

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANA BİLİM DALI

**AĞIZDA HIZLI DAĞILAN TABLET FORMÜLASYONLARININ
HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Mevlüt Orkun ERZURUMLU

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Sevgi TAKKA

ANKARA
Mart 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANA BİLİM DALI

**AĞIZDA HIZLI DAĞILAN TABLET FORMÜLASYONLARININ
HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Mevlüt Orkun ERZURUMLU

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Sevgi TAKKA

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-02/2007-9 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Mart 2009

TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anabilim Dalı'nda DOÇ.DR. SEVGİ TAKKA danışmanlığında MEVLÜT ORKUN ERZURUMLU tarafından hazırlanan " AĞIZDA DAĞILAN TABLET FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYON " konulu tez savunmasını yapmak üzere 13.03.2005 Tarihinde saat 9.30. 'da Anabilim Dalı Başkanlığında toplanan jüri yapılan tez savunma sınavı sonucunda Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinin 27 (2-b) maddesi gereğince, tezin,

☒ Oybirliği ☐ Oyçokluğu ile,
☒ Başarılı olduğuna, ☐ Düzeltilmesine, ☐ Reddine, karar vermiştir.

Gereğini Saygılarımızla arz ederiz.

Tez hakkında Düzeltme veya Red kararının gerekçeleri

Başkan

PROF.DR. FÜSUN ACARTÜRK



Üye

DOÇ.DR. SEVGİ TAKKA



Üye

DOÇ.DR. SELMA ŞAHİN



İÇİNDEKİLER

SAYFA

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Şekiller, Resimler	ix
Tablolar	xii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ	
1.1. Giriş ve Amaç	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Ağızda Dağılan/Çözünen İlaç Şekilleri	3
2.1.1. Hızlı Dağılan/Çözünen Tabletler	3
2.1.2. Ağızda Dağılan/Çözünen Tabletlerin Avantajları	8
2.1.3. Ağızda Dağılan/Çözünen Tabletlerin Dezavantajları	9
2.2. Ağızda Dağılan/Çözünen İlaç Şekillerinin Üretim Teknolojileri	9
2.2.1. Dondurarak Kurutma Yöntemi (Liyofilizasyon)	12
2.2.1.1. Zydis® Teknolojisi	12
2.2.1.2. Quicksolv® Teknolojisi	15
2.2.1.3. Lyoc® Teknolojisi	16
2.2.2. Kristal Lif (Molding/Cotton Candy) Yöntemi	16
2.2.2.1. Flashdose® Teknolojisi	17
2.2.3. Basım Yöntemi	17
2.2.3.1. Doğrudan Basım Yöntemi	18
2.2.3.1.1. Orasolv® ve Durasolv® Teknolojisi	18
2.2.3.1.2. OraVescent® Teknolojisi	20
2.2.3.1.3. Qdis® Teknolojisi	20
2.2.3.1.4. Ziplets® Teknolojisi	21
2.2.3.2. Granülasyon Yöntemleri	21
2.2.3.2.1. Wowtab® Teknolojisi	21
2.2.3.2.2. Flashtab® Teknolojisi	22

2.2.3.2.3. Frosta® Teknolojisi	22
2.2.3.2.4. Advatab® Teknolojisi	22
2.2.4. Basım Yöntemi ve Sonrasında Uygulanan İşlemler	22
2.2.4.1. Süblimasyon	23
2.2.4.2. Nem Uygulaması	23
2.2.4.3. Topaklaştırma	23
2.3. Ağızda Dağılan/Çözünen Tabletlerde Tat Maskeleye İşlemleri	24
2.3.1. Tatlandırıcı Madde ve Koku ve Lezzet Verici Aromaların İlave Edilmesi	25
2.3.2. pH Değerlerinin Ayarlanması	25
2.3.3. Kötü Tada Sahip Maddelerin Kaplanması veya Enkapsülasyon	26
2.4. Ağızda Dağılan/Çözünen Tabletlerde Dağılma Zamanı Tayini	26
2.4.1. İn Vivo Dağılma Zamanı Tayini	26
2.4.2. İn Vitro Dağılma Zamanı Tayin Yöntemleri	27
2.4.2.1. Modifiye Dağılma Testi Aleti	27
2.4.2.2. Texture Analiz Yöntemi	27
2.4.2.3. Kamera Yöntemi	27
2.4.2.4. Dönen Mil Yöntemi	28
2.4.2.5. Elek Yöntemi	28
2.5. Ondansetron	40
2.5.1. Kimyasal Yapısı	40
2.5.2. Etki Mekanizması	40
2.5.3. Çözünürlük	41
2.5.4. Farmakokinetik Özellikleri	41
2.5.5. İlaç Etkileşmeleri	42
3. MATERYAL VE YÖNTEM	
3.1. Materyal	45
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	45
3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	45

3.2. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler	46
3.2.1. Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini	46
3.2.2. Partikül Büyüklüğü Analizi	46
3.2.3. IR Spektrumu	47
3.2.4. UV Spektrumu	47
3.2.5. Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Distile Sudaki Miktar Tayini ve Standart Doğrunun Hazırlanması	47
3.2.6. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	47
3.2.6.1. Doğruluk (accuracy) ve Geri Elde (recovery)	48
3.2.6.2. Kesinlik (precision)	48
3.2.6.2.1. Tekrarlanabilirlik (repeatability)	48
3.2.6.2.1.1. Deney İçi Kesinlik	49
3.2.6.2.1.2. Deneyler Arası Kesinlik	49
3.2.6.3. Özgünlük, Seçicilik (specificity, selectivity)	49
3.2.6.4. Doğrusallık (linearity)	49
3.2.6.5. Stabilité	50
3.3. Formülasyon Çalışmaları	50
3.3.1. Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması	50
3.3.1.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması	50
3.3.1.2. Yaş Granülasyon Tekniğı ile Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması	53
3.3.1.2.1. Önformülasyon Çalışmaları	53
3.3.1.2.2. Etkin Madde İçeren Tabletlerin Yaş Granülasyon ile Hazırlanması	54
3.3.1.3. Çözünme Hızı Deneyleri	56
3.3.1.4. Ara Üründe (granül) Yapılan Kontroller	56
3.3.1.4.1. Partikül Büyüklüğü Tayini	56
3.3.1.4.2. Nem Tayini	57
3.3.1.4.3. Etkin Madde Miktar Tayini	57
3.3.1.5. Hazırlanan Tabletlerde Yapılan Kontroller	57

3.3.1.5.1. Çap ve Kalınlık Denetimi	57
3.3.1.5.2. Ağırlık Sapması Denetimi	57
3.3.1.5.3. Sertlik Denetimi	57
3.3.1.5.4. Ufalanma – Aşınma Denetimi	58
3.3.1.5.5. Miktar Tayini	58
3.3.1.5.6. Dağılıma Denetimi	58
3.3.1.5.7. Porozite Tayini	58
3.3.1.6. Etkin Madde ve Yardımcı Maddelerin Etkileşmesinin İncelenmesi	59
3.3.1.6.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri	59
3.3.1.7. Taramalı Elektron Mikroskop (SEM) Ölçümleri	59
3.3.1.8. Çözünme Profilleri Arasındaki Benzerlik Faktörünün (f_2) Değerlendirilmesi	60

4. BULGULAR

4.1. İn Vitro Çalışmalar	61
4.1.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler	61
4.1.1.1. Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini	61
4.1.1.2. Partikül Büyüklüğü Analizi	61
4.1.1.3. IR Spektrumu	62
4.1.1.4. UV Spektrumu	62
4.1.1.5. Distile Sudaki Ondansetron Çözeltilisinin Kalibrasyon Doğrusunun Hazırlanması	63
4.1.1.6. Etkin Maddenin Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	64
4.1.1.6.1. Doğruluk (accuracy) ve Geri Elde (recovery)	64
4.1.1.6.2. Kesinlik (precision)	65
4.1.1.6.2.1. Tekrar Edilebilirlik (repeatability)	65
4.1.1.6.2.1.1. Deney İçi Kesinlik	65
4.1.1.6.2.1.2. Deneyler Arası Kesinlik	65

4.1.1.6.3. Özgünlük, Seçicilik (specificity, selectivity)	67
4.1.1.6.4. Doğrusallık (linearity)	71
4.1.1.6.5. Stabilité	71
4.2. Formülasyon Çalışmaları	72
4.2.1. Çözünme Hızı Çalışmaları	72
4.2.1.1. Ondansetronun Çözünme Hızı Deneylerine Ait Bulgular	73
4.2.1.2. Hazırlanan Formülasyonlara Ait Çözünme Hızı Profilleri	73
4.2.1.2.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Formülasyonların Çözünme Hızı Profilleri	73
4.2.1.2.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Formülasyonların Çözünme Hızı Profilleri	76
4.2.1.3. Ara Üründe (granül) Yapılan Kontroller	78
4.2.1.3.1. Partikül Büyüklüğü Tayini	80
4.2.1.3.2. Nem Tayini	79
4.2.1.3.3. Miktar Tayini	79
4.2.1.4. Hazırlanan Tabletler Üzerinde Yapılan Farmasötik Denetimler	79
4.2.1.4.1. Dağılma Zamanı Tayini	80
4.2.1.4.2. Tabletlerde Etkin Madde Miktar Tayini	84
4.2.1.4.3. Tabletlerde Porozite Tayini	84
4.3. Hazırlanan Formülasyonlara Ait Cevap – Yüzey Grafikleri	87
4.4. Referans Ürün ve Formülasyonlara Ait Dağılma Resimleri	90
4.5. Etkin Madde ve Yardımcı Maddelerin Etkileşmesinin İncelenmesi	95
4.5.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri	95
4.6. Tabletlerin Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile İncelenmesine İlişkin Bulgular	98
4.7. Çözünme Profilleri Arasındaki Benzerlik Faktörünün (f_2) Değerlendirilmesi	102

5. TARTIŞMA

5.1. İn Vitro Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi	103
--	-----

5.1.1. Ondansetronun Spektrofotometrik Analiz Yöntem Validasyonunun Değerlendirilmesi	104
5.2. Formülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi	105
5.2.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Önformülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi	105
5.2.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Önformülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi	105
5.2.3 Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Formülasyonların Çözünme Hızı Profillerinin Değerlendirilmesi	106
5.2.4. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Formülasyonların Çözünme Hızı Profillerinin Değerlendirilmesi	110
5.3. Granüllerde Yapılan Analizlerin Değerlendirilmesi	111
5.4. Basılan Tabletlerde Yapılan Farmasötik Denetimlerin Değerlendirilmesi	112
5.4.1. Basılan Tabletlerde Yapılan Dağılma Testi	112
5.4.2. Tabletlerde Etkin Madde Miktar Tayini	115
5.4.3. Basılan Tabletlerde Yapılan Porozite Sonuçları	115
5.5. Hazırlanan Formülasyonlara Ait Cevap-Yüzey Grafiklerinin Değerlendirilmesi	116
5.6. Referans Ürün ve Formülasyonlara Ait Dağılma Resimlerinin İncelenmesi	116
5.7. Ondansetron ve Yardımcı Maddelerin Etkileşimlerinin DSC Tekniği ile Değerlendirilmesi	117
5.8. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Görüntülerinin Değerlendirilmesi	118
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	119
7. ÖZET	122
8. SUMMARY	124
9. KAYNAKLAR	126

10. EKLER	138
11. ÖZGEÇMİŞ	139

ŞEKİLLER VE RESİMLER

Sayfa

Şekil 1. Dildeki tat alma bölgeleri	6
Şekil 2. Zydis® teknolojisi üretim yöntemi	14
Şekil 3. Packsolv®	19
Şekil 4. Ondansetron kimyasal yapısı	40
Şekil 5. Ondansetron'un partikül büyüklüğü dağılımı	61
Şekil 6. Ondansetron'un FT-IR spektrumu	62
Şekil 7. Ondansetron'un UV spektrumu	63
Şekil 8. Ondansetron'un distile sudaki kalibrasyon grafiği	64
Şekil 9a. L-HPC LH-22® UV spektrumu	67
Şekil 9b. Laktoz UV spektrumu	67
Şekil 9c. Lutrol F68 UV spektrumu	68
Şekil 9d. Lutrol F127 UV spektrumu	68
Şekil 9e. Avicel UV spektrumu	69
Şekil 9f. Krospovidon UV spektrumu	69
Şekil 9g. Mannitol UV spektrumu	70
Şekil 9h. Magnezyum stearat UV spektrumu	70
Şekil 10. F1 formülasyonunda ondansetron haricindeki madde karışımının UV spektrumu	71
Şekil 11a. Ondansetronun 25°C'deki çözelti hal stabilitesi	72
Şekil 11b. Ondansetronun 37°C'deki çözelti hal stabilitesi	72
Şekil 12. Zofran Zydis® 4 mg'ın distile sudaki çözünme hızı profili	73
Şekil 13. E formülasyonlarına (E1: %3.1 krospovidon, E2: % 6.2 krospovidon, E3: %9.3 krospovidon) ait çözünme hızı profilleri	74
Şekil 14. F formülasyonlarına (F1: %5 Lutrol F127®, F2: %10 Lutrol F127®, F3: %20 Lutrol F127®) ait çözünme hızı profilleri	74
Şekil 15. G formülasyonlarına (G1: %5 Lutrol F68®, G2: %10 Lutrol F68®, G3: %20 Lutrol F68®) ait çözünme hızı profilleri	75
Şekil 16. H formülasyonlarına (H1: %5 L-HPC LH-22®, H2: %10 L-HPC LH-22®, H3: %20 L- HPC LH-22®) ait çözünme hızı profilleri	75
Şekil 17. U formülasyonlarına (Ludiflash®) ait çözünme hızı profilleri	76

Şekil 18. S formülasyonlarına (S1: %1 Lutrol F68®, S2: %4 Lutrol F68®, S3: %8 Lutrol F68®) ait çözünme hızı profilleri	77
Şekil 19. P formülasyonlarına (P1: %4 L-HPC LH-22®, P2: %7 L-HPC LH-22®, P3: %10 L-HPC LH-22®) ait çözünme hızı profilleri	77
Şekil 20. L-HPC LH-22® (P1), Krospovidon (P4) ve Ac-Di-Sol (P5)'un dış faz olarak kullanıldığı yaş granülasyon ile hazırlanan P formülasyonları	78
Şekil 21a. Farklı konsantrasyonlarda krospovidon kullanılan E formülasyonlarının dağılma zamanları	81
Şekil 21b. F (%5, %10 ve %20 Lutrol F127® içeren), G (%5, %10 ve %20 Lutrol F68® içeren) ve H (%5, %10 ve %20 L-HPC LH-22® içeren) formülasyonlarının dağılma zamanları	81
Şekil 21c. Ludiflash® kullanılarak hazırlanan formülasyonlara ait dağılma zamanı grafikleri	82
Şekil 21d. Bağlayıcı olarak farklı konsantrasyonlarda Lutrol F68® çözeltileri kullanılan S formülasyonlarının dağılma zamanları	82
Şekil 21e. Bağlayıcı olarak farklı konsantrasyonlarda L-HPC LH-22® kullanılan P formülasyonlarının dağılma zamanları	83
Şekil 21f. Bağlayıcı olarak %4 L-HPC LH-22® kullanılan, farklı dış faz maddelerinin kullanıldığı P formülasyonlarının dağılma zamanları	83
Şekil 22a. F1-F2-F3 ve U1 formülasyonlarının porozite grafikleri	84
Şekil 22b. G1-G2-G3 formülasyonlarının porozite grafikleri	85
Şekil 22c. H1-H2-H3 formülasyonlarının porozite grafikleri	85
Şekil 22d. P1-P2-P3 formülasyonlarının porozite grafikleri	86
Şekil 22e. P1-T1-T2 formülasyonlarının porozite grafikleri	86
Şekil 23. Formülasyonlara ait por çapı grafikleri	87
Şekil 24. Lutrol F127® içeren doğrudan basım formülasyonlarında (F formülasyonları) porozite ve Lutrol F127® konsantrasyonunun dağılma üzerine etkisi	88
Şekil 25. Lutrol F68® içeren doğrudan basım formülasyonlarında (G formülasyonları) porozite ve Lutrol F68® konsantrasyonunun dağılma	

üzerine etkisi	88
Şekil 26. L-HPC LH-22® içeren doğrudan basım formülasyonlarında (H formülasyonları) porozite ve L-HPC LH-22® konsantrasyonunun dağılma üzerine etkisi	89
Şekil 27. L-HPC LH-22® içeren yaş granülasyon formülasyonlarında (P formülasyonları) porozite ve L-HPC LH-22® konsantrasyonunun dağılma üzerine etkisi	89
Şekil 28. F1 formülasyonuna ait DSC termogramları	95
Şekil 29. P1 formülasyonuna ait DSC termogramları	96
Şekil 30. P1, P4 ve P5 formülasyonlarına ait DSC termogramları	97
Resim 1. Zofran Zydys® dağılma resimleri	91
Resim 2. F1 formülasyonuna ait dağılma resimleri	92
Resim 3. U2 formülasyonuna ait dağılma resimleri	93
Resim 4. P1 formülasyonuna ait dağılma resimleri	94
Resim 5. F1 tabletine ait yüzey görüntüsü	98
Resim 6. G1 tabletine ait yüzey görüntüsü	99
Resim 7. H1 tabletine ait yüzey görüntüsü	99
Resim 8. U2 tabletine ait yüzey görüntüsü	100
Resim 9. P1 tabletine ait yüzey görüntüsü	100
Resim 10. P2 tabletine ait yüzey görüntüsü	101
Resim 11. P3 tabletine ait yüzey görüntüsü	101

TABLÖLAR**Sayfa**

Tablo 1. Ağzıda dağılan/çözünen tablet hazırlama teknolojileri	11
Tablo 2. Ağzıda dağılan/çözünen tablet teknolojilerinin karşılaştırılması	24
Tablo 3. Farklı konsantrasyonlarda Lutrol F127® ve Krospovidon kullanılarak hazırlanan formülasyonlar	51
Tablo 4. Doğrudan basım tablet formülasyonlarında yer alan yardımcı maddeler ve görevleri	51
Tablo 5. Farklı konsantrasyonlarda krospovidon kullanılarak hazırlanan formülasyonlar	52
Tablo 6. Farklı konsantrasyonlarda Lutrol F127® (Poloksamer 407) kullanılarak hazırlanan formülasyonlar	52
Tablo 7. Farklı konsantrasyonlarda Lutrol F68® (Poloksamer 188) kullanılarak hazırlanan formülasyonlar	52
Tablo 8. Farklı konsantrasyonlarda L-HPC kullanılarak hazırlanan formülasyonlar	53
Tablo 9. Ludiflash® kullanılarak hazırlanan formülasyonlar	53
Tablo 10. Lutrol F127® ve Lutrol F68® kullanılarak hazırlanan formülasyonlar	54
Tablo 11. L-HPC LH-22® çözeltisi kullanılarak hazırlanan formülasyonlar	54
Tablo 12. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tablet formülasyonlarında yer alan yardımcı maddeler ve görevleri	55
Tablo 13. Bağlayıcı olarak Lutrol F68® kullanılarak hazırlanan formülasyonlar	55
Tablo 14. Bağlayıcı olarak L-HPC LH-22® kullanılarak hazırlanan formülasyonlar	55
Tablo 15. Dış faz olarak L-HPC LH-22®, Krospovidon ve Ac-Di-Sol® kullanılarak hazırlanan formülasyonlar	56
Tablo 16. Etkin maddenin IR spektrumlarının dalga sayıları	62

Tablo 17. Etkin maddenin kalibrasyon parametreleri	63
Tablo 18. Etkin maddenin geri elde ile hesaplanan madde miktarı sonuçları	65
Tablo 19. Deney içi kesinlik sonuçları	65
Tablo 20. Deneyler arası kesinlik (1.gün sonuçları)	66
Tablo 21. Deneyler arası kesinlik (2.gün sonuçları)	66
Tablo 22. Deneyler arası kesinlik (3.gün sonuçları)	66
Tablo 23. Partikül büyüklüğü değerleri	78
Tablo 24. Granülde nem tayini sonuçları	79
Tablo 25. Granüllerde etkin madde miktar tayini sonuçları	79
Tablo 26. Tabletlerde yapılan farmasötik denetimler	80
Tablo 27. Tabletlerde yapılan etkin madde miktar tayini sonuçları	84
Tablo 28. Hazırlanan formülasyonlara ait benzerlik faktörleri (f_2)	102

KISALTMALAR

FDA: Amerikan İlaç ve Gıda Yönetimi
CDER: İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi
ODT: Ağızda dağılan/çözünen tabletler
Polyplasdone®: Krospovidon
Primojel®: Sodyum Nişasta Glikolat
Ac-Di-Sol®: Kroskarmeloz Sodyum
OTC: Reçetesiz satılan ilaç
MCC: Mikrokristalin Selüloz
USP: Amerikan Farmakopesi
PVP: Polivinilpirolidon
L-HPC: Düşük Sübstitüe Hidroksipropil Selüloz
HPMC: Hidroksiropil Metil Selüloz
C_{max}: Maksimum plazma (pik) konsantrasyonu
t_{max}: Maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı
AUC: Plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan
DSC: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
NMR: Nükleer Manyetik Rezonans
IR: Infrared
Lutrol F68® :Poloxamer 188
Lutrol F127® :Poloxamer 407
UV: Ultraviole
FT-IR: Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
 λ_{maks} : Maksimum dalga boyu
SEM: Taramalı Elektron Mikroskop
SKT: Sapma kareler toplamı
ASKT: Ağırlık sapma kareleri toplamı
r²: Determinasyon katsayısı
rpm: Dakikada dönme sayısı
FIP: Uluslararası Farmasötik Federasyonu
AAPS: Amerika Farmasötik Bilimler Derneği

PEO: Polietilenoksit

PPO: Polipropilenoksit

Psia: Birim alana düşen kuvvet (basınç)

1. GİRİŞ

1.1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağızda dağılan/çözünen tablet teknolojisinin son yıllarda ilaç piyasasında göstermiş olduğu başarıdan dolayı günümüzde bu konuda yapılan çalışmalar oldukça artmıştır. Ağızda dağılan/çözünen tabletler klasik tabletlerin ve sıvı preparatların avantajlarını içermesinin yanında su gereksizinin kullanılabilmesiyle yatalak, yaşlı, şizofren ve çocuk hastalarda ilk tercih sebebi olmaktadır.

Ağızda dağılan/çözünen tabletler farklı üretim teknolojileri kullanılarak hazırlanmaktadır. Her bir teknoloji farklı avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Liyofilizasyon, vakumlayarak kurutma ve kristal lif teknolojileri ile tabletler hazırlayabilmek için özel aletler gerekmekte ve bu da yüksek maliyete neden olmaktadır. Ayrıca hazırlanan tabletler neme çok duyarlı olduğu için özel ambalaj da gerekmektedir.

Konvansiyonel aletler kullanarak doğrudan basım yöntemi ile ağızda dağılan/çözünen tablet hazırlama teknolojisi düşük maliyetinden dolayı en çok tercih edilen ve kullanılan yöntemdir.

Bu çalışmada, basit ve ucuz bir yöntemle oral olarak ağızda hızlı dağılan tablet formülasyonu geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Etkin madde olarak, kemoterapi ve radyoterapi gören hastalarda sitotoksik ilaçların sebep olduğu bulantı ve kusmayı önlemek amacıyla sıklıkla kullanılan ondansetron hidroklorür seçilmiştir.

Bu amaçla;

- Hazırlanması kolay ve ekonomik bir yöntem olan doğrudan basım ve yaş granülasyon yöntemleri seçilerek tablet formülasyonlarının hazırlanması,

- Ağızda hızlı dağılmayı sağlayan farklı polimerler (hidroksi propilselüloz, krospovidon ve poloksamer) kullanılarak bu polimerlerin tablet dağılma zamanı, çözünme hızı ve tablet sertliğine etkisinin araştırılması,
- Hazırlanan formülasyonların liyofilizasyon yöntemiyle hazırlanan Zofran Zydis® piyasa preparatı ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ağızda Dağılan/Çözünen İlaç Şekilleri

Ağızda dağılan/çözünen ilaç şekilleri, hastanın ağzında bir dakika içerisinde su veya çiğneme gerekmeksizin dağılan/çözünen ilaç şekilleridir^{1,2}.

Standart tabletlere, çiğneme tabletlerine ve sıvı ilaç şekillerine göre kullanım kolaylığı sağlayan, özellikle yatalak hastalar, yaşlılar ve çocuklar için geliştirilmiş; kanser, AIDS, diyabet, alzheimer ve kardiyovasküler rahatsızlıklarda kullanımı daha yaygın olan sistemlerdir. Ayrıca sürekli rahatsızlığı olan, yolculuk yaparken ilaç kullanması gereken, bir başka ifadeyle su bulmakta problem yaşayan hastalar için de kolaylık sağlamaktadır. En önemli özellikleri 10-20 saniye arasında oral boşlukta su gerekmeksizin dağılabilmeleridir¹. Ağızda dağılan/çözünen ilaç şekilleri; hızlı dağılan/çözünen tabletler, hızlı eriyen boncuklar, dağılan boncuklar, çiğnenebilir sakızlar olarak sınıflandırılabilir. Ancak yapılan araştırma çalışmalarının ve patentlerin büyük bir çoğunluğu ağızda hızlı dağılan/çözünen tablet geliştirme teknolojisi ile ilgilidir³.

2.1.1. Hızlı Dağılan/Çözünen Tabletler

Son yıllarda ağızda dağılan/çözünen tabletler pek çok araştırmacının ilgisini çekmektedir. İlaçla tedaviyi kolaylaştırmak için geliştirilmiş olan ilaç şekilleri arasında ağızda hızlı dağılan/çözünen tabletler en geniş kullanımı olan ticari ürünlerdir¹.

Özel basım teknolojileri kullanılarak sadece belirli formülasyonların hazırlanabildiği sistemlerdir. Çözelti ilaç şekillerine göre daha kesin dozlamının yapılabildiği, klasik tabletlerin ve sıvı preparatların avantajlarını içeren yapılardır. Ağızda dağılan/çözünen tabletlerde; hızlı dağılan, çabuk çözünen, hızlı eriyen terimlerinin tümü aynı ilaç taşıyıcı sistemlerini temsil eder¹.

- Ağızda dağılma (Orally disintegrating),
- Ağızda disperse olma (Orodisperse),
- Ağızda çözünme (Mouth-dissolving),
- Hızlı çözünme (Quick-dissolve, Fast-dissolve) literatürlerde en çok kullanılan adlarıdır^{2,4,5}.

Amerikan İlaç ve Gıda Yönetimi (FDA), İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (CDER) ağızda dağılan/çözünen tabletleri (ODT) şu şekilde tanımlamaktadır^{6,7}:

“Dil üzerine konulduğunda birkaç saniye içinde hızla dağılan, tedavi edici etkiye sahip katı ilaç şekilleridir”.

Avrupa Farmakopesi ise ağızda dağılan/çözünen tabletleri ‘oradisperse’ tablet olarak ağızda 3 dakikanın altında dağılan veya çözünen ilaç şekilleri olarak tanımlamaktadır^{7,8}.

Ağızda dağılan/çözünen tabletler dil üzerine yerleştirildiklerinde tükrük hızlıca tabletin por yapısına penetre olarak hızlı dağılmayı sağlamaktadır^{9,10}. Tükrük miktarı, çözünme ve dağılma hızında artış veya azalma açısından önemlidir. Tükrük içindeki dağılmaya bağlı olarak pregastrik absorpsiyon meydana gelebilir. Bukkal, faringeal ve gastrik bölgeler birçok formülasyon için absorpsiyon bölgeleridir. Pregastrik absorpsiyon, ilk geçiş etkisi ile karaciğerde parçalanan etkin maddeler için büyük bir avantaj teşkil etmektedir². Sublingual merkezdeki kan damarlarından sistemik dolaşıma emilim olmakta veya gastrointestinal kanaldan emilim için çözelti yutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda sublingual yoldan emilimin oral yola göre daha hızlı olduğu ve ilacın karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramadan emildiği bildirilmektedir¹¹.

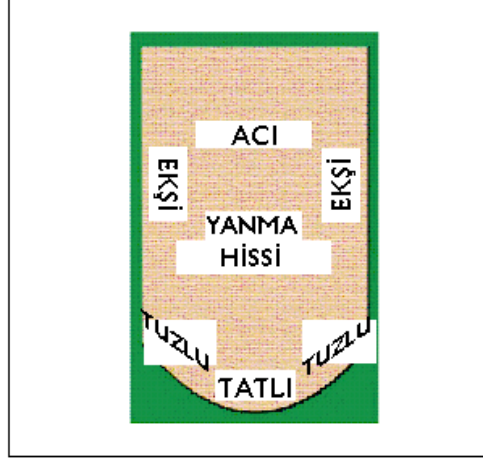
Ayrıca ağızda dağılan/çözünen tabletlerin diş ağrısı, ağız ülserleri vb. gibi rahatsızlıklarda lokal etki göstermesi de uygulama alanları

içerisindedir⁴. Tükürük tarafından çabucak dağılan/çözünen tabletlerin klinikte kullanım kolaylığı göstermesi, bu ilaç şekillerinin önemini artırmaktadır¹².

Klasik tablet ve kapsüllerin yaşlı hastalar ve çocuklar tarafından kullanılması sırasında ortaya çıkan çiğneme ve yutma problemleri oldukça önemlidir. Ayrıca yaşlı hastalar için tabletin tadının, kokusunun ve dış görünüşteki çekiciliğin ilaç kullanımında önemli olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla ağızda dağılan/çözünen tabletler en çok yaşlılarda ve çocuklarda tercih edilmektedir. Çocuklarda; astım tedavisinde, soğuk algınlığı ve gripte, analjezik, antipiretik ve antidepresan amaçla kullanılmaktadır. Yaşlı hastalarda ise; parkinson, migren, alzheimer, kanser, diyabet, AIDS, soğuk algınlığı ve grip tedavisinde kullanılmaktadır^{5,10,13}.

Birçok etkin maddenin kötü tadından dolayı ve ağızdaki his açısından ağızda dağılan/çözünen tablette tat maskeleyme işlemi uygulanır. Tat hissi hastaların ilaç şeklini tercih edebilmesi açısından da en önemli faktördür. Eğer ürün iyi bir tada sahip değilse veya herhangi bir tadı yoksa ne kadar hızlı dağılırsa dağılsın hiçbir anlam ifade etmemektedir^{10,13}.

Dildeki tat alma bölgeleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü üzere dilin ön kısmı tatlıyı, ön-yan kısımları tuzluyu, arka kısımları acıyı, arka-yan kısımları ekşiyi, orta kısmı ise et, peynir gibi protein içeren yiyeceklerden gelen veya baharat ve biber gibi maddelerden hissedilen yanma tadını almaktadır¹³.



Şekil 1. Dildeki tat alma bölgeleri¹³

Ayrıca dilde bulunan birçok sinir çiğneme esnasında yiyeceklerdeki farklılıkları (kremalı, tanecikli, tüylü vs.) tespit etmektedir. Koku duyusu, tat alma duyusuna önemli derecede katkıda bulunmaktadır. Ağız içinde herhangi bir madde varken çiğneme esnasında nazal yoldan aromaların geçişi de tat almaya yardımcı olmaktadır¹³.

Tükrük ağız boşluğu içinde tabletin dağılması veya çözünmesi için gerekli ortamdır. Dolayısıyla tükrüğün özellikleri ağızda hızlı dağılan/çözünen tabletler için önemlidir. Tükrüğün ana bileşimini (%99.5) su oluşturmaktadır. Tükrüğün içindeki diğer maddeler ise inorganik elektrolitler (sodyum, potasyum, magnezyum bikarbonat ve fosfatlar), gazlar (karbondioksit, nitrojen, oksijen), müsin, askorbik asit (vitamin C), kreatin, amino asitler, proteinler ve parçalayıcı enzimlerdir (α -amilaz, lipaz, maltaz)¹⁰.

Tükrük hipotonik bir çözelti (150-200 mOsm) olup, pH'sı 5,3 – 7,8 arasında değişmektedir. Tablet tükrük içerisinde dağıldığında az çözünen veya hiç çözünmeyen büyük partiküllerin bulunması kişi açısından rahatsızlık vericidir^{10,13}.

Oral boşluk ilaçların emilmeleri açısından etkili bir yoldur. Oral boşluğa ilaç uygulamayla mukozal ve transmukozal emilim gözlenebilir. İntestinal, rektal ve nazal mukoza ile kıyaslandığında oral boşlukta daha az enzimatik aktivite söz konusudur. Bukkal absorpsiyon, ağızda dağılan/çözünen tabletler için spesifik bir amaç olmamakla beraber, tablet ağızda dağıldıktan sonra bukkal mukoza ile teması halinde absorpsiyon gerçekleşebilir. Dolayısıyla da etkin maddenin taşınması transselüler ve paraselüler yolla olmaktadır¹¹.

Oral mukoza yaklaşık 100 cm² yüzey alana sahip 3 bölümden oluşan bir yapıdır. Birincisi % 25'ini oluşturan çiğneme mukozası olup, 100-200 µm kalınlıktadır ve diş eti ile damağı kapsamaktadır. İkincisi % 60'ını kaplayan kanal mukozadır. Kanal mukoza 500-800 µm kalınlıktadır. Dudakları, yanakları ve dilin küçük bir alanını kapsamaktadır. Kalan % 15'lik alan tat mukozasıdır ve dilin arka tarafını içermektedir¹⁰.

Ağızda dağılan/çözünen tabletlerde dağılma özelliğini ürün ve hazırlama yöntemi belirlemektedir. Doğrudan basımla hazırlanan tabletler, porozitelerindeki farklılıktan dolayı dondurarak kurutma yöntemiyle hazırlanan tabletlere göre daha geç dağılma gösterirler. Ancak hastanın tableti ağızda dili ile çevirmesi tabletin dağılma süresini azaltacaktır¹³.

Ağızda dağılan/çözünen tabletlerin dağılma zamanını azaltmak için tabletler düşük basınç altında basılır. Bu tabletler çok gözenekli bir yapıya sahiptir. Fakat bu olay tabletlerin yumuşak ve kırılgan olmasına neden olmaktadır. Bu problemi çözmek için bazı firmalar (Yamanouchi-Shaklee , CIMA Lab.) Wowtab® ve Durasolv® gibi hızlı çözünen ve kırılmaya dayanıklı sert tablet formülasyonları hazırlamışlardır. Hızlı çözünen bu tabletler konvansiyonel blisterler veya şişeler içerisinde paketlenen kadar serttirler. Fakat sertlikteki bu artış dağılma zamanında da artışa neden olmaktadır¹.

Birçok ağızda dağılan/çözünen tabletin mekanik dayanıklılığı klasik tabletlere göre farklılık göstermektedir. Genelde düşük ağırlıktadırlar ve kırılğan bir yapıya sahiptirler. Dolayısıyla özel ambalaja gerek vardır. Hastalara tableti blisterden iterek çıkarmamaları konusunda uyarıda bulunulmalıdır. Bunun yerine filmi açarak veya makas kullanarak blisteri açmaları gerektiği belirtilmelidir^{1,13}.

2.1.2. Ağızda Dağılan/Çözünen Tabletlerin Avantajları

- Tablet ve kapsüllerin yutulmaları veya çiğnenmeleri açısından yaşanan zorluklar ortadan kalkmıştır. Birçok insan tableti yutmak yerine ağızda tabletin dağılması sonucu oluşan çözeltinin veya süspansiyonun yutulmasının daha kolay olduğunu belirtmektedir. Özellikle çocuklar, yaşlı hastalar, yatalak hastalar ve psikiyatri hastaları açısından önemli ölçüde kullanım kolaylığı sağlamaktadırlar. Yutma güçlüğü çeken ve bunun sonucunda yetersiz tedaviye kadar uzanan durumlarda faydalıdırlar^{2,4,5,10,14}.
- Birçok ağızda dağılan/çözünen tablet formülasyonunda tat maskeleyen ajanları ve tatlandırıcılar kullanılmaktadır. Bu da ürüne ayrı bir tat katmakta ve hastalar açısından da tercih sebebi olmaktadır. Bu durum özellikle çocuklar açısından önemlidir. CIMA laboratuvarlarında yapılan bir araştırmaya göre çocukların diğer formülasyonlarla kıyaslandığında ağızda dağılan/çözünen tablet formülasyonlarını tercih ettikleri belirtilmiştir¹.
- Çiğneme tabletlerine göre daha üstün olmalarından dolayı özellikle dişi olmayan yaşlı veya pediatrik hastalar için avantajlıdır. Hızlı dağılan/çözünen tabletler dikkate değer dağılım özelliklerine sahiptirler. Ağız boşluğunda sadece küçük bir miktar suda (tükrükte) dağılabilir. Dağılan kütle, tükürük yardımıyla özofagus boyunca aşağıya doğru yavaşça iner. Böylelikle yutma veya çiğneme güçlüğü olan hastaların bu ilaç formunu almaları kolaylaşır^{15,16}.

- Tabletlerin ağızda dağılmasına bağlı olarak etkin madde bukkal, faringeal veya gastrik bölgeden absorbe olabilir. Böylece etkin maddeler ilk geçiş etkisine uğramadıkları için daha fazla etkin madde absorpsiyonu gözlenmektedir^{2,5}.
- Klasik tabletlerle kıyaslandığında, yolculuk sırasında su bulmakta güçlük yaşayan hastalar için avantaj teşkil eder. Özellikle migren hastalarında, kalp rahatsızlıklarında ve uyku sorunu olan hastalarda tercih edilmektedirler^{2,10,13,14}.
- Ağızda dağılan/çözünen tabletler katı ilaç şekillerinin stabilite, kesin dozlama ve kolay üretim gibi avantajlarının yanında sıvı ilaç şekillerinin kolay uygulama gibi avantajını da sağlamaktadırlar^{2,10,16}.

2.1.3. Ağızda Dağılan/Çözünen Tabletlerin Dezavantajları

- Sıcaklık ve neme karşı hassasdırlar¹.
- Ağızda dağılan/çözünen tabletler, porözitesi fazla olan ve çok düşük basınçta basılan tabletler oldukları için bu tabletlerin kırılma olmaları da bir dezavantajdır. Bu nedenle özel ambalaja gereksinim duyarlar^{1,7}.
- Ağızda dağılan/çözünen tabletlerin üretiminde kullanılan liyofilizasyon ve vakumlayarak kurutma işlemlerinde özel aletler gerekmektedir. Bu da yüksek maliyete neden olmaktadır¹⁰.

2.2.Ağızda Dağılan/Çözünen İlaç Şekillerinin Üretim Teknolojileri

Ağızda dağılan/çözünen tabletlerin üretim teknolojileri farklıdır ve bu teknolojiler sonuç üründe mekanik dayanıklılık, stabilite, ağızdaki his, tat, dağılma hızı, yutulabilme, tükürük çözeltisinden absorpsiyon hızı ve

biyoyararlanım açısından farklılık gösterirler. Ağızda dağılabilir özelliklerinden dolayı düşük ağırlıkta ve sertlikte olmaları gerekmektedir¹⁷.

Genelde kullanılan üretim metotlarıyla ve aletlerle hızlı dağılan/çözünen tabletleri üretmek için ham madde ağızda çabuk çözünmeli ve yüksek basılabilirliğe sahip olmalıdır¹⁵. Ayrıca kullanılan etkin maddenin çözünürlüğü, kristal özelliği, partikül büyüklüğü ve basılabilirliği tabletin sertliği ve dağılma zamanını etkilemektedir².

Ayrıca hazırlanan tablet formülasyonu ağızda dağıldığında pürüzsüz ve hoş bir tat bırakmalıdır. Eğer etkin maddenin herhangi bir tadı yoksa veya kötü bir tada sahipse tat maskeleyme yöntemleri tercih edilebilir. Tat maskeleyme işlemi yapılırken kullanılacak materyalin tablet ağırlığını minimum artırması amaçlanmalıdır^{2,17}.

Ağızda dağılan/çözünen tabletlerin yüksek poröz yapıda olmaları gerekmektedir. Bunun sebebi suyun kolaylıkla absorbe olarak hızlı dağılmanın amaçlanmasıdır. Fakat porozite özelliğindeki artış düşük mekanik dayanıklılığa sebep olmaktadır. Bunun sonucunda nem hassasiyetiyle birlikte yumuşak, kırılğan ve klasik tabletler gibi ambalajlanamayan ürünler elde edilir².

Ağızda dağılan/çözünen tabletlerin hazırlanmasındaki bir yaklaşım süper dağıtıcıların kullanımıdır. Süper dağıtıcı olarak krospovidon (Polyplasdone®), sodyum nişasta glikolat (Primojel®) ve kroskarmeloz sodyum (Ac-Di-Sol®) en sık kullanılan süper dağıtıcılardır¹⁸.

Diğer bir yaklaşım ise poröz yapıya sahip tabletler hazırlamaktır. Tabletlerin ağızda hızlı dağılmaları için poröz yapıda olması gerekmektedir. Poröz yapıda tablet oluşturmak için farklı yöntemler kullanılabilir:

- Hazırlanan formülasyonun blister ambalajlara doldurularak dondurulup-kurutulması (liyofilizasyon)
- Liyofilize tozun tablet olarak basılması
- Şeker veya şeker alkollerini yardımcı madde olarak kullanarak yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan formülasyonların sıkıştırılarak tablet olarak basılması¹⁹.

Ağızda dağılan/çözünen tabletler dondurarak kurutma, doğrudan basım, granülasyon yöntemleri ve kristal lif gibi yöntemlerle hazırlanmaktadır¹. Bu yöntemlerle hazırlanmış ve piyasada bulunan ağızda dağılan/çözünen tablet teknolojileri Tablo 1’de gösterilmektedir².

Tablo 1. Ağızda Dağılan/Çözünen Tablet Hazırlama Teknolojileri²

Üretim Yöntemi	Firma	Teknoloji
Dondurarak Kurutma	Cardinal Health	Zydis®
	Janssen Pharmaceutica	Quicksolv®
	Pharmalyoc	Lyoc®
	Elan	NanoCrystal®
Kristal Lif Yöntemi (cotton candy)	Biovail (Fuisz)	Flashdose®
Basım Yöntemi	Cima Labs	Orasolv®/Durasolv®
	Yamanouchi	Wowtab®
	Elan	Fast Melt ®
	Ethypharm	Flashtab®
	Eurand	Advatab®
	KV Pharmaceutical	OraQuick®
	SPI Pharma	Pharmaburst®
	Akina	Frosta®

2.2.1. Dondurarak Kurutma Yöntemi (Liyofilizasyon)

Dondurarak kurutma yöntemi etkin maddeyi ve yardımcı maddeyi içeren çözeltiden / süspansiyondan solvanın uçurulmasıyla tablet elde edilen bir yöntemdir. Dondurarak kurutma yönteminde ürün stabilitesini etkileyen termal reaksiyonları engellemek için düşük sıcaklık kullanılmaktadır^{2,10}.

Liyofilizasyon ve kalıplama tekniği ile hızlı çözünen çok hafif ve poröz yapıda tabletler hazırlanmaktadır. Üretim maliyeti pahalıdır ve bu yöntemle üretilen tabletler yüksek nem ve sıcaklıkta düşük fiziksel dirence sahiptir^{2,10}.

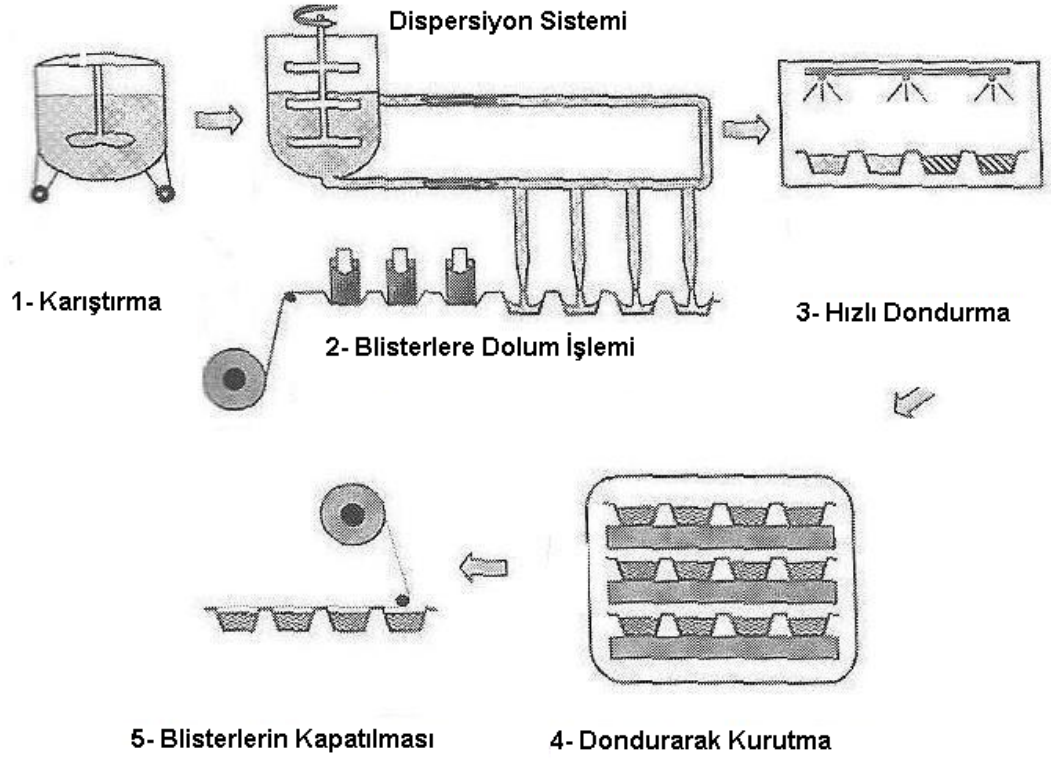
Zydis[®], Quicksolv[®] ve Lyoc[®] dondurarak kurutma yöntemi ile hazırlanan teknolojilerdir¹⁰.

2.2.1.1. Zydis[®] Teknolojisi:

Zydis[®] teknolojisi, klasik tablet görünümlü, ağızda birkaç saniye içinde hızlı çözünen tablet formülasyonlarıdır. Pazara ilk kez çıkmış, en başarılı olan ve buna bağlı olarak en fazla tercih edilen ilaç şeklidir. Zydis[®] teknolojisi pazarda hem reçeteli hemde OTC ürün olarak yer alan hızlı çözünen ilk ilaç şekli olup, açık matriks sistemi ile hazırlanmaktadır. Açık matriks, porlar veya yarıklar içeren, suda çözünen ya da suda dağılan taşıyıcı materyalin oluşturduğu matriks yapıdır. Zydis[®] teknolojisinde etkin madde, taşıyıcı matriks içinde dağıtılır veya süspansiyon haline getirilerek pompalar yardımıyla homojen olarak blister boşluklara doldurulur. Ürün üzerinden soğuk azot gazı geçirilerek ürün 1-2 dakika içerisinde dondurulur. Ürünün hızla dondurulması poröz yapı adını verdiğimiz buzlu kristal yapının oluşmasına neden olur. Daha sonra blisterler alüminyum folyo kağıdı ile kaplanır. Taşınma sırasında ürünün nemden ve hasardan korunması için ambalajlama önemlidir. Solvanın dondurularak kurutulmasıyla poröz yapılar oluşur. Bu yapılar katı köpük yapısına

benzemektedir. Çözücü sıvı (tükrük) matriks yapıya gözenekler veya yarıklar vasıtası ile girer ve hızla penetre olur. Bu da matriks yapının hızla çökmesine, yardımcı maddelerin dağılması veya çözünmesine ve etkin maddenin çözünürlüğüne bağlı olarak çözelti veya dispersiyon şeklinde salımına neden olur. Oluşan bu çözelti normal yoldan absorbe edilir. Ancak etkin maddenin karakteristik özelliklerine bağlı olarak absorpsiyon bazen oral boşlukta da olabilmektedir. Matriks oluşturucu ajan olarak polialkoller (mannitol), doğal polimerler (aljinat, dekstran) ve polivinilpirolidon (PVP) kullanılır^{2,10,16,20}.

İlaç şeklinin dansitesi, içeriğindeki etkin madde veya yardımcı bileşenlerden etkilenir. Suda çözünürlüğü düşük ilaçlar hızla dondurularak kurutmaya müsait oldukları için Zydis® teknolojisi ile hazırlanmaya uygundurlar. Dondurarak kurutma sırasında etkin maddenin çökmesini önlemek için etkin madde ve yardımcı maddelerin partikül büyüklüğü 50 µm'den az olmalıdır. Partikül büyüklüğünün küçük olması aynı zamanda ağızda yutulmayı da kolaylaştırır. Suda çözünürlüğü yüksek ilaçlarla çalışıldığında Zydis® teknolojisi ile maksimum 60 mg etkin madde içeren tablet formülasyonları hazırlanabilir. Bunun sebebi daha yüksek dozlarda ötektik karışım oluşabilmesidir. Zydis® teknolojisine göre üretim Şekil 2'de görülmektedir^{2,5,10,14,16}.



Şekil 2. Zydis® teknolojisi üretim yöntemi¹⁶

Zydis® formülasyonlarında jelatin, dekstran ve aljinat gibi polimerler amorf yapı oluşturmak için, mannitol ve sorbitol gibi sakkaritler kristal ve sertlik özelliği kazandırmak için, para-benzoik asit gibi koruyucular üretim esnasında oluşabilecek mikrobiyal büyümeleri önlemek için, zatk ise süspansiyon / flokülasyon ajanı olarak sedimentasyonu önlemek için, sitrik asit ve sodyum hidroksit ise pH ayarlayıcı maddeler olarak kimyasal stabiliteyi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır¹⁴.

Zydis® formülasyonlarında ürünün tadı önemlidir. Tat ve lezzet verici yardımcı maddeler kullanılarak sonuç ürünün uygun bir tada sahip olması hedeflenebilir veya tat maskeleye için mikroenkapsülasyon yöntemi de kullanılabilir^{14,16}.

Zydis® teknolojisinin en önemli avantajı klasik tabletlerle kıyaslandığında daha iyi biyoyararlanıma sahip olmalarıdır. Ağız

boşluğunda tükrük ile dağılma ve çözünme özelliğinden dolayı önemli ölçüde pregastrik absorpsiyon meydana gelir. Bu özelliklerinden dolayı ilk geçiş etkisiyle karaciğerde hepatik parçalanma da önlenmiş olur^{5,14}. Diğer bir avantajı ise hem katı hem sıvı formülasyonların avantajlarını birlikte içermesidir¹⁴.

Zydis® teknolojisinin en önemli dezavantajı ise özel üretim yönteminden dolayı pahalı üretim olmasıdır. Bunun sonucunda da elde edilen ürünler pahalı preparatlardır. Yüksek poröz özelliklerinden dolayı bu ilaç şekilleri fiziksel olarak düşük dayanıklılığa sahip ürünlerdir¹⁶. Dolayısıyla Zydis® teknolojisi ile üretilen tabletler için özel ambalaja gereksinim duyulur. Ambalaj materyali olarak polivinil klorür, poliviniliden klorür, laminant ve alüminyum folyo tercih edilebilir^{5,14}. Ancak laminat türevleri ürünü nemden iyi korumasına rağmen dondurma ve kurutma işlemi sırasında deforme olabilir. Hastalar tableti blisterden iterek çıkarmamaları konusunda uyarılmalıdır. Bunun yerine önce blister ambalajının çekilerek açılması daha sonra tabletin el ile çıkarılması tavsiye edilir. Zydis® ürünleri % 65'in üzerindeki neme hiç dayanıklı değildirler. Ürünün nem alması sonucu mikrobiyal üreme ve liyofilize üründe çökme oluşabilmektedir^{2,5,10,14,16}.

2.2.1.2. Quicksolv® Teknolojisi:

Liyofilizasyon tekniği ile hazırlanan pahalı bir teknolojidir. Düşük çözünürlüğe sahip etkin maddeler için uygundur. Yaklaşık olarak 10 saniyeden daha düşük sürede dağılırlar.

Yardımcı madde olarak % 0,5 a/a oranında amino asit (glisin), % 0,1 - 3 (a/a) oranında matriks oluşturan jelatin, pektin veya mannitol gibi bir madde içerir. Tableti içeren tüm maddelerin genellikle suda süspansiyonu, emülsiyonu veya çözeltisi hazırlanır. Bu karışım dondurulur ve suyun donma noktasının altındaki bir sıcaklıkta ikinci bir çözücü ile karıştırılır. Bu sıcaklığın ikinci çözücünün donma noktasından yüksek olması

gerekmektedir. İkinci çözücü olarak etanol, metanol ve aseton kullanılabilir. İkinci çözücü ilavesinden birkaç saat sonra ürün üzerinden azot gazı geçirilerek taşıyıcı çözücü normal basınç ve sıcaklıkta uçurulur. Alternatif olarak ürünü vakumlu kurutma dolaplarına koyarak çözücünün uçurulmasıyla da tabletler elde edilmektedir.

Quicksolv® teknolojisi ile hazırlanan tabletler, diğer teknolojiler ile kıyaslandığında kolaylıkla elde taşınabilmektedir^{2,10}.

2.2.1.3. Lyoc® Teknolojisi:

Çözünürlüğü 1-30 mg/ml arasında değişen etkin maddeler için uygun bir yöntemdir. % 15-40 oranında suda çözünür / dağılabilir yardımcı madde içerir. Liyofilizasyon yöntemi ile hazırlanan diğer teknolojiler gibi suda 10 saniyenin altında dağılır.

Nanopartikül özelliğinde, kristal veya amorf yapılardan oluşmaktadır. En çok kullanılan yardımcı maddeler şekerler (laktoz, glukoz), şeker alkoller (mannitol, sorbitol, ksilitol) nişasta ve jelatin gibi polimer yapıcı maddeler, polisakkaritler ve zamlardır. Eğer etkin madde kötü bir tada sahip ise tat maskeleyici ajan kullanılabilir.

Lyoc® ürününün ağızda 10 saniyenin altında bir sürede dağılmasıyla kristal etkin madde ve amorf partiküller içeren nanopartikül yapısında bir süspansiyon elde edilir¹⁰. Zydis® teknolojisinden farkı, ürünün dondurma-kurutma raflarında dondurulmasıdır¹⁶.

2.2.2. Kristal Lif (Molding/Cotton Candy) Yöntemi

Kalıpla biçimlendirme yöntemi çözücü ve ısıtma metodu olmak üzere iki yöntemle hazırlanır. Suda çözünebilir etkin maddeler ile çalışılabilmektedir.

Çözücü ile kalıplama yönteminde etkin madde ve yardımcı maddelerin çözeltisi veya süspansiyonu hazırlanır. Daha sonra çözücü uçurularak 30°C'de kurutulur. Hazırlanan tabletler düşük mekanik dayanıklılık özelliğine sahip olduklarından dolayı kolaylıkla kırılırlar. Dolayısıyla tabletlerin sertliğini artırmak için formülasyona bağlayıcı ajanlar ilave edilir.

Isı ile kalıplama yönteminde ise pamuk helvaya benzeyen lifli yapılardan oluşan matriks yapının tablet haline getirilmesi ile hazırlanır. Lifli matriks yapı, sakkarit veya polisakkaritlerin hızla eritilmesi ve santrifüjlenmesi ile elde edilir. Isı ile kalıplama yöntemi Flashdose® teknolojisi ile tablet hazırlamada kullanılır^{2,10}.

2.2.2.1. Flashdose® Teknolojisi:

Sakkarit ve polialkol karışımının kristal şeklindeki lif yapısına dönüşmesi esasına dayanmaktadır. Bu yapı daha hızlı dağılmayı sağlamaktadır. Dağıtıcılar ve efervesan ajanlar kullanılmaktadır. Üretimde yüksek sıcaklık kullanılmasından dolayı sadece ısıya dayanıklı maddelerle çalışmak mümkündür. Maliyet pahalıdır ve sonuç ürünler stabilize açısından dayanıklı değildirler¹⁰. Kontrollü kristalizasyon tekniği ile üretilir. Sukroz, dekstroz, laktoz ve fruktoz gibi sakkaritlerin kullanıldığı özel matriks yapıda sistemlerdir²¹.

2.2.3. Basım Yöntemi

Bu yöntem ağızda dağılan tablet hazırlamada düşük maliyetinden dolayı en çok kullanılan yöntemdir². Basım yöntemi doğrudan basım, kuru granülasyon ve yaş granülasyon yöntemi olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Granülasyon işleminden sonra granüller süper dağıtıcılarla ve diğer yardımcı maddelerle karıştırılarak tabletler hazırlanmaktadır¹⁰.

2.2.3.1. Doğrudan basım yöntemi

Doğrudan basım yöntemi en az maliyet gerektiren yöntemdir. Formülasyonda süper dağıtıcılar ve suda çözünürlüğü yüksek şeker bazlı yardımcı maddeler en çok kullanılır. Doğrudan basım yöntemi nem veya ısıya duyarlı maddeler için ideal bir metoddur. Bununla birlikte doğrudan basım yöntemi yardımcı maddelerin oranına ve tipine çok duyarlıdır ve uygun sertlikteki tabletlerin basılmasında uygulanan basınç kuvveti çok önemlidir¹¹. Doğrudan basımla üretilen tabletler daha az kırılındır ancak daha uzun sürede dağılırlar².

Doğrudan basım yöntemi ile tablet hazırlama esnasında kullanılan yardımcı maddeler aşağıda görüldüğü gibi sınıflandırılmaktadır:

- Suda çözünmeyen yardımcı maddeler
- Suda çözünen yardımcı maddeler
- Dağıtıcılar²

Dağıtıcı amaçla kullanılan yardımcı maddeler ise; nişasta ve modifiye nişasta (karboksimetilselüloz), çapraz bağlı polivinilpirolidon, modifiye selüloz, aljinik asit ve sodyum aljinat, mikrokristalin selüloz ve metakrilik asit-divinilbenzen kopolimer tuzlarıdır².

Yapılan çalışmalarda tabletlerin dağılabilirliği, dağıtıcı olarak kullanılan maddenin özelliği ve kullanılan suda çözünmeyen yardımcı maddeler ile ilişkilidir. Dağılma, suda çözünen/çözünmeyen yardımcı maddelerin birbirleri ile oranlarına da bağlıdır. Suda çözünmeyen yardımcı madde miktarındaki azalma ile dağılma zamanı artmaktadır².

2.2.3.1.1. Orasolv® ve Durasolv® Teknolojisi:

Orasolv teknolojisi ilk kez CIMA Laboratuvarları tarafından geliştirilmiştir ve konvansiyonel karıştırıcılar kullanılarak doğrudan basım

yöntemi ile düşük sertliğe sahip tabletler hazırlanmaktadır²¹. Etkin madde ve efervesan maddeler karıştırılarak ağızda hızlı dağılan tabletler hazırlanır. Bu teknoloji ile daha çok OTC ilaçları üretilmektedir^{5,10}.

Ağız içindeki hızlı dağılma suda çözünür yardımcı maddelerin düşük basınçta basılması ile sağlanır. Dolayısıyla klasik tabletlere göre daha düşük mekanik dayanıklılığa sahiptir. Ağız içerisindeki dağılma zamanları tablet büyüklüğüne ve basım sertliğine bağlı olarak 6 ile 40 saniye arasında değişmektedir. Tabletler kırılma ve aşınmadan korumak amacıyla PackSolv® isimli özel blister ile ambalajlanırlar (Şekil 3). Bu blisterler tablet ağırlığı 1 gramdan daha fazla veya birkaç etkin madde kombinasyonunu içerecek şekilde geliştirilmiştir²¹.



Şekil 3. Packsolv²¹

Orasolv® teknolojisi ile hazırlanan formülasyonlar, dolgu maddeleri, dağıtıcı ajan, tat maskeleyici ajan, glidan, lubrikan, renklendirme ajanı ve tatlandırıcı maddeleri içermektedir^{2,5,10}.

Orasolv® sistemlerinde tat maskeleme işlemi; akışkan yatak kaplama, mikroenkapsülasyon ve püskürterek dondurma gibi kaplama teknikleri kullanılarak yapılır²¹.

Durasolv® tabletler, CIMA labotaruvarlarının ikinci ürünü olup, Orasolv® ile kıyaslandığında daha yüksek mekanik dayanıklılığa sahiptir. Bu özelliğinden dolayı klasik blister ambalajlarında veya cam şişelerde paketlenabilir. Etkin madde, lubrikan, seyreltici ve tat maskeleyici madde kuru granülasyonla karıştırılır. Daha sonra karışım tablet makinasında basılır. Tat maskeleyici ajan olarak genellikle nane esansı, vişne esansı ve portakal esansı kullanılabilir¹⁰. Ağızda dağılma süreleri 60 saniyenin altındadır². Durasolv® teknolojisi ile suda çözünen veya çözünmeyen etkin maddeler 750 mg doza kadar kullanılarak formülasyonlar hazırlanabilir⁷. Formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin partikül büyüklüğü 20-65 µm arasında olması gerekmektedir².

2.2.3.1.2. OraVescent® Teknolojisi:

Efervesan bir reaksiyon sonucu dağılmanın sağlandığı bir teknolojidir. Diğer teknolojilerle kıyaslandığında dağılma yaklaşık 10-30 dakika sürmektedir¹⁰.

2.2.3.1.3. QDis® Teknolojisi:

%15-20 oranında modifiye nişasta, sodyum karboksimetilselüloz gibi süper dağıtıcıların kullanıldığı sistemlerdir. Dağıtıcılar suda çözünmeyen glidan, lubrikan, tat ve lezzet verici maddeler gibi yardımcı maddelerle karıştırılarak ilave edilir. Uygun maddelerin katılmasından sonra bir veya daha fazla süper dağıtıcı kullanılarak doğrudan basınç yöntemiyle hazırlanır. İdeal partikül boyutu 50 µm'dir. Tabletler yaklaşık 30 saniyede dağılmaktadır¹⁰.

2.2.3.1.4. Ziplets® Teknolojisi:

Suda çözünmeyen dolgu maddelerinin % 70 - 90 oranında kullanıldığı sistemlerdir. İdeal partikül boyutu 200 µm'dir. % 2-15 oranında dağıtıcı kullanılmaktadır. Tat ve lezzet verici maddeler, pH ayarlayıcı ajanlar (fumarik asit, sitrik asit ve sodyum asetat) kullanılabilir¹⁰.

2.2.3.2. Granülasyon Yöntemleri

Granülasyon yöntemleri yaş ve kuru granülasyon olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Granüller uygun süper dağıtıcı ve diğer yardımcı maddeler ile karıştırılarak ağızda tükrük içerisinde hızlı dağılan/çözünen tabletler elde edilmektedir. Granülasyon yöntemleri ile elde edilen tabletler dondurarak kurutma yöntemi ile elde edilen tabletlere göre daha yavaş dağılma gösterirler. Formülasyonda kullanılan efervesan ajanların % 5'den daha düşük olmasıyla hızlı dağılma sağlanmaktadır².

2.2.3.2.1. Wowtab® Teknolojisi:

Son birkaç yıldır Japon piyasasında mevcut olan bir teknoloji olup Amerikan piyasasında yeni yaygınlaşmaktadır. Ağızda 15 saniyeden daha kısa sürede dağılmaktadır.

Wowtab® teknolojisi yüksek ve düşük basılabilir özelliğe sahip sakkaritlerin kombinasyonu ile hazırlanmaktadır. Düşük basılabilir özelliğe sahip sakkaritler (laktoz, mannitol, glukoz, sukroz) düşük dağılma süresi ve sertliğe sahipken, yüksek basılabilir özelliğe sahip sakkaritler (maltoz, maltilol, sorbitol) daha dayanıklı olmakla birlikte daha geç sürede dağılmaktadırlar. Sonuçta bu iki sakkarit tipinin kombinasyonu ile ağızda dağılan, uygun sertlik ve dağılma süresine sahip tabletler hazırlanmaktadır¹⁰. Wowtab® teknolojisi ile hazırlanan tabletler daha sert olmasından dolayı Zydis® ve Orasolv® teknolojilerine göre daha iyi stabilite gösterirler. Dolayısıyla blister ambalajlarda ve cam şişelerde

ambalajlanmaktadır. Tablet büyüklüğüne bağlı olarak dağılma zamanı 5 - 45 saniye arasında değişmektedir^{1,2,21}.

2.2.3.2.2. Flashtab® Teknolojisi:

Genel olarak dağıtıcı ajan olarak karboksimetilselüloz (CMC) ve şişme ajanı olarak modifiye nişasta veya mikrokristalin selüloz kullanılır. İlaç önce tadı maskeleyen kaplayıcı madde ile kaplanır. Daha sonra yardımcı maddeler kullanılarak yaş veya kuru granülasyon yöntemi ile granül elde edilir ve hazırlanan granül etkin madde ile karıştırılarak tablet halinde basılır. Üretilen tabletler yüksek mekanik dayanıklılığa sahiptir ve 1 dakikanın altında dağılmaktadır^{2,10,21}.

2.2.3.2.3. Frosta® Teknolojisi:

Bu yöntemde, düşük basınç kullanılarak yüksek poroziteye sahip sert tabletlerin hazırlanması hedeflenmiştir. Yüksek miktarda dozlamaya olanak sağlar. Hazırlanan tabletlerin dağılma süreleri tablet büyüklüğüne bağlı olarak 30 saniyenin altındadır^{2,10,21}.

2.2.3.2.4. Advatab® Teknolojisi:

Klasik tablet formülasyonlarından farklı olarak üretim esnasında lubrikan maddenin püskürtülmesi esasına dayanır. Bu yöntemle tabletin dayanıklılığı % 30-40 oranında artmaktadır. Bu teknoloji ayrıca yüksek doz ilaç yüklemesine ve kaplanmış partiküllerin tablet olarak basılmasına olanak sağlamaktadır. Bunun dışında özel ambalajlama yöntemine gerek duyulmaması da maliyeti azaltmaktadır².

2.2.4. Basım Yöntemi ve Sonrasında Uygulanan İşlemler

Ağızda hızlı dağılan/çözünen tablet hazırlamak için kullanılan bir diğer teknoloji ise klasik tabletler basıldıktan sonra uygulanan bazı işlemlerdir.

2.2.4.1. Süblimasyon: Konvansiyonel tablet içerisindeki düşük porozite, matriks yapı içine su girişini azaltmakta, bu da tabletin yavaş çözünmesine neden olmaktadır. Konvansiyonel basım yöntemi kullanılarak uçucu maddelerle tablet basıldığında ise süblimasyon yolu ile uçucu maddeler uçurularak poröz yapı oluşturulmaktadır. Uçucu madde olarak üre, amonyum karbonat, amonyum bikarbonat, heksametilen tetramin ve kafur kullanılmaktadır. Bu yöntemle hazırlanmış tabletlerde ağızda dağılma süreleri 25 saniyenin altında bulunmuştur.

2.2.4.2. Nem Uygulaması: Tabletler neme tabi tutulduklarında önceki hallerine kıyasla dayanıklılıklarında artış görülmektedir. Bu artış, nem varlığında sıvı köprünün oluşmasından ve sonra da kurutmadan kaynaklanmaktadır. Son yapılan çalışmalarda, amorf şekerler, nem ve püskürterek kurutma işleminden sonra kristal yapıya dönüşmekte ve bu değişimde tabletin sertliğini artırmaktadır. Bu yöntemle hazırlanan ağızda dağılan tabletlerin in vivo dağılma süresi 1 - 40 saniye bulunmuştur.

2.2.4.3. Topaklaştırma: Tablet formülasyonunu oluşturan maddelerin yüksek sıcaklıkta eritilmesi ve ardından düşük sıcaklıkta katı hale getirilmesiyle tablet sertliği artırılabilir. Yardımcı maddeler ve etkin madde uygun bir çözücünde çözüldükten sonra püskürterek kurutma yoluyla granüller elde edilir. Daha sonra elde edilen granüller düşük basınçta basılır. Tabletler 50°C – 100°C’de ısıtılarak bağlayıcı maddelerin erimesi sağlanır. Daha sonra sıcaklık oda sıcaklığına düşürülerek bağlayıcı maddelerin yeniden katılaşması sağlanır. Bu yöntemle hazırlanan tabletlerin dağılma süreleri 3 - 60 saniye arasında değişmektedir².

Ağızda hızlı dağılan/çözünen tablet hazırlama teknolojilerinin karşılaştırılması Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2. Ağızda Dağılan/Çözünen Tablet Teknolojilerinin Karşılaştırılması²

Teknoloji	Avantajları	Dezavantajları
Dondurarak Kurutma	Çok hızlı dağılma (2-10 s)	Yüksek maliyet Çok düşük dayanıklılık Nem hassasiyeti Düşük dozlu suda çözünür maddeler
Kristal Lif Yöntemi	Hızlı dağılma (5-15 s) Yüksek dozlama	Yüksek maliyet Düşük dayanıklılık Düşük stabilite
Tablet (standart)	Düşük maliyet Standart alet/yardımcı madde kullanımı Yüksek dozlama Yüksek fiziksel dayanıklılık	Tablet sertliği ve büyüklüğünün dağılma üzerine önemli etkisi vardır
Tablet (efervesan)	Standart alet Yüksek dozlama Yüksek fiziksel dayanıklılık Ağızda hoş tat	Nem geçirmeyen özel ambalajlama Üretimin kontrollü düşük nem ortamında olması
Tablet (Nem uygulaması)	İyi fiziksel dayanıklılık Ağızda hoş tat	Nem uygulaması ve kurutma için daha çok alet kullanımı Neme hassas maddeler için uygun değil Yüksek maliyet
Tablet (süblimasyon)	İyi fiziksel dayanıklılık	Zararlı atık maddeler Uçucu ve ısıya hassas maddeler için uygun değil Isıtma işlemi için daha fazla alet

2.3. Ağızda Dağılan/Çözünen Tabletlerde Tat Maskeleye İşlemleri

Dil, damak, yanaklar ve gırtlak üzerinde yaklaşık 10.000 tane tat alma cisimciği ve her cisimcik üzerinde 60-100 tane reseptör hücreleri vardır. Bu reseptör hücreler tükrükte çözünen moleküllerle etkileşerek pozitif veya negatif tat duygusu oluştururlar. Pek çok ilaç hoş olmayan tada sahiptir. Bu acı tadı yok etmek için fizyolojik ve fizikokimyasal yaklaşımlar çalışmalarda kullanılmaktadır^{2,22}.

Ağızda dağılan/çözünen tabletlerde kullanılan tat maskeleye işlemleri çözünme hızı metodu geliştirmekte önemli rol oynamaktadır.

Özellikle kaplamanın tablet kalınlığını etkilediği düşünöldüğünde, tadı maskelenmiş etkin maddelerin çözünme hızı profillerinde değışiklik olabileceğı belirtilmektedir²³.

Etkin maddelerin tatlarının maskelenmesi amacı ile yapılan kaplama ile partiköl büyüklüklerinde artış meydana gelebilir. Tablet büyüklüğünü ve ağızdaki hissi etkileyecek partiköl büyüklüğündeki artış ilacın dozuna ve tadını maskelemek için gerekli kaplama materyalinin miktarına bağılıdır¹³.

Tat maskeleme işlemleri, formölasyona tatlı seyreltici maddeler ve aromalar eklenerek, pH değeri ayarlanarak veya acı tada sahip etkin maddenin mikropartiköl veya granöl şeklinde kaplanması ile gerçekleştirilir².

2.3.1. Tatlandırıcı Madde ve Koku ve Lezzet Verici Aromaların İlave Edilmesi

Şeker bazlı yardımcı maddeler negatif çözünme ısısına sahiptirler ve tükruk içerisinde hızla çözünerek ağızda hoş bir tat bırakırlar. Pazarda bulunan mevcut ürünlerin birçoğı bu tip yardımcı maddeleri kullanmaktadır. Wowtab® teknolojisi şeker özelliğinden dolayı mannitol, Zydis® farklı tat ve lezzet katıcı maddeler, Durasolv® ise hiyosiyamin sülfat içermektedir².

2.3.2. pH Değerlerinin Ayarlanması

Birçok madde ağız pH'sından farklı pH'larda (örn. pH 5.9) düşük çözünürlüğe sahiptir. Sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, sodyum hidroksit veya kalsiyum karbonat gibi çözünürlüğü artıran maddelerin ilave edilmesiyle pH değeri artışı gözlenebilir. Böylece tatlandırıcı ajan kullanılmadan da etkin maddenin tadı maskelenmiş olur².

2.3.3. Kötü Tada Sahip Maddelerin Kaplanması veya Enkapsülasyon

Bazı durumlarda tat ve lezzet verici maddelerin kullanılması yeterli olmayabilir. Tat maskeleyme için kaplama veya enkapsülasyon yöntemi kullanıldığında tatsız/kötü tada sahip maddenin tamamen kaplanması ile tat duyularının kötü tadı hissetmesi önlenmiş olur^{2,22}. Burda önemli olan bu işlemin tabletin dağılma özelliğini etkilememesidir¹. Microcaps® adı verilen mikroenkapsülasyon tekniği tat maskeleyme işleminin yanında geciktirilmiş veya kontrollü salım formülasyonlarında da tercih edilmektedir. Yöntemde kristal veya granül gibi küçük partiküller ve pelletler metakrilik asit veya metakrilik asit kopolimer (Eudragit RL 30D, RS30D, L-30D-55) dispersiyonları ile kaplanmaktadır².

2.4. Ağızda Dağılan/Çözünen Tabletlerde Dağılma Zamanı Tayini

Ağızda dağılan/çözünen tabletler üretim, ambalajlama ve taşıma esnasında herhangi bir zarar görmemesi için yeterli sertlikte olmalıdırlar. Fakat bununla birlikte hastanın ağzına aldığı anda kolayca dağılıp çözünebilmesi de gereklidir. Konvansiyonel dağılma testleri ağızda hızlı dağılan/çözünen tabletlerin dağılma zamanını tayin etmede hassas sonuç vermeyebilir. İn vitro yapılan bu testler in vivo sonuçları da yansıtmayabilir.

Ağızda hızlı dağılan/çözünen tablet formülasyonları hazırlanırken farklı yardımcı maddelerin dağılma zamanı üzerine etkisinin incelenmesi önemlidir. Ağızda hızlı dağılan/çözünen tabletlerin dağılma zamanını tayin etmek ve tablet formülasyonlarının dağılma zamanları arasındaki farkı gözlemleyebilmek için aşağıdaki modifiye dağılma test yöntemleri önerilmektedir².

2.4.1. İn Vivo Dağılma Zamanı Tayini

Ağızda hızlı dağılan/çözünen tabletlerde in vivo dağılma testi rastgele seçilen sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılır. Tabletler dilin üzerine yerleştirildikten sonra saat yardımıyla tabletin tam olarak dağıldığı zaman

gözlenir. Gönüllülerin tableti ağızlarının içerisinde dilleriyle hareket ettirmesine izin verilmektedir. Son granül parçasında dağıldıktan sonra saat durdurularak zaman belirlenir. Test sonunda gönüllülerin ağızlarının çalkalanması önerilmektedir².

2.4.2. In Vitro Dağılma Zamanı Tayin Yöntemleri

2.4.2.1. Modifiye Dağılma Testi Aleti

Amerikan farmakopesinde belirtilen dağılma testi aleti modifiye edilmiştir. Modifiye dağılma testi aleti, USP Aparatus II çözünme hızı testinde kullanılan alet ile aynıdır. Bu yöntemde karıştırıcı olarak palet ve 37°C'de 1000 ml distile su kullanılmaktadır. Tablet bir daldırıcının (sinker) içine konularak cam kabın ortasına asılı olacak şekilde yerleştirilir. Tablet dağıldığı ve daldırıcının eleğinden geçtiği süre dağılma zamanı olarak tespit edilir².

2.4.2.2. Texture Analiz Yöntemi

Dağılmanın başlangıç ve bitiş zamanını belirlemek için Texture aleti (Stable Micro Systems, UK) kullanılır. Bir milin (probe) altına yapıştırılan tablet 0,4 ml su içeren beher veya petri kutusuna daldırılır. Sabit bir basınç uygulayarak tablet beherin tabanına doğru sıkıştırılır ve penetrasyon aralığı ölçülür. Tablet dağıldığı zaman sıkışma aralığı artmaktadır. Alet tarafından oluşturulan zaman – aralık grafiğinden dağılmanın başlangıç ve bitiş zamanı belirlenir².

2.4.2.3. Kamera Yöntemi

Bilgisayara bağlı bir kamera yardımıyla ölçülür. Kameranın çektiği resimler bilgisayarda depolanır. Dağılma aleti, çelikten yapılmış dağılma kabı ve bunun hemen dışında termostatlı su içeren dış kap olmak üzere iki parçadan oluşmaktadır. Dağılma süresi boyunca arka arkaya çekilen fotoğraflar bilgisayarda değerlendirilerek sistem tarafından farklı zamanlardaki yüzey alanı hesaplanır. Zamanın fonksiyonu olarak tabletin

yüzey alanındaki aşınmaya bağlı olarak grafikler çizilir. Bu grafikler kullanılarak dağılma zamanı hesaplanır².

2.4.2.4. Dönen Mil Yöntemi

Ağızda dilin oluşturduğu mekanik stres göz önüne alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir.

Ağızda dağılan/çözünen tablet paslanmaz çelikten yapılmış tel üzerine bağlanır ve dağılma ortamına yavaşça daldırılır. Tablet üzerinde mekanik stres oluşturmak üzere çelik tel hareket ettirilir. Dağılma zamanını tayin etmede dönme hızı ve mekanik stres önemlidir. Bu yöntemin gelecekte ağızda hızlı dağılan/çözünen tabletler için dağılma testi olarak kullanılabileceği belirtilmektedir².

2.4.2.5. Elek Yöntemi

Bu yöntemde 10 mesh'lik bir elek ve cam silindir bulunmaktadır. Elek altta 2 ml dağılma ortamı kalacak şekilde silindir kap içerisine yerleştirilir. Üzerine 1 ml dağılma ortamı ilave edilir. Silindir kap 37°C'de 150 rpm'de dönmeye başlar. Tablet eleğin üzerine yerleştirilerek tüm partiküllerin elekten geçtiği zaman saat yardımıyla saptanır².

Oral olarak dağılan/çözünen tabletler için genel olarak düşünülen dağılma süresi bir dakikadan daha kısadır²³. Üretim yöntemine bağlı olarak da dağılma zamanı değişebilmektedir. Basınçla hazırlanan tabletlerin dağılma süreleri liyofilizasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlere göre daha fazla bulunmuştur^{10,13}.

İn vivo dağılma zamanı ise hastanın tableti diliyle ağız içinde hareket ettirmesine bağlı olarak değişmektedir. Hastanın tableti ağzının içinde diliyle hareket ettirmesi dağılma zamanında düşüşe neden olmaktadır¹³.

Que ve ark.²⁴ tarafından ağızda dağılan/çözünen tabletlerin dağılma zamanını tayin etmek için modifiye dağılma testinin uygulandığı ve başarılı sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir. Bu yöntemde USP Aparatus I yöntemi modifiye edilerek tabletlerin dağılma zamanı incelenmiştir. Yöntemde USP Aparatus I'de kullanılan çözünme hızı kabına 5 cm yükseklikte 2 cm çapında bakır bir elek yerleştirilmiştir. Yaş granülasyon ve doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletler bu elek içine yerleştirilerek palet 50 rpm hızda döndürülerek deney yapılmıştır. Ağızda dağılan/çözünen tabletlerin dağılma zamanını tayin etmek için kullanılan modifiye palet yönteminin in vivo bulgularla benzer sonuçlar verdiği belirtilmektedir.

Ağızda dağılan/çözünen tabletlerin çözünme hızı araştırmalarında USP Apparatus II palet yönteminin (50 rpm) en uygun metod olduğu belirtilmektedir. Ağızda dağılan/çözünen tabletlerin hızlı dağılma özelliklerinden dolayı düşük palet hızında çözünme hızı deneylerinin yapılmasının daha uygun olacağı belirtilmektedir. Ancak 1 gramdan büyük tabletler yüksek küme dansitesine sahip partikülleri içeriyorsa 50-75 rpm arasında palet hızı kullanılarak çözünme hızı testleri yapılabilir²³.

Ağızda dağılan tablet formülasyonu geliştirmek amacı ile yapılan ilk çalışmada agar tozları kullanılarak tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Tablet basım kuvveti, sertlik, tablet kalınlığı, por çapı ve partikül büyüklüğü gibi özelliklerin dağılma zamanı üzerine etkisinin incelendiği çalışmada tabletlerin basım kuvvetindeki artış ile por çapları ve tablet kalınlıklarının azaldığı ve dolayısıyla da dağılma zamanlarının arttığı gözlenmiştir. Ancak partikül büyüklüğü arttığı zaman ise dağılma zamanının düştüğü belirtilmektedir²⁵.

Toz özelliklerinin tabletlerin dağılması üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada tozların küme dansitesi 0.5 g/ml'den büyük olduğu zaman tabletlerin dağılma süresinin 60 saniyenin altına düştüğü gözlenmiştir²⁶.

Suda çözünürlüğü çok az olan perpenazin etkin maddesinin PVP veya PEG ile farklı konsantrasyonlarda katı dispersiyonları hazırlandığında ağızda hızla çözündüğü belirtilmiştir²⁷.

Yapılan bir diğer çalışmada suda çözünürlüğü düşük gliburid maddesinin hidroksipropil- β -siklodekstrin ve PVP ile hazırlanan komplekslerinin hızla çözündüğü ve dağılma zamanının 40 – 60 saniye arasında değiştiği gözlenmiştir²⁸.

Sammour ve ark.²⁹ solvan buharlaştırma metodu kullanarak rofekoksibin polivinilpirolidon K30 (PVP K30) ile katı dispersiyonunu hazırlamışlar ve rofekoksibin çözünürlüğünü ve çözünme hızını artırmayı amaçlamışlardır. Rofekoksib ve PVP K30'un beş farklı ağırlık oranları (1:1, 1:2, 1:5, 1:7, 1:9) kullanılarak formülasyonlar hazırlanmıştır. Rofekoksib – PVP K30 1:9 oranında hazırlandığında katı dispersiyon formülasyonunun hızlı dağılma ve çözünme hızı gösterdiği gözlenmiştir.

Zhao ve Augsburg¹⁸ tarafından ağızda dağılan/çözünen aspirin tabletleri hazırlanmış ve formülasyonda kullanılan üç farklı dağıtıcının çözünme/dağılma üzerine etkisi incelenmiştir. Süper dağıtıcı olarak Ac-Di-Sol[®], Primojel[®], Polyplasdone XL10[®] kullanılmıştır. Her üç dağıtıcı da aynı konsantrasyonda kullanıldığı zaman Ac-Di-Sol[®] ve Polyplasdone XL10[®] ile hazırlanan tabletlerin, Primojel[®] ile hazırlanan tabletlere göre daha hızlı dağıldığı gözlenirken çözünme hızı çalışmalarında ise Ac-Di-Sol[®] kullanılarak hazırlanan tabletlerin, Primojel[®] ve Polyplasdone XL10[®] kullanılarak hazırlanan tabletlere göre etkin maddeyi daha hızlı saldığı gözlenmiştir.

Yapılan bir diğer çalışmada ise yeterli sertlikte, uygun tada sahip ve düşük maliyetli ağızda dağılan tabletler doğrudan basım ve yaş granülasyon yöntemleri kullanarak hazırlanmış ve sonuçlar

karşılaştırılmıştır. Doğrudan basım yöntemi ile tablet formülasyonu geliştirilirken düşük maliyet amaçlanmış ve bunun için basılabilme ve dağılabilme açısından uygun yardımcı maddelerin seçilmesi hedeflenerek mikrokristalin selüloz (MCC) ve hidroksipropilselüloz (L-HPC) kullanılmıştır. Bu amaçla farklı oranlarda MCC / L-HPC kombinasyonları hazırlanmıştır. MCC oranının daha yüksek olduğu tabletlerin daha düşük poroziteye, dolayısıyla daha yüksek sertliğe sahip oldukları bulunmuştur. L-HPC oranının artmasıyla tabletlerin su alım özelliğinin arttığı ve dolayısıyla yutma açısından kolaylık sağlandığı görülmüştür. Doğrudan basım yönteminde, basım kuvveti arttığı zaman sertlik ve ıslanma zamanının arttığı buna bağlı olarak dağılma zamanında artış olduğu gözlenmiştir. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ise basım kuvveti arttığı zaman porozite ve partiküller arası mesafede azalma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca yaş granülasyon yönteminde etkin maddenin partikül büyüklüğü, şekli ve nem içeriğinin de önemli olduğu, nem içeriğindeki artış ile sertliğin doğru orantılı olarak artış gösterdiği bulunmuştur⁹.

Corveleyn ve Remon³⁰ hidroklorotiyazid içeren ağızda dağılan tablet formülasyonunu liyofilizasyon tekniği kullanarak hazırlamışlardır. Maltodekstrin, jelatin, ksantan zamkı ve hidroksietilselüloz yardımcı maddeler olarak seçilmiş, sonuç üründe sertlik, porozite, dağılma zamanı ve nem içeriği tayinleri yapılmıştır. Maltodekstrinlerin 3 farklı tipi (DE38, DE24 ve DE12) değişik konsantrasyonlarda kullanılarak formülasyonlar hazırlanmıştır. Maltodekstrinlerin dolgu maddesi olarak kullanıldığı çalışmada, oluşan amorf poröz yapıların düşük dağılma zamanı gösterdiği ve tabletin kırılma ve dayanıksız olduğu belirtilmiştir. Ancak maltodekstrin konsantrasyonu arttıkça sertliğin arttığı, buna bağlı olarak dağılma zamanının arttığı gözlenmiştir. Ayrıca ksantan zamkı konsantrasyonunun ve tablet büyüklüğünün de tablet sertliğine etkisi olduğu belirtilmektedir.

Fukami ve ark.³¹ glisin içeren tabletlerin dağılma özelliklerinde kullanılan yardımcı maddelerin etkisini ve hızlı dağılan tabletlerin çözünme

mekanizmasını araştırmışlardır. Granüller, hidroksi propilselülozun (HPC) % 4'lük sulu çözeltisi kullanılarak akışkan yatak yöntemi ile hazırlanmıştır. Oral boşluktaki tabletin dağılma zamanı üzerinde dağıtıcıların (Ac-Di-Sol®, L-HPC, poliplasdone XL10®, sodyum karboksi metil selüloz (ECG-505) ve karboksimetil selüloz (NS300) etkisi araştırıldığında hazırlanan formülasyonlar içerisinde karboksimetil selüloz ile hazırlanan tabletin en iyi sertliğe ve en düşük dağılma zamanına sahip olduğu gözlenmiştir. Dağılma zamanının tablet sertliğinden etkilenmediği ve bütün formülasyonlardaki tabletlerin hem poroziteleri hemde ortalama por büyüklüğünün tablet sertliğinin artması ile düştüğü gözlenmiştir.

Ciper ve Bodmeier³² yaptıkları çalışmada ağızda hızlı dağılan jelatin kapsüller geliştirmişlerdir. Klasik kapsüllerle kıyaslandığında daha düşük dayanıklılığa sahip jelatinden üretilmektedirler. Fastcaps® adı verilen kapsüllerin en önemli avantajı yüksek doz ilaç yüklemesine olanak sağlamasıdır. Bu kapsüllere sıvı ve katı ilaç şekillerinin doldurulması, ayrıca tadı maskelemek için kaplanmış veya uzatılmış salıma sahip ilaç partiküllerinin/pelletlerin konulması, basit üretim, mekanik stabilite ve özel ambalajlama işlemine ihtiyaç olmaması da ağızda dağılan/çözünen tabletlere göre üstünlükleri olarak belirtilmektedir. Ayrıca klasik sert jelatin kapsüllerle kıyaslandığında Fastcaps® kapsülün in vitro dağılma zamanının daha düşük (30-45 saniye) olduğu bulunmuştur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hızlı dağılan/çözünen tabletlerin hazırlanmasında sakkaritlerin kullanımının önemi artmaktadır. Mizumoto ve ark.¹⁵ düşük ve yüksek basılabilirlikteki sakkaritlerin kombinasyonunu kullanarak hızlı dağılan tabletlerin hazırlanabileceği ve düşük basılabilirlikteki sakkaritlerin basılabilirlik özelliğini artırmak için kaplama yapılarak partikül modifikasyonu yapılması gerektiğini belirtmektedirler.

Schiermeier ve Schmidt³³ ibuprofen içeren ağızda dağılan tablet hazırlamak için doğrudan basım yöntemini kullanarak iki farklı tablet

formülasyonu hazırlamışlardır. İlk formülasyonda tablet su içerisinde dağıtılarak oluşan süspansiyon hastaya içirilmiştir. Diğer formülasyonda ise tükürük içerisinde dağılan ve su gerekmeksizin yutulan tabletler tasarlanmıştır. Acı ve kötü bir tada sahip olmasından dolayı ibuprofen her iki formülasyonda da Eudragit FS30 D ile kaplanmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda, doğrudan basım yöntemi ile dağılabilir tabletler hazırlanabileceği, her iki tip tabletin yaşlı ve çocuklarda kullanımının konvansiyonel tabletlere göre daha avantajlı olduğu bildirilmektedir.

Yaş granülasyon yöntemiyle ağızda dağılan tabletlerin dağılma özelliklerinin incelendiği başka bir çalışmada USP dağılma testi aleti ve texture analiz cihazı kullanılmıştır. USP dağılma testi aleti ile elde edilen sonuçların in vivo ağızda dağılma zamanına göre daha düşük veya yüksek sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Ancak texture analiz cihazı kullanılarak yapılan dağılma testi sonuçlarının daha hassas olduğu ve in vivo sonuçları daha iyi taklit ettiği belirtilmektedir³⁴.

Ahmed ve Aboul-Einien³⁵ griseofulvin içeren liyofilizasyon yöntemiyle hazırlanmış ağızda dağılan tabletlerin çözünme ve absorpsiyon özelliklerini araştırmışlardır. Hazırlanan emülsiyonlar blister ambalajlara dökülerek dondurulur. Donmuş tabletler liyofilizasyon işleminden sonra in vitro ve in vivo deneylerde kullanılmaktadır. Su fazı olarak % 2 jelatin içeren çözelti, yağ fazı olarak ise Miglyol® veya susam yağı kullanılmıştır. Emülsiyon ajanı olarak Tween 80 / Span 80 karışımının kullanıldığı formülasyonların dağılma zamanı HPMC içeren formülasyonlara göre daha düşük bulunmuştur. Yağ fazı olarak Miglyol® kullanılan formülasyonların susam yağı kullanılan formülasyonlara göre daha kısa sürede dağıldığı gözlenmiştir. Elde edilen optimum formülasyonun in vivo deneyleri sonucunda, ağızda hızlı dağılan liyofilize emülsiyon tabletinin konvansiyonel tablete göre biyoyararlanımının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Ishikawa ve ark.¹² doğrudan basım yöntemiyle Avicel ve L-HPC kullanarak ağızda dağılan tabletler hazırlamışlardır. Avicel® pH-102 ve L-HPC (8:2) kullanarak düşük basınçta basılan tabletlerin hastaların ağızında pürüzlü bir yapı bıraktığı ancak yaklaşık 30 saniye gibi bir sürede dağıldığı gözlenmiştir. Tabletlerde görülen bu problemin Avicel'in partikül büyüklüğü ile ilişkili olduğu, partikül boyutu Avicel® pH 102'den yaklaşık beş kat daha düşük olan Avicel® pH-M-06 kullanıldığında tabletlerin 15 saniye içerisinde dağıldığı ve ağızda hoş bir tat bıraktığı bulunmuştur.

Hidroksipropilselüloz günümüzde bir çok oral formülasyonda dağıtıcı olarak kullanılmaktadır. Partikül büyüklüğü dağılma özelliği açısından önemli rol oynamaktadır. Alvarez-Lorenzo ve ark.³⁶ tarafından yapılmış olan bir çalışmada L-HPC'un 5 farklı tipi (LH-11, LH-20, LH-21, LH-22 ve LH-31) fiziksel ve kimyasal olarak doğrudan basım tabletlerinde karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda nem içerikleri, yoğunluk, kristal içeriği, basılabilirlik ve por büyüklüğü açısından 5 farklı tipin birbirine çok yakın olduğu, basılabilirlik açısından en uygun tipinin LH-31 olduğu ve LH-22 tipinin ise en az basılabilirliğe sahip olduğu, fakat bunun yanında en düşük dağılma süresi gösterdiği bildirilmiştir.

Son yıllarda, BASF firması tarafından ağızda dağılan/çözünen tablet formülasyonları hazırlamak için Ludiflash® adında bir yardımcı madde üretilmiştir. Ludiflash® doğrudan basım veya yaş granülasyon ile tablet hazırlanabilmesine olanak sağlamaktadır. D-mannitol, krospovidon, polivinil asetat ve az miktar povidon içeren bir karışımdır. Sadece etkin madde, kaydırıcı ve gerekliyse tat ve lezzet verici maddeler kullanılarak tabletler kolaylıkla hazırlanabilmektedir. Hazırlanan tabletlerin klasik tabletler gibi ambalajlanabilmesi ve yüksek neme karşı dayanıklı olması en önemli avantajıdır³⁷.

Ağızda dağılan tabletlerde etkin maddenin yavaş salınımının amaçlandığı Fini ve ark.³⁸ tarafından yapılmış olan başka bir çalışmada ise

ibuprofen etkin maddesi kullanılarak formülasyonlar hazırlanmıştır. Ibuprofenin acı tadının maskelenmesi amacıyla etkin maddenin fosfatidilkolin ile yaş granülasyonu hazırlanmış ve elde edilen granüller kontrollü salım amacı ile farklı kaplayıcı maddeler ile kaplanmıştır. Kaplı granüller, farklı süper dağıtıcılar ve tablet basım ajanları ile karıştırılarak tabletler hazırlanmıştır. Yapılan analizler sonucunda Kollidon CL'nin en iyi süper dağıtıcı özelliği gösterdiği, bununla birlikte sert, fakat ağızda kolaylıkla dağılabilen ve uzatılmış salım gösteren tabletler elde edilebileceği bildirilmiştir.

Ciper ve Bodmeier³⁹ sert jelatin kapsüllerin ağızda dağılabilen formlarını tasarlamak için düşük sıcaklıkta vakumla kurutma işlemi veya iğneyle kapsül üzerine 25 – 50 µm çapında delikler açma işlemi uygulamışlardır. Her iki yöntemle de elde edilen kapsüllerin konvansiyonel sert jelatin kapsüllere göre ağızda hızlı dağıldığı gözlenmiştir. Bu kapsüllerin en önemli dezavantajı olarak ise ayrı bir ambalajlama sistemi gerektirdiği belirtilmektedir.

Ağızda dağılan tabletlerde karşılaşılan en önemli sorunlardan biri olan kötü tadın giderilebilmesi için Xu ve ark.⁴⁰ püskürterek kurutma yöntemini kullanarak mikroküreler hazırlamışlardır. In vitro ve in vivo yapılan deneyler sonucunda püskürterek kurutma yöntemi ile hazırlanan ve famotidin içeren mikrokürelerde kötü tadının maskelendiği ve bu mikrokürelerin ağızda dağılan tabletler olarak kolaylıkla hazırlanabileceği belirtilmektedir.

Late ve ark.⁴¹ tarafından yapılmış olan bir başka çalışmada ise deney tasarımı yapılarak dağıtıcı ve kaydırıcı-kayganlaştırıcı maddelerin ağızda dağılan tablet formülasyonlarına etkileri incelenmiştir. Dağıtıcı olarak kullanılan kalsiyum silikat'ın konsantrasyonunun tabletin dağılması ve sertliği üzerine bir etkisinin olmadığı, kaydırıcı-kayganlaştırıcı olarak kullanılan magnezyum stearat'ın ise %1.5 oranında kullanılmasıyla yeterli

sertliğe sahip ve kısa sürede dağılan formülasyonlar elde edildiği ve nem içeriğinin artmasıyla dağılma zamanının arttığı gözlenmiştir.

Fu ve ark.⁴² plastik granüller kullanarak ağızda dağılan tablet formülasyonu tasarlamayı amaçlamışlardır. Plastik materyal ve suyun penetrasyonunu artıran maddenin yaş granülasyonu ile plastik granüller hazırlanmaktadır. Plastik madde olarak püskürterek kurutulmuş mannitol (MannogemTM EZ) ve su penetrasyonunu artırıcı madde olarak ise maltodekstrin (Maltrin[®] QD580) kullanılmıştır. Plastik granüllerin düşük basınçta basımı ile ağızda dağılan tabletler hazırlanmıştır. Plastik granül kullanarak hazırlanan tabletlerin çok poröz yapıda olduğu ve suyu hızlı absorbe ettiği gözlenmiştir.

Battu ve ark.⁴³ doğrudan basım yöntemiyle ağızda hızlı dağılan fenoverin tabletleri hazırlamışlardır. Bu amaçla krospovidon, kroskarmeloz sodyum ve sodyum nişasta glikolat gibi üç farklı süper dağıtıcının değişik konsantrasyonlarda formülasyon üzerine etkisi incelenmiştir. Sodyum stearil fumarat suda çözünürlük ve doğrudan basım özelliği dolayısıyla kaydırıcı olarak kullanılmıştır. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda ideal tat ve lezzet verici madde konsantrasyonunun % 1 olduğu bildirilmiştir. Süper dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile dağılma zamanının düştüğü gözlenmiştir. Piyasada mevcut bulunan fenoverin kapsülleriyle kıyaslandığında % 6 krospovidon içeren formülasyonun en iyi sonucu verdiği gözlenmiştir.

Gohel ve ark.⁴⁴ vakumla kurutma yöntemi kullanarak nimesulid içeren ağızda çözünen tablet formülasyonları hazırlamışlardır. Dağıtıcı olarak kroskarmeloz sodyum, krospovidon ve sodyum nişasta glikolat kullanarak karşılaştırma yapıldığında krospovidon kullanılan formülasyonların en hızlı dağılmayı gösterdiği bildirilmiştir. Süblimasyon ajanı olarak kullanılan kafur, timol ve mentol içerisinde en iyi dağılmayı da kafur içeren formülasyonlar göstermiştir. Nimesulid, kafur, krospovidon ve

laktoz yaş granülasyon tekniği ile granül haline getirilmiş, kafurun vakumla süblime edilmesiyle oluşan poröz granüller tablet olarak basılmıştır. Süblimasyon sonrası ufalanma-aşınma ve sertlikteki artışı önlemek için % 1 oranında kolloidal silikondioksit kullanılmıştır. Kafur ve krospovidon konsantrasyonundaki artış ile daha poröz tabletler elde edilebildiği, % 20 kafur kullanılan formülasyonların en düşük dağılma zamanına sahip olduğu ve vakumla kurutma yönteminin ağızda çözünen tablet üretiminde kullanılan pahalı yöntemlere alternatif olabileceği bildirilmiştir.

Mizumoto ve ark.⁴⁵ acı bir tada sahip olan famotidin etkin maddesinin püskürterek kurutma yöntemiyle ağızda hızlı dağılan tabletlerini hazırlamışlardır. Püskürterek kurutma yönteminin partiküllerin tadını maskelemek için en iyi yöntem olduğu belirtilmektedir.

Bi ve ark.⁴⁶ doğrudan basım yöntemi kullanılarak uygun tat, sertlik ve dağılma zamanına sahip düşük maliyetli ağızda dağılan tablet formülasyonları hazırlamışlardır. Süper dağıtıcı olarak % 5-10 oranında Ac-Di-Sol[®] kullanılarak formülasyonlar hazırlanmış, Ac-Di-Sol[®] konsantrasyonundaki artış ile porozite ve dağılma zamanının arttığı, tablet sertliğinin ise azaldığı gözlenmiştir. Bunun sonucunda % 5 Ac-Di-Sol[®] içeren formülasyonların tercih edilmesinin daha uygun olacağı belirtilmiştir.

Altı farklı dağıtıcı kullanarak doğrudan basım yöntemiyle hazırlanan tabletlerin dağılma özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, Vivasol[®] kullanılarak hazırlanan tabletlerin dağılma zamanının azaldığı, Kollidon CL[®] kullanılarak hazırlanan tabletlerde ise dağılma zamanının arttığı gözlenmiştir. Bunun yanında Lycatab[®], L-HPC LH-11[®] ve Kollidon CL[®] ile hazırlanan formülasyonların basım kuvveti ile doğru orantılı olacak şekilde dağılma zamanının etkilendiği gözlenmiştir. Vivasol[®] ve Explotab[®]'ın dağıtıcı konsantrasyonundan etkilendiği, L-HPC LH-31[®]'in ise hem basım gücünden hemde dağıtıcı konsantrasyonundan etkilendiği bildirilmiřtir⁴⁷.

Ağızda hızlı dağılan/çözünen tabletler klinik çalışmalarda kullanıldığında özellikle psikiyatri hastalarından çok olumlu sonuçlar alındığı gözlenmiştir^{48,49}.

Shen ve ark.⁵⁰ manik rahatsızlıklarda hastaların tablet kullanımının zor olacağını düşünerek olanzapin etkin maddesinin ağızda dağılan tabletlerini hazırlamışlardır. Klinik çalışmalarda olanzapinin başarılı sonuçlar verdiğini ve şizofreni vb. rahatsızlıklarda parenteral uygulama yerine ağızda dağılan/çözünen olanzapin tabletinin tercih edilebileceğini bildirmişlerdir.

Chue ve ark.⁵¹ tarafından yapılan araştırmaya göre şizofreni hastalarında ağızda dağılan risperidon tabletleri normal klasik tabletler ile karşılaştırılmıştır. Ağızda dağılan/çözünen tabletlerin 23-36 saniye arasında dağıldığı ve tabletlerin şizofreni hastaları tarafından kabul edilebilir olduğu gözlenmiştir.

Carpay ve ark.⁵² yaptıkları çalışmada sumatriptan etkin maddesinin ağızda hızlı dağılan tabletlerini hazırlayarak migren tedavisindeki etkisini araştırmışlardır. İki farklı dozda hasta gruplarına ağızda dağılan tabletler verilmiş ve sonuç olarak iki saatten daha az bir sürede migren ağrısının ortadan kalktığı gözlenmiştir.

Ağızda dağılan/çözünen tablet formülasyonu ve normal tablet formülasyonu aynı biyoeşdeğerliğe sahip olmalıdır. Ancak bunun için absorpsiyonun postgastrik bölgede olması gerekir. Oysa yapılan çalışmalarda pregastrik absorpsiyonun da söz konusu olabileceği bunun sonucunda farmakokinetik parametrelerin (C_{max} , t_{max} , AUC) değişebileceği gözlenmiştir. Pregastrik absorpsiyon, ilk geçiş metabolizmasını önlediği için hepatik metabolizmaya uğrayan ilaçlarda bu durumun büyük bir avantaj olabileceği belirtilmektedir^{7,10}.

Pregastrik absorpsiyon için etkin maddenin dozu 20 mg'dan az olmalı, suda ve tükürükte iyi çözünmeli, ağız boşluğu pH'sında kısmen noniyonize olmalıdır^{7,10}.

Zydis® teknolojisi ile elde edilen ağızda çözünen tablet ile klasik tablet karşılaştırıldığında Zydis® formülasyonunun eğri altında kalan alanın (AUC) klasik tablete göre 8 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir¹⁶.

Bir başka çalışmada ise, Zydis® teknolojisi ile üretilen tabletin enjektabl formülasyona çok yakın plazma – konsantrasyon grafiği gösterdiği ve tabletin enjektabl formülasyona göre daha uzun etki sağladığı belirtilmiştir^{10,20}.

Nausieda ve ark.⁵³ tarafından yapılmış olan çalışmada carbidopa – levodopa içeren klasik ve ağızda dağılan tabletler karşılaştırılmıştır. Yapılan farmakokinetik çalışmalarda her iki ilaç şekli biyoeşdeğer bulunmuş ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise birçok hastanın yutulabilme, kolay uygulama gibi özelliklerinden dolayı ağızda dağılan tablet şeklini tercih ettiği belirtilmiştir.

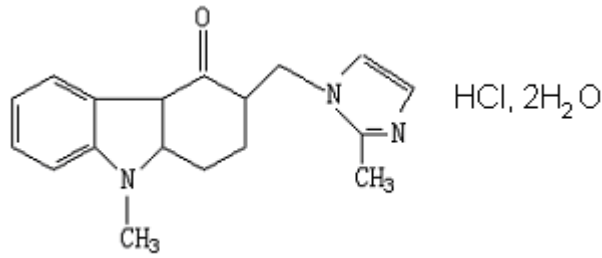
Yapılan bir diğer araştırmada ise risperidonun konvansiyonel oral tabletleri ile ağızda dağılan tabletleri biyoeşdeğerlik açısından karşılaştırılmıştır. Risperidon oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen absorbe olmaktadır. Metabolizasyonu N-dealkilasyon ve hidroksilasyon vasıtasıyla olup, risperidon ile eşit farmakolojik aktiviteye sahip metabolit elde edilmektedir. İn vivo çalışma sonucunda aktif kısım ve bunun aktif metabolitinin plazma konsantrasyon – zaman profilleri iki formülasyon için de benzer bulunmuş, tüm farmakokinetik parametreler % 80-125 sınırları arasında olup iki formülasyonun biyoeşdeğer olduğu gözlenmiştir⁵⁴.

Shimizu ve ark.⁵⁵ lansoprazol içeren enterik kaplı granüllerden ağızda hızlı dağılan tablet hazırlamışlardır. Köpeklerde yapılan in vivo

deneylerin in vitro çözünme hızı sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür^{56,57}.

2.5. Ondansetron

2.5.1. Kimyasal Yapısı



Şekil 4. Ondansetron kimyasal yapısı⁵⁸

Karbazol türevi, suda çözünebilen, beyaz, kristal bir tozdur⁵⁸. Molekül ağırlığı 365.9 g/mol'dür. Kapalı formülü C₁₈H₁₉N₃O'dur. Kimyasal ismi (±)1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4-hidroksi-karbazol-4-on'dur⁵⁹. Dihidrat türevi % 97.5-% 102 oranında su içermeyen bileşik içermektedir⁶⁰.

2.5.2. Etki Mekanizması

Ondansetron, 5HT₃ (5-Hidroksitriptamin) reseptörlerini bloke ederek serotoninin etki göstermesini önleyen bir anti-emetiktir⁶¹⁻⁶³. Bu etkiyi santral yolla, periferik yolla veya her iki yolla göstermektedir. Emetik etki ince barsaktan serotonin salınmasıyla görülmektedir. Diğer serotonin reseptörlerine ve opioid μ reseptörlerine de bağlanma özelliğine sahip olmakla birlikte dopamin reseptörleri üzerine herhangi bir bloke edici etkisi yoktur⁶⁴⁻⁶⁶. Özellikle kemoterapi ve radyoterapi gören hastalarda siklofosamid gibi sitotoksik ilaçların sebep olduğu bulantı ve kusmalarda günümüzde en çok tercih edilen etkin maddelerden birisidir^{62,65,66}. Ayrıca jinekolojik ameliyatlarda bulantıyı engellemek amacıyla da kullanılmaktadır⁵⁸.

2.5.3. Çözünürlük

Alkolde güç çözünmekte, suda ve metanolde tamamen çözünmekte metilen klorürde ise az çözünmektedir⁶⁰. Yapılan çalışmalarda sudaki çözünürlüğü 36.1 ± 1.85 mg/ml bulunmuştur^{65,66}.

2.5.4. Farmakokinetik Özellikleri

Oral ve parenteral uygulaması var olmakla birlikte^{64,65}, en çok her iki uygulamanın birlikte kullanılmasıyla yapılan tedavi tercih edilmektedir. Oral tabletlerin biyoyararlanımı % 59'dur. Ağızda çözünen formu olan Zofran Zydis® tablet 1999 yılından itibaren dünya piyasasında mevcuttur.

Herhangi bir teratojenik etkisi olmamakla birlikte anne sütüne geçme özelliği vardır. Plazma proteinlerine % 70-76 oranında bağlanır. Hidroksilasyon, glukuronid ve sülfat konjugasyonu ile metabolize olabilir.

Ondansetron sitokrom P450 ile hepatik metabolizmaya uğramaktadır⁶⁶. Yetişkin hastalar için yarı ömrü 3-4 saat^{64,66}, 15 yaş ve altındaki hastalar için ise 2.4 saat'tir⁶⁴. İn vitro çalışmalar ondansetronun sitokrom P450 enzimleri (CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4) için bir substrat olduğunu ortaya çıkarmıştır. Burada en dominant etkiyi CYP3A4 göstermektedir.

Ondansetron, gastrointestinal kanaldan kolayca absorbe olarak ilk geçiş etkisine uğramaktadır. Bazı non-konjuge metabolitleri farmakolojik aktiviteye sahip olmasına rağmen plazma-konsantrasyon profillerinde belirgin değildirler. Dolayısıyla ondansetronun biyolojik aktivitesi üzerine herhangi bir etkileri yoktur.

Etoposid ve sisplatin gibi sitotoksik ajanların ondansetronun farmakokinetik özellikleri üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Dolayısıyla bu ilaçlar kemoterapi hastalarında beraber kullanılabilir.

Ondansetronun bayanlarda erkek hastalara göre daha iyi absorbe edildiği AUC, t_{max} ve C_{max} değerlerinin bayan hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu yüksek değerler bayan hastaların daha düşük kiloya sahip olmasıyla açıklanmaktadır⁵⁹.

2.5.5. İlaç Etkileşmeleri

Ondansetron formülasyonlarında genelde tatlandırıcı olarak aspartam kullanılmaktadır. Aspartam içindeki fenilalanin miktarındaki artış sonucu fenilketonüri hastalığının ortaya çıkabileceği bildirilmektedir.

Fenitoin, karbamazepin ve rifampisin ile birlikte kullanımında ondansetronun plazma – konsantrasyon değerlerinde düşme gözlenmiştir. Hamilelerde herhangi bir advers etki gözlenmemekle beraber sadece aşırı derecede gerekli olduğunda tercih edilmelidir. Emziren annelerde kullanımı ise anne sütüne geçtiği için doktor tavsiyesi altında olmalıdır.

Ondansetron kullanımında, başağrısı, kızarıklık veya sıcaklık duygusu, ishal ve hıçkırık sık görülen yan etkilerdir. Ondansetronun kalın bağırsaktan geçiş süresini artırdığı bilinmektedir ve bazı hastalarda kabızlığa neden olmaktadır. Bazen anafilaksiyi de içeren şiddetli erken aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren rapor edilmiştir. Çok sık olmamakla birlikte göğüste ağrı, aritmi, hipotansiyon ve bradikardi bildirilmiştir⁶⁶.

İlk olarak GlaxoSmithKline firması tarafından piyasaya sürülen ondansetron'un ağızda çözünen tablet formülasyonu olan Zofran Zydis® ağızda dağılan/çözünen tablet teknolojisinin başlangıcı olmuştur. Günümüzde her yaştaki hastalar tarafından tercih edilebilir olmasına rağmen özellikle su ile ilaç yutma güçlüğü çeken yaşlı hastalar ve çocuklar tarafından daha çok tercih edilmektedir.

Davidson ve ark.⁶² tarafından yapılmış olan bir çalışmada ondansetron'un konvansiyonel ve ağızda dağılan formülasyonları

karşılaştırılmıştır. Üç gün boyunca siklofosfamid, fluorourasil, doksurobusin, karboplatin ve etoposid gibi tedavilerle kemoterapi alan, bulantı ve kusma şikayetleri olan her iki hasta grubuna sabah ve akşam olmak üzere günde 2 kez ağızda dağılan ondansetron tabletleri ve klasik tabletler verilerek karşılaştırma yapılmıştır. Çalışma sonucunda her iki formülasyonun biyoeşdeğer olduğu gözlenmiştir. Yan etkiler değerlendirildiğinde ağızda herhangi bir yan etki görülmemekle beraber, her iki formülasyonun da benzer yan etkilere sahip olduğu gözlenmiştir. İki formülasyon arasındaki en önemli farkın ağızda dağılan formun hastalar açısından daha uygun bir tada sahip olduğu ve tercih edilebilirlik açısından klasik ondansetron tabletlerine göre daha üstün oldukları belirtilmiştir.

Yemeklerden önce veya sonra kullanılmasında herhangi bir sorun olmamakla birlikte, antiasitlerle birlikte alınmaması önerilir. Karaciğer rahatsızlıkları olanlarda kullanılmamalıdır. Rifampin ile birlikte kullanıldığında plazma – zaman eğrisi altındaki alan % 65, yarılanma ömrü ise % 49 azalmaktadır. En önemli yan etkileri baş ağrısıdır ki bu dozla değişebilmektedir. Kemoterapide ilk doz uygulamadan 30 dakika önce, diğer dozlar ise uygulamadan 1-2 gün sonra alınmalıdır⁶⁴.

Ondansetronun kullanım dozu ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda siklofosfamid, metotreksat ve doxurobucin kullanan kemoterapi hastalarına 3 gün boyunca oral olarak günde iki kez ve günde üç kez ondansetron tablet formülasyonu verilmiştir. Çalışma sonunda günde iki kez ondansetron tablet kullanılması ile elde edilen farmakolojik etkinin günde üç kez kullanım ile aynı olduğu bildirilmiştir⁵⁹.

Llacer ve ark.⁵⁸ farklı pH ve sıcaklığın ondansetron polimorflarının oluşmasındaki etkilerini araştırmışlardır. Etkin maddeyi içeren numuneler farklı sıcaklıklarda farklı sürelerde ısıtıldığında sıcaklık ve süre arttığında ondansetronun polimorflarının olduğu gözlenirken asidik ve bazik pH'larda maddenin değişiklik göstermediği bulunmuştur.

Blum ve ark.⁶⁷ tarafından yapılmış olan çalışmada nörolökin-1 reseptör antagonisti olan peptid yapısında olmayan, antiemetik aktiviteye sahip, son yıllarda kemoterapi tedavisinde sıkça kullanılan aprepitantın bir kortikosteroid ile birlikte ondansetron üzerine etkisi incelenmiştir. Kanser kemoterapisinde bulantı ve kusmanın en önemli yan etkiler olduğu ve bu yan etkilerin insanın yaşam kalitesi üzerine olumsuz etki gösterdiği belirtilen çalışmada etkili tedavinin aprepitant ve kortikosteroidin ondansetron ile birlikte kullanıldığında elde edildiği belirtilmiştir.

Yaşları 18 ile 46 arasında değişen 19 sağlıklı bireye farklı günlerde sadece oral olarak aprepitant ve ondansetron - aprepitant kombinasyonu verildiğinde kemoterapi tedavisinde bulantı ve kusmayı önlemede ondansetron – aprepitant kombinasyonunun daha etkili olduğu belirtilmiştir⁶⁶.

Talley ve ark.⁶⁸ tarafından yapılan bir çalışmada ise ondansetronun mide boşalmasını etkilemezken kolon transferini yavaşlattığı bulunmuştur.

Abalı ve Çelik⁶⁹ ise ondansetron, tropisetron ve granisetronun etki, maliyet ve tercih edilebilirlik açısından kıyaslamasını yapmışlardır. 5 HT₃ reseptör antagonistlerinin tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de fazlaca tercih edilmektedir. Her üç bileşiğin de benzer farklılık ve yan etki gösterdiği, bunun yanında uygulama kolaylığı, maliyet ve hasta tercihinine göre seçim yapılabileceği bildirilmektedir.

Tuğcu-Demiröz ve ark.⁷⁰ doğal polimerler kullanarak kolona hedeflendirilmiş doğrudan basım yöntemiyle ondansetron içeren tablet formülasyonları hazırlamışlardır. Sodyum aljinat ve guar zamkı miktarındaki artışın ondansetron salımını etkilediği ve guar zamkı ile hazırlanan tablet formülasyonlarının kolona ilaç hedeflemede daha başarılı sonuçlar verdiği bulunmuştur.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Ondansetron hidroklorür dihidrat	Adeka, Türkiye
Laktoz monohidrat (Fast Flo®)	Foremost, ABD
Poloxamer 188 (Lutrol F68®)	BASF, Almanya
Poloxamer 407 (Lutrol F127®)	BASF, Almanya
Ludiflash®	BASF, Almanya
Kroskarmeloz sodyum (Ac-Di-Sol®)	FMC Biopolymer, İsviçre
Avicel® pH 102	FMC Biopolymer, İsviçre
Düşük sübstitüe hidroksipropil selüloz (L-HPC LH-22®)	Shin-Etsu, Japonya
Krospovidon	Fargem, Türkiye
Mannitol (Pearlitol 300 DC®)	Fargem, Türkiye
Magnezyum stearat	Rielsen Haen, Almanya

3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Tablet makinası	Korsh-Erweka GmbH, Almanya
Çözünme hızı test aleti	PharmaTest GmbH, Almanya
Sertlik tayin aleti	CGS, Hardness Tester HDT 1V-3, Almanya
Ufalanma – aşınma tayin aleti	Roche Friabilitör, Almanya
UV spektrofotometre	Schimidzu, UV-170, Japonya
Ultrasonik banyo	Branson 221, Almanya
Partikül büyüklüğü aleti	Sympatec GmbH System Particel Technik, Almanya
Etüv	Heraeus, Fransa
IR spektrofotometresi	Meattson 1000 STIR, Fransa
Nem tayini cihazı	Satorius MA150, Almanya

Yoğunluk tayini cihazı
Porozimetre

Ultrapycnometer 1000, Quantachrome, ABD
Poremaster 60, Quantachrome, ABD

3.2. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

3.2.1. Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini

Ondansetronun erime noktası tayini Elektrotermal 9200 aleti ile yapılmış, etkin maddenin ortalama erime noktası ve %95 olasılıklı $\pm$ güven aralıkları ile bağıl sapması hesaplanmıştır.

3.2.2. Partikül Büyüklüğü Analizi

Etkin maddenin partikül büyüklüğü tayini için Laser-X Diffraction Particle Sizer cihazı kullanılmıştır. Çalışmada cihazın ölçme bölgesine etkin maddenin çözünmediği ortam olan aseton konulmuş, daha sonra belli miktarda toz haldeki etkin madde bu ortama ilave edilmiştir. Ölçüm işlemi 3 kez tekrarlanarak değerlerin ortalaması alınmış ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

Yöntemin esası, saçılmadan gönderilen lazer ışığının, toz partiküllerinin yüzeyine çarpmasını takiben oluşan saçılma ve penetrasyon gibi optik olaylara dayanmaktadır. Dağılma (difraksiyon) ise gönderilen ışık demetinin saçılma ve penetrasyonu sonrasında kalan ışık fraksiyonunda gözlemlenir.

Sistem sırasıyla; lazer kaynağı, ışın artırıcı ölçüm noktası, lens odaklayıcılar ve çok noktalı fotodedektörden oluşmaktadır. Ölçme zonu ve lenslerin odaklanma aralığı fotodedektördeki spektrumu belirler. Fotodedektör lensin odak uzaklığına göre ayarlanmıştır. Numunenin partikül büyüklüğü ve dağılımına bağlı olarak dairesel ve simetrik görüntüler oluşur. Merkezden uzaklaştıkça enerji yoğunluğu azalır. Çok elementli fotodedektör, 31 adet yarım çember şeklindeki zonu ölçebilme kabiliyetine sahiptir. Işık yoğunluğu

ile orantılı olarak elektrik akımına çevrilir ve sayısal olarak ifade edilir. Daha sonra bu sayısal veriler kaydedilerek bilgisayarda değerlendirilir.

3.2.3. IR Spektrumu

Etkin maddeden 1 mg tartılarak 200 mg potasyum bromür ile tekdüze olacak şekilde karıştırıldı. Toz karışım, 1000 kg/cm³'lük basınç altında sıkıştırılarak ince tablet halinde basılarak elde edilen karışım diskinin FT-IR (Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi) ile spektrumu alınmıştır.

3.2.4. UV Spektrumu

Ondansetronun distile suda 4 µg/ml derişimdeki çözeltisi hazırlandı. 200 – 400 nm arasındaki dalga boylarında 1 cm'lik kuvartz küvet kullanılarak köre karşı spektrumları alınmış ve λ_{maks} değerleri hesaplanmıştır.

3.2.5. Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Distile Sudaki Miktar Tayini ve Standart Doğrunun Hazırlanması

Ondansetronun distile suda hazırlanan 0.1 mg/ml derişimdeki stok çözeltisinden hareketle, 4 – 20 µg/mL konsantrasyonları arasında seyreltme yapılarak çözeltiler hazırlanmıştır. Önceden belirlenen maksimum dalga boyunda bu derişimlere karşılık gelen absorbans değerleri okunmuştur. Her çalışma üç paralel olacak şekilde tekrarlanmış ve ortalama değerleri hesaplanmıştır. Ondansetron derişimine karşılık gelen absorbans değerleri grafiğe geçirilmiş ve gerekli hesaplamalar yapılarak standart doğru denklemi hesaplanmıştır.

3.2.6. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

Validasyon, etkin maddenin miktar tayini için kullanılan yöntemin, doğru ve kesin bir şekilde güvenilirliğini göstermek amacıyla yapılması gereken

bütün işlemleri kapsar. Spektrofotometrik yöntem validasyonu distile su ortamı içinde yapılmıştır.

3.2.6.1. Doğruluk (accuracy) ve Geri Elde (recovery)

Miktar tayini yönteminin doğruluğunu gösterir. Geri elde ile hesaplanır. Yöntemin doğruluğu bu geri kazanım yüzdesine bağlıdır.

Ondansetron formülasyonlarında etkin maddeyi % 80 – 100 - 120 oranında içeren 3 farklı konsantrasyonda tabletler hazırlanmıştır. 160 mg tablet formülasyonu % 100 kabul edilerek hazırlanan tabletler havanda ezildikten sonra 100 ml distile suda çözülmüştür. Whatman filtrelerden süzülen çözeltilerden gerekli seyreltmeler yapılarak 310 nm’de absorbanları ölçülmüştür. Bu absorbanlara karşılık gelen konsantrasyonlar kalibrasyon denklemi kullanılarak bulunmuş, buradan yüzde geri elde edilen miktarlar hesaplanmış, standart sapma, varyasyon katsayısı ve güven aralığı hesaplamaları yapılmıştır.

3.2.6.2. Kesinlik (precision)

Miktar tayininde kullanılan spektrofotometrik yöntemin birbirini izleyen ölçümler arasındaki yakınlık derecesi olup analitik yöntemin tekrar edilebilirlik (reproducibility) ve yeniden yapılabilirlik (repeatability) derecesinin de bir ölçütüdür. Standart sapma ve bağıl sapma (varyasyon katsayısı) ile ifade edilir.

3.2.6.2.1. Tekrarlanabilirlik (repeatability)

Tekrarlanabilirlik kesinliğin bir alt başlığıdır ve deney içi kesinlik ile deneyler arası kesinlik olmak üzere iki bölümde incelenir.

3.2.6.2.1.1. Deney İçi Kesinlik

Belirli konsantrasyondaki stok ondansetron çözeltisinden uygun seyreltmeler yapılarak 3 farklı konsantrasyonda yeni çözeltiler hazırlanmış, bu çözeltilerden ardı ardına 6 ölçüm yapılarak absorbanlara karşılık gelen konsantrasyonların ortalaması, standart sapması ve bağıl sapması hesaplanmıştır. Varyasyon katsayısının % 2'den küçük olması yöntemin tekrar edilebilirliğini göstermektedir.

3.2.6.2.1.2. Deneyler Arası Kesinlik

Etkin maddenin stok çözeltisinden hareketle üç farklı derişimde ve her derişimden de 6'şar adet çözelti hazırlanmıştır. Birbirini takip eden 3 gün içinde 3'er kez ölçüm yapılarak bulunan absorbanlara karşılık gelen konsantrasyonların ortalaması, standart sapması ve bağıl sapması hesaplanmıştır.

3.2.6.3. Özgünlük, Seçicilik (specificity, selectivity)

Kullanılan spektrofotometrik miktar tayini yönteminin sadece istenen kimyasal yapıyı saptayabildiğini değerlendirmek amacıyla etkin madde dışındaki tüm bileşenlerin distile su ortamında 200 – 400 nm arasındaki dalga boyunda spektrumu alınmıştır.

3.2.6.4. Doğrusallık (linearity)

Yöntemin doğrusallığı, deney bulgularının örnek içindeki madde konsantrasyonu ile belli bir aralıkta orantılı olmasıdır. Bunun için konsantrasyona karşılık gelen absorban değerlerinin doğrusal regresyon yöntemi ile regresyon doğrusu hesaplanmıştır. Ondansetron distile suda çözülerek, 0.1 mg/ml konsantrasyonda ana stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bu stok çözeltiden hareketle gerekli seyreltmeler yapılarak 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16

ve 20 µg/ml konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır. Her konsantrasyon ve bu konsantrasyona karşılık gelen absorbands değerleri en küçük kareler yöntemi ile değerlendirilip, standart doğru denklemi bulunmuştur.

3.2.6.5. Stabilité

Etkin maddenin belli konsantrasyondaki çözeltisi hazırlanarak, $25 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ve $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ sıcaklığındaki etüvlerde 36 saat bekletilmiş ve belirli saatlerde alınan örnekler ölçülerek absorbands değerlerinde ve spektrumunda bir değişiklik olup olmadığı incelenmiştir.

3.3. Formülasyon Çalışmaları

3.3.1. Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması

Ondasetron formülasyonları doğrudan basım ve yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanmıştır. Halen Türkiye piyasasında mevcut olan Zofran Zydis® 4mg tablet formülasyonu ile karşılaştırılabilme açısından tüm formülasyonlarda 4 mg ondansetron kullanılmıştır.

3.3.1.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması

Önformülasyon Çalışmaları: Ağızda dağılan bir tablet hazırlanacağı için tabletlerin ağırlığının 100 - 160 mg arasında olması amaçlanmıştır.

Önformülasyon çalışmalarında, etkin madde kullanılmadan poloksamer 407 (Lutrol F127®), poloksamer 188 (Lutrol F68®), krospovidon, hidroksipropilselüloz (L-HPC LH-22®) gibi maddeler kullanılarak elde edilen tabletlerin ağızda dağılılabirliği, tablet ağırlıkları ve sertlikleri incelenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Farklı konsantrasyonlarda Lutrol F127® ve Krospovidon kullanılarak hazırlanan formülasyonlar

	A1 (mg)	A2 (mg)	A3 (mg)	A4 (mg)	A5 (mg)
Krospovidon	-	-	-	10	20
Avicel	88	78	68	29	19
Lutrol F127	10	20	30	-	-
Mannitol	-	-	-	60	60
Magnezyum Stearat	2	2	2	1	1
Toplam Tablet Ağırlığı	100	100	100	100	100

Önformülasyon çalışmaları ışığında etkin madde eklenerek yeni formülasyonlar tasarlanmıştır. Mannitol ağızda dağılan tabletlerde en çok tercih edilen dolgu maddesidir. Ayrıca ağızda hoş bir tat oluşturduğu için hazırladığımız formülasyonlara dolgu maddesi olarak ilave edilmiştir.

Doğrudan basım yöntemi ile tabletler hazırlanırken, etkin madde yardımcı maddeler ile 10 dakika süreyle karıştırıldıktan sonra magnezyum stearat ilave edilerek, 2 - 3 dakika daha karıştırılmıştır. Elde edilen toz karışımlar tablet makinasına konularak tabletler basılmıştır. Hazırlanan tablet formülasyonlarında yer alan yardımcı maddeler ve görevleri aşağıda belirtilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Doğrudan basım ile hazırlanan tablet formülasyonlarında yer alan yardımcı maddeler ve görevleri

Yardımcı Madde	Formülasyondaki Görevi
Lutrol F68® (Poloxamer 188)	Bağlayıcı, Islatıcı Ajan
Lutrol F127® (Poloxamer 407)	Bağlayıcı, Islatıcı Ajan
Mannitol	Dolgu maddesi
Avicel	Dolgu maddesi
Krospovidon	Dağıtıcı
L-HPC LH-22®	Dağıtıcı
Ludiflash® (Mannitol, Kollidon CL-SF, Kollicoat SR30D)	Dağıtıcı
Magnezyum Stearat	Kaydırıcı - kayganlaştırıcı

Hazırlanan formülasyonlardaki maddeler ve içerdikleri miktarlar aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir (Tablo 5 – Tablo 9).

Tablo 5. Farklı konsantrasyonlarda Krospovidon kullanılarak hazırlanan formülasyonlar

	E1 (mg)	E2 (mg)	E3 (mg)
Ondansetron	4	4	4
Krospovidon	5	10	15
Mannitol	50	50	50
Avicel	99,4	94,4	89,4
Magnezyum Stearat	1,6	1,6	1,6
Toplam tablet ağırlığı	160	160	160

Tablo 6. Farklı konsantrasyonlarda Lutrol F127® (Poloxamer 407) kullanılarak hazırlanan formülasyonlar

	F1 (mg)	F2 (mg)	F3 (mg)
Ondansetron	4	4	4
Lutrol F127®	8	16	32
Mannitol	50	50	50
Avicel	96,4	88,4	72,4
Magnezyum Stearat	1,6	1,6	1,6
Toplam tablet ağırlığı	160	160	160

Tablo 7. Farklı konsantrasyonlarda Lutrol F68® (Poloxamer 188) kullanılarak hazırlanan formülasyonlar

	G1 (mg)	G2 (mg)	G3 (mg)
Ondansetron	4	4	4
Lutrol F68®	8	16	32
Mannitol	50	50	50
Avicel	96,4	88,4	72,4
Magnezyum Stearat	1,6	1,6	1,6
Toplam tablet ağırlığı	160	160	160

Tablo 8. Farklı konsantrasyonlarda L-HPC LH-22® kullanılarak hazırlanan formülasyonlar

	H1 (mg)	H2 (mg)	H3 (mg)
Ondansetron	4	4	4
L-HPC LH-22®	8	16	32
Mannitol	50	50	50
Avicel	96,4	88,4	72,4
Magnezyum Stearat	1,6	1,6	1,6
Toplam tablet ağırlığı	160	160	160

Tablo 9. Ludiflash® kullanılarak hazırlanan formülasyonlar

	U1 (mg)	U2 (mg)
Ondansetron	4	4
Ludiflash®	94,9	195
Magnezyum Stearat	1	1
Toplam tablet ağırlığı	100	200

3.3.1.2. Yaş Granülasyon Tekniği ile Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması

3.3.1.2.1. Önformülasyon Çalışmaları

Etkin madde ve formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler havanda karıştırılarak bağlayıcı çözeltilerle (Lutrol F68® çözeltisi ve Lutrol F127® çözeltisi veya % 4, % 5 ve % 10 oranında hazırlanan L-HPC LH-22® çözeltisi ile) pat haline getirildi. Etüvde 25°C'de yaklaşık 30 dakika kurutulduktan sonra 18 mesh'lik elekten elendi ve dış faz için gerekli olan Ac-Di-Sol®, L-HPC LH-22®, krospovidon ve Lutrol F68® ilave edilerek 10 dakika karıştırıldı. Kaydırıcı kayganlaştırıcı olarak magnezyum stearat ilave edilerek 2 dakika daha karıştırma yapıldı ve tabletler tablet makinasında basıldı (Tablo 10 ve Tablo 11).

Tablo 10. Lutrol F127[®] ve Lutrol F68[®] kullanılarak hazırlanan formülasyonlar

	L1 (g)	M1 (g)
Mannitol	2,5	2,5
Lutrol F127 [®]	10	-
Lutrol F68 [®]	-	2
Laktoz	4,5	4,5
Ac-Di-Sol [®]	10%	20%
Magnezyum Stearat	0,50%	0,50%

Tablo 11. L-HPC LH-22[®] çözeltisi kullanılarak hazırlanan formülasyonlar

	N1 (g)	N2 (g)	N3 (g)	N4 (g)
Mannitol	4,5	3	3	5
L-HPC LH-22 [®]				0,5
Laktoz	7,5	5	5	
L-HPC LH-22 [®] (%10)	0,25			
L-HPC LH-22 [®] (%5)		0,2	0,2	
L-HPC LH-22 [®] (%4)				0,08
Ac-Di-Sol [®]	20%	20%		
L-HPC LH-22 [®]			20%	20%
Magnezyum Stearat	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%

3.3.1.2.2. Etkin Madde İçeren Tabletlerin Yaş Granülasyon ile Hazırlanması

Yaş granülasyon ile tablet hazırlama yönteminde etkin madde dolgu maddesi ile havanda karıştırılarak farklı bağlayıcı çözeltilerle pat haline getirilmiş ve 25°C'lik etüvde yaklaşık 30 dakika kurutularak 12 mesh'lik elekten elenmiştir. Farklı tip ve konsantrasyonlarda dağıtıcı madde ilave edilerek 10 dakika karıştırılmıştır. Son olarak kaydırıcı - kayganlaştırıcı ilavesiyle 2 dakika daha karıştırılarak tabletler ağırlık ve sertlik kontrolü yapılarak basılmıştır. Hazırlanan formülasyonlardaki yardımcı maddeler ve görevleri Tablo 12'de belirtilmiştir.

Tablo 12. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tablet formülasyonlarında yer alan yardımcı maddeler ve görevleri

Yardımcı Madde	Formülasyondaki Görevi
L-HPC LH-22®	Bağlayıcı, dağıtıcı
Lutrol F68® (poloksamer 188)	Bağlayıcı, dağıtıcı
Ac-Di-Sol®	Dağıtıcı
Krospovidon	Dağıtıcı
Mannitol	Dolgu maddesi
Laktoz	Dolgu maddesi
Magnezyum Sterarat	Kaydırıcı - kayganlaştırıcı

Hazırlanan formülasyonlardaki maddeler ve içerdikleri miktarlar aşağıdaki tablolarda görülmektedir (Tablo 13 - 15).

Tablo 13. Bağlayıcı olarak Lutrol F68® kullanılarak hazırlanan formülasyonlar

		S1 (mg)	S2 (mg)	S3 (mg)
İç faz	Ondansetron	4	4	4
	Laktoz	80	80	80
	Lutrol F68® %1	0,17		
	Lutrol F68® %4		0,57	
	Lutrol F68® %8			0,91
Dış faz	Lutrol F68®	10%	10%	10%
	Magnezyum Stearat	0,50%	0,50%	0,50%

Tablo 14. Bağlayıcı olarak L-HPC LH-22® kullanılarak hazırlanan formülasyonlar

		P1 (mg)	P2 (mg)	P3 (mg)
İç faz	Ondansetron	4	4	4
	Laktoz	80	80	80
	L-HPC LH-22® (%4)	2,5		
	L-HPC LH-22® (%7)		2,1	
	L-HPC LH-22® (%10)			2
Dış faz	L-HPC LH-22®	10%	10%	10%
	Magnezyum Stearat	0,50%	0,50%	0,50%

Tablo 15. Dış faz olarak L-HPC LH-22[®], Krospovidon, ve Ac-Di-Sol[®] kullanılarak hazırlanan formülasyonlar

		P1 (mg)	P4 (mg)	P5 (mg)
İç faz	Ondansetron	4	4	4
	Laktoz	80	80	80
	L-HPC LH-22 [®] %4	2,5	2,5	2,5
Dış faz	L-HPC LH-22 [®]	10%		
	Krospovidon		10%	
	Ac-Di-Sol [®]			10%
	Magnezyum Sterarat	0,50%	0,50%	0,50%

3.3.1.3. Çözünme Hızı Deneyleri

Çözünme hızı deneyleri Amerikan Farmakopesinde (USP 30)⁷¹ yer alan palet yöntemine göre yapılmıştır. Deneyler 50 rpm’de sıcaklığı 37 ± 0.5°C olan 500 ml distile su kullanılarak yapılmıştır. Çözünme hızı ortamı olarak tükürüğe yakın pH değerine sahip olmasından dolayı distile su tercih edilmiştir. Deneye başladıktan sonra 1, 3, 5, 10, 15 ve 30. dakikalarda 5 ml örnek alınıp yerine 5 ml çözünme ortamından ilave edilmiştir. Alınan örnekler 41 µm’lik filtrelerden (Whatman) süzülerek köre karşı UV spektrofotometresinde 310 nm’de absorbansları okunmuştur. Gerekli hesaplamalar yapılarak çözünme profilleri çizilmiştir.

3.3.1.4. Ara Üründe (granül) Yapılan Kontroller

3.3.1.4.1. Partikül Büyüklüğü Tayini

Yaş granülasyon yöntemi ile tablet hazırlama sırasında elde edilen granüllerin partikül boyutu Laser-X Diffraction Particle Sizer cihazı ile incelendi. Granüllerin çözünmediği ortamda analiz yapılmıştır. Ölçüm işlemi 6 kez tekrarlanarak değerlerin ortalaması alınmış ve standart sapma hesaplanmıştır.

3.3.1.4.2. Nem Tayini

Yaş granülasyon yöntemi ile tablet hazırlama sırasında elde edilen granüllerin nem tayini Sartorius MA 150 nem tayin cihazı ile yapılmıştır.

3.3.1.4.3. Etkin Madde Miktar Tayini

Yaş granülasyon yöntemiyle tablet formülasyonları hazırlanırken bağlayıcı çözelti ilavesinden sonra granüller elde edilmiştir. Bu granüllerden tek tablet ağırlığı kadar miktar tartılarak distile suda çözülmüştür. Farklı seyreltmeler yapılarak absorbanları okunmuş ve her formülasyon içerisinde ne kadar etkin madde bulunduğu ve standart sapma hesaplanmıştır.

3.3.1.5. Hazırlanan Tabletlerde Yapılan Kontroller

3.3.1.5.1. Çap ve Kalınlık Denetimi

Amerikan Farmakopesi'nde (USP 30)⁷¹ verilen yönteme göre yapılmıştır. Duyarlılığı 0,01 mm olan mikrometre ile 10 tabletin çap ve kalınlığı ölçülmüştür. Elde edilen değerlerin ortalaması ve standart sapma hesaplanmıştır.

3.3.1.5.2. Ağırlık Sapması Denetimi

On tablet teker teker tartılarak ortalama ağırlık ve standart sapma hesaplanmıştır.

3.3.1.5.3. Sertlik Denetimi

Erweka sertlik tayini aletinde 10 tabletin sertlikleri ölçülerek bulunan değerlerin ortalamaları ve standart sapma hesaplanmıştır.

3.3.1.5.4. Ufalanma – Aşınma Denetimi

Her formülasyondan 10 adet tablet tartılarak Roche Friabilitörde 25 devir/dakika hızında 4 dakika çalıştırılmıştır. Bu süre sonunda tabletler tekrar tartılarak meydana gelen ağırlık kaybı belirlenerek % ufalanma - aşınma hesaplanmıştır.

3.3.1.5.5. Miktar Tayini

Hazırlanan tabletlerin miktar tayinlerini yapmak için seçilen formülasyona ait 6 adet tablet toz haline getirilerek oluşan toz karışımdan tek bir tablet ağırlığı kadar toz madde tartılarak distile su ile 100 ml'ye tamamlanmıştır. Daha sonra uygun seyreltmeler yapılarak spektrofotometrik miktar tayini yapılmıştır.

3.3.1.5.6. Dağılma Denetimi

USP 30⁷¹'da belirtilen dağılma aleti ve monografi kullanılarak yapılmıştır. Tabletleri taşıyan aletin 37°C sıcaklıktaki suyun bulunduğu erlen içerisindeki hücrelerine tabletler ayrı ayrı atılarak dağılma zamanları tespit edilmiştir. Tabletleri taşıyan aletin çözücü içerisine inip çıkma devri 29-32 devir/dakika arasındadır. Aletin en yüksek noktadaki pozisyonu 1 litrelik kap içerisindeki çözünme yüzeyinden 15mm yüksekte olması gerekmektedir. Ortalama dağılma zamanı ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

3.3.1.5.7. Porozite Tayini

Hazırlanan tabletlerde gözenek çapı tayini Quantachrome Corporation, Poremaster 60 Civa Porozimetresi kullanılarak yapılmıştır. Yöntemin esası; tepkimeye girmeyen, ıslatımsız bir sıvının yeterli basınç uygulanmadıkça küçük gözeneklere giremeyeceği fiziksel prensibine dayanmaktadır.

Uygulanan basınç ile gözenek çapı arasındaki ilişki Washburn denklemi ile elde edilmektedir.

$$D = (-4\gamma \cos\theta) / P$$

P= Uygulanan basınç

D= Gözenek çapı

θ = Civa ile gözenek duvarı arasındaki açı (genellikle 140°C)

Ultrapiķnometre 1000 cihazı kullanılarak tabletlerin yoğunluğu tayin edildi. Bu yoğunluk değeri Poremaster 60 civa porozimetresi cihazında kullanılarak tabletlerin porozite değeri ölçüldü. Porozimetre, düşük basınç (50 psi'a kadar) ve yüksek basınç (60.000 psi'a kadar olmak üzere iki örnek haznesine sahiptir. Porozite ölçümleri düşük basınçta (50 psi'a kadar) yapıldı. Ölçümlerde intrüzyon ve ekstrüzyon verileri kullanılarak analizler yapıldı.

3.3.1.6. Etkin Madde ve Yardımcı Maddelerin Etkileşmesinin İncelenmesi

3.3.1.6.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri

DSC ölçümlerinde, DSC-60 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (SHIMADZU) kullanılmıştır. Örneklerin termal davranışlarını gözlemlemek amacıyla 5 mg madde tartılıp alüminyum hücre içine konulmuş ve bu örneğe karşı referans olarak boş alüminyum hücre kullanılmıştır. Dakikada 50 mL azot akımı altında, sıcaklık 10 dakikada 15°C artırılarak, 30°C'den 250°C'ye çıkarılmıştır. Formülasyona giren polimerler ve etkin maddenin tek olarak ve toz karışımları halinde termogramları ölçülmüştür.

3.3.1.7. Taramalı Elektron Mikroskop (SEM) Ölçümleri

Yüzey morfolojisini incelemek amacıyla JSM-840 A Taramalı Elektron Mikroskobu kullanılmıştır.

Aluminyum plak üzerine karbon yapıştırıcı ile tutturulan tabletler vakum altında 150 saniye altında kaplanmış ve yüzey fotoğrafları görüntülenmiştir.

3.3.1.8. Çözünme Profilleri Arasındaki Benzerlik Faktörünün (f₂) Değerlendirilmesi

İki çözünme profili arasındaki benzerliğin araştırılması amacıyla benzerlik faktörü (f₂) hesaplanmaktadır. Bu faktörün hesaplanması için aşağıdaki eşitlik kullanılmaktadır⁴³.

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

f₂ = Benzerlik faktörü

n = Alınan nokta sayısı

t = zaman

R_t = Her nokta için referans tabletten salınan % yığılmalı miktar

T_t = Her nokta için test tabletinden salınan % yığılmalı miktar

Benzerlik faktörünün (f₂) 50 – 100 arasında olması çözünme profillerinin benzerliğini gösterir. Çalışmamızda tabletlerin çözünme profillerinin, referans olarak kabul ettiğimiz Zofran Zydis® 4 tablete göre farklı olup olmadığını görmek amacıyla benzerlik faktörü hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. İn Vitro Çalışmalar

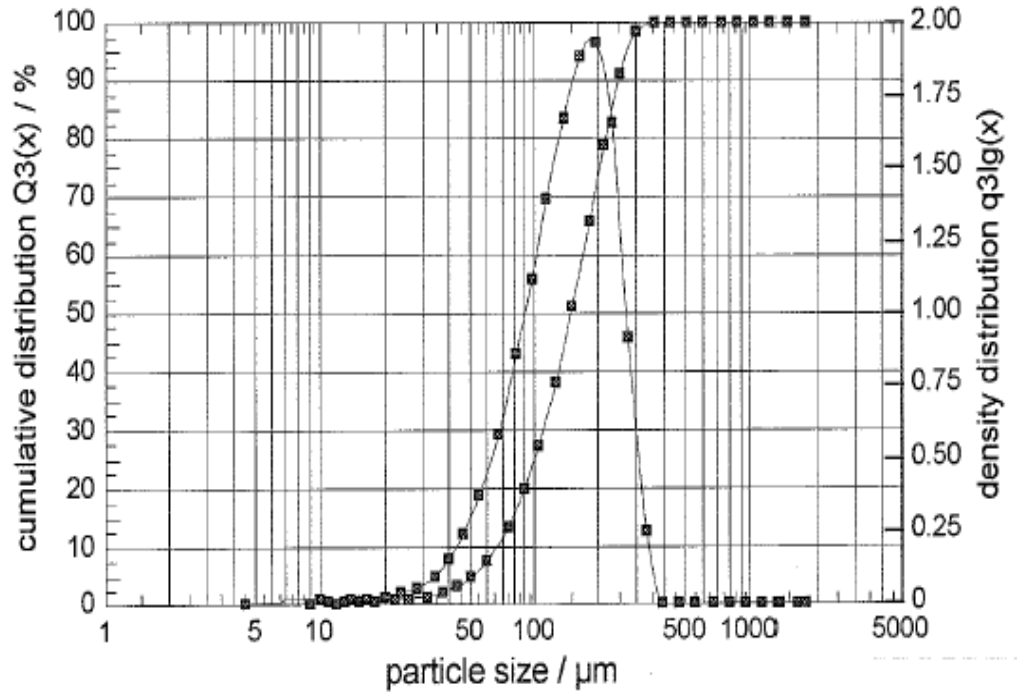
4.1.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

4.1.1.1. Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini

Ondansetronun erime noktası $218.1 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ olarak bulundu.

4.1.1.2. Partikül Büyüklüğü Analizi

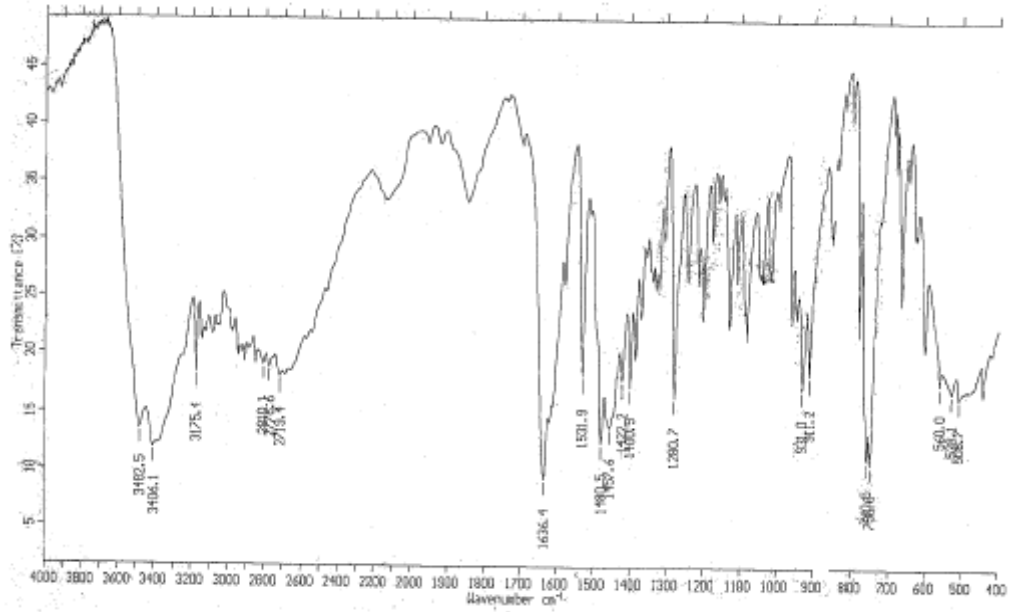
Etkin maddeye ait partikül büyüklüğü dağılımı Şekil 5’de gösterilmiştir. Bu dağılıma göre ondansetronun ortalama partikül büyüklüğü $147.6 \pm 5.7\mu\text{m}$ bulunmuştur.



Şekil 5. Ondansetron’un partikül büyüklüğü dağılımı

4.1.1.3. IR Spektrumu

Etkin maddeye ait FT-IR spektrumu Şekil 6'da gösterilmiştir. Ayrıca elde edilen IR spektrumunun dalga sayıları Tablo 16'da gösterilmiştir.



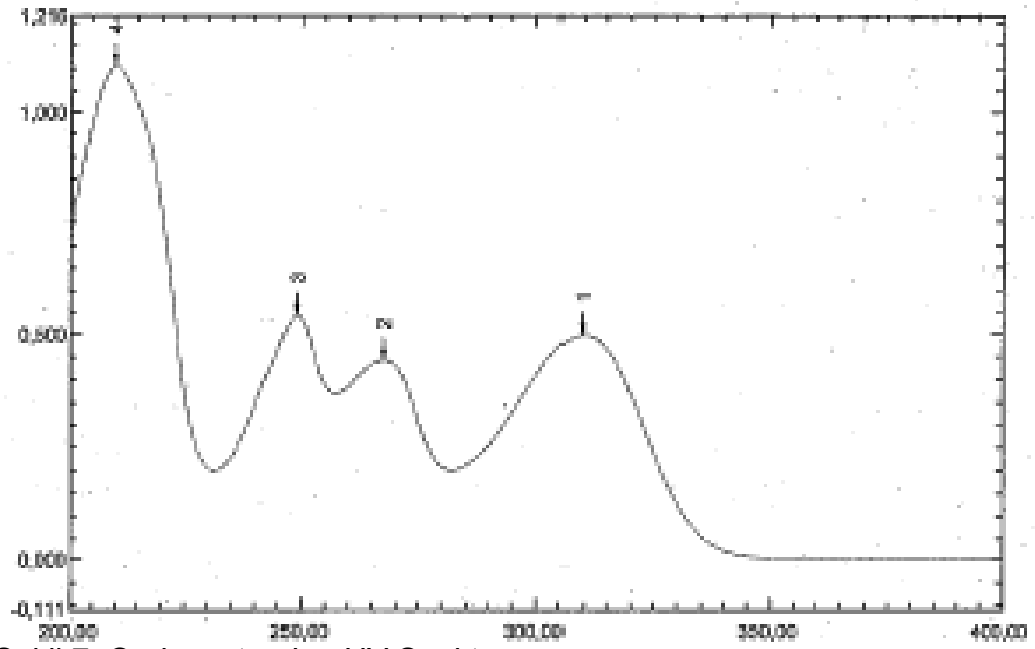
Şekil 6. Ondansetron'un FT-IR spektrumu⁵⁸

Tablo 16. Etkin maddenin IR spektrumlarının dalga sayıları

Ondansetrona ait dalga sayıları (cm ⁻¹)	
3482.5	1422.2
3406.1	1400.9
3175.4	1280.7
1636.4	931.0
1531.9	911.2
1480.5	760.5
1457.6	750.8

4.1.1.4. UV Spektrumu

Ondansetronun distile sudaki UV spektrumu Şekil 7'de gösterilmiştir. Bu spektruma göre ondansetronun maksimum absorbans verdiği dalga boyu değeri 310 nm olarak bulunmuştur.



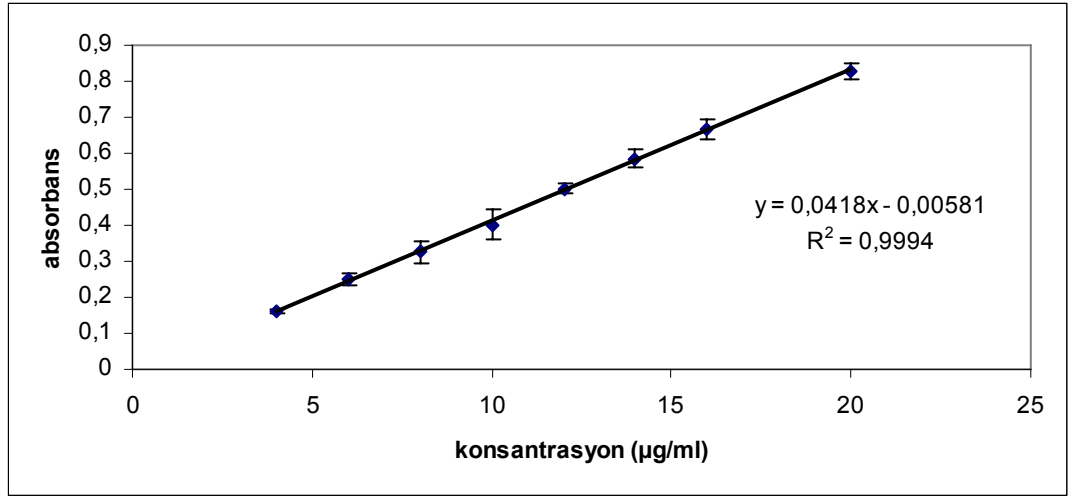
Şekil 7. Ondansetron'un UV Spektrumu

4.1.1.5. Distile Sudaki Ondansetron Çözeltisinin Kalibrasyon Doğrusunun Hazırlanması

Ondansetronun stok çözeltisinden hareketle elde edilen 8 farklı konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerlerinin ortalaması alınarak grafiğe geçirilmiştir. Etkin maddenin kalibrasyon parametreleri Tablo 17'de gösterilmiştir. Ondansetronun distile sudaki kalibrasyon doğrusu ise Şekil 8'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Etkin maddenin kalibrasyon parametreleri (n = 8)

Çözünme Ortamı	Distile Su
Eğim $\pm$ Güven Aralığı	0.0418 $\pm$ 0.0012
Kesişim $\pm$ Güven Aralığı	0.00581 $\pm$ 0.0144
r^2	0.999
SKT (Sapma Kareler Toplamı)	0.000192
ASKT (Ağırlık Sapma Kareleri Toplamı)	0.000448
Akaike Bilgi Ölçütü	-64.5



Şekil 8. Ondansetron'un distile sudaki kalibrasyon grafiği

4.1.1.6. Etkin Maddenin Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

4.1.1.6.1. Doğruluk (accuracy) ve Geri Elde (recovery)

Bölüm 3.2.1.6.1.'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Etkin maddeye ait geri elde sonuçları Tablo 18'de gösterilmiştir. Bu deneylerde F1 formülasyonunun bileşimi kullanılmıştır.

Tablo 18. Etkin maddenin geri elde ile hesaplanan madde miktarı sonuçları

% 80	Etkin Madde Miktarı (mg)	Hesaplanan Miktar (mg)	%Geri Elde	Standart Sapma	Bağıl Sapma
Ondansetron içeren formülasyon	3,20	3,17	99,1		
	3,20	3,22	101	0,0289	0,906
	3,20	3,17	99,1		
% 100 Ondansetron içeren formülasyon	4,00	4,05	101		
	4,00	3,98	99,5	0,0513	1,29
	4,00	3,95	98,9		
% 120 Ondansetron içeren formülasyon	4,80	4,80	100		
	4,80	4,78	99,6	0,0252	0,527
	4,80	4,75	98,9		

4.1.1.6.2. Kesinlik (precision)

4.1.1.6.2.1. Tekrar edilebilirlik (repeatability)

4.1.1.6.2.1.1. Deney İçi Kesinlik

Bölüm 3.2.1.6.2.1.1.'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Deney içi kesinlik sonuçları

Konsantrasyon	Düşük (6µg/ml)	Orta (12µg/ml)	Yüksek (20µg/ml)
Ölçüm			
1	6,79	12,2	20,5
2	6,12	12,4	20,3
3	6,10	12,5	20,3
4	6,08	12,5	20,3
5	6,05	12,4	20,2
6	6,07	12,4	20,3
Ortalama	6,20	12,4	20,2
Std. Sapma	0,288	0,0977	0,103
Bağıl Sapma	4,64	0,788	0,509

4.1.1.6.2.1.2. Deneyler arası kesinlik

Bölüm 3.2.1.6.2.1.2.'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 20, Tablo 21 ve Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Deneyler arası kesinlik (1.gün sonuçları)

Örnek	Düşük (8µg/ml)	Orta (12µg/ml)	Yüksek (16µg/ml)
1	7,63	11,9	15,5
2	7,82	11,8	15,6
3	7,91	11,9	15, 5
4	7,96	11,8	15,5
5	7,99	11,8	15,5
6	7,99	11,8	15,5
Ortalama	7,88	11,8	15,5
Std.Sapma	0,140	0,0618	0,0352
Bağıl Sapma	1,78	0,523	0,227

Tablo 21. Deneyler arası kesinlik (2.gün sonuçları)

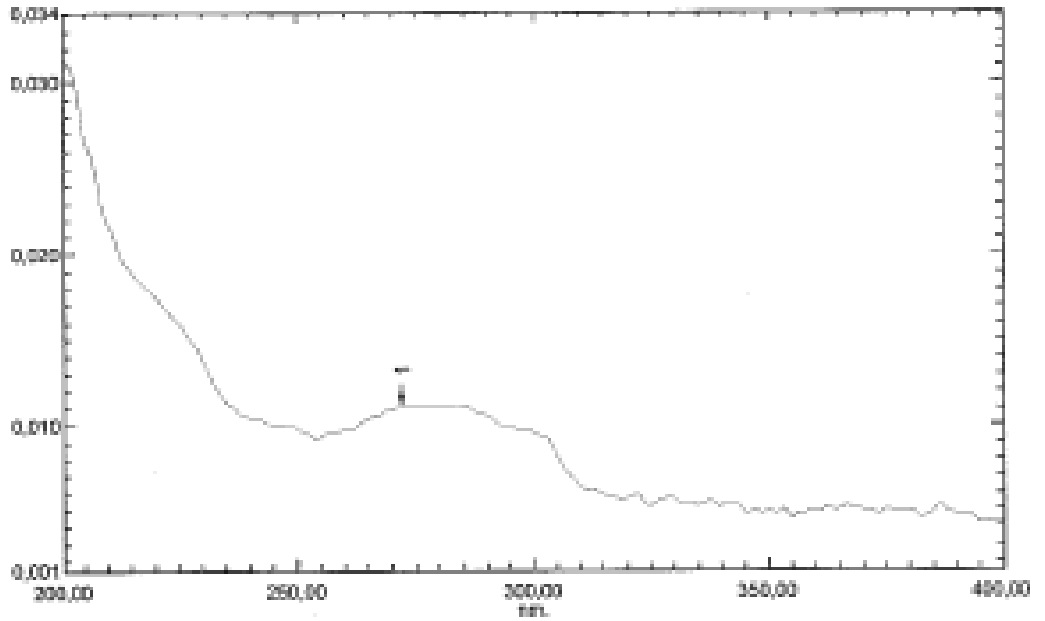
Örnek	Düşük (8µg/ml)	Orta (12µg/ml)	Yüksek (16µg/ml)
1	7,91	11,8	15, 5
2	7,91	11,8	15,5
3	7,91	11,8	15,5
4	7,99	11,8	15,5
5	7,91	11,8	15,5
6	7,91	11,8	15,5
Ortalama	7,93	11,8	15,5
Std.Sapma	0,0293	0,0235	0,0247
Bağıl Sapma	0,370	0,199	0,160

Tablo 22. Deneyler arası kesinlik (3.gün sonuçları)

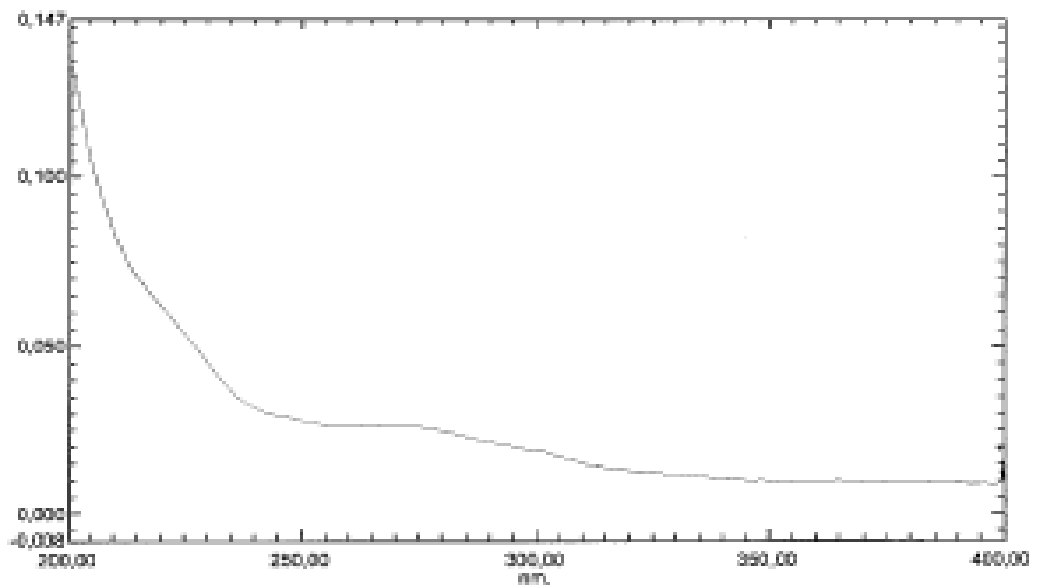
Örnek	Düşük (8µg/ml)	Orta (12µg/ml)	Yüksek (16µg/ml)
1	7,91	11,7	15,5
2	7,87	11,7	15,5
3	7,87	11,8	15,4
4	7,89	11,8	15,4
5	7,89	11,8	15,5
6	7,87	11,8	15,5
Ortalama	7,88	11,8	15,5
Std.Sapma	0,0195	0,0280	0,0214
Bağıl Sapma	0,248	0,238	0,138

4.1.1.6.3. Özgünlük, Seçicilik (specificity, selectivity)

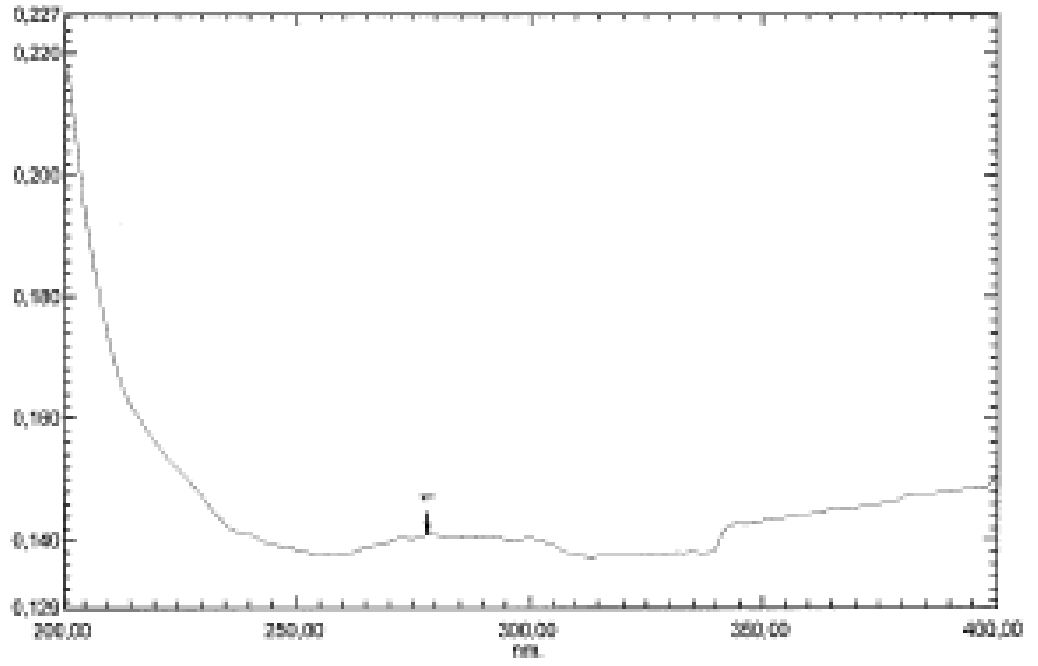
Formülasyonlarda kullanılan tüm yardımcı maddelerin teker teker UV spektrofotometresinde spektrumları alındı. Elde edilen spektrumlar Şekil 9'da gösterilmiştir. F1 formülasyonuna ait UV spektrumu ise Şekil 10'da gösterilmiştir.



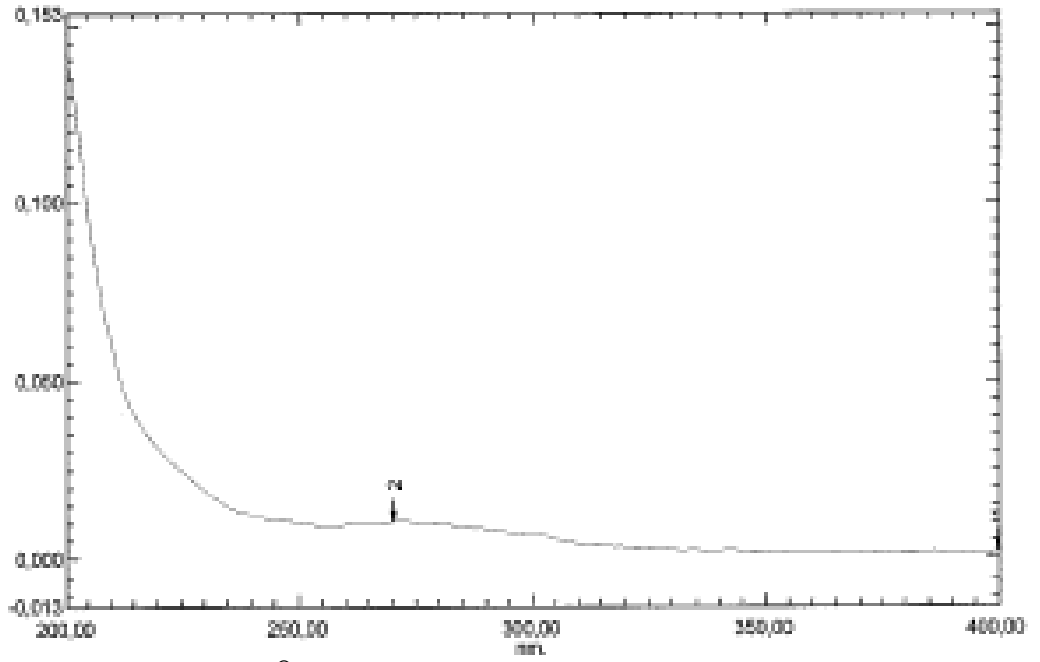
Şekil 9a. L-HPC LH-22® UV Spektrumu



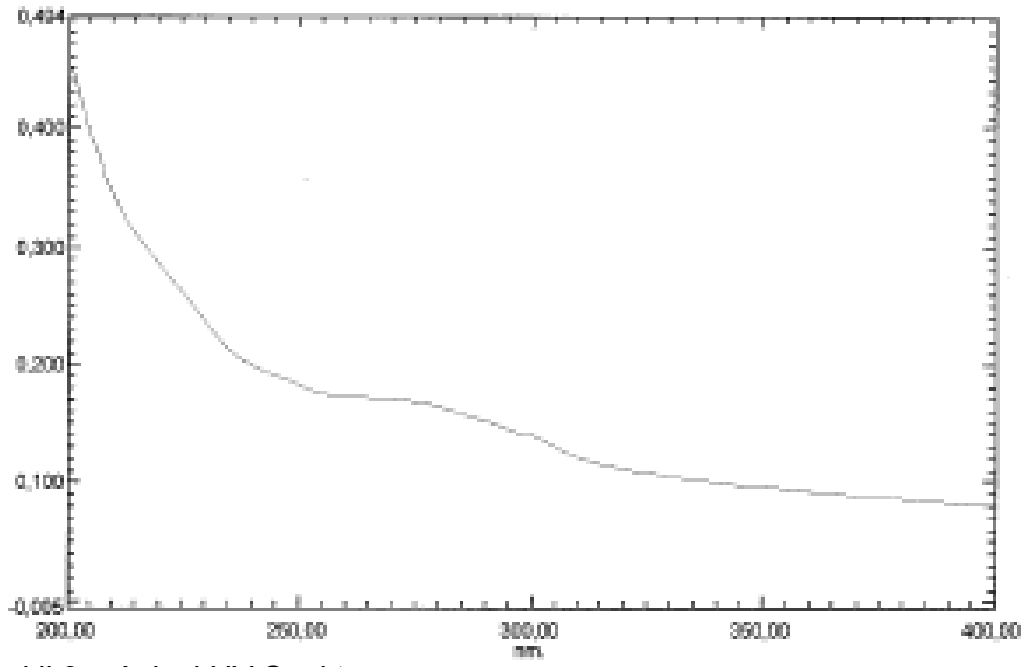
Şekil 9b. Laktoz UV Spektrumu



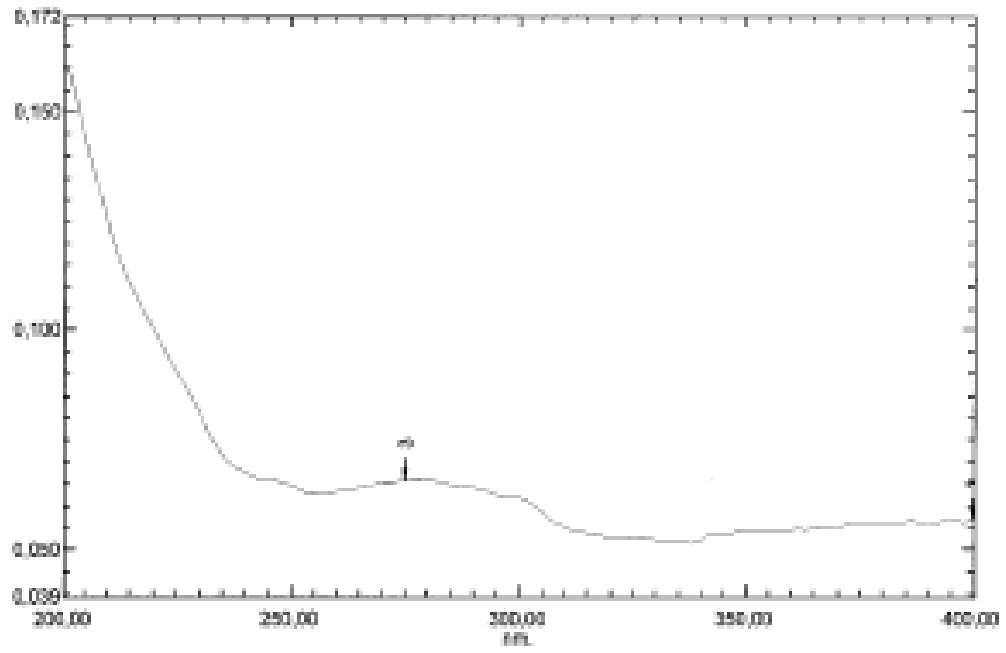
Şekil 9c. Lutrol F68® UV Spektrumu



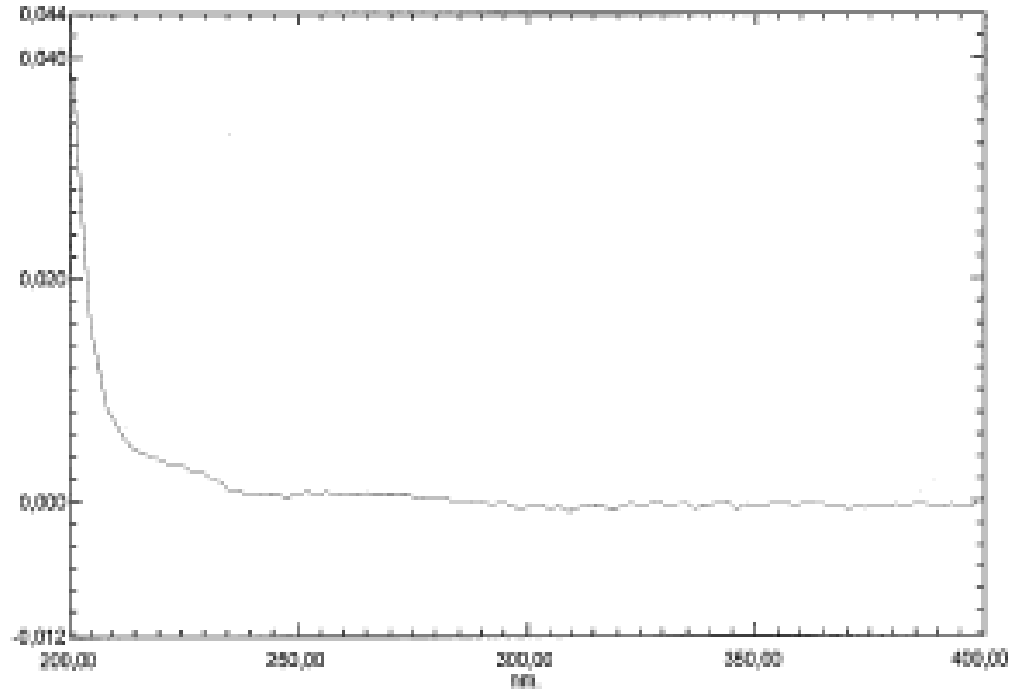
Şekil 9d. Lutrol F127® UV Spektrumu



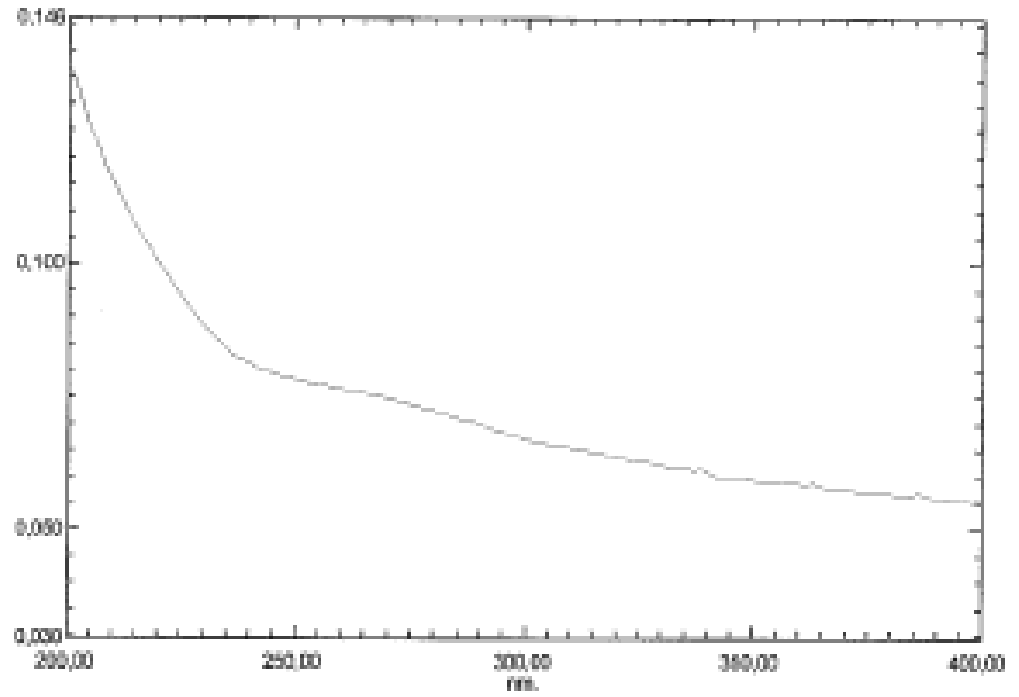
Şekil 9e. Avicel UV Spektrumu



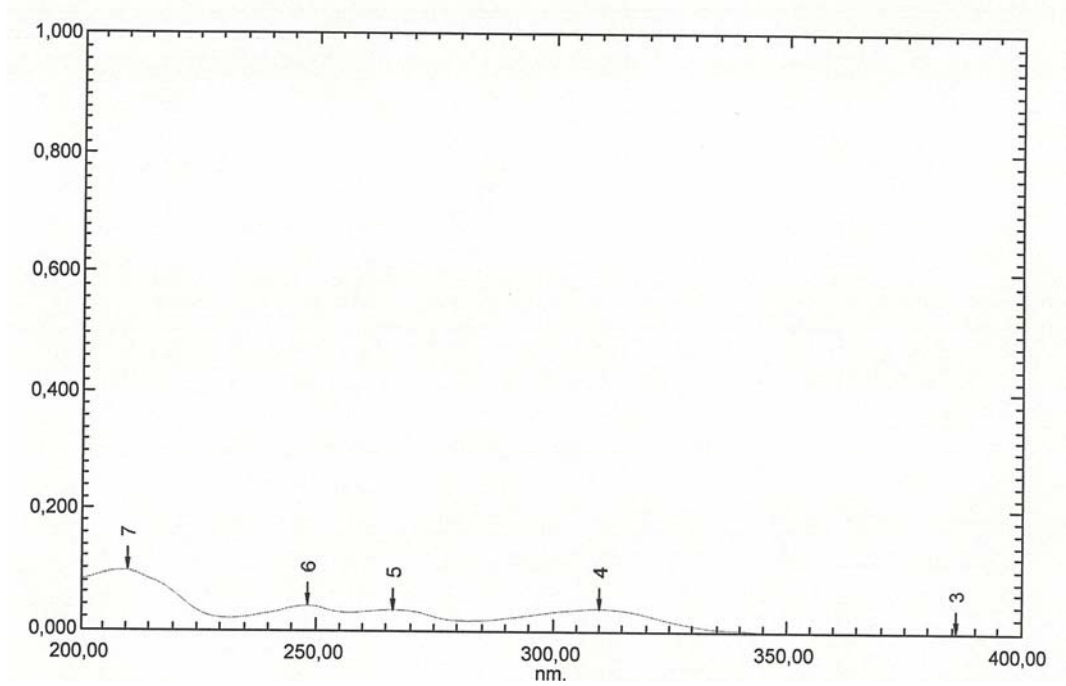
Şekil 9f. Krospovidon UV Spektrumu



Şekil 9g. Mannitol UV Spektrumu



Şekil 9h. Magnezyum Stearat UV Spektrumu



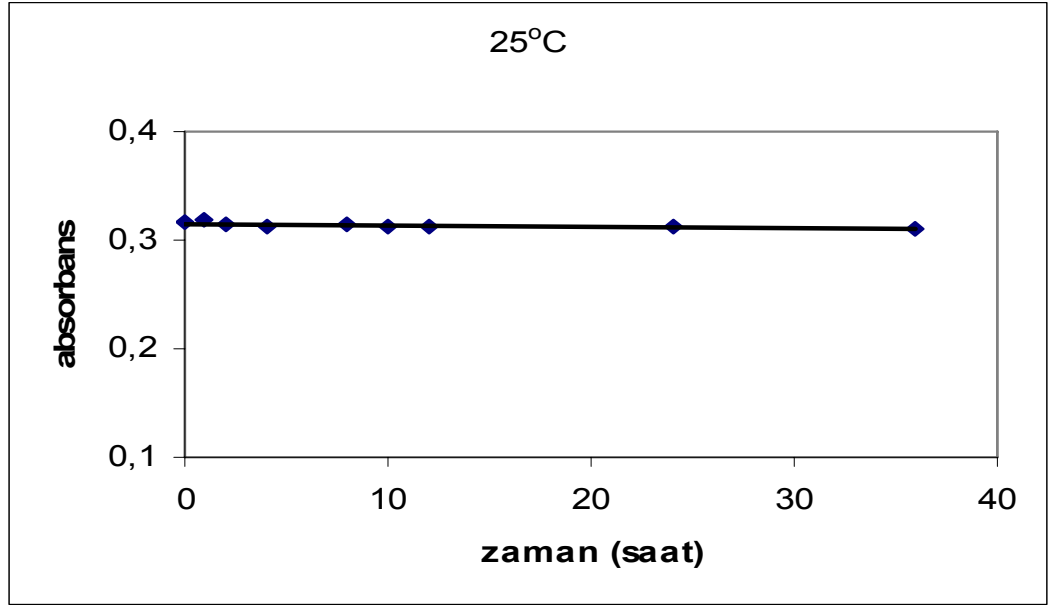
Şekil 10. F1 formülasyonunda ondansetron haricindeki madde karışımının UV spektrumu

4.1.1.6.4. Doğrusallık (linearity)

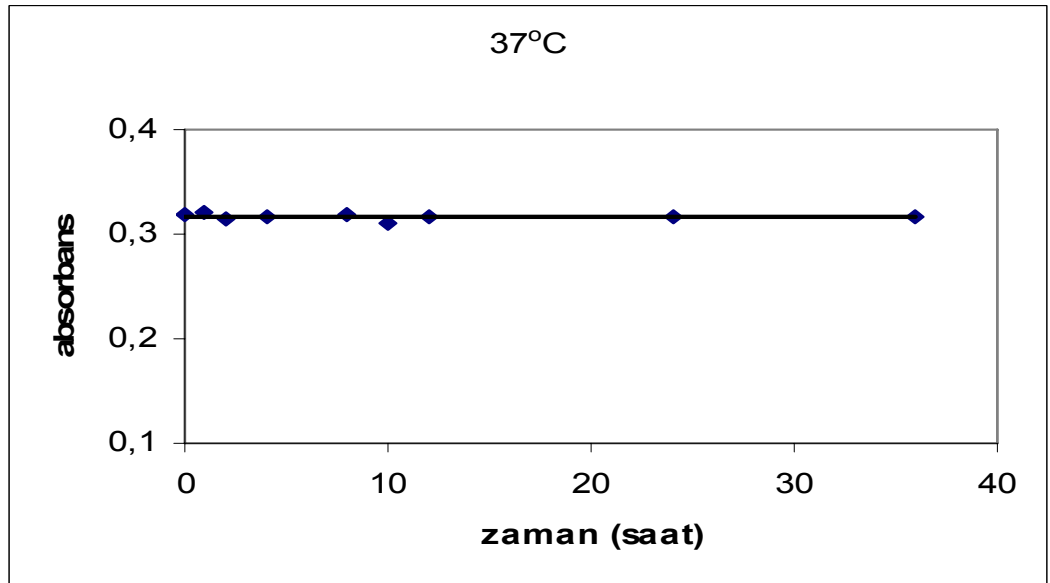
Bölüm 3.2.1.6.4'de anlatıldığı gibi hesaplanmıştır. Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbanlar grafiğe yerleştirilmiş ve Şekil 8'de gösterilmiştir. Söz konusu doğrunun denklemi ve determinasyon katsayısı (r^2) hesaplanmıştır.

4.1.1.6.5. Stabilité

Ondansetronun distile sudaki stabilitesini incelemek için bölüm 3.2.1.6.5'de anlatıldığı gibi yapılan deneyler sonucunda absorban değerlerinde ve spektrumlarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Şekil 11a ve 11b'de distile su ortamında 36 saat süreyle izlenen zaman – derişim grafikleri görülmektedir.



Şekil 11a. Ondansetronun 25°C'deki çözelti hal stabilitesi



Şekil 11b. Ondansetronun 37°C'deki çözelti hal stabilitesi

4.2. Formülasyon Çalışmaları

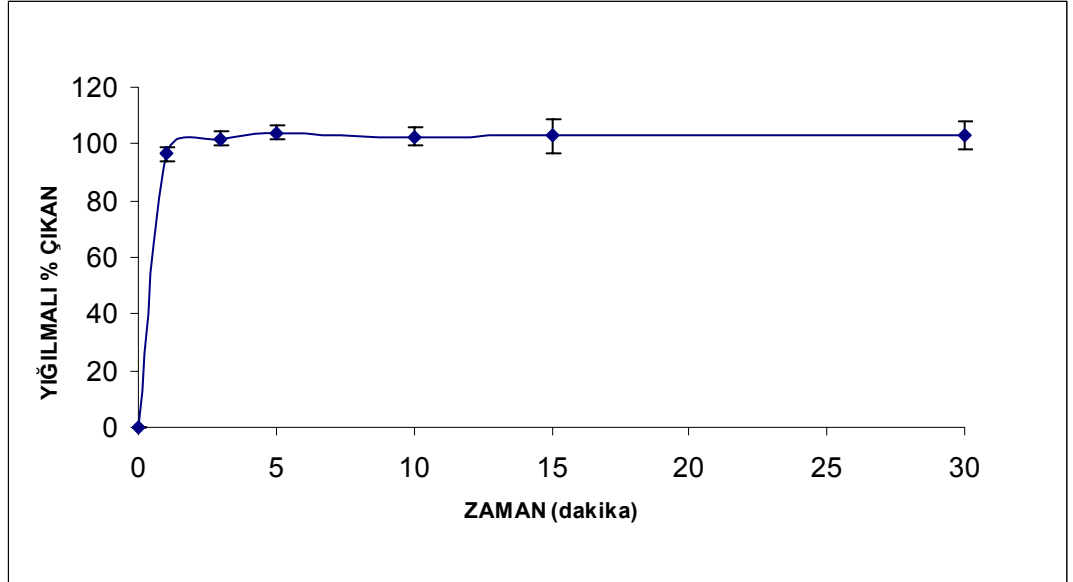
4.2.1. Çözünme Hızı Çalışmaları

Hazırlanan tabletlerde çözünme hızı profillerinin incelenmesi Bölüm 3.3.1.2.'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Optimum formülasyonun

hazırlanabilmesi için Zofran Zydys® referans ilaca en yakın dağılma ve çözünme sağlayan formülasyonlar belirlenmiştir.

4.2.1.1. Ondansetronun Çözünme Hızı Deneylerine Ait Bulgular

Ağızda dağılan/çözünen tablet formülasyonlarında çözünme hızı çalışmalarında tükrük pH'sına yakın pH değerine sahip olduğu için distile su kullanılmıştır. Halen Türkiye piyasasında mevcut olan Zofran Zydys® 4 mg referans ilacın çözünme hızı profili Şekil 12'de gösterilmiştir.

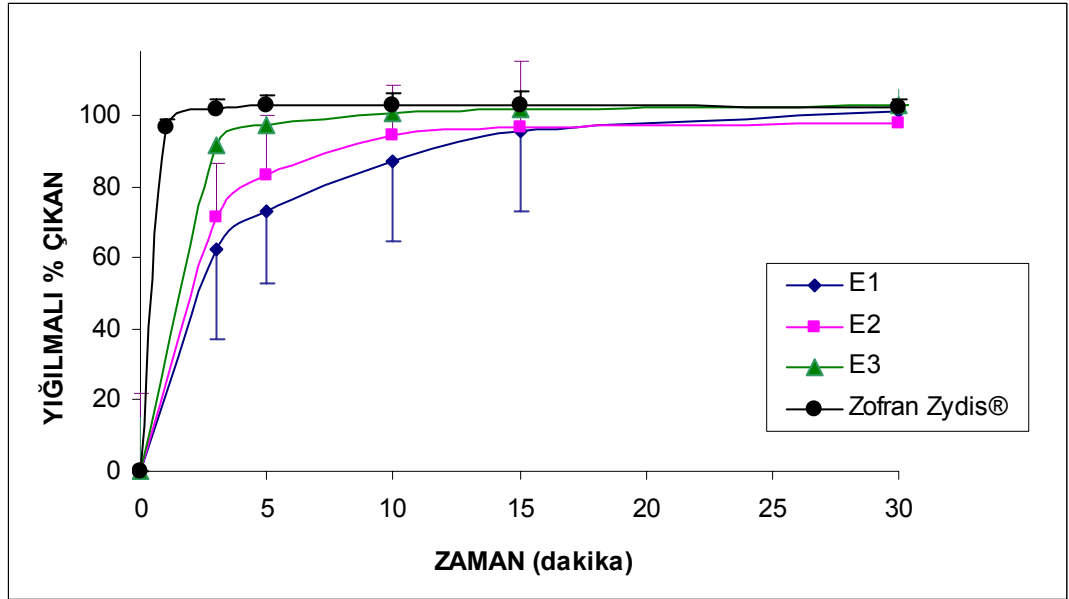


Şekil 12. Zofran Zydys® 4 mg'ın distile sudaki çözünme hızı profili

4.2.1.2. Hazırlanan Formülasyonlara Ait Çözünme Hızı Profilleri

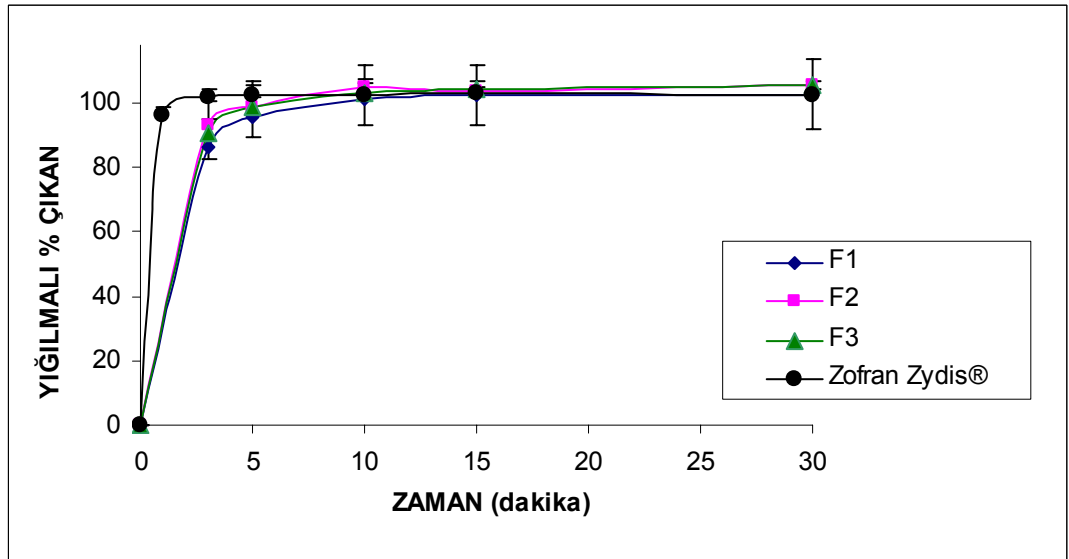
4.2.1.2.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Formülasyonların Çözünme Hızı Profilleri

Farklı miktarlarda Krospovidon kullanılarak hazırlanan E formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 13'de gösterilmiştir.



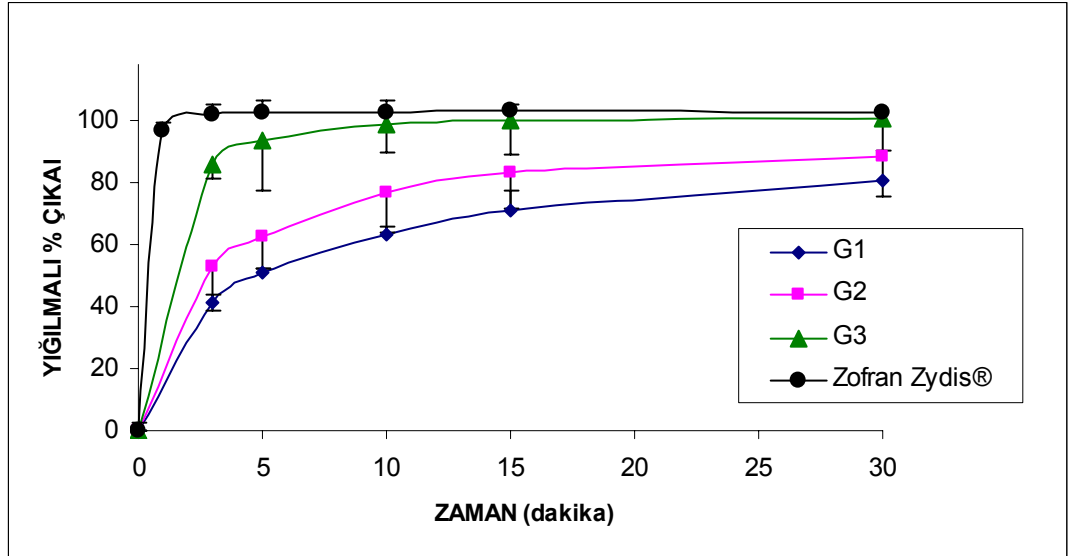
Şekil 13. E formülasyonlarına (E1: %3.1 krospovidon, E2: % 6.2 krospovidon, E3: %9.3 krospovidon) ait çözünme hızı profilleri

Farklı miktarlarda Lutrol F127® (Poloksamer 407) kullanılarak hazırlanan F formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 14'de gösterilmiştir.



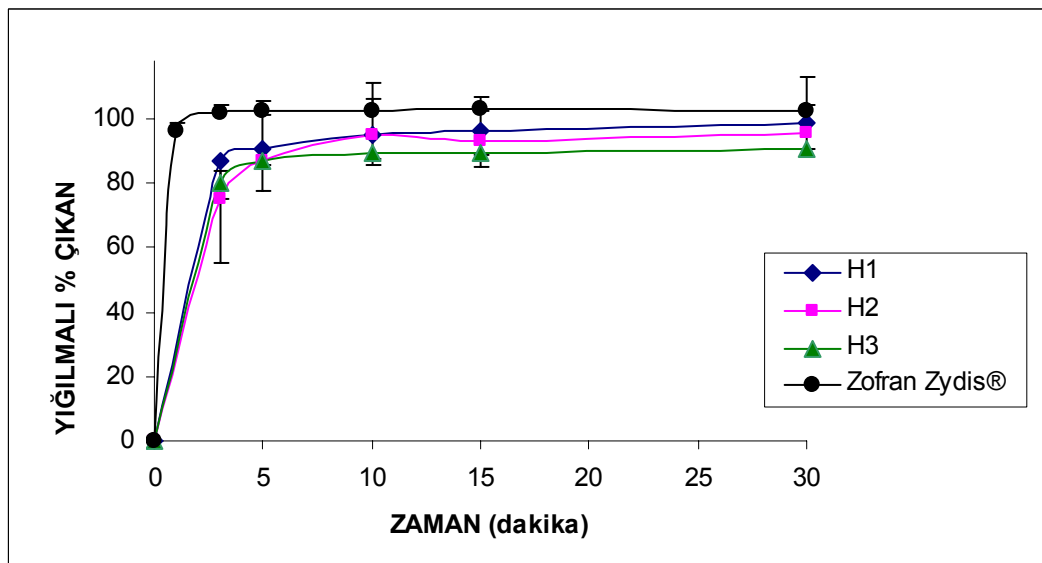
Şekil 14. F formülasyonlarına (F1: %5 Lutrol F127®, F2: %10 Lutrol F127®, F3: %20 Lutrol F127®) ait çözünme hızı profilleri

Farklı miktarlarda Lutrol F68® (Poloksamer 188) kullanılarak hazırlanan G formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 15’de gösterilmiştir.



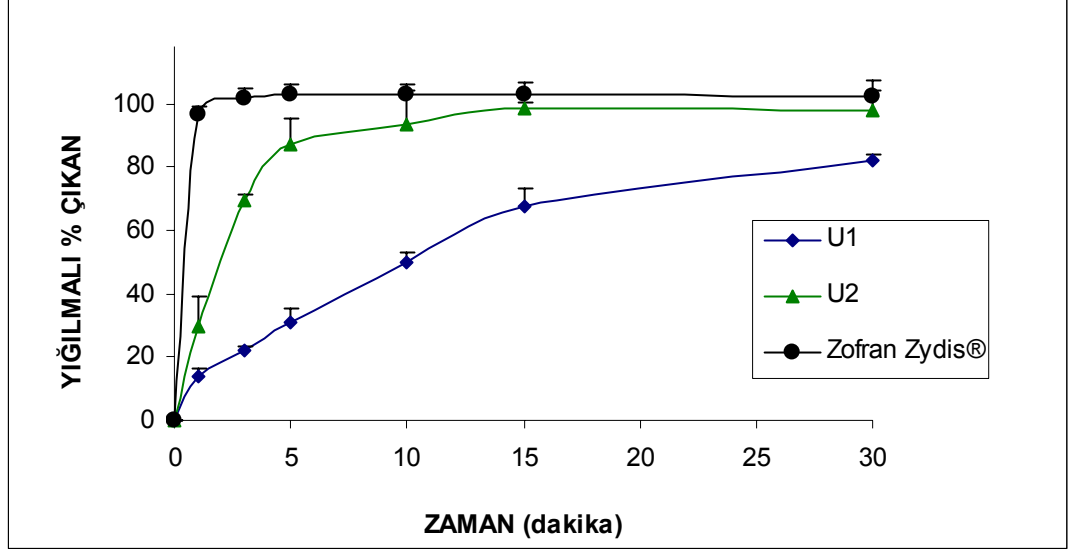
Şekil 15. G formülasyonlarına (G1: %5 Lutrol F68®, G2: %10 Lutrol F68®, G3: %20 Lutrol F68®) ait çözünme hızı profilleri

Farklı miktarlarda L-HPC LH-22® kullanılarak hazırlanan H formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 16’da gösterilmiştir.



Şekil 16. H formülasyonlarına (H1: %5 L-HPC LH-22®, H2: %10 L-HPC LH-22®, H3: %20 L- HPC LH-22®) ait çözünme hızı profilleri

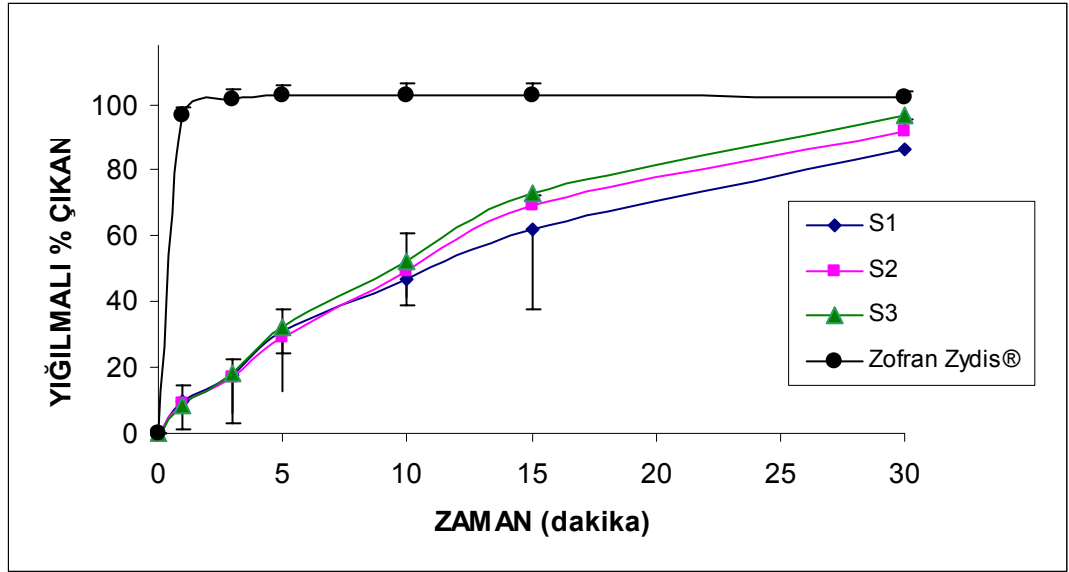
Farklı miktarlarda Ludiflash® kullanarak hazırlanan U formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 17’de gösterilmiştir.



Şekil 17. U formülasyonlarına (Ludiflash®) ait çözünme hızı profilleri

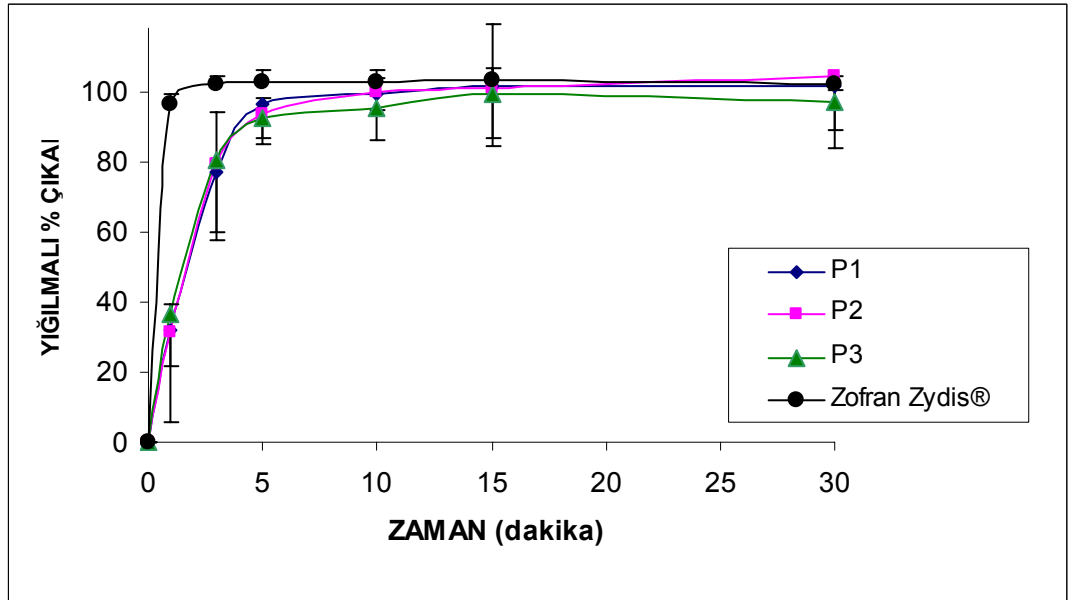
4.2.1.2.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Formülasyonların Çözünme Hızı Profilleri

Bağlayıcı olarak farklı konsantrasyonlarda Lutrol F68® çözeltilerinin kullanıldığı S formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 18’de gösterilmiştir.



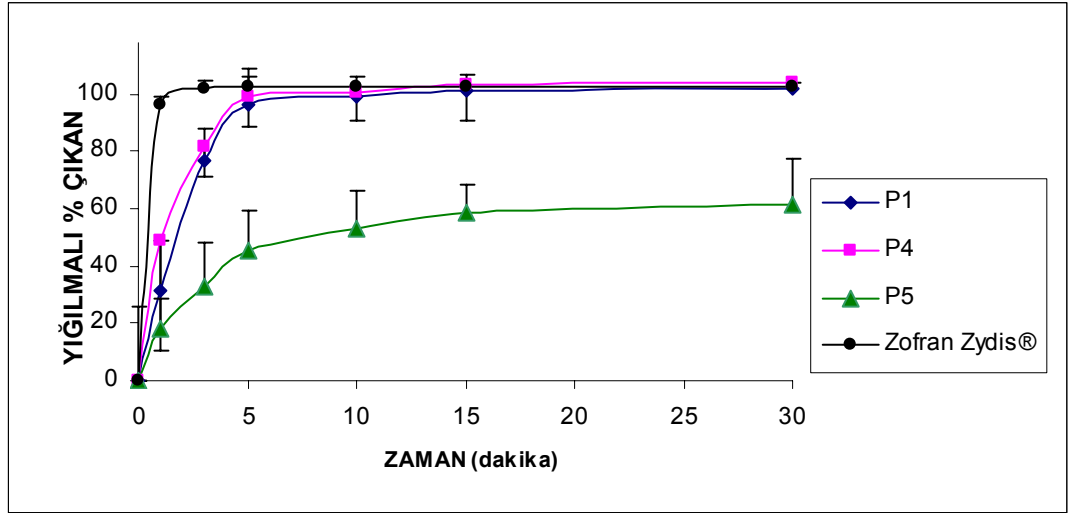
Şekil 18. S formülasyonlarına (S1:%1 Lutrol F68®, S2: %4 Lutrol F68®, S3: %8 Lutrol F68®) ait çözünme hızı profilleri

Bağlayıcı olarak farklı konsantrasyonlarda L-HPC LH-22® çözültülerinin kullanıldığı, P formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 19'da gösterilmiştir.



Şekil 19. P formülasyonlarına (P1: %4 L-HPC LH-22®, P2: %7 L-HPC LH-22®, P3: %10 L-HPC LH-22®) ait çözünme hızı profilleri

Dış faz olarak değişik oranlarda Krospovidon – Ac-Di-Sol® – L-HPC LH-22® kullanılan, %4 L-HPC LH-22® içeren P formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 20’de gösterilmiştir.



Şekil 20. L-HPC LH-22® (P1), Krospovidon (P4) ve Ac-Di-Sol (P5)’un dış faz olarak kullanıldığı yaş granülasyon ile hazırlanan P formülasyonları

4.2.1.3. Ara Üründe (granül) Yapılan Kontroller

4.2.1.3.1. Partikül Büyüklüğü Tayini

Granüllerde yapılan partikül büyüklüğü tayini sonuçları Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23. Partikül büyüklüğü değerleri

Madde / Formülasyon	Partikül Büyüklüğü (µm)
Ondansetron	147 ± 6
P1 (% 4 L-HPC LH-22®)	148 ± 6
P2 (% 7 L-HPC LH-22®)	456 ± 25
P3 (% 10 L-HPC LH-22®)	535 ± 23
S1 (%1 Lutrol F68®)	132 ± 6
S2 (%4 Lutrol F68®)	131 ± 4
S3 (%8 Lutrol F68®)	157 ± 21

4.2.1.3.2. Nem Tayini

Bölüm 3.3.1.3.2.'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 24'de gösterilmiştir.

Tablo 24. Granüllerde Nem Tayini Sonuçları

Formülasyon	%Nem Miktarı
P1	2,84
P2	2,02
P3	2,04
S1	1,11
S2	2,49
S3	1,49

4.2.1.3.3. Miktar Tayini

Granüllerde yapılan etkin madde miktar tayini sonuçları Tablo 25'de gösterilmiştir.

Tablo 25. Granüllerde Miktar Tayini Sonuçları (n = 3)

Formülasyon	Etkin Madde Miktarı (mg)	Miktar Tayini (mg) ± % Bağıl Sapma
P1	4	4.40 ± 1.48
P2	4	3.76 ± 1.03
P3	4	3.54 ± 3.17
S1	4	4.43 ± 1.32
S2	4	4.06 ± 1.99
S3	4	3.85 ± 0.88

4.2.1.4. Hazırlanan Tabletler Üzerinde Yapılan Farmasötik Denetimler

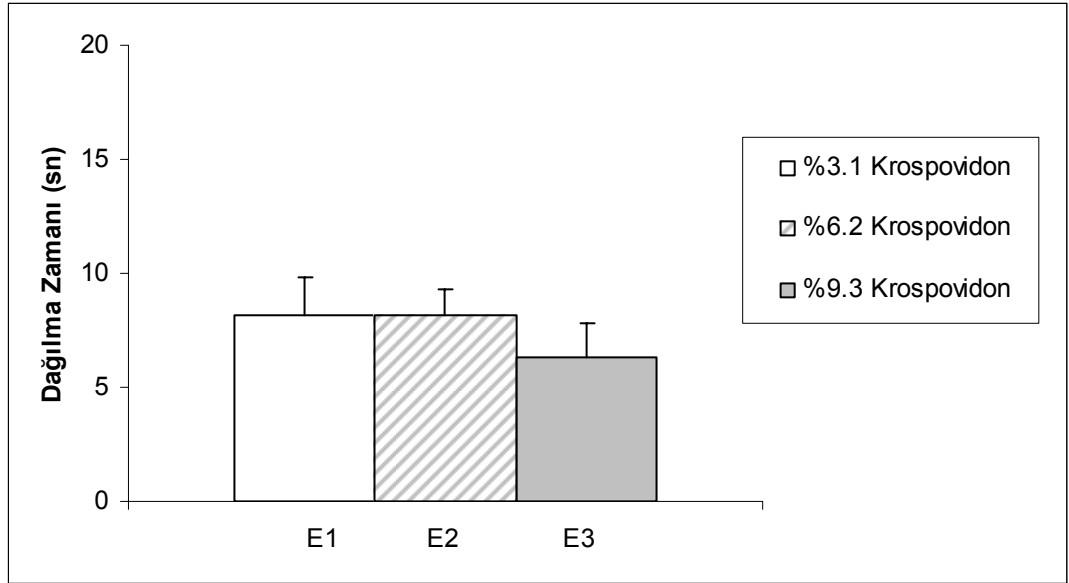
Bölüm 3.3.1.4.'de anlatıldığı gibi yapılmış olup, doğrudan basım ve yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan tüm formülasyonlara ait ağırlık, sertlik, dağılma zamanları, çap ve kalınlık denetimleri Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Tabletlerde yapılan farmasötik denetimler

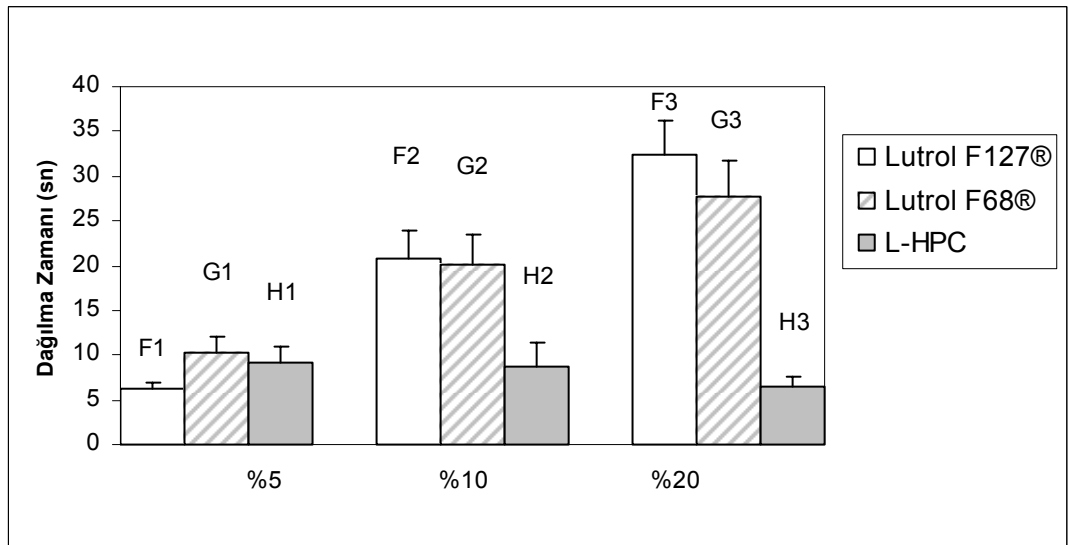
	Tablet	Ağırlık Ort.(mg) ± Standart Sapma	Çap Ort(mm).± Standart Sapma	Kalınlık Ort(mm). ± Standart Sapma	Sertlik Ort(N).± Standart Sapma	Dağılma Zamanı Ort.(sn) ± Standart Sapma	Ufalanma - Aşınma
Doğrudan Basım	E1	165 ± 1	10.2 ± 0.0	2.18 ± 0.01	34.8 ± 4.5	8.20 ± 1.64	0.11
	E2	174 ± 2	10.2 ± 0.0	2.19 ± 0.01	35.1 ± 3.5	8.17 ± 1.17	0.12
	E3	162 ± 3	10.2 ± 0.0	2.20 ± 0.00	27.6 ± 3.5	6.33 ± 1.51	0.23
	F1	160 ± 4	10.2 ± 0.0	2.16 ± 0.01	16.5 ± 2.2	6.17 ± 0.75	0.42
	F2	175 ± 1	10.2 ± 0.0	2.16 ± 0.01	20.9 ± 1.8	20.7 ± 3.20	0.31
	F3	165 ± 1	10.2 ± 0.0	2.17 ± 0.01	20.1 ± 1.6	32.5 ± 3.78	0.31
	G1	148 ± 3	10.2 ± 0.0	1.70 ± 0.01	16.2 ± 1.7	10.2 ± 1.94	0.21
	G2	161 ± 3	10.2 ± 0.0	1.60 ± 0.01	19.7 ± 2.7	20.2 ± 3.19	0.37
	G3	170 ± 1	10.2 ± 0.0	1.50 ± 0.01	20.3 ± 2.6	27.8 ± 3.86	0.17
	H1	163 ± 3	10.2 ± 0.0	2.15 ± 0.01	17.9 ± 1.9	9.17 ± 1.72	0.42
	H2	165 ± 3	10.2 ± 0.0	2.14 ± 0.01	15.1 ± 2.3	8.67 ± 2.73	0.71
	H3	155 ± 3	10.2 ± 0.0	2.16 ± 0.01	17.5 ± 1.9	6.50 ± 1.05	0.37
	U1	118 ± 1	10.2 ± 0.0	1.20 ± 0.00	15.6 ± 4.7	243 ± 5.77	0.15
	U2	202 ± 2	10.2 ± 0.0	1.50 ± 0.00	14.1 ± 1.9	9.17 ± 1.86	0.52
Yaş Granülasyon	P1	108 ± 2	8.2 ± 0.0	1.30 ± 0.10	15.9 ± 2.9	10.2 ± 1.94	0.05
	P2	102 ± 2	8.2 ± 0.0	1.10 ± 0.08	27.3 ± 4.1	35.7 ± 7.26	0.25
	P3	94.3 ± 2.1	8.2 ± 0.0	1.10 ± 0.09	16.7 ± 3.2	35.5 ± 5.05	0.38
	P4	102 ± 2	8.2 ± 0.0	1.50 ± 0.11	27.7 ± 5.7	9.00 ± 1.26	0.71
	P5	108 ± 4	8.2 ± 0.0	1.30 ± 0.10	23.1 ± 6.6	27.8 ± 3.76	0.03
	S1	105 ± 2	8.2 ± 0.0	1.10 ± 0.00	22.7 ± 5.3	299 ± 17.1	0.45
	S2	106 ± 2	8.2 ± 0.0	1.30 ± 0.08	21.1 ± 3.7	382 ± 17.1	0.45
	S3	104 ± 2	8.2 ± 0.0	1.10 ± 0.00	20.5 ± 3.4	412 ± 22.7	0.35

4.2.1.4.1. Dağılma Zamanı Tayini

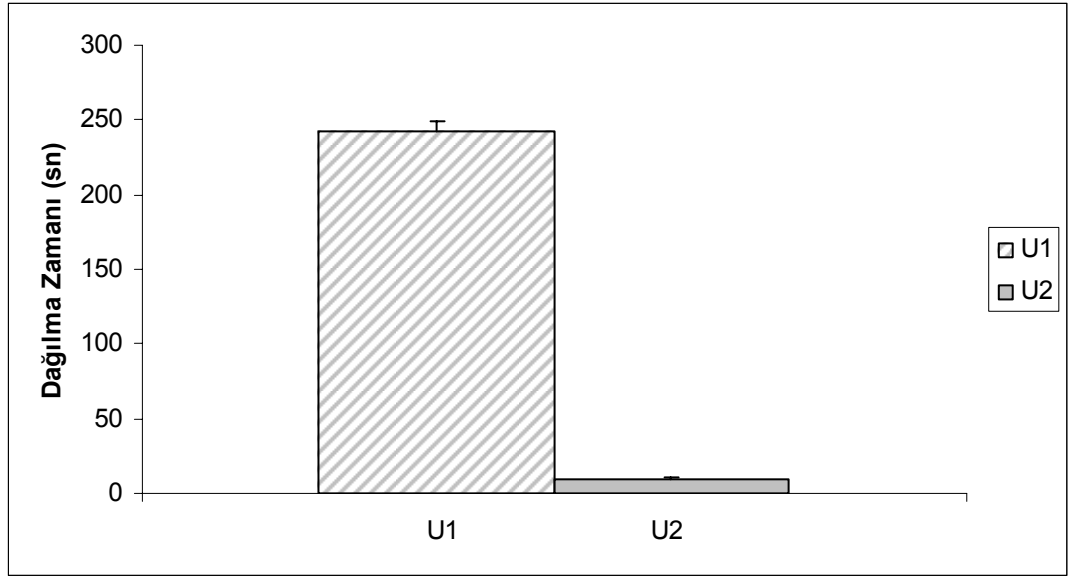
Doğrudan basım yöntemiyle ve yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan tabletlerin dağılma zamanı grafikleri Şekil 21’de gösterilmiştir.



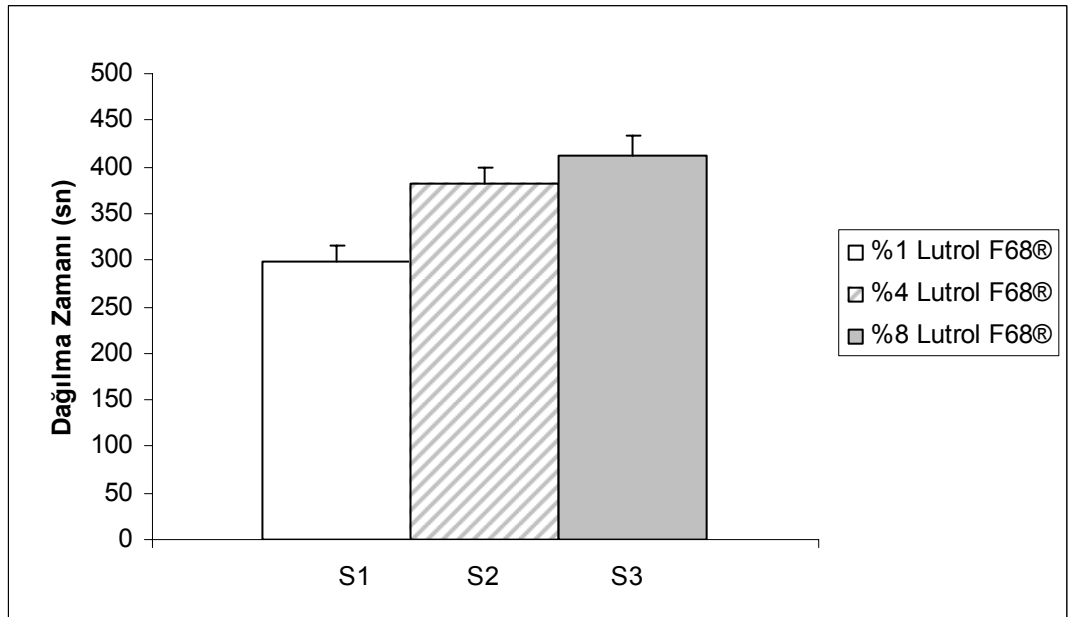
Şekil 21a. Farklı konsantrasyonlarda Krospovidon kullanılan E formülasyonlarının dağılma zamanları



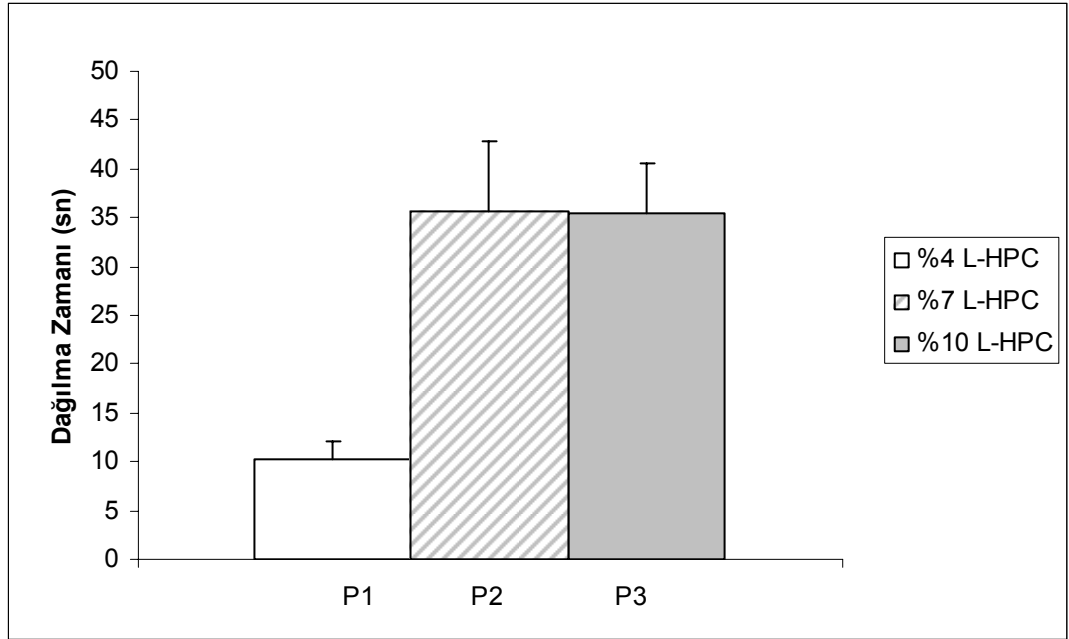
Şekil 21b. F (%5, %10 ve %20 Lutrol F127® içeren), G (%5, %10 ve %20 Lutrol F68® içeren) ve H (%5, %10 ve %20 L-HPC LH-22® içeren) formülasyonlarının dağılma zamanları



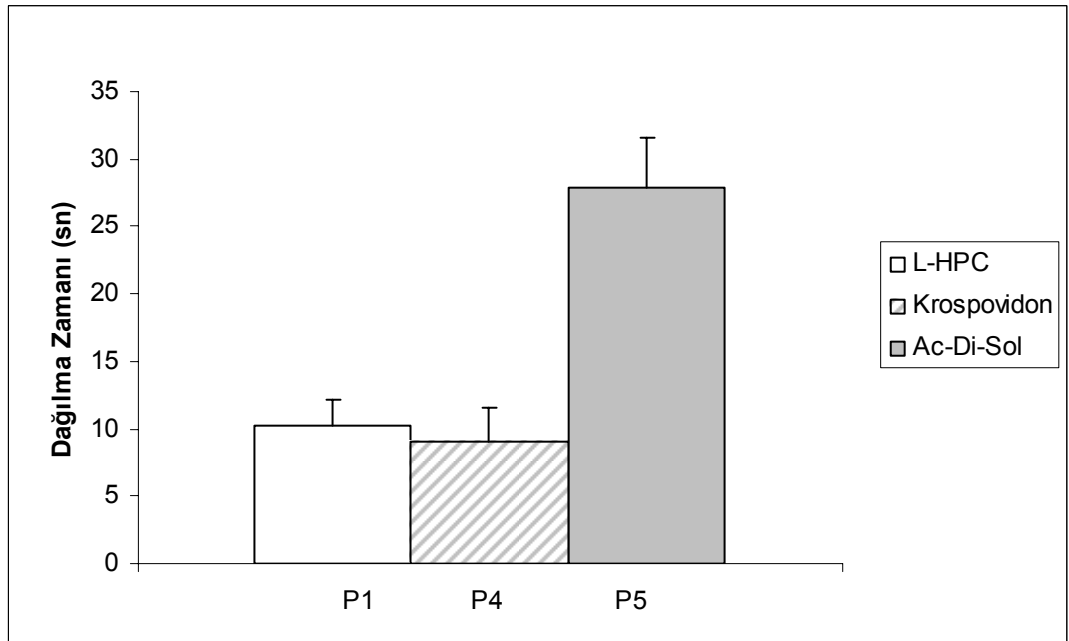
Şekil 21c. Ludiflash® kullanılarak hazırlanan formülasyonlara ait dağılma zamanı grafikleri



Şekil 21d. Bağlayıcı olarak farklı konsantrasyonlarda Lutrol F68® çözeltileri kullanılan S formülasyonlarının dağılma zamanları



Şekil 21e. Bağlayıcı olarak farklı konsantrasyonlarda L-HPC LH-22® kullanılan P formülasyonlarının dağılma zamanları



Şekil 21f. Bağlayıcı olarak %4 L-HPC LH-22® kullanılan, farklı dış faz maddelerinin kullanıldığı P formülasyonlarının dağılma zamanları

4.2.1.4.2. Tabletlerde Etkin Madde Miktar Tayini

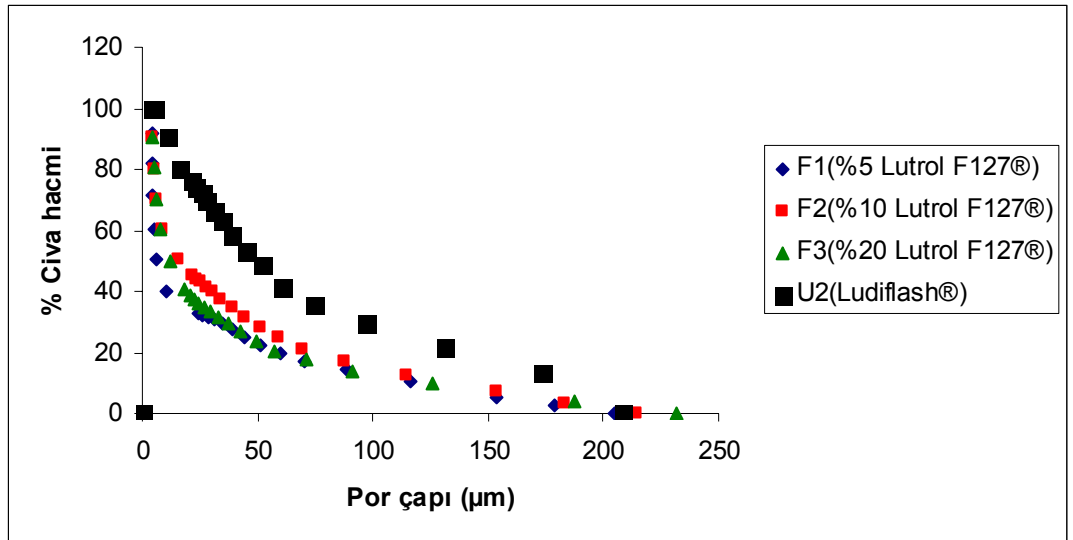
Tabletlerde miktar tayini testi bölüm 3.2.1.4.5.'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27. Tabletlerde yapılan etkin madde miktar tayini sonuçları

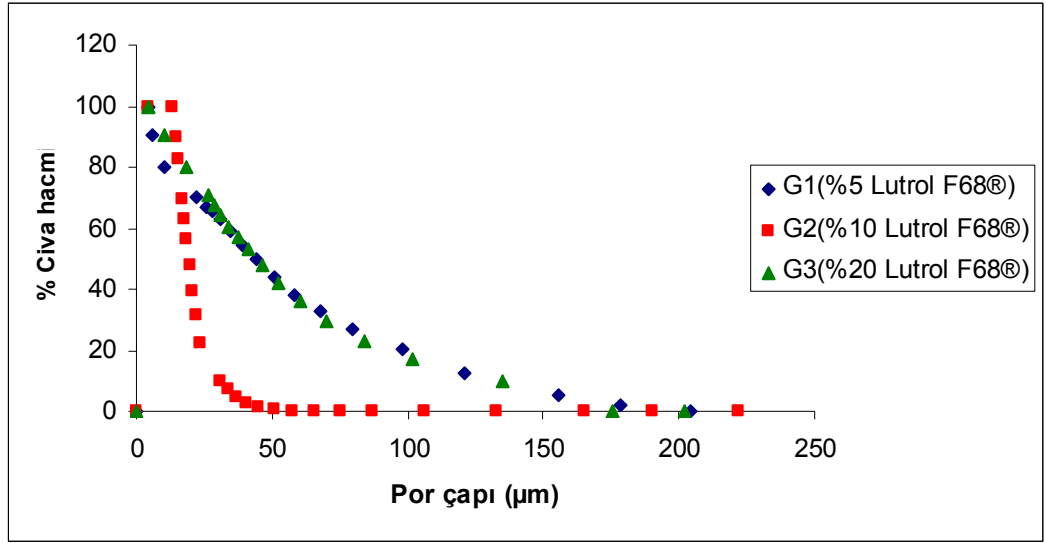
Formülasyon	Etkin Madde Miktarı (mg)	Miktar Tayini (mg) $\pm$ % Bağıl Sapma
F1	4	3.95 $\pm$ 2.60
P1	4	3.64 $\pm$ 4.86
S1	4	3.91 $\pm$ 4.64

4.2.1.4.3. Tabletlerde Porozite Tayini

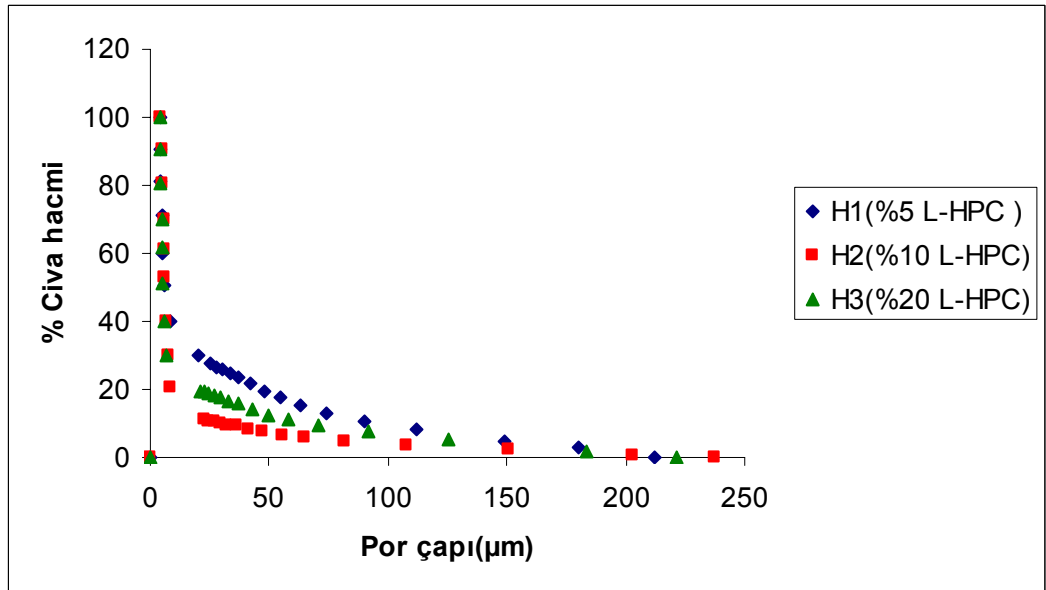
Tabletlerde yapılan porozite tayini Bölüm 3.2.1.4.7.'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Formülasyonlar için elde edilen % (tabletin içerisine giren) civa hacmi – por çapı grafikleri Şekil 22'de gösterilmiştir.



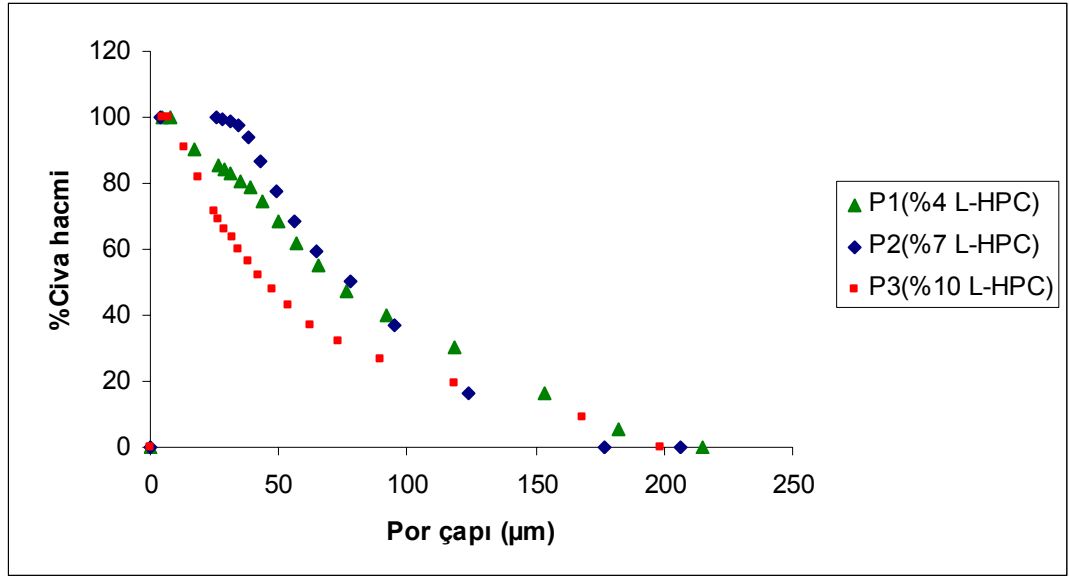
Şekil 22a. F1, F2, F3 ve U2 formülasyonlarına porozite grafikleri



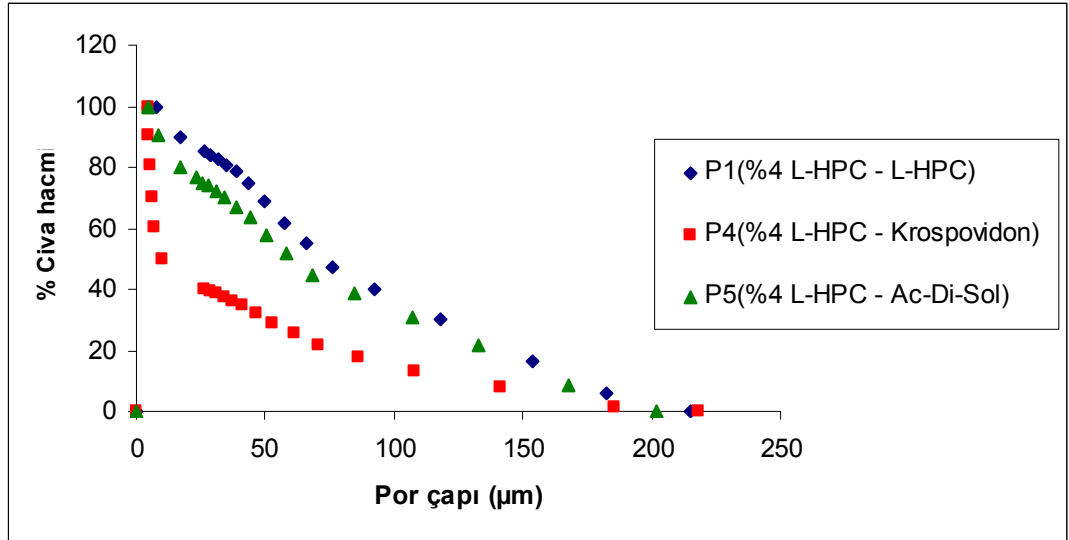
Şekil 22b. G1, G2 ve G3 formülasyonlarına ait porozite grafikleri



Şekil 22c. H1, H2 ve H3 formülasyonlarının porozite grafikleri

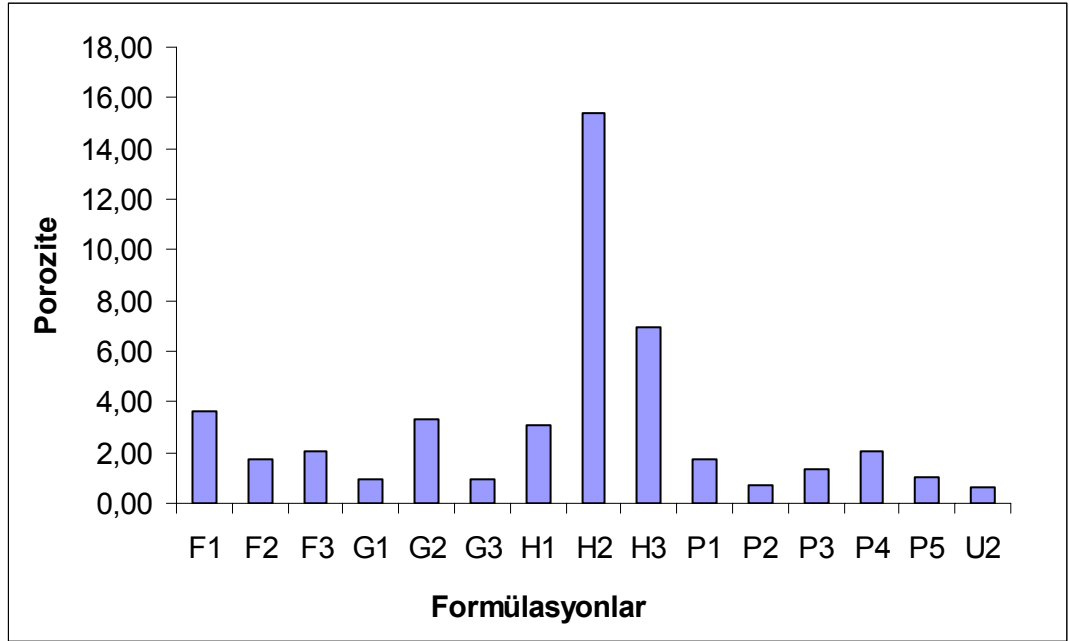


Şekil 22d. P1, P2 ve P3 formülasyonlarına ait porozite grafikleri



Şekil 22e. P1, P4 ve P5 formülasyonlarının porozite grafikleri

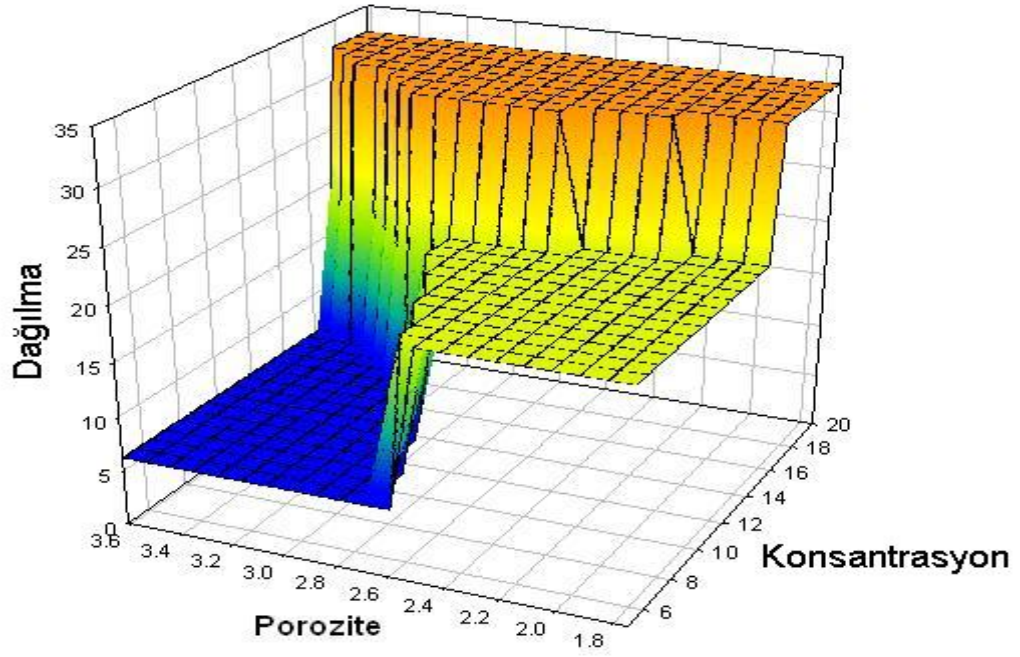
Hazırlanan tüm formülasyonların por çapı değerlerini gösteren grafik Şekil 23'de gösterilmiştir.



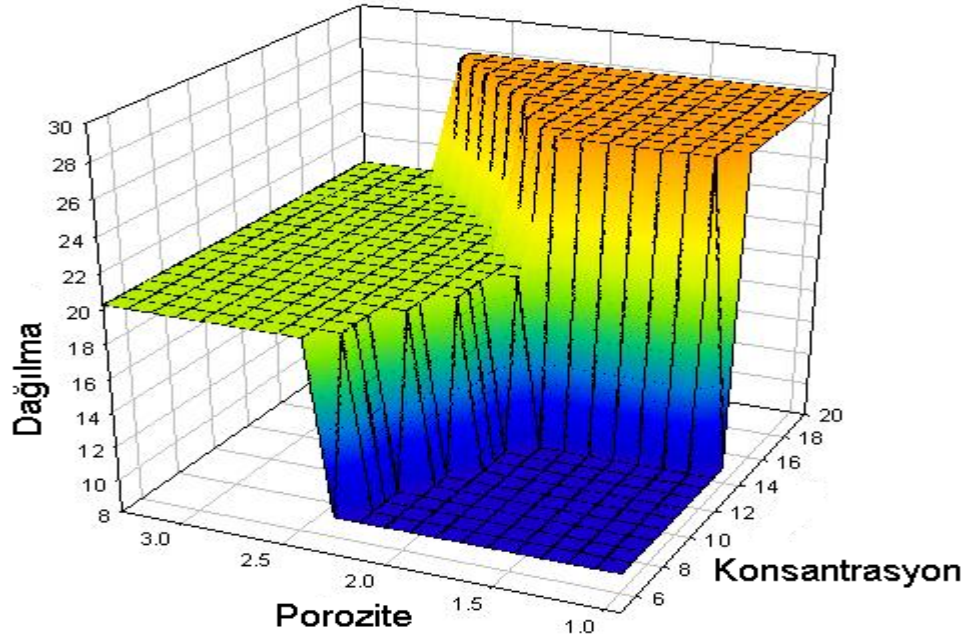
Şekil 23. Formülasyonlara ait por çapı grafikleri

4.3. Hazırlanan Formülasyonlara Ait Cevap – Yüzey Grafikleri

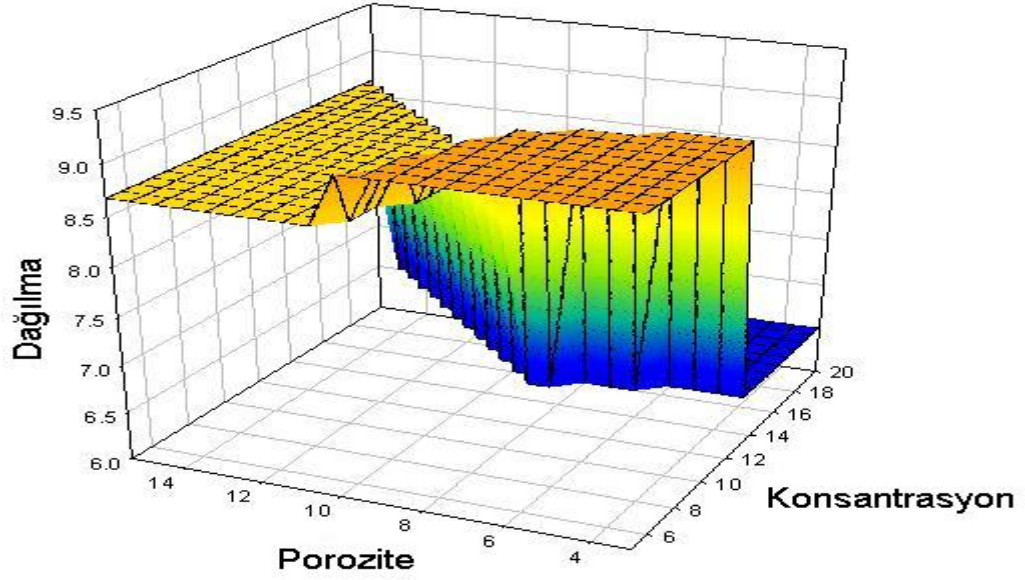
Hazırlanan F, G, H ve P formülasyonlarında kullanılan yardımcı madde konsantrasyonunun ve tablet porozite sonuçlarının dağılıma üzerine etkisi cevap-yüzey grafikleri ile incelenerek Şekil 24 – 27’de gösterilmiştir.



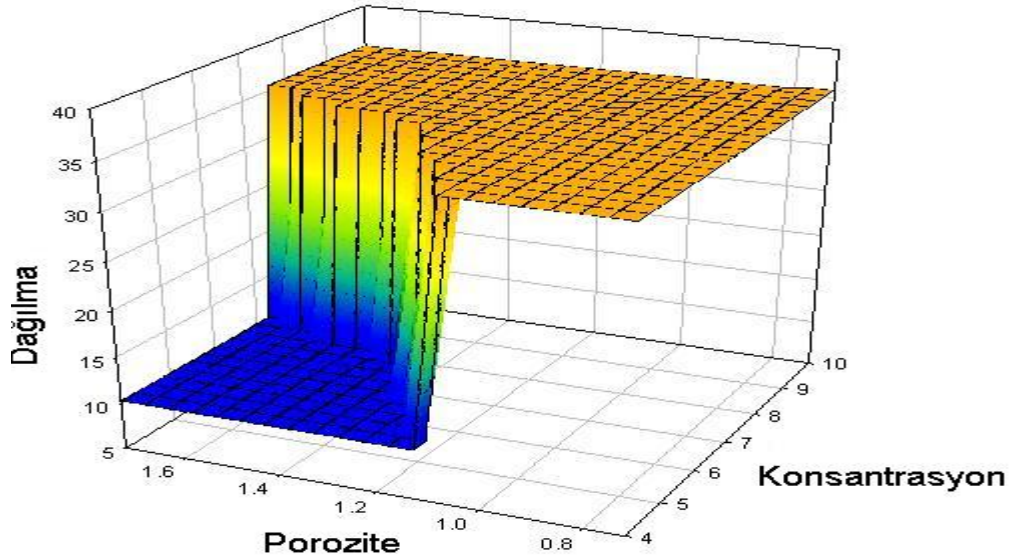
Şekil 24. Lutrol F127® içeren doğrudan basım formülasyonlarında (F formülasyonları) Lutrol F127® konsantrasyonu ve tablet porozitesinin dağılıma üzerine etkisi



Şekil 25. Lutrol F68® içeren doğrudan basım formülasyonlarında (G formülasyonları) Lutrol F68® konsantrasyonu ve tablet porozitesinin dağılıma üzerine etkisi



Şekil 26. L-HPC LH-22® içeren doğrudan basım formülasyonlarında (H formülasyonları) L-HPC LH-22® konsantrasyonu ve tablet porozitesinin dağılıma üzerine etkisi



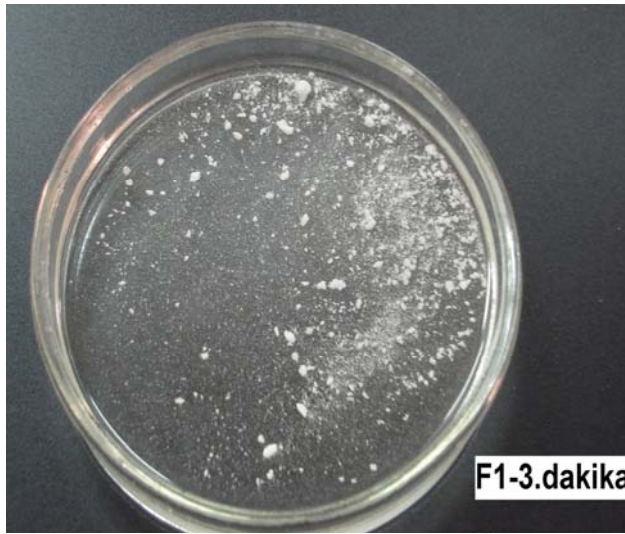
Şekil 27. L-HPC LH-22® içeren yaş granülasyon formülasyonlarında (P formülasyonları) L-HPC LH-22® konsantrasyonu ve tablet porozitesinin dağılıma üzerine etkisi

4.4. Referans Ürün ve Formülasyonlara Ait Dağılma Resimleri

Piyasada mevcut bulunan Zofran Zydis® tablet ve hazırladığımız formülasyonların dağılma resimleri Resim 1-4'de gösterilmiştir. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan formülasyonlarda tablet kalınlığı daha fazla olduğu için petri kutularına 5 ml distile su, Zofran Zydis® ve yaş granülasyon formülasyonlarında ise 3 ml distile su ilave edilerek tabletlerin dağılması görüntülenmiştir. Distile suyun tabletin tüm yüzeylerini ıslatacak miktarda olması gerektiği düşünülmüştür.



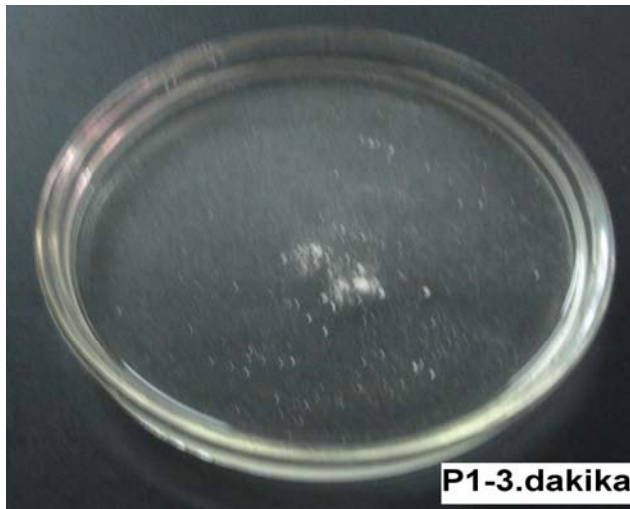
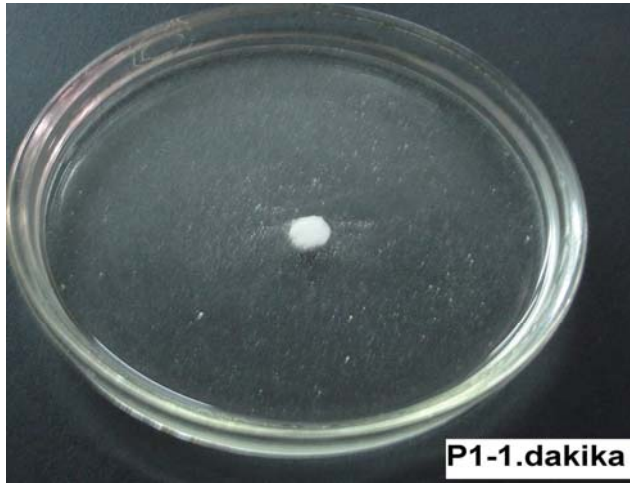
Resim 1. Zofran Zydys® dağılma resimleri



Resim 2. F1 formülasyonuna ait dağılma resimleri



Resim 3. U2 formülasyonuna ait dağılma resimleri

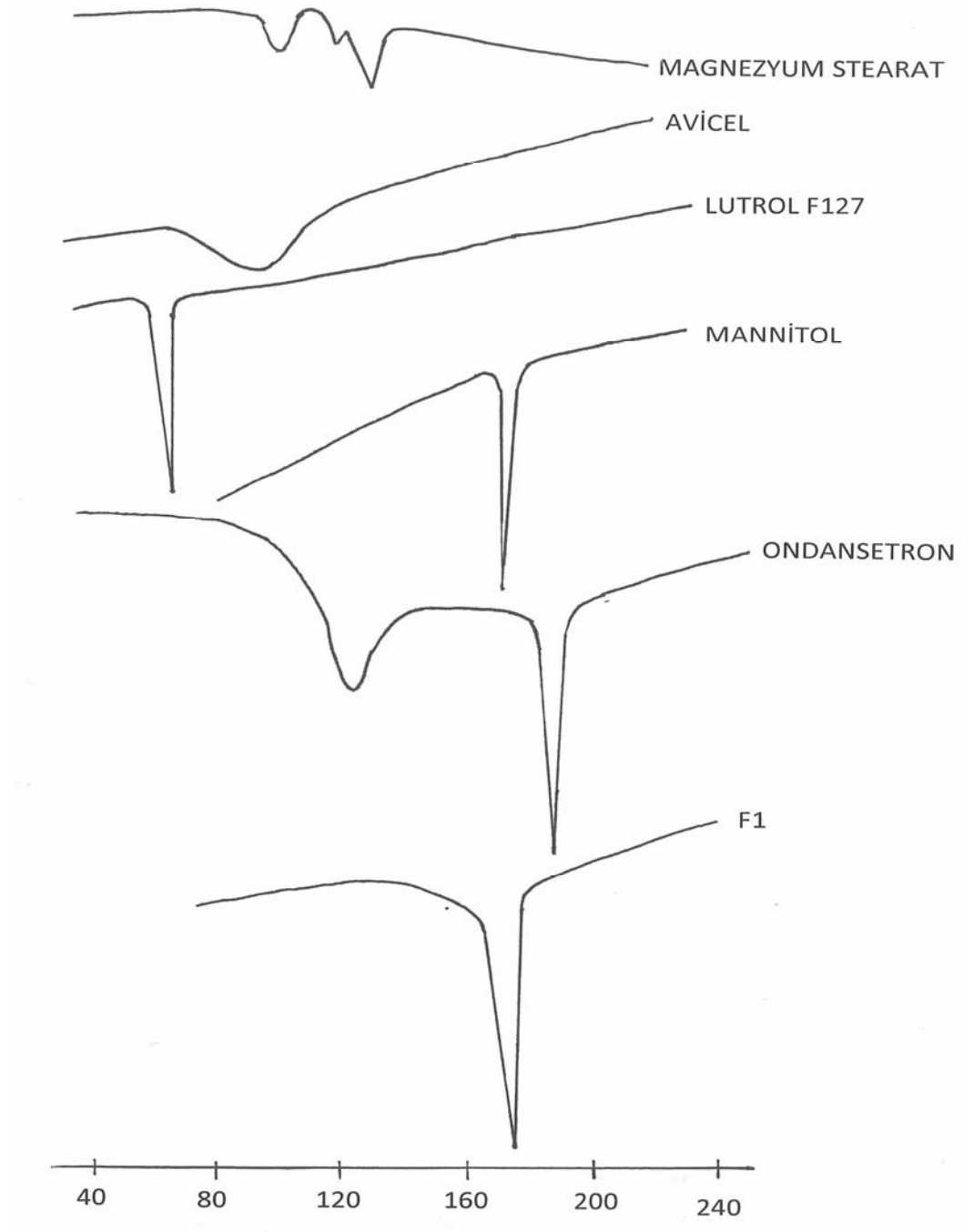


Resim 4. P1 formülasyonuna ait dağılma resimleri

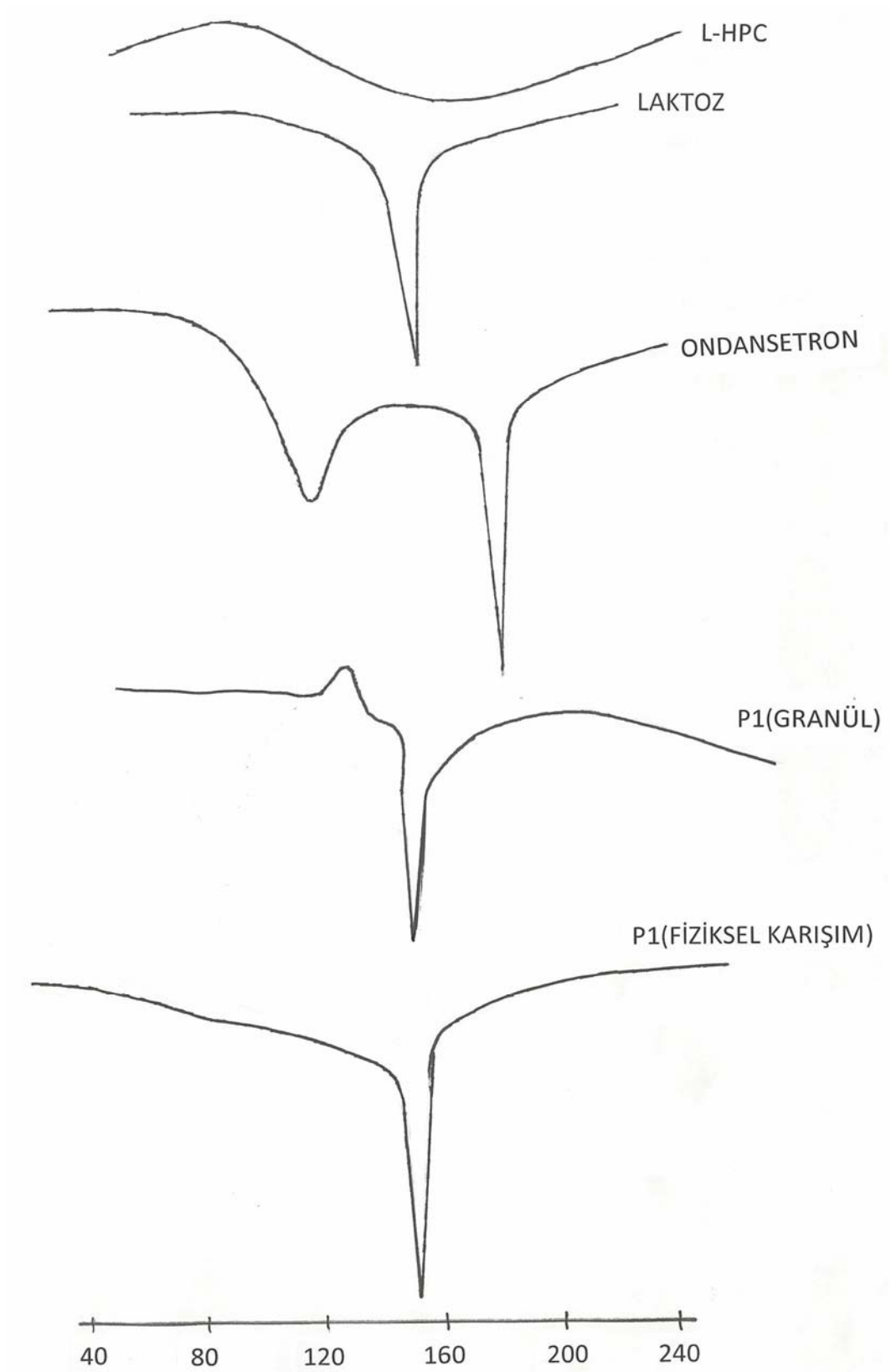
4.5. Etkin Madde ve Yardımcı Maddelerin Etkileşmesinin İncelenmesi

4.5.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri

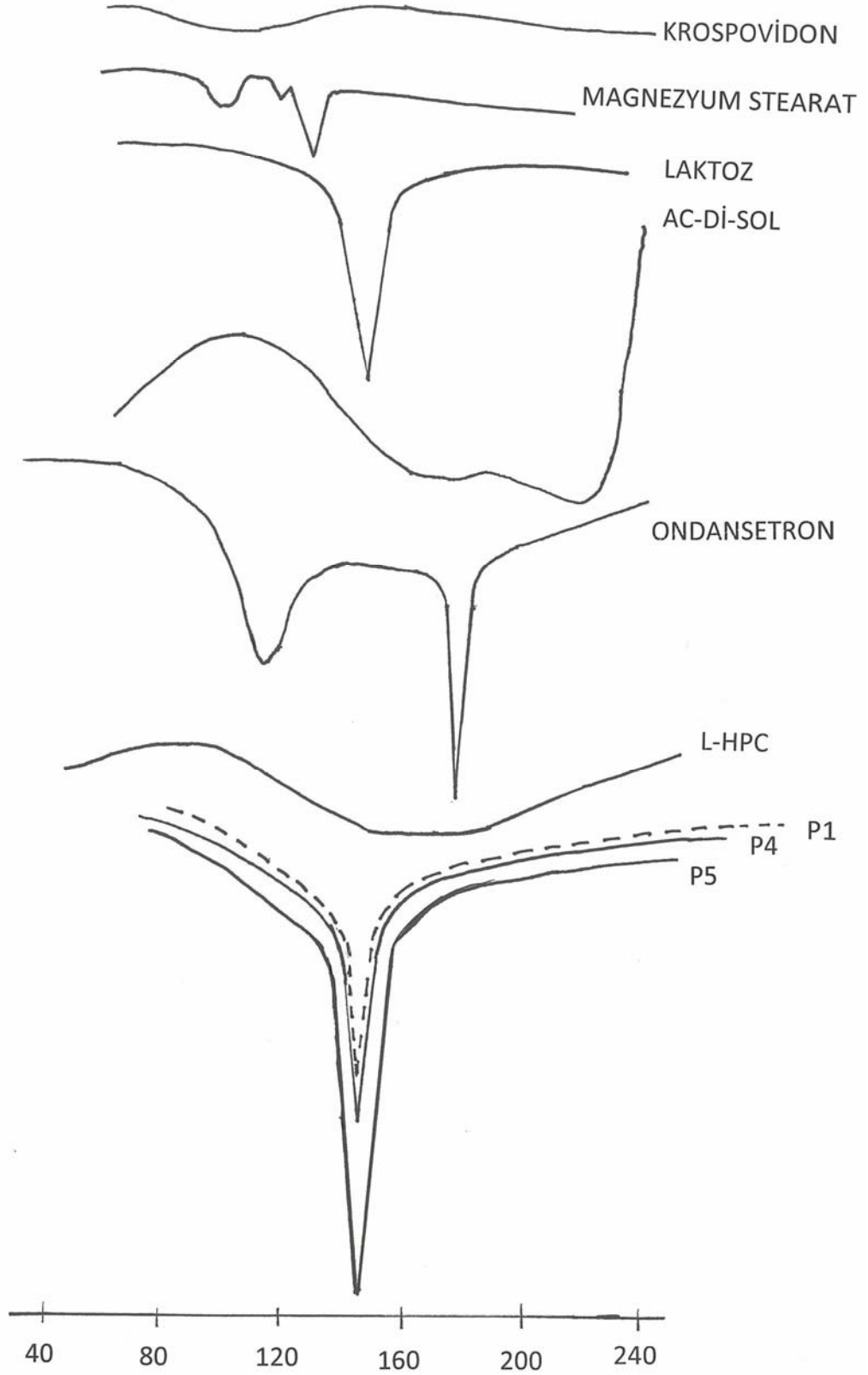
Bölüm 3.3.1.5.1.'de anlatıldığı gibi yapılmıştır.



Şekil 28. F1 formülasyonuna ait DSC termogramları

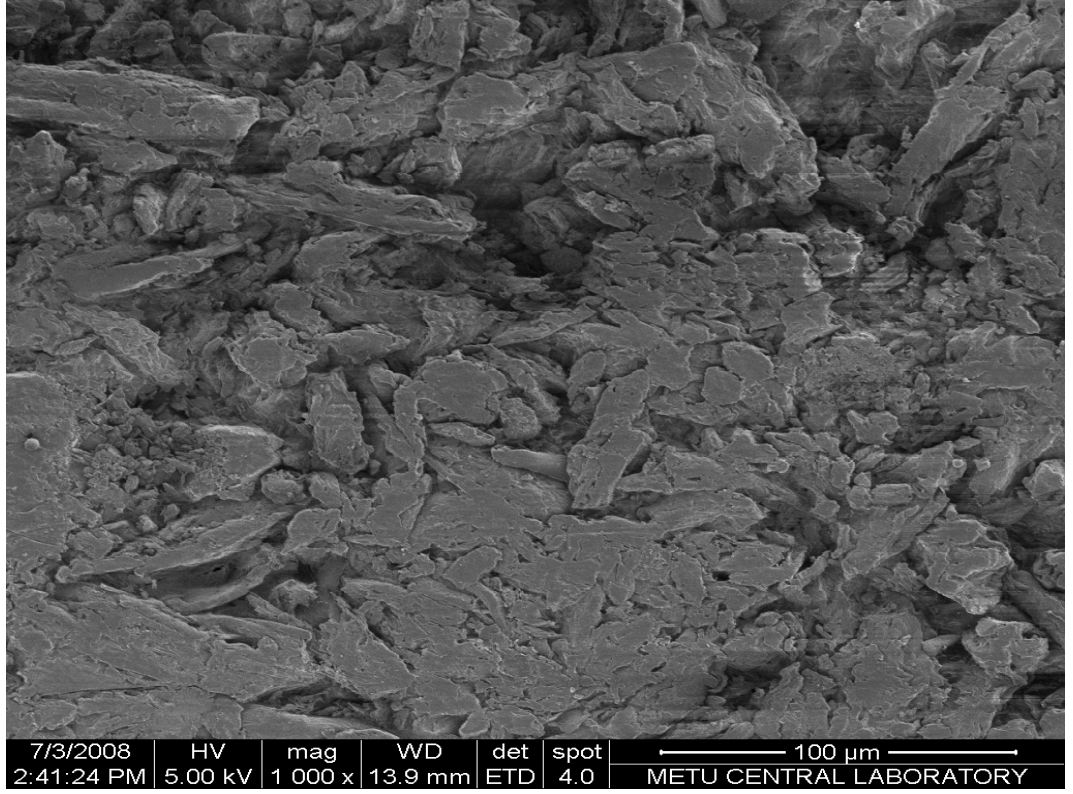


Şekil 29. P1 formülasyonuna ait DSC termogramları

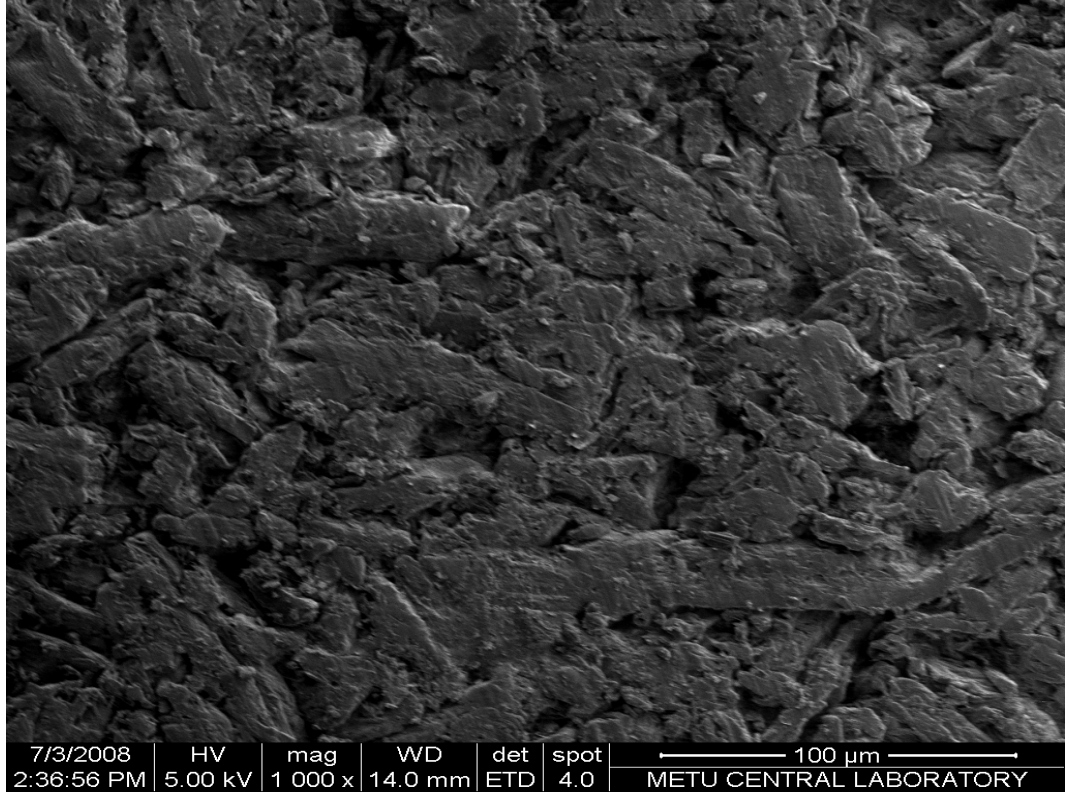


Şekil 30. P1, P4 ve P5 formülasyonlarına ait DSC termogramları

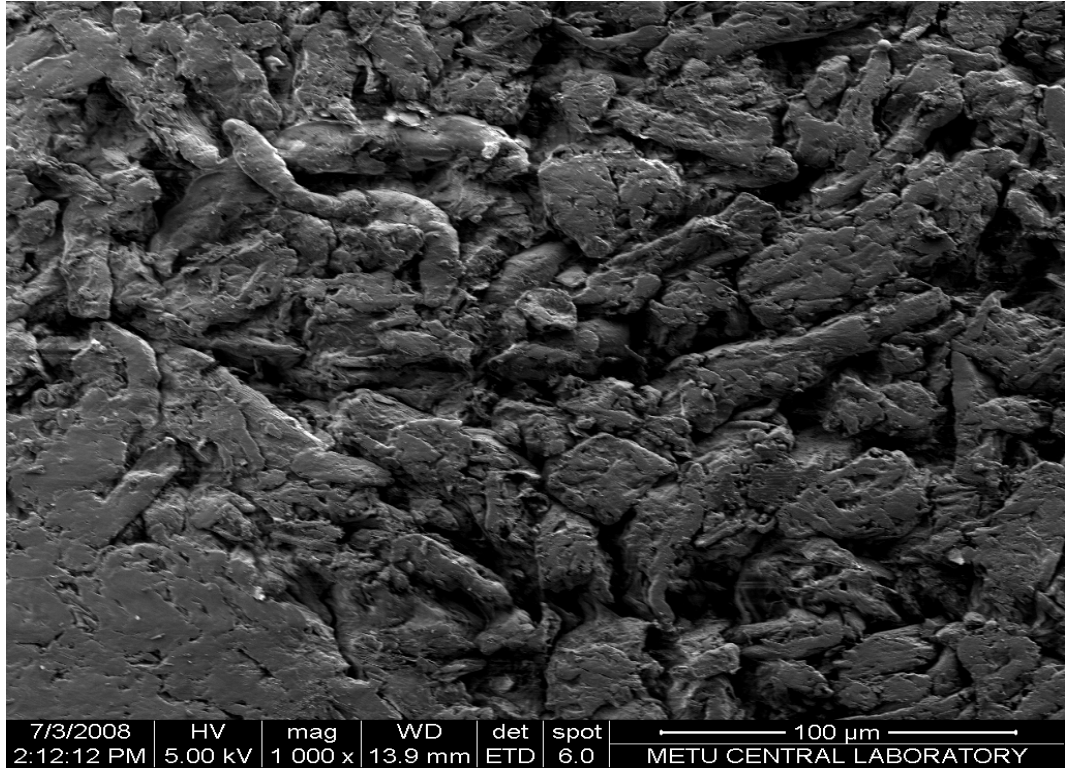
4.6. Tabletlerin Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile İncelenmesine İlişkin Bulgular



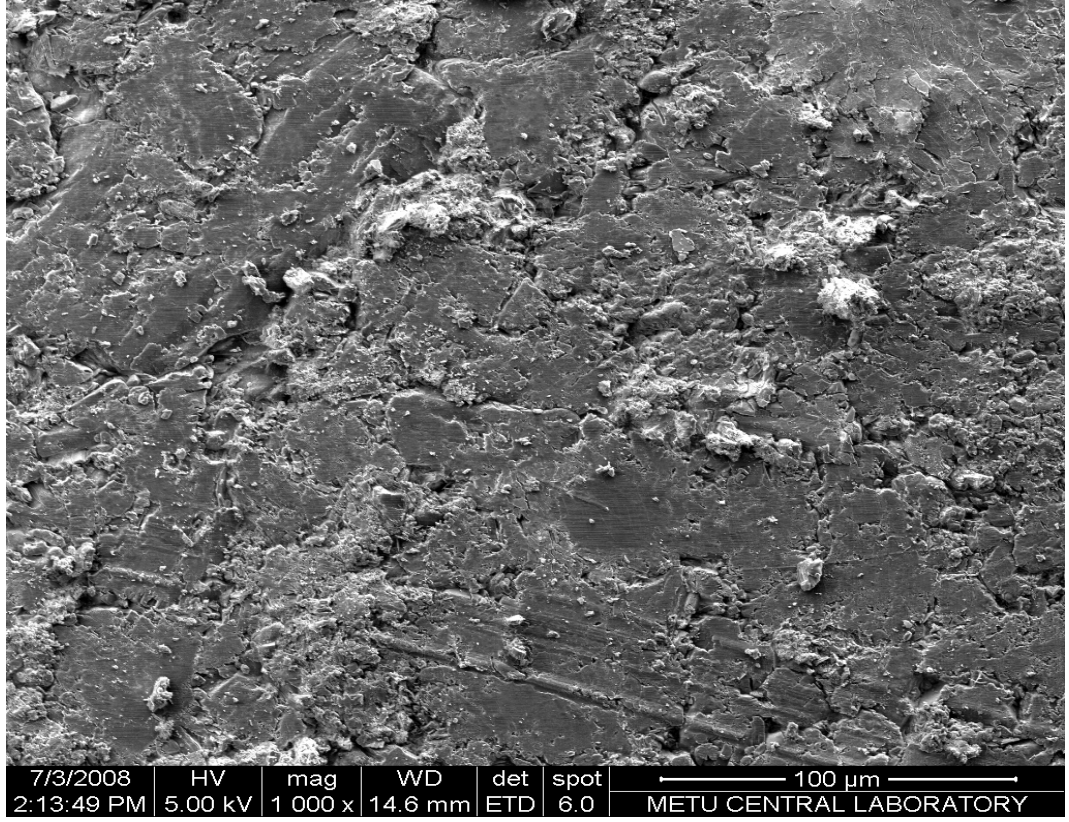
Resim 5. F1 tabletine ait yüzey görüntüsü



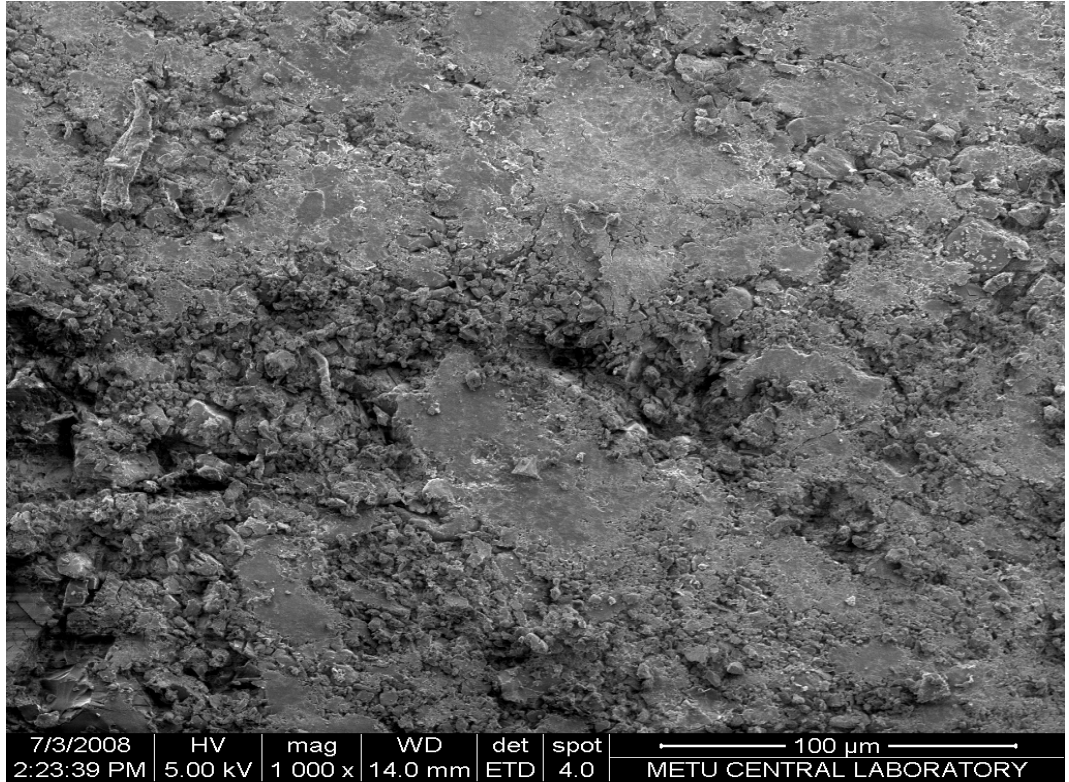
Resim 6. G1 tabletine ait yüzey görüntüsü



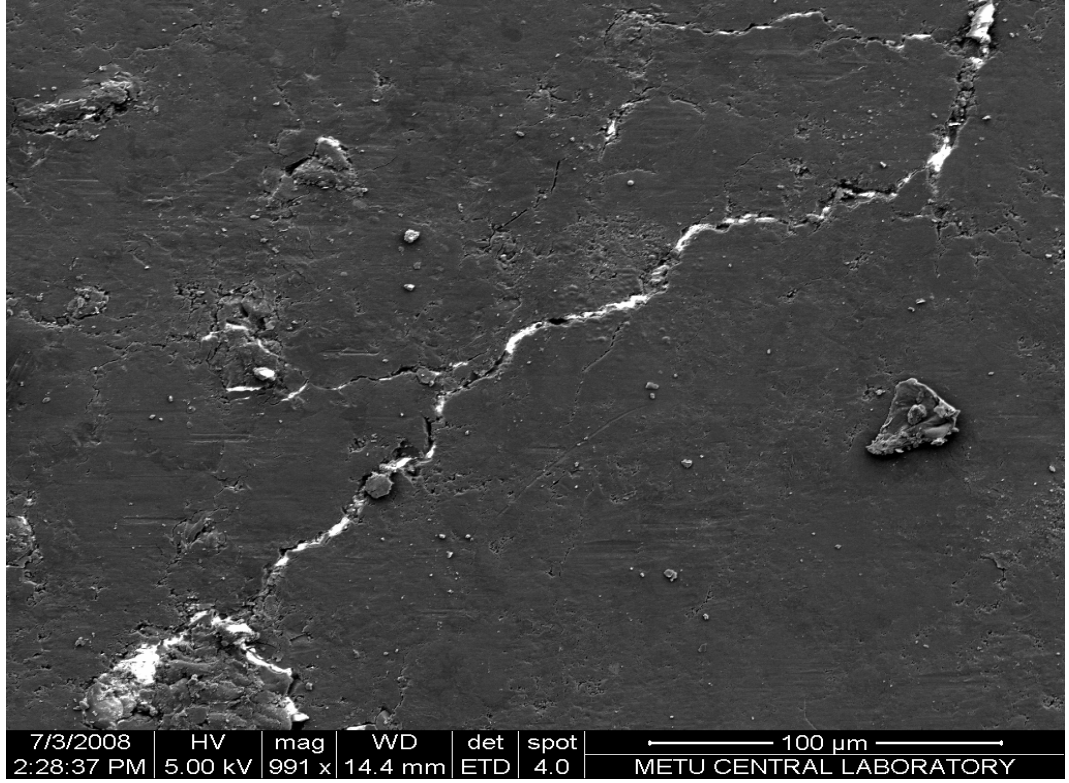
Resim 7. H1 tabletine ait yüzey görüntüsü



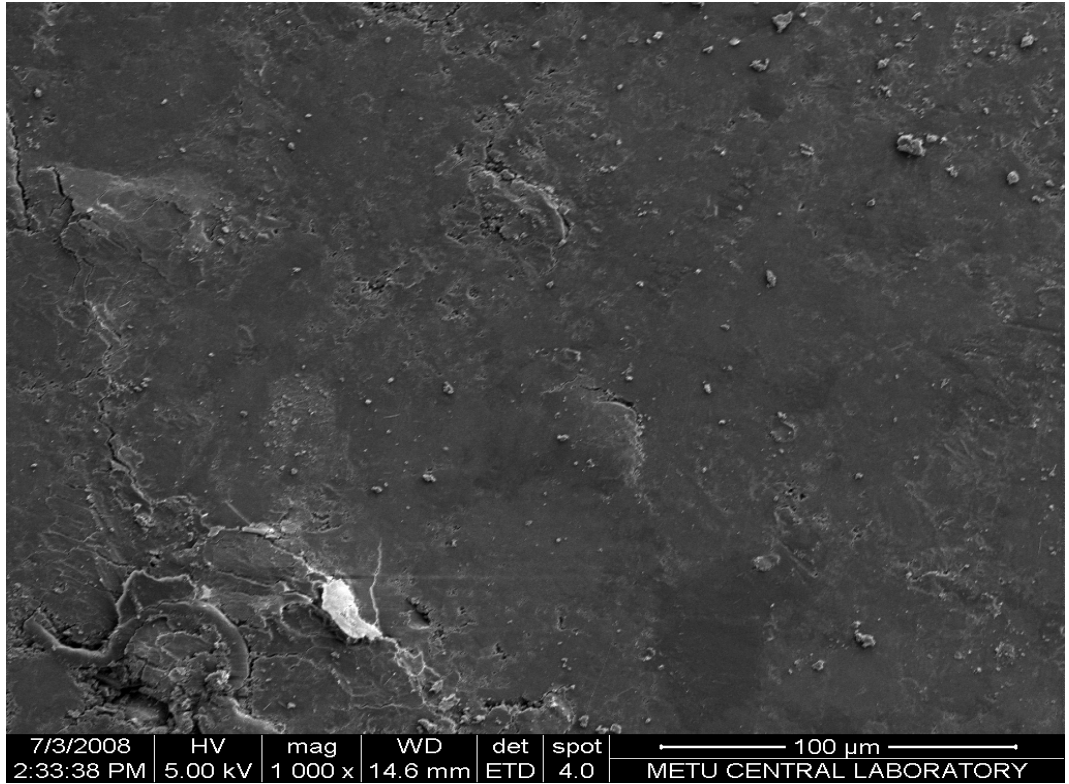
Resim 8. U2 tabletine ait yüzey görüntüsü



Resim 9. P1 tabletine ait yüzey görüntüsü



Resim 10. P2 tabletine ait yüzey görüntüsü



Resim 11. P3 tabletine ait yüzey görüntüsü

4.7. Çözünme Profilleri Arasındaki Benzerlik Faktörünün (f_2) Değerlendirilmesi

Tablet formülasyonlarından zamana karşı yüzde yığılmalı olarak salınan etkin madde miktarı Bölüm 3.3.1.8.'de belirtilen formülde yerine konularak f_2 değerleri hesaplanmış, elde edilen sonuçlar Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28. Hazırlanan formülasyonlara ait benzerlik faktörleri (f_2)

	Formülasyon	Referans	Benzerlik Faktörü (f_2)
Doğrudan Basım	E1	Zofran Zydis®	26,2
	E2	Zofran Zydis®	33,4
	E3	Zofran Zydis®	57,7
	F1	Zofran Zydis®	54
	F2	Zofran Zydis®	61,9
	F3	Zofran Zydis®	54
	G1	Zofran Zydis®	20,1
	G2	Zofran Zydis®	14,5
	G3	Zofran Zydis®	48,1
	H1	Zofran Zydis®	46,1
	H2	Zofran Zydis®	36,8
	H3	Zofran Zydis®	38,2
	U1	Zofran Zydis®	8,04
	U2	Zofran Zydis®	33,3
Yaş Granülasyon	P1	Zofran Zydis®	41,1
	P2	Zofran Zydis®	42,5
	P3	Zofran Zydis®	42,3
	P4	Zofran Zydis®	46
	P5	Zofran Zydis®	8,77
	S1	Zofran Zydis®	7,26
	S2	Zofran Zydis®	7,19
	S3	Zofran Zydis®	7,9

5. TARTIŞMA

5.1. In Vitro Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bu bölümde tez çalışması süresince gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmaların ve elde edilen bulguların genel bir değerlendirilmesi yapılarak sonuçlar tartışılacaktır.

Ondansetron için tayin edilen erime noktası $218.1^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ bulunmuştur.

Ondansetronun FT-IR spektrumunda maddeye ait fonksiyonel grupların spektrumları gözlenmiştir, herhangi büyük bir safsızlığa ilişkin ekstra pik / pikler gözlenmemiştir. Literatür sonucu ile uyum sağladığı görülmektedir⁵⁸.

Ondansetronun distile sudaki çözeltisinin UV spektrumu incelenmiş maksimum absorbans gösterdiği dalga boyu 310 nm olarak bulunmuştur. Bu dalga boyu literatürden alınan verilerle uyum sağladığından ve formülasyonda kullanılacak diğer maddelere ait pikleri içermemesinden dolayı tüm deneylerde kullanılmıştır.

Etkin maddenin partikül büyüklüğü, küme dansitesi ve basılabilirliği ağızda dağılan/çözünen tabletlerin sertlik ve dağılmasını etkilemektedir². Özellikle liyofilizasyon tekniği ile ağızda dağılan/çözünen tablet hazırlandığı zaman partikül büyüklüğünün önemi artmaktadır¹. Liyofilizasyon tekniği ile üretim sırasında etkin maddenin çökmemesi için suda çözünmeyen etkin maddenin partikül büyüklüğü 50 μm 'nin altında olması istenirken, suda çözünen etkin maddenin partikül büyüklüğünün 200 μm 'den fazla olmaması istenir.

Ondansetronun partikül büyüklüğü analizi yapılmış ve ortalama partikül büyüklüğü $147.6 \pm 5.7 \mu\text{m}$ bulunmuştur. Etkin madde partiküllerinin nispeten ortalama bir büyüklüğe sahip olduğu ve dağılımının dar olduğu görülmektedir. Bulunan partikül büyüklüğünün ve dağılımının doğrudan basım yöntemiyle ağızda dağılan tablet hazırlamak için uygun olduğuna karar verilmiştir. Ayrıca çalışmada kullanılan yardımcı maddeler ile karıştırma açısından uyumlu olarak bulunmuştur.

5.1.1. Ondansetronun Spektrofotometrik Analiz Yöntem Validasyonunun Değerlendirilmesi

Ondansetron'un miktar tayini yöntemleri içerisinde en kolay uygulanabilir yöntem olması ve validasyon çalışmalarının sonuçları da uygun olması nedeniyle çalışmalarımızda UV spektroskopisi yöntemi tercih edilmiştir.

Validasyon çalışmaları bir işlemin veya yöntemin geçerliliğinin kanıtlanması için yapılan işlemlerdir. Distile su ortamında miktar tayininin validasyonu için yapılan çalışmalarda doğruluk ve tekrar edilebilirlik (Tablo 18, 19, 20, 21 ve 22) için hesaplanan tüm yüzde bağıl sapma sonuçları % 2'nin altındadır. Bulunan değerler kabul edilebilir olarak bulundu.

Özgünlüğün saptanabilmesi için yapılan çalışmalarda ise etkin madde dışındaki yardımcı maddelerin ondansetronun spektrofotometrik olarak çalışıldığı dalga boyunda (310 nm) herhangi bir pik vermediği saptanmıştır (Şekil 7).

Doğrusallık çalışmalarında ise çalışılan aralıkta konsantrasyon ile absorbans arasındaki ilişkinin doğrusal olduğu gözlenmiştir. Elde edilen doğrunun determinasyon katsayısı (r^2) kabul edilebilir bulunmuştur (Şekil 8).

Stabilite çalışmalarında ondansetronun stabil kalıp kalmadığını incelemek için ondansetrona ait çözeltinin hazırlanarak, $25 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ve $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ sıcaklıklarında çözelti hal stabilitesi 36 saat boyunca UV spektrofotometresi kullanılarak incelenmiştir. Deneyler sonucunda 25°C 'deki örnekte 36 saat sonunda maddenin % 98'i bozunmadan kalırken, 37°C 'deki örnekte maddenin % 99'u bozunmadan kalmıştır (Şekil 11). Bu bilgiler ışığında ondansetronun deney şartlarında analizler boyunca stabil olduğu bulunmuştur.

Bütün bu bulgular miktar tayini yönteminin valide edildiğini göstermektedir.

5.2. Formülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi

5.2.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Önformülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Önformülasyon çalışmaları sırasında, tabletlerin ağızda kolay dağılabilmesi amacı ile düşük sertlik ve kalınlığa sahip tablet hazırlanması amaçlanmış ve 100 – 160 mg ağırlığa sahip etkin madde içermeyen tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Formülasyonlarda poloksamer 407 (Lutrol F127®), poloksamer 188 (Lutrol F68®), krospovidon, ve hidroksipropilselüloz (L-HPC LH-22®) gibi yardımcı maddeler ile mannitol ve avicel gibi dolgu maddelerinin farklı oranlarda kullanılmasıyla hazırlanan boş tabletlerin ağırlıkları, sertlikleri ve dağılma özellikleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda uygun sertlik (20-40 N) ve uygun dağılma süreleri (<3 dakika) gösteren formülasyonlar belirlenmiştir.

5.2.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Önformülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Yaş granülasyon tekniği kullanılarak ağızda dağılan tabletler hazırlarken iki farklı yöntem denenmiştir. Kullanılan ilk yöntemde

poloksamer 188 (Lutrol F68®) 65°C'de eritilerek laktoz üzerine ilave edilmesiyle pat haline getirilmiştir. Daha sonra kurutma ve eleme işlemlerinden sonra tablet basılmıştır. Bu yöntemle hazırlanan tabletlerin çok uzun sürede dağıldığı gözlenmiştir. Kullanılan diğer bir yöntemde ise etkin madde ve laktoz havanda karıştırılmış ve hazırlanan poloksamer veya L-HPC LH-22® bağlayıcı çözeltisi ile pat haline getirilmiştir. Bu yöntem sonucu elde edilen ürünler sertlik ve dağılma zamanı açısından diğer yönteme göre daha başarılı bulunmuştur.

5.2.3 Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Formülasyonların Çözünme Hızı Profillerinin Değerlendirilmesi

Ondansetron içeren tablet formülasyonları ekonomik ve kolay olduğu için doğrudan basım ve yaş granülasyon yöntemleri kullanılarak hazırlanmıştır.

Piyasada bulunan Zofran Zydis® 4mg liyofilizasyon tekniği ile hazırlanmış ağızda çözünen tablet preparatıdır. Türkiye'de henüz Zofran Zydis® preparatına alternatif olarak doğrudan basım yöntemi ile hazırlanmış jenerik ilaç bulunmadığı için hazırladığımız formülasyonlar Zofran Zydis® referans ürün ile karşılaştırılmıştır.

Ağızda hızla dağılan tabletlerin çözünme hızı testi için genellikle USP II palet yöntemi ve 50 rpm palet hızı önerilmektedir. Düşük palet hızları in vitro çözünme hızı profillerinin arasındaki farkı daha iyi ayırt edebilmektedir. Ağızda dağılan tabletin dağılma ve çözünmesinin çok hızlı olmasından dolayı salım profilini gözlemleyebilmek için palet hızının yavaş olması gerektiği bildirilmektedir²³. Biz de in vitro çözünme hızı çalışmalarımızı 50 rpm palet hızında gerçekleştirdik.

Çözünme hızı deneylerimizde ilk 5 dakika ve sonrasında örnek olarak formülasyonlar arasındaki farkı gözlemledik. FIP/AAPS (Uluslararası Farmasötik Federasyonu / Amerika Farmasötik Bilimler

Derneği) kılavuzuna göre ağızda hızla dağılan/çözünen tabletlerin çözünme hızı testinin ilk dakikalarında (≤ 5 dakika) alınan örneklerin önemli olduğu bildirilmektedir⁷². Distile suyun pH değerinin tükürüğün pH değerine yakın olmasından dolayı çözünme hızı çalışmalarında distile su kullanılmıştır.

Zofran Zydis® referans ürünün çözünme hızı deneyi sonucu birinci dakikada % 96 madde salınırken, üçüncü dakikada ise % 102 etkin madde salındığı gözlenmiştir (Şekil 12). Referans ürün liyofilizasyon teknolojisi ile hazırlandığı için 1 dakikadan kısa sürede dağılarak etkin maddeyi saldığı düşünülmektedir.

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan formülasyonlarda farklı dağıtıcıların dağılma ve çözünme hızı üzerine etkisi incelendi. Krospovidon çok iyi bilinen bir süper dağıtıcıdır ve su ile temas ettiğinde yüksek miktarda şişmektedir³³. Çalışmamızda %3.1, 6.2 ve 9.3 konsantrasyonlarında krospovidon içeren formülasyonların çözünme hızı profilleri karşılaştırıldı. Genelde çalışmalarda krospovidon % 5 konsantrasyonunda kullanılmaktadır³³. Krospovidon konsantrasyonu arttıkça ilk 5 dakika içinde çözünen madde miktarının arttığı gözlenmiştir (Şekil 13). Çalışma sonucumuz literatür bulgusu ile uyum sağlamaktadır. Battu ve ark.'da sodyum kroskarmeloz, sodyum nişasta glikolat ve krospovidonu üç farklı konsantrasyonda kullanarak ağızda dağılan tablet formülasyonları hazırlamışlardır. Süper dağıtıcı konsantrasyonundaki artışın ilk 5 dakika içerisinde % salınan etkin madde miktarını artırdığını ve 15 dakika sonunda tüm formülasyonlarda etkin madde salımının % 99 olduğunu gözlemlemişlerdir⁴³.

Çalışmamızda iki farklı poloksamer tipinin tabletin dağılma süresi ve çözünen madde miktarına etkisi incelenmiştir. Poloksamerler, polietilenoksit - polipropilenoksit – polietilenoksit (PEO – PPO – PEO) blok polimerlerinden oluşmaktadır⁷³⁻⁷⁵. Farmasötik ilaç ve kozmetik

endüstrisinde ıslatıcı, dispersiyon ajanı, tablet formülasyonlarında bağlayıcı, kaplama ajanı^{73,76,77} ve çözünürlüğü düşük ilaçların çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırmak için ve son yıllarda ise yüzey adsorbsiyon maddesi olarak kullanılmaktadır^{78,79}.

Poloksamer 407 (Lutrol F127®)'nin molekül ağırlığı 9840 ile 14600 g/mol arasında bulunmaktadır ve erime derecesi 53–57°C'dir⁸⁰. Poloksamer 407 (Lutrol F127®) kullanılarak doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan formülasyonların çözünme hızı sonuçları incelendiğinde ilk 5 dakika içinde çözünen madde miktarının % 95 – 107 arasında olduğu gözlenmiştir. Poloksamer 407 (Lutrol F127®) konsantrasyonunun % 5'den % 20'ye çıkarılması çözünen madde miktarını değiştirmedığı gözlenmiştir (Şekil 14). Poloksamer 407 (Lutrol F127®), % 70 hidrofilik polietilenoksit ve % 30 hidrofobik polipropilen oksit grubu içeren, hidrofilik bir polimer olup su absorplayarak şişmekte ve sulu ortamda çözünmektedir^{75,81}. Minimum % 5 konsantrasyonu bile matriks yapının ıslanıp parçalanmasına ve maddenin tamamının salımını sağlamaktadır.

Poloksamer 407 (Lutrol F127®) kullanılarak yapılan bir çalışmada katı dispersiyondaki etkin madde konsantrasyonu azalıp poloksamer 407 (Lutrol F127®) konsantrasyonu arttıkça etkin madde salımının arttığı gözlenmiştir⁷⁹.

Poloksamer 188'in molekül ağırlığı 7680 ile 9510 g/mol arasında değişmektedir ve erime derecesi 56 – 57°C'dir⁸². Poloksamer 188 (Lutrol F68®) kullanılarak hazırlanan formülasyonlar incelendiğinde poloksamer konsantrasyonu arttıkça etkin madde salımının arttığı gözlenmiştir. Poloksamer konsantrasyonu % 5 iken ilk 5 dakika içerisinde % 51 madde salınırken Poloksamer 188 (Lutrol F68®) konsantrasyonu % 20'ye çıktığında 5 dakika içerisinde % 93 madde salındığı görülmüştür (Şekil 15). Poloksamer 188 % 80 polietilenoksit ve % 20 hidrofobik polipropilen oksit grubu içeren, amfifilik yapıda bir madde olup, sulu çözeltide miseller

oluşturmaktadır⁷⁷. Düşük konsantrasyonlarda monomoleküller miseller oluşturur, konsantrasyon arttığında ise monomoleküler miseller değişik boyutlarda agregatları oluşturur. Bu agregatların da maddenin çözünürlüğünü artırdığı düşünülmektedir⁸³.

Ahuja ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da poloksamer 407 (Lutrol F127®) ile hazırlanan formülasyonların çözünme hızı sonuçları poloksamer 188 ile hazırlanan formülasyonlara göre daha iyi bulunmuştur⁷⁹. Bizim çalışmamızda da % 5 poloksamer 407 (Lutrol F127®) ile hazırlanan F1 formülasyonunun ıslanıp kısa sürede dağıldığı gözlenmiştir.

Hidroksipropil selüloz topikal ve oral ilaç şekillerinde oldukça sık kullanılmaktadır. Sübstitüsyon derecesine göre suyla etkileşimleri farklı olmaktadır. Düşük sübstitüsyon derecesine sahip hidroksipropil selüloz çeşitleri (L-HPC) çözünmeksizin şişme özelliğine sahiptir ve konvansiyonel tablet formülasyonlarında dağıtıcı olarak kullanılırlar^{36,47}. Çalışmamızda L-HPC LH-22®'nin üç farklı konsantrasyonu kullanılarak formülasyonlar karşılaştırılmıştır. L-HPC LH-22® % 5, 10 ve 15 konsantrasyonda kullanılarak hazırlanan tabletlerin çözünme hızı sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$). Her üç konsantrasyonda da 10 dakika içerisinde % 95 etkin madde salındığı gözlenmiştir.

L-HPC LH-22® diğer L-HPC türleri arasında düşük sübstitüsyon derecesine ve yüksek partikül büyüklüğüne sahip olmasından dolayı en hızlı dağılma ve çözünme hızı özelliğine sahiptir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda da düşük ve yüksek L-HPC LH-22® konsantrasyonları ile hazırlanan formülasyonlar arasında bir fark görülmediği düşünülmektedir.

Ludiflash kullanılarak doğrudan basım yöntemiyle hazırlanan tabletlerde, 100 mg ağırlıktaki tabletlerden 5 dakika sonunda % 30 etkin madde salınırken, 200 mg ağırlıktaki tabletlerden % 84 etkin madde salındığı gözlenmiştir. Ludiflash D-mannitol, krospovidon, polivinilasetat

ve povidondan oluşan bir karışım olup tablet içindeki karışımın miktarı arttığında etkin madde salımının arttığı gözlenmiştir.

5.2.4 Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Formülasyonların Çözünme Hızı Profillerinin Değerlendirilmesi

Yaş granülasyon formülasyonları farklı bağlayıcı çözeltiler ve dış fazda farklı dağıtıcı maddeler kullanılarak hazırlanmıştır.

Poloksamer 188 (Lutrol F68®) kullanılarak hazırlanan formülasyonların çözünme hızı grafiği Şekil 18’de görülmektedir. Üç farklı konsantrasyonda hazırlanan granüllerde kurutma işleminden sonra gri renge dönüşüm gözlenmiştir. Kurutma işlemi sırasında etkin madde ile bağlayıcı çözeltisi arasında bir etkileşme olduğu düşünülmektedir. Bağlayıcı çözeltisi olarak % 1, 4 ve 8 konsantrasyonda Lutrol F68 kullanılarak hazırlanan tabletlerden 10. dakikada etkin madde salımında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir ($p > 0.05$). Her üç konsantrasyondan da 30. dakika sonunda % 86, 91 ve 96 madde salındığı gözlenmiştir. Poloksamer 188 (Lutrol F68®) konsantrasyonundaki artışın etkin madde salımını az miktarda artırdığı gözlenmiştir.

L-HPC LH-22® çözeltisinin bağlayıcı olarak kullanıldığı formülasyonların çözünme hızı grafikleri Şekil 19 ve 20’de görülmektedir. Bağlayıcı çözeltisi olarak % 4, 7 ve 10 konsantrasyonda L-HPC LH-22® kullanılarak hazırlanan tabletlerden etkin madde salımının aynı olduğu gözlenmiştir. Her üç konsantrasyonda da 5. dk sonunda % 96.1, 93 ve 92.5 oranında madde salındığı gözlenmiştir. Bağlayıcı çözelti konsantrasyonunun etkin madde salımı üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Doğrudan basım formülasyonlarında olduğu gibi L-HPC LH-22® polimerinin farklı konsantrasyonlarının düşük dozda bir etkin maddenin salımını değiştirmediği gözlenmiştir. L-HPC LH-22® çözeltisiyle hazırlanan

tabletlerin çözünme hızı profillerindeki başarı düşünülerek % 4 L-HPC LH-22® çözeltisinin bağlayıcı olarak kullanıldığı, farklı dış faz kullanılarak formülasyonlar hazırlanmıştır. Dış faz olarak krospovidon kullanılan formülasyondan 30. dakika sonunda dış faz olarak L-HPC LH-22® kullanılan formülasyonda olduğu gibi %100 oranında madde salındığı gözlenmiştir. Dış faz olarak Ac-Di-Sol® kullanılan formülasyonda ise 30. dakika sonunda % 59 madde salındığı gözlenmiştir. Bu durumun Ac-Di-Sol® ile ondansetron arasında bir etkileşimden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Doğrudan basım ve yaş granülasyon yöntemleri ile hazırlanan formülasyonların çözünme profilleri f_2 (benzerlik faktörü) hesaplanarak karşılaştırılmıştır. E3, F1, F2 ve F3 formülasyonlarının f_2 değeri sırasıyla 57.7, 54, 61.9 ve 54 bulunmuştur. Diğer formülasyonların çözünme profillerinin orijinal ürünün çözünme profiline benzemediği tespit edilmiştir.

5.3. Granüllerde Yapılan Analizlerin Değerlendirilmesi

Granüllerde yapılan partikül büyüklüğü analizi sonucu L-HPC LH-22® bağlayıcı çözeltisinin konsantrasyonu arttıkça oluşan granüllerin partikül büyüklüğünün arttığı bulunmuştur. Yaklaşık aynı miktarda bağlayıcı çözeltisi kullanılmasına rağmen partikül büyüklüğündeki artışın bağlayıcı çözeltisinin konsantrasyonundaki artıştan dolayı olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık poloksamer 188 (Lutrol F68®) içeren bağlayıcı çözeltisinin konsantrasyonu arttıkça granüllerin partikül büyüklüğünün çok fazla değişmediği gözlenmiştir (Tablo 23). Bulduğumuz sonuç literatür bilgisi ile uyum sağlamaktadır⁸⁴.

Granüllerde yapılan nem tayini sonucu formülasyonlarda nem miktarı % 3'ün altında bulunmuştur.

Granüllerde yapılan miktar tayini sonucu, granüllerdeki etkin madde miktarının USP 30⁷¹'a göre etiket miktarının % 85 – 115 arasında olduğu

(3.4 – 4,60 mg) bulunmuştur. Bağıl standart sapma da % 6'dan küçük bulunmuştur.

5.4. Basılan Tabletlerde Yapılan Farmasötik Denetimlerin Değerlendirilmesi

İn vitro testlerde kullanılmak üzere basılan tabletlerde yapılan farmasötik denetimler sonucunda tabletlerin ağırlık, çap ve kalınlıklarının sapma göstermediği bulunmuştur (Tablo 26).

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan formülasyonların ortalama tablet ağırlıkları 158 – 175 mg arasında değişirken, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan formülasyonların ortalama tablet ağırlıkları ise 94.3 – 108 mg arasında değişmektedir. Tablet ağırlıklarındaki küçük farklılıkların formülasyonların küme dansitelerinin farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablet kalınlığı doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletler için 2.16 – 2.20 mm ve yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletler için ise 1.10 – 1.30 mm arasında değişmektedir. Tablet ağırlığındaki ve kalınlığındaki tek düzelik tablet basımı veya tablet hazırlama yöntemindeki ufak değişikliklerden etkilenmeyeceğini ifade etmektedir.

Tablet sertlikleri değerlendirildiğinde sonuçların 14.1 – 35.1 N arasında değiştiği gözlenmiştir. Formülasyonlarda kullanılan polimerin küme dansitesi ve miktarının bu sonuçlarda etkili olduğu görülmüştür.

Ufalanma – aşınma denetimleri incelendiğinde tüm değerlerin % 1'in altında olduğu gözlenmiştir.

5.4.1. Basılan Tabletlerde Yapılan Dağılıma Testi

Literatürdeki örnekler incelendiğinde, pek çok çalışmada çözünme hızı testi yerine dağılıma testi yapılarak sonuçlar değerlendirilmiştir^{9,24,33,85}.

Zofran Zydis® referans ürüne ait dağılma testi yapıldığında, tabletin bir saniye içerisinde dağılmaya başladığı ve yaklaşık beş saniye içerisinde tamamen dağılarak çözündüğü gözlenmiştir (Resim 1).

Dağıtıcı olarak krospovidon kullanılarak hazırlanan tabletlerde, krospovidon konsantrasyonunun dağılımı anlamlı olarak değiştirmedığı gözlenmiştir ($p > 0.05$). % 3.1 ve % 6.2 konsantrasyonlarda krospovidon kullanılarak hazırlanan tabletlerin dağılma zamanlarının aynı olduğu ancak krospovidon konsantrasyonu % 9.3'e çıktığında dağılma zamanının düştüğü gözlenmiştir (Şekil 21a). Krospovidon tablet formülasyonlarında dağıtıcı olarak en sık kullanılan maddelerden biridir. Suda çözünmez ancak su ile karşılaştığında hemen şişer. Martino ve ark.⁴⁷ yaptıkları çalışmada krospovidon kullanarak hazırlanan ağızda dağılan tabletlerde dağılma zamanı üzerine basım kuvvetinin krospovidon konsantrasyonundan daha etkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da krospovidon konsantrasyonunun dağılma zamanı üzerine etkisinin önemli olmadığı gözlenmiştir.

Poloksamer 188 ve 407 kullanılarak doğrudan basım yöntemiyle hazırlanan tabletlerin dağılma zamanları incelendiğinde, poloksamer konsantrasyonu arttıkça dağılma zamanlarının arttığı gözlenmiştir. Poloksamer 407 (Lutrol F127®) içeren formülasyonlarda dağılma zamanı 6 saniyeden 32.5 saniyeye çıkarken Poloksamer 188 (Lutrol F68®) içeren formülasyonlarda dağılma zamanının 10 saniyeden 27 saniyeye yükseldiği gözlenmiştir (Şekil 21b). Ancak yaş granülasyon yöntemiyle poloksamer 188 (Lutrol F68®) kullanılarak hazırlanan formülasyonlarda dağılma testi yapıldığında konsantrasyon artışı sonucu dağılma zamanının 299 saniyeden 411 saniyeye yükseldiği gözlenmiştir (Şekil 21d).

Doğrudan basım yönteminde poloksamerler formülasyonda toz olarak diğer yardımcı maddelerle karıştırılmışlardır. Formülasyon içindeki

poloksamer konsantrasyonu arttıkça dağılma zamanının arttığı gözlenmiştir. Matriks tabletin ıslandığında, polimer konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak polimerin jelleşme özelliğinin arttığı, bunun da dağılma zamanını artırdığı düşünülmektedir. Benzer sonuçlar Chandrasekhar ve ark.⁸⁶'nın yaptığı çalışmada da gözlenmiştir. Yaş granülasyon formülasyonlarında ise poloksamerler suda çözülüp bağlayıcı olarak kullanıldıkları için daha sert tabletlerin olduğu ve bunun da dağılma zamanını artırdığı düşünülmektedir.

L-HPC LH-22[®] kullanılarak doğrudan basım yöntemiyle hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki formülasyonlarda konsantrasyon % 5'den % 20'ye arttığında dağılma zamanının 9 saniyeden 6.5 saniyeye düştüğü gözlenmiştir (Şekil 21b). L-HPC LH-22[®] iyi bir dağıtıcı olup ağızda hızlı dağılan formülasyonlarda çok fazla kullanılmaktadır. L-HPC'nin farklı hidroksipropiloksi ve partikül büyüklüğüne sahip tiplerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada yüksek partikül büyüklüğüne sahip L-HPC LH-22[®]'nin düşük ıslanma entalpisi gösterdiği, bunda hızlı dağılma zamanı ve çözünme hızına neden olduğu bildirilmektedir³⁶.

Dış fazda farklı dağıtıcılar kullanılarak hazırlanan formülasyonların (P1, P4 ve P5) dağılma zamanları Şekil 21f'de görülmektedir. Dış fazda L-HPC LH-22[®] (P1) ve krospovidon (P4) kullanıldığında dağılma zamanının 10.2 ve 9 saniye olduğu gözlenmiştir. Dış fazda dağıtıcı olarak Ac-Di-Sol[®] kullanıldığında dağılma zamanının 27.8 saniye olduğu gözlenmiştir. Tablet formülasyonlarında kullanılan dağıtıcıların dağılma zamanı üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, krospovidon kullanılarak hazırlanan hızlı dağılan tabletlerin dağılma sürelerinin hidroksipropil selüloz (L-HPC LH-22[®]), kroscarmeloz sodyum ve sodyum nişasta glikolat kullanılarak hazırlanan tabletlere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir⁴³. Bizim çalışmamızda aynı sonucu gözlemledik (Şekil 21f). Dış fazda kullanılan her üç madde de ağızda dağılan tablet formülasyonlarında süper dağıtıcı

olarak kullanıldıkları için, tabletlerin dağılma zamanları düşük olup Farmakope standartına uymaktadır.

5.4.2. Tabletlerde Etkin Madde Miktar Tayini

Tabletlerde yapılan etkin madde miktar tayini sonucu etkin madde miktarının USP 30⁷¹'a göre etiket miktarının % 85 – 115 arasında olduğu (3.4 - 4.60 mg) bulunmuştur. Bağlı standart sapma da % 6'dan küçük bulunmuştur.

5.4.3. Basılan Tabletlerde Yapılan Porozite Sonuçları

Tabletlerin ağızda hızla dağılması kullanılan dağıtıcının su alma kapasitesi ve şişmesine bağlıdır^{31,33,87,88}. Tabletler adsorbe olan % civa hacmi por çapına karşı grafiğe geçirildiğinde (Şekil 22a – 22e) por çap dağılımının poloksamer 407 (Lutrol F127®) ile hazırlanan formülasyonlarda (F1, F2 ve F3) daha tekdüze olduğu görülmektedir (Şekil 22a).

Poloksamer 407 (Lutrol F127®) içeren F formülasyonlarında poloksamer konsantrasyonu arttıkça porozitenin düştüğü gözlenmiştir (Şekil 23). Bu sonuçların dağılma testi sonuçları ile uyum sağladığı görülmektedir. % 5 Lutrol F127® içeren F1 formülasyonu yüksek porozite ve düşük dağılma zamanına sahiptir. Yapılan çalışmalarda da porozite arttıkça dağılma zamanının azaldığı bildirilmektedir^{31,33}. H formülasyonlarından % 10 L-HPC LH-22® içeren H2 formülasyonunun çok yüksek % porozite değeri gösterdiği bulunmuştur. Hidroksi propilselülozun süper dağıtıcı özelliği tabletin porozite yüzdesini artırdığını düşündürmektedir. Ayrıca ölçüm yapan aletin çalışma prensibine göre düşük basınçta öncelikle büyük gözenekler dolmakta ve buna göre porozite hesaplanmaktadır. Tablet üzerindeki çatlak ve yarıklarında gözenek olarak değerlendirilip, porozite ölçümüne yansıdığı düşünülmektedir.

5.5. Hazırlanan Formülasyonlara Ait Cevap-Yüzey Grafiklerinin Değerlendirilmesi

Kullanılan polimer konsantrasyonu ve tablet porozitesinin tabletlerin dağılma süresine etkisi yüzey cevap grafikleri ile incelenmiştir. Doğrudan basım yöntemiyle hazırlanan F formülasyonlarında Lutrol F127® konsantrasyonu arttıkça dağılma zamanının arttığı, buna karşılık tabletlerin porozitesi arttıkça dağılma süresinin azaldığı görülmektedir (Şekil 24). Aynı yöntemle hazırlanan G formülasyonlarında ise Lutrol F68® konsantrasyonu ve tabletlerin porozitesi arttıkça dağılma süresinin arttığı gözlenmiştir (Şekil 25). Tablet porozitesi, şişme kabiliyeti ve partiküller arası kuvvetin tabletin dağılımını önemli ölçüde etkilediği bildirilmektedir⁹. Yapılan bir çalışmada da formülasyon içindeki poloksamer konsantrasyonu arttıkça dağılma zamanının arttığı bulunmuştur⁸⁶.

Doğrudan basım yöntemiyle hazırlanan H formülasyonlarının yüzey-cevap grafikleri incelendiğinde L-HPC LH-22® konsantrasyonu ve tablet porozitesinin artmasının dağılma zamanını etkilemediği gözlenmiştir (Şekil 26).

Yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan P formülasyonlarının yüzey-cevap grafikleri incelendiğinde ise L-HPC LH-22® konsantrasyonu ve tablet porozitesi arttıkça dağılma süresinin azaldığı gözlenmiştir (Şekil 27). Schiermeier ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da porozite arttıkça tabletin dağılma süresinin azaldığı bulunmuştur³³.

5.6. Referans Ürün ve Formülasyonlara Ait Dağılma Resimlerinin Değerlendirilmesi

Referans ürün olarak liyofilizasyon yöntemiye hazırlanan Zofran Zydys® tablet 37°C sıcaklıktaki distile suda 5 saniye içerisinde dağılırken doğrudan basım ve yaş granülasyon yöntemiye hazırlanan

formülasyonların (F1, U2 ve P1) ise yaklaşık 3 dakika içerisinde dağıldığı gözlenmiştir. Liyofilizasyon yöntemiyle hazırlanan referans tablet tamamen çözünürken, basım yöntemiyle hazırlanan tabletlerin dağıldığı görülmüştür.

5.7. Ondansetron ve Yardımcı Maddelerin Etkileşimlerinin DSC Tekniği ile Değerlendirilmesi

Çalışmamızda ondansetron ile formülasyonda kullanılan polimerler karşılaştırılıp aralarında etkileşim olup olmadığı DSC tekniği ile incelenmiştir.

Ondansetron'un 121°C ve 183°C'de iki endotermik pik verdiği gözlenmiştir. Lutrol F127® 57°C'de, mannitol 170°C'de keskin endotermik pik verirken, Avicel 81°C'de geniş bir pik vermektedir. Ondansetron'un erime noktası 178.5°C – 179.5°C arasında olup analizde 183°C'de keskin bir pik verirken, 121°C'de gözlenen pikin ise polimorfu olduğu düşünülmektedir⁵⁸.

F1 (doğrudan basım) formülasyonunun DSC eğrisine bakıldığında, ondansetron pikinin 168°C'ye kaydığı ancak pikde bir küçülme olmadığı görülmektedir. Bu da etkin madde ile yardımcı maddeler arasında herhangi bir etkileşme olmadığını göstermektedir (Şekil 28).

Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan P1 formülasyonunun DSC eğrisine bakıldığında ondansetron pikinin hem fiziksel karışımda hem de granülde 146°C'ye kaydığı gözlenmiştir (Şekil 29).

Yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan ve dış fazda farklı dağıtıcıların kullanıldığı P1, P4 ve P5 formülasyonlarında etkin madde ile dağıtıcı maddeler arasındaki etkileşmeler de DSC ile incelenmeye çalışıldı. Etkin maddenin L-HPC LH-22® polimeri ile hazırlanan granülünün DSC eğrisine bakıldığında etkin madde pikinin 185°C'den 145°C'ye kaydığı gözlenmiştir (Şekil 29). Granülün dış fazına dağıtıcı olarak L-HPC

LH-22[®], krospovidon ve Ac-Di-Sol[®] eklenerek hazırlanan formülasyonların DSC eğrilerinde etkin madde pikinin 185°C'den 146°C'ye kaydığı görülmektedir. Özellikle dağıtıcı olarak Ac-Di-Sol[®] kullanıldığında etkin madde pikinin boyunun arttığı gözlenmekte, bu da bize etkin madde ile Ac-Di-Sol[®] arasında bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir (Şekil 30).

5.8. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Hazırlanan tabletlerin taramalı elektron mikroskobundaki fotoğrafları Resim 5 - 11'de görülmektedir.

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan F1, G1 ve U2 tabletlerinin fotoğraflarına bakıldığında yüzeyin poröz yapıda olduğu görülmektedir. Ancak H1 tabletinde gözeneklerin diğer tabletlere göre daha büyük ve daha çok olduğu görülmektedir. H formülasyonlarının % porozite değerleri de çok yüksek bulunmuş olup yüzey görüntüsü sonucu ile uyum sağlamaktadır. L-HPC LH-22[®] çok iyi bir süper dağıtıcı olup genelde ağızda dağılan tablet formülasyonlarında kullanılmaktadır

Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan P1, P2 ve P3 tabletlerinin fotoğraflarına bakıldığında yüzeyin daha sıkı ve yoğun olduğu görülmektedir. L-HPC LH-22[®] konsantrasyonunun tabletin por çapını etkilediği bulunmuştur. % 4 konsantrasyonda L-HPC LH-22[®] (P1) kullanıldığında yüzeyde küçük porlar gözlenirken konsantrasyon arttıkça yüzeyde tamamen sıkı bir yapı oluştuğu gözlenmektedir (Resim 9, 10 ve 11).

6. SONUÇ

Etkin madde ondansetron hidroklorürün farklı yardımcı maddeler kullanılarak doğrudan basım ve yaş granülasyon yöntemiyle ağızda dağılan tablet formülasyonunun geliştirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Yapılan validasyon çalışmaları sonucunda elde edilen değerler kabul edilebilir limitlerde bulunmuştur. Kullanılan yardımcı maddelerin UV analizlerinde ondansetron'un pik verdiği 310 nm'de herhangi bir pik vermedikleri gözlenmiştir. Stabilité çalışmaları sonucunda ondansetron'un deney şartlarında, analizler boyunca stabil olduğu bulunmuştur.

Üretim ve maliyet açısından avantajlı olmalarından dolayı doğrudan basım ve yaş granülasyon yöntemleri kullanılarak tabletler hazırlanmıştır. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin dağılma sonuçları farmakope standartlarına uygun bulunmuştur.

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerde, krospovidon ve L-HPC LH-22®'nin ondansetron içeren ağızda dağılan tablet formülasyonları için iyi bir dağıtıcı ajan olarak kullanılabileceği gözlenmiştir.

Doğrudan basım yöntemi ile krospovidon ve L-HPC LH-22® kullanılarak hazırlanan tabletlerde dağıtıcı konsantrasyonu arttıkça tabletlerin dağılma zamanının azaldığı, poloksamer 407 ve poloksamer 188 kullanılarak doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ise polimer konsantrasyonu arttıkça dağılma zamanının arttığı gözlenmiştir.

Poloksamer 407 ve poloksamer 188'in ağızda dağılan tablet formülasyonlarında ıslatıcı ajan olarak kullanılabileceği ve bu polimerler kullanılarak doğrudan basım yöntemi ile farmakope standartına uyum

gösteren ağızda dağılan tablet formülasyonlarının hazırlanabileceği saptanmıştır.

Poloksamer 407 (Lutrol F127®) kullanılarak doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin poloksamer 188 (Lutrol F68®) ile hazırlanan tabletlerle kıyaslandığında, poloksamer 407(Lutrol F127®)'nin düşük konsantrasyonda bile daha iyi dağılma ve çözünme hızı sağladığı gözlenmiştir.

Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde bağlayıcı çözeltisinin konsantrasyonundaki artışın etkin madde salımını değiştirmedeği gözlenmiştir.

Poloksamer 188 (Lutrol F68®)'in yaş granülasyon yöntemi ile ondansetronun ağızda dağılan tablet formülasyonlarının hazırlanması için uygun bir yardımcı madde olmadığı, buna karşılık L-HPC LH-22® maddesi kullanılarak yaş granülasyon yöntemi ile formülasyonların hazırlanabileceği bulunmuştur.

Dış faz olarak L-HPC ve krospovidon kullanılarak hazırlanan yaş granülasyon formülasyonlarının dağılma ve çözünme hızı sonuçlarının farmakope standartlarına uyduğu gözlenmiştir. Dış faz olarak Ac-Di-Sol® kullanıldığında ondansetron ile etkileştiği, bu etkileşmenin de DSC analizi ile saptandığı bulunmuştur.

Sonuç formülasyon olarak doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan F1 formülasyonunun farmakope standartlarına uyum sağladığı, basit ve düşük bir maliyet ile üretim yapılarak liyofilizasyon yöntemi ile hazırlanan Zofran Zydis® preparatına alternatif olabileceği bulunmuştur.

Sonuç formülasyonlarının stabilite çalışmalarının yapılarak bu süre sonunda ağızda dağılan/çözünen tablet özelliklerini koruyup korumadığının araştırılması gerekmektedir.

Sonuç formülasyon olarak kullanılabilecek F1 formülasyonunun insanlarda güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için Zofran Zydis®'in referans alındığı biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

7. ÖZET

Ağızda dağılan/çözünen tabletler dil üzerine yerleştirildiklerinde tükürükte dağılarak/çözülerek su gerekmeksizin yutulabilen katı ilaç şekilleridir. Ağızda dağılan/çözünen tabletler toplumun önemli kısmı tarafından özellikle klasik tabletleri yutma güçlüğü çeken yaşlılar, çocuklar ve psikiyatrik hastalar tarafından kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı ağızda hızlı dağılabilen ondansetron tabletlerini ucuz ve kolay bir yöntem olan doğrudan basım yöntemi ile hazırlamaktır.

Krospovidon, L-HPC LH-22® ve poloksamerler ağızda dağılan tablet hazırlamak için kullanılmıştır. Kanseri tedavisinde, kemoterapi ve radyoterapi gören hastalarda bulantı ve kusmalarda oldukça sık kullanılan ondansetron hidroklorür ise etkin madde olarak kullanılmıştır.

Ağızda dağılan tabletler doğrudan basım ve yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanmışlardır. Tablet dağılma zamanı USP monografında belirtildiği şekilde tayin edilmiştir. İn vitro çözünme hızı çalışmaları distile suda palet yöntemiyle yapılmıştır. Ağızda dağılan tabletlere ait porozite, sertlik, dağılma zamanı ve çözünme hızı gibi özellikler incelenmiştir. Hazırlanan tabletlerin çözünme hızı ve dağılma zamanı sonuçları Zofran Zydys® referans ürünle karşılaştırılmıştır.

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan formülasyonların yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan formülasyonlara göre daha iyi dağılma zamanı ve çözünme hızı profilleri gösterdiği bulunmuştur.

Krospovidon ve L-HPC LH-22®'nin doğrudan basım yöntemiyle hazırlanan ağızda dağılan tabletler için uygun dağıtıcılar olduğu ve poloksamer 407 ve poloksamer 188'in ise doğrudan basım yöntemiyle

ağızda dağılan tablet formülasyonları hazırlamak için iyi bir ıslanma ajanı olarak kullanılabileceği bulunmuştur. Yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan formülasyonlarda ise bağlayıcı çözeltisinin konsantrasyonundaki artışın etkin madde salımı üzerine önemli bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda basit ve ucuz bir yöntemle hazırlanan F1 formülasyonunun bir dakikadan kısa bir süre içinde dağılıp çözüldüğü ve aynı zamanda üretim ve ambalajlamaya dayanıklı, yeterli sertliğe sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada geliştirilen F1 formülasyonunun liyofilizasyon metodu ile üretilen Zofran Zydis® referans ürününe alternatif olabileceği düşünülmektedir.

8. SUMMARY

Rapidly disintegrating/dissolving tablets (RDT) are solid dosage forms that allowed to disperse/dissolve in the saliva and then swallowed without need for water when they are placed in the mouth. Rapidly disintegrating/dissolving tablets are appreciated by a significant segment of the population, particularly children, elderly and psychiatric patients who have difficulty swallowing conventional tablets.

The aim of this study was to develop rapidly disintegrating tablet formulation of ondansetron by direct compression which is a convenient and cheap manufacturing method.

Crospovidone, hydroxypropyl cellulose and poloxamers were used to prepare rapidly disintegrating tablets. Ondansetron hydrochloride which is a widely used to prevent nausea and vomiting after cancer chemotherapy and radiotherapy was incorporated into the formulations.

Rapidly disintegrating tablets were prepared using direct compression and wet granulation method. Disintegration time of the tablets was determined according to the USP monograph. In vitro dissolution studies were performed using the paddle method in distilled water. The properties of the rapidly disintegrating tablets, such as porosity, hardness, disintegration time and dissolution profiles were investigated. The results of the dissolution profiles and disintegration times of the tablets were compared with the Zofran Zydis[®] reference product.

It was found that direct compression method gave better disintegration and dissolution results compared to wet granulation method.

It was observed that crospovidone and L-HPC LH-22[®] are good disintegrants for the tablets compressed with direct compression method. Poloxamer 407 and poloxamer 188 can be suggested as good wetting

agents to prepare rapid disintegrating tablet formulations with direct compression method. The increase of the concentration of binding agent did not effect the drug release significantly from the tablets compressed with wet granulation method.

It was found that F1 formulation manufactured by simple and low-cost manufacturing process, disintegrated and dissolved less than one minute, and at the same time, possess sufficient mechanical strength so that they will withstand the course of manufacture and subsequent packaging. The F1 formulation developed in this study can be suggested as an alternative to Zofran Zydis[®] reference product manufactured with lyophilization method.

9. KAYNAKLAR

1- Habib W, Khankari R, Hontz J. Fast-dissolve drug delivery systems. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 2000; 17(1): 61-72.

2- Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S, Park K. Orally fast disintegrating tablets: development, technologies, taste masking and clinical studies. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 2004; 21: 433-475.

3- Orally Disintegrating Dosage Forms [online]. 2002 [cited 2006 Feb 10]. Available from : URL : <http://www.capricornpharma.com/odd1.htm>

4- Khan S, Kataria P, Nakhat P, Yeole P. Taste masking of ondansetron hydrochloride by polimer carrier system and formulation of rapid-disintegrating tablets. AAPS Pharm Sci Tech 2007; 8(2): E1-E7.

5- Sastry SV, Nyshadham JR, Fix JA. Recent technological advances in oral drug delivery – a review. PSTT 2000; 3(4).

6- US Food and Drug Administration, CDER Data Standarts Manual, 2003, <http://www.fda.gov/cder/dsm/DRG/drg00201.htm>

7- Pfister WR, Ghosh TK. Orally Disintegrating Tablets [online]. 2005 [cited 2006 Feb 10] Available from : URL : <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Tableting>

8- European Pharmacopoeia, 6th Edition, Volume I, Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France, 2007, S.750.

- 9- Sunada H, Bi Y. Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets. Powder Tech 2002; 122: 188-198.
- 10- Sandri G, Bonferoni MC, Ferrari F, Rossi S, Caramella C. Differentiating factors between oral fast-dissolving technologies. Am J Drug Deliv 2006; 4 (4): 249-262.
- 11- Rawas-Qalaji MM, Estelle R, Simons F, Simons K. Fast-disintegrating sublingual tablets: effect of epinephrine load on tablet characteristics. AAPS Pharm Sci Tech 2006; 7(2): E1-E7.
- 12- Ishikawa T, Mukai B, Shiraishi S, Utoguchi N, Fujii M, Matsumoto M, Watanabe Y. Preparation of rapidly disintegrating tablet using new types of microcrystalline cellulose (PH-M series) and low substituted-hydroxypropylcellulose or spherical sugar granules by direct compression method. Chem Pharm Bull 2001; 49 (2): 134-139.
- 13- Brown D. Orally Disintegrating Tablets - Taste Over Speed. [online]. Drug Del Technol 2003 Sep [cited 2006 Feb 10]; 6 (3).
Available from: URL :
<http://www.drugdeliverytech.com>
- 14- Seager H, Scherer DDS. Drug delivery products and the zydis fast dissolving dosage form. J Pharm Pharmacol 1998; 50: 375-382.
- 15- Mizumoto T, Masuda Y, Yamamoto T, Yonemochi E, Terada K. Formulation design of a novel fast-disintegrating tablet. Int J Pharm 2005; 306: 83-90.

- 16- Kearney P. The zydis oral fast-dissolving dosage form. In: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS editors. Modified Release Drug Delivery Technology. 1 st ed. France: Marcel Dekker Inc; 2003 p191-201.
- 17- Biradar SS, Bhagavat, ST, Kuppasad IJ. Fast dissolving drug delivery systems: a brief overview. Int J Pharm [serial online] 1996 [cited 2006 Feb 10]; 4 (2): Available from: URL : <http://www.ispub.com>
- 18- Zhao N, Augsburger L. Functionally comparison of 3 classes of superdisintegrants in promoting aspirin tablet disintegration and dissolution. AAPS Pharm Sci Tech 2005; 6 (4): E634-E640.
- 19- Fukami J, Ozawa A, Yoshihashi Y, Yonemochi E, Terada K. Development of fast disintegrating compressed tablets using amino acid as disintegratation accelator: evaluation of wetting and disintegration of tablet on the basis of surface free energy. Chem Pharm Bull 2005; 53(12): 1536-1539.
- 20- Zydis® Fast Dissolve Technology [online]. 2004 [cited 2006 Feb 10]. Available from : URL : <http://www.catalent.com/drug/oral/zydis/>
- 21- Pather SI, Khankari RK, Moe DV. Orasolv and durasolv: efficient Technologies fort the production of orally disintegrating tablets. In: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS editors. Modified Release Drug Delivery Technology. 1 st ed. France: Marcel Dekker Inc; 2003 p 203-216.
- 22- Anand V, Kandarapu R, Garg S. Preparation and evaluation of taste-masked orally disintegrating tablets of prednisolone. Asian J Pharm Sci 2007; 2(6): 227-238.

- 23- Klancke J. Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *Dissol Tech* 2003; 10(2): 6-8.
- 24- Que L, Wu W, Cheng X, Hu T. Evaluation of disintegrating time of rapidly disintegrating tablets by a paddle method. *Pharm Dev Technol* 2006; 11: 295-301.
- 25- Ito A, Sugihara M. Development of oral dosage form for elderly patients: use of agar as base of rapidly disintegrating oral tablets. *Chem Pharm Bull* 1996; 44(11): 2132-2136.
- 26- Yamamoto Y, Fujii M, Watanabe K, Tsukamoto M, Shibata Y, Kondoh M, Watanabe Y. Effect of powder characteristics on oral tablet disintegration. *Int J Pharm* 2009; 365: 116-120.
- 27- Laitinen R, Suihko E, Toukola K, Björkqvist M, Riikonen J, Lehto VP, Jarvinen K, Ketolainen J. Intraorally fast-dissolving particles of a poorly soluble drug: preparation and in vitro characterization. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 71(2): 271-281.
- 28- Cirri M, Righi F, Maestrelli F, Mura P. Development of glyburide fast-dissolving tablets based on the combined use of cyclodextrins and polymers. *Drug Dev Ind Pharm* 2009; 35: 73-82.
- 29- Sammour OA, Hammad M, Megrab N, Zidan A. Formulation and optimization of mouth dissolve tablets containing rofecoxib solid dispersion. *AAPS Pharm Sci Tech* 2006; 7 (2): E1-E9.
- 30- Corveleyn S, Remon JP. Formulation and production of rapidly disintegrating tablets by lyophilisation using hydrochlorothiazide as a model drug. *Int J Pharm* 1997; 25: 215-225.

31- Fukami J, Yonemochi E, Yoshihashi Y, Terada K. Evaluation of rapidly disintegrating tablets containing glycine and carboxymethylcellulose. *Int J Pharm* 2006; 310: 101-109.

32- Ciper M, Bodmeier R. Preparation and characterization of novel fast disintegrating capsules (fastcaps) for administration in the oral cavity. *Int J Pharm* 2005; 303: 62-71.

33- Schiermeier S, Schmidt PC. Fast dispersible ibuprofen tablets. *Eur J Pharm Sci* 2002; 15: 295-305.

34- Abdelbary G, Eouani C, Prinderre P, Joachim J, Reynier J, Piccerelle P. Determination of the in vitro disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration. *Int J Pharm* 2005; 292: 29-41.

35- Ahmed IS, Abdul-Einien MH. In vitro and in vivo evaluation of a fast-disintegrating lyophilized dry emulsion tablet containing griseofulvin. *Eur J Pharm Sci* 2007; 32: 58-68.

36- Alvarez-Lorenzo C, Gomez-Amoza JL, Martinez-Pacheco R, Souto C, Concheiro A. Evaluation of low-substituted hydroxypropylcelluloses (L-HPCs) as filler-binders for direct compression. *Int J Pharm* 2000; 197: 107-116.

37- Ludiflash[®] [online]. 2004 [cited 2008 Jan 21].

Available from : URL :

<http://www.pharma-ingredients.basf.com/ludiflash/default.aspx>

- 38- Fini A, Bergamante V, Ceschel GC, Ronchi C, Fonseca de Moraes CA. Fast dispersible/slow releasing ibuprofen tablets. Eur J Pharm Biopharm 2008; 69: 335-341.
- 39- Ciper M, Bodmeier R. Modified conventional hard gelatin capsules as fast disintegrating dosage form in the oral cavity. Eur J Pharm Biopharm 2006; 62: 178-184.
- 40- Xu J, Bovet LL, Zhao K. Taste masking microspheres for orally disintegrating tablets. Int J Pharm 2008; 359: 63-69.
- 41- Late SG, Yu YY, Banga AK. Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets. Int J Pharm 2009; 365: 4-11.
- 42- Fu Y, Jeong SH, Park K. Fast-melting tablets based on highly plastic granules. J Control Release 2005; 109: 203-210.
- 43- Battu SK, Repka MA, Majumdar S, Rao M. Formulation and evaluation of rapidly disintegrating fenoverine tablets: effect of superdisintegrants. Drug Dev Ind Pharm 2007; 33: 1225-1232.
- 44- Gohel M, Patel M, Amin A, Agrawal R, Dave R, Bariya N. Formulation design and optimization of mouth dissolve tablets of nimesulide using vacuum drying technique. AAPS Pharm Sci Tech 2004; 5(3): 1-6.
- 45- Mizumoto T, Tamura T, Kawai H, Kajiyama A, Itai S. Formulation design of taste-masked particles, including famotidine, for an oral fast-disintegrating dosage form. Chem Pharm Bull 2008; 56(4): 530-535.

- 46- Bi YX, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K. Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; 25(5): 571-581.
- 47- Martino PD, Martelli S, Wehrle P. Evaluation of different fast melting disintegrants by means of a central composite design. *Drug Dev Ind Pharm* 2005; 121: 109-121.
- 48- Keith S. Advances in psychotropic formulations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 996-1008.
- 49- Schettler T, Paris S, Pellett M, Kidner S, Wilkinson D. Comparative pharmacokinetics of two fast-dissolving oral ibuprofen formulations and a regular-release ibuprofen tablet in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2001; 21(1): 73-78.
- 50- Shen Y, Lee M, Lin CCH, Chen CH. Orally disintegrating olanzapine for the treatment of a manic patient with esophageal stricture plus chronic pharyngitis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 541-542.
- 51- Chue P, Welch R, Binder C. Acceptability and disintegration rates of orally disintegrating risperidone tablets in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Can J Psychiatry* 2004; 49 (10): 701-703.
- 52- Carpay J, Schoenen J, Ahmad F, Kinrade F, Boswell D. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets in a fast-disintegrating, rapid-release formulation for the acute treatment of migraine: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004; 26(2): 214-223.

- 53- Nausieda PA, Pfeiffer RF, Tagliati M, Kastenholz KV, DeRoche C, Slevin JT. A multicenter, open-label, sequential study comparing preferences for carbidopa-levodopa orally disintegrating tablets and conventional tablets in subjects with parkinson's disease. Clin Ther 2005; 27(1): 58-63.
- 54- Van Schaick EA, Lechat P, Remmerie BMM, Ko G, Lassetter KC, Mannaert E. Pharmacokinetic comparison of fast disintegrating and conventional tablet formulations of risperidone in healthy volunteers. Clin Ther 2003; 25(6): 1687-1695.
- 55- Shimizu T, Nakano Y, Morimoto S, Tabata T, Hamaguchi N, Igari Y. Formulation study for lansoprazole fast-disintegrating tablet I. Effect of compression on dissolution behavior. Chem Pharm Bull 2003; 51(8): 942-947.
- 56- Shimizu T, Kameoka N, Iki H, Tabata T, Hamaguchi N, Igari T. Formulation study for lansoprazole fast-disintegrating tablet II. effect of triethyl citrate on the quality of the products. Chem Pharm Bull 2003; 51(9): 1029-1035.
- 57- Shimizu T, Sugaya M, Nakano Y, Izutsu D, Mizukami Y. Formulation study for Lansoprazole tablet III. Design of rapidly disintegrating tablets. Chem Pharm Bull 2003; 51(10): 1121-1127.
- 58- Llacer JM, Gallardo V, Parera A, Ruiz MA. Formulation of ondansetron polymorphs. Int J Pharm 1999; 177: 221-229.
- 59- Physicians Desk Reference. Montvale, USA: Thomson PDR; 2006: 1676-1683.

60- Merck and Company Inc. The Merck Index. New Jersey: Whitehouse Station; 1996.

61- Hammonds B, Sidebotham D, Anderson BJ. Aspects of tramadol and ondansetron interactions. *Acute Pain* 2003; 5: 31-34.

62- Davidson N, Rapoport B, Erikstein B, L'Esperance B, Ruff P, Paksa W, Miller I, Curtis P. Comparison of an orally disintegrating ondansetron tablet for cyclophosphamide-induced emesis in cancer patients: a multicancer, double-masked study. *Clin Ther* 1999; 21 (3): 492-502.

63- Lamers CBHW. Ondansetron: effects on gastrointestinal motility. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 158: 124-126.

64- Clinical Pharmacology 200 Customized Monograph: Ondansetron [online]. 2000 [cited 2006 Feb 10].

Available from : URL :

<http://cp.gsm.com/apps/product/printshow>

65- Cho E, Gwak H, Chun I. Formulation and evaluation of ondansetron nasal delivery systems. *Int J Pharm* 2008; 349: 101-107.

66- Gwak HS, Oh IS, Chun I. Transdermal delivery of ondansetron hydrochloride: effects of vehicles and penetration enhancers. *Drug Dev Ind Pharm* 2004; 30(2): 187-194.

67- Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orlowski L, Panebianco D, Hesney M, Petty KJ, Goldberg M, Murphy G, Gottesdiener K, Hustad CM, Lates C, Kraft WK, Van Buren S, Waldman SA, Greenberg HE. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther* 2003; 25(5) 1407-1419.

68- Talley NJ, Phillips SF, Haddad A, Miller LJ, Twomey C, Zinsmeister AR, Maccarty RL, Ciociola A. GR 38032F (ondansetron), a selective 5HT₃ receptor antagonist, slows colonic transit in healthy man. Dig Dis Sci 1990; 35(4): 477-480.

69- Abalı H, Celik I. Tropisetron, ondansetron and granisetron for control of chemotherapy-induced emesis in Turkish cancer patients: a comparison of efficacy, side-effect profile, and cost. Cancer Invest 2007; 25: 135-139.

70- Tugcu-Demiröz F, Acartürk F, Takka S. Investigation of colon-specific dosage forms of ondansetron prepared with natural polymers. Pharmazie 2006; 61(11): 916-919.

71- United States Pharmacopeia 30. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc; 2007.

72- Siewert, Dressman J, Brown C, Shah V. FIP/AAPS guidelines for dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms. Dissol Tech 2003; 10(1): 6-15.

73- Nair LM, Konkel J, Thomas M, Koberda M. Comparison of electrospray ionization mass spectrometry and evaporative light scattering detections for the determination of poloxamer 188 in itraconazole injectable formulation. J Pharm Biomed Anal 2006; 41: 725-730.

74- Ricci EJ, Bentley MVLB, Farah M, Bretas RES, Marchetti JM. Rheological characterization of poloxamer 407 lidocaine hydrochloride gels. Eur J Pharm Sci 2002; 17: 161-167.

- 75- Cafaggi S, Leardi R, Parodi B, Caviglioli G, Russo E, Bignardi G. Preparation and evaluation of a chitosan salt-poloxamer 407 based matrix for buccal drug delivery. *J Control Release* 2005; 102: 159-169.
- 76- Passerini N, Albertini B, Gonzalez-Rodriguez ML, Cavallari C, Rodriguez L. Preparation and characterisation of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation. *Eur J Pharm Sci* 2002; 15: 71-78.
- 77- Morlan ZU, Rios RC, Chavez-Montes A, Melgoza-Contreras LM, Pinon-Segundo E, Ganem-Quintanar A, Quintanar-Guerrero D. Determination of poloxamer 188 and poloxamer 407 using high-performance thin-layer chromatography in pharmaceutical formulations. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 46: 799-803.
- 78- Rouchotas C, Cassidy OE, Rowley G. Comparison of surface modification and solid dispersion techniques for drug dissolution. *Int J Pharm* 2000; 195: 1-6.
- 79- Ahuja N, Katare OP, Singh B. Studies on dissolution enhancement and mathematical modeling of drug release of a poorly water-soluble drug using water-soluble carriers. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 65: 26-38.
- 80- BASF, Lutrol F127: Poloxamer 407 for the pharmaceutical industry, Ludwigshafen, Germany, 1997.
- 81- Veyries ML, Couarraze G, Geiger S, Agnely F, Massias L, Kunzli B, Faurisson F, Rouveix B. Controlled release of vancomycin from poloxamer 407 gels. *Int J Pharm* 1999; 192: 183-193.
- 82- BASF, Lutrol F68: Poloxamer 188 for the pharmaceutical industry, Ludwigshafen, Germany, 1997.

83- Newa M, Bhandari KH, Li DX, Kwon TH, Kim JA, Yoo BKi, Woo JS, Lyoo WS, Yong CS, Choi HG. Preparation, characterization and in vivo evaluation of ibuprofen binary solid dispersions with poloxamer 188. *Int J Pharm* 2007; 343: 228-237.

84- Abdelbary G, Prinderre P, Eouani C, Joachim J, Reynier JP, Piccerelle P. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder. *Int J Pharm* 2004; 278: 423-433.

85- Anwar S, Fell JT, Dickinson PA. An investigation of the disintegration of tablets in biorelevant media. *Int J Pharm* 2005; 290: 121-127.

86- Chandrasekhar R, Hassan Z, AlHusban F, Smith AM, Mohammed AR. The role of formulation excipients in the development of lyophilised fast-disintegrating tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; doi:10.1016/j.ejpb.2008.11.011

87- Kuno Y, Kojima M, Ando S, Nakagami H. Evaluating of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols. *J Control Release* 2005; 105: 16-22.

88- Yunxia B, Sunada H, Yonezawa, Danjo K, Otsuka A, Iida K. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity. *Chem Pharm Bull.* 1996; 44(11): 2121-2127.

Yüksek Lisans tezimi planlayıp yöneten, bilgi ve tecrübesi ile çalışmalarına destek olan ve yol gösteren; karşılaştığım her türlü sorunların çözülmesinde yardımcı olan;
değerli hocam

Doç. Dr. Sevgi TAKKA'ya

Göstermiş oldukları yakın ilgi ve alakalarından dolayı Sayın **Prof. Dr. Füsun ACARTÜRK'e**, Sayın **Prof. Dr. Nevin ÇELEBİ'ye**, Sayın **Prof. Dr. İlbeyi AĞABEYOĞLU'na**, Sayın **Prof. Dr. Tanver DOĞANAY'a**

Çalışmalarım sırasında sağladıkları olanak ve yardımlarından dolayı Sayın **Doç. Dr. Tuncer DEĞİM'e**,

Çalışmalarım süresince anlayış gösteren ve destek olan **Doç. Dr. Zelihağül DEĞİM'e**, Sayın **Doç. Dr. Figen TIRNAKSIZ'a**, ve Sayın **Yrd. Doç. Dr. Zeynep Şafak TEKSİN'e**

Çalışmalarım sırasında hiçbir zaman moral ve desteğini eksik etmeyen; dostluğuyla her zaman yanımda olan değerli kardeşim

Uzm. Ecz. Şeyda AKKUŞ'a

Her türlü materyal ve yöntem konusunda yardımcı olan
Uzm. Ecz. Sibel TAMER'e ve **Uzm. Ecz. Evren ODABAŞIOĞLU'na**

Çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan arkadaşlarım, **Uzm. Ecz. Fatmanur DEMİRÖZ'e**, **Uzm. Ecz. Tuba İNCEÇAYIR'a**, ve **Uzm. Ecz. Başaran MUTLU'ya**,

Etkin madde temininde yardımcı olan **Adeka İlaç Sanayi'ne**

Yardımlarından dolayı **Fatma ÇELİK'e**

Ve hayatımda her zaman yanımda olan, doğruyu bulmam için tecrübelerini paylaşılarak destek olan **Anneme** ve **Babama**

EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Mevlüt Orkun

Soyadı: ERZURUMLU

Doğum Yeri ve Tarihi: Turhal – 18.09.1982

Eğitimi: Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2000 – 2005)

Samsun Anadolu Lisesi (1993 – 2000)

Hüseyin Aycibin İlkokulu (1991-1993)

Cengiz Topel İlkokulu (1988-1991)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: FABAD

Bilimsel Etkinlikleri: