

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ORAL KONTROLLÜ SALIM SİSTEMİ OLARAK
HİDROJELLERİN KARAKTERİZASYONU,
ETKİN MADDE YÜKLÜ MATRİSLERİNİN HAZIRLANMASI
VE İN VİTRO SALIM ÇALIŞMALARI**

Leyla BEBA

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nilüfer YÜKSEL**

2007 ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Teknoloji Yüksek Lisans **Programı**

Çerçevesinde yürütülmüş olan çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek

Lisans **Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19 / 01 /2007

Prof. Dr. Tamer BAYKARA

Ankara Üniversitesi

Doç. Dr. Dz. Ecz. Alb. Yalçın ÖZKAN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Prof. Dr. Nurşin GÖNÜL

Ankara Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Ayşegül KARATAŞ

Ankara Üniversitesi

Doç. Dr. Nilüfer YÜKSEL

Ankara Üniversitesi

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca büyük ilgi ve desteğini gördüğüm , engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışmanım, Sayın Hocam Doç. Dr. Nilüfer YÜKSEL' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı, A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda yapabilmem için sağladığı imkan ve yardımlarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Tamer BAYKARA' ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım süresince ilgi ve desteklerini gördüğüm Anabilim Dalımızdaki tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Her konuda yardımlarını gördüğüm ve manevi desteğini hissettiğim, sevgili hocam Dr. Ecz. Özge İNAL'a içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında benden yardım ve ilgilerini esirgemeyen Uzm. Ecz. Zerrin SEZGİN'e, Uzm. Ecz. Evren ALGİN'a ve diğer değerli öğretim üye yardımcılara teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan ve her konuda gösterdikleri büyük manevi desteklerini hissettiğim değerli dostlarım Ecz. Gökçe DEMİR'e, Ecz. Sezer ESİRGİN'e, Ecz. Özlem ÇİFTÇİ'ye çok teşekkür ederim. Dostluk ve sıcak ilgilerini gördüğüm Ecz. Aslıhan Hilal KURDOĞLU'na, Uzm. Ecz. Meral YÜCE'ye, Ecz. Gülin AMASYA'ya, Ecz. Şerife BEKMEZCİ'ye, Ecz. Günseli YÜKSEL'e, Ecz. Berna TÜRKMEN'e ve Ecz. Berrin BAŞARAN'a arkadaşlıkları için teşekkür ederim.

Tez döneminde büyük destek gördüğüm arkadaşlarım Ecz. Anita KARDHİQİ' ye, Ecz. Nergiz ÖZŞAHİN'e, Dr. Nazile MAHMUTKAHYA'ya ve Sumeyye BEKİRİ' ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi tez dönemimde de gösterdikleri fedakarlıklarından ve özverilerinden dolayı haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, verdikleri destek sayesinde bu günlere geldiğim sevgili babam Ecz. Faruk BEBA'ya, annem Uzm.Ecz. Bahra BEBA'ya ve kardeşim Ecz. Nazim BEBA'ya sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
KABUL VE ONAY	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xiii
KISALTMALAR DİZİNİ	xv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER	3
1.1. HİDROJELLER	3
1.1.1. Hidrojellerin Tanımı	3
1.1.2. Hidrojellerin Avantajları	4
1.1.3. Hidrojellerin Sınıflandırılması	5
1.1.4. Hidrojellerin Hazırlanması	6
1.1.5. Hidrojellerin Etkin Madde Salım Sistemi Olarak Kullanımları	13
1.1.5.1. Hidrojellere Etkin Madde Yüklenmesi	13
1.1.5.2. Hidrojellerde İncelenen Parametreler	14
1.1.5.3. Hidrojellerde Şişme Oranı	16
1.1.5.3.1. Hidrojellerin Şişme Özelliğinin Açıklanması	16
1.1.5.3.2. Hidrojellerde Şişme Derecesinin Ölçümü	18
1.1.5.3.3. Şişme Derecesini Etkileyen Faktörler	19
1.1.5.4. Çevresel Faktörlere Duyarlı Hidrojeller	19
1.1.6. Hidrojellerin Uygulama Yolları	23
1.1.7. Hidrojellerin Mekanik Özellikleri	26
1.1.8. Hidrojellerin Sitotoksiteleri ve <i>İn-vivo</i> Toksisiteleri	26
1.1.9. Hidrojellerde Gelişmeler	27
1.1.9.1. Süperabsorban Hidrojeller (SAH)	27

1.1.10.	Çalışmamızda Kullanılan Hidrojeller	29
1.2.	KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİ	30
1.2.1.	Tanım ve Terminoloji	30
1.2.2.	Kontrollü Salım Sistemlerinin Avantajları	32
1.2.3.	Kontrollü Salım Sistemlerinin Dezavantajları	33
1.2.4.	Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması	34
1.2.5.	Hidrojellerin Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılması	36
1.2.6.	Kontrollü Salım Sistemlerinde Çözünme Hızı	37
1.2.7.	Çözünme Hızı Kinetikleri	37
1.3.	İNDOMETAZİN	42
1.3.1.	Kapalı Formülü	42
1.3.2.	Açık Formülü	42
1.3.3.	Kimyasal Okunuşu	42
1.3.4.	Fizikokimyasal Özellikleri	42
1.3.5.	Miktar Tayini Yöntemleri	43
1.3.6.	Tanıma Yöntemleri	43
1.3.7.	Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri	44
1.3.8.	Saklama Koşulları	45
2.	DENEYSEL BÖLÜM	46
2.1.	MATERYALLER	46
2.1.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler	46
2.1.2.	Kullanılan Aletler	46
2.2.	YÖNTEM	48
2.2.1.	Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi	48
2.2.1.1.	Infrared (IR) Spektrofotometrisi	48
2.2.1.2.	Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)	48
2.2.1.3.	X- ışını Toz Difraktometrisi	48
2.2.1.4.	Ultra Viole (UV) Spektrofotometrisi	49
2.2.1.4.1.	UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Etkin Maddenin Kalibrasyon Doğrularının Hazırlanması	49

2.2.1.4.2.	Farklı Ortamlardaki Kalibrasyon Doğrularının İstatistiksel Verileri ve Analitik Validasyonu	49
2.2.1.4.2.1.	Doğruluk ve Geri Elde	50
2.2.1.4.2.2.	Kesinlik	51
2.2.1.4.2.3.	Teşhis ve Tayin Sınırları	51
2.2.2.	Hidrojellerin Şişme Derecelerinin Tayini	51
2.2.2.1.	Şişme Derecesinin Tayini İçin Kullanılan Ortamlar	52
2.2.2.2.	Hidrojellerin Şişme Dereceleri Üzerine pH'nın Etkisinin İncelenmesi	54
2.2.2.3.	Hidrojellerin Şişme Dereceleri Üzerine Sıcaklığın Etkisinin İncelenmesi	55
2.2.2.4.	Hidrojellerin Şişme Dereceleri Üzerine Tuz Konsantrasyonu Etkisinin İncelenmesi	55
2.2.3.	Formülasyonların Hazırlanması	55
2.2.4.	Hazırlanan Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Kontroller	57
2.2.4.1.	Formülasyonlarda Ürün Verimi	57
2.2.4.2.	Formülasyonların İşlem Etkinliği	58
2.2.5.	Etkin Maddenin ve Formülasyonların Çözünme Hızı Testi	59
2.2.6.	Kinetik Hesaplamalar ve Sonuçların Değerlendirilmesi	60
2.2.7.	Seçilen Formülasyon Üzerinde Çalışmalar	60
2.2.7.1.	Partikül Büyüklüğünün Çözünme Hızı Üzerine Etkisi	60
2.2.7.2.	Farklı pH Değerlerinin Çözünme Hızı Üzerine Etkisi	61
2.2.7.3.	Farklı Kurutma Koşullarının Ürün Verimi, İşlem Etkinliği ve Çözünme Hızı Üzerine Etkisi	61
2.2.7.3.1.	Farklı Kurutma Koşulları Uygulanan Etkin Madde Yüklü Hidrojellerin Morfolojik Olarak İncelenmesi	62
2.2.8.	Etkin Madde-Polimer Etkileşiminin İncelenmesi	62
2.2.8.1.	Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)	62
2.2.8.2.	X-ışını Toz Difraktometrisi	63
2.2.9.	Formülasyonların Optimizasyonu	63

3.	BULGULAR	65
3.1.	Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi	65
3.1.1.	Infra red (IR) Spektrofotometrisi	65
3.1.2.	Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)	66
3.1.3.	X-ışını Toz Difraktometrisi	66
3.1.4.	Ultra Viole (UV) Spektrofotometrisi	68
3.1.5.	Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Yöntemi Kullanılarak Kalibrasyon Doğrularının Hazırlanması	69
3.1.6.	Her Bir Ortamdaki Kalibrasyon Doğrularının İstatistiksel Verileri ve Analitik Validasyona ait Bulgular	71
3.1.6.1.	Doğruluk ve Geri Elde	72
3.1.6.2.	Kesinlik	75
3.1.6.3.	Teşhis ve Tayin Sınırları	80
3.2.	Hidrojellerin Şişme Derecelerinin Tayinine ait Bulgular	84
3.3.	Hazırlanan Formülasyonların Üzerinde Yapılan Kontroller	87
3.3.1.	Formülasyonlarda % Ürün Verimine ait Bulgular	87
3.4.	Çözünme Hızı Testine ait Bulgular	90
3.4.1.	Etkin Maddenin Farklı pH Ortamlarında Çözünme Hızı Testine ait Bulgular	90
3.4.2.	Formülasyonların Çözünme Hızı Testine ait Bulgular	90
3.5.	Çözünme Hızı Kinetikleri	94
3.6.	Seçilen Formülasyon Üzerinde Yapılan Çalışmalara ait Bulgular	99
3.6.1.	F11 Formülasyonun Partikül Büyüklüğü Dağılımı ve Çözünme Hızı Üzerine Etkisi	99
3.6.2.	Çözünme Hızında Farklı pH' ların Etkisi	100
3.6.3.	Farklı Kurutma Koşullarının Ürün Verimi, İşlem Etkinliği ve Çözünme Hızı Üzerine Etkisi	101
3.6.3.1.	Farklı Kurutma Koşullarında Kurutulan Formülasyonun Morfolojik Olarak İncelenmesi	102
3.7.	Etkin Madde-Polimer Etkileşiminin İncelenmesi	108
3.7.1.	Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)	108
3.7.2.	X-ışını Toz Difraktometrisi	110
3.8.	Formülasyonların Optimizasyonuna ait Bulgular	111

4.	TARTIŞMA	120
4.1.	Etkin Maddeye ait Bulgular	120
4.2.	Etkin Maddenin Analitik Yöntem Validasyonu	121
4.3.	Hidrojel Formülasyonları	122
4.3.1.	Hidrojellerde Şişme Oranının Değerlendirilmesi	122
4.3.2.	Hidrojel Formülasyonlarının Hazırlanması	124
4.4.	Hazırlanan Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Kontrollerin Değerlendirilmesi	125
4.4.1.	Formülasyonlarda % Ürün Veriminin Değerlendirilmesi	125
4.4.2.	Formülasyonların % İşlem Etkinliğinin Değerlendirilmesi	126
4.4.3.	Çözünme Hızının Değerlendirilmesi	126
4.4.3.1.	Çözünme Deneyi Sonuçlarının Kinetik Değerlendirmesi	128
4.5.	Seçilen Formülasyon Üzerinde Çalışmaların Değerlendirilmesi	128
4.6.	Etkin Madde-Polimer Etkileşiminin Değerlendirilmesi	131
4.7.	Formülasyonların Optimizasyonunun Değerlendirilmesi	132
5.	SONUÇ	138
	ÖZET	141
	SUMMARY	142
	KAYNAKLAR	143
	ÖZGEÇMİŞ	151

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.1.	Hidrojellerin şişme davranışı. 3
Şekil 1.2.	Çapraz bağların şematik gösterilişi. 4
Şekil 1.3.	İyonotropik ve poliyonik fiziksel hidrojellerin sentezi. 7
Şekil 1.4.	Hidrofobik polimerlerin kimyasal modifikasyonu ile oluşan kimyasal veya fiziksel hidrojeller. 8
Şekil 1.5.	Serbest radikal reaksiyonu ile oluşan çaprazlaşmış hidrojeller. 10
Şekil 1.6	Multifonksiyonel ajanların kondensasyonu ile hidrojel oluşması. 10
Şekil 1.7.	Radyasyonla PVA hidrojellerinin sentezi. 12
Şekil 1.8.	Hidrojellerin hazırlanması ve etkin madde yüklenmesi. 14
Şekil 1.9.	Şişme kontrollü sistemlerden etkin madde salımı. 17
Şekil 1.10.	İnce polimer diskin şişme dinamikleri. 17
Şekil 1.11.	Çevresel faktörlere duyarlı hidrojellerin şişmesi. 20
Şekil 1.12.	Polielektrolit hidrojellerin pH-bağımlı iyonizasyonu. 21
Şekil 1.13.	Hidrojellerin uygulama yolları. 24
Şekil 1.14.	SAH ve SPH'lerin üretiminin sentez aşamaları. 27
Şekil 1.15.	Farklı nesil SPH'lerin yapısal, şişebilme ve mekaniksel özellikleri. 28
Şekil 1.16.	Çeşitli dozaj şekillerinin plazma konsantrasyonu - zaman eğrileri. 32
Şekil 1.17.	Kontrollü salım yapan polimerik sistemlerden etkin madde salım mekanizmaları. 36
Şekil 1.18.	Zamanın fonksiyonu olarak, $[F(t)]$, çözünen yığılmalı etkin madde miktarlarından oluşturulan çözünme profillerinin grafiksel yorumu. 38
Şekil 3.1.	İndometazin'in IR spektrumu. 65

Şekil 3.2.	İndometazin'in DSC termogramı.	66
Şekil 3.3A.	Çalışmamızda kullandığımız indometazin'in x-ışını difraksiyon spektrumu.	67
3B.	İndometazin'in literatürde verilen x-ışını difraksiyon spektrumu.	
Şekil 3.4.	İndometazin'in (a) pH 1,2; (b) pH 4,5; (c) pH 6,8; (d) pH 7,2 ortamlarında ve (e) Kloroformda alınan UV spektrumları.	68
Şekil 3.5.	İndometazin'in (a) pH 1,2; (b) pH 4,5; (c) pH 6,8; (d) pH 7,2 ortamlarında ve (e) kloroform içindeki kalibrasyon doğruları.	71
Şekil 3.6.	PAA _c -Na-g-PEO' in farklı pH' larda maksimum % şişme oranları.	85
Şekil 3.7.	PAA _c -Na-g-PEO' in farklı sıcaklıklarda ölçülen maksimum % şişme oranları.	86
Şekil 3.8.	PAA _c -Na-g-PEO' in farklı NaCl konsantrasyonlarında hazırlanan tuz çözeltilerinde ölçülen maksimum % şişme oranları.	87
Şekil 3.9.	Formülasyonlar üzerinde yapılan kontrollere ait grafiksel bulgular.	89
Şekil 3.10.	Etkin maddenin farklı pH' lardaki çözünme hızı profilleri.	90
Şekil 3.11.	F1-F9 formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri.	91
Şekil 3.12.	F10-F18 formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri.	92
Şekil 3.13.	F19-F27 formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri.	93
Şekil 3.14.	F11 formülasyonunun çap-sıklık dağılımları.	99
Şekil 3.15.	Partikül büyüklüğünün çözünme hızında etkisi.	100
Şekil 3.16.	Farklı pH' larda F11 formülasyonunun çözünme hızı profillerinin karşılaştırılması.	100
Şekil 3.17.	Geciktirilmiş salım için hazırlanan ortamda F11 formülasyonunun çözünme hızı profili.	101
Şekil 3.18.	Farklı kurutma koşullarının çözünme hızı üzerine etkisi.	102
Şekil 3.19.	Oda sıcaklığında 25°C' de kurutulan F11 formülasyonunun Taramalı Elektron Mikrografları a) x 12, b)x 85, c)x 500	103

Şekil 3.20.	Etüvde 50°C’ de kurutulan F11 formülasyonun Taramalı Elektron Mikrografları a) x 12, b)x 85, c)x 500.	105
Şekil 3.21.	Liyofilizasyonla kurutulan F11 formülasyonun Taramalı Elektron Mikrografları a) x 12, b)x 85, c)x 250, d)x 500.	106
Şekil 3.22.	F11 formülasyonunun DSC termogramı.	110
Şekil 3.23.	Etkin madde–polimer (1:3) fiziksel karışımının DSC termogramı.	110
Şekil 3.24.	PAA _c -Na-g-PEO polimerinin DSC termogramı.	111
Şekil 3.25.	X-ışını toz difraksiyon spektrumları: a) F11 formülasyonun, b) Fiziksel karışım, c) Etkin madde, d) Polimer (PAA _c -Na-g-PEO).	112
Şekil 3.26.	Ürün verimi üzerine etkin madde ve çözücü düzeylerinin etkisi.	113
Şekil 3.27.	Ürün verimi üzerine etkin madde ve HJ düzeylerinin etkisi.	114
Şekil 3.28.	Ürün verimi üzerine çözücü ve HJ düzeylerinin etkisi.	114
Şekil 3.29.	İşlem etkinliği üzerine etkin madde ve çözücü düzeylerinin etkisi.	115
Şekil 3.30.	İşlem etkinliği üzerine etkin madde ve HJ düzeylerinin etkisi.	115
Şekil 3.31.	İşlem etkinliği üzerine çözücü ve HJ düzeylerinin etkisi.	116
Şekil 3.32.	$Y_{\%85\leq}$ üzerine etkin madde ve çözücü düzeylerinin etkisi.	116
Şekil 3.33.	$Y_{\%85\leq}$ üzerine etkin madde ve HJ düzeylerinin etkisi.	117
Şekil 3.34.	$Y_{\%85\leq}$ üzerine çözücü ve HJ düzeylerinin etkisi.	117
Şekil 3.35.	τ_d üzerine etkin madde ve çözücü düzeylerinin etkisi.	118
Şekil 3.36.	τ_d üzerine etkin madde ve HJ düzeylerinin etkisi.	118
Şekil 3.37.	τ_d üzerine çözücü ve HJ düzeylerinin etkisi.	119
Şekil 4.1.	Deneme formüllerinde gözlenen değerler ile tahmin edilen değerlerin karşılaştırılması	137

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1.1. Hidrojellerin sentezinde kullanılan bazı monomer ve çapraz bağlayıcı örnekleri.	8
Tablo 1.2. Hidrojel matris sentezinde kullanılan hidrofilik polimerler.	11
Tablo 1.3. Hidrojellerde incelenen parametreler.	15
Tablo 2.1. Analitik yöntemlerin validasyon parametreleri	50
Tablo 2.2. Düşük etkin madde düzeyinde hazırlanan formülasyonlar.	56
Tablo 2.3. Orta etkin madde düzeyinde hazırlanan formülasyonlar.	57
Tablo 2.4. Yüksek etkin madde düzeyinde hazırlanan formülasyonlar.	57
Tablo 2.5. Bağımsız değişkenlerin düzeyleri.	63
Tablo 3.1. İndometazinin değişik ortamlar içinde maksimum absorbands verdiği dalga boyları ($\lambda_{\max}$).	69
Tablo 3.2. Farklı pH' ya sahip ortamlarda kalibrasyon doğrularına ait veriler.	69
Tablo 3.3. Kloroformda kalibrasyon doğrusuna ait veriler.	69
Tablo 3.4. İndometazin'in değişik ortamlarda elde edilen kalibrasyon doğrularına ait parametreler.	71
Tablo 3.5. pH 1,2 ortamında doğruluk tespitine ait veriler.	72
Tablo 3.6. pH 4,5 ortamında doğruluk tespitine ait veriler.	73
Tablo 3.7. pH 6,8 ortamında doğruluk tespitine ait veriler.	73
Tablo 3.8. pH 7,2 ortamında doğruluk tespitine ait veriler.	74
Tablo 3.9. Kloroform ortamında doğruluk tespitine ait veriler.	74
Tablo 3.10. pH 1,2 ortamında tekrarlanabilirlik deneyine ait sonuçlar.	75
Tablo 3.11. pH 4,5 ortamında tekrarlanabilirlik deneyine ait sonuçlar.	76
Tablo 3.12. pH 6,8 ortamında tekrarlanabilirlik deneyine ait sonuçlar.	76
Tablo 3.13. pH 7,2 ortamında tekrarlanabilirlik deneyine ait sonuçlar.	77
Tablo 3.14. Kloroform ortamında tekrarlanabilirlik deneyine ait sonuçlar.	77
Tablo 3.15. pH 1,2 ortamında tekrar elde edilebilirlik deneyine ait sonuçlar.	78

Tablo 3.16.	pH 4,5 ortamında tekrar elde edilebilirlik deneyine ait sonuçlar.	78
Tablo 3.17.	pH 6,8 ortamında tekrar elde edilebilirlik deneyine ait sonuçlar.	79
Tablo 3.18.	pH 7,2 ortamında tekrar elde edilebilirlik deneyine ait sonuçlar.	79
Tablo 3.19.	Kloroform ortamında tekrar elde edilebilirlik deneyine ait sonuçlar.	80
Tablo 3.20.	pH 1,2 ortamında teşhis ve tayin alt sınırları tespitine ait veriler.	81
Tablo 3.21.	pH 4,5 ortamında teşhis ve tayin alt sınırları tespitine ait veriler.	82
Tablo 3.22.	pH 6,8 ortamında teşhis ve tayin alt sınırları tespitine ait veriler.	82
Tablo 3.23.	pH 7,2 ortamında teşhis ve tayin alt sınırları tespitine ait veriler.	83
Tablo 3.24.	Kloroform ortamında teşhis ve tayin alt sınırları tespitine ait veriler.	83
Tablo 3.25.	PMMA' nın farklı pH' larda zamana bağlı olarak ölçülen % şişme oranı.	84
Tablo 3.26.	PAA _c -Na-g-PEO' in farklı pH' larda zamana bağlı olarak ölçülen % şişme oranı.	84
Tablo 3.27.	PAA _c -Na-g-PEO' in farklı sıcaklıklarda zamana bağlı olarak ölçülen % şişme oranı	85
Tablo 3.28.	PAA _c -Na-g-PEO' in farklı NaCl konsantrasyonlarında hazırlanan tuz çözeltilerinde zamana bağlı olarak ölçülen % şişme oranları.	86
Tablo 3.29.	Formülasyonların üzerine yapılan kontrollere ait bulgular.	88
Tablo 3.30.	F1- F9 formülasyonlarından etkin madde çıkışının kinetik değerlendirilmesi.	95
Tablo 3.31.	F10-F18 formülasyonlarından etkin madde çıkışının kinetik değerlendirilmesi.	96
Tablo 3.32.	F19-F27 formülasyonlarından etkin madde çıkışının kinetik değerlendirilmesi.	97
Tablo 3.33.	Formülasyonlara ait kinetik parametreler ve determinasyon katsayıları.	98
Tablo 3.34.	Farklı kurutma koşullarında kurutulan F11 formülasyonuna ait veriler.	101
Tablo 3.35.	(3 ³) Üç faktörlü ve üç-düzeyleli faktöryel tasarımın içeriği ve cevapları.	112
Tablo 3.36.	Faktöryel tasarımın katsayılarını içeren tablo.	113
Tablo 4.1.	Saf etkin madde ve F11 formülasyonun çözünme hızı verileri.	130
Tablo 4.2.	Deneme formüllerin düzeyleri.	

KISALTMALAR DİZİNİ

a/h:	ağırlık/ hacim
BSS:	% Bağlı standart sapması
DSC:	Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi
EGDMA:	Etilenglikol dimetakrilat
F:	Regresyondan ayrılış için önemlilik testi
FTIR:	Fourier Transform Infra Red Spektroskopisi
GI:	Gastrointestinal
h/h:	hacim/hacim
HJ:	Hidrojel
IPN:	İnterpenetre ağlar
IR:	IR Spektroskopisi
k :	Higuchi salım hız sabiti (dakika ^{-1/2})
k₁:	1. derece hız sabiti (dakika ⁻¹)
k₄:	Küp-kök salım hız sabiti (dakika ⁻¹)
LOD:	Teşhis sınırı
LOQ:	Tayin sınırı
MA:	Molekül ağırlığı
MPS:	Mononükleer fagositik sistem
MSD:	Standart Sapmaların Ortalaması
NMR:	Nükleer magnetik rezonans
p:	Olasılık değeri
PAAc:	Poliakrilik asit
PAAc-Na-g-PEO:	Poli(akrilik asit), kısmi sodyum tuzu- <i>graft</i> -poli(etilen oksid)
PAAm:	Poliakrilamid
PEG:	Poli(etilen glikol)
PHEMA:	Polihidroksietil metakrilat
PMAA:	Polimetilakrilik asit
PMMA:	Poli(metil metakrilat)
PVA:	Polivinil alkol
PVP:	Polivinil prolidon
r²:	Determinasyon katsayısı
RMS:	Artık kareler ortalaması
SAH:	Süperabsorban hidrojeller
SE:	Standart hata
SEM:	Tarayıcı elektron mikroskopisi
SPH:	Süperporlu hidrojeller
SS:	Standart sapma
T_g:	Camsı geçiş sıcaklığı

UV:	Ultraviyole
$Y_{\%85\leq}$:	Etkin maddenin % 85'ın çözündüğü zaman
β:	Şekil faktörü
$\lambda_{\max}$:	Maksimum absorbansın görüldüğü dalga boyu
τ_d:	Etkin maddenin % 63,2'sinin çözünmesi için gereken süre (dakika)

GİRİŞ ve AMAÇ

Yeni biyolojik etkilere sahip etkin maddelerin sentezi, keşfedilmesi uzun yıllar ilaç ile ilgili araştırmaların odak noktası olmuştur. Bu araştırma alanı önemini korumaya devam etmesine rağmen dikkatler giderek daha fazla bu ilaçların veriliş şekline yönelmiştir. İlacın veriliş şeklini değiştirmek için geliştirilen sistemlerin başında genellikle polimerlerin kullanıldığı kontrollü etkin madde salım sistemleri gelmektedir. Bu sistemler, ilaç dozunun azaltılması, dozlama aralığının uzatılması, yan ve zararlı etkilerin azaltılması, ilaçların etki yerine hedeflendirilmesi gibi beklentilere en iyi yanıt veren sistemlerdir.

Bu çalışma, oral kontrollü salım sistemleri için hidrojellerin incelenmesine yöneliktir. Hidrojeller diğer biyomateryallere kıyasla canlı dokulara büyük ölçüde benzerlik göstermeleri, yüksek oranda su içermeleri, çok yumuşak ve elastik materyal oluşları ve organizmada pH, sıcaklık, metabolitlere cevap vererek salımı gerçekleştirmeleri ve hedeflendirilebilmeleri gibi özellikleri nedeniyle etkin madde taşınmasında etkin ve güvenilir maddeler olarak 21. yüzyılın biyomateryali şeklinde belirtilmektedir. Spesifik uyarılara cevap olarak biyoaktif madde serbestleştirme kabiliyetleri nedeniyle “smart” akıllı polimerler olarak da adlandırılmaktadırlar.

Oral yolla ilaç verilişi yüksek hasta uyuncu, sterilite gereksiniminin düşük olması ve dozaj formu tasarımındaki esneklik nedenleriyle halen en elverişli ve en genel kullanılan yoldur, diğer bir tercih nedeni ise gastrointestinal (GI) kanalın çok geniş bir emilme alanı sağlaması nedeniyle bioyararlanımın iyi olmasıdır. Bununla birlikte GI sistemin yapısı, dijestif enzimleri ve bireysel farklılıklar nedeniyle efektif bir tedavinin yapılması güç olabilmektedir. Katı dozaj formlarının oluşturdukları yan etkilerden mide mukozasını korumak amacıyla kontrollü salım sağlayabilecek lipozomlar, nanopartiküler formlar, kaplanmış dozaj formları ve polimer matris sistemleri geliştirilmektedir. Böylece daha az sıklıkta ve daha düşük miktarda ilaç kullanımı dolayısıyla mide mukozasının tahrişi azaltılmakta veya önlenmektedir.

Model etkin madde olarak seçtiğimiz indometazin, GI sistemde, özellikle mide mukozasında irritasyona neden olan non-steroidal antienflamatuvar (NSAID) bir ilaçtır. Ayrıca indometazin kristallerinin akma kabiliyetinin zayıf, adezyona eğilimli ve çözünürlüğünün az olması üretim aşamalarında dezavantaj oluşturmaktadır.

Çalışmamızda indometazin'in bu yan etkilerini azaltabilecek ve üretim güçlüklerini aşabilecek olan oral yolla kontrollü salım preparatını hazırlamak üzere iki çeşit hidrojel, poli(metil metakrilat) ve poli(akrilik asit), kısmi sodyum tuzu-*graft*-poli(etilen oksit) [süper absorban hidrojel] incelenmiştir. Bu hidrojellerin şişme özellikleri değerlendirilmiş ve sonrasında çalışmaya poli(akrilik asit), kısmi sodyum tuzu-*graft*-poli(etilen oksit) hidrojeli ile devam edilmesine karar verilmiştir. Seçilen hidrojelin kontrollü salım için uygunluğunun, etkin madde yükleme koşullarının ve salım kinetiklerinin incelenmesi; böylece üzerinde yapılan bir çalışmanın bulunmadığı bu hidrojelin karakterizasyonunun yapılması amaçlanmıştır. Hazırlanan formülasyonlarda incelenen parametreler ile elde edilen cevaplar arasındaki ilişkiyi gözlemlemek ve formülasyonların optimizasyonunu sağlamak için faktöriyel tasarım uygulanmıştır. Hazırlanmış olan hidrojel-etkin madde matrislerinde polimer-etkin madde etkileşimi araştırılmıştır.

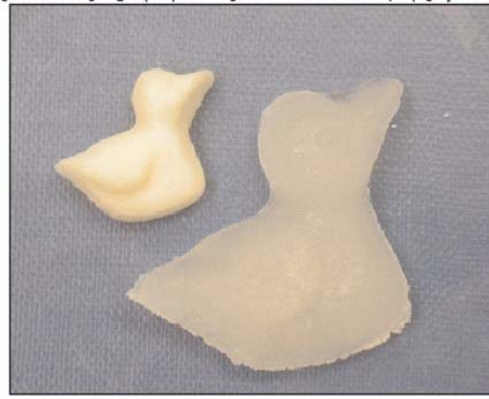
Hidrojellerin bir çok uygun özelliklerine rağmen kaynak araştırmalarında oral kullanımıyla ilgili yeterli çalışma olmadığı gözlenmiş olup ticari ürünlerinin de az olduğu tespit edilmiştir. Hidrojel bazlı sistemler GI kanalda geciktirilmiş salım yapan enterik kaplı tabletlere ve kapsüllere çekici bir alternatif sunmaktadır. Bu araştırmada, özellikle sorunlu etkin maddelerin oral yolla verilmesinde hidrojellerin taşıyıcı olarak kullanılma olasılıklarının incelenmesi temel oluşturmuştur.

1. GENEL BİLGİLER

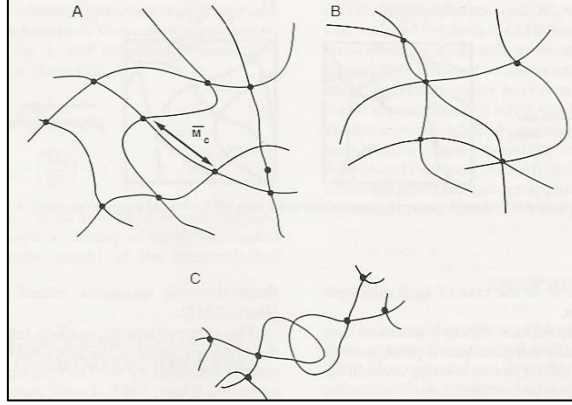
1.1. HİDROJELLER

1.1.1. Hidrojellerin Tanımı

Hidrojeller (HJ) büyük miktarlarda su veya biyolojik sıvıları absorplayabilen (Şekil 1.1.), fiziksel veya kimyasal bağlarla çapraz bağlanmış (Şekil 1.2.) hidrofilik polimer zincirlerinden oluşan üç boyutlu ağlardır. Ağırlıklarının %20'sinin üzerinde çok fazla miktarda sıvı absorplayabilirler ve en önemli özellikleri izotropik bir şişme ile şişme öncesi ve sonrasında orijinal şekillerini koruyabilmeleridir (Hoffman, 2002; Gupta ve ark., 2002). Ana zincirler arasındaki kimyasal ve fiziksel çapraz bağların varlığı nedeniyle çözünmezler, biyolojik olarak parçalanmazlar. Bununla birlikte implant uygulamalarında bu dezavantajı gidermek üzere, çalışmalar biyolojik olarak parçalanabilir HJ'lerin gelişimine yönelmiş ve pek çok madde türetilmiştir. Dolayısıyla HJ'ler kimyasal olarak stabil olabilirler veya degrade olabilirler ve sonuçta dağılıp çözünebilirler.



Şekil 1.1. Hidrojellerin şişme davranışı (Park, 2000).



Şekil 1.2. Çapraz bağların şematik gösterilişi

- A :Tetrafonksiyonel kovalan çapraz bağlar
- $\bar{M}_c$:Çapraz bağların arasındaki ortalama moleküler ağırlık
- B :Multifonksiyonel grubun şematik gösterilişi
- C :Moleküller arası bağlar, kalıcı ya da yarı kalıcı olabilir.

Makroskopik düzeyde HJ'ler katıdır ancak moleküler düzeyden bakacak olursak bir çözelti gibi davranmaktadırlar (Tanaka ve ark., 2004). Yüksek su içeriklerine karşılık çözünmemelerinden dolayı bu materyaller ilaç salım sistemleri, biyosensörler, lensler, kateterler ve yara kaplama materyalleri gibi geniş bir biyomedikal uygulama alanına sahiptir (Hoffman, 2002).

1.1.2. Hidrojellerin Avantajları

HJ'lerin ortaya çıkışı ilk kez poli(2-hidroksietil metakrilat)'ın (PHEMA) kontakt lenslerde kullanımının önerildiği (Wichterle ve Lim) 1960 tarihine dayanmaktadır. Sonrasında HJ'ler çeşitli biyomedikal ve farmasötik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Diğer sentetik polimerlerle karşılaştırıldığında HJ'lerin üstünlüklerini şöyle sıralayabiliriz (Peppas ve ark., 2000; Narasimhan ve Peppas, 1997; Peppas, 2004; Kim ve ark., 1992) :

- Yumuşak, elastik yapıları ve yüksek oranda su içerikleri nedeniyle fiziksel özellikleri açısından diğer biyomateryallerle kıyaslandıklarında canlı dokulara büyük ölçüde benzerlik göstermektedir.
- HJ'lerden etken madde salımı tamamlanıncaya kadar biyolojik aktivite korunmaktadır.
- Protein ve peptid taşıyıcısı olarak kullanıldığında ise degradasyonlarını önleyerek hedefe varmalarını sağlamaktadırlar.
- Farklı büyüklükte moleküllerin yüklenebilmesi ve salıverilebilmesi nedeniyle çeşitli veriliş yolları ile etkin madde salım sistemleri olarak kullanılma olasılığı sağlamaktadırlar.
- Çok düşük arayüzey gerilimleri nedeniyle vücut sıvılarından protein adsorpsiyonu minimumdur ve immünojenik reaksiyonlar oluşturmamaktadırlar.
- “Akıllı polimerler”dir.

Bir materyalin akıllılığı, bir uyarana alma, iletme veya işleme ve buna karşılık yararlı bir etki şeklinde cevap oluşturma kabiliyetini ifade etmektedir. HJ'ler çeşitli çevresel uyaranları algılayabilmekte ve fiziksel veya kimyasal davranışlarında değişiklikler göstererek bu uyaranlara cevap verebilmektedir.

1.1.3. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Birçok kaynakta farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. Peppas HJ'leri;

- Monomer yapısı ve hazırlanma metoduna göre:
Hopolimer HJ'ler (tek bir monomer içeren)
Kopolimer HJ'ler (en az biri hidrofilik iki veya daha fazla monomer içeren)
- İyonik yüküne göre (HJ'lerin içerdiği yan gruba bağlı olarak):
Nötral HJ'ler
İyonik HJ'ler

- Fiziksel yapısına göre:
Amorf HJ'ler
Yarıkristal HJ'ler
Hidrojen bağlı HJ'ler
Süper moleküler yapılar
Hidrokolloit agregatlar

olarak üç farklı şekilde sınıflandırmıştır (2000).

Son yıllarda değişik mekanizmalarla ilaç salımı yapan HJ'ler hazırlanmıştır. Bunlar ilaç salım mekanizmalarına göre ise şu şekilde sınıflandırılmaktadır (Brannon-Peppas ve ark., 2002):

- Difüzyon kontrollü etkin madde salımı yapan HJ'ler
- Şişme kontrollü HJ'ler
- Kimyasal kontrollü HJ'ler
- Çevresel faktörlere duyarlı HJ'ler (Qiu ve Park, 2001).
- Fonksiyonel HJ'ler
- Yıldız HJ'ler

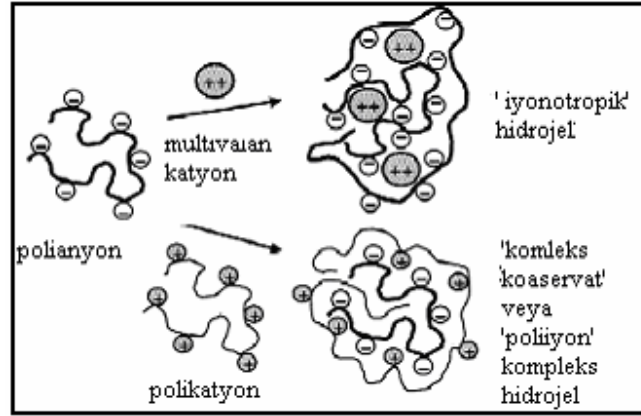
1.1.4. Hidrojellerin Hazırlanması

HJ'ler ağ yapılarına göre iki grup altında tanımlanmakta ve hazırlanmaları da iki şekilde olmaktadır:

1. Fiziksel veya reversibl hidrojeller: HJ'deki zincirler moleküler kıvrılmalar, iyonik bağlar, hidrojen bağları veya hidrofobik bağlar gibi ikincil güçlerle birarada tutulmaktadır.

Şekil 1.3'te fiziksel HJ'lerin sentezi şematik olarak gösterilmektedir. Birinci durumda bir polielektrolit, Mg^{+2} , Ca^{+2} , Zn^{+2} gibi karşıt yüklü bir multivalan iyonla birleştirilirse iyonotropik HJ oluşmaktadır. Örn. Aljinik asit+ Ca^{+2} →Ca-aljinat.

İkinci durumda karşıt yüklü polielektrolitler birbirleri ile karıştırıldığında iyonik bağlar oluşturarak jelleşebilirler. Örn. Aljinik asit + polilizin. Her iki durumda da ortamda karşıt yüklerin oluşu elektrostatik itmeyi önleyerek ağ yapısını korumaktadır.

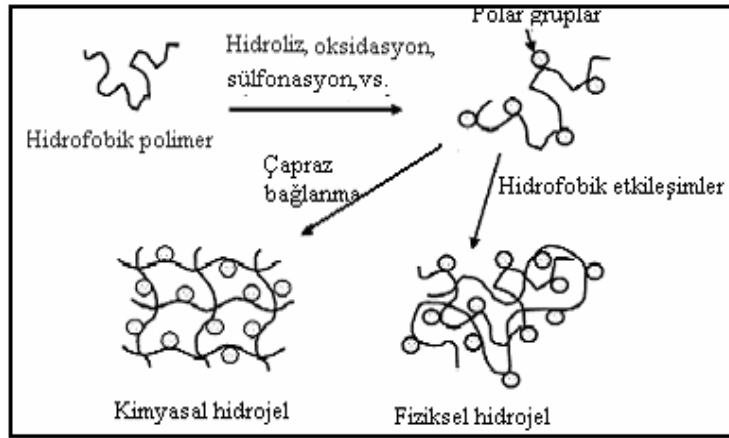


Şekil 1.3. İyonotropik ve poliyonik fiziksel hidrojellerin sentezi (Hoffman, 2002).

Örneğin, fiziksel HJ'lerin sentezinde düşük molekül ağırlıklı kitozan ve poliakrilik asidin, asetik asit ortamında çözünmesinden sonra fiziksel interpenetre ağı (IPN) hidrojel kompleksleri oluşturulmuştur (Torre ve ark., 2003).

Liu ve ark. polisakkarit yapısındaki üç doğal polimeri, agar, jelatin ve κ -karagenan'ı teofilin çözeltisinde çözerek 60, 80 ve 90 °C ısıtmışlar ve fiziksel jelleri cam kalıplara döktükten sonra 25 °C'ye soğutarak disk şeklindeki fiziksel IPN HJ preparatlarını elde etmişlerdir (2005).

Hidrofobik etkileşimlerle oluşan (Şekil 1.4) fiziksel HJ olarak, poli(vinilasetat)'ın hidroliz edilerek asetat gruplarından bazılarının hidroksil gruplarına dönüştürülmesi örnek verilebilir. Böylece hidroksil ve asetat grupları arasındaki etkileşimle bir fiziksel hidrojel yapısı oluşmaktadır. İki ayrı polimer arasında da bu tür etkileşimle fiziksel HJ elde edilebilir. Örn. Poli(akrilik asit)-poli(etilen glikol), poli (akrilik asit)-poli(vinil pirolidon).



Şekil 1.4. Hidrofobik polimerlerin kimyasal modifikasyonu ile oluşan kimyasal veya fiziksel hidrojeller (Hoffman, 2002).

2. **Kimyasal hidrojeller:** Kovalan bağlarla çapraz bağlı zincirlerden oluşmuştur. Dolayısıyla fiziksel ve kimyasal HJ aralarındaki fark, çapraz bağların tipidir. Kovalan çapraz bağlar kırılmadığı müddetçe su veya diğer organik çözücülerde çözünmezler. Yukarıda Şekil 1.4’ te görüldüğü gibi polar grupların katıldığı polimerler çapraz bağlayıcılarla kovalan bağlar oluşturularak kimyasal HJ’lere dönüştürülebilirler. Kimyasal HJ’in sentezinde kullanılan bazı monomerler ve çapraz bağlayıcılara Tablo 1.1’ de örnekler verilmiştir:

Tablo 1.1. Hidrojellerin sentezinde kullanılan bazı monomer ve çapraz bağlayıcı örnekleri (Peppas ve Khare, 1993).

Adı	Yapısı
- Anyonik polimerler : <i>Akrilik asit</i> <i>Itakonik asit</i> <i>Krotonik asit</i>	CH_2CRCOOH $\text{CH}_2\text{C}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$ $\text{CH}_3\text{CHCHCOOH}$
- Katyonik monomerler <i>Vinil piridin</i> <i>Aminometil metakrilat</i>	$\text{CH}_2\text{CHNC}_5\text{H}_5$ $\text{CH}_2\text{C}(\text{R})\text{COO}[\text{CH}_2]_2\text{NR}_1(\text{R}_2)$
-Amfolitik monomerler <i>N-vinil glisin</i>	$\text{C}_2\text{HC}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2\text{COOH}$

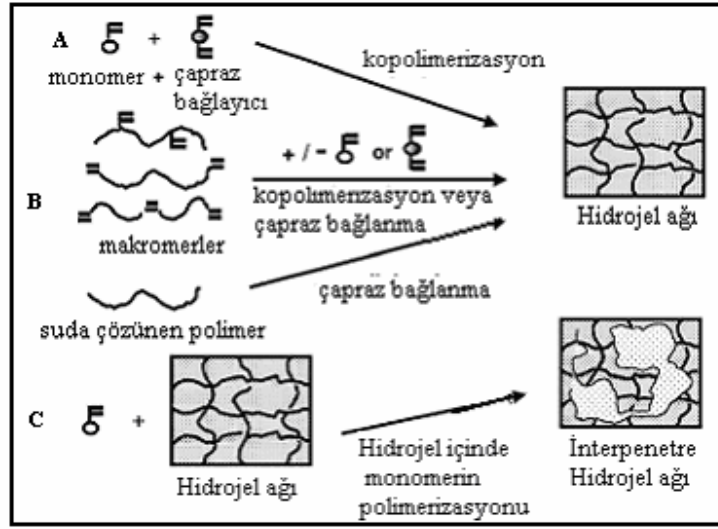
-Nötral monomerler	
<i>2-Hidroksietil metakrilat</i>	$\text{CH}_2\text{CCH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
<i>Vinil asetat</i>	$\text{CH}_3\text{COOCHCH}_2$
<i>Akrilik monomerler</i>	$\text{CH}_2\text{C(R)COOR}_1$
<i>Akrilamid</i>	$\text{CH}_2\text{CHCONH}_2$
Çapraz bağlayıcılar	
<i>N,N'-metilen bisakrilamid</i>	Vinil asetat
<i>Divinil benzene</i>	Bis-epoksit
<i>Akrioloil klorür</i>	Glutaraldehit
<i>Etilenglikol dimetakrilat</i>	Teraftaloil klorür

Kimyasal HJ'lerin oluşturulması için diğer bir yaklaşım bu monomerlerin çapraz bağlayıcı maddelerle kopolimerizasyonudur (Şekil 1.5A). Reaksiyon çifte bağlar nedeniyle bir serbest radikal veya zincir reaksiyonu şeklindedir. Örn. Çapraz bağlı PHEMA bu şekilde senezenmektedir (Hoffman, 2002). Serbest radikal polimerizasyonu monomerlerden HJ'lerin sentezinde en sık kullanılan yöntemdir. Polimerizasyon sıcaklık, iyonlaştırma, radyasyon ve redoks gibi etkenlerle oluşturulan serbest radikaller vasıtasıyla gerçekleştirilmektedir.

İnülin HJ'leri, *N,N*-dimetilformamid çözeltisindeki 4-dimetilaminopiridin katalizörü eşliğinde glisidil metakrilatla, 72 saat süresince oda sıcaklığında reaksiyona sokularak serbest radikal polimerizasyonu ile elde edilmektedir (Vervoort ve ark., 1998).

Çapraz bağlayıcılar (Tablo 1.1) küçük molekül ağırlıklarına sahip maddeler olabildiği gibi albumin, nişasta, dekstran, agar gibi doğal polimerler de olabilir. Bu maddelere çift bağlar şeklinde fonksiyonel gruplar katılarak polimerize olmaları sağlanır. Bu maddelere MAKROMER adı verilir. Makromerler monomerler veya çapraz bağlayıcılar ile reaksiyona girerek kimyasal HJ'leri oluştururlar (Şekil 1.5B). Makromerler üç boyutlu bir ağ oluşturmak üzere birbirleri ile de reaksiyona girebilirler.

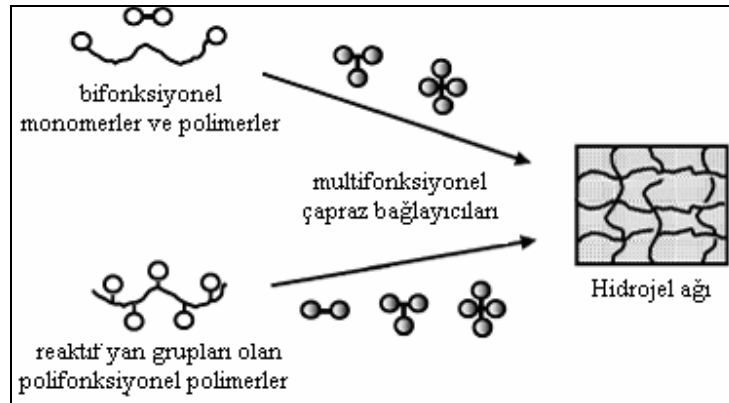
Örneğin Peppas ve arkadaşları, PEG-dimetakrilat ve PEG-monometakrilat makromerlerinin çözelti kopolimerizasyonu sonucunda biyolojik uyumluluğu yüksek, PEG çapraz bağları içeren akrilat HJ'lerini sentezlemişlerdir (1999).



Şekil 1.5. Serbest radikal reaksiyonuyla oluşan çaprazlaşmış HJ' ler (Hoffman, 2002).

Fiziksel olarak hazırlanan IPN HJ'lerden farklı olarak kimyasal IPN HJ bir HJ ağı içinde bir monomerin polimerizasyonu ile oluşturulmaktadır. Örn: Jelatin içinde akrilamid polimerizasyonu (Şekil 1.5C).

Diğer bir yöntemde, bifonksiyonel monomerler ve polimerler beraber karıştırılmakta ve polimerizasyon çok az bir miktar çapraz bağlayıcının ortama ilave edilmesiyle başlatılmaktadır (Şek.1.6).



Şekil 1.6. Multifonksiyonel ajanların kondensasyonu ile hidrojel oluşması (Hoffman, 2002).

Yapısında –OH, –COOH, –SO₃H, –CONH, –NH₂ gibi iki veya daha fazla fonksiyonel grup taşıyan polimerler yine bu şekildeki çapraz bağlayıcılarla kondensasyon reaksiyonları vasıtasıyla kimyasal HJ’leri oluştururlar. Örn. PEG, polivinil alkol (PVA), poliakrilik asit (PAAc), polisakkaritler, kolajen. Tablo 1.2’ de HJ’ lerin sentezinde kullanılan polimerler, doğal polimerler, sentetik polimerler ve ikisinin kombinasyonu şeklinde özetlenmiştir.

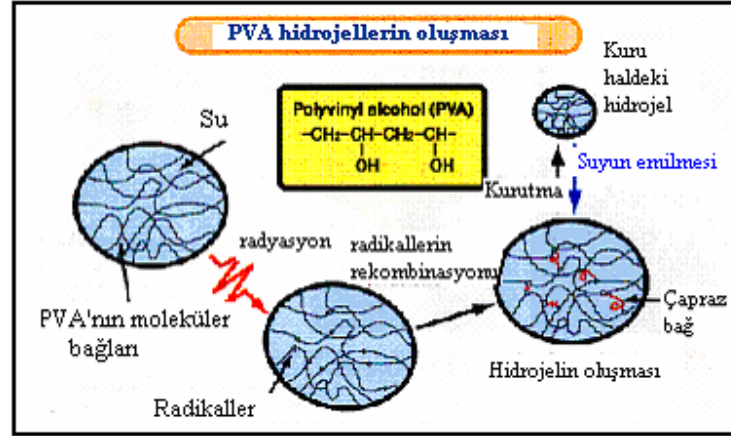
Tablo 1.2. Hidrojel matris sentezinde kullanılan hidrofilik polimerler (Hoffman, 2002)

Hidrojellerin sentezinde kullanılan polimerler	
<i>Doğal polimerler ve türevleri</i>	
Anyonik polimerler:	HA*, alginik asit, pektin, karagen, kondroitin sülfat, dekstran sülfat
Kasyonik polimerler:	Kitozan, polilizin
Amfifilik polimerler:	Kolajen, jelatin, fibrin
Nötral polimerler:	Dekstran, agaroz
<i>Sentetik polimerler</i>	
Poliesterler :	PEG-PLA-PEG, PEG-PLGA-PEG, PEG-PCL-PEG, PLA-PEG- PLA
Diğer polimerler :	PAAm, PVAc/PVA, PNVP, P(MMA-co-HEMA), P(NIPAAm-co-AAc)
<i>Doğal ve sentetik polimerlerin kombinasyonları</i>	
P(PEG-co-peptidler), aljinat-g-(PEO-PPO-PEO), aljinat-akrilat	

* HA: Hiyaluronik asit; PEG: poli(etilen glikol); PLA: polilaktik asit; PLGA: poli(laktik-ko-glikolik asit); PCL: polikaprolakton; PAAm: poliakrilamit; PVAc: poli(vinil asetat); PVA: poli(vinil alkol); PNVP: poli(*N*-vinil prolidon); PMMA: poli(metil metakrilat); HEMA: hidroksietil metakrilat; PNIPAAm: poli(*N*-isopropil akrilamit); AAc: akrilik asit; PEO: poli(etilen oksit); PPO: poli(propilen oksit).

Kimyasal sentez sonucunda oluşan HJ’ lerin yapısında artık olarak kalan, reaksiyona girmemiş monomer, oligomer veya çapraz bağlayıcı maddelerin bulunması toksik etkiye neden olur. Akrilat ve metakrilat monomerlerinin kimyasal yapıları ile toksisiteleri arasındaki ilişki incelenmiş ve HJ’ lerde toksisite sorununa en iyi çözümün, çapraz bağlanmanın gama radyasyonla yapılması olduğu bildirilmiştir (Nedkov ve Tsvetkova 1994; Stringer ve Peppas, 1996; Yoshi, 1997).

Şekil 1.7 görüldüğü üzere suda çözünebilir polimerler çapraz bağlayıcılarla veya UV, γ -ışınları ile radyasyon uygulanarak da HJ'ler oluşturulabilmektedir. Örn. PEG, PVA, PAAc, PAAM. Burada reaksiyon yine bir serbest radikal reaksiyonudur.



Şekil 1.7. Radyasyonla PVA hidrojellerinin sentezi

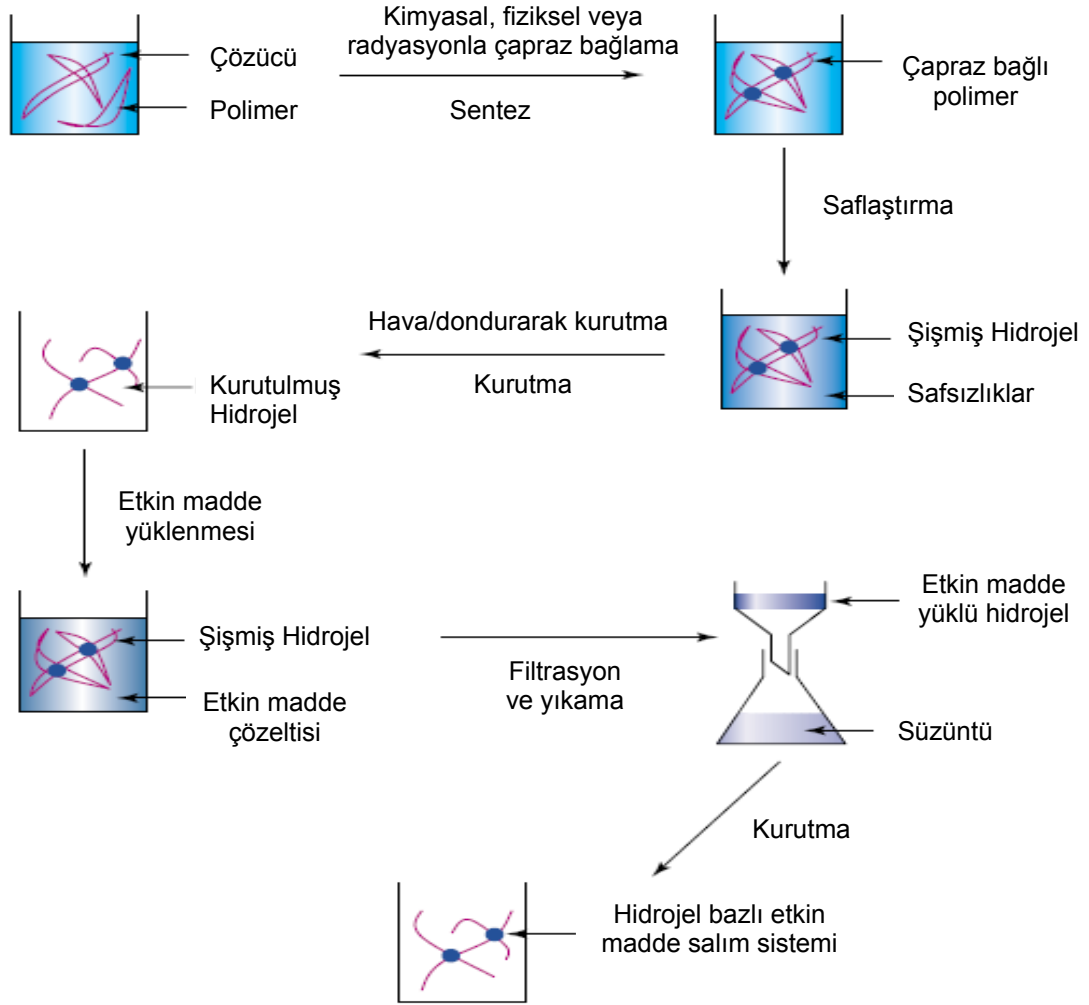
Dolayısıyla son yıllarda γ ışınlarıyla yapılan polimerizasyon en çok tercih edilen yöntemdir ve bu alanda bir çok çalışma yapılmaktadır. Örneğin *N*-vinil prolidon, itakonik asid ve çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) distile suda çözüldükten sonra kalıplara dökülmüş ve 0.16 kGy/saat γ -radyasyonu uygulanmıştır. Bu işlemin sonucunda poli(*N*-vinil 2-pirolidon/ itakonik asid) HJ'leri elde edilmiştir (Şen ve Yakar, 2001). Başka bir çalışmada PEO'te γ -radyasyonu ile radikaller oluşturulduktan sonra bu yapıya akrilik asit aşılantısı (graft-g). Böylece pH'ya duyarlı PEO-g-AAc HJ'leri sentezlenmiştir (Nho ve ark., 2005). Bu konuda diğer örnekler olarak poli (akrilamid/maleik asit) HJ'leri (Şen, 2000) ve sıcaklığa duyarlı vinil eter/ akrilik asit HJ'leri (Gümüşderelioğlu ve ark, 2004) verilebilir.

1.1.5. Hidrojellerin Etkin Madde Salım Sistemleri Olarak Kullanımları

1.1.5.1. Hidrojellere Etkin Madde Yüklmesi

Etkin maddelerin HJ'e yüklmesi genelde iki şekilde olmaktadır. İlkinde HJ monomeri etkin maddeyle, bir sentez başlatıcısıyla ve gereği varsa çapraz bağlayıcıyla karıştırılarak polimerizasyona bırakılır, bunun sonucunda matris içinde etken madde hapsedilmiş olmaktadır. Fakat bu yöntemin en büyük dezavantajları, etkin maddenin fonksiyonel gruplarının polimer sentezinden etkilenebilmesi, polimerizasyonun inhibe edilebilmesi, stabilitesinin bozulabilmesi ve reaksiyona girmeyen monomerlerin in vivo toksisitesidir (Colo ve ark., 2006; Kim ve ark., 1992).

Şekil 1.8' da görüldüğü gibi ikinci yöntemde önceden kimyasal, fiziksel veya radyasyon ile çaprazlanmış HJ polimerleri uygun etkin madde çözeltisinde dengeye ulaşılncaya kadar şişmeye bırakılmaktadır. Etkin madde yüklü HJ' in pürifikasyonu da önemli bir adımdır. HJ' ler yıkandıktan sonra uygun bir şekilde kurutulmaktadır. Burada değinilmesi gereken önemli bir nokta, çözeltisi hazırlanan etkin maddenin hangi ortamda ve ne kadar çözündüğünün önceden bilinmesi ve kullanılan çözücünün HJ'in şişmesine uygun olacak şekilde seçilmesidir (Şen ve Yakar, 2001; Sousa ve ark., 2005).



Şekil 1.8. Hidrojellerin hazırlanması ve etkin madde yüklenmesi (Gupta ve ark., 2002)

1.1.5.2. Hidrojellerde İncelenen Parametreler

Bir HJ'in etkin madde salım sistemi olarak uygunluğu ve belirli bir uygulamadaki performansı büyük ölçüde yapısına bağlıdır. Bir HJ'in yapısını karakterize etmek için en önemli parametreler Tablo 1.3' te verilmiştir.

Tablo 1.3. Hidrojellerde incelenen parametreler (Gupta ve ark., 2002).

Parametreler	Ölçüm teknikleri
Ağın por büyüklüğü	SEM, civa porozimetresi, kauçuk elastikiyet ölçümleri, dengede şişme deneyleri
Çapraz bağlanma ve mekanik direnç	Baskıya direnç, zamanla polimer çözünürlüğünde değişme
Etkin madde dağılımı	FTIR mikroskopi, SEM
Etkin madde difüzyonu	Membran permeabilitesi, kontrollü salım deneyleri, NMR
Şişme derecesi	Zamanla boyut değişikliği, hakim veya kütle olarak şişme derecesi, dengede su içeriği

HJ ağın por büyüklüğü: İki ardışık çapraz bağ arasındaki mesafeyi verir. Bu etkin madde difüzyonu için makromoleküler zincirler arasındaki mevcut boşluğun ölçüsünü vermektedir. Por büyüklüğüne karşılık gelen molekül ağırlığı ise çapraz bağlanma derecesinin ölçüsünü verir.

Çapraz bağlanma ve mekanik direnç: Bir etkin madde salım sistemi özellikle proteinler gibi duyarlı etkin maddeleri içerdiğinde sistemden salıncaya kadar proteini koruyabilmelidir. Bir HJ'in arzu edilen mekanik özelliği çapraz bağlanma derecesi ile ayarlanmaktadır.

Etkin madde dağılımı: Etkin madde - HJ arasında etkileşimler incelenir.

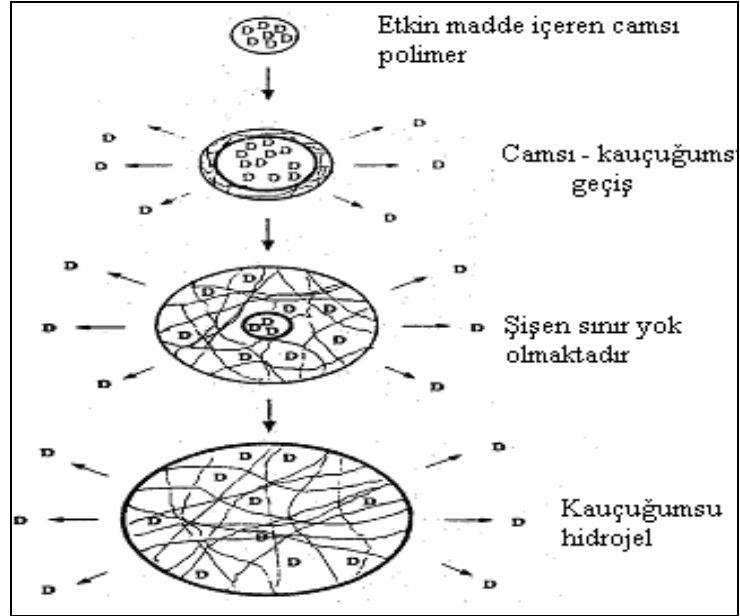
Etkin madde difüzyonu ve şişme derecesi: Çoğunlukla HJ'ler dehidrate halde iken camsı durumdadır. Etkin madde salımı, su veya biyolojik sıvı HJ içine absorbe edilirken aynı anda etkin maddenin desorpsiyonu şeklindedir. Etkin madde salımı şişme kontrollu bir mekanizma (non-Fick) ile gerçekleşmektedir.

1.1.5.3. Hidrojellerde Şişme Oranı

HJ'lerin en önemli ve belirleyici özelliklerinden birisi şişme özelliğidir. HJ'lerden etkin madde salımı genel olarak HJ'lerin şişme oranına ve çapraz bağlanma sıklığına bağlıdır. Çapraz bağlanmanın fazla olduğu HJ'lerde sıkı bir yapı olduğundan zincir hareketi kısıtlanmakta ve bu durum şişmeyi engellemektedir. Oysa çapraz bağlanmanın az olduğu HJ'lerde zincirler serbest hareket edebilmekte ve şişme kolaylaşmaktadır (Peppas ve ark., 2000). Dolayısıyla şişme oranının yüksek olduğu HJ taşıyıcı sistemlerinden fizyolojik ortamlarda etkin madde salımı da hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir (Kim ve ark., 1992).

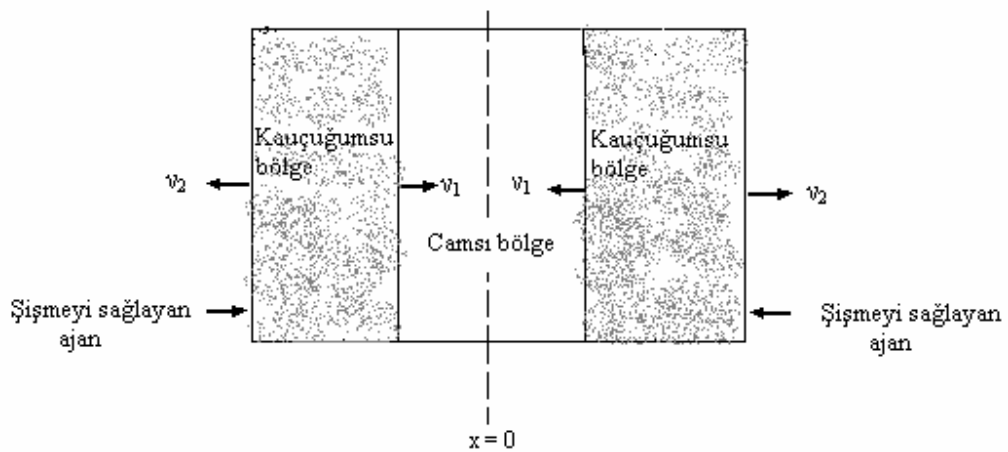
1.1.5.3.1. Hidrojellerin Şişme Özelliğinin Açıklanması

HJ'lerin şişme dinamikleri, polimerin çapraz bağları ve polimerin dış ortamla yaptığı reaksiyonlar sayesinde kontrol edilmektedir (Peppas ve Khare, 1993). Bu ortam (su, tuzlu su, biyolojik sıvılar ve çevresel uyaranları içeren ortamlar v.d.) polimer matrise penetre oldukça solvanından kurtulmuş polimer, şişmeye başlamaktadır (Şekil 1.9). Hem kauçuğumsu hem camsı bağların kendi karakteristik şişme kinetikleri vardır. HJ taşıyıcı sistemlerin şişme oranı ve etkin madde salımı birbiriyle yakından ilişkilidir. Polimer camsı haldeyken etkin madde çıkışını ve HJ'lerin şişmesini, su geçişi tayin etmektedir.



Şekil 1.9. Şişme kontrollü sistemlerden etken madde salımı (Peppas ve Khare, 1993).

Eğer polimer, şişme ortamıyla termodinamik açıdan uygunluk gösterirse matris kauçuğumsu bir hal alır. Bunun nedeni camsı geçiş sıcaklığının azalmasıdır. Bu penetrasyon ile bağların plastifikasyonu sonucu makromoleküllerin hareketinde ve çapraz bağların hacminde artış sağlanmaktadır (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. İnce polimer diskin şişme dinamikleri. Camsı-kauçuğumsu arayüzey v_1 hızıyla ilerler, şişme ara yüzeyi ise v_2 hızıyla ilerler (Peppas ve Khare, 1993)

İlk arayüzey, kağıçumsu yüzey ile camsı bölge arasındaki sınırdır. Bu sınır gitikçe v_1 hızıyla merkeze doğru ilerlemektedir. İkinci arayüzey ise kağıçumsu yüzey ile çözücü ortamı arasındaki sınırdır. Dolayısıyla görüldüğü üzere bu arayüzey dışa doğru bir v_2 hızıyla ilerleyen genleşme göstermektedir. Eğer bu olayı düzlemsel olarak incelersek, camsı iç yüzey sadece bir boyutla sınırlanmış bir şişme göstermektedir.

Bu sınırlama camsı iç yüzeyde bir baskı oluşturarak kağıçumsu bölgede genleşmeye neden olmaktadır. Bu ilerleyen iki kuvvetin merkezde buluşmasıyla camsı iç yüzey yok olmakta, geriye sadece kağıçumsu polimer kalmaktadır. En sonunda şişmeye karşı sınırlama ortadan kalktığı için şişme üç boyutta devam etmektedir.

1.1.5.3.2. Hidrojellerde Şişme Derecesinin Ölçümü

HJ'in şişme derecesinin ölçülmesinde bir kaç çeşit yöntem mevcuttur, aralarından en sık kullanılan yöntemler şunlardır:

1. Şişmeden önce ve sonra tartım alınır ve ağırlıkça oranı bulunur (Basan ve ark., 2002).

$$\text{Su içeriği (\%)} = \frac{W_s - W_d}{W_d} * 100 \quad (\text{Eşitlik 1.1.})$$

W_s : Hidrojellerin şiştikten sonraki ağırlığı

W_d : Hidrojellerin kuru haldeki ağırlığı

2. Şişmeden önce ve sonra HJ' ler tartılır. Diğer eşitlikten farkı, hacimin belirleyici fonksiyonda olmasıdır (Tong ve Liu 1994).

$$v_{2m} = [1 + \rho / \rho_w (W^{-1} - 1)]^{-1} \quad (\text{Eşitlik 1.2.})$$

$$Q = 1 / v_{2m} \quad (\text{Eşitlik 1.3.})$$

V_{2m} : Hacim fraksiyonu
 ρ : Kuru haldeki hidrojinin yoğunluğu
 ρ_w : Suyun dansitesi
 W : Polimerin ağırlık fraksiyonu
 Q : Hidrojinin şişme derecesi

1.1.5.3.3. Şişme Derecesini Etkileyen Faktörler

1. Çapraz bağların oranı : Şişme derecesini etkileyen en önemli etken çapraz bağların oranıdır. Çünkü yüksek oranda çapraz bağlanmış HJ' in daha sıkı bir yapıya sahip olduğundan polimer zincirin hareketliliğini azaltarak şişme oranını da azaltmaktadır.

2. Kimyasal yapı: Daha fazla hidrofilik grup içeren HJ'ler, hidrofobik fonksiyonel grup taşıyan HJ'lere oranla daha fazla su tutmaktadır. Bunun nedeni hidrofobik grupların su ortamında bir araya gelip yüzey alanlarını küçülterek su moleküllerinin temasından bu şekilde korunmalarıdır.

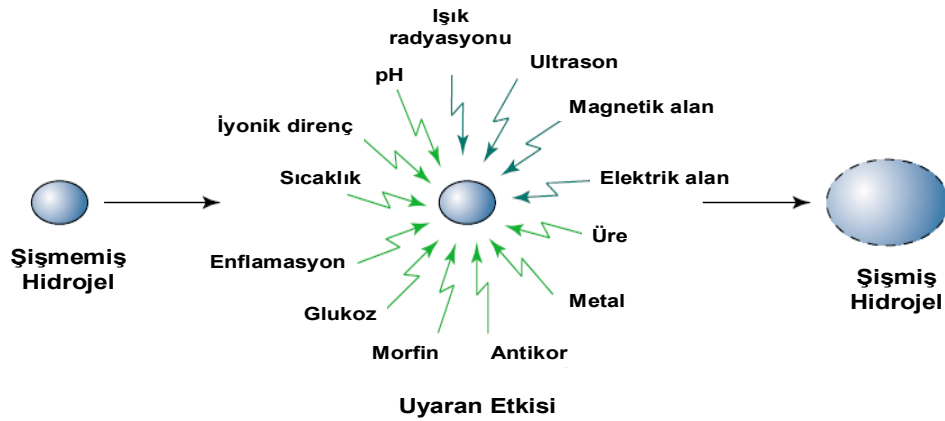
Yine yan gruptaki fonksiyonel gruplara bağlı olarak şişme etkilenmektedir. Özellikle $-OH$, $-CONH_2$, $-COOH$ ve $-SO_3H$ grupları su absorpsiyonunda oldukça iyidir (Peppas ve ark., 2000). Polimerin iyonik içeriği arttıkça hidrofilitesi artmakta ve daha hızlı şişme görülmektedir (Peppas ve Khare, 1993).

3. Çevresel etkenler: (Qiu ve Park, 2001). HJ'lerin aşağıda anlatıldığı gibi pek çok çevresel etkene bağlı olarak şişme davranışları değişmektedir.

1.1.5.4. Çevresel Faktörlere Duyarlı Hidrojeller

İdeal bir etkin madde salım sisteminden beklenen fizyolojik gereksinimlere göre cevap vermesi, değişiklikleri algılaması ve buna uygun olarak da etkin madde salım profilini değiştirebilmesidir. HJ'ler vücudun içinden veya dışarıdan kaynaklanan farklı uyaranlara karşı cevap olarak şişme davranışları, ağ yapıları, permeabilite veya mekanik dirençlerinde belirgin değişimler gösterebilmektedir.

Şekil 1.11’ de HJ’lerin şişmesine neden olabilecek uyaranlar görülmektedir. Dış uyaranlar (ışık, elektrik, magnetik alan, ultrason gibi) farklı aletler yardımı ile oluşturulurken iç uyaranlar polimer ağındaki yapısal değişimleri kontrol etmek ve istenen etkin madde salımını sağlamak için vücut içinde oluşturulmaktadır. Uyarana cevap veren HJ’lerin enteresant bir özelliği yapılarında değişimlere neden olan mekanizmanın tamamen geri dönüşümlü olmasıdır. Bu, HJ’lerin “şekil hafızası” davranışları ile birlikte elastik deformasyonlarından kaynaklanır ve uyaran ortadan kalkınca HJ orijinal şekline geri döner.

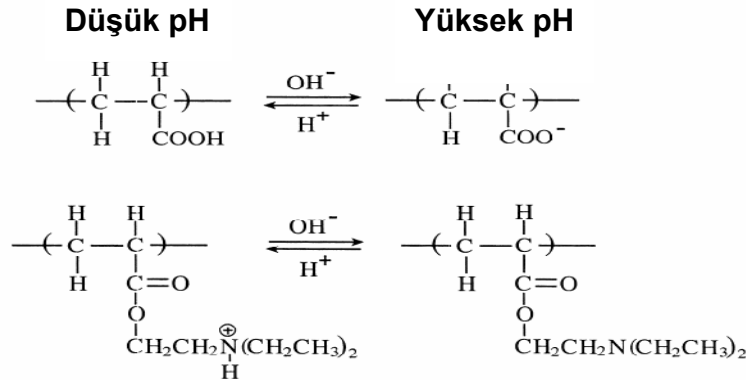


Şekil 1.11. Çevresel faktörlere duyarlı hidrojellerin şişmesi (Gupta ve ark., 2002).

Farmasötik uygulamalarda verimlilik, uygulama kolaylığı, ürün scale-up’ı ve ekonomik yönler düşünüldüğünde özellikle iç uyaranlara cevap veren sistemler daha fazla ilgi çekmektedir. Özellikle pH’ya ve sıcaklığa duyarlı sistemlerin geliştirilmesi ve uygulaması yoğun olarak çalışılmaktadır. Bizim çalışmamızda kullandığımız poli(akrilik asit), kısmi sodyum tuzu-*graft*-poli(etilen oksit) polimeri de pH’ya duyarlı bir HJ’dir.

pH'ya duyarlı hidrojel:

Vücudun ince barsak, üreme organları, kan vezikülleri, kolon gibi farklı bölgelerinde pH farklılığı görülmektedir. Bu da bize pH'ya duyarlı HJ'lerden bölgesel etkin madde salımı amacıyla yararlanmamız için gereken koşulları sağlamaktadır. pH'ya duyarlı salım sistemlerinin, peroral alınan kontrollü etkin madde salımında, tad maskelemede, kalp defektlerinde damar içi salımlarda uygulamaları görülmüştür (Qui ve Park, 2001). İyonik HJ'ler $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$ gibi asidik yan gruplar içerdiğinde ortam pH'sı iyonlaşabilir grubun pK_a 'sı üzerinde ise yan gruplar iyonlaşır ve jel üzerinde negatif yükler oluşmasına neden olur. Elektrostatik itmenin sonucu olarak ağ içine çözücü girişi artar, çünkü bu durum hidrofiliğin artmasına neden olur. Sekonder veya tersiyer amin gibi bazik yan grupları içeren HJ'ler ise bu maddelerin pK_a 'sının altındaki pH değerlerinde şişme gösterir (Şekil 1.12).



Şekil 1.12. Polielektrolit hidrojellerin pH-bağımlı iyonizasyonu (Üstte poli akrilik asit; altta poli (*N,N'* – dietilaminoetil metakrilat) görülmektedir. (Qui ve Park, 2001)

Bu tip HJ'ler enzimlerden, mide asidinden etkilenen protein ve peptidlerin salımı için ideal bir çözüm oluşturmaktadır. Katyonik HJ' ler mide pH'sında şişebildikleri için, mideye hedeflenmiş etkin madde salımında kullanılmaktadır. Katyonik bir polimer olan kitozan bu amaçla sıklıkla tercih edilmektedir. Bunun nedeni doğal bir polimer olması,

biyolojik uyumluluğunun yüksek olması, biyolojik olarak parçalanabilir olması ve toksik olmamasıdır (Shanta ve ark., 2000).

Polikasyonik HJ'lerin midede *Helicobacter pylori*'nin tedavisi için amoksisilin ve metronidazol gibi etkin maddelerin lokal salımında ideal olacağı belirtilmektedir. Bu maddelerin normal verilişte problemleri stabil olmamaları ve efektif bakterisit konsantrasyona ulaşamamasıdır. Yapılan bir çalışmada, glutaraldehitte çapraz bağlı kitozan+PVP semi-IPN HJ'in içine polimerizasyon sırasında amoksisilin ilave edilmiş ve elde edilen HJ matrisler dondurularak veya normal atmosfer koşullarında kurutulmuştur. Dondurularak kurutulan HJ'lerden, daha fazla poroziteye sahip olduklarından daha hızlı bir şişme ve buna bağlı olarak da daha yüksek etkin madde salımı gözlenmiştir. Böylece etkin maddenin efektif konsantrasyonu sağlanarak maksimum yararlanımın oluşacağı belirtilmiştir (Risbud ve ark. 2000; Torre ve ark., 2003).

Anyonik HJ'ler ise yüksek pH değerlerinde iyonize olurlar. Bu yüzden yüksek pH'ya sahip alt sindirim bölgesine hedefleme yapmak için seçilecek polimerlerdir.

Kolon hedefli ilaç salımlarında poliakrilik asit (PAAc), polimetilakrilik asit (PMAA) ve inülin bazlı polimerlerle başarı sağlandığı belirtilmektedir (Vervoort ve ark., 1998). Polianyonlardan oluşturulan HJ'ler azoaromatik çapraz bağlayıcılarla muamele edilerek de kolona spesifik etkin madde salım sistemleri geliştirilmektedir. Böyle HJ'lerin midede şişmesi minimumdur. Şişme derecesi, HJ'ler intestinal sistemi geçerken -COOH gruplarının iyonize olmasıyla artmaktadır; ancak sadece kolonda, mikrobiyal floranın ürettiği azoredüktaz enzimi ile çapraz bağlar degrade olmaktadır.

Çapraz bağlı inülin ve dekstran HJ'leri de kolona hedefleme için etkin madde taşıyıcıları olarak çalışılmaktadır (Vervoort ve ark., 1998; Casadei ve ark., 2006; Akhgari ve ark., 2006). Bunlar polisakkarit yapısında oldukları için kolondaki mikrobiyal enzimler ile degrade olarak içerdikleri etkin madde açığa çıkmaktadır.

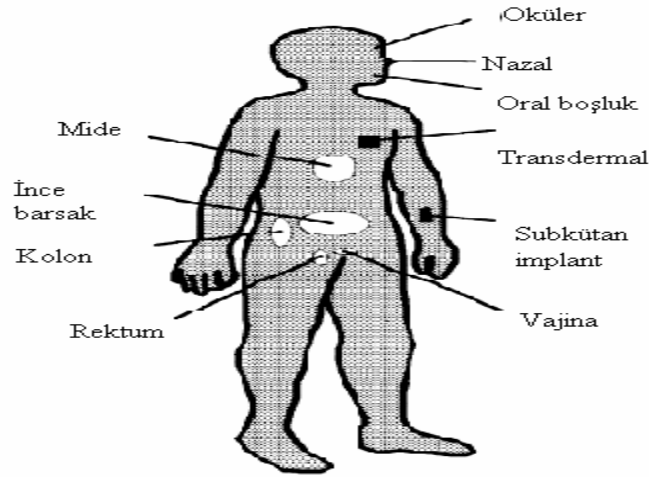
Aynı zamanda HJ'ler, hidrofob ve çözünmeyen ilaçların taşınmasında etkin sonuçlar vermektedir. Çözünürlüğü zayıf etkin maddelerin salımını geciktirmek zor değildir, fakat bunların GI kanalı geçişi sırasında %100 salımını gerçekleştirmek sorun teşkil

etmektedir. Bu alanda da pH'ya duyarlı HJ salım sistemleri uygun bir alternatif sunmaktadır (Colo ve ark., 2006).

pH'ya duyarlı HJ'lerin sentezinde en çok tercih edilen HJ polimer kombinasyonu poli(etilen glikol) PEG ve PAAc'tir. PEG'ler, suda çözünebilen, toksik ve immünojenik olmayan, PAAc gibi biyoadezif polimerlerle birlikte kullanıldığında adezif özelliği artıran polimerlerdir. PEG, bir başka moleküle kovalan olarak bağlanınca kendi özelliklerini koruyarak yeni oluşturulan moleküle aktarmaktadır. Bunun sonucunda toksik moleküllerin toksik özelliği önlenmekte, hidrofob moleküller hidrofilik hale gelmektedir. PEG ile oluşturulan taşıyıcı sistemlerin yüzeyine protein adsorpsiyonu engellenmekte ve böylece taşıyıcının mononüklearfagositik sistem (MPS) tarafından tanınmasını önlemektedir (Brannon-Peppas ve ark., 2002). PAAc de toksik olmayan bir polimerdir (Fournier ve ark., 2003). Her iki HJ polimerin biyolojik uyumluluğu yüksek olduğu için özellikle protein taşınmasında en çok tercih edilen polimerlerdir (Morishita ve ark., 2006; Wetering ve ark., 2005).

1.1.6. Hidrojellerin Uygulama Yolları

HJ'ler biyoadezif sistemlerin, kontrollü salım cihazlarının ve hedefleme sistemlerinin tasarımlarında çok geniş bir uygulama yelpazesine sahiptirler. Doku mühendisliğinde, doku rejenerasyonunu sağlayan "biyoartifisyal" ya da "biyohibrit" sistemlerin yapılmasında da geniş uygulama alanı bulmuşlardır (Peppas ve ark., 2000). Etkin madde salım sistemleri olarak HJ'lerin uygulama yolları Şekil 1.13' te görülmektedir.



Şekil 1.13. Hidrojellerin uygulama yolları (Hoffman, 2002).

Hidrojellerden peroral etkin madde salımı

Peroral ilaç salımında HJ'ler etkin maddeyi isteğe göre ağız, mide, ince bağırsak ya da kolona yönlendirebilirler. Aynı zamanda bu yoldan geçtiğinde biyoadezyon vasıtasıyla istenilen bir yerde lokalize olmaları da sağlanarak bölgesel etkin madde konsantrasyonu artırılmakta, böylece etkin madde absorpsiyonu da iyileştirilmektedir.

* Oral boşlukta etkin madde salımı: Oral boşluğa uygulanan formülasyonların amacı periodontal hastalıklarda, stomatitis, mantar ve viral enfeksiyonlarda, ağız kanserlerinde etkin madde salımı sağlamaktır. Bu boşluklar sürekli vücut sıvıları tarafından yıkandığı için uzun süreli bir etkin madde adezyonu ancak HJ polimer yardımıyla sağlanmaktadır (Petelin ve ark, 1998).

* İnce barsakta etkin madde salımı: Araştırmacılar en çok GI sistemde protein salımı üzerinde durmaktadırlar. Bu amaç için en çok nötral ortamda disosiyasyona uğrayan PAA ve kopolimerleri kullanılmıştır. Bu çalışmalara örnek olarak PMAA-PEG HJ'inin sentezinden sonra insülin yüklenmesi (Morishita ve ark., 2005) ve yine sentezlenen

multi akrilatlanmış PEG'lerin insan büyüme hormonunun taşınması için kullanılması (Wetering ve ark, 2005) ile ilgili çalışmalar verilebilir.

* İnülin HJ'leri kolona hedeflendirilmiş etkin madde salımında yeni potansiyel taşıyıcılar olarak geliştirilmişlerdir. Bu HJ'lerden etkin madde salımı ve bölgesel etkinliği kolonda mevcut enzimatik parçalanmaya dayanmaktadır (Vervoort ve ark 1998).

Hidrojellerden rektal yolla etkin madde salımı

Başlangıçta bu salım yolu hemoroit hastalıkları gibi bölgesel bazı hastalıkların tedavisinde uygulanmıştır. Fakat zamanla sistemik etkiler için kullanılmaya başlanmış, özellikle bu yol sayesinde birincil metabolik parçalanmanın önüne geçilmiştir. Konvansiyonel suppozituarlardan farklı olarak bu alanda da HJ'lerin kullanımı bir çok gelişmeye neden olmuştur (Ryu ve ark., 1999; Miyazaki ve ark., 1998).

Hidrojellerden oküler etkin madde salımı

Oküler etkin madde salımında göz yaşı drenajı, göz kırılması, korneanın yetersiz geçirgenliği gibi fizyolojik olaylara karşı stabil formülasyonların geliştirilmesi gerekmektedir. Burada da HJ'ler cazip bir alternatif sunmaktadır. Özellikle süspansiyon ve merhemlerin, gözde kullanılmaları hastaya rahatsızlık verdiği için HJ'lerin elastikiyetleri bu konuda yardımcı olmaktadır (Cohen ve ark, 1997; Chetoni ve ark., 1998).

Hidrojellerden transdermal etkin madde salımı

Son yıllarda sistemik ilaç salımlarında tercih edilen bir yoldur. Bu yolla salımın tercih edilme nedeni karaciğer metabolizmasında bozulabilen etkin maddelerin korunması ve uzatılmış, sürekli etki sağlanabilmesidir. Ayrıca şişmiş haldeki HJ'ler yüksek oranda su içermelerinden dolayı konvansiyonel merhemlere kıyasla deri üzerinde daha rahatlatıcı bir his bırakmaktadır. Elektrik akımına duyarlı HJ'lerin iyontoforez,

elektroporasyon veya sonoforez gibi transdermal salım sistemlerinde uygulanabilirlikleri incelenmektedir. pH'ya duyarlı polielektrolitlerden oluşan HJ'ler, uygulanan elektrik akımı altında şişme veya büzülme şeklinde bir davranış göstermekte, böylece etkin madde salımı modifiye edilebilmektedir (Hubbell ve ark., 1996; Kim ve ark., 1997).

Hidrojellerden subkütan etkin madde salımı

Bu yolla kullanılan biyomateryallerin seçimi çok dikkatli yapılmalıdır, aksi takdirde immünojenik cevaplara neden olurlar. Söz konusu uygulamalarda ise yüksek biyolojik geçimliliğe ve su kapasitesine sahip HJ polimerlerin kullanılması tercih edilmektedir. Dolayısıyla HJ'ler yumuşak ve elastik materyaller olduklarından in-vivo implantasyonlarda minimum mekanik irritasyon oluşturmaktadır, düşük yüzey gerilim kuvvetlerine sahip olduklarından protein adsorpsiyonu ve hücre adezyonu minimumdur, çeşitli hidrofilisitelere ve molekül büyüklüklerine sahip etken maddelerin kolayca taşınmasını sağlamaktadır (Teijon ve ark., 1997; Zhao ve ark., 1998).

1.1.7. Hidrojellerin Mekanik Özellikleri

Farmasötik uygulamalarda HJ'lerin mekanik gücü çok önemlidir. Örneğin, ilaç salım cihazlarının, kullanım süresinin doğruluğu FDA'dan onay almada çok önemlidir. Çapraz bağlanma oranının ayarlanabilmesi, uygun mekanik özelliklere sahip HJ'lerin oluşturulmasını sağlamaktadır. Çapraz bağlanma oranı arttıkça kırılabilirlik da artmaktadır. Bu yüzden optimum bir çapraz bağlanma istenmektedir. Bunun yanında uygun monomer kombinasyonlarının kopolimerizasyonu da istenen mekanik özelliklere sahip HJ'lerin oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Hoffman, 2002).

1.1.8. Hidrojellerin Sitotoksiteleri ve *İn-vivo* Toksisiteleri

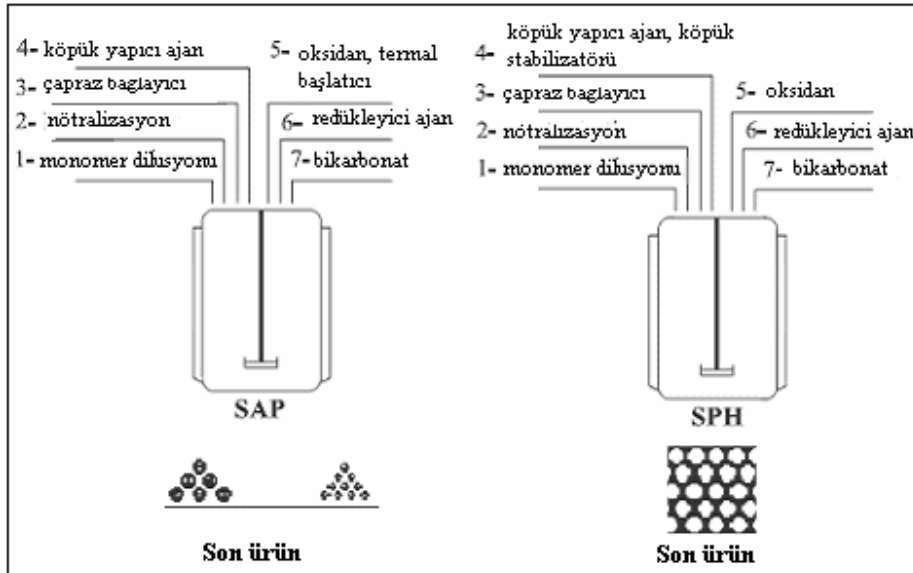
Hücre kültür metodları ya da diğer adıyla sitotoksite testleri HJ'lerin toksisitesi hakkında bilgi verebilmektedir. Bu amaçla ekstrakt dilüsyonu, direkt temas ya da agar difüzyonu gibi analizler uygulanmaktadır. HJ'lerin toksisitelerine genelde reaksiyona girmemiş monomerler, oligomerler ve bazı sentez başlatıcıları neden olmaktadır. Bu

nedenle polimerizasyon sonrasında ürünün yıkanması veya reaksiyon başlatıcılarının (inisiyatörlerin) kullanılmaması yoluna gidilmiştir. Bunlara en uygun alternatif, sentezlerde γ - radyasyonunun tercih edilmesi olmuştur (Nedkov ve Tsvetkova 1994; Stringer ve Peppas 1996; Yoshi ve ark., 1997) .

1.1.9. Hidrojellerde Gelişmeler

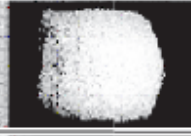
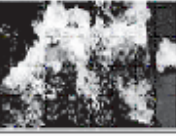
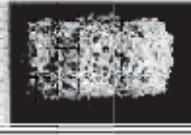
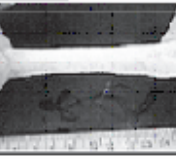
1.1.9.1. Süperabsorban Hidrojeller (SAH)

Yavaş şişme özelliği birçok HJ’de aranan özellik olmasına rağmen pekçok uygulama alanında dakikalar içinde hızla şişebilen kurutulmuş HJ’ler tercih edilmektedir. SAH’lerin en belirgin özelliklerinden birisi, çok hızlı bir şekilde kendi hacimlerinden 10-100 kat daha fazla sıvı absorplamalarıdır (Alupeı ve ark. 2002). Sentezlerinde genellikle akrilamid, akrilik asit ve bunların sodyum ile potasyum tuzları kullanılmaktadır. Araştırmacılar SAH’leri daha da geliştirip süperporlu HJ’leri (SPH) sentezlemiştir. Her iki grubun da sentez aşamaları hemen hemen aynı olmakla birlikte SAH’de sonuç ürün granüler partikül yapıda, SPH’ler ise ağ şeklinde yapılardır (Şekil 1.14).



Şekil 1.14. SAH ve SPH’lerin üretiminin sentez aşamaları (Omidian ve ark., 2004)

Bazen tam şişme kapasitesi sergileyen SPH'lerin mekanik gücü zayıf olmaktadır. Bu dezavantajın giderilmesi için ikinci ve üçüncü jenerasyon HJ'ler geliştirilmiştir (Şekil 1.15). Özellikle ikinci jenerasyon daha yavaş bir şişme gösterirken, üçüncü jenerasyon yüksek elastikiyetlerinden dolayı GI cihazlar ve biyomedikal uygulamalar için incelenmektedir.

	Yapı	Şişme özeliği	Mekanik özeliği
Birinci jenerasyon	Primer çapraz bağlayıcı 		
Sekonder jenerasyon	Kompozit Ajan 		
Üçüncü jenerasyon	Hibrit Ajan 		

Şekil 1.15. Farklı jenerasyon SPH'lerin yapısal, şişebilme ve mekaniksel özellikleri (Omidian ve ark., 2004).

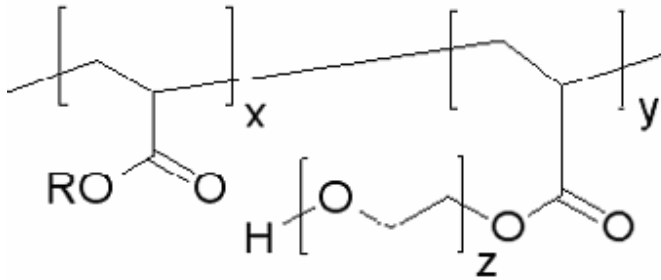
İkinci jenerasyonda bir kompozit ajan mevcuttur. Bu ajanın yapısı çapraz bağlanmış hidrofilik bir polimerdir. Bu ajan, oluşan polimer zincirleri arasında yöresel destekleyici noktaları oluşturmaktadır. Polimerizasyon boyunca izole bireysel reaktör olarak görev görür ve kesinlikle polimerin yapısını etkilememektedir. Yüksek mekanik güce sahip 3. jenerasyon SPH'lerin sentezinde SPH hibritleri kullanılmıştır. 2. jenerasyondan farklı olarak SPH'lere, polimerin oluşmasından sonra daha fazla çapraz bağlanma sağlayabilecek pektinler, kitozan ve sodyum aljinatı içeren polisakkaritler veya PVA gibi hibrit ajanları eklenmektedir. Bu HJ'lere örnek olarak sodyum aljinat içeren akrilamit bazlı SPH'leri verebiliriz. Burada aljinat zincirleri sonradan kalsiyum iyonları tarafından çapraz bağlanmaktadır. SPH'lerin en önemli özelliklerinden birisi şiştikten

sonra bile çok iyi bir esneklik göstermeleridir. Bundan dolayı kırılmalara oldukça dayanıklıdır (Omidian ve ark. 2004).

1.1.10. Çalışmamızda Kullanılan Hidrojeller

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz HJ'lerden poli(akrilik asit), kısmi sodyum tuzu-*graft*-poli(etilen oksid) (PAAc-Na-g-PEO) çok şişebilen SAH'lere, poli(metil metakrilat) (PMMA) ise az şişebilen HJ'lere birer örnek oluşturmaktadır. Bu HJ'lerin yapıları aşağıda görülmektedir.

Poli(akrilik asit), kısmi sodyum tuzu-*graft*-poli(etilen oksid)

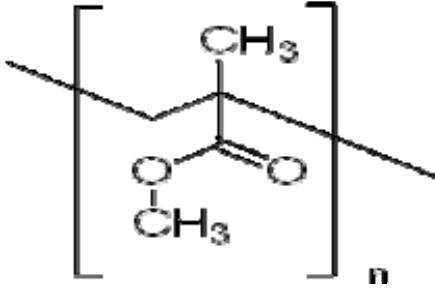


x, y, z: Tekrarlanan birimler

R: H veya Na

Poli(akrilik asit), kısmi sodyum tuzu-*graft*-poli(etilen oksid)' in dansitesi 25 °C'ta 0.54 g/ml' dir. Kolay akabilen 100-850 µm çapında çapraz bağlı granüler yapıda süperabsorban HJ'dir. Kendi ağırlığından bir kaç kat sıvı absorbe edebilmektedir. Polimer sulu çözeltilerde şişebilmekte, fakat bilinen hiçbir çözücünde çözünmemektedir.

Poli(metil metakrilat)



Molekül ağırlığı $M_A \sim 350,000$ ’ dir. Camı geçiş sıcaklığı T_g 122 °C’ dir ve dansitesi 25 °C’ ta 1,17 g/mL’ dir. Ester, keton, aromatikler ve glikol eterlerde iyi çözünmelerine rağmen alkol ve alifatik hidrokarbonlarda çözünmezler. Genelde formülasyonlarda tablet kaplamada kullanılmaktadır. Sertliklerinden dolayı yapay eklem, implant, diş protezi olarak ve lens üretiminde kullanımı yaygındır. Çünkü insan derisi ve mukozası bu polimeri çok iyi tolere edebilmektedir. İlaç salım sistemlerinde nanokapsül polimeri olarak da kullanılmıştır. Özellikle diğer polimerlerle kopolimerize edilerek porozite, sertlik gibi özelliklerini optimize etmek mümkündür (Lehman, 1999).

1.2. KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİ

1.2.1.Tanım ve Terminoloji

Etkin maddeyi hemen salan alışılmış dozaj şekillerine (*konvansiyonel, derhal salım yapan dozaj formları*) karşın salım işlemini daha uzun bir süreçte yapan dozaj şekillerine **kontrollü salım dozaj şekilleri** (*denetimli salım dozaj şekilleri*) denmektedir (Ağabeyoğlu, 2002). Bu sistemler, etkin maddenin fizikokimyasal, farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerine bağlı belirli terapötik hedeflerle tasarlanmaktadır. Salım karakterlerinin değişiklik göstermesi nedeniyle, kontrollü salım sistemlerini tanımlamak

için çok sayıda farklı ifade kullanılmakta ve farklı kaynaklara göre değişik sınıflandırma şekillerine rastlanmaktadır. Farmakopelerde bu sistemler değiştirilmiş salım (*modified release*) başlığı altında verilmektedir.

* USP 27' ye göre değiştirilmiş salım sistemleri

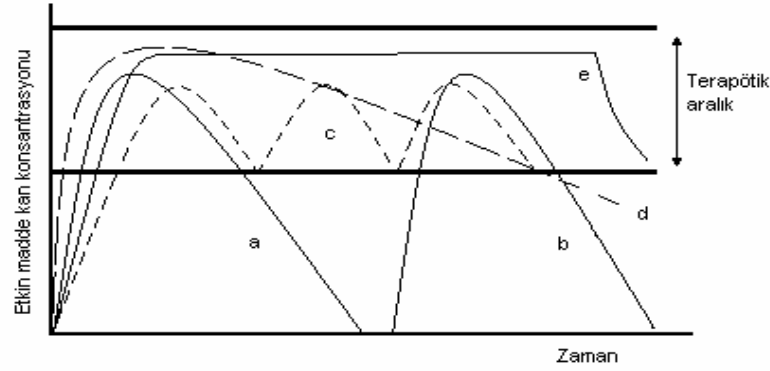
- a) Geciktirilmiş salım sistemleri (Delayed release): Genellikle mide sıvısından etken maddeleri korumak için intestinal bölgede salım yapabilen enterik kaplı ürünlerdir.
- b) Uzatılmış salım sistemleri (Extended release): Uzatılmış tedavi sağlamak üzere uzun bir zaman süreci içerisinde salım yapan preparatlardır. Kontrollü salım sistemleri uzatılmış salım sistemleri olarak değerlendirmektedir.

Avrupa farmakopesine göre, değiştirilmiş salım yapan sistemler, aynı yolla uygulanan konvansiyonel salım sistemlerinden farklı olarak belirlenen hızda ve / veya yerde salım yapabilen dozaj formları şeklinde tanımlanmaktadır (EP 2005).

* EP 2005'e göre değiştirilmiş salım sistemleri

- a) Uzatılmış salım sistemleri : Konvansiyonel dozaj formlarına göre daha yavaş salım yapan sistemlerdir. Özel formülasyon ve üretim tekniği gerektirmektedir.
- b) Geciktirilmiş salım sistemleri: Etkin maddenin salımını geciktiren sistemlerdir.
- c) Tekrarlanan doz içeren sistemler (Pulsatile-release): Etkin maddenin belli zaman aralıklarında tekrarlamalı salımını gerçekleştirilmektedir.

Şekil 1.16'da değiştirilmiş salım yapan sistemlerin etkin madde kan düzeyi-zaman eğrileri görülmektedir.



Şekil 1.16. Çeşitli dozaj şekillerinin plazma konsantrasyonu - zaman eğrileri (a- Derhal salım, b- Geciktirilmiş salım, c- Tekrarlanan etki, d- Uzatılmış etki, e- Kontrollü salım).

1.2.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Avantajları

Kontrollü salım yapan preparatların avantajları şöyle sıralanabilir (Longer, 1985; Ritschel, 1989; Robinson ve ark., 1987):

1. Hastanın günde birkaç kez ilaç alma gereksinimi ortadan kalkmakta, dozların sayısı ve sıklığı azalmakta; böylece hasta uyuncunu sağlamakta ve dozların unutulmasını önlemektedir.
2. Hastaneler açısından ilaç dağıtımı ve süresini minimuma indirmekte, reçete hazırlama işlemleri azalmakta, dolayısıyla ekonomik avantajlar sağlamaktadır.
3. Kandaki etken madde düzeyinde iniş-çıkışları elimine etmekte ve böylece vücutta eşit düzeyde etken madde konsantrasyonu sağlamaktadır.
4. Derhal salım yapan klasik preparatlar verildiğinde ortaya çıkabilen pik konsantrasyonların sebep olabildiği istenmeyen yan etkilerin şiddeti ve sıklığını azaltabilmektedir.

5. Hastada uzun süre ve uygun farmakolojik cevap sağlayan sürekli etken madde terapötik kan düzeylerini sağlamaktadır.
6. Yüksek konsantrasyonlarda dokuları tahriş edebilen etkin maddelerin gastrointestinal sistem mukozasındaki zararlı etkilerini azaltabilmekte veya önleyebilmektedir.
7. Kullanılan toplam etkin madde miktarını azaltmaktadır.
8. Uzun süreli kullanımda, etkin maddenin birikimini minimuma indirmektedir.

1.2.3. Kontrollü Salım Sistemlerinin Dezavantajları

Kontrollü salım yapan preparatların dezavantajları şunlardır (Robinson ve ark., 1987; Ritschel, 1989)

1. Bu tip ilaçlarla tedavi sırasında, istendiğinde veya gerektiğinde tedavi kesilmemelidir.
2. Dozaj seçimi, tek bir yararlı doz veya bunun katları olması nedeniyle sınırlıdır.
3. Uzun süre etkili preparatların formülasyonu özellikle önemlidir. Eğer ilaç, GI sistemi geçiş sırasında yararlanabilecek şekilde formüle edilmemişse, tedavi sağlanmayabilir.
4. Bu tip ilaçların geliştirilmesi ve üretimi daha pahalı olmaktadır.
5. Formülasyonlarda kullanılan etkin madde miktarı yüksek olduğundan hızlı salım olduğunda, vücutta toksik düzeyler oluşabilmektedir.
6. Sürekli etkili ilaçların formülasyonlarının kompleks oluşu, beklenenden daha hızlı veya yavaş salımla sonuçlanan stabilite problemlerine yol açabilmektedir.
7. Aşağıdaki özelliklere sahip etken maddelerin sürekli etkili preparat şekillerinin hazırlanması sorun oluşturmaktadır:
 - a- Kısa veya uzun eliminasyon yarı ömrü,
 - b- Dar terapötik indeks,
 - c- Büyük dozlar,
 - d- Zayıf absorbe edilme,
 - e- Güçlü absorpsiyon,
 - f- Düşük veya yavaş çözünürlük,
 - g- Sirkülasyondaki etkin madde düzeylerinin zamana göre gidişatının farmakolojik etki ile uyumlu olmaması,
 - h- Yoğun ilk geçiş metabolizması.

1.2.4. Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması

Bu sistemler uygulama yerine göre (örn:oküler, nazal, oral, transdermal, implant sistemleri v.s.) sınıflandırılabilirler gibi etkin madde salım mekanizmaların göre de şu şekilde sınıflandırılabilirler:

1. Difüzyon kontrollü sistemler

Depo (membran) sistemler (Şekil 1.17. A): Bu sistemlerde etken madde çekirdeği şişen ya da şişmeyen bir polimer filmle çevrilmiştir ve polimerden etkin maddenin difüzyonu hız sınırlayıcı adımdır.

Matris sistemler (Şekil 1.17. B): Bu sistemlerde etken madde, bir polimer içinde çözölmüş ya da partiküller şeklinde disperse edilmiştir.

2. Kimyasal olarak kontrollü sistemler

Vücutta aşınan sistemler (Şekil 1.17.C): Etkin madde polimer içinde homojen olarak dağıtılmıştır. Etkin madde difüzyonla salınırken polimer faz kütlesi erozyon nedeniyle azalmaktadır.

Polimer zincire takılı sistemler (Şekil 1.17. D): Etkin madde polimer zincirine kimyasal olarak bağlanmıştır ve aradaki bağın hidrolitik ya da enzimatik olarak kopması sonucunda etkin madde salınmaktadır.

3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Şişme kontrollü sistemler (Şekil 1.17. E): Etkin maddelerin şişme kontrollü salımı, bir penetrantın varlığında polimerlerin camı/ kağıuçugumsu geçişlerini ve bu geçişle birlikte gevşemelerini kullanarak sağlanmaktadır.

Ozmotik kontrollü sistemler (Şekil 1.17. F): Ozmotik kontrollü sistemlerde etkin madde yarıgeçirgen bir membran içindedir ve genellikle konsantrasyonu, doyumluk sınırının üstündedir. Ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarıgeçirgen membranın gözeneklerinden içeriye girmekte ve böylece etkin madde

çözünmekte ve oluşan hidrostatik basınç nedeni ile etkin madde sistemden dışarıya salınmaktadır .

4. Magnetik kontrollü sistemler :

Magnetik etkin madde taşıyıcılarına dıştan bir magnetik alan uygulandığında istenilen zamanda hedef bölgeye etrafındaki dokulara hiç zarar vermeden yüksek konsantrasyonlarda salım yapabilmektedir (Hu ve ark., 2006).

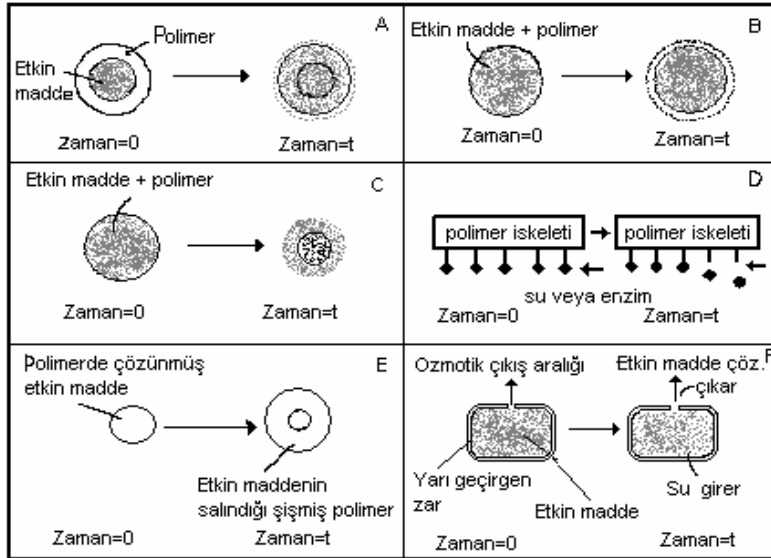
5.Mekanik kontrollü sistemler

Ultrasonik sistemler: Gen tedavilerinde, antikanser ilaçların taşınmasında ve transdermal etkin madde taşınması uygulamalarında kullanılmaktadır. Ultrasonik enerji vasıtasıyla ajanların istenilen dokuya penetrasyonunun gerçekleştirilmesinde, dokunun permeabilitesinin artırılması veya etkin maddenin kimyasal özelliğinin değiştirilmesi rol oynamaktadır (Liu ve ark., 2006).

6. Ortama duyarlı sistemler (pH, sıcaklık): Bakınız Bölüm 1.1.5.4.

7. Elektrik ve nükleer enerji kullanan sistemler: Kanseri tedavisinde sıkça kullanılan yeni sistemlerdir. Özellikle etkin madde salımı yapan cihazlarda elektrik enerjisi kullanılmaktadır. Bu amaçla son yıllarda mikroeletro mekanik sistemler geliştirilmiştir (MEMS), bu sistemler sayesinde polimerik taşıyıcılara nazaran dozlama aralıklarında daha etkin bir zamanlama elde edilmiştir (Voskerician ve ark., 2002).

Kontrollü salım sistemleri şematik olarak Şekil 1.17' de görülmektedir.



Şekil 1.17. Kontrollü salım yapan polimerik sistemlerden etkin madde salım mekanizmaları. A-Membran sistem, B-Matris sistem, C-Vücutta aşınan sistem, D-Polimer zincire takılı sistem, E-Şişme kontrollü sistem, F-Ozmotik kontrollü sistem.

1.2.5. Hidrojellerin Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılması

Genel olarak kontrollü salım sistemleri matris veya rezervuar sistemleri olarak tasarlanmıştır. Matris sistemleri kolay tasarlanması, ucuz maliyeti ve çok efektif bir tedavi sağlamalarından dolayı en sık tercih edilen polimerik sistemlerdir, ancak bu sistemlerde etkin madde salımı genellikle Higuchi modeline uyduğu için salım zamanının kareköküyle orantılıdır ve eşit olmayan dozlama aralıklarına neden olmaktadır. Bunlardan farklı olarak, HJ polimer taşıyıcıları ise sabit dozlama aralıkları sağladığı için avantaj oluşturmaktadır (Gupta ve ark., 2002). HJ'lerden etkin madde salımı şişme kontrollü olduğu için polimer eşit bir şekilde çözücünün etkisinde kalmakta ve buna karşılık eşit doz etkin madde salımıyla sabit dozlama mümkün olmaktadır.

HJ'ler kontrollü etkin madde salımını, jel yapısının çevresindeki etkenlere bağlı olarak kontrol etmektedir. Dolayısıyla etkin madde salımı şişme kontrollüdür ve bölgeye özgün salım yapmaktadır. Özellikle pH'ya duyarlı HJ'ler oral uygulanan kontrollü salım formülasyonlarında en sık kullanılan polimerlerdir (Qui ve Park., 2001). Ayrıca

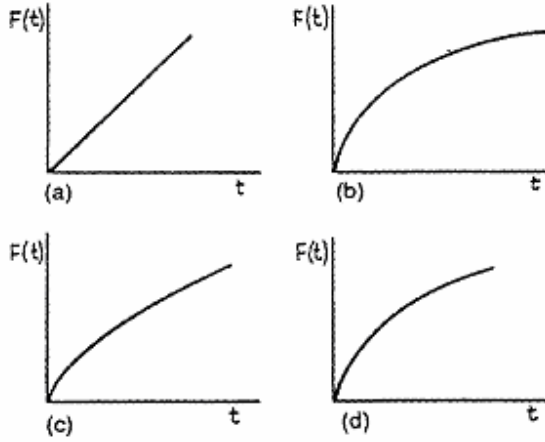
sentezlerinde uygun monomerler, koşullar, çapraz bağlanma oranları sağlanarak istenilen yer ve zamanda salım kontrolü mümkündür (Peppas ve ark., 2000).

1.2.6. Kontrollü Salım Sistemlerinde Çözünme Hızı

Kontrollü salım sistemlerinden etkin madde salım tarzının *in vitro* yöntemlerle ispatlanması gerekmektedir. *In vitro* çözünme testi, kontrollü salım sistemlerinin tasarlanması, değerlendirilmesi ve kontrolünde önemli bir araçtır. Genel olarak, katı ilaç şekilleri için kullanılan duyarlı ve tekrarlanabilirliğe sahip bir çözünme testi yöntemi ile etkin maddenin salım hızı profilleri ve salım mekanizmalarına ilişkin verilerin elde edilmesi gerekmektedir.

1.2.7. Çözünme Hızı Kinetikleri

Çözünme hızı tayininde zamana bağlı olarak çözünen yığılmalı etkin madde miktarı şeklinde elde edilen veriler grafiğe geçirildiğinde farklı şekillerde çözünme profilleri elde edilmektedir (Şekil.1.18). Bu çözünme profillerinin doğrusallaştırılması, etkin madde çıkış mekanizmalarının yorumlanması ve farklı formülasyonlar arasında karşılaştırma parametrelerinin elde edilmesi için çözünme hızı verilerine farklı varsayımlara dayanan matematiksel modeller uygulanmaktadır (Brossard ve Wouessidjewe, 1990). Çalışmamızda uyguladığımız kinetik modeller aşağıda açıklanmaktadır.



Şekil 1.18. : Zamanın fonksiyonu olarak, $[F(t)]$, çözünen yığılmalı etkin madde miktarlarından oluşturulan çözünme profillerinin grafiksel yorumu; a- Sıfır derece çözünme, b-birinci derece çözünme, c- küpkök kanununa uyan çözünme, d- karekök eşitliğine uyan çözünme (Banakar,1992)

Birinci Derece Kinetik (Şek 1.20.b) : Bu kinetiğe göre hız ifadesi şu eşitlikle verilmektedir.

$$\frac{dC}{dt} = kC$$

(Eşitlik 1.4.)

Bu eşitlik integre edildiğinde aşağıdaki eşitlik elde edilmektedir:

$$\ln C = \ln C_0 - kt$$

(Eşitlik 1.5.)

C: t anında çözünmeden kalan etkin made miktarı.

C_0 : Başlangıçtaki etkin madde miktarı

k_1 : Birinci derece çözünme hız sabitesi.

Birinci derece kinetikte, zamana bağlı olarak çözünen etkin madde miktarı üssel şekilde azalmaktadır. Klasik dozaj formlarının çoğu bu çözünme mekanizması

göstermekte ve salım süresi değiştirilmiş preparatlar özellikle sürekli salım yapan formülasyonlar, bu tip çözünme işlemine uyum sağlamaktadır (Banakar, 1992).

Hixson-Crowell küpkök kanunu (Şek. 1.8.c): Hixson ve Crowell, bir katının çözünme hızında en önemli faktörlerin konsantrasyon, yüzey alanı ve karıştırma olduğunu ileri sürmüşler ve " küpkök kanunu " nu ortaya koymuşlardır (Hixson ve Crowell, 1931):

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = k_4 t \quad (\text{Eşitlik 1.6.})$$

W_0 : Başlangıçtaki etkin madde miktarı

W : t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı.

k_4 : Spesifik çözünme hızı sabitesi.

RRSBW (Rosin-Ramler-Sperling-Bennett-Weibull) dağılımı:

Çözünme verilerinin doğrusallaştırılması ve parametrelerle tanımlanması amacıyla uygulanan diğer bir modeldir.

$$\log[\ln(1/(1-\phi))] = \beta \log \tau - \beta \log \tau_d \quad (\text{Eşitlik 1.7.})$$

ϕ : Çözünen etkin madde yüzdesi.

β : Şekil faktörü.

τ : Süre.

τ_d : Etkin maddenin % 63.2'sinin çözünmesi için geçen süre

Bu eşitlik, $y = \beta x + \alpha$ şeklinde bir doğru denklemi olup $x = \log \tau$ ve $y = \log [\ln(1/(-\phi))]$ dir. Doğrunun eğimi β ve ordinat kesişimi, $\alpha = -\beta \log \tau_d$ dir. β parametresi, orjinal çözünme profillerinin şekillerini sayısal olarak karakterize etmektedir. $\beta > 1$ olması başlangıçta yavaş etkin madde salımını takiben hızla bir platoya ulaşılması şeklinde oluşan çan eğrilerini tanımlamaktadır. $\beta \leq 1$ olduğunda ise başlangıçta hızlı etkin madde

salımını takiben basit birinci derece üssel eğri ile uyumlu hızda platoya ulaşılması söz konusudur (Langenbucher, 1976).

Matris tipi preparatlardan etkin maddenin çıkış kinetiği:Şek(1.20.d)

Etkin madde salımı değiştirilmiş dozaj formlarının çoğu bir matris sistemi şeklindedir. Bu alanda fiziksel model yaklaşımının en önemli uygulamaları T.Higuchi' ye aittir. Higuchi, kontrollü salın yapan makroskobik boyutlardaki katı matrisler içinde rastgele disperse edilmiş katı etkin maddelerin salım hızlarına yön veren matematiksel ilişkileri teorik olarak incelemiştir. Ancak sonuçlar yoğun olarak mikropartiküllere uygulanmaktadır (Washington, 1990). Model şu şekildedir:

$$Q = (D_t (2A - C_s) C_s)^{1/2} \quad (\text{Eşitlik 1.8.})$$

Q: Birim yüzeyden t zamanda salıverilen etkin madde miktarı.

D: Homojen matris ortamı içinde etkin maddenin difüzyon katsayısı.

A: Matrisin birim hacmindeki etkin madde miktarı.

C_s: Etkin maddenin matris maddesindeki çözünürlüğü.

Benzer şekilde poröz yada granüler matristen salıverilen etken madde miktarı şu şekilde verilmektedir.

$$Q = (D \varepsilon / \tau (2A - \varepsilon C_s) C_{st})^{1/2} \quad (\text{Eşitlik 1.9.})$$

Q: Birim yüzeyden t zamanda salıverilen etkin madde miktarı.

D: Ortam sıvısı içinde etkin maddenin difüzyon sabitesi.

ε: Matrisin porozitesi.

τ: Kapiller sistemin eğri-büğürlük (tortuosity) katsayısı.

A: Matrisin birim hacmindeki etkin madde miktarı.

C_s: Etkin maddenin ortam sıvısındaki çözünürlüğü.

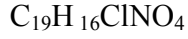
Eşitlik 1.8. ve 1.9. genellikle aşağıdaki formda uygulanmaktadır.

$$Q = k (t)^{1/2} \quad (\text{Eşitlik 1.10.})$$

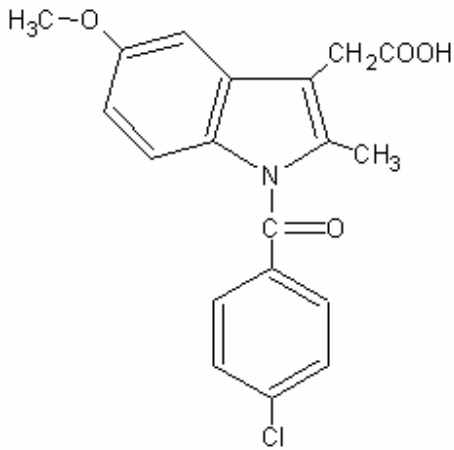
Bu eşitlik "karekök kanunu" olarak bilinmektedir. Salınan etkin madde miktarı zamanın kareköküne karşı grafiğe geçirildiğinde, eğer etkin madde salımı difüzyon kontrollü ise eğimi k sabitine eşit olan bir doğru elde edilmektedir (Longer ve ark., 1985).

1.3. İNDOMETAZİN

1.3.1. Kapalı Formülü



1.3.2. Açık Formülü



1.3.3. Kimyasal Okunuşu

[1-(4-Klorobenzoil)-5-metoksi-2-metilindol-3-il] asetik asit

1.3.4. Fizikokimyasal Özellikleri

İndometazin sarı – beyaz renkli, hafif acı lezzette kokusuz veya hafif kokulu, ışığa duyarlı ve normal sıcaklıklara dayanıklı kristal yapıda bir tozdur. Molekül ağırlığı 357,8’ dir. İki polimorfik şeklinin birinin erime noktası 155 °C’ dir diğerinin ise erime noktası 162 °C’ dir. Alkol, aseton, eter ve kloroformda iyi çözünür, suda çözünürlüğü zayıftır. Diğer önemli fizikokimyasal özellikleri asidik ortamda iyi çözünmediği ve lipofilik ortamlarda çözünür olduğudur (Merck, 2001). Asidik ve nötral ortamlarda stabildir, güçlü alkali ortamlarda ise kolayca bozunur. pKa değeri 4,5’dir.

İndometazin kristallerinin yapıları nedeniyle kötü akış ve yüksek adezyon eğiliminde bulundukları için formüle edilmeleri oldukça güçtür (Bajdik ve ark., 2004). Çözünürlüğünün zayıf olduğu gerekçesinden yola çıkılarak çözünme hızını artırmak için prodrug' ları veya kontrollü salım sağlayabilecek kompleksleri kullanılmakta; agaroz ve akriliklerle kaplanmış dozaj formları, nanopartikül formları, polimer matris sistemleri geliştirilmektedir

1.3.5. Miktar Tayini Yöntemleri

- Radyoaktivite ölçümü: Bu yöntemle etkin maddenin plazma veya idrarda ölçümü yapılabilir, duyarlılığı 50 ng/mL'dir.
- İnce tabaka kromatografisi (TLC): Etkin maddenin plazma veya idrarda ölçümü yapılabilir, duyarlılığı 30 ng/mL'dir.
- Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi: İndometazin ve desmetilindometazin'in plazma ve idrarda tayininde kullanılan bir yöntemdir, duyarlılığı 25ng/mL'dir.
- Gaz kromatografisi: Bu yöntemde etkin maddenin ve metabolitinin plazma ve idrarda tayini 10 ng/mL hassasiyet ile sağlanmaktadır (Moffat ve ark., 1986).

1.3.6. Tanıma Yöntemleri

Etken maddenin saflığı ve tanınması için aşağıdaki yöntemler kullanılabilmektedir :

- UV ve IR spektrofotometrisi
- Kütle spektrofotometrisi
- İnce tabaka kromatografisi (TLC)
- Gaz kromatografisi
- Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi

1.3.7. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri

Analjezik, antipiretik ve antienflamatuvar etkisi olan bir ilaçtır. Basit bir analjezik olmadığı için küçük ağrılarda kullanılmamalıdır (Karasulu ve ark., 2003). Yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle sadece ankilozan spondilit, osteoartrit ve romatoid artirit gibi romatizmal hastalıklarda, akut gut artritinde ve bursit, tendinit ve travmatik sinovit gibi durumlarda kullanılması tavsiye edilir. İlacın vazokonstriktör etkisi de vardır. İn-vitro prostaglandin sentezini inhibe eden bir NSAİ' dir. Ayrıca sitotoksik nitelikteki aktif oksijen radikallerini bağlayarak inaktive eder. Yapılan son çalışmalarda ayrıca kolon kanserlerinde koruyucu etkisi ve kolon kanserleri risklerini azalttığı saptanmıştır (Fischer, 1997; Gallo ve ark., 2001).

Zayıf çözünebilen ve permeabilitesi yüksek (2. Sınıf) etkin maddelerden biri olan indometazin'in çözünme hızı ve çözünürlüğü oral absorpsiyon oranını kontrol etmektedir (Lobenberg, 2000). Aynı zamanda etken maddenin permeabilitesi, çözünürlüğü ve çözünme hızı davranışları oral biyoyararlanımın belirlenmesinde ana unsurlardır (Nokhochi ve ark., 2005).

Ağız yolundan alındığında GI kanaldan çabuk ve tam absorbe edilir. Alındıktan 30 dakika sonra etkinliğini göstermektedir. Plazmada pik değerine 2 saat sonra ulaşılmaktadır, indometazinin %97' si proteinlere bağlanmaktadır. %10-20'si idrarla değişmeden atılmaktadır. Yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir; fakat bu değerden beklenene göre daha uzun etkinlik gösterir. Bunun nedeni kısmen dokularda toplanması ve plazmadan kaybolan ilacın yerine dokudan plazmaya indometazin salıverilmesidir. İndometazin metabolizasyonu sırasında enterohepatik döngüye girmektedir. Vücutta dağılımı hacmi 0.34 – 1.57 L/kg'dır, annelerde plasentaya ve süte geçmektedir (Kayaalp, 2000).

Başlıca metabolik reaksiyonları: *O*-demetilizasyon, *N*-deasetilasyon ve glukoronik asit konjugasyonudur. Dolayısıyla başlıca metabolitleri desmetilindometazin (DMİ), desklorobenzoilindometazin (DBİ), desmetildesklorobenzoilindometazin (DMBİ) ve glukoronidleridir (Moffat ve ark., 1986).

Terapötik konsantrasyonu yaklaşık 0.5-3 µg/mL'dir. Tedavide süspansiyon, kapsül, sodyum trihidrat tuzu şeklinde intravenöz preparatı ve suppozituarları mevcuttur. Geleneksel günlük dozu günde 2-3 kez alınan 25-50 mg'lık kapsülleridir; günlük maksimum dozu 200 mg'dır. Uzatılmış salımında ise 75 mg'lık SR kapsülleri günde 1-2 kez alınmaktadır. 100 mg'lık suppozituar şekli de vardır fakat rektal yoldan ilaç uygulanmasında absorpsiyondaki değişkenliğin genel bir sorun oluşturması nedeniyle indometazin gibi esas olarak kronik tedavide kullanılacak bir ilacın bu yoldan uygulanması tavsiye edilmemektedir.

GI kanaldaki tahriş edici etkisi nedeniyle bulantı, kusma, dispepsi ve diyare yapar. Dolayısıyla gastrit, gizli kanama ve mide ülseri yapabilir. Ayrıca özofagus, duodenum ve ince barsakta da ülser oluşabilir. Özellikle yaşlı hastalarda konfüzyon, baş dönmesi ve psikoz gibi santral yan etkileri de görülmüştür. Böbrek fonksiyonunu bozabilir. Seyrek olarak toksik hepatit yaptığı bildirilmiştir. İndometazin'in çözünürlüğünün zayıf olmasından dolayı ince bağırsakta irrite edici etki süresi uzamaktadır. Konvansiyonel tabletlerinin ise özofagusa yapıştığı rapor edilmiştir. Bu yüzden mide mukozasını etkin maddenin partiküllerinden korumak için polimerik taşıyıcıların kullanımı ilaç salımında cazip bir alternatif sunmaktadır (Karnachi ve ark., 1995).

Başlıca etkileştiği ilaçlar: NSAI etkin maddeler (aspirin, salisilatlar) aynı yolağı paylaştıkları için yan etkilerini çoğaltmaktadırlar; probenesit, indometazin'in plazma seviyesini artırır; alkol mide mukozasındaki tahriş edici etkisini artırabilir; digoksin, metotreksat, lityum ve aminoglikozitlerin serum konsantrasyonlarını artırdığı rapor edilmiştir; hipertansif ajanlar ve diüretiklerle de etkileştiği saptanmıştır (Charles ve Lora, 2003).

1.3.8. Saklama Koşulları

30 °C'nin altında ve iyi kapalı kaplarda ışıktan korunarak saklanmalıdır (B.P., 2005). Alkali çözeltilerde dayanıksızdır. Donmaktan korunmalıdır (Merck., 2001).

2. DENEYSEL BÖLÜM

2.1. MATERYALLER

2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

İndometazin	: Nobel
Poli (akrilik asit), kısmi sodyum tuzu-graft-poli (etilen oksit)	: Sigma
Polimetil metakrilik asit	: Sigma
Hidroklorik asit (konsantre)	: Merck
Sodyum klorür	: Merck
Potasyum dihidrojen fosfat	: Merck
Sodyum hidroksit	: Merck
Kloroform	: Merck
Etanol	: Tekel

2.1.2. Kullanılan Aletler

Çözünme hızı testi cihazı	: Sotax AT7 Smart (İsviçre)
UV spektrofotometresi	: Shimatzu, 1202 UV visible (Japonya)
IR spektrofotometresi	: Jasco, FT/IR 420
Diferansiyal Tarama Kalorimetresi	: TA instruments Q100 (Texas,USA)
X-Işını difraktromeresi	: Rigaku, Miniflex(Japonya)
Tarayıcı elektron mikroskobu	: JSM 6400 (Japonya)
Liyofilizatör	: Christ Gamma 2-16 LSC (Almanya)

Elektrikli hassas terazi	: Sartorius
Üstten kefeli terazi	: Sartorius
Manyetik karıştırıcı	: Heidolph (Almanya)
pH metre	: Meter Lab, PHM 201
Elek takımı	: Retsch, ASTM
Mikro elekler	: Erweka, DIN 4188
Su banyosu	: Haake K10
Etüv	: Heraeus, T 5042
Desikatör	: Pyrex/İldam
Cam malzeme	: İsolab, İldam, Bomex
Cam pipetler	: Precicolor
Termometre	: Sınar
Filtre tutucu	: Sartorius
Tygon boru	: Norton, Ohio
Filtre	: Whatman No. 42
Plastik enjektör	: Ayset
Sert jelatin kapsüller	: Elanco, Lilly France S.A.
Yazılım programı	
Paket programlar	
SPSS 11.0 for Windows	: SPSS, Chicago, IL
Statistica 5.0 for Windows	: Statsoft, Tulsa, OK

2.2. YÖNTEM

2.2.1. Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi

Bu çalışmada model etken madde olarak indometazin kullanılmıştır.

2.2.1.1. Etkin Maddenin Infra Red (IR) Spektrofotometisi

Bir agat havanda %1 oranında etkin madde içerecek şekilde potasyum bromür ve etkin madde karışımı hazırlanmıştır. Bu karışım hidrolik prese aktarılmış ve ortamdaki hava boşaltıldıktan sonra 10 ton basınçta üç-dört dakika sabit tutularak karışım bir disk haline getirilmiştir. Bu disk IR spektrofotometresine yerleştirilerek 4000-400 cm^{-1} dalga sayıları arasındaki alan taranıp IR spektrumu alınmıştır.

2.2.1.2. Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)

Etkin maddelerin termal davranışını incelemek ve kristal formunu belirlemek için bilgisayar ve plotter donanımlı TA Instruments Q 100 diferansiyel tarama kalorimetrisi cihazı kullanılmıştır. 5 mg miktarda hassas olarak tartılmış numune, alüminyum kapsül içine konulmuş ve preslendikten sonra alete yerleştirilmiştir. 0°-200 °C sıcaklık aralığında, 10 °C/ dak hızında, 1,5 bar azot gazı altında boş hazırlanan numuneye karşılık hazırlanan numunelerin termogramı alınmıştır.

2.2.1.3. X- Işını Toz Difraktometrisi

İndometazin cam bir lamele yayıldıktan sonra, X-ışını toz difraksiyon spektrumları, nikel filtreli $\text{CuK}\alpha$ radyasyonu (0,154 nm) ile 35 kV'ta ve 20 mA' de 4-45° aralığında açı (2 θ - difraksiyon açısı) ile elde edilmiştir.

2.2.1.4. Etkin Maddenin Ultra Viole (UV) Spektrofotometisi

İndometazin'in etanol içinde 50 mg/50 mL konsantrasyonda stok çözeltileri hazırlanmıştır. Bu stok çözeltiler, pH' sı 1,2 olan suni mide sıvısı, pH' sı 4,5 olan sitrat-fosfat, pH' sı 6,8 ve 7,2 olan fosfat tampon çözeltileri ile seyreltilerek etkin maddenin bu üç ortam içinde 0,01 mg/mL konsantrasyondaki çözeltileri elde edilmiştir. Ayrıca miktar tayini için kullanılacak kloroform içinde de 50 mg/50 mL konsantrasyonda indometazin stok çözeltisi hazırlanmış ve seyreltilerek 0,01 mg/mL konsantrasyondaki çözeltisi elde edilmiştir. Bu çözeltilerin UV spektrofotometresinde 200-400 nm arasında spektrumları alınmış ve maksimum absorbans gösterdikleri dalga boyları ($\lambda_{\max}$) saptanmıştır.

2.2.1.4.1. UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Etkin Maddenin

Kalibrasyon Doğrularının Hazırlanması

İndometazin'in standart doğru denklemlerinin belirlenmesinde etanol içinde 50 mg/50 mL konsantrasyondaki stok çözeltisinden pH 1,2 asidik ortam, pH'sı 4,5; 6,8 ve 7,2 fosfat tamponuyla uygun seyreltmeler yapılarak herbir ortam için bir seri farklı konsantrasyonda çözelti elde edilmiştir. Ayrıca hazırlanan formülasyonlarda etkin maddenin miktar tayini için kloroformda 50 mg/50 mL konsantrasyondaki stok çözeltisinden uygun seyreltmeler yapılarak bir seri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbans değerleri $\lambda_{\max}$ dalga boylarında okunmuştur. Herbir konsantrasyon (x) ve buna karşılık gelen absorbans (y) değerleri kullanılarak doğru denklemleri hesaplanmıştır (n=6). Doğru denklemlerinin oluşturulmasında SPSS paket programı kullanılmıştır. Çözünme hızı tayininde konsantrasyon hesapları için bu doğru denklemlerinden yararlanılmıştır.

2.2.1.4.2. Herbir Ortamdaki Kalibrasyon Doğrularının İstatistiksel Verileri ve Analitik Validasyonu

USP 27' e göre analitik yöntemin validasyonunda hangi kategorilerde hangi parametrelerin valide edileceği aşağıdaki tabloda verilmektedir. Burada I. kategoride hammadde veya bitmiş ürün içindeki etkin maddenin (koruyucular dahil) tayininde

kullanılan yöntemler yer alır. II. kategoride hammaddedeki safsızlıkları veya bitmiş ürünlerdeki parçalanma ürünlerini tayin etmeye yarayan yöntemler mevcuttur. III. kategoride ürünün performans özelliklerini (çözünme hızı profili; içerik tekdüzeliği v.s.) saptamak için yöntemler yer almaktadır.

Tablo 2.1. Analitik yöntemlerin validasyon parametreleri (USP 27)

Validasyon parametresi	I. Kategori	II. Kategori		III. Kategori
		Kantitatif tayin	Limit testleri	
Doğruluk	+	+	*	*
Kesinlik	+	+	-	+
Özgünlük	+	+	+	*
Teşhis sınırı	-	-	+	*
Tayin sınırı	-	+	-	*
Doğrusallık	+	+	-	*
Çalışma aralığı	+	+	*	*
Tutarlılık	+	+	+	+

* Spesifik teste bağlı olarak talep edilebilir.

Etkin maddenin hazırlanan formülasyonlardan çözünme hızı ve içerik tekdüzeliği (miktar tayini) işlemlerinde kullanılan analitik yöntemin validasyonu için aşağıdaki testler yapılmıştır.

2.2.1.4.2.1. Doğruluk ve Geri Elde

Bunun için herbir ortamda 3 farklı konsantrasyonda numune çözeltileri hazırlanmış ve 6 kez ölçüm yapılmıştır. Standart doğru denklemlerinden hesaplanan konsantrasyon değerlerinden hareketle % geri elde değerleri bulunmuştur. Sonuçlar % geri elde değerlerinin ortalaması, standart sapması ve % bağıl sapması şeklinde verilmiştir.

2.2.1.4.2.2. Kesinlik

Bir analitik yöntemin kesinliği, normal test koşullarında testin tekrarlanabilirliğinin ve tekrar elde edilebilirliğinin bir ölçüsüdür. Tekrarlanabilirlik iki ayrı günde kısa bir zaman süreci içinde, aynı analist tarafından ve aynı cihazlar kullanılarak tayin edilmiştir. Herbir ortam için hazırlanan numunelerde 6'şar kez okuma yapılmıştır ve okunan değerlere karşılık gelen konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Tekrar elde edilebilirlik ise aynı analitik yöntemin farklı analist ve aynı cihazlar kullanılarak uygulanması ile tayin edilmiştir. Aynı stoktan farklı kişiler tarafından spektrofotometrede absorbanları 6'şar kez okunan numunelerin okunan değerlere karşılık gelen konsantrasyonları hesaplanmıştır. Sonuçlar hesaplanan konsantrasyonların ortalaması, standart sapması (SS) ve % bağıl standart sapması (BSS) şeklinde verilmiştir.

2.2.1.4.2.3. Teşhis ve Tayin Sınırları

Teşhis ve tayin sınırları, düşük konsantrasyona sahip bir seri örneğin analiz edilmesiyle belirlenmiştir. Herbir ortam için üç paralel kalibrasyonun en düşük değerindeki absorbanlarından standart sapma değerleri hesaplanmış ve bu değerlerin ortalaması, seçilen kalibrasyon doğrusunun eğimine bölünmüştür. Bu değer 3,3 ile çarpılarak teşhis sınırı (LOD); 10 ile çarpılarak da tayin sınırı (LOQ) belirlenmiştir.

2.2.2. Hidrojellerin Şişme Derecelerinin Tayini

Çalışmamızda poli(akrilik asit), kısmi sodyum tuzu-*graft*-poli(etilen oksid) [PAAc-Na-g-PEO] ve poli(metil metakrilat) [PMMA] polimerleri kullanılmıştır. Hidrojellerin şişme derecelerini tayin etmek için yapılan deneyler her iki polimer için de ayrı ayrı uygulanmıştır.

2.2.2.1. Şişme Derecesinin Tayini için Kullanılan Ortamlar

1. pH 1,2 Enzimsiz suni mide sıvısı
2. pH 3,0 Ftalat Asit Tamponu
3. pH 4,5 Fosfat Tamponu
4. pH 6,8 Fosfat Tamponu
5. pH 7,2 Fosfat Tamponu

pH 1,2 Enzimsiz Suni Mide Sıvısı (USP 24; 2000; p.:2235)

Hidroklorik asit, derişik	7,00 mL
Sodyum klorür	2,00 g
Distile su	y. m. ... 1000 mL

Hazırlanışı:

Sodyum klorür distile suyun bir kısmında çözüldükten sonra derişik hidroklorik asit ilave edilmiştir. Elde edilen çözeltinin pH' sı gerektiğinde 1 N HCl çözeltisi veya 1 N NaOH çözeltisi ile 1,2' ye ayarlanarak distile su ile 1000 mL'ye tamamlanmıştır.

pH 3,0 Ftalat Asit Tamponu (USP 27; 2004; p.:2048)

I. 0,2 M HCl.....	111,5 mL
II. 0,2 M Monobazik potasyum ftalat	250 mL
Distile su	y. m. ... 1000 mL

Hazırlanışı:

Ftalat asit tamponunun hazırlanması için I. çözeltiden 111,5 mL alınıp üzerine 250 mL II. çözelti ilave edilerek 1000 mL' ye distile suyla tamamlanmıştır.

I.0,2 M HCl çözeltisi: 14 mL derişik hidroklorik asit ölçülür, distile suyla 1000 mL tamamlanır.

II.0,2 M Monobazik Potasyum Ftalat çözeltisi: 40,85 g Potasyum Biftalat

[KHC₆H₄(COO)₂] tartılarak distile suyun bir kısmında çözüldükten sonra suyla 1000 mL'ye tamamlanmıştır.

pH 4,5 Fosfat Tamponu (FIP Guideline, 1997)

Monobazik potasyum fosfat (KH₂PO₄) 13,61 g
Distile su y. m. ... 1000 mL

Hazırlanışı:

13,61 g monobazik sodyum fosfat, bir miktar distile suda çözülmüştür. Elde edilen çözeltinin pH' sı gerektiğinde 1 N HCl çözeltisi veya 1 N NaOH çözeltisi ile 4,5' e ayarlanarak distile suyla 1000 mL'ye tamamlanmıştır.

pH 6,8 Fosfat Tamponu (USP 27; 2004; p.:2049)

I. 0.2 M Monobazik potasyum fosfat (KH₂PO₄) çözeltisi 250 mL
II. 0.2 M Sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi 112 mL
Distile su y. m. ... 1000 mL

Hazırlanışı:

250 mL I. çözelti üzerine 112 mL II. çözelti eklenip distile su ile 1000 mL'ye tamamlanmış ve KH₂PO₄ veya NaOH çözeltisi ilave edilerek istenilen pH' ya ayarlanmıştır.

I. 0,2 M Monobazik potasyum fosfat çözeltisi: 27,22 g KH₂PO₄ tartılıp suda çözülmüş ve su ile 1000 mL'ye tamamlanmıştır.
II. 0,2 M Sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi: 8 g NaOH pellet tartılıp suda çözülmüş ve su ile 1000 mL'ye tamamlanmıştır.

pH 7,2 Fosfat Tamponu (USP 27; 2004; p.:2049)

I. 0,2 M Monobazik potasyum fosfat (KH ₂ PO ₄) çözeltisi	250 mL
II. 0,2 M Sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi	173 mL
Distile su	y. m. ... 1000 mL

Hazırlanışı:

250 mL I. çözelti üzerine 173 mL II. çözelti eklenip distile su ile 1000 mL'ye tamamlanmış ve KH₂PO₄ veya NaOH çözeltisi ilave edilerek istenilen pH'ya ayarlanmıştır. I ve II no'lu çözeltilerin hazırlanışı pH 6,8 tamponunda verildiği şekildedir.

2.2.2.2. Hidrojellerin Şişme Dereceleri Üzerine pH Etkisinin İncelenmesi

PMMA polimeri ince toz halinde olduğu için kloroformda çözülerek petrilere dökülmüş ve kurutulduktan sonra 1,1 cm çaplı diskler halinde kesilmiştir. Belirli kalınlıkta olan $1 \pm 9,43 \times 10^{-3}$ mm ve $0,125 \pm 1,63 \times 10^{-3}$ g ağırlığa sahip diskler, 37° C sıcaklıkta, su banyosunda, içlerinde 50'şer mL, pH'sı 1,2; 3,0; 4,5; 6,8; 7,2 olan ortamlar bulunan beherlere konmuştur. Belirli zaman aralıklarında ortamdan çıkarılan diskler, filtre kağıdıyla kurutulduktan sonra tartılmıştır. Aşağıdaki eşitlik kullanılarak her bir ortamdaki % şişme oranları saptanmıştır (n=3).

$$(\%) \text{ Şişme oranı} = \frac{M - M_0}{M_0} \times 100 \quad (\text{Eşitlik 2.1.})$$

M: Şişmiş polimer ağırlığı

M₀: Kuru polimer ağırlığı

PAAc-Na-g-PEO polimerinin şişme derecesi granül halinde incelenmiştir. 0,1 g miktarlarda polimer tartılarak darası alınmış dokuma torbalar içine yerleştirilmiş ve ağızları bağlanmış. Bu torbalar 37° C sıcaklıkta, su banyosunda içlerinde 50'şer mL,

pH'sı 1,2; 3,0; 4,5; 6,8; 7,2 olan ortamlar bulunan beherlere konmuştur. Belirli zaman aralıklarında ortamdan çıkarılan torbalar, filtre kağıdıyla kurutulduktan sonra tartılmıştır. Eşitlik 2.1 kullanılarak herbir ortamdaki % şişme oranları saptanmıştır (n=3).

2.2.2.3. Hidrojellerin Şişme Dereceleri Üzerine Sıcaklığın Etkisinin İncelenmesi

Sıcaklığın etkisini incelemek için Bölüm 2.2.2.2'de belirtildiği şekilde hazırlanan polimerler, su banyosunda içlerinde 50 mL, pH'sı 6,8 olan ortam bulunan beherlere konmuştur (n=3). Yukarıda anlatıldığı şekilde 10°C, 25°C, 50°C ve 75° C sıcaklıklarda şişme derecesi incelenmiştir.

2.2.2.4. Hidrojellerin Şişme Dereceleri Üzerine Tuz Konsantrasyonunun Etkisinin İncelenmesi

Su banyosunda 37 °C sıcaklıkta, 50'şer mL, %1, %5 ve % 10 (a/h) NaCl içeren sulu çözeltiler içinde Bölüm 2.2.2.2' de anlatıldığı şekilde polimerlerin şişme dereceleri incelenmiştir (n=3).

2.2.3. Formülasyonların Hazırlanması

HJ' lerin şişme dereceleri ile ilgili çalışmaların sonucunda formülasyonların PAAc-Na-g-PEO ile ve pH 6,8 fosfat tamponu kullanılarak hazırlanmasına karar verilmiştir. Çalışmamızda seçilen HJ'e etkin madde yüklenmesi, HJ'in etkin madde çözeltilerinde şişmeye bırakılması ve sonrasında yıkanıp kurutulması şeklinde yapılmıştır.

İşlem: Öncelikle indometazin'in pH 6,8 fosfat tamponu ile etanolün 1:1 h/h karışımında çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltiye belirli miktarda HJ ilave edilerek 50 °C' lik su banyosuna konmuştur. Aralıklı olarak karıştırma uygulanarak alkolün buharlaşmasını sağlamak üzere çözelti hacminin yarıya düşmesine yetecek bir süre boyunca su banyosunda tutulmuştur. Sonrasında bu süspansiyon oda sıcaklığında, bir magnetik karıştırıcı üzerinde 50 rpm'de 2 saat karıştırılmıştır. HJ'in tam olarak şişmesi ve çözeltideki etkin maddenin bu şişme esnasında HJ'e geçmesini sağlamak için karanlık

bir yerde oda sıcaklığında 24 saat muhafaza edilmiştir. Elde edilen kütle 500 mesh' lik eleklere dökülmüş ve yüklenmeden kalan etkin maddeyi uzaklaştırmak için etkin maddenin çözünmediği ve HJ'in şişmediği pH 1,2 ortamıyla yıkanmıştır. Etkin madde yüklü mikro-matrisler şeklindeki partiküller bir filtre kağıdı üzerine alınarak 50°C' lik etüvde sabit ağırlığa kadar kurutulmuştur (n=3).

Formülasyonların hazırlanmasında yapılan ön incelemeler sonrasında üç farklı etkin madde düzeyi seçilmiştir; Düşük düzey: 375 mg, orta düzey: 750 mg ve yüksek düzey: 1500 mg. Buna bağlı olarak etkin maddenin çözeltilerini hazırlamak için de 1:1 (h:h) oranı değişmemek üzere farklı hacimlerde pH 6,8 fosfat tamponu:etanol karışımları kullanılmıştır. PAAc-Na-g-PEO de üç farklı miktarda formülasyonlara ilave edilmiştir. Hazırlanan formülasyonlar Tablo 2.2-2.4' te verilmektedir.

Tablo 2.2. Düşük etkin madde düzeyinde hazırlanan formülasyonlar

Formülasyon	İndometazin (mg)	Tampon:Etanol (1:1) (ml)	PAAc-Na-g-PEO (mg)
F1	375	100	750
F2	375	100	2250
F3	375	100	3750
F4	375	200	750
F5	375	200	2250
F6	375	200	3750
F7	375	300	750
F8	375	300	2250
F9	375	300	3750

Tablo 2.3. Orta etkin madde düzeyinde hazırlanan formülasyonlar

Formülasyon	İndometazin (mg)	Tampon:Etanol (1:1) (ml)	PAAc-Na-g-PEO (mg)
F10	750	100	750
F11	750	100	2250
F12	750	100	3750
F13	750	200	750
F14	750	200	2250
F15	750	200	3750
F16	750	300	750
F17	750	300	2250
F18	750	300	3750

Tablo 2.4. Yüksek etkin madde düzeyinde hazırlanan formülasyonlar

Formülasyon	İndometazin (mg)	Tampon:Etanol (1:1) (ml)	PAAc-Na-g-PEO (mg)
F19	1500	100	750
F20	1500	100	2250
F21	1500	100	3750
F22	1500	200	750
F23	1500	200	2250
F24	1500	200	3750
F25	1500	300	750
F26	1500	300	2250
F27	1500	300	3750

2.2.4. Hazırlanan Formülasyonların Üzerinde Yapılan Kontroller

2.2.4.1. Formülasyonlarda Ürün Verimi

50 °C' lik etüvde sabit ağırlığa kadar kurutulan etkin madde yüklü partiküler HJ matrislerinin miktarı belirlenmiştir. Formülasyonda yer alan toplam katı miktarından hareketle % ürün verimi hesaplanmıştır (Eşitlik 2.2).

$$\% \text{ ürün verimi} = (A/B) \times 100 \quad (\text{Eşitlik 2.2.})$$

A: Elde edilen kütlenin miktarı (g)

B: Formülasyondaki toplam katı miktarı (g)

2.2.4.2. Formülasyonların İşlem Etkinliği

Herbir formülden 100 mg tartılarak etkin maddenin iyi çözündüğü bir çözücü olan kloroformdan 100 mL ilave edilmiştir. Etkin maddenin çözücüye geçmesi için karışım magnetik karıştırıcıda aletin 2 no'lu konumunda 3 saat karıştırılmıştır. Karışım gerekirse kloroformla tekrar 100 mL' ye tamamlandıktan sonra Whatman No.42 süzgeç kağıdından süzölmüştür; bu süzöntüden 2 mL çekilerek yine kloroformla 50 mL'ye seyreltilip etkin maddenin kloroformda maksimum absorbans verdiği dalga boyunda, UV spektrofotometresinde absorbansı ölçölmüştür. Absorbans değerlerinden kloroformla oluşturulan kalibrasyon denklemi kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır (n=3). Sonuçlar işlem etkinliği şeklinde verilmiştir :

$$\text{Teorik etkin madde içeriğı} = \frac{\text{Teorik etkin madde miktarı}}{\text{Total kütle}} \times 100 \quad (\text{Eşitlik 2.3.})$$

$$\text{İşlem etkinliği} = \frac{\text{Ölçölen etkin madde miktarı}}{\text{Teorik etkin madde içeriğı}} \times 100 \quad (\text{Eşitlik 2.4.})$$

2.2.5. Etkin Maddenin ve Formülasyonların Çözünme Hızı Testi

İndometazin'in çözünme hızını tespit etmek için pH'sı 1,2; 4,5 ve 6,8 olan ortamlar ile USP 27'deki monografında derhal salım yapan dozaj formları için önerilen pH'sı 7,2 olan ortam* kullanılmıştır (USP 27; 2004; FIP Guidelines, 1997). Bu ortamların formülleri ve hazırlanışları HJ'lerin şişme deneylerinin anlatıldığı bölümde verilmiştir (Bakınız Bölüm 2.2.2.1.).

Etkin maddenin çözünme hızı tayini için, 50 mg indometazin tartılarak 1 no'lu sert jelatin kapsüller içine doldurulmuştur. İndometazin'in monografında belirtildiği şekilde döner sepet yöntemi kullanılarak $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, 100 rpm dönü hızında, 750 mL pH 7,2 fosfat tamponu içinde (*derhal salım için hazırlanan*) ve 75 rpm' de, pH'sı 1,2; 4,5 ve 6,8 olan ortamlar içinde çözünme hızı testleri yürütülmüştür. Belirli zaman aralıklarında (5.,10.,15.,20.,30., 45.,60.,90.,120.,180.,240.,300., ve 360.dakikalarda), 0,45 μm por genişliğine sahip membran filtrelerden geçirilerek 5'er mL numune çekilmiştir. Her numune alınışından sonra çözünme ortamına, alınan numune miktarı kadar ve aynı sıcaklıktaki taze çözünme ortamı ile ilave edilmiştir. Herbir ortam için bulunan λ_{max} değerlerinde (Bak. Bölüm 2.2.1.4) UV spektrofotometrik analizi gerçekleştirilerek indometazin'in çözünen miktarları tespit edilmiştir (n=3).

Formülasyonlar için yapılan çözünme hızı testi, 25 mg etkin madde içerecek miktarda HJ kütlesi tartılarak döner sepet yöntemiyle, $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, 75 rpm dönü hızında, 750 mL pH 6,8 fosfat tamponu içinde yürütülmüştür. Belirli zaman aralıklarında (5.,10.,15.,20.,30., 45.,60.,90.,120.,180.,240.,300., ve 360.dakikalarda), 0,45 μm por genişliğine sahip membran filtrelerden geçirilerek 5'er mL numune çekilmiştir. Her numune alınışından sonra çözünme ortamına, alınan numune miktarı kadar ve aynı sıcaklıktaki taze çözünme ortamı ilave edilmiştir.

*: USP 27' de indometazin monografına uygun olarak derhal salım için hazırlanan pH'sı 7,2 olan ortamdan 1 hacim ve distile sudan 4 hacim karıştırılarak çözünme ortamı hazırlanmıştır; KH_2PO_4 veya NaOH çözeltisi ilave edilerek istenilen pH' ya ayarlanmıştır.

Alınan numuneler çözünme ortamıyla gerekli oranda seyreltildikten sonra etkin maddenin pH 6,8 fosfat tamponu için bulunan $\lambda_{\max}$ değerinde (Bak. Bölüm 2.2.1.4) UV spektrofotometrik analizi gerçekleştirilerek indometazin'in formülasyonlardan çözünen miktarları tespit edilmiştir (n=3).

2.2.6. Kinetik Hesaplamalar ve Sonuçların Değerlendirilmesi

Araştırmada hazırlanan formülasyonların çözünme hızı deneyleri sonucunda ölçülen absorbanlarından etkin madde konsantrasyonları hesaplandıktan sonra etkin madde salımının hangi matematik modele veya kinetik eşitliğe uyduğu araştırılmıştır. Bunun için Bölüm 1.2.7' de verilen eşitliklere göre herbir kinetik için doğru denklemleri ve kinetik parametreleri hesaplanarak tablo haline getirilmiştir. Sonuçların karşılaştırılmasında ise değişik kinetikler için elde edilen lineer regresyon analizi parametreleri (determinasyon katsayıları, artık kareler ortalaması değerleri-RMS ve regresyondan ayrılış önem kontrolü için F değerleri) incelenmiş, etkin madde salımının hangi kinetiğe uyum sağladığı saptanmıştır.

2.2.7. Seçilen Formülasyon Üzerinde Çalışmalar

Bölüm 2.2.5' te anlatıldığı şekilde hazırlanan formülasyonlardan % ürün verimi ve işlem etkinliği açısından en yüksek değerleri gösteren hidrojel formülasyonu seçilmiştir F11. Bu formülasyon üzerinde aşağıdaki incelemeler yapılmıştır.

2.2.7.1. Partikül Büyüklüğünün Çözünme Hızı Üzerine Etkisi

F11 formülasyonuna elek analizi uygulanarak üç farklı partikül büyüklüğü fraksiyonuna ayrılmış ve Bölüm 2.2.5' te formülasyonlar için anlatıldığı şekilde çözünme hızı tayini yapılmıştır (n=3).

2.2.7.2. Farklı pH Değerlerinin Çözünme Hızı Üzerine Etkisi

Seçilen F11 formülasyonundan etkin maddenin çözünme hızında pH'nın etkisini incelemek için pH'sı 1,2; 4,5 ve 6,8 olan çözünme ortamları ve USP 27' de indometazin'in derhal salım yapan preparatı için verilen pH 7,2 olan fosfat tamponu ile hazırlanan çözünme ortamı kullanılmıştır. Ayrıca, geciktirilmiş etki için USP' de verilen çözünme yöntemi ile etkin madde salımı incelenmiştir. Bunun için ilk 2 saat süresince çözünme testi, 750 mL, pH' sı 1,2 olan ortamda yürütülmüştür. Hemen ardından 5 dakikayı geçmeyecek bir süre içinde aynı deney ortamına 250 mL 0,2 M tribazik sodyum fosfat çözeltisi ilave edilerek çözünme ortamı 1000 mL' ye tamamlanmıştır; böylece ortamın pH'sı 6,8'e ayarlanmış ve bu şekilde çözünme hızı testine 300. dakikaya kadar devam edilmiştir.

Geciktirilmiş salım için çözünme ortamı (USP 27;2004; p.: 2308)

I. pH 1,2 Enzimsiz suni mide sıvısı..... 750 ml

II. 0,2 M Tribazik sodyum fosfat..... 250 ml

Hazırlanışı:

I. pH 1,2 Enzimsiz suni mide sıvısı Bakınız Bölüm 2.2.2.1 .

II.0,2 M Tribazik sodyum fosfat çözeltisi: 19 g Tribazik sodyum fosfat tuzu tartılır, distile suyla 250 mL' ye tamamlanır.

2.2.7.3. Farklı Kurutma Koşullarının Ürün Verimi, İşlem Etkinliği ve Çözünme Hızı Üzerine Etkisi

F11 formülasyonu Bölüm 2.2.3' te anlatıldığı gibi hazırlanmış ancak kurutma koşulları değiştirilmiştir. Etkin madde yüklenmiş HJ mikro-matrisleri yıkandıktan sonra kurutma işlemi iki farklı şekilde uygulanmıştır: Birincisinde etkin madde yüklü HJ kütlesi sabit ağırlığa ulaşmaya kadar oda sıcaklığında kurutulmuştur. İkincisinde ise liyofilizasyon yöntemi uygulanmıştır. Etkin madde yüklü HJ kütlesi, 1 gece boyunca -80°C'de dondurulduktan sonra 24 saat süre ile liyofilizatörde suyu uçurulmuştur. Oda sıcaklığında ve liyofilizatörde kurutulan etkin madde yüklü HJ' lerde ürün verimi (Bak.

Bölüm 2.2.4.1), işlem etkinliği (Bak. Bölüm 2.2.4.2) belirlenmiş ve çözünme hızı testi (Bak. Bölüm 2.2.5.) yapılmıştır. Sonuçlar orijinal formül ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

2.2.7.3.1. Farklı Kurutma Koşulları Uygulanan Etkin Madde Yüklü Hidrojellerin Morfolojik Olarak İncelenmesi

F11 formülasyonu yanısıra bu formülasyondan farklı kurutma koşulları uygulanarak üretilen HJ mikro-matrislerinin şekil ve yüzey özelliklerinin incelenmesi için tarama elektron mikroskobu (SEM) kullanılmıştır. HJ' ler, çapı ve yüksekliği 10 mm olan silindirik örnek tutucu üzerine yerleştirilmiş 10 mm çapındaki iletken (karbon) çift taraflı yapıştırıcı bant üzerine yayılarak tutturulmuştur. Daha sonra soğuk saçımlı kaplayıcı (cool sputter coater) ile yaklaşık olarak 400 Å kalınlığında altın ile kaplanmıştır. Bu şekilde hazırlanan örneklerin SEM' nda 20 kV' luk hızlandırıcı gerilimde, düşük demet akımlarında (0.1; 0.3 ve 0.6 nA) ikincil elektron görüntüleri elde edilerek elektron mikrografları çekilmiştir.

2.2.8. Etkin Madde-Polimer Etkileşiminin İncelenmesi

Etkin madde ile polimer arasındaki etkileşim mekanizmasının açıklanabilmesi için x-ışını toz difraktometrisi ve diferansiyel tarama kalorimetrisi yöntemleri kullanılmıştır.

2.2.8.1. Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)

Seçilen F11 formülasyonunun, etkin madde-polimer (1:3) fiziksel karışımının ve polimerin termogramları Bölüm 2.2.1.2. anlatıldığı şekilde alınmıştır. Fiziksel karışımın hazırlanması için F11' in formülasyon içeriğine benzer şekilde, 1:3 oranında yani 750 mg etkin madde ve 2250 mg PAAC-Na-g-PEO homojen olarak karıştırılmıştır.

2.2.8.2. X-ışını Toz Difraktometrisi

Seçilen F11 formülasyonunun, etkin madde-polimer (1:3) fiziksel karışımının ve polimerin difraktogramları Bölüm 2.2.1.3 anlatıldığı şekilde alınmıştır.

2.2.9. Formülasyonların Optimizasyonu

Çalışmamızda formülasyonların hazırlanmasında kullanılan üç farklı düzeydeki etkin madde miktarları, çözücü hacimleri ve polimer miktarları üç bağımsız değişken olarak alınmıştır (Bak. Bölüm 2.2.3). Bunlara karşılık hazırlanan formülasyonlardan ölçülen % ürün verimi, % işlem etkinliği, etkin maddenin % $85 \leq$ nin çözündüğü zaman (dakika) ve RRSBW kinetik modelinin uygulanmasından elde edilen τ_d değerleri ise bağımlı değişkenler olarak değerlendirilmiştir.

Çalışılan faktörlerin (bağımsız değişkenlerin) tüm düzeylerinde (miktarlarında) muhtemel bileşimlerini çalışmak için üç-faktörlü ve üç-düzeyle bir tasarım (3^3) yürütülmüştür. Etkin madde, polimer ve çözücü düzeyleri Tablo 2.5' te belirtildiği şekilde kodlanmıştır.

Tablo 2.5. Bağımsız değişkenlerin düzeyleri

Düzeyle	Bağımsız değişkenler					
	Etkin madde miktarı(mg) X1		Çözücü hacmi (ml) X2		Polimer miktarı(mg) X3	
		Kodu		Kodu		Kodu
Düşük	375	-0,5	100	-1	750	-1
Orta	750	0	200	0	2250	0
Yüksek	1500	+1	300	+1	3750	+1

Optimizasyon işlemi deneysel olarak elde edilen verilere (bağımsız değişkenler) polinomiyal bir eşitliğin (Eşitlik 2.6) uygulanması ile sağlanmıştır.

$$Y = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + B_3X_3 + B_{11}X_1X_1 + B_{22}X_2X_2 + B_{33}X_3X_3 + B_{12}X_1X_2 + B_{13}X_1X_3 + B_{23}X_2X_3 + B_{123}X_1X_2X_3 \quad (\text{Eşitlik 2.6.})$$

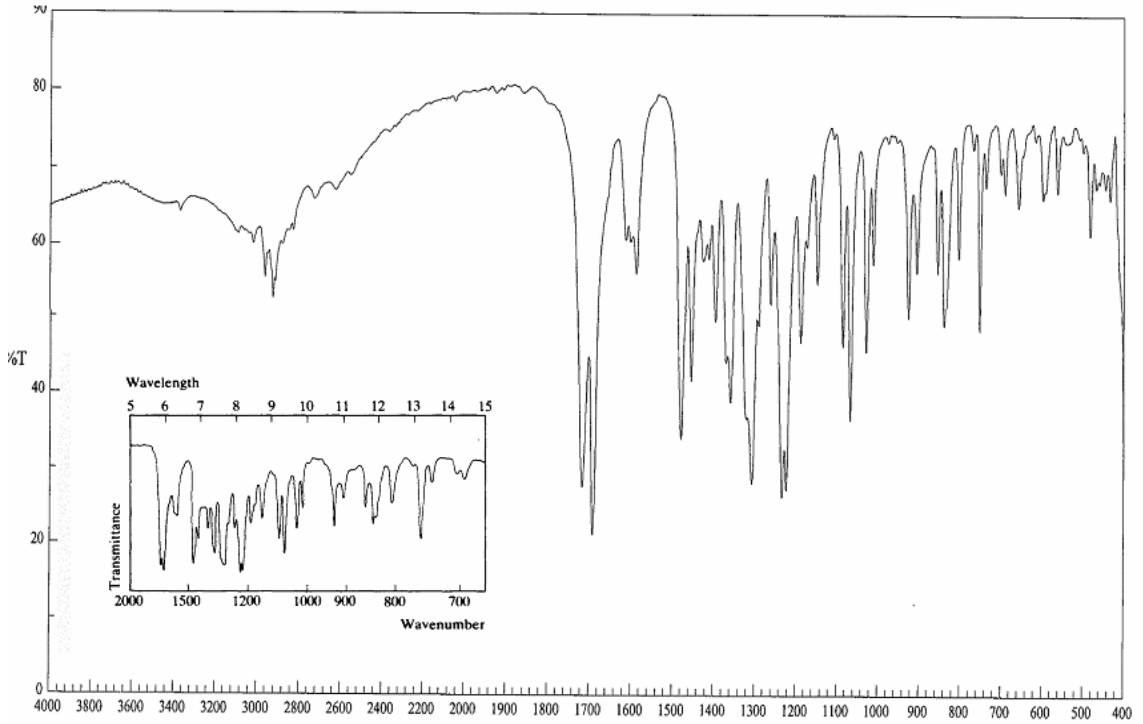
Bu eşitlikte X'ler faktörlerin düzeylerini, B'ler ise tasarımdaki formülasyonların cevaplarından hesaplanan katsayıları tanımlamaktadır. B₀ kesişimi ifade etmektedir.

3. BULGULAR

3.1. Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi

3.1.1 Infra Red (IR) Spektrofotometrisi

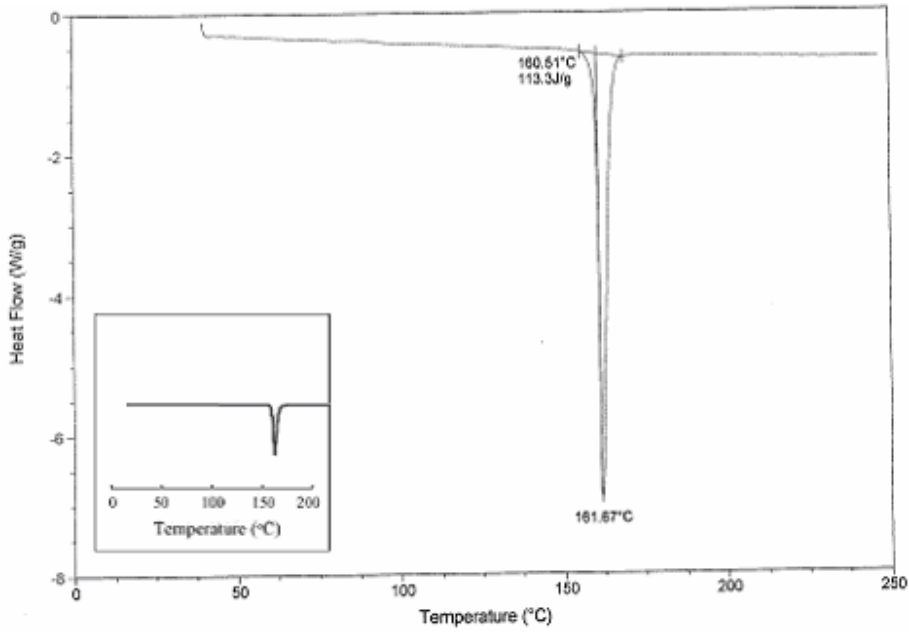
Etkin maddenin IR spektrofotometresinde alınan spektrumu Şek.3.1’ de görülmektedir. Küçük şekil ise etkin maddenin literatürde verilen IR spektrumlarını göstermektedir. Bu spektrumlar karşılaştırıldığında, etkin maddenin küçük şekildeki spektrumla aynı pikleri verdiği görülmektedir.



Şekil 3.1. İndometazin’in IR spektrumu [Küçük şekilde indometazin’in literatürde verilen IR spektrumları görülmektedir (Moffat ve ark., 1986)]

3.1.2. Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)

Şekil 3.2’ de çalışmada kullandığımız indometazin’ in DSC ile alınan termogramı, küçük şekilde ise indometazin’ e ait literatürde verilen termogramı görülmektedir. Küçük şekilde görüldüğü gibi etkin maddenin erime noktası 162 °C’ dir (Takeautchi ve ark., 2005). Yaptığımız DSC analizinde etkin maddenin erime noktasının 160,51 °C olduğu bulunmuştur.

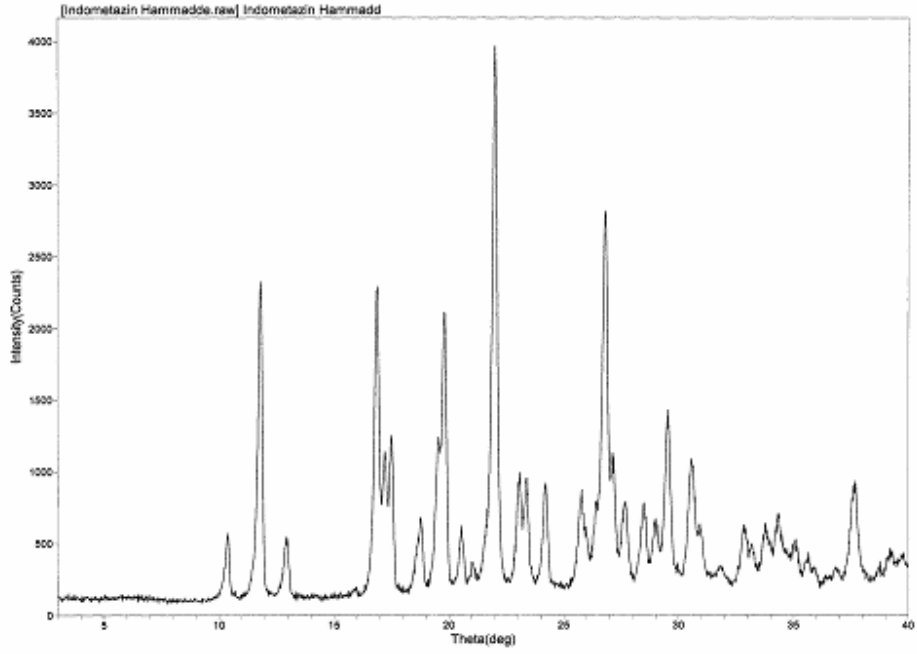


Şekil 3.2. İndometazin’in DSC termogramı [Küçük şekilde indometazin’in literatürde verilen DSC termogramı görülmektedir (Tekeautchi ve ark., 2005)]

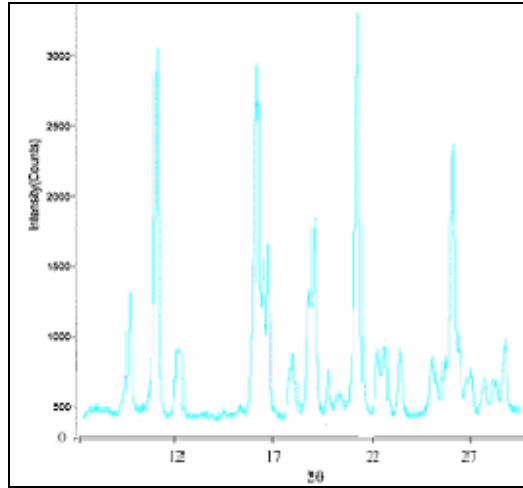
3.1.3. X-Işını Toz Difraktometrisi

Şekil 3.3A’ çalışmada kullandığımız indometazin’in x-ışını difraksiyon spektrumu, Şekil 3.3B’de ise indometazine ait literatürde verilen x-ışını difraksiyon spektrumları görülmektedir (Gong ve ark., 2006).

(3A)



(3B)

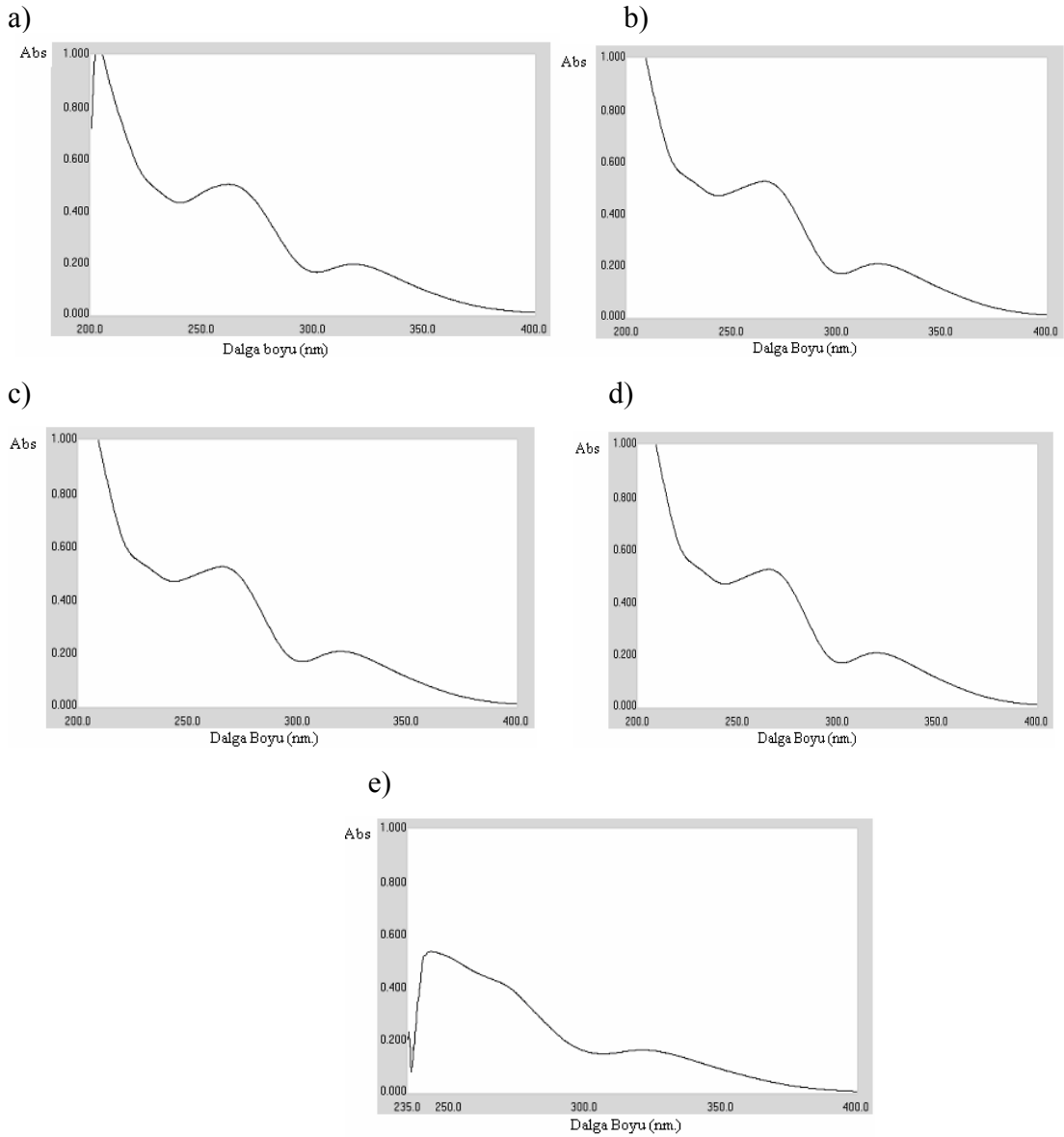


Şekil 3.3A: Çalışmamızda kullandığımız indometazin'in x-ışını difraksiyon spektrumu.

3B: İndometazin'in literatürde verilen x-ışını difraksiyon spektrumu (K.Gong ve ark., 2006).

3.1.4. Ultra Viole (UV) Spektrofotometrisi

Etkin maddenin 2.2.1.4' te belirtildiği şekilde pH'sı 1,2; 4,5; 6,8 ve 7,2 olan ortamlar ve kloroform içinde alınan UV spektrumları Şekil 3.4' te görülmektedir. Tablo 3.1' de ise bu analiz sonucunda etkin maddenin değişik pH ortamlarında ve kloroform içinde maksimum absorbans verdiği dalga boyları (λ_{max}) verilmektedir.



Şekil 3.4. İndometazin'in (a) pH 1,2; (b) pH 4,5; (c) pH 6,8; (d) pH 7,2 ortamlarında ve (e) Kloroformda alınan UV spektrumları.

Tablo 3.1. İndometazin'in değişik ortamlar içinde maksimum absorbans verdiği dalga boyları ($\lambda_{\max}$)

	ORTAM				
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	pH 7,2	Kloroform
$\lambda_{\max}$ (nm)	263,0	263,0	263,0	263,0	242,5

3.1.5. Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Yöntemi Kullanılarak Kalibrasyon Doğrularının Hazırlanması

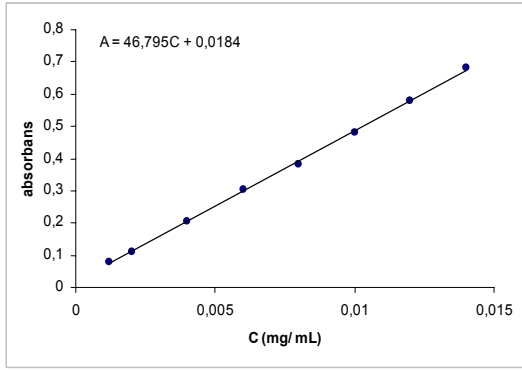
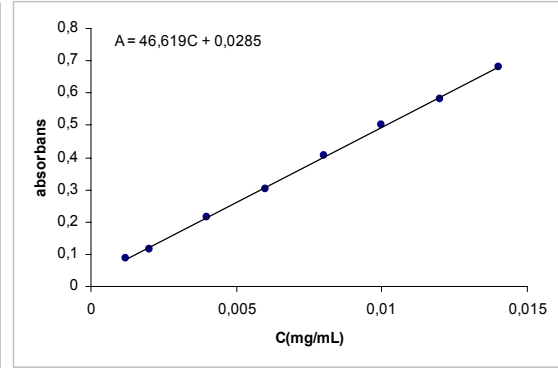
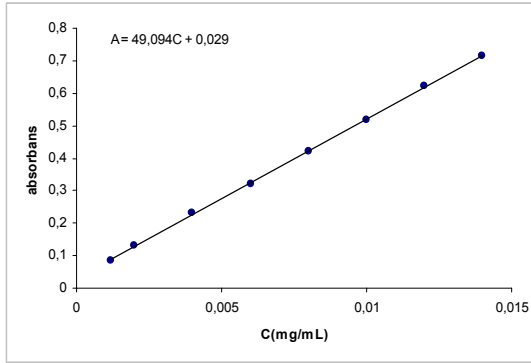
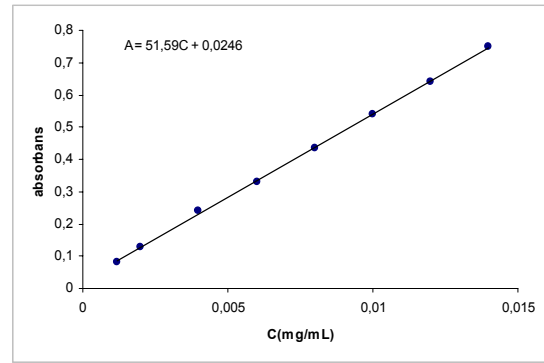
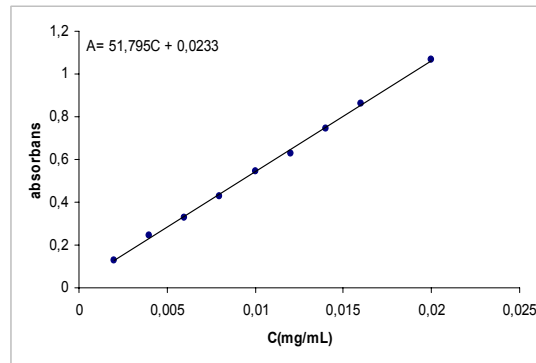
Etkin maddenin Bölüm 2.2.1.4.1' de anlatıldığı üzere yapılan ölçümlerden sonra elde edilen deney sonuçları Tablo 3.2 ve Tablo 3.3' te gösterilmiştir. Oluşturulan kalibrasyon doğruları ise Şekil 3.5' te verilmiştir.

Tablo 3.2. Farklı pH' ya sahip ortamlarda kalibrasyon doğrularına ait veriler

Konsantrasyon (C) mg/mL	Absorbans (A) $\lambda_{\max} = 263$ nm			
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	pH 7,2
0,0012	0,080	0,089	0,084	0,083
0,002	0,112	0,117	0,130	0,129
0,004	0,204	0,214	0,230	0,240
0,006	0,304	0,304	0,321	0,330
0,008	0,381	0,407	0,420	0,434
0,01	0,482	0,501	0,518	0,540
0,012	0,578	0,581	0,622	0,642
0,014	0,683	0,682	0,715	0,750

Tablo 3.3. Kloroformda kalibrasyon doğrusuna ait veriler

Kloroform	
Konsantrasyon (C) mg/mL	Absorbans (A) $\lambda_{\max} = 242,5$ nm
0,002	0,130
0,004	0,245
0,006	0,327
0,008	0,427
0,01	0,545
0,012	0,630
0,014	0,746
0,016	0,861
0,02	1,064

a) pH 1,2 Kalibrasyon**b) pH 4,5 Kalibrasyon****c) pH 6,8 Kalibrasyon****d) pH 7,2 Kalibrasyon****e) Kloroform Kalibrasyon**

Şekil 3.5. İndometazin'in (a) pH 1,2; (b) pH 4,5; (c) pH 6,8; (d) pH 7,2 olan ortamlar ve (e) kloroform içindeki kalibrasyon doğruları.

3.1.6. Kalibrasyon Doğrularının İstatistiksel Verileri ve Analitik Validasyona ait Bulgular

Oluşturulan kalibrasyon doğrularına ait parametreler Tablo 3.4.' te verilmiştir

Tablo 3.4. İndometazin'in değişik ortamlarda elde edilen kalibrasyon doğrularına ait parametreler

Ortam	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	pH 7,2	Kloroform
Eğim (m)	46,795	46,619	49,094	51,590	51,795
Standart Hatası	0,579	0,445	0,286	0,386	0,614
Güven sınırları (%95)	45,380-48,211	45,530-47,709	48,394-49,793	50,644-52,535	50,342-53,248
Kesişim (n)	0,0184	0,0285	0,0290	0,0246	0,0233
Standart Hatası	0,005	0,004	0,002	0,003	0,007
Güven sınırları (%95)	0,007-0,030	0,019-0,038	0,023-0,035	0,017-0,033	0,006-0,040
Determinasyon katsayısı (r^2)	0,9991	0,9995	0,9997	0,9996	0,9990
Artık kareler ortalaması (RMS)	$5,102 \times 10^{-5}$	$3,020 \times 10^{-5}$	$1,24 \times 10^{-5}$	$2,275 \times 10^{-5}$	$1,039 \times 10^{-3}$

3.1.6.1. Doğruluk ve Geri Elde

Herbir ortam için ayrı ayrı üç farklı konsantrasyonda, 6' şar okuma yapılarak ölçülen absorbans değerleri (A), bunlardan hesaplanan konsantrasyonlar (C), % geri elde değerleri ve bu değerlere ait ortalama, standart sapma (SS) ve bağıl standart sapma değerleri (%) Tablo 3.5-3.9' da yer almaktadır.

Tablo 3.5. pH 1,2 ortamında doğruluk tespitine ait veriler

Okuma No.	1. Konsantrasyon 0,002 mg/mL			2. Konsantrasyon 0,008 mg/mL			3. Konsantrasyon 0,014mg/mL		
	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)
1.	0,106	0,0018	93,58	0,392	0,0078	99,79	0,666	0,0138	98,78
2.	0,108	0,0019	95,72	0,393	0,0080	100,05	0,667	0,0138	99,00
3.	0,106	0,0018	93,58	0,393	0,0080	100,05	0,668	0,0138	99,14
4.	0,107	0,0018	94,65	0,391	0,0079	99,52	0,667	0,0138	99,00
5.	0,107	0,0018	94,65	0,392	0,0078	99,79	0,666	0,0138	98,78
6.	0,108	0,0019	95,72	0,394	0,0080	100,20	0,665	0,0138	98,64
Ort.		0,0018	94,65		0,0079	99,90		0,0138	98,89
SS*		1,788 $\times 10^{-5}$	0,957		5,875 $\times 10^{-5}$	0,246		2,588 $\times 10^{-5}$	0,186
(%) BSS**		0,946	1,011		0,737	0,246		0,1869	0,188

* SS: Standart Sapma

**BSS: (%) Bağıl Standart Sapma

Tablo 3.6. pH 4,5 ortamında doğruluk tespitine ait veriler

Okuma No.	1. Konsantrasyon 0,002 mg/mL			2. Konsantrasyon 0,008 mg/mL			3. Konsantrasyon 0,014mg/mL		
	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)
1.	0,115	0,00185	92,50	0,406	0,0080	101,12	0,682	0,0140	100,10
2.	0,118	0,00191	95,50	0,401	0,0079	99,86	0,680	0,0139	99,80
3.	0,115	0,00185	92,50	0,403	0,0080	100,30	0,683	0,0140	100,20
4.	0,119	0,00194	97,00	0,402	0,0080	100,10	0,682	0,0140	100,10
5.	0,117	0,00189	94,50	0,400	0,0079	99,59	0,681	0,0139	99,90
6.	0,118	0,00191	95,50	0,401	0,0079	99,86	0,680	0,0139	99,80
Ort.		0,00189	94,58		0,0079	100,13		0,0139	99,98
SS*		3,600 $\times 10^{-5}$	1,800		5,477 $\times 10^{-5}$	0,538		5,477 $\times 10^{-5}$	0,172
(%) BSS**		1,902	1,903		0,693	0,537		0,394	0,172

Tablo 3.7. pH 6,8 ortamında doğruluk tespitine ait veriler

Okuma No.	1. Konsantrasyon 0,002 mg/mL			2. Konsantrasyon 0,008 mg/mL			3. Konsantrasyon 0,014mg/mL		
	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)
1.	0,130	0,0020	102,86	0,417	0,0079	98,79	0,720	0,0140	100,53
2.	0,130	0,0020	102,86	0,415	0,0078	98,28	0,715	0,0139	99,80
3.	0,129	0,0020	101,84	0,420	0,0079	99,55	0,720	0,0140	100,53
4.	0,124	0,0019	96,75	0,421	0,0079	99,80	0,718	0,0140	100,24
5.	0,125	0,0019	97,77	0,420	0,0079	99,55	0,719	0,0140	100,39
6.	0,131	0,0020	103,88	0,422	0,0080	100,06	0,716	0,0139	99,95
Ort.		0,0019	100,99		0,0079	99,33		0,0139	100,24
SS*		1,163 $\times 10^{-5}$	2,980		6,32 $\times 10^{-5}$	0,669		5,163 $\times 10^{-5}$	0,306
(%) BSS**		0,613	2,950		0,800	0,673		0,371	0,305

Tablo 3.8. pH 7,2 ortamında doğruluk tespitine ait veriler

Okuma No.	1. Konsantrasyon 0,002 mg/mL			2. Konsantrasyon 0,008 mg/mL			3. Konsantrasyon 0,014mg/mL		
	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)
1.	0,130	0,0020	102,73	0,429	0,0078	98,85	0,740	0,0138	99,13
2.	0,127	0,0019	99,82	0,435	0,0079	99,58	0,738	0,0138	98,86
3.	0,128	0,0020	100,79	0,434	0,0079	99,34	0,732	0,0137	97,85
4.	0,130	0,0020	102,73	0,435	0,0079	99,58	0,739	0,0138	98,99
5.	0,127	0,0019	99,82	0,436	0,0079	99,82	0,738	0,0138	98,86
6.	0,129	0,0020	101,76	0,434	0,0079	99,34	0,741	0,0139	99,27
Ort.		0,0019	101,27		0,0079	99,42		0,0138	98,82
SS*		5,163 $\times 10^{-5}$	1,337		4,08 $\times 10^{-5}$	0,331		6,32 $\times 10^{-5}$	0,504
(%) BSS**		2,631	1,320		0,506	0,332		0,434	0,510

Tablo 3.9. Kloroform ortamında doğruluk tespitine ait veriler

Okuma No.	1. Konsantrasyon 0,002 mg/mL			2. Konsantrasyon 0,008 mg/mL			3. Konsantrasyon 0,014mg/mL		
	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)	A	Bulunan C (mg/mL)	Geri Elde (%)
1.	0,128	0,0020	101,36	0,427	0,0078	97,50	0,746	0,0139	99,70
2.	0,129	0,0020	102,32	0,450	0,0082	103,05	0,750	0,0140	100,25
3.	0,128	0,0020	101,36	0,444	0,0081	101,60	0,748	0,0139	99,98
4.	0,130	0,0020	103,29	0,438	0,0080	100,15	0,746	0,0139	99,70
5.	0,127	0,0020	100,39	0,435	0,0079	99,43	0,747	0,0139	99,84
6.	0,130	0,0020	103,29	0,438	0,0080	100,15	0,750	0,0140	100,25
Ort.		0,0020	102,00		0,0080	100,31		0,0139	99,95
SS*		2,420 $\times 10^{-5}$	1,169		1,411 $\times 10^{-4}$	1,891		5,163 $\times 10^{-5}$	0,252
(%) BSS**		1,21	1,146		1,762	1,885		0,359	0,252

3.1.6.2 Kesinlik

Tekrarlanabilirlik ve tekrar elde edilebilirlik parametreleri incelenmiştir. İki farklı gün içinde tekrarlanabilirlik ve iki farklı analist tarafından yapılan tekrar elde edilebilirlik parametresine ait deneylerde yer alan her iki gruba ortalamalar arası farkın önem testi uygulanmıştır. Deneyler ve teste ait veriler Tablo 3.10-3.19’ te verilmiştir.

- **Tekrarlanabilirlik**

Tablo 3.10. pH 1,2 ortamında tekrarlanabilirlik deneyine ait sonuçlar

Teorik C (mg/mL)	1.Günde Bulunan C (mg/mL)	2.Günde Bulunan C (mg/mL)
0,006	0,0058	0,0059
0,006	0,0061	0,006
0,006	0,0059	0,006
0,006	0,0058	0,0058
0,006	0,0059	0,0059
0,006	0,0058	0,0057
Ortalama C(mg/mL)	0,0059	0,0059
SS	$9,70 \times 10^{-5}$	$1,07 \times 10^{-4}$
(%)BSS	1,644	1,818

Tablo 3.11. pH 4,5 ortamında tekrarlanabilirlik deneyine ait sonuçlar

Teorik C (mg/mL)	1.Günde Bulunan C (mg/mL)	2.Günde Bulunan C (mg/mL)
0,006	0,0059	0,0058
0,006	0,0061	0,006
0,006	0,0059	0,0059
0,006	0,0059	0,0059
0,006	0,006	0,0061
0,006	0,0061	0,006
Ortalama C(mg/mL)	0,0059	0,00595
SS	$9,51 \times 10^{-5}$	$1,05 \times 10^{-4}$
(%)BSS	1,591	1,680

Tablo 3.12. pH 6,8 ortamında tekrarlanabilirlik deneyine ait sonuçlar

Teorik C (mg/mL)	1.Günde Bulunan C (mg/mL)	2.Günde Bulunan C (mg/mL)
0,006	0,0059	0,0058
0,006	0,0058	0,0057
0,006	0,0059	0,0059
0,006	0,0060	0,006
0,006	0,0058	0,0057
0,006	0,0059	0,0058
Ortalama C(mg/mL)	0,0058	0,0058
SS	$7,52 \times 10^{-5}$	0,0058
(%)BSS	1,278	1,840

Tablo 3.13. pH 7,2 ortamında tekrarlanabilirlik deneyine ait sonuçlar

Teorik C (mg/mL)	1.Günde Bulunan C (mg/mL)	2.Günde Bulunan C (mg/mL)
0,006	0,0058	0,0058
0,006	0,0059	0,0059
0,006	0,0059	0,0057
0,006	0,0057	0,0057
0,006	0,0060	0,0059
0,006	0,0058	0,0058
Ortalama C(mg/mL)	0,0058	0,0058
SS	$1,05 \times 10^{-4}$	$8,94 \times 10^{-5}$
(%)BSS	1,794	1,534

Tablo 3.14. Kloroform ortamında tekrarlanabilirlik deneyine ait sonuçlar

Teorik C (mg/mL)	1.Günde Bulunan C (mg/mL)	2.Günde Bulunan C (mg/mL)
0,006	0,0058	0,0058
0,006	0,0059	0,0058
0,006	0,0061	0,0060
0,006	0,0060	0,0058
0,006	0,0058	0,0057
0,006	0,0059	0,0058
Ortalama C(mg/mL)	0,0059	0,0058
SS	$1,17 \times 10^{-4}$	$9,83 \times 10^{-5}$
(%)BSS	1,859	1,685

- Tekrar elde edilebilirlik

Tablo 3.15. pH 1,2 ortamında tekrar elde edilebilirlik deneyine ait sonuçlar

Teorik C (mg/mL)	1.Analist C (mg/mL)	2. Analist C (mg/mL)
0,006	0,0055	0,0059
0,006	0,0056	0,0060
0,006	0,0056	0,0058
0,006	0,0054	0,0057
0,006	0,0057	0,0059
0,006	0,0056	0,0057
Ortalama C(mg/mL)	0,0055	0,0058
SS	0,0001	$1,20 \times 10^{-4}$
(%)BSS	1,769	1,869

Tablo 3.16. pH 4,5 ortamında tekrar elde edilebilirlik deneyine ait sonuçlar

Teorik C (mg/mL)	1.Analist C (mg/mL)	2. Analist C (mg/mL)
0,006	0,0058	0,0060
0,006	0,0060	0,0058
0,006	0,0057	0,0060
0,006	0,0060	0,0061
0,006	0,0058	0,0059
0,006	0,0059	0,0062
Ortalama C(mg/mL)	0,0059	0,005967
SS	$9,44 \times 10^{-5}$	$1,03 \times 10^{-4}$
(%)BSS	1,599	1,675

Tablo 3.17. pH 6,8 ortamında tekrar elde edilebilirlik deneyine ait sonuçlar

Teorik C (mg/mL)	1.Analist C (mg/mL)	2. Analist C (mg/mL)
0,006	0,0057	0,0059
0,006	0,0056	0,0058
0,006	0,0057	0,0061
0,006	0,0055	0,0060
0,006	0,0056	0,0059
0,006	0,0057	0,0058
Ortalama C(mg/mL)	0,0056	0,005917
SS	$8,16 \times 10^{-5}$	$1,17 \times 10^{-4}$
(%)BSS	1,457	1,864

Tablo 3.18. pH 7,2 ortamında tekrar elde edilebilirlik deneyine ait sonuçları

Teorik C (mg/mL)	1.Analist C (mg/mL)	2. Analist C (mg/mL)
0,006	0,0055	0,0061
0,006	0,0056	0,0059
0,006	0,0057	0,0062
0,006	0,0057	0,0059
0,006	0,0056	0,0060
0,006	0,0058	0,0060
Ortalama C(mg/mL)	0,00565	0,0060
SS	$1,04 \times 10^{-4}$	$1,17 \times 10^{-4}$
(%)BSS	1,769	1,828

Tablo 3.19. Kloroform ortamında tekrar elde edilebilirlik deneyine ait sonuçları

Teorik C (mg/mL)	1.Analist C (mg/mL)	2. Analist C (mg/mL)
0,006	0,0055	0,0058
0,006	0,0056	0,0059
0,006	0,0054	0,0058
0,006	0,0055	0,0057
0,006	0,0055	0,0056
0,006	0,0054	0,0059
Ortalama C(mg/mL)	0,0054	0,0057
SS	$7,52 \times 10^{-5}$	$1,17 \times 10^{-4}$
(%)BSS	1,388	1,903

3.1.6.3. Teşhis ve Tayin Sınırları

Herbir ortam için üç paralel kalibrasyonun en düşük üç konsantrasyonu için okunan absorbanlarından hesaplanan standart sapma değerlerinin ortalaması, seçilen kalibrasyon doğrusunun eğimine bölünmüştür. Bu değer 3,3 ile çarpılarak teşhis sınırı (LOD); 10 ile çarpılarak da tayin alt sınırı (LOQ) belirlenmiştir. Tablo 3.20-3.24 deneyler ve teste ait veriler görülmektedir.

Tablo 3.20. pH 1,2 ortamında teşhis ve tayin alt sınırları tespitine ait veriler

	En düşük üç konsantrasyon					
Ölçüm no.	1. Paralel Kalibrasyon eşitliği: A=46,795C-0,018 C (0,0012 mg/mL)		2. Paralel Kalibrasyon eşitliği: A=45,246C-0,025 C (0,0012 mg/mL)		3. Paralel Kalibrasyon eşitliği: A=48,771C-0,028 C (0,0012 mg/mL)	
	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)
1.	0,083	0,0013	0,080	0,0012	0,092	0,0013
2.	0,080	0,0013	0,081	0,0012	0,090	0,00127
3.	0,085	0,0014	0,078	0,0011	0,091	0,00129
4.	0,100	0,0017	0,082	0,0012	0,089	0,00125
5.	0,080	0,0013	0,079	0,0011	0,090	0,00127
6.	0,092	0,0015	0,080	0,0012	0,092	0,0013
SS		$1,60 \times 10^{-4}$		$4,02 \times 10^{-5}$		$2,00 \times 10^{-5}$
MSD*	$7,34 \times 10^{-5}$					
LOD**	$5,17 \times 10^{-6}$					
LOQ***	$1,56 \times 10^{-5}$					

* MSD: Standart sapmaların ortalaması

** LOD: Teşhis sınırı, en düşük analitik miktar - (MSD/eğim)x3,3

*** LOQ: Tayin sınırı, ölçülebilecek en düşük miktar sınırı - (MSD/eğim)x10

Tablo 3.21. pH 4,5 ortamında teşhis ve tayin alt sınırları tespitine ait veriler

	En düşük üç konsantrasyon					
Ölçüm no.	1. Paralel Kalibrasyon eşitliği: $A=46,619C+0,028$ C (0,0012 mg/mL)		2. Paralel Kalibrasyon eşitliği: $A=50,530C+0,024$ C (0,0012 mg/mL)		3. Paralel Kalibrasyon eşitliği: $A=48,614C+0,023$ C (0,0012 mg/mL)	
	Abs	Bulunan C (mg/mL)	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)
1.	0,087	0,0012	0,088	0,0012	0,085	0,00127
2.	0,086	0,0012	0,085	0,0012	0,088	0,00133
3.	0,088	0,0012	0,087	0,0012	0,086	0,00129
4.	0,087	0,0012	0,088	0,0012	0,087	0,00131
5.	0,088	0,0012	0,086	0,0012	0,090	0,00137
6.	0,089	0,0013	0,085	0,0012	0,086	0,00129
SS		$2,09 \times 10^{-5}$		$2,75 \times 10^{-5}$		$3,57 \times 10^{-5}$
MSD	$2,81 \times 10^{-5}$					
LOD	$1,98 \times 10^{-6}$					
LOQ	$6,02 \times 10^{-6}$					

Tablo 3.22. pH 6,8 ortamında teşhis ve tayin alt sınırları tespitine ait veriler

	En düşük üç konsantrasyon					
Ölçüm no.	1. Paralel Kalibrasyon eşitliği: $A=46,094C+0,029$ C (0,0012 mg/mL)		2. Paralel Kalibrasyon eşitliği: $A=48,640C+0,035$ C (0,0012 mg/mL)		3. Paralel Kalibrasyon eşitliği: $A=48,946C+0,0229$ C (0,0012 mg/mL)	
	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)
1.	0,088	0,0012	0,095	0,0012	0,084	0,0012
2.	0,087	0,0011	0,093	0,0011	0,083	0,0012
3.	0,088	0,0012	0,095	0,0012	0,085	0,0012
4.	0,085	0,0011	0,089	0,0011	0,085	0,0012
5.	0,086	0,0011	0,092	0,0011	0,086	0,0013
6.	0,087	0,0011	0,096	0,0012	0,082	0,0012
SS		$2,33 \times 10^{-5}$		$4,70 \times 10^{-5}$		$2,94 \times 10^{-5}$
MSD	$3,41 \times 10^{-5}$					
LOD	$2,44 \times 10^{-6}$					
LOQ	$7,40 \times 10^{-6}$					

Tablo 3.23. pH 7,2 ortamında teşhis ve tayin alt sınırları tespitine ait veriler

	En düşük üç konsantrasyon					
Ölçüm no.	1. Paralel Kalibrasyon eşitliği: $A=51,590C+0,024$ C (0,0012 mg/mL)		2. Paralel Kalibrasyon eşitliği: $A=50,143C+0,020$ C (0,0012 mg/mL)		3. Paralel Kalibrasyon eşitliği: $A=51,550C+0,027$ C (0,0012 mg/mL)	
	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)
1.	0,087	0,00122	0,085	0,00129	0,090	0,00122
2.	0,085	0,00118	0,082	0,00123	0,089	0,00120
3.	0,090	0,00127	0,084	0,00127	0,091	0,00124
4.	0,091	0,00129	0,086	0,00131	0,088	0,00118
5.	0,090	0,00127	0,083	0,00125	0,090	0,00122
6.	0,088	0,00124	0,085	0,00129	0,087	0,00116
SS		$4,04 \times 10^{-5}$		$2,94 \times 10^{-5}$		$2,94 \times 10^{-5}$
MSD	$3,30 \times 10^{-5}$					
LOD	$2,11 \times 10^{-6}$					
LOQ	$6,39 \times 10^{-6}$					

Tablo 3.24. Kloroform ortamında teşhis ve tayin alt sınırları tespitine ait veriler

	En düşük üç konsantrasyon					
Ölçüm no.	1. Paralel Denklem: $A=51,795C+0,023$ C(0,0012 mg/mL)		2. Paralel Denklem: $A=52,219C+0,030$ C(0,0012 mg/mL)		3. Paralel Denklem: $A=54,221C+0,022$ C(0,0012 mg/mL)	
	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)	Absorbans	Bulunan C (mg/mL)
1.	0,095	0,00139	0,093	0,00120	0,092	0,00129
2.	0,093	0,00135	0,098	0,00130	0,087	0,00119
3.	0,090	0,00129	0,095	0,00124	0,089	0,00123
4.	0,092	0,00133	0,097	0,00128	0,085	0,00116
5.	0,089	0,00127	0,091	0,00116	0,090	0,00125
6.	0,090	0,00135	0,094	0,00122	0,088	0,00121
SS		$4,38 \times 10^{-5}$		$5,16 \times 10^{-5}$		$4,57 \times 10^{-5}$
MSD	$4,06 \times 10^{-6}$					
LOD	$2,59 \times 10^{-7}$					
LOQ	$7,84 \times 10^{-7}$					

3.2. Hidrojellerin Şişme Derecelerinin Tayinine ait Bulgular

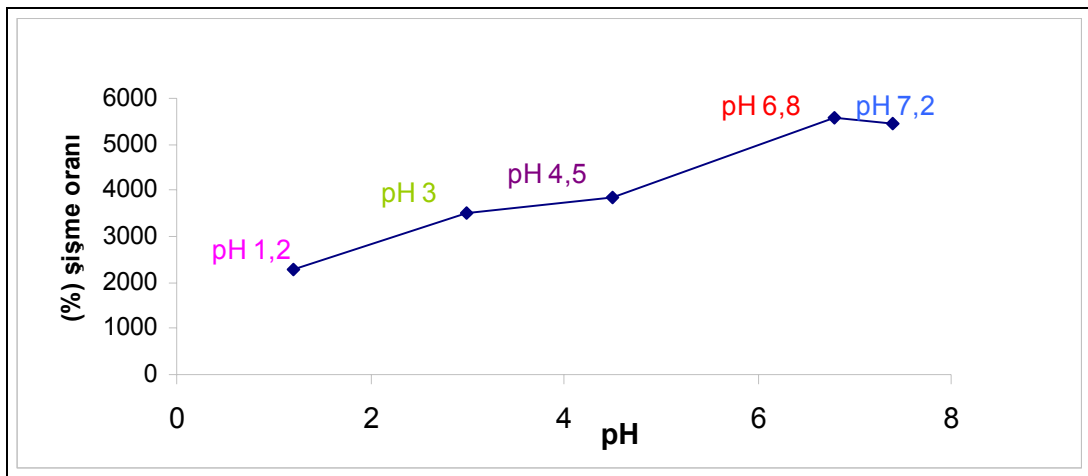
Diskler halinde hazırlanan PMMA'in farklı pH'lara sahip ortamlar içindeki % şişme oranları [Bak.Bölüm 2.2.2 (Eşitlik 2.1)] Tablo 3.25' de verilmektedir. PAAc-Na-g-PEO'in farklı pH'ya sahip ortamlardaki şişme oranları ise Tablo 3.26' de yer almaktadır. pH'ya bağlı maksimum şişme oranları Şekil 3.6' da görülmektedir. pH' sı 6,8 olan ortamda HJ' in şişme oranı üzerine artan sıcaklıkların etkisine ve su içinde artan tuz konsantrasyonlarının etkisine ilişkin sonuçlar Tablo 3.25 - 3.27 ve Şekil 3.7- 3.8' de verilmiştir.

Tablo 3.25. PMMA' nın farklı pH' larda zamana bağlı olarak ölçülen % şişme oranları

Zaman (dak.)	pH 1,2	S.E.	pH 3,0	S.E.	pH 4,5	S.E.	pH 6,8	S.E.	pH 7,2	S.E.
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00	0	0	0	0
15	0,505	0,01	0,519	0,03	0,535	0,02	0,482	0,05	0,520	0,12
30	0,462	0,00	0,489	0,03	0,524	0,03	0,467	0,1	0,519	0,07
60	0,484	0,00	0,520	0,01	0,516	0,01	0,455	0,09	0,503	0,01
90	0,509	0,01	0,492	0,02	0,518	0,02	0,476	0,07	0,495	0,04
120	0,505	0,01	0,485	0,04	0,511	0,02	0,485	0,05	0,488	0,06
180	0,487	0,01	0,486	0,01	0,508	0,01	0,471	0,03	0,493	0,02
240	0,497	0,01	0,462	0,05	0,521	0,02	0,463	0,08	0,501	0,07
300	0,502	0,01	0,489	0,03	0,500	0,04	0,472	0,03	0,528	0,05

Tablo 3.26. PAAc-Na-g-PEO'in farklı pH' larda zamana bağlı olarak ölçülen % şişme oranları

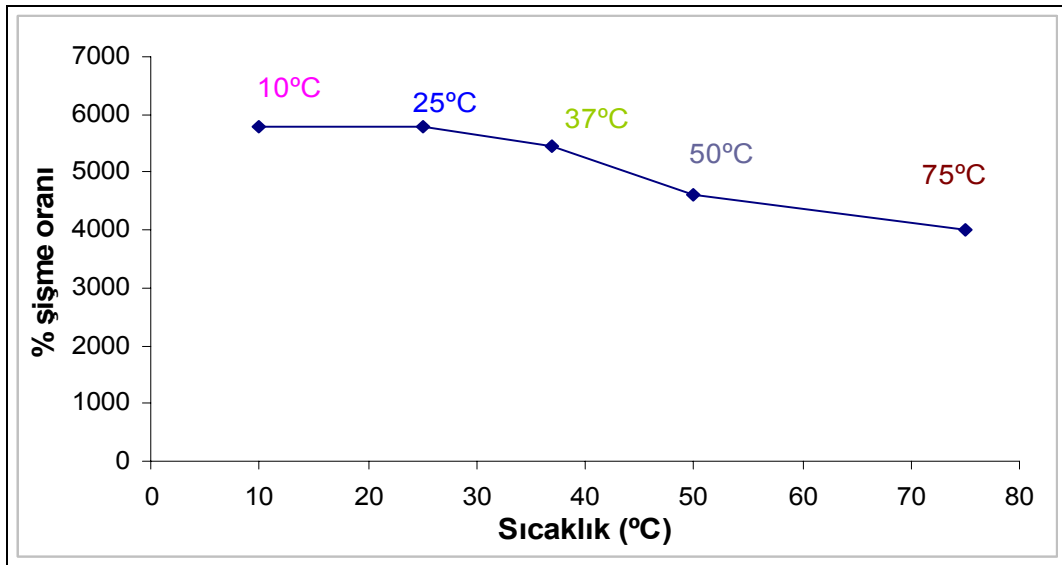
Zaman (dak.)	pH 1,2	S.E.	pH 3,0	S.E.	pH 4,5	S.E.	pH 6,8	S.E.	pH 7,2	S.E.
0	0	0	0,00	0	0	0	0	0	0	0
15	2285	0,17	3420	0,52	3421	0,54	5184	1,39	5131	0,47
30	1955	0,33	3496	0,45	3851	0,61	5593	1,25	5348	0,56
60	1813	0,15	3521	0,44	3866	0,44	5560	0,61	5462	0,61
90	1219	0,44	3511	0,44	3512	0,17	5454	2,55	5400	0,18
120	1019	0,04	3502	0,42	3516	0,53	5312	1,53	5320	0,23
180	736	0,16	3475	0,31	3514	0,38	5220	1,10	5170	0,34
240	649	0,19	3385	0,33	3400	0,38	5213	1,10	5043	0,29
300	478	0,26	3319	0,21	3353	0,26	5299	0,44	4945	0,32



Şekil 3.6. PAAc-Na-g-PEO' in farklı pH' larda % maksimum şişme oranları

Tablo 3.27. PAAc-Na-g-PEO' in farklı sıcaklıklarda zamana bağlı olarak ölçülen % şişme oranları

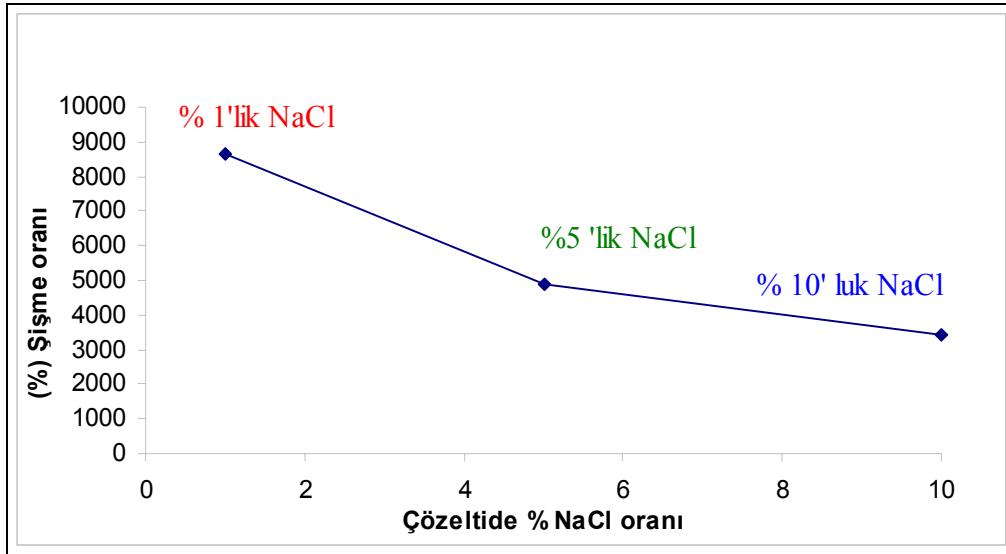
Zaman (dak.)	10°C	S.E.	25°C	S.E.	37°C	S.E.	50°C	S.E.	75°C	S.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	4897	1,83	4867	0,86	5131	0,47	4788	0,19	4700	0,47
30	5474	1,19	5456	0,96	5348	0,56	4733	0,39	4554	0,47
60	5532	1,35	5532	0,65	5462	0,61	4599	0,28	4008	1,11
90	5803	0,56	5794	0,99	5400	0,18	4381	0,36	3908	1,11
120	5710	0,5	5766	0,83	5320	0,23	4270	0,59	3828	0,99
180	5623	0,87	5706	0,76	5170	0,34	4158	0,44	3703	1,11
240	5590	0,74	5605	0,94	5043	0,29	3884	0,26	3236	2,13
300	5547	0,66	5409	0,94	4945	0,32	3493	0,35	2936	0,37



Şekil 3.7. PAAc-Na-g-PEO' in farklı sıcaklıklarda ölçülen maksimum % şişme oranları

Tablo 3.28. PAAc-Na-g-PEO' in farklı NaCl konsantrasyonlarında hazırlanan tuz çözeltilerinde zamana bağlı olarak ölçülen % şişme oranları

Zaman (dak.)	% 1 a/h NaCl Çözeltilisi	S.E.	%5 a/h NaCl Çözeltilisi	S.E.	%10 a/h NaCl Çözeltilisi	S.E.
0	0	0	0	0	0	0
15	7616	1,47	4715	0,72	3114	0,7
30	8451	1,05	4872	0,66	3204	0,96
60	8648	1,33	4646	1,76	3449	0,69
90	8399	2,49	4567	1,34	3357	0,73
120	8244	2,55	4376	0,94	3362	0,33
180	7932	2,16	4324	0,77	3355	0,17
240	7832	2,43	4191	1,66	3344	0,09
300	7782	2,53	4125	1,47	3303	0,13



Şekil 3.8. PAAc-Na-g-PEO' in farklı NaCl konsantrasyonlarında hazırlanan tuz çözeltilerinde ölçülen maksimum % şişme oranları

3.3. Hazırlanan Formülasyonların Üzerinde Yapılan Kontroller

3.3.1. Ürün Verimine ait Bulgular

Bölüm 2.2.4.1' de belirtildiği gibi hesaplanan % ürün verimi değerleri Tablo 3.29' te verilmiştir ve sütun grafiği olarak da Şekil 3.9. A' da gösterilmektedir.

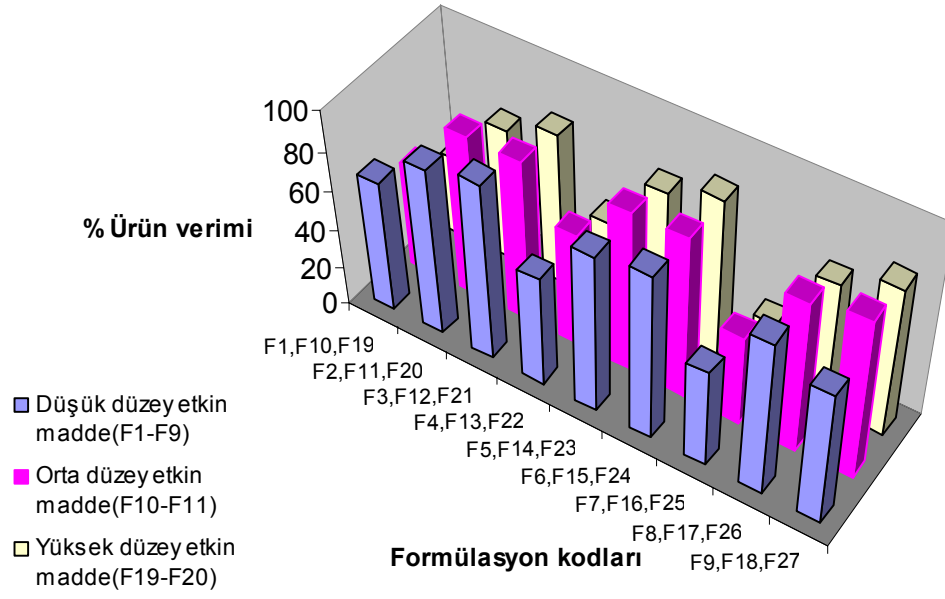
3.3.2. Formülasyonların İşlem Etkinliğine ait Bulgular

Bölüm 2.2.4.2' de anlatıldığı şekilde hesaplanan işlem etkinliği değerleri sonuçları Tablo 3.29' te verilmiştir ve sütun grafiği olarak ta Şekil 3.9. B,C' de gösterilmektedir.

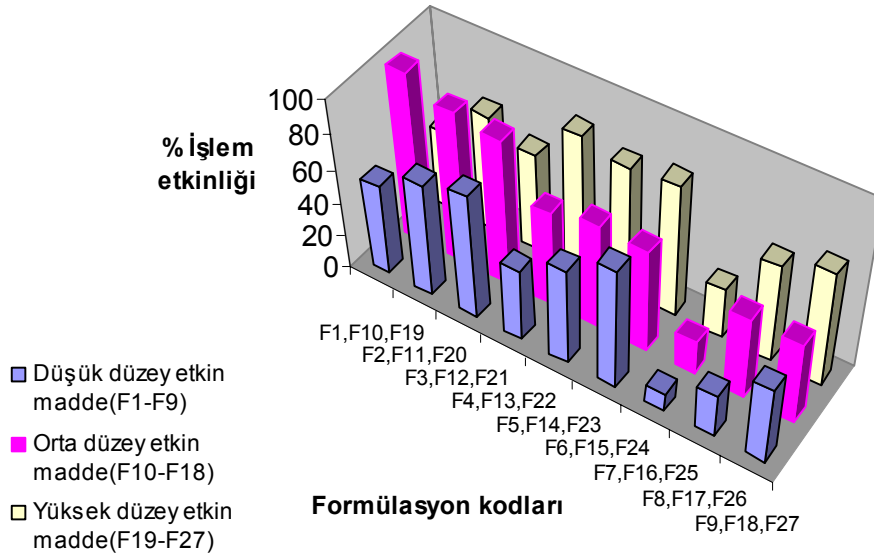
Tablo 3.29. Formülasyonların üzerine yapılan kontrollere ait bulgular

Formülasyon	% Ürün verimi	Teorik etkin madde içeriği (mg)	Ölçülen etkin madde içeriği (mg)	% İşlem etkinliği
F1	66,88	33,33	17,69	53,05
F2	86,01	14,28	9,49	66,46
F3	90,95	9,09	6,22	72,84
F4	56,93	33,33	14,07	42,24
F5	81,65	14,28	8,05	56,32
F6	85,64	9,09	6,42	70,72
F7	50,82	33,33	3,70	11,10
F8	80,45	14,28	25,91	25,91
F9	69,30	9,09	44,97	44,97
F10	54,44	50,00	49,54	99,02
F11	83,33	25,00	22,06	88,28
F12	83,40	16,66	14,13	84,88
F13	58,88	50,00	27,83	55,67
F14	83,22	25,00	15,33	61,33
F15	83,33	16,66	10,02	60,17
F16	46,40	50,00	9,88	19,77
F17	78,30	25,00	12,05	48,20
F18	83,48	16,66	8,03	48,22
F19	41,06	66,66	31,32	46,97
F20	68,39	40,00	27,24	68,10
F21	78,17	28,57	16,55	57,92
F22	44,91	66,66	53,98	80,96
F23	73,75	40,00	30,00	75,00
F24	82,46	28,57	22,15	77,53
F25	31,60	66,66	19,86	29,78
F26	66,24	40,00	23,25	58,12
F27	77,75	28,57	19,35	67,73

(A)



(B)

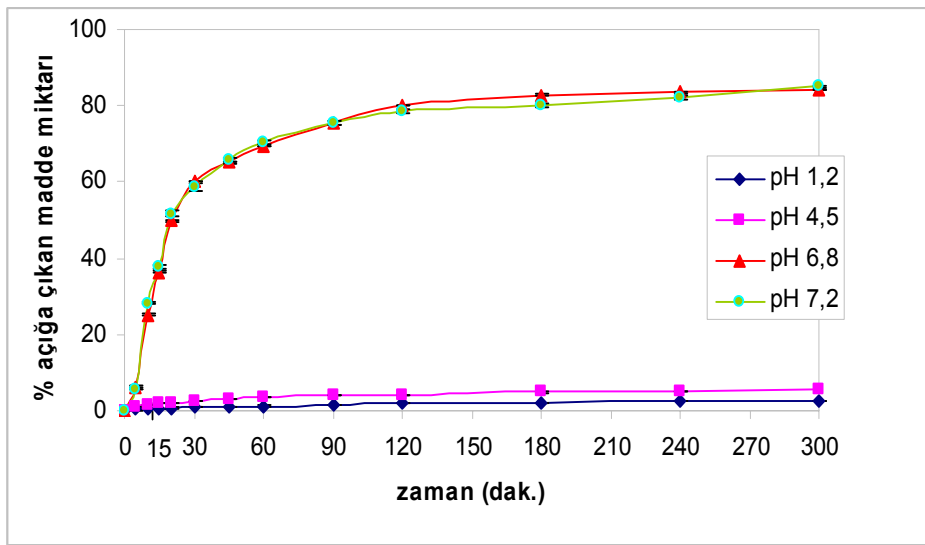


Şekil 3.9. Formülasyonların üzerine yapılan kontrollerere ait grafiksel bulgular: A)% Ürün verimi, B) % İşlem etkinliği

3.4. Çözünme Hızı Testine ait Bulgular

3.4.1. Etkin Maddenin Farklı pH Ortamlarında Çözünme Hızı Testine ait Bulgular

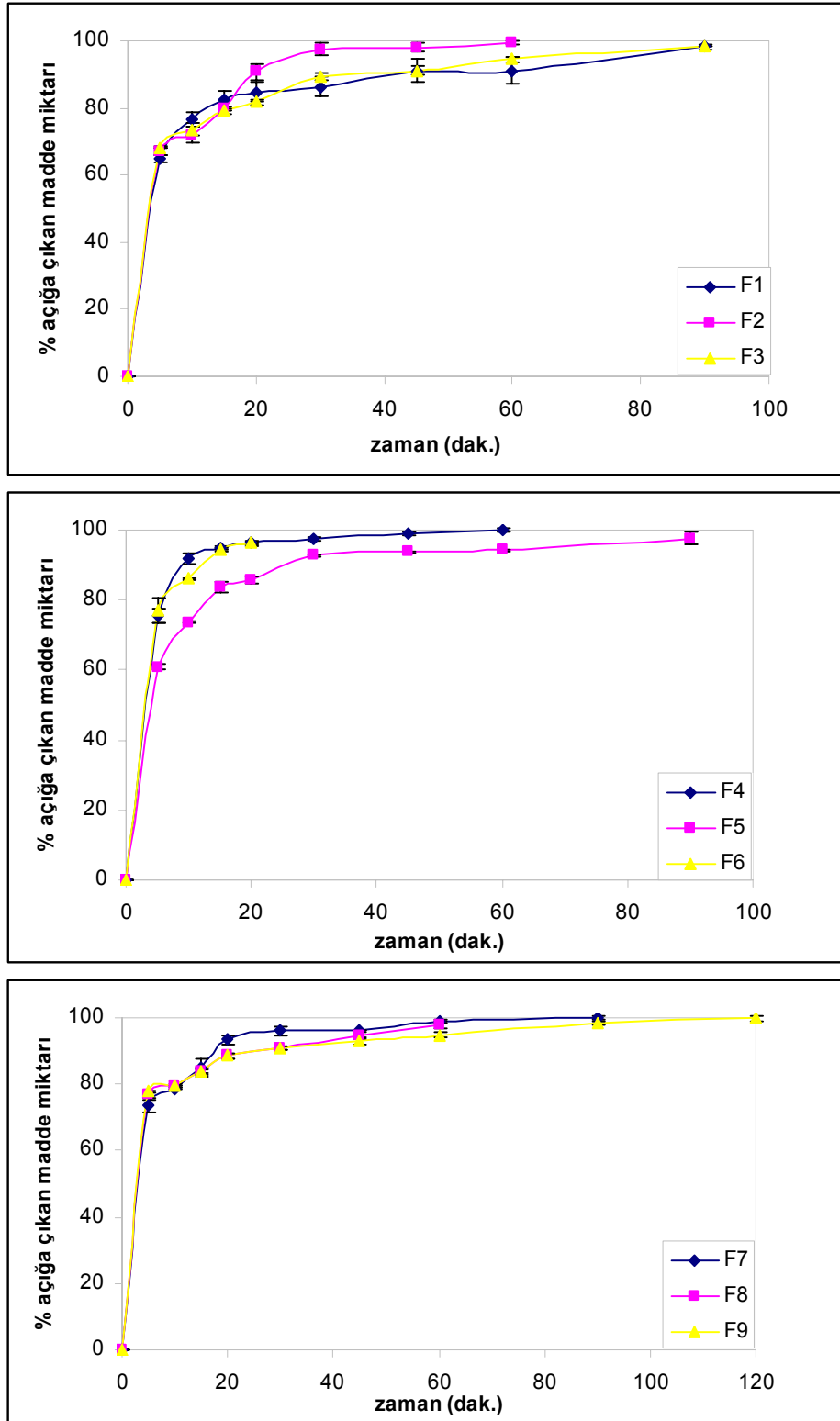
Bölüm 2.2.5.' te belirtildiği şekilde farklı pH ortamlarında döner sepet yöntemi kullanılarak etkin maddenin çözünme hızı profilleri elde edilmiştir (Şekil 3.10).



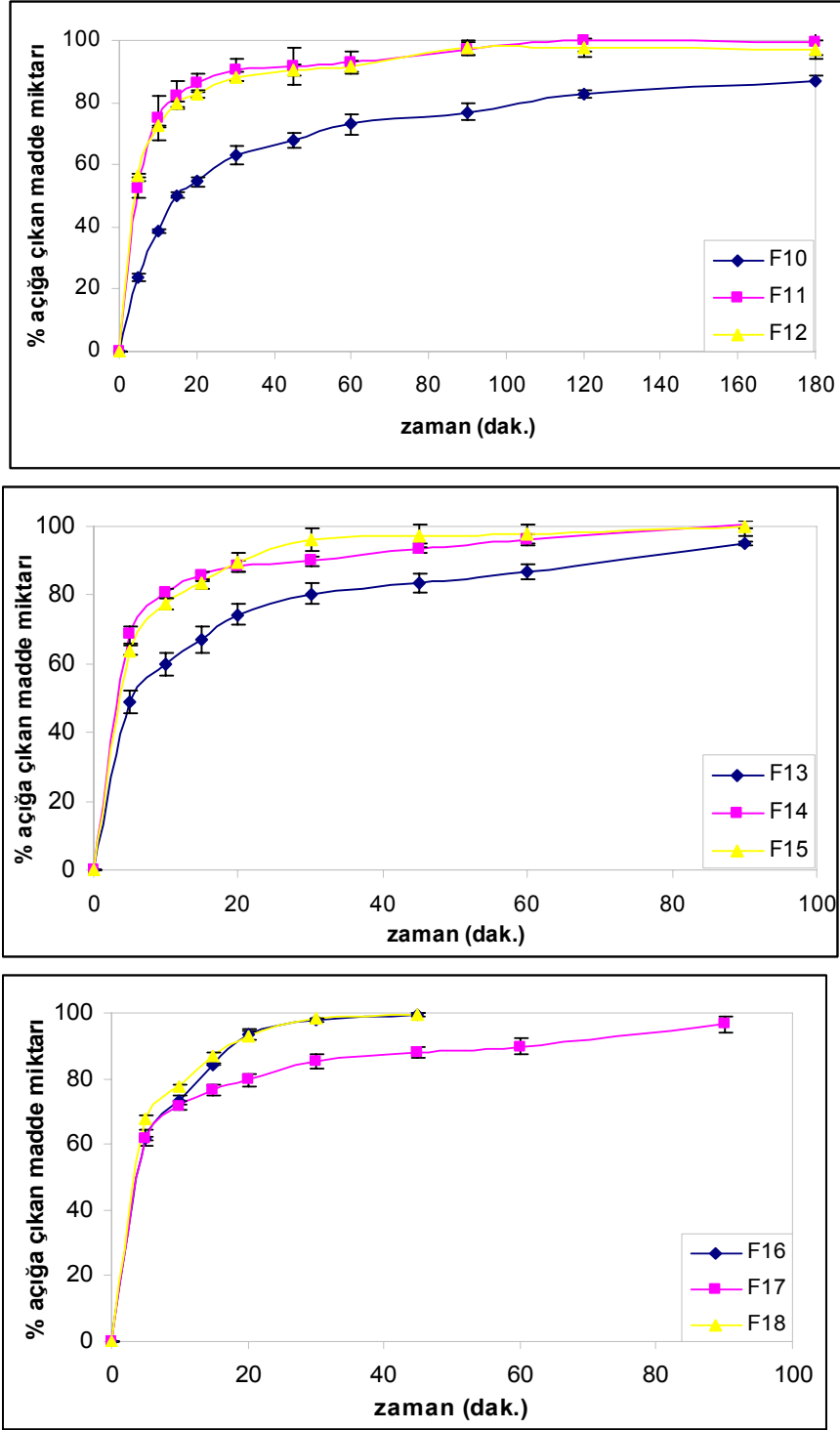
Şekil 3.10. Etkin maddenin farklı pH' lardaki çözünme hızı profilleri

3.4.2. Formülasyonların Çözünme Hızı Testine ait Bulgular

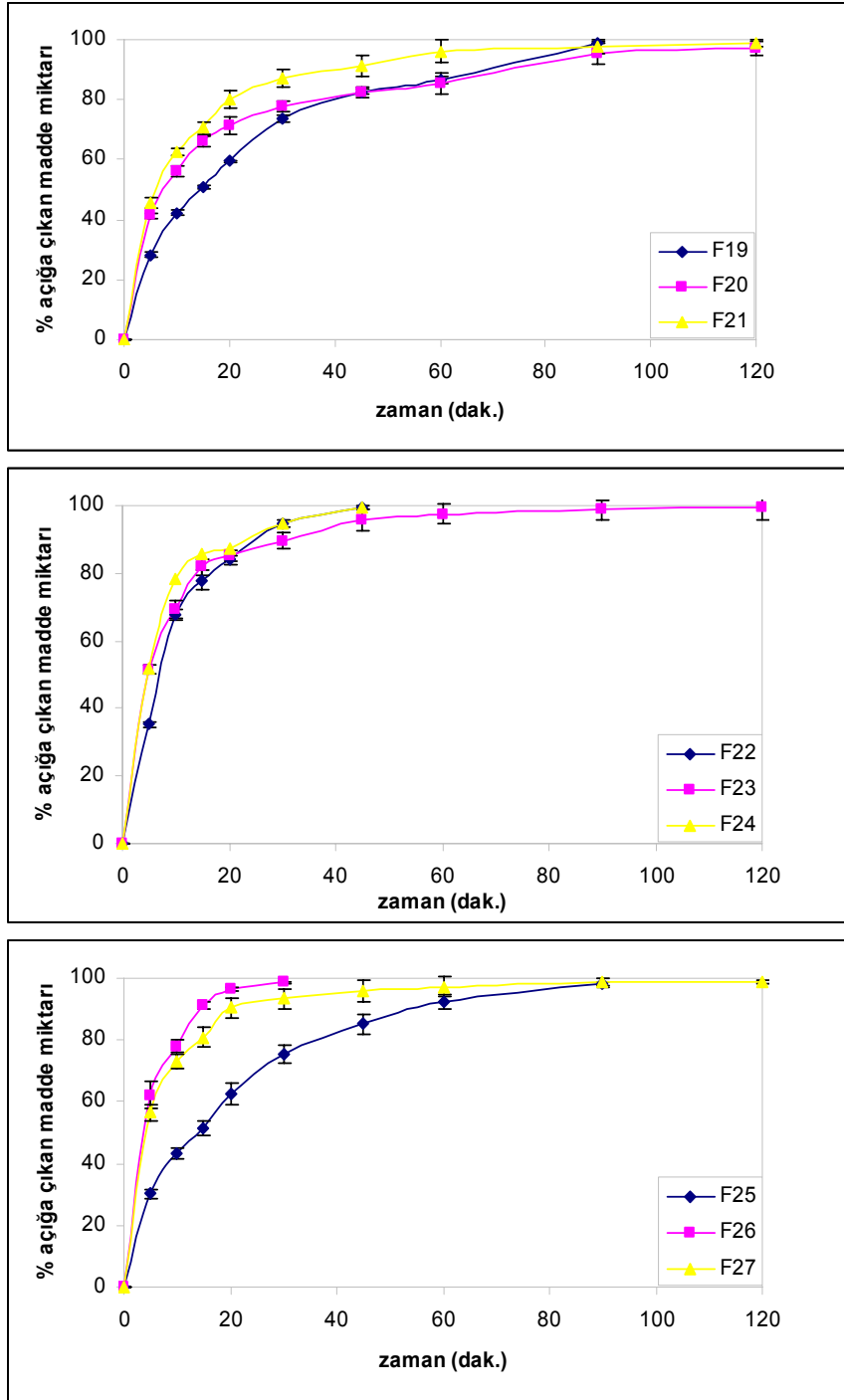
Hazırladığımız formülasyonların Bölüm 2.2.5' te anlatıldığı gibi çözünme testleri yapılmış ve çözünme hızı profilleri oluşturulmuştur. Profiller Şekil 3.11-3.13' te verilmiştir.



Şekil 3.11. F1-F9 formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri



Şekil 3.12. F10-F18 formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri



Şekil 3.13. F19-F27 formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri

3.5. Çözünme Hızı Kinetikleri

Bölüm 1.2.7’ de yer alan kinetik eşitliklere göre hesaplanan parametreler, düşük etkin madde düzeyine sahip F1-F9 formülasyonları için Tablo 3.30’ da, orta etkin madde düzeyine sahip F10-F18 formülasyonları için Tablo 3.31’ de ve yüksek etkin madde düzeyine sahip F19-F27 formülasyonları için Tablo 3.32’ de verilmiştir. Tabloda yer alan parametrelerin açıklamaları şu şekildedir.

k_1	: 1. derece hız sabiti (dakika ⁻¹)
k_4	: Küp-kök salım hız sabiti (dakika ⁻¹)
k	: Higuchi salım hız sabiti (dakika ^{-1/2})
β	: Şekil faktörü
τ_d	: Etkin maddenin % 63,2’sinin çözünmesi için gereken süre (dakika)
SE	: Kesişimin standart hatası
RMS	: Artık kareler ortalaması
F	: Regresyondan ayrılış için önemlilik testi

Tablo 3.30. F1- F9 formülasyonlarından etkin madde çıkışının kinetik değerlendirilmesi

Kinetikler		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
1. Derece	r^2	0,8660	0,9504	0,9202	0,9129	0,8238	0,9535	0,9479	0,8768	0,9108
	n	3,778*	4,125*	3,832*	3,566*	3,667*	4,284*	3,743*	3,756*	3,744*
	$-m(k_1)$	0,0347	0,0843	0,0382	0,0890	0,0346	0,161	0,0598	0,0509	0,0438
	SE	0,005	0,007	0,004	0,011	0,006	0,020	0,005	0,008	0,005
	RMS	0,186	0,158	0,126	0,378	0,255	0,105	0,195	0,182	0,333
	F	45,27	134,79	80,79	62,902	32,742	61,594	127,57	42,718	81,729
Hixson-Crowell	r^2	0,7100	0,8370	0,7640	0,6782	0,678	0,872	0,710	0,708	0,7508
	n	1,194*	0,959*	1,149*	1,149*	1,239*	0,545*	1,375*	1,185*	1,446*
	$m(k_4)$	0,0272	0,0563	0,0293	0,0511	0,0280	0,145	0,0351	0,0406	0,0241
	SE	0,007	1,127	0,006	0,014	0,007	0,032	0,008	0,009	0,007
	RMS	0,301	0,307	0,264	0,618	0,379	0,260	0,418	0,340	0,343
	F	17,142	30,920	22,690	12,659	14,450	20,376	20,574	14,578	88,636
$Q \rightarrow t^{1/2}$	r^2	0,8658	0,8642	0,9408	0,634	0,769	0,968	0,813	0,974	0,9268
	n	63,49*	55,97*	62,03*	77,10*	61,28*	57,12*	70,58*	68,77*	74,01*
	$m(k)$	3,880	6,340	4,170	3,415	4,448	9,113	3,591	3,891	2,584
	SE	0,623	0,010	0,426	1,162	0,996	1,170	0,704	0,280	0,274
	RMS	16,34	29,222	7,645	31,038	41,775	3,804	20,888	1,887	5,243
	F	38,79	31,633	95,839	8,644	19,950	60,685	26,014	184,558	88,636
RRSBW	r^2	0,9230	0,9434	0,9561	0,963	0,970	0,969	0,957	0,936	0,8608
	n	-0,255*	-0,510*	-0,294*	-0,190*	-0,316*	-0,273*	-0,301*	-0,152*	-0,214*
	$m(\beta)$	0,399	0,683	0,433	0,539	0,458	0,607	0,529	0,381	0,428
	SE	0,044	0,075	0,038	0,047	0,020	0,076	0,046	0,045	0,064
	RMS	0,002	0,005	0,002	0,002	0,001	0,001	0,003	0,002	0,007
	F	82,68	82,305	130,528	131,417	195,655	63,379	134,981	72,849	44,972
	τ_d	4,356	5,580	4,775	2,251	4,897	2,807	3,706	2,505	3,162

*:Önemli parametreler

Tablo 3.31. F10- F18 formülasyonlarından etkin madde çıkışının kinetik değerlendirilmesi

Kinetikler		F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18
I. Derece	r^2	0,9089	0,9104	0,6186	0,6723	0,8113	0,9454	0,9930	0,8741	0,9786
	n	4,117*	3,895*	3,100*	3,473*	3,711*	3,979*	4,415*	3,851*	4,230*
	$-m(k_1)$	0,0094	0,0404	0,0099	0,0088	0,0434	0,0672	0,1180	0,0296	0,1100
	SE	0,001	0,004	0,002	0,002	0,005	0,006	0,004	0,004	0,007
	RMS	0,058	0,285	0,639	0,397	0,219	0,260	0,028	0,125	0,076
	F	99,805	81,290	17,845	22,578	25,802	121,233	709,858	48,901	229,342
Hixson-Crowell	r^2	0,8234	0,7477	0,5127	0,5866	0,6620	0,7867	0,8972	0,7338	0,8597
	n	0,729*	1,225*	1,717*	1,389*	1,175*	1,241*	0,716*	1,074*	0,851*
	$m(k_4)$	0,0093	0,0251	0,0073	0,0074	0,0376	0,0375	0,0804	0,0255	0,0762
	SE	0,001	0,005	0,002	0,002	0,011	0,007	0,012	0,006	0,014
	RMS	0,122	0,325	0,538	0,402	0,362	0,380	0,214	0,235	0,273
	F	46,643	27,518	11,574	15,613	11,752	25,820	43,656	19,304	30,657
$Q \rightarrow t^{1/2}$	r^2	0,865	0,6999	0,6267	0,7232	0,8409	0,7748	0,8793	0,9254	0,8918
	n	30,249*	60,530*	70,542*	58,942*	65,200*	63,932*	47,519*	57,758*	55,797*
	$m(k)$	4,553	4,127	2,016	2,684	4,349	4,488	8,696	4,333	7,254
	SE	0,599	1,021	0,492	0,525	0,846	0,988	1,610	0,502	1,263
	RMS	67,579	72,572	66,783	76,026	16,445	41,092	33,575	10,620	20,654
	F	57,781	16,332	16,791	26,133	26,446	20,652	29,160	74,499	32,990
RRSBW	r^2	0,9731	0,9309	0,9208	0,9454	0,9826	0,9658	0,9756	0,9700	0,9735
	n	-0,837*	-0,453*	-0,241*	-0,402*	-0,188*	-0,448*	-0,642*	-0,301*	-0,403
	$m(\beta)$	0,528	0,546	0,360	0,394	0,388	0,621	0,818	0,354	0,715
	SE	0,029	0,056	0,033	0,030	0,023	0,048	0,065	0,028	0,059
	RMS	0,002	0,005	0,004	0,003	0,000	0,003	0,002	0,001	0,002
	F	325,688	94,406	116,377	173,413	282,511	169,662	160,539	154,133	147,456
	τ_d (dak)	38,479	6,755	4,671	10,478	1,001	5,265	6,093	5,807	4,892

Tablo 3.32. F19-F27 formülasyonlarından etkin madde çıkışının kinetik değerlendirilmesi

Kinetikler		F19	F20	F21	F22	F23	F24	F25	F26	F27
1. Derece	r^2	0,9409	0,9037	0,9452	0,9847	0,9188	0,9756	0,9795	0,9847	0,8357
	n	4,648*	3,942*	3,964*	4,744*	3,752*	4,424*	4,563*	4,449*	3,518*
	-m(k ₁)	0,0460	0,0209	0,0354	0,112	0,0393	0,104	0,0420	0,146	0,0341
	SE	0,004	0,002	0,003	0,006	0,004	0,007	0,002	0,009	0,005
	RMS	0,132	0,166	0,129	0,056	0,242	0,077	0,037	0,048	0,405
	F	111,521	84,534	138,029	322,052	96,618	200,711	335,739	257,496	40,714
Hixson-Crowell	r^2	0,9718	0,8025	0,8136	0,9641	0,7550	0,8996	0,9704	0,9129	0,6715
	n	0,330*	0,995*	1,018*	0,356*	1,241*	0,662*	0,364*	0,526	1,397*
	m(k ₄)	0,0368	0,0165	0,0261	0,0822	0,0263	0,0753	0,0356	0,115	0,0238
	SE	0,002	0,003	0,004	0,007	0,005	0,011	0,002	0,008	0,006
	RMS	0,039	0,241	0,276	0,073	0,399	0,183	0,039	0,185	0,494
	F	241,893	36,573	34,927	134,346	24,664	44,814	230,012	41,949	16,356
$Q \rightarrow t^{1/2}$	r^2	0,9591	0,8445	0,8008	0,8524	0,7264	0,8117	0,9661	0,8919	0,6826
	n	13,153*	45,261*	47,647*	19,060*	57,429*	42,080*	14,824*	40,521*	62,867
	m(k)	9,676	4,712	5,559	13,305	4,653	9,439	9,447	11,658	4,047
	SE	0,815	0,715	0,049	2,707	1,079	2,273	0,721	2,343	1,043
	RMS	28,015	60,734	76,391	99,169	81,078	66,895	21,931	33,558	75,701
	F	140,804	43,478	28,153	23,114	18,589	17,247	171,472	24,756	15,059
RRSBW	r^2	0,9677	0,9835	0,9949	0,9869	0,9890	0,9696	0,9709	0,9844	0,9674
	n	-1,120	-0,645*	-0,641	-1,083	-0,526*	-0,682*	-1,057*	-0,642*	-0,400*
	m(β)	0,849	0,556	0,631	1,071	0,605	0,810	0,806	0,871	0,533
	SE	0,063	0,025	0,017	0,062	0,024	0,072	0,057	0,063	0,037
	RMS	0,005	0,001	0,000	0,002	0,001	0,003	0,004	0,001	0,002
	F	180,274	478,334	1392,15	302,814	634,017	127,825	200,360	189,522	208,015
	τ_d (dak)	20,854	14,456	10,371	10,261	7,403	6,949	20,483	5,450	5,629

Herbir formülasyon için uygulanan farklı kinetiklere ait determinasyon katsayıları, karşılaştırma amacıyla hazırlanan Tablo 3.33’ te görülmektedir.

Tablo 3.33. Formülasyonlara ait kinetik parametreler ve determinasyon katsayıları

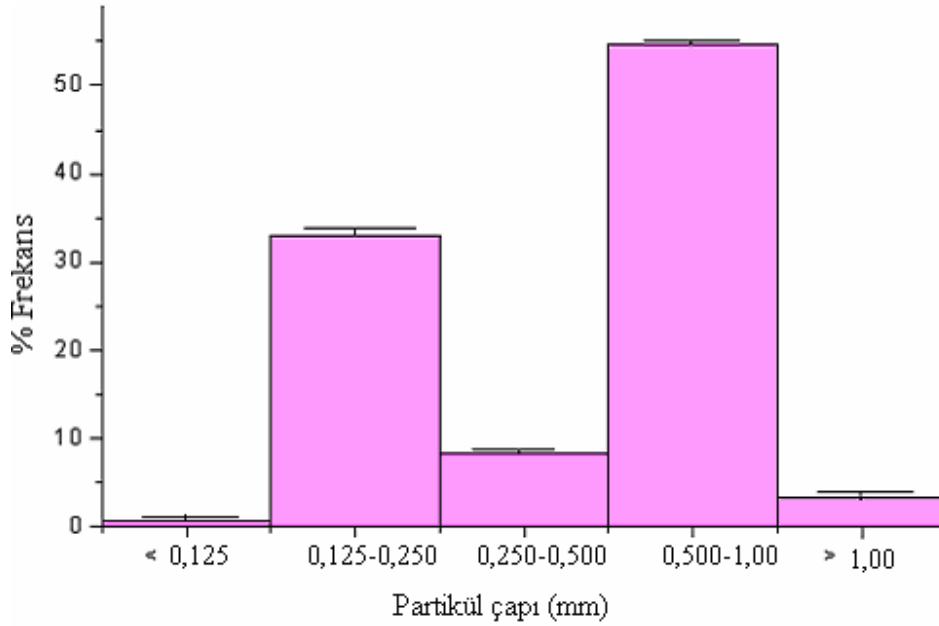
Kinetikler	1. Derece		Hixon-Crowell		$Q \rightarrow t^{1/2}$		RRSBW		
Formül	k_1	r^2	k_4	r^2	K	r^2	β	τ_d	r^2
F1	0,0347	0,8660	0,0272	0,7127	3,880	0,8660	0,399	4,356	0,9320
F2	0,0343	0,9504	0,0563	0,8370	6,340	0,8642	0,683	5,580	0,9434
F3	0,0382	0,9202	0,0293	0,7640	4,170	0,9408	0,433	4,775	0,9561
F4	0,0890	0,9129	0,0511	0,6782	3,415	0,6340	0,539	2,251	0,9630
F5	0,0346	0,8238	0,0280	0,6780	4,448	0,7690	0,458	4,897	0,9700
F6	0,0161	0,9535	0,1450	0,8720	9,1130	0,9680	0,607	2,807	0,9690
F7	0,0598	0,9479	0,0351	0,7100	3,591	0,8130	0,529	3,706	0,9570
F8	0,0509	0,8768	0,0406	0,7080	3,891	0,9740	0,381	2,505	0,9360
F9	0,0438	0,9108	0,0241	0,7508	2,584	0,9268	0,428	3,162	0,8608
F10	0,0948	0,9089	0,0093	0,8234	4,553	0,8650	0,528	38,479	0,9731
F11	0,0404	0,9104	0,0251	0,7477	4,127	0,6999	0,546	6,755	0,9309
F12	0,0099	0,6186	0,0073	0,5127	2,016	0,6267	0,360	4,671	0,9208
F13	0,0088	0,6723	0,0074	0,5866	2,684	0,7232	0,394	10,478	0,9454
F14	0,0434	0,8113	0,0376	0,6620	4,349	0,8409	0,388	1,001	0,9826
F15	0,0672	0,9454	0,0375	0,7867	4,488	0,7748	0,621	5,265	0,9658
F16	0,0118	0,9930	0,0804	0,8972	8,696	0,8793	0,818	6,093	0,9756
F17	0,0296	0,8741	0,0255	0,7338	4,333	0,9254	0,354	5,807	0,9700
F18	0,1100	0,9786	0,0762	0,8597	7,254	0,8918	0,715	4,892	0,9735
F19	0,0460	0,9409	0,0368	0,9718	9,676	0,9591	0,849	20,854	0,9677
F20	0,0210	0,9037	0,0165	0,8025	4,712	0,8445	0,556	14,456	0,9835
F21	0,0354	0,9452	0,0261	0,8136	5,559	0,8008	0,631	10,371	0,9949
F22	0,1120	0,9847	0,0822	0,9641	13,305	0,8524	1,071	10,261	0,9869
F23	0,0393	0,9188	0,0263	0,7550	4,653	0,7264	0,605	7,403	0,9890
F24	0,1040	0,9756	0,0753	0,8996	9,439	0,8117	0,810	6,949	0,9696
F25	0,0420	0,9795	0,0356	0,9704	9,447	0,9661	0,806	20,483	0,9709
F26	0,1460	0,9847	0,1150	0,9129	11,658	0,8919	0,871	5,450	0,9844
F27	0,0341	0,8357	0,0238	0,6715	4,047	0,6826	0,533	5,629	0,9674

3.6. Seçilen Formülasyon Üzerinde Yapılan Çalışmalara ait Bulgular

Bölüm 2.2.5.' te anlatıldığı şekilde hazırlanan formülasyonların % ürün verimi, işlem etkinliği gibi yapılan kontroller sonucunda, en uygun HJ formülasyonu olarak F11 seçilmiştir.

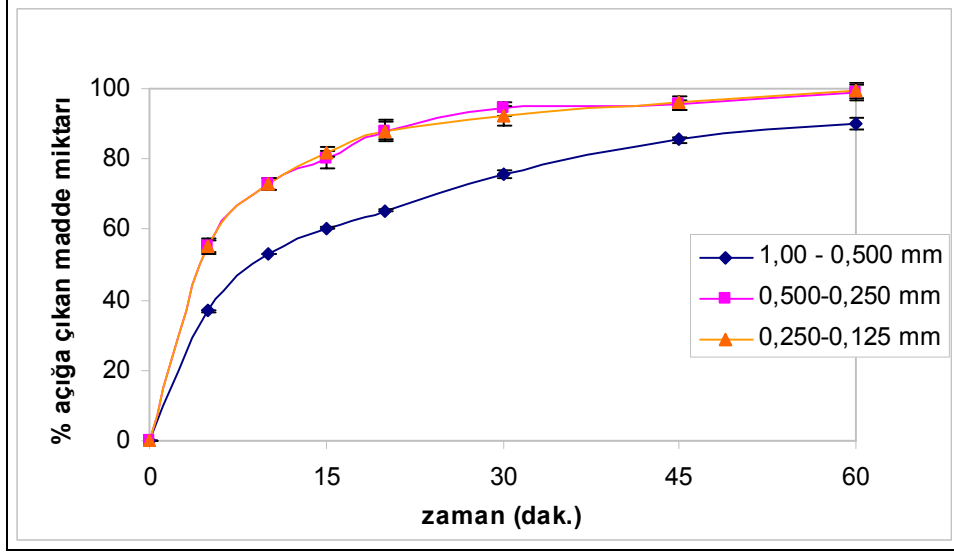
3.6.1. F11 Formülasyonun Partikül Büyüklüğü Dağılımı ve Çözünme Hızı Üzerine Etkisi

Bölüm 2.2.7.1' de belirtilen yöntemle ölçülen her bir çap aralığındaki fraksiyonun ağırlığı hesaplanarak, sonuçlar çap grupları ortalamalarına karşılık % sıklık (frekans) olmak üzere sütun grafiği şeklinde gösterilmiştir (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. F11 formülasyonun çap-sıklık dağılımları

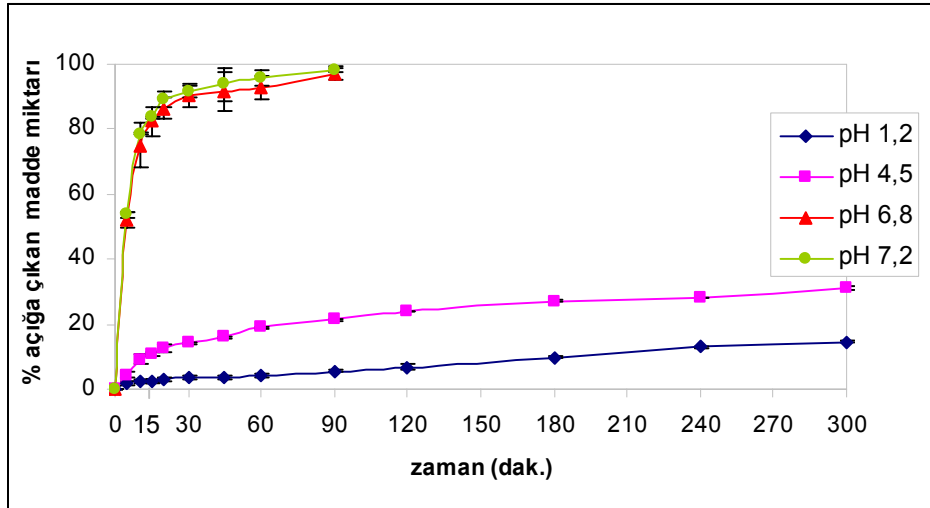
1,00-0,500 mm; 0,500-0,250 mm ve 0,250-0,125 mm olarak seçilen üç elek aralığındaki partikül büyüklüğünün çözünme hızı tayini (Bak. Bölüm 2.2.5) yapılarak elde edilen profiller Şekil 3.15' te gösterilmiştir.



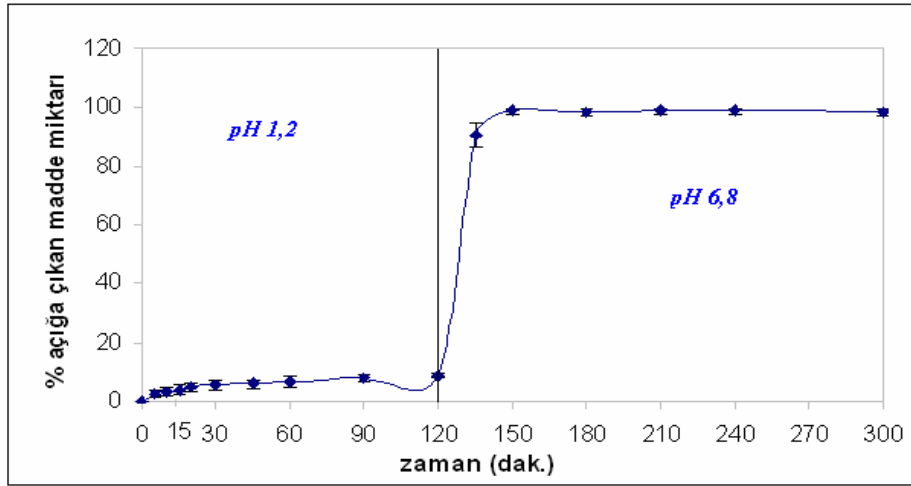
Şekil 3.15. Partikül büyüklüğünün çözünme hızında etkisi.

3.6.2. Çözünme Hızında Farklı pH' ların Etkisi

Seçilen F11 formülasyonun çözünme hızında pH' nın etkisini incelemek için pH' sı 1,2; 4,5; 6,8 ve 7,2 olmak üzere farklı ortamlar kullanılmıştır. Çözünme profilleri Şekil 3.16' da verilmiştir. Ayrıca farmakopede mevcut geciktirilmiş salım için çözünme yöntemine uygun olarak yürütülen çalışmadan elde edilen çözünme profilleri Şekil 3.17' de gösterilmektedir.



Şekil 3.16. Farklı pH' larında F11 formülasyonun çözünme hızı profillerinin karşılaştırılması



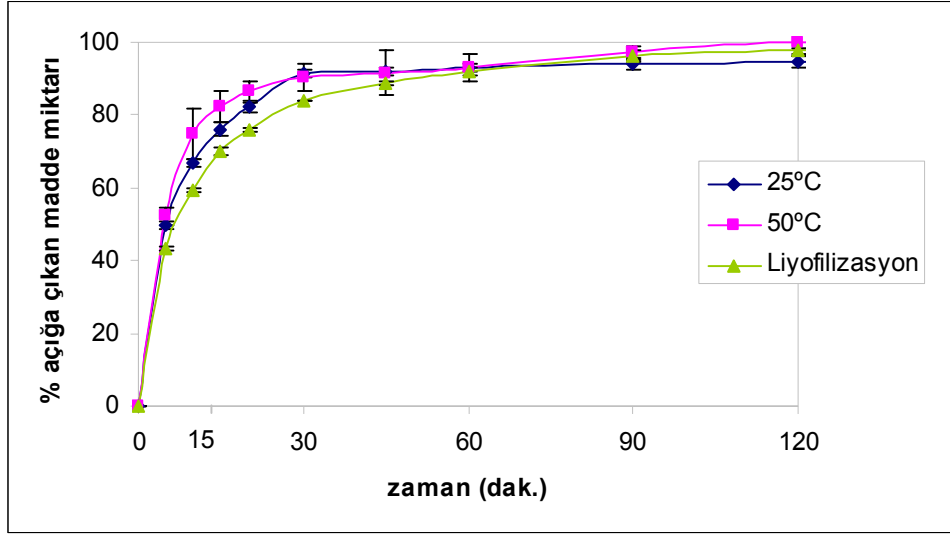
Şekil 3.17. Geciktirilmiş salım için hazırlanan ortamda (F11) formülasyonun çözünme hızı profili.

3.6.3. Farklı Kurutma Koşullarının Ürün Verimi, İşlem Etkinliği ve Çözünme Hızı Üzerine Etkisi

Seçilen F11 formülasyonunun Bölüm 2.2.7.3' te anlatıldığı şekilde farklı kurutma koşulları uygulanan örnekleri hazırlandıktan sonra kontrolleri yapılmıştır. Sonuçlara ait veriler Tablo 3.34' de gösterilmiştir. Çözünme profilleri ise Şekil 3.18' de verilmiştir.

Tablo 3.34. Farklı kurutma koşullarında kurutulan F11 formülasyonuna ait veriler

Kurutma koşulu	%Ürün verimi	Teorik etkin madde içeriği(mg)	Ölçülen etkin madde içeriği(mg)	%İşlem etkinliği	Etkin maddenin % 85≤'nin çözündüğü zaman (dakika)
50°C (etüv)	83,33	25	22,06	83,28	20
25°C oda sıcaklığı	80,21	25	18,06	72,14	30
Liyofilizasyon	70,05	25	15,75	63,00	45

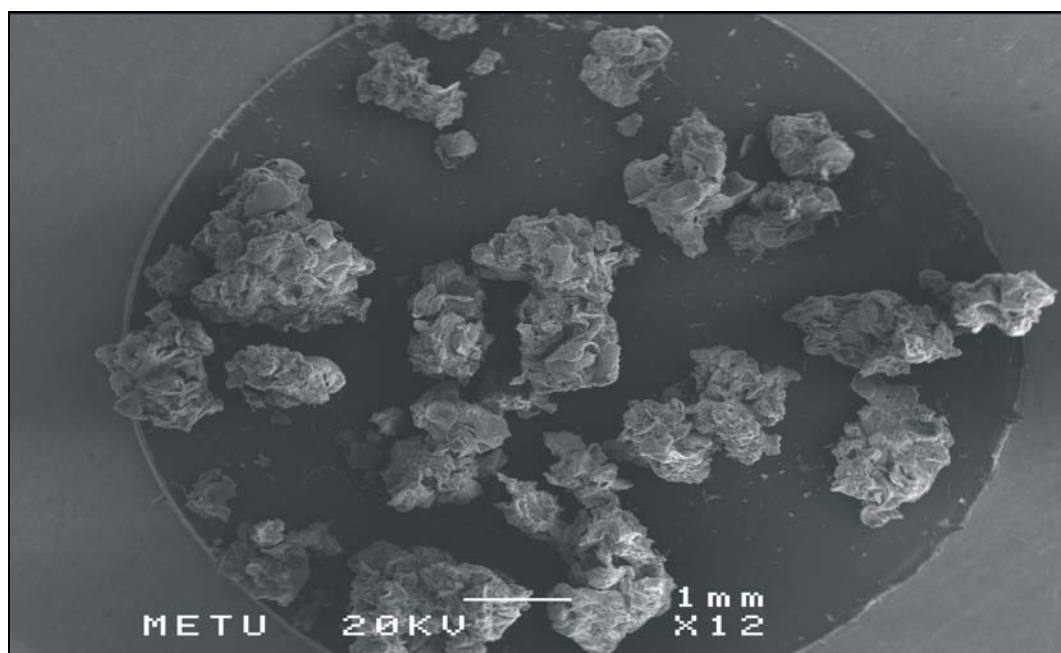


Şekil 3.18. Farklı kurutma koşullarının çözünme hızı üzerine etkisi

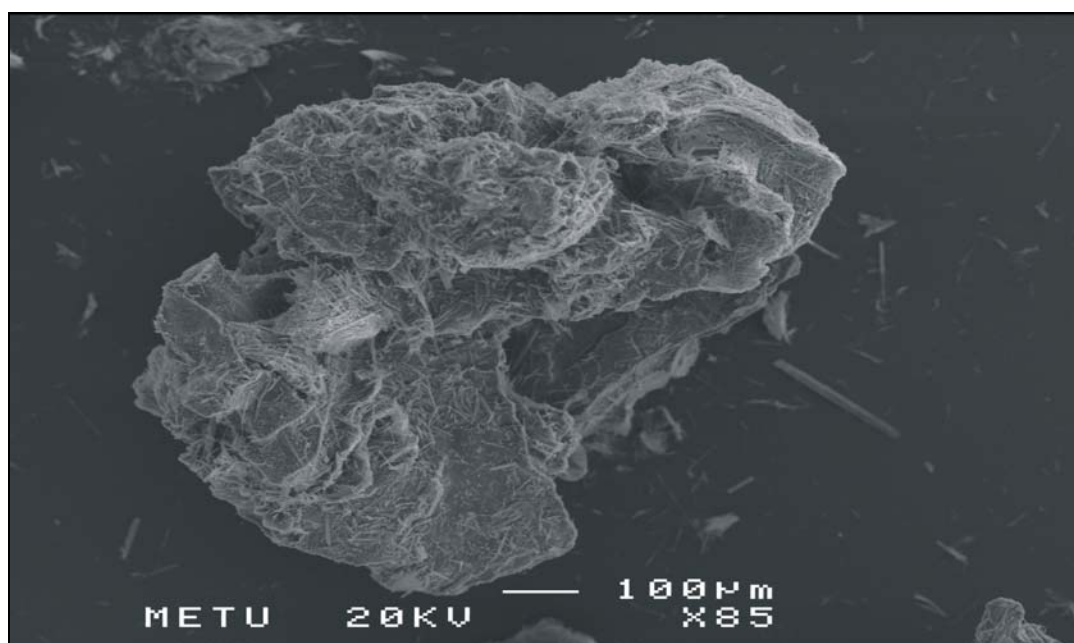
3.5.4.1. Farklı Kurutma Koşullarında Kurutulan Formülasyonun Morfolojik Olarak İncelenmesi

Bölüm 2.2.7.3' de anlatıldığı şekilde farklı kurutma koşullarında kurutulan F11 formülasyonundan hazırlanan HJ partiküllerinin şekil ve yüzey özelliklerinin incelenmesi için tarama elektron mikroskobu (SEM) ile alınan sonuçlar Şekil 3.19-3.21' de verilmiştir.

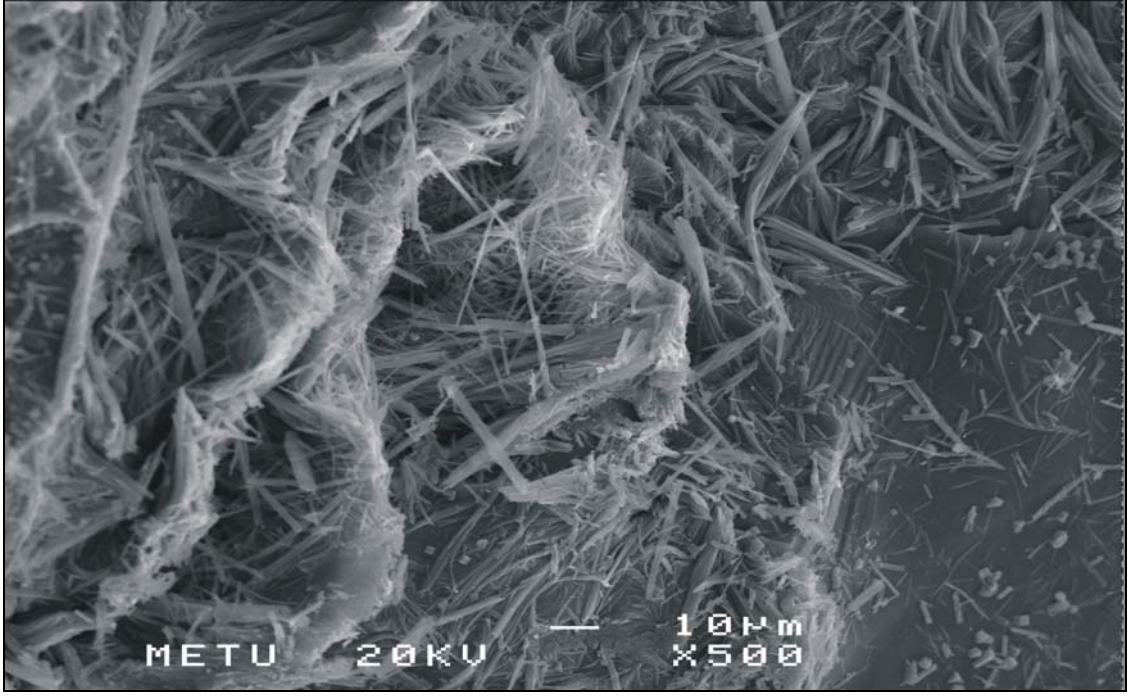
a)



b)

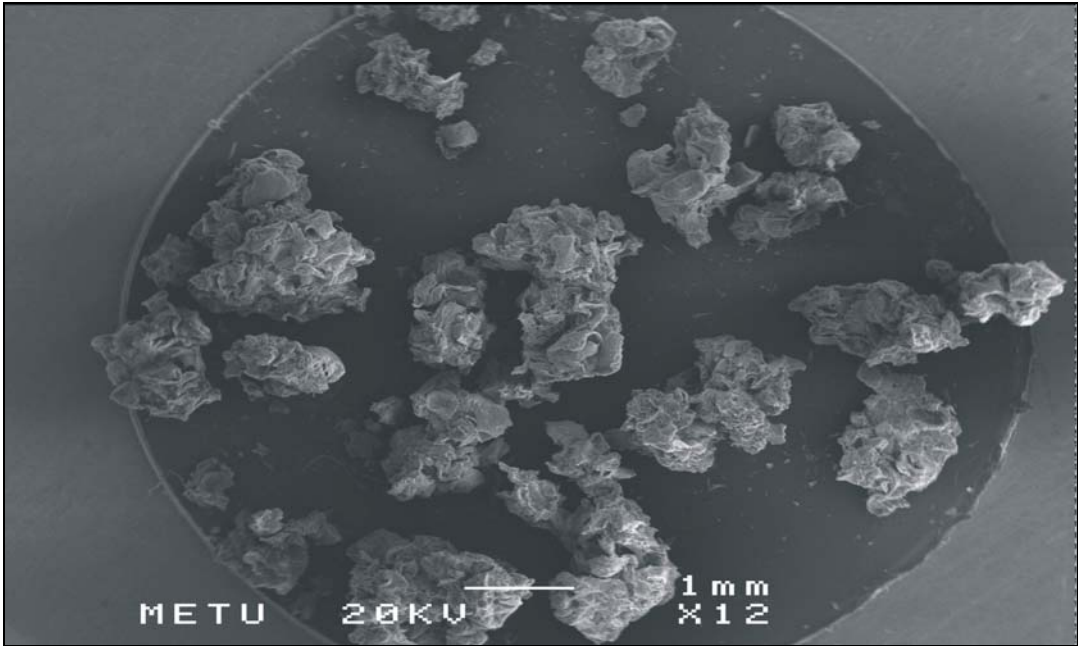


c)

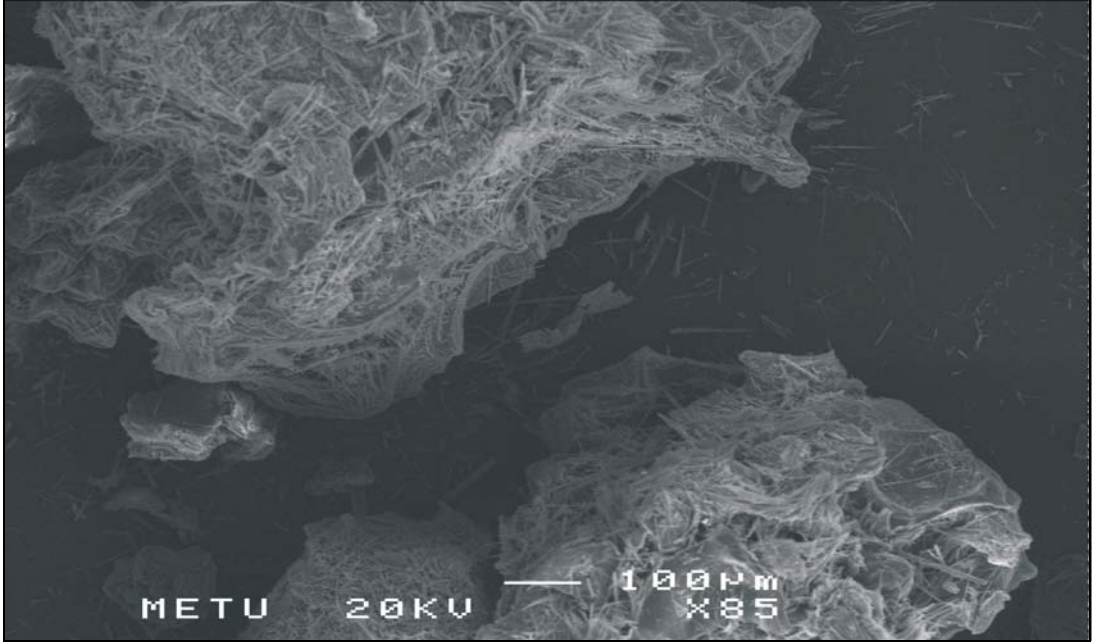


Şekil 3.19. Oda sıcaklığında 25°C’de kurutulan F11 formülasyonunun Taramalı Elektron Mikrografları a) x 12, b)x 85, c)x 500

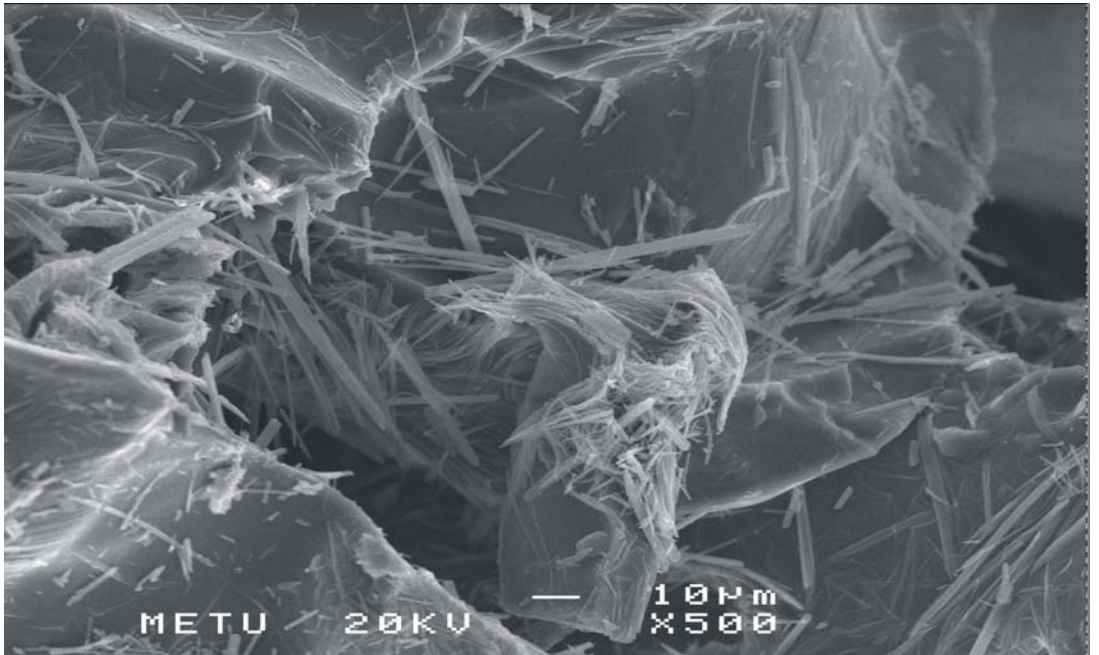
a)



b)

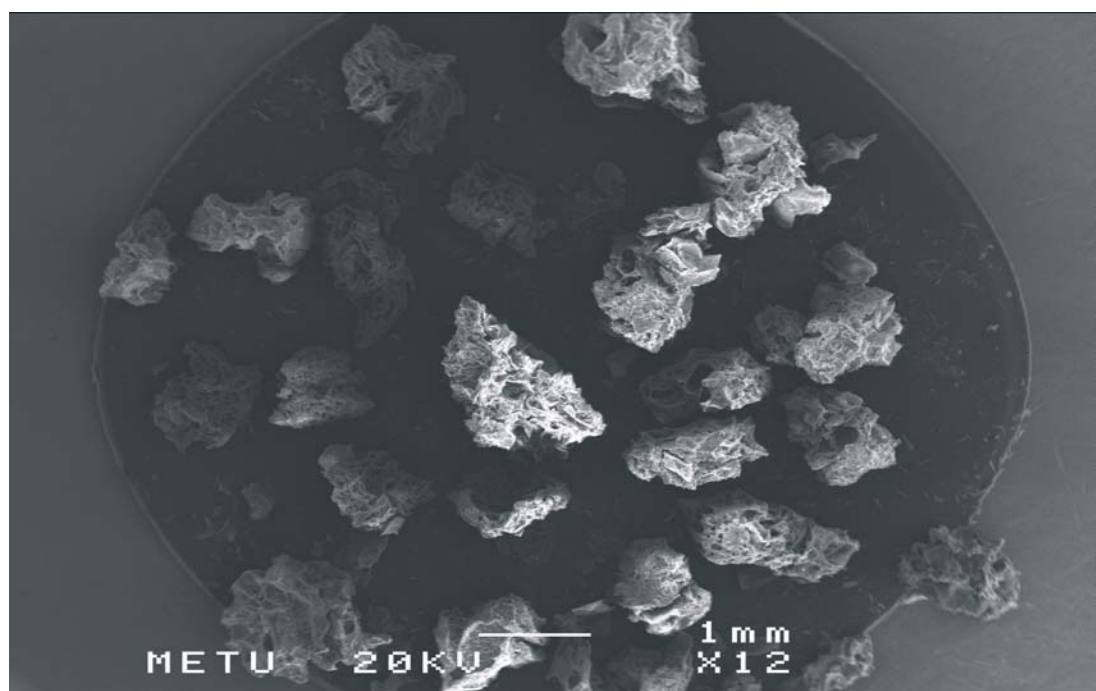


c)

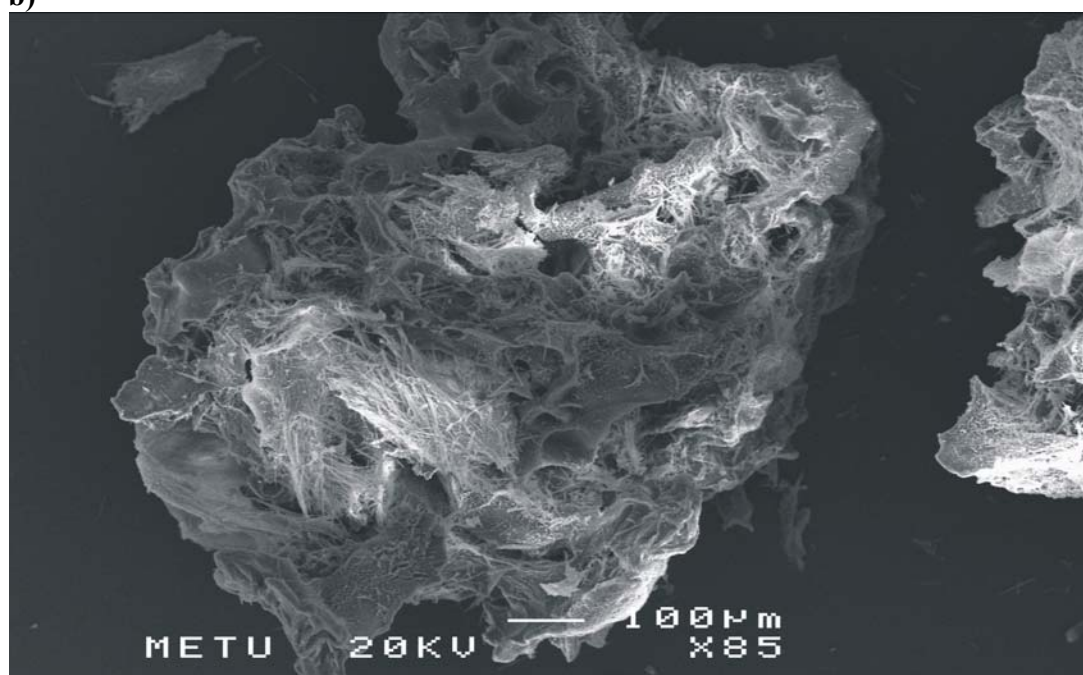


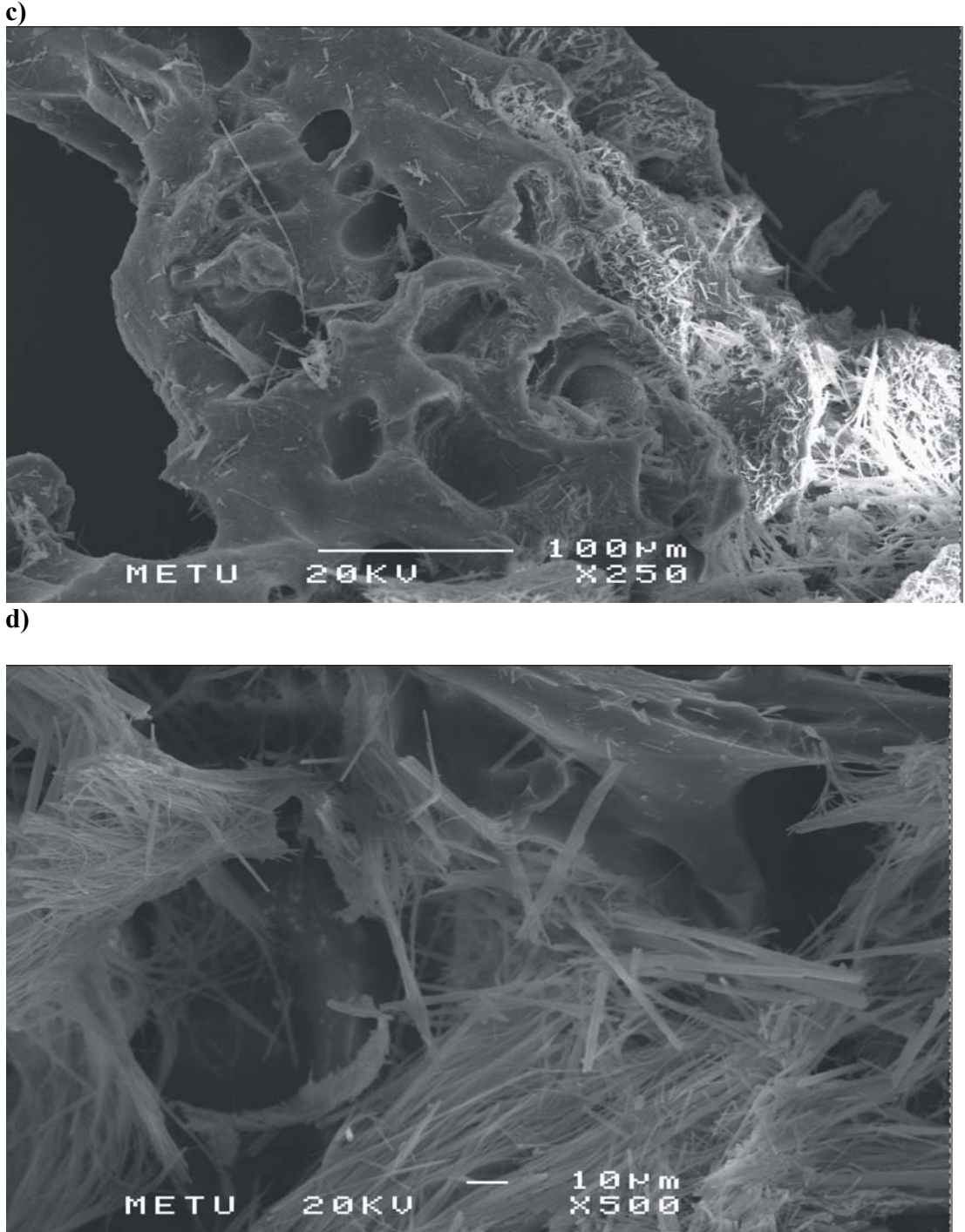
Şekil 3.20. Etüvde 50°C’ de kurutulan F11 formülasyonun Taramalı Elektron Mikrografları a) x 12, b)x 85, c)x 500

a)



b)





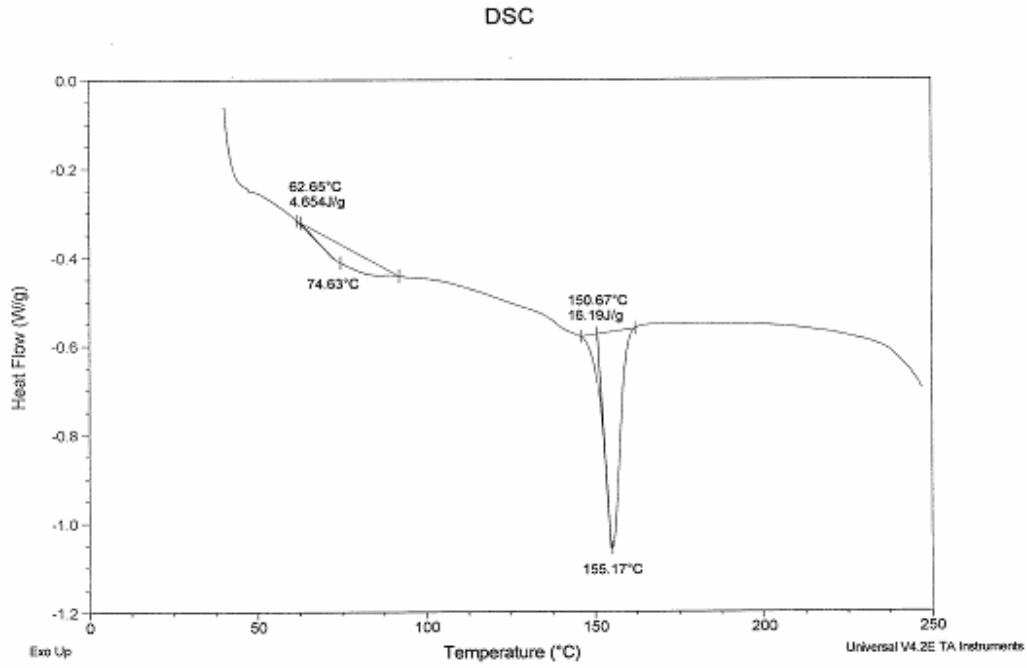
Şekil 3.21. Liyofilizasyonla kurutulan F11 formülasyonun Taramalı Elektron Mikrografları a) x 12, b)x 85, c)x 250, d)x 500

3.7. Etkin Madde-Polimer Etkileşiminin İncelenmesi

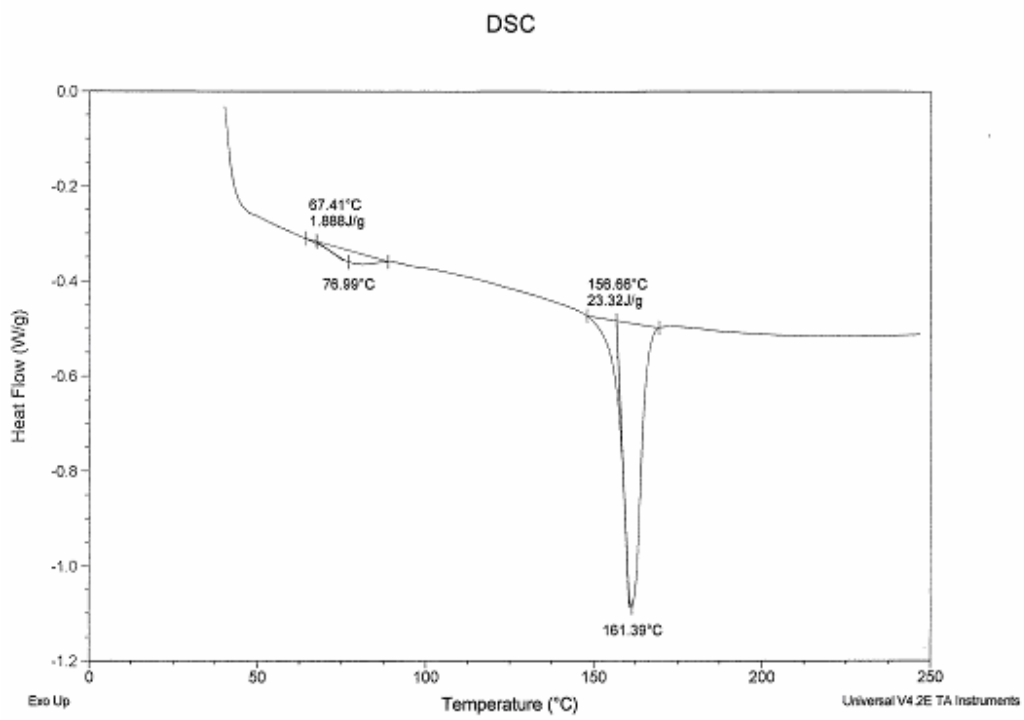
Bölüm 2.2.8’ de anlatıldığı şekilde etkin madde ile polimer arasındaki etkileşim mekanizmasının açıklanabilmesi için x-ışını toz difraktometrisi ve diferansiyel tarama kalorimetrisi yöntemleri kullanılmıştır.

3.7.1. Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)

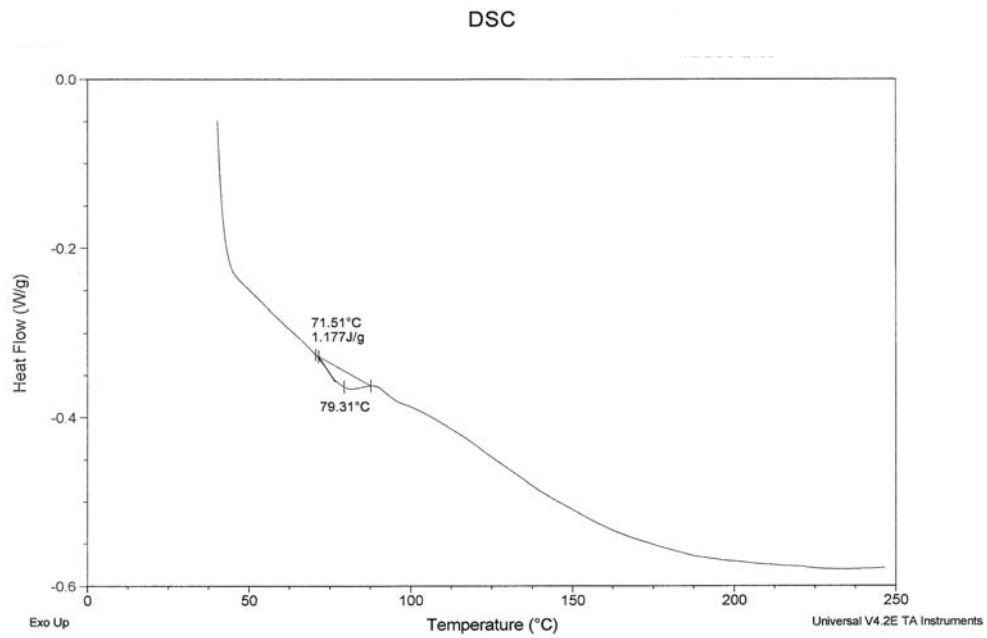
Bölüm 2.2.8.1’ de belirtildiği gibi seçilen F11 formülasyonunun, etkin madde-polimer (1:3) fiziksel karışımının ve polimerin DSC termogramları Şekil 3.22.-3.24.’ te görülmektedir. Etkin maddenin termogramı ise Bölüm 3.1.2’ de Şekil 3.2’ de verilmiştir.



Şekil 3.22. F11 formülasyonunun DSC termogramı



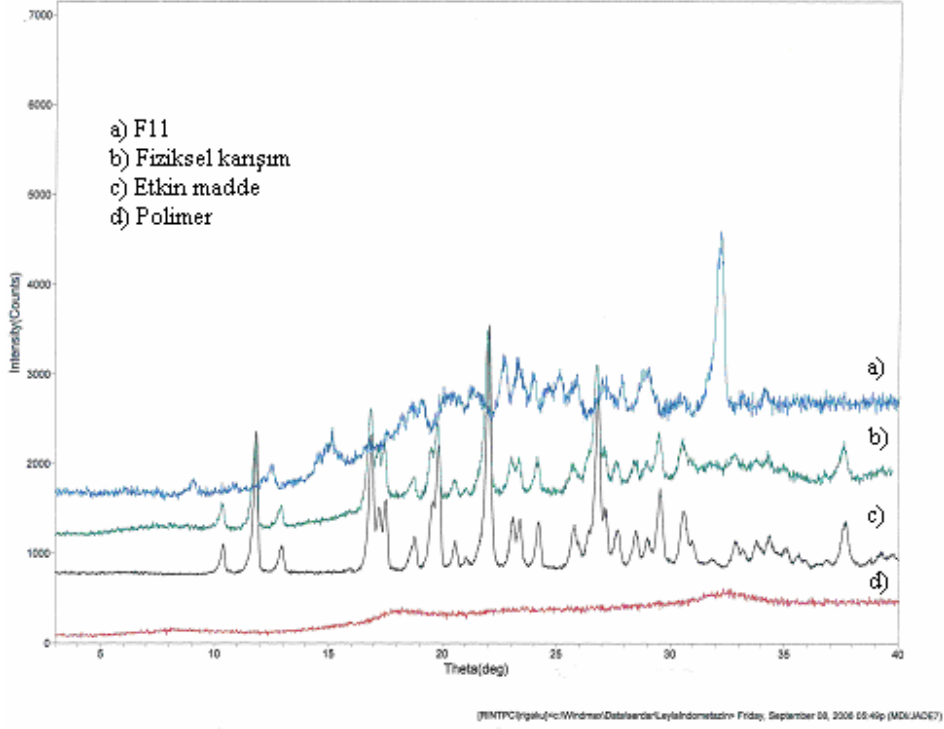
Şekil 3.23. Etkin madde-polimer (1:3) fiziksel karışımının DSC termogramı



Şekil 3.24. PAAc-Na-g-PEO'in DSC termogramı

3.7.2. X-ışını Toz Difraktometrisi

F11 formülasyonunun, etkin madde-polimer (1:3) fiziksel karışımının ve polimerin Bölüm 2.2.1.3 anlatıldığı şekilde difraktogramları alınmıştır. İncelemeye ait bulgular Şekil 3.25’ te verilmiştir.



Şekil 3.25. X-ışını toz difraksiyon spektrumları: a) F11 formülasyon, b) Fiziksel karışım, c) Etkin madde, d) Polimer (PAAc-Na-g-PEO)

3.8. Formülasyonların Optimizasyonuna ait Bulgular

Çalışılan üç-faktörlü ve üç-düzeyle (3³) faktöryel tasarıma bağı olarak incelenen değışkenlerin düzeyleri (*bağımsız değışkenler*) ve elde edilen cevaplar [% ürün verimi, % işlem etkinliğı, etkin maddenin % 85≤' nin çözündüğü zaman (=Y_{%85≤}, dakika) ve RRSBW kinetik modelinin uygulanmasından elde edilen τ_d değıerleri (*bağımlı değışkenler*)] Tablo 3.35' te verilmiştir.

Optimizasyon işlemi için Eşitlik 2.6.'nın uygulanması ile elde edilen B katsayıları ve sonuçların varyans analizi (ANOVA) ile istatistiksel değıerlendirilmeleri Tablo 3.36' da gösterilmiştir. Şekil 3.26-3.37' de herbir bağımlı faktör için bağımsız değışkenlerin etkisi üç boyutlu grafikler şeklinde verilmiştir.

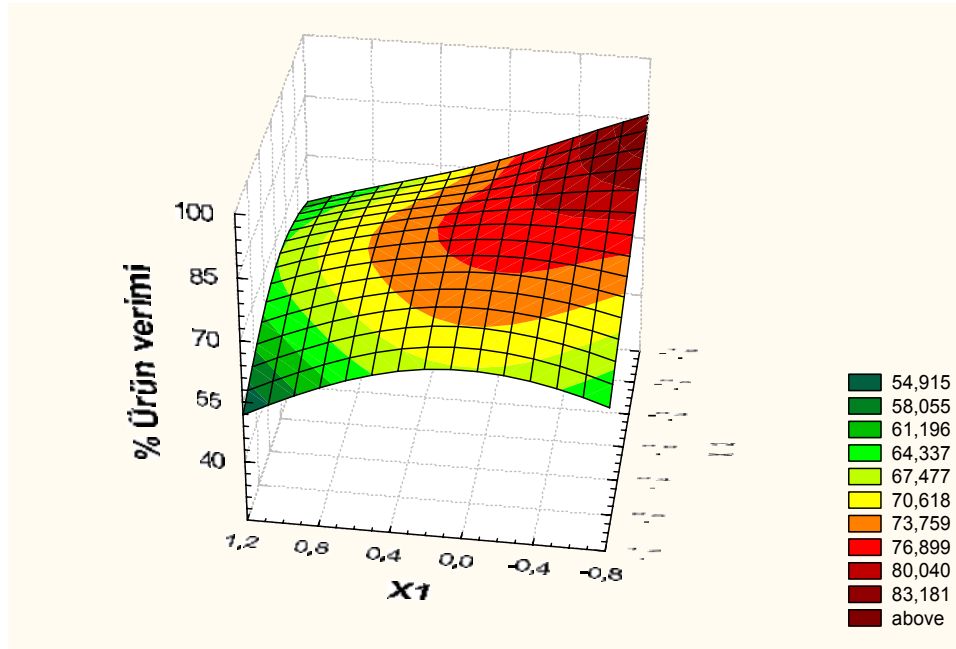
Tablo 3.35. 3³ faktöryel tasarım için bağımsız değişkenlerin düzeyleri ve ölçülen cevaplar

Formülasyon Num.	Bağımsız Değişkenler			Bağımlı Değişkenler (Cevaplar)			
	Etkin made miktarı kodu	Çözücü hacmi kodu	Polimer miktarı kodu	%Ürün verimi	% işlem etkinliği	Y% 85≤ (dakika)	τ _d
	X1	X2	X3	Y1	Y2	Y3	Y4
F1	-0,5	-1	-1	66,88	53,05	30	4,356
F2	-0,5	-1	0	86,01	66,46	20	5,580
F3	-0,5	-1	1	90,95	72,84	20	4,775
F4	-0,5	0	-1	56,93	42,24	10	2,251
F5	-0,5	0	0	81,65	56,32	15	4,897
F6	-0,5	0	1	85,64	70,72	15	2,807
F7	-0,5	1	-1	50,82	11,10	15	3,706
F8	-0,5	1	0	80,45	25,91	15	2,505
F9	-0,5	1	1	69,30	44,97	15	3,162
F10	0	-1	-1	54,44	99,02	120	38,479
F11	0	-1	0	83,33	88,28	20	6,755
F12	0	-1	1	83,40	84,88	20	4,671
F13	0	0	-1	58,88	55,67	60	10,478
F14	0	0	0	83,22	61,33	15	1,001
F15	0	0	1	83,33	60,17	15	5,265
F16	0	1	-1	46,40	19,77	20	6,093
F17	0	1	0	78,30	48,20	30	5,807
F18	0	1	1	83,48	48,22	15	4,892
F19	1	-1	-1	41,06	46,97	60	20,854
F20	1	-1	0	68,39	68,10	60	14,456
F21	1	-1	1	78,17	57,92	30	10,371
F22	1	0	-1	44,91	80,96	20	10,261
F23	1	0	0	73,75	75,00	20	7,403
F24	1	0	1	82,46	77,53	15	6,949
F25	1	1	-1	31,60	29,78	45	20,483
F26	1	1	0	66,24	58,12	15	5,450
F27	1	1	1	77,75	67,73	20	5,629

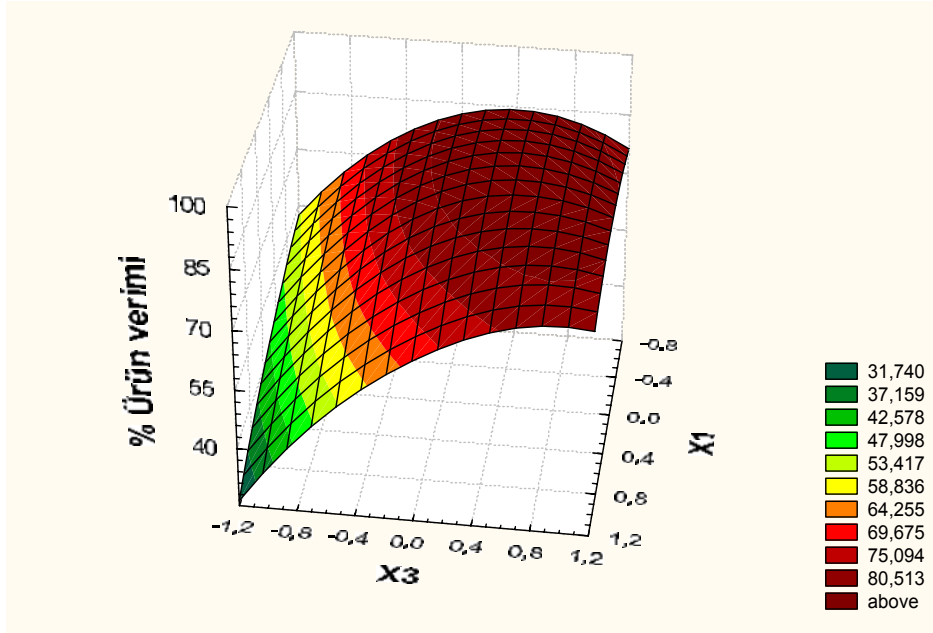
Tablo 3.36. Optimizasyon eşitliğinin B katsayıları ve bağımsız değişkenlerin cevaplar üzerindeki etkisinin ANOVA (p değerleri) sonuçları

Faktörler	Ürün verimi		İşlem etkinliği		Y _{% 85} ≤		τ_d	
	Katsayı	p	Katsayı	p	Katsayı	p	Katsayı	p
X ₁	-5,402	0,0199*	17,937	0,0199*	22,593	0,0544	8,0020	0,0389*
X ₂	-4,294	0,0002*	-17,789	<0,0001*	-9,940	0,0450*	-2,8572	0,0806
X ₃	14,791	<0,0001*	8,611	0,0110*	-11,428	0,0268*	-3,3872	0,0419*
X ₁ X ₁	-4,648	0,1489	-18,318	0,0910	-25,926	0,1242	-5,9572	0,2706
X ₂ X ₂	-3,587	0,0299*	-9,364	0,0793	11,111	0,1759	3,6339	0,1754
X ₃ X ₃	-12,016	<0,0001*	-3,994	0,4358	6,944	0,3892	3,2103	0,2284
X ₁ X ₂	2,998	0,0471*	12,159	0,0183*	-3,690	0,6183	-0,3838	0,8735
X ₁ X ₃	5,440	0,0013*	-2,858	0,5454	-3,095	0,6757	-2,4937	0,3089
X ₂ X ₃	0,610	0,5872	6,758	0,0832	9,821	0,1065	2,5750	0,1889
X ₁ X ₂ X ₃	2,123	0,2315	1,289	0,8229	-3,929	0,6647	-1,8079	0,5428
Sabit	83,155	<0,0001*	71,744	<0,0001*	22,963	0,0321*	4,7096	0,1601
r ²	0,9840		0,8891		0,7672		0,7753	

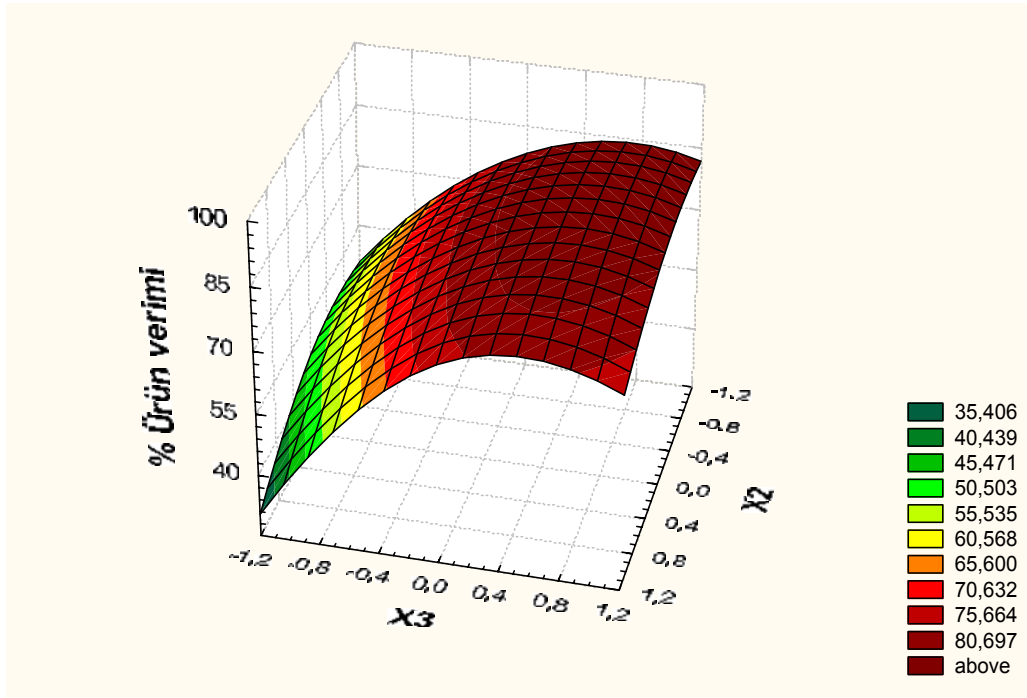
* p<0.05, önemli parametreler



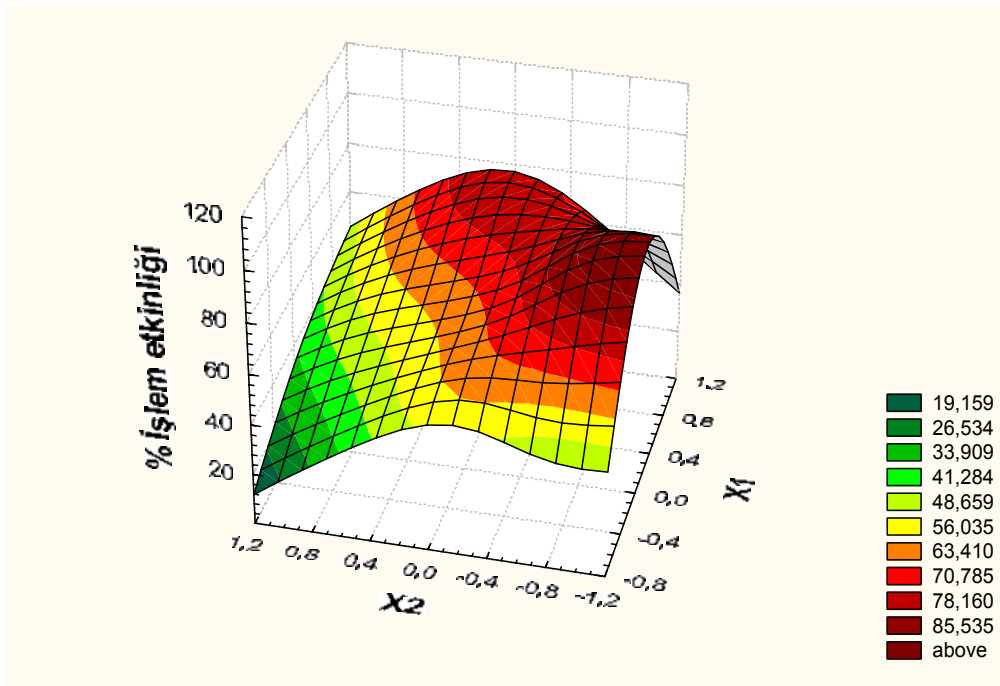
Şekil 3.26. Ürün verimi üzerine etkin madde ve çözücü düzeylerinin etkisi.



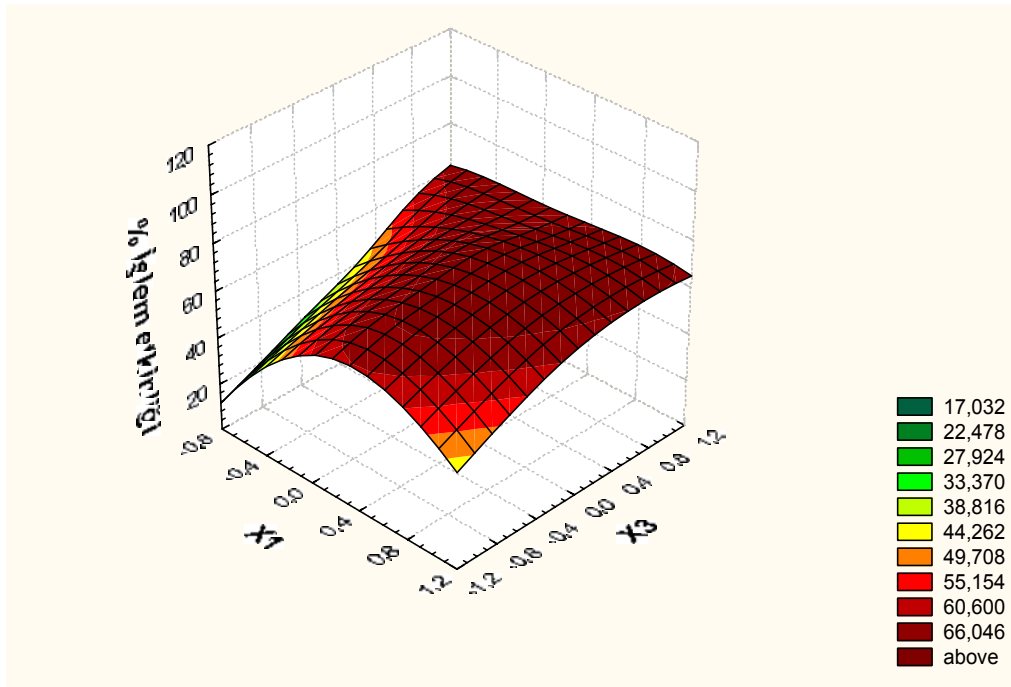
Şekil 3.27. Ürün verimi üzerine etkin madde ve HJ düzeylerinin etkisi.



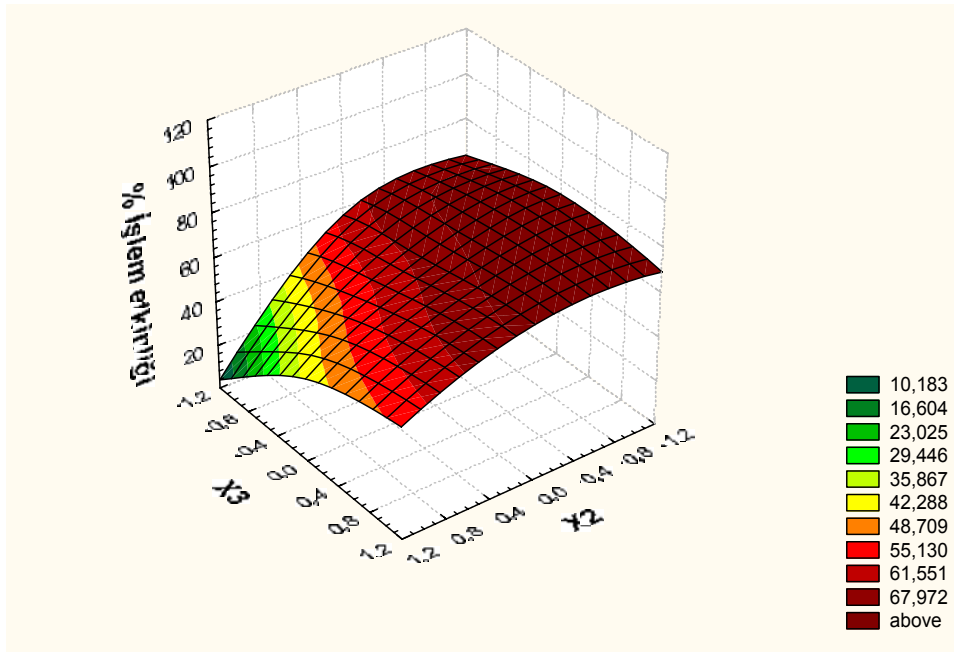
Şekil 3.28. Ürün verimi üzerine çözücü ve HJ düzeylerinin etkisi.



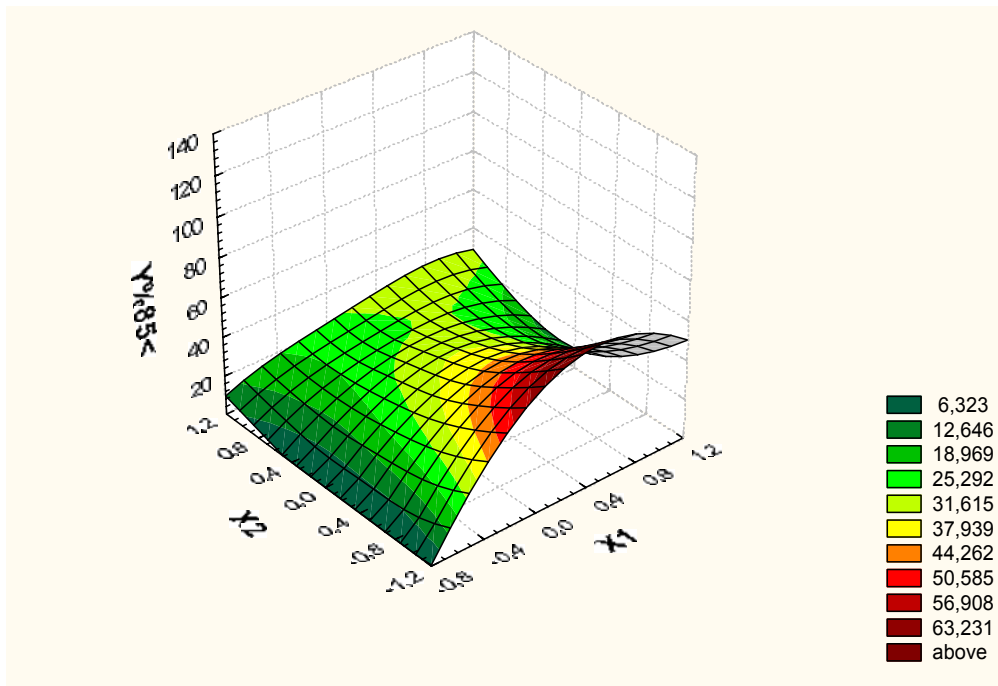
Şekil 3.29. İşlem etkinliği üzerine etkin madde ve çözücü düzeylerinin etkisi.



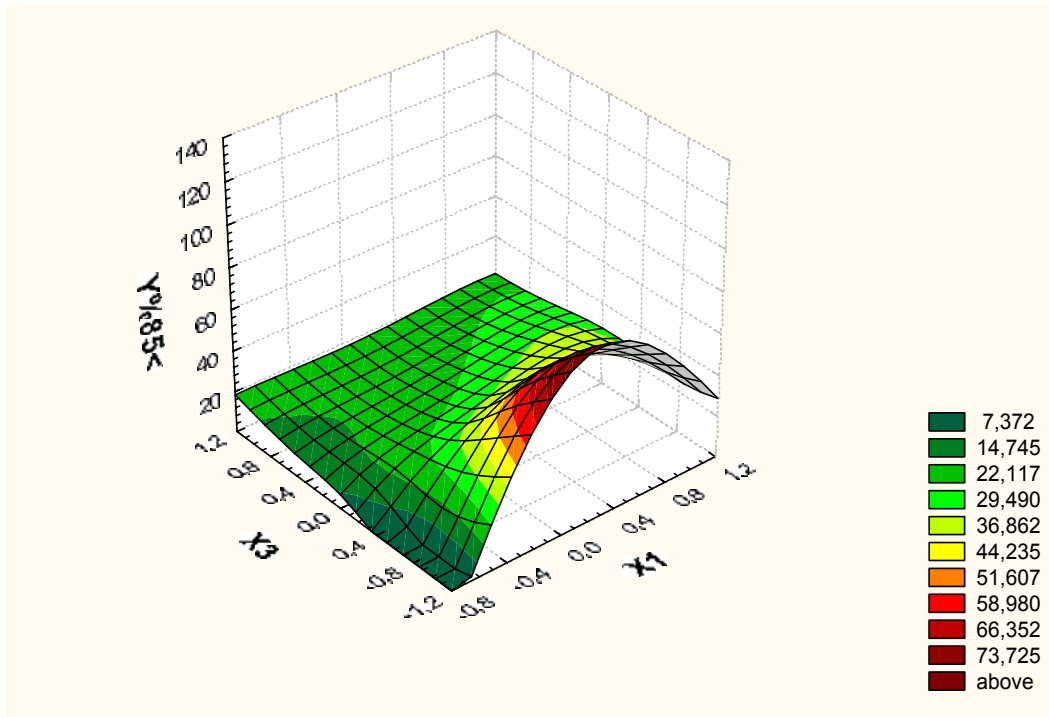
Şekil 3.30. İşlem etkinliği üzerine etkin madde ve HJ düzeylerinin etkisi



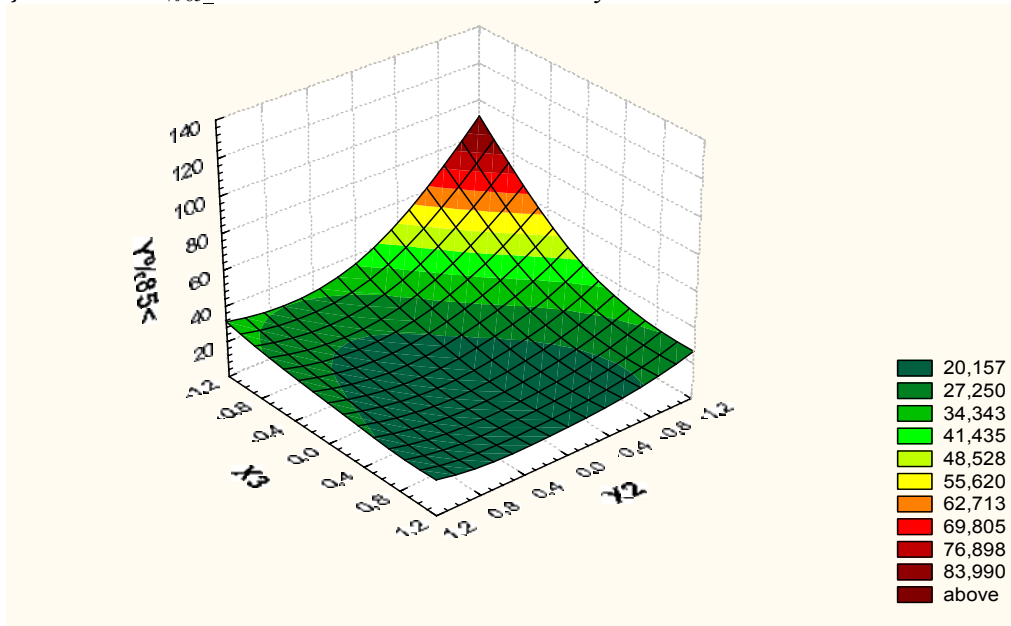
Şekil 3.31. İşlem etkinliği üzerine çözücü ve HJ düzeylerinin etkisi.



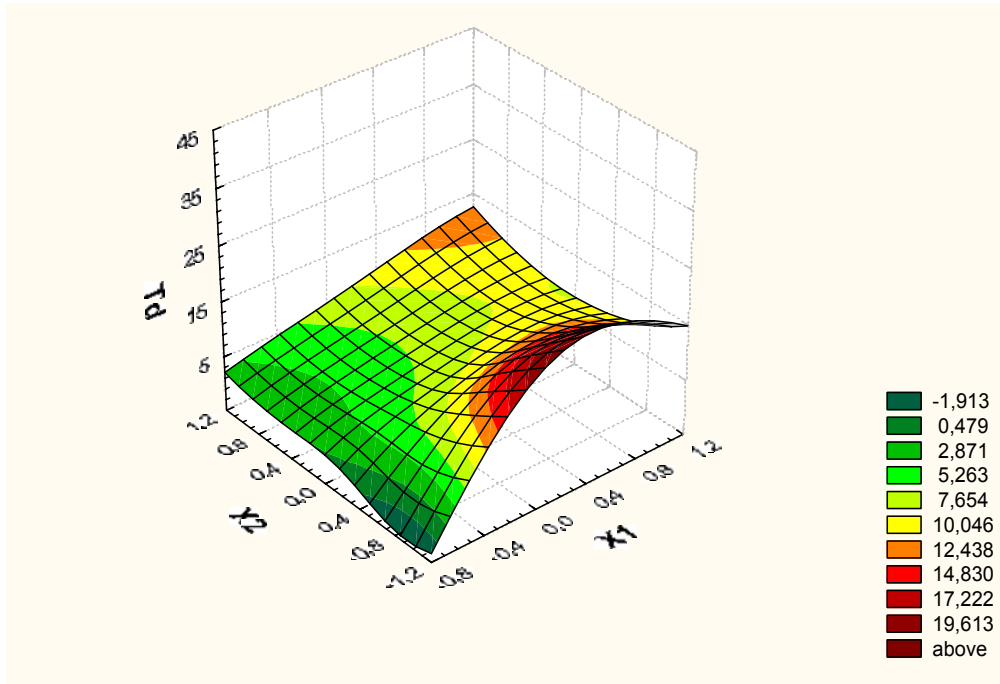
Şekil 3.32. $Y_{\%85\leq}$ üzerine etkin madde ve çözücü düzeylerinin etkisi.



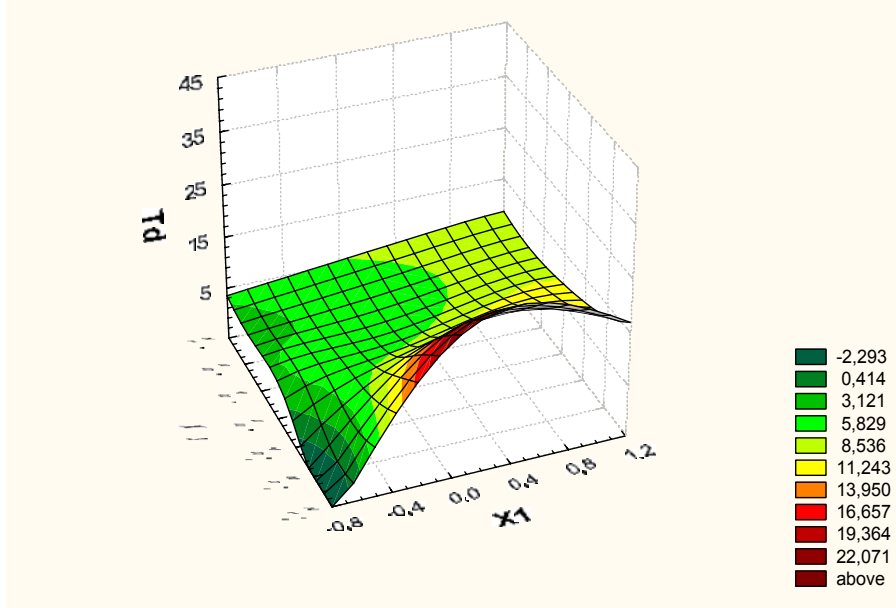
Şekil 3.33. $Y_{\%85\leq}$ üzerine etkin madde ve HJ düzeylerinin etkisi.



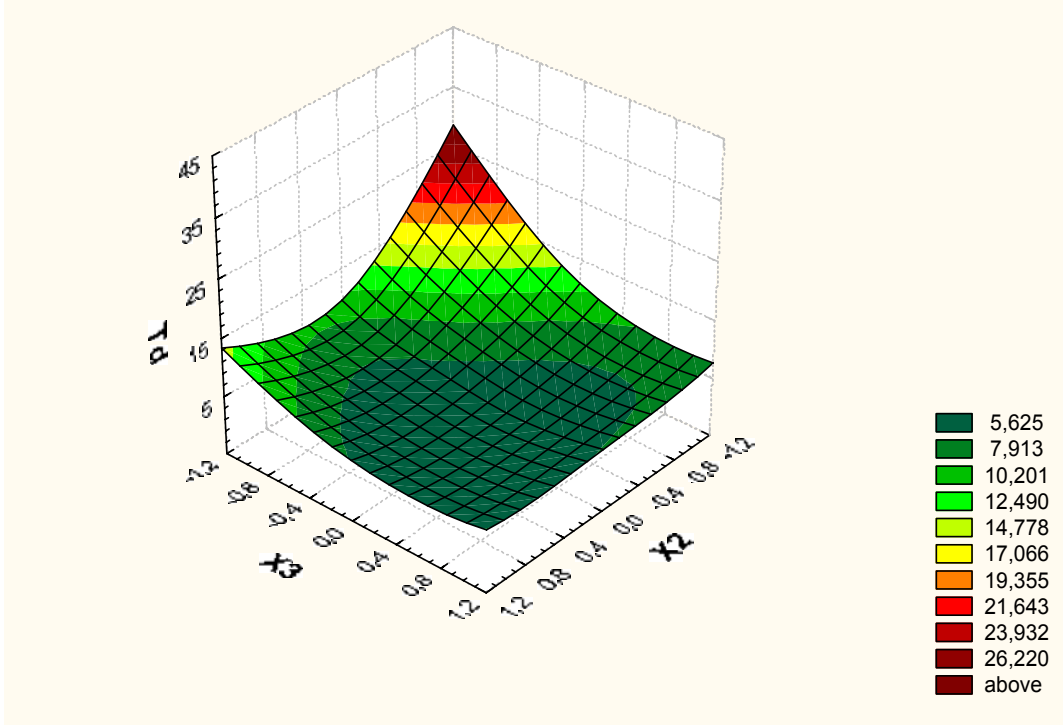
Şekil 3.34. $Y_{\%85\leq}$ üzerine çözücü ve HJ düzeylerinin etkisi.



Şekil 3.35. τ_d üzerine etkin madde ve çözücü düzeylerinin etkisi.



Şekil 3.36. τ_d üzerine etkin madde ve HJ düzeylerinin etkisi.



Şekil 3.37. τ_d üzerine çözücü ve HJ düzeylerinin etkisi.

4. TARTIŞMA

4.1. Etkin Maddeye ait Bulgular

İndometazin'in IR spektrofotometresinde alınan spektrumu sonucunda elde edilen karakteristik gruplarının pik değerlerinin (Şek.3.1), literatüre ait pik değerleriyle uyumlu olduğu bulunmuştur (Moffat ve ark., 1986). İndometazin'in DSC ile alınan termogramı incelendiğinde 161,67 °C' de erime noktasına karşılık gelen keskin bir endotermik pik mevcuttur (Şekil 3.2). Bu bulgu literatürde etkin maddenin erime noktası için verilen değerle (162°C) uyuşmaktadır (Karnachi ve ark., 1995; Fuji ve ark., 2004; Takeutchi ve ark., 2005). Etkin maddenin x-ışını difraktometresi ile yapılan incelemeleri sonucunda elde edilen difraksiyon spektrumunda etkin maddenin kristal yapısı, keskin pikler şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu difraksiyon spektrumunun literatürlerde verilen spektrumlarla çakıştığı gözlenmiştir (Şekil 3.3.A,B); (Karnachi ve ark., 1995; Gong ve ark., 2006).

İndometazin için literatürde verilen maksimum dalga boyları 230,0; 260,0 ve 319,0 nm' dir (Merck, 2001). Etkin maddenin tampon ortamlarında belirlenen maksimum dalga boyu (λ_{max}) 263,0 nm; kloroformda ise 242,5 nm olmuştur (Tablo 3.1). İndometazin'in aynı konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerinin UV spektrumları incelendiğinde pH'sı 1,2; 4,5; 6,8; 7,2 olan tampon çözeltileri için spektrum şekillerinin aynı olduğu, kloroform için elde edilen spektrumun ise farklı olduğu görülmektedir (Şekil 3.4.). Bu farklılıklar tamponların polar, kloroformun ise polar olmaması, dolayısıyla etkin maddenin bu ortamlarla etkileşiminin farklı olmasına ve özellikle polar olmayan ortamlarda çözünürlüğünün daha fazla olmasına bağlanmıştır. Etkin maddenin pH'sı 1,2; 4,5; 6,8; 7,2 olan tampon çözeltilerine ve kloroforma ait kalibrasyon doğrularının (Şekil 3.5.; Tablo 3.2; 3.3; 3.4) determinasyon katsayılarının (r^2) 1' e yakın olması, artık kareler ortalamasının (RMS) düşük değerlere sahip olması, kesişimin ve eğimin standart hatasının düşük bulunması, okunan absorbanslardan bulunan konsantrasyon değerlerinin güvenilir sonuçlar olacağını göstermektedir.

4.2. Etkin Maddenin Analitik Yöntem Validasyonu

Bir analitik yöntemin doğruluğu, o yöntem ile elde edilen test sonuçlarının gerçek değerlere yakınlığıdır. Doğruluk, tanımlanan bileşime sahip olan bir ortama bilinen miktarda ilave edilen analitin miktar tayininin yüzde geri eldesi olarak ifade edilmektedir. Bölüm 2.2.1.4.2.1’ de anlatıldığı şekilde incelenen analitik yöntem doğruluğuna ilişkin sonuçlar Tablo 3.5 - Tablo 3.9’ da verilmiştir. Etkin maddenin pH’sı 1,2; 4,5; 6,8 ve 7,2 olan tampon çözeltilerinde ve kloroformda hesaplanan % geri elde değerlerinin bağıl standart sapma (%) değerleri % 2’ den küçüktür. Bir analiz yönteminin kesinliği ise normal test koşullarında testin tekrarlanabilirliğinin ve tekrar elde edilebilirliğinin bir ölçüsüdür. Bir başka anlatımla homojen bir karışımdan kısa aralıklarla alınan birden fazla numunede elde edilen sonuçların birbiriyle uyumunu, yakınlık derecesini ifade etmektedir. Etkin maddenin pH’sı 1,2; 4,5; 6,8 ve 7,2 olan tampon çözeltilerinde ve kloroformda iki farklı gün içinde tekrarlanabilirlik ve iki farklı analist tarafından gerçekleştirilen tekrar elde edilebilirlik incelemesine ait deneylerden elde edilen verilerin bağıl standart sapma değerlerinin % 2’ den küçük olduğu bulunmuştur (Tablo 3.10-3.19). Bu sonuçlar yöntemin doğruluğunu ve kesinliğini göstermektedir (Riley ve Rosanske, 1996).

Bir analitik yöntemin teşhis sınırı (LOD) belirtilen deneysel yöntemi kullanarak bir örnek içinde izlenebilecek en düşük analit miktarıdır. Yöntemin tayin sınırı (LOQ) ise belirtilen deneysel yöntem kullanıldığında, kabul edilebilir doğruluk ve kesinlikte etkin maddenin ölçülebilecek en düşük miktarıdır. İndometazin’in pH 1,2; 4,5; 6,8; 7,2 tampon çözeltisinde ve kloroformda spektrofotometrik olarak izlenebileceği en düşük miktarları Tablo 3.20 -3.24’ dan da görüldüğü gibi sırasıyla $5,17 \times 10^{-6}$; $1,98 \times 10^{-6}$; $2,44 \times 10^{-6}$; $2,11 \times 10^{-6}$; $2,59 \times 10^{-7}$ mg / mL, doğru ve güvenilebilir bir şekilde ölçülebilecek en küçük miktarları ise sırasıyla $1,56 \times 10^{-5}$; $6,02 \times 10^{-6}$; $7,40 \times 10^{-6}$; $6,39 \times 10^{-6}$; $7,84 \times 10^{-7}$ mg / mL olarak bulunmuştur. Teşhis ve tayin sınırları, Tablo 3.2 ve 3.3’ te görüldüğü gibi doğrusallık aralığını oluşturan alt sınırın oldukça aşağısında yer almaktadır.

4.3. Hidrojel Formülasyonları

4.3.1. Hidrojellerde Şişme Oranının Değerlendirilmesi

HJ'lerin en önemli ve belirleyici özelliklerinden birisi şişme özelliğidir. HJ' lere etkin madde yüklenmesi ve HJ'lerden etkin madde salımı genel olarak HJ'in şişme derecesi ve çapraz bağlanma oranına bağlıdır. Birçok durumda HJ'lerin şişmesi çevredeki uyarılara bağlı olduğu için ilk işlem olarak HJ'lerin farklı pH ortamlarında şişme oranı araştırılmıştır (Şen ve Yakar, 2001; Alupeı ve ark., 2002; Sousa ve ark., 2005; Bilia ve ark., 1996). PMMA'ın Bölüm 2.2.2' de belirtildiği şekilde şişme derecesi incelenmiştir. Ancak yapılan bu incelemenin sonucunda polimer disklerinin değişik pH ortamlarında ve farklı zaman aralıklarında ölçülen örneklerinde (Tablo 3.25.) yaklaşık olarak % 0,5 oranında bir şişme gözlenmiş ve bu değerin zamana bağlı olarak da değişmediği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan diğer HJ, PAAC-Na-g-PEO' tir. Bu çapraz bağlı polimer bilinen herhangi bir çözücünde çözünmemektedir (<http://www.sigma-aldrich.com>). Şişme derecesi, PAAC-Na-g-PEO'in elde edildiği form olan granül halinde incelenmiştir. İlk aşama olarak HJ'in şişme özelliği üzerine ortam pH' sının etkisi araştırılmıştır (Tablo 3.26; Şekil 3.6). pH 1,2' de % 2285 ; pH 3,0' te % 3496 ; pH 4,5'te % 3866; pH 6,8'de % 5593 ve 7,2'de % 5462 olmak üzere maksimum şişme oranlarına ulaşılmıştır. pH 1,2'den 6,8'e yükselirken şişme oranı da artmaktadır. pH 7,2'de ise şişme oranı halen yüksek, ancak pH 6,8'de olan değerin bir miktar altında gerçekleşmiştir. HJ' in pH' ya bağımlı bu şişme davranışının nedeni, polimerin yapısındaki PAA' in karboksilik asit grubunun yüksek pH' larda iyonize olması, bunun sonucunda polimer zincirleri arasındaki elektrostatik itme nedeniyle HJ ağının gevşemesidir (Qiu ve Park., 2001). Şişme oranlarının orijinal ağırlığının yaklaşık 22-55 katı olması bu HJ'in süper absorban bir HJ olmasından kaynaklanmaktadır (Omidian ve ark., 2004; Alupeı ve ark. 2002).

İkinci aşamada HJ'in şişme derecesi üzerine sıcaklığın etkisi araştırılmıştır. Şişme ortamı olarak pH' sı 6,8 olan tampon kullanılmıştır. 10 °C' de % 5803; 25 °C' de % 5794; 37 °C' de % 5462; 50°C'de % 4733; 75°C'de % 4700 olarak ölçülen maksimum

şişme oranları pH etkisinde gözleendiği gibi yine oldukça yüksek bulunmuştur (Tablo 3.27; Şekil 3.7.). Artan sıcaklıklarda bu oranlar birbirine yakın olmakla birlikte bir düşme eğilimi söz konusudur. Bunun nedeni olarak PAA' lerin sıcaklığa duyarlı olmadığı ancak polimerin daha düşük sıcaklıkta örneğin aşınma açısından daha stabil olduğu belirtilmektedir (Gümüşderelioğlu ve ark., 2004).

Şişme derecesi üzerine elektrolitlerin etkisini incelemek için farklı konsantrasyonlarda NaCl içeren sulu çözeltilerle çalışılmıştır. % 1' lik a/h NaCl çözeltisinde % 8648; %5' lik a/h NaCl çözeltisinde % 4872; %10' luk a/h NaCl çözeltisinde % 3449 maksimum şişme oranı tespit edilmiştir (Tablo 3.28; Şekil 3.8.). Burada tuz konsantrasyonunun artmasıyla şişme oranının düştüğü gözlenmiştir. Çünkü çözeltideki elektrolit polimerin hidrasyonu için gereken su miktarını azaltmakta; ayrıca elektrolit zıt yükleri sağlayarak polimer zincirleri arasındaki elektrostatik itmeyi azaltmaktadır (Alupe ve ark., 2002).

HJ'lerin şişme dereceleri üzerine ortam pH'sının, sıcaklığın ve NaCl konsantrasyonunun etkileri zamana bağlı olarak değerlendirildiğinde, % şişme oranları başlangıçta bir artış göstermekte, belli bir maksimum değere ulaşmakta ve sonrasında azalmaktadır (Tablo 3.25-3.27). Dolayısıyla maksimum değerlere ulaşmaya kadar sadece sıvı absorpsiyonu nedeniyle PAAc-Na-g-PEO' te molekül gevşemesi sonucunda oluşan şişme olayı gözlenirken, sonrasında hem şişme hem de aşınma olayları birarada gözlenmektedir. Bu durum PAAc-Na-g-PEO polimerinin yapısında kompleks halinde bulunan PAAc'in polimer zincirleri arasındaki ağıncı kolayca bozulabildiği bir yapı oluşturarak erozyonu artırdığı şeklinde açıklanmaktadır (Torre ve ark., 2003; Nam ve ark., 2004).

4.3.2. Hidrojel Formülasyonların Hazırlanması

Etkin maddenin yüklenmesinde polimer-çözücü arasındaki etkileşim önemli bir parametreyi oluşturmaktadır. HJ'in en uygun koşullarda şişme derecesinin belirlenmesi ve bundan sonra alabileceği çözücü hacminin tespit edilmesi gerekmektedir. İkinci faktör çözeltide etkin madde konsantrasyonudur. Belirli konsantrasyonda etkin madde içeren çözücüye belirli miktarda HJ ilave edilmekte ve etkin maddenin şişme esnasında HJ'e geçmesini sağlamak için karanlık bir yerde oda sıcaklığında 24 saat muhafaza edilmektedir. (Kim ve ark., 1992; Carelli ve ark., 1997; Morishita ve ark., 2006; Yan ve ark., 2005; Ende ve Peppas, 1997). Etkin madde yüklü HJ'lerin pürifikasyonu da önemli bir adımdır. Bunun için literatürlerde önerilen bir yöntem, etkin maddenin çözünmediği ve HJ'in şişmediği bir tampon çözeltisiyle formülasyondan yüklenmeyen etkin maddenin yıkanarak uzaklaştırılmasıdır (Nho ve ark., 2005; Varshosaz ve Hajian, 2004). Bu amaçla çalışmamızda pH'sı 1,2 olan suni mide sıvısı kullanılmıştır.

HJ formülasyonlarının hazırlanması için granüler yapıda PAAc-Na-g-PEO kullanılmıştır. HJ'in şişme oranının en yüksek olduğu ortam olarak pH'sı 6,8 olan fosfat tamponu seçilmiş ve ortam sıcaklığı olarak da 25°C' de çalışmaların yürütülmesine karar verilmiştir.

Çalışmada formülasyonların hazırlanmasında üç faktör gözönüne alınmıştır:

- *Etkin madde düzeyi
- *Etkin maddeyi içeren ve içinde HJ'in şişirileceği çözücü hacmi
- *HJ miktarı

HJ'in şişme derecesi tayininden elde edilen % şişme oranına bağlı olarak çözücü hacmi belirlenmiştir. Buna göre 1g HJ'in absorplayabileceği sıvı miktarı (pH 6,8 fosfat tamponu) yaklaşık olarak 60 mL' dir. Bu değerden hareketle çalışılacak çözelti hacim aralığı olarak 100-300 mL, kullanılacak HJ miktarının da 750-3750 mg olarak düşünülmüştür. Çözücü hacmini belirleyici ikinci faktör etkin maddenin çözünürlüğü olmuştur. Etkin maddenin pH 6,8' de çözünürlük değeri 100mg /100mL' dir (Munjeri ve ark., 1997). Bu değeri artırmak için kosolvan olarak etanol ilave edilmiştir (Casadei ve

ark, 2006). Etkin maddenin etanoldeki çözünürlüğü 6,5 mg/mL' dir (<http://www.caymanchemicals.com>). Bundan hareketle etkin maddenin çözeltisini hazırlamak için tampon ve etanolün hacim olarak 1:1 karışımları kullanılmıştır, böylece etkin maddenin tamamen çözünmesi sağlanmıştır. İndometazin derhal salım yapan preparatlarında 25 mg miktarda, sürekli salım yapan preparatlarında ise 75 mg miktarda yer almaktadır. Yapılacak kontroller de göz önüne alınarak formülasyonlarda minimum 375 mg etkin madde düzeyi seçilmiştir. En düşük düzey olan 100 mL çözücüde en fazla çözünebilecek etkin madde miktarının 1500 mg olduğu bulunmuştur. Bu değerlendirmelere göre hazırlanan formülasyonlar Tablo 2.2 -2.4' de verilmektedir.

4.4. Hazırlanan Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Kontrollerin Değerlendirilmesi

4.4.1. Formülasyonlarda % Ürün Verimin Değerlendirilmesi

Bölüm 2.2.3' te anlatıldığı gibi yüklenmeyen etkin maddenin uzaklaştırılması için yapılan yıkama işleminden sonra HJ mikro-matrislerinin yüzeyindeki etkin maddenin, yıkama çözeltisinde çözünmemesine rağmen, fiziksel kaybindan dolayı % ürün veriminde azalma olmaktadır. Bu durum özellikle etkin madde miktarının yüksek olması durumunda söz konusudur. Şekil 3.9.A' ya genel olarak bakıldığında hazırlanan formülasyonlarda polimer miktarı artarken % ürün veriminin arttığı gözlenmektedir. Çözücünün ise düşük düzeylerinde daha yüksek ürün verimi elde edilmiştir (Tablo 3.29, Şekil 3.9.A). Bu sonuç, çözücünün bu düzeyde tam olarak HJ tarafından absorpsiyonuna bağlanmıştır. Aynı şekilde polimer miktarının artışı da çözeltinin daha fazla miktarda absorpsiyonunu sağlamakta böylece etkin madde kaybı azalmaktadır, dolayısıyla elde edilen ürün miktarı artmaktadır.

4.4.2. Formülasyonların % İşlem Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Etkin madde, polimer ve çözücünün üç düzeyi ile hazırlanan formülasyonlardan çözücünün yüksek olduğu F7, F8, F9, F16, F17, F18, F25, F26 ve F27 formülasyonlarında % işlem etkinliğinin daha düşük olduğu bulunmuştur (Tablo 3.23, Şekil 3.9.B). Bunun nedeni polimerlerin özellikle düşük düzeylerinde bütün çözücüyü absorbe edememesi ve yıkama esnasında etkin maddeyle birlikte uzaklaştırılmasıdır. Bu durumda polimer artışı işlem etkinliğini artırırken diğer daha düşük çözücü düzeylerinde işlem etkinliğine katkısı bu kadar belirgin değildir. En yüksek işlem etkinliği değerleri (% 84,88-99,02) F10, F11 ve F12 formülasyonları için elde edilmiştir. Bu formülasyonlarda etkin madde orta düzeyde (750 mg) ve çözücü düzeyi ise düşük düzeydedir (100 mL). Genel olarak düşük etkin madde düzeyindeki formülasyonların (F1- F9) % işlem etkinliği daha düşük olmuştur. Bunun nedeni teorik etkin madde miktarının az olmasından dolayı kayıpların meydana gelmesidir.

4.4.3. Çözünme Hızının Değerlendirilmesi

Zayıf çözünebilen ve permeabilitesi yüksek (2. Sınıf) etkin maddelerden biri olan indometazin'in çözünme hızı ve çözünürlüğü oral absorpsiyon oranını kontrol etmektedir (Lobenber, 2000). Çözünürlüğü düşük etkin maddelerin çözünme problemleri ortaya çıkmaktadır. Örneğin etkin maddenin salım derecesi çok düşüktür, yani % 100 çözülmeye ulaşılmamaktadır. Dolayısıyla çözünürlüğü zayıf etkin maddelerin salımını geciktirmek zor değildir, fakat bunların GI kanalı geçişi sırasında %100 salımını gerçekleştirmek sorun teşkil etmektedir. Ayrıca indometazin' in çözünürlüğünün zayıf olmasından dolayı ince bağırsakta irrite edici etki süresi uzamaktadır. Bu alanda da pH' ya duyarlı HJ salım sistemleri uygun bir alternatif sunmaktadır (Colo ve ark., 2006).

İn vitro çözünme hızı etkin maddeden yola çıkılarak formülasyon geliştirilmesinde olası riskleri yorumlamada veya formülasyonların çözünme hızlarına karşı kıyaslamada

destekleyici bilgiler sağlamaktadır. İndometazin gibi zayıf çözünen maddelerin , çoğunlukla çözünürlüğünü artırmak için çözünme ortamının değiştirilmesiyle sağlanmaktadır (Rohrs, 2001). İndometazin için de farklı pH değerlerine sahip çözünme ortamları içinde çözünme deneyi yapılmıştır (Bölüm 2.2.5).

Etkin maddenin pH 1,2 ve pH 4,5 olan ortamlarda 300. dakikada ancak % 5'inin çözüldüğü, pH 6,8 ve 7,2 olan ortamlarda ise % 85'e ulaşarak önemli bir şekilde arttığı gözlenmiştir (Şekil 3.10). Etkin maddenin çözeltide zayıf asit olarak davrandığı için ($pK_a=4,5$) durum beklendiği gibi gelişmiştir (Nokhodchi ve ark., 2005). Yapılan literatür araştırılmasında indometazin formülasyonlarında çözünme hızını saptamada pH 6,8 olan tampon kullanılmasının nedeni ince barsakta bu bölgede etkin maddenin kalış süresinin en uzun olmasıdır (Akhgari ve ark., 2005; Munjeri ve ark., 1997). Bu nedenle hazırladığımız formülasyonların çözünme hızı testinin de bu pH değerine sahip fosfat tamponda yapılmasına karar verilmiştir.

Formülasyonlara uygulanan çözünme hızı testi sonucunda bütün formülasyonlardan etkin maddenin % 85≤'nin çözüldüğü zamanın 20-60 dakika olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3.11 - 3.13). Formülasyonlara ait çözünme profillerinin birbirine çok benzediği, ancak yüksek etkin madde düzeyi ile hazırlanan formülasyonlarda özellikle çözücünün düşük düzeyde (100 mL) olması durumunda (F19-F21) çözünme hızında bir yavaşlama olduğu görülmüştür. Bu yavaşlamanın nedeninin, yüksek miktarlarda kullanılan etkin maddenin HJ' e yoğun şekilde yüklenmesi ve HJ partiküllerinin etkin madde agregatlarının dağıtılmasında yetersiz kalması olduğu düşünülmektedir.

Genel olarak hazırlanan bütün formülasyonlarda etkin madde çıkışı hızlıdır. Çünkü elektron mikroskobu ile alınan mikrograflarda da görüldüğü gibi etkin madde HJ' in yüzeyinde yoğun olarak tutulmakta ve daha derin porlara absorbe olmamaktadır (Şekil 3.19-3.22). Ayrıca literatür verilerinde de HJ polimerlerinin genelde çok hızlı şiştiği ve buna paralel olarak da etkin madde çıkışının hızlı olduğu belirtilmektedir (Peppas ve ark., 1999). Çalışmamızda kullandığımız HJ, bir SAH'dir. Dolayısıyla etkin maddenin formülasyonlardan çözünmesi çok hızlı olmuştur.

4.4.3.1. Çözünme Deneyi Sonuçlarının Kinetik Değerlendirmesi

Formülasyonların pH'sı 6,8 olan fosfat tamponundaki çözünme hızı verilerinin Bölüm 1.2.7' de verilen farklı kinetik modellere uyumunun incelenmesine ilişkin sonuçlar Tablo 3.30 - 3.33' te verilmiştir. Hazırlanan formülasyonlarda etkin madde yüklü HJ' in her bir partikülü bir mikro-matris yapısındadır. Böyle bir sistemden etkin madde çıkışınınsa teorik olarak karekök kanunu, $Q \rightarrow t^{1/2}$ ye uyum göstermesi beklenmiş ancak bu uyum gözlenememiştir. Bunun bir nedeni hazırladığımız formülasyonlardan etkin madde çıkışının çok hızlı olması iken diğer bir nedeni de etkin maddenin HJ içinde homojen dağılmaması olabilir. Formülasyonlardan etkin madde salımı genellikle RRSBW (Rosin-Ramler-Sperling-Bennett-Weilbull) modeline uyum göstermiştir. Bu model vasıtasıyla şekil faktörünün (β) 0- ∞ arasında olduğu farklı çözünme profilleri doğrusallaştırılabilmektedir ve geniş bir alanda uygulanabilirliğe sahiptir. Bu nedenle bu modele uygunluk daha fazla olmuştur. En büyük r^2 değerleri ve en küçük RMS (artık kareler ortalaması) değerleri bu model için elde edilmiştir. Bu kinetiğe ait iki önemli parametre β ve τ_d dir. Bütün formülasyonlardada görüldüğü gibi $\beta < 1$ olması başlangıçta hızlı etkin madde salımını takiben yavaş etkin madde salımını göstermektedir. τ_d değerleri yani etkin maddenin % 63,2' sinin çözünmesi için gereken süre genellikle 1-10 dakika düzeyinde olmuştur. Diğer kinetiklere göre daha fazla uyumun gözleendiği ve r^2 değerlerinin büyük olduğu bir başka kinetik de 1. derece kinetiktir. Bu da $\beta < 1$ olması durumu ile uygunluk göstermektedir.

4.5. Seçilen Formülasyon Üzerinde Çalışmaların Değerlendirilmesi

Yapılan kontroller sonucunda % işlem etkinliği ve % ürün verimi yüksek olan F11 formülasyonu seçilmiş ve;

- Çözünme üzerine partikül büyüklüğünün etkisi,

- Farklı pH değerlerine sahip çözünme ortamlarının etkin maddenin formülasyondan çıkışına etkisi,
- Formülasyonların hazırlanması sırasında uygulanan kurutma koşulları değişikliklerinin
 - % ürün verimi ve % işlem etkinliği üzerine etkisi,
 - çözünme hızı üzerine etkisi,
 - morfolojisi üzerine etkisi,

incelenmiştir.

Çözünme üzerine partikül büyüklüğünün etkisi

F11 formülasyonu ile hazırlanan etkin madde yüklü HJ mikro-matrislerine elek analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunu gösteren Şekil 3.14 ' teki sütun grafiği incelendiğinde ortalama partikül büyüklüğünün ağırlıklı olarak 0,500-1,000 mm aralığında olduğu tespit edilmiştir. F11 formülasyonu üç farklı partikül büyüklüğüne aralığına ayrıldıktan sonra çözünme hızı testi uygulandığında Şek 3.15' te yer alan profiller elde edilmiştir. Buna göre etkin maddenin 0,250-0,125 mm ve 0,250-0,500 mm partikül aralığında olan HJ' lerden daha hızlı ($\% 85 \leq$ 'nin çözündüğü zaman 30. dakika), 1,00-0,500 mm aralığındaki partiküllerden ise daha yavaş çıktığı ($\% 85 \leq$ 'nin çözündüğü zaman 60. dakika) görülmektedir. Bunun nedeni daha küçük partiküllerin artan yüzey alanlarından dolayı çözücüyle temaslarının artması ve sonucunda çözünmenin artmasıdır (Bilia ve ark., 1996).

Farklı pH değerlerine sahip çözünme ortamlarının etkin maddenin formülasyondan çıkışına etkisi

Seçilen F11 formülasyonundan etkin maddenin çözünme hızında pH' nın etkisini incelemek için pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8 ve pH 7,2 olmak üzere farklı ortamlar kullanılmıştır; ayrıca USP 27' de "değiştirilmiş salım sistemleri" başlığı altında verilen geciktirilmiş salım sistemleri (delayed release) için çözünme yöntemine göre çözünme hızı testi yapılmıştır (Bak. Bölüm 2.2.7.2) (Şekil 3.16; Şekil 3.17).

Farklı pH ortamlarında F11 formülasyonundan etkin madde çıkışı, saf etkin maddenin farklı pH' larda uygulanan çözünme hızı profilleriyle kıyaslandığında Tablo 4.1'de verilen sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 3.10; Şekil 3.15).

Tablo 4.1. Saf etkin madde ve F11 formülasyonun çözünme hızı verileri

	pH 1,2 (300. dakikada)	pH 4,5 (300. dakikada)	pH 6,8 (20. dakikada)	pH 7,2 (20. dakikada)
Saf etkin madde	% 2,64	% 5,75	% 49,78	% 51,61
F11 formülasyon	% 14,67	% 30,98	% 86,46	% 84,38

HJ formülasyonları indometazin'in çözünme hızını artırmaktadır. pH 1,2 suni mide sıvısında ve pH 4,5 olan fosfat tamponunda etkin maddenin çözünme hızı 5-6 kat artmıştır. pH 6,8' de etkin maddenin çözünürlüğü (300. dakikada) % 84,28' den % 98,24' e artmış, pH 7,2' de % 85,04' ten % 98,52' e artmıştır.

İndometazin için USP 27'de monografında belirtilen pH'sı 7,2 olan tampon içerisinde (Bak. Bölüm 2.2.5) çözünme spesifikasyonu, "Q" 20 dakikada etkin maddenin % 80'inden daha az olmayan bir çözünme oranı göstermesidir. F11 formülasyonundan etkin madde pH'sı 7,2 olan tampon içerisinde 20. dakikada % 84,38 oranında salınmaktadır. Formülasyon sayesinde bu şekilde çözünmenin artması, saf etkin maddenin partiküllerinin HJ içindeki porlara yerleşerek homojen dağılmasına ve böylece çözünme esnasında agregat oluşumunun önlenmesine bağlanmıştır.

Geciktirilmiş salım için hazırlanan ortamda da etkin maddenin pH'sı 1,2 olan suni mide ortamında 2 saat süresince % 8,52' inin salındığı ancak pH' sı 6,8 olan fosfat tamponuna (barsak ortamı) geçildiğinde hızlı bir çıkış olduğu ve 300. dakikada % 98,41'inin salındığı görülmektedir. USP 27' de geciktirilmiş salım için asit ortamda salınan etkin madde miktarının % 10' u aşmaması gerektiği belirtilmektedir. Dolayısıyla hazırlanan HJ formülasyonları, GI kanalda geciktirilmiş salım yapan enterik kaplı dozaj formlarına iyi bir alternatif oluşturmaktadır.

Formülasyonların hazırlanması sırasında uygulanan kurutma koşullarının etkisi

F11 formülasyonu, aynı içerikte olmak üzere hazırlandıktan sonra farklı koşullar altında kurutulmuş ve sonra kontrolleri yapılmıştır. 50°C’ de etüvde (orijinal F11 formülasyonu), 25°C oda sıcaklığında ve liyofilizasyonla kurutma işlemlerinin uygulandığı formülasyonlardan hesaplanan % ürün verimi ve % işlem etkinliği sırasıyla % ürün verimi: 83,33; 80,21 ve 70,05 ve % işlem etkinliği: 83,28; 72,14 ve 63,00 olmak üzere azalmıştır (Tablo 3.34). Liyofilizasyonla kurutma işlemi uygulanan formülasyonların % ürün verimi ve % işlem etkinliğinin daha düşük olmasının nedeninin liyofilizasyon işlemi sırasında uygulanan vakum sonucunda uzaklaştırılan etkin madde ve küçük HJ partikülleri olabileceği düşünülmektedir. Farklı kurutma koşullarının uygulandığı bu formülasyonlar etkin maddenin çıkışı açısından incelendiğinde çözünme profilleri arasında önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 3.18).

Farklı kurutma koşullarında kurutulan HJ partiküllerinin şekil ve yüzey özelliklerinin incelenmesi için tarama elektron mikroskobu (SEM) ile alınan sonuçlarda (Şekil 3.19-3.20) oda sıcaklığında 25 °C’de ve etüvde 50 °C’de kurutulan F11 formülasyonundan hazırlanan HJ partiküllerinin mikrografları incelendiğinde yüzeylerinin düzgün olmadığı, girintili çıkıntılı olduğu ve kristal yapıda olan etkin madde partiküllerinin de bu yüzeye adsorbe olduğunu görülmektedir. Liyofilizasyonla kurutulan (Şekil 3.21) HJ partiküllerinin ise yüzeyinin daha düzgün olduğu, üzerindeki mevcut porların belirgin ve geniş kanallar şeklinde olduğu, kristal halinde olan etkin maddenin bu porların içinde bulunduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar Risbud ve arkadaşlarının (2000) bulguları ile aynı doğrultudadır.

4.6. Etkin Madde-Polimer Etkileşiminin Değerlendirilmesi

Formülasyonun DSC analizinde etkin maddenin erime sıcaklığına karşılık gelen endotermik piki 161,67 °C iken (Şekil 3.2) F11 formülasyonunda bir miktar baskılanarak 155,17 °C’ ye (Şekil 3.22) düştüğü görülmektedir. Etkin madde-polimer (1:3) fiziksel karışımında (Şekil 3.23) ise etkin maddenin erime noktasının (161,39 °C) hemen hemen aynı kaldığı görülmektedir. Bu sonuçlar etkin maddenin hem

formülasyonunda hem de fiziksel karışımında kristal yapısını koruduğunu göstermektedir. Polimerin 79,31 °C’ de camsı geçiş sıcaklığının (Tg) olduğu saptanmıştır (Şekil 3.24). Şekil 3.22 ve 3.23’ te verilen DSC termogramlarında 74,63 °C ve 76,99 °C’ de gözlenen yaygın endotermik geçişler, polimerin camsı geçiş sıcaklığına (Tg) karşılık gelmektedir.

X-ışını difraksiyon spektrumları Şekil 3.25’ te görülmektedir. Şekil 3.25.c’ de etkin maddenin kristal yapısı, difraksiyon spektrumunda keskin pikler şeklinde ortaya çıkmaktadır. Etkin madde-polimer fiziksel karışımında etkin madde yine kristal yapıda bulunmaktadır (Şekil 3.25.b). Formülasyonun difraksiyon spektrumunda (Şekil 3.25.a) ise etkin madde piklerinin kaybolduğu ama $\theta=32^\circ$ ’de yeni bir keskin pikin ortaya çıktığı görülmektedir. Bu pikin hem polimerin hem de indometazin’in içerdiği karboksilik asit grupları arasındaki hidrojen bağı oluşumundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu durumda formülasyonun DSC termogramında (Şekil 3.22) etkin maddenin endotermik pikinin 161,39 °C’ den 155,17 °C’ ye kaymasının nedeni de bu etkileşme olabilir.

4.7. Formülasyonların Optimizasyonunun Değerlendirilmesi

Faktöriyel tasarımıyla formülasyonların optimizasyonu, araştırma-geliştirme çalışmalarının düzenlenmesi ve farmasötik dozaj formlarının geliştirilmesinde gerekli olan zamanın kısaltılması açısından güçlü, etkili ve sistematik bir araçtır (Akhgari ve ark., 2006). Bir formülasyon gelişimi sırasında tasarlanmamış bir deneyde olduğu gibi faktörlerin düzeyleri gelişigüzel değiştirilirse, herhangi bir faktör nedeniyle gözlenen etki diğer değişen faktörlerin düzeylerine de bağlı olacaktır. Dolayısıyla tasarlanmamış bir deneyin sonuçlarına bağlı genellemeler ve tahminler, bir faktöriyel tasarımda elde edilen sonuçlar kadar güvenilir olmayacaktır (Bolton, 1999). Optimizasyon işleminde faktör düzeylerinin bir fonksiyonu olarak deneysel sonuçları tanımlayan bir eşitlikten yararlanılmaktadır.

Tablo 3.35’te 3^3 faktöriyel tasarım için bağımsız değişkenlerin (faktörler) düzeyleri ve ölçülen cevaplar (deneysel sonuçlar) görülmektedir. Tablodaki bu veriler Bölüm 2.2.9’ da verilen eşitliğe (Eşitlik 2.6) uygulanarak çoklu regresyon analizi yapılmıştır.

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi ANOVA ile sağlanmıştır. Cevap değişkenler üzerine bağımsız değişkenlerin etkisinin ANOVA sonuçları (p değeri) ve determinasyon katsayıları (r^2) Tablo 3.36’ da verilmiştir. Determinasyon katsayıları ürün verimi için 0,9840, işlem etkinliği için 0,8891, $Y_{(\%85\leq)}$ için 0,7672 ve τ_d için 0,7753 olarak bulunmuştur. Bu determinasyon katsayıları, incelenen formülasyon faktörleri yani bağımsız değişkenler ile ölçülen cevaplar arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Tek faktörlü katsayılar (B), bu faktörün lineer etkisini tanımlarken birden fazla faktörlü katsayılar ve ikinci derece terimlerin katsayıları faktörler arasındaki etkileşimi ve olayın kuadratik yapısını tanımlamaktadır. Terimlerin önündeki pozitif işaret, faktörlerin pozitif veya artırıcı etkisini gösterirken negatif işaret, negatif veya azaltıcı etkiyi göstermektedir (Mashru ve ark., 2005; Gohel ve ark., 2002; Yüksel ve ark., 1999). Önemli p değerine ($p>0,05$) sahip model terimlerinin bağımlı değişkenlerin elde edilmesinde katkısı önemsizdir ve bu nedenle ihmal edilmiştir (Mashru ve ark., 2005). Böylece sadece önemli p değerine ($p<0,05$) sahip model terimlerini içeren ve cevap değişkenler üzerinde formülasyon değişkenlerinin kantitatif etkisini tanımlayan eşitlikler şu şekilde oluşturulmuştur (Bolton, 1999):

$$Y_{(\% \text{Ürün verimi})} = 83,155 - 5,402X_1 - 4,294X_2 + 14,791X_3 - 3,587X_2X_2 - 12,016X_3X_3 + 2,998X_1X_2 + 5,440X_1X_3 \quad (\text{Eşitlik 4.1.})$$

$$Y_{(\% \text{ İşlem etkinliği})} = 71,744 + 17,937X_1 - 17,789X_2 + 8,611X_3 + 12,159X_1X_2 \quad (\text{Eşitlik 4.2.})$$

$$Y_{(\%85\leq)} = 22,963 - 9,940X_2 - 11,428X_3 \quad (\text{Eşitlik 4.3.})$$

$$Y_{(\tau_d)} = 4,7096 + 8,002X_1 - 3,3872 X_3 \quad (\text{Eşitlik 4.4.})$$

% Ürün verimi: Ürün veriminde incelenen üç bağımsız faktör (X_1 : etkin madde düzeyi, X_2 : çözücü düzeyi ve X_3 : polimer düzeyi) önemli derecede etkili bulunmuştur ($p < 0,05$). Etkin madde ve çözücü düzeyleri negatif etki gösterirken polimer düzeyi pozitif etki göstermektedir. Çözücü ve polimer ile ürün verimi arasındaki ilişki lineer değildir. Etkin madde - çözücü ($p = 0,0471$) ve etkin madde - polimer arasında ($p = 0,0013$) önemli derecede etkileşim söz konusudur (Eşitlik 4.1, Tablo 3.36). Çünkü etkin madde çözücüde çözünmekte ve etkin madde polimere yüklenmektedir. Etkin madde miktarı düşük düzeyde iken çözücü miktarının da düşük olması, polimerin çözeltiyi tam olarak absorbe etmesi, dolayısı ile etkin madde kaybının olmaması ve verimin yüksek olmasını sağlamaktadır. Aynı şekilde etkin madde miktarı düşük düzeyde iken ve polimer miktarı artarken yükleme etkinliği yüksek olacaktır, dolayısıyla etkin madde kaybı düşük olacaktır.

Bağımsız değişkenler ile cevap arasındaki ilişki üç boyutlu grafiklerde daha açık olarak gözlenebilir (Şekil 3.26-3.28). Şekil 3.26'da etkin madde miktarı ve çözücü miktarı artarken ürün veriminin azaldığı görülmektedir. Buna karşılık polimer miktarı artışı ise ürün verimini artırmaktadır (Şekil 3.27 ve 3.28). Çözücü-polimer arasındaki ve etkin madde-çözücü-polimer arasındaki etkileşimlerin ise ürün verimine etkisinin ($p > 0,05$) önemsiz olduğu tespit edilmiştir

% İşlem etkinliği: İncelenen bağımsız faktörler (X_1 , X_2 ve X_3) işlem etkinliği üzerinde önemli derecede etkili bulunmuştur ($p < 0,05$); etkin madde ve polimer düzeyleri pozitif etki gösterirken çözücü düzeyi negatif etki oluşturmuştur. Etkin madde-çözücü arasındaki etkileşim de işlem etkinliğini önemli derecede ($p = 0,0183$) ve pozitif olarak etkilemiştir (Eşitlik 4.2, Tablo 3.36.).

Şekil 3.29 incelendiğinde, çözücü miktarı azalırken ve etkin madde miktarı artarken işlem etkinliği yükselmektedir. Bu sonuç, çözelti hacminin düşük olması durumunda polimer tarafından tam olarak absorbe edilebilmesine bağlanmıştır. Şekil 3.30' daki grafik incelendiğinde ise polimer miktarı arttığında ve etkin madde de özellikle orta düzeyde olduğunda işlem etkinliğinin en yüksek olduğu görülmektedir. Etkin madde-polimer ve çözücü-polimer arasındaki etkileşimlerin işlem etkinliği üzerindeki

etkilerinin önemli olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur (Tablo 3.36). Çözücü miktarı azaldığında, polimer miktarının artması işlem etkinliğini belirgin derecede etkilemezken çözücü miktarı artığında polimer miktarının artışı işlem etkinliğini önemli derecede etkilemektedir (Şekil 3.31). Etkin madde-çözücü-polimer arasındaki etkileşimin işlem etkinliği üzerine etkisinin ($p>0,05$) önemsiz olduğu tespit edilmiştir.

Bu sonuçlara göre % işlem etkinliği üzerinde çözücü düzeyinin azaltılması, polimer düzeyinin artırılması ve orta düzeyde kullanılan etkin madde optimum sonuç sağlayacaktır.

Çözünme spesifikasyonu: Çözücü düzeyi (X_2) ($p=0,0450$) ve polimer düzeyi (X_3) ($p=0,0268$) etkin maddenin % 85 ve üzeri miktarının çözündüğü zaman ($\% 85 \leq$, dakika) üzerinde önemli derecede etkili faktörler olarak bulunmuştur. Her iki faktör de incelenen cevap üzerinde negatif yani azaltıcı yönde etki oluşturmaktadır (Eşitlik 4.3, Tablo 3.36). Şekil 3.32’de çözücünün azalan miktarlarına karşılık etkin madde miktarları artarken çözünmenin geciktiği görülmektedir. Bu durumda etkin maddenin yoğun olarak polimer yüzeyinde biriktiği, polimerde homojen olarak dağılmadığı ve bu nedenle aynen etkin maddenin tek başına olduğu durumdaki gibi çözünmesinin yavaşladığı düşünülmektedir. Etkin maddenin orta düzeylerinde artan polimer miktarı çözünmeyi belirgin olarak hızlandırmaktadır (Şekil 3.33). Bu sonuç yukarıdaki düşünciyi doğrulamakta ve artan polimer içinde etkin maddenin bireysel kristaller halinde homojen olarak dağıldığı anlaşılmaktadır.

Şekil 3.34’ te ise çözünme üzerine çözücü ve polimer düzeylerinin etkisi görülmektedir; her iki faktörün azalan düzeyleri çözünme süresinin uzamasına neden olmuştur. Bağımsız faktörler arasındaki etkileşimlerin çözünme spesifikasyonu üzerine etkilerinin önemsiz olduğu ($p>0,05$) bulunmuştur.

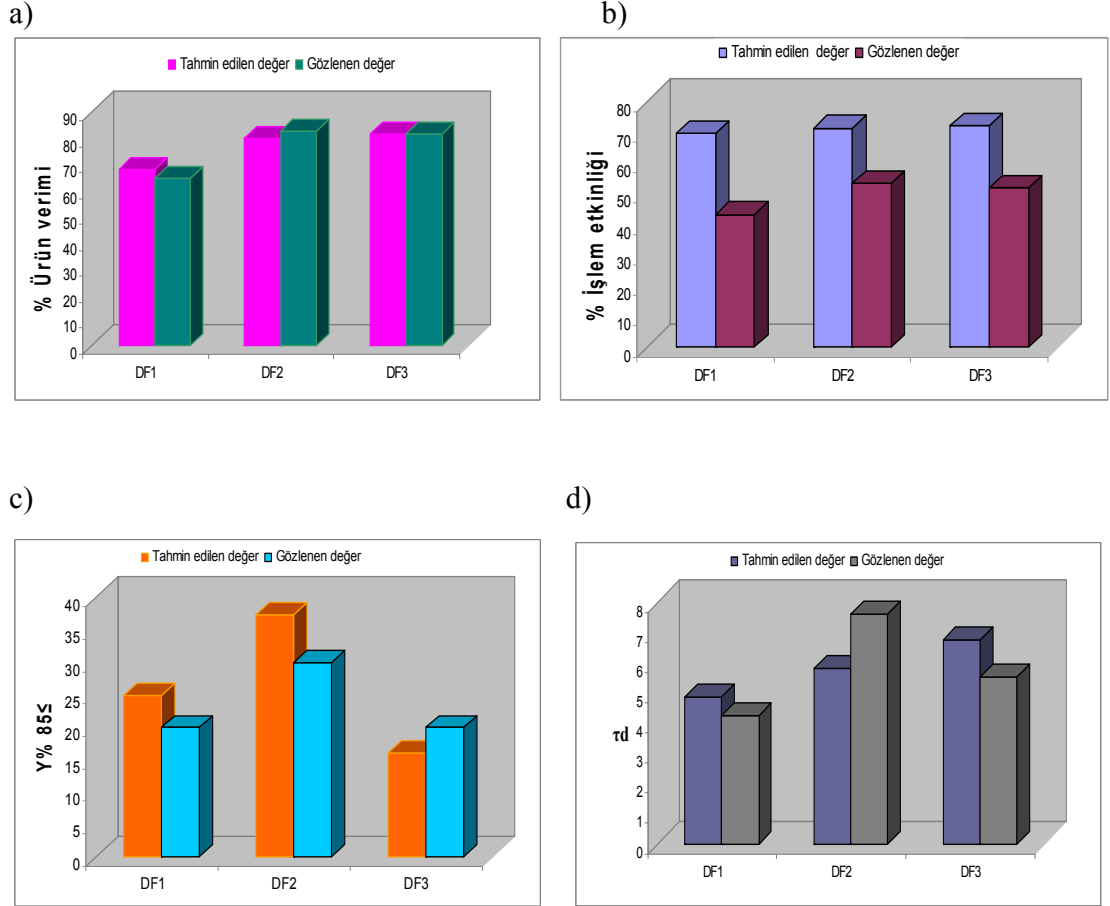
τ_d : Etkin madde (X_1) ($p=0,0389$) ve polimer (X_3) ($p=0,0419$) düzeyleri τ_d üzerinde önemli derecede etkili faktörler olarak bulunmuştur (Tablo 3.30). Etkin madde düzeyi pozitif etki gösterirken polimer düzeyi negatif etki göstermektedir (Eşitlik 4.4, Şekil 3.35-3.36). Özellikle polimerin düşük düzeyinde etkin maddenin artışı τ_d ’ yi önemli

derecede artırmakta yani çözünme yavaşlamaktadır. Ancak polimer miktarı artarken τ_d 'nin küçüldüğü görülmektedir. Bu sonuçlar çözünme spesifikasyonu sonuçları ile uyumludur. Şekil 3.37' de ise τ_d üzerine çözücü ve polimer düzeylerinin etkisi görülmektedir; her iki faktörün azalan düzeyleri τ_d 'nin artışına neden olmuştur. Faktörler arasındaki etkileşimlerin τ_d üzerine etkilerinin önemsiz olduğu bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 3.30).

Cevap değişkenler üzerinde formülasyon değişkenlerinin kantitatif etkisini tanımlayan eşitliklerin kullanılabilirliğini göstermek için üç ara nokta alınarak deneme formülleri hazırlanmıştır. Deneme formüllerinin düzeyleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Şekil 4.1'de ise deneme formüllerinde ölçülen cevaplar (gözlenen değerler), Eşitlik 4.1-4.4' ten hesaplanan değerlerle karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi gözlenen değerlerle eşitliklerden tahmin edilen değerler arasındaki farkın en düşük olduğu cevap değişken % ürün verimi olmuştur. Etkin maddenin % 85 ve üzeri miktarının çözündüğü zaman ($\% 85 \leq$, dakika) ve τ_d (RRSBW kinetik modelinin uygulanmasından elde edilen etkin maddenin % 63,2 çözünmesi için gereken süre) için de Eşitlik 4.3 ve 4.4' ün uygulanması ile elde edilen tahmini sonuçlarla gözlenen sonuçlar arasında farklar, % işlem etkinliği için elde edilen sonuçlara göre daha düşük olmuştur.

Tablo 4.2. Deneme formüllerin düzeyleri

Deneme formülleri	Düzeyler	Bağımsız değişkenler					
		Etkin madde miktarı (mg)		Çözücü hacmi (ml)		Polimer miktarı (mg)	
			Kodu		Kodu		Kodu
DF1	Düşük	500	-0,33	150	-0,5	1000	-0,83
DF2	Orta	800	0,067	200	0	2000	-0,17
DF3	Yüksek	1000	+0,33	250	+0,5	2500	+0,17



Şekil 4.1. Deneme formüllerinde gözlenen değerler ile tahmin edilen değerlerin karşılaştırılması; a) % Ürün verimi, b) % İşlem etkinliği, c) Etkin maddenin % 85≤'nin çözündüğü zaman, d) τ_d .

5. SONUÇ

Bu çalışma oral kontrollü salım sistemleri için HJ' lerin incelenmesine yöneliktir. HJ'lerin birçok uygun özelliklerine rağmen kaynak araştırmalarında oral kullanımıyla ilgili çok fazla çalışma olmadığı gözlenmiş olup ticari ürünlerinin de az olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda kullandığımız PAAc-Na-g-PEO HJ'i ile de yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada model etkin madde olarak indometazin seçilmiştir. İndometazin kristallerinin akma kabiliyetinin zayıf, adezyona eğilimli ve çözünürlüğünün az olması üretim aşamalarında dezavantaj oluşturmaktadır. Bu problemleri gidermek üzere etkin maddenin HJ'ler içine yüklenerek oral yolla kontrollü salım preparatının hazırlanması hedeflenmiştir. Çalışmanın sonuçları aşağıda verilmektedir.

- İndometazin üzerinde yürütülen IR spektrofotometrisi, DSC ve x-ışını difraktometrisi analizlerine göre etkin madde saf haldedir.
- Etkin maddenin miktar tayini için kullanılan analitik yöntemler, doğruluk, kesinlik, teşhis ve tayin alt sınırları gibi validasyon parametrelerini sağlamıştır.
- İncelenen HJ'lerden PMMA şişme özeliği göstermemektedir. PAAc-Na-g-PEO ise pH' ya bağımlı şişme özeliği göstermektedir. Şişme oranının en yüksek olduğu ortam, pH'sı 6,8 olan fosfat tamponudur; bu açıdan GI sistemde bağırsakta etkin madde salımı sağlamak için iyi bir seçenektir.
- Ortamda tuz konsantrasyonunun artması şişme oranını düşürmüştür. Artan sıcaklıklarda HJ' in şişme oranı yine çok yüksektir, ancak bir düşme eğilimi söz konusudur; bu açıdan oda sıcaklığında çalışma imkanı sağlamaktadır.
- Formülasyon değişkenleri etkin madde miktarı, HJ miktarı ve çözücü hacmidir. Hazırlanan formülasyonlarda % ürün verimi % 31,60-90,95 ve işlem etkinliği % 11,10 - 99,02 aralığında gerçekleşmiştir.
- Formülasyonlardan etkin maddenin çözünmesi, kullanılan HJ'in bir SAH olması nedeniyle hızlıdır. Bunun yanısıra indometazin'in hızlı çözünmesinin nedeni PAAc-Na-g-PEO partikülleri içinde etkin maddenin homojen olarak dağılması ve böylece çözünme esnasında agregat oluşumunun önlenmesidir.

- Etkin madde yüklü PAAc-Na-g-PEO HJ mikro-matrislerinin büyüklüğü ve hazırlamada uygulanan farklı kurutma koşulları etkin maddenin çözünme hızında belirgin fark oluşturmamıştır.
- DSC analizlerine göre etkin madde, HJ formülasyonu içinde kristal formunu korumaktadır; x-ışını difraktometrisinde ise polimer ve indometazin'in içerdiği karboksilik asit grupları arasındaki etkileşmesinden kaynaklanabileceği düşünülen bir pik gözlenmiştir.
- Farklı kurutma koşullarında (25°C oda sıcaklığı, 50°C etüv ve liyofilizasyon) kurutulan HJ mikro-matrislerinin SEM ile alınan mikrograflarına göre, liyofilizasyonla kurutulanlar daha düzgün bir yüzeye ve net bir şekilde görülen porlara sahiptir.
- Geciktirilmiş salım için hazırlanan ortamda yapılan çözünme hızı deneyi, HJ formülasyonlarının GI kanalda geciktirilmiş salım yapan enterik kaplı dozaj formlarına iyi bir alternatif oluşturacağını göstermektedir.
- Formülasyonların optimizasyonu için uygulanan çoklu regresyon analizine göre cevap faktörler veya bağımlı değişkenler olarak incelenen % ürün verimi ve % işlem etkinliğinde, her üç bağımsız faktör (etkin madde düzeyi, çözücü düzeyi ve polimer düzeyi) önemli derecede etkilidir. Çözünme hızı üzerinde ise polimer düzeyi önemli derecede etkilidir ve bu etki etkin maddenin çözünmesinin hızlandırılması şeklindedir.
- İstenen tarzda enterik salım yapacak bir formülasyonun geliştirilmesi için cevapların optimum değerleri, formülasyon değişkenlerinin belirli bileşimlerini kullanarak sağlanabilecektir.

İndometazin gibi çözünürlüğü zayıf etkin maddelerin salımını geciktirmek zor değildir, fakat bunların GI kanalı geçişi sırasında %100 salımını gerçekleştirmek sorun teşkil etmektedir. Bunun yanısıra çözünürlüğünün zayıf olmasından dolayı ince bağırsakta irrite edici etki süresi uzamaktadır. Konvansiyonel tabletlerinin ise özofagusa yapıştığı rapor edilmiştir. pH' ya duyarlı PAAc-Na-g-PEO HJ'i ile hazırladığımız mikro-matris şeklindeki salım sistemleri indometazin ile benzer özelliklere sahip maddeler için problemlerin üstesinden gelebilecek bir geciktirilmiş salım preparatı alternatifi sunmaktadır. Ayrıca hazırlanan sistemlerin partiküler yapıda olması çok birimli dozaj formlarının,

- Önceden tahmin edilebilir bir gastrik boşalma göstermeleri,
- Beslenme durumlarına daha az bağımlılık olması,
- GI sistemde homojen bir dağılım oluşturmaları,
- Ani doz boşalması riski ve yüksek lokal doz olmaması,
- Bireyler arasında ve aynı bireyde değişkenliğin azalması

şeklindeki avantajlarını da beraberinde sağlayacaktır.

ÖZET

Oral Kontrollü Salım Sistemi Olarak Hidrojellerin Karakterizasyonu, Etkin Madde Yüklü Matrislerinin Hazırlanması ve in Vitro Salım Çalışmaları

Çalışmamızda model etkin madde olarak seçtiğimiz indometazin'in oral yolla kontrollü salım preparatını hazırlamak üzere poli(metil metakrilat) ve poli(akrilik asit), kısmi sodyum tuzu-*graft*-poli(etilen oksit) (PAAc-Na-g-PEO) hidrojelleri incelenmiştir.

Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC), x-ışını toz difraktometrisi (XPRD), infrared ve ultraviyole spektrofotometri analizleri vasıtasıyla öncelikle etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri değerlendirilmiştir. Etkin madde miktar tayini için kullanılan yöntem valide edilmiştir. Hidrojellerin tuz konsantrasyonu, sıcaklığı, pH' sı farklı ortamlarda şişme deneyleri yapılmıştır. Bunun sonucunda pH' ya duyarlı ve yüksek oranda şişebilen PAAc-Na-g-PEO hidrojelci tercih edilmiştir. Seçilen bu hidrojele etkin madde yüklenmesi için polimer etkin madde çözeltisi içinde bekletilerek şişmesi ve böylece etkin maddeyi absorbe etmesi sağlanmıştır. Formülasyonlarda etkin madde düzeyi (375, 750 ve 1500 mg), içinde hidrojin şişirileceği çözücü hacmi (100, 200 ve 300 mL) ve hidrojel miktarı (750, 1500 ve 3750 mg) formülasyon değişkenleri olmuştur. Bu değişkenlerin işlem etkinliği, ürün verimi ve etkin madde çözünme hızı ($Y_{(\% 85 \leq)}$, τ_d) üzerine etkilerinin optimizasyonu için üç-faktörlü ve üç-düzeyli bir faktöriyel tasarımdan yararlanılmıştır. Çoklu regresyon analizlerinin sonuçları bağımsız değişkenlerin seçilen cevaplar üzerindeki etkilerini yeterli derecede tanımlayacak eşitlikleri oluşturmamızı sağlamıştır. Ürün verimi ve işlem etkinliğinde her üç bağımsız değişkenin önemli derecede önemli olduğu, çözünme hızı üzerinde ise sadece polimer düzeyinin önemli derecede etkili olduğu bulunmuştur. DSC ve XPRD analizlerinin sonuçları, etkin maddenin hidrojel mikro-matrisleri içerisinde kristal yapıda bulunduğunu ve hem polimer hem de etkin maddedeki karboksilik asit grupları arasında hidrojen bağı oluşumuna bağlanabilecek bir etkileşme olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın sonuçları partiküler formdaki hidrojellerin etkin maddenin salımının geciktirebileceği ve bu sayede intestinal bölgeye hedeflenmenin sağlanabileceği mikro-matrisleri şeklinde bir kontrollü salım sistemi olarak kullanılabilirliğini göstermiştir; aynı zamanda böyle bir sistem çok birimli bir dozaj formunun avantajlarını da taşıyacaktır.

Anahtar Sözcükler: Hidrojeller, indometazin, kontrollü salım, faktöriyel tasarım, geciktirilmiş salım.

SUMMARY

Characterization of Hydrogels as Oral Controlled Release System, Preparation of Their Drug Loaded Matrices and its *in vitro* Release Studies as Oral Controlled Release System

In this study, poly(methyl methacrylate) and poly(acrylic acid), partial sodium salt-graft-poly(ethylene oxide) hydrogels were investigated to prepare oral controlled release dosage form of indomethacin which was selected as a model drug.

Initially, the physicochemical properties of drug were evaluated by differential scanning calorimetry (DSC), x-ray powder diffractometry (XRPD), infrared and ultraviolet spectrophotometric analysis. Analytical method used for assay of the drug was validated. Swelling experiments of hydrogels were performed under different conditions such as salt concentration, pH and temperature of swelling medium.

PAAC-Na-g-PEO was preferred for further studies because of its sensitivity to pH and high swelling degree. For drug loading the polymer particles were immersed in drug solution and thus provided to swell and absorb indomethacin. The drug level in the solution (375, 750 and 1500 mg), solvent volume (100, 200 and 300 mL) and the amount of hydrogel (750, 1500 and 3750 mg) were the formulation variables. Three factor, three level full factorial design was utilized for the optimization of the effect of formulation variables on the drug incorporation efficiency, recovery of formulation and dissolution rate of drug ($Y_{(\% 85 \leq)}$, τ_d). The multiple regression analysis of the results led to equations that adequately describe the influence of the independent variables on the selected responses. It was found that all three independent variables had significant effect on the recovery and incorporation efficiency while only polymer level had significant effect on the dissolution rate. DSC and XRPD analysis indicated that the drug is found in crystalline state in the hydrogel micromatrices and interacts with hydrogel, possibly forming a hydrogen bond between carboxylic acid groups in its structure and hydrogel structure.

This study revealed that hydrogel in particle form can be used to prepare controlled release systems in the form of micromatrices which can delay the drug release, target to intestinal region and present the advantages of the multiple unit dosage forms

Key Words: Hydrogels, indomethacin, controlled release, factorial design, delayed release.

KAYNAKLAR

- AĞABEYOĞLU, İ., (2002). Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerler. Kontrollü Salım Sistemleri, Ed.: GÜRSOY, A. Z., İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No: 1, s.: 385-400.
- AKHGARI, A., FARAHMAND, F., GAREKANI, H. A., SADEGHI, F., VANDAMME, T.F., (2006). Permiability and swelling studies on free films containing inulin in combination with different polymethacrylates aimed for colonic drug delivery. *Europoean J. of Pharmaceutical Science*. **28**: 307-314.
- ALUPEI, I.C., POPA, M., HAMCERENCU, M., ABADIE, M.J.M., (2002). Superabsorbent hydrogels based on xantan and poly(vinyl alcohol) 1. The study of the swelling properties. *European Polymer Journal*. **38**: 2313-2320.
- BAJDIK J., PINTYE-HODI, K., PLANINŞEK O., TŰSKE, Z., TASIC, L., REGDONJ Jr., G., SRČIČ, S., EROS, I., (2004). Surface treatment of indomethacin agglomerates with eudragit. *Drug Dev. and Ind. Pharmacy*. **30(4)**: 381-388.
- BANAKAR, U.V., (1992). Pharmaceutical Dissolution Testing. Vol. 49. In: SWARBRİCK, J.: Drugs and Pharmaceutical Sciences. New York, Marcel Dekker.
- BASAN, H., GŰMŰŞDERELİOĞLU, M., OBEY, T., (2002). Diclofenac sodium releasing pH-sensitive monolithic devices. *Int. J. of Pharmaceutics*. **245**: 191-198.
- BILIA, A., CARELLI, V., COLO, G.D., NANNIPERI, E., (1996). İn vitro evaluation of a pH-sensitive hydrogel for control of GI drug delivery from silicone-based matrices. *Int. J. of Pharmaceutics*. **130**: 83-92.
- BRANNON-PEPPAS, L., VE PEPPAS, N., (2002). Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerler. Kontrollü Salım Sistemleri, Ed.: GÜRSOY, A. Z., İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No: 1, Bölüm 2, s.: 21-40.
- British Pharmacopeia, (2005). British Pharmacopeia Commisision, London
- BROSSARD, C., WOUESSİDJWE, D., (1990). Controle de dissolution des formes pharmacetiques orales solides a liberation ralentie. *S.T.P. Pharma*. **6**: 728-741.
- BOLTON, S., (1997). Pharmaceutical Statistics, Practical and Clinical Applications. 3th Ed. Marcel Dekker, New York. S.:590-626.

- CARELLI, V., COLO, G.D., GESI, M., MARTINI, F., NANNIPIERI, E., (1997). Mechanism of drug release from silicone microspheres containing Polycarbophyl. *Int. J. of Pharmaceutics*. **153**: 105-114.
- CASADEI, M.A., CERRETO, F., CESA S., GIANNUZZO, M., FEENEY, M., MARIANECCI, C., PAOLICELLI, P., (2006). Solid lipid nanoparticles incorporated in dextran hydrogels: A new drug delivery system for oral formulations. *Int. J. of Pharmaceutics*. **325**: 140-146.
- CHARLES, F.L., LORA, L.A., (2003). Drug Information Handbook, 2th Ed., Ed.: LACY, C.F., Lexi- Commp USA, s.:810-812.
- CHETONI, P., COLO, G.D., GRANDI, M., MORELLI, M., SAETTONE, M.F., DAROUGAR, S., (1998). Silicone rubber/hydrogel composite ophthalmic inserts: preparation and preliminary in vitro/in vivo evaluation. *Eur. J. Pharm. Biopharmaceutics*. **46**: 125-132.
- COHEN, S., LOBEL, E., TREVGODA, A., PELED, T., (1997). A novel in situ-forming ophthalmic drug delivery system from alginates under going gelation in the eye. *J. Control. Release*. **44**: 201-208.
- COLO, G.D., BAGGIANI, A., ZAMBITO, Y., MOLLICA, G., GEPI, M., SERAFINI, M.F., (2006). A new hydrogel for the extended and complete prednisolone release in the GI tract. *Int. J. of Pharmaceutics*. **310**: 154-161.
- ENDE, M.T., PEPPAS, N.A., (1997). Transport of ionizable drugs and proteins in crosslinked poly(acrylic acid) and poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. II. Diffusion and release studies. *J. of Controlled Release*. **48**: 47-56.
- European Pharmacopeia (2005). Council of Europe. 67075, Strasbourg, Cedex, France.
- FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products (1997). *Dissolution Technologies*, **4**: 5-14.
- FISCHER, S.M., (1997). Prostaglandins and cancer. *Bioscience*. **2**: 482-500.
- FOURNIER, E., PASSIRANI, C., MONTERO-MENEI, C.N., BENOIT, J.N., (2003). Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain biocompatibility. *Biomaterials*. **24**: 3311-3331.
- FUJI, M., OKADA, H., SHIBATA, Y., TERAMACHI, H., KONDOH, M., WATANABE, Y., (2004). Preparation, characterization, and tableting of a solid dispersion of indomethacin with crospovidone. *Int. J. of Pharmaceutics*. **293**: 145-153.

- GALLO, O., FRANCHI, A., MAGNELLI, L., SARDI, L., VANNACI, A., BODDI, V., CHIARUGI, V., MASINI, E., (2001). Cyclooxygenase-2 pathway correlates with VEGF expression in head and neck cancer. İmlications for tumor angiogenesis and metastasis. *Neoplasia*. **3**: 53-61.
- GOHEL, M.C., PANCHAL, M.K., (2002). Novel use of similarity factors f_2 and S_2 for the development of diltiazem HCl modified – release tablets using a 3^2 factorial design. *Drug Dev. and İnd. Pharmacy*. **28**(1): 77-87.
- GONG, K., DARR, J.A., REHMAN, I.U., (2006). Supercritical fluid assisted impregnation of indomethacin into chitosanthermosets for controlled release applications. *Int. J. of Pharmaceutics*. **315**: 93–98.
- GUPTA, P., VERMANİ, K., and GARG, S., (2002). Hydrogels: from controled release to pH- responsive drug delivery. *Research Focus*. **10**: 569- 579.
- GÜMÜŞDERELİOĞLU, M., TOPAL, İ. U., (2004). Vinyl ether/acrylic acid termopolymer hydrogels synthesized by γ -radiation: characterization, thermosensitivity and pH-sensitivity. *Radiation Physics and Chemistry*. **73**: 272-279.
- HIXSON, A.W., CROWELL, J.H.(1931): Dependence of Reaction Velocity Upon Surface and Agitation. *İnd. Eng. Chem*. **23**: 923-931.
- HOFFMAN, A.S., (2002). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **43**: 3-12.
- HU, F.X., NEOH, K.G., KANG, E.T.,(2006). Synthesis and in vitro anti-cancer evaluation of tamoxifen-loaded magnethic PLLA composite nanoparticles. *Biomaterials*. **27**: 5725-5733.
- <http://www.sigama-aldrich.com> Erşim: 10.07.2006
- <http://www.caymanchemicals.com> Erişim: 23.08.2006
- HUBBELL, J.A., (1996). Hydrogel systems for barriers and local drug delivery in the control of wound healing *J. Control. Release*. **39**: 305-313.
- KARASULU, E., KARASULU, H.Y., ERTAN, G., KIRILMAZ, L., GÜNERİ, T., (2003). Extended release lipophilic indomethacin microspheres: formulation factors and mathematical equations fitted drug release rates. *Eur. J. of Pharm. Science*. **19**: 99-104.

- KARNACHI, A.A., KHAN, M.A., (1995). Box-behnken design for the optimization of formulation variables of indomethacin coprecipitates with polymer mixtures. *Int. J. of Pharmaceutics*. **131**: 9-17.
- KAYAALP, S.O., (2002). Tibbi Farmakoloji. Bölüm: 66., 8. Baskı, 2. Cilt. Ankara: Hacettepe- Taş Kitapevi, s:1046-1047.
- KİM, M.K., CHUNG, S.J., LEE, M.H., CHO, A.R., SHİM, C.K., (1997). Targeted and sustained delivery of hydrocortisone to normal and stratum corneum-removed skin without enhanced skin absorption using a liposome gel. *J. Control. Release* . **46**: 243-251.
- KİM, S.W., BAE Y.H., and OKANO, T., (1992). Hydrogels: Swelling, Drug Loading, and Release. *Pharmaceutical Research*. **3**: 283 – 290.
- LANGENBUCHER, F., (1976). Parametric representation of dissolution–rate curves by the RRSBW distribution. *Pharm. Ind.* **38**: 472-477.
- LEHMAN, K.O.R., (1999). Chemistry and application properties of polymetacrylate coating systems, *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. 2th Edition, Ed. Vol. 79, Ed. GİNİTA, J.W. s.: 101-176.
- LİU, J., LİN, S., Lİ, L., LİU, E., (2005). Release of theophylline from polymer blend hydrogels. *Int. J. of Pharmaceutics*. **298**: 117-125.
- LİU, Y., MİYOSHİ, H., NAKAMURA, M., (2006). Encapsulated ultrasound microbubbles: Therepetic application in drug/gene delivery. *J. Control Release*. **114**: 89-99
- LOBENBERG., AMİDON, G.L., (2000). Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system;new scientific approches to international regulatory standarts. *Eur. J. Pharm. Biopharmaceutics*. **50**: 3-12.
- LONGER, M.A., ROBINSON, J.R., (1985). Sustained-Release Drug Delivery Systems. ABDON, H.M.,: Dissolution. In: Remingtons pharmaceutical Sciences,17th ed., Easton, Mack Publishing Co.
- MARTİN, A. N., SWARBRICK, J., CAMMARATA, A., (1970) Physical Pharmacy. 2nd Ed., Philadelphia, Lea and Febiger, s.: 353-372.
- MASHRU, R.C., SUTARIYA, V.B., SANKALIA, M.G., PARIKH, P.P., (2005). Development and evaluation of fast-dissolving film of salbutamol sulphate. *Drug Dev. and Ind. Pharmacy*. 31: 25-34.

- MIYAZAKI, S., SUISHA, F., KAWASAKI, N., SHIRAKAWA, M., YAMATOYA, K., ATTWOOD, D., (1998). Thermally reversible xyloglucan gels as vehicles for rectal drug delivery. *J. Control. Release.* **56**: 75-83.
- MOFFAT, A.C., JACKSON, J.V., MOSS, M.S., WIDDOP, B., GREENFIEELD, E.S., (1986). Clarke's Isolation and Identification of Drugs, in pharmaceuticals, body fluids and post modern naterial, 2th Ed. London, The Pharmaceutical Press. S.: 681-682.
- MORISHITA, M., GOTO, T., NAKAMURA, K., LOWMAN, A.M., TAKAYAMA, K., PEPPAS, N.A., (2006). Novel oral insulin delivery systems based on complexation polymer hydrogels: Single and multiple administration studies in type 1 and 2 diabetic rats. *J. of Controlled Release.* **110**: 587-594.
- MUNJERI, J.H., COLLET, J.T., (1997). Hydrogel beads based on amidated pectins for colon – spesific drug delivery: the role of chitosan in modifying drug release. *J. of Controlled Release.* **46**: 273-278.
- NAM, K., WATANABE, J., ISHIHARA, K., (2004). Modeling of swelling and drug release behavior of spontaneously forming hydrogels composed of phopholipid polymers. *Int. J. of Pharmaceutics.* **275**: 259-269.
- NARASIMHAN, B., PEPPAS, N. A., (1997). The role of modeling studies in the development of future controlled release devices. *Controlled Release: Challenges and Strategies.* Ed.: K. Park, ACS, Washington, DC, s.:529-557.
- NEDKOV, E., TSVETKOVA, S., (1994). Structure of poly(ethylene glycol) hydrogels obtained by gamma radiation . *Radiation Physics and Chemistry.* **44**: 81-87.
- NHO, Y. C., PARK, S. E., KİM, H. İ., HWANG, T. S. (2005). Oral delivery of insulin using pH- sevsitive hydrogels based on polyvinyl alcohol grafted with acrylic acid/ methacrylic acid by radiation. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research.* **236**: 283-288.
- NOKODCHI, A., JAVADZADEH, Y., SIAHI-SHADBAD, M., BARZEGAR-JALALI, M., (2005). The effect of type and concentration of vehicles on the dissolution rate of a poorly soluble drug (indomethacin) from liquisolid compacts. *J. Pharm. Pharmaceutics.* **8**: 18-25.
- OMİDİAN, H., ROCCA, J., PARK, K., (2004). Advances in superporous hydrogels. *J. Control. Release.* **102**: 3-12.

- PARK, K., Superporous hydrogels for pharmaceutical and other applications (2000). *Drug Delivery Tecnology* [Electronic Journal] Erişim: [Drug Delivery Technology - kinam park.html] 16.01.2005.
- PEPPAS, N. A., and KHARE, A.R., (1993). Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **11**: 1-35.
- PEPPAS, N. A., BURES, P., LEOBANDUNG, W., İCHİKAWA, H., (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulation. *Eur. J. of Pharmaceuticals and Biopharmaceuties*. **50**: 27- 46.
- PEPPAS, N.A., (2004). Devices based on intelligent biopolymers for oral protein delivery. *Int. J. of Pharmaceutics*. **227**: 11-17.
- PEPPAS, N.A., KEYS, K.B., TORRES-LUGO, M., LOWMAN, A. M., (1999). Poly(ethylene glycol)-containing hydrogels in drug delivery. *J. of Controlled Release*. **62**: 81-87.
- PETELIN, M., SENTJURC, M., STOLIC, Z., SKALERIC, U., (1998). EPR study of mucoadhesive ointments for delivery of liposomes into the oral mucosa. *Int. J. Pharmaceutics*. **173**: 193-202.
- QIU, Y., PARK, K., (2001). Enviroment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **53**: 321-339.
- RHORS, B.R., (2001). Dissolution method development for poorly soluble compounds *Dissolution Technologies*, **8(3)**: 6-12.
- RISBUD, M. V., HARDIKAR, A.A., BHAT, S. V., BHONDE R. R., (2000). pH-sensitive freeze-dried chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. *J. of Controlled Release*. **68**: 23-30.
- RILEY, C.M., ROSANSKE, T.W., (1996). Development and Validation of Analitical Methods. New York.: Elsevier Science Ltd.
- RITSCHER, W.A., (1989). Biopharmaceutics and pharmacokinetic aspects in the design of controlled release peroral drug delivery systems . *Drug Dev.Ind. Pharm.*, **15**: 1073-1103.
- ROBINSON, J.R., LEE. V.H.L., (1987). Controlled Drug Delivery – Fundamentals and Applications . 2nd ed., New York, Marcel Dekker, İnc.

- RYU, J.M., CHUNG, S.J., LEE, M.H., KİM, C.K., SHIM, C.K., (1999). Increased bioavailability of propranolol in rats by retaining thermally gelling liquid suppositories in the rectum. *J. Control. Release.* **59**: 163-172.
- SHANTA, K.L., HARDING, D.R.K. (2000). Preparation and in-vitro evaluation of poly[N-vinyl-2-pyrrolidone-polyethylene glycol diacrylate]-chitosan interpolymeric pH-responsive hydrogels for oral drug delivery. *Int. J. of Pharmaceutics.* **207**: 65-70.
- SOUSA, R. G., PRIOR-CABANILLAS, A., QUIJADA-GARRIDO, I., BARRALES-RIENDA, J. M., (2005). Dependence of copolymer composition, swelling history, and drug concentration on the loading diltiazem hydrochloride (DİL.HCL) into poly[(N-isopropylacrylamide)-co-(methacrylic acid)] hydrogels and its release behavior from hydrogel slab. *J. of Controlled Release.* **102**: 595-606.
- STRINGER, J. L., PEPPAS, N.A., (1996). Diffusion of small molecular weight drugs in radiation-crosslinked poly(ethylene oxide) hydrogels. *J. of Controlled Release.* **42**: 195-202.
- ŞEN, M., UZUN, C., GÜVEN, O., (2000). Controlled release of terbinafine hydrochloride from pH sensitive poly(acrylamide/ maleic acid) hydrogels. *Int. J. of Pharmaceutics.* **203**: 149-157.
- ŞEN, M., YAKAR, A., (2001). Controlled release of antifungal drug terbinafine hydrochloride from poly(N- vinyl 2- pyrrolidone/itaconic acid) hydrogels. *Int. J. of Pharmaceutics.* **228**: 33-41.
- TAKEUCHI, H., NAGIRA, S., YAMAMOTO, H. AND KAWASHIM, Y., (2006). Solid dispersion particles of amorphous indomethacin with fine porous silica particles by using spray-drying method. *Int. J. of Pharmaceutics.* **293**: 155-164.
- TANAKA, Y., GONG, J. P., OSADA, Y., (2005). Novel hydrogels with excellent mechanical performance. *Prog. Polym. Science.* **30**: 1- 9.
- TEIJON, J.M., TRIGO, R.M., GARCIA, O., BLANCO, M.D., (1997). Cytarabine trapping in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels: drug delivery studies, *Biomaterials.* **18**: 383-388.
- The Merck Inedex, (2001) 13th Edition, Merck& Co., Inc.
- TONG Z., LIU X., (1994). Swelling equilibria and volume phase transition in hydrogels with strongly dissociation electrolytes. *Macromolecules.* **27**: 844-848.

- TORRE, P.M., TORRADO, S., TORRADO, S., (2003). Interpolymer complexes of poly(acrylic acid) and chitosan: influence of the ionic hydrogel-forming medium. *Biomaterials*. **24**: 1459-1468.
- USP, The United States Pharmacopeia 27- The National Pharmacopeia 22 (2004). The United States Pharmacopeial Convention Rockville, Inc.
- VARSHOSAZ, J., HAJIAN., (2004). Characterization of drug release and diffusion mechanism through hydroxyethylmethacrylate/Methacrylic acid pH-sensitive hydrogel. *Drug Delivery*. 11: 53-58.
- VERVOORT, L., ROMBAUTH, P., MOOTER, G.V., KINGET, P.A.R., (1998). Inulin hydrogels . II. In vitro degradation study. *Int. J. of Pharmaceutics*. **172**: 137-145.
- VOSKERICIAN, G., SHIVE, M.S., SHAWGO, R.S., RECUM, H., ANDERSON, J.M., CIMA, M.J., LANGER, R., (2002). Biocompatibility and biofouling of MEMS drug delivery devices. *Biomaterials*. **24**: 1959-1967.
- WASHINGTON, T., (1990). Drug release from microdisperse systems: A critical review. *Int. J. of Pharmaceutics*. **58**: 1-12.
- WETERING, P., METTERS, A.T., SCHOENMAKERS, R.G., HUBBELL, J.A., (2005). Poly(ethylene glycol) hydrogels formed by conjugate addition with controllable swelling, degradation, and release pharmaceutically active proteins. *J. of Controlled Release*. **102**: 619-627.
- YOSHI, E., (1997). Cytotoxic effects of acrylates and methacrylates: relationship of monomer structures and cytotoxicity. *J. of Biomedical Material Research*. **37**: 517-524.
- YAN, X., GEMEINHART, R.A., (2005). Cisplatin delivery from poly(acrylic acid-co-methyl methacrylate) microparticles. *J. of Controlled Release*. **106**: 198- 208.
- YÜKSEL, N., TÜRKOĞLU, M., BAYKARA, T., (2000). Modeling of the solvent evaporation method for the preparation of the controlled release acrylic microspheres using neural networks. **17(5)**: 541-551.
- ZHAO, X., HARIS, J.M., (1998). Novel degradable poly(ethylene glycol) hydrogel for controlled release of protein. *J. Pharm. Science*. **87**: 1450-1458.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı	: Leyla Beba
Doğum Yeri ve Tarihi	: Gostivar/ Makedonya- 21.07.1980
Uyruğu	: Makedonya Cumhuriyeti
İletişim Adresi	: Stahinya Simonovski No.10 Gostivar/ Makedonya
e-mail	: leylabeba@gmail.com
Öğrenim Durunu	
Yüksek Lisans	: Ocak 2004- , Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Lisans	: 2003, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Lise	: 1999, Gostivar Pançe Popovski Lisesi
İlkokul	: 1995, Gostivar Kemal Atatürk İlkokulu
Yabancı Diller	: İngilizce, Balkan Dilleri (Makedonca, Sırpça-Hırvatça, Arnavutça)
Bilimsel Etkinlikler:	
Seminer:	" Hidrojellerin Uygulanması" (2005)