

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

**MİDEDE ALIKONULARAK KONTROLLÜ SALIM YAPAN
MATRİKS TABLETLERİN HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Didem KUZU

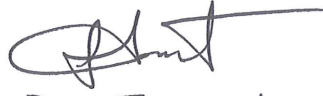
TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sevgi TAKKA

ANKARA
OCAK 2010

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

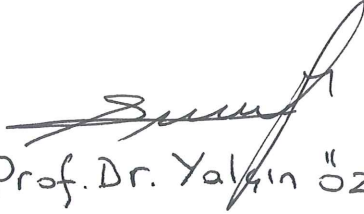
Tez Savunma Tarihi : 09/02/2010



Prof. Dr. Füsun Acartürk

İmza

Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Yalçın ÖZKAN

İmza

Ünvanı Adı ve Soyadı
GATA Üniversitesi



Doç. Dr. Sevgi Takka

İmza

Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Şekiller, Resimler	viii
Tablolar	xii
Semboller, Kısaltmalar	xiii
1.GİRİŞ	
1.1. Giriş ve Amaç	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Oral Kontrollü Salım Sistemleri	3
2.2. Midede Alınolan İlaç Şekilleri	4
2.2.1. Midede Alınolan İlaç Şekillerinin Avantajları	9
2.2.2. Midede Alınolan İlaç Şekillerinin Dezavantajları	10
2.3. Midede Alınolan İlaç Şekillerinin Sınıflandırılması	11
2.3.1. Midede Alınolan Tek Üniteli İlaç Şekilleri	11
2.3.2. Midede Alınolan Çok Üniteli İlaç Şekilleri	12
2.4. Midede Alınolan İlaç Şekillerinin Hazırlanma Yöntemlerine Göre Sınıflandırılması	12
2.4.1. Biyoadhezif İlaç Taşıyıcı Sistemler	13
2.4.2. Büyüklüğü Artan Sistemler	14
2.4.2.1. Katlı Geometrik Şekle Sahip Midede Açılabilen Sistemler	15
2.4.2.2. Gaz Oluşumuna Bağlı Olarak Genişleyen Sistemler	17
2.4.2.3. Yardımcı Maddelerin Şişmesi ile Genişleyen Sistemler	18
2.4.3. Dansite Kontrollü Sistemler	20
2.4.3.1. Yüksek Dansiteli Sistemler	20
2.4.3.2. Düşük Dansiteli Sistemler (Yüzen Sistemler)	21
2.4.3.2.1. Düşük Dansiteli Maddeler İçererek Yüzen İlaç Şekilleri	23
2.4.3.2.2. Hidrodinamik Balans Sistemler (HBS)	24

2.4.3.2.3. Gaz Oluşumuna Bağlı Olarak Dansitesi Düşen İlaç Şekilleri	26
2.4.3.2.4. Mide Mukozasında Bariyer Oluşturan Sistemler	27
2.4.4. Manyetik Sistemler	27
2.5. Midede Alıkonulan İlaç Şekillerinin In Vitro ve In Vivo Değerlendirilmesi	28
2.5.1. Midede Alıkonulan İlaç Şekillerinin In Vitro Değerlendirilmesi	28
2.5.2. Midede Alıkonulan İlaç Şekillerinin In Vivo Değerlendirilmesi	30
2.5.2.1. Gama Sintigrafi	31
2.5.2.2. Radyografi	31
2.5.2.3. Gastroskopi	31
2.5.2.4. Ultrasonografi	31
2.5.2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme	32
2.6. Midede Alıkonulan İlaç Şekillerinin Performansının Değerlendirilmesi	32
2.6.1. Gecikme Süresi	32
2.6.2. İlaç Şeklinin Dansitesi	33
2.6.3. Porozite	33
2.6.4. Yüzme Süresi	33
2.6. Piyasada Bulunan Midede Alıkonulan İlaç Şekilleri	34
2.7. Koloidal Silikon Dioksit (SiO ₂)	44
2.8. Pioglitazon Hidroklorür	45
2.8.1. Kimyasal Yapısı	45
2.8.2. Etki Mekanizması	45
2.8.3. Çözünürlük	46
2.8.4. Farmakokinetik Özellikleri	46
2.8.5. İlaç Etkileşimleri	47

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç	51
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	51

3.1.2. Kullanılan Aletler	51
3.2. YÖNTEM	
3.2.1 Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler	52
3.2.1.1. Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini	52
3.2.1.2. Partikül Büyüklüğü Analizi	52
3.2.1.3. IR Spektrumu	53
3.2.1.4. UV Spektrumu	53
3.2.1.5. Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak 0.1 N HCl'deki Miktar Tayini ve Standart Doğrunun Hazırlanması	53
3.2.1.6. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	54
3.2.1.6.1. Doğruluk (accuracy) ve Geri Elde (recovery)	54
3.2.1.6.2. Kesinlik (precision)	54
3.2.1.6.2.1. Tekrar Edilebilirlik (repeatability)	55
3.2.1.6.2.1.1. Deney İçi Kesinlik	55
3.2.1.6.2.1.2. Deneylerarası Kesinlik	55
3.2.1.6.3. Özgünlük, Seçicilik (specificity, selectivity)	55
3.2.1.6.4. Doğrusallık (linearity)	56
3.2.1.6.5. Stabilite	56
3.3. Formülasyon Çalışmaları	56
3.3.1. Ön Formülasyon Çalışması	56
3.3.2. Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması	59
3.3.3. Matriks Tabletlerin In Vitro Yüzme Özellikleri	62
3.3.4. Çözünme Hızı Deneyleri	62
3.3.5. Salım Kinetiği	63
3.3.6. In Vitro Salım Profilleri Arasındaki Benzerlik Faktörünün (f_2) Değerlendirilmesi	63
3.3.7. Hazırlanan Tabletlerde Yapılan Kontroller	64
3.3.7.1. Çap ve Kalınlık Denetimi	64
3.3.7.2. Ağırlık Sapması Denetimi	64
3.3.7.3. Sertlik Denetimi	64

3.3.7.4. Ufalanma - Aşınma Denetimi	64
3.3.7.5. Miktar Tayini	64
3.3.7.6. Dansite Tayini	65
3.3.8. Farklı Sıcaklık ve Nem Ortamlarında Bekletilen Tabletlerin Çözünme Hızı Testi	65
3.3.9. Etkin Madde ve Yardımcı Maddelerin Etkileşmesinin İncelenmesi	65
3.3.9.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri	65
3.3.10. Taramalı Elektron Mikroskop (SEM) Ölçümleri	66

4. BULGULAR

4.1. In Vitro Çalışmalar	67
4.1.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler	67
4.1.1.1. Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini	67
4.1.1.2. Partikül Büyüklüğü Analizi	67
4.1.1.3. IR Spektrumu	68
4.1.1.4. UV Spektrumu	69
4.1.1.5. 0.1 N HCl'deki Pioglitazon Çözeltisinin Kalibrasyon Doğrusunun Hazırlanması	70
4.1.1.6. Etkin Maddenin Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	71
4.1.1.6.1. Doğruluk (accuracy) ve Geri Elde (recovery)	71
4.1.1.6.2. Kesinlik (precision)	72
4.1.1.6.2.1. Tekrar Edilebilirlik (repeatability)	72
4.1.1.6.2.1.1. Deney İçi Kesinlik	72
4.1.1.6.2.1.2. Deneylerarası Kesinlik	73
4.1.1.6.3. Özgünlük, Seçicilik (specifity, selectivity)	74
4.1.1.6.4. Doğrusallık (linearity)	77
4.1.1.6.5. Stabilite	78
4.2. Formülasyon Çalışmaları	79
4.2.1. Ön Formülasyon Çözünme Hızı Çalışmaları	79

4.2.2. Hazırlanan Formülasyonlara Ait In Vitro Yüzme Sonuçları ve Dansiteleri	81
4.2.3. Hazırlanan Formülasyonların Çözünme Hızı Profilleri	83
4.2.4. In Vitro Salım Profilleri Arasındaki Benzerlik Faktörünün (f_2) Değerlendirilmesi	87
4.2.5. Formülasyonların Salım Kinetiği	88
4.2.6. Hazırlanan Tabletler Üzerinde Yapılan Farmasötik Denetimler	89
4.2.6.1. Tabletler Üzerinde Yapılan Kalite Kontrol Testleri	89
4.2.6.2. Tabletlerde Etkin Madde Miktar Tayini	90
4.2.6.3. Farklı Sıcaklık ve Nem Ortamlarında Bekletilen Tabletlerin Çözünme Hızı Profilleri	91
4.2.7. Etkin Madde ve Yardımcı Maddelerin Etkileşmesinin İncelenmesi	92
4.2.7.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri	92
4.2.8. Tabletlerin Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile İncelenmesine İlişkin Bulgular	93

5. TARTIŞMA

5.1. Etkin Maddeye İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	97
5.2. Çalışmaların Değerlendirilmesi	100
5.2.1. Ön Formülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi	100
5.2.2. Formülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi	101
5.2.2.1. Tabletlerin In Vitro Yüzme Özellikleri ve Dansitelerinin Değerlendirilmesi	101
5.2.2.2. Tabletlerin In Vitro Salım Profillerinin Değerlendirilmesi	103
5.2.2.3. In Vitro Salım Verilerinin Kinetik Olarak Değerlendirilmesi	106
5.2.3. Basılan Tabletlerde Yapılan Farmasötik Denetimlerin Değerlendirilmesi	106
5.2.3.1. Tabletlerde Etkin Madde Miktar Tayini	107
5.2.3.2. Farklı Sıcaklık ve Nem Ortamlarında Bekletilen Tabletlerin	

Çözünme Hızı Profillerinin Değerlendirilmesi	108
5.2.4. Etkin Madde ve Yardımcı Maddelerin Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi	108
5.2.4.1. DSC Analizinin Değerlendirilmesi	108
5.2.5. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Görüntülerinin Değerlendirilmesi	109
6. SONUÇ	110
7. ÖZET	112
8. SUMMARY	114
9. KAYNAKLAR	116
10. EKLER	129
10.1. TEŞEKKÜR	129
11. ÖZGEÇMİŞ	130

Şekiller ve Resimler

	SAYFA
Şekil 1. İlaç absorpsiyonu	4
Şekil 2. Midenin bölümleri	6
Şekil 3. Açlık durumunda gastrointestinal bölgenin hareketliliğinin şematik olarak gösterilişi	7
Şekil 4. Biyoadeziv ilaç taşıyıcı sistem	14
Şekil 5. Değişik geometrik şekillerle oluşturulmuş midede katlar halinde açılabilen sistemler	16
Şekil 6. Midede katlar halinde açılan sistem	16
Şekil 7. Gaz oluşumuna bağlı olarak genişleyen sistemlerin gösterilişi	17
Şekil 8. Midede şişebilen sistemler	18
Şekil 9. Midede şişerek genişleyen sistemler	19
Şekil 10. Süperporoz hidrojeller	19
Şekil 11. Yüksek Dansiteli Sistem	20
Şekil 12. Midede yüzen sistemler	21
Şekil 13. Bileşke ağırlık cihazı	22
Şekil 14. İçi boş mikroküre hazırlama mekanizması	23
Şekil 15. Müller ve Anders tarafından geliştirilen yüzen ilaç şekli	24
Şekil 16: HBS sisteminin çalışma prensibi	25
Şekil 17. Çok üniteli oral ilaç şekillerinin yüzme mekanizması	26
Şekil 18. Mide mukozasında bariyer oluşturan sistemler	27
Şekil 19. Rossett-Rice yöntemi	29
Şekil 20. Modifiye çözünme hızı yöntemi	29
Şekil 21. Yeni multikompartmanlı çözünme hızı yöntemi	30
Şekil 22. Pioglitazonun kimyasal yapısı	45
Şekil 23. Pioglitazonun partikül büyüklüğü dağılımı	67
Şekil 24. Pioglitazonun FT-IR spektrumu	68
Şekil 25. Pioglitazon'un UV spektrumu	70
Şekil 26. Pioglitazonun 0.1 N HCl'deki kalibrasyon grafiği	71
Şekil 27a. Aeroperl® 300 UV spektrumu	75

Şekil 27b. Avicel® PH-200 UV spektrumu	75
Şekil 27c. HPMC K15M UV spektrumu	76
Şekil 27d. Magnezyum stearat UV spektrumu	76
Şekil 27e. B3 formülasyonundaki yardımcı maddelerin UV spektrumu	77
Şekil 28. Pioglitazonun 0.1 N HCl'deki kalibrasyon doğrusu	77
Şekil 29a. Pioglitazonun 25°C'deki çözelti hal stabilitesi	78
Şekil 29b. Pioglitazonun 37°C'deki çözelti hal stabilitesi	78
Şekil 30. Farklı molekül ağırlıklarına sahip HPMC ve farklı oranda Aerosil® 200 Pharma içeren formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri	80
Şekil 31. Aerosil® 380 (A7) ve Aerosil® R974 (A8) kullanılarak hazırlanan formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri	80
Şekil 32. Aynı konsantrasyonda farklı tipte HPMC kullanılarak hazırlanan formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri	81
Şekil 33. Farklı tipte Aerosil® içeren formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri	84
Şekil 34. Farklı tipte HPMC içeren formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri	84
Şekil 35. Farklı konsantrasyonda HPMC K15M içeren formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri	85
Şekil 36. Farklı konsantrasyonlarda Aeroperl® 300 içeren formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri	85
Şekil 37. Farklı sertlikte hazırlanan formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri	86
Şekil 38. Farklı çapta hazırlanan formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri	86
Şekil 39a. 25±2°C % 60±5 bağıl nemde bekletilen B3 tabletinin çözünme hızı profili	91
Şekil 39b. 40±2°C % 75±5 bağıl nemde bekletilen B3 tabletinin çözünme hızı profili	91
Şekil 40. B3 formülasyonuna ait DSC termogramları	92
Resim 1. Düşük dansiteli matriks tabletin 500 ml, 37±0.5°C'de,	

0.1 N HCl ortamında USP 1 çözünme hızı aletinde yüzme görüntüsü	82
Resim 2. % 10 Aeroperl® 300 içeren B3 tabletine ait yüzey görüntüsü (×10000)	93
Resim 3. % 10 Aeroperl® 300 içeren B3 tabletine ait yüzey görüntüsü (×1000)	94
Resim 4. % 10 Aerosil® 200 VV Pharma içeren B2 tabletine ait yüzey görüntüsü (×1000)	94
Resim 5. % 10 Aerosil® 380 içeren B4 tabletine ait yüzey görüntüsü (×1000)	95
Resim 6. % 10 Aerosil® R974 içeren B1 tabletine ait yüzey görüntüsü (×1000)	95
Resim 7. % 20 Aeroperl® 300 içeren B10 tabletine ait yüzey görüntüsü (×10000)	96
Resim 8. % 30 Aeroperl® 300 içeren B11 tabletine ait yüzey görüntüsü (×10000)	96

Tablolar

	SAYFA
Tablo 1. Besin varlığının midenin boşalma süresine etkisi	8
Tablo 2. Midede alıkonulan ilaç şekillerinin piyasa preparatları	34
Tablo 3. Köpük toz olarak kullanılan Aerosil® tipleri ve özellikleri	57
Tablo 4. HPMC tipleri ve molekül ağırlıkları	57
Tablo 5. Farklı tipte HPMC ve farklı konsantrasyonda Aerosil® 200 Pharma kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği	58
Tablo 6. İki farklı Aerosil® tipi kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği	58
Tablo 7. İki farklı HPMC tipi kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği	58
Tablo 8. Hazırlanan tablet formülasyonlarında yer alan yardımcı maddeler ve görevleri	59
Tablo 9. Farklı Aerosil® tipleri kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği	60
Tablo 10. Farklı HPMC tipleri kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği	60
Tablo 11. Farklı konsantrasyonlarda HPMC K15M kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği	61
Tablo 12. Farklı konsantrasyonlarda Aeroperl® 300 kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği	61
Tablo 13. Farklı sertlik kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği	61
Tablo 14. Farklı çapta zımba kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği	62
Tablo 15. Pioglitazon FT-IR spektrum sonuçları	69
Tablo 16. Etkin maddenin kalibrasyon parametreleri	70
Tablo 17. Etkin maddenin geri elde ile hesaplanan madde miktarı sonuçları	72
Tablo 18. Deney içi kesinlik sonuçları	73

Tablo 19. Deneylerarası kesinlik (1. gün sonuçları)	73
Tablo 20. Deneylerarası kesinlik (2. gün sonuçları)	74
Tablo 21. Deneylerarası kesinlik (3. gün sonuçları)	74
Tablo 22. Pioglitazonun 25° C ve 37° C'deki çözelti hal stabilite konsantrasyonları	79
Tablo 23. Ön formülasyon çalışmalarında hazırlanan matriks tabletlerin yüzme davranışları	79
Tablo 24. Formülasyonların yüzme özellikleri, gecikme süreleri ve dansiteleri	83
Tablo 25. Tabletlerin 0.1 N HCl'de salım profillerinin B0 formülasyonu ile olan benzerlik faktörleri (f_2)	87
Tablo 26. Tabletlerin 0.1 N HCl'de salım profillerinin B3 formülasyonu ile olan benzerlik faktörleri (f_2)	87
Tablo 27. Farklı sıcaklık ve nem ortamlarında bekletilen tabletlerin salım profillerinin f_2 test sonuçları	87
Tablo 28. Hazırlanan tabletlerin 0.1 N HCl ortamındaki salım verilerinin kinetik incelemesi	88
Tablo 29. Tabletlerde yapılan farmasötik denetimler	89
Tablo 30. Tabletlerde etkin madde miktar hesaplarının sonuçları	90

Kısaltmalar

PPAR γ : Peroksizom proliferator aktivasyon reseptör-gamma

AUC: Plazma konsantrasyon- zaman eğrisi altında kalan alan

C_{max}: Pik plazma konsantrasyonu

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

CO₂: Karbon dioksit

SiO₂: Silisyum dioksit

DMF: Dimetil formamit

HPMC: Hidroksipropil metilselüloz

HCl: Hidroklorik asit

N: Normal

N: Newton

NSAİİ: Nonsteroidal antienflamatuar ilaç

HBS: Hidrodinamik balans sistem

H.pilori: Helikobakter pilori

a/h: ağırlık/hacim

HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c}

CYP 2C8: Sitokrom 2C8 enzim

1.GİRİŞ

1.1. Giriş ve Amaç

Kontrollü salım teknolojisi, 1950'li yıllarda basit matriks tabletlerin veya tek parçalı granüllerin geliştirilmesi ile başlamıştır. Kontrollü salım yapan ilaç şekilleri, hasta uyum probleminin en aza indirilmesi, lokal ve sistemik yan etkilerin azaltılması, kronik ilaç kullanımı sonucunda dokularda ilaç birikiminin azalması, ilacın kan seviyesinde iniş ve çıkışların oluşmasını önleyerek tedavideki etkinliğin artırılması bakımından avantaj oluşturmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise spesifik absorbsiyon bölgesine sahip ilaçlar için kontrollü salım yapan ilaç taşıyıcı sistemler önem kazanmaktadır. Midede alıkonularak kontrollü salım yapan ilaç şekilleri ilaç tedavisinde yeni terapötik alternatifler getirmektedir.

Çalışmamızda tip II diyabet tedavisinde kullanılan antihiperglisemik etkili pioglitazon etkin madde olarak seçilmiştir. Pioglitazon spesifik nükleer reseptör olan PPAR γ (peroksizom proliferator aktivasyon reseptör-gamma) reseptörlerini aktive ederek periferel, hepatik ve adiposit bölgede insüline duyarlılığı artırır, böylece karaciğerde glukogenezisi inhibe ederek organların glikoz alımını artırır. Pioglitazonun yarı ömrü kısa olup 3-5 saat dolaylarındadır. Dolayısıyla bu çalışmada midede kontrollü salım yapan ilaç şekli ile insülin seviyesinin daha etkili kontrol edilebileceği düşünülmüştür. Ayrıca pioglitazonun midedeki çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle pioglitazon çalışmada model ilaç olarak kullanılmıştır.

Doğrudan basım yöntemi ile midede alıkonulan tabletler hazırlanmıştır. Bu yöntem maliyetin düşük olması ve formülasyonu hazırlama kolaylığı nedeniyle tercih edilmiştir.

Bu çalışmada düşük dansiteli tozlar kullanılarak midede alıkonulan tablet formülasyonlarının geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla;

- Hazırlanması kolay ve ekonomik bir yöntem olan doğrudan basım yöntemi seçilerek tablet formülasyonlarının hazırlanması,
- Midede kontrollü salım sağlayan farklı polimerler (hidroksipropil metilselüloz K15M, K4M, K100LV, E4M) kullanılarak bu polimerlerin tabletlerin yüzebilirliğine, midede alıkonulma süresine, etkin maddenin salım hızına etkisinin araştırılması,
- Midede alıkonulmayı sağlayan farklı yüzey alan ve dansiteye sahip köpük tozlar kullanılarak bu maddelerin tabletlerin dansitesine, yüzebilirliğine, gecikme süresine ve midede alıkonulma süresine etkisinin araştırılması
- Hazırlanan optimum formülasyonun stabilitesinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Kontrollü Salım Sistemleri

Oral kontrollü salım sistemlerinin temel amacı, etkin maddeyi belirli bir süre içinde, önceden belirlenen hızda salarak etkinliğini artırmak ve yan etkilerini azaltmaktır. Kontrollü ilaç salımı sayesinde ilaç konsantrasyonunda oluşan dalgalanmalar ve dozlama sıklığı azalmakta, buna bağlı olarak hasta uyuncu artmaktadır^{1,2}.

Oral kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerde ilacın biyoyararlanımının artması temel hedeflerden bir tanesidir. İlaç geliştirme sürecinde, ilaç taşıyıcı sistemin gastrointestinal bölgenin istenilen yerinde alıkonulması ve mide boşalma prosesindeki farklılıklardan kaynaklı bazı zorluklar ortaya çıkabilmektedir. Etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri, farmasötik formülasyonun tasarımı ve kişiler arası mide boşalma süresinin birkaç dakikadan 12 saate kadar değişmesi gibi farklılıklar ilaç şeklinin biyoyararlanımının önceden tahmin edilmesini zorlaştırmaktadır. İnsanlarda gastrik boşalma süresi ortalama 2-3 saat dolaylarındadır. Bu durum uygulanan etkin maddenin ilaç taşıyıcı sisteminden salımının tam olarak gerçekleşmeden major absorpsiyon bölgesinden uzaklaşmasına ve uygulanan dozun etkinliğinin az olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle ilaç taşıyıcı sistemlerin gastrointestinal bölgenin spesifik yerlerinde tutulması gastrointestinal bölgede absorpsiyon gösteren ve stabilite problemi olan ilaçlar için birçok avantaj sağlamaktadır. İlaç taşıyıcı sistemin absorpsiyon membranı ile uzun süreli teması sonucunda ilaç emilimi ve emilim hızı artabilmektedir¹⁻³.

İlacın pH'ya bağımlı çözünürlüğü ve stabilitesi ilacın absorpsiyonunu önemli derecede etkilemektedir. İlacın biyolojik membrandan geçene kadar çözünmüş ve stabil olması gerekmektedir. Birçok ilaç noniyonize halde pasif difüzyonla absorbe olmaktadır. Farklı pH

değerlerinde ilacın iyonizasyon derecesi değişeceğinden ilacın absorpsiyonu da buna bağlı olarak değişecektir. Spesifik absorpsiyon bölgesine sahip ilaçlar için kontrollü salım yapan ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarlanması oldukça zordur ve ilaç şekli absorbe olduğu bölgeden yeterli miktarlarda etkin madde salımı yapamadan absorpsiyon bölgesinden uzaklaşabilmektedir. Şekil 1’de konvansiyonel ilaç şekli (a) ile midede alıkonulan ilaç şekli (b) karşılaştırılmıştır. Konvansiyonel ilaç şekli absorbe olduğu bölgede yeterli süre kalamadığından absorpsiyon tam olarak gerçekleşmeden absorpsiyon bölgesinden uzaklaşmaktadır, midede alıkonulan ilaç şeklinde absorpsiyon bölgesinde yeterli ilaç salımı olduğundan absorpsiyonu daha yüksektir^{3,4}.



Şekil 1. İlaç absorpsiyonu,

a: konvansiyonel ilaç şekli, b: midede alıkonulan ilaç şekli^{3,4}

2.2. Midede Alıkonulan İlaç Şekilleri

Son yıllarda kontrollü salım yapan ilaç şekillerinin yanısıra gastrointestinal kanaldan geçiş süresinin kontrol edildiği ilaç şekilleri ile ilgili çalışmalar da endüstri ve akademik araştırma grupları tarafından oldukça ilgi görmektedir. Gastrointestinal geçiş süresi uzatılmış ilaç şekillerine midede alıkonulan ilaç şekilleri örnek verilebilir. Midede

alınan ilaç şekilleri, ilaç tedavisinde yeni ve önemli terapötik alternatifler getirmektedir⁵.

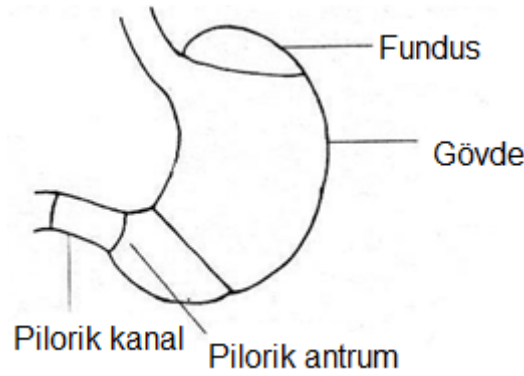
Mideden ve ince bağırsağın üst kısmından absorbe olabilen bazı konvansiyonel ilaç şekillerinin midede alınma süresi kısa olduğundan biyoyararlanımları düşüktür. Yapılan çalışmalarda midede alınma süresi uzatılarak kontrollü ilaç salım sistemleri geliştirilip ilacın biyoyararlanımının artırıldığı bildirilmektedir^{6,7}.

Midede alınan ilaç şekilleri, mideye girdikleri andan itibaren mide mukozasına yapışarak, hemen yüzerek veya hızlı bir şekilde boyutu büyüyerek gastrik sıvıda tutulması sağlanmaktadır ve bu sayede pilordan geçişi geciktirilmektedir. Büyüklüğü artan ilaç taşıyıcı sistemlerin etkinliği midenin dolu olup olmamasından etkilenmezken düşük dansiteli yüzen ilaç taşıyıcı sistemlerin etkinliği midenin dolu veya boş olmasından etkilenmektedir^{4,6}.

Mide, karın boşluğunun sol üst köşesinde ve diyaframın altında yer almaktadır ve büyük miktarda yiyeceklerin geçici olarak depolandığı organdır. Midenin ana fonksiyonları besinleri sindirmek ve sindirim sonucunda oluşan kimusun pilordan duodenuma itilerek geçişini sağlamaktır^{8,9}.

Midenin yüzey alanının küçük olması nedeniyle ilaçların mideden absorpsiyonu daha sınırlıdır. Jejunum ve ileum besinlerin ve ilaçların absorbe olduğu esas yerdir. İnce bağırsağın yüzey alanının geniş olması absorpsiyonun fazla olmasına neden olmaktadır. Kolondan su, iyonlar (Na^+ ve Cl^-), ilaçlar absorbe olurken besinler çok az miktarda absorbe olmaktadır. Kolonun yüzey alanı küçük olmasına rağmen, bu bölgede tutulma süresinin uzun olması nedeniyle ilaç absorpsiyonu oldukça iyi olmaktadır¹⁰.

Mide anatomik olarak fundus, gövde ve antrum (pilor) olmak üzere 3 bölümden oluşur ve bu bölümler Şekil 2’de görülmektedir. Fundus ve gövde, sindirilmemiş materyaller için depo görevi görmektedir. Antrum, karıştırma işlemlerinin meydana geldiği bölümdür ve gastrik içeriğin boşalmasında pompa olarak görev yapan kısımdır^{8,11}.



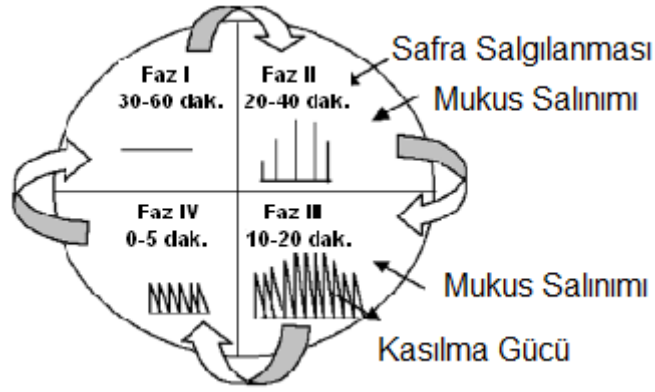
Şekil 2. Midenin bölümleri¹²

Mide ile bağırsağın birleştiği bölgeye pilor adı verilir. Midenin girişinde olduğu gibi çıkışında da bir sfinkter vardır. Pilonik sfinkter adını alan bu sfinkterin fonksiyonu, mide içeriğinin oniki parmak bağırsağına geçişini kontrol ederek bağırsak içindeki maddelerin mideye geri dönüşlerini engellemektir. İnsanlarda pilor sfinkterinin çapı 12.8 ± 7 mm’dir ve bu sfinkter sayesinde büyük partiküllerin geçişi engellenmektedir^{9,12}.

Mide salgısı H^+ , Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- içeren sulu izotonik bir çözelti olup mukus, intrinsik faktör, pepsinojen ve gastrik lipaz içerir¹³.

Mide boşken pH’sı 2 civarındadır. Mideye besin ilk girdiğinde 6-7 dakika içinde pH 6.5 dolaylarına yükselmektedir, alınan gıda midedeki gastrik asiti nötralize etmektedir. Yemek alımının ardından pH hızlı bir şekilde düşmeye başlar^{9,14}.

Gastrik boşalma, açlık ve tokluk durumlarının her ikisinde de meydana gelir ancak hareketliliği farklılık gösterir. Açlık durumunda gastrik boşalma her 2-3 saatte bir mide ve ince bağırsak boyunca tekrarlayan elektromekanik aktivite döngüsü ile meydana gelmektedir. Bu döngü Şekil 3'te gösterildiği gibi 4 ardışık fazdan oluşmaktadır^{2, 3, 8, 11, 14, 15, 16}.



Şekil 3. Açlık durumunda gastrointestinal bölgenin hareketliliğinin şematik olarak gösterilişi^{3,14}.

Faz I: Hareketsiz faz olup 30-60 dakika devam eden sekresyonun olmadığı, elektriksel ve kontraktıl aktivitenin meydana geldiği fazdır.

Faz II: 20-40 dakika süren, aralıklı kasılmaların meydana geldiği, yoğunluğu ve sıklığı gittikçe artan periyottur. Safra duodenuma bu faz süresince salgılanmaktadır.

Faz III: 10-20 dakika süren yoğun ve düzenli kasılmaların görüldüğü kısa periyottan oluşan fazdır. Bu faz sindirilmemiş besinlerin mideden ince bağırsağa geçtiği evredir. Faz III'ün bir kısmı ince bağırsağın sonlarına ulaştığında başlarken, faz III'ün bir sonraki kısmı duodenumda yeni döngü olarak başlar.

Faz IV: 0 - 5 dakika süren, faz III ve faz I'in iki ardışık döngüsü arasında meydana gelen kısa geçiş fazıdır^{2,3,8,15}.

Tokluk durumunda motor aktivite gıda alımından 5-10 dakika sonra başlamaktadır ve midede besin kaldığı müddetçe 3-4 saat devam etmektedir. Mideye fazla miktarda gıda alınması tokluk durumunda oluşan aktivitenin uzamasına neden olmaktadır, bu süre 2-6 saat sürmektedir. Fazik kasılmalar, faz II süresince benzerlik göstermektedir. Mide, besinleri 1 mm'den daha küçük partiküllere ayırana kadar karıştırmaktadır ve besinler her 20 saniyede bir duodenuma boşalmaktadır⁹.

İlaç şeklinin midede tutulma süresi midedeki farklı kalori değerindeki besin varlığına göre farklılık göstermektedir. Tablo 1'de besin varlığının etkisi gösterilmiştir¹⁷.

Tablo 1. Besin varlığının midenin boşalma süresine etkisi¹⁷

Dozlama sırasındaki yiyecek alımı	Mide boşalma süresi (saat)
Açlık	1.0±0.4
Hafif kahvaltı (154 kcal)	2.0±0.9
Yoğun kahvaltı (795 kcal)	8.8±5.9

Midenin boşalma hızını etkileyen birçok faktör vardır, bunlar^{1,6,8,9,16}:

- ✓ vizkozite, hacim
- ✓ öğünlerin alınma sıklığı ve kalori değerleri, açlık-tokluk durumu (tokluk durumunda midede kalış süresi uzamaktadır, katılar sıvılara göre mideden daha geç uzaklaştırılırken sulu sıvılar yağlı sıvılardan daha hızlı mideden uzaklaştırılmaktadır)

- ✓ cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, fiziksel aktivite ve hastalık durumu (diyabet, kron hastalığı). Yaşlılarda mide boşalması yavaştır. Genellikle bayanların, erkeklere göre mide boşalma hızı daha yavaştır. Stres boşalma hızını artırırken, depresyon yavaşlatmaktadır.

Oral ilaç şeklinin midede alıkonulma süresi, ilaç şeklinin dansitesine, büyüklük ve şekline, gıdalarla birlikte alınmasına, kalori içeriğine ve gıda alım sıklığına, antikolinerjik ajanlarla (atropin, propantelin), opiatlarla (kodein) ve prokinetik ajanlarla (metoklopramid, sisaprid) birlikte alınmasına, göre değişiklik göstermektedir^{1,2,16}.

2.2.1. Midede Alıkonulan İlaç Şekillerinin Avantajları

- o Mideden veya ince bağırsağın üst kısmından emilen ilaçlar (L-dopa, p-aminobenzoik asit, furosemid, riboflavin) için avantaj oluşturmaktadır. Kontrollü salım yapan oral ilaç şekilleri midede alıkonulma süresi kısa olduğundan bazı ilaçların biyoyararlanımının düşük olmasına neden olmaktadır. Midede alıkonulan ilaç sistemleri, konvansiyonel kontrollü salım yapan oral ilaç şekillerinin aksine gastrointestinal bölgede uzatılmış salım yaparak biyoyararlanımın artmasını sağlamaktadır^{1,18,19,20}.
- o Midede lokal etkili olan ilaçlar (misoprostol, antiasitler), midede alıkonularak uzatılmış salım yapmaktadır böylece absorbe olduğu membranla etkileşim süresi uzayarak etkinliği artmaktadır. Midede kolonize olan *helicobakter pilori* gibi mikroorganizmaların tedavisinde tercih edilmektedir. *Helicobakter pilori* midenin mukus tabakasında yaşamaktadır ve bakteriyi etkili bir şekilde buradan uzaklaştırabilmek için

uzatılmış etki yapan lokal ilaç uygulamasına ihtiyaç duyulmaktadır^{4,13,18,21,22}.

- o Bağırsak veya kolon içeriğinde stabil olmayan ilaçlar (kaptopril) midede alıkonularak etkinliğinin artması sağlanmaktadır^{4,16,18}.
- o Yüksek pH'da düşük çözünürlük gösteren ilaçlar (diazepam, klordiazepoksit, verapamil, klorfeniramin, sinnerazin, diltiazem, etoprolol) için tercih edilmektedir^{4,16}.
- o Asidik yapıdaki maddeler mide duvarı ile etkileştiğinde irritasyon yapmaktadır. Bu nedenle hidrodinamik balans sistemi (HBS) şeklinde hazırlanan formülasyonlarda aspirin ve buna benzer ilaçların irritasyon etkisi azaldığından tercih edilmektedir²¹.
- o Diyare gibi rahatsızlıklarda bağırsak hareketliliğinin güçlü olduğu ve kısa geçiş süresinin varlığında düşük absorpsiyon görülmektedir. Bu koşullarda ilacın midede yüzer durumda olması daha iyi sonuç vermektedir²¹.

Bazı ilaçların midede alıkonulması istenmemektedir, bunlara örnek olarak gastrik yaraya neden olan (NSAİİ), midenin asidik pH ortamında stabil olmayan ve önemli derecede ilk geçiş etkisine maruz kalan (nifedipin) etkin maddeleri verebiliriz^{16,20}.

2.2.2. Midede Alıkonulan İlaç Şekillerinin Dezavantajları^{4,16,18,21}.

- ❖ Yüzen sistemler midede çözünürlük veya stabilite problemi olan ilaçlar için uygun değildir.

- ❖ Bu sistemlerin midede yüzmesi ve veriminin iyi olması için midede yüksek miktarda sıvı bulunması gerekmektedir.
- ❖ Sistemik dolaşıma girmeden karaciğerde metabolize olan ilaçlar için uygun değildir.
- ❖ Yüzen ilaç şekilleri içindeki bazı etkin maddeler mide mukozasında tahrişe neden oluyorsa dezavantaj oluşturmaktadır.

2.3. Midede Alıkonulan İlaç Şekillerinin Sınıflandırılması

Midede alıkonulan ilaç şekilleri tek üniteli ve çok üniteli ilaç şekilleri olmak üzere 2'ye ayrılır^{8,13,15,21,23}.

2.3.1. Midede Alıkonulan Tek Üniteli İlaç Şekilleri

Hidrodinamik balans sistemleri (HBS) gibi mide sıvısı ile temas ettiğinde şişme özelliği gösteren ve hidroksipropil metilselüloz, etil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, aljinik asit gibi jel oluşturan hidrofilik polimerler içeren tek üniteli ilaç şekilleridir. Polimer etkin madde ile karıştırılarak genellikle jelatin kapsül içerisinde uygulanmaktadır^{13,21}.

Tek üniteli ilaç şekilleri tablet veya kapsül şeklinde hazırlanmaktadır. Etkin madde salımı hidrate olan tabakadan difüzyonla olmaktadır¹³. Tek üniteli formülasyonlar birbirlerine yapışma ve gastrointestinal bölgede tıkanmaya neden olabildiğinden ve midede kalış süreleri değişkenlik gösterdiğinden güvenilirliğinin ve tekrarlanabilirliğinin az olduğu bildirilmektedir⁸. Tek üniteli ilaç şekilleri mideden alıkonulma gerçekleşmeden hemen atılabilmekte veya midede uzun süre

alınulmasından dolayı dezavantaj oluşturduğundan çok üniteli ilaç şekilleri geliştirilmiştir^{16,24}.

2.3.2. Midede Alınulan Çok Üniteli İlaç Şekilleri

Çok üniteli ilaç şekilleri ani doz artışını engellemesi ve absorpsiyondaki değişikliği azaltması nedeniyle tek üniteli ilaç şekillerine göre avantaj sağlamaktadır. Tek üniteli ilaç şekillerinde görülen ilacın mideden tamamen boşalması veya midede kalma riskini azalttığından tek üniteli sisteme göre avantaj sağlamaktadır^{15,16,21}.

Çok üniteli sistemler mide sıvısında homojen dağılarak midede asılı kalmaktadır ve midenin üst kısmında kütle halinde toplanmamaktadır. Mikropartiküler sistem esasına dayanmaktadır¹³. Hava kompartmanlı çok üniteli sistemler, içi boş mikroküreler, düşük dansiteli köpük tozu içeren mikropartiküller, emülsiyon-jelatin metodu ile hazırlanmış boncuklar çok üniteli ilaç şekillerine örnek verilebilir²².

2.4. Midede Alınulan İlaç Şekillerinin Hazırlanma Yöntemlerine Göre Sınıflandırılması

Midede alınularak kontrollü salım yapan katı ilaç şekilleri farklı mekanizmalarla hazırlanabilmektedir. Bu sistemler hem tek üniteli hem de çok üniteli ilaç şekillerini içermektedir^{1,2,9,11,13,16,25}.

1. Biyoadeziv ilaç taşıyıcı sistemler

2. Büyüklüğü artan sistemler

- Katlı geometrik şekle sahip midede açılabilen sistemler
- Gaz oluşumuna bağlı olarak genişleyen sistemler

- Yardımcı maddelerin şişmesi ile genişleyen sistemler

3. Dansite kontrollü sistemler

- Yüksek dansiteli sistemler
- Düşük Dansiteli Sistemler (Yüzen sistemler)
 - o Düşük dansiteli maddeler içererek yüzen ilaç şekilleri
 - o Şişmeye bağlı olarak elde edilen düşük dansite ile yüzen ilaç şekilleri (HBS)
 - o Gaz oluşumuna bağlı olarak dansitesi düşen ilaç şekilleri
 - o Mide mukozasında bariyer oluşturan sistemler

4. Farklı Yaklaşımlarla Hazırlanan İlaç Şekilleri

- Manyetik sistemler

2.4.1. Biyoadezif İlaç Taşıyıcı Sistemler

Biyoadezyon sentetik veya biyolojik makromoleküllerin biyolojik dokulara tutunmasıdır²⁶. Biyoadezif ilaç taşıyıcı sistemler gastrik dokunun mukozal yüzeyine tutulan oral ilaç şekilleridir. Biyoadezif polimerler makromoleküler yapıdadırlar. Karboksil, hidroksil, amid, sülfat grupları gibi çok sayıda hidrojen bağ yapıcı grup içeren hidrofilik jelleştirici maddeden oluşurlar^{1,14,16,23,27}. Mukoadezif ilaç şekilleri midede lokal etkili ilaçlar için büyük bir avantaj sağlamaktadır^{16,27}. Helikobakter pilori gastrik asit sekresyonunu artırarak gastrite ve ülserle neden olan aynı zamanda intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinojen etkili bir bakteridir. Helikobakter pilori tedavisinde amoksisilin, tetrasiklin, ampisilin gibi

antibiyotikler kullanılarak mukoadezif ilaç taşıyıcı sisteminden yararlanılmaktadır¹³.

Biyoadezif sistemlerde farklı uygulama bölgeleri olmasına rağmen (nazal, bukkal, okuler, vajinal ve rektal) midede biyoadezif özellikle uzun süre tutulan başarılı çalışmalar az sayıdadır. Biyoadezif sistemlerde gastrik mukozanın çok hareketli olması biyoadezyonda sınırlayıcı basamak oluşturmaktadır. Gastrik mukozaya biyoadezyon için hedeflendirme kolay değildir, farklı yüzeylere yapışma olabilir örneğin polikarbofil ve Carbopol® etkileştiği farklı yüzeylere yapışabilmektedir^{16,27}.

Midedeki mukus tabakasının kalın olması, bağırsak ile karşılaştırıldığında gastrik yüzey alanının küçük olması, mukoadezif sistemlerin kullanımını sınırlandırmaktadır. Midede tahrişe neden olabileceği için kullanımı çok fazla tercih edilmemektedir^{16,27}. Şekil 4'te mukoadezif sistem gösterilmektedir.



Mide yüzeyine adezyon

Şekil 4. Biyoadezif ilaç taşıyıcı sistem¹⁸.

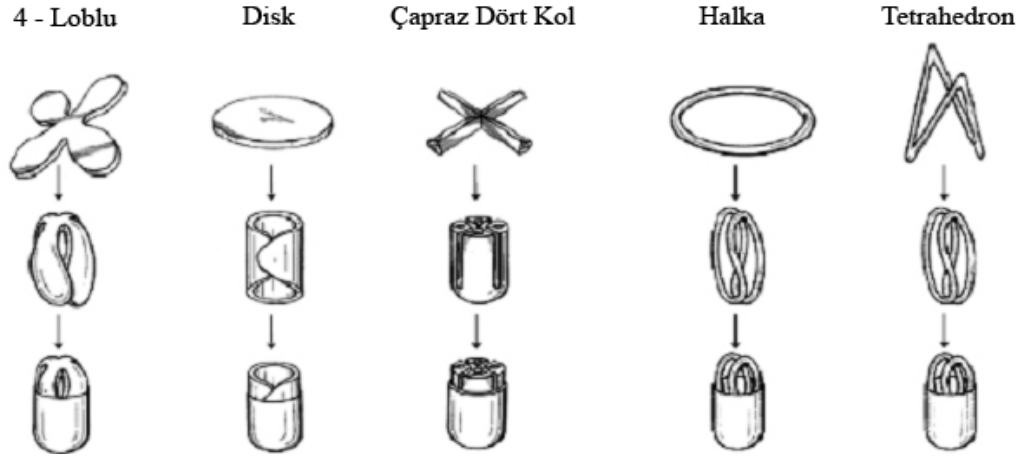
2.4.2. Büyüklüğü Artan Sistemler

Şişen ve genişleyen ilaçlar son 30 yıldır çoğunlukla veteriner ilaçlarında kullanılırken günümüzde insanlar için de geliştirilmektedir. Bu sistemler midede kolayca şişip büyüklüğü artmakta ve ilaç salındıktan sonra boyutu küçülüp mideden atılmaktadır^{1,9}.

Bu sistemde ilaç şeklinin oral yolla alındıktan sonra mide sıvısı ile etkileşim sonucunda boyutunun 13 mm'den büyük olması istenmektedir. Böylece ilaç şekli pilordan geçemeyecek kadar büyük bir hacime sahip olmaktadır. Bu ilaç şekilleri mideden boşalma olmadan hızlı bir şekilde şişme özelliğine sahip olmalı, ilk uygulamadan sonra yapılacak tekrarlayan dozlarda birikimi önlemek için daha önceden belirlenen zaman dilimi içinde mideden atılması istenmektedir. Bu yüzden sistemin biyoparçalanabilir materyallerden yapılması ve önceden belirlenen zaman dilimi içinde bütünlüğünün bozulması gerekmektedir. Bu sistemler; katlı geometrik şekle sahip midede açılabilen sistemler, gaz oluşmasına bağlı olarak genişleyen sistemler, yardımcı maddelerin şişmesi ile genişleyen sistemler olarak üçe ayrılırlar^{13,16,28}.

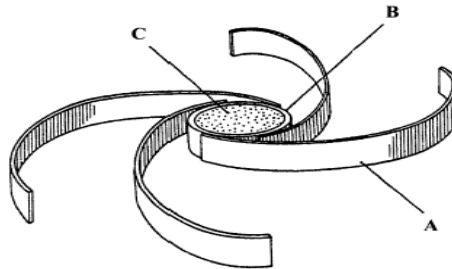
2.4.2.1. Katlı Geometrik Şekle Sahip Midede Açılabilen Sistemler

Bu sistemler 3 temel prensibe dayanmaktadır; formülasyon yutulabilecek kadar küçük olmalı, mideye girdiği anda genişleyebilmeli ve mideden atılabilmesi için yeterince küçük olması gerekmektedir. Bu sistemler Şekil 5'te gösterildiği gibi tetrahedron, halka, yonca yaprağı, disk, çapraz dört kol, pellet/küre, spiral, ip gibi farklı geometrik şekiller halinde hazırlanıp jelatin kapsüller içine yerleştirilmektedirler. Kapsül kabuklarının çözünmesi ile sistem açılır ve ilaç salımı gerçekleşmektedir. Bu sistemler en az bir parçalanabilir polimer (örn: hidroksipropil selüloz, Eudragit® E), parçalanmayan polimer (örn: poliolefin, poliamid, poliüretan) ve polimer matriks içinde dağıtılmış etkin maddeden oluşmaktadır. Disk ve yonca yaprağı şeklindeki sistemler midede uzun süre tutulamamaktadır. İp ve pellet şeklindeki ilaç şekilleri mideden hızlı bir şekilde atılmaktadır. Mideden güvenli çıkış, ilaç içeren kolların aşınması ile olur. Aşınma hızı polimerin karışım oranıyla kontrol edilmektedir¹⁶.



Şekil 5. Değişik geometrik şekillerle oluşturulmuş midede katlar halinde açılabilen sistemler¹³.

Katlı spiral veya halka biçiminde midede alıkonulan ilaç şekli Curatolo ve Lo²⁹ tarafından geliştirilmiş olup Şekil 6'da gösterilmiştir. Bu sistem ilaç deposu olarak tasarlanmış olup tablet veya kapsül halinde hazırlanıp uygulanmaktadır. Sistemin midede alıkonulması için şerit şeklinde bir veya daha fazla elastik yapıda kolları bulunmaktadır. İlaç şekli mideye girdikten kısa bir süre sonra midede alıkonulmasını sağlayan kollar açılarak 3 cm'den daha büyük boyuta ulaşmasını sağlamaktadır. Böylece ilaç şekli pilordan geçemeyecek kadar büyük boyuta ulaşarak midede alıkonulmaktadır. İlaç salımı tamamlandıktan sonra elastik kollar bozulma, parçalanma, yumuşama ve kopmaya uğrayarak etkin maddeyi içeren kısımdan ayrılarak mideden uzaklaşmaktadır^{9,29}.



Şekil 6. Midede katlar halinde açılan sistem

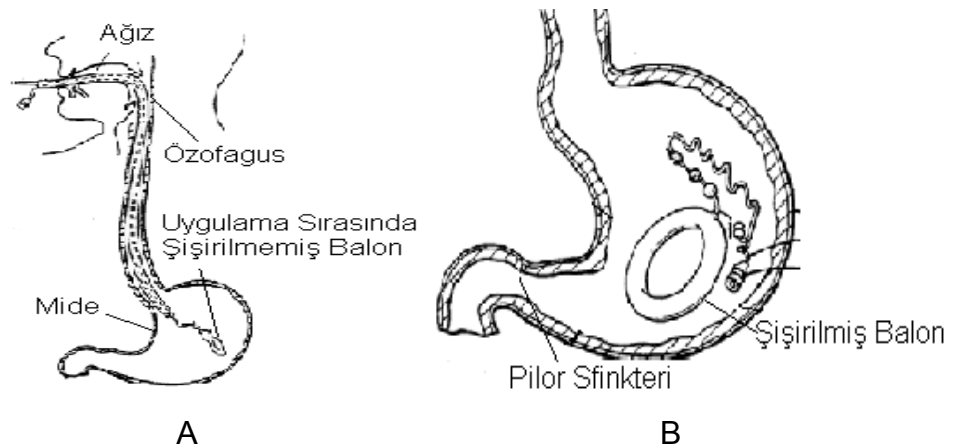
A: midede alıkonulmayı sağlayan elastik kollar, B: kontrollü salım yapan tableti saran yapı, C: midede alıkonulan ilaç şeklini içerir¹³.

Midede katlı geometrik şekle sahip bu sistemin bazı dezavantajları bulunmaktadır, örneğin büyük ölçekte üretim yapılırken maliyeti yüksek olmaktadır ve geometrik şekilleri mide mukozasında irritasyon yapabilmektedir¹⁶.

2.4.2.2. Gaz Oluşumuna Bağlı Olarak Genişleyen Sistemler

Bu sistemler patentli ürünlerden oluşmaktadır. Sinnreich tarafından karbondioksit oluşturarak genişleyen bir sistem geliştirilmiştir. Bu sistemde etkin madde, gaz oluşturuca ajan, hidrofilik polimer membran ile kaplanarak uzatılmış salım elde edilmiştir¹⁶.

Mideye balon uygulaması da bu sistem prensibine dayanmaktadır. İştah kontrolü, kilo kaybı amacı ile uygulama yapılmaktadır. Şekil 7’de gösterildiği gibi uygulanan aygıt şişirilebilir bir parça içermekte olup havası boşaltılmış olarak nazo-gastrik kanal yoluyla mideye uygulanmaktadır. Şişirildiğinde midede rahatça genişlemekte ve böylece pilordan geçişi engellenmektedir^{30,31}.



Şekil 7. Gaz oluşumuna bağlı olarak genişleyen sistemlerin gösterilişi

A: mideye balon uygulaması sırasında balonda hava bulunmamakta, B: balonun uygulandıktan sonra şişirilerek midede tutulması³⁰.

Genellikle, gaz oluşumu ve gazın ilaç şekli içinde tutulumu ilaç taşıyıcı sisteminin boyutunu artırmakla birlikte aynı zamanda dansitenin düşmesini sağlayarak sisteme yüzme özelliği kazandırmaktadır. Bu iki prensip sayesinde sistemin midede alıkonulma süresi uzamaktadır. Bu sistemin ana mekanizması sistemin boyutunun büyümesidir ancak piloru tıkkama riski olduğundan çok fazla tercih edilmemektedir¹⁶.

2.4.2.3. Yardımcı Maddelerin Şişmesi ile Genişleyen Sistemler

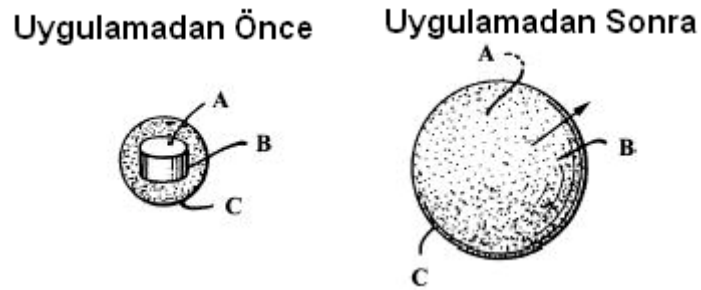
Yardımcı maddelerin şişmesi ile genişleyen sistemlerde ilaç şekli yutulabilecek kadar küçük olmalıdır. İlaç şekli mide sıvısıyla etkileşim sonucunda içinde bulunan hidrojel oluşturunca polimerler sayesinde hızlı bir şekilde, pilordan geçemeyecek boyuta ulaşmaktadır. Böylece midede uzun süre alıkonulmaktadır ancak ilaç salımı tamamlandıktan sonra mideden atılması için ilaç şekli parçalanabilir olmalıdır^{13,14,16}. Şekil 8’de gösterildiği gibi ilaç formülasyonu mide sıvısı ile etkileştiği andan itibaren büyüklüğü hızlı bir şekilde artmaktadır. Gastrik kasılmalar hidrojel pilora doğru itmektir. Gastrik kasılmalar sonunda hidrojel pilorda sıkıştırılmakta ve pilordan mideye doğru itilerek midede alıkonulması sağlanmaktadır¹⁶.



Şekil 8. Midede şişebilen sistemler¹⁶.

Mamajek ve Moyer³² etkin madde, şişme ajanı ve su ile hidrate olmayan polimerik membran ile kaplanarak midede alıkonulan sistem geliştirmişlerdir. Şekil 9’da gösterildiği gibi polimerik membran etkin maddenin kontrollü salımını sağlamaktadır. Uygulamadan önce ilaç

şeklinin boyutu küçüktür ancak uygulama sonrasında şişme ajanının etkisi ile ilaç şeklinin boyutu büyüyerek elastik polimer kılıfa basınç uygulamaktadır ve etkin madde elastik polimer kılıftan kontrollü olarak salınmaktadır⁶. Etkin madde salındıktan sonra ilaç şekli parçalanarak atılmaktadır. Köpeklerde yapılan uygulama sonucu mide sıvısı ile etkileşim sonucunda ilaç şeklinin boyutu 1.5×1 cm'den fazla büyümektedir ve 12 saatten daha uzun süre midede alıkonulduğu bildirilmiştir³².



Şekil 9. Midede şişerek genişleyen sistemler.

A: depo etkili etkin madde içeren bölüm, **B:** Şişerek boyutu büyüyen ajan (şişebilen reçine veya hidrokolloid), **C:** elastik polimer kılıf⁹.

Bu sistemlere örnek verilebilecek bir diğer ilaç şekli süperporoz hidrojellerdir. Spesifik hidrojeller içeren patentli birçok ürün bulunmaktadır. Süperporoz hidrojellerin yapılarındaki porlardan dolayı 1 dakikadan daha kısa sürede şişme meydana gelmektedir. Şişme oranı (şişmiş jelin hacmi/kuru formun hacmi) bazı durumlarda 1000'i aşmaktadır. Şekil 10'da uygulamadan önce ve uygulamadan sonra şişmiş hidrojel boyutunda meydana gelen farklılık gösterilmektedir^{13,28}.



Şekil 10. Süperporoz hidrojeller.

a: kuru tablet, **b:** su ile şişmiş tablet¹³

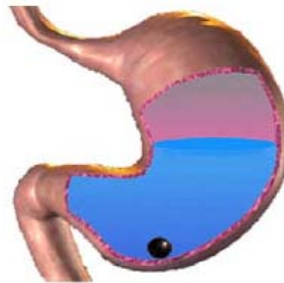
Süperporoz biyoparçalanabilir hidrojel­lerin dezavantajı yüksek oranda su iç­erdiğinden jelin mekanik kuvveti güçlü değildir bu nedenle midede uzun süre alıkonulamamaktadır. Jelin yeterli kuvvete sahip olabilmesi için kroskarmellos sodyum, sodyum aljinat, pektin, kitozan gibi maddeler eklenmektedir²⁸.

2.4.3. Dansite Kontrollü Sistemler

Bu sistemler yüksek dansiteli sistemler ve yüzen sistemler olarak 2'ye ayrılmaktadır¹⁶.

2.4.3.1. Yüksek Dansiteli Sistemler

Midede uzun süre alıkonulması için bu sistemlerin dansitesi midenin dansitesinden büyük olmalıdır. Bu sistemlerin dansitesi yaklaşık 2.5 g/cm^3 olduğundan midenin antrum kıvrımında alıkonulmaktadır. İlaç şekli peristaltik güce karşı direnç göstermektedir böylece ilaç şeklinin pilordan geçişi engellenmektedir. Yüksek dansiteli ilaç şekli elde etmek için baryum sülfat, çinkooksit, demir tozu, titanyum dioksit gibi yardımcı maddeler kullanılmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmediği bildirilmektedir. Şekil 11'de yüksek dansiteli sistem gösterilmektedir^{1,3,13,14,28}.



Şekil 11. Yüksek Dansiteli Sistem¹³

2.4.3.2. Düşük Dansiteli Sistemler (Yüzen Sistemler)

İlaç şeklinin dansitesi mide içeriğinin dansitesinden küçük olması sistemin mide sıvısında uzun süre yüzmesini sağlamaktadır. İlaç şekli mide içeriğinde yüzerken istenen hızda etkin madde salımı olmaktadır. Etkin madde salımından sonra ilaç şekli boşalarak mideyi terk etmektedir^{1,13,18}. Şekil 12’de gösterildiği gibi yüzen ilaç şekilleri mide yüzeyinde alıkonularak pilordan uzak durmaktadır.



Şekil 12. Midede yüzen sistemler¹³

İlaç şeklinin yüzebilmesi için ilaç şekli tamamen battığında yukarı doğru iten yüzme kuvveti ile yerçekimi kuvveti arasında fark oluşmaktadır. Şekil 13’te görüldüğü gibi formülasyona uygulanan kuvvet bileşke ağırlık cihazı ile ölçülmektedir^{33,34}. İlaç şekline uygulanan toplam kuvvet eşitlik 1 ile hesaplanmaktadır ve toplam dikey kuvvet (F) pozitif olduğunda cisim yüzmektedir^{3,8,15,33,34,35,36}.

$$F = F_{\text{yüzme kuvveti}} - F_{\text{yerçekimi kuvveti}}$$

Eşitlik 1

$$F = d_f \times g \times V - d_s \times g \times V$$

$$F = (d_f - d_s) \times g \times V$$

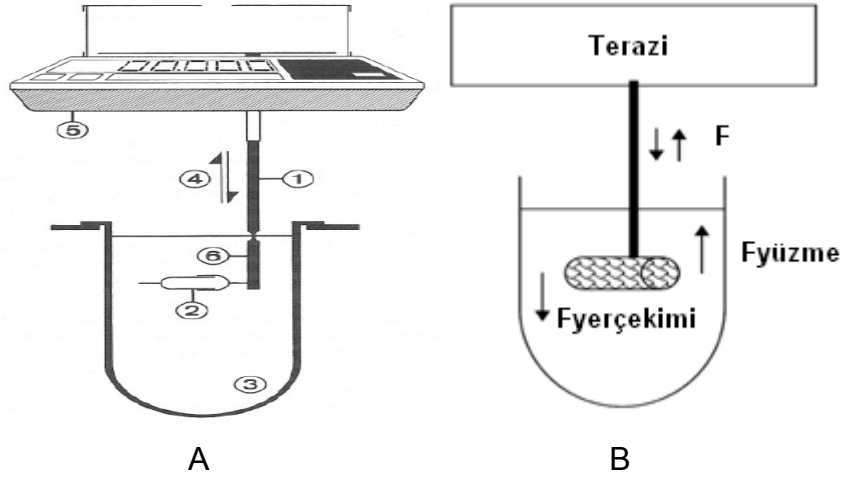
F: toplam dikey kuvvet

d_f : ortam sıvısının dansitesi

g: yerçekimi ivmesi

d_s : formülasyonun dansitesi

V: formülasyonun hacmi



Şekil 13. Bileşke ağırlık cihazı

A: bileşke ağırlık cihazının şematik gösterilişi, B: ilaç şekline uygulanan yüzme kuvveti ile yerçekimi kuvvetinin şematik olarak gösterilişi

Yapılan çalışmalarda, yüzen ilaç şekillerinin midede kalış süresinin artırılabilmesi için midede besinlerin varlığına ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir²³. Hafif kahvaltı verildikten sonra uygulanan çift tabakalı yüzen kapsül formülasyonunun daha sık aralıklarla yemek yiyen kişiye göre midede alıkonulma süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir². Yüzen sistemlerin dezavantajı ilaç şeklinin midede yüzebilmesi için midede yeterli miktarda sıvıya ihtiyaç duyulmasıdır. İlaç şekli bir bardak dolusu su (200-250 ml) ile uygulanmalıdır².

Bu ilaç sisteminin yüzme özelliği 4 ana prensibe dayanmaktadır^{13,16};

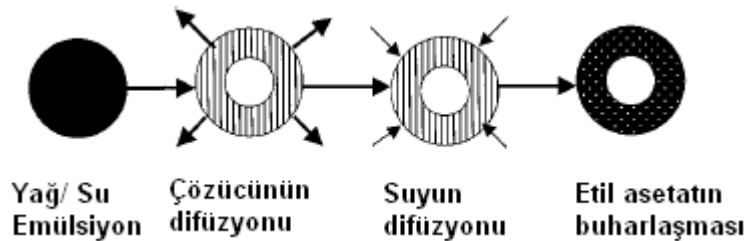
1. Düşük dansiteli maddeler içererek yüzen ilaç şekilleri
2. Şişmeye bağlı olarak elde edilen düşük dansite ile yüzen ilaç şekilleri (HBS)
3. Gaz oluşumuna bağlı olarak dansitesi düşen ilaç şekilleri
4. Mide mukozasında bariyer oluşturan sistemler

2.4.3.2.1. Düşük Dansiteli Maddeler İçererek Yüzen İlaç Şekilleri

İlaç taşıyıcı sistemin mide sıvısı ile etkileştiği andan itibaren yüzmesi istenmektedir. Formülasyonun dansitesi düşürülerek sistemin yüzmesi sağlanmaktadır. Bu amaçla formülasyona hava sıkıştırılarak (boş halka, mikrobalon) veya düşük dansiteli maddeler (yağlı maddeler, yağlar, köpük tozlar) ilave edilerek formülasyonlar hazırlanmaktadır^{6,8,13,16}.

Çok üniteli içi boş mikroküreler (mikrobalon) hazırlanarak midede yüzen sistemler geliştirilmiştir. Mikrobalonların çapları 500-1000 µm'dir ve küresel kaviteyle karakterize olup sert polimer kabuk ile kaplanmıştır. Mikrobalonların midede yüzerek alıkonulduğu belirtilmiştir³⁷.

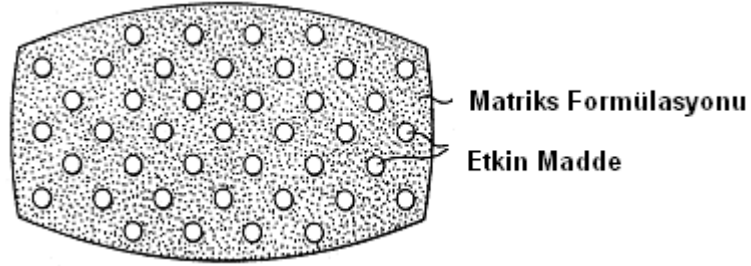
İçi boş mikrokürelerde etkin madde polimerin dış kabuğunda bulunmaktadır¹. İçi boş mikrokürelerin iç kısmındaki boşluğun oluşturulması için çoğunlukla çözücü difüzyon ve çözücü buharlaştırma metotları kullanılmaktadır. Polimer ve etkin madde organik çözücüde oda sıcaklığında çözülür veya disperse edilir. Etkin madde içeren polimer çözeltisi çözücünün sulu çözeltisi ile karıştırılarak yağ/su emülsiyonu elde edilir. Çözücünün ve suyun uzaklaştırılması için sıcaklık ve vakum uygulanmaktadır. Elde edilen mikroküreler ayrılarak yıkanır ve kurutulur. Bu yöntemle mikrokürelerde çukur oluşarak içi boş bir yapı elde edilmektedir ve mikrokürelerin yüzmesi sağlanmaktadır. Şekil 14'te içi boş mikroküre hazırlama yöntemi şematik olarak gösterilmiştir^{1,4,13,38,39,40}.



Şekil 14. İçi boş mikroküre hazırlama mekanizması^{1,39}

Tek üniteli kontrollü salım yapan yüzen ilaç şekilleri (tablet) polipropilen köpük toz, matriks yapıcı polimer ve yardımcı maddelerden oluşmaktadır. Porozitesi yüksek köpük toz sayesinde düşük dansite elde edilerek yüzme meydana gelmektedir⁶.

Düşük dansiteli ilaç şekli hazırlanışında midenin fizyolojik durumu karşısında yavaş parçalanan matriks yapıları kullanılması gerekmektedir. Granül yapısındaki materyaller akrilik reçinelerle kaplanabilmekte veya yüksek molekül ağırlıklı, mide sıvısında sınırlı çözünürlüğü olan maddeler matriks polimeri olarak kullanılabilir. Polipropilen (Accurel EP900) köpük tozu olarak formülasyona katılmaktadır. Şekil 15'te gösterildiği gibi etkin madde matriks içinde dağılmıştır⁴¹.



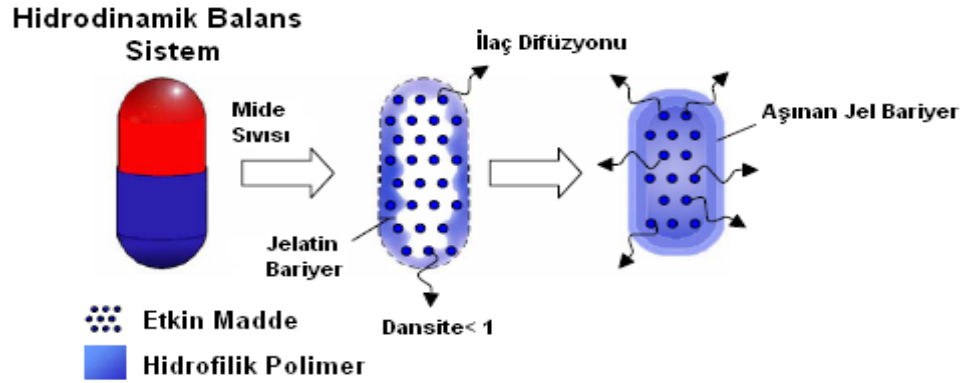
Şekil 15. Müller ve Anders⁴¹ tarafından geliştirilen yüzen ilaç şekli

Polimerik yapıdaki materyaller; hidroksipropil metilselüloz, hidroksipropil selüloz, polietilen oksit, sodyum karboksimetil selüloz, sodyum aljinat kuru ağırlığının % 20'si kadar suyu absorbe etmektedir böylece ilaç şeklinin şişerek yüzmesi sağlanmaktadır. Bu polimerler formülasyonlarda yardımcı madde olarak kullanılmaktadır³⁶.

2.4.3.2.2. Hidrodinamik Balans Sistemler (HBS)

Sudan daha düşük dansiteye sahip yüzme özelliği gösteren ilaç şeklidir. İlaç şeklinin mide sıvısıyla etkileşmesi sonucu ilaç şekli su alarak şişmektedir. Hacimdeki artış kütledeki artıştan fazla olduğundan

dansite düşmektedir ve bu değer 1'den küçük olduğu için gecikme süresinden sonra yüzme meydana gelmektedir. HBS genel yapısı itibarıyla etkin madde ve bir veya daha fazla jel yapıcı polimer içermektedir. Formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler hidroksipropil metilselüloz, hidroksietil selüloz, hidroksipropil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, agar, karragen ve aljinik asittir^{1,4,13}. Etkin madde polimer ile karıştırılarak jelatin kapsül içine konulmaktadır. Kapsüller oral olarak alındıktan sonra mide sıvısında hızla çözünmektedir (Şekil 16). Yüzeydeki polimer suyu emerek şişmeye başlar böylece yumuşak bir jel tabakasından oluşan yüzen bir kütle elde edilir. Dış tabaka hidrate olarak parçalandıktan sonra yeni bir jel tabakası oluşur. Etkin madde salımı yüzeyde oluşan hidrate tabakadan kontrol edilir ve ilaç salımı difüzyonla olmaktadır. Yüzeyde devam eden erozyon sonucunda iç tabakalara su girişi olmaktadır ve formülasyon yüzeyden hidrate olmaya ve yüzmeye devam etmektedir¹³.

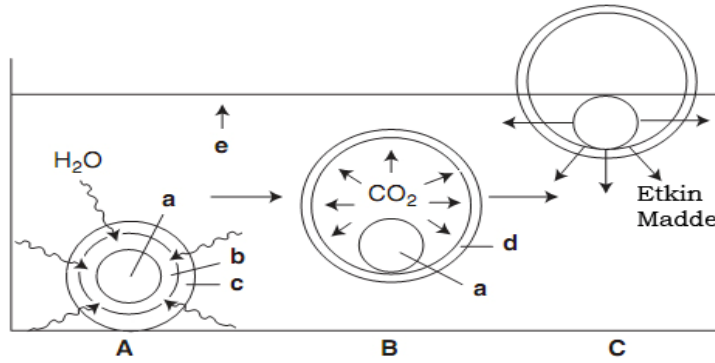


Şekil 16: HBS sisteminin çalışma prensibi¹³

İlk HBS kapsül Sheth ve Tossounian⁴² tarafından geliştirilmiştir. Etkin madde ve hidrokolloid karışımına yağlı yapıdaki yardımcı maddelerin ilavesi ile formülasyonun dansitesi düşmekte, formülasyona su girişi azalmakta ve böylece erozyon azalmaktadır. Madopar LP® bu sisteme dayanarak hazırlanan bir piyasa preparatıdır.

2.4.3.2.3. Gaz Oluşumuna Bağlı Olarak Dansitesi Düşen İlaç Şekilleri

İlaç şekli mide sıvısı ile etkileştiğinde karbondioksit gazı oluşmaktadır. Oluşan gaz ilaç şeklinin içinde tutulduğundan hacim artmaktadır ve sistemin dansitesi düştüğünden yüzme meydana gelmektedir. Örneğin çok tabakalı matriks tabletler efervesan tabaka içermektedir ve bu tabakada sodyum bikarbonat, sitrik asit veya tartarik asit bulunmaktadır. İlaç şekli asidik ortamlarla karşılaştıktan sonra karbondioksit gazı oluşmakta ve jelleşen hidrokolloid içerisinde hapsedilerek sistemin yüzmesi sağlanmaktadır^{1,8,15,16,25}. Şekil 17’de gösterildiği gibi sisteme önce su penetre olmaktadır (A). Midedeki hidroklorik asit formülasyonda bulunan gaz oluşturunca ajan ile reaksiyona girerek karbondioksit gazı oluşmakta ve bu karbondioksit sistemde hapsedilerek sistemin yüzmesini sağlamaktadır (B). Yüzen ilaç şeklinden etkin madde salımı gerçekleşmektedir (C)^{16,25}.



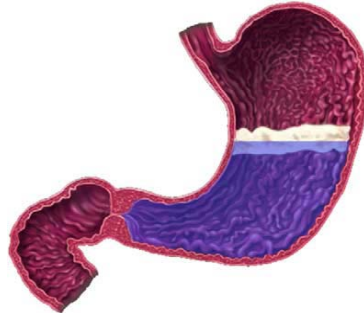
Şekil 17. Çok üniteli oral ilaç şekillerinin yüzme mekanizması¹⁶

a: konvasiyonel denetimli salım yapan çekirdek, b: efervesan tabaka, c: şişebilen tabaka, d: genişleyerek şişebilen membran tabaka e: beherdeki suyun yüzeyi

Efervesan sistemlerin dezavantajı; formülasyon yutulduktan sonra şişme hemen gerçekleşmeyebilmektedir, bu nedenle ilacın etkinliği başlamadan mideden atılma riski oluşmaktadır¹⁶.

2.4.3.2.4. Mide Mukozasında Bariyer Oluşturan Sistemler

Mide sıvısı ile etkileşim sonucunda karbondioksit gazı oluşturarak mide yüzeyini kaplayan sistemlerdir. Bu ilaç şekillerinde alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat gibi antiasitler kullanılarak reflü tedavisi gerçekleştirilmektedir. Mide yüzeyinde bariyer oluşturarak mide asidinin özofagusa geçişi engellenmektedir. Şekil 18’de belirtildiği gibi uygulanan bariyer oluşturuıcı ilaç şekli mide yüzeyinde yüzmektedir. Gaviscon® likit bu sisteme dayanarak hazırlanan bir piyasa preparatıdır^{1,13,15,18,25}.



Şekil 18. Mide mukozasında bariyer oluşturan sistemler¹³

2.4.4. Manyetik Sistemler

Bu sistemler küçük kapsül görünümünde olup manyetik materyal içererek midede alıkonulmaktadır. Vücudun dışından uygulanan güçlü bir magnet yardımı ile ilaç şeklinin mideden atılması önlenerek midede istenilen süre alıkonulması sağlanmaktadır²⁸.

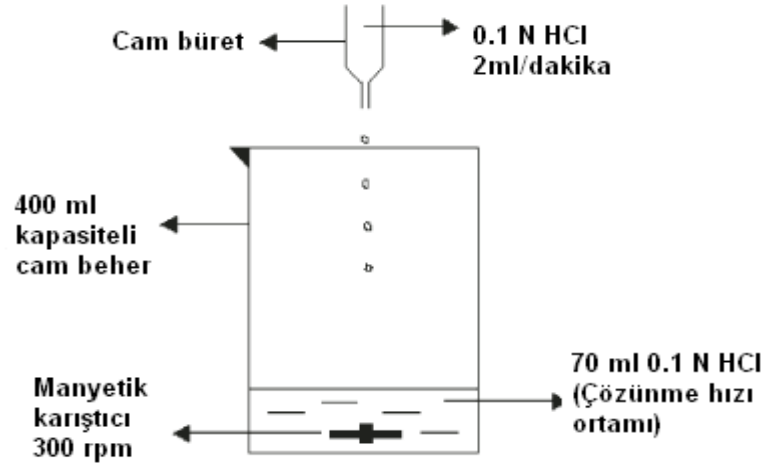
2.5. Midede Alıkonulan İlaç Şekillerinin In Vitro ve In Vivo Değerlendirilmesi

Midede alıkonulan ilaç şekillerinin optimum midede alıkonulma performansını değerlendirebilmek için direkt olarak in vivo görüntüleme teknikleri veya indirekt olarak midede alıkonulma ile ilişkili olduğu düşünülen çeşitli parametrelerin ölçümü kullanılmaktadır¹⁹.

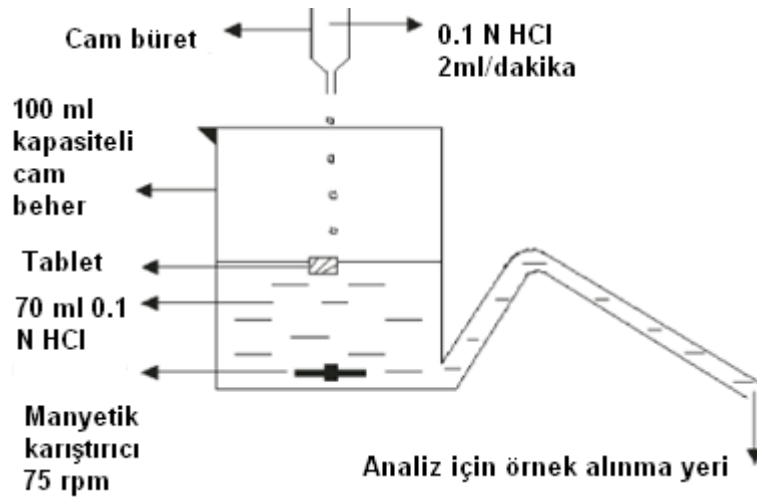
2.5.1. Midede Alıkonulan İlaç Şekillerinin In Vitro Değerlendirilmesi

Midede alıkonulan ilaç şekillerinden ilaç salımını incelemek için pek çok araştırmacı USP çözünme hızı aparatı I ve II'yi kullanmaktadır⁴³. İlaç şeklinin tipine bağlı olarak enzim ve surfaktanlı yapay mide ortamı veya 0.1 N HCl (pH 1.2) veya sadece yapay mide ortamı/ 0.1 N HCl çözünme hızı ortamı olarak kullanılmaktadır. Ancak yüzen veya şişen ilaç şekilleri için geleneksel çözünme hızı yöntemlerinin ilacın palet yapışması ve çözünme hızı ortamında yetersiz ilaç salımı olasılığı gibi nedenlerle gerçek in vivo koşulları yansıtmayacağı düşünülmektedir. Midede alıkonulan ilaç şekillerinden çözünme hızını incelemek için USP çözünme aletine alternatif olarak farklı yaklaşımlar ve yöntemler önerilmektedir^{19,44}. Bu amaçla antiasit formülasyonları test etmek amacıyla ilk geliştirilen yöntem Rossett-Rice'dır. Bir 400 ml'lik beherin içine 70 ml 0.1 N HCl ortamı konularak manyetik karıştırıcı ile 300 rpm hızında karıştırma elde edilmektedir. Şekil 19'da gösterildiği gibi gastrik asit sekresyon hızını taklit etmek amacı ile beherin üzerinden bir büret yardımı ile dakikada 2-4 ml çözünme ortamı damlatılmaktadır⁴⁴. Rossett-Rice yöntemi modifiye edilerek Şekil 20'de gösterilen çözünme hızı ortamı hazırlanmıştır⁴⁴. Kapasitesi 100 ml olan bir behere 70 ml 0.1 N HCl konularak 75 rpm hızda dönen manyetik karıştırıcı sisteme eklenmiştir. Beherin üzerinden bir büret yardımıyla dakikada 2 ml çözünme ortamı damlatılmaktadır. İlacın mideden boşalma hızını taklit etmek amacıyla

çözünen ilaç beherin sağ kolundan dakikada 2 ml olacak şekilde dışarıya alınmaktadır



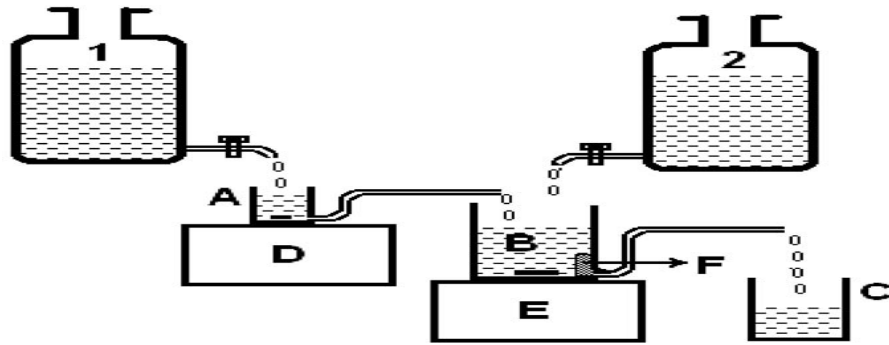
Şekil 19. Rossett-Rice yöntemi



Şekil 20. Modifiye çözünme hızı yöntemi

Zayıf bazik özellik gösteren etkin maddeler midede alıkonulan ilaç şekli olarak hazırlandığında konvansiyonel kontrollü salım yapan ilaç şekillerine göre daha iyi biyoyararlanım gösterdiği yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. Zayıf bazik ve düşük pKa değerine sahip ilaçlar, mide pH'sında yüksek çözünürlük gösterirken bağırsak pH'sında noniyonize olmasına rağmen bu pH'da çözünürlüğü düşüktür^{45,46}.

Çözünürlüğü düşük zayıf bazik ilaçların in vitro ortamda çözünme hızını taklit etmek için Şekil 21’de gösterildiği gibi farklı bir yaklaşım yapılmıştır. Gastrointestinal bölgede ilaçlar in vivo olarak farklı çözünme ortamlarından geçtiklerinden çok kompartmanlı sistem geliştirilmiştir. Mide pH’sı 1 numaralı beherden (pH 1.2), bağırsak pH’sı 2 numaralı beherden (pH 8.85) dakikada 2 ml akacak şekilde farklı kompartmanlarda toplanmaktadır. Bağırsak ortamının biriktiği kompartmana (B) mide ortamı dakikada 2 ml eklenerek ortam pH’sı 7.2 yapılmakta ve belirlenen süreler içinde alınan örneklerle analiz yapılmaktadır. Bu yöntemle ilacın in vivo absorpsiyonunun tahmin edilebileceği bildirilmektedir⁴⁵.



Şekil 21. Yeni multikompartmanlı çözünme hızı yöntemi⁴⁵

1: Mide ortam rezervuarı, 2: bağırsak ortam rezervuarı, A: mide kompartmanı, B: bağırsak kompartmanı, C: absorpsiyon kompartmanı, D ve E: manyetik karıştırıcı, F: filtre

2.5.2. Midede Alınan İlaç Şekillerinin In Vivo Değerlendirilmesi

Midede alınan ilaç şekillerinin görüntülenmesi için birçok yöntem bulunmaktadır bunlar gama sintigrafi, radyografi, gastroskopi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemesidir^{4,9,25}.

2.5.2.1. Gama Sintigrafi

Kontrollü salım yapan ilaç şekline gama ışını yayan radyoizotop katılarak ilaç şeklinin insan gastrointestinal bölgesinde bulunduğu yer incelenmektedir. İlaç şekli hazırlanırken stabil izotop eklenerek (örneğin ^{68}Sm) görüntüleme yapılmaktadır.

2.5.2.2. Radyografi

Midede alıkonulan ilaç şekillerinin klinik öncesi değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Gama sintigrafiye göre daha kolay ve maliyeti daha ucuzdur. Görüntüleme yapabilmek için X ışını ve kontrast madde olarak genellikle baryum sülfat kullanılmaktadır.

2.5.2.3. Gastroskopi

Oral yoldan endoskopi uygulanarak video ile görüntüleme sistemidir. Mide ortamında yüzen ilaç şeklinin midede uzun süre alıkonulması incelenmektedir.

2.5.2.4. Ultrasonografi

Ultrason, insan kulağının işitemeyeceği kadar yüksek frekanslı ses dalgalarını kullanarak iç organları görüntüleyen bir tanı yöntemidir. Midede yüzen ilaç şekillerini görüntülemek için uygun bir yöntem değildir. Hidrojellerin midede lokalizasyonu, jel içine solvanın penetrasyonu ve peristaltik hareketler süresince yüzen ilaç şekli ile mide duvarı arasındaki etkileşimi incelemek için kullanılan bir yöntemdir.

2.5.2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme yumuşak doku kontrastının en yüksek görüntülendiği yöntemdir. Gastrointestinal araştırmalarda son yıllarda çok kullanılmakta olup mide boşalması, motilite ve ilaçların midede dağılımları görüntülenmektedir.

2.6. Midede Alıkonulan İlaç Şekillerinin Performansının Değerlendirilmesi

Yüzen ilaç şekilleri düşük dansiteli ilaç şekilleri olarak da adlandırılabilir ve mide sıvısında uzun süre yüzebilen sistemlerdir. In vitro parametreler yüzen ilaç şeklinin in vivo performansını etkilemektedir, bu parametreler gecikme süresi, dansite, porozite ve yüzme süresidir¹⁹.

2.6.1. Gecikme Süresi

Gecikme süresi çözünme hızı ortamına bırakılan ilaç şeklinin sıvının yüzeyine çıkana kadar geçen süreye denilmektedir. İlacın özelliğine bakılmaksızın genellikle çözünme hızı ortamı olarak 0.1 N HCl kullanılmaktadır. Efervesan özellik gösteren ilaçlarda bikarbonatlarla asidik çözelti arasında reaksiyon meydana gelmektedir ve ilaç şeklinin yüzeye çıkması için gecikme süresi oluşmaktadır. Düşük dansiteye sahip içi boş mikroküreler, mikrobalonlar, köpük partiküller gibi ilaç şekline düşük dansite sağlayan sistemler sayesinde gecikme süresi önemsiz sayılabilmektedir. Gecikme süresinin uzun olması midenin boşalma hareketliliğinden ötürü istenmeyen bir durumdur. İlaç şeklinin yüzeye çıkabilmesi için gecikme süresi uzun olursa ilaç mideden atılabilmektedir^{15,19}.

2.6.2. İlaç Şeklinin Dansitesi

Yüzen ilaç şekillerinde ilacın yüzebilirliğini tahmin edebilmek için dansite önemli bir parametredir. Tablet dansitesi tablet ağırlığının tabletin hacmine bölünmesi ile bulunur. Tablet hacmi ise mikrometre kullanılarak tabletin yüksekliği ve çapı ölçülerek hesaplanmaktadır¹⁹.

Mikroküreler gibi çok üniteli sistemlerin dansitesinin hesaplanması için yığın hacmi ve yığın kütlesi ölçülmektedir. Yığın hacmi fotoğraflık sayma metodu ile belirlenmektedir. Mikrokürelerin dansitesi fotoğraftan hareketle görüntü analizi kullanılarak yapılmaktadır¹⁹.

2.6.3. Porozite

İçi boş mikroküreler ve poroz taşıyıcılar için porozitenin önemli bir rolü vardır. Porozite (€); gerçek dansite (ρ_t) ve partikül dansitesinin (ρ_p) hesaplanması ile bulunmaktadır. Porozitenin hesaplanması Eşitlik 2’de gösterilmektedir. Gerçek dansite helyum-hava piknometresi, nitrojen adsorbsiyon metodu veya merkuri porozimetresi kullanılarak hesaplanmaktadır^{11,19,24}.

$$\epsilon = [1 - \rho_p / \rho_t] \times 100 \quad \text{Eşitlik 2}$$

2.6.4. Yüzme Süresi

Yüzme süresi, ilaç şekli çözünme hızı ortamına bırakıldıktan sonra yüzeyde kaldığı toplam süreye denilmektedir. Yüzme süresi testi genellikle 900 ml mide sıvısı taklit edilerek 37°C’de USP çözünme hızı aleti kullanılarak yapılmaktadır⁴³.

Mikroküreler gibi çok üniteli sistemler çözünme hızı ortamının yüzeyine yayılmaktadır. Ağırlığı bilinen mikrokürelerin yüzme süresini

hesaplamak çözünme hızı ortamında yüzeye çıkan mikroküreler toplanarak kurutulup tartılmaktadır ve yüzen mikrokürelerin yüzdesi hesaplanmaktadır^{15,19}.

2.6. Piyasada Bulunan Midede Alıkonulan İlaç Şekilleri

Amerika ve Avrupa pazarında bulunan midede alıkonulan ilaç şekilleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Bu ilaçlardan sadece Gaviscon likit® ve Madopar® HBS Türkiye pazarında bulunmaktadır¹³.

Tablo 2. Midede alıkonulan ilaç şekillerinin piyasa preparatları^{8,18}

İlaç Adı	İlaç Şekli	Etkin Madde (doz)	Firma
Valrelease®	Yüzen kapsül	Diazepam (15mg)	Hoffmann-LaRoche, Amerika
Madopar® HBS	Yüzen, kontrollü salım yapan kapsül	Benserazid (25mg) ve L-Dopa (100mg)	Roche Products, Amerika
Liquid Gaviscon®	Yüzen efervesan sıvı aljinat preparatı	Aluminyum hidroksit (95 mg), Mg karbonat (358 mg)	GlaxoSmithkline, Hindistan
Topalkan®	Yüzen sıvı aljinat preparatı	Al-Mg antiasit	Pierre Fabre Drug, Fransa
Almagate Float coat®	Yüzen ilaç şekli	Al-Mg antiasit	-----
Conviron®	Kolloidal jel yapıcı yüzen ilaç şekli	Ferro sülfat	Ranbaxy, Hindistan
Cytotech®	2 tabakalı yüzen kapsül	Misoprostol (100µg/200µg)	Pharmacia, Amerika
Cifran OD®	Gaz oluşumuna bağlı yüzen sistem	Siprofloksasin (1gm)	Ranbaxy, Hindistan

Yapılan bir çalışmada mukoadezif matriks tabletler hazırlanarak ksantan zımkı, keçiboynuzu zımkı, guar zımkı, karaya zımkı ve bunların karışımları gibi farklı tipte hidrofilik biyoadezif polimerler kullanılarak mukoadazyona etkisi incelenmiştir. Etkin madde olarak teofilin içeren tabletler doğrudan basım yöntemi ile hazırlanmıştır. Tabletlerin biyoadezif kuvveti, in vitro ortamda domuz gastrik mukozasından ilaç şeklini ayırmak için uygulanan kuvvetin ölçülmesi ile hesaplanmıştır. Karaya zımkı ve guar zımkı karışımı ile hazırlanan tabletlerin tek başına zımk içeren formülasyonu diğer zımk kombinasyonları ile karşılaştırıldığında daha güçlü biyoadezif kuvvet oluşturduğu bildirilmektedir. Zımk konsantrasyonunun artması ile ilaç salımının 12 saatin üzerinde olması sağlanırken bu konsantrasyonun tabletin biyoadezif kuvveti üzerine bir etkisi bulunmadığı gözlenmiştir⁴⁷.

Ranitidin içeren biyoadezif matriks tabletlerin hazırlandığı bir çalışmada Carbopol® 71G ve hidroksipropil metilselüloz K100M (HPMC K100M) polimerlerinin mukoadezyon özelliği incelenmiştir. Biyoadezif matriks tabletler farklı oranda Carbopol® 71G ve HPMC K100M karıştırılarak doğrudan basım yöntemi ile hazırlanmıştır. Yüksek konsantrasyonda sadece Carbopol® 71G içerek hazırlanan tabletlerde düşük adezyon gösterdiği, buna karşılık Carbopol® 71G içeren formülasyonlara HPMC K100M ilave edildikçe konsantrasyona bağlı olarak mukoadezyonun arttığı bildirilmektedir. Carbopol® 71G/HPMC K100M 5:1 oranında hazırlandığında maksimum mukoadezyon elde edilmiştir çünkü en iyi hidrasyon ve polimer zincirlerinin çözünmesi bu konsantrasyonla elde edilmektedir. Carbopol® 71G/HPMC K100M 1:1 oranında hazırlandığında fazla hidrasyondan dolayı düşük mukoadezyon göstermektedir. Carbopol® 71G ve HPMC'nin hidrofilitesi ve suyla şişme özelliği sayesinde etkin madde içeren matriks mide ortamında şişmektedir. Tabletlerin 1 saat içinde 24 mm x 13 mm x 12 mm boyutuna ulaşarak piler

sfinkterinden geçemediği ve midede 12 saat sürekli salım yaptığı gözlenmiştir⁴⁸.

Riboflavinin içeren katlı geometrik şekle sahip Accordion Pill™ (AP) adı verilen bir sistem geliştirilerek hızlı salım yapan ilaç şekli ile biyoyararlanım karşılaştırması yapılmıştır. Accordion Pill™ tabaka şeklinde olup iki sarmal membrandan ve bu sarmalın arasında ilaç rezervuarı bulunduran üç tabakadan oluşmaktadır. Accordion Pill™ sistemi farklı salım hızına sahip Accordion Pill™1 (AP1) ve Accordion Pill™2 (AP2) olarak iki farklı tipte uygulanmıştır. AP1 iç tabakasında Eudragit® L100, Klucel® EF, trietilsitrat, ve riboflavin içerirken, AP2 Klucel® EF, gliserin, polisorbat 80 ve riboflavin içermektedir. Bu ilaç şekli midede açıldığında boyutu 45×24×0.8 mm'ye ulaşmaktadır. Manyetik rezonans yöntemi ile midede alıkonulma süreleri görüntülenmiştir. AP uygulanan gönüllülerde yapılan inceleme sonucunda 4.5 saat sonra % 100, 10.5 saat sonra % 67 ve 24 saat sonra % 17 oranında ilaca rastlandığı belirtilmiştir. Salım profilleri karşılaştırıldığında hızlı salım yapan riboflavin kapsülün 2 saat salım yaptığı ve bu süre içinde % 70 dolaylarında ilaç salımı elde ettiği bildirilmiştir. AP2 8 saat etkin madde salımı yaparken AP1 24 saat etkin madde salımı yaptığı belirtilmiştir. Hızlı salım yapan kapsül ile Accordion Pill'ler karşılaştırıldığında Accordion Pill™ sayesinde biyoyararlanımın önemli derecede arttığı gözlenmiştir⁴⁹.

Hamdani ve ark.⁵⁰ gaz oluşumuna bağlı olarak dansitesi düşen farklı etkin maddeler içeren pelletler hazırlayarak yüzebilirliklerini, yüzme sürelerini ve ilaç salım özelliklerini karşılaştırmıştır. Pelletler üç farklı etkin madde kullanılarak hazırlanmış ve plasebo pelletler ile karşılaştırma yapılmıştır. Bu amaçla bağlayıcı olarak Compritol® ve Precirol® kullanılırken, gaz oluşturuca ajan olarak sodyum bikarbonat kullanılmıştır. Pelletlerin iyi yüzebilmesi için gaz oluşturuca ajan hem içteki matrikse hem de pelletin dışındaki kaplayıcı tabakaya eklenmiştir.

Pelletlerin in vitro ortamda yüzebilirliklerini göstermek için bileşke ağırlık cihazından yararlanılarak pelletlerin üzerinde oluşan yerçekimi ve yüzme kuvveti ölçülmüştür. Siprofloksasin içeren pelletlerin bileşke ağırlık cihazı ile ölçümü sonucunda toplam dikey kuvvet (F) negatif bulunmuştur. Siprofloksasin pelletlerin partikül büyüklüğünün küçük olması ve granülasyon sırasında çok sayıda partikülün birbirine bağlanarak pelletin dansitesini artırdığından yüzemediği düşünülmektedir. Tetrasiklin ve teofilin kullanılarak hazırlanan pelletlerin ise % 60'tan fazlasının 8 saatten uzun süre yüzdüğü belirtilmiştir. 3 farklı etkin madde içeren pelletlerin ilaç salımı karşılaştırıldığında ise tetrasiklinin suda çözünürlüğü yüksek olduğundan en yüksek ilaç salımının elde edildiği gözlenmiştir.

Yapılan bir diğer çalışmada metformin hidroklorür içeren gaz oluşturarak dansitesi düşen matriks tabletler geliştirilerek yüzebilirlikleri incelenmiştir. Matriks tabletler; jel yapıcı hidrofilik polimer (HPMC K4M), gaz oluşturuca ajan (sodyum bikarbonat) ve sitrik asit içermektedir. Sitrik asit içermeyen bir matriks tablet ile karşılaştırma yapıldığında tablette gaz oluşumu yeterince olmadığından sitrik asit içeren tablete göre daha az yüzdüğü ve denetimli salım yapma süresinin de daha kısa olduğu gözlenmiştir. Tablet basımı sırasında uygulanan kuvvet artırıldığında tabletin kalınlığı azalarak daha iyi yüzdüğü bildirilmektedir⁵¹.

Rouge ve ark.⁵² tarafından yapılan bir çalışmada 25 mg atenolol içeren midede alıkonulan çok üniteli kapsül hazırlanmış ve hızlı salım yapan Tenormin® tablet ile biyoyararlanım karşılaştırılması yapılmıştır. Midede alıkonulan ilaç şekli olarak; çok üniteli yüzen kapsül ve çok üniteli yüksek dansiteli kapsül hazırlanmıştır. Çok üniteli ilaç şekilleri denetimli salım yapan mini tabletler şeklinde basılarak kapsüllere yerleştirilmiştir. Mini tabletler hazırlanırken yüzen ilaç şekline sodyum bikarbonat eklenerek yüzmesi sağlanırken, yüksek dansiteli mini tabletlere baryum sülfat eklenerek dansitesi artırılmıştır. Hızlı salım yapan

Tenormin® tabletin ilk dakikalar içinde % 80-90 etkin maddeyi saldığı görölmüştür. İlk 1.5 saat süresince midede alıkonulan formölasyonlar arasında ciddi bir fark gözlenmezken 3. saatte yüksek dansiteli mini tabletlerin daha yavaş salım yaptığı gözlenmiştir. Tenormin® tablet ile yüzen ve yüksek dansiteli ilaç şekilleri karşılaştırıldığında hızlı salım yapan Tenormin® tabletin biyoyararlanımının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Bodmeier ve ark.⁵³ tarafından polipropilen köpük toz kullanarak, düşük dansiteli tek üniteli midede alıkonulan ilaç şekli geliştirerek yüzebilirliği ve ilaç salımı incelenmiştir. Yüksek poroz özellikteki polipropilen köpük toz sayesinde düşük dansiteli tabletler elde edilmiştir. Tabletlerin 0.1 N HCl ortamında 8 saat yüzdüğu ve köpük tozun miktarı düşüröldükçe artan HPMC (E5, E50, K15M) oranına bağlı olarak ilaç salımının azaldığı bildirilmektedir. İlaç şeklinde HPMC konsantrasyonu azaldıkça şişen hidrojel yapısının dansitesi azalmaktadır ve buna bağlı olarak ilacın difüzyonu üzerinde daha az etkili olmasına neden olmaktadır ve sonuç olarak ilaç salım hızı artmaktadır. Tablet yarıçapının ve yüksekliğinin ilaç salımı üzerine etkisi incelendiğinde tablet yarıçapı 6 mm’de sabit tutulup yüksekliği 1.3-5.2 mm arasında değiştirildiğinde, yükseklik arttıkça salım hızının artığı, tablet yüksekliği sabit tutulup (2.6 mm) yarı çapı 1 mm’den 8 mm’ye artırıldığında sistemden ilaç salımının artığı bildirilmiştir.

Yapılan bir diğer çalışmada, mineral yağ veya hint yağı içeren loratadin jel boncuklar hazırlanarak boncukların yüzme süreleri ve in vitro ilaç salım profilleri incelenmiştir. Formölasyonda pektin ve sodyum aljinat polimer olarak kullanılmıştır. Pektin/sodyum aljinat oranı 2.5:1.5 olan ve % 15 mineral yağ/hint yağı içeren formölasyonun optimum formölasyon olduğu belirtilmiştir. Optimum formölasyonun dansitesi (0.923 g.ml⁻¹) mide sıvısının dansitesinden küçük olduğu için gecikme süresi

olmadan 12 saat yüzdüğü ve 8 saat süresince sıfır derece ile salım yaptığı gözlenmiştir⁵⁴.

Gaz oluşturarak midede alıkonulan domperidon içeren matriks tabletler hazırlanarak farklı polimerlerin toplam yüzme süresine etkisi incelenmiştir. Gaz oluşturuca ajan olarak sodyum bikarbonat kullanılırken polimer olarak HPMC K4M, Carbopol® 934P, sodyum aljinat kullanılmıştır. Gaz oluşumuna bağılı olarak tabletlerin 33 saniyeden daha kısa sürede yüzdüğü bildirilmektedir. Carbopol® 934P miktarının artması ile yüzme süresi azalırken, HPMC K4M miktarı arttıkça yüzme süresinin arttığı gözlenmiştir⁵⁵.

Farklı jel yapıcı polimerler kullanarak midede alıkonulan tabletlerin yüzme ve şişme davranışları 0.1 N HCl ortamında incelenmiştir. Polimer olarak HPMC (K4M, K15M, E15), Carbopol® (934P, 940P) ve ksantan zamkı kullanılmıştır. Tüm formülasyonlarda yüzme ajanı olarak sodyum bikarbonat ve sitrik asit kullanılmıştır. HPMC içeren tabletlerin 24 saatten az yüzdüğü, gecikme sürelerinin 47-107 saniye arasında değiştiğı ve HPMC tabletlerin hızlı şişmesinden dolayı matriks bütünlüğünü 12 saatin üzerinde koruyamadığı gözlenmiştir. Buna karşılık Carbopol® 934P ve 940P içeren tabletlerin gecikme sürelerinin 32-42 saniye arasında değiştiğı, tabletlerin fiziksel bütünlüğü bozulmadan 24 saat yüzdüğü ve ilacı saldığı bildirilmektedir. Ksantan zamkı içeren tabletin ise 24 saatten daha uzun süre yüzdüğü ve sabit artış göstererek salım yaptığı bildirilmektedir⁵⁶.

Robles ve ark.²⁰ sodyum bikarbonat içeren efervesan matriks tabletler ile içermeyen matriks tabletleri 2 farklı basınç kullanarak hazırlamışlar ve basıncın yüzme üzerine etkisini incelemişlerdir. 55 MPa basınçta basılan sodyum bikarbonat içeren ve içermeyen tüm matriks tabletler çözünme ortamında 8 saatten fazla yüzdüğü buna karşılık 165

MPa basınçla basılan matriks tabletlerin formülasyonda sodyum bikarbonat varken yüzdüğü ancak sodyum bikarbonat içermeyen matriks tabletlerin ise yüzmediği gözlenmiştir. Bunun nedeni düşük basınçta basılan matriks tabletlerde daha fazla hava boşluğu oluşurken yığın dansitesi azalmaktadır. Yüksek basınç ile hazırlanan tabletlerde ise porozite daha az olduğundan matriksin yüzmediği bildirilmektedir.

Yamsani ve ark.⁵⁷ gaz oluşturuca ajan olarak sodyum bikarbonat ve polimer olarak HPMC K4M, HPMC K100M ve ksantan zamkı kullanarak hazırlanan tabletlerin yüzmeye ve gecikme sürelerini incelemişlerdir. HPMC içeren tabletlerin gecikme süreleri 1 dakikadan daha kısa olup 24 saat yüzdüğü, ksantan zamkı içeren tabletlerin ise gecikme süresinin 9 dakika olup 24 saat yüzdüğü bildirilmektedir. Ksantan zamkı içeren formülasyonlarda tablete suyun penetrasyonu HPMC'ye göre daha yavaş olduğundan gecikme süresinin fazla olduğu ve bu durumu önlemek için formülasyonlara laktoz ilave edilerek gecikme süresinin azaldığı gözlenmiştir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan X ışını ile görüntüleme de açlık durumunda HPMC K4M ile hazırlanan formülasyonun 180±30 dakika midede alıkonulduğu bildirilmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada ise furosemid içeren iki tabakalı midede yüzen tabletler ile yüzmeyen tabletlerin alıkonulma süreleri karşılaştırılmıştır. Yüzen tabletlerin 308 kcal'lik tokluk durumunda 6 saat midede alıkonulduğu, yüzmeyen tabletin ise 3 saatte mideden uzaklaştığı bildirilmektedir⁵⁸.

Singh ve ark.⁵⁹ mukoadezif özellikte pioglitazon içeren mikrokapsüller hazırlayarak pH 1.2 ve pH 7.4'te etkin maddenin salım profilini ve mukoadezyon özelliğini incelemişlerdir. Carbopol® 974, HMPC, sodyum karboksimetil selüloz mukoadezif polimer olarak kullanılırken mikrokapsüllerin kabukları sodyum aljinat polimeri ile kaplanmıştır. pH 7.4

fosfat tamponunda aljinat:Carbopol® 974 polimer karışımı içeren mikrokapsüllerde en düşük ilaç salımı elde edilmiştir. Mikrokapsül kabuklarının kaplanması için kullanılan aljinat oranı artırıldıkça ilaç salım süresinin uzadığı belirtilmektedir. Pioglitazon mikrokapsüllerin pH 1.2’de pH 7.4’e göre daha hızlı salım yaptığı gösterilmiştir. Mukoadezif özellikleri incelendiğinde intestinal pH’da yıkayarak çıkarma testi sonucunun mide pH’sına göre daha hızlı olduğu belirtilmektedir.

Baumgartner ve ark.⁶⁰ yaptıkları çalışmada HPMC K4M içeren midede alıkonulan matriks tablet geliştirerek midede alıkonma süresini araştırmışlardır. Tablet mide sıvısıyla etkileşmesi sonucu su alıp şişmekte ve hacimdeki artış kütledeki artıştan fazla olduğu için dansite düşmekte ve gecikme süresinden sonra tablet 0.1 N HCl ortamında yüzmektedir. Tabletlerin yüzme özelliği gaz oluşturunca sitrik asit ve sodyum bikarbonat ile sağlanmaktadır. Bu karışım su ile reaksiyona girdiğinde CO₂ gazının çıkışına bağlı olarak oluşan baloncuklar tabletin yüzmesini sağlamaktadır. Gecikme süresini kısaltmak için basım sırasında kullanılan kuvvetin azaltılması, kullanılan matriks yapıcı polimerin molekül ağırlığının artırılması gerektiği bildirilmektedir. Tabletlerin, köpeklerdeki in vivo davranışı X-ışını kullanılarak baryum sülfat içeren formülasyonların midede yüzüp yüzmediği görüntülenmiştir. X-ışını cihazı ile yapılan incelemede tabletlerin midenin antrum ve pilorik bölgesinde hareket halinde olduğu gözlenmiştir. Bu durum tabletin mide mukozasına yapışmadığını, mide sıvısında 8 saat yüzdüğünü göstermektedir. Çalışma sonucunda in vivo yüzme özelliğinin in vitro test sonucuyla benzerlik gösterdiği bildirilmektedir.

Babu ve Khar⁶¹ yaptıkları çalışmada hidrokolloidlerin farklı kombinasyonlarını kullanarak salbutamol sülfat içeren yüzen kapsüller hazırlamışlardır. In vivo X-ışını çalışmalarında yüzen kapsüllerin midede yüzmeyen kapsüllere göre 8-9 saat daha uzun tutulduğu bildirilmektedir.

Yapılan bir diğerk çalışmada midede açılarak genişleyen ve farklı polimer tabakalarından oluşan levodopanının midede alıkonulan kontrollü salım yapan ilaç şekli hazırlanmıştır. Midede alıkonulan bu ilaç şeklinin açılmadan önceki boyutları 5x2.5 cm'dir. Köpeklerle uygulandıktan sonra 15 dakika içinde açılarak genişlemiş boyutlarına ulaştığı ve X-ışını görüntüleri çekildiğinde ilaç şeklinin en az 24 saat midede alıkonulduğu gözlenmiştir. Midede alıkonulan ilaç şekli sayesinde L-dopa kan konsantrasyonunun 9 saatin üzerinde sabit kaldığı bildirilmektedir⁶².

Colombo ve ark.⁶³ Dome Matrix[®] adını verdikleri HPMC K100M ve kalsiyum fosfattan oluşan iki veya daha fazla modülün birleştirilmesi ile oluşan ilaç şekli hazırlamışlardır. Dome Matrix[®]'in kütlesi ve içeriği ile aynı yapıdaki yüzmeyen silindirik matriks tablet hazırlayarak yüzen Dome Matrix[®] ilaç şekli ile karşılaştırmışlardır. Dome Matrix[®] mideye girdiği andan itibaren 5 saatten daha fazla sürede yüzmekteyken diğerk tablet formülasyonunun yüzmediği gözlenmiştir. In vivo deneyler sağlıklı gönüllü insanlarda γ sintigrafi yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen görüntüler doğrultusunda Dome Matrix[®]'in 5 saatten fazla yüzdüğu diğerk tablet formülasyonunun ise yüzmediği bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada levadopanının midede alıkonularak denetimli salım yapan, kaplı (levo-form 2) ve kaplı olmayan (levo-form 1) yüzen mini tabletler üretilerek jelatin kapsül içine yerleştirilmiş ve piyasada bulunan Prolopa[®] HBS 125 ile karşılaştırması yapılmıştır. Formülasyonun yüzmesini sağlamak amacı ile CO₂ oluşturucu ajan olarak tartarik asit, sodyum bikarbonat ve kalsiyum karbonat kullanılmıştır ve kaplama sırasında çözünmeyen polimer olan Eudragit[®] RL30D kullanılarak membranda gaz tutulması sağlanmıştır. Levo-form 1 ve levo-form 2'nin pH 3'te 10 dakika içinde yüzmeye başladığı ve 13 saatten fazla yüzdüğu bildirilmektedir. Formülasyonların γ sintigrafi yöntemi ile midede alıkonulma süresi incelendiğinde üç formülasyonun midede alıkonulma

süresi bakımından benzer sonuçlar verdiği ve 240 dakika midede alıkonulduğu gözlenmiştir. Prolopa® HBS 125 ve kaplı mini tablet levo-form 2'nin midede benzer dağılma gösterdiği ve benzer AUC ve C_{max} değerlerine sahip oldukları bildirilmektedir⁶⁴.

Sağlıklı gönüllü erkeklerde γ sintigrafi kullanılarak aljinat mikrokürelerinin görüntülendiği bir çalışmada yüzen ve yüzmeyen mikroküreler in vivo ortamda karşılaştırılmıştır. Yüzmeyen mikrokürelerin alındıktan hemen sonra midede çöktüğü ve 2.5 saat içinde mideden uzaklaştığı gözlenmiştir, buna karşılık yüzen mikrokürelerin en az 5 saat midede alıkonulduğu sintigrafik olarak görüntülenmiştir⁶⁵.

Steingoetter ve ark.⁶⁶ manyetik rezonans görüntüleme yönteminden yararlanarak farklı kalori değerinde beslenmenin ilacın yüzme davranışına etkisini incelemişlerdir. Gönüllülere hamburger, peynir ve pasta gibi farklı beslenme tipi uygulandığında her 3 test grubunda da tabletin midede alıkonulma süresinin ortalama 240 dakika olduğu ve yüzme performansı açısından beslenme tipleri arasında anlamlı farklılık bulunmadığı gözlenmiştir.

H.pilori tedavisinde asetohidroksamit içeren ve gaz oluşturarak yüzebilen kontrollü salım yapan boncuk ilaç şekli geliştirilmiştir. Tavşanlarda yapılan in vivo yüzme davranışı incelemelerinde tavşanlara boncuklar 25 ml su ile gastrik kanal yoluyla verildikten sonra X-ışını cihazı ile görüntülemesi yapılmıştır. İlaç uygulamasından 1 saat sonra boncukların % 80'inin, 4. saatte % 60'ının ve 6.saatte % 50'sinin yüzdüğü belirtilmektedir⁶⁷.

2.7. Kolloidal Silikon Dioksit (SiO₂)

Kolloidal silikon dioksit (SiO₂) ticari olarak Aerosil[®], Cab-O-Sil[®], Cab-O-Sil[®] M-5P olarak bilinmektedir. Amorf, ince kristalin toz olan silikon dioksit, ilaç sanayinde tablet yapımında, endüstride yüksek dayanıklılığa sahip boyaların yapımında kullanılmaktadır. Ayrıca silikon dioksit başka maddelerle birleştirilerek araba sanayi, ilaç sanayi, kağıt mürekkep sanayi ve uçak sanayinde kullanılmaktadır. Silisyum dioksit sıvı sistemlerin vizkozitesinin ayarlanmasında, dış dolgusu ve karton gibi katı sistemlerde sertleşmenin sağlanmasında, lastik plastik gibi esnek maddelerin mekanik özelliklerinin iyileştirilmesinde, elektrik kablolarının yalıtkanlığının artırılmasında, boru hatlarında, güç santrallerinde, gemilerde, konutlarda izolasyon amacıyla kullanılmaktadır. Kendi ağırlığının %120'si kadar nem çekme özelliğine sahiptir.

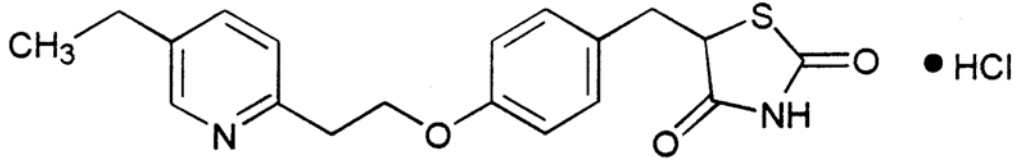
Kolloidal silikon dioksit ilaç sanayiinde adsorban, topaklanma önleyici ajan, emülsiyon stabilize edici, glidan, dağıtıcı ajan, tablet dağıtıcı, ısıya karşı koruyucu ve vizkozite artırıcı ajan olarak kullanılabilir. Kolloidal silikon dioksit genellikle farmasötik preparatlarda, kozmetik ürünlerde ve besinlerde kullanılmaktadır. Partikül büyüklüğünün küçük oluşu ve spesifik yüzey alanının büyük olması akış özelliğinin iyi olmasını sağlamaktadır. Tablet hazırlarken kuru tozların akış özelliğini artırmak amacıyla kullanılır^{68,69}.

Kolloidal silikon dioksinin partikül büyüklüğü 15 nm, % 4 a/h sulu dispersiyonun pH'sı 3.5–4.4, dansitesi 0.029-0.042 g/cm³ arasında değişmektedir. Organik çözücülerde, suda ve asitte çözünmemektedir. Alkali hidroksitin sıcak çözeltisinde çözünmektedir. Kolloid silikon dioksinin spesifik yüzey alanı 200–400 m²/g arasında değişmektedir⁷⁰.

2.8. Pioglitazon Hidroklorür

2.8.1. Kimyasal Yapısı

Pioglitazon tiazolidindion türevi, suda hemen hemen hiç çözünmeyen, beyaz, kokusuz, kristal bir tozdur. Molekül ağırlığı 392.91 g/mol'dür. Kapalı formülü $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$ 'dir. Kimyasal ismi 5-[[[4-[2-(5-etil-2-pridinil)etoksi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindion monohidroklörür'dür. Şekil 22'de pioglitazonun kimyasal yapısı gösterilmiştir^{71,72}.



Şekil 22. Pioglitazonun kimyasal yapısı⁷¹.

2.8.2. Etki Mekanizması

Pioglitazon spesifik nükleer reseptör olan PPAR γ (peroksizom proliferator aktivasyon reseptör-gamma) reseptörlerini aktive ederek periferik, hepatik ve adiposit bölgede insüline duyarlılığı artırarak karaciğerde glukogenezisi inhibe ederek organların glikoz alımını artırmaktadır^{73,74}. Duyarlılığı artmış olan dokular mevcut insülini daha verimli kullanarak, daha fazla glukoz ve lipidin hücreler tarafından işlenmesini sağlar. Pioglitazonun antidiyabetik etkisinin oluşabilmesi için insülin gereklidir. Bu nedenle, endojen insülin salgısı olmayan ve dışarıdan insülin verilmeyen hastalarda, pioglitazon kan glukoz düzeyini düşürememektedir⁷⁵⁻⁷⁷.

Tip II diyabetik hastalarda, pioglitazonun etkisiyle kandaki glukoz, insülin ve hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) miktarı azalır. Bununla birlikte,

lipid anormalliği olan tip II diyabetik hastalarda, kan trigliserit düzeylerinin düştüğü, HDL-kolesterol düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Ancak LDL-düzeylerinde anlamlı bir artış olmadığı saptanmıştır⁷⁵.

2.8.3. Çözünürlük

Pioglitazon N, N-dimetil formait (DMF)'de çözünmekte, etanolde az çözünmekte, aseton veya asetonitrilde çok az çözünmektedir. Suda ve eterde ise hemen hemen hiç çözünmemektedir⁷².

Pioglitazonun çözünürlüğü artırmak için hidroklorür tuzu oluşturulmuştur, ancak pioglitazon serbest baz halindeyken sudaki çözünürlüğü 0.04 mM iken hidroklorür tuzunun sudaki çözünürlüğü 0.7 mM'dür ve düşük çözünürlük olarak kabul edilmektedir. Çözünürlüğü artırmak için kosolvanlardan yararlanılmaktadır⁷⁸.

Pioglitazon hidroklorür asidik (pH 1.2) ortamda çözünürken fosfat tamponunda (pH 6.8) çözünmemektedir⁷⁹.

2.8.4. Farmakokinetik Özellikleri

Pioglitazon oral alımı takiben hızla emilir ve 30 dakika içinde plazmada saptanabilir duruma gelmektedir. Plazma pik konsantrasyonuna 2 saatte ulaşmaktadır. Gıdalarla alınması, plazma pik konsantrasyonuna ulaşma süresini 3-4 saate çıkarırken, emilim oranını etkilememektedir. Oral tabletlerin biyoyararlanımı % 70-% 96 arasında değişmektedir ve ortalama değeri % 83 olarak bulunmuştur^{80,81}.

Herhangi bir teratojenik etkisi bulunmamakla birlikte hayvanlarda anne sütüne geçtiği tespit edilmiş olup insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir bu nedenle süt veren annelerin

kullanmaması önerilmektedir. Pioglitazon ve metabolitleri, başta albumin olmak üzere % 99 oranında plazma proteinlerine bağlanır, hidroksilasyon ve oksidasyon ile metabolize olabilir^{81,82}.

Karaciğerde CYP 2C8 ve CYP 3A4, CYP 1A1 enzimleri ile metabolize olmaktadır. Ketokonazol, pioglitazonun karaciğerde metabolizasyonunu % 85 oranında inhibe etmektedir⁷⁴.

Alınan dozun % 15-30 kadarı idrarla atılmaktadır. Dozun geri kalan kısmı, değişmeden ya da metabolit olarak feçes yoluyla atılmaktadır. Plazma yarılanma süresi pioglitazon için 3-5 saat, metabolitleri için 16-24 saattir^{82,83}.

2.8.5. İlaç Etkileşimleri

Pioglitazon bazı ilaçlarla birlikte kullanıldığında beraber alınan ilacın kandaki seviyesini yükseltebildiği gibi bu seviyeyi düşürebilmektedir, aynı zamanda pioglitazonun kan seviyesi de azalabilmekte ve artabilmektedir.

Pioglitazon atazanavir, gemfibrozil, ketokonazol, ritonavir ile birlikte kullanılırsa pioglitazonun plazma konsantrasyonu yükselerek yan etki oluşturma riski artmaktadır^{74,84}.

Pioglitazon atorvastatin ile birlikte kullanıldığında her ikisinin plazma konsantrasyonu düşmektedir. Midazolam ve nifedipin ile birlikte alımı sonucunda ise midazolam ve nifedipinin plazma konsantrasyonları düşmektedir. Oral kontraseptif ile birlikte kullanılması durumunda oral kontraseptifin plazma konsantrasyonunu düşürerek etkinliğini azaltabilmekte ve rifampin ile birlikte alımı sonucu ise pioglitazonun plazma konsantrasyonu düşmektedir⁸⁴.

Hamilelerde kullanımı ile ilgili yeterli çalışma olmadığından, hamilelik döneminde annenin elde edeceği yarar zarar ilişkisine bakılarak kullanımına karar verilmelidir⁷⁴.

Pioglitazon kullanımında ödem, miyalji, anemi, hipoglisemi, kalp yetmezliği, karaciğer yetersizliği sık görülen yan etkilidir⁷⁵.

Pioglitazon önerilen dozu, günde bir defa 15 veya 30 mg'dır. Başlangıç dozuna yeterli yanıt alınamayan hastalarda, doz aşamalı olarak günde 45 mg'lık 1 tablete çıkarılabilir. Tabletler yemek öncesi veya sonrasında alınabilir.

Takeda firması tarafından üretilen ACTOplus met[®] XR tabletleri Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almış olup tip II diyabet tedavisinde kullanılan uzatılmış salım yapan ilaç şeklidir. İçerdiği pioglitazon sayesinde insülin direncini azaltmakta, metformin ile karaciğerde üretilen glikoz miktarını azaltarak kombine tedavi sağlamaktadır⁸⁵. Bu ilaç şekli uzatılmış salım yapan metformin çekirdeğinden ve hemen salım yapan pioglitazon tabakasından oluşur. Metformin çekirdek tablet osmotik teknoloji ile uzatılmış salım yapmaktadır ve günde 1 doz olacak şekilde alınmaktadır. Bu ilaç şekli diğer film kaplı oral uygulanan tabletlerle benzerlik göstermektedir ancak osmotik aktif çekirdeğin etrafı yarı geçirgen bir membranla çevrelenmiştir ve membranın üstü pioglitazon ilaç tabakası ile kaplıdır⁸⁶.

Elbary ve ark.⁸⁷ yaptıkları çalışmada suda çözünmeyen bir ilaç olan pioglitazonun çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını araştırmışlardır. Pioglitazonun yarılanma ömrü 3.5-9 saattir ve tip II diyabet hastalığının tedavisinde genellikle günde bir defa değişik dozlarda kullanılabilir. Pioglitazonun sudaki çözünürlüğünün düşük olması ve çözünme hızının yavaş olması biyoyararlanımının düşük olmasına

neden olmaktadır. Siklodekstrin, HPMC veya PVP gibi suda çözünebilen polimer ilave edilerek pioglitazonun sudaki çözünürlüğünün arttığı tespit edilmiştir. Böylece ilacın biyoyararlanımı ve farmakolojik etkisinin arttığı ve ilaç alımındaki dozlama sıklığının azaldığı bildirilmektedir.

Yapılan bir çalışmada pioglitazon içeren konvansiyonel tablet ile farklı oranlarda jelatin içeren formülasyonlar hazırlanarak tabletlerin çözünme hızları ve polimerin çözünürlüğe etkisi incelenmiştir. 0.1 N HCl ortamında yapılan çözünürlük çalışmalarında konvansiyonel ilaç şeklinde 1. saatte % 98 ilaç salımı gözlenirken 24 saatin sonunda polimer konsantrasyonu arttıkça ilaç salımının % 76, % 82, % 88 olacak şekilde arttığı bildirilmektedir. Tabletteki polimer konsantrasyonu arttıkça ilaç salımının arttığı, tablet sertliğinin azaldığı, friabilite yüzdesinin arttığı gözlenmiştir⁷⁹.

Tip II diyabetli Japon hastalarda yapılan çalışmalarda pioglitazonun klinik, metabolik, serum adinopektin etkisi ve vücut yağ dağılımı incelenmiştir. 10 erkek hastada 3 ay süresince yapılan pioglitazon tedavisi sonucunda kan basıncının, açlık kan şeker seviyesinin, serum insülin seviyesinin ve HbA_{1c} değerinin düştüğü gözlenirken vücut kitle indeksinin, düşük dansiteli lipoprotein değerinin (LDL) ve deri altındaki adipoz dokunun arttığı tespit edilmiştir. Trigliserit ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değerinin değişmediği ve tüm hastalarda serum adiponektin seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir⁸⁸.

Farelerle yapılan çalışmada verapamilin farmakokinetik parametrelerine pioglitazonun etkisi incelenmiştir. Verapamil tek başına oral olarak uygulandığında elde edilen AUC_{0-∞}, C_{max} ve klirens değerlerinin pioglitazonun 2 ayrı dozu ile birlikte verildiğinde değiştiği tespit edilmiştir. Verapamil pioglitazon ile uygulandığında, verapamilin AUC_{0-∞} ve C_{max}

değerlerinin arttığı, klirens değerinin ise azaldığı bildirilmiştir. Pioglitazon konsantrasyonu arttıkça bu değişimin de arttığı gözlenmiştir⁸⁹.

Umathe ve ark.⁹⁰ tarafından yapılan çalışmada doğal flavanoid olan kuersetinin pioglitazonun metabolizması üzerine etkisi incelenmiştir. Pioglitazonun metabolizmasından sorumlu olan sitokrom P450 (CYP) 3A4 enzimi kuersetin tarafından inhibe edilmektedir. Oral olarak pioglitazon alımından sonra kuersetin pioglitazonun AUC_{0-∞} değerini % 75 artırırken i.v. pioglitazon uygulamasından sonra AUC_{0-∞} değeri % 25 artmaktadır. Kuersetin siyah çay, kırmızı şarapta bulunmaktadır.

Pioglitazonun ve aktif metabolitlerinin farmakokinetik parametrelerine cinsiyetin etkisi fareler üzerinde yapılan deneylerle incelenmiştir. Dişi farelerde AUC, C_{max} değerlerinin erkek farelere göre daha yüksek olduğu, eliminasyon yarı ömrünün ise dişi farelerde erkeklere göre daha yavaş olduğu tespit edilmiştir. Vücuttaki yağ dağılımı, cinsiyet hormonları ve farmakokinetik mekanizmanın bu değişime neden olduğu bildirilmektedir⁹¹.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Pioglitazon	Aarti drugs Ltd., Hindistan
Hidroksipropil metilselüloz K15M	Colorcan, İngiltere
Hidroksipropil metilselüloz K4M	Colorcan, İngiltere
Hidroksipropil metilselüloz K100LV	Colorcan, İngiltere
Hidroksipropil metilselüloz E4M	Colorcan, İngiltere
Aeroperl® 300	Degussa Ltd., Almanya
Aerosil® 200 VV Pharma	Degussa Ltd., Almanya
Aerosil® 200 Pharma	Degussa Ltd., Almanya
Aerosil® 380	Degussa Ltd., Almanya
Aerosil® R974	Degussa Ltd., Almanya
Avicel® PH-200	FMC Biopolymer, Norveç
Magnezyum stearat	Rielsen Haen, Almanya

3.1.2. Kullanılan Aletler

Tablet makinası	Korsh-Erweka GmbH, Almanya
Çözünme hızı testi	PharmaTest GmbH, Almanya
Sertlik tayin aleti	CGS, Hardness Tester HDT 1V-3, Almanya
Ufalanma aşınma aleti	Roche Friabilitör, Almanya
UV spektrofotometre	Schimadzu, UV-170, Japonya
Ultrasonik banyo	Branson 221, Almanya
Etüv	Heraeus, Fransa
IR spektrofotometresi	PerkinElmer FT-IR, ABD
Electrothermal 9300	Thomas-Hoover, İngiltere

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

3.2.1.1. Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini

Pioglitazonun erime noktası tayini Thomas-Hoover Capillary Melting Point Apparatus 9300 erime derecesi tayin cihazında saptanmıştır. Etkin maddenin ortalama erime noktası ve % 95 olasılıklı± güven aralıkları ile bağlı sapması hesaplanmıştır.

3.2.1.2. Partikül Büyüklüğü Analizi

Etkin maddenin partikül büyüklüğünün tayini için Laser-X Diffraction Particle Sizer cihazı kullanılmıştır. Cihazın ölçme bölgesine etkin maddenin çözünmediği ortam olan su konulmuş, belli miktarda toz halindeki etkin madde bu ortama ilave edilmiştir. Ölçüm işlemi 3 defa tekrarlanarak değerlerin ortalaması alınmış ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

Lazer difraksiyon yönteminin 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 fotodedektörlerden oluşmuştur. Ölçme zonu ve lenslerin odaklanma aralığı fotodedektördeki spektrumu belirler. Fotodedektör lensin odak uzaklığına göre ayarlanmıştır. Numunenin partikül büyüklüğüne 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.

3.2.1.3. IR Spektrumu

Pioglitazon az miktarda alınarak Perkin Elmer FT-IR (Fourier Transform Infrared Spektroskopisi) cihazı ile pike aparatı içinde basınçla sıkıştırılarak spektrumu alınmıştır.

3.2.1.4. UV Spektrumu

Pioglitazonun 0.1 N HCl'de 4 µg/ml derişimindeki çözeltisi hazırlandı. 200–400 nm arasındaki dalga boylarında 1 cm'lik kuvartz küvet kullanılarak köre karşı spektrumları alınmış ve λ_{maks} değerleri hesaplanmıştır.

3.2.1.5. Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak 0.1 N HCl'deki Miktar Tayini ve Standart Doğrunun Hazırlanması

Pioglitazonun 0.1 N HCl'de hazırlanan 0.1 mg/ml derişimindeki stok çözeltisinden hareketle, 8-44 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. Pioglitazon derişimine karşılık gelen absorbans değerleri grafiğe geçirilmiş ve gerekli hesaplamalar yapılarak standart doğru denklemi hesaplanmıştır.

3.2.1.6. 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 0.1 N HCl ortamı içinde yapılmıştır.

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

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

Pioglitazon formülasyonlarında etkin maddeyi % 80-100-120 oranında içeren 3 farklı konsantrasyonda tabletler hazırlanmıştır. 220 mg tablet formülasyonu % 100 kabul edilerek hazırlanan tabletler havanda ezildikten sonra tartılan 220 mg toz 250 ml 0.1 N HCl 'de çözülmüştür. Whatman filtrelerden süzülen çözeltilerden gerekli seyreltmeler yapılarak 269 nm'de absorbansları ölçülmüştür. Bu absorbanslara karşılık gelen konsantrasyonlar kalibrasyon denklemi kullanılarak bulunmuş, buradan yüzde geri elde edilen miktarlar hesaplanmış, standart sapma, varyasyon katsayısı ve güven aralığı hesaplamaları yapılmıştır.

3.2.1.6.2. Kesinlik (precision)

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

3.2.1.6.2.1. Tekrar Edilebilirlik (repeatability)

Tekrar edilebilirlik kesinliğin bir alt başlığıdır ve deney içi kesinlik ile deneylerarası kesinlik olmak üzere iki bölümde incelenir.

3.2.1.6.2.1.1. Deney İçi Kesinlik

Pioglitazonun kalibrasyon denkleminin oluşturulması için 0.1 N HCl mide ortamı kullanılmıştır. 100 µg/mL derişiminde hazırlanan stok çözeltisinden hareketle üç farklı konsantrasyonda çözelti (12, 24, 40 µg/mL) hazırlanmış ve her bir çözeltinin spektrofotometrede çalışılan dalga boyunda art arda altı kez ölçümü yapıldı ve elde edilen absorbanslara karşılık gelen konsantrasyonların ortalaması, standart ve bağıl sapmaları (varyasyon katsayısı) hesaplanmıştır. Bağıl sapmanın % 2'den küçük olması yöntemin tekrar edilebilirliğini göstermektedir.

3.2.1.6.2.1.2. Deneylerarası Kesinlik

Pioglitazonun stok çözeltisinden (100 µg/mL) hareketle üç farklı derişimde (10, 20, 30 µg/mL) ve her derişimden de altışar adet çözelti hazırlanmıştır. Birbirini takip eden 3 gün içinde 3'er kez ölçüm yapılarak absorbanslara karşılık gelen konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Konsantrasyonların standart sapması ve bağıl sapması hesaplanmıştır.

3.2.1.6.3. Özgünlük, Seçicilik (specificity, selectivity)

Kullanılan spektrofotometrik miktar tayini yönteminin sadece istenen kimyasal yapıyı saptayabildiğini değerlendirmek amacıyla etkin madde dışındaki tüm bileşenlerin tek tek ve karışımının 200-400 nm arasındaki dalga boyunda spektrumu alınmıştır.

3.2.1.6.4. Doğrusallık (linearity)

Yöntemin doğrusallığı, deney bulgularının örnek içindeki madde konsantrasyonu ile belli bir aralıkta orantılı olduğunun gösterilmesi amacıyla yapılır. Bunun için konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerlerinin doğrusal regresyon yöntemi ile regresyon doğrusu hesaplanmıştır. Pioglitazon 0.1 N HCl'de çözülerek, 100 µg/ml konsantrasyonda ana stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bu stok çözeltiden hareketle sekiz farklı seyreltme yapılmıştır. Her konsantrasyon ve buna karşılık gelen absorbans değerleri en küçük kareler yöntemine göre grafiğe geçirildikten sonra standart doğru denklemi elde edilmiştir.

3.2.1.6.5. Stabilité

Etkin maddenin 0.1 N HCl çözünme ortamındaki stabilitesi incelendi. Bu amaçla etkin maddenin belli konsantrasyondaki (20 µg/ml) çözeltisi hazırlanarak, $25\pm0.5^{\circ}\text{C}$ ve $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ sıcaklığındaki etüvlerde 24 saat süreyle bekletilmiş ve belirli saatlerde alınan örnekler ölçülerek absorbans değerlerinde ve spektrumunda bir değişiklik olup olmadığı incelenmiştir.

3.3. Formülasyon Çalışmaları

3.3.1. Ön Formülasyon Çalışması

Pioglitazon formülasyonları doğrudan basım yöntemi ile hazırlanmıştır. Midede alıkonulan tablet formülasyonlarını hazırlamak için düşük dansiteli midede yüzen ilaç şekilleri yöntemi seçilmiştir. Bu amaçla formülasyonlarda poroz yapısı ve düşük dansiteye sahip olmasından dolayı kolloidal silikon dioksit (Aerosil®) köpük toz olarak kullanıldı. Formülasyonları hazırlamak için Tablo 3'te görülen farklı yüzey alanı ve

dansiteye sahip koloidal silikon dioksit tipleri kullanılmıştır. HPMC kontrollü salım yapan polimer olarak formülasyonlarda kullanılmıştır. Tablo 4'te formülasyonlarda kullanılan HPMC'lerin tipleri ve molekül ağırlıkları, metoksi içerikleri gösterilmiştir.

Tablo 3. Köpük toz olarak kullanılan Aerosil® tipleri ve özellikleri⁹²

	Spesifik Yüzey Alanı (m²/g)	Hidrofilisite	Dansite (g/L)	pH	Partikül Büyükliği
Aerosil® 200 Pharma	200±25	Hidrofilik	50	3.5-5.5	-
Aerosil® 380	380±30	Hidrofilik	50	3.7-4.7	7 nm
Aerosil® R974	170±20	Hidrofobik	50	3.7-4.7	12 nm
Aerosil® 200 VV Pharma	200±25	Hidrofilik	120	3.7-4.7	12 nm
Aeroperi® 300 Pharma	300±6	Hidrofilik	280	4.0-6.0	30 µm

Tablo 4. HPMC tipleri ve molekül ağırlıkları⁹³

	HPMC K100LV	HPMC K4M	HPMC K15M	HPMC E4M
Molekül Ağırlığı	100	4000	15000	4000
% Metoksi İçeriği	19-24	19-24	19-24	28-30

Ön formülasyon çalışmalarında farklı molekül ağırlıklarına sahip hidroksipropil metilselüloz (HPMC) ve farklı konsantrasyonlarda Aerosil® 200 Pharma kullanılarak tabletlerin yüzme özellikleri incelenmiştir (Tablo 5).

Hidrofilik ve hidrofobik özelliğe sahip iki farklı Aerosil® kullanılarak hazırlanan tabletlerin, tablet ağırlığı ve Aerosil® miktarı artırılarak yüzme özellikleri ve salım profilleri incelenmiştir (Tablo 6 ve 7).

Tablo 5. Farklı tipte HPMC ve farklı konsantrasyonda Aerosil® 200 Pharma kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği

	A1 (%)	A2 (%)	A3 (%)	A4 (%)	A5 (%)	A6 (%)
Pioglitazon	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
HPMC K100LV	33.3	-	-	-	33.3	-
HPMC E4M	-	33.3	-	-	-	-
HPMC K4M	-	-	33.3	-	-	-
HPMC K15M	-	-	-	33.3	-	33.3
Aerosil® 200 Pharma	6	6	6	6	10	10
Avicel® PH-200	-	-	-	-	-	43.7
Prosolv® SMCC 90	47.7	47.7	47.7	47.7	43.7	-
Magnezyum Stearat	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Toplam Tablet Ağırlığı (mg)	120	120	120	120	120	120

Tablo 6. İki farklı Aerosil® tipi kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği

	A7 (%)	A8 (%)
Pioglitazon	12.5	12.5
HPMC K15M	33.3	33.3
Aerosil® 380	6	-
Aerosil® R974	-	6
Avicel® PH-200	47.7	47.7
Magnezyum Stearat	0.5	0.5
Toplam Tablet Ağırlığı (mg)	120	120

Tablo 7. İki farklı HPMC tipi kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği

	A9 (%)	A10 (%)
Pioglitazon	13.6	13.6
HPMC K100LV	30	-
HPMC K15M	-	30
Aerosil® 200 Pharma	7.5	7.5
Avicel® PH-200	48.4	48.4
Magnezyum Stearat	0.5	0.5
Toplam Tablet Ağırlığı (mg)	220	220

3.3.2. Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması

Önformülasyon çalışmaları ışığında tablet ağırlığı 220 mg'a çıkarılmıştır. 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 Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8. Hazırlanan tablet formülasyonlarında yer alan yardımcı maddeler ve görevleri

Yardımcı madde	Formülasyondaki görevi
Hidroksipropil metilselüloz K15M	Salımı geciktiren polimer
Hidroksipropil metilselüloz K4M	Salımı geciktiren polimer
Hidroksipropil metilselüloz K100LV	Salımı geciktiren polimer
Hidroksipropil metilselüloz E4M	Salımı geciktiren polimer
Aeroperl® 300	Köpük toz
Aerosil® 200 VV Pharma	Köpük toz
Aerosil® 380	Köpük toz
Aerosil® R974	Köpük toz
Avicel® PH-200	Dolgu maddesi
Magnezyum stearat	Kaydırıcı - kayganlaştırıcı

Hazırlanan formülasyonlardaki maddeler ve oranları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 9. Farklı Aerosil® tipleri kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği

	B1 (%)	B2 (%)	B3 (%)	B4 (%)
Pioglitazon	13.6	13.6	13.6	13.6
HPMC K15M	25	25	25	25
Aerosil® R974	10	-	-	-
Aerosil® 200 VV Pharma	-	10	-	-
Aeroperl® 300	-	-	10	-
Aerosil® 380	-	-	-	10
Avicel® PH-200	50.9	50.9	50.9	50.9
Magnezyum stearat	0.5	0.5	0.5	0.5
Toplam tablet ağırlığı (mg)	220	220	220	220

Tablo 10. Farklı HPMC tipleri kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği

	B5 (%)	B6 (%)	B7 (%)	B3 (%)
Pioglitazon	13.6	13.6	13.6	13.6
HPMC K100LV	25	-	-	-
HPMC E4M	-	25	-	-
HPMC K4M	-	-	25	-
HPMC K15M	-	-	-	25
Aeroperl® 300	10	10	10	10
Avicel® PH-200	50.9	50.9	50.9	50.9
Magnezyum stearat	0.5	0.5	1.1	0.5
Toplam tablet ağırlığı (mg)	220	220	220	220

Tablo 11. Farklı konsantrasyonlarda HPMC K15M kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği

	B8 (%)	B3 (%)	B9 (%)
Pioglitazon	13.6	13.6	13.6
HPMC K15M	15	25	35
Aeroperl® 300	10	10	10
Avicel® PH-200	60.9	50.9	40.9
Magnezyum stearat	0.5	0.5	0.5
Toplam tablet ağırlığı (mg)	220	220	220

Tablo 12. Farklı konsantrasyonlarda Aeroperl® 300 kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği

	B0 (%)	B3 (%)	B10 (%)	B11 (%)
Pioglitazon	13.6	13.6	13.6	13.6
HPMC K15M	25	25	25	25
Aeroperl® 300	-	10	20	30
Avicel® PH-200	60.9	50.9	40.9	30.9
Magnezyum stearat	0.5	0.5	0.5	0.5
Toplam tablet ağırlığı (mg)	220	220	220	220

Tablo 13. Farklı sertlik kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği

	B12 (%)	B3 (%)	B13 (%)
Pioglitazon	13.6	13.6	13.6
HPMC K15M	25	25	25
Aeroperl® 300	10	10	10
Avicel® PH-200	50.9	50.9	50.9
Magnezyum stearat	0.5	0.5	0.5
Sertlik (Newton)	15 - 25	30 - 40	100 - 110

Tablo 14. Farklı çapta zımba kullanılarak hazırlanan formülasyonların içeriği

	B14 (%)	B3 (%)	B15 (%)
Pioglitazon	13.6	13.6	13.6
HPMC K15M	25	25	25
Aeroperl® 300	10	10	10
Avicel® PH-200	50.9	50.9	50.9
Magnezyum stearat	0.5	0.5	0.5
Çap (mm)	8	10	12

3.3.3. Matriks Tabletlerin In Vitro Yüzme Özellikleri

In vitro yüzme çalışmaları USP 26 palet yöntemi kullanılarak 0.1 N HCl mide ortamında yapılmıştır⁴³. Tabletlerin yüzebilirlikleri 50 rpm'de sıcaklığı $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ olan 500 ml 0.1 N HCl'de yapılmıştır. Tabletler ortam sıvısına atıldığı andan itibaren yüzüp yüzmedikleri ve yüzüyorsa yüzeye çıkması için geçen gecikme süresi tespit edilmiştir.

3.3.4. Çözünme Hızı Deneyleri

Çözünme hızı deneyleri Amerikan Farmakopesinde yer alan (USP 26) palet yöntemine göre yapılmıştır⁴³. Deneyler 50 rpm'de sıcaklığı $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ olan 500 ml 0.1 N HCl kullanılarak yapılmıştır. Çözünme hızı ortamı olarak mide pH'sı 1.2 değerinde olduğundan 0.1 N HCl tercih edilmiştir. Deneye başladıktan sonra 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360 ve 480. dakikalarda 5 ml örnek alınıp yerine 5 ml çözünme ortamından ilave edilmiştir. Alınan örnekler 41 μm 'lik filtrelerden (Whatman) süzülerek köre karşı UV spektrofotometresinde 269 nm'de absorbanları okunmuştur. Gerekli hesaplamalar yapılarak çözünme profilleri çizilmiştir.

3.3.5. Salım Kinetiği

Tüm formülasyonların in vitro salım verilerinin kinetik değerlendirmesi yapılmıştır. Kinetik değerlendirme için sıfır derece, birinci derece ve $Q\sqrt{t}$ (Higuchi) salım kinetik modelleri incelenmiştir

3.3.6. In Vitro Salım Profilleri Arasındaki Benzerlik Faktörünün (f_2) Değerlendirilmesi

İki çözünme profili arasındaki benzerliğin araştırılması amacıyla benzerlik faktörü (f_2) hesaplanmaktadır. Bu faktörün hesaplanması için;

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

f_2 = Benzerlik faktörü

n= Alınan nokta sayısı

t= Zaman

R_t = Her nokta için referans tabletten salınan % yığılmalı miktar

T_t = Her nokta için test tabletten salınan % yığılmalı miktar

f_2 faktörünün 50-100 arasında olması salım profillerinin benzerliğini gösterir. Biz de çalışmamızda tabletlerin çözünme profillerinin, referans olarak kabul ettiğimiz B3 formülasyonu ve hazırlanan diğer tablet formülasyonlarıyla farklı olup olmadığını görmek amacıyla f_2 faktörünü hesapladık.

3.3.7. Hazırlanan Tabletlerde Yapılan Kontroller

3.3.7.1. Çap ve Kalınlık Denetimi

Amerikan Farmakopesinde (USP 26) verilen yönteme göre yapılmıřtır⁴³. Duyarlılığı 0.01 mm olan mikrometre ile 10 tabletin çap ve kalınlığı ölçülmüştür. Elde edilen değerlerin ortalaması ve standart sapması hesaplanmıştır.

3.3.7.2. Ağırlık Sapması Denetimi

On tablet tek tek tartılarak ortalama ağırlık ve standart sapması hesaplanmıştır.

3.3.7.3. Sertlik Denetimi

Erweka sertlik tayini aletinde 10 tabletin sertlikleri  l  l r k bulunan değerlerin ortalaması ve standart sapması hesaplanmıştır.

3.3.7.4. Ufalanma - Aşınma Denetimi

Tabletler tartılarak Roche Friabilit rde 25 devir/dakika hızında 4 dakika çalıştırılmıştır. Bu süre sonunda tabletler tekrar tartılarak meydana gelen ağırlık kaybı belirlenerek % ufalanma-aşınma hesaplanmıştır.

3.3.7.5. Miktar Tayini

Hazırlanan tabletlerin miktar tayinlerini yapmak için seçilen form lasyona ait 6 adet tablet toz haline getirilerek oluşan toz karışımından tek bir tablet ağırlığı kadar toz madde tartılarak 0.1 N HCl ile

250 ml'ye tamamlanmıştır. Daha sonra uygun seyreltmeler yapılarak spektrofotometrik miktar tayini yapılmıştır.

3.3.7.6. Dansite Tayini

Hazırlanan tabletlerin dansitesini hesaplamak için her formülasyondan 6'şar tablet tek tek tartılarak ağırlıkları bulundu. Her tabletin hacmi aşağıdaki Eşitlik 3 kullanılarak hesaplanmıştır. Tablet dansitesini hesaplamak için Eşitlik 4 kullanılmıştır.

$$V=\pi \times r^2 \times h \quad \text{Eşitlik 3}$$

$$d=M/V \quad \text{Eşitlik 4}$$

V: Ortalama tablet hacmi (cm³) π : Pi sabiti (3.14)

r: Yarıçap (cm²) h: Kalınlık (cm)

d: Dansite (gr/cm³) M: Ortalama tablet ağırlığı (gr)

3.3.8. Farklı Sıcaklık ve Nem Ortamlarında Bekletilen Tabletlerin Çözünme Hızı Testi

B3 formülasyonuna ait tabletler 25±2 °C % 60±5 bağıl nem ve 40±2 °C % 75±5 bağıl nem ortamında bekletilerek, 1., 2. ve 3. aylarda numuneler alınarak çözünme hızı çalışmaları yapılmıştır.

3.3.9. Etkin Madde ve Yardımcı Maddelerin Etkileşmesinin İncelenmesi

3.3.9.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri

DSC ölçümlerinde, DSC-60 diferansiyel taramalı kalorimetre (SHIMADZU) kullanılmıştır. Örneklerin temel davranışlarını gözlemlemek amacıyla 2 mg madde tartılıp tablet basılarak 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 300°C'ye çıkarılmıştır. Formülasyona giren maddeler etkin madde ve toz karışımının termogramları ölçülmüştür.

3.3.10. 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 altınla kaplanmış ve yüzey fotoğrafları görüntülenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. In Vitro Çalışmalar

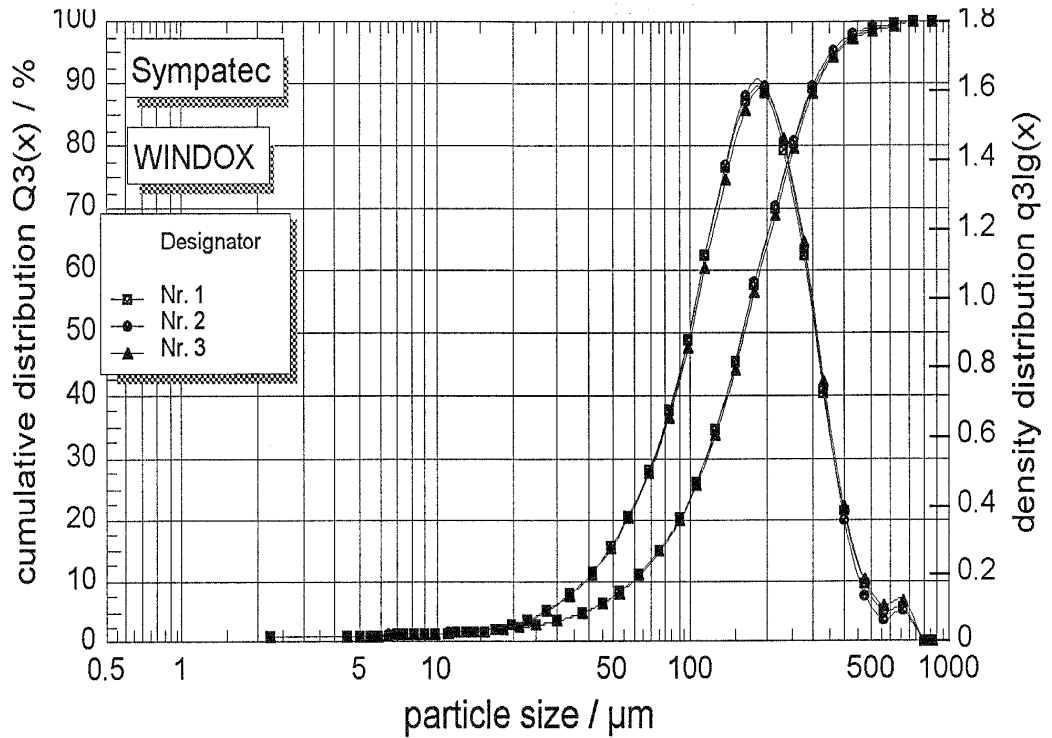
4.1.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

4.1.1.1. Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini

Pioglitazonun erime noktası $195 \pm 1^\circ\text{C}$ olarak bulundu.

4.1.1.2. Partikül Büyüklüğü Analizi

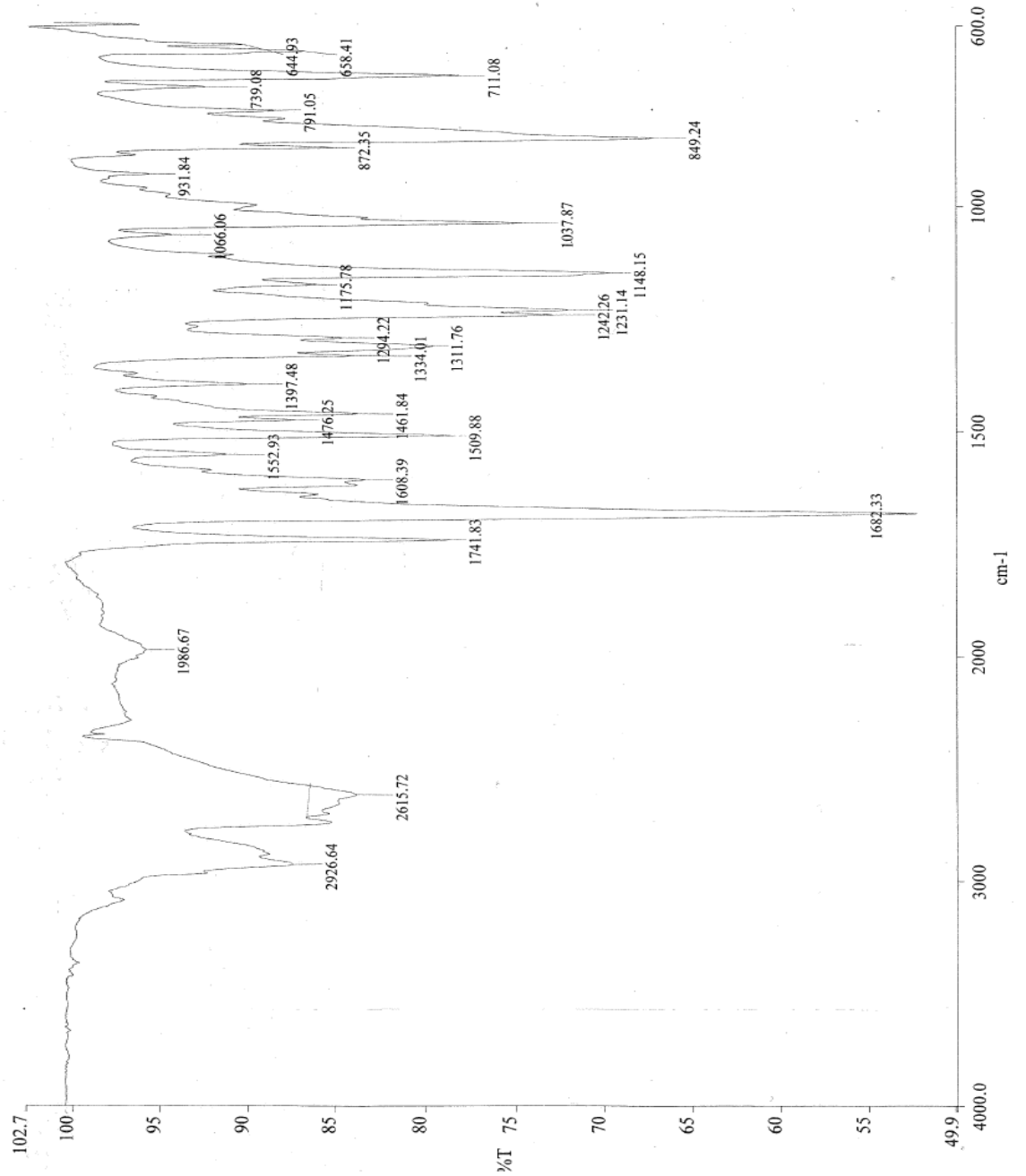
Etkin maddeye ait partikül büyüklüğü dağılımı Şekil 23'te gösterilmiştir. Bu dağılıma göre pioglitazonun ortalama partikül büyüklüğü $163 \pm 2 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur.



Şekil 23. Pioglitazonun partikül büyüklüğü dağılımı

4.1.1.3. IR Spektrumu

Etkin maddeye ait FT-IR spektrumu Şekil 24'te gösterilmiştir. Ayrıca elde edilen IR spektrumunun dalga sayıları Tablo 15'te gösterilmiştir.



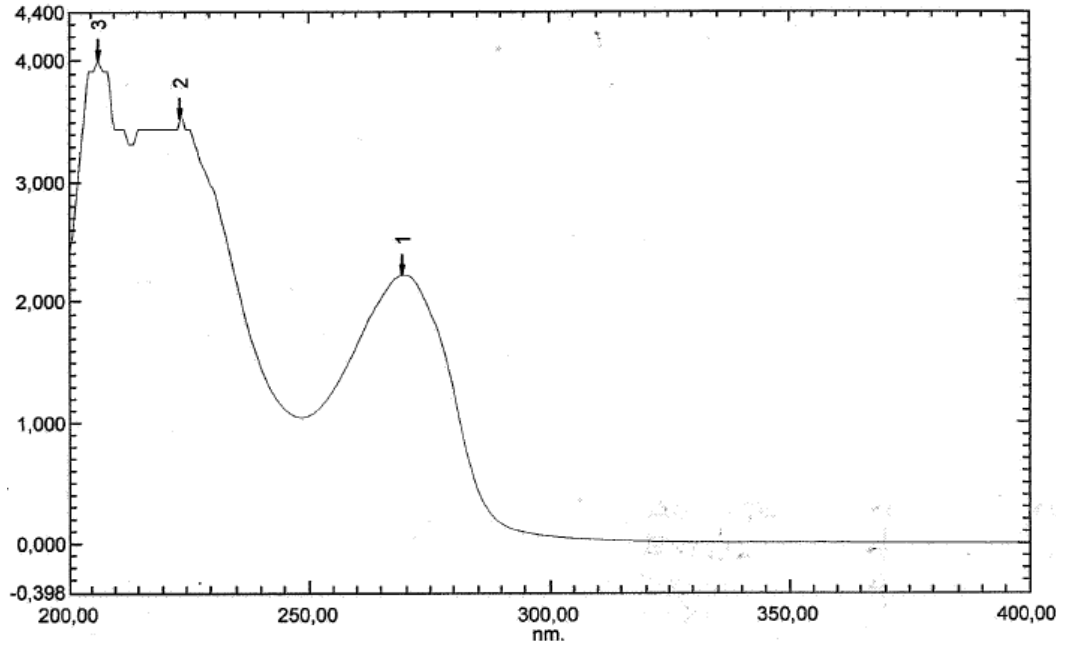
Şekil 24. Pioglitazonun FT-IR spektrumu

Tablo 15. Pioglitazon FT-IR spektrum sonuçları

Pioglitazon yapısında bulunan kimyasal bağlar	İnfrared absorpsiyon frekans aralıkları⁹⁴	Pioglitazon FT-IR spektrum sonuçları
Aromatik C-H bağlarının gerilme titreşimleri	3000-3300 cm ⁻¹	IR spektrumunda görünmemekte
Alifatik C-H bağlarının gerilme titreşimleri	2800-3000 cm ⁻¹	2926.64 cm ⁻¹
Keton yapısındaki karbon-oksijen (karbonil) gerilmeleri	1640-1820 cm ⁻¹	1741.83 cm ⁻¹ , 1682.33 cm ⁻¹
Eter yapısındaki karbon-oksijen bandı	1050-1260 cm ⁻¹	1148.15 cm ⁻¹
Aromatik yapıdaki karbon=karbon gerilmeleri	700-1600 cm ⁻¹	1608.39 cm ⁻¹
para-disüstitüe benzen gerilmeleri	800-860 cm ⁻¹	849.24 cm ⁻¹

4.1.1.4. UV Spektrumu

Pioglitazonun 0.1 N HCl'deki spektrumu Şekil 25'te gösterilmiştir. Bu spektruma göre pioglitazonun maksimum absorbans verdiği dalga boyu değeri 269 nm olarak bulunmuştur.



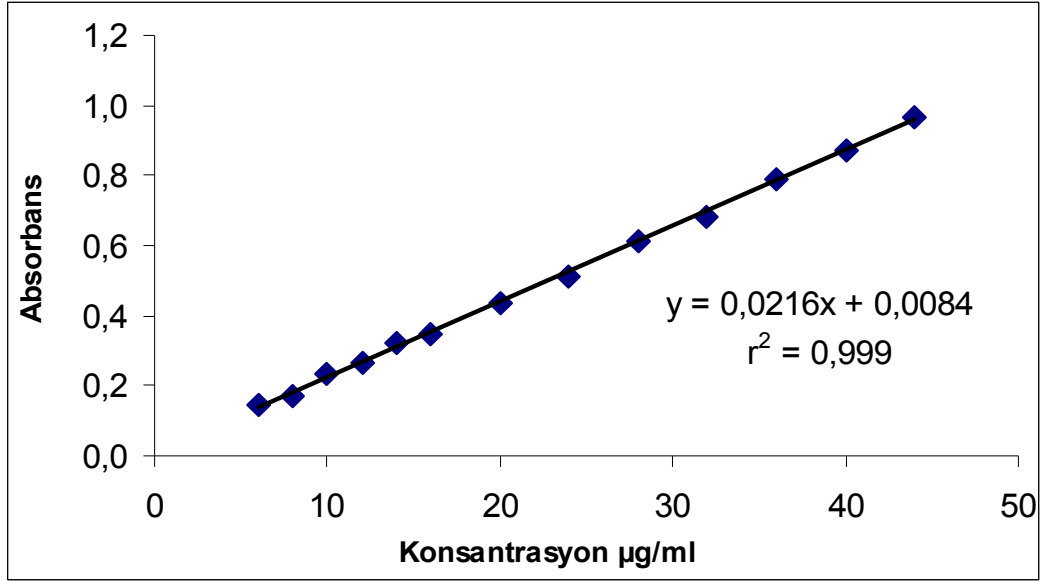
Şekil 25. Pioglitazon'un UV spektrumu

4.1.1.5. 0.1 N HCl'deki Pioglitazon Çözeltisinin Kalibrasyon Doğrusunun Hazırlanması

Pioglitazonun stok çözeltisinden hareketle elde edilen 8 farklı konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerlerinin ortalaması alınarak Şekil 26'da gösterildiği gibi grafiğe geçirilmiştir. Etkin maddenin kalibrasyon parametreleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Etkin maddenin kalibrasyon parametreleri

Çözünme ortamı	0.1 N HCl
Eğim±Güven Aralığı	0.0216±0.000681
Kesişim±Güven Aralığı	0.0084±0.0127
r²	0.999
SKT (sapma kareler toplamı)	6.73
ASKT (ağırlıklı sapma kareleri toplamı)	25.3
Akaike bilgi ölçütü	28.8



Şekil 26. Pioglitazonun 0.1 N HCl'deki 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 17'de gösterilmiştir. Bu deneyde optimum formülasyonunun bileşimi kullanılmıştır.

Tablo 17. Etkin maddenin geri elde ile hesaplanan madde miktarı sonuçları

% 80 Pioglitazon HCl İçeren Formülasyon	Olması Gereken (mg)	Bulunan Miktar (mg)	% Geri Elde	Standart Sapma	Bağıl Sapma
	24	23.8	99.2	1.1	1.1
	24	23.9	99.6		
	24	23.4	97.5		
% 100 Pioglitazon HCl İçeren Formülasyon	Olması Gereken (mg)	Bulunan Miktar (mg)	% Geri Elde	Standart Sapma	Bağıl Sapma
	30	30.1	100.3	0.3	0.3
	30	29.9	99.7		
	30	30.0	100		
% 120 Pioglitazon HCl İçeren Formülasyon	Olması Gereken (mg)	Bulunan Miktar (mg)	% Geri Elde	Standart Sapma	Bağıl Sapma
	36	35.9	99.7	0.3	0.3
	36	35.7	99.2		
	36	35.7	99.2		

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 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Deney içi kesinlik sonuçları

Konsantrasyon			
Ölçüm no	12 µg/ml	24 µg/ml	40 µg/ml
1	12.0	24.2	40.3
2	11.6	24.5	40.4
3	11.9	23.9	40.7
4	12.1	24.6	40.4
5	11.8	24.3	40.6
6	11.8	23.8	40.4
Ortalama	11.9	24.2	40.5
Standart Sapma	0.2	0.3	0.1
Bağıl Sapma	1.5	1.2	0.3

4.1.1.6.2.1.2. Deneylerarası Kesinlik

Bölüm 3.2.1.6.2.1.2.'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 19, Tablo 20, Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 19. Deneylerarası kesinlik (1. gün sonuçları)

Örnek	Düşük (10 µg/ml)	Orta (20 µg/ml)	Yüksek (30 µg/ml)
1	9.75	20.9	30.6
2	9.84	21	30.7
3	9.66	20.7	30.8
4	9.52	20.9	31.0
5	9.70	21.0	31.1
6	9.75	20.8	31.0
Ortalama	9.70	20.9	30.8
Standart Sapma	0.11	0.1	0.2
Bağıl Sapma	1.13	0.6	0.6

Tablo 20. Deneylerarası kesinlik (2. gün sonuçları)

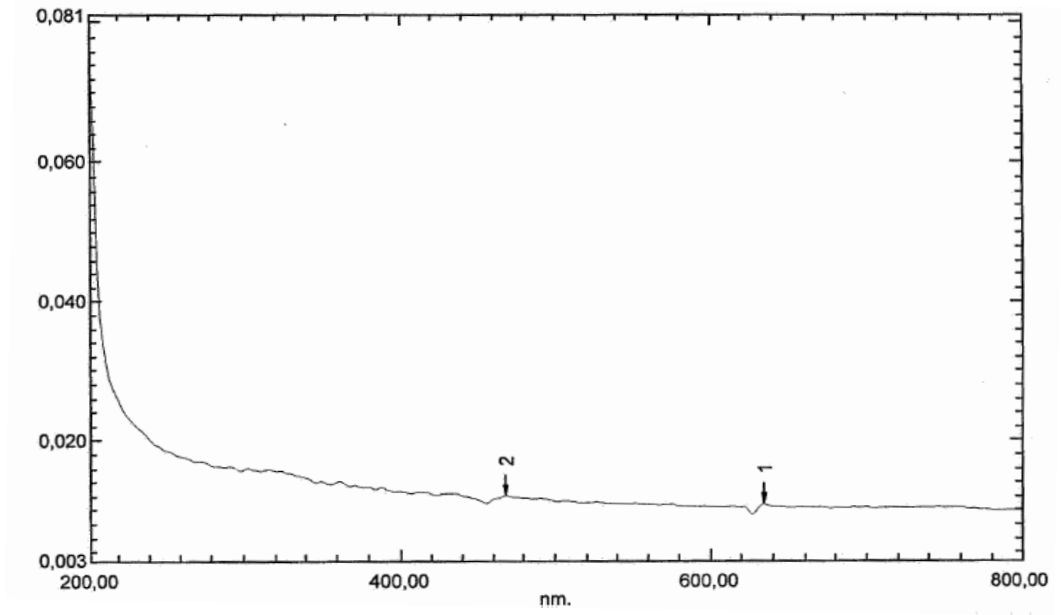
Örnek	Düşük (10 µg/ml)	Orta (20 µg/ml)	Yüksek (30 µg/ml)
1	9.98	20.5	31.1
2	9.89	20.3	30.8
3	10.1	20.3	31.2
4	9.98	20.3	30.8
5	10.0	20.6	31.0
6	9.84	20.4	31.1
Ortalama	9.96	20.4	31.0
Standart Sapma	0.09	0.1	0.2
Bağıl Sapma	0.86	0.6	0.5

Tablo 21. Deneylerarası kesinlik (3. gün sonuçları)

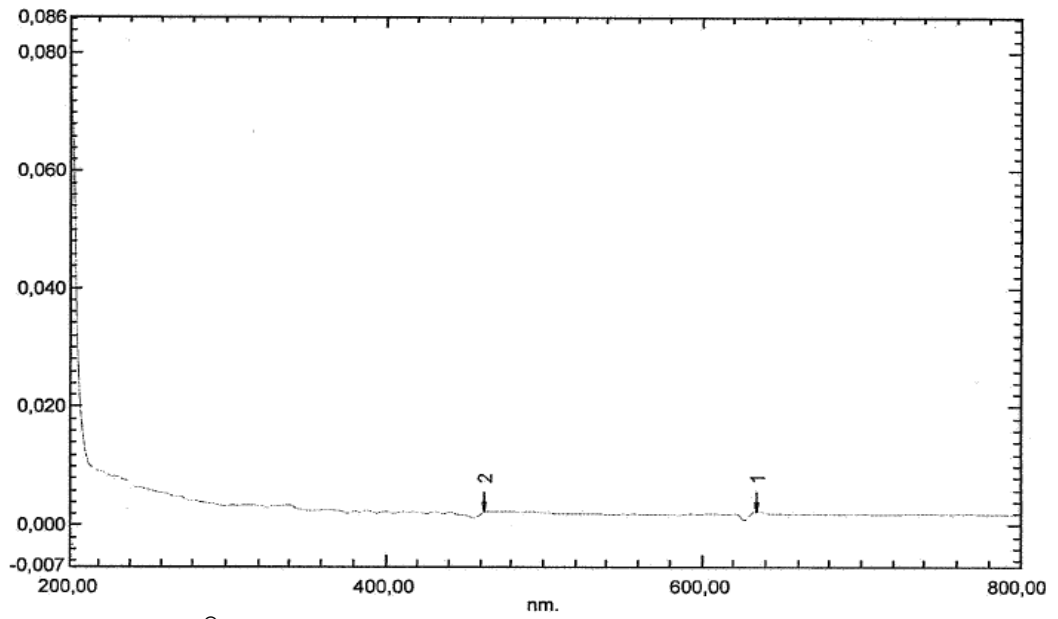
Örnek	Düşük (10 µg/ml)	Orta (20 µg/ml)	Yüksek (30 µg/ml)
1	9.88	21.0	31.2
2	10.0	21.0	31.2
3	10.1	21.1	31.0
4	10.2	20.9	31.1
5	10.2	21.2	31.0
6	10.0	21.0	31.2
Ortalama	10.1	21.0	31.1
Standart Sapma	0.12	0.1	0.1
Bağıl Sapma	1.16	0.5	0.3

4.1.1.6.3. Özgünlük, Seçicilik (specifity, selectivity)

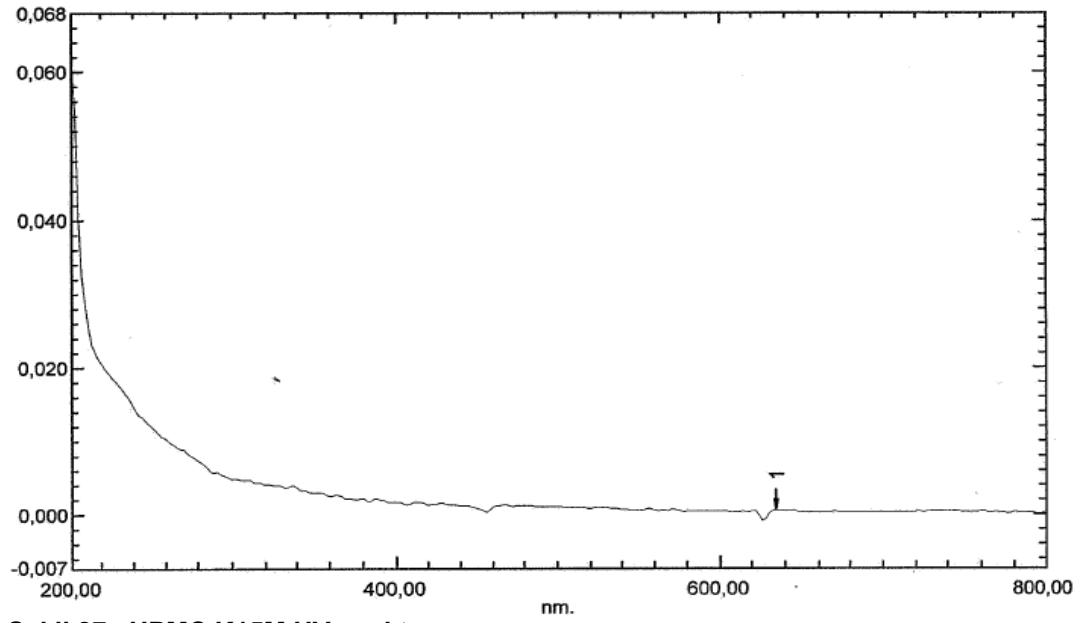
Formülasyonda kullanılan tüm yardımcı maddelerin UV spektrofotometresinde spektrumları alındı. Elde edilen spektrumlar Şekil 27’de gösterilmiştir.



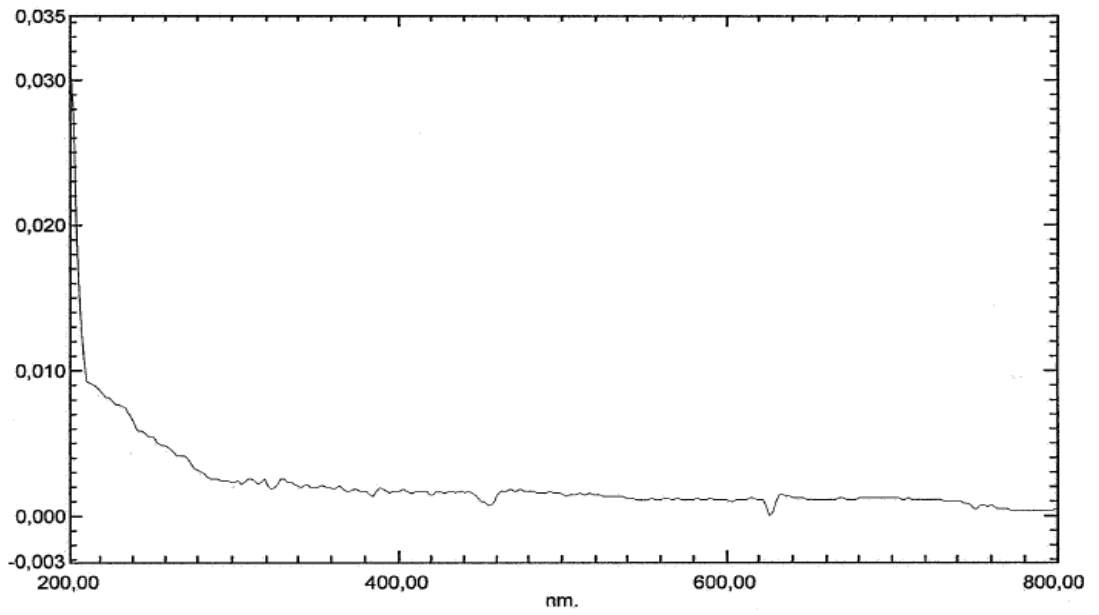
Şekil 27a. Aeroperl® 300 UV spektrumu



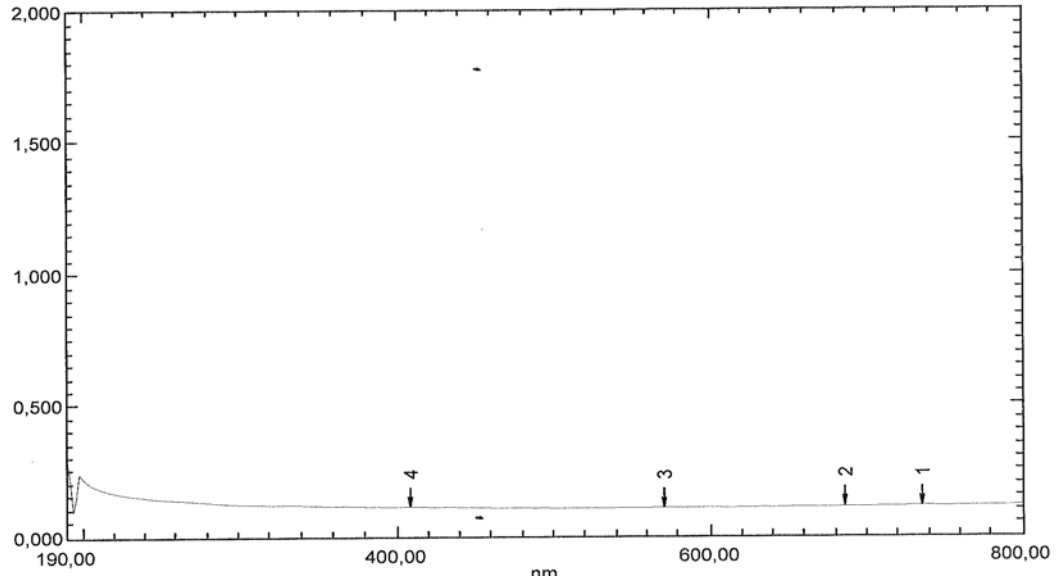
Şekil 27b. Avicel® PH-200 UV spektrumu



Şekil 27c.HPMC K15M UV spektrumu



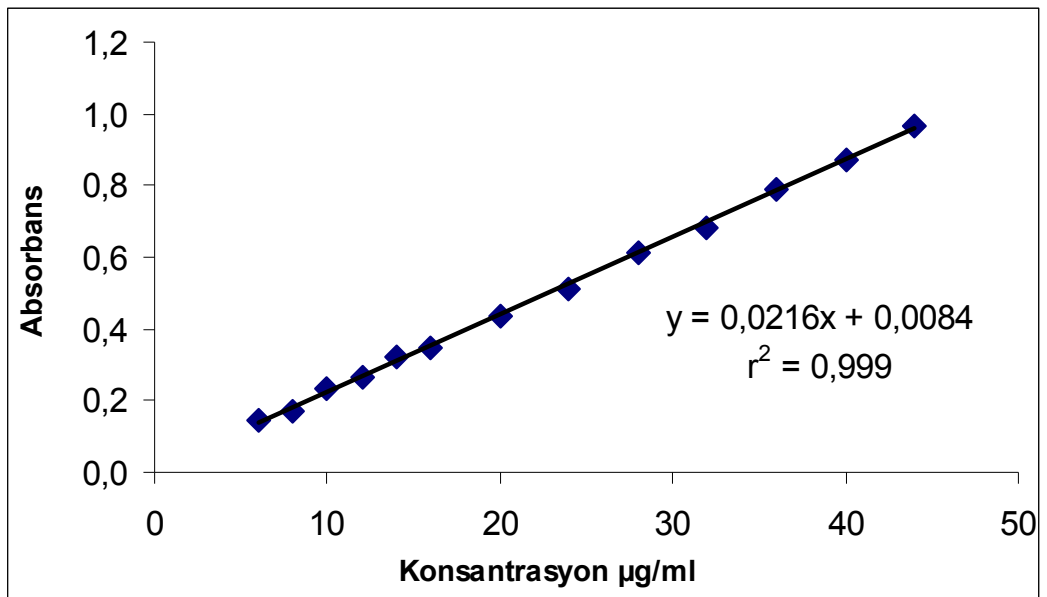
Şekil 27d. Magnezyum stearat UV spektrumu



Şekil 27e. B3 formülasyonundaki yardımcı maddelerin UV spektrumu

4.1.1.6.4. Doğrusallık (linearity)

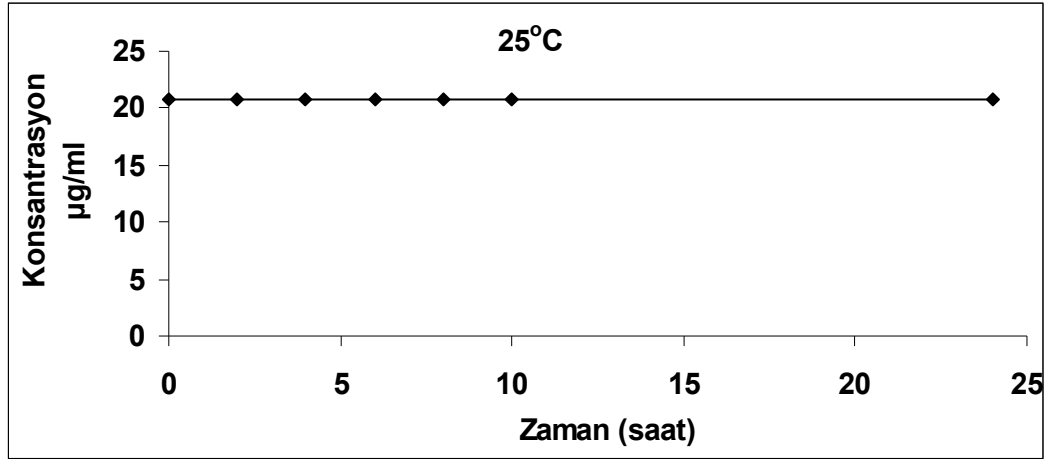
Bölüm 3.2.1.6.4’de anlatıldığı gibi hesaplanmıştır. Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbanslar grafiğe yerleştirilmiş ve Şekil 28’deki doğru elde edilmiştir. Söz konusu doğrunun denklemi ve determinasyon katsayısı (r^2) hesaplanmıştır .



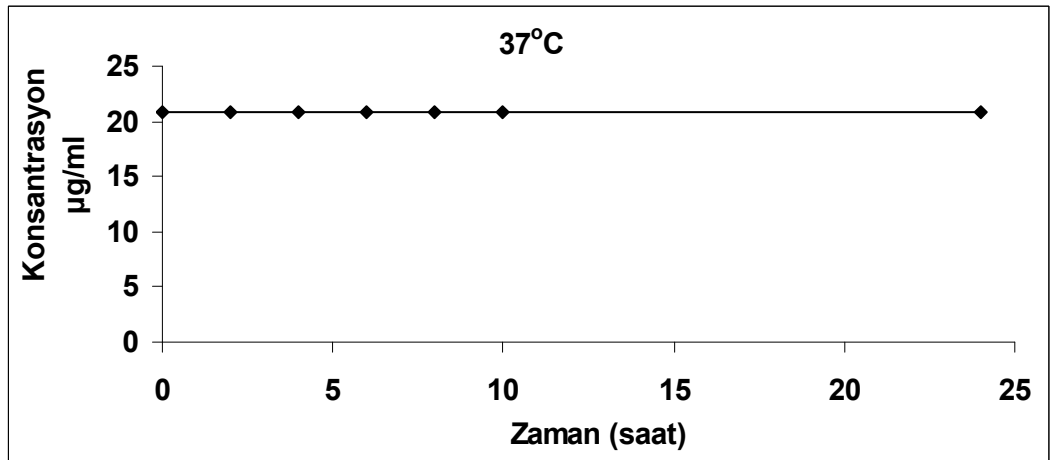
Şekil 28. Pioglitazonun 0.1 N HCl’deki kalibrasyon doğrusu

4.1.1.6.5. Stabilit 

Pioglitazonun 0.1 N HCl'deki stabilitesini incelemek için bölüm 3.2.1.6.5'te anlatıldığı gibi yapılan deneyler sonucunda absorbans değerlerinde ve spektrumlarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Şekil 29a ve 29b'de 0.1 N HCl ortamında 24 saat süreyle izlenen zaman – derişim grafikleri g r lmektedir. Tablo 22'de pioglitazonun absorbans değerlerine karşılık gelen konsantrasyonlar ve % bağıl sapma g r lmektedir.



Şekil 29a. Pioglitazonun 25°C'deki çözelti hal stabilitesi



Şekil 29b. Pioglitazonun 37°C'deki çözelti hal stabilitesi

Tablo 22. Pioglitazonun 25°C ve 37°C'deki çözelti hal stabilite konsantrasyonları

Zaman (saat)	20 µg/ml 25°C	20 µg/ml 37°C
0	20.9	20.8
2	20.9	20.8
4	20.9	20.8
6	20.9	20.8
8	20.8	20.8
10	20.8	20.8
24	20.9	20.8
Ortalama	20.8	20.8
Standart Sapma	0.0	0.0
Bağıl Sapma	0.1	0.1

4.2. Formülasyon Çalışmaları

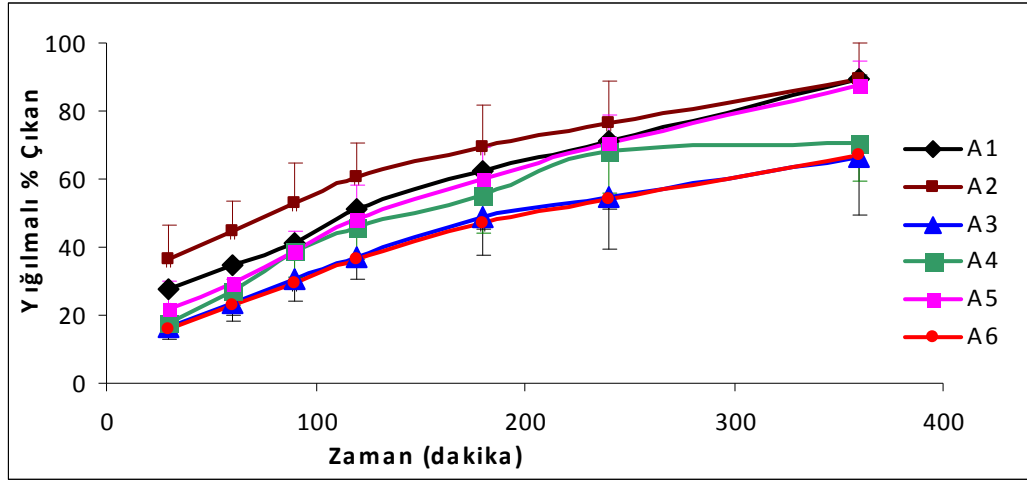
4.2.1. Ön Formülasyon Çözünme Hızı Çalışmaları

Ön formülasyon çalışmalarında matriks tabletler hazırlanmıştır ve bu tabletlerin yüzebilirlikleri Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Ön formülasyon çalışmalarında hazırlanan matriks tabletlerin yüzme davranışları

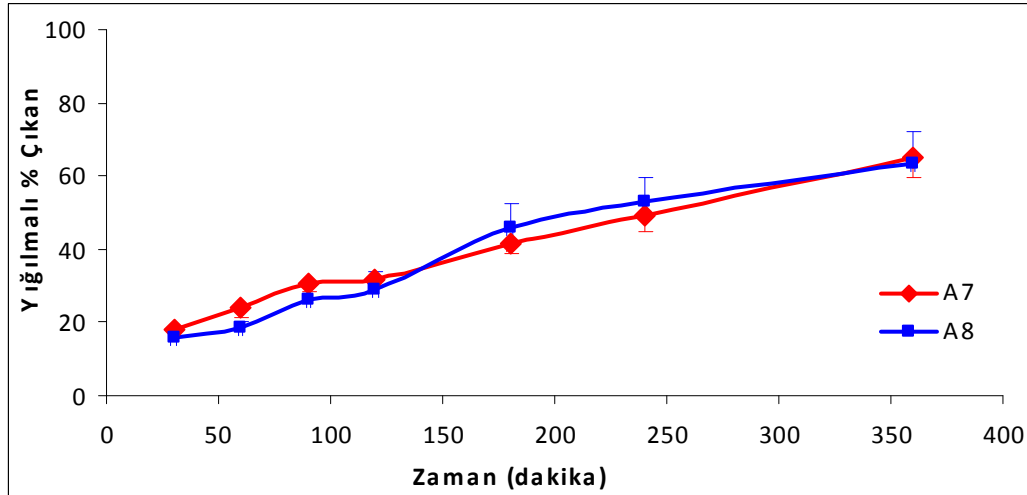
	Yüzme Özelliği	Gecikme Süresi	
A1	Yüzüyor	2 saat	5. saatten sonra tabletler yüzmedi
A2	Yüzüyor	-	-
A3	Yüzüyor	-	-
A4	Yüzüyor	-	-
A5	Yüzüyor	3 saat	5. saatten sonra tabletler yüzmedi
A6	Yüzüyor	10 dakika	Yüzüyor
A7	Yüzüyor	15 dakika	Yüzüyor
A8	Yüzüyor	15 dakika	2. saatten sonra tabletler yüzmedi
A9	Yüzüyor	-	-
A10	Yüzüyor	-	-

Farklı molekül ağırlığına sahip HPMC tipleri ve Aerosil® 200 Pharma kullanılarak hazırlanan formülasyonlardan etkin maddenin salımı Şekil 30'da gösterilmiştir.



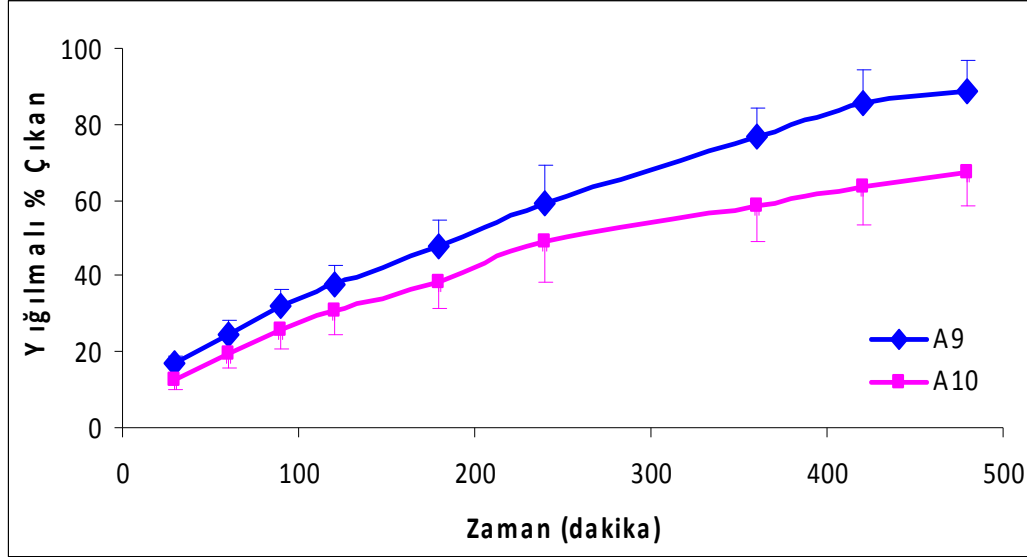
Şekil 30. Farklı molekül ağırlıklarına sahip HPMC ve farklı oranda Aerosil® 200 Pharma içeren formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri

Hidrofilik (Aerosil® 380) ve hidrofobik (Aerosil® R974) özellikte Aerosil® kullanılarak hazırlanan formülasyonlar Şekil 31'de gösterilmiştir.



Şekil 31. Aerosil® 380 (A7) ve Aerosil® R974 (A8) kullanılarak hazırlanan formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri

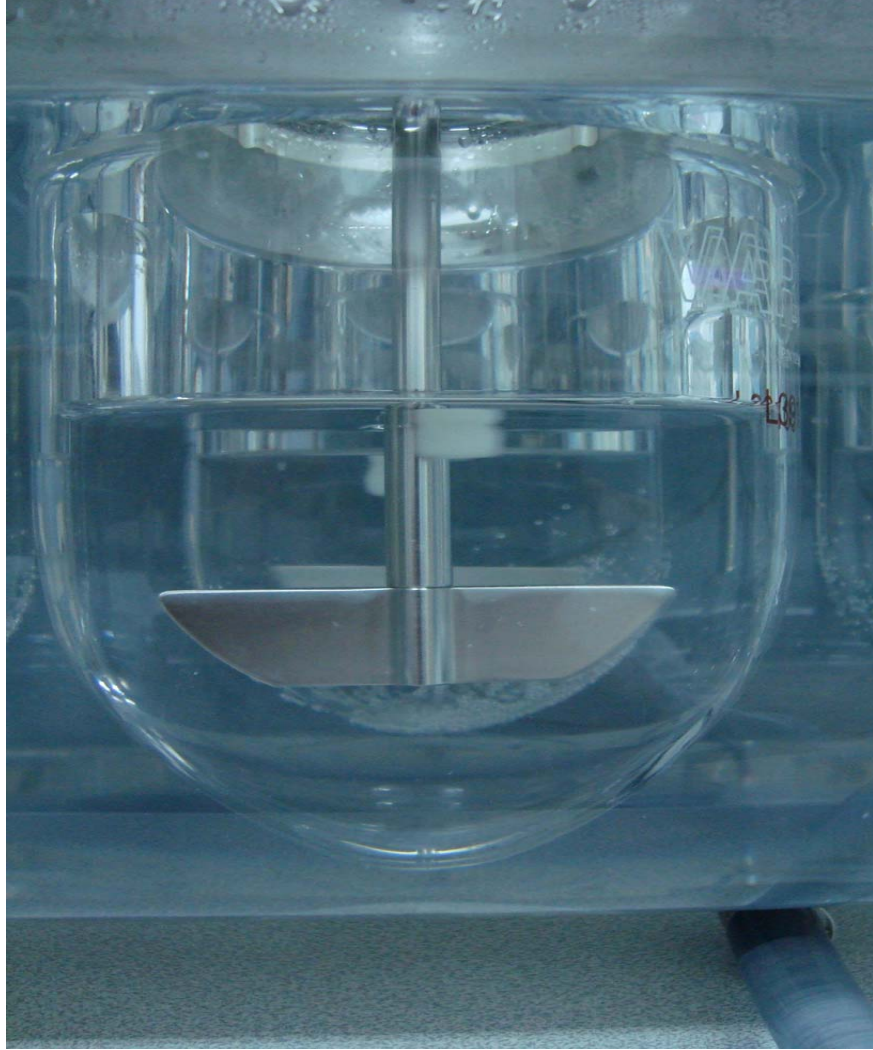
Tablet ağırlığı ve Aerosil® 200 Pharma konsantrasyonu artırılarak hazırlanan formülasyonlar Şekil 32’de gösterilmiştir.



Şekil 32. Aynı konsantrasyonda farklı tipte HPMC kullanılarak hazırlanan formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri

4.2.2. Hazırlanan Formülasyonlara Ait In Vitro Yüzme Sonuçları ve Dansiteleri

Hazırlanan matriks tabletlerin 500 ml, $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 'de, 0.1 N HCl ortamında yüzme özellikleri incelenmiştir. Tablo 24'te formülasyonların yüzme özellikleri, sıvının yüzeyine çıkana kadar geçen süre ve tabletlerin dansiteleri yer almaktadır. Resim 1'de matriks tabletin yüzme görüntüsü yer almaktadır.



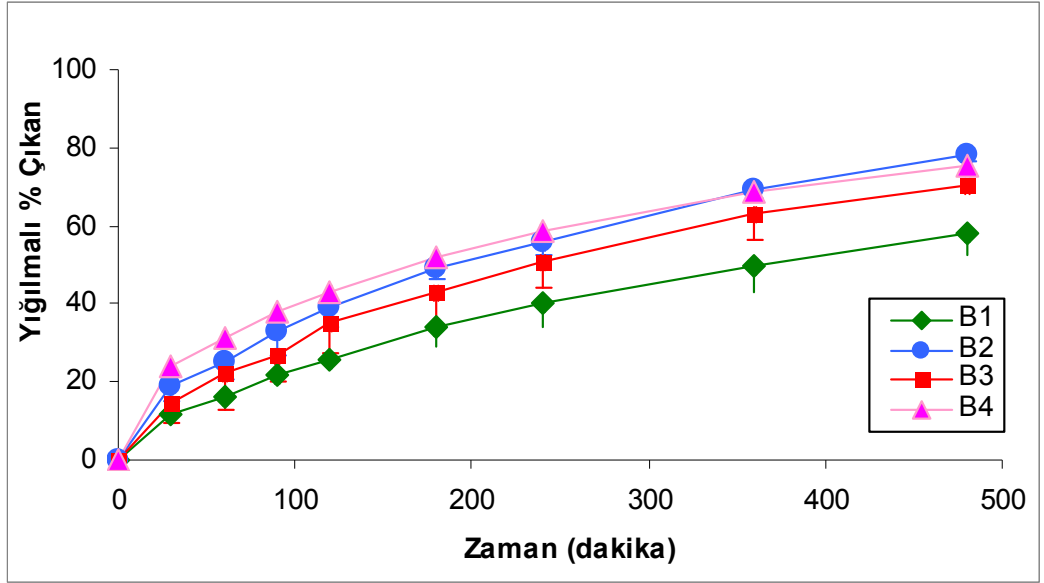
Resim 1. Düşük dansiteli matriks tabletin 500 ml, $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 'de, 0.1 N HCl ortamında USP 1 çözünme hızı aletinde yüzme görüntüsü

Tablo 24. Formülasyonların yüzme özellikleri, gecikme süreleri ve dansiteleri

	Yüzme Özelliği	Gecikme Süresi	Tablet Dansitesi (g/cm³)
B0	Yüzmüyor	-	1.02
B1	Yüzmüyor	-	1.13
B2	Yüzmüyor	-	0.988
B3	Yüzüyor	Yok	0.955
B4	Yüzüyor	20 dakika	0.970
B5	Yüzüyor	1.5 saat	0.975
B6	Parçalandı	-	1.05
B7	Yüzüyor	5 dakika	0.948
B8	Parçalandı	-	0.986
B9	Yüzüyor	3 dakika	0.952
B10	Yüzüyor	Yok	0.911
B11	Yüzüyor	Yok	0.899
B12	Yüzüyor	Yok	0.813
B13	Yüzmüyor	-	1.15
B14	Yüzüyor	Yok	0.899
B15	Yüzmüyor	-	1.01

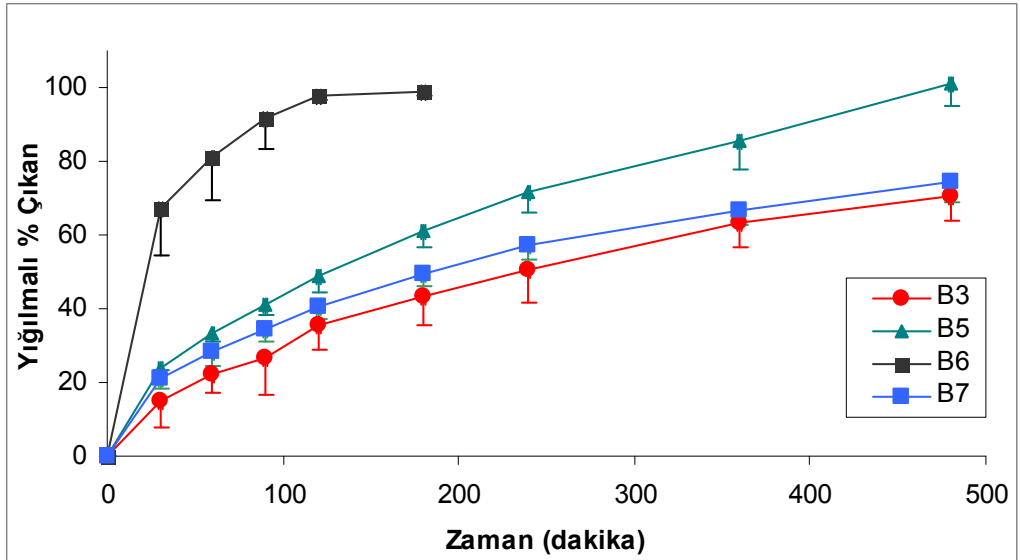
4.2.3. Hazırlanan Formülasyonların Çözünme Hızı Profilleri

Farklı tipte Aerosil® kullanılarak hazırlanan B1, B2, B3, B4 formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 33'te gösterilmiştir



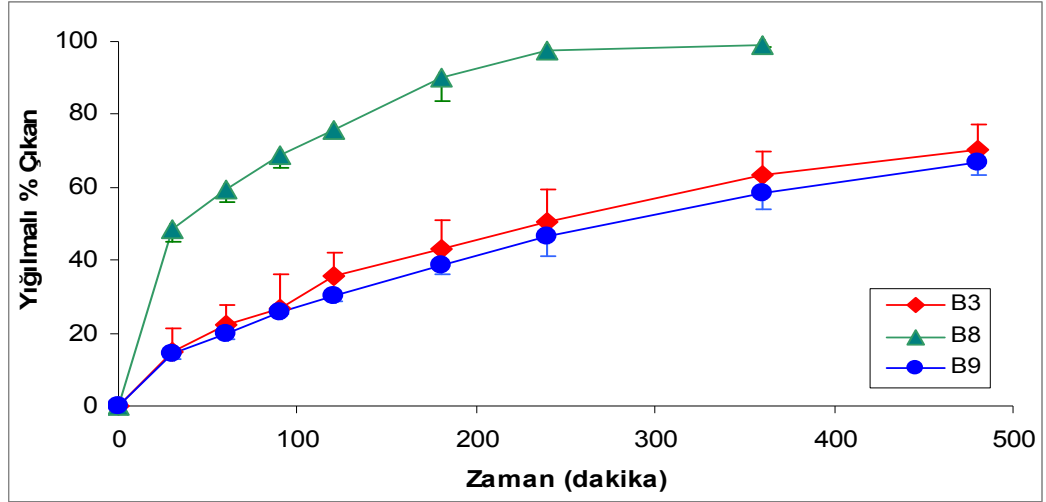
Şekil 33. Farklı tipte Aerosil® içeren formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri (B1: % 10 Aerosil® R974, B2: % 10 Aerosil® 200 VV, B3: % 10 Aeroperl® 300, B4: % 10 Aerosil® 380).

Farklı tipte HPMC kullanılarak hazırlanan B3, B5, B6, B7 formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 34'te gösterilmiştir



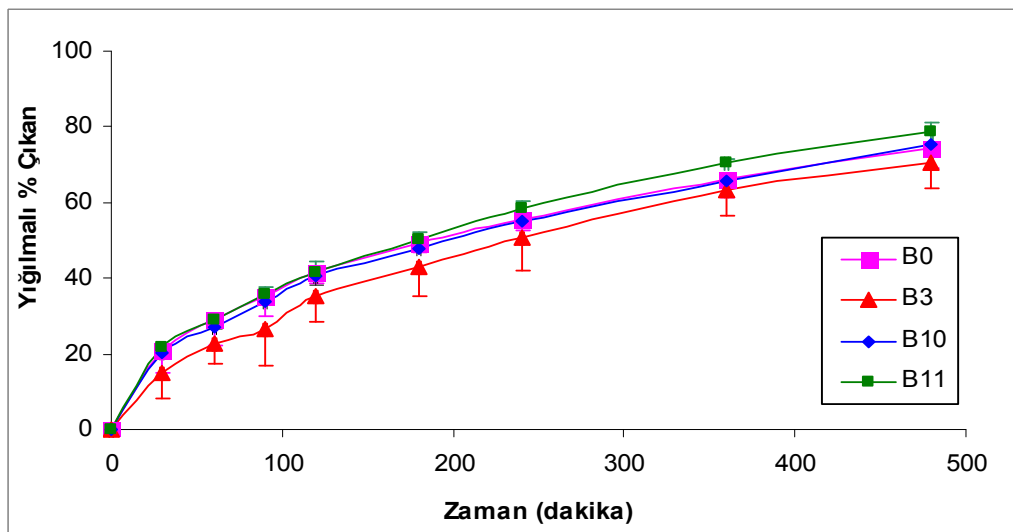
Şekil 34. Farklı tipte HPMC içeren formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri (B3: % 25 HPMC K15M, B5: % 25 HPMC K100LV, B6: % 25 HPMC E4M, B7: % 25 HPMC K4M).

Farklı konsantrasyonda HPMC K15M kullanılarak hazırlanan B3, B8, B9 formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 35'te gösterilmiştir.



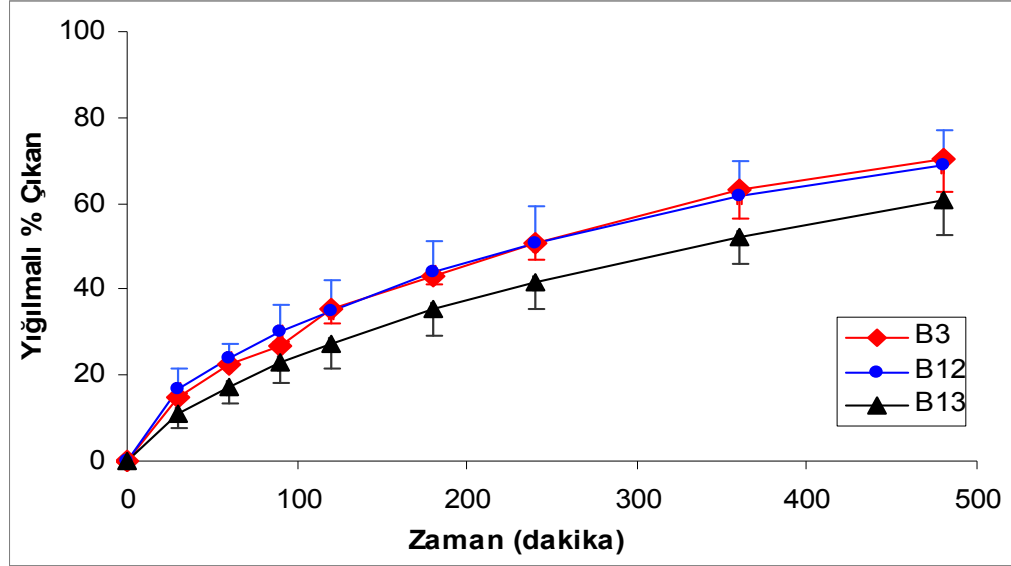
Şekil 35. Farklı konsantrasyonda HPMC K15M içeren formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri (B3: % 25 HPMC K15M, B8: % 15 HPMC K15M, B9: % 35 HPMC K15M).

Farklı konsantrasyonda Aeroperl® 300 kullanılarak hazırlanan B0, B3, B10, B11 formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 36'da gösterilmiştir.



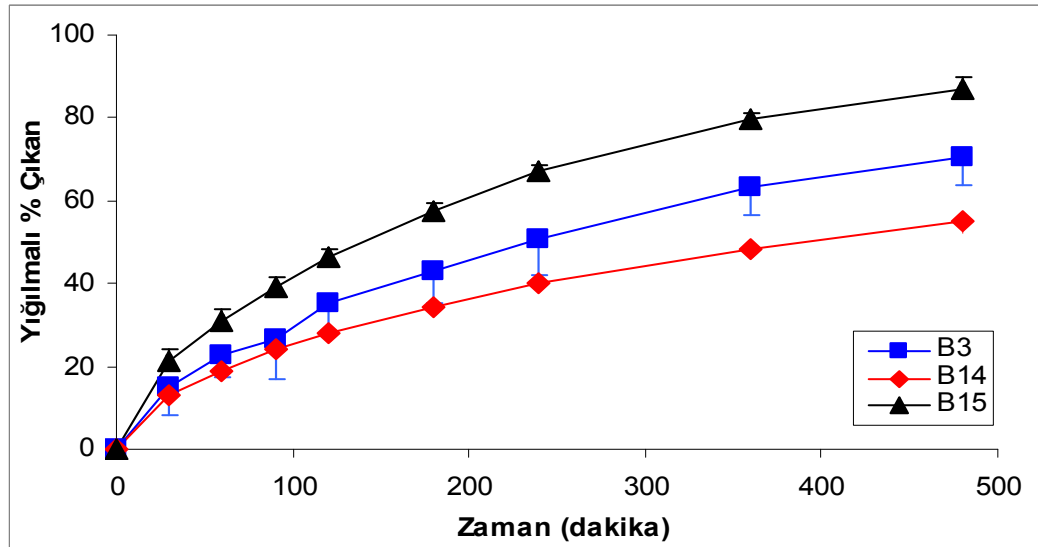
Şekil 36. Farklı konsantrasyonlarda Aeroperl® 300 içeren formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri (B0: % 0 Aeroperl® 300, B3: % 10 Aeroperl® 300, B10: % 20 Aeroperl® 300, B11: % 30 Aeroperl® 300).

Farklı sertlikte hazırlanan B3, B12, B13 formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 37’de gösterilmiştir.



Şekil 37. Farklı sertlikte hazırlanan formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri (B12: 15-25 Newton, B3: 30-40 Newton, B13: 100-110 Newton).

Farklı zımba çapları kullanılarak hazırlanan B3, B14, B15 formülasyonlarının çözünme hızı profilleri Şekil 38’de gösterilmiştir



Şekil 38. Farklı çapta hazırlanan formülasyonlara ait çözünme hızı profilleri (B14: 8 mm, B3: 10 mm, B15: 12 mm)

4.2.4. In Vitro Salım Profilleri Arasındaki Benzerlik Faktörünün (f_2) Değerlendirilmesi

Tablet formülasyonlarından, zamana karşı yüzde yığılmalı salınan etkin madde miktarı, Bölüm 3.3.6’da belirtilen formüllerde yerlerine konularak f_2 değerleri hesaplanarak Tablo 25, 26, 27’de gösterilmiştir.

Tablo 25. Tabletlerin 0.1 N HCl’de salım profillerinin B0 formülasyonu ile olan benzerlik faktörleri (f_2)

Form. Test	Referans	Benzerlik faktörü (f_2)
B3	B0	61.6
B10	B0	91.1
B11	B0	77.8

Tablo 26. Tabletlerin 0.1 N HCl’de salım profillerinin B3 formülasyonu ile olan benzerlik faktörleri (f_2)

Form. Test	Referans	Benzerlik Faktörü (f_2)
B2	B3	62.8
B4	B3	54.0
B12	B3	85.0
B13	B3	55.3

Tablo 27. Farklı sıcaklık ve nem ortamlarında bekletilen tabletlerin salım profillerinin f_2 test sonuçları

	Form. Test	Referans	Benzerlik faktörü (f_2)
25°C %60 Relatif Nem	1. Ay	B3	84.6
	2. Ay	B3	75.3
	3. Ay	B3	77.6
40°C %75 Relatif Nem	15. Gün	B3	84.5
	1. Ay	B3	81.7
	2. Ay	B3	73.3
	3. Ay	B3	77.8

4.2.5. Formülasyonların Salım Kinetiği

Tüm formülasyonlara ait in vitro salım verilerinin kinetik değerlendirme sonuçları Tablo 28’de verilmektedir. Kinetik değerlendirme için sıfır derece, birinci derece ve $Q/\sqrt{t}$ (Higuchi) salım kinetik modelleri incelenmiştir.

Tablo 28. Hazırlanan tabletlerin 0.1 N HCl ortamındaki salım verilerinin kinetik incelemesi

	0. derece			1. derece			$Q/\sqrt{t}$ (Higuchi)		
Form. No	kr^0	r^2	RSH	kr^1	r^2	RSH	k	r^2	RSH
B0	0.114	0.947	4.56	0.0025	0.836	0.189	3.26	0.996	1.20
B1	0.102	0.970	3.04	0.0033	0.856	0.229	2.90	0.998	0.714
B2	0.131	0.960	4.55	0.0029	0.852	0.207	3.74	0.998	1.13
B3	0.123	0.955	4.50	0.0031	0.835	0.236	3.50	0.995	1.46
B4	0.112	0.944	4.61	0.0023	0.852	0.164	3.20	0.995	1.37
B5	0.166	0.971	4.92	0.0029	0.868	0.191	4.71	0.999	0.91
B6	0.208	0.808	4.77	0.0025	0.780	0.0621	4.18	0.900	3.45
B7	0.117	0.948	4.60	0.0026	0.851	0.182	3.33	0.995	1.33
B8	0.155	0.848	7.58	0.0021	0.796	0.120	4.05	0.940	4.75
B9	0.117	0.976	3.13	0.0032	0.874	0.203	3.3	0.998	0.895
B10	0.105	0.952	4.06	0.0022	0.845	0.179	3.27	0.997	0.863
B11	0.109	0.951	4.32	0.0021	0.849	0.174	3.42	0.997	0.938
B12	0.166	0.971	4.24	0.0028	0.841	0.209	3.25	0.998	0.977
B13	0.108	0.971	3.18	0.0034	0.842	0.248	3.07	0.999	0.312
B14	0.0908	0.958	3.23	0.0029	0.841	0.211	2.58	0.998	0.595
B15	0.166	0.971	6.39	0.0029	0.868	0.226	4.13	0.992	2.24

kr^0 : Sıfır derece hız sabiti (mg.s^{-1}), kr^1 : Birinci derece hız sabiti (s^{-1}), k: çözünme sabiti ($\text{mg.cm}^{-2}.\text{s}^{-1/2}$), r^2 :Determinasyon katsayısı, RSH: regresyonun standart hatası

4.2.6. Hazırlanan Tabletler Üzerinde Yapılan Farmasötik Denetimler

4.2.6.1. Tabletler Üzerinde Yapılan Kalite Kontrol Testleri

Bölüm 3.3.7.'de anlatıldığı gibi yapılmış olan ağırlık, çap, kalınlık, sertlik ve ufalanma-aşınma denetimlerine ait bulgular Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29. Tabletlerde yapılan farmasötik denetimler

Tablet	Ağırlık Ort.(mg)± Standart Sapma	Çap Ort.(cm)± Standart Sapma	Kalınlık Ort.(cm)± Standart Sapma	Sertlik Ort.(N)± Standart Sapma	Ufalanma - Aşınma %
B0	221±1	1.01±0.00	0.27±0.00	45.7±2.2	0.19
B1	218±4	1.01±0.00	0.24±0.00	27.7±4.2	1.31
B2	221±4	1.01±0.00	0.28±0.00	33.6±5.1	0.41
B3	222±2	1.01±0.00	0.29±0.00	40.1±3.4	0.42
B4	225±3	1.01±0.00	0.29±0.00	35.3±3.0	0.64
B5	226±3	1.01±0.00	0.29±0.00	52.7±2.5	0.32
B6	228±4	1.01±0.00	0.27±0.00	47.9±4.8	0.44
B7	228±2	1.01±0.00	0.30±0.00	37.1±3.3	0.39
B8	221±1	1.01±0.00	0.28±0.00	44.8±4.1	0.34
B9	221±1	1.01±0.00	0.29±0.00	39.5±3.7	0.47
B10	226±1	1.01±0.00	0.31±0.00	41.5±5.5	0.50
B11	220±3	1.02±0.00	0.30±0.00	33.8±3.7	0.51
B12	221±2	1.01±0.00	0.34±0.00	16.7±1.2	1.64
B13	221±4	1.01±0.00	0.24±0.00	141±6	0.20
B14	222±1	0.81±0.00	0.48±0.00	31.9±1.3	0.524
B15	225±3	1.22±0.00	0.19±0.00	33.9±2.8	0.074

4.2.6.2. Tabletlerde Etkin Madde Miktar Tayini

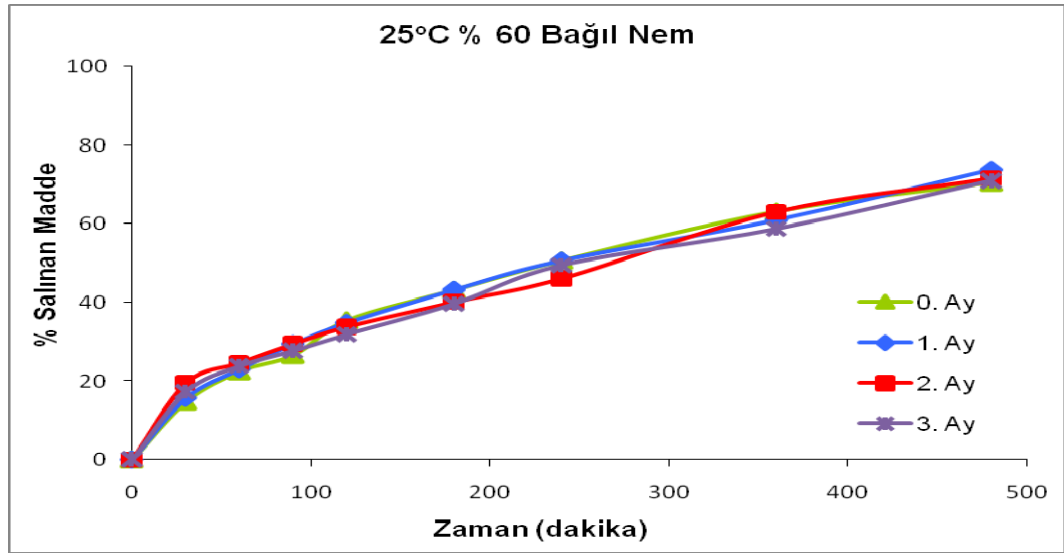
Tabletlerde miktar tayini testi Bölüm 3.3.7.5'te anlatıldığı gibi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30. Tabletlerde etkin madde miktar hesaplarının sonuçları

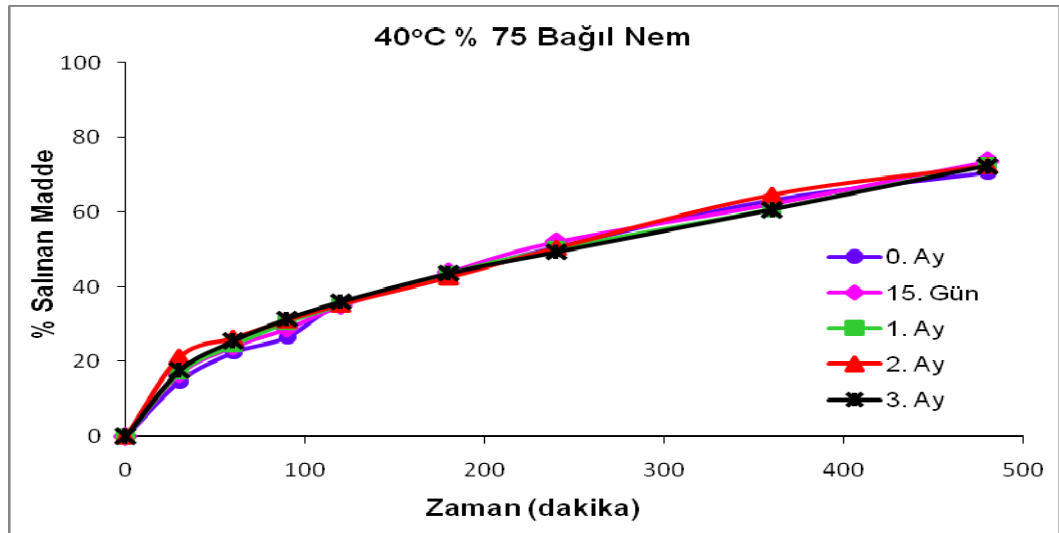
Formülasyon	Etkin Madde Miktarı (mg)	Miktar Tayini (mg)±% Bağlı Sapma
B0	30	29.9±2.1
B1	30	30.0±1.3
B2	30	29.9±0.8
B3	30	30.1±2.6
B4	30	30.1±0.8
B5	30	29.8±1.3
B6	30	29.8±0.3
B7	30	29.7±1.6
B8	30	29.7±1.1
B9	30	30.0±2.4
B10	30	29.9±0.9
B11	30	29.9±0.6
B12	30	29.8±1.1
B13	30	30.0±1.3
B14	30	29.9±0.8
B15	30	29.9±1.1

4.2.6.3. Farklı Sıcaklık ve Nem Ortamlarında Bekletilen Tabletlerin Çözünme Hızı Profilleri

B3 tabletleri $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ % 60 ± 5 bağıl nemde ve $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ % 75 ± 5 bağıl nemde bekletilmesi ile elde edilen çözünme hızı test sonuçları Şekil 39a ve Şekil 39b'de gösterilmiştir.



Şekil 39a. $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ % 60 ± 5 bağıl nemde bekletilen B3 tabletinin çözünme hızı profili



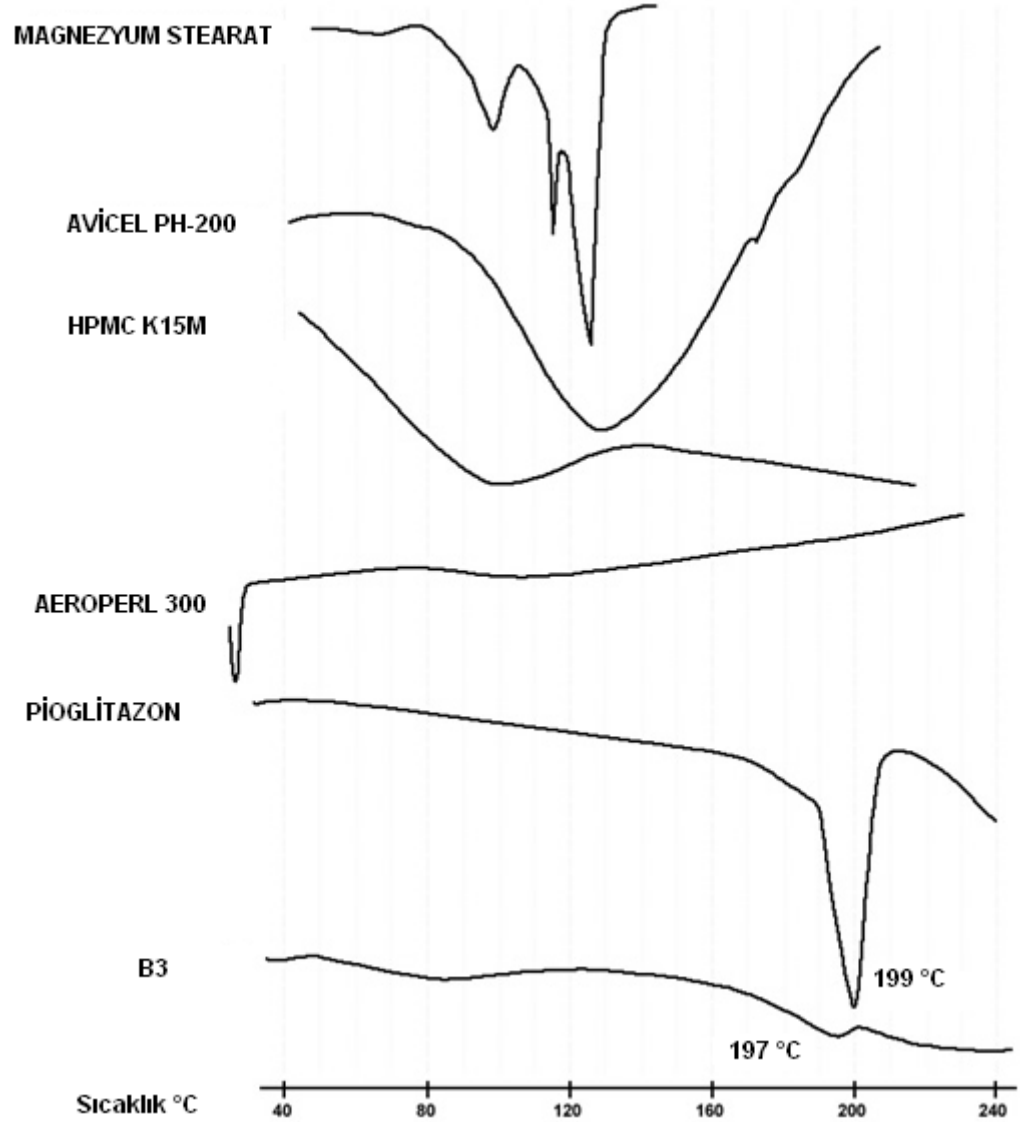
Şekil 39b. $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ % 75 ± 5 bağıl nemde bekletilen B3 tabletinin çözünme hızı profili

Tabletlerin çözünme hızı aletine konuldukları andan itibaren yüzdükleri gözlenmiştir.

4.2.7. Etkin Madde ve Yardımcı Maddelerin Etkileşmesinin İncelenmesi

4.2.7.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri

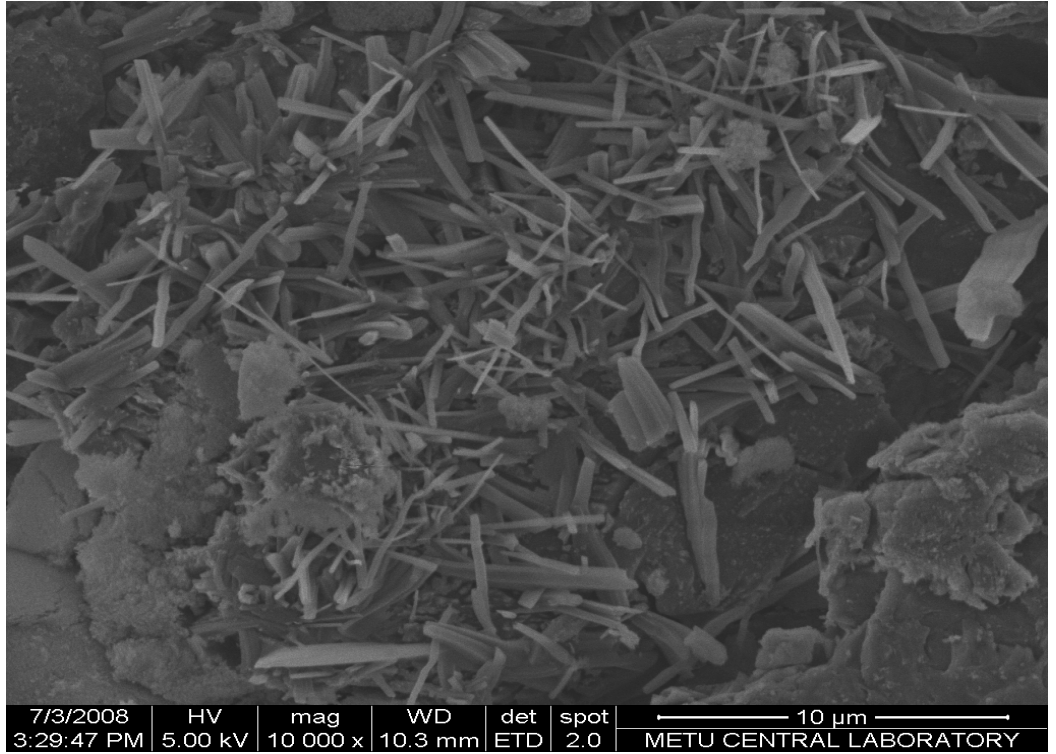
Bölüm 3.3.9.1.'de anlatıldığı gibi yapılmıştır ve Şekil 40'ta gösterilmiştir.



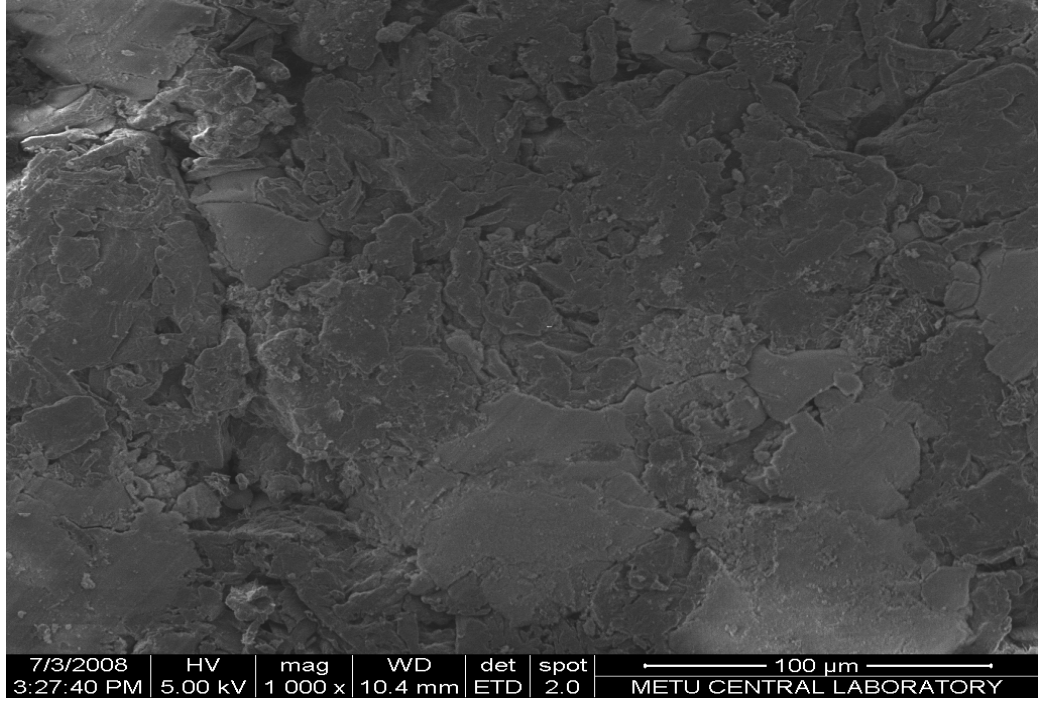
Şekil 40. B3 formülasyonuna ait DSC termogramları

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

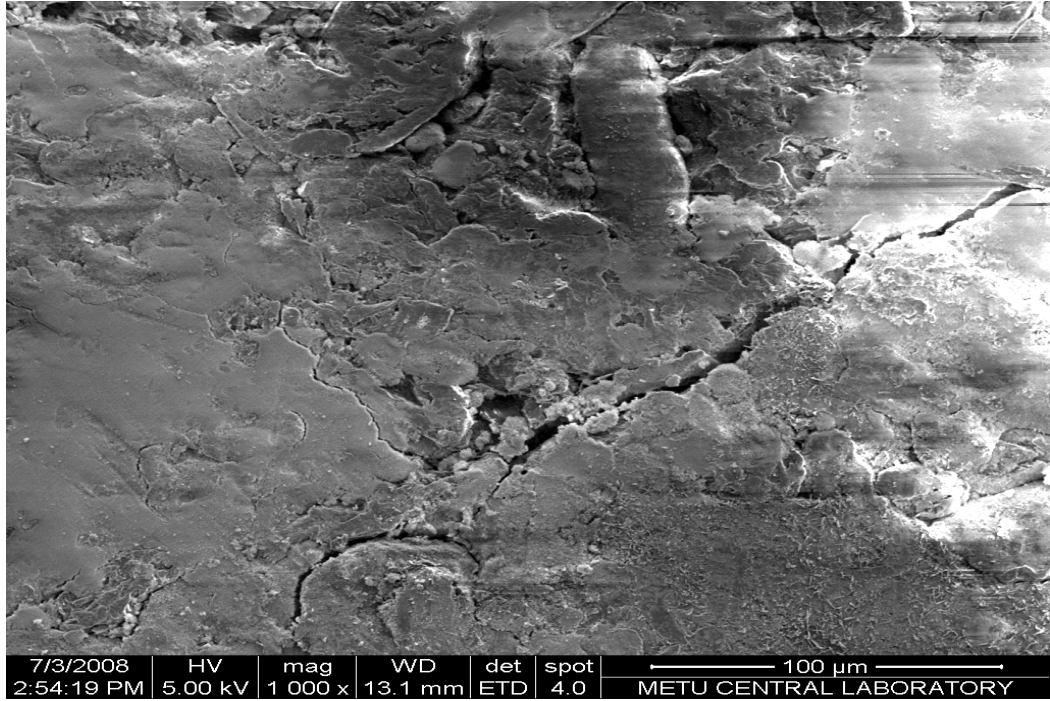
B1, B2, B3, B4, B10, B11 tabletlerine ait taramalı elektron mikroskop görüntüleri Resim 2-8’de gösterilmiştir.



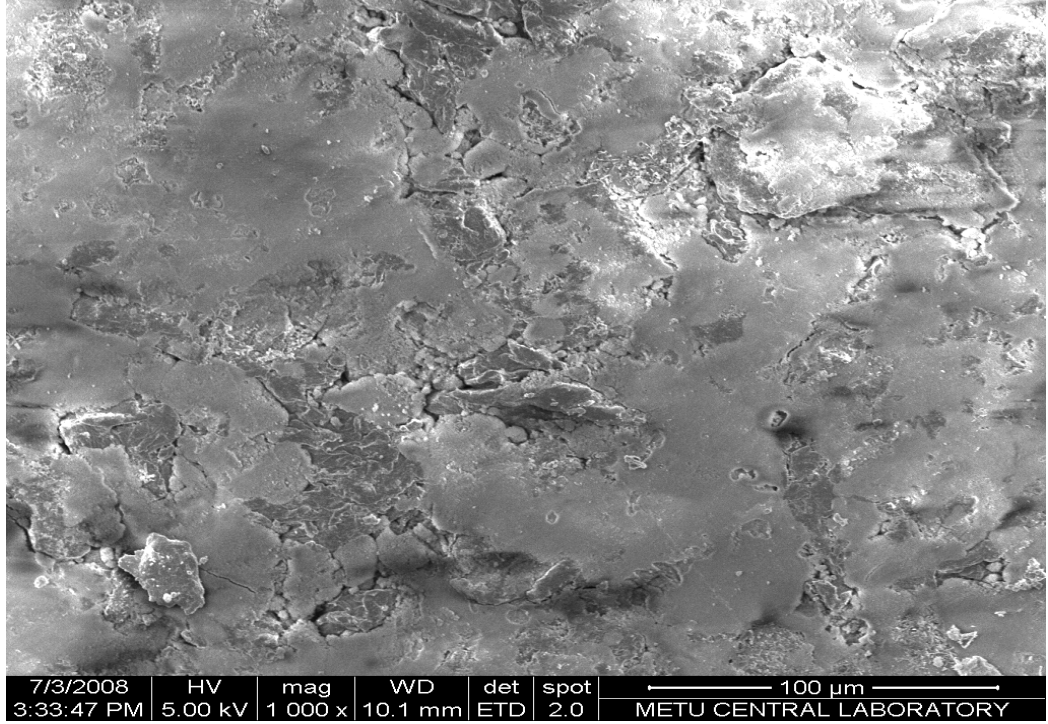
Resim 2. % 10 Aeroperl® 300 içeren B3 tabletine ait yüzey görüntüsü (×10000)



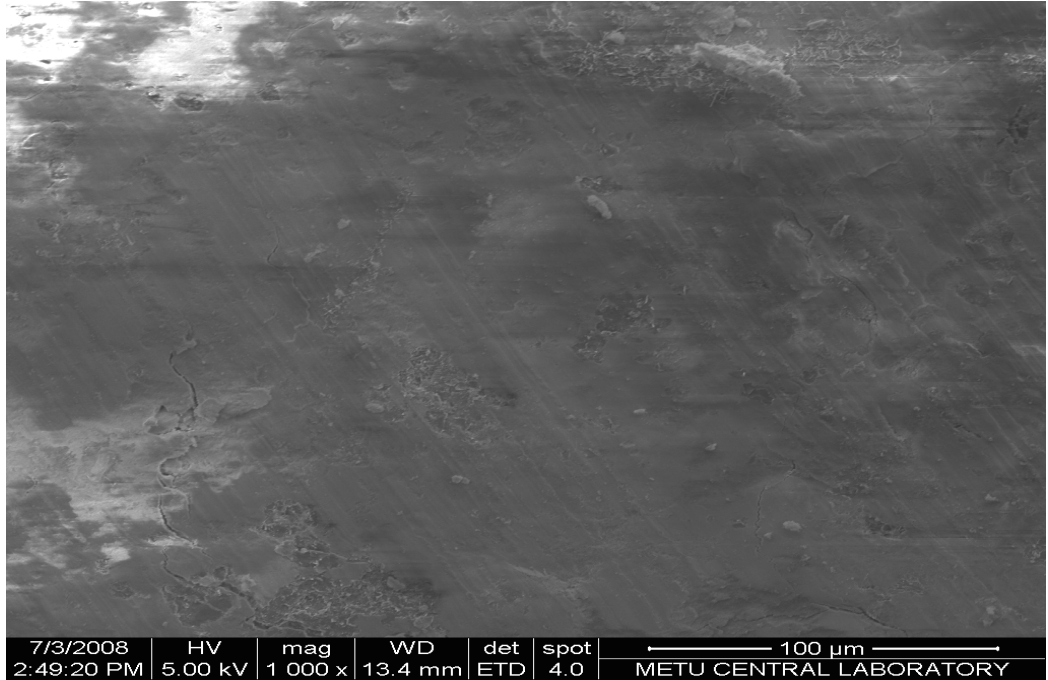
Resim 3. % 10 Aeroperl® 300 içeren B3 tabletime ait yüzey görüntüsü (×1000)



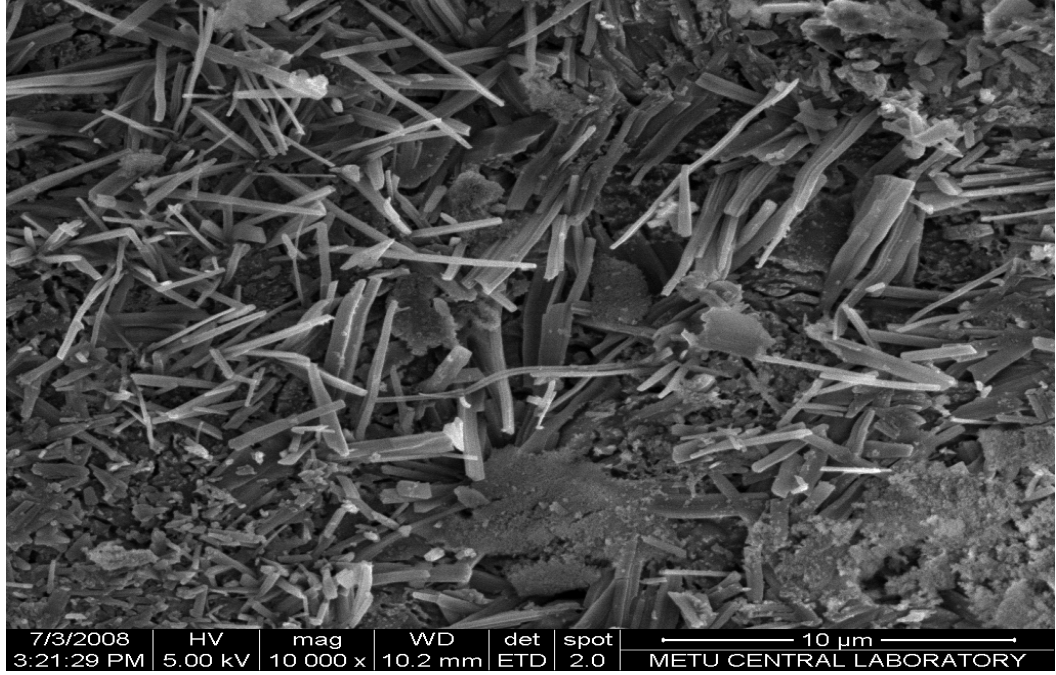
Resim 4. % 10 Aerosil® 200 VV Pharma içeren B2 tabletime ait yüzey görüntüsü (×1000)



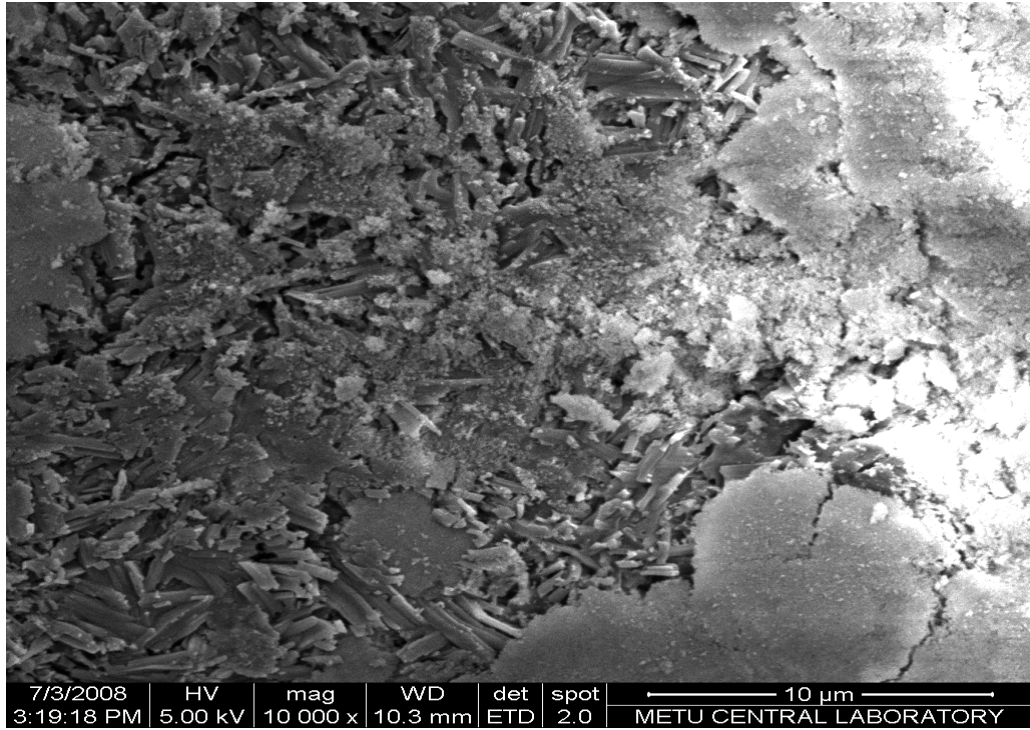
Resim 5. % 10 Aerosil® 380 içeren B4 tabletine ait yüzey görüntüsü (×1000)



Resim 6. % 10 Aerosil® R974 içeren B1 tabletine ait yüzey görüntüsü (×1000)



Resim 7. % 20 Aeroperl® 300 içeren B10 tabletine ait yüzey görüntüsü (×10000)



Resim 8. % 30 Aeroperl® 300 içeren B11 tabletine ait yüzey görüntüsü (×10000)

5. TARTIŞMA

5.1. Etkin Maddeye İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda antidiyabetik etkili olan pioglitazonun midede yüzen kontrollü salım yapan matriks tabletlerinin hazırlanması ve hazırlanan matriks tabletlerin yüzme özellikleri ve tabletten etkin madde çıkışını etkileyen parametrelerin incelenmesi üzerine değerlendirilme yapılarak sonuçlar tartışılacaktır.

Pioglitazonun fizikokimyasal özellikleri incelenmiş ve sonuçlar literatür verileri ile karşılaştırılarak etkin maddenin karakterizasyonu ve saflık kontrolü yapılmıştır. Pioglitazonun fizikokimyasal özelliklerini tayin etmek amacıyla FT-IR ve UV spektrumları çekilmiş, erime derecesi tayini ve partikül büyüklüğü dağılımı analizi yapılmıştır.

Pioglitazonun FT-IR spektrumunda maddeye ait fonksiyonel grupların spektrumları gözlenmiştir. Herhangi bir safsızlığa dair ekstra pik / pikler gözlenmemiştir (Şekil 24). Literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir^{94,95}.

Pioglitazonun 0.1 N HCl'de çözeltisi hazırlanarak UV spektrumu incelenmiş ve maksimum absorbands gösterdiği dalga boyu 269 nm olarak ölçülmüştür (Şekil 25). Bu dalga boyu literatürden alınan verilerle uyum sağlamaktadır⁹⁶. Formülasyonlarda kullanılan yardımcı maddeler bu dalga boyunda pik vermediğinden 269 nm dalga boyu in vitro miktar tayini yapılmasına uygun bulunmuştur.

Pioglitazonun erime noktası $195\pm1^{\circ}\text{C}$ olarak bulunmuş, bu sonuç DSC termogramlarında ve literatürlerde bulunan sonuçlar ile uyumludur⁹⁷.

Etkin maddenin partikül büyüklüğü ve dağılımı, ilaç şeklinden ilacın salınmasında ve biyoyararlanımı etkileyen önemli bir faktördür. Partikül büyüklüğü $163\pm2\ \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur (Şekil 23). Etkin madde partiküllerinin ortalama bir büyüklüğe sahip olduğu ve dağılımının dar olduğu görülmektedir. Formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler ile karşılaştırıldığında uyumlu olarak bulunmuştur.

Etkin maddenin in vitro miktar tayini ve validasyonu miktar tayini yöntemleri içerisinde kolay bir yöntem olması ve validasyon çalışmaları sonucunda da uygun olması nedeniyle UV spektroskopisi yöntemi ile yapılmıştır.

Analitik yöntem validasyonunda doğrusalılık, doğruluk, kesinlik (tekrar edilebilirlik), özgünlük ve stabilite gibi analitik validasyon ölçütleri esas alınmış ve bulgular istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Yöntemin doğrusalılık tayini için Bölüm 3.2.1.6.4'te belirtildiği gibi $100\ \mu\text{m}.\text{ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında hazırlanan çözeltiler kullanılarak konsantrasyon ile absorbans arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere regresyon doğrusu çizilmiş ve determinasyon katsayısı (r^2) 0.999 bulunarak konsantrasyon ile absorbans arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Şekil 26).

Yöntem doğruluk ve geri eldesi Bölüm 3.2.1.6.1.'de belirtildiği gibi gerçekleştirilmiştir (Tablo 17). Farklı konsantrasyonda yapılan analizler sonucunda % geri kazanım ve % bağıl sapma sonuçları değerlendirilmiştir. Analitik yöntem geliştirme ve validasyonuna ilişkin USP 26 tarafından yayınlanan bölümde doğruluk için geri kazanım % 95-105

olarak önerilmektedir⁴³. Pioglitazon miktar tayini için geliştirilen bu yöntemde 0.1 N HCl ortamında bu sınırlar içinde bir değer elde edilmiştir. Doğruluk için bağıl sapma % 2'den düşük değer bulunmuştur.

Yöntemin kesinliğinin tayini için tekrar edilebilirlik parametreleri Bölüm 3.2.1.6.2.'de belirtildiği şekilde tayin edilmiştir. Sonuçlar ortalama standart sapma ve bağıl sapma hesaplanarak değerlendirilmiştir (Tablo 18, 19, 20, 21). Tekrar edilebilirlik için bağıl sapma % 2'den küçük bulunmuştur.

Pioglitazonun maksimum absorpsiyon verdiği dalga boyunda pioglitazon tabletin bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birinin aynı dalga boyunda pik vermediği ve yöntemin pioglitazona özgün olduğu saptanmıştır (Şekil 27).

Pioglitazonun analiz süresi boyunca stabilitesinin değerlendirilmesi Bölüm 3.2.1.6.5'te belirtildiği şekilde yapılmıştır. Pioglitazon çözünme ortamındaki $20 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ konsantrasyondaki çözeltisi hazırlanarak $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ve $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ sıcaklıklarında çözelti hal stabilitesi 24 saat boyunca UV spektrofotometresi kullanılarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar arasındaki % bağıl sapma hesaplanmış ve % 2'den düşük bulunmuştur (Tablo 22). Bu sonuç etkin madde kaybının % 2'den daha fazla olmadığını göstermektedir.

Bütün bu bulgular miktar tayini yönteminin valide edildiğini göstermektedir.

5.2. Çalışmaların Değerlendirilmesi

5.2.1. Ön Formülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Midede alıkonulan tablet formülasyonları hazırlamak için düşük dansiteye sahip köpük toz olarak koloidal silikon dioksit Aerosil® kullanılmıştır. Aerosil®'lerin farmasötik alanda kullanılan farklı dansite ve yüzey alana sahip olanları çalışmada kullanılmak üzere seçilmiştir. Çalışmanın ilk bölümünde, farklı molekül ağırlıklarına sahip HPMC ve Aerosil® 200 Pharma kullanılarak hazırlanan tabletlerin yüzme özellikleri incelenmiştir. Düşük molekül ağırlığına sahip HPMC K100LV kullanılarak hazırlanan formülasyonun (A1) 2 saat gecikme süresinden sonra yüzdüğü gözlenirken orta (HPMC K4M) ve yüksek (HPMC K15M) molekül ağırlığına sahip HPMC kullanılarak hazırlanan formülasyonların ise yüzmediği gözlenmiştir (Tablo 23). Formülasyonların çözünme hızı profilleri incelendiğinde etkin maddenin HPMC E4M içeren A2 formülasyonundan daha hızlı salındığı gözlenmiştir (Şekil 30). Methocel® E serisi, yapısında % 28-30 metoksi grubu içerirken Methocel® K serisi % 19-24 metoksi grubu içermektedir. HPMC E4M, HPMC K serisine göre daha yüksek oranda metoksi grubu içerdiği ve daha kaba partikül büyüklüğüne sahip olduğu için polimerin ıslanması ve jel tabaka oluşumu daha yavaş olmaktadır. Böylece polimer tabakasının kısa sürede parçalanarak etkin maddenin hızla salımına neden olduğu düşünülmektedir.

Tabletlerin yüzmesini sağlayabilmek için A5 ve A6 formülasyonlarında Aerosil® 200 Pharma konsantrasyonu % 6'dan % 10'a yükseltilmiştir. HPMC K100LV içeren A5 formülasyonunun 3 saatlik gecikme süresinden sonra yüzdüğü, buna karşılık HPMC K15M içeren A6 formülasyonun ise 10 dakikalık bir gecikme süresinden sonra yüzdüğü görülmüştür (Tablo 23). A5 ve A6 formülasyonlarının salım profilleri incelendiğinde molekül ağırlığı yüksek olan HPMC K15M içeren

formülasyondan (A6) salının daha yavaş olduğu gözlenmiştir. HPMC polimerlerinin molekül ağırlığı arttıkça etkin madde salımı da yavaşlamaktadır. HPMC K15M polimerinin tabletin yüzmesinde daha etkili olduğu düşünülerek hidrofilik (Aerosil® 380) ve hidrofobik (Aerosil® R974) köpük tozlar kullanılarak HPMC K15M içeren yeni formülasyonlar hazırlandı. Her iki formülasyonun da 15 dakikalık gecikme süresinden sonra yüzdüğü ancak hidrofobik özellikte köpük toz içeren A8 tabletlerin 2 saatten sonra çözünme kabının tabanına çöktüğü gözlemlendi (Tablo 23). A7 ve A8 formülasyonlarının çözünme hızı profilleri değerlendirildiğinde her iki formülasyondan salınan etkin madde miktarının aynı olduğu gözlenmiştir (Şekil 31).

Tablet ağırlığı ve Aerosil® konsantrasyonu artırılarak hazırlanan A9 ve A10 formülasyonları incelendiğinde ise tabletlerin yüzmediği gözlenmiştir (Tablo 23). Yüksek molekül ağırlığına sahip HPMC K15M ile hazırlanan formülasyonda (A10) etkin maddenin daha yavaş salındığı bulunmuştur (Şekil 32).

5.2.2. Formülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi

5.2.2.1. Tabletlerin In Vitro Yüzme Özellikleri ve Dansitelerinin Değerlendirilmesi

Ön formülasyon çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre molekül ağırlığı yüksek HPMC K15M kullanılarak hazırlanan formülasyonların (A7, A8, A9) kısa bir gecikme süresi gözlemlendikten sonra yüzdüğü gözlenmiştir. Formülasyon çalışmalarında yüzey alanları farklı Aerosil tipleri ve HPMC K15M kullanılarak yeni formülasyonlar hazırlanmıştır. Aerosil® R974 (B1) ve Aerosil® 200 VV Pharma (B2) kullanılarak hazırlanan tabletlerin yüzmediği gözlenirken, Aeroperl® 300 ve Aerosil® 380 ile hazırlanan tabletlerin yüzdüğü görülmüştür (Tablo 24).

Aerosil® R974 hidrofobik özellikte bir madde olup yüzey alanı 170 m²/g'dır. Bu özelliklerinin tabletin yüzmesini engellediği düşünülmektedir. Aerosil® 200 VV Pharma (200±25 m²/g) hidrofilik bir yapıya sahip olmasına rağmen diğer Aerosil® tiplerine göre daha düşük yüzey alanına sahip olduğu için tabletin yüzeyde yüzmemesine neden olduğu düşünülmektedir. Spesifik yüzey alanları daha fazla olan Aerosil® 380 ve Aeroperl® 300 kullanılarak hazırlanan B4 ve B3 formülasyonlarının ise yüzdüğü gözlenmiştir (Tablo 24). En iyi yüzme özelliği gösteren Aeroperl® 300 kullanılarak farklı molekül ağırlığına sahip HPMC'lerin yüzme üzerindeki etkisi incelenmiştir. Düşük molekül ağırlığına sahip HPMC K100LV ile hazırlanan B5 formülasyonu 1.5 saat gecikmeden sonra yüzerken orta molekül ağırlığına sahip HPMC K4M ile hazırlanan B7 formülasyonu 5 dakikalık gecikmeden sonra yüzmektedir. Yüksek molekül ağırlığına sahip HPMC K15M ile hazırlanan B3 formülasyonunun ise gecikme süresi olmadan yüzdüğü gözlenmiştir (Tablo 24). HPMC'nin farklı molekül ağırlığına sahip tiplerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada polimerin molekül ağırlığı arttıkça yüzme özelliğinin arttığı ve polimerin ıslanma hızının yavaşladığı bildirilmektedir³⁶. Biz de çalışmamızda aynı sonucu gözlemlediğimiz için kontrollü salım polimeri olarak HPMC K15M polimeri ile çalıştık.

Oldukça poroz özelliğe sahip Aerosil® maddesi eklenerek hazırlanan matriks tabletlerin dansiteleri 0.813-1.15 g/cm³ arasında değişmektedir. Kullanılan Aerosil®'lerin yüzey alan ve dansitelerine bağlı olarak tabletlerin dansitelerinin değiştiği ve dolayısıyla yüzme özelliklerinin değiştiği gözlenmiştir. Dansiteleri 0.813-0.952 g/cm³ arasında değişen tüm tabletlerin yüzdüğü gözlenirken dansiteleri 0.952-0.975 g/cm³ arasında değişen tabletlerin bir gecikme süresinden sonra yüzdüğü görülmüştür. Dansitesi 1'den büyük olan tabletlerin ise yüzmediği gözlenmiştir (Tablo 24).

Aeroperl® 300 kullanılarak hazırlanan tüm tabletler yüzmektedir. Aeroperl® 300 hidrofilik özelliktedir ve 30 µm partikül büyüklüğüne sahip granüllerden oluşmaktadır. Dansitesi diğer Aerosil® tiplerine göre daha fazla olmasına rağmen en iyi yüzme özelliğini gösterdiği gözlenmiştir. Formülasyonlarda kullanılan diğer Aerosil® tiplerinin partikül büyüklüğü 7 ve 12 nm'dir ve dansiteleri 50 ve 120 g/l'dir (Tablo 3). Aeroperl® 300'ün diğer Aerosil® tiplerine göre daha iri partikül büyüklüğüne sahip olmasından dolayı partiküllerin arasında sıkışan hava, mide ortamı ile ıslandığında tabletin yüzeye çıkıp kolaylıkla yüzmesini sağladığı düşünülmektedir.

5.2.2.2. Tabletlerin In Vitro Salım Profillerinin Değerlendirilmesi

Midede alıkonulan tabletlerin çözünme hızı testi için genellikle USP I ve USP II yöntemleri kullanılmaktadır⁴³. Yapılan bazı çalışmalarda midede alıkonulan ilaç şekillerinde çözünme hızını incelemek için USP çözünme yöntemine alternatif yaklaşımlar önerilmektedir^{19,43-45}. Ancak önerilen yöntemlerin farklı avantaj ve dezavantajlarının olması ve farmakopelerde yer almaması nedeniyle bu çalışmada kullanılması düşünülmemiştir. Pioglitazonun in vitro çözünme deneyleri Bölüm 3.3.4'te belirtildiği şekilde USP I palet yöntemi kullanılarak 500 ml mide ortamında 50 rpm hızda yapılmıştır.

Ön formülasyon çalışmalarından elde edilen sonuçların doğrultusunda HPMC K15M kontrollü salım polimeri ve farklı yüzey alan ve dansiteye sahip Aerosil® tipleri kullanılarak hazırlanan formülasyonların salım profilleri Şekil 33'te görülmektedir. Hidrofobik özellik gösteren Aerosil® R974 içeren tablet formülasyonundan (B1) etkin madde salımı, hidrofilik yapıda Aerosil® içeren formülasyonlara göre daha düşük bulunmuştur. Yığılmalı çıkan madde miktarının 8. saatin sonunda % 58 olduğu gözlenmiştir. Referans tablet B3 (Aeroperl® 300) ile B2 ve B4

tabletlerinin salım profilleri karşılaştırıldığında f_2 değerleri sırasıyla 62.8 ve 54.0 olarak bulunmuştur (Tablo 26). B2, B3 ve B4 formülasyonlarından 8. saatin sonunda yığılmalı çıkan % etkin madde miktarı sırasıyla % 78.3, 70.5 ve 75.5 olarak bulunmuştur (Şekil 33). Kullanılan farklı özellikteki Aerosil® tiplerinin formülasyonlarda etkin madde salım yüzdesini ve salım zamanını etkilemediği gözlenmiştir.

Farklı molekül ağırlıklı ve farklı kimyasal süstitüsyon derecesine sahip HPMC'lerin etkin madde salımına etkisinin incelenmesi Şekil 34'te gösterilmiştir. HPMC E4M içeren B6 formülasyonu 30. dakikada % 67 etkin madde salıp parçalanmıştır. Molekül ağırlığı en düşük olan HPMC K100LV 6. saatte % 85.5 etkin madde salarken orta molekül ağırlığına sahip HPMC K4M içeren B7 formülasyonu % 66.7 ve yüksek molekül ağırlığına sahip B3 formülasyonu ise % 63.2 etkin madde salmaktadır. Molekül ağırlığı farklı HPMC polimerlerinin farklı miktarlarda su alarak şişmesi etkin maddenin jel matriksinden salımında farklılıklara yol açmaktadır. HPMC polimerinin molekül ağırlığı arttıkça etkin madde salımı azalmaktadır. Makromoleküler ağırlık arttıkça polimer zincirlerinin karmaşıklığı da artmaktadır. Böylece tamamen şişmiş sistemlerde makromoleküllerin hareketliliği azalmaktadır. Molekül ağırlığı arttıkça ilacın difüzyon katsayısı azalmaktadır³⁶. Bizim çalışmamızda da HPMC K15M en yüksek molekül ağırlığına sahip polimer olduğundan en düşük ilaç salımı B3 formülasyonundan elde edilmiştir. HPMC E4M polimerinin ise metoksi oranı HPMC K polimerlerine göre daha fazla olduğu için daha kısa süre ıslanıp parçalanmaktadır (Şekil 34). Strubel ve ark.⁵³'da farklı molekül ağırlığına sahip HPMC polimerleri kullanarak yaptıkları çalışmada molekül ağırlığı arttıkça etkin madde salımının azaldığını bildirmektedir.

Farklı konsantrasyonda HPMC K15M içeren tabletlerin etkin madde salım profilleri incelendiğinde % 15 HPMC K15 M içeren B8 formülasyonunun en yüksek salıma sahip olduğu ve 6. saatin sonunda

etkin maddenin % 99.1'ini saldığı gözlenmiştir. Buna karşılık HPMC K15M konsantrasyonu % 25 (B3) ve % 35 (B9) olduğuunda salımın azaldığı ve 6. saatin sonunda % 63.2 ve 58.6 madde saldığı görölmektedir (Şekil 35). HPMC-ilaç matriksinden ilaç salımı polimerin suyu içine alması ve oluşan jel yapısından etkin maddenin difüzyonuna bađlıdır⁵³. Tablet etrafında oluşan jel tabakanın kalınlığı belli bir polimer konsantrasyonuna kadar artmaktadır ve sonra sabit kalmaktadır. Dolayısıyla B3 ve B9 formölasyonlarında tablet etrafında oluşan jel tabakanın kalınlığının aynı olduğu düşünölmekte ve bu jel tabakadan salınan etkin madde hızının ve miktarının aynı olduğu düşünölmektedir.

B3 formölasyonu gerek yüzme özellikleri gerekse salım profilleri açısından en iyi sonucu verdiği için optimum formölasyon olarak seçilmiştir. Optimum formölasyonda kullanılan Aeroperl® 300 oranı % 10'dur. Aeroperl® 300 konsantrasyonu % 0'dan % 30'a artırıldığında etkin madde salım profiline herhangi bir etkisi olup olmadığı Şekil 36'da incelenmiştir. Şekilde göröldüğu gibi Aeroperl® 300 matriks tabletlerden etkin madde salımını etkilememektedir. Tablo 25'te Aeroperl® 300 içeren formölasyonlarla Aeroperl® 300 içermeyen formölasyondan (B0) elde edilen in vitro çözünme profilleri f_2 benzerlik testi ile karşılaştırılmıştır. Hesaplarda Aeroperl® 300 içermeyen B0 formölasyonu referans tablet olarak kullanılmıştır. f_2 değerlerinin 50'nin üzerinde bulunması profillerin birbirine benzer olduğunu göstermektedir.

Tablet sertliğinin etkin madde salımı üzerine etkisi Şekil 37'de incelenmiştir. 15-25 N ve 30-40 N sertliğe sahip B12 ve B3 formölasyonlarının etkin madde salım profilleri benzerlik gösterirken (f_2 =85), sertliği 100-110 N olan B13 formölasyonundan etkin madde salımının daha düşük olduğu görölmektedir. Tablet sertliği arttıkça tablet porozitesi azalmaktadır. Porozite azaldıkça formölasyona sıvı girişı ve matriks içinde bu sıvının ilerlemesi yavaşlayacağından sistemden etkin

madde difüzyonunun azaldığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur^{20,57}.

Matriks tablet çapının değişmesinin etkin madde salımına etkisi incelenmiş ve sonuçlar Şekil 38’de gösterilmiştir. Tabletlerin çapı arttıkça etkin madde salımının arttığı bulunmuştur. Çapları 8 mm (B14), 10 mm (B3) ve 12 mm (B15) olan tabletlerin 8. saatte etkin madde salımları sırasıyla % 55.1, 70.5 ve 87.1 olarak bulunmuştur. Tablet çapı ilaç salım hızını doğrudan etkileyen bir parametredir. Tablet çapı arttıkça tabletin hacmi de artmakta ve böylece difüzyonla salınan etkin madde miktarı artmaktadır⁵³.

5.2.2.3. In Vitro Salım Verilerinin Kinetik Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmamızda in vitro salım profilleri 0. derece, 1. derece, $Q\sqrt{t}$ salım kinetiklerine uyumu açısından incelenmiştir. Formülasyonların hangi kinetik modele uyduğu belirlenirken regresyon analizlerinin determinasyon katsayıları ve regresyonun standart hatası göz önünde bulundurulmuştur (Tablo 28). Veriler incelendiğinde tüm formülasyonların $Q\sqrt{t}$ (Higuchi) kinetiğine uyum sağladığı görülmektedir. Determinasyon katsayısı (R^2)’nin yüksek olduğu ve en iyi doğrusal ilişkinin tespit edildiği $Q\sqrt{t}$ (Higuchi) modelinin pioglitazonun çözünme kinetiğini açıkladığı görülmektedir.

5.2.3. Basılan Tabletlerde Yapılan Farmasötik Denetimlerin Değerlendirilmesi

Tabletlerde farmasötik denetim amacı ile ağırlık sapması, çap, kalınlık ve ufalanma aşınma testleri yapılmıştır (Tablo 29).

Formülasyonların ortalama tablet ağırlıkları 218-228 mg arasında değişmektedir. Tablet ağırlıklarındaki farklılıkların formülasyonlarda kullanılan farklı dansiteye sahip Aerosil®'lerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hazırlanan formülasyonların tablet kalınlıkları 0.19-0.34 cm arasında değişmektedir. Ancak zımba çapı 8 mm kullanılarak basılan tabletlerin kalınlığı 0.48 cm olarak bulunmuştur. Tablet ağırlığındaki ve kalınlığındaki tek düzelik tablet basımı veya tablet hazırlama yöntemindeki ufak değişikliklerden etkilenmeyeceğini ifade etmektedir.

Tablet sertlikleri değerlendirildiğinde sonuçların 16.7-52.7 N arasında değiştiği gözlenmiştir. Ancak 100 N kuvvetinde basılan tabletlerin sertliği 140 N bulunmuştur. Formülasyonlarda kullanılan Aerosil®'in küme dansitesi ve miktarının bu sonuçlarda etkili olduğu görülmüştür.

Ufalanma-aşınma denetimleri incelendiğinde B1 ve B12 formülasyonları hariç geriye kalan formülasyonlarda değerlerin % 1'in altında olduğu gözlenmiştir. B1 formülasyonunda Aerosil® R974 kullanılarak hazırlanan tabletlerin sertliği 27.7 N bulunmuştur (Tablo 29). Köpük tozun hidrofobik yapısından dolayı tabletler çok sert basılamamış ve bu da ufalanma-aşınma sonucunu etkilemiştir. B12 formülasyonu ise 15-25 N sertlikte basıldığından ufalanma aşınma denetiminde kolayca parçalandığı düşünülmektedir.

5.2.3.1. Tabletlerde Etkin Madde Miktar Tayini

Tabletlerde yapılan etkin madde miktar tayini sonucu, etkin madde miktarının USP 26'ya göre etiket miktarının % 85-115 arasında olduğu (25.5 mg-34.5 mg) bulunmuştur⁴³. Bağlı sapma % 6'dan küçük bulunmuştur (Tablo 30).

5.2.3.2. Farklı Sıcaklık ve Nem Ortamlarında Bekletilen Tabletlerin Çözünme Hızı Profillerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda optimum formülasyon olarak belirlediğimiz B3 formülasyonunun $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ % 60 ± 5 relatif nemde ve $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ % 75 ± 5 relatif nemde bekletilerek çözünme hızı testleri yapılmıştır. $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ % 60 ± 5 relatif nemde yapılan çözünme hızı testinde 1., 2. ve 3. aylarda numuneler alınarak başlangıç noktasında alınan numunelerle karşılaştırılmıştır. $40^{\circ}\text{C}\pm 2$ % 75 ± 5 relatif nemde yapılan çözünme hızı testinde ise 15. gün, 1., 2. ve 3. aylarda numuneler alınarak başlangıç noktasında alınan numunelerle karşılaştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda salım profillerinin benzerlik gösterdiği f_2 testi ile gösterilmiştir (Tablo 27). Optimum formülasyon (B3) 3 ay süresince benzer çözünme hızı profili göstermektedir.

5.2.4. Etkin Madde ve Yardımcı Maddelerin Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi

5.2.4.1. DSC Analizinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda pioglitazon ile formülasyonda kullanılan polimerler karşılaştırılıp aralarında etkileşim olup olmadığı DSC tekniği ile incelenmiştir (Şekil 40).

Pioglitazonun 199°C 'de endotermik bir pik verdiği gözlenmiştir. HPMC K15M 105°C 'de geniş bir pik verirken Avicel® PH-200 130°C 'de endotermik bir pik vermekte, Aeroperl® 300 ise herhangi bir sıcaklıkta pik vermemektedir. Optimum formülasyonun (B3) DSC eğrisine bakıldığında pioglitazonun 197°C 'de küçük bir pik verdiği görülmektedir. Formülasyonda bulunan pioglitazon miktarına göre pikin küçüldüğü ve

etkin madde ile yardımcı maddeler arasında herhangi bir etkileşme görülmediği düşünülmektedir.

5.2.5. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Hazırlanan tabletlerin taramalı elektron mikroskopundaki fotoğrafları Resim 2-8'de görülmektedir. Aerosil® 200 Pharma (Resim 4), Aerosil® 380 (Resim 5) ve Aerosil® R974 (Resim 6) içeren tabletlerin SEM görüntülerine bakıldığında yüzeyin daha az poroz yapıda olduğu, özellikle Aerosil® R974 (Resim 6) içeren B1 tabletinin yüzeyinin çok sıkı olduğu görülmektedir. Aerosil® R974 hidrofobik özellikte bir madde olduğu için tabletlerin yüzeyinde porların oluşmadığı düşünülmektedir. Buna karşılık % 10, 20 ve 30 Aeroperl® 300 içeren B3, B10, B11 tabletlerinin SEM görüntülerine bakıldığında yüzeyin poroz yapıda olduğu görülmektedir (Resim 2, 7 ve 8). Aeroperl® 300 konsantrasyonu arttıkça yüzeyin poroz özelliğinin azaldığı Resim 8'de görülmektedir.

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında farklı yüzey alan ve dansiteye sahip Aerosil®'ler kullanılarak düşük dansiteli midede yüzebilen tablet formülasyonlarının geliştirilmesi gerçekleştirilmiştir. Tabletlerde kontrollü salım elde etmek amacıyla farklı molekül ağırlığına sahip HPMC kullanılmıştır.

Yapılan analitik validasyon çalışmaları sonucunda elde edilen değerler kabul edilebilir limitlerde bulunmuştur. Kullanılan yardımcı maddelerin UV analizlerinde etkin maddenin pik verdiği 269 nm'de pik vermedikleri gözlenmiştir. Stabilité çalışmaları sonucunda pioglitazonun deney şartlarında, analiz boyunca stabil olduğu bulunmuştur.

Doğrudan basım yöntemi üretim ve maliyet açısından avantaj sağladığından tabletler bu yöntemle hazırlanmıştır. Hazırlanan tabletlerin kalite kontrol sonuçları farmakope standartlarına uygun bulunmuştur.

Hazırlanan formülasyonlarda kullanılan Aerosil® tipinin düşük dansiteye sahip tablet elde edilmesinde önemli olduğu bulunmuştur. Yüzey alanı ve partikül büyüklüğü fazla olan Aeroperl® 300 kullanıldığında tabletlerin dansitelerinin 1'den küçük olduğu ve gecikme süresi olmadan yüzebildikleri gözlenmiştir. Aeroperl® 300 içermeyen matriks tabletlerin salım profili % 10, 20 ve 30 Aeroperl® 300 içeren tabletlerle karşılaştırıldığında Aeroperl® 300'ün etkin maddenin salım profilini değiştirmedığı gözlenmiştir.

Tablet formülasyonlarında matriks polimer olarak kullanılan HPMC'nin molekül ağırlığı arttıkça tabletin yüzme özelliğinin arttığı saptanmıştır. HPMC'nin molekül ağırlığı arttıkça salım hızının yavaşladığı

ancak belli bir konsantrasyondan sonra salım hızının değişmediği gözlenmiştir.

Etkin maddenin salım profillerinin, matriks oluşturan polimer tipi ve konsantrasyonu, tablet çapı, sertlik gibi formülasyon parametrelerinin değiştirilmesiyle kontrol edilebileceği saptanmıştır.

Formülasyonlarda düşük dansiteli tablet elde etmek amacıyla kullanılan Aeroperl® 300'ün etkin madde ve diğer yardımcı maddelerle etkileşmediği DSC analizleri ile bulunmuştur.

Farklı sıcaklık ve nem ortamında bekletilen B3 tabletlerinin 3 ay süresince benzer çözünme hızı profili gösterdiği gözlenmiştir.

7. ÖZET

Midede alıkonularak kontrollü salım yapan matriks tabletlerin hazırlanması ve karakterizasyonu

Midede alıkonulan ilaç şekilleri, midede uzun süre kalarak ilacın mideden geçiş süresini önemli ölçüde uzatmaktadırlar. Midede alıkonulma süresinin uzaması sonucunda biyoyararlanım ve yüksek pH'da düşük çözünürlük gösteren ilaçların çözünürlüğü artmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, tek üniteli midede alıkonulan ilaç şekli geliştirmek ve bu ilaç şekillerinden etkin madde salımı ve yüzmeyi etkileyen formülasyon parametrelerinin etkisini incelemektir. Yüzen tabletler, farklı tipte matriks polimer olarak HPMC ve köpük toz olarak koloidal silikon dioksit kullanılarak doğrudan basım yöntemi ile hazırlanmıştır. Asidik ortamda çözünürlüğü iyi olan pioglitazon hidroklorür formülasyon model madde olarak kullanılmıştır.

Bu çalışmada pioglitazonun fizikokimyasal karakterizasyonu için UV spektrumu ve FT-IR spektrumu alınmış, diferansiyel taramalı kalorimetri ve partikül büyüklüğü analizleri yapılmıştır. In vitro yüzme ve çözünme hızı çalışmaları 0.1 N HCl ortamda palet yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Midede alıkonulan tabletlerde yüzme süresi, gecikme süresi, dansite ve çözünme hızı gibi özellikler incelenmiştir. Düşük dansiteli köpük tozların dansite ve yüzey alanları midede alıkonulan tabletlerin yüzebilirlik özelliğini etkilemektedir. Etkin maddenin salım profili, matriks polimerin tipi, konsantrasyonu, tablet sertliği ve çapı gibi formülasyon parametreleri ile kontrol edilebilmektedir.

Sonuç olarak dansitesi düşük köpük toz ve matriks yapıcı polimer kullanılarak yüzen tek üniteli ilaç salım sistemi geliştirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Midede alıkonulan ilaç şekilleri, yüzen tablet, pioglitazon, düşük dansiteli tozlar, Aerosil®

8. SUMMARY

Preparation and characterization of gastroretentive controlled release matrix tablets

Gastroretentive dosage forms can remain in the gastric region for several hours and hence significantly prolong the gastric residence time of drugs. Prolonged gastric retention improves bioavailability and improves solubility for drugs that are less soluble in a high pH environment

The aim of this study were to develop a single unit, floating drug delivery system and to study the effect of important formulation parameters on the floating and drug release behavior of these systems. Floating tablets were prepared by direct compression method using different types of colloidal silicon dioxide as foam powder and HPMC as matrix forming polymer. Pioglitazone hydrochloride which has a good solubility in acidic medium was incorporated into the formulation as a model drug.

Physicochemical characteristics of pioglitazone were determined by UV and FT-IR spectrums, differential scanning calorimetry and particle size analysis. In vitro floating and dissolution studies were performed using the paddle method in 0.1 N HCl medium. The properties of the gastroretentive tablets, such as floating time, lag time, density and dissolution profiles were investigated. The effect of the density and surface area of the low density foam powders on the resulting floatability of the investigated tablets was found important. The drug release patterns can effectively be adjusted by varying simple formulation parameters, such as the type and concentration of matrix forming polymer, tablet hardness and diameter of the tablets.

In conclusion a single unit, floating drug delivery system has been developed, which is based on low density foam powder and matrix - forming polymer.

Keywords: Gastroretentive dosage forms, floated tablets, pioglitazone, low density foam powders, Aerosil®

9. KAYNAKLAR

1. Garg R, Gupta GD. Progress in controlled gastroretentive delivery systems. Trop J Pharmaceut Res 2008; 7 (3) : 1055-66.
2. Brahma NS, Kwon HK. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. J Cont Rel 2000; 63: 235-59.
3. Chawla G, Gupta P, Koradia V, Bansal AK. Gastroretention a means to address regional variability in intestinal drug absorption. Pharm Technol 2003; 7: 50-68.
4. Vanshiv SD, Joshi HP, Sherje AP, Phale SAA, Dhat SP. Gastroretentive drug delivery system: review. J Pharm Res 2009; 2 (12): 1879-85.
5. Cremer K. Gastroretentive dosage forms: design and manufacture [online]. 2000 [cited 2009 Dec 27]. Available from : URL : <http://www.unipr.it/arpa/dipfarm/news/newstill2000/erasmus/erasm7.html>
6. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies. Curr Opin Pharm 2006; 6: 501–8.
7. Sheth PR, Tossounian J. The hydrodynamically balanced system (hbs) a novel drug delivery system for oral use. Drug Dev Ind Pharm 1984; 10 (2): 313-39.
8. Shweta A, Javed A, Alka A, Roop KK, Sanjula B. Floating drug delivery systems: A review. AAPS Pharm Sci Tech 2005; 6 (3): 372-90.

9. Klausner EA, Lavy E, Friedman M, Hoffman A. Expandable gastroretentive dosage forms. *J Cont Rel* 2003; 90: 143-62.
10. Tutunji LR. Development of gastroretentive controlled release metformin delivery system. Doktora. Philadelphia: The Temple University; 2005.
11. Sauzat C, Bruno MC, Nicolas M, Kister J, Piccerella P, Prinderre P. An innovative floating gastroretentive dosage system: formulation and in vitro evaluation. *Int J Phar* 2009, Baskıda.
12. Yıldırım M. İnsan anatomisi. 5. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000.
13. Bardonnet PL, Faivre V, Pugh WJ, Piffaretti JC, Falson F. Gastroretentive dosage forms: overview and special case of *Helicobacter pylori*. *J Cont Rel* 2006; 111: 1–18.
14. Talukder R, Fassihi R. Gastroretentive delivery systems: a mini review. *Drug Dev Ind Pharm* 2004; 30 (10): 1019-28.
15. Shah SH, Patel JK, Patel NV. Stomach specific floating drug delivery system: a review. *Int J Pharm Tech Res* 2009; 1 (3): 623-33.
16. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Gastroretentive drug delivery system. *Expert Opin Drug Deliv* 2006; 3 (2): 217-33.
17. Burke MD, Wilson CG. Gastroretentive dosage forms: clinical protocol design for gastroretentive dosage forms. *Drug Del Tech* 2006; 6 (8): 26-31.

18. Chandira RM, Bhowmik D, Jayakar B. Gastroretentive drug delivery system- an overview [online]. 2009 [cited 2009 Dec 26]. Available from : URL : <http://www.farmavita.net/content/view/1096/84/>
19. Parikh DC, Amin AF. In vitro and in vivo techniques to assess the performance of gastro-retentive drug delivery systems: a review. Expert Opin Drug Deliv 2008; 5 (9): 951-65.
20. Martinez IJ, Barreda TQ, Robles LV. Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets. Int J Pharm 2008; 362: 37-43.
21. Mayavanshi AV, Gajjar SS. Floating drug delivery systems to increase gastric retention of drugs: A Review. Research J Pharm and Tech 2008; 1 (4): 345-48.
22. Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S, Puttipipatkachorn S. Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. Int J Pharm 2006; 324 (2): 136-43.
23. Waterman KC. A Critical review of gastric retentive controlled drug delivery. Pharm Dev Technol 2007; 12: 1-10.
24. Sunil KJ, Awasthi AM, Jain NK, Agrawal GP. Calcium silicate based microspheres of repaglinide for gastroretentive floating drug delivery: Preparation and in vitro characterization. J Cont Rel 2005; 107: 300-9.
25. Patil Jm, Hirlekar RS, Gide PS, Kadam VJ. Trends in floating drug delivery systems. J Sci Ind Res 2006; 65: 11-21.

26. Vasir JK, Tambwekar K, Garg S. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *Int J Pharm* 2003; 255: 13-32.
27. Castellanos MRJ, Zial H, Rhodes CT. Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19: 143-94.
28. Hoichman D, Gromova LI, Sela J. Gatroretentive controlled- release drugs. *Pharmaceut Chem J* 2004; 34 (11): 621-24.
29. Curatolo WJ, Lo J. Gastric retention drug system for controlled drug release. US Patent, 5,002,772, 1991.
30. Garay GL, Garay KMK. Removable inflatable intragastrintestinal device for delivering beneficial agents. US Patent, 4,925,446, 1990.
31. Foster LH. Weight loss device and method. US Patent, 4,485,805, 1984.
32. Mamajek RC, Moyer ES. US Patent, 4,207,890, 1980.
33. Timmermans J, Moes AJ. How well do floating dosage forms float. *J Cont Rel* 1990; 62: 207-16.
34. Hamdani J, Moës AJ, Amighi K. Development and in vitro evaluation of a novel floating multiple unit dosage form obtained by melt pelletization. *Int J Pharm* 2006; 322: 96-103.
35. Timmermans J, Moës AJ. Apparatus and method for resultant-weight measuring system. US Patent, 5,076,107, 1991.

36. Gerogiannis VS, Rekkas DM, Dallas PP, Choulis NH. Floating and swelling characteristics of various excipients used in controlled release technology. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19 (9): 1061-81.
37. Satoa Y, Kawashima Y, Takeuchi H, Yamamoto H. Physicochemical properties to determine the buoyancy of hollow microspheres (microballoons) prepared by the emulsion solvent diffusion method. *Eur J Pharm Biopharm* 2003; 55: 297-304.
38. Satoa Y, Kawashima Y, Takeuchi H, Yamamoto H. In vitro evaluation of floating and drug releasing behaviors of hollow microspheres (microballoons) prepared by the emulsion solvent diffusion method. *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 57: 235–43.
39. Soppimath KS, Kulkarni AR, Aminabhavi TM. Development of hollow microspheres as floating controlled-release systems for cardiovascular drugs: preparation and release characteristics. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27 (6): 507-15.
40. Patel A, Ray S, Thakur RS. In vitro evaluation and optimization of controlled release floating drug delivery system of metformin hydrochloride. *Daru* 2006; 2: 57-64.
41. Müller W, Anders E. Floating system for oral therapy. US Patent, 5,626,876, 1997.
42. Shet PR, Tossounian J. Novel sustained release tablet formulation. US Patent, 4,167,558, 1979.
43. United States Pharmacopeia 26. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc; 2003.

44. Gohel MC, Mehta PR, Dave RK, Bariya NH. A More relevant dissolution method for evaluation of floating drug delivery system. *Dissolution Tech* 2004; 13 (1): 14-19.
45. Parikh RK, Parikh DC, Delvadia RR, Patel SM. A Novel multicompartment dissolution apparatus for evaluation of floating dosage form containing poorly soluble weakly basic drug. *Dissolution Tech* 2006; 13: 14-9 .
46. Streubel A, Siepmann J, Dashevsky A, Bodmeier R. pH independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and–soluble matrix tablets. *J Cont Rel* 2000; 67: 101-110.
47. Deshmukh VN, Jadhav JK, Sakarkar DM. Formulation and in vitro evaluation of theophylline anhydrous bioadhesive tablets. *Asian J Pharm* 2009; 3 (1): 54-8.
48. Adhikary A, Vavia PR. Bioadhesive ranitidine hydrochloride for gastroretention with controlled microenvironmental pH. *Drug Dev Ind Pharm* 2008; 34: 860–9.
49. Kagan L, Lapidot N, Afargan M, Kirmayer D, Moor E, Mardor Y, et al. Gastroretentive Accordion Pill: Enhancement of riboflavin bioavailability in humans. *J Cont Rel* 2006; 113: 208–15.
50. Hamdani J, Moës AJ, Amighi K. Development and in vitro evaluation of a novel floating multiple unit dosage form obtained by melt pelletization. *Int J Pharm* 2006; 322: 96–103.

51. Basak SC, Rahman J, Ramalingam M. Design and in vitro testing of a floatable gastroretentive tablet of metformin hydrochloride. *Pharmazie* 2007; 62 (2): 145-8.
52. Rouge-N, Allémann E, Fabry MG, Balant L, Cole ET, Buri P, et al. Comparative pharmacokinetic study of a floating multiple-unit capsule, a high-density multiple-unit capsule and an immediate-release tablet containing 25 mg atenolol. *Pharm Acta Helv* 1998; 73: 81–7.
53. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release. *Eur J Pharm Sci* 2003; 18: 37-45.
54. Mishra SK, Pathak K. Formulation and evaluation of oil entrapped gastroretentive floating gel beads of loratadine. *Acta Pharm* 2008; 58 : 187–97.
55. Prajapati ST, Patel LD, Patel DM. Gastric floating matrix tablets: Design and optimization using combination of polymers. *Acta Pharm* 2008; 58: 221–229.
56. Patel VM, Prajapati BG, Patel AK. Controlled release gastroretentive dosage form of verapamil hydrochloride. *Int J PharmTech Res* 2009; 1 (2): 215-21.
57. Bomma R, Naidu RAS, Yamsani MA, Veerabrahma K. Development and evaluation of gastroretentive norfloxacin floating tablets. *Acta Pharm* 2009; 59: 211–21.

58. Ozdemir N, Ordu S, Ozkan Y. Studies of floating dosage forms of furosemide: in vitro and in vivo evaluations of bilayer tablet formulations. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26 (8): 857-66.
59. Singh C, Jain KA, Kumar C, Agarwal K. Design and in vitro evaluation of mucoadhesive microcapsules of pioglitazone. *J Young Pharm* 2009; 1 (3): 195-8.
60. Baumgartner S, Kristl J, Vrečer F, Vodopivec P, Zorko B. Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. *Int J Pharm* 2000; 195: 125–35.
61. Babu VB, Khar RK. In vitro and in vivo studies of sustained-release floating dosage forms containing salbutamol sulfate. *Pharmazie* 1990; 45: 268-270.
62. Klausner EA, Eyal S, Lavy E, Friedman M, Hoffman A. Novel levodopa gastroretentive dosage form: in vivo evaluation in dogs. *J Cont Rel* 2003; 88: 117-126.
63. Strusi OL, Sonvico F, Bettini R, Santi P, Colombo G, Barata P, et al. Module assemblage technology for floating systems: In vitro flotation and in vivo gastro-retention. *J Cont Rel* 2008; 129 (2): 88-92.
64. Goole J, Gansbeke BV, Pilcer G, Deleuze P, Blocklet D, Goldman S, et al. Pharmacoscintigraphic and pharmacokinetic evaluation on healthy human volunteers of sustained-release floating minitablets containing levodopa and carbidopa. *Int J Pharm* 2008; 364: 54–63.

65. Ma N, Xu L, Wang O, Zhang X, Zhang W, Li Y, et al. Development and evaluation of new sustained-release floating microspheres. *Int J Pharm* 2008; 358: 82-90.
66. Steingoetter A, Kunz P, Weishaupt D, Mäder K, Lengsfeld H, Thumshirn M, et al. Analysis of the meal-dependent intragastric performance of a gastric-retentive tablet assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 713-720.
67. Rajinikanth PS, Mishra BS. Preparation and in vitro characterization of gellan based floating beads of acetohydroxamic acid for eradication of *H. Pylori*. *Acta Pharm* 2007; 57: 413-27.
68. Barthel H, Heinemann M, Stintz M, Wessely B. Particle sizes of fumed silica. *Chem Eng Technol* 1998; 21 (9): 745-752.
69. Aerosil® 200 silikon dioksit [online]. [cited 2010 Jan 10]. Available from : URL : <http://www.yilmazkimya.com.tr/?Urunler&id=74>
70. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC, editors. *Pharmaceutical excipient*. 5th ed. London: APhA Publishes; 2006.
71. Radhakrishna T, Rao DS, Reddy GO. Determination of pioglitazone hydrochloride in bulk and pharmaceutical formulations by HPLC and MEKC methods. *J Pharm Biomed Anal* 2002; 29: 593-607.
72. Product information pioglitazone [online]. [cited 2010 Jan 10]. Available from : URL : <http://www.caymaneuropa.com/pdfs/71745.pdf>

73. Gillies PS, Dunn CJ. Pioglitazone. *Drugs* 2000; 60 (2): 333-43.
74. Jermendy G. PPAR γ agonists-Antidiabetic drugs with a potential role in the treatment of diseases other than diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2007; 78: 29–39.
75. Piogtan 30 mg tablet [online]. [cited 2010 Jan 10].
Available from : URL :
http://www.zentiva.com.tr/urun_dokuman/20080121152935-1.pdf
76. Stumvoll M, Häring HU. Glitazones: clinical effects and molecular mechanism. *Ann Med* 2002; 34: 217-24.
77. Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, Odaka H, Momose Y, Sugiyama Y, et al. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 278: 704-11.
78. Soltanpour S, Acree WE, Jouyban A. Solubility of pioglitazone hydrochloride in aqueous solutions of ethanol, propylene glycol, and N-Methyl-2-pyrrolidone at 298.2°K. *AAPS Pharm Sci Tech* 2009; 10 (4): 1153-57.
79. Naik JB, Ali SF, Muley DN. Effect of polymer concentration on the dissolution rates of pioglitazone hydrochloride. *Polym-Plast Technol* 2008; 47: 722–5.
80. Eckland DA, Danhof M. Clinical pharmacokinetics of pioglitazone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108 (2): 234-242.

81. Scientific Discussion [online]. [cited 2010 Jan 11].

Available from : URL :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/competact/H-655-en6.pdf>

82. ACTOS[®] [online]. [cited 2010 Jan 11].

Available from : URL :

<http://www.docstoc.com/docs/538969/Actos-pioglitazone-hydrochloride-Tablets>

83. Budde K, Neumayer HH, Fritsche L, Sulowicz W, Stompôr T, Eckland D. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal Function. Br J Clin Pharmacol 2003; 55: 368–74.

84. Pioglitazone Drug Interactions: An Overview [online]. [cited 2009 Dec 21].

Available from : URL :

<http://endocrinesystem.emedtv.com/pioglitazone/drug-interactions-with-pioglitazone-p3.html>

85. FDA Approves ACTOplus met[®] XR (pioglitazone HCl and metformin HCl extended-release) Tablets for the Treatment of Type 2 Diabetes [online]. [cited 2010 Feb 22].

Available from : URL :

http://www.takeda.com/press/article_32898.html

86. ACTOplus met[®] XR Drug Description [online]. [cited 2010 Feb 22].

Available from : URL :

<http://www.rxlist.com/actoplus-met-drug.htm>

87. Elbary AA, Kasem MA, Abou Sarma MM, Khalil RM. Formulation and hypoglycemic activity of pioglitazone-cyclodextrin inclusion complexes. *Drug Discov Ther* 2008; 2 (2): 94-107.
88. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolis* 2002; 51 (3): 314-7.
89. Choi JS, Burm JP. Effect of Pioglitazone on the pharmacokinetics of verapamil and its major metabolite, norverapamil, in rats. *Arch Pharm Res* 2008; 31 (9): 1200-4.
90. Umathe SN, Dixit PV, Kumar V, Bansod KU, Wanjari MM. Quercetin pretreatment increases the bioavailability of pioglitazone in rats: Involvement of CYP3A inhibition. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 1670–6.
91. Fujita Y, Yamada Y, Kusama M, Yamauchi T, Kamon J, Kadowaki T. Sex differences in the pharmacokinetics of pioglitazone in rats. *Comp Biochem Physiol Part C* 2003; 136: 85-94.
92. Aerosil® fumed silica-more than just a powder [online]. [cited 2010 Jan 10].
Available from : URL :
www.aerosil.com
93. Pharmaceutical excipients from dow Water Soluble Polymers [online]. 2002 [cited 2010 Jan 10].
Available from : URL :
http://www.dow.com/PublishedLiterature/dh_0035/0901b80380035611.pdf?filepath=methocel/pdfs/noreg/198-02088.pdf&fromPage=GetDoc

94. Fessenden RJ, Fessenden JS, Logue MW. Organik Kimya. Uyar T (Çev), 6. Basım, Ankara, Güneş Yayınevi, 2001.
95. Patlapally RK, Mamillapalli RS, Gaddan OR. Polymorphs of pioglitazone hydrochloride and their use as antidiabetics. WO, 028857,2002.
96. Chaturvedi PK, Sharma R. Simultaneous spectrophotometric estimation and validation of three component tablet formulation containing pioglitazone hydrochloride, metformin mydrochloride and glibenclamide. Anal Lett 2008; 41: 2133–42.
97. Material safety data sheet [online]. [cited 2010 Jan 10].
Available from : URL :
<http://www.seqchem.com/safetysheet.php?SQIndex=SRP02425p>

10. EKLER

10.1. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimi planlayıp yöneten, bilgi ve tecrübesiyle her aşamada yanımda olan, bana her konuda yardımcı olmaya çalışan, sorunlarımı sabırla dinleyip destek ve moral veren tez yöneticim, değerli hocam **SAYIN Doç. Dr. Sevgi TAKKA'ya**

Gösterdikleri yakın ilgi ve yardımlarından dolayı **Sayın Prof. Dr. Füsun ACARTÜRK'e, Sayın Prof. Dr. Nevin ÇELEBİ'ye, Sayın Prof. Dr. İlbeyi AĞABEYOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Tuncer DEĞİM'e, Sayın Doç. Dr. Zelihagül DEĞİM'e, Sayın Doç. Dr. Figen OCAK'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Zeynep Şafak TEKSİN**

Çalışmalarım boyunca sorunlarımı gidermemde yardımcı olan **Uzm. Ecz. Necibe Başaran MUTLU'ya, Uzm. Ecz. Sibel İLBASMIŞ-TAMER'e, Uzm. Ecz. Tuğba İNCEÇAYIR'a, Uzm. Ecz. Fatmanur Tuğcu DEMİRÖZ'e, Uzm. Ecz. Şeyda AKKUŞ'a, Fatma ÇELİK'e**

Tez yazım aşamasında beni sabırla dinleyen ve yardımcı olan canım kuzenim **Veysel EROL'a**

Sosyal Güvenlik Kurumu'nda çalışmakta olan ve aynı odayı paylaştığım mesai arkadaşlarıma tüm güzel anlar için

Ve son olarak hayatımın her anında yanımda olan, yaşamımı anlamlandıran; anneme, ablalarıma, enişteme ve dostlarıma

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

11. ÖZGEÇMİŞ

12.11.1982 Diyarbakır doğumluyum. İlkokulu Dr. Reşit Galip İlköğretim okulunda, ortaokulu Gazi Osman Paşa İlköğretim okulunda, liseyi 50. Yıl Süperlisesi'nde okudum. 2001 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesine girdim ve 2005 yılında mezun oldum. 2006 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında yüksek lisans çalışmalarına başladım. 2005 yılında Sosyal Güvenlik Kurumu'nda işe başladım ve halen aynı kurumda çalışmaktayım.