilenmez, yapıdaki gözenekler içinden difüze olarak membranı geçer.

Gözenekli membranların oluşması Şekil 2-3'de görülmektedir (3).



Şekil 2-3. Mikrogözenekli membranların oluşması:

A: Çözünen yardımcı madde partikülleri

B: Membran tabakası

C: Çekirdeksiz tablet

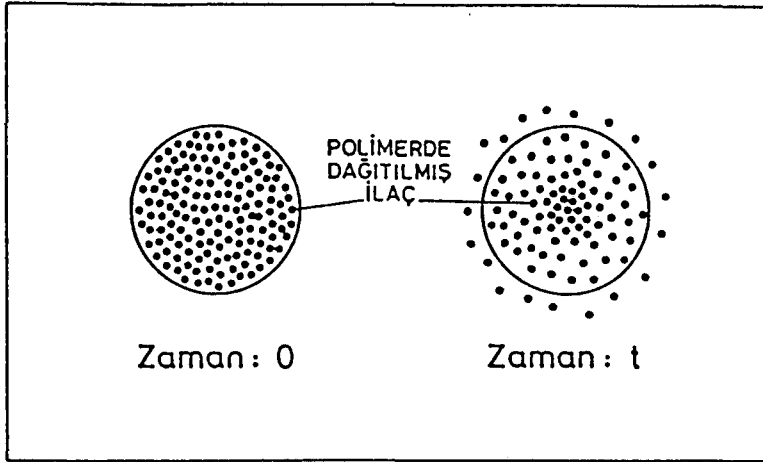
D : Mikrogözenekler

ii. Matriks Sistemler

Matriks sistemlerde ilaç bir polimer membran ile çevrili değil biyolojik ortamda değişikliğe uğramayan polimer bir yapının içerisinde homojen şekilde dağıtılmış olarak bulunur. Sistem tatbik edildikten sonra ilaç matriks yapıdan difüzyon yolu ile salınır (Şekil 2-4) (7).

Matriks içinde çözünmüş ilaç içeren sistemden ilacın salımı, ilk salımdan sonra zamanın karekökü ile bağıntılıdır. Bu zamana bağlılık yüklenen ilacın yaklaşık %60'ı için geçerlidir ve bunu takiben salınan ilaç miktarı zamanla sabittir (3). Hatem Fessi ve arkadaşları (8), matriks formülasyonlarının, zamanın kareköküyle ilgisini inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında dört farklı formülasyonda matriks tablet hazırlamışlar ve bu tabletlerin salımının zamanın kareköküyle bağıntısını incelemişlerdir.

Membran sistemlere göre matriks sistemlerin fabrikasyonu kolay ve ucuzdur. Ancak ilacın polimer yapıda dağılımı nedeniyle genellikle 0. dereceden serbestleşme kinetiğine ulaşamaz (1).



Şekil 2.4. Difüzyon Kontrollü Matriks Sistemlerin Şematik Görünümü.

Dikdörtgen kesitli bir polimer matriksden ilacın serbestleşme hızı zamanla azalır. Böyle bir matriksden önce yüzeye yakın, dolayısıyla serbestleşmesi için gitmesi gereken yolu kısa olan ilaç molekülleri serbestleşir. Daha sonra, matriksin derinlerindeki, gitmesi gereken yolu uzun olan moleküller difüze olur. Difüzyon hızı sabit olduğundan derinlerdeki moleküllerin matriksden çıkması çok daha uzun zaman alır, dolayısıyla serbestleşme hızı düşer. Matriks sistemlerde 0. dereceden kinetiğe, dolayısıyla sabit serbestleşme hızına ulaşılması için matriksin özel geometrik şekillerde hazırlanması düşünülmüştür. Difüzyon uzaklığının artmasıyla serbestleşme hızındaki azalmanın, uzaklıkla serbestleşme yüzeyinin artırılarak giderilebileceği düşüncesinden hareketle, değişik geometrik şekillerde matriksler hazırlanmıştır. En iyi sonuçlar yalnızca iç yüzeyinden serbestleşmenin olduğu silindirik bir elemanda ve yalnız merkezinde küçük bir bölümü serbestleşme için bırakılmış diğer yüzeyler ilacı geçirmeyecek şekilde kaplanmış bir yarı küre ile elde edilmiştir (1).

Matriks sistemler hazırlanırken etken madde toz haldeki çözünmeyen polimerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyon yöntemi ile tablet basılır. Granülasyonda bilinen bağlayıcı maddeler veya polimerin çözündüğü fakat etken maddenin çözünmediği çözücüler kullanılır. Tablet basılırken partiküller veya granüller basınçla birbirine yapışır ve etken maddeyi süspansiyon halinde taşıyan gözeneksiz bir matriks oluşur. Tabletin yüzeyinde bulunan etken madde hemen çözünerek başlangıç dozunu verir. İç bölümlerde ise zamanla matriksin içinden çözünüp yüzeye difüze olur. Dolayısıyla homojen matrikslerde etken maddenin polimerdeki çözünürlüğü önemlidir (1).

Gözenekli matriksler hazırlanırken matriks materyaline hidrofil maddeler ilave edilir. Sıvı ile temas eden sistemde hidrofil maddeler hızla çözünür, böylece matriksin içinde büyük boşluklar oluşur; gözenekli sistemlerde etken maddenin difüzyonu bu kanallardan olur. Matrikslerde tablet basmada uygulanan basınç da gözenekli yapıyı etkiler, düşük basınçta gözenekli matriksler oluşur. Etken maddenin 0. dereceden serbestleşmesini sağlayan değişik tipte gözenekli matriksler hazırlanmıştır. Büyük, gözenekli matriks sistemleri iki ayrı granülenin karıştırılıp basılmasıyla ortaya çıkar. Çözünmeyen özellikteki granüle etken maddeyi içeren matriks bölümüdür ve ilacın serbestleşmesini kontrol eder. Diğer granüle ise matriks bölümleri saran bir çerçeve şeklindedir, hidrofil maddeler de içerir ve sıvının matrikse giriş hızını kontrol eder.



A (a)



A B (b)



A C (c)

Şekil 2-5 Matriks sistemlerin kesitleri

a: Gözeneksiz; b: Gözenekli; c: Büyük gözenekli
(A: Matriks; B: Gözenek ve kanallar; C: Çerçeve)

Aynı zamanda hidrofilyk maddelerin uzaklaşması ile büyük boşluklar (1mm. kadar) oluşmasını sağlarlar. Matriks sistemlerin kesitleri şekil 2-5'de gösterilmiştir (1).

Matriks sistemlerde maddenin difüzyonu Fick Kanununa uygundur. Maddenin serbestleşmesi çözücünün matrikse giriş hızı ile çözünen ilacın matriksten çıkış hızına bağlıdır. Ayrıca, matrikse giren sıvı miktarı sistemdeki ilaç/matriks materyali oranına göre değişir. Etken madde miktarı arttıkça serbestleşme artar. Serbestleşme ayrıca matriksdeki kanal ve boşlukların miktarına, dolayısıyla matriksi oluşturan maddelere ve kullanılan hazırlama tekniğine de bağlıdır ve bu faktörler değiştirilerek serbestleşen ilaç miktarı ayarlanabilir.

Matriks sistemlerde etken madde uzaklaştıktan sonra kalan boş matriks feçes ile atılır. Matriks materyali olarak kullanılan maddeler arasında polietilen, çeşitli tipteki eudragit'ler, poliamit, polivinilasetat, etil selüloz gibi polimerler, balmumu gibi mumlar, titandioksit, baryumsülfat, trikalsiyum sülfat gibi bazı organik bileşikler sayılabilir (1).

Gözeneksiz matriks sistemden geçen bir ilaç, bu sistemden ilaç salım mekanizması, ilacın dissolüsyonu ve polimerden difüzyonunu kapsar. Salınan ilaç miktarı ve ilacın difüzyon katsayısından yararlanılarak denklemler oluşturulabilir, örneğin;

$$M_t = A_s D_x t C_x (2 C_0 - C_x)$$

M_t = t zamanında salınan ilaç miktarı

A_s = Matriks çerçevesi alanı

D_x = Matriks içinde ilacın difüzyon katsayısı

C_x = Matriksdeki ilaç çözünürlüğü

t = zaman

C_0 = Matriksdeki toplam ilaç konsantrasyonu

Literatürlerde matriks sistemlerle ilgili pek çok çalışmaya rastlanmıştır. Bunlardan bazıları;

Lippold ve ark. (9), polioksietilen içeren Eudragit RS/PM ve etil selüloz membranlarından kloramfenikol veya karbutamid'in kontrollü salıverildiğini göstermişlerdir.

Kırılmaz ve ark. (10), propantelin bromür'ün sürekli etkili dozaj şeklini hazırlamışlar ve in vitro olarak incelemişlerdir. Bu çalışmada üç farklı tipteki hidrok-sipropilmetilselüloz kullanılarak propantelin bromür'ün matriks tabletleri hazırlanmıştır.

Chafi ve ark. (11), 1987'de mide sıvısında ilacın salımını kontrol edebilen yeni bir ilaç şekli üzerinde çalışmışlardır. Bu ilaç şekli Eudragit matriks içinde dağıtılmış ilaca bağlı dallanmış bir polimerden ibarettir.

Chafi ve ark. (12), 1990'daki başka bir çalışmada Eudragit RL kullanılarak 2-aminotiazol'ün kontrollü ilaç serbestleştiren preparatını hazırlamışlardır.

Ağabeyoğlu ve ark. (13), etilen maleik asit anhidriti kullanarak sürekli etkili inert matriks tabletler hazırlamışlardır.

Eldem ve Çapan (14), nitrofurantoin'in salım hızını geciktirmek amacıyla plastik ve hidrofilik matriks tabletlerini hazırlamışlardır.

B) Kimyasal Kontrollü Sistemler

Difüzyon kontrollü sistemlerin aksine, bu sistemlerde ilacın takdim edildiği polimer form biyolojik ortamda kimyasal, fiziko-kimyasal ve fiziksel değişikliklere uğrar (7).

i. Biyoerozyona Uğrayan Sistemler

Bu sistemlerde kullanılan polimerler biyoerozyona uğrayarak parçalanırlar. Parçalanma ürünleri, biyolojik ortamda çözünür ve sistemik dolaşım ile vücuttan dışarı atılırlar.

Biyoerozyona uğrayan polimerlerin en büyük avantajı, mikrokapsül ve mikrokürelerin çok uzun etkili galenik form şeklinde intramuskuler (IM) olarak uygulamalarını mümkün kılmasıdır. Yine bu polimerler implantların ilacı boşalttıktan sonra cerrahi operasyonla geri çıkarılması sorununu da ortadan kaldırırlar (7).

Biyoerozyona uğrayan polimerlerde aranacak en önemli özellik biyogeçimliliklerdir. Bunların parçalanma ürünlerinin toksik, immünojenik ve karsinojenik olmaması lazımdır.

Biyoerozyona uğrayan polimerlerden ilacın salım kinetiği oldukça karışıktır. Difüzyon kontrollü sistemlerde olduğu gibi, burada yalnızca ilacın polimerden pasif difüzyonu söz konusu değildir. Aynı zamanda, polimer yapı erozyona uğramakta ve kimyasal, fiziko-kimyasal ve fiziksel özellikleri zamana göre değişmektedir (7).

Moleküler düzeyde polimerlerin aşınmasını açıklayan üç mekanizma vardır. Birinci mekanizmaya göre aşınma polimer yapıdaki çapraz bağların hidroliziyle olur. Çapraz bağlar hidroliz oldukça serbest kalan polimer zincirleri yapıdan ayrılır. Bu sistemler sudaki çözünürlüğü düşük veya büyük molekülü, dolayısıyla çapraz bağlı yapıdan dışarı kolay difüze olmayan ilaçlar için uygundur. İkinci mekanizma, suda çözünmeyen ancak, yan grupların hidrolizi, iyonizasyonu veya protonasyonu ile çözünür duruma geçen polimerlerin aşınmasını açıklar. Bu tür aşınmada, polimerin molekül ağırlığı önemli oranda değişmez, yalnızca çözünür hale geçer. Vücuttan kolaylıkla atılmayan bu tür polimerler sistemik uygulamalarda genellikle kullanılmaz. Bununla birlikte bu polimerlerden vücut dışından veya oral uygulamalar için yararlanılabilir. Üçüncü mekanizmada aşınma suda çözünmeyen polimer ana zincirin düşük molekül ağırlıklı, suda çözünen moleküllerin hidrolizi şeklinde oluşur. Bu sistemler, terapötik maddelerin deri altı, kas veya periton içine yerleştirilerek kullanıldığı sistemik uygulamalar için en uygun olanıdır. Bu mekanizmaların beraberce gözlemlendiği durumlarda vardır (1).

Bu hidroliz mekanizmaları, yığın yapının aşınması gözönüne alındığında, şu iki grupta incelenebilir:

- * Heterojen aşınma
- * Homojen aşınma

Heterojen aşınmada hidroliz polimer matriksin yalnızca yüzeyinde oluşur, diğer bölümler fiziksel yapısını aynen korur. Buna karşılık, homojen aşınmada hidroliz polimer matriksin tümünde oluşur (1).

Polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA) ve polilaktik glikolik asit (PLGA) polimerleri biyoerozyona uğrayan sistemlerde uzun yıllardır kullanılmaktadır (15).

Terapötik ilaç seviyelerinin uzun süre devamı için pek çok ilaç-PLGA sistemleri geliştirilmiştir. İlaç-PLGA sistemleri, bir kaç formda hazırlanmıştır. Örneğin; en-

kapsülasyon, ilaç-polimer matriks ve enkapsüle edilmiş matriks (15).

PLGA kontrollü salım yapan sistemler oral ya da subkutan olarak verilebilir. Basılmış PLGA matrikslerden ilaç salım mekanizması bir difüzyon ve erozyon kombinasyonudur (15).

Biyerozyona uğrayan sistemlere örnek olarak İsviçre'de patenti alınmış İM enjeksiyon şeklinde uygulanan ve bir ayı aşkın süreyle etkinliği devam eden parlodel mikroküreleri verilebilir (7).

Malamataris ve Ganderton (16), yaptıkları bir çalışmada hidrojene edilmiş sebze yağı ve karbopol kullanarak hidrofilik jel formunda bir element ve çözünmeyen hidrofobik bir element içeren matrikste difüzyon ve aşınmanın nasıl olacağını incelemişlerdir.

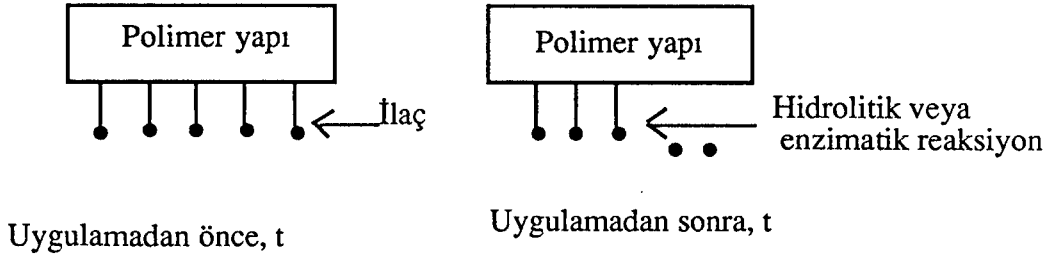
Bidah ve Vergnaud (17), düşük erozyon hızına sahip biyerozyona uğrayan bir polimer gelucire kullanarak yeni bir dozaj formu hazırlamışlardır. Bu preparata çok az miktarda simukajelde ilave etmişlerdir. Sonuç olarak gelucire biyerozyona uğrayan polimer matriks rolünü oynarken, simukajel şişmiş ve tabletin farklı pH'larda salım hızı incelenmiştir.

Shenouda ve ark. (18), hidroksipropilmetilselüloz ve biyerozyona uğrayan polimer olan polietilokzazolin içeren bir matriks sistem hazırlamışlardır. Bu sistemle kombine yürüyen difüzyon ve erozyon mekanizmasıyla sabit hızda ilaç salımını sağlamışlardır.

Heller ve ark. (19), biyerozyona uğrayan polimer kullanarak hazırladıkları preparatlardan kontrollü ilaç salımını incelemişlerdir.

ii. İlacın polimere kimyasal olarak bağlandığı sistemler

Bu sistemlerde ilaç polimere kimyasal olarak bağlanmıştır ve biyolojik ortamda oluşacak hidrolitik veya enzimatik bir reaksiyon sonucu polimer yapıdan serbest kalır. Burada, biyolojik ortamda çözünen veya erozyona uğrayan polimerler kullanılabilir (Şekil 2-6) (7).



Şekil 2-6: İlacın polimere kimyasal olarak bağlandığı sistemler.

Bu tür polimer-ilaç bileşimleri, daha çok zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini arttırmak veya ilacı belirli hücre veya organlara hedeflemek amacıyla, kısa süreli (bir kaç saat gibi) uygulamalarda kullanılmaktadır.

Bu tip sistemlerin en basit şeklinde ilaç bir polimer zincire takılır. Polimer çözünen veya çözünmeyen tipte olabilir. Çözünür olanlar genellikle hücrelere hedeflemedeki gibi taşıyıcı amaçla, çözünmez olanlar ise daha uzun süreli uygulamalar için hazırlanan kontrollü serbestleşme yapan implantlarda kullanılır. Ana polimer zinciri vücutta parçalanabilir veya parçalanmaz. In vivo uygulamalarda kullanılan polimerlerin immunolojik reaksiyonlara neden olmaması ve ilaç-polimer bileşiminin haptenler gibi rol oynayarak alerjik reaksiyonlara yol açmaması gerekir. İlaç polimer zincirine doğrudan takılabileceği gibi, serbestleşme hızını ve hidrofilik özelliğini ayarlamak üzere bir ara grup üzerinden de bağlanabilir (1).

İlacın polimere kimyasal olarak bağlandığı sistemlerin hazırlanmasında genel olarak iki yöntem kullanılır. Birincisi, ilaç polimerize olabilecek bir türevine çevrilir. İkincisi, ilaç sentetik veya doğal bir polimere kimyasal olarak bağlanır. Bu bağlanma ilaç veya ilacın bir türevininin polimerin fonksiyonel grupları ile reaksiyona girmesi sonucu oluşur (1).

Polimer zincire bağlanmış ilacın serbestleşmesinde hız sınırlayıcı basamak hidroliz hız sabitine bağlıdır. Bu ilaç-polimer bağının gücüne ve kimyasal yapısına, polimerin yapısına ve çevre koşullarına bağlı olabilir. Serbestleşme hızı, sistemin hız kontrol eden mekanizmasına bağlıdır. En basit durumda, zincire takılı sistemler otokatalitik veya sınır bölgesi etkilerinin olmadığı durumlarda hidrolize uğrarlar.

Eğer, reaksiyon heterojense serbestleşme hızı sistemin geometrisine bağlıdır ve serbestleşme mekanizması şu üç bileşenden oluşur:

- * Suyun polimer matriks içine girişi
- * İlacın hidrolizi
- * İlacın polimer matriksten dışarı difüzyonu

Polimere kimyasal olarak bağlanan sistemlerin en önemli üstünlüğü çok fazla miktarda ilaç içerebilmeleridir ki, bu bazı durumlarda %85'in üstünde olabilir. Ayrıca, teorik olarak 0. derece dahil olmak üzere çok çeşitli serbestleşme grafikleri gösterilebilir. Bu sistemlerin sakıncaları, hazırlanmalarının ve geliştirilmelerinin pahalı olmasıdır. Ayrıca bu sistemlerin kinetiği teorik ve deneysel açılarından çok az tanımlanmıştır ve bu durum ilgili sistemlerin tasarımlarını engellemektedir. Bir diğer durum serbestleşme grafikleri belirgin olarak buldukları ortamdan etkilendiği için in-vivo deneyler arasında iyi bir bağlantı kurmak bazen güç olmaktadır. Ancak, bu sistemlerin kimyasal verimlilikleri ve yüksek ilaç yükleme kapasiteleriyle kontrollü serbestleşme sistemlerinin geleceğinde önemli bir yer alacağı söylenebilir (1).

C) Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Çözücünün harekete geçirdiği sistemlerde ilacın polimer matrikslerden serbestleşme hızını kontrol etmek için çözücünün sisteme giriş hızı kullanılır. Bu sistemlerde serbestleşme şu iki mekanizmaya göre olur; şişme ve ozmoz (1).

i. Şişme kontrollü sistemler

Etken maddenin şişme kontrollü mekanizmalar ile serbestleşmesi, su veya biyolojik sıvının başlangıçta camsı olan polimerin içine difüzyonu sırasında etken maddenin polimerden dışarı doğru difüzyonu esasına dayanır (1).

Şişme kontrollü polimerik sistemlerde etken madde başlangıçta polimer çözeltisi içinde çözülür veya dağıtılır. Çözücünün buharlaştırılması sonucu, çözücüsüz, camsı ve içinde homojen ilaç dağıtılmış olan polimer matriks elde edilir. Bu sistem tipik

şışebilen bir farmasötik formülasyondur. Çözücüsüz polimer ve ilaç partiküllerinin beraber şekillendirilmesi ile benzeri sistemler hazırlanabilir. Bu şekilde elde edilen sistemler gözeneklidir.

Bu sistemlerde başlangıçta ilaç polimer fazdan difüze olmaz. Ancak çözücü matris girince polimer şişer, polimerin camsı geçiş sıcaklığı deney sıcaklığının altına düşer ve şişen polimer ilacın difüzyonuna izin verir (1).

Bu şişme biçiminde iki ara yüzey dikkati çeker. Bunlardan ilki camsı bölgeyi kauçuğumsu bölgeden ayıran sınır olup, şişme ara yüzeyi olarak tanımlanır ve belli bir hız (v) ile camsı bölgeye doğru ilerler. İkinci bölge kauçuğumsu polimeri çözünme ortamından (polimer arayüzeyi) ayıran sınırdır ve dışarıya doğru hareket eder (Şekil 2-7). Polimer moleküllerin çapraz bağlı olmadığı durumda polimer işlemin sonunda çözünür. Çözünmeyi önlemek için yarı kristalin ve çapraz bağırsız veya amorf ve çok az çapraz bağlı polimerler ile çalışabilir. Bu durumda kristalin bölgeler ve çapraz bağlar çözünmeyi engeller. Bu sistemlere şişebilen, vücutta aşınmayan serbestleştirme sistemleri adı verilir. Çözünmeyi engelleyen çapraz bağlara karşın polimer kimyasal parçalanma (hidroliz gibi) veya biyolojik yıkım nedeniyle çözülebilir (1).

Birçok farmasötik formülasyon şişebilen ve çözücünün harekete geçirdiği sistemler sınıfına sokulabilir, ancak "şişme kontrollü sistemler" teriminin tanımladığı formülasyonlarda etken maddenin serbestleşmesini şişme olayı (şişme arayüzeyinin yeri ve hızı) kontrol eder (1).

Şişme kontrollü sistemlerin 0. dereceden serbestleştirme kinetiği göstermeleri oldukça zordur. Polistiren içine hapsedilmiş dört farklı boyanın salımı incelendiğinde 60 saat boyunca sabit hızla serbestleşme olduğu gözlenmiştir. Çeşitli etken maddelerin etilen-vinil asetat (EVA) kopolimerlerinden suya geçişi aynı teknikle incelendiğinde serbestleşmenin 0. dereceden olmadığı, Fick Kanunu'na uymayan ($n=0,5$) serbestleşme gözlendiği bildirilmiştir (1).

Arto Urtti ve ark. (20), hidroksipropilselüloz (HPC) ve HPC - Polivinil piroolidon (PVP) matrikslerden pilokarpinin salım özelliklerini incelemişlerdir. PVP'nin artırılan konsantrasyonu ve HPC'nin azaltılan moleküler ağırlığı matrikslerden polikarpin salımını hızlandırmıştır.

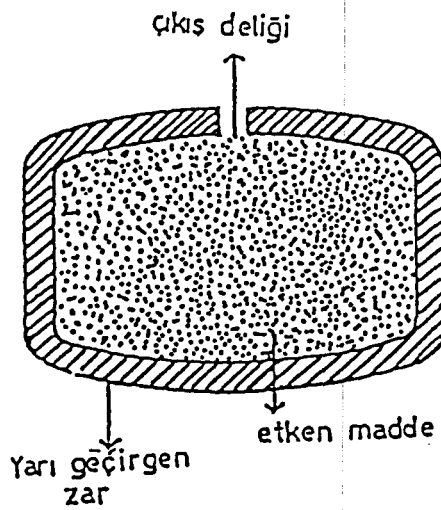
Matrikslerin içine hızlı bir şekilde sulu çözelti nüfus ederek matriksler şişmiştir, ayrıca matrikslerdeki HPC'nin konsantrasyonunun ve molekülleri ağırlığının artmasıyla matriksin şişme hacmi artmış, çözücünün nüfuz etme hızı azalmıştır.

Baveja ve ark.(21), 1985'de sodyumkarboksimetilselüloz'u dietilkarbamazin sitratın (DECC) sürekli etkili tabletinin formülasyonunda başarılı bir şekilde kullanmışlardır. Sonuç olarak DECC : Na - CMC (1:7) ihtiva eden formülasyon en uygun bulunmuştur.

Ford ve ark. (22), dört farklı tipte HPMC ihtiva eden matriks tabletlerden propranolol hidroklorid ve aminofilin'in salınımını incelemişlerdir.

ii. Osmotik kontrollü sistemler (Oral Osmotik Terapötik Sistem) (OROS)

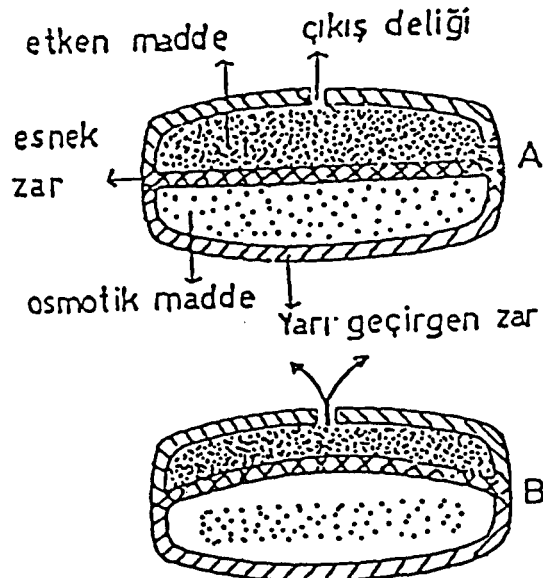
Bu sistemlerde ilacın etrafı onu biyolojik ortamdan ayıran ve bu ortamda değişikliğe uğramayan yarı geçirgen (semi-permeable) bir polimer membran ile çevrilidir. Polimer, ilaç moleküllerinin dışarıya difüzyonuna elvermez. Galenik formun bir tarafında, ilacın dışarıya çıkmasını sağlayacak küçük bir delik mevcuttur. Biyolojik ortamla temasta, su yarı geçirgen polimer membrandan galenik formun içerisine nüfus eder. Buna karşılık, giren su ile eşit hacimde ilaç çözeltisi formdaki küçük delikten dışarı salınır (7). (Şekil 2-7).



Şekil 2-7. Oral Osmotik terapötik Sistem

Bu sistemler ozmoz prensibiyle çalışmaktadır. Mide-bağırsak kanalından giren su ile tabletin çekirdek kısmında bulunan etken madde çözünür. Tablet içinde oluşan basınç, çözeltinin sürekli, fakat yavaş olarak delikten çıkmasını sağlarken, mide-bağırsak kanalından çekirdeğe değişmez hızda su girer. Bu geçiş hızı, zarın yüzeysel alanıyla ve sistem ile çevre arasındaki osmotik basınç farkıyla doğru, zarın kalınlığıyla ters orantılıdır. Bu geçiş, çekirdekte çözünen madde kalmayana kadar sürer. Başlangıç ve bitiş fazları hariç, OROS 'dan birim zamanda salınan madde miktarı sabittir.

OROS prensibi suda çözünen maddelere uygulanabilir. Etken madde suda çözünmüyorsa, PUSH -PULL OROS prensibi uygulanabilir (Şekil 2-8). Burada tablet esnek bir zarla iki kısma ayrılmıştır. Birinci kısım etken maddeyi içerir. İkinci kısım sodyum klorür gibi bir osmotik madde taşır. Su ile temasta, ikinci kısımda oluşan basınç ortadaki zarı iterek, birinci kısımdaki etken maddenin dışarı çıkmasını sağlar (4).



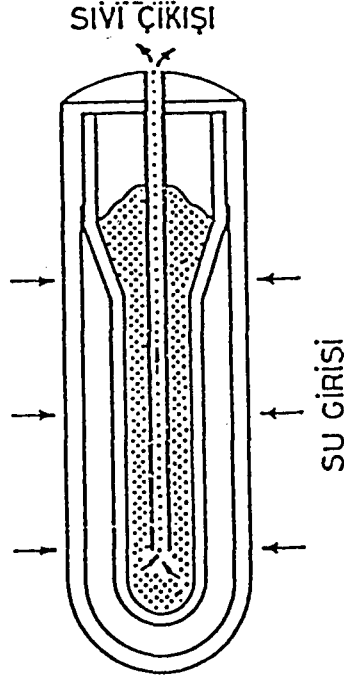
Şekil 2-8. Push -Pull Sistemi

A: İlk hali B: Ortam sıvısı ile temastan sonraki hali

Son yıllarda üç tip osmotik kontrollü sistem dikkati çekmiştir. Bunlar kısaca;

Birinci sistem Mini osmotik pompa; Şekil 2-9'da görüldüğü gibi, tüp şeklinde tabakalı bir membran ile ilaç doldurulduktan sonra sisteme yerleştirilen bir akış düzenleyicisinden oluşur.

Yarı geçirgen membran selüloz türevi bir polimerdir ve osmotik itici ajan olarak bir potasyum tuzu kullanılır. İkinci sistem OROS[®] ticari adıyla piyasaya sürülen basit bir osmotik pompadır. Üçüncü sistem osmotik kontrollü matris sistemlerdir. Bu sistemlerde etken madde bir polimer içinde homojen olarak dağıtılmıştır (1).



Şekil 2-9. Mini Osmotik Pompa

D) Diğer Sistemler

i.) Manyetik kontrollü sistemler

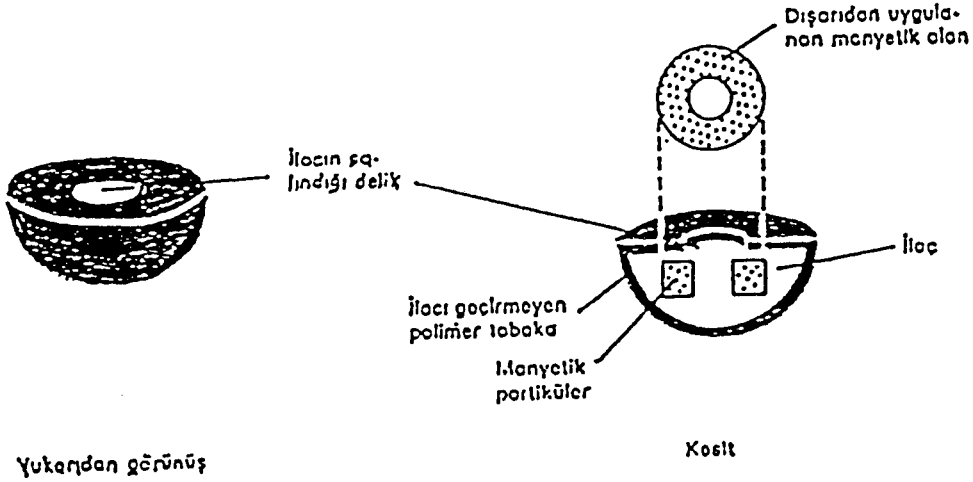
Bu sistemlerde, ilaç ve manyetik taneler bir polimer matris içinde düzgün olarak dağıtılmıştır. Sistem sulu bir ortamla temas ettiğinde ilaç, difüzyon kontrollü matris sistemlere benzer biçimde serbestleşir. Ancak, manyetik bir alan uygulanınca ilaç çok daha hızlı serbestleşir (Şekil 2-107).

İki tip manyetik sistem tasarlanmıştır. Her ikisinde etilvinil asetat kopolimeri ile hazırlanmıştır. Birinde küçük manyetik taneler (1.4 mm) ve ilaç bir polimer tabaka içindedir. Diğerinde yarım küre şeklindeki sisteme bir manyetik halka yerleştirilmiştir.

Bu yarım küre şeklindeki sistemden ilaç 0. dereceye yakın bir hızla serbestleşir (1).

Manyetik kontrollü serbestleşmenin mekanizması açıklanamamıştır. Daha önce çözücü döküm ile hazırlanan etilen-vinil asetat kopolimerine toz ilaç eklenmesinin polimer matriks içinde gözeneklerin oluşmasına yol açtığı ileri sürülmektedir. Bu durumda da manyetik taneciklerin gözeneklerin devamlı sıkışıp, gevşemesine ve böylece serbestleşmenin kolaylaşmasına neden olduğu söylenebilir (1).

Bu ilaç taşıyıcı sistem ilacın serbestleşme hızının dışarıdan kontrol edilebilmesine ve hızın istenen şekilde ayarlanabilmesine olanak verir. Bu tip sistemler şeker hastalıklarının tedavisinde önemli olabilir, çünkü bu tedavide kandaki glikoz miktarını kontrol edebilmek için sabit hızla verilen insülin yemeklerden önce yüksek hızla insülin verilerek desteklenmektedir. Bu sistem doğum kontrolü için de kullanışlı olabilir. Çünkü, verilen ilacın dozu değiştirilerek istenilen hızda kullanımı planlanabilir (7).



Şekil 2,10. Manyetik Kontrollü Sistemler

ii. Ultrasonik sistemler

Bu sistemlerin hazırlanmasında manyetik sistemler için kullanılan polimerler kullanılır. Ancak, serbestleşme işleminin başlatılması ultrases dalgaları ile yapılır. Bu sistemler şeker hastalarının tedavisinde kontrollü insülin verilmesi için kullanılmak üzere planlanmıştır (1).

iii. Ortama duyarlı sistemler

Kontrollü serbestleşme teknolojisindeki son gelişmeler ilaçların polimer matrislerden ortam koşullarına bağlı olarak serbestleşmesi ile ilgilidir. Bu yaklaşımlarda, pH sıcaklık, sistemin bulunduğu ortam türü ve bu ortamdaki etken maddeler, vb. gibi ortam koşulları değiştirilerek ilaç taşıyan polimer yapının şişme-büzülme davranışları değiştirilmekte ve ilaç serbestleşmesi kontrol edilmektedir. Henüz araştırma aşamasında olan bu yaklaşımlarda özellikle yük taşıyan hidrojeller kullanılmaktadır (1).

2.1.5. Uzayan Etki Gösteren Preparatların Avantaj ve Dezavantajları

Klasik ilaç formülasyonlarının bir çoğunda tek bir dozun uygulanmasını takiben ilacın kan-plazma düzeyinde yükselme, maksimuma erişme ve giderek düşme gözlenir. Bu noktada, eğer gerekliyse, ilacın ikinci bir dozunun uygulanması lazımdır. Bununla beraber, dozların tekrarlanması sırasında ilacın maksimum ve minimum plazma konsantrasyonları toksik düzeyin üzerine çıkar ve minimum etkin düzeyin altına düşerse birbirini takip eden toksisite ve etkinsizlik süreçleri görülebilir. Bu durum özellikle terapötik marjı dar olan yani plazma toksik ve minimum etkin düzeyleri birbirine yakın olan ilaçlarda sorun yaratır (7).

Bu tip preparatlarda amaç, konsantrasyon değişimlerinin önüne geçmek, plazma-ilaç düzeyini belli değerde sabit tutmaktır. Buna bağlı olarak toksik yan etki veya etkinsizlik ihtimali ortadan kalkacaktır (5).

Terapötik ve kimyasal bazı önlemler alınarak herhangi bir etken maddenin vücuttaki etkisini uzatmak mümkündür. Bu amaçla; etken maddenin zor çözünen bir tuzu veya ön ilacı hazırlanabilir, dozaj şekli değiştirilerek absorpsiyonu geciktirilebilir,

partikül iriliği ve şekli değiştirilebilir. Ayrıca enzim inhibitörlerinin kullanılması ile biyotransformasyon engellenir veya maddenin kimyasal yapısı değiştirilebilir. Vazokonstriktör maddeler veya atılımı engelleyen maddeler kullanıldığında ilacın vücuttan atılması geciktirilir. Yine de bu yöntemler arasında en güvenilir olanı, farmasötik dozaj şeklinde değişiklikler yaparak, farmasötik teknolojik önlemler ile etkiyi uzatmaktır (1).

Bu sistemlerin tıp uygulamalarında klinik açıdan yararları şunlardır (1,5) :

- İlacın plazma düzeyi istenilen süre terapötik değerinde sabit kalır,
- İlacın sistemik yolla verilmesinin neden olacağı zararlı yan etkiler bir polimer - ilaç sisteminin yerel uygulaması ile azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir,
- İn vivo yarılanma ömrü kısa olan ilaçların parçalanması önlenir,
- Büyük dozda ilacın parenteral yolla birçok keredede verilmesi yerine, kontrollü serbestleştirilen sistemler ile sürekli, az miktarlarda verilmesi hastanın uygulamalardan doğacak sıkıntılarını ortadan kaldırır,
- Hasta daha kolay uyum sağlayabilir,
- Bu yöntem ile ilaç verilmesi daha ucuz ve ilaç kaybını önleyici olabilir,
- İyi bir tıbbi kontrolün bulunmadığı az gelişmiş bölgelerde ilaç kullanımını düzeltilebilir ve kolaylaştırılabilir.

Bu sistemlerin sebep olabileceği sakıncalar arasında şunlar sayılabilir :

- Kullanılan polimer maddenin toksikliği veya biyolojik açıdan uyumsuzluğu,
- Vücutta aşınan tip polimerden zararlı yan ürünlerin oluşması,
- Polimeri uygun bir bölgeye yerleştirmek için cerrahi işlem gerekmesi,
- Yerleştirilen sistemin neden olduğu ağrı,
- Polimer fiyatı veya üretim yöntemi nedeniyle belirli bir polimer kullanılan ilaç formülasyonu için gereken harcama,
- Kontrolün bozulmasına yol açan çatlaklar veya başka faktörler nedeniyle sistemin güvenilirliğinin garanti edilememesi,
- Sistem yerleştirildikten sonra istendiği an ilacın serbestleşmesini durdurmanın güç olması , yani istendiği zaman tedavinin kesilememesidir.

2.1.6. Uzayan Etki Gösteren Preparatlarda Kullanılan Polimerler

Uzayan etki gösteren sistemlerde taşıyıcı matriksin oluşturulması için genellikle doğal, yarısentetik ve sentetik polimerler kullanılır. Bu polimerler hidrofil veya hidrofob özellik taşıyabilir ve vücutta aşınabilir veya aşınmayabilir.

Polimerler, en basit tanımıyla, çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla, az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli, başka bir ifadeyle yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir.

Bir polimer molekülü iki veya daha fazla değerlikli atomların kovalent (birincil) bağlarla bağlandığı uzun bir zincirdir.

İkincil bağlar kimyasal olarak reaksiyona girmeyen polimer molekülleri arasında oluşan bağlardır. İkincil kuvvetlerin oluşturduğu bağlar polimetrik yapılarda erime, çözünme, geçirgenlik, sorpsiyon, deformasyon, vb. gibi birçok önemli fiziksel, mekanik ve kimyasal özelliği kontrol eder (1).

Hidrofilik matriks temelli kontrollü salım yapan tabletlerin formülasyonunda en geniş çapta kullanılan polimer, hidrofilik selüloz eter yapısındaki hidroksipropilmetil-selülozdur (HPMC). HPMC'nin farklı moleküler ağırlığa ve vizkoziteye sahip tipleri vardır. HPMC suda çözünen ve suda çok zor çözünen ilaçları içeren matrikslerden ilaç salınımını incelemeye kullanılmıştır (18,23,24).

Hashim ve Wan Po; (65), HPMC ile basılmış matrikslerden potasyum klorür'ün salınımını incelemişlerdir.

Herman ve Remon (23), 1989'da ısı ile modifiye edilmiş nişasta matrikslerinden in vitro ilaç salınımını ve modifiye edilmiş nişasta çeşitlerinin fiziksel ve kimyasal durumlarını incelemişlerdir.

Herman ve ark. (24), başka bir çalışmalarında ise, ısı ile modifiye edilmiş nişastaların karakterizasyonunu ve üretimini araştırmışlardır.

2.1.6.1. Polimerlerin Çözülmesi

Polimerlerin küçük molekül ağırlıklı sıvılarla etkileşmesi kontrollü serbestleştirme sistemleriyle ilgili uygulamalarda çok önemlidir. Bu uygulamalarda polimerler hem üretim hem de kullanım aşamasında sıvılar ile etkileşirler.

Polimerler sıvılarla temas edince gerçek çözünme veya jel oluşumu gözlenir. Moleküller veya molekül bölümleri arasında yalnızca ikincil kuvvetlerin etkin olduğu bir polimer, çözücü içine konduğu zaman, küçük çözücü molekülleri polimer içine difüze olur ve polimeri şişirir. Bu durumda polimer yapı, çözücü ile etkileşme şiddetine bağlı olarak belli miktarda çözücü absorbe eder. Polimer ile iyi uyuşan, başka bir ifadeyle "iyi çözücü" durumunda şişme çok daha hızlı ve daha fazladır. Şişmiş durumdaki yapıda polimer molekülleri arasına çözücü girmiş yapı solvatize olmuştur. Ancak polimer zincirleri bazı bölgelerde ikincil kuvvetlerle birbirine bağlı asosiyasyon durumdadır. İyi çözücü durumunda asosiyasyon çok az, buna karşılık şişme o derece fazladır. Polimer yapının çözücü ile şişmiş bu haline "jel hali" denir (1).

2.1.6.2. Polimerlerin Sınıflandırılması

Uzun etkili preparatlarda en yaygın kullanılan polimerler şu şekilde sınıflandırılabilir (1,15):

- a) Vücutta aşınmayan hidrofil polimerler
 - Poli 2-hidroksietilmetakrilat (PHEMA)
 - Metoksietilmetakrilat (MEMA)
 - Metoksietoksietilmetakrilat (MEEMA)
 - Metakrilik asit (MAA)
 - Metilmetakrilat (MMA)
 - Polivinilalkol (PVA)
 - Poli (N-vinil-2-pirolidon) (PNVP)
 - Hidroksietil selüloz (HEC)
 - Karboksietil selüloz (CMC)
 - Hidroksipropilmetil selüloz (Methosel)
 - Hidroksipropil selüloz (Klusal)
 - Karboksipolimetilen (Karbopol)

b) Vücuttaki aşınmayan hidrofob polimerler

Silikonlar

Etilen vinil asetat kopolimerleri

c) Vücutta aşınan polimerler

Poliamidler

Polilaktik asit

Poliglikolik asit

Polilaktikglikolik asit

Poliesterler

2.1.6.3. Polimerlerde Aranılan Özellikler

Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemlerde hem taşıyıcı olarak hem de sistemden serbestleşme hızını kontrol etmek üzere en yaygın kullanılan materyaller doğal ve sentetik polimerlerdir. Vücudun dış yüzeyinden uygulanan bazı örnekleri dışında, polimer bazlı kontrollü ilaç serbestleştiren sistemlerin bir çoğu vücut içine yerleştirilerek kullanılır. Bu nedenle bu sistemlerde yer alan polimerler başta biyolojik çevreyle uyum olmak üzere çeşitli özelliklere sahip olmalıdır. Aranılan özellikler, polimerin yapısından (kimyasal ve mekanik koşullar) veya kullanılacakları fizyolojik ortamdan (biyolojik koşullar) kaynaklanır.

İstenilen biyolojik özellikler ilaç taşıyıcı sistemin uygulama yerine göre değişir. Genel olarak aranılan biyolojik özellikler polimerin biyolojik çevreyle iyi uyuşması, dokuyla temas ettiğinde iltihaba yol açmaması, kanserojen veya teratojen etki göstermemesi ve toksik olmamasıdır (1).

Toksisite sorunu genellikle polimerlerin üretimi ve işlenmesi sırasında kullanılan (katalizörler, emülsifyan maddeler, stabilizatörler, vb. gibi) veya yapıya katılan (plastifiyanlar ve diğer katkı maddeleri) maddeler, çevreden karışan kirlilikler ve yapıda polimerleşmeden kalan monomerlerden kaynaklanır. Bir polimerizasyon reaksiyonundan arta kalan monomerin bazı örneklerde milyonda bir düzeyde bulunmasının dahi toksik etki yaratacağı gözönünde tutulmalıdır. Biyolojik çevrede kullanılan polimerlerin,

oldukça saf ürün elde edilen yağın polimerizasyon tekniği ile üretilmesi tercih edilmelidir. Çözelti süspansiyon ve emülsiyon polimerizasyon tekniğinde, polimerizasyonun başarılması için gerekli katkı maddeleri nedeniyle kirlilik daha fazla olacaktır. Plazma polimerizasyonu ile çok saf polimerler üretilir. Polimer hazırlanmasında UV, elektron veya δ -ışınlarının uyardığı polimerizasyon ve çapraz bağlanma teknikleri uygulanarak kirlilikten önemli ölçüde kaçınılabılır.

Vücutta aşınan türden polimerlerin kullanıldığı sistemlerde parçalanma ürünlerinin biyolojik çevrede olumsuz etkilere yol açmayacak maddeler olması gerekir.

Uygun bir ilaç taşıyıcı sistem hazırlamak için polimerin fiziksel ve mekanik özellikleri de gözönünde tutulmalıdır. İlaç serbestleştiren sistemlerdeki hatalar çoğu kez yapının mekanik zayıflığından kaynaklanır. Dikkate alınması gereken değişkenler sistemin geometrik şekli, elastik özellikleri, şişme derecesi, durgun ve hareket halinde uygulanan çekme, sıkıştırma ve kayma gerilimlerine karşı direnci yırtılma özelliği ve yorulmaya direncidir. Vücutta aşınan sistemlerde kullanılanların dışındaki polimerlerin fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikleri biyolojik çevre etkisi ile değişmemelidir (1).

Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemlerde kullanılacak polimerlerin biyolojik sistemlerde uygunluklarının belirlenmesi ve bu polimerlerin fizikokimyasal özelliklerinin tayini ile ilgili çeşitli testler yapılabilir. Biyolojik uyum ve toksisite testi, fiziksel özelliklerin testi, ilaç difüzyon mekanizmasının tayini gibi (1).

2.1.6.4. Çalışmamızda Kullanılan Polimer Maddeler

a) Hidroksietil selüloz (HEC)

Beyaz, sarımtırak- beyaz yada grimsi-beyaz toz yada granüller halinde, pratikte kokusuz, nem çekici özelliindedir. Soğuk ve sıcak suda koloidal çözelti formunda çözünür. Pratikte aseton, absolü etanol, eter ve toluende çözünmez (28).

HEC farmasötik üretimlerde stabilize edici ve kalınlaştırıcı olarak kullanılır. Ayrıca oküler bozukluklarda suni gözyaşı olarak kullanılan kaydırıcı preparatlarda bulunur (31).

b) Eudragit NE 30 D

Etil akrilat ve metil akrilatın 2:1 oranında karıştırılarak emülsiyon polimerizasyonu ile sulu lateks olarak üretilmiş halidir. Suda şişen bu lateksden filmler hazırlanabilir. Çözünürlüğü pH'dan bağımsızdır. Bu polimer başlıca sürekli etkili tablet formülasyonlarına ve transdermal terapötik sistemlerde kullanılır. En düşük film yapıcı ısı 5C°'dir. Oda ısısında yumuşak, kıvrılabilir film şeklindedir (32).

c) Carbopol 940 (Karboksipolimetilen, Karbomer 940)

Beyaz, tüy gibi yumuşak, asidik, çok hafif bir karakteristik kokuya sahip, nem çekici bir tozdur. Suda, alkolde ve gliserinde çözünür. Sodyum hidroksit, potasyum hidroksit, sodyum bikarbonat, boraks ve amino asitler içinde nötralize olabilir. Karbomerin sudaki % 1'lik çözeltisinin pH'sı yaklaşık 3.0'dür.

Karbomer; süspansiyon ajanı, jel kaynağı ve tabletlerde bağlayıcı olarak kullanılır (91).

d) Karbolsimetil selüloz (CMC)

Donuk sarımsı-beyaz renkli, kokusuz, nem çekici bir tozdur. Bütün derecelerdeki sularda çözünür ve berrak bir çözelti verir. Organik solventlerde çözünmez (91).

CMC, sodyum hidroksit ve monoklor asetik asit sodyum tuzundan hazırlanır. Ticari CMC 0.4-1.4 substitüsyon derecesi (DS) gösterir. CMC, bazı proteinler ile reaksiyona girer.

DS 1'in altındaki CMC tiksotrop özellik gösterir. pH 5.9 arasında vizkozite sabittir. pH 3'ün altında çöker. % 1 sitrik, laktik veya %5 asetik asit ilavesi ile aylarca vizkozitesi değişmez.

Saf şekli (%99.5) ilaç, gıda, kozmetik ve diş patında, teknik saflıkta olanı tekstil ve endüstride kullanılır.

Eczacılıkta, viskozite kontrolünde, süspansiyonlarda, film oluşturmada, bağlayıcı olarak, diş patlarında, kalamın losyonda, merhem sıvağı olarak, laksatif amaç ile kullanılır (5).

2.1.7. Uzayan Etki Gösteren Preparatların Kontrolü

FDA tarafından, uzayan etki gösteren preparatlarda şu çalışmaların yapılması istenmiştir (40):

- Biyoyararlanım,
- In vitro olarak kontrollü salım özelliklerinin saptanması,
- In vivo performansın tekrarlanabilirliği,
- Dozaj şekli için prospektüsünde iddia edilen özellikleri doğrulayan farmakokinetik çalışmalar,
- İlacın etkinlik, emniyet ve yararını gösteren klinik çalışmalar yapılmalıdır.

USP bu tip dozaj şekillerinde (40):

- Belirtilen absorpsiyon hız ve derecesinin saptanarak gıdaların absorpsiyona etkisinin araştırılmasını,
- Kararlı denge durumundaki performansın $[(C_{max} - C_{min}) / C]$, konvansiyonel dozaj şekliyle karşılaştırılmasını,
- Başlangıçta ani olarak etken maddenin önemli miktarda salınmadığının kanıtlanmasını,
- Tekrarlanabilir farmakokinetik performansın sağlanmasını,
- İn vitro-in vivo korelasyonunun elde edilmesini istemektedir.

Uzatılmış etki sağlayan sistemlerde, in vitro kontroller dissolüsyon testleri ile, in vivo kontroller ise kan verilerinden yararlanmak suretiyle yapılır. İlacın kan konsantrasyonu ve absorpsiyonu, ilacın dissolüsyon hızı ile yakından ilgilidir. Dissolüsyon basamağı absorpsiyondan önce geldiği için dissolüsyon hızını etkileyen herhangi bir faktör absorpsiyon hızını da etkilemektedir. Dissolüsyon hızının genel bağıntısını ilk olarak Noyes ve Whitney ortaya koymuşlardır.

Noyes-Whitney'in ileri sürdüğü denklem şudur (37);

$$dC/dt = kS (C_s - C)$$

Burada; dC/dt = dissolüsyon hızı

k = Çözünürlük hız sabitesi

s = Çözünen katının yüzey alanı

C_s = İlacın çözünürlüğünü gösteren değer

C = t zamanında çözücüdeki maddenin konsantrasyonu

2.1.7.1. İn Vitro Kontrol

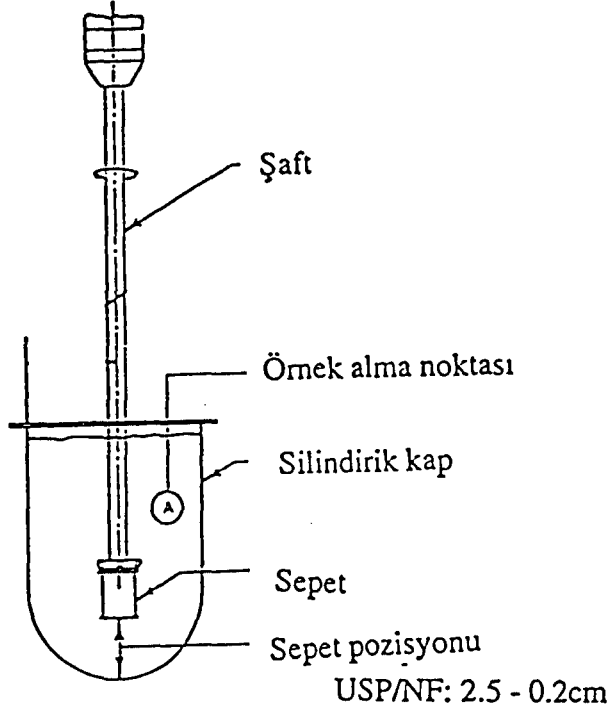
Dissolüsyon diye de tanımlanan, in vitro çözünme deneyinin yapılması (40):

- Proses kontrolüne,
- Etken madde salımı izlenerek deney koşullarında etken maddenin stabilitesinin belirlenmesine,
- Yasal yönden dozaj şeklinin değerlendirilmesine kolaylık sağlayarak, formülasyondaki küçük değişiklikler veya üretim yerinin değiştirilmesiyle ilgili değerlendirmelere olanak sağlar.

İn vitro çözünme hızı deneylerinde döner sepet ile palet (28,35) yöntemlerinin yanısıra döner şişe (10,38) ve sürekli akış hücresi (38,39) yöntemleri de kullanılmaktadır.

a) Döner sepet yöntemi

Dissolüsyon testinin ilk geçerli metodu olan döner sepet yöntemi, 1970'de kabul edilmiştir. Bu metod 1990'da Apparatus 1 olarak isimlendirilmiştir (38).



Şekil 2-11 Apparatus 1

Sistem Şekil 2-11'de görüldüğü gibi, cam ya da inert, transparan materyal veya barosilikat camından yapılmış silindirik bir kap, motor, metalik şaft ve silindirik sepetten oluşan bir aperedir.

Kap bir su banyosu içinde içerdiği vasatı test esnasında 37 ± 0.5 C°de tutmaya ve yavaş olarak çalkalanmasına elverişli olarak hazırlanmıştır. 160-175 mm yüksekliğinde, 98-106 mm çapında ve 1000 ml hacmindedir. Kabın üst kenarlarından tutturulmuş ve üzerinde merkezden girişe elverişli bir kapak bulunur.

Şaft ve sepet paslanmaz çelikten yapılmıştır. Sepetin üst kısmı şaftın bağlandığı bir yuvaya sahiptir. Sepetin örgü açıklığı 40 mesh olacak şekilde paslanmaz çelik telden yapılmıştır. Her testin başlangıcında dozaj biriminin konacağı sepet kuru olmalıdır. Test esnasında sepetle kabın arasındaki uzaklık alttan 2.5 - 0.2 cm olmalıdır (28,35).

b) Palet yöntemi

Döner sepetten tek farkı sepet yerine karıştırıcı olarak palet (pervane) kullanılmasıdır. USP'de Apparatus 2 olarak, geçmektedir. Şaft ve palet kısmı yine paslan-

maz çelikten yapılmıştır. Paletin alt kenarı ile kabın ortası arasında 2.5 - 0.2 cm uzaklık bulunmaktadır. Tablet veya kapsül, yüzmemesi için küçük bir tel spiral ile birlikte kabın dibine konur (28,36).

c) Döner şişe yöntemi

Döner şişe yöntemi USP'de Apparatus 3 olarak geçer. Geçiktirilmiş salım yapan dozaj formları için alternatif bir yöntemdir. Bu apareyde su banyosu içine konmuş transparan silindirik bir kap kullanılır. Kap, cam çubuklarla desteklenmiştir. Bunlardan biri yatay eksenin yönünü korur ve sabit hızla çalışan bir motora bağlanmıştır. Ağız kısmı ise dozaj ünitesinden örnek alabilmeyi kolaylaştırmak için cam kabın yan tarafında bulunur. Dissolüsyon ortamının hacmi ve ağız kısmının konumu banyonun içerisindeki suyun, balon içine girmesine izin vermeyecek şekilde hazırlanmıştır. Su banyosunun ısısı 37 C° olmalıdır ve banyo sabit devirde dönüş yapabilmelidir (38,41).

d) Sürekli akış hücresi yöntemi

Sürekli akış hücresi yöntemi Dr.F.Langensbucher'in başkanlığında İsviçre'de geliştirilmiştir. Sonra Avrupa'da çok geniş ölçüde kullanılarak BP tarafından incelenmiş ve Apparatus 4 olarak tanımlanmıştır (USP 1990).

Bu yöntemde dissolüsyon ortamı, araştırılan preparatı içeren kapalı bir hücreden pompa yardımı ile sabit bir akış hızında sürekli devir ettirilir. Belirli zaman aralıklarında örnek alınıp etken madde miktarı tayin edilebilir. Apparatus 1 ve 2 de ortalama yapılan tampon ilavelerinde ortaya çıkan sıcaklık değişimleri bu yöntemde görülmez ve istenilen pH değişiklikleri yapılabilir (38,41).

Dissolüsyon koşulları ve örnek alma zamanları

Dozaj şeklinin fizyolojik pH koşulları içinde salım özellikleri belirlenmelidir. bunun yanında farklı devir hızları da denenmelidir. Standart devir hızı, palet yöntemi için 50, sepet yöntemi için 100 devir/dakika'dır. Ayrıca tabletin dezentegrasyona (=dağılma) uğramadığı da gözlenmelidir.

Çözünme ortamı olarak sulu sistemler, hidroorganik (örnek:hidroalkolik) sistemlere tercih edilmelidir. Suda zor çözünen maddeler için yüzey aktif madde, öncelikle sodyum lauril sülfat ilavesi uygundur. Çözünürlüğü çok zayıf olan etken maddeler için sink koşulların sağlanmasında, devamlı akış (flow-through) hücresi yöntemi iyi sonuç verir.

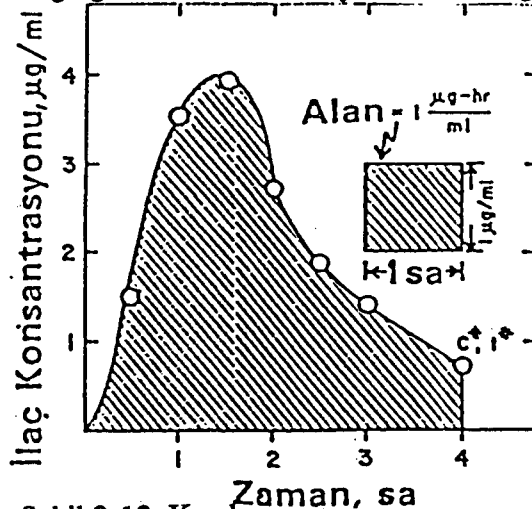
Deney süresince en az üç örnek alınmalıdır. Birinci saatte alınan örnek başlanğıçta ani doz açığı çıkmadığını kontrol etmek içindir. İlave olarak % 50 ve % 80 etken madde salımına tekabül eden zamanlarda örnek alınmalıdır. Salım profilinin tümüyle incelenmesi en iyi sonucu verir (40).

2.1.7.2. İn vivo kontrol

Terapötik bir ajanın kontrollü salınan sistemlerinin in vivo gelişiminde, öncelikle in vitro salım profillerinin çizilmesi gereklidir. İn vitro deney bulgularından hareketle, bir dozaj şeklinin biyoyararlanımı hakkında bir tahminde bulunabilir.

Uzayan etki gösteren preparatların gelişiminde, iyi bir in vitro-in vivo korelasyon çok önemlidir. Korelasyonun sağlandığı in vitro çözünme deneyi bulguları kullanılarak seriler arası varyasyon, ürün raf ömrü, minör formülasyon ve proses değişimleri saptanabilir (40,42).

İN vivo kontroller, ilacın kandaki profili çizilerek yapılır. İlacın verilmesini takiben belirli aralıklarla denekten (insan veya hayvan) kan alınır, sonra, ya total kanda ya da serum veya plazmada ilaç miktarı saptanır. Sonuçlar zamana karşı grafiğe geçirilerek, Şekil 2-9 'da görüldüğü gibi kan konsantrasyonu-zaman eğrisi elde edilir.



Şekil 2-12. Kan konsantrasyonu zaman eğrisi

Kan konsantrasyonu-zaman eğrisinin değerlendirilmesinde 3 parametre vardır:

1. Doruk ilaç konsantrasyonu (C_{max})
2. Doruk ilaç konsantrasyonu zamanı (t_{max})
3. Konsantrasyon (kan konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan) AUC

Eğrinin altında kalan total alan kısaca "AUC" ile ifade edilir. AUC şu formülle hesaplanır (37).

$$AUC = \frac{\text{Absorbe edilen ilaç miktarı}}{k.V}$$

k = hız sabitesi

V = dağılım hacmi

Doruk ilaç konsantrasyonu ve buna ulaşmak için geçen süre, biyoyararlanımın ilk basamağı olan absorpsiyon hızının bir ölçüsüdür. Eğri altındaki total alan (AUC) absorbe edilen toplam ilaç miktarını, dolayısıyla biyoyararlanımın ikinci ölçüsü olan absorpsiyon derecesini ifade eder (37).

2.2. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR

2.2.1. Fiziksel Özellikleri

Beyaz, kristalen, kokusuz, acı lezzetli tozudur (35). Dil üzerinde kuvvetli anestezi etkisi vardır (2).

Erime noktası 162.5 C° ile 168.5 C° arasındadır (90, 29)

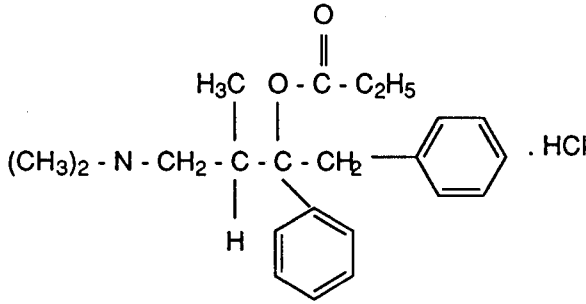
Yüzde birlik çözeltisinde, optik çevirme + 36° den + 40° ye kadardır (27).

20 C°'da , 1 kısım dektropropoksifen hidroklorür, 0.3 kısım suda, 1.5 kısım alkolde ve 0.6 kısım kloroformda çözünür. Asetonda çözünür. Pratik olarak eter, benzen ve sikloheksanda çözünmez (30, 31).

2.2.2. Kimyasal Özellikleri

Dekstropropoksifen hidroklorür, (+)- α -4- (dimetilamino)-3-metil-1, 2-difenil- 2-butanol propiyonat hidroklorür kimyasal yapısında, kapalı formülü $C_{22}H_{29}NO_2 \cdot HCl$ olan bir maddedir. Molekül ağırlığı 375.94'tür (35).

Açık formülü aşağıdaki gibidir (34):



2.2.2.1. Tanınması

Bölüm 2.2.1. 'de belirtilen değerler için erime noktasının saptanmasının yanısıra dekstropropoksifen hidroklorür'ün tanınması için aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır.

a) Renk testleri (27)

Sülfürik asit-formaldehit testi siyah mor \implies donuk yeşil (duyarlılık 0.5 μ g).

Amonyum molibdat testi siyah \implies yeşil (duyarlılık 0.5 μ g)

Amonyum vanadat testi gri \implies kahverengi (duyarlılık 0.5 μ g)

b) Kristal testleri (43)

Altın bromür-hidroklorik asit reaktifi eğri bıçak şeklinde kristaller (duyarlılık 0.25 μ g)

Potasyum iyodür düzgün olmayan kristaller (duyarlılık 0.25 μ g)

Potasyumtriiodür stabil olmayan küçük tabakalar (duyarlılık 0.025 μ g).

c) Kromatografik testler

i. Kağıt kromatografisi

Whatman (No.1) kağıdının % 5'lik sodyum dihidrojen sitrat çözeltisine batırılıp 25 C°'de kurutulmasından sonra, dekstropoksifen hidroklorür'ün 2 N asetik asit, 2N hidroklorik asit veya etanoldeki %1'lik çözeltisi kağıda uygulanmıştır. 130 ml su, 870 ml n-butanol ve 4.8g sitrik asit içeren solvan sisteminde leke iyodoplatinat reaktifi ile saptanmıştır. Rf değeri 0.75'dir (27).

Whatman (No.1 veya No.3) kağıdı, tributirin'in asetondaki %10'luk çözeltisi ile emprenye edilmiş ve dekstropoksifen hidroklorür'ün etanol veya kloroformdaki % 1-5'lik çözeltisi kağıda uygulanmıştır. pH 4.58 asetat tamponundan oluşan solvan sisteminde Rf değeri 0.25 olan leke iyodoplatinat reaktifi ile saptanmıştır (27).

ii. İnce tabaka kromatografisi

Plaklar, Silikajel GF₂₅₄ + F₂₅₄ ile 0.25 mm kalınlığında kaplanmıştır.

Dekstropoksifen hidroklorür'ün %0.1'lik çözeltisi hazırlanmıştır. Hareketli faz olarak farklı sistemler kullanılmıştır. Toluen-Dioksan-Derişik amonyak-Metanol (50:40:5:5) sisteminde oluşan lekenin Rf değeri 0.72'dir. Alkol (%95) - Glasiyel asetik asit - Su (60:30:10) sisteminde lekenin Rf değeri 0.67'dir. Bir başka sistem olan Toluen - Etil asetat - Dietilamin (16:4:1) fazı kullanıldığında bulunan Rf değeri 0.60'dur. Metanol - Aseton - Derişik amonyak (50:50:1) sisteminde Rf değeri 0.68 olarak bulunmuştur. Tüm lekeler 254 nm ultraviyole ışığı altında saptanmıştır (2).

iii. Gaz Kromatografisi

100 mesh Anakrom ABS üzerinde % 1 SE-30 içeren 6 ft x 4 mm iç çapı olan boroksilikat cam kolonlar 180 C° sıcaklıkta kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz argon'dur. Alev iyonizasyon detektörü kullanıldığında difenhidramine göre hesaplanan retansiyon zamanı 3.17 olarak bulunmuştur (27).

100-200 mesh Chromosorb W üzerinde % 3 XE - 60 silikon nitril polimeri içeren 5 ft X 4mm için çapı olan cam kolonlar 225 C° sıcaklıkta kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz azot'tur.

Detektör olarak alev iyonizasyon detektörü kullanıldığında, difenhidramine göre hesaplanan retansiyon zamanı 0.60'dır (27,44).

d) U.V. Spektrumu

Dekstropoksifen hidroklorür, 0.1 N. sodyum hidroksitte, 252 nm ve 264 nm'de 238 nm ve 254 nm'de, 0.1 N sülfirik asitte, 251.5 nm ve 257 nm ve 263 nm'de maksima, 232 nm, 254 nm ve 262 nm'de minima göstermiştir (27).

e) I.R. Spektrumu

Dekstropoksifen hidroklorür'ün kloroform içinde %5'lik çözeltisinin 0.5 mm hücrelere konup 2000-625 cm^{-1} aralığında I.R. spektrumunu çekildiğinde, 1960, 1900, 1825, 1750, 1610, 1580, 1500, 1470, 1420, 1385, 1350, 1275, 1170, 1140, 1080, 1015, 970, 890, 820 cm^{-1} karakteristik pikler görülmüştür (45).

2.2.2.2. Miktar Tayini Yöntemleri

a) Titrimetrik Yöntem

600 mg propoksifen hidroklorür, 40ml glasiyel asetik asitte çözündürülür. 10 ml civa asetat T.S. eklenir. Kristal viyole T.S. eklenerek, 0.1 N perklorik asit ile titre edilir. 0.1 N perklorik asitin her ml'si 37.59 mg $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2$. HCl'e eşdeğerdir (33).

b) Spektrofotometrik Yöntem

Brodie ve ark.'ları (47) metil oranj kolorimetrik yöntemini, idrarda propoksifen miktarının belirlenmesinde kullanılmıştır. Daha sonra Thompson ve ark. (48), bileşiğe ultraviyole radyasyon uygulayarak propoksifen'in karaciğer dokusunda spektrofotometrik olarak miktar tayinini yapmışlardır. Ancak bu yöntem yalnızca 10 $\mu\text{g/g}$ 'dan büyük konsantrasyonlara uygulanabilmektedir.

Bir başka çalışmada değişik hidroklorik asit ile hidroliz edilip, ardından buhar distilasyonu ile kuvvetle ultraviyole absorbe eden bir bileşik elde edilmiştir (49).

Daha sonra, Wallace ve ark. (50) bu yöntemi modifiye ederek, 1.0-50.0 µg/ml arasında Lambert-Beer yasasına uyan ve gaz kromatografisi yöntemi ile kombine edilerek biyolojik materyalde çok duyarlı miktar tayini yapılabileceğini göstermişlerdir.

Amudson ve ark. (51)., idrarla atılan toplam Dekstropoksifen hidroklorür'ü kantitatif olarak incelemişlerdir. Burada 65 mg'lık dozdan sonra idrarla atılan değişmeyen ilaç ve norpropoksifen miktarı spektrofotometrik olarak saptanmıştır. Bunun için, belirli zaman aralıklarında toplanan idrar, asit ile hidroliz edilmiş, sonra kloroform fazına alınıp, önce 0.1 N sodyum hidroksit ile ardından distile su ile yıkanıp, pH 7.8 bromtimol mavisini çözeltisi ile ekstre edilmiş ve 0.1 N sodyum hidroksit fazına alınmış ve 620 nm'de absorbanslar ölçülmüştür.

c) Gaz kromatografisi

Wolen ve ark. (52), insan plazmasından propoksifen'i nötr pH'da ekstre edip, analiz yöntemi olarak gaz kromatografisini kullanmışlardır. Daha sonraki bir çalışmada 4 ml plazmadan hareketle 0.010 µg/ml propoksifen ve 0.050 µg /ml norpropoksifen'i tayin edebilecek bir yöntem geliştirilmiştir (53). Geliştirilen bu yöntemlerde görülen parçalanma hatasını gidermek için, daha sonra kolon destek maddesinin değiştirilmesi yoluna gidilmiştir (54).

Bu çalışmaların eksiklerini gidermek amacıyla, insan plazması, serumu ve idrarındaki dekstropoksifen ve norpropoksifen miktarını tayin için ilaç önce redükte edilmiş ve spesifik ve duyarlı bir gaz kromatografisi yöntemi oluşturulmuştur (55).

Bir başka çalışmada, lityum alüminyum hidrür reaktifini propiyonik asit esterine bağlayarak insan plazmasında propoksifen ve norpropoksifen tayinine gidilmiştir (56).

Propoksifen hidroklorür'ün oral olarak verilmesinden sonra, değişmeyen ilaç ve metabolitinin insan plazmasındaki miktarı gaz-sıvı kromatografisinin ardından kütle spektrometresi kullanılarak tayin edilmiştir (57).

Köpek plazmasında propoksifen'in kütle fragmentografisi kullanarak tayini için kantitatif bir yöntem geliştirilmiştir (58).

Reed (85), kontrollü serbestleştiren ilaçlarda propoksifen, benzalkonyum klorür ve atropin'in teşhisini kapiler GC-MS metodunu kullanarak yapmıştır.

d) Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi

Propoksifen hidroklorür içeren tablet ve kapsüllerde kantitatif tayin yapabilmek için, farklı kolon maddeleri ve mobil fazlar denenerek spesifik yöntemler bulunmuştur (59,44).

Salem ve Alkaysi (80), dekstropoksifen napsilat ile diğer analjeziklerin disolüsyonu ve analizini yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) metoduyla çalışmışlardır.

Abuirjeie ve ark. (81), asetaminofen, asetilsalisilik asit, kafein ve dekstropoksifen hidroklorür'ün miktar tayinini YBSK metoduyla yapmışlardır.

Yine YBSK metodunu kullanmak suretiyle, Rio ve ark. (82), kan ve dokulardaki propoksifen ve metadon'un teşhisini; Petterson ve Nilson (83)'da, plazmadaki dekstropoksifen ve norpropoksifen teşhisini yapmışlardır.

Kryger ve Helboe (84), Dekstropoksifen hidroklorürden safsızlıkların teşhisi için YBSK metodunu kullanmışlardır.

e) Florimetri

Propoksifen'in türevi hazırlanarak, kanda ve idrarda $2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ve dozda $20 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ konsantrasyonlara kadar miktar tayinine yarayan florimetrik bir yöntem geliştirilmiştir (60).

2.2.3. Dekstropoksifen Hidroklorür'ün Stabilitesi ve Geçimsizlikleri

Dekstropoksifen hidroklorür, higroskopik olmayan bir maddedir. Bu madde, pH'sı 2-3,5 olan çözeltilerde stabildir (61).

Bu maddenin $2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ konsantrasyondaki sulu stok çözelti 4 C° 'de saklandığında aylarca stabil kalmıştır (56).

Dekstropoksifen hidroklorür, mutlaka hava geçirmeyen kaplarda saklanmalıdır (3).

Gaz kromatografisi ile kan düzeyinin saptanması esnasında görülen bozulmanın yüksek ısıya bağlı olmadığı bildirilmiştir (54). Bu çalışmada 180C°- 240C° parametreler kullanıldığı halde, maddenin bu sıcaklıkta bozulmadığı tespit edilmiştir (54).

Dekstropoksifen hidroklorür'ün dozaj şekli ile ilgili en önemli problem, aspirin ile arasındaki kimyasal geçimsizliktir. Dekstropoksifen, asetilsalisilik asitin parçalanmasını hızlandırarak, asetik asit ve salisilik asite dönüşmesine neden olur (62).

Nightingale ve ark. (63), Dekstropoksifen hidroklorür'ün ve aspirin'in kombine olarak hazırlandığı dozaj şekillerinde aspirinin parçalanmasını zamana bağlı olarak incelemiş ve serbest salisilik asit oluşumunu önlemek için asetilsalisilik asit ve Dekstropoksifen hidroklorür karışımına, L- glutamik asit veya L- lizin gibi aminoasitlerin hidroklorür tuzlarının konulmasını önermişlerdir.

2.2.4. Dekstropoksifen Hidroklorür'ün Farmakolojik Özellikleri ve Biyoyararlanımı

Dekstropoksifen hidroklorür, kodein ve diğer narkotik ilaçlar gibi santral sinir sistemine etki ederek analjezik etki gösteren bir maddedir (64). Analjezik etki gücü bakımından propoksifen, kodeine göre yarıyarıya daha zayıftır (44). Propoksifen hidroklorür'ün 65 mg'ı napsilatın 100 mg'ına eşdeğer olmaktadır. Bu dozda verilen propoksifen hidroklorür'ün analjezik etkisinin yaklaşık olarak 650 mg aspirininki kadar olduğu bildirilmişse de bazı araştırmacılara göre ilacın 65 mg'lık dozunun analjezik etkisi plasebodan fazla bir farklılık göstermez. Bu nedenle bir seferde 100-130 mg verilmesi önerilmektedir. Bu dozun yarısı terapötik dozda aspirin, asetaminofen veya benzeri bir analjezik ilaçla kombine edilirse aditif etkileşme sonucu yeterli analjezi yapabilir (44).

Günlük doz olarak 260 mg, bölünerek alınır (26,29). Analjezik olarak etkisi hızlı gelişir. 65mg dekstropoksifen hidroklorür'ün etkisi 1-2 saatte oluşur ve 5-6 saat sürer (26). USP XXII'ye göre günlük mutad doz 32-520 mg arasındadır. Normal olarak mutad dozu günde üç veya dört defa 65 mg'dır (29).

Peroral olarak verildiğinde, Dekstropoksifen hidroklorür hızla absorbe olur. Verebely ve Inturissi'nin (66), yaptığı çalışmaya göre absorpsiyon yarı ömrü 3.5 saat olarak bulunmuştur. Dekstropoksifen hidroklorür'ün maksimum kan düzeyine 1-2 saate ulaşılır (66). Dozaj şeklinin absorpsiyon üzerine etkisi çok azdır, kapsül ve çözeltilerin en yüksek kan düzeyine ulaşma süresi aynı bulunmuştur (67). Peroral yolla verilmesinden sonra, sistemik yararlılığının düşük olması, karaciğerden ilk geçiş sırasında metabolize olmasından dolayıdır (68).

Dekstropoksifen hidroklorür'ün 65'mg'lık mutad dozunun ancak % 18'i değişmeden sistemik dolaşıma geçer (69). Girre ve ark. (87), yaptıkları bir çalışmada etanol'ün, dekstropoksifen 'in ilk geçiş metabolizmasını azaltarak, onun biyoyararlılığını artırdığını tespit etmişlerdir. Dekstropoksifen 'in başlıca biyotransformasyon yolu, bir sekonder amin olan norpropoksifen'e mono-N-demetilasyonudur (53, 70, 71).

Propoksifen'in yaklaşık %7'si, 48 saate değişmeden atılır; bu da ilacın büyük bir kısmının metabolitleri halinde atıldığını gösterir (69). İdrarda yedi adet daha metaboliti saptanmıştır ancak bunlar önemsiz miktarlardadır (72). Değişmeyen ilacın en çok ilk 0-6 saatte, metabolitinde 6-48 saat arasında atıldığı kromatografik olarak gösterilmiştir (51). Darvon ®'un başlıca karaciğerde metabolize olduğu ve dışkı ile atıldığı belirtilmiştir (74).

240 saate kadar varan plazma seviyesi çalışmaları 195 mg propoksifen hidroklorür'ün ortalama plazma yarı ömrünün 11.8 saat, norpropoksifen'in ise 36.6 saat olduğunu göstermiştir (57). Tüm plazma seviyesi çalışmalarında bireyler arasında büyük farklılık olduğu gözlenmiştir (66).

Flanagan ve ark. (86), genç ve yaşlı gönüllülere tek ve çok dozda dekstropoksifen verilmesinden sonra, dekstropoksifen ve norpropoksifen'in farmakokinetiğini araştırmışlardır.

Sigaranın propoksifen üzerindeki etkisi araştırmak üzere, sigara içen ve içmeyen denekler üzerinde yapılan bir çalışmada, sigara içme alışkanlığı olan kişilerde propoksifen etkinliğinde azalma olduğu bildirilmiştir Propoksifen metabolizması sigara dumanında bulunan bazı maddeler tarafından hızlandırılabilir. Bu çalışmada,

içilen bir paket sigaranın, bir günde kullanılan propoksifen'in %5'ini etkisiz hale getirdiği bildirilmektedir (44).

Dekstropoksifen, warfarin ile beraber kullanıldığında üç hastada aşırı hipoprotrombinemi ve kanamaya neden olduğu bildirilmiştir. Warfarin ile stabilize edilmiş iki hastada, dekstropoksifen ile asetaminofen içeren bir preparatın verilmesinden sonra belirgin hematüri, warfarin düzeylerinde yükselme ve protrombin zamanında uzama görülmüştür. Asetaminofen , warfarin ile belirgin bir etkileşmeye girmediğine göre, belirtilen etkileşmenin dekstropoksifen'den kaynaklandığı söylenebilir (44,73).

Bal ve ark. (89)'nın yaptığı bir çalışmada da, dekstropoksifen ve parasetamol beraber verildiğinde kemik iliğindeki dekstropoksifen miktarı, hem parasetamol'den fazla, hem de beklenilenden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Propoksifen'in yan etkileri arasında bulantı, kusma vb. gibi gastro intestinal şikayetler ile sersemlik, başdönmesi, başağrısı gibi merkezi sinir sistemi şikayetleri ve döküntü sayılabilir (44,75,76). Ayakta tedavi gören hastalarda görülen yan etkilerin karakteri ve sıklığı çok belirgin değildir. Bu konu ile ilgili 120 sağlıklı hapisane mahkumu üzerinde yapılan çalışmada kişilere propoksifen hidroklorür, propoksifen napsilat ve plasebo uygulandığında ilaçlar ve plasebo arasında subjektif semptomlar, hematolojik cevap, kan ve idrar analizi ile rutin fiziksel muayenede herhangi bir fark gözlenmemiştir. Çalışmada propoksifen hidroklorür dozu günde dört kez 65 mg, propoksifen napsilat günde dört kez 100 mg olarak uygulanmıştır. Veriler çalışmadan iki hafta önce, çalışmanın başında, çalışmanın 2,4,8,12,16,21 ve 26. haftalarında toplanmıştır (44).

Lang-Jensen ve ark. (88), sağlıklı genç erkeklere dekstropoksifen napsilat'ın injeksiyonundan sonra "Ultrasound Doppler" metoduyla kardiyovaskuler fonksiyonunu ölçmüşlerdir.

Propoksifen, mutad terapötik dozlarda belirgin bir solunum depresyonu oluşturmamaktadır. 12 gönüllü denek üzerinde yapılan bir çalışmada 60 mg kodein' in kine eşdeğer bir solunum depresyonu oluşması için 180 mg propoksifen kullanılması gerektiği bildirilmiştir.

Propoksifen, solunum depresanı olarak, kodein'in üçte biri kadar etkindir (44).

Toksik dozun alınmasını takiben hayal görme, zihinsel bozukluk ve halüsinasyon gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır. Propoksifen zehirlenmesi santral sinir sistemi ve solunum depresyonu, konvülsiyon, kardiyotoksisite ve pulmoner ödem ile karakterizedir (44). Propoksifen'in solunum depresyonu etkisi alkol veya sedadif hiptotik maddelerle alındığında belirgin olarak artmakta ve hatta bu tip maddelerle birlikte propoksifen aşırı dozda alındığında ölüm bile oluşabilmektedir. Nalokson, propoksifen'in toksik etkisini giderebilir ancak nalorfin gibi bazı diğer antagonistlerin etkisi daha değişkendir (44,73).

Yüksek dozlarda bile propoksifen kullanımı ile ilgili olarak herhangi bir konjenital malformasyon bulunmamaktadır (44).

Ancak son yıllarda ilaç sıklıkla zehirlenme ve ölüm vakaları ile ilişkili bulunduğu için emniyet açısından bazı kuşkular oluşmuştur. Ölüm genellikle gençler arasında intihar veya suistimal amaçları ile kullanılması sonucu oluşmaktadır (44). Bu madde suistimale açık olan çok popüler bir maddedir, çünkü kolay temin edilebilmektedir (69). Morfin veya kodein gibi fazla fiziksel bağımlılık yapmaz. Sadece iki vakada kesin bir fiziksel bağımlılık söz konusu olmuştur (77,78). Burada da çok yüksek dozlar alınmıştır. Çok minimal abstinens sendromu belirtileri görülmüştür.

2.2.5. Farmasötik Dozaj Formları (44,61,29,79)

Dekstropoksifen hidroklorür

ORAL

• Kapsül

32 mg	Darvon® (Lilly)
50 mg	Darvon-N® (Lilly)
65 mg	Darvon® (Lilly)
65 mg	Profene® (Halsey)
65 mg	Dolene® (Lederle)
65 mg	SK-65® (Smith-Kline & French)

65 mg Doloxene® (Lilly)
 65 mg Doloxital® (Lilly)
 150 mg Depronol® (Warner)

• Tablet

32.5 mg Distalgesic® (Dista Products)

Dekstropoksifen Hidroklorür Kombinasyonları

• Kapsül

32 mg - Aspirin 389 mg - Kafein 32.4 mg	Darvon Compound® (Lilly)
65 mg - Aspirin 325 mg	Darvon-ASA® (Lilly)
65 mg - Aspirin 389 mg - Kafein 32.4 mg	Darvon Compound-65® (Lilly)
65 mg - Aspirin 227 mg - Kafein 32.4 mg-	Dolene Compound-65® (Lederle)
Phenacetin 162 mg	SK-65 Compound® (SK&F)

• Tablet

65 mg - Asetaminofen 650 mg	Dolocet® (Hauck)
	Dolene AP-65® (Lederle)
	SK-65 APAP® (SK&F)
	Wygesic® (Wyeth)

3. DENEYSEL KISIM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Maddeler

Avicel	FMC
Carboksümetil selüloz	E. Merck
Carbopol 940	BF Goodrich
Dekstropropoksifen Hidroklorür	Eczacıbaşı
Dietil amin	E. Merck
Etanol	E. Merck
Etil asetat	E. Merck
Eudragit NE 30 D	Röhm Pharma
Glasial asetik asit	E. Merck
Hidroklorik asit	E. Merck
Hidroksietil selüloz	Shin Etsu
Magnezyum stearat	E. Merck
Metanol	E. Merck
Mısır nişastası	E. Merck
Monobazit potasyum fosfat	E. Merck
Silikajel GF ₂₅₄ + F ₂₅₄	E. Merck
Sodyum hidroksit	E. Merck
Sodyum klorür	E. Merck
Pepsin	E. Merck
Toluen	E. Merck

3.1.2. Kullanılan Aletler

Dissolüsyon cihazı	Aymes (USP Standart)
Döner buharlaştırıcı	Janke Kunkel IKA-WERK
Erime derecesi tayin cihazı	Gallen Kamp
Friabilatör	Roche
Granülatör	Erweka

Kumpas	Somet
Mekanik karıştırıcı	Heidolph RZR 2000
Monsanto	Dener Laboratuvar Aletleri
pH metre	Bilmal model 101
Spektrofotometre (I.R.)	Shimadzu IR 435
Spektrofotometre (U.V.)	Shimadzu UV 160 A
Tablet basma makinası	Erweka (Korsch)

3.2. Yöntemler ve Deneyler

3.2.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal deneyler

Bu deneyler Dekstropoksifen hidroklorür'ün standartlara uygunluğunun incelenmesini, stabilite, çözünürlük ve miktar tayini çalışmalarını kapsamaktadır.

3.2.1.1. Dekstropoksifen hidroklorür'ün standartlara uygunluğu

a) İnce tabaka kromatografisi

Dekstropoksifen hidroklorür'ün etanoldeki %0.1 a/h çözeltisi, 0.25 mm kalınlıkta Silikajel GF₂₅₄ + F₂₅₄ ile kaplanmış plaklara uygulanmıştır. Plaklar kurutulduktan sonra Toluen - Etil asetat- Dietilamin (16:4:1) çözücü sistemi içinde sürüklenmiş, kurutulmuş ve lekeler U.V. lambası altında 254 nm'de tesbit edilmiştir.

b) U.V. spektrumu

Dekstropoksifen hidroklorür'ün sudaki, pH 1.2, 2.5, 4.5, 6.0, 7.0 ve 7.5'deki, 1500 µg/ml konsantrasyonda çözeltisinin U.V. spektrumu alınmıştır.

c) I.R. spektrumu

Dekstropoksifen hidroklorür'ün I.R. spektrumu 2000-400 cm⁻¹ aralığında, potasyum bromür diskler arasında çekilmiştir.

d) Erime derecesi tayini

Bir miktar dekstropoksifen hidroklorür, bir tüp içine yerleştirilmiş ve erime derecesi tayin cihazı ile erime noktası saptanmıştır.

e) Çözünürlüğün saptanması

Dekstropoksifen hidroklorür'ün distile su, suni mide ve suni barsak vasatında pH 2.5, 4.5, 6.0, 7.0'de, oda temperaturünde çözünürlüğünü bulabilmek için; dekstropoksifen hidroklorür'ün distile su, suni mide ve suni barsak vasatı, pH 2.5, 4.5, 6.0 ve 7.0 'de aşırı doymuş çözeltileri hazırlanmış, çözeltiler süzgeç kağıdından süzülerek çözünmemiş madde uzaklaştırıldıktan sonra süzüntüler üzerinde gerekli seyreltmeler yapılarak U.V. spektrofotometrede absorbansları okunmuş ve çözünürlükleri hesaplanmıştır.

3.2.1.2. Dekstropoksifen hidroklorür'ün stabilitesi

Dekstropoksifen hidroklorür'ün stabilite çalışması, deneyler sırasında kullandığımız pH'larda Dekstropoksifen hidroklorür'ün parçalanıp parçalanmadığını bulmak amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla bölüm 3.2.1.1.'de anlatılan ince tabaka kromatografisi yöntemi kullanılmıştır.

Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 1.2 (suni mide vasatı), 2.5, 4.5, 6.0, 7.0 ve 7.5 (suni barsak vasatı)'daki çözeltileri ile birlikte standart çözelti, 0.25 mm Silikajel GF₂₅₄ + F₂₅₄ ile kaplanmış plaklara uygulanmıştır. Uygulama sonucu belirlenen lekelerin R_f değerleri, standart maddenin R_f değeriyle karşılaştırılmıştır.

3.2.1.3. Dekstropoksifen hidroklorür'ün miktar tayini

Dekstropoksifen hidroklorür'ün miktar tayini için U.V. spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Kullanılan her ortam için ayrı ayrı standart eğri hazırlanmış ve bu eğrilerin denklemlerinden miktar tayini yapılmıştır.

Dekstropoksifen hidroklorür'ün suni mide vasatı içinde 1500 µg/ml konsantrasyondaki stok çözeltisinden hareketle, 120, 240, 360, 480, 600 µg/ml konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbanları, dekstropoksifen hidroklorür'ün bu çözücüdeki maksimum dalga boyu olan 257 nm.de okunmuştur. Bu konsantrasyon aralığında bulunan değerlerden hareketle standart eğri çizilerek; eğrinin eşitliği, eğim, kesme değeri ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

Aynı işlemler pH 2.5, 4.5, 6.0, 7.0 ve 7.5 (suni barsak vasatı) ve distile su içinde yapılmıştır.

3.2.2. Tabletler

Farklı konsantrasyonlarda (%10-75) polimerler kullanılarak dekstropoksifen hidroklorür'ün 13 değişik tablet formülasyonu hazırlanmıştır. Formülasyonlar Çizelge 3-1'de verilmiştir

3.2.2.1. Tablet hazırlama yöntemi

a) Kuru granülasyon

Bu yöntemle tablet hazırlanırken farklı konsantrasyonlarda polimer maddeler, kaydırıcı olarak da magnezyum stearat (%2.5) kullanılmıştır. Tabletler hazırlanırken, önce etken madde ve polimer madde havanda homojen karıştırıldı. Sonra kaydırıcı ilave edilerek karıştırmaya devam edildi ve homojen bir karışım elde edildi ve tablet makinasında tabletler basıldı. Tabletler üzerinde gerekli kontroller yapıldı.

b) Yaş granülasyon

Bu yöntemle tablet hazırlanırken bağlayıcı olarak nişasta peltesi, kaydırıcı olarak magnezyum stearat (%2.5) kullanılmıştır. Tabletler hazırlanırken, önce etken madde ve polimer madde havanda homojen karıştırıldı. Sonra damla damla nişasta peltesi karışım pat kıvamına gelene kadar ilave edildi. Pat kıvamına gelen karışım, granülatörden geçirilerek desikatörde kurutuldu. Kuruyan granüleler 1.0 mm'lik elekten geçirildikten sonra kaydırıcı ilave edildi. Her formülasyon için ayrı ayrı bir tablet ağırlığı hesaplandıktan sonra tablet makinasında tabletler basıldı.

3.2.2.2. Uzun etkili tabletlerde yapılan kontroller

Hazırlanan tabletler üzerinde ağırlık sapması, sertlik, kırılabilirlik (friabilite), yükseklik ve çap kontrolü, etken madde miktar tayini ve çözünme hızı testi yapılmıştır.

a) Etken madde miktarı

Tabletlerdeki etken madde miktarını saptamak için, 10 tablet havanda iyice toz edilmiştir. Bu tozdan bir tablet ağırlığında üç ayrı örnek alınmıştır. Bu örnekler ayrı ayrı balon jodelere alınarak distile su ile karıştırılmıştır. Daha sonra her bir çözelti süzülerek, süzüntüler 50 ml'ye distile su ile tamamlanmıştır. 50 ml'ye tamamlanan çözeltiden 5 ml. alınarak balonjojede 50 ml'ye tamamlanıp 257 nm dalga boyunda absorbanları suya karşı okunmuştur. Bölüm 3.2.2.3. anlatıldığı gibi bulunan doğru denklemden her bir tabletteki etken madde miktarı hesaplanmıştır.

b) Yükseklik ve çap kontrolü

Her bir formülasyona ait 10 adet tabletin yüksekliği (h) ve çapı (d) kumpas ile ölçülmüş ve d/h oranı hesaplanmıştır.

c) Ağırlık sapması kontrolü

20 tablet tek tek hassas terazide tartılıp ortalama ağırlık hesaplanmıştır. Her bir tabletin ortalama ağırlık sapması T.F. 1974'e göre değerlendirilmiştir (46).

d) Sertlik kontrolü

10 tabletin Monsanto sertlik kontrol aleti ile sertlikleri ölçülmüş, bulunan değerlerin ortalamaları alınıp literatürdeki değerlerle karşılaştırılmıştır (46).

e) Kırılabilirlik (Friabilite) kontrolü

Tozlarından kurtarılmış 10 tablet birlikte hassas terazide tartılıp friabilitöre konmuştur. Friabilitörde tabletler dakikada 25 devirle 4 dakika döndürüldükten sonra tozlar ayrılmış ve tabletlerin toplam ağırlığı yeniden ölçülmüştür. Aradaki fark bulunarak yüzde ağırlık kaybı hesaplanmıştır.

f) İn vitro çözünme (dissolüsyon) hızı kontrolü

Hazırlanan tabletlerde in vitro koşullarda etken maddenin salınımı incelenmiştir. İn vitro çözünme hızı deneylerinde, USP XXII'de tanımlanan döner sepet ve palet yöntemleri kullanılmıştır.

i) İn vitro çözünme (dissolüsyon) hızı deneyleri

İn vitro çözünme deneyleri, 2.1.7.1. (a)'da anlatılan döner sepet yöntemi ile yapılmıştır.

Dissolüsyon cihazının içindeki iki silindirik kap içine 700'er ml. dissolüsyon vasatı konulmuştur. Vasat 37 ± 0.5 C⁰ sıcaklığa gelince silindirik kaplardan birinin ortasına, dipten 2.5 cm. yükseklikte, içinde tablet bulunan döner sepet yerleştirilmiş ve 50 rpm hızla çalıştırılmıştır. Silindirik kabın kapağına örneklerin süzülmesinde kullanılan Whatman süzgeç kağıdı takılmış filtreli enjektör yerleştirilmiştir. Belirli zaman aralıklarında dissolüsyon vasatından 5'er ml'lik örnekler alınmış, alınan her örneğin yerine diğer silindirik kaptan 5 ml. taze dissolüsyon vasatı eklenmiştir. Alınan örnekler tüplere, konmuş ve çalışılan dalga boyunda absorbanları ölçülmüştür. Doğru denklemden yararlanılarak çözünen ilaç miktarı hesaplanmış ve buradan da % çözünen ilaç miktarı bulunmuştur. Zamana karşı % salıverilen ilaç miktarına göre dissolüsyon profilleri çizilmiştir.

ii. Dissolüsyon Ortamı ve pH Değerleri

İn vitro çözünme hızı deneylerinde, suni mide ve suni barsak vasatı ve bunların değişik oranlardaki karışımları kullanılarak iki farklı sistemde çalışılmıştır. Suni mide ve barsak vasatı USP XXII'e göre hazırlanmış, tüm tabletlerin çözünme hızları tayin edilmiştir.

I. Birinci sistemde; 6 saat süren deney sırasında ortam iki kez değiştirilmiştir :

0-2 saat : pH = 1.2 (700 ml. SMV)

2-6 saat : pH = 7.5 (700 ml. SBV)

II. İkinci sistemde suni mide vasatı (SMV) ve suni barsak vasatı (SBV) kullanılarak hazırlanan farklı pH'lardaki çözeltiler ve uygulandıkları zaman aşağıda verilmiştir:

- 0-1 saat : pH = 1.2 (700 ml. SMV)
1-2 saat : pH = 2.5 (350 ml SMV + 350 ml SBV)
2- 3.5 saat : pH = 4.5 (253.4 ml SMV + 446.6 ml SBV)
3.5- 5 saat : pH = 6.0 (140 ml SMV + 560 ml SBV)
5-6 saat : pH = 7.0 (43.75 ml SMV + 656.25 ml SBV)
Deneyler 700'er ml'lik dissolüsyon ortamında yapılmıştır.

III. Verilerin Değerlendirilmesi

İn vitro çözünme deneyleri esnasında alınan örneklerin absorbanları ölçülmüştür. Ölçülen absorbanlardan, standart eğrinin eşitliği yardımı ile salınan dekstropoksifen hidroklorür miktarları hesaplanmıştır. Ortalamalar alınarak zamana karşı yüzde salım grafikleri çizilmiştir. Veriler bilgisayar programı uygulanarak, değerlendirilmiştir. Ortalama deney sonuçları 0. derece, 1. derece, Modifiye Hixon-Crowell, RRSBW, Q-Square Root of Time, Higuchi ve Hopfenberg kinetiklerine uygulanmıştır. Determinasyon katsayılarına (r^2), sapmaların karelerinin bağıl toplamına (WSSD) ve Akaike kriterlerine (AIC) göre değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneylerin Bulguları

4.1.1. Dekstropoksifen hidroklorür'ün standartlara uygunluğu

4.1.1.1. İnce tabaka kromatografisi

Bölüm 3.2.1.1. (a)'da anlatılan sistem uygulandığında elde edilen sonuç Şekil 4.1.'de verilmiştir. Dekstropoksifen hidroklorür için Rf değeri bulunmuştur. Bu değer literatürde verilen Rf değerine uygundur (2).

Adsorban : Silikajel GF₂₅₄ + F₂₅₄

Çözücü sistemi : Toluen - Etil asetat - Dietilamin (16:401)

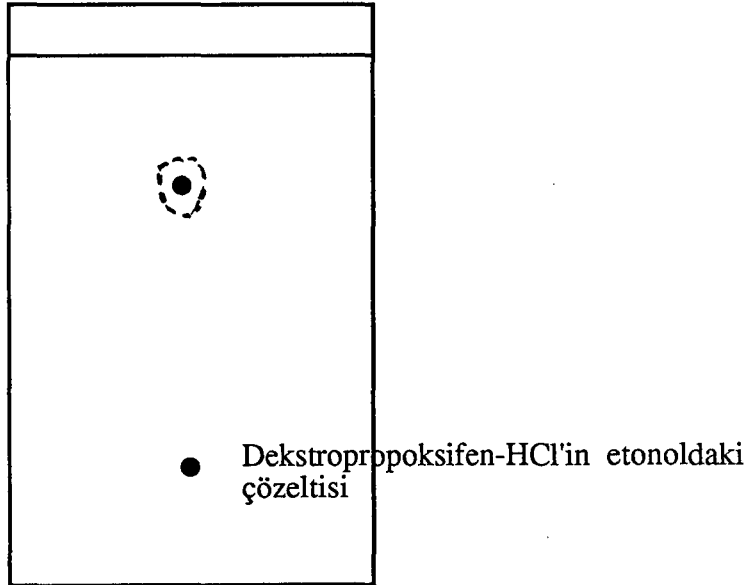
Uygulanan çözelti konsantrasyonu : % 0.1 (a/h), 10 µl

Uygulanan çözelti : Dekstropoksifen Hidroklorür'ün etanoldeki çözeltisi

Sürüklenme süresi : 100 dakika

Lekelerin tespiti : U.V. lambası (365nm.)

Rf değeri : 0.60



Şekil 4-1. Dekstropoksifen hidroklorür'ün İ.T.K. ile tanınması

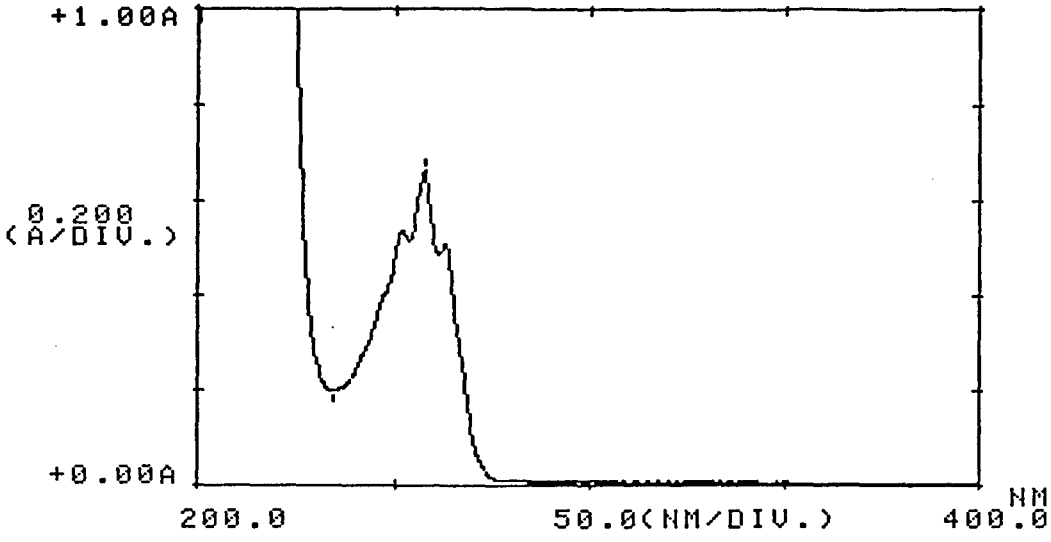
4.1.1.2. U.V. spektrumu

Dekstropoksifen hidroklorür'ün U.V. spektrumu, bölüm 3.2.1.1.(b)'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Bu farklı ortamlardaki λ_{max} 'ları Çizelge 4.1'de, U.V. spektrumları ise Şekil 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7 ve 4-8'de gösterilmiştir.

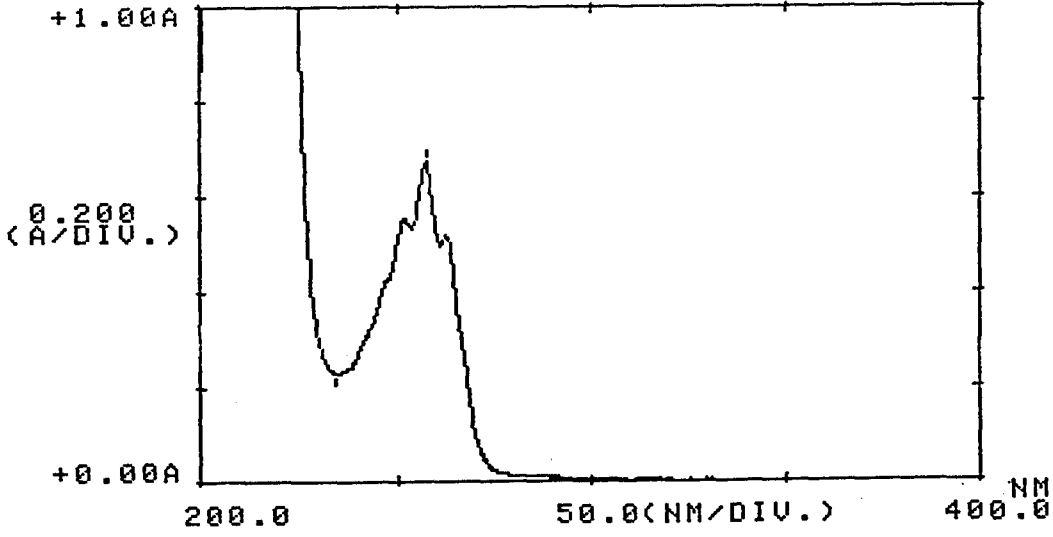
<u>Ortam</u>	<u>λ_{max}</u>
Distile Su	257
pH 1.2	257
pH 2.5	257
pH 4.5	257
pH 6.0	257
pH 7.0	257
pH 7.5	257

Çizelge 4-1 . Dekstropoksifen hidroklorür'ün değişik ortamlardaki λ_{max} değerleri

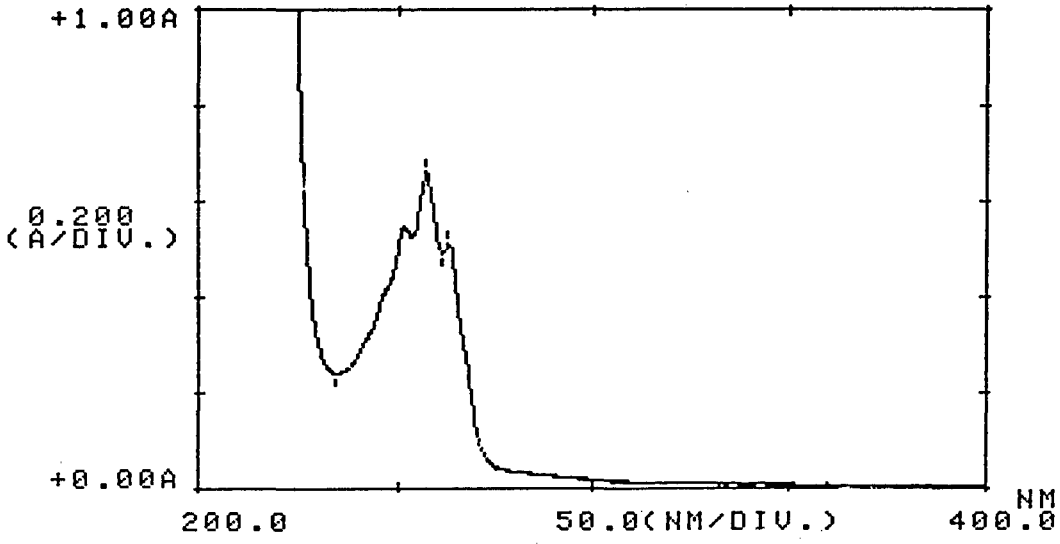
Dekstropoksifen hidroklorür'ün distile su, suni mide vasatı, suni barsak vasatı, pH 2.5, 4.5, 6.0 ve 7.0'de hazırlanan bu çözeltileri oda sıcaklığında, 24 saat bekletildikten sonra U.V spektrumunda tekrar okunmuş ve gerek maksimum dalga boyunda, gerekse diğer piklerde bir değişiklik gözlenmediği tespit edilmiş ve aynı sonuçlara varılmıştır.



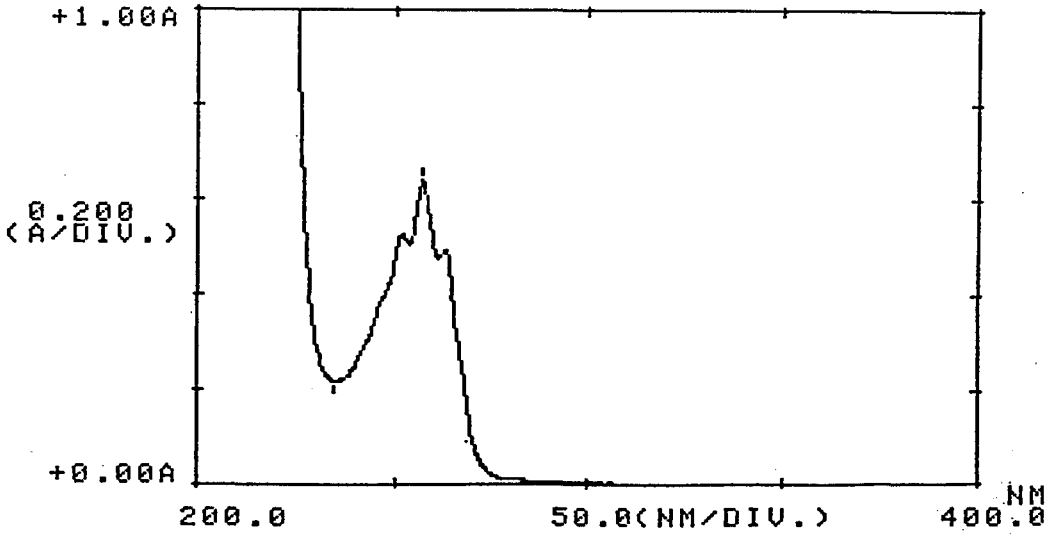
Şekil 4-2. Dekstropoksifen hidroklorür'ün sulu çözeltisinin U.V spektrumu



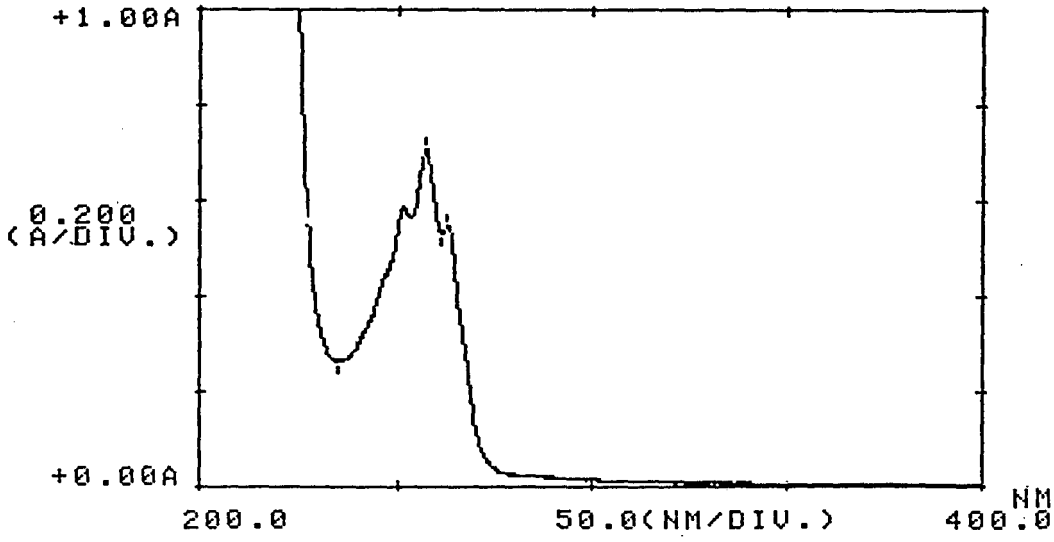
Şekil 4-3. Dekstropoksifen hidroklorür'ün suni mide vasatındaki (pH 1.2) U.V spektrumu



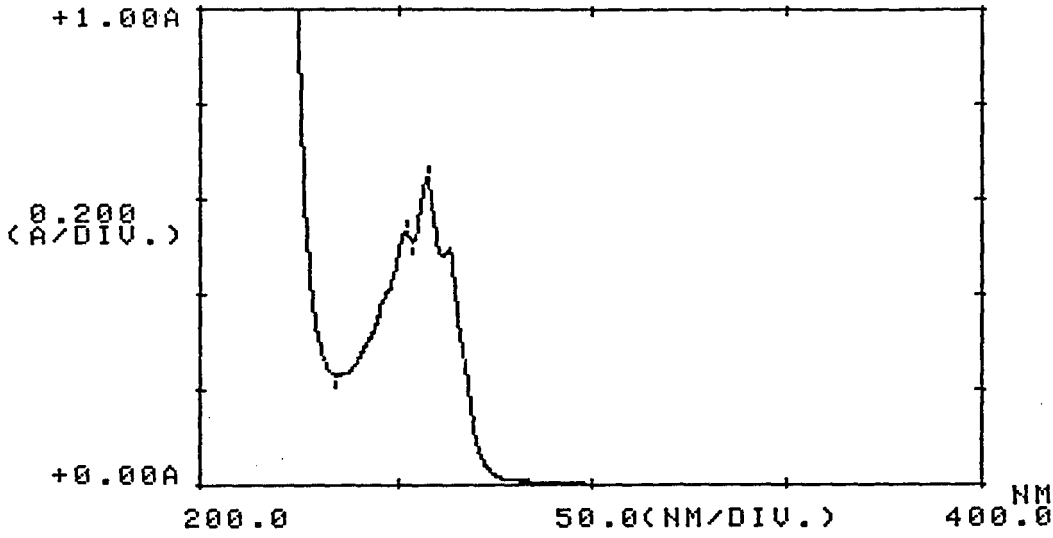
Şekil 4-4. Dekstropropoksifen hidroklorür'ün suni barsak vasatındaki (pH 7.5) U.V spektrumu



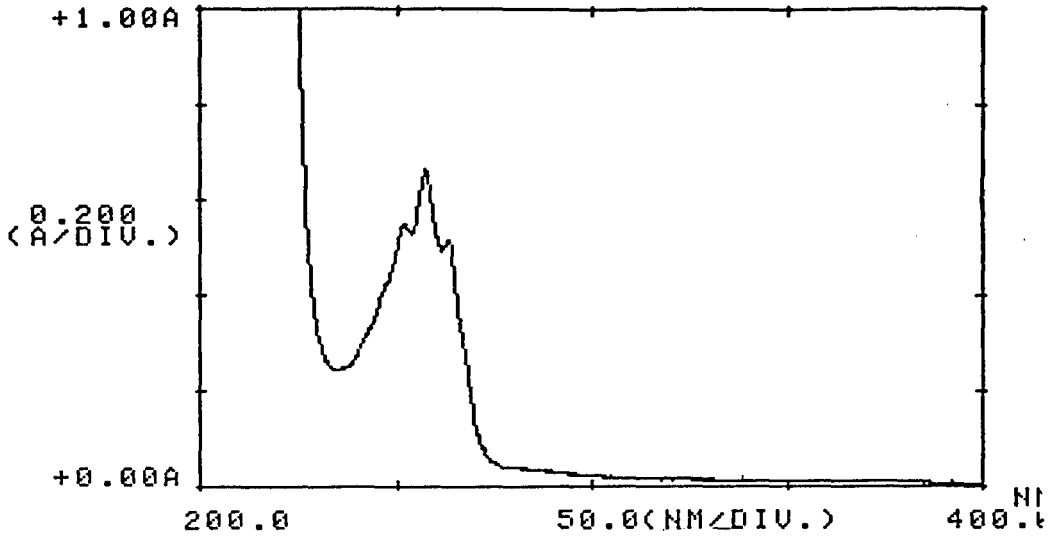
Şekil 4-5. Dekstropropoksifen hidroklorür'ün (pH 2.5) 'daki U.V spektrumu



Şekil 4-6. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 4.5' daki U.V spektrumu



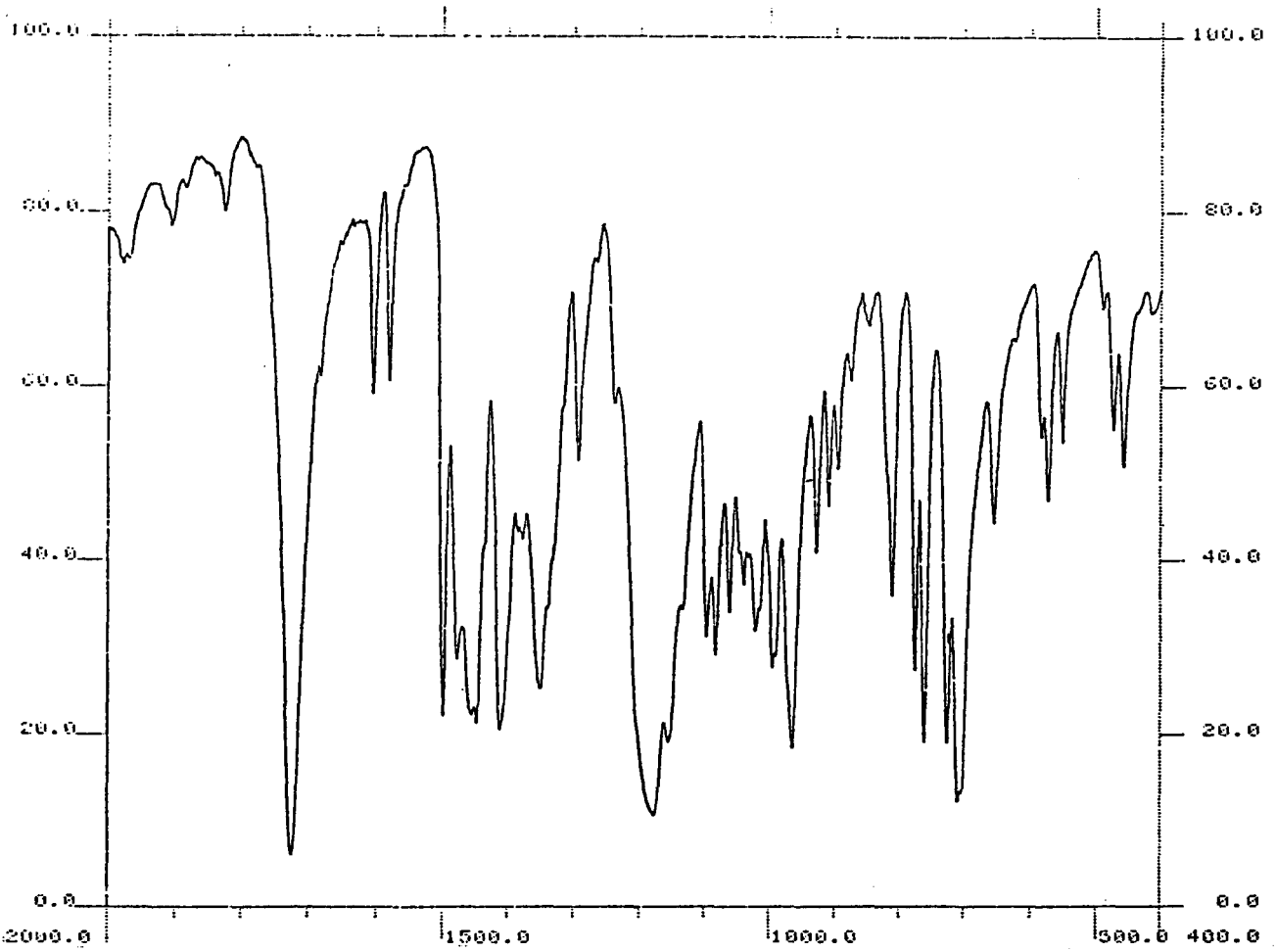
Şekil 4-7. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH 6.0 'daki U.V spektrumu



Şekil 4-8. Dekstropropoksifen hidroklorür'ün pH 7.0'daki U.V spektrumu

4.1.1.3. I.R. spektrumu

Dekstropoksifen hidroklorür'ün potasyum bromür diskle I.R. spektrumu literatürde verilen spektrumdaki karakteristik pikleri göstermiştir (45) (Şekil 4-9)



Şekil. 4.9. Dekstropoksifen hidroklorür'ün potasyum bromür diskle I.R. sektrumu

4.1.1.4. Erime derecesi

Erime derecesi tayin cihazına kılcal tüp ile konan bir miktar dekstropoksifen hidroklorür'ün erime derecesi 165°C olarak bulunmuştur. Bulunan değer literatürde verilen değere uygundur (27).

4.1.1.5. Çözünürlüğün saptanması

Dekstropoksifen hidroklorür'ün distile sudaki, suni mide ve suni barsak vasatındaki, pH 2.5, 4.5, 6.0 ve 7.0'deki çözünürlüğü Çizelge 4-2'de verilmiştir.

4.1.2. Dekstropoksifen hidroklorür'ün farklı pH'larda stabilite çalışmaları

Dekstropoksifen hidroklorür'ün 6 farklı pH'da yapılan stabilite çalışmasının sonuçları Şekil 4-9'da verilmiştir. Rf değerleri 0.60 olarak bulunmuştur.

Absorban : Silikajel GF₂₅₄ + F₂₅₄

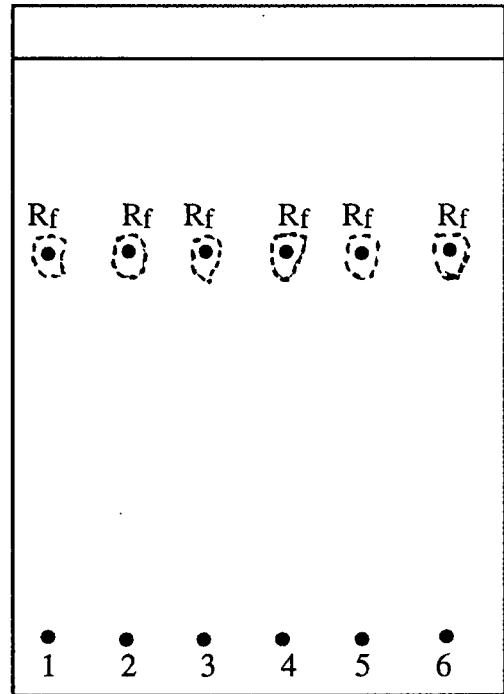
Çözücü Sistemi : Toluen - Etilasetat - Dietilamin (16 : 4 : 1)

Lekelerin saptanması : U.V. lambası (254nm)

Sürüklenme süresi : 100 dak.

Dekstropoksifen hidroklorür çözeltileri:

1. SMV' daki (pH: 1.2) çözeltilisi
2. pH 2.5 'daki çözeltilisi
3. pH 4.5 'daki çözeltilisi
4. pH 6.0 'daki çözeltilisi
5. pH 7.0 'daki çözeltilisi
6. SBV'ndaki (pH 7.5) çözeltilisi



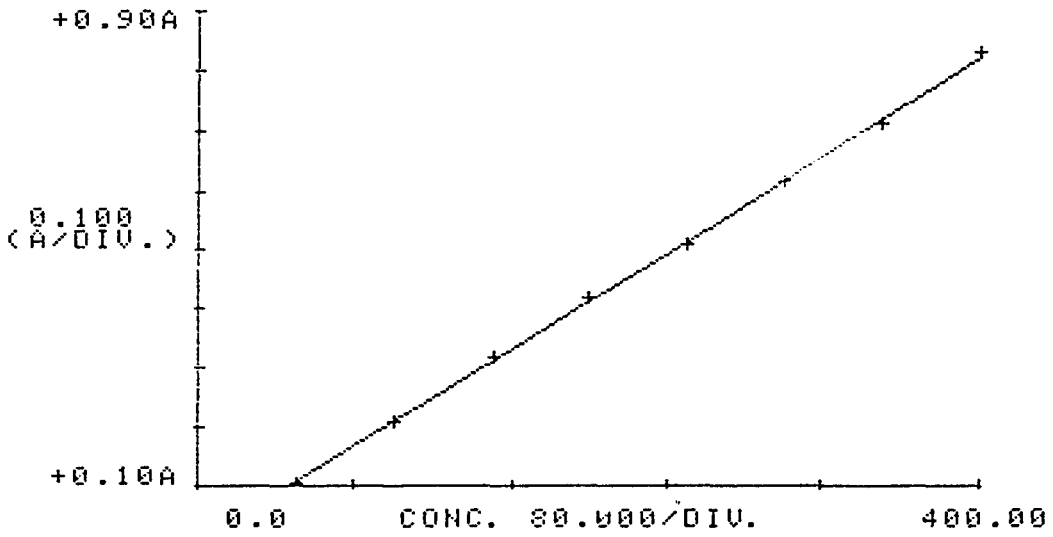
Şekil 4-10.

Dekstropoksifen hidroklorür'ün stabilite bulgularına ait kromatogramı

4.1.3. Dekstropoksifen hidroklorür'ün miktar tayini sonuçları

4.1.3.1. Dekstropoksifen hidroklorür'ün çözücü distile su olduğunda standart eğrisi

Daha önce bölüm 3.2.1.3'de anlatılan çözeltilerin 257 nm'de absorbansları ölçülmüş ve standart eğrisi çizilmiştir. Standart eğri Şekil 4.11'de verilmiştir. Standart eğriye ait istatistiksel sonuçlar çizelge 4-3'de görülmektedir.



Şekil 4.11. Dekstropoksifen hidroklorür'ün distile su içindeki standart eğrisi

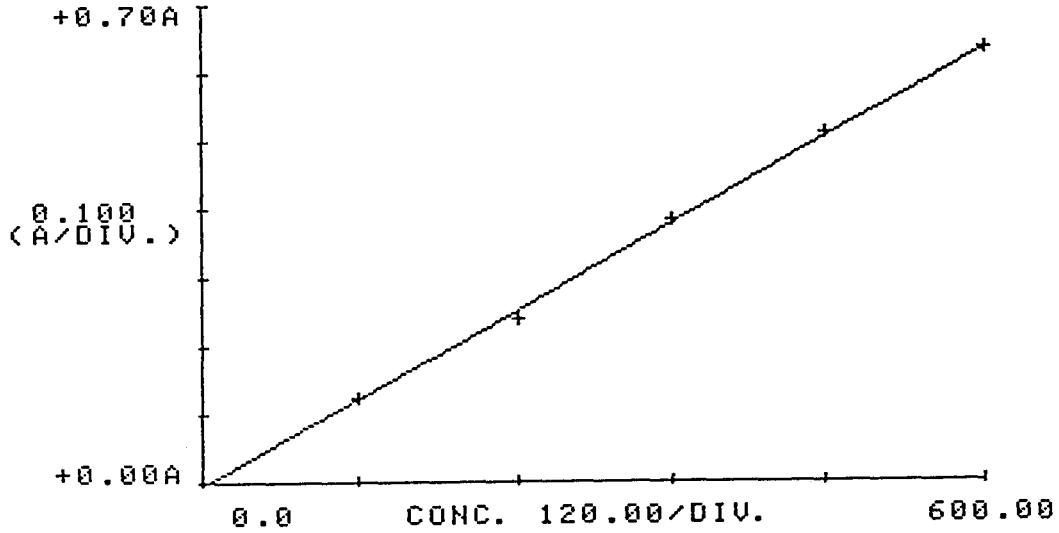
Çizelge 4.3. Dekstropoksifen hidroklorür'ün distile su içindeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler

Eğrinin eşitliği	$y = 1.0229 \times 10^{-3} x + 5.7143 \times 10^{-3}$
Eğim	1.0229×10^{-3}
Kesme değeri	5.7143×10^{-3}
Korelasyon katsayısı	0.9997

4.1.3.2. Dekstropoksifen hidroklorür'ün suni mide vasafındaki (pH 1.2)

standart eğrisi

Bölüm 3.2.1.3.1'de anlatıldığı gibi hazırlanan çözeltilerin 257 nm'de ölçülen absorbanları ile standart eğrileri çizilmiştir. (Şekil 4-12). Standart eğriye ait istatistiksel değerler çizelge 4-4'de verilmiştir.



Şekil 4-12 Dekstropoksifen hidroklorür'ün çözücü suni mide vasatı olduğunda standart eğrisi

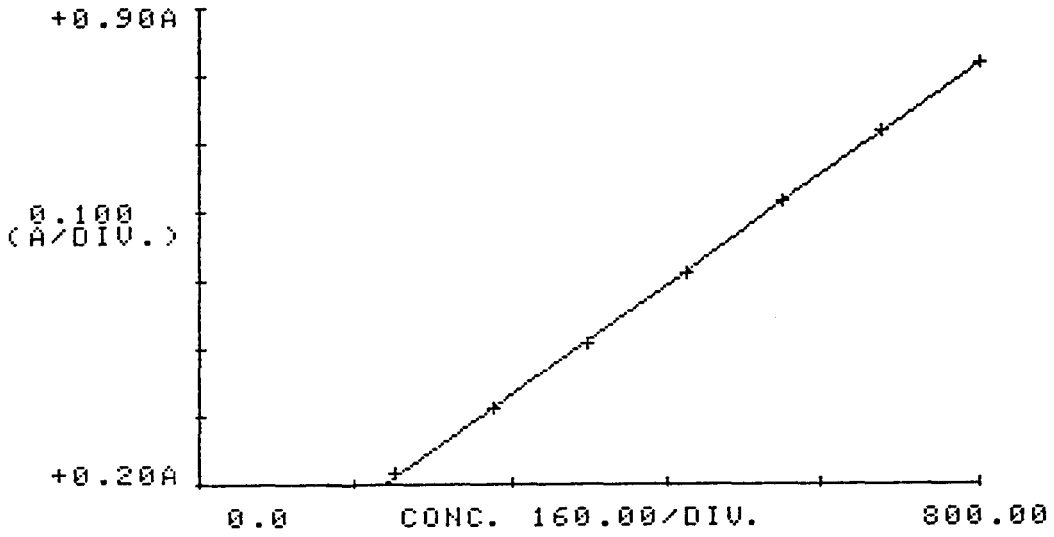
Çizelge 4-4 Dekstropoksifen hidroklorür'ün suni mide vasatı içindeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler

Eğrinin eşitliği	$y = 1.07 \times 10^{-3} x - 4.571 \times 10^{-3}$
Eğim	1.07×10^{-3}
Kesme değeri	-4.571×10^{-3}
Korelasyon katsayısı	0.9997

4.1.3.3. Dekstropoksifen hidroklorür'ün çözücü suni barsak vasatı (pH 7.5) olduğunda standart eğrisi

Bölüm 3.2.1.3.'de anlatıldığı gibi hazırlanan çözeltilerin 257 nm'de absorbansları ölçülmüş ve standart eğrisi çizilmiştir (Şekil 4-13).

Bu standart eğriye ait istatistiksel sonuçlar Çizelge 4-5'de verilmiştir.



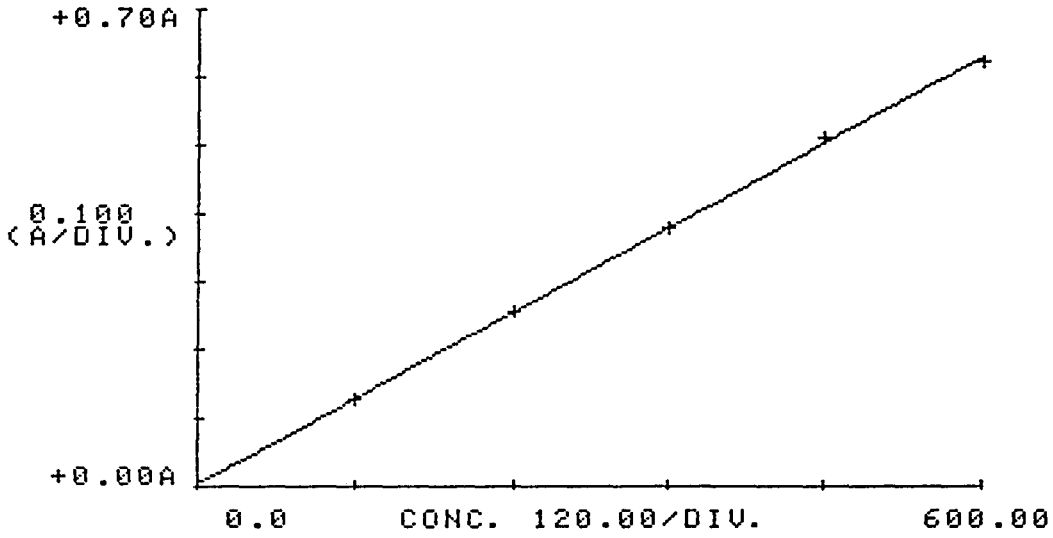
Şekil 4-13 Dekstropoksifen hidroklorür'ün çözücü suni barsak vasatı olduğunda standart eğrisi

Çizelge 4-5 Dekstropoksifen hidroklorür'ün suni barsak vasatındaki standart eğrisine ait istatistiksel değerler

Eğrinin eşitliği	$y=1.012 \times 10^{-3} x + 9.596 \times 10^{-3}$
Eğim	1.012×10^{-3}
Kesme değeri	9.596×10^{-3}
Korelasyon katsayısı	0.9998

4.1.3.4. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH'sı 2.5, 4.5, 6.0 ve 7.0 olan çözeltilerdeki standart eğrisi

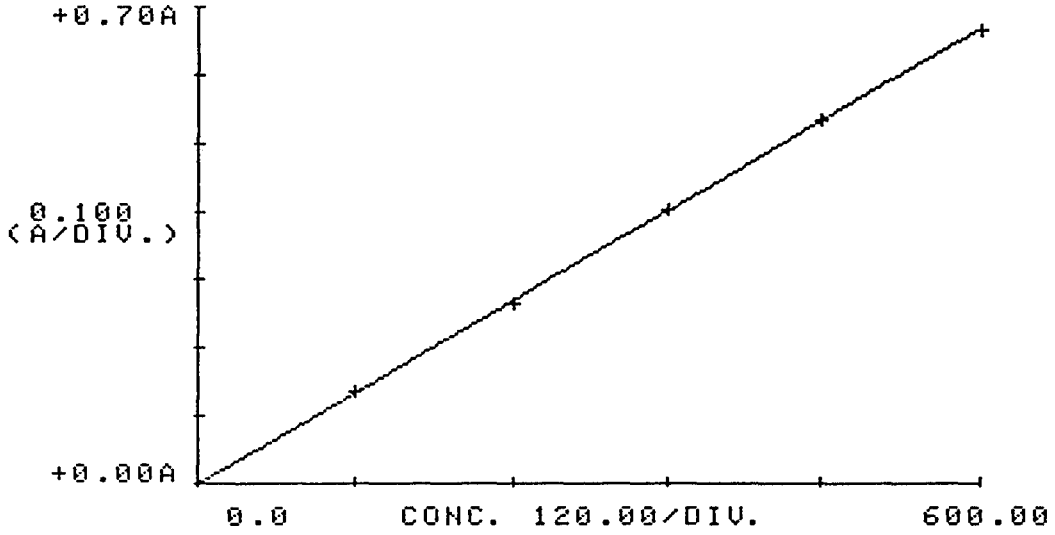
Bölüm 3.2.1.3.'de anlatıldığı gibi her bir pH için ayrı ayrı hazırlanan çözeltilerin 257 nm de ölçülen absorbansları ile standart eğrileri çizilmiştir. Standart eğriler Şekil 4-14, Şekil 4-15, Şekil 4-16 ve Şekil 4-17'de gösterilmiştir. Bu standart eğrilerine ait istatistiksel değerler Çizelge 4-6, Çizelge 4-7, Çizelge 4-8 ve Çizelge 4-9'de verilmiştir.



Şekil 4-14. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH'sı 2.5 olan çözeltilerdeki standart eğrisi

Çizelge 4-6 Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH'sı 2.5 olan çözeltilerdeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler

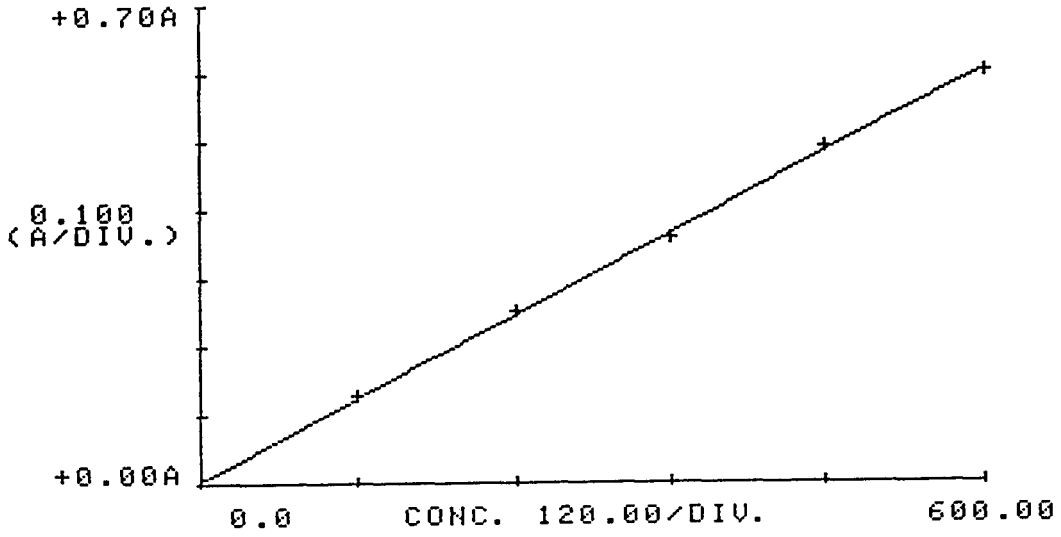
Eğrinin eşitliği	$y=1.0476 \times 10^{-3} x + 3.38 \times 10^{-3}$
Eğim	1.0476×10^{-3}
Kesme değeri	3.38×10^{-3}
Korelasyon katsayısı	0.9998



Şekil 4-15. Dekstropropoksifen hidroklorür'ün pH'sı 4.5 olan çözeltideki standart eğrisi

Çizelge 4-7 Dekstropropoksifen hidroklorür'ün pH'sı 4.5 olan çözeltideki standart eğrisine ait istatistiksel değerler

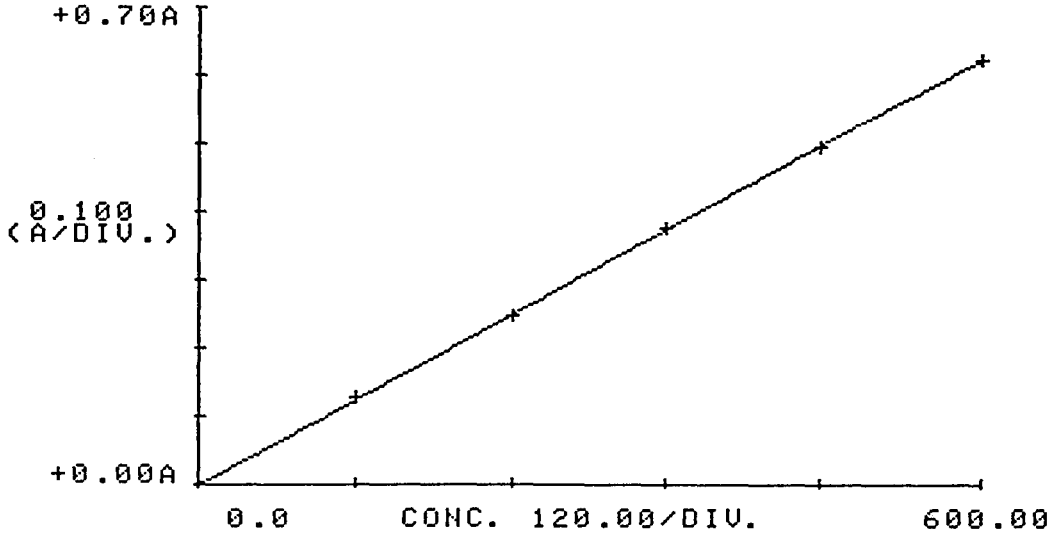
Eğrinin eşitliği	$y=1.116 \times 10^{-3} x + 9.524 \times 10^{-5}$
Eğim	1.116×10^{-3}
Kesme değeri	9.524×10^{-5}
Korelasyon katsayısı	0.9999



Şekil 4-16. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH'sı 6.0 olan çözeltideki standart eğrisi

Çizelge 4-8 Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH'sı 6 olan çözeltideki standart eğrisine ait istatistiksel değerler

Eğrinin eşitliği	$y=1 \times 10^{-3} x + 5.2 \times 10^{-3}$
Eğim	1×10^{-3}
Kesme değeri	5.2×10^{-3}
Korelasyon katsayısı	0.9997



Şekil 4-17. Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH'sı 7.0 olan çözeltideki standart eğrisi

Çizelge 4-9 Dekstropoksifen hidroklorür'ün pH'sı 7.0 olan çözeltideki standart eğrisine ait istatistiksel değerler

Eğrinin eşitliği	$y=1.04 \times 10^{-3} x + 1.57 \times 10^{-3}$
Eğim	1.04×10^{-3}
Kesme değeri	1.57×10^{-3}
Korelasyon katsayısı	0.9999

4.2. Tabletlerde Yapılan Kontrollere Ait Bulgular

4.2.1. Tabletlerde yapılan kalite kontrolleri

4.2.1.1. Tabletlerdeki etken madde miktarı

Hazırlanan tabletlerde etken madde miktarı Bölüm 3.2.2.2. (a) da anlatıldığı, gibi spektropotometrik olarak ölçülmüş ve Çizelge 4-10'da verilmiştir. Bulunan değerler maddenin monografında yazan sınırların içinde olduğu görülmüştür.

4.2.1.2. Yükseklik ve çap kontrolü

Tabletlerin yükseklik ve çap kontrolü Bölüm 3.2.2.2. (b) de anlatıldığı gibi yapılmış ve değerler Çizelge 4-11' de verilmiştir.

4.2.1.3. Ağırlık sapması kontrolü

Ağırlık sapması kontrolü Bölüm 3.2.2.2. (c)de anlatıldığı şekilde yapılmış ve tabletlerin ağırlık sapmaları Çizelge 4-12'de verilmiştir. Hesaplanan değerler T.F. 1974'de verilen değerlere uygundur (35).

4.2.1.4. Sertlik kontrolü

Tabletler üzerinde Bölüm 3.2.2.2. (d) de anlatıldığı gibi yapılan sertlik kontrolüne ait değerler Çizelge 4-13'de verilmiştir.

Elde edilen değerler literatüre uygundur (35).

4.2.1.5. Kırılabilirlik (Friabilite) kontrolü

Bölüm 3.2.2.2. (e)de anlatıldığı gibi kırılabilirlik testi yapılmış ve değerler Çizelge 4-14'de verilmiştir.

4.2.1.6. İn vitro çözünme hızı kontrolü

Tabletler üzerinde in vitro çözünme hızı kontrolü Bölüm 3.2.2.2 (f)de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Beş deney ortalaması olan bu değerler Çizelge 4-15'de verilmiştir.

Dissolüsyon profilleri Şekil 4.18, 19, 20'de verilmiştir. Kinetik sonuçları Çizelge 4.16'da verilmiştir.

Çizelge 3-1 Tablet Formülasyonları

Formülasyon	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13
Dekstropropoksifen	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103
CMC (%ağırlık)	-	-	-	-	-	20	30	-	-	-	-	-	-
HEC (% ağırlık)	10	10	15	20	20	-	-	30	25		-	-	-
Eudragit NE 30D	-	-	-	-	-	-	-	-	q.s	q.s	q.s	-	-
Carbopol 940	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50	75	50	-
Nişasta peltesi (%10)	-	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	-	-	-	-	-	q.s	q.s

Çizelge 4-2. Dekstropoksifen hidroklorür'ün çözünürlüğü

Çözücü	Çözünürlük g /mL
Distik su	0.4538
SMV	0.3132
SBV	0.003246
PH 2.5	0.4959
PH 4.5	0.2143
PH 6.0	0.1056
PH 7.0	0.0772

Çizelge 4-10. Tabletlerdeki etken madde miktarı

	Bir tabletteki etken madde miktarı (mg)
F 1	103,0105
F 2	103,395
F 3	104.0051
F 4	104.0051
F 5	102.6033
F 6	102.6033
F 7	102.1360
F 8	103.0060
F 9	102.1360
F 10	104.0051
F11	103.0042
F12	102.8660
F13	102.1213

Çizelge 4-11. Tabletlerin çap/yükseklik değerleri

	d/h
F 1	4.19
F 2	4.02
F 3	3.9
F 4	3.96
F 5	4.071
F 6	4.17
F 7	4.0
F 8	3.85
F 9	4.5
F 10	4.42
F11	3.86
F12	4.55
F13	3.96

Çizelge 4-12. Tabletlerin ağırlık sapmasına ait değerler

	Ortalama ağırlık ve ortalama yüzde sapma
F 1	142.2 + 1.571
F 2	147.3 + 1.1451
F 3	141 + 3.056
F 4	148.5 + 1.710
F 5	123 + 2.439
F 6	128 + 0.00
F 7	189 + 0.58
F 8	186 + 0.833
F 9	142 + 1.045
F 10	149.3 + 1.143
F11	167.2 + 0.345
F12	163 + 0.9838
F13	125 + 0.84

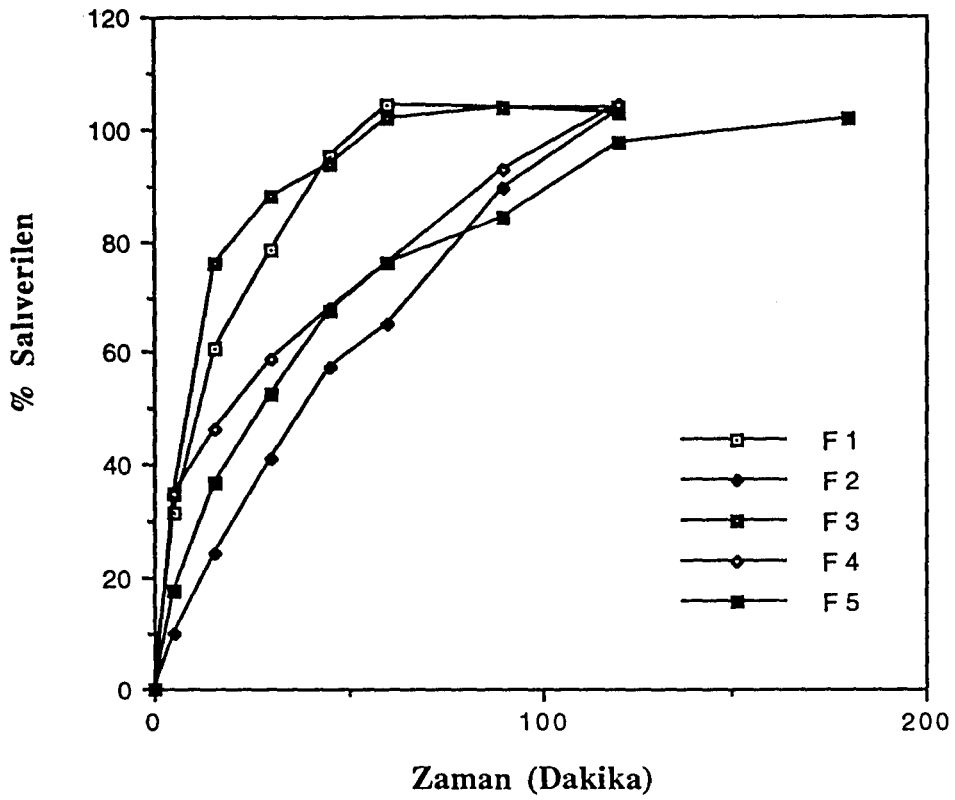
Çizelge 4-13. Tabletlerin ortalama sertlik değerleri

	Ortalama sertlik (kg /cm ²)
F 1	1.5
F 2	1.5
F 3	2.5
F 4	2.5
F 5	2.0
F 6	1.5
F 7	3.0
F 8	1.8
F 9	1.8
F 10	2.5
F11	2.5
F12	3.5
F13	1.5

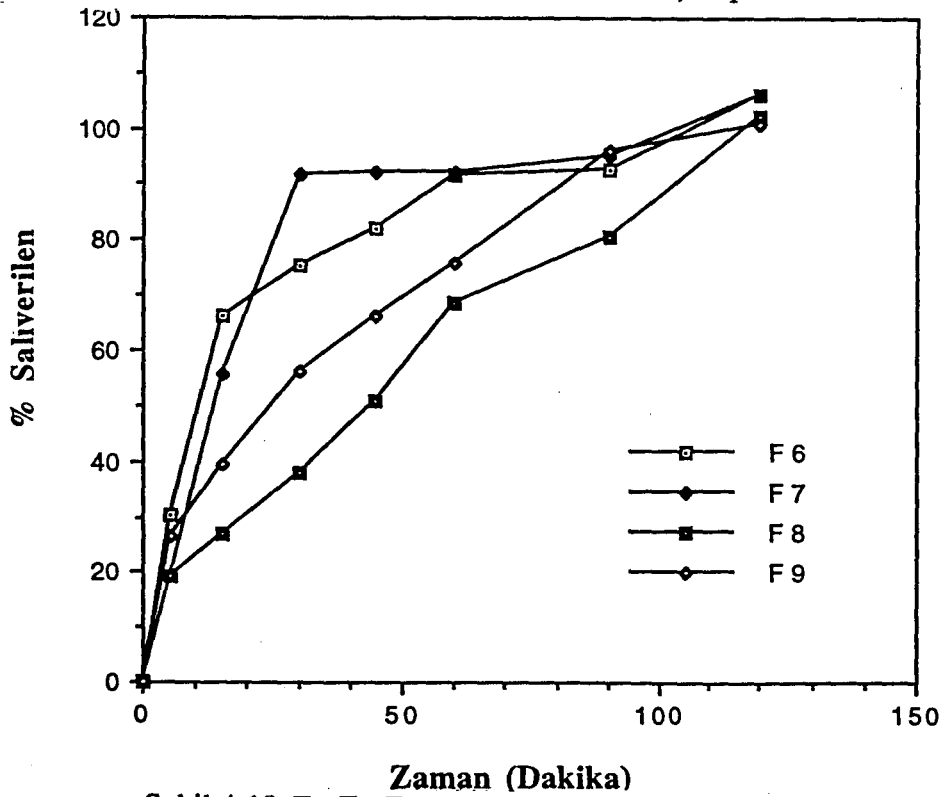
Çizelge 4-14. Tabletlerin friabilite kontrolüne ait değerler

	Friabilite (%)
F 1	0.56
F 2	0.37
F 3	0.18
F 4	0.6
F 5	0.54
F 6	0.23
F 7	0.87
F 8	0.27
F 9	0.56
F 10	0.48
F11	0.48
F12	0.375
F13	0.25

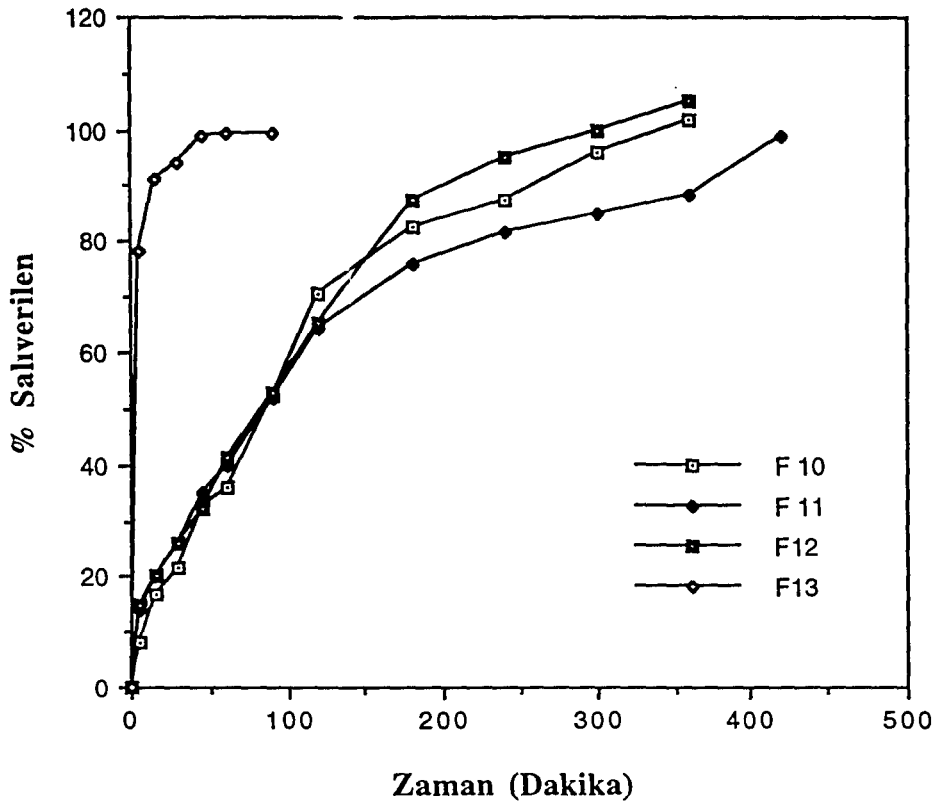
Çizelge 4.15 - Dissolüsyon Sonucu Elde Edilen Bulgular														
Formül Kodu (% salım ± standart hata)														
Zaman (Dak.)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F12'
30	78.213±0.004	40.686±0.48	87.279±0.55	58.029±0.23	50.664±1.92	31.944±0.78	89.780±1.24	37.959±0.77	57.205±1.53	22.512±0.66	27.575±0.69	26.896±0.43	88.065±0.09	27.98104
60	104.796±1.07	64.389±1.28	103.385±0.98	76.267±0.54	75.502±0.80	75.300±1.60	91.438±0.66	67.806±1.35	76.923±0.93	36.430±1.22	40.042±0.53	40.059±0.96	92.980±0.51	39.199±0.48
120	102.128±0.38	103.137±1.54	103.659±1.01	104.992±0.73	96.934±1.05	105.828±1.55	95.023±0.96	102.516±0.47	101.006±0.61	70.588±0.88	66.300±0.74	64.955±0.57	94.045±0.99	68.221±0.60
180	-	-	-	-	101.770±0.46	-	-	-	-	82.854±0.48	75.589±1.05	86.801±1.75	-	86.777±1.74
240	-	-	-	-	-	-	-	-	-	87.837±0.29	81.203±0.82	94.283±1.42	-	95.410±1.19
300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	97.746±1.12	84.971±0.98	99.927±2.46	-	100.516±1.25
360	-	-	-	-	-	-	-	-	-	101.105±0.22	89.626±0.47	105.481±1.14	-	103.426±0.43
420	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.184±1.05	-	-	-



Şekil 4-18. F1, F2, F3, F4 ve F5'in dissolüsyon profilleri



Şekil 4-19. F6, F7, F8 ve F9'un dissolüsyon profilleri



Şekil 4-20. F10, F11, F12 ve F13'ün dissolüsyon profilleri

Çizelge 4-16. Dekstropoksifenhidroklorür matris tabletinin (F11) dissolüsyon kinetik sonuçları

Hixson - Crowell (modifiye)	$r^2 = 0.9722$ $A = 0.6230$ $B = 1.0520 \cdot 10^{-3}$ $AIC = -48.4372$ $WSSD = 7.0734 \cdot 10^{-2}$
1. Derece	$r^2 = 0.8561$ $Kr' = 0.4899 \text{ saat}^{-1}$ $AIC = -38.9211$ $WSSD = 0.1858$
0. Derece	$r^2 = 0.8940$ $Kr^0 = 11.9817 \text{ mg/saat}$ $AIC = -4.1630$ $WSSD = 0.4946$
RRSBW	$r^2 = 0.9442$ $T_{\%63.2} = 113.0778 \text{ dakika}$ $B = 0.7300$ $AIC = -42.9337$ $WSSD = 9.0706 \cdot 10^{-2}$
Q - Square Root of Time	$r^2 = 0.9768$ $K = 16.0961$ $AIC = -41.3866$ $WSSD = 0.1508$
Higuchi Heterojen Palet	$r^2 = 0.9482$ $Slope = 1.8279 \cdot 10^{-3}$
Hopfenberg Küresel	$r^2 = 0.9540$ $k' = 1.5162 \cdot 10^{-3}$ $AIC = -18.1006$ $WSSD = 0.3323$
Hopfenberg Silindirik	$r^2 = 0.9596$ $k'' = 1.7793 \cdot 10^{-3}$ $AIC = -11.1615$ $WSSD = 0.5758$
Hopfenberg Slob	$r^2 = 0.8940$ $k''' = 1.9387 \cdot 10^{-3}$ $AIC = 1.3713$ $WSSD = 1.5546$

5. GENEL SONUÇ VE TARTIŞMALAR

5.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneyle

Dekstropropoksifen HCl'in tanınması için yapılan deney sonuçları (İTK, UV ve IR spektrumu ve erime derecesi), kullanılan etken madde farmakope ve literatür verilerine uygundur.

5.2. Miktar Tayinleri

Dekstropropoksifen HCl tabletlerin miktar tayininde UV spektrofotometrik yöntem en uygun bulunmuştur.

Çalışmalar farklı ortamlarda (pH 1.2, 2.5, 4.5, 6.0, 7.0 ve 7.5'da) yapıldığı için, her ortamda etken maddenin λ_{max} 'i bulunmuştur. Daha sonra her ortamda ayrı ayrı stok çözeltiler hazırlanmış bu stoklardan seriler halinde seyreltik çözeltiler hazırlanmış ve bunlardan hareketle standart eğrileri çizilmiş, korelasyon katsayıları ve doğru denklemleri hesaplanmıştır. Bu verilerden yararlanarak miktar tayinleri yapılmıştır.

5.3. Tabletlerin Hazırlanması ve Tabletler Üzerinde Yapılan Deneyle

Tabletlerin hazırlanmasında polimer olarak CMC, HEC, Eudragit NE 30 D ve Carbopol 940 değişik oranlarda kullanılmıştır. Tabletler direkt basım ve yaş granülasyon tekniği ile hazırlanmıştır. Böylece hem polimer cinsinin, hem de konsantrasyonun ilacın serbestleşmesine etkisi araştırılmıştır. Kullanılan polimerlerin miktar tayini deneylerine herhangi bir etkisinin olup olmadığını, absorbans şiddetini ve yerini değiştirip değiştirmediğini kontrol ederek araştırdık. Polimerler 257 nm' de hiç bir absorbans vermemektedir.

Hazırlanan tabletlerde sertlik, friabilite, ağırlık sapması, yükseklik-çap kontrolleri, etken madde miktar tayini ve in vitro dissolüsyon hızı kontrolleri yapılmıştır. Tablet spesifi kasyonları farmakope sınırları içindedir.

Polimersiz tablet 2-3 saat içinde %100'e yakın bir etken maddeyi salıvermiştir. Oysa polimer konsantrasyonuna ve cinsine bağlı olarak diğer tabletlerde ilaç salımı polimersiz tablete göre daha geç olmaktadır. Bu dissolüsyon profillerinden de açıkça görülmektedir. Dissolüsyon sonuçlarına göre en uygun formülasyon F11 bulunmuştur. F11'in dissolüsyon sonuçları bilgisayar programına uygulanmış ve dissolüsyon kinetiği bulunmuştur. Determinasyon katsayılarına, akaike kriterlerine ve WSSP'ye göre en iyi

3 kinetik olarak Modifiye Hixson - Crowell, RRSBW ve Q - Square Root of Time kinetikleri bulunmuştur.

F11'de Eudragit NE 30 D ve Carbopol 940 karışım olarak kullanılmıştır. Sonuçta polimer cinsinin ve yüzdesinin ilacın salıverilmesinde etken faktör olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Gürsoy, A., Dortunç, B., Pişkin, E., ve Peppas, N.A.: **Kontrollü İlaç Serbestleş-tiren Sistemler**. Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, (1989)
2. Pharmaceutical Codex: 11. Th Edition, p. 938, .(1979)
3. Pharmaceutical Codex: 12. Th Edition, pp. 208-218, (1994)
4. Kaynar, N., Ağabeyoğlu, I.: "Modern Terapötik Sistemler", **FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi**, **6**: ss. 107-113, (1931)
5. Güven, K. C.: **Eczacılık Teknolojisi I**, ss. 57-58, (1987)
6. Özcan, G., Gültekin, S.E.: "Periodental Hastalıkların Yavaş Salım Yapan Sistemlerle Tedavisi", **FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi**, **18**: ss. 129-135, (1993)
7. Demirdere, A.: "Galenikten Eczacılık Teknolojisine Yeni Farmasötik Formlar", **FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi**, **12**: ss.167-250, (1987)
8. Fessi, H., Harty, J.P., Puisieux, F.and Carstenrn, J.T.: "Square Root of Time Dependence of Matrix Formulation With Low Drug Content", **Journal of Pharmaceutical Sciences**, **74**: pp. 749-752, (1982)
9. Lippold, B.C., Lippold B.H. and Sgoll, G.B.: " Control of Drug Liberation From Microcapsules. Part I. Legal Modification for Drug Transport Through Additive-Containing Lipophilic Membranes", **Pharm. Ind.**, **42**: pp.745-752, (1980)
10. Kırılmaz, L., Kantarcı, G., Güneri, T.: "Propanthelin Bromürün Sürekli Etkili Dozaj Şeklinin Hazırlanması ve İn Vitro İncelenmesi", **Acta Pharmaceutica Turcica**, **XXXV**: ss.67-72, (1993)
11. Chafi, N., Montheard, J.P. and Vergnaud, J.M.: "Dosage Form With Drug Attached To Polymer (Polyanhydride) Dispersed in a Eudragid Matrix: Preparation and release of Drug in Gastric Liquid", **International Journal of Pharmaceutics** **45**: pp.229-236, (1988)
12. Chafi, N., Montheard, J.P. and Vergnaud, J.M.: "Release of 2-Aminothiazole From Polimer Carriers", **International Journal of Pharmaceutics**, **67**:pp.265-274, (1991)
13. Ağabeyoğlu, İ., Özdemir, N.K.: "Etilenmaleikasit Anhidriti Kullanılarak Sürekli Etkili İnert Matriks Tabletlerinin Hazırlanması", **Uluslararası III. Farmasötik Teknoloji Sempozyumu Poster Tebliğ Özetleri**, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, (1986)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

14. Eldem, T., Çapan, Y.: "Formulation Studies On Sustained Release Nitrofurantoin Tablets", **Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi**, 4: ss. 9-18, (1984)
15. Judith, P. Kitchell and Donald L. Wise: "Poly (Lactic/ Glycolicacid) Biodegradable Drug-Polymer Matrix Systems", **Methods In Enzymology**, 112: pp. 436-448, (1985)
16. Malamataris, S. and Ganderton, D.: "Sustained Release From Matrix System Comprising Hydrophilic (Gel-Forming) Parts", **International Journal of Pharmaceutics**, 70: pp. 69-75, (1991)
17. Bidah, D. and Vergnaud, J.M.: "New Oral Dozage Form With Two Polymer Gelucire and Simukagel", **International Journal of Pharmaceutics**, 72: pp.35-41, (1991)
18. Shenouda, L.S., Adams, K.A. and Zoglio, M.A.: "A Controlled Release Delivery System Using Two Hydrophilic Polymers", **International Journal of Pharmaceutics**, 61: pp. 127-134, (1990)
19. Heller, J., Roskos, K. V., Ng, S.Y., Fritzingler, B.K. and Wuthrich, P.: "Controlled Drug Release From Biodegradable Ointment-like Poly (Ortho Esters)", **Abstract Book (Second European Symposium on Controlled Drug Delevery)**, p.71, (1992)
20. Urtti, A., Juslin, M. and Miinalainen, O.: "Pilocarpine Release From Hydroxypropyl Cellulose- Polyvinylpyrrolidone Matrices", **International Journal of Pharmaceutics**, 25: pp. 165-178, (1985)
21. Baveja, S.K., Ranga Rao, K.V. and Padmalatha Devi, K.: "Sustained Release tablet Formulation of Diethylcarbomozine. Part III", **International Journal of Pharmaceutics**, 27: pp. 157-162, (1985)
22. Ford, J. L., Rubinstein, M.H. and Hogan, J. E. : "Propanolol hydrochloride and Aminophylline Release From Matrix Tablets Containing Hydroxypropylmethylcellulose", **International Journal of Pharmaceutics**, 24: pp.339-350, (1985)
23. Herman, J.and Remon, J.P.: "Modified Starches as Hydrophilic Matrices For Controlled Oral Delivery, III. Evaluation of Sustained- Release Theophylline Formulations Based On Thermal Modified Starch Matrices In Dogs", **International Journal of Pharmaceutics**, 63: pp.201-205, (1990)
24. Herman, J.and Remon, J.P. and De Vilder, J.: "Modified Starches as Hydrophilic Matrices For Controlled Oral Delivery, I. Production and characterisation of Thermally Modified Starches", **International Journal of Pharmaceutics**, 56: pp. 51-63, (1989)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

25. Herman, J. and Remon, J.P. : "Modified Starches as Hydrophilic Matrices For Controlled Oral Delivery, II. In Vitro Drug Release Evaluation of Thermally Modified Starches", **International Journal of Pharmaceutics**, 56: pp. 65-70, (1989)
26. **British Pharmacopoeia I**: p. 144, (1980)
27. **British Pharmacopoeia I**: p. 182, (1988)
28. **British Pharmacopoeia II**: p. A-143, (1988)
29. **Martindale- The Extra Pharmacopoeia**. 27 Th. Edition, pp. 956-957, (1979)
30. **Martindale- The Extra Pharmacopoeia**. 29 Th. Edition, p. 1300, (1989)
31. **Martindale- The Extra Pharmacopoeia**. 30 Th. Edition, p. 1071, (1993)
32. **Aquas Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Drugs and Pharmaceutical Sciences**, 36: pp. 64-74, (1989)
33. **United States Pharmacopoeia XX**: p. 675, (1980)
34. **United States Pharmacopoeia XX**: p. 959, (1980)
35. **United States Pharmacopoeia XXII**: p.1167, (1990)
36. **United States Pharmacopoeia XXII**: p. 1578, (1990)
37. Gibaldi, M.: **Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik** (Çev. G. Ayanoğlu). İstanbul, ss. 30-31, (1981)
38. Hanson, W.A., **Handbook of Dissolution Testing**, Aster Publishing Corporation Eugene, Oregon, pp. 28-45, (1990)
39. Kaynar- Özdemir, N.A. and Ağabeyoğlu, İ.T.: "Studies On Sustained Release VI. Lipid Matrix Tablets Prepared By Employing Hydrogenated Castor Oil", **S. T.P. PHARMA 4 (8)**: pp. 656-662, (1988)
40. Çapan, Y.: "Sürekli Salım Sağlayan Tabletlerin Özellikleri ve Değerlendirilmesi", **FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi**, 18: ss.27-39, (1993)
41. Havuççuoğlu, E.: "Salbütamol Sülfat'ın Uzatılmış Etkili Tablet Formülasyonu", **Yükseklisans Tezi**, İstanbul, (1994)
42. Yie W. Chien: **Novel Drug Delivery Systems**, Marcel Dekker, New York, (1982)
43. Clarke, E.G.C.: "Microchemical Identification of Some Modern Analgesics", **Bull. On Narc.**, 11, pp.27-44, (1959)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

44. Çalış, S., Şumnu, M., Hıncal, A.A.: "Propoksifen", **FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi**, **16**: ss. 175-184, (1991)
45. Infra-Red Reference Spectra, **British Pharmacopoeia**. 1980, Alden Press, Oxford, (1980)
46. **Türk Farmakopesi**. İstanbul, ss. 177-178, (1974)
47. Brodie, B.B., Udenfriend, S. and Dill, W. J.: "The Estimation of Basic Organic Compounds In Biological Material", **J. Biolog. Chem.**, **168**, pp.335-339, (1947)
48. Thompson, E., Villaudy, J., Plutchak, B. and Gubta, R.C.: "Spectrophotometric Determination Of d-Propoxyphene (Darvon ®) In Liver Tissue", **J. Foren, Sci.**, **15**, pp.605-609, (1970)
49. Wallace, J.E., Biggs, J.D. and Dahl, E.V. : "A Rapid and Specific Spectrophotometric Method For Determining Propoxyphene", **J. Foren, Sci.**, **10**, pp. 179-191, (1965)
50. Wallace, J.E., Ladd, S.L. and Blum K.: "Determination of Propoxyphene In Biological Materials By Ultraviolet Spectrophotometry and Gas Chromatography", **J. Foren, Sci.**, **17**, pp. 164-173, (1972)
51. Amundson, M.E., Johnson, M.L. and Mathey, J.A.: "Urinary Excretion of d-Propoxyphene hydrochloride In Man", **J. Pharm. Sci.**, **54**, pp. 684-686, (1965)
52. Wolen, R. L. and Gruber C.M. Jr.: "Determination of Propoxyphene In Human Plasma By Gas Chromatography", **Anal. Chem.**, **40**, pp. 1243-1245, (1968)
53. Verebely, K. and Inturrisse, C.E.: "The Simultaneous Determination of Propoxyphene and Norpropoxyphene In Human Biofluids Using Gas-Liquid Chromatography", **J. Chromatog.**, **75**, pp. 195-205, (1973)
54. Sparacino, C.M., Pellizzari, E.D., Cook, C.E. and Wall, M. W. : "A Re-examination of The Gas Chromatographic Determination Of d-Propoxyphene", **J. Chromatog.**, **77**, pp. 413-418, (1973)
55. Angelo, H.R and Christensen, J.M.: "Gas Chromatographic Method For The Determination of Dextropropoxyphene and Nordextropropoxyphene In Human Plasma, Serum and Urine", **J. Chromotog.**, **140**, pp.280-283, (1977)
56. Cleeman, M.: "Gas Chromatographic Determination of Propoxyphene and Norpropoxyphene In Plasma", **J. Chromotog.**, **132**, pp. 287-294, (1977).
57. Wolen, R.L., Ziege, E.A. Gruber C.M.Jr.: "Determination of Propoxyphene and Norpropoxyphene By Chemical Ionization Mass Fragmentography", **Clin. Pharmacol. Ther.**, **17**, pp. 15-20, (1975)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

58. Sullivan, H.R., Wood P.G. and McMahon, R.E. : "Simultaneous Estimation of Propoxyphene-d0 and Propoxyphene-d2 Levels By Quantitative Mass Fragmentography", **Biomed. Mass Spectrom.**, **3**, pp. 212-216, (1976)
59. Gilpin, R.K., Korpi, J.A. and Janichi, C.A.: "High-Pressure Liquid Chromatographic Determination of Propoxyphene hydrochloride In Tablets and Capsules", **J.Chromatog**, **107**, pp. 115-123, (1975)
60. Valentour, J.C., Morforde J.R. and Sunshine, I. : "Fluorometric Determination of Propoxyphene", **Clin. Chem.**, **20**, pp. 275-277, (1974)
61. American Hospital Formulary Service, "Drug Information 84", Ed. **American Society of Hospital Pharmacists**, pp. 649-650, (1984)
62. "Propoxyphene", **J.Amer. Pharm. Assoc.**, **16**, pp. 97-100, (1976)
63. Nightingale, C.H., Goldberg, R. and Mandaro, R. : "Stability Of Aspirin In Propoxyphene Compound Dosage Forms", **N. Engl. J.Med.**, **294**, pp. 398-399, (1976)
64. Slywka, G.W.A., Melikian, A.P., Whyatt, P.L. and Meyer M.C.: "Propoxyphene Bioavailability An Evaluation of Ten Products", **J.Clin. Pharmacol.**, **15**, pp. 598-604, (1975)
65. Hashim, H. and Li Wan Po, A.: "Improving The Release Characteristics of Water Soluble Drugs From Hydrophilic Sustained Release Matrices By In Situ Gas Generation", **International Journal of Pharmaceutics**, **35**: pp. 201-209, (1987)
66. Verebely, K. and Inturrisse, C.E.: "Disposition of Propoxyphene and Norpropoxyphene In Man After A Single Oral Dose", **Clin Pharmacol. Ther.**, **15**, pp. 302-309, (1974)
67. Wagner, J.G. Welling, P.G. and Roth , S.B.: "Plasma Concentrations of Propoxyphene In Man", **Int. Z. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.**, **5**, pp. 371-380, (1972)
68. Ferrier, D. and Gibaldi, M.: "Influence of First -Pass Effect On The Systemic Availability Of Propoxyphene", **J.Clin Pharmacol.**, **12**, pp. 449-452, (1972)
69. Miller, R.R. and Greenblatt, D.J.: "Drug Therapy Reviews", **Am. J. Hosp. Pharm.**, **34**, pp. 413-423, (1977)
70. Mc. Mahon, R.E., Ridolfo, A.S. and Culp H.W.: "The Fate of Radiocarbon-Labeled Propoxyphene In Rat, Dog and Human", **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, **19**, pp. 427-444, (1971)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

71. Lee, H.M., Scott, E.G. and Pohland, A.: "Studies On The Metabolic Degradation of Propoxyphene", **J. Pharmacol. Expe. Ther.**, **125**, pp. 14-18, (1959)
72. Mc. Mahon, R.E., Sullivan, H. R. and Due, S.L.: "The Metabolite Pattern of d-Propoxyphene In Man : The Use Of Heavy Isotopes In Drug Disposition Studies", **Life Sci.** **12**, pp. 463-473, (1973)
73. G. Ayanoğlu, E. Barlas, F. Bulut-Öner, T. Eldem, H. Gürkan, S.Ö. Başaran, M. Şumnu, N. Ünlü, İ. Üstel, S. Yalabık- Kaş: **İlaç Etilişmeleri**. ss. 49-50 ve 365, (1984)
74. Goodman, L.S. and Gilman, A.: **The Pharmacological Bases of Theurapeutics**, **5. Baskı**. Macmillan Publ.Co. Inc., New York, pp. 270-271, (1975)
75. Miller, R.R., Feingold, A.and Paxinos, J.: "Propoxyphene hydrochloride A Critical Review", **J. Am. Med. Assoc.**, **213**, pp. 996-1006, (1970)
76. Jick, H., Slone, D. and Shapiro, S.: "A New Method For Assessing The Clinical Effects of Oral Analgesic Drugs", **Clin. Pharmacol. Ther.**, **12**, pp. 456-463, (1971)
77. Elson, A.and Domino, E.F.: "Dextropropoxyphene Addiction, Observations of Case", **J. Am. Med. Assoc**, **183**, pp. 482-485, (1963)
78. Wolfe, R.C., Reidenberg, M. and Vispo, R.H.: "Propoxyphene Addiction and With Drawal Syndrome", **Ann. Intern. Med.**, **70**, pp. 773-776, (1969)
79. Long, J.W.: "Propoxyphene", **The Essential Guide To Prescription Drugs**. Harper & Row Publ. New York, pp. 592-594, (1980)
80. Salem, M.A.S. and Alkayse, H. N.: "High Performance Liquid Chromatographic Analysis and Dissolution of Dextropropoxyphene Napsylate With Other Analgesics In Capsule Formulations", **Drug Development and Industrial Pharmacy**, **16 (7)**, pp. 1185-1201, (1990)
81. Abuirjeie, M.A., Abdel-Hamid, M.E.and İbrahim, El-Sabai A.: "Simultaneous High Performance Liquid Chromatographic Assay of Acetaminophen, Acetylsalicylicacid, Caffeine and d-propoxyphene hydrochloride", **Analytical Letters**, **22 (2)**, pp. 365-375, (1989)
82. Rio, J., Hodnett, N. and Bidanset, J.H.: "The Determination of propoxyphene, Norpropoxyphene and Methadone In Postmortem Blood and Tissues By High-Performance Liquid Chromatography", **Journal of Analytical Toxicology**, **11**, pp. 222-224, (1987)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- 83.** Petterson, K.J. and Nilsson, L. B.: "Determination of Dextropropoxyphene and Norpropoxyphene In Plazma By High-Performance Liquid Chromatography", **Journal of Chromatography**, **581**, pp. 161-164, (1992)
- 84.** Kryger, S. and Helboe, P.: "Determination of Impurities In d-propoxyphene hydrochloride By High- Performance Liquid Chromatography On Dynamically Modified Silica", **Journal of Chromatography**, **539**, pp. 186-192, (1991)
- 85.** Reed, G.D.: "Identification of The Controlled Drugs propoxyphene, Benzoylcegonine and Atropine By Electron Impact Ionization Capillary GC-MS", **Journal of High Resolution Chromatography**, **15**, pp. 46-48, (1992)
- 86.** Flanagan, R.J., Johnston, A., White, A.S.T. and Crome, P.: "Pharmacokinetics of Dextropropoxyphene and Nordextropropoxyphene In Young and Elderly Volunteers After Single and Multiple Dextropropoxyphene Dosage", **Br. J.Clin. Pharmac.**, **28**, pp. 463-469, (1989)
- 87.** Girre, C. Hirschhorn, M. Bertaux, L., Palombo, S., Dellatolas, F., Ngo, R., Moreno, M. and Fournier, P. E.: "Enhancement of propoxyphene Bioavailability By Ethanol", **Eur. J. Clin. Pharmacol**, **41**, pp. 147-152, (1991)
- 88.** Lang-Jensen, T., Thisted, B., Krantz, T., Sorensen, M.B., Jacobsen, E. and Angelo, H.R. : "Cardiovascular Function Measured By Ultrasound Doppler In Healthy Young Men After Ingestion of Dextropropoxyphene Napsylat", **Pharmacology & Toxicology**, **64**, pp. 228-232, (1989)
- 89.** Bal, T.S., Hewitt, R.W., Hiscutt, A.A. and Johnson, B. : "Analysis of Bone Marrow and Deconposet Body Tissue For The Presence of Paracetamol and Dextropropoxyphene", **J. Forensic. Sci. Soc.**, **29** (3), pp. 213-218, (1989)
- 90.** Clarke, E.G.C.: **Insolation and Identification of Drugs**, The Pharm. Press., London, pp. 290-291, (1969).
- 91.** **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, American Pharmaceutical Association, Washington, pp. 41-42, (1986)