

DOKTORA
TEZ ÖZETLERİ

Tezi yapan öğretim elemanı : Uzm.Ecz .Canan HASÇİÇEK

Türü : Doktora Tezi

Kabul Tarihi : 29.04.1999

Danışman : Doç.Dr.Nurşin GÖNÜL

(Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı)

ÖZET

İlaç Taşıyıcı Biyoadhezif Mikrokürelerin Nazal Uygulamaları

Bu çalışmada, model etken madde olarak, seçilen gentamisin sülfatın nazal mukozadan absorpsiyonunu sağlamak üzere ilaç taşıyıcı biyoadhezif mikroküre sistemlerinin hazırlanması ve nazal mukozal yoldan başarıyla uygulanması amaçlanmıştır.

Nazal mukozada, formülasyonların temas süresini artırmak, mukosiliar klerense bağlı olarak hızla uzaklaşmaya engel olmak amacıyla biyoadhezif polimer olarak HPMC ve Na CMC, gentamisin sülfatın mukozal absorpsiyonunu artırmak amacıyla da sodyum kolat kullanılmıştır. Mikroküreler "Püskürterek kurutma" (Spray drying) yöntemi ile hazırlanmıştır. Çalışmanın başında yöntemle ait çalışma parametreleri ön denemelerle belirlenmiştir.

Hazırlanan mikrokürelerin morfolojik özellikleri, partikül büyüklüğü ve dağılımı, şişme kapasiteleri, biyoadhezif özellikleri, stabiliteleri incelenmiştir. Etken madde/polimer oranlarının ve formülasyonlara ilave edilen sodyum kolatın, etken madde salım hızına etkisi ve etken madde-polimer etkileşimleri incelenmiştir.

İn vitro deneyler sonucunda uygun formülasyonlar seçilerek gentamisin sülfatın nazal absorpsiyonu, hayvan modeli olarak seçilen tavşanlarda incelenmiştir.

Elde edilen sonuçlar, gentamisin sülfat gibi polaritesi yüksek ve mukozal absorpsiyonu yetersiz olan etken maddelerin, biyoadhezif mikroküre sistemler ve penetrasyon artırıcılarla birlikte kullanıldıklarında nazal mukozadan absorpsiyonlarının belirgin oranda arttığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Nazal yol, gentamisin sülfat, mikroküre, biyoadhezif penetrasyon artırıcı, püskürterek kurutma.

ABSTRACT

The Nasal Administration of the Bioadhesive Microspheres as Drug Delivery Systems

In this study, it was aimed to improve the bioadhesive microsphere formulations of gentamicin sulphate which was selected as a model drug, in order to provide its nasal absorption and administration successfully via nasal route.

The biyoadhesive polymers, HPMC and Na CMC have been used in order to increase the contact duration of the formulation in nasal mucosa and to prevent the quick removal of the substance related to the mucociliary clearance. Sodium cholate has been used to increase the mucosal absorption of gentamicin sulphate. Microspheres have been prepared by "spray drying" method. At the beginning of the study the parameters have been determined by pre-pilot studies.

The morphological properties, the particle size and size distribution, swelling capacities, stabilities and biyoadhesive properties of the prepared microspheres have been investigated. Drug release from microspheres was also determined. The effect of drug/polymer ratio and sodium cholate on the release rate and drug-polymer interaction have been determined.

After in vitro studies, the appropriate formulations have been selected and nasal absorption of gentamicin sulphate has been determined on rabbits which were chosen as model animals.

The obtained results indicated that the drugs which have high polarity ; and insufficient rate of absorption through mucosa are used in the form of bioadhesive microsphere systems combined with penetration enhancers will achieve higher nasal absorption rate.

Key Words: *Nasal route, gentamicin sulphate, microspheres, biyoadhesion, penetration enhancers, spray drying.*

Tezi yapan öğretim elemanı : Uzm.Ecz.Betül ÖZALP

Türü : Doktora Tezi

Kabul Tarihi : 06.05.1999

Danışman : Prof..Dr.Nurten ÖZDEMİR

(Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı)

ÖZET

Kontrollü Salım Yapan Verapamil Hidroklorür İçeren Bukoadheziv Tablet Formülasyonu ve İn Vitro-İn Vivo İncelenmesi

Bu çalışmada verapamilin ilk geçiş etkisinin ortadan kaldırılması ve biyoyararlanımın arttırılabilmesi için kontrollü salım yapan bukkal biyoadheziv tabletlerinin hazırlanması amaçlanmıştır.

Polimerler arası şişme ve biyoadhezyon deneyleri yapılarak uygun polimerler olarak ; biyoadheziv özelliğinden dolayı karbopol 910 ve etken madde çıkışını kontrol etmek amacıyla HPMC K4M seçilmiştir .Bu polimerler arasında pH 3'de kompleks oluşumu türbidite,viskozite ve FT-IR ölçümleri ile kanıtlanmıştır.

Bukoadheziv verapamil tabletlerinden etken madde açığa çıkışı ve formüllere ilave edilen yardımcı ajanların etken madde çözünme hızı üzerine etkileri in vitro olarak çözünme hızı deneyleriyle incelenmiş, amaç çıkış hızına en yakın çıkış gösteren formül in vivo olarak incelenmek üzere seçilmiştir.

Verapamil içeren bukoadheziv tabletlerin biyoyararlanımı 7 sağlıklı gönüllüde klasik tablet ile mukayese edilerek incelenmiş, bukkal uygulamada oral yola göre biyoyararlanımın 1.3 kat arttığı ilk geçiş etkisinin büyük ölçüde ortadan kalkabileceği .bukoadheziv tablet kullanımı ile kalbin diastolik fonksiyonlarının olumlu yönde etkilendiği bulunmuş olup ,hazırlanan kontrollü salım yapan verapamil hidroklorür içeren bukkal biyoadheziv tabletlerin tedaviye yönelik olarak kullanılabilceği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Verapamil Hidroklorür, kontrollü salım, bukkal biyoadhezyon, biyoyararlanım, ilk geçiş etkisi.

ABSTRACT

In Vitro and In Vivo Evaluation of Controlled Release Buccoadhesive

Tablet Formulations Containing Verapamil Hydrochloride

The aim of this study was to increase the bioavailability of verapamil hydrochloride preparing the controlled release buccal bioadhesive tablets.

Karbopol 910, which has bioadhesion ability and HPMC K4M, to control the release of active material have been selected as the best polymers when compared to others after

performing swelling and bioavailability tests. The complex formation between the polymers has been proved by measuring complex formation at pH 3, turbidity, viscosity and FT-IR.

The release of active material and effects of some additives, which have been added to formulas, on the release rate of active material in buccoadhesive verapamil tablets have been measured by dissolution rate studies in vitro and the formula which showed the release rate close to the target profile has been chosen.

Bioavailability difference -of oral classic tablets and buccoadhesive tablets of verapamil has been examined in 7 normal subject and it has been shown that bioavailability is 1.3 of oral in buccal way.

By using buccoadhesive tablets it has been shown that firstpass effect, could be decreased and diastolic function of heart could be favoured while systolic action is not effected. As a result of this study it was found that controlled release verapamil hydrochloride buccoadhesive tablets could be used in treatment.

Key Words: *Verapamil hydrochloride, controlled release, buccal bioadhesion, bioavailability, first pass effect.*

Tezi yapan doktora öğrencisi : Dr .İsmail CİNEL

Türü : Doktora Tezi

Kabul Tarihi : 07.05.1999

Danışmanı : Prof .Dr. Melih ALTAN

(Farmakoloji Anabilim Dalı)

ÖZET

DeneySEL Diabetin Yol Açtığı Vasküler Değişimler Üzerinde Selenyum Tedavisinin Etkisi

Bu çalışmada kronik sodyum selenat tedavisinin ratlarda diabetin yol açtığı vasküler reaktivite değişiklikleri üzerinde olumlu bir etkisinin olup olmadığı sorusuna yanıt aranmıştır. Sodyum selenat (i.p.) tedavisi diabetik ratların kan glukoz düzeylerinde hafif bir düşüş oluşturmalarına karşın öglisemi sağlayamamıştır. Sodyum selenat diabetik ratların büyüme profillerini kısmen düzeltilmiş ne var ki, bu ratların beden ağırlıkları yine de kontrol ratlarda düşük kalmıştır. STZ ile indüklenen diabet, ratlarda serum insülin düzeylerinin belirgin bir biçimde azalmasına yol açmıştır. İlginç olarak sodyum selenat tedavisi kontrol ratların serum insülin düzeylerini de düşürmüştür. Öte yandan, sodyum selenat tedavisi STZ-diabetik ratlarda artan TG ve VLDL düzeylerini kontrol değerler düzeylerini kontrol değerler doğrultusunda düzeltilmiştir. Buna ek olarak, plazma TBARS düzeylerinde STZ-diabetin yol açtığı belirgin artış, sodyum selenat tedavisi ile önlenmiştir.

Diabetin vasküler düz kas fonksiyonları üzerinde yol açtığı etkiler aortanın fenilefrin ve asetilkoline yanıtverirliği esas alınarak değerlendirilmiştir. Diabetik aortanın fenilefrinin kontraktile etkisine yanıtverirliğinin arttığı, sodyum selenat tedavisinin ise yanıtverirlikteki artışı öneldiği belirlenmiştir. Fenilefrinle ön-kastırılan diabetik aortada asetilkolinle stimüle edilen endotel-bağımlı gevşemelerin kontrol radardan farksız olduğu bulunmuştur. Öte yandan, SNP ile elde edilen endotel-bağımsız gevşemeler kontrol ve diabetik ratlarda değişiklik göstermemiştir.

Sonuçlarımız kronik sodyum selenat tedavisinin diabetik ratlarda vasküler reaktiviteyi düzelttiğini gösterir niteliktedir.

Anahtar Sözcükler: *Selenyum, Sodyum selenat, oksidatif stres, streptozotosin, rat aorta, diabetes mellitus, kardiovasküler hastalıklar*

ABSTRACT

The Effects of Selenium Treatment on Streptozotosin-Diabetes Induced Vascular Changes

In the present study, we have adressed the question of whether chronic sodium selenate treatment has any beneficial effect on diabetes-induced changes in vascular reactivity of rats. Sodium selenate, administered intraperitoneally, caused a slight decrease in blood glucose levels of diabetic rats while euglycemia was never obtained. Sodium selenate treatment partially improved the rate of growth of diabetic rats although body weights of diabetic rats were still

lower than those of controls. The induction of STZ-diabetes also resulted in reduced serum insulin levels of rats. Interestingly, a significant decrease in the insulin levels was also observed in control rats after sodium selenate treatment. The serum insulin levels of STZ-diabetic rats treated with sodium selenate remained decreased as well. Sodium selenate treatment, on the other hand, completely normalized the elevated triglyceride and VLDL levels of STZ-diabetic rats, but had no effect on increased cholesterol levels of those rats. A significant increase in plasma TBARS was found to be associated with STZ-diabetes, however treatment with sodium selenate restored elevated levels of TBARS.

The effects of diabetes on vascular smooth muscle function were assessed by the responsiveness of aortae to phenylephrine and acetylcholine. Aortae from STZ-diabetic rats were more sensitive to the contractile effects of phenylephrine, while sodium selenate treatment prevented the change in responsiveness. In aortae with intact endothelia, precontracted with phenylephrine, endothelium-dependent relaxations produced by acetylcholine in diabetic rats were found to be lower. Sodium selenate treatment of diabetic rats normalized defective endothelium-dependent relaxations. Endothelium-independent relaxations elicited by sodium nitroprusside, on the other hand, did not differ in aortae from control and diabetic rats.

Our results, thus, demonstrate that chronic sodium selenate treatment results in improved vascular reactivity of diabetic rats.

Key Words : *Selenium, sodium selenat, oxidative stress, streptozotosin, rat aorta, diabetes mellitus, cardiovascular disease.*

Tezi yapan doktora öğrencisi : Uzm. Bio. Özlem YILDIRIM

Türü : Doktora Tezi

Kabul Tarihi : 26.10.1999

Danışman : Prof. Dr. Zeliha BÜYÜKBİNGÖL
(Biyokimya Anabilim Dalı)

ÖZET

DeneySEL Diyabetik SıçANLArDA AntioksidAN VitAMIN Ve Geçiş Metallerinin Birlikte Etkilerinin Araştırılması

Oksijen serbest radikallerinin diyabette makro ve mikro vasküler komplikasyonlara neden olduğu bildirilmektedir. Öte yandan kobaltın kan şekerini düşürücü etkisi olduğu öne sürülmektedir. Bunların yanı sıra diyabette dokuların askorbik asit düzeylerinin değiştiğine ilişkin veriler bulunmaktadır. Bu noktadan hareketle çalışmamızda STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlara, kobalt (II) klorür ve kobalt (II) klorür ile birlikte L-askorbik asit uygulanmıştır.

Bu amaçla, deney hayvanları; kontrol (K), diyabet (D), kobalt (II) klorür uygulanan (Co) (0,5 mM), kobalt (II) klorür uygulanan diyabetik (D+Co), kobalt (II) klorür ile birlikte L-askorbik asit (1 g/L) uygulanan (Co+AA) ve kobalt (II) klorür ile birlikte L-askorbik asit uygulanan diyabetik (D+Co+AA) olmak üzere altı gruba ayrılmıştır. 2, 4 ve 6. haftalar sonunda sıçanların açlık kan şekerleri düzeyleri ölçülmüştür. Her gruptan 2, 4 ve 6. haftalarda karaciğer ve böbrek doku örnekleri alınmış ve bu örneklerde katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz aktiviteleri ile nitrit, TBARS ve askorbik asit düzeylerine bakılmıştır.

Çalışmamızda, diyabetle artan kan şekerinin, kobalt kullanımı ile düştüğü gösterilmiştir. Dokularda, 2, 4 ve 6. haftalarda katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz aktivitelerinde kobalt uygulaması ile birlikte azalma görülmektedir. Bununla birlikte kobalt, diyabetle artan nitrit ve TBARS düzeylerinde de düşüğe neden olmaktadır. Kobalt ile birlikte askorbik asit kullanımının gerek antioksidan enzimler ve NO düzeyleri ile lipid peroksidasyonunun azalışında önemli ölçüde etkin olmayacağı sonucu elde edilmiştir.

Sonuç olarak, diyabetin erken safhasında, kan şekerini düşürücü etkisinin yanında oksidan ve antioksidan sistemleri düzenlemesi bakımından bu dozdaki kobalt kullanımının uygun olabileceği düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: *Diyabet, kobalt, askorbik asit, antioksidan enzimler, lipid peroksidasyonu.*

ABSTRACT

The Effects of Antioxidative Vitamin and Transition Metals in the Experimental Diabetic Rats.

It has been stated that the oxygen free radicals cause macro and micro vascular complications in diabetics. On the other hand, it is claimed that cobalt has a blood glucose lowering effect. Furthermore, it was postulated that tissue levels of ascorbic acid have changed in diabetics. From this point of view, STZ induced diabetic rats were given cobalt chloride and L-ascorbic acid with cobalt chloride.

For this purpose, experimental rats were divided into six groups as control (C), diabetics (D), cobalt chloride applied (Co) (0,5 mM), cobalt chloride applied diabetics (D+Co), cobalt chloride and L-ascorbic acid (1g/L) applied (Co+AA) and cobalt chloride and L-ascorbic acid applied diabetics (D+Co+AA). Blood glucose levels of the rats were measured at the end of 2nd, 4th and 6th weeks. Tissue samples of liver and kidney were taken from each group at 2nd, 4th and 6th weeks and the activities of catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and levels of nitrite, TBARS and ascorbic acid were analysed.

In our study, it has been found that the blood glucose, which increases in diabetics, is reduced by providing cobalt. There was a decrease in the catalase, glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities of the tissues with induced cobalt. However, cobalt also reduces nitrite and TBARS, which are increased in diabetics. It has been found out that, the usage of ascorbic acid together with cobalt, do not modify the results, except ascorbic acid levels of tissues.

As a result, we believe that at the early stages of diabetes, cobalt dose, which was used in this study, can be considered as appropriate as regards to regulating oxidative and antioxidative systems, in addition to its hyperglycemia lowering effect.

Key words: *Diabetes mellitus, cobalt, ascorbic acid, antioxidative enzymes, lipid peroxide.*

Tezi yapan öğretim elemanı : Uzm. Ecz. Bengi USLU

Türü : Doktora tezi

Kabul Tarihi : 29.11.1999

Danışman : Prof.Dr .İnci BİRYOL
(Analitik Kimya Anabilim Dalı)

ÖZET

Penisilinlerin ve **Amitriptilin'in** Elektroanalitik İncelenmesi

Bu çalışmada trisiklik antidepresanların bir üyesi olan amitriptilin ve penisilin grubu ilaçlardan olan amoksisilin, ampisilin, penisilin V ve penisilin G 'nin elektrooksidasyon ve elektoredüksiyonları araştırılmıştır.Literatürde bu maddelerin elektroanalizleri, özellikle de elektrooksidasyonları ile ilgili pek az yayın bulunmuştur.

Laboratuvarımızda yakın bir geçmişte yapılmış olan poli (N-vinil imidazol) ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrot bazı ilaçların elektroanalizlerinde mükemmel bir performans göstermiştir.Bu elektrot bu çalışmada da denenmiş ve bu tezin kapsamındaki maddeler için poli(4-vinil piridin) ile ve penisilinaz enzimi ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrotlar geliştirilmiştir Ayrıca bu çalışmada deney elektrodu olarak platin, rutenyum, camsı karbon ve karbon pasta elektrotlar da kullanılmıştır .Deneyler H₂SO₄ çözeltisi ve farklı pH'lardaki Britton-Robinson fosfat ve asetat tamponları içerisinde yapılmıştır.

Elde edilen sonuçlar amitriptilin için poli(N-vinil imidazol) ile modifiye edilmiş elektrotla,amoksisilin için poli(N-vinil imidazol) ve poli(4-vinil piridin) ile modifiye edilmiş elektrotlarla oksidatif yönde cevap alınabileceğini göstermiştir .Penisilin V ve ampisilin için bu çalışmada kullanılan elektrotların hiçbiri ile ne elektrooksidasyon nede elektoredüksiyon yönünde direkt analitik değerlendirme yapılamamıştır .Bu iki maddenin ancak bazik hidrolizden sonra penisilin V'nin hidroliz ürünlerinin poli(N-vinil imidazol) ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrotla elektrooksidasyonu ve poli(4-vinil piridin) ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrotla elektoredüksiyonu incelenebilmiştir. Ampisilin'in hidroliz ürünleri camsı karbon ve karbon pasta elektrotla elektrooksidasyon yönünde elektroaktivite göstermiştir.Bu cevapların analitik olarak değerlendirmeye uygun olduğu istatistiksel olarak kanıtlanmıştır .Önerilen yöntem amitriptilin'in bir, amoksisilin'in üç, ampisilin'in dört ve penisilin V'nin iki preparatına uygulanmıştır .Sonuçlar farmakope yöntem sonuçları ile student's t-testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırılıp farklar anlamsız bulunmuştur.

Penisilin G'nin yalnız penisilinaz enzimi ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrot ile elektrooksidasyonu yapılabilmiş fakat alınan cevaplar çok dar bir derişim aralığını kapsadığı için herhangi bir analitik değerlendirme mümkün olmamıştır.

Kinetik parametrelerin elde edilmesi için 10 mV/s potansiyel tarama hızında kaydedilen voltamogramlardan yararlanılarak Tafel grafikleri çizilmiştir.Bunlardan yük değişimi akım yoğunlukları ve an değerleri hesaplanmıştır .Sonuçta farklı iki elektrotla aynı madde için ve benzer yapıdaki maddeler için farklı mekanizmalar olduğu gösterilmiştir.

Deneyleer farklı tarama hızlarında da yapılmış ve log pik akımı değerleri log tarama hızına karşı grafiğe geçirilmiştir .Bu doğruların eğiminden reaksiyonun başlıca çözültide mi yoksa elektrot yüzeyinde mi cereyan ettiği konusunda bilgi edinilmiştir.Pik akımına karşı tarama hızınının karekökünü gösteren grafiklerin doğrusal olması reaksiyonların difüzyon kontrollü olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Amitriptilin, modifiye elektrotlar,penisilinler, tayin, voltametri

ABSTRACT

Electroanalytical Investigation Of Penicillins And Amitriptyline

In this research electrooxidation and electroreduction of amitriptyline which is a member of tricyclic antidepressant and amoxicillin, ampicillin, penicillin V and penicillin G which are from penicillin group of drugs were investigated .In literature only a few reports have been found related to the electroanalysis especially electrooxidation of these substances.

A poly(N-vinyl imidazole) modified electrode which was recently constructed in our laboratory and showed a perfect performance for electroanalysis of some drugs was tested in this study and poli(4-vinyl pyridine) and penicillinase modified carbon paste electrodes were developed for the substances which are the subjects of this thesis.

In addition to platinum ,ruthenium, glassy carbon and carbon paste electrodes were also used as working electrodes.Tests were performed in different supporting electrolytes such as H₂SO₄ solutions,Britton-Robinson and phosaphate and acetate buffers having different pH values.

The results revealed that responses could be obtained for amitriptyline with poly(N-vinyl imidazole) modified electrode for amoxicillin with poly (N- vinyl imidazole) and poly(4-vinyl pyridine) modified electrodes in the direction of electrooxidation .For penicillin V and ampicillin no electroactivity were observed with all the electrodes used in this study either electrooxidation or electroreduction directions.After the basic hydrolysis of these two substances electrooxidation and electroreduction of the hydrolysis products of penicillin V could be made using poly (N-vinyl imidazole) modified carbon paste electrode and poly (4-vinyl pyridine) modified carbon paste electrode respectively.The hydrolysis products of ampicillin showed electroactivity in the direction of electrooxidation with glassy carbon electrode and normal carbon paste electrode.

It was statistically proved that these responses were suitable for analytical evaluation.And the proposed methods were applied to a pharmaceutical preparation of amitriptyline ,3 preparations of amoxicillin, 4 preparations of ampicillin and two preparations of penicillin V.The results were compared to those obtained by the official methods by means of student's-test and the differences were found as insignificant.

For penicillin G only the electrooxidation could be performed using carbon paste electrode modified with penicillinase enzyme .But as responce could be obtained only in a narrow concentration range any analytical evaluation could not be made.

For obtaining kinetic parameters Tafel plots were constructed by means of voltammograms recorded with a scan rate of 10 mV/s.From these plots exchange current densities and an values

were calculated .Thus it was shown that for the same substance with two different electrodes and for the similar substances the mechanisms are different.

Tests were performed by different scan rates and the log peak currents were plotted against log scan rates. From the slopes of these lines some ideas were obtained whether the reactions principally took place in solution or on the surface of the electrode.

The linearity of the lines of peak current - square root of scan rates revealed that the reactions were diffusion controlled.

Key Words : Amitriptyline , determination, modified electrodes, penicillins, voltammetry

Tezi yapan öğretim elemanı : Uzm.Ecz .Müge KILIÇARSLAN

Türü : Doktora Tezi

Kabul Tarihi : 13.12.1999

Danışman : Prof.DrTamer BAYKARA
(Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı)

ÖZET

Verapamil HCl'ün Kontrollü Salım Yapan Çok Birimli Oral İlaç Şeklinin Hazırlanması

Çalışmamızda ,verapamil HCL'in kontrollü salım yapan mikrokürelerinin, çözücü buharlaştırma yöntemi ile hazırlanması amaçlanmıştır.

Çözücü buharlaştırma yöntemi ile mikrokürelerin hazırlanmasında,polimer olarak Eudragit RS 100,RL 100,L 100 ve L 100-50; dispersiyon ajanı olarak da sukroz stearat kullanılmıştır .Etkin maddenin ve kullanılan polimerlerin özelliklerine uygun olarak Y/Y (S/Y) tipi emülsiyondan hareketle yapılan çözücü buharlaştırma işleminde dispersiyon ortamı olarak sıvı parafin ,dispers fazda çözücü olarak metanol ve aseton karışımı kullanılmıştır.Mikrokürelerde; partikül iriliği ve dağılımı, morfolojik özellikleri,% ürün verimi ,işlem etkinliği,etkin madde salım hızları,şişebilen formülasyonlar için şişme dereceleri gibi özelliklerine etki eden işlem ve formülasyon parametreleri incelenmiştir.Yapılan incelemeler sonunda ;etkin madde /polimer oranı, kullanılan dispersiyon ajanının konsantrasyonu, farklı polimer kullanımı, polimerlerin karışım halinde kullanımı, polimer karışım oranları ,karıştırma hızı gibi parametrelerin mikroküre oluşumunda ve özelliklerinde etkili parametreler olduğu belirlenmiştir .Etkin maddenin teorik olarak belirlenmiş sıfır derece salım hızında hedef profili oluşturulmuştur .Hazırlanan mikrokürelerde, 8 mL/dak akış hızı kullanarak sürekli akış hücresi ile ve değişik pH'lardaki çözünme hızı profilleri hedef profil ile karşılaştırılmıştır.Değişen işlem ve formülasyon parametrelerinin etkin madde salımına etkisi incelenerek formülasyonlar geliştirilmiş,farklı pH'lardaki çözünme ortamlarında bu hedef profile yakın etkin madde salımının olduğu mikroküre formülasyonları elde edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Verapamil HCL çözücü buharlaştırma,mikroküre, kontrollü salım,çok birimli ilaç şekli.

ABSTRACT

Preparation of Multiparticulate Oral Controlled Release Dosage Form of Verapamil HCl

The purpose of our study is to prepare controlled release verapamil Hclmicrosphere by solvent evaporation method.

In preparation of microspheres based on solvent evaporation method,Eudragit RS 100,RL 100 ,L 100-55 have been used as polymers and sucrose stearate has been used as the dispersion agent.Solvent evaporation process is initiated by O/O (W/O) type emulsion compatible with characteristics of the drug and polymers used and liquid parffin has been used as dispersion medium whilemethanol and acetone mixture was employed as a solvent in dispersed

phase .Process and formulation parameters which affect characteristics including particle size and distribution,morphological characteristics,yield value, process efficiency, drug release rate, swelling degree for swelling formulations were analysed for microspheres .As a result of these analyses;the parameters including drug/polymer ratio,polymer/solvent ratio concentration of dispersion agent used,use of different polymers,use of polymrs as a mixture,polymer mixture ratios and mixing rate were found to be effective on formation and characteristics of the microspheres.

A target drug release profile was created at zero order release rate which was theoretically set.Dissolution rate analyses were performed for prepared microspheres with dissolution media in different pH and with acontinuous flow cell by using a flow rate of 8 mL Per minute then target profile compared with the obtained release rate.Formulations were developed by examining effects of variable process and formulation parameters on drug release and microsphere formulations in which release of drug close to this target profile wre selected at different dissolution media with different pH.

Key Words .*Verapamil HCl,solvent evaporation,microsphere, controlled release, multiparticulate dosage forms.*

DÜZELTME

Dergimizin 28 (2), 1999 sayısının 99. sayfasında yer alan ve **Nurgün ERDEMOĞLU ve Bilge ŞENER** tarafından hazırlanan "**Taksol ve Türevlerinin Biyosentezi**" başlıklı makalenin 51 nolu olanından itibaren literatürleri disket problemi nedeniyle eksik yayınlanmış olup doğrusu aşağıdaki gibi olacaktır. Bu yanlışlık nedeniyle yazarlardan ve okuyuculardan özür diliyoruz:

- 51. Zocher, R., Weckwerth, W., Hacker, C., Kammer B., Hornbogen, T., Ewald, D.,** "Biosynthesis of Taxol: Enzymatic Acetylation of 10-Deacetylbaccatin III to Baccatin III in Crude Extracts from Roots of *Taxus baccata*" *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **229** (1), 16-20 (1996).
- 52. Strobel, G.A., Stierle, A., Hess, W.M.** "Taxol Formation in *Yew-Taxus*" *Plant Sci. (Limerick, Irel.)*, **92(1)**, 1-12 (1993).
- 53. Edgington, S.M.** "Taxol: Out of the Wood" *Bio/Technology*, 9(10), 933-4 (1991).