T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

DOĞAL POLİMERLER KULLANILARAK KOLONA HEDEFLENDİRİLMİŞ İLAÇ ŞEKİLLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Fatmanur TUĞCU-DEMİRÖZ

111380

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Füsun ACARTÜRK

111380

ANKARA-2001

Bu çalışma, Tübitak SBAG- 2306(100S058) Numaralı Proje olarak desteklenmiştir.

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Yönergesine uygun bulunmuş ve 2001/5 sayılı Etik Kurul Kararı ile kabul edilmiştir.

Sevgili

Anneme, Babama,

Dayıma

ve Hakana

Yüksek lisans tezimi planlayıp yöneten, bilgi ve tecrübesi ile çalışmalarıma destek olan, yol gösteren ve karşılaştığım tüm sorunların çözümlenmesinde yardımcı olan değerli hocam **Sayın Prof. Dr. Füsun ACARTÜRK'**e,

Çalışmalarım boyunca bilimsel katkılarını ve desteğini benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım **Sayın Yrd. Doç. Dr. Sevgi TAKKA**'ya,

İn vivo çalışmalarımın yapılmasında ve çalışmalarımda gösterdikleri yardım ve desteklerinden dolayı ,Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Radyoloji Anabilim Dalından **Sayın Doç. Dr. Öznur Leman KONUŞ**'a,

Gösterdikleri yakın ilgi ve yardımlarından dolayı

Sayın Prof. Dr. Nevin ÇELEBİ'ye, **Sayın Prof. Dr. İlbeyi AĞABEYOĞLU**'na,

ve **Sayın Prof. Dr. Tanver Doğanay**'a

Çalışmalarım boyunca karşılaştığım her sorunda yardımlarını esirgemeyen

Sayın Yrd.Doç.Dr. Tuncer DEĞİM'e,

Çalışmalarım sırasında vermiş olduğu destek ve yardımlarından dolayı

Sayın Yrd.Doç.Dr. Zelihagül DEĞİM'e, Sayın Yrd.Doç.Dr. Figen OCAK'a,

Çalışmalarım sırasında tecrübesi, anlayışı ve dostluğuyla herzaman yanımda olan sevgili oda arkadaşım **Dr. Ecz. Zeynep Şafak TEKSİN**'e,

Çalışmalarım boyunca bana anlayış gösteren ve olabildiğince destek olan

Uzm. Ecz. Gülay YETKİN, Uzm. Ecz. Seda YILMAZ,

Uzm.Ecz. Ayşe ÇİLEK, Uzm.Ecz. Bilgen EĞLEN-BALABAN, Uzm.Ecz. Canan SERİN, Dr. Neslihan GÜRBÜZ, Ecz. Etem TUNCEL, Ecz. Sibel İLBASMIŞ, Ecz. Armağan CELKAN, Ecz. Burcu ÇİLESİZ ve Ecz. Ceren İŞBAŞAR'a

Yardımlarından dolayı **Fatma ÇELİK** ve **Halil DEMİREL**'e

İn vivo çalışmalarım sırasında özveriyle bana denek olan tüm bölüm arkadaşlarıma,

Maddelerimizin temininde yardımcı olan Ali Raif İlaç Sanayii ve Adeka İlaç Sanayii'ne,

Her çağırdığımda yardımıma koşan ve bütün kalbiyle bana destek olan sevgili arkadaşım **Bilge ÖNAL**'a

Çalışmalarım sırasında arkadaşlıkları ve yardımlarıyla bana destek olan **Ecz. Levent ESER**'e ve **kuzenlerime**

Ve son olarak tüm sıkıntılarımı benimle paylaşan, hoşgörü ve sevgiyle bana en büyük desteği veren **Anneme ve Sevgili Eşim HAKAN'a,**

TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

İÇİNDEKİLER

A. GİRİŞ VE AMAÇ 1

B. GENEL BİLGİLER 3

B.1. Kolona Spesifik İlaç Taşıyıcı Sistemler 3

B.1.1. Kolonun Anatomi ve Fizyolojisi 3

B.1.1.1. Kalın Bağırsağın Fonksiyonu 5

B.1.2. Kolona-Spesifik İlaç Taşıyıcı Sistemlerin İn Vivo Davranışını Etkileyen Fizyolojik Faktörler 5

B.1.2.1. Mide Boşaltımı 5

B.1.2.2. İnce Barsaktan Geçiş 6

B.1.2.3. Kolondan Geçiş 7

B.1.2.4. Gastrointestinal pH 8

B.1.2.5. Kolonik Mikroflora 8

B.1.2.6. Kolonik Emilim 9

B.1.2.7. Kalın Barsak Hastalıkları 12

B.1.3. Kolona-Özgü İlaç Taşıyıcı Sistemlerinde Kullanılan İlaçlar 15

B.1.4. Kolona Spesifik İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Hazırlanmasında Farmasötik Yaklaşımlar 15

B.1.4.1. Önilaç Tasarımı 16

B.1.4.1.1. Azo Bağlı Konjugatlar 17

B.1.4.1.2. Glikozit Konjugatları 18

B.1.4.1.3. Glukuronid Konjugatları 19

B.1.4.1.4. Siklodekstrin Konjugatları 19

B.1.4.1.5. Dekstran Konjugatları 20

B.1.4.1.6. Polipeptit Konjugatları 20

B.1.4.2. pH'ya Duyarlı Polimerlerle Kaplama 20

B.1.4.3. Bakterilerle Parçalanan Polimerler İle Kaplama veya Matris Şeklinde Uygulama 23

B.1.4.4. Kolona Hedeflemede Kullanılan Zaman Kontrollü Sistemler 27

B.2. MESALAMİN (5-ASA) 29

B.2.1. Fizikokimyasal Özellikleri 29
B.2.2. Mesalaminin İnflamasyonlu Barsak Hastalığında Kullanımı 30
B.2.3. Mesalaminin Etki Mekanizması 32
B.2.4. Farmakokinetik Özellikler 33
B.2.5. Mesalaminin Absorbsiyonu ve Plazma Konsantrasyonu 34
B.2.6. Mesalaminin Dağılımı ve Proteinlere Bağlanma Oranı 38
B.2.7. Mesalaminin Eliminasyonu 38
B.2.8. Mesalaminle Yapılan Karşılaştırmasız ve Karşılaştırmalı Klinik Çalışmalar 39
B.2.9. Mesalaminin Yan Etkileri 41
B.2.10. Mesalaminin Stabilitesi 42
B.2.11. İlaç Etkileşmeleri 45
B.2.12. Mesalaminin Toksisitesi 45
B.3. ONDANSETRON 45
B.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri 45
B.3.2. Ondansetronun İrrite Barsak Sendromunda Kullanımı 46
B.3.3. Ondansetronun Etki Mekanizması 47
B.3.4. Farmakokinetik Özellikler 47
B.3.5. Ondansetronla Yapılan Klinik Çalışmalar 49
B.3.6. Ondansetronun Yan Etkileri 51
B.4. ALJİNATLAR 51
B.5. GUAR GUM 54
C. MATERYAL VE YÖNTEM 56
C.1. MATERYAL 56
C.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 56
C.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler 56
C.2. YÖNTEM 57
C.2.1. İN VİTRO ÇALIŞMALAR 57
C.2.1.1. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanışı 57
C.2.1.2. Etkin Maddeler Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler 58
C.2.1.2.1. Etkin Maddelerin Erime Noktası Tayini 58
C.2.1.2.2. Partikül Büyüklüğü Analizi 58

C.2.1.2.3. IR Spektrumu 59
C.2.1.2.4. UV Spektrumu 59
C.2.1.2.5. Değişik Ortamlarda Spektrofotometrik Miktar Tayini ve Standart Doğrunun Hazırlanması 59
C.2.1.2.6. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu 60
C.2.1.2.6.1 Doğruluk (accuracy) ve Geri Elde (recovery) 60
C.2.1.2.6.2. Kesinlik (precision) 61
C.2.1.2.6.2.1. Tekrar Edilebilirlik (repeatability) 61
C.2.1.2.6.3. Özgünlük, Seçicilik (specificity, selectivity) 61
C.2.1.2.6.4. Doğrusallık (linearity) 62
C.2.1.2.6.5. Stabilite (stability) 62
C.2.1.2.7. Etkin Maddelerin Suda ve Değişik pH'lardaki Tampon Çözeltilerde Çözünürlüğünün Belirlenmesi 62
C.2.1.3. Polimerler Üzerinde Yapılan Çalışmalar 63
C.2.1.3.1. Aljinat ve Guar Gum'ın Viskozite ve Akış Özelliklerinin Saptanması 63
C.2.1.4. Formülasyon Çalışmaları 64
C.2.1.4.1. Tablet Formülasyonu Üzerinde Yapılan Çalışmalar 64
C.2.1.4.2. Basılan Tabletlerde ve Piyasa Preparatında Yapılan Farmasötik Denetimler 67
C.2.1.4.2.1. Çözünme Hızı Deneyleri 67
C.2.1.4.2.2. Çap ve Kalınlık Denetimi 68
C.2.1.4.2.3. Ağırlık Sapması Denetimi 69
C.2.1.4.2.4. Sertlik Denetimi 69
C.2.1.4.2.5. Ufalanma Aşınma Denetimi 69
C.2.1.4.2.6. Dağılma Denetimi 69
C.2.1.4.2.7. Miktar Tayini 69
C.2.1.4.2.8. Şişme Deneyi 70
C.2.2. İN VİVO ÇALIŞMALAR 70
C.2.2.1. Çalışma için Etik Kurul İzni 70
C.2.2.2. Deneylerin Tasarımı 70
C.2.2.3. Çalışma Protokollerinin Tasarımı 71
C.2.2.4. Deneklere Ait Veriler 75

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

D. BULGULAR 76
D.1. İN-VİTRO ÇALIŞMALAR 76
D.1.1. Etkin Maddeler Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler 76
D.1.1.1. Etkin Maddelerin Erime Noktası Tayini 76
D.1.1.2. Partikül Büyüklüğü Analizi 76
D.1.1.3. IR Spektrumu 77
D.1.1.4. UV Spektrumu 82
D.1.1.5. Değişik Ortamlarda Spektrofotometrik Miktar Tayini ve Standart Doğrunun Hazırlanması 87
D.1.1.6. Etkin Maddelerin spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu 93
D.1.1.6.1. Doğruluk (accuracy) ve Gerielde (recovery) 93
D.1.1.6.2. Tekrar Edilebilirlik (repeatability) 93
D.1.1.6.3. Özgünlük, Seçicilik (specificity, selectivity) 94
D.1.1.6.4. Doğrusallık (linearity) 95
D.1.1.6.5. Stabilite (stability) 95
D.1.1.6.6. Etkin Maddelerin Suda ve Değişik pH'lardaki Tampon Çözeltilerde Çözünürlüğünün Belirlenmesi 99
D.1.2. Polimerler Üzerinde Yapılan Çalışmalar 100
D.1.2.1. Aljinat ve Guar Gum'ın Viskozite Değerlerinin ve Akış Özelliklerinin Saptanması 100
D.1.3. Formülasyon Çalışmaları 101
D.1.3.1. Çözünme Hızı Deneyleri 101
D.1.3.1.1. Mesalaminin Çözünme Hızı Deneylerine Ait Bulgular 101
D.1.3.1.1.1. Aljinat İçeren Formülasyonlar 101
D.1.3.1.1.2. Guar Gum İçeren Formülasyonlar 104
D.1.3.1.2. Ondansetronun Çözünme Hızı Deneylerine Ait Bulgular 107
D.1.3.1.2.1. Aljinat İçeren Formülasyonlar 107
D.1.3.1.2.2. Guar Gum İçeren Formülasyonlar 108
D.1.3.2. Basılan tabletlerde ve Piyasa Preparatlarında Yapılan Farmasötik Denetimler 109
D.1.3.3. Şişme Deneyine Ait Bulgular 111
D.2. İN VİVO ÇALIŞMALAR 111

D.2.1. Sağlıklı Gönüllülerde Tabletlerin Radyolojik Olarak İncelenmesi 111
E. TARTIŞMA 136
E.1. İn Vitro Çalışma Sonuçlarının Genel Değerlendirilmesi 136
E.1.1. Etkin Maddeler Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Değerlendirmeler 136
E.1.2. Polimerlerin Viskozitelerine Ait Bulguların Değerlendirilmesi 138
E.1.3. Formülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi 138
E.1.3.1. Mesalamin ve Aljinat İçeren Formülasyonların Çözünme Hızı Bulgularının Değerlendirilmesi 138
E.1.3.2. Mesalamin ve Guar Gum İçeren Formülasyonların Çözünme Hızı Bulgularının Değerlendirilmesi 141
E.1.3.3. Ondansetron ve Aljinat İçeren Formülasyonların Çözünme Hızı Bulgularının Değerlendirilmesi 143
E.1.3.4. Ondansetron ve Guar Gum İçeren Formülasyonların Çözünme Hızı Bulgularının Değerlendirilmesi 144
E.1.4. Basılan Tabletlerde ve Piyasa Preparatlarında Yapılan Farmasötik Denetimlerin Değerlendirilmesi 144
E.1.5. Şişme Denetimi Bulgularının Değerlendirilmesi 145
E.2. İn Vivo Çalışmaların Değerlendirilmesi 146
E.2.1. Mesalamin ve Aljinat İçeren Formülasyon Üzerinde Yapılan İn Vivo Çalışmaların Değerlendirilmesi 146
E.2.2. Mesalamin ve Guar Gum İçeren Formülasyonlar Üzerinde Yapılan İn Vivo Çalışmaların Değerlendirilmesi 147
F. SONUÇ 149
G. ÖZET 151
H. SUMMARY 153
I. KAYNAKLAR 155
İ. ÖZGEÇMİŞ 174

A. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç şekillerinin tasarımındaki en önemli noktalardan biri, etkin maddenin maksimum terapötik etkinliğinin sağlanabileceği bölgede ilacın salımıdır. Yan etkilerin azalarak, farmasötik cevabın en yüksek olduğu bölgeye hedeflendirilmiş ilaç şekilleri ile yüksek etkinlik sağlanabilmektedir.

İlaç kullanımında tercih edilen yol oral yoldur. Ancak oral alınan ilaçların bir kısmı mide asidine veya gastrointestinal sistemdeki enzimlere duyarlı olmaları nedeniyle her zaman beklenen etkiyi göstermeyebilirler.

Kolon, ilaçların kalış süresinin uzun olması ve enzim aktivitesinin gastrointestinal sistemin diğer kısımlarına oranla daha düşük olması nedeniyle, oral uygulanan ilaçlar için uygun bir hedefleme bölgesidir.

Son yıllarda, kolona spesifik ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi önem kazanmıştır. Bu sistemlerin geliştirilmesinde üç önemli terapötik yaklaşım söz konusudur.

1. Kolon hastalıklarının lokal olarak tedavi edilmesi
2. Peptit ve protein tipi ilaçların oral yolla verilebilmesi
3. Uzatılmış etkili formülasyonların geliştirilmesi

Kolona ilaç hedefleme, hem lokal hem de sistemik etki amacıyla yapılmaktadır. Bazı lokal patalojik durumlarda ilacın doğrudan kolonda salımı, tedavinin etkinliğini arttırmaz, fakat potansiyel toksisiteyi azaltır. Bazı kalın barsak hastalıklarında örneğin, irrite barsak sendromu, kolit, Kron hastalığı, kolon kanseri ve lokal infeksiyon hastalıklarında yüksek konsantrasyonda etkin maddelere ihtiyaç vardır.

Yaygın olarak kullanılan konvansiyonel oral dozaj formları kolona ilaç verilişi için uygun değildir. Çünkü üst gastrointestinal kanalda parçalanır ve absorbe olurlar. Oral veya rektal uygulamalarla kolona hedefleme başarılabilir. Ancak supozituvar veya enema şeklindeki rektal uygulamalarda ilacın dağılımında çok fazla değişkenlik görülmektedir. Bu nedenle oral uygulamalar tercih edilmektedir. Kolon hastalıklarında kullanılacak olan ilaçların etkinliği açısından, etken maddelerin kolona hedeflenerek verilmesi önem taşımaktadır. Böylece, kolona-spesifik dozaj şekli, üst gastrointestinal sistemde etkin maddeyi salmadan, kolonda salımı gerçekleştirecektir.

Kronik enflamasyonlu barsak hastalığı (inflammatory bowel disease), ülseratif kolit ve Kron hastalığını içine alan, klinikte oldukça sık rastlanan bir kolon hastalığıdır. Bu hastalığın tedavisinde lokal veya sistemik tedavi uygulanmaktadır. Bu amaçla tedavide 5-amino salisilik asit türevleri, topik kortikosteroidler, azotiopurin ve 6-merkaptopurin kullanılmaktadır.

İrrite barsak sendromu (irritable bowel syndrome) klinikte oldukça sık rastlanan diğer bir barsak hastalığıdır. Karın ağrısı, ishal ve kabızlık gibi barsak hareketlerinin değişimi ile tanımlanmaktadır. Tedavide ishal kesiciler ve antikolinerjikler kullanılmaktadır.

Kolona hedeflendirme amacıyla değişik yaklaşımlar sözkonusudur. Bunlara örnek olarak, ön ilaç uygulamaları, etkin maddenin pH'ya bağımlı salım yapan yada kolonda bakteriler ile parçalanan polimerler ile kaplanması veya matris tipi ilaç şekillerinin hazırlanması verilebilir. Çalışmamızda polimer olarak sodyum aljinat ve guar gum seçilerek matris tipi tabletler hazırlanması düşünülmüştür. Literatürde sadece bu polimerler kullanılarak hazırlanmış ve kolona hedeflendirilmiş matris tipi formülasyon çalışmasına rastlanmamıştır.

Bu çalışmada :

- Doğal polimerler kullanılarak, kolonda açılması ve etki göstermesi istenen kolona hedeflendirilmiş matris tipi ilaç şekillerinin geliştirilmesi,
- Doğal polimer olarak seçilen; pH'ya duyarlı sodyum aljinat ve bakterilerle parçalanan guar gum'ın kolona hedefleme açısından uygunluklarının karşılaştırılması,
- Etkin maddeler olarak seçilen enflamasyonlu barsak hastalığının tedavisinde kullanılan suda az çözünen mesalamin (5-ASA) ve irrite barsak sendromunda ortaya çıkan rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan ve suda çok çözünen ondansetronun çözünürlük farkının etkin madde salımına olan etkisinin karşılaştırılması,
- Mesalamin içeren formülasyonun in vivo davranışının ve kolona ulaşıp ulaşmadığının izlenmesi amacıyla x-ray ile görüntülenmesi amaçlanmıştır.

B. GENEL BİLGİLER

B.1. Kolona Spesifik İlaç Taşıyıcı Sistemler

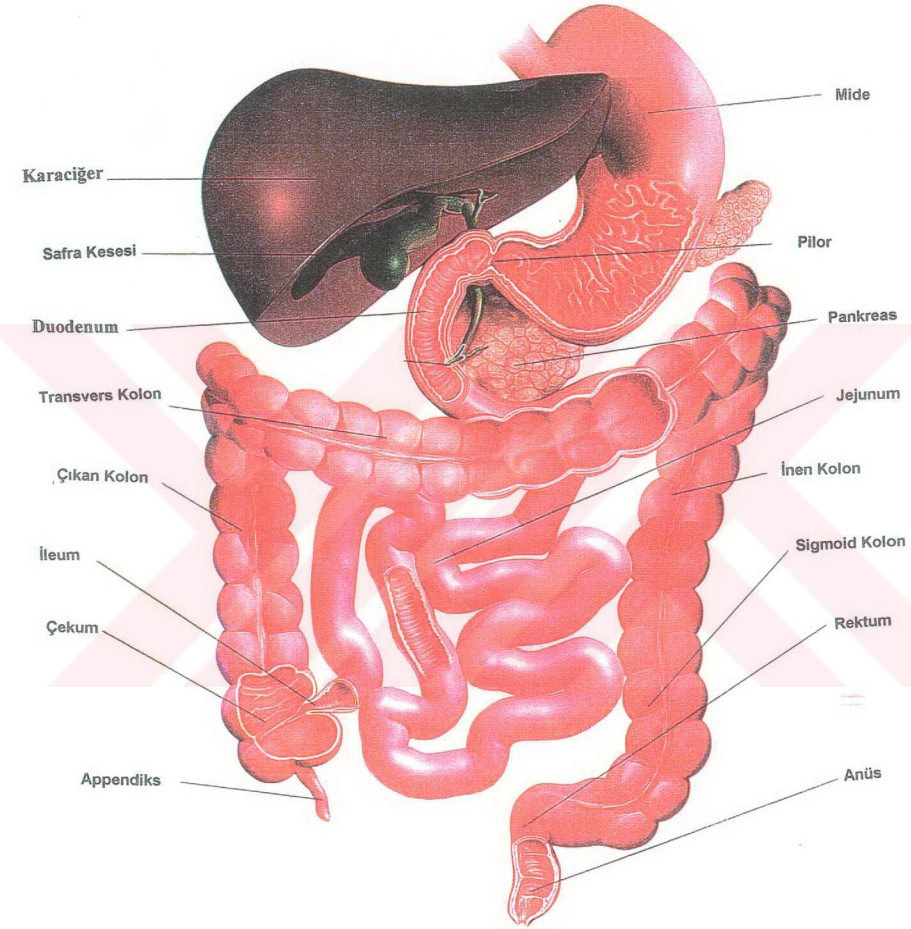
B.1.1. Kolonun Anatomi ve Fizyolojisi

İnsan sindirim sisteminin mide ile anüs arasındaki bölümünü barsaklar oluşturur. Midenin çıkışından sonra gelen yaklaşık üç metrelik barsak kısmı **ince barsak**, daha sonraki yaklaşık bir metrelik kısmı ise **kalın barsak** olarak adlandırılır. İnce barsağın mideden sonra ilk 22 cm'lik bölümüne **duodenum** (12 parmak bağırsağı) denir. Bundan sonra gelen kısma **jejunum** ve son kısmınada **ileum** adı verilir. Jejunum ve ileumunun birlikte uzunlukları 258 cm'dir[1,2].

Kolon veya kalın barsak ileumun son kısmından anüse kadar uzanır. Uzunluğu 1,5 m ve çapı 6 cm'dir. Çap çekumda en büyüktür, rektuma doğru gittikçe azalır. İnce barsaktan **Haustra Coli** denilen boğumlarla ayrılır. Dış tabakasında yağ kesecikleri vardır. Kalın barsak üç ana bölüme ayrılır[3]:

1. **CAECUM** : Kalın barsağın kese şeklindeki başlangıç kısmıdır. Boyu 6,5 cm ve genişliği 7,5 cm'dir.
2. **APPENDİX** : 5-10 cm çapında, tüp şeklinde bir uzantıdır. Caecumun tepesinden başlar. Appendix'in iltihaplanmasına APENDİSİT denir.
3. **KOLON** : Dört bölümden oluşmaktadır. Ascending Kolon (çıkan kolon) : 20 cm, Transverse Kolon : 45 cm , Descending Kolon (inen kolon) : 30 cm , Sigmoid Kolon: 40 cm. Transvers kolon en uzun ve en hareketli kısmıdır, sigmoid kolon ise (S) şeklinde kıvrılmıştır.

İnce barsağın son bölümü olan ileum ile kalın barsağın birleştiği yerde **ileocecal kapak** denilen bir yapı vardır. Bu kapağın fonksiyonu kalın barsak içindeki maddelerin ileuma geri dönüşünü engellemektir[1,2]. Kimus (yarı katı barsak içeriği) kolona girerken ileocecal kapaktan geçer. Bu kapak normalde kapalıdır, fakat yemekten sonra yani gastrointestinal refleks ve barsak kontraksiyonları arttığında kapak açılır ve kimus kalın bağırsağa geçer. Bu materyal, yenen yiyeceklerden büyük oranda ince barsakta emildikten sonra geriye kalıp, kalın bağırsağa geçen kısımdır. Kolonda gastrointestinal sisteme giren materyalin ancak % 4'ü emilir[4]. Gastrointestinal sistemin anatomik yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



ŞEKİL 1. Gastrointestinal sistemin anatomik yapısı

Barsağın herhangi bir yerinden enine bir kesit yapıldığında, başlıca dört tabaka görülür. Dıştan içe doğru; serosa, kas tabakası, submukoza ve mukoza.

Seroza, kan ve lenf damarlarından meydana gelmiştir. Kas tabakası ise düz kaslardan oluşur ve bunların arasında kan ve lenf damarları ile sinir ağı bulunur. Barsak hareketlerinden sorumludur. Eksternal kas tabakasının lifleri boyuna üç bant halinde toplanır ve bunlara **tenya koli** adı verilir. Bu bantlar kolonun geri kalanında daha kısa olduğu için, tenyalar arasında kalan kolon duvarını **keseler (haustralar)** oluşturur. En iç tabaka olan mukoza ise salgı bezleri, kapiller kan damarları ve lenfatik doku bulundurur. Mukozada villus yoktur. Kolon bezleri mukozadan lümene doğru kısa çıkıntılar yaparak mukus salgılar. Mukozanın fonksiyonu sekresyon ve absorbsiyondur. Submukoza ise mukozaya destek oluşturmaktadır[1,2,5].

B.1.1.1. Kalın Barsağın Fonksiyonu

Kolon fonksiyonu açısından pek çok noktada ince barsaktan farklıdır. İnce barsağın görevi sindirilmiş besinlerin absorbsiyonudur ve bunun için yüzey alanı oldukça geniştir, çıkıntılar bulunur. Kalın barsağın ise çapı ince barsaktan geniş olsa da yüzey alanı ince bağırsağa göre küçüktür[4,6]. Kolonda villiler olmamakla beraber plica semilunares adı verilen kresentrik katlanmalar kolonun iç yüzeyinin yüzey alanını 1300 cm^2'ye çıkartır[7]. Kimus kalın bağırsağa girdiği zaman içindeki maddelerden vücuda yararlı olanları absorbe edilmiş bulunur. Geriye artık maddelerle su ve bir miktar elektrolit kalmıştır. Kalın barsağın fonksiyonu, kimustaki su ve elektrolitlerin geri emilimi ve artık maddelerin atılıncaya kadar depo edilmesidir. Ayrıca, kalın barsakta bulunan bazı simbiyotik bakteriler B ve K vitamini gibi bazı vitaminleri sentezler. İnsanda K vitamininin başlıca kaynağının barsak bakterileri olduğu düşünülmektedir [1,2,4,6].

B.1.2. Kolona-Spesifik İlaç Taşıyıcı Sistemlerin İn Vivo Davranışını Etkileyen Fizyolojik Faktörler

B.1.2.1. Mide Boşaltımı

İlaçların kolona ulaşması mideden boşaltım hızına bağlıdır. Dozaj şekillerinin mideden boşaltım süresi oldukça fazla değişkenlik gösterir. Çünkü oral dozaj şekillerinin mide boşaltımını etkileyen bir çok parametre vardır. Bunlar, açlık-tokluk

durumu, dozaj şeklinin büyüklüğü ve dansitesi gibi özellikleridir. Tablo 1'de gastrointestinal pH ve küçük dozaj formları için geçiş süreleri gösterilmiştir[6].

Tablo 1. Gastrointestinal pH ve ilaçların geçiş süreleri[1,6]

	Mide	Duodenum	Jejunum	İleum	Kolon	Rektum
pH	1.5	5-6.1	6-7	7-8	5.5-7	7
Geçiş Süresi (s)	>3	3-4	3-4	3-4	20-30	-

Yapılan bir çalışmada dağılmayan tek dozluk bir dozaj şekli, oral olarak uygulanmış ve mideden boşaltımında 15 dakika ile 3 saat arasında varyasyon görülmüştür[6]. Genellikle yiyecekler ile birlikte alındığında ilaç şekillerinin midede kalış süresi artar. Bu süre, yiyecek alındığında 12 saate kadar çıkabilmektedir[6,8]. Asitlikteki artış, ozmolarite ve kalori değerindeki artış gastrik boşaltımı yavaşlatır. Stres boşaltım hızını artırırken, depresyon yavaşlatmaktadır. Genellikle kadınların gastrik boşaltımı erkeklere oranla daha yavaştır[6,8]. Naproksen tablet formülasyonunun gastrointestinal sistemden geçişinin incelendiği bir çalışmada gama sintigrafi tekniği kullanılmıştır. Tabletin mideden geçişi açlık ve tokluk durumuna göre değişmektedir. Altı genç erkek ve altı yaşlı bayan üzerinde yapılan çalışmada naproksen tabletinin mideden geçiş süresi aç olan genç deneklerde 0.64 saat iken, aç olan yaşlı bayan deneklerde 0.86 saat olarak bulunmuştur. Bu durum hafif bir kahvaltı yapıldığında 3 ve 3.3 saate çıkmaktadır[9]. Davis ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada farmasötik dozaj formlarının gastrointestinal geçişleri incelenmiştir. Çözelti, küçük pelletler ve tek ünitelik dozaj şekilleri uygulanmış ve mideden boşaltımlarında yiyeceklerin etkili olduğu görülmüştür. Çözelti ve pelletler mideyi çabuk boşaltırken tek ünitelik dozlar yiyeceklerin büyüklüğüne göre midede uzun süre kalmışlardır[10].

B.1.2.2. İnce Barsaktan Geçiş

İnce barsaktaki geçiş süresini açlık ve tokluk durumu etkilemez. İnce barsakta ortalama kalış süresi 3 saattir[9,10]. Sıvı ve katıların insan ince barsağından geçişinin incelendiği bir çalışmada sıvıların geçişinin katılara göre daha hızlı olduğu bulunmuştur[11]. Altı sağlıklı erkek gönüllüde yapılan bir çalışmada tek ünitelik ve çok ünitelik dozaj şekilleri uygulanarak gastrointestinal geçiş süreleri incelenmiştir. İnce

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

barsaktaki geçiş sürelerinde anlamlı bir fark görülmemiştir[12]. İnce barsak geçişi sırasında dozaj formu pek çok enzimle karşılaşır. Bunlar, esterazlar, lipazlar, amilazlar, proteazlar, nükleazlar, glikozidazlar ve peptidazlardır[13].

B.1.2.3. Kolondan Geçiş

Parker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 18 sağlıklı gönüllü üzerinde radyoaktif işaretlenmiş bir kapsülün kolonik geçişi gama sintigrafi yöntemiyle incelenmiştir[14]. Kapsülün büyüklüğüne ve dansitesine göre mideden geçişi değiştiği halde, ince barsaktaki geçiş süreleri değişmemektedir. Yaklaşık olarak 5 saat sonra kapsül kolona ulaşır. Çıkan (Ascending,Proksimal) kolondan geçişte kapsülün dansitesi önemlidir. Kapsül kolona ulaştıktan 10 saat sonra transvers kolon ile inen kolon arasındaki kıvrımlı geçiş bölgesine(splenik flexure) ulaşır[14]. 73 sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışmada kolondan geçiş 35.6±2.1 saat olarak bulunmuştur[15]. Radyolojik olarak yapılan incelemede kolonun bölümlerinden geçiş süresi şöyle bulunmuştur; sağ kolon 11.3±1.1 saat, sol kolon 11.4±1.4 saat ve rektosigmoidik bölge 12.4±1.1 saat. Kolondan geçiş süreleri kadın ve erkeklerde karşılaştırıldığında erkekte 30.7±3.0 saat ve kadında 38.8±2.9 saat olarak bulunmuştur[15]. Altı sağlıklı gönüllüde kapsül ve çok partiküllü pelletlerin gastrointestinal geçişi incelendiğinde mideden geçiş sürelerinin aynı olduğu görülmüş ve her iki preparatda 4 saatte kolona ulaşmıştır. Ancak kolona ulaştıktan sonra geçiş sürelerinde farklılaşmalar görülür. Pelletlerin kolondan geçiş süreleri kapsüllere göre daha uzundur[16]. Cinsiyet açısından geçişe bakıldığında ise erkeklerde kadınlara göre daha kısa olduğu görülmüştür[1,15]. Kolondan geçiş süresi oldukça değişkenlik göstermesine rağmen ortalama 20.9 saatte geçiş görülmektedir[17]. Bu uzun süre içinde dozaj formları kolonun mikroflorası ile karşı karşıya kalır. Bu da dozaj formundan ilacın tamamen dağılması açısından önemlidir. Kolonik geçiş hızı açısından katılar ile sıvılar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Katılar için kolondan geçiş 247±60 dak ve sıvılar için bu süre 312±88 dak'dır[17,18]. Sağlıklı gönüllülerde değişik büyüklükteki dozaj formlarının kolondaki geçiş süreleri gama sintigrafi yöntemi ile incelenmiştir. Normal şartlar altında 5 mm'lik dağılmayan tablet ile 8 mm'lik dağılmayan tablet arasında kolondan geçiş süreleri arasında fark görülmemiştir[19].

Stresin gastrointestinal geçişe etkisinin incelendiği, hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada kolondan geçişin stres koşullarından etkilendiği görülmektedir. Stres

koşullarında bulunan sıçanlarda kolondan geçiş süresinin 1.29 saat ile 15.5 saat arasında değiştiği görülmüştür[20]. İnsan kolonundaki ilerletici hareketlerin incelenmesi için radyoaktif maddeler kullanılmıştır(^{51}Cr). Kolondaki hareketlerin alınan yiyeceklerden sonra arttığı görülmüştür. Sonuçta somatik aktivitenin kolonik geçiş için sağlıklı ve hasta gönüllülerde çok önemli bir faktör olduğu görülmüştür[21]. Çeşitli kolon hastalıkları da kolondan geçişi etkilemektedir. İrrite barsak sendromu olan hastalar ile herhangi bir kolon hastalığı olmayan kişilerin kolonik geçişleri arasında farklılıklar gözlenmiştir. Kolondan geçiş, ishalin baskın olduğu irrite barsak sendromu olan hastalarda daha hızlıdır[22].

B.1.2.4. Gastrointestinal pH

Gastrointestinal pH oral alınan ilaçların performansını oldukça etkiler. Mide pH'sı ortalama 1.5'tur ve açlık-tokluk durumuna göre 2-6 arasında değişir. Bu durum pH'ya hassas ilaçların parçalanmasında etkilidir. İlaç taşıyıcı sistemindeki bu pH ile görülen bozunma problemi enterik kaplama yapılarak önlenebilir[23]. 14 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada 7 erkek ve 7 bayanın gastrointestinal pH'ları karşılaştırılmıştır. İki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir[24]. Gastrointestinal yolağın pH'sı düzenli olarak artmaz. 66 kişide pH'ya hassas radyoaktif element içeren kapsülün gastrointestinal kanalda ilerleyişi gözlenmiştir. Bütün deneklerde mide asiditesinin çok yüksek olduğu görülmüştür (1-2.5 arasında). Proksimal ince barsağın pH'sı 6.6 olarak, terminal ileumun pH'sı 7.5, çekumun pH'sı 6.4, sağ ve sol kolonun pH'sı 7 olarak ölçülmüştür. İleum ile kolon arasında çok az bir pH farkı vardır[25-27].

Polisakkarit diyetinin kolon pH'sına etkisi vardır. Örneğin laktoz ve semisentetik disakkaritler gibi maddelerin bakteriyal fermantasyonu sonucunda geniş oranda laktik asit oluşur ve pH 5'e kadar düşer[6].

Kolonik pH, hastalık durumuna bağlı olarak düşmektedir. Ülseratif kolitli 7 hasta üzerinde yapılan çalışmada, proksimal kolonda pH'nın 4,7 ± 0,7'ye düştüğü görülmüştür[6].

B.1.2.5. Kolonik Mikroflora

İnsan gastrointestinal yolağında bulunan bakteriler aerobik ve anaerobik mikroorganizmaları kapsayan büyük ve kompleks bir ekosistemden oluşmaktadır[13]. Midedeki bakteri konsantrasyonu $<10^3$ koloni oluşturma ünitesi/ml'dir (CFU/ml).

Midede başlıca bulunan bakteriler; streptokok, stafilokok ve laktobasil'lerdir[28]. İnce barsağın başlangıcında bakteriyal konsantrasyon $0\text{-}10^{-5}$ CFU/ml'dir. Proksimal ince barsak ve distal ileumda fazlaca bulunan bakteriler aerobik, gram(+) ve gram(-) bakterilerdir. Bununla beraber distal ileumun bakteriyel florası genellikle kolon florası ile benzerlik gösterir. İleoçekal kapakta bakteriyel konsantrasyonda şiddetli bir artış görülür. İnsan kolonundaki bakteri konsantrasyonu $10^{-11}\text{-}10^{-12}$ CFU/ml'dir[1]. Kolonda aeroblar ve az miktarda mantarlar olmak üzere 400'den fazla bakteri türü bulunmaktadır. Kolonda çoğunlukla bulunan bakteriler; bakteriodesler, bifidobakterium, eubakterium, peptokokus, peptostafilokokus, ruminacocus, propionibakterium, veillonell ve klostridiumdur. Kolonda bulunan en önemli bakteriler ise esherichia coli ve laktobasil'lerdir[28].

Bazı metabolik reaksiyonlar sonucunda mikroorganizmalardan enzim ve biyolojik sıvılar salınmaktadır . Bu enzim sistemlerinden bazıları kolona özgü ilaç taşıyıcı sistemler için kullanılmaya başlanmıştır ve kolona hedeflendirilmiş salım sistemlerinin geliştirilmesinde önemli bir potansiyel oluşturmuşlardır. Kolonun mikroflorası hastalık durumuna ve yapılan diyete göre değişmektedir[1,29].

Kolon mikroorganizmalarının başlıca besin kaynağı intestinal kimüsteki maddelerdir. Bunlar:-Nişasta

-Polisakkaritler: Selülozlar, hemiselülozlar, guar, pektin

-Şekerler

-Oligosakkaritler: Laktoz, sorbitol, ksilol

-Karbonhidratlar: Glikozidaz enzimi ile polisakkaritlere parçalanırlar

-Protein

B.1.2.6. Kolonik Emilim

Günde yaklaşık 1500 mL kadar kimüs ince barsaktan kalın bağırsağa geçer. Kimüs içindeki su ve elektrolitlerin çoğu emilir. Genellikle 100 mL'den daha az bir sıvı feçesle atılır. Ayrıca, iyonların hepsi emilir, sadece yaklaşık 1 mEq sodyum klorür iyonu feçesle kaybedilir. Kalın barsaktaki emilimin çoğu inen kolonda görülür ve bu bölüme absorpsiyon kolonu da denir. Çıkan kolonun ise başlıca görevi depolamadır[30] . Çekum ve çıkan kolonda içerik sıvı ve yarı katıdır, transfers kolonda katılaşma artar ve inen kolonda katı feçes haline gelir[10]. Kalın barsağın mukozasında aktif sodyum absorpsiyonu olur. Ozmotik basınç farkından dolayı su absorplanır. Kalın barsak

epitelindeki hücreler arasındaki sıkı bağlantılar (tight junctionlar) ince barsaktan çok daha sıkıdır. Bu yapı iyonların sıkı bağlantılardan geriye difüzyonunu önleyerek kalın barsak mukozasının sodyum iyonlarını ince barsağa göre tam olarak emilimini sağlar. Yani daha büyük bir konsantrasyon gradyanına karşı emilim olur[30].

Kalın barsak günde maksimum 5-7 litrelik sıvı ve elektrolit absorbe edebilir. Kalın bağırsağa giren total miktar bu miktarı aştığı zaman fazlalık feçeste diyare olarak atılır.

Kalın barsak içerisinde su ve elektrolitlerin de emiliminden sonra vücut dışına atılacak olan madde yani feçes, insanda günde 100-150 g. miktarda meydana gelir. Bunun ¾'ü su, ¼'ü katı maddedir. Dışkının katı kısmı epitel hücre döküntüleri, yağ, protein, ölü bakteriler, inorganik maddeler ve sindirilemeyen selüloz artıklarından oluşur. Dışkıya rengini sterkobulin ve urobulin, kokusunu da indol ve hidrojen sülfit gibi maddeler verir[2].

Kolondan bikarbonat iyonları da absorbe edilir ve bikarbonat iyonu azlığında hastada diyare görülür, ayrıca kan asidik olmaya başlar[4].

Kolonun yüzey alanı ince bağırsağa göre oldukça küçüktür ve emilim için ideal uygunluk göstermez. Kolonda endojen sindirim enzimleri çok fazla olmadığı halde çok miktarda mikroorganizma bulunur. Kolonda kalış süresi yaklaşık 10-24 saat arasındadır. Kolonun yüzey alanı küçük olduğu için ilaçların absorbsiyonu büyük ölçüde azdır. Kolon içeriğinin çok viskoz olmasından dolayı ilaçların mukoza lümeninden difüzyonu engellenmektedir. Absorbsiyon proksimal kolonda distal kolona göre daha fazladır. Biyoadezif polimerler ve şekerlerle kompleks yapılırsa proksimal kolondaki kalış süresi uzar[23]. Kolon mukozasının absorbsiyon kapasitesi kolonoskopi yöntemi kullanılarak 6 sağlıklı gönüllüde incelenmiştir. Bu çalışmada nonsteroidal bir antienflamatuvar ilaç olan diklofenakın (Voltaren®) absorbsiyonu incelenmiştir. 100 mg diklofenakın oral ve kolon içine uygulamasından sonra plazma konsantrasyonu (C_{max}) ile plazma konsantrasyonu zaman grafiğinin eğri altında kalan alanı (AUC) 8 saat boyunca karşılaştırılmıştır. Oral uygulamada daha yüksek biyoyararlanım elde edilmiştir[31].

Kolon ilaç absorbsiyonunun ve biyoyararlanımının zayıf olduğu bir bölgedir. Ancak kolonda kalış süresi uzun olduğu için absorbsiyon artırıcı ajanlar kullanılarak ilaçların absorbsiyonu artırılabilir[32]. Gastrointestinal kanalın çevresini mukus yani yüksek viskozitesi olan bir madde çevreler. Mukusun görevi, epitel hücrelerini mekanik ve enzimatik faktörlere karşı korumaktır. Ancak bu mukus tabakası ilaç

absorbsiyonunda büyük bir fiziksel bariyerdir. Bariyer kalktığında absorbsiyonun arttığı görülür. Sefalosporinler, penisilinler ve aminoglikozitler gibi antibiyotikler mukusa negatif yüklerle bağlanmışlardır[33].

İlaçların kolondan absorbsiyonunu etkileyen faktörler şöyle sıralanabilir:

- **İlacın fiziksel karakteri (pKa, iyonizasyon dengesi):**

İlaçların absorbsiyonunda epitelin lipit yapısı ve bağlantı noktaları fiziksel bir bariyer oluşturur. İlaçların yağda çözünürlüğü, lipit/su partisyon katsayısı , iyonizasyon derecesi ve pH absorbsiyonu etkileyen faktörlerdir[1]. İlaçların büyük bir çoğunluğu pasif difüzyon ile absorbe olur. Bazı ilaçlar ise kimyasal yapılarına bağlı olarak bir taşıyıcı yardımıyla ve aktif transport mekanizması ile absorbe olurlar. Bazı ilaçlar yüksek lipofilik özelliklere sahip oldukları için intestinal epitelden kolayca absorbe olarak sistemik dolaşıma katılırlar[6]. İlaçlar epitel bariyerin apikal veya basolateral yüzeyinden transsellüler veya parasellüler yolla geçerler. Küçük amfipatik moleküller bu fiziksel bariyeri transsellüler geçiş yolu ile aşarlar[23]. Transselüler yolda çoğunlukla lipofilik ilaçlar absorbe olurken, parasellüler yolda ilaçlar hücreler arasındaki sıkı bağlantı yollarından geçerler[6]. İlaçların fizikokimyasal özelliklerine göre çözünürlükleri pH'dan etkileniyorsa bu durum absorbsiyonlarını da etkiler[32].

- **Gastrointestinal sistemin hareketliliği ve kolonda kalış süresi**

Kolonda kalış süresi oldukça uzundur. Bu nedenle dozaj formlarının kolonun mikroflorası ile etkileşme süresinin arttığı görülmektedir. Bu durum ilacın dağılması ve absorbsiyonu açısından önemlidir[17]. Kolonda kalış süresi açısından sıvılar ile katılar ve değişik büyüklükte hazırlanmış tablet formları arasında fark bulunmamıştır[18,19].

- **Bakteriyel enzimlerin degradasyonu**

Kolon lümeninde spesifik ve nonspesifik bağlanmalar görülebilir. Bunlar, yiyeceklerle bağlanma veya önilaç oluşturacak şekilde bağlanmalar olabilir. Bu ürünler enzimatik degradasyon ile ortama salınırlar[1]. Yiyeceklerle bağlanma ilaçların absorbsiyonunu etkilemektedir. Örneğin glukoprotein ilaç molekülleri sindirilmemiş yiyeceklere nonselektif olarak bağlanır. Kolonda bakteri konsantrasyonu arttığı için bu durum enzimatik degradasyonu, ilaç absorbsiyonunu ve biyoyararlanımını etkiler. Proksimal ve distal kolonda oldukça yüksek enzimatik aktivite görülür[32].

- **Mukusa selektif veya nonselektif bağlanma**

Gastrointestinal kanalın çevresini mukus yani yüksek viskozitesi olan bir madde çevreler. Mukusun görevi, epitel hücrelerini mekanik ve enzimatik faktörlere karşı korumaktır. Ancak bu mukus tabakası ilaç absorbsiyonunda büyük bir fiziksel bariyerdir. Örneğin, musin, streptomisin ve quaterner amonyum gibi maddelerle emilmeyen kompleksler oluşturur. Bunun gibi pek çok ilaç musin ile etkileşir. Bariyer kalktığında absorbsiyonun arttığı görülür. Sefalosporinler, penisilinler ve aminoglikozitler gibi antibiyotikler mukusa negatif yüklerle bağlanmışlardır[1,33].

- **İlaçların lokal fizyolojik etkileri**

Dağılan ilacın lokal fizyolojik etkileri, hastalık görülen bölgelerin sayısı ve patolojik durumlardaki değişmeler olarak sıralanabilir. Bu durum kolonik dağılımı etkiler. Bu faktörlerin bilinmesi ilaçların kolonda dağılması için geliştirilen sistemler için bir ön fikir vermektedir. Patolojik durumlar epitel hücre kaybına neden olur ve kolon permeabilitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

- **Bölgesel hastalıklar**

İlaç absorbsiyonunun inflamasyonlu barsak hastalığı, kron hastalığı, konstipasyon, ishal ve gastroenterit gibi hastalıklardan etkilendiği belirtilmektedir. Bu hastalıklardan çoğu mide bulantısı ve kusma refleksini artırır ve ilacın atılımına neden olabilir. Antibiyotiğe bağlı bir kolit olduğu takdirde mukoza plak formunu alır ve ilacın absorbsiyonunu engeller. Antibiyotiğin neden olduğu barsak motilitesindeki bozukluk antibiyotiğe rezistan bakterilerin artmasına neden olur. İrrite barsak sendromunda ise ilaçların kolonda kalış süresi oldukça kısaldığı için ilaç absorbsiyonuda azalmaktadır[22,23]. Hastalık bölgelerinde fiziksel özellikler belirğin bir şekilde değiştiği için kolon permeabilitesi değişmektedir[7].

B.1.2.7. Kalın Barsak Hastalıkları

Kolona spesifik ilaç salımı yapan sistemlerin salım ve absorbsiyon karakteristikleri kalın barsakta oluşan hastalıklardan etkilenmektedir. Bu hastalıklar şöyle sıralanabilir:

- **KABIZLIK**

Barsağın peristaltik hareketlerinde azalma olur ve ilacın absorbsiyonunun gerçekleştiği kolonik alanda difüzyon azalır[5].

- **HİROCHAPRUN'S HASTALIĞI**

Kabızlığın ilerlemiş halidir. Barsak içeriği 1-2 hafta atılmadan kalır. Bu durum kolonik ilaç absorbsiyonunu sınırlar[5].

- **İNFLAMASYONLU BARSAK HASTALIĞI**

Ülseratif kolit ve Kron hastalığının birlikte görüldüğü bir hastalıktır. Ülseratif kolit ve Kron hastalığı arasında benzerlikler ve farklılıklar vardır[34] .

İnflamasyonlu barsak hastalığında ishal, ateş ve limfoid dokuda hiperplazi görülür. Bu durum, kolonda dağılan ilaç sistemlerinin etkinliğini olumsuz etkiler. Genel olarak beyazlarda zencilere göre daha sık, erkek ve kadınlarda ise eşit oranda görülür. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve psikolojik faktörlerin etkili olabileceği bildirilmiştir[34-37].

- **KRON HASTALIĞI**

İnflamasyon, intestinal duvarın tümüne mukozadan serozaya kadar yayılmıştır. Ülseratif kolitin aksine yalnızca kolonda görülmeyen tüm gastrointestinal kanala yayılabilen bir hastalıktır. Mukoza görünüşte normal ya da kaldırım taşı şeklindedir. Karakteristik olarak barsağın uzun ekseni boyunca derin lineer ülserler bulunabilir[38,39].

Kron hastalığının semptomları ülseratif kolite göre daha sinsidir. Yemekten sonra ağrı, orta derecede ishal görülebilir. Rektal kanama seyrek görülür. Kısaca patolojik lezyonlar açısından ülseratif kolite kıyasla fistül eğilimi daha fazla kanama ise daha azdır[37-38].

- **ÜLSERATİF KOLİT**

Sadece kalın barsakta görülen bir hastalıktır[35,39]. Kolon mukozasında ve submukozasında inflamasyon oluşur. Akut lezyon ve yaygın bir yüzeyel inflamasyon olup genellikle rektumu tutar ve rektumdan kalın bağırsağa kadar uzanır[34,36,37].

Ülseratif kolitte başlıca bulgular, ishal, rektal kanama, ateş, kilo kaybı ve karın ağrısıdır. Hastalarda elektrolit bozukluğuna bağlı olarak halsizlik, iştahsızlık, taşikardi ve hipotansiyon görülebilir[35].

Tanı koyarken önemli olan belirtilerden yararlanarak ülseratif kolit ve Kron hastalığını ayırabilmektir. Belirtilerin dışında tanı koyabilmek için sigmoidoskopi ve kolonoskopi yapılabilir, ayrıca kalınbarsak hava kontrastı baryum lavmanı yöntemi ile incelenir veya bakteri kültürü yapılır[37].

- **İRRİTE BARSAK SENDROMU**

Fonksiyonel bir hastalıktır. Hastalığın tanısını koymak için belli semptomlardan yararlanılır. Ayrıca tanı koymak için geliştirilen bazı ölçütlerde vardır. Bunlar; karın ağrısı, defekasyon değişikliği, dışkının yoğunluğundaki değişiklikler olabilir[40]. İntestinal haraketlerin farklılıklar gösterdiği irrite barsak sendromunda merkezi sinir sisteminin strese bağlı olarak semptomları ortaya çıkardığı düşünülmektedir[41].
Hastaya oldukça sıkıntı veren bir hastalıktır ve tedavide ana semptomlar hedeflenir[40,41].

İlaç absorbsiyon hızının inflamasyonlu barsak hastalığı, Kron hastalığı, konstipasyon, ishal ve gastroenterit gibi hastalıklardan etkilendiği bulunmuştur. Dressman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilaç absorbsiyonuna fizyolojik faktörlerin ve gastrointestinal hastalıkların etkisi incelenmiş ve hastalık durumunun absorbsiyonu etkilediği bulunmuştur[30,42]. Bu hastalıklardan çoğu mide bulantısı ve kusma refleksini artırarak ilaçların atılmasına neden olabilir. Antibiyotik kullanımına bağlı olarak kolit oluştuğu takdirde mukoza plak formu halini alır ve ilacın absorbsiyonu engellenir. Antibiyotiğin neden olduğu barsak motilitesindeki bozukluk antibiyotiğe rezistan olan bakterilerin artmasına neden olur. Hastalıklar sindirim florasının metabolik aktivitesini etkiler[43].

B.1.3. Kolona-Özgü İlaç Taşıyıcı Sistemlerinde Kullanılan İlaçlar

Kolona hedeflendirilmek üzere seçilen ilaçlar ve ilaç grupları tablo 2'de gösterilmiştir[23].

Tablo 2. Kolona hedeflendirilen ilaçlar[23]

AMAÇ	UYGULAMA KOŞULU	İLAÇLAR
LOKAL ETKİ	Sistik Fibrozis	Sindirim Enzimleri Eklenmesi
	Pankreas İltihabı	
	Kronik Pankreas İltihabı	
	İnflamasyonlu Barsak Hastalığı	Sulfasalazin,Olsalazin,Basalazin
	Kron Hastalığı	Mesalazin,Budesonid,Prednisolon, Deksametazon
	İrrite Barsak Sendromu	Antikolinerjikler
	Kolorektal Kanserler	5-fluorourasil, Doksorubisin, Bleomisin
SİSTEMİK ABSORB-SİYON	Gastrik irritasyonu önleme	NSAIDs, İbuprofen, Nitrogliserin,
	İlk geçiş etkisine uğrama	Steroidler,Nitrogliserin
	Üst gastrointestinal sistemde emilimi az olan ilaçlar	Nifedipin, Oksiprenolol, İsosorbid,
	Antiastmatik	Teofilin
	SSS stimulanı	Nikotin
	Peptidlerin oral kullanımı	İnsulin, Vazopresin
	Aşıların oral kullanımı	Tifo

B.1.4. Kolona Spesifik İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Hazırlanmasında Farmasötik Yaklaşımlar

Basitten karmaşığa doğru pek çok teknik ortaya konulmuştur. Bu yaklaşımlar Tablo 3'de toplu olarak gösterilmektedir.

Tablo 3. Kolona hedeflendirilmiş ilaç sistemlerinin geliştirilmesinde farmasötik yaklaşımlar[23]

YÖTEM	TEMEL PRENSİP
Önilaçların geliştirilmesi	Kolonda bakterilere bağlı salım yapan ilaçlar
• Azo konjugatları	Taşıyıcı olarak azo parçaları kullanılmış
• Glikozit konjugatları	İlaç glikozitlerle konjuge edilmiş
• Glukuronid konjugatları	İlaç glukronidlerle konjuge edilmiş
• Siklodekstrin konjugatları	İlaç siklodekstrinlerle konjuge edilmiş
• Dekstran konjugatları	İlaç dekstranlarla konjuge edilmiş
• Polipeptit konjugatları	İlaç polipeptitlerle konjuge edilmiş
pH'ya hassas polimerlerle kaplama	Formülasyon pH'ya hassas polimerler ile kaplanmıştır ve kolonda pH 6.6-7 civarında salım yapar
Biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerle kaplama	Kolonik bakterilerce polimer degrade olur ve ilaç formülasyondan salınır
Biyolojik olarak parçalanabilen matris ve hidrojeller	Kolondaki bakterilerin etkinliği sonucu polimer parçalanır ve ilaç salımı gerçekleşir.
Zaman kontrollü sistemler	İlaç formülasyonuna enterik veya pH'ya hassas polimerler ile birkaç kez kaplama yapılır. İlaç 5-10 saat gibi bir gecikme süresinden sonra salınır.

B.1.4.1. Önilaç Tasarımı

Önilaçlar hem lokal hem de sistemik etki elde etmek amacıyla uygulanmaktadırlar. Önilaç uygulamalarında ilacın ince barsaklarda absorbe olmaması, buna karşın ilacın aktif forma dönüşümünün üst gastrointestinal sisteme oranla kolonda hızlı olması istenir.Kolon lümeninde ilaçların hidrolize veya redüksiyona uğramaları başlıca reaksiyonlardır. Kolona hedeflenen önilaçlar kolonda bulunan spesifik bakteriyel enzimlerle parçalanırlar. Bu bakteriyal floranın başlıca enzimleri azoredüktaz, glikozidaz ve siklodekstrinaz enzimleridir[1]. Önilaçların hazırlanmasında değişik yaklaşımlar mevcuttur.

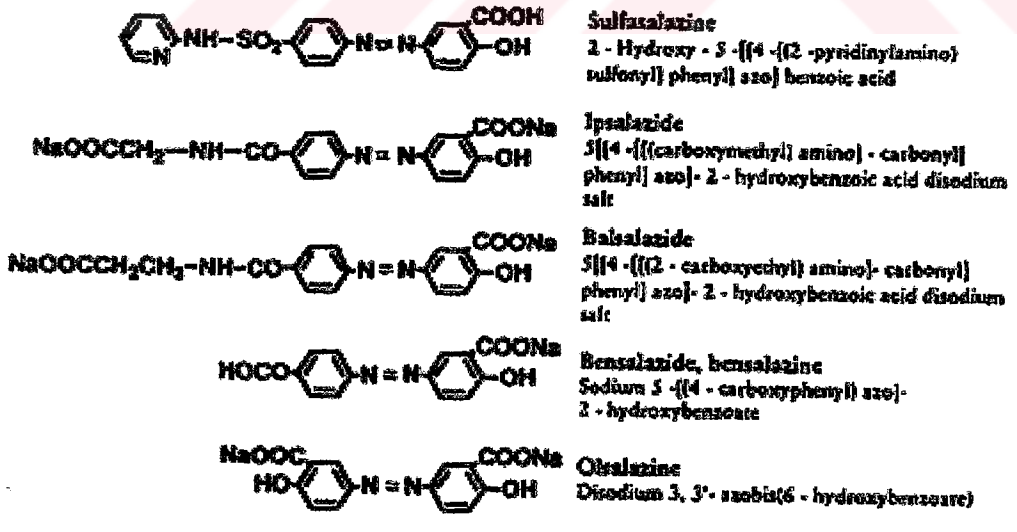
B.1.4.1.1. Azo Bağlı Konjugatlar

Mikrobiyal azoredüktazlar, kolonda oldukça baskın bulunur ve azo-aromatik bağların kırılmasında etkilidir. IBD tedavisi için geliştirilmiş olan sulfasalazin bu tip konjugatlara en tipik örnektir. Sulfasalazin antibakteriyel etkili sulfapiridin ve antienflamatuvar etkili 5-ASA'nın azo bağlarıyla bağlanmasından oluşmuştur(-N=N-)[44].

Pekçok klinik çalışmaya göre sulfasalazinin 5-ASA için ön ilaç etkisi gösterdiği saptanmıştır. 5-ASA tek başına kullanıldığında ince barsaklarda yüksek oranda absorbe olur. Ancak önilaç olarak verildiğinde sulfapiridin kolona kadar taşıyıcı görevi yapar.

Kolonda azoredüktazların etkisiyle sulfasalazin parçalanır ve aktif metaboliti olan 5-ASA açığa çıkar. 5-ASA topik etkilidir. Kolondan absorbe olan sulfapiridinin yan etkilerinden dolayı 5-ASA için yeni kuşak önilaçlar geliştirilmiştir. Bunlar, ipsalazid, basalazid ve olsalazin'dir(Şekil 2)[45].

pH'dan bağımsız olarak kolondaki bakteriler tarafından parçalanabilen polimerler sentezlenmiştir. Bu polimerler ya çapraz bağlanma bölgelerinden parçalanmakta veya polimerin kendisi degrade olmaktadır. Azoredüktaz veya kondroitin sülfataz gibi bakteriyel enzimler bu bozunmayı hızlandırmaktadır. İlk kez hidroksietilmetakrilatın divinil azobenzen ile çapraz bağlanması ile hazırlanan azopolimerler insülin ve vazopressinin kaplanmasında kullanılmıştır[1,46,47].



Şekil 2. 5-ASA'nın ön ilaçları[45]

Son yıllarda 5-ASA'yı kolona taşımak amacıyla aminoasidler ve polimerler taşıyıcı olarak kullanılmaktadır[48].

Oral uygulanan tedavinin etkinliğinde, gastrointestinal sistemden geçiş süresi çok önemlidir. Geçiş süresini biyoadezif polimerler uzatır. Kolon duvarına biyoadhezyon hem ilaç salımını geçiktirir hem de defekasyona bağlı olarak sistemin atılımını engeller. Hedefleme, kolon dokusuna lokal biyoadezif etki ile yapılabilir[49]. Değişik şeker grupları içeren (fukosilamin, glukozamin, mannasamin, galaktosamin) ve suda çözünen biyoadezif polimerlerden *N*-(2-hydroxypropyl)-methacrylamide (HPMA) bu amaçla sentezlenmiştir[50]. Şeker gruplarının bulunması polimere biyoadezif özellik kazandırır. 5-ASA polimerik taşıyıcıya azo bağları ile bağlanır. Ayrıca daunomisin, adriamisin gibi antikanser ilaçlarının da önilaçları hazırlanmıştır. Polimerik taşıyıcılara bağlı ilaçlar kolondaki mikrobiyal enzimlerle parçalanır. 5-ASA'nın HPMA kopolimerlerinden salımı tüm kolonda bulunan "Streptococcum faecium" tarafından kompleksin yarılması ile olur[50]. 5-ASA'nın fukosilamin içeren HPMA ile kolona hedeflendirilmiş bileşiğinden salımı ise azoredüktaz aktivitesine bağlıdır. 5-ASA'nın polimerik ilacı fukosilamin ile hazırlanır[51].

B.1.4.1.2. Glikozit Konjugatları

Glikozidazlar intestinal mikroflorada bulunan bir enzim grubudur. En önemli glikozidazlardan β-D-galactosidase, α-L-arabinofuranosidase, β-D-xylo-pyranosidase ve β-D-glucosidase insan feçesinde bulunur[52].

Antienflamatuvar bir madde olan deksametazonun kolonik dağılımı için Deksametazon-β-D-glukosid şeklinde önilaçları hazırlanmıştır[52]. Glikozit önilaçları sindirim kanalında yavaş absorbe olurlar. Mide ile ince barsakta enzimatik ve kimyasal olarak dayanıklıdırlar. İnflamasyonlu barsak hastalığı olan sıçan ve kobay modellerinde yapılan çalışmalarda β-D-galactosidase aktivitesinin en çok proksimal ince barsak, çekum ve kolonda görüldüğü belirtilmiştir[52]. Friend ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada inflamasyonlu barsak hastalığı olan kobaylara karragen diyeti uygulanarak hastalıkta atak meydana getirilmiştir. Deksametazonun 1.3 μmol/kg dozda çözelti halinde uygulandığı kontrol grubunda kalın barsak enflamasyonunda bir etki görülmemiştir. Aynı dozda deksametazon-β-D-glikozit uygulandığında hastalığın patolojisinde azalma görülmüştür[53,54].

Prednizolon, deksametazon, hidrokortizon ve fludrokortisin gibi ilaçların β-D-galactosides ve β-D-glucosides ile önilaçları hazırlanmıştır[55].

B.1.4.1.3. Glukuronid Konjugatları

İnsan vücudundaki metabolik yolaklar gözönüne alınarak, ilaçların hedef bölgeye özgü taşıyıcı sistemlerinin geliştirilmesinde alternatif yaklaşımlar sunulmuştur. Pekçok ilacın inaktivasyonu için ana mekanizma glukuronid ve sülfat konjugasyonudur[23].

Enzimlerce parçalanabilen glukuronidler kolona özgü ilaç sistemlerinde kullanılabilmektedir. Çeşitli hayvan deneylerinde glukuronidlerin üst gastrointestinal sistemde fazla parçalanmadıkları, ancak çekum ve kolonda hızla parçalandıkları görülmüştür. Bu nedenle glukuronid konjugatlarının kolona spesifik ilaç taşıyıcı sistemleri için uygun olacağı düşünülmektedir[56].

B.1.4.1.4. Siklodekstrin Konjugatları

Doğal siklodekstrinler (α, β, γ) ve bazı kimyasal modifiye siklodekstrinler farmasötik formülasyonlarda taşıyıcı olarak kullanılmaktadır[57]. Bu moleküllerin iç boşlukları lipofilik, dış kısımları hidrofilik özelliğe sahiptir. Hidrofilik özelliklerinden dolayı üst gastrointestinal sistemden absorbsiyonları düşüktür[58].

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada β-siklodekstrinin insan ince barsağında çok az parçalandığı ve kolonik mikrofloraya ulaştığında tamamen parçalandığı görülmüştür[59].

İnsan kolonundan izole edilmiş 30 bakteri çeşidinden 24 tanesinin siklodekstrinleri parçaladığı görülmüştür. Bu bakterilerin arasında siklodekstrinazlar ve bakterioidesler bulunmaktadır. Bu özelliğinden dolayı siklodekstrinler ilaçların kolonda salım yapmasını sağlayan sistemlerde kullanılmaktadır. Siklodekstrin molekülleri ilaçlara kovalent bağlarla bağlanarak kolona hedeflendirilmiş ön ilaçlar oluştururlar. Böyle oluşturulan komplekslerin stabilitesi ve çözünürlüğü artmıştır[60].

Hirayama ve arkadaşları iki siklodekstrin konjugatı hazırlamışlardır. Bunlardan birinde β-siklodekstrinin hidroksil grubu ile antienflamatuvar bir ilaç olan bifenil asetik asit ile ester veya amid bağları yapılmıştır. Konjugatların sudaki çözünürlüğü daha düşüktür. Amid konjugatı sulu çözeltilerde, biyolojik sıvılarda ve gastrointestinal içerikte stabildir. Ester konjugatı, ilacı çekum veya kolon içeriği ile karşılaştığında

salar. Mide veya ince barsakta herhangi bir salım olmamaktadır. Ester bağlarıyla konjugat oluşturan β-siklodekstrinler kolona hedeflendirilmiş önilaçlar olarak gösterilmektedir[61-63].

B.1.4.1.5. Dekstran Konjugatları

Dekstran konjugatlarında ilaç dekstranın hidroksil gruplarına ester bağlarıyla bağlanmıştır. Kolon içeriği yüksek konsantrasyonda dekstranaz içerir. Dekstranazın endodekstranaz ve eksodekstranaz olmak üzere iki şekli vardır. Endodekstranaz dekstranı oligosakkarit karışımına hidroliz eder[64].

Naproksenin dekstran esteri ile oluşturduğu önilacından in vitro salımı incelenmiştir. Salım, çekum ve kolon homojenatında normal pH 7.4 tamponuna ve ince barsak homojenatına göre 15-17 kat daha hızlıdır[65]. Domuzlarda naproksenin sulu çözeltisi ile dekstran-naproksen ester önilaçlarının oral uygulandıktan sonra biyoyararlanımları tayin edilmiştir. Sulu çözelti ile kıyaslandığında önilaçların biyoyararlanımının % 100'e yakın olduğu görülmüştür. Ancak önilaç olarak uygulanan formülasyonlarda kan seviyesinde 2-3 saatlik bir gecikme süresi olmuştur. Dekstran önilacı kullanılarak kolona spesifik dağılım yapılan başka bir çalışmada metronidazol kullanılmıştır. Metranidazolmonosüksinat-dekstran konjugatının parçalanmasına paralel olarak metranidazol salımı görülmüştür[66].

Dekstran önilaçları kimyasal olarak son derece dayanıklıdır ve kalın barsakta ilacın serbest kalmasını sağlar. Bu yüzden kolona hedeflendirilmiş salım sistemleri için tercih edilmektedir[67].

B.1.4.1.6. Polipeptit Konjugatları

Kolona hedefleme yöntemleri arasında polipeptit konjugatlarının oluşturulması da vardır. Bu konjugatların peptit ve ester bağları gastrointestinal mikrofloranın enzimleri tarafından kırılır. Deksametazonun poli(L-aspartik asit) konjugatı kalın barsakta salım yapmak üzere geliştirilmiştir. Önilaç uygulamasının sonucunda çekum ve kolon mukozasında belirgin bir şekilde yüksek ilaç konsantrasyonu görülmektedir[68].

B.1.4.2. pH'ya Duyarlı Polimerlerle Kaplama

Klasik yaklaşımlara göre ilaçlar enterik kaplama ile mide ve üst gastrointestinal alandan bozulmadan geçebilir. Bazı yüklü grup taşıyan polimerler dış ortamın pH'sına

hassastır. Çoğunlukla kullanılan polimerlerin pH'ya duyarlık sınırlarının başladığı noktalar Tablo 4'de gösterilmiştir[23].

pH'ya hassas polimerlerle kaplanmış tablet, kapsül veya pelletler, etkin maddeyi mide sıvılarından korur ve kontrollü salım yapmalarına olanak verir. Kolona hedeflemede kullanılan polimerler mide ve ince barsağın başlangıç bölümündeki düşük pH'ya karşı dayanıklıdır. Nötr ve alkali pH'da ise yani ileum ve ileoçekal kapakta dağılırlar. Böylece ilaç kolona ulaşmış ve orada dağılmış olur. Ancak bu yaklaşımları sınırlayan faktörler vardır; dağılma alanı gastrointestinal sistemin motilitesine bağlı olarak stabil değildir ve kısa zincirli yağ asitlerinin, safra asitlerinin, karbondioksit ve fermantasyon ürünlerinin ortamda bulunması da sınırlayıcı faktörler arasındadır[23].

Tablo 4. Enterik kaplama için kullanılan polimerlerin hassas oldukları pH noktaları[69]

POLİMER	pH
Selüloz asetat trimellitat	4.8
Hidroksipropilmetilselülüz ftalat	4.5-4.8
Polivinil asetat ftalat	5.0
Hidroksipropilmetilselüloz ftalat50	5.2
Hidroksipropilmetilselüloz ftalat55	5.4
Eudragit®-L 30D (metakrilik asit metil metakrilat kopolimeri)	5.6
Aquateric®(polivinil asetat ftalat)	5.8
Selüloz asetat fitalat	6.0
Eudragit®-L (metakrilik asit metil metakrilat kopolimeri)	6.0
Eudragit®-S (metakrilik asit metil metakrilat kopolimeri)	6.8
Şellak	7.2

Kolona hedeflenen formülasyonlarda en çok kullanılan polimer, metakrilik rezin türevi olan Eudragit®'lerdir. Bu enterik akrilik resinden en çok iki çeşidi kullanılmaktadır: Eudragit-L® ve Eudragit-S®.

Her iki resin de gastrik sıvılara karşı dayanıklıdır. Düşük pH'larda su geçirmezler, ancak barsak pH'sında iyonize olurlar ve çözünürler. Eudragit-L pH 6'da, Eudragit-S ise pH 7 civarında çözünmektedir. Sudaki çözünürlükleri serbest karboksil gruplarına bağlıdır. Her iki polimerin performansına etki eden kritik faktör polimerin çözündüğü ortamın pH'sıdır. Polimerler nonesterifik ftalik asit grupları ile çabuk çözünür. Sonuçta Eudragit kullanılarak yapılan film kaplamanın permeabilitesi Eudragit'i çözmek için kullanılan çözücünün çeşidine bağlıdır[23].

pH'ya hassas polimerlerle kaplı tabletlerin kolona hedeflenmek için uygunluğunun araştırıldığı bir çalışmada Ashford ve arkadaşları Eudragit S ile kapladıkları tabletleri sağlıklı gönüllüler üzerinde denemişlerdir[69]. Gama sintigrafi yönteminin kullanıldığı çalışmada mide ve üst gastrointestinal sistemde tabletin bütünlüğünün bozulmadığı görülmüştür. İn vivo dağılma 5-15 saat arasında değişmektedir. Dağılma bölgesi ileumdan splenik flexure kadar değişkenlik gösterir. Tabletin dağılma alanı oldukça çok varyasyon göstermektedir.

Eudragit S kolona hedeflemek amacıyla ilk kez baryum sülfat ve sulfapiridin içeren kapsüllerin kaplanması amacıyla kullanılmıştır[6]. Daha sonra 5-ASA tabletleri Eudragit S ile kaplanarak incelenmiş ve Eudragit S ile kaplı ticari preparat piyasaya çıkarılmıştır. Ayrıca Eudragit L ile kaplı 5-ASA tabletleri de mevcuttur.

Eudragit S ile kaplanan 5-ASA formülasyonlarının pH 7'nin üzerinde yani kolonda açıldığı görülmüştür. Bu preparatlar ülseratif kolitte son derece etkilidir. Mardini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Eudragit S ile kaplanmış 5-ASA preparatı ile kaplanmamış 5-ASA preparatının etkinliği karşılaştırılmıştır[70]. 23 hasta üzerinde yapılan çalışmanın sonucunda kaplanmış tabletlerin kolonda etkinliğinin daha fazla olduğu görülmüştür. 5-ASA'nın ince barsaktan emilimi polimerle kaplanarak geciktirilmiştir. Prednisolonun Eudragit S ile kaplanmış sert jelatin kapsülü ve kaplanmamış kapsülü oral uygulanarak absorbsiyonu incelenmiştir. Altı ülseratif kolitli hastada absorbsiyonun kaplanmış kapsül kolona ulaşana kadar geciktiği görülmüştür. Kron hastalığı olan altı hastada ise kapsül kırılana kadar absorbsiyon olmamıştır[71]. Schroeder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 5-ASA'nın üst gastrointestinal sistemde emilimini geçiktirmek için Eudragit S ile kaplanmıştır[72]. 87 ülseratif kolitli hastada Eudragit S ile kaplanmış 1.6 ve 4.8 g dozda günlük uygulanan 5-ASA preparatının etkisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. 1.6 g doz uygulananlarda tedavi etkinliği açısından plasebo ile çok fazla fark görülmezken, günde 4.8 g dozda uygulanan 5-ASA ile etkili tedavi sağlanmıştır. Bu sonuçlara göre kaplama yapılarak 5-ASA'nın kolona ulaşması sağlanmıştır[73].

Morishita ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insülinin Eudragit-L 100, Eudragit-S 100 ve bunların 1:1 karşımı ile kaplanmış üç formülasyonundan salımı karşılaştırılmıştır[74]. Eudragit-S ile kaplanmış formülasyon ileumda pH 7'de optimal salım göstermiştir.

B.1.4.3. Bakterilerle Parçalanan Polimerler İle Kaplama veya Matris Şeklinde Uygulama

Doğal polimerler düşük toksisiteleri ve stabil olmaları nedeniyle kolona hedeflendirilmiş ilaç şekillerinin geliştirilmesinde tercih edilmektedirler. Polisakkaritler uzun yıllardır ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmaktadır. Kolona hedeflendirmede, bazı bitki polisakkaritlerinin sindiriminde insan üst gastrointestinal sistem enzimlerinin yetersiz kalmasından yararlanılmıştır. İlaç, parçalanabilen polimerle karıştırılmakta daha sonrada matris tipi tabletler hazırlanmakta veya yine bu polimerler kullanılarak kaplama yapılmaktadır. Polimerleri parçalayan enzimleri üreten bakterilerin kolonda çok fazla miktarda bulunmasından dolayı enzim aktivitesi artarak polimerler kolonda hızla parçalanmaktadır. Pek çok polisakkarit bu özelliklerinden dolayı kolona ilaç taşıyıcı sistemler için tercih edilmektedir. Bunlardan kondroitin sülfat, pektin ve guar gum en yaygın olarak kullanılanlardır. Tablo 5'de bu polisakkaritlerin özellikleri verilmektedir[45].

Kalın barsakta fazla miktardaki mikrofloranın metabolik aktivitesi kolona spesifik ilaç hedeflendirilmesi için kullanılan bir özelliktir. Birçok mikroorganizmanın kolonda azo bağlarını kırdığı belirtilmiştir. Azo polimerler kullanılarak yapılan film kaplama mide sıvısında çözünmez. İn vivo ve in vitro yapılan testlerde azo polimerlerin kolonda bakterilerce parçalandığı bildirilmiştir[75]

Van den Mooter ve arkadaşları azopolimerlerin çok hidrofilik olmasının kolon bakterilerince yüksek degradasyon karakteri göstermelerine neden olduğunu belirtmişlerdir[76,77]. Azopolimerler kullanılarak kapsüller film kaplanmıştır. İbuprofen ve teofilin gibi ilaçların in vitro ve sıçanlarda in vivo salım çalışmaları yapıldığında azo bağlarının azo redüktaz etkinliği ile kırıldığı ve ilaçların serbest kaldığı görülmektedir[78].

Van den Mooter'in başka bir çalışmasında ise in vitro ortamda sıçan çekal içeriğinde 48 saatte azo polimerlerin % 60'ı degrade olmaktadır[79]. İn vivo çalışmalarda ise teofilin içeren, azopolimerler ile kaplanmış formülasyonun kolonda salımı ve absorbsiyonu incelenmiştir. Bakteriyal azoredüktazlar ile azopolimerler parçalanmış ve teofilin molekülleri difüzyon ile kolonda serbest kalmıştır[80,81].

Amiloz ve etilselüloz karışımı ile kaplamanın da kolona özgü taşıyıcı sistemlerde kullanılabileceği bildirilmiştir. Amiloz pankreatik enzimlere karşı dayanıklıdır ancak kolondaki bakterilerle parçalanır. Amiloz ile etilselüloz 1:4 oranında karıştırılıp 5-ASA pelletleri kaplanmıştır. Böylece mide ve ince barsakta dayanıklı hale

gelmiştir. Aynı zamanda 5-ASA'nın salımı kolonda oluşan fermentesyonla artmaktadır[6].

Tablo 5. Kolona özgü ilaç taşıyıcı sistemlerinde kullanılan biyolojik ortamlarda parçalanabilen polisakkaritlerin özellikleri[45]

Polisakkarit	**Kimyasal İsmi**	**Genel Özellikleri**	**Polisakkariti Parçalayan Bakteri Çeşidi**
Amiloz	α-1,4 D-glukoz	Dallanmamış nişasta bileşiğidir. Tablet teknolojisinde yardımcı madde olarak kullanılır	Bakterioidler, Bifidobakteriyum
Arabinogalaktan	β-1,4 ve β-1,3 D galaktoz β-1,6 ve β-1,3 L-arabinoz	Pektin yapısında bir hemiselülozdur. Kaplama ajanı olarak kullanılır.	Bifidobakteriyum
Kitosan	Deasetilat β-1,4 N-asetil D-glukosamin	Kitinin deasetillenmiş hali olup absorbsiyon artırıcı olarak kullanılır.	Bakterioidler
Kondroitin sülfat	β-1,3 D Glukuronik asit ve N-asetil-D- glukosamin	Mukopolisakkarittir.Çeşitli sayıda sülfat esteri grupları içerir.	Bakterioidler
Siklodekstrin	α-1,4 D-glukoz	Amiloza karşı yüksek dayanıklılık gösterir. Absorbsiyon artırıcı olarak kullanılır.	Bakterioidler
Dekstran	α-1,6 D-glukoz, α-1,3 D-glukoz	Plazma tamamlayıcısıdır.	Bakterioidler
Guar gum (Galaktomannan)	α-1,4 D-mannase, α-1,6 D-galaktoz	Kaplama ajanı olarak kullanılır	Bakterioidler, Ruminokokus
Pektin	α-1,4 D-galaktronik asit ve 1,2 L-ramnase ile D-galaktoz ve L-arabinoz	Kısmi metil esteri. Kaplama ajanı olarak kullanılır	Bakterioidler, Bifidobakteriyum
Ksilan	β-1,4 D-xsiloz ile L-arabinoz	Bitki hücre duvarlarının hemiselülozu	Bakterioidler, Bifidobakteriyum

Pektin kolona spesifik kaplamalarda kullanılan polisakkarit yapılı polimerlerden biridir. Yapılan bir çalışmada radyoaktif madde ile işaretlenen çekirdek tabletler, farklı miktarlarda, 700 mg veya 1000 mg, pektin kullanılarak kaplanmıştır[6]. Oldukça büyük dozaj formları oluşmuştur ancak pektinle kaplama radyoaktif maddenin salımının gecikmesine neden olmaktadır. Ortama pektinolitik enzimler ilave edildiğinde ise salım hızlanmaktadır. 700 mg pektinle kaplanan ve radyoaktif madde içeren tabletler 6

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

sağlıklı gönüllüye uygulanmış ve gama sintigrafi yöntemiyle izlenmiştir. Sonuçta bütün tabletlerin kolonda enzimatik parçalanma sonucunda dağıldığı görülmüştür. Pektinin etilselüloz ile karışımı da kolona hedeflendirilmiş sistemlerde kaplama materyali olarak kullanılmaktadır.

Kolona özgü ilaç taşıyıcı sistemlerinde pektin bazı avantajlar sağlar. Bunlar, viskozluktan dolayı difüzyona karşı oluşan bir bariyer ve insan kalın barsağında fermente olabilme özelliğidir. Kalsiyum pektinat sudaki çözünürlüğü düşük bir pektin tuzudur ve kolona hedeflenen formülasyonlarda kullanılır. Kalsiyum pektinat ve indometazin içeren tabletlerin Pektinex 3XL enzimi, insan kolon bakterilerinden Bakterioides ovatus veya sıçan çekal içeriği bulunan ortamlarda parçalandığı belirtilmiştir[82]. Ashford ve arkadaşları pektinin kolona ilaç taşıyıcı sistemlerin formülasyonunda başarıyla kullanıldığını belirtmektedirler. Doğal pektin içeren basınçla kaplanmış matris tabletlerinin in vivo ve in vitro testleri yapılmıştır[83,84]. Pektinle kaplanan formülasyonların sağlıklı gönüllülerde sintigrafi ile incelendiğinde tabletlerin kolona ulaştığı görülmüştür[83].

Türkoğlu ve arkadaşları kolona ilaç hedefleme amacıyla yaptıkları çalışmada, sadece pektin kullanımının uygun olmadığını, ancak %75 pektin-% 25 HPMC karışımının uygun bir ilaç taşıyıcı sistem olduğunu gözlemlemişlerdir[85].

Uğurlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise etkin madde olarak seçilen 5-ASA, pektin ve HPMC karışımı ile kaplanmıştır. Kaplanan tabletlerin in vitro erozyon profilleri, Pectinex Ultra SP-L enzimi varlığında incelenmiş ve HPMC varlığında pektinin mekanik dayanıklılığının arttığı gözlenmiştir[86].

Doğal ve modifiye polisakkarit hidrojellerinin kolona ilaç taşımak için gerekli en önemli özellikleri hidrate olabilmeleri ve şişme derecelerinin ölçülebilmesidir. Şişme olayı ilacın gastrointestinal kanaldaki yolculuğu başladığından itibaren katı ilaç formu yüzeyinde bir difüzyon bariyeri oluşturur. Hidrate polimerler kolonik enzim veya bakterilerce parçalanırlar. İndometazin gibi suda çözünürlüğü düşük ilaçlar için polisakkarit matrisler kullanıldığında belli bir derecede şişme olması gerekmektedir[87]. Rubinstein ve Radai tarafından suda çözünürlüğü düşük indometazin ve suda çözünürlüğü yüksek insülin, kalsiyum pektinat ile kaplanmış ve özellikleri incelenmiştir. Her iki maddenin de kalın barsak enzimleri ile karşılaşana kadar salım yapmadıkları ancak, enzimlerle parçalandıkları görülmüştür[88]. İnsülinin kaplanmamış

kalsiyum pektinat tabletinden difüzyonu engellenmemiştir ve preparat alındıktan hemen sonra insülin salımı başlamıştır.

Guar gum diğer bir jelleşme özelliği olan ve kolondaki bakterilerle parçalanabilen polisakkarit yapısında bir polimerdir. Guar gum ve deksametazon ile hazırlanmış radyoaktif madde içeren tabletler gama sintigrafi yöntemi ile izlenmiştir. Tabletlerin tamamının kolona ulaşana kadar dağılmadığı gözlenmiştir[89]. Hidrofilik matris içeren bu formülasyon, kolondaki bakteri reaksiyonlarına karşı hassasiyet gösterir. Guar gum ile Eudragit® karışımlarının kaplama materyali olarak kolona hedeflenen ilaç salım sistemlerinde kullanıldığı belirtilmiştir[6].

Guar gum kullanılarak hazırlanmış indometazinin tablet formülasyonundan in vitro şartlarda ilaç salımının yapıldığı bir çalışmada ağız ve kolon arasındaki geçişi taklit etmek açısından en iyi koşulun, % 4 a/h sıçan çekal içeriğinin salım ortamında kullanılması olduğu belirtilmiştir. Böylece kolonik bakterilerin enzimatik aktivitesi etkisiyle guar gum içeren tabletlerden ilaç salımının arttığı görülmüştür[90].

Başka bir çalışmada, guar gum matris tablet olarak direk basılmış formülasyonlarında kolona ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmıştır. 6 sağlıklı erkek gönüllüde yapılan çalışmada guar gum'un teknesyum-99m-DTPA kullanılarak işaretlenmiş matris tableti gama-sintigrafi yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Sintigrafi ile düzenli aralıklarla mide ve ince barsaktaki ilerleyiş ve kolonda dağılma izlenmiştir. Tabletlerin kolona ulaşma sürelerinin 2-4 saat arasında değiştiği görülmüştür. Tabletler, kolona girdikten sonra altı gönüllünün 5'inde dağılmış ve ilacın büyük bir kısmının ortama salındığı görülmüştür[91].

Guar gum ile yapılmış başka bir çalışmada, diltiazemin guar gum ile hazırlanmış sürekli etkili salım sistemleri geliştirilmiştir. Kaynakları farklı olan guar gumlar ile hazırlanmış sürekli salım yapan tabletlerin salımları in vitro koşullarda incelenmiştir. İn vitro çalışmada USP II düzeneği kullanılmış ve farklı pH'larda çalışılmıştır. Sonuçta farklı kaynaklardan elde edilen Guar gum ile hazırlanan preparatlar arasında çözünme profillerinin farksız olduğu görülmüştür. Guar gum ile diltiazemin kontrollü salım yapan preparatlarının hazırlanmasının ekonomik bir alternatif olabildiği belirtilmiştir[92].

Kolona özgü ilaç taşıyıcı sistemlerinin geliştirilmesinde trisodyum trimetafosfata çapraz bağlanmış guar gum kullanılmıştır. Gliko-Kabir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fosfatlanmış çapraz bağlı guar türevlerinin ilacı kolona hedefleme yeteneği incelenmiştir[93]. Etken madde olarak hidrokortizon seçilmiştir. Sağlıklı sıçanlarda

yapılan çalışmada çapraz bağlı guar hidrojellerinin, guar gum parçalayan enzim varlığında ve yokluğunda salım profilleri incelenmiştir. Enzim olarak ortama 0.2 U/ml galaktomannaz (Aspergillus niger'den elde edilir) ve 0.033 U/ml α-galaktosidaz (Escherichia coli'den elde edilir) katılmıştır. Enzim varlığında etkin maddenin büyük bir bölümünün salındığı görülmüştür. Sonuç olarak trisodyum trimetafosfata çapraz bağlanmış guar gum hidrojelleri kolon ortamında total ilaç miktarının % 80'nini koruyacak kapasiteye ulaştırılmıştır[93].

Polisakkarit bazlı laurodekstran ve çapraz bağlı galaktomannan (guar gum) mikrobiyal parçalanmaya uğradığı için kaplama materyali olarak kolona hedeflendirilmiş ilaç şekillerinde kullanılmaktadır. Hirsch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, teofilin tabletleri laurodekstran ve galaktomannan ile kaplanmıştır. Kaplamanın kolondaki bakterilerle parçalanması sonucunda etken maddenin kolonda dağılımı sağlanmıştır[94].

Bakterilerce parçalanabilen diğer bir polimer kondroitin sülfattır[45]. Yapılan bir çalışmada kondroitin sülfat ile indometazin karışımı tablet haline getirilmiştir. İndometazin salımı anaerobik fermantasyon yapan bakterilerin enzimatik aktivitesine bağlıdır. Sıçan çekal içeriğinin bulunduğu ortamlarda bu matris tabletin parçalandığı görülmüştür[87]. Kondroitin sülfat, pektin, guar gum gibi polimerlerin hidrofilik özelliklerini azaltarak salımı geciktirmek amacıyla modifiye şekilleri hazırlanmıştır[6].

Glutaraldehit çapraz bağlarla bağlı dekstran kolona spesifik ilaç salımı için kapsül materyali olarak geliştirilmiştir. Kapsül materyalinin şişme derecesi ve sıkıştırılmasında mekanik sertliği ölçülerek karakterize edilmektedir. Hidrokortizon salımı 3 saat boyunca tamponda %10 civarında bulunmuştur. Bu süre 24 saate çıkarıldığında salım %35 olmaktadır. Ancak dekstran kapsülü dekstranoz çözeltisi olan ortama konulursa kapsül kısa zamanda parçalanır ve ilaç tamamen salınır[95].

B.1.4.4. Kolona Hedeflemede Kullanılan Zaman Kontrollü Sistemler

Gama sintigrafi yöntemi kullanılarak bir dozaj formunun ağızdan kolona kadar geçiş süreleri belirlenmiştir. Buna göre mideden boşaltım büyük varyasyonlar göstermesine rağmen ince barsaktan geçişte neredeyse hiç varyasyon görülmez. Başarılı bir kolon dağılımı için dozaj formu mideyi geçtikten sonra 3-4 saat ilacın salınmaması gerekmektedir.

Bu temel kavramlar göz önüne alınarak zaman kontrollü dağılım sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerden biri Pulsinkap®'dır. Bu sistem yapısı sert jelatin kapsüle benzeyen bir kapsülden oluşur. Bu kapsülün yarısı dağılmayan, diğer yarısıda enterik kaplamadan oluşmaktadır. Enterik kaplama ince barsağa gelindiğinde parçalanmaya başlar ancak dağılmayan parça olduğu gibi kalır. Bu iki bölüm arasında bulunan hidrojen plak enterik kısım ince barsakta parçalandığında şişmeye başlar. Bir süre sonra hidrojen plak dağılmayan kapsül parçasından ayrılır ve etkin madde serbest kalır[1,6].

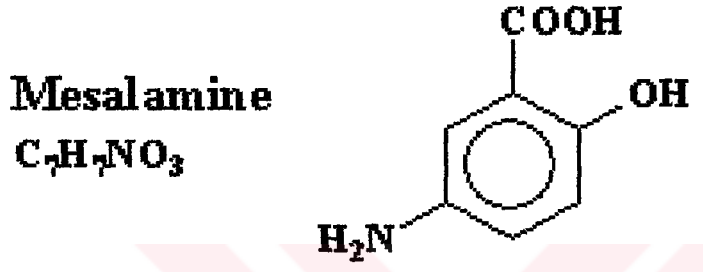
Time Clock® adı verilen ilaç dağılım sisteminde katı çekirdek, hidrofobik bir madde, surfaktan ve suda çözünen polimerlerin karışımı ile kaplanmıştır. Kaplama yavaş yavaş erozyona uğrar ve ilaç salınır. İn vitro ve in vivo incelemelerde, karnauba mumu, polioksietilen sorbitan monoleat ve HPMC karışımı ile kaplanmış plasebo tabletler in vitro test ortamında 196 dakika sonra parçalanmıştır. İn vivo çalışmada ise hafif bir kahvaltıdan sonra radyoaktif olarak işaretlanmiş tabletin dağılımı incelenmiş ve kolonda dağıldığı gözlenmiştir[6].

Kolona hedeflemede kullanılan zaman kontrollü sistemler arasında ozmotik pompa içeren sistemler de vardır. Oros-TC® zamana bağlı salım yapan bir sistem olup tek bir ozmotik üniteden veya 5-6 tane küçük sert jelatin kapsül yapısında 4 mm'lik tabletlerden oluşan bir sistemdir. Bu birbirinden bağımsız üniteler enterik kaplanarak midede salım engellenmiş ve intestinal pH'ya hassas hale getirilmiştir. Oros-TC® sisteminin avantajları kolon lümenine devamlı ilaç vermesidir. Ülseratif kolit gibi kolon hastalıklarında bu özellik lokal tedavide oldukça etkili olmaktadır. Oral kullanılan kolona hedeflendirilmiş ozmotik sistemlerde insülin de kullanılmaktadır[23]. Minyatür bir ozmotik pompa olan Osmet® ise mide ve ince barsağı parçalanmadan geçip, 8 saatte kolona ulaşıp salım yapacak şekilde geliştirilmiştir. Bu sistem uzaktan kontrol eden bilgisayar kontrollü bir sistem ile çalışmaktadır. Ancak terapötik etkinliği henüz test edilmemiştir.

B.2. MESALAMİN (5-ASA)

B.2.1. Fizikokimyasal Özellikleri

KİMYASAL YAPISI: Mesalamin, 5-amino 2 hidroksi benzoik asit yapısında $C_7H_7NO_3$ kapalı formülüyle gösterilen salisilat grubu bir ilaçtır. Sivri şekilli pembe kristallerden oluşur. Çözelti halinde havaya maruz kaldığında rengi koyulaşır. Katı halde genellikle kokusuzdur veya zayıf, karakteristik bir kokusu vardır[96,97]. Molekül ağırlığı 153.14 dalton'dur[3]. Erime derecesi: 280 C°'dir[98].

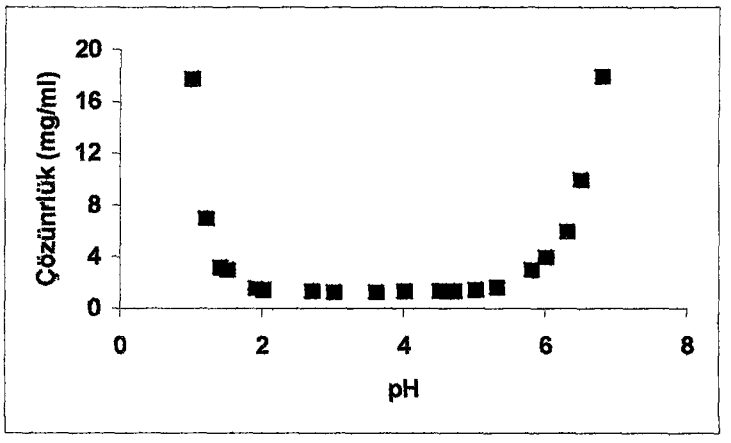


Şekil 3. Mesalaminin kimyasal yapısı

ÇÖZÜNÜRLÜK: Amfoterik bir molekül olan mesalaminin çözünürlüğü ve iyon karakterizasyonu pH'ya ve molekülün amin ve karboksil gruplarının pKa'sına bağlıdır[98]. (pKa_1=3, pKa_2=6, pKa_3=13.9)

Mesalaminin sudaki çözünürlüğü 25 C°'de 0.844 mg/ml ve 37 C°'de 1.41 mg/ml'dir. Çözünürlük pH 2'nin altında ve pH 5.5'in üzerinde artmaktadır. pH 2 ile pH 5.5'in arasında çözünürlük en düşüktür[98,99]. Mesalaminin çözünürlüğünün pH ile olan ilişkisi Şekil 4'de gösterilmiştir.

Sudaki çözünürlüğü oldukça az olan mesalamin, dilüe hidroklorik asit ve dilüe alkali hidroksitte iyi çözünür. Dehidrate alkol, aseton ve metil alkoldeki çözünürlüğü çok azdır. Kloroform, eter, bütil alkol, etil asetat, n-hekzan, metil klorür ve propil alkolde hiç çözünmez[96,98].



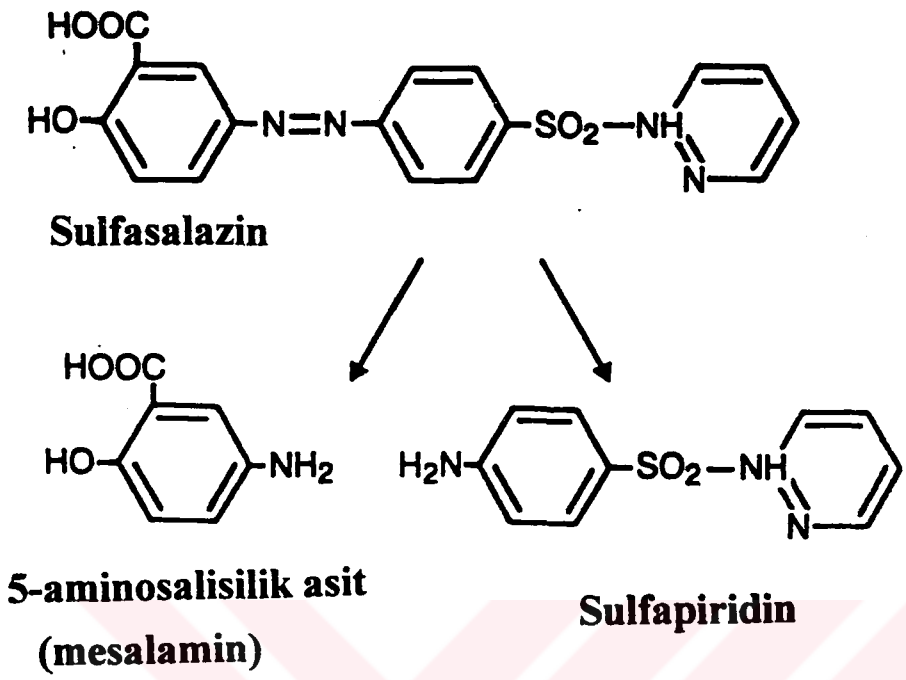
Şekil 5. Mesalaminin pH'ya göre çözünürlük profili[99]

UV/VIS SPEKTRUMU: 200-400 nm arasında olduğu görülmektedir. Maksimum absorbansı; asidik ortamda 300 nm'de, suda 298 nm'de ve bazik ortamda 335 nm'dedir[98].

B.2.2. Mesalaminin İnflamasyonlu Barsak Hastalığında Kullanımı

İnflamasyonlu barsak hastalığı (inflammatory bowel disease), ülseratif kolit ve Kron hastalığını içine alan bir barsak hastalığıdır. Bu hastalığın tedavisinde bir ön ilaç olan sulfasalazin uzun yıllardır kullanılmaktadır[100,101]. Mesalamin (5-aminosalisilik asit), sulfasalazinin aktif bileşiğidir. Salisilatların antibakteriyel ve antienflamatuvar etkisi vardır. Sulfasalazin, mesalamin ve sulfapiridinin diazo bağlarıyla bağlanmasıyla oluşmuştur. Sulfasalazinin oral uygulamasında, üst gastrointestinal sistemde büyük oranda absorbe olmaz, distal ince bağırsağa ve kolona ulaştığında, buradaki barsak bakterilerince azo bağları kırılır ve mesalamin ile sulfapiridin ayrılır[44] (Şekil 5). Açığa çıkan mesalamin, inflamasyonlu barsak hastalığının tedavisinde topik etki gösterir. 1 g sulfasalazin 0.4 g mesalamin içerir[100]. Sulfapiridin, mesalaminin kolona taşınmasında görev yapar, ancak kolondan absorbe olur ve bir çok yan etkinin oluşmasına neden olur. Aktif molekül olan mesalamin, inflamasyonlu barsak hastalığı olan hastalarda başarıyla kullanılmaktadır. İlaç barsak içinde inflamasyonun ve diğer semptomların azalmasına yardımcı olur ve yan etkileri sulfasalazine göre daha düşüktür, ayrıca etkili dozu da sulfasalazine göre daha düşüktür[102,103]. Ancak mesalamin oral uygulandığında mide ve ince barsakta hızlıca absorbe olur ve topikal etki için gerekli olan miktar kolona ulaşmaz[104]. Bu sakıncayı ortadan kaldırmak için mesalamini kolona taşıyacak ilaç

şekilleri geliştirilmiştir. İlacın hedeflenmesi ve dağılımı barsağın distal bölümündeki enfeksiyon bölgesine ve kolona yapılmaktadır[105,106].



Şekil 5. Sulfasalazinin azo bağlarının kırılmasıyla 5-ASA ve sulfapiridinin açığa çıkması[44]

Mesalamini, kolona ulaştırmak amacıyla sulfapiridin yerine başka taşıyıcılarda sentezlenmiştir. Bunlara örnek; olsalazine, ipsalazine ve basalazindir. Mesalaminin açığa çıkışı yine azo bağlarının bakterilerce yarılması şeklinde olmaktadır[107,108]. Oral 5-aminosalisilik asit preparatları Tablo 6'de verilmiştir.

Tablo 6. Oral 5-aminosalisilik asit preparatları[108]

İLAÇ	İÇERİK	DAĞILMA ALANI	FORMÜLASYON
Sulfasalazin			
Azulfidin®	Sulfapiridin ve 5-ASA	Kolon	Tablet
Olsalazin			
Dipentum®	5-ASA dimeri	Distal ileum, kolon	Jelatin kapsül
Colazide®	5-ASA + 4-aminobenzoil + beta-alanin	Kolon	Kapsül
Ipsalazid®	5-ASA + aminobenzoilglisin	Kolon	Kapsül
Mesalamin			
Asacol®	5-ASA	Distal ileum, kolon	Eudragit S ile kaplı tablet
Pentasa®	5-ASA	Duedonum, jejunum, ileum, kolon	Etilselüloz ile kaplı mikrogranül
Rowasa®	5-ASA	Distal kolon	Eudragit L ile kaplı tablet
Salofalk®	5-ASA	İleum, kolon	Eudragit L ile kaplı tablet
Mesasal®	5-ASA	İleum, kolon	Eudragit L ile kaplı tablet
Claversal®	5-ASA	İleum, kolon	Eudragit L ile kaplı tablet

B.2.3. Mesalaminin Etki Mekanizması

İnflamasyonlu barsak hastalığının (IBD) patogenezi ve mesalaminin bu hastalıktaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. IBD'nin patofizyolojisinde çeşitli lipid ara maddelerin [çeşitli lökotrienler (LT), prostaglandinler (PG)], sitokinler [İnterferon(IFN)γ, interlökin(IL-1)-1,IL-2] ve reaktif oksijenlerin rol oynadığı belirtilmektedir. Sağlıklı gönüllülerin ve inflamasyonlu barsak hastalığı olan hastaların kolon mukozalarından biyopsi ile alınan örneklerde mesalaminin doza bağlı olarak LTB_4 inhibisyonunu gerçekleştirdiği ve PGE_2 üzerinde etkili olmadığı görülmüştür Ancak PGE_2 seyiyesi, aktif ülseratif koliti olan hastalardan alınan biyopsi örneklerinde, sağlıklı gönüllülerden alınanlara göre daha yüksektir. Mesalaminin, IBD'nin patofizyolojisinde etkili olan LTC_4, PGD_2, ve 5-hidrosieicosatetraenoik asit (HETE) seviyelerini düşürmekte etkili olduğu görülmüştür[109].

Craven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sulfasalazinin ve aktif metaboliti olan 5-ASA'nın sıçan kolonunda sodyum deoksikolatla indüklenmiş kolonik epitel

hücre kaybı ve bunu takiben epitelin çoğalma aktivitesindeki artış üzerine olan etkisi incelenmiştir[110]. Sodyum deoksikolatın neden olduğu reaktif oksijen radikalleri artışını sulfasalazin ve mesalamin baskılar, sulfapiridinin ise etkisi yoktur. Böylece sulfasalazin ve maselaminin reaktif oksijen radikalleri üzerinde oynadıkları rol, inflamasyonlu barsak hastalığındaki tedavi etkinliğini belirler.

B.2.4. Farmakokinetik Özellikler

Mesalamin, konvansiyonel formlarının oral olarak alınmasından sonra, üst gastrointestinal sistemde çoğunlukla absorbe olur ve az miktarda kolona ulaşır. Ancak ilacın kolonda etki etmesi istendiği için, piyasadaki oral preparatlar genellikle terminal ileum ve kolonda salım yapacak şekilde tasarlanmıştır. Burada lokal etki göstermektedirler. Formülasyonlar arasında spesifik salım karakterleri bir dereceye kadar farklılık göstermektedir. Bunların karşılaştırmalı farmakokinetik çalışmaları yapılmıştır.

Bu çalışmalarda mesalaminin, sağlıklı gönüllüler veya inflamasyonlu barsak hastalığı olan hastalarda; rektal süspansiyon (asidik tamponlu veya nötral çözelti şeklinde), enema ve suppozituvar şeklinde verilişi incelenmiştir. Ayrıca mesalamin çözeltisinin, direkt intrajejunal uygulaması ile tablet yada akrilik bazlı resinlerle (Eudragit S ve Eudragit L) veya etilselülozla kaplanmış kapsülleri de karşılaştırılmıştır. Mesalaminin geciktirilmiş salım yapan formülasyonları radyolojik veya sintigrafik yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Bunun için baryum sülfat veya radyoizotop maddeler kullanılmıştır[112]. Plazma konsantrasyonları ve asetilat metabolitleri HPLC ile analiz edilmiştir.

Mesalaminin günlük oral dozu 1.5-2.4 g arasındadır. Bu doz günde üçe bölünerek uygulanır. Rektal yoldan uygulanan doz 1-4 g arasındadır ve günde bir defa yatarken uygulanır. Mesalaminin, rektal uygulamasının ardından dozun %15'i absorblanır. Absorbsiyon asidik ortamda ve aktif hastalığı olan hastalarda daha düşüktür. Mesalaminin rektal süspansiyonu 3.5-12 saat aralıklarla uygulanır ve plazma seviyesi 4-7 saatte en yükseğe ulaşır. Supozituvarlar ise 1-3 saat arayla uygulanır ve plazma seviyeleri 3-6 saatte en yükseğe ulaşır. Oral uygulamalarda ise dozun % 28'i absorbe olur ve plazma seviyesi 1 saatte en yüksek derecesine ulaşır[111,112] (Tablo7).

Tablo 7. Ülseratif kolit ve Kron hastalığında kullanılan mesalaminin ilaç şekilleri ve dozları[112].

İLAÇ ŞEKLİ	DOZ	TEDAVİ SÜRESİ
Supozituvarlar	500 mg günde iki defa	3-6 hafta veya semptomlar geçene kadar
Enema	4 g her gece	3-6 hafta veya semptomlar geçene kadar
Kontrollü salım yapan tablet	800 mg günde üç defa total günlük doz 2.4g	Tedavi 6 hafta veya sürekli tedavi ise 6 ay sürer
Kontrollü salım yapan kapsül	Günde 1g kullanılır	8 hafta

Bu çalışmalar sonucunda, mesalaminin terapötik etkinliğinin büyük ölçüde topik etkisine bağlı olduğu ve standart farmakokinetik parametrelerin klinik etkinliğiyle ilgisinin az olduğu görüşüne varılmıştır.

B.2.5. Mesalaminin Absorbsiyonu ve Plazma Konsantrasyonu

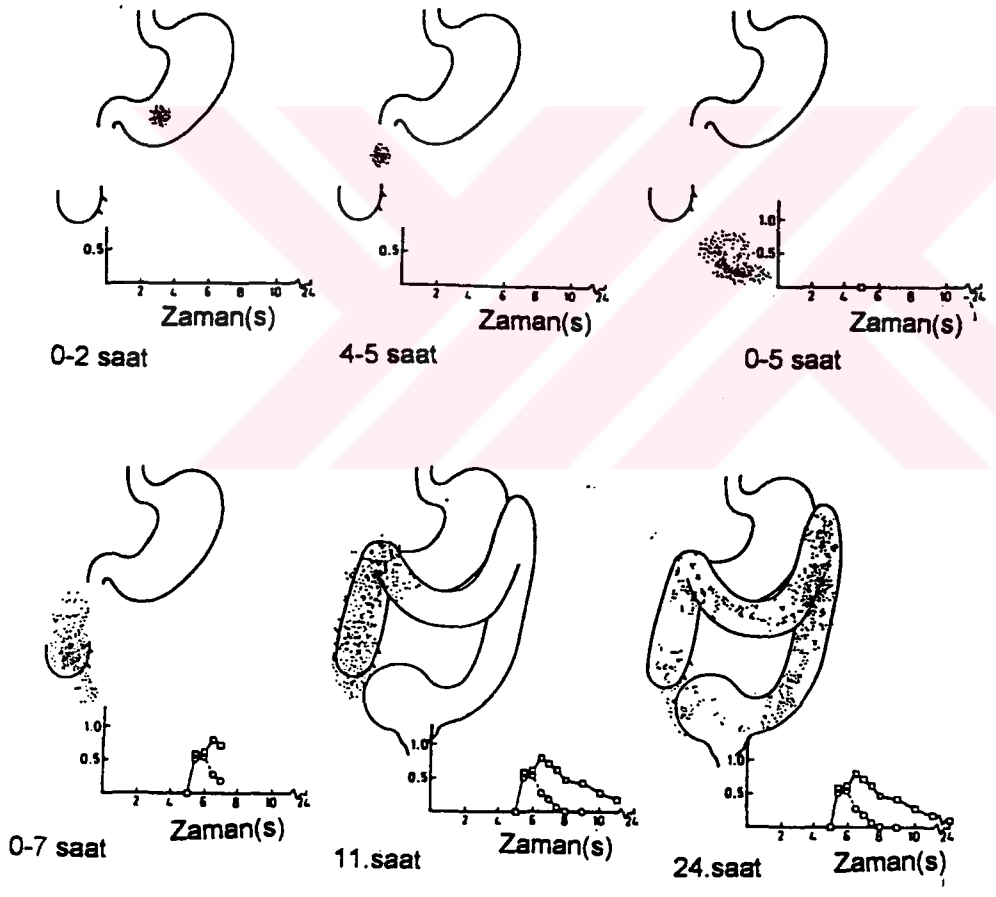
5-ASA'nın insandaki farmakokinetiğinin incelendiği bir çalışmada dört sağlıklı gönüllü üzerinde çalışılmıştır. 150 mg saf mesalaminin, ince barsağın proksimal bölümünden çok çabuk absorbe olduğu ve asetillendiği görülmüştür[113]. Eğer mesalamin normal bir oral tablet olarak verilirse tamamına yakını ince barsakta absorbe olur ve ancak çok az bir kısmı asıl etki göstereceği alana yani distal ince barsak ve kolona ulaşır.

Kaplanmamış tabletlerin absorbsiyonu gastrointestinal alanın proksimal bölümünde geniş bir alanda olurken, kontrollü salım yapan tabletler kolonda lokal etki göstermek için kullanılırlar[112]. Kaplanmış tabletlerde genellikle kaplama materyali olarak akrilik bazlı resin kullanılır. Bunlardan Eudragit S, pH>7'de salım yapar. Örnek olarak piyasa preparatlarından "Asacol®" verilebilir[114]. Sulfasalazine allerjisi olan veya sulfasalazini tolere edemeyen hastaların % 68'inde Eudragit-S ile kaplanmış mesalamin iyi tolere edilmektedir[115]. Claversal® 250-500 mg mesalamin içeren kontrollü salım yapan bir tablettir[116]. pH 6'da salım yapmaya başlar böylece mesalamini, distal ince barsak ve kolona kadar taşımış olur. 250 mg mesalamin içeren Claversal® tabletin in vitro salımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Claversal'in değişik pH ortamlarında invitro salımı[116]

pH	ZAMAN (dak)	% SALINAN
1.2	120	0
5.0	120	0
6.0	60	0
	90	5
6.4	30	0
	60	25
6.8	15	0
	30	10
	60	95

Claversal® ile tedavi edilen 13 Kron hastasında yapılan bir çalışmada tabletin mideden geçtikten sonra 3.2 saatte dağılmaya başladığı ve distal ince barsak ile kolonda dağıldığı görülmüştür. Tabletin dağılmasıyla orantılı olarak mesalaminin ve metaboliti olan asetil mesalaminin plazma konsantrasyonu yükselmiştir[117](Şekil 6).



Sekil 6. Claversal®'in gastrointestinal kanaldan geçişi ve tabletin distal ileumda dağılması ve plazmadaki mesalamin(o) ve Ac-5-ASA(□) seviyeleri (μg/ml)[117].

Pentasa® ise 250 mg mesalamin içeren etilselüloz ile kaplanmış mikrogranüllerden oluşan bir kapsüldür. Kapsül midede açılır ve etilselüloz ile kaplanmış mesalamin

içeren mikrogranüller dağılır. Bu preparattan mesalamin salımı asidik bölgede yani proksimal ince barsakta çok yavaştır, ancak yüksek pH'da yani distal ileum ve kolonda salım hızlanır[114,118-120]. Mesalaminin, sulfasalazinden ve yavaş salım yapan etilselüloz ile kaplı mikrogranüllerinden oluşan Pentasa® tabletinden salımı, ileumu rektuma bağlanmış hastalarda (kolonu çıkarılmış) incelenmiştir. Sulfasalazinden mesalamin salımı %50 oranında olurken Pentasa®'dan %75 kadarı salınmıştır. Pentasa uygulanan gönüllülerin fecesinde ve idrarında mesalaminin asetil metabolitine rastlanmıştır. Bu tür hastalarda Pentasa ile yapılan tedavi daha etkilidir. Çünkü kolonu çıkarılmış kişilerde bakteriyal etkinlik azalacağından sulfasalazinin azo bağlarının kırılması ve mesalaminin salımı azalmıştır[121].

Dew ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 400 mg 5-ASA ve 100 mg baryum sülfat içeren, Eudragit S ile 80 μm kalınlığında kaplanmış tablet, radyolojik olarak, ülseratif kolitli 8 hastada takip edilmiştir. Her hastaya normal sabah kahvaltısından sonra 8 tablet içirilmiştir (3.2 g mesalamin). Abdominal filmler 6. 12. ve 24. saatlerde çekilmiştir. 6 saat sonra tüm hastalara uygulanan toplam 64 tabletin 24 tanesi hala midede bozulmadan kalırken, 40 tanesi terminal ileum veya sağ kolona ulaşmıştır. Kolona giden bu tabletlerden sadece 2 tanesi bozulmadan kalmıştır. 12. saatte midede 20 tablet bozulmadan durmaktadır. 24. saatte ise midede hiç tablet bulunmamaktadır ve bazı hastalarda kolonda kırılmış tablet parçaları görülmektedir[122].

Eudragit S ile kaplanmış mesalamin tabletlerinin ülseratif kolit tedavisinde sulfasalazine göre çok büyük avantajlar sağladığı ve pH 7'nin üzerinde etkin maddeyi saldığı görülmüştür[123]. Mesalaminin enterik kaplı tableti Rowasa® (Eudragit L ile kaplı) ile yapılan bir çalışmada maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 4.2 saat olarak belirlenmiştir. Kontrollü salım yapan Salofalk®(Eudragit S ile kaplı) tabletinde ise maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 7.5 saattir[124].

Mesalaminin kolon ve rektumdan absorbsiyonunun 6 sağlıklı gönüllüde incelendiği bir çalışmada 5-ASA ve başlıca metaboliti olan asetil 5-ASA'nın plazma konsantrasyonları izlenmiştir. Kolonik ve rektal uygulamalar karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak kalın barsağın her iki bölümü arasında (sağ ve sol kolon) absorbsiyon farkı olmadığı görülmüş ve 5-ASA'nın intestinal absorbsiyonunun luminal pH'ya bağlı olduğu belirtilmiştir[125].

Rektal dozaj formlarından absorbsiyon genellikle farklıdır. Buna sebep olarak dozaj formu, formülasyon ve pH gösterilebilir. Bazı çalışmalarda, rektal dozaj

formundan mesalamin absorbsiyonunun %10-20 arasında olduğu bildirilmiştir[1]. Absorbsiyon asidik ortamda düşmektedir. Mesalaminin rektal süspansiyonu genellikle 3,5-12 saat uygulandığı bölgede kalır, supozituvarlarda bu kalış süresi 1-3 saattir. Rektal doz uygulandıktan sonra 4-7 saatte plazma seviyesi yükselirken supozituvarlar için bu süre 5-6 saattir[112].

Mesalaminin enemadan absorbsiyonu çözeltinin pH'sına bağlıdır. 100 mg 5-ASA içeren enema aktif distal kolitli hastalara uygulanmıştır. Çalışmada bir gruba tek doz şeklinde nötral çözelti uygulanırken, diğer bir gruba da asidik enema uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda nötral çözeltinin plazma konsantrasyonunun çok hızlı arttığı görülmüştür. Asidik olan enemanın ise plazma konsantrasyonu nötral çözeltiye göre oldukça düşüktür[126].

Başka bir çalışmada ülseratif kolitli 7 hastaya uygulanan 2g 5-ASA/100 mL, 4g 5-ASA/100 mL ve 4g 5-ASA/200 mL dozda enemaların plazma seviyelerine bakılmıştır. Ülseratif kolitte topikal etki için, en etkili enemanın en yüksek dozlu enema olduğu bildirilmiştir. Ancak aminosalisilatlar böbrekte elimine oldukları için yüksek dozda kullanıldığında nefrotoksik etki sözkonusu olabilir[127]. Gionchetti ve arkadaşları tek doz uygulanan 2 g ve 4 g dozda 5-ASA enemalarının 6 ülseratif kolitli hastada plazma seviyelerini ve AUC değerlerini karşılaştırmıştır. 4 g dozda olan enemanın plazma seviyesinin ve AUC değerinin 2 g dozda kullanılan enemaya göre daha fazla olduğu görülmüştür[128].

Myers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6 sağlıklı gönüllüde 5-ASA'nın değişik uygulama şekillerine göre plazma seviyeleri incelenmiştir. Akrilik resin ile kaplanmış tabletlerin absorbsiyonu kaplanmamış tabletleriyle karşılaştırılmıştır[118]. 0.5 g mesalamin intravenöz verildikten 5 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonu 330 μmol/L olarak bulunmuştur. 5-ASA'nın kaplanmamış kapsülü uygulandığında, 2 saat sonra serum seviyesi 234 μmol/L bulunmuştur. 5-ASA'nın Eudragit L ile kaplanmış kapsülü ince barsakta açılmaktadır. 5-ASA'nın plazma seviyesi üç saat içinde maksimuma ulaşmış, 228 μmol/L olmuştur. Eudragit S ile kaplanmış mesalamin tableti 2.4 g dozda alındıktan 3 saat sonra kan konsantrasyonu artmaya başlamıştır ve maksimuma 6 saat sonra ulaşmıştır (30 μmol/L)[118]. 5-ASA ince barsaktan çok çabuk absorbe olmaktadır, buna karşın Eudragit S ile kaplanmış şekilleri ileoçekal bölgede ilacı salar ve böylece kolon mukozasında topikal etki görülebilir.

Mesalaminin, etkisinin kolonda topik olması istenmesine rağmen ilacın % 20'lik kısmının emildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir[100].

B.2.6. Mesalaminin Dağılımı ve Proteinlere Bağlanma Oranı

Myers ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 6 sağlıklı gönüllüde tek doz alınan intravenöz çözelti, kaplanmamış kapsül ve Eudragit S veya L ile kaplanmış kapsülün dağılması incelenmiştir. Mesalaminin, 0.5 mg dozda intravenöz uygulamasından sonra dağılma hacmi 18 L, 2.4 g mesalamin içeren kaplanmamış kapsülün uygulanmasından sonra dağılma hacmi 25 L bulunmuştur. Yine 2.4 g mesalamin içeren Eudragit L ile kaplanmış kapsül uygulanmasından sonra dağılma hacmi 27 L'dir. Eudragit S ile kaplanmış kapsülü uygulandığında ise mesalaminin dağılma hacmi ise 55 L'dir[118].

Günde 2 g dozda sulfasalazin uygulanan beş hastada, değişmeden kalan mesalaminin plazma proteinlerine bağlanma oranı % 43 iken, metaboliti olan N-asetil-5, aminosalisilik asitin proteinlere bağlanma oranı % 78'dir[44].

B.2.7. Mesalaminin Eliminasyonu

500 mg asetil mesalamin, tek doz halinde iki sağlıklı gönüllüye rektal uygulandıktan sonra plazma verileri HPLC ve gaz kromotografisi kullanılarak saptanmıştır. Plazma konsantrasyonu 6 saat içinde en yüksek seviyesine ulaşmış ve 0.5 μg/ml olmuştur. Asetil 5-ASA'nın renal klirensi 200-300 ml/dak'dır ve uygulanan dozun sadece % 4.4-11.2'si 48 saatte idrarla geri atılır. Mesalamin büyük ölçüde asetil metaboliti halinde yani N-asetil-5-aminosalisilik asit (asetil mesalamin) şeklinde idrarla atılır. Mesalaminin asetilasyonu geri dönüşümsüzdür[129].

Rasmussen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 14 sağlıklı gönüllüye 6 gün boyunca günde 1500 mg dozda 5-ASA'nın kontrollü salım yapan tableti verilmiş ve plazma seviyeleri saptanmıştır[130]. Beşinci günde asetil 5-ASA konsantrasyonu 1.1-2.9 μg/ml bulunurken plazmada 5-ASA tespit edilmemiştir.

Oral veya intravenöz mesalaminin alımından sonra çok az bir kısmı değişmeden idrarla atılır[44,118,123]. Kaplanmış tablet veya kapsüllerden mesalaminin oral absorbsiyonu, kaplanmamış hale göre azalır. Buna bağlı olarakta ilacın idrarla atılımı azalarak dozun büyük bir kısmı feçesle atılır.

Yavaş salım yapan etil selüloz ile kaplı mikrogranüllerden oluşan 1500 mg mesalamin içeren Pentasa® tabletinin uygulandığı 7 sağlıklı gönüllüde idrarda saptanan mesalamin miktarı % 53'tür. Kaplanmış kapsül uygulandığında idrarda saptanan mesalamin miktarı dozun %21'i iken bu oran kaplanmamış kapsüllerde % 52'ye çıkmaktadır. Etil selüloz ile kaplı granüller uygulandığında feçeste 24 saat sonra idrarda saptanan mesalamin miktarı % 40-54 arasında değişmektedir[131].

Mesalaminin yarı ömrü 0.5-1.5 saat ve asetil mesalaminin yarı ömrü 5-10 saattir. Rektal uygulamasından sonra, madde değişmeden feçesle atılır ve çok az bir kısmıda asetil 5-ASA'ya döner. İdrarda ise sadece asetil 5-ASA görülebilmektedir[112].

Mesalamin ve asetilmesalaminin eliminasyon yarı ömürleri Tablo 9'da gösterilmiştir[118].

Tablo 9. Mesalamin ve asetilmesalaminin eleminasyon yarı ömürleri[118]

	Mesalamin(dak)	**Asetil-Mesalamin(dak.)**
İntravenöz uygulama	42	78
Oral uygulama	55	109
Oral uygulama (Eudragit L ile kaplı)	58	100
Oral uygulama (Eudragit S ile kaplı)	67	137

B.2.8. Mesalaminle Yapılan Karşılaştırmasız ve Karşılaştırmalı Klinik Çalışmalar

Büyük hasta gruplarına uygulanan bu çalışmalarda endoskopik incelemelerle hastalardaki iyileşme oranları incelenerek sonuçlar % olarak değerlendirilmiştir.

Hafif veya orta şiddette aktif ülseratif kolitli 117 hastaya, Eudragit L ile kaplı tablet günde 1.5 g veya Eudragit S ile kaplı tablet günde 2.4-3.2g dozda 2-3 ay süreyle uygulandıktan sonra hastaların % 64-72'sinde iyileşme görülmüştür[132].

Sulfasalazin, ülseratif kolitte etkili sonuç vermesine karşın bazı yan etkiler göstermektedir. Aktif ülseratif kolitli hastaların katıldığı bir çalışmada, hastalara sulfasalazin ve akrilik resin ile kaplanmış mesalamin preparatı uygulanmış ve sulfasalazinin aktif metaboliti olan 5-ASA'ya karşı hastaların tolerans gösterdikleri görülürken, bu hastalardan % 60'ında sulfasalazine karşı yan etki oluştuğu

belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada 3.2 g dozda 5-ASA ile 4 hafta tedavi uygulanan orta şiddette ülseratif kolitli hastaların % 64'ünde iyi sonuç alınırken, hastalığı daha ağır olan hastalarda bir etki görülmemiştir[133].

pH'ya hassas polimerler ile kaplanmış 5-ASA tableti orta şiddette ülseratif koliti olan 87 hastada tedavi etkinliği açısından plasebo ile karşılaştırılmıştır. Günde total 4.8 g kullanılan mesalamin ile 6 hafta süren tedavi sonucunda plaseboya göre anlamlı bir şekilde daha etkili olduğu görülmüştür[134]. Fakat mesalaminin düşük dozları yani günlük 1.5 g veya 1.6 g kullanıldığında plasebo ile aralarında belirgin bir fark görülmemiştir[135].

Ülseratif kolitli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılarak, birinci gruba 2, 3 ve 4 gr dozda sulfasalazin, diğer gruba ise 800, 1200 ve 1600 mg dozda mesalamin uygulanmıştır. Rektal kanama ve sigmoidoskopik iyileşme sonuçlarına göre günlük 1.2 g mesalamin, günlük kullanılan 2 g sulfasalazine göre daha iyi sonuç vermektedir. Ancak 1.6 g mesalamin ile 3 g sulfasalazin karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür[136].

Aktif ülseratif kolitli hastalarda Eudragit L ile kaplı mesalamin ile sulfasalazin karşılaştırılmıştır. Kaplanmış mesalamin (Mesasal) 1.5 g dozda kullanılırken sulfasalazin günlük 3 g dozda kullanılmıştır. Sonuç olarak klinik ve endoskopik sonuçlar arasında çok fark olmamasına karşın yan etkileri karşılaştırıldığında mesalaminin daha az yan etki gösterdiği görülmüştür. Eudragit L ile kaplı mesalaminin, sulfasalazine güvenli bir alternatif olacağı belirtilmiştir[137].

Aktif Kron hastalığı olan hastalarda mesalamin, plasebo ve sulfasalazin arasında yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada Kron hastalığı olan 50 hastada, plasebo ile günde 1.5 g kullanılan mesalamin karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark görülmemiştir[135].

Başka bir çalışmada fekal salgılar ölçülmüştür. Kron hastalığı olan 12 kişide mesalamin içeren Pentasa® tableti ve plasebonun fekal salgılara etkisi incelenmiştir. Mesalaminle tedavi edilen hastalarda fekal salgılarda belirgin bir azalma olurken, plaseboda herhangi bir değişiklik olmamıştır[138].

Maier ve arkadaşları tarafından 30'ar kişilik iki grup hastada yapılan bir çalışmada da Kron hastalığı olan bir grup hastaya günde 1.5 g mesalamin, diğer grup hastalara 3 g sulfasalazin verilerek 8 hafta boyunca tedavi edilmişlerdir. Sonuçta iyileşme oranı mesalamin için % 87 ve sulfasalazin için % 80'dir[139].

B.2.9. Mesalaminin Yan Etkileri

Mesalaminin, kronik inflamasyonlu barsak hastalığının tedavisinde sulfasalazinin yerine kullanıldığında daha iyi tolere edilebildiği görülmüştür. Mesalaminin değişik formları yani oral veya rektal uygulanan formları genellikle iyi tolere edilmektedir.

Bir çok çalışmada hastaların değişik oranlarda baş ağrısı, mide bulantısı, baş dönmesi, ateş ve hazımsızlık gibi şikayetleri olduğu bildirilmiş, birkaç hastada da kas ağrısı görülmüştür. Baş ağrısı hastaların %13'ünden fazlasında görülürken baş dönmesi, karın ağrısı ve mide bulantısı %8'inde görülmüşür[134,136]. Yan etkilerinde akut pankreatit bildirilirken, saç dökülmesini hızlandırdığı da görülmüştür[140-142].

Mesalamin enemasının yan etkileri arasında lokal irritasyon görülmektedir[143].

Bazı çalışmalarda kaplanmış mesalamin tableti ile sulfasalazin eneması yan etkileri açısından karşılaştırılmıştır. Hastalarda sulfasalazin enemasının allerji yaptığı veya hasta tarafından tolere edilemediği görülmüştür. Bu hastaların çoğunda mesalamin iyi tolere edilmiştir veya çok az yan etkilere neden olmuştur[144-146].

Mesalaminin tedavide uygulanan kontrollü salım yapan kapsülü yan etkiler açısından plasebo ile karşılaştırılmıştır (Tablo 10). Sonuç olarak mesalaminin çoğu yan etkide plasebo ile benzer oranda yan etki gösterdiği görülmektedir[97].

Tablo 10. Mesalaminin kontrollü salım yapan kapsülünün yan etkilerinin plasebo ile karşılaştırılması[97]

	Mesalamin Kapsül	**Plasebo**
	n=451	**n=173**
İshal	16 (3.5%)	13 (7.5%)
Baş Ağrısı	10 (2.2%)	6 (3.5%)
Mide Bulantısı	14 (3.1%)	—
Karın Ağrısı	5 (1.1%)	7 (4.0%)
Kızarıklık	6 (1.3%)	2 (1.2%)
Anoreksiya	5 (1.1%)	2 (1.2%)
Ateş	4 (0.9%)	2 (1.2%)
Kusma	5 (1.1%)	—
Ülseratif koloitin kötüleşmesi	2 (0.4%)	2 (1.2%)
Akne	1 (0.2%)	2 (1.2%)

B.2.10. Mesalaminin Stabilitesi

Mesalaminin genel olarak stabilitesi değerlendirildiğinde, sulu ortamda hızlı bir şekilde oksidasyona uğradığı görülmüştür. Sulu ortamdaki oksidasyonu engellendiğinde oldukça stabildir. Sulu ortamda stres altında ve pH 7'de dört tane bozunma ürünü saptanmıştır. Mesalaminin farmasötik ürünlerdeki stabilitesi incelendiğinde mesalamin süspansiyonunun 90 gün boyunca konsantrasyonu takip edilmiş ve 90 gün sonunda konsantrasyonun %90'na indiği görülmüştür. Buzdolabında saklamanın stabiliteyi etkilemediği görülmüştür. Mesalamin tablet ve supozituvar formunda tamamen stabildir. Bir yılda ancak %1'lik bir bozunma görülmüştür. Biyolojik ortamdaki stabilitesine bakıldığında –80°C'de plazmada stabildir ancak –20°C'de dört haftada dekompozisyona uğramaktadır[98].

Palsmeier ve arkadaşları 5-ASA'nın sulu çözeltideki degradasyonunu ve bozunma mekanizmasını incelemek amacıyla mesalaminin sulu çözeltide stabilitesini farklı koşullar altında incelemişlerdir[147](Tablo 11). Bozunmanın iki yolla olduğu saptanmıştır. Birinci yol dekarboksilasyondur ve 4-ASA oluşur, ikinci yol ise oksidasyondur. Oksidasyon sonucu 5-ASA'nın aromatik halkasına sübstitüsyonla, p-aminofenol oluşur[147].

Tablo 11. Mesalaminin stabilitesinin değişik ortamlarda incelenmesi[147]

ORTAM	ZAMAN	% BOZUNMA
Su	48 s	2
Sıcak Su	2 s	2
Su/UV Işığı	48 s	8
0.1N HCL	180 gün	1
0.1N Sıcak HCL	2 s	1
0.1N NaOH		
Deoksijenasyon	2 s	2
Oksijenasyon	2 s	72
Oksijen+askorbik asit	24 s	1
%4 H_2O_2	24 s	33
%4 H_2O_2 EDTA	24 s	32
%4 H_2O_2 Fe^+	1 dak.	86
Fe + Oksijen	1 d	2

Mesalaminin süspansiyon formunun stabilitesini incelemek amacıyla enema şeklinde uygulamak üzere süspansiyonu hazırlanıp stabilite çalışması yapılmıştır. Hazırlanan süspansiyonlar renkli şişelerde, yarısı buzdolabında ve yarısı da oda sıcaklığında olacak şekilde 90 gün süreyle saklanmıştır. Her şişeden alınan örneklerdeki

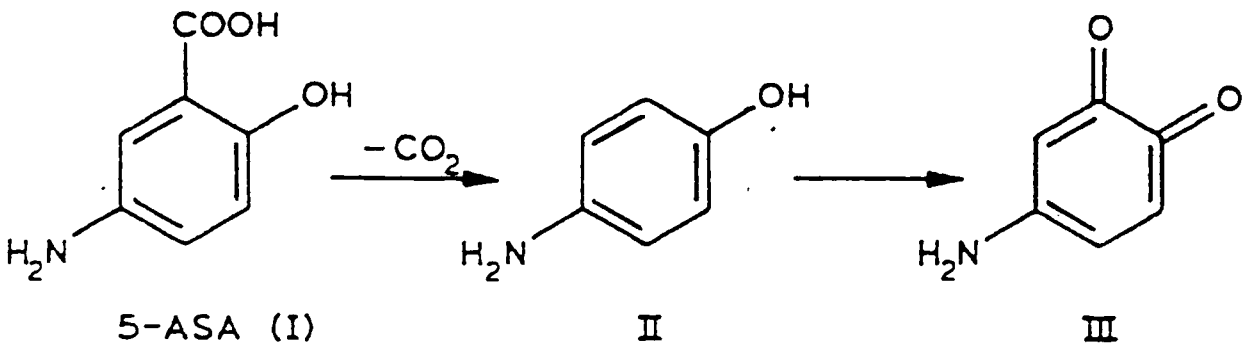
5-ASA konsantrasyonu daha hassas sonuç verdiği için HPLC ile 0-30-60-90. günlerde ölçülmüştür. Sonuçta 5-ASA konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Çalışma periyodunda bütün örneklerin başlangıç konsantrasyonlarının %90'dan daha az olmadığı görülmüştür. Buzdolabında saklamanın stabilite üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür[148].

Yapılan başka bir çalışmada mesalaminin rektal süspansiyonu distile su ile seyreltilerek stabilitesi incelenmiştir[149]. Süspansiyon, 4mg/60ml konsantrasyonda hazırlanmıştır. Mesalaminin süspansiyonunun su ve ışığa maruz kaldığında stabil olmadığı görülmüştür. Çünkü oksidasyon ve ışık katalizörlüğünde degradasyon oluşmaktadır. Ürün azot gazı altında kapatılıp, hava geçirmez şartlar sağlanmıştır. Bu şartlarda oksidasyonun minimuma indiği görülmüştür. Çalışmada rektal süspansiyon 1:1 oranında seyreltilmiş ve stabilitesi incelenmiştir. Analiz yöntemi olarak HPLC kullanılmıştır. 22-24 °C'de 0-1-3-6-12 ve 24.saatlerde örnek alınmıştır (Tablo 12)..

Tablo 12. Mesalaminin rektal süspansiyonunun stabilitesi[149]

	Başlangıç Kons. mg/ml	**1.saat %**	**3.saat %**	**6.saat %**	**12.saat %**	**24.saat %**
Dilüe Edilmiş	64.1	98.7	99.4	100	98	101.4
Dilüe Edilmemiş	32.9	100.4	99.7	97.3	94	96.4

Konsantrasyonun 24 saatlik peryot içinde %94'ün altına düşmediği görülmüştür. pH'sında ve renginde belirgin bir değişme gözlenmemiştir. Sonuç olarak mesalaminin 1:1 seyreltilmiş rektal süspansiyonun, 24 saat boyunca 22-24 °C'de stabil olduğu görülmüştür. Bu durum klinikte kullanımı açısından önem taşımaktadır[149]. 5-ASA tablet ve supozituvarının stabilite araştırmasının yapıldığı başka bir çalışmada ışığın ve sıcaklığın stabiliteye etkisi incelenmiştir. 5-ASA, 4-ASA ile aynı bozunma mekanizmasını göstermektedir (Şekil 7).



Şekil 7. Mesalaminin bozunma mekanizması[150]

Bozunma ürünlerinin belirlenmesinde UV spektrofotometre çok hassas olmadığı için HPLC tercih edilmiştir. Tablet ve supozituvarlarda 12 aylık stabilite testleri sonucu elde edilen veriler Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Mesalamin içeren tablet ve supozituvarların stabilitesinin karşılaştırılması[150]

ÜRÜN	ZAMAN (AY)	SICAKLIK	ÜRÜNLERDEKİ mg 5-ASA MİKTARI	% SALİSİLİK ASİT	P-AMİNOFENOL
Tablet	0	Oda Sıcaklığı	251.2	0.1	-
	6	Oda Sıcaklığı	251.0	0.1	-
	12	Oda Sıcaklığı	250.8	0.1	-
	6	37 °C	250.8	0.1	-
	12	37 °C	250.7	0.1	-
	6	45 °C	250.5	0.1	-
	12	45 °C	249.7	0.1	-
Supp	0	Oda Sıcaklığı	250.5	0.1	-
	6	Oda Sıcaklığı	250.5	0.1	-
	12	Oda Sıcaklığı	250.0	0.1	-
	6	30 °C	249.8	0.1	-
	12	30 °C	249.7	0.1	-

Sonuçlar tablet ve supozituvarların dekompozisyon ürünü içermediğini göstermiştir. Bu oldukça şaşırtıcı bir durum olarak değerlendirilmiştir. Bir yıllık çalışma sonunda etken maddenin %1'nin bile bozulmamış olduğu ve % 0.01 oranında salisilik asit oluştuğu görülmüştür. Kullanılan HPLC yönteminin 5-ASA' nın farmasötik

şekillerinin stabilitesinin incelenmesinde yeterince seçici ve duyarlı olduğu belirtilmiştir[150].

B.2.11. İlaç Etkileşmeleri

Mesalaminin digoksin, omeprazol ve laktuloz gibi ilaçlarla etkileşimi görülür. Mesalaminin önilacı olan sulfasalazin, digoksin absorbsiyonunda %25 azalmaya neden olur. Dozaj formuna bağlı olarak mesalamin pH 6-7 civarında salınır. Klinik olmayan bilgilere göre omeprazol ve laktuloz mide pH'sı değiştirdiği için mesalaminin biyoyararlanımını da etkilemektedir[112].

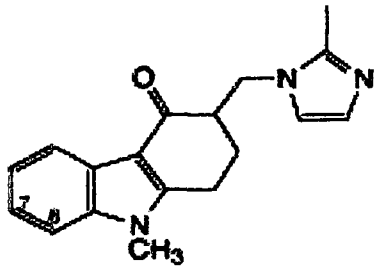
B.2.12. Mesalaminin Toksisitesi

Mesalamin toksisitesi incelendiğinde; Oral LD_{50} hacmi erkek sıçanlarda 3.2 g/kg, dişi sıçanlarda 5.5 g/kg'dır. Mutajenik aktivite göstermez. Uzun süre 5-ASA kullanımlarında da karsinojenik etki bildirilmemiştir[98].

B.3. ONDANSETRON

B.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri

KİMYASAL YAPISI: Ondansetron, (±)1,2,3 9- tetrahidro - 9-metil - 3- [(2 - metil-1H – imidazol –1–yl)metil]- 4H- karbazol- 4-1, monohidroklorid, dihidrat yapısında $C_{18}H_{19}N_3O{\cdot}HCl{\cdot}2H_2O$ kapalı formülüyle gösterilen antiemetik bir ilaçtır. Beyaz kristallerden oluşur. Molekül ağırlığı 366 dalton'dur[151-153]. Erime derecesi: 178.5-179.5 C°'dir[154].



Şekil 8. Ondansetronun kimyasal yapısı[153,155]

ÇÖZÜNÜRLÜK: Beyaz kristal bir toz olan ondansetronun çözünürlüğü suda ve asidik ortamda yüksektir. Düşük pH'larda çözünürlüğü ve stabilitesi daha iyidir. En stabil olduğu pH aralığı 3-4'dür[154]. Fizyolojik pH'larda (pH 1-8) stabil olduğu görülmüştür[156].

UV/VIS SPEKTRUMU: 200-400 nm arasında üç tane pik verdiği görülmektedir. Bunlar 248nm, 266 ve 310 nm'dedir[154].

B.3.2. Ondansetronun İrrite Barsak Sendromunda Kullanımı

Oral ve parenteral kullanılan antiemetik bir ilaçtır. İlk defa selektif seratonin blokeri olarak piyasaya sürülen Graisetron'a yapısal olarak benzemektedir. Ondansetron kemoterapi tedavisinde kullanılan siklofosfamid, 5-flurourasil ve adriamisin gibi ilaçların oluşturduğu mide bulantısı ve kusmalarda son derece güvenli ve etkili bir ilaçtır. Ondansetron teofilinin yüksek dozda kullanıldığında ortaya çıkan kusmaların tedavisinde de etkilidir[151-155].

Ondansetron seratonin reseptör (5-HT_3) antagonistidir[156]. 5-hidroksitriptamin (5-HT) ise gastrointestinal sistemin reflekslerinin düzenlenmesinde ana medyatördür[157]. Son yıllarda 5-HT_3 reseptör antagonistlerinin ağrı ve ishalin baskın olarak görüldüğü irrite barsak sendromu vakalarında etkili olduğu görülmüştür[158].

Fonksiyonel barsak hastalıkları orta ve alt gastrointestinal alana lokalize olmuş semptomlar ile karakterizedir. Bu hastalıklar içinde irrite barsak sendromu da (IBS) vardır. Hastalığın iki çeşidi vardır. Bunlar, ishalin baskın olduğu IBS ve kabızlığın baskın olduğu IBS'dur. Her ikisinde de anormal bir barsak ortamı görülmektedir. Fonksiyonel kabızlık ve diyare gastrointestinal geçiş süresini, dışkının yapısını ve defekasyon durumunu değiştirir[40].

IBS hastağının tedavisinde bütün hastalarda etki gösterebilecek tek bir ilaç yoktur. Kullanılan ilaçlar spesifik semptomları önlemeye yöneliktir. Ağrı için antikolinerjikler, diyare için loperamid, kabızlık için lifli ürünler ve bazı farmakolojik ajanlar, antidepresanlar ve seratonin inhibitörleri, kullanılmaktadır[159].

Yapılan bir çalışmada 5-HT'in kolon fonksiyonlarına etkisi 5-HT_3 ve 5-HT_4 reseptör antagonistleri kullanıldığında stress koşullarında in-vivo incelenmiştir. Sıçanlarda 5-HT kolonik geçiş süresini hızlandırır ve defekasyon fazla görülür.

Ondansetron 5-HT'nin indüklediği kolonik geçişi yavaşlatır. İshale ve hızlı bir defekasyona neden olan 5-HT'yi ondansetron inhibe eder[40] . Ondansetronun kolona hedeflendirilmiş ilaç şekillerinin hazırlanması ile dozu düşürülerek, yan etkilerin engellenmesi mümkün olabilir.

B.3.3. Ondansetronun Etki Mekanizması

Ondansetronun merkezi ve periferal etkileri vardır. 5-HT_3 reseptörleride merkezde ve periferde bulunmaktadır. Ondansetron, periferde serotonin 5-HT_3 reseptörlerini bloke eder[155]. Seratonin gastrointestinal fonksiyonlarda ağrı ve enflamasyon gibi durumlarda önemli rol oynar[160]. Kobaylarda yapılan bir incelemede, kobayların izole edilmiş ileum ve kolonlarında 5-HT'in kontraktil etkilerinin sözkonusu olduğu bildirilmiştir[161]. Seratonin reseptörleri düz kas hücrelerine lokalize olmuştur[162]. Kemoterapi ve radyoterapi sonunda oluşan mide bulantısı ince barsaklarda salınan seratonin nedeniyle olur. Bu sinirin bloke olmasıyla merkezi sinir sistemine sinyal gitmesi engellenir. Ondansetron, 5-HT_4 reseptörlerini de bloke eder, ancak dopamin reseptörlerini bloke eden aktivitesi yoktur[155]. 5-HT gastrointestinal bölgenin motilitesini de etkiler. İntestinal düz kasları uyarır ve asetil kolin ile diğer nörotrasmiterlerin salınmasına yol açar.

B.3.4. Farmakokinetik Özellikler

Ondansetronun oral ve parenteral uygulanışı vardır. Oral tabletlerin biyoyararlanımı % 59'dur. 8 mg oral doz uygulandığında bir saat içinde en yüksek plazma seviyesi C_{max} 30 ng/mL olarak bulunmuştur[151,152,155]. Oral ondansetronun absorbsiyonu ilk geçiş etkisiyle sınırlanmaktadır. 8 mg ondansetron içeren tablet uygulanan sağlıklı genç erkek gönüllülerde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 1.7 saattir[152]. Ondansetronun absorbsiyonu kadınlarda erkeklere göre daha fazladır. Kadınların plazma konsantrasyon seviyeleri ve biyoyararlanımları daha yüksek bulunmuştur. Ondansetronun 8 mg dozda oral uygulanan tek dozunun sağlıklı gönüllülerdeki farmakokinetik parametreleri Tablo 14'de verilmiştir[152].

Tablo14. 8 mg dozda oral uygulanan ondansetronun sağlıklı kişilerdeki farmakokinetik Parametreleri[152]

Yaş Grubu ve Cinsiyet	Ortalama Ağırlık	Sayı (n)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (s)	Eliminasyon Yarı Ömrü(s)	Plazma Klirensi (L/s/kg)	Biyoyararlanım (%)
18-40 E	69.0	6	26.2	2.0	3.1	0.403	0.483
18-40 K	62.7	5	42.7	1.7	3.5	0.354	0.663
61-74 E	77.5	6	24.1	2.1	4.1	0.384	0.585
61-74v K	60.2	6	52.4	1.9	4.9	0.255	0.643
≥ 75 E	78.0	5	37.0	2.2	4.5	0.277	0.619
≥ 75 K	67.6	6	46.1	2.1	6.2	0.249	0.747

İlaç aynı zamanda IV infüzyonla da uygulanabilmektedir[151,152,155].

Tedavi dozu IV uygulamalar için üç defa 0.5 mg/kg'dır. İlk doz kemoterapi başlamadan 30 dak. önce yapılmalıdır[151]. Tek bir seferde uygulanacak maksimum dozu 145 mg'dır. Günlük total doz ise IV uygulamalar için 252 mg'dır. Ancak tek doz şeklinde 145 mg doz uygulandığında ani ateşlenmeler, çarpıntı ve deri reaksiyonları görülmektedir. Eğer 252 mg dozda uygulanırsa daha ağır reaksiyonlar görülmektedir. Ağır hastalara tek doz 40 mg dozda uygulandığında yan etki görülmemiştir[151].

Plazma proteinlerine bağlanma oranı %70-76 arasındadır. Ondansetron dozunun yaklaşık % 36'sı eritrositlere bağlanır[155]. Başlıca metabolizması glukuronid ve sülfat konjugatlarının oluşumu ve bunların hidroksilasyonu şeklindedir. İV dozun % 5-10'u değişmeden idrarla atılır[151,152,155]. Eliminasyon yarı ömrü 4 saattir. Ancak 15 yaşın altındaki hastalarda bu süre daha kısadır (2.4 saat). Plazma klirensi 600 mL/dak ve renal klirensi ise yaklaşık 20 mL/dak'dır[151,152,155].

Yapılan bir çalışmada beş gün boyunca cisplatin ve 5-fluorourasil ile tedavi gören hastalarda ondansetronun farmakokinetiği incelenmiştir. 20 hasta üzerinde 8 mg ondansetron günde üç defa uygulanmıştır. Sonuçta cisplatin ve 5-fluorourasilin ondansetronun oral farmakokinetiğinde belirgin bir etki yapmadığı görülmüştür. Ayrıca ondansetronun biyoyararlanımının kanser hastalarında sağlıklı kişilere göre daha fazla olduğu belirtilmiştir[163].

8 mg ondansetronun oral dozunun, kolonik infüzyonunun, rektal uygulamasının ve İV uygulamanın farmakokinetik parametreleri karşılaştırılmıştır. Altı sağlıklı gönüllü ile bir hafta süren tedavi sonunda biyoyararlanımları oral doz için % 71±14,

kolonik infüzyon için % 74±26 ve rektal uygulama için %58±18 olarak bulunmuştur. Bu değerler arasında çok büyük bir fark yoktur. Paranteral olmayan bu uygulama yollarının C_{max} ve T_{max} değerleri arasında da anlamlı bir fark yoktur. Bu sonuçlara göre ondansetronun ince barsak, kolon ve rektumdan iyi absorblandığı görülmektedir. Bu nedenle ondansetron, kontrollü salım yapan preparat ve supozituvar hazırlamak için iyi bir etkin maddedir[156]. Ondansetronun uygulama yollarına göre değişen farmakokinetik parametreleri Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. Ondansetronun farmakokinetik parametreleri[156]

Parametreler	İntravenöz	Oral	Kolonik	Rektal
AUC (ng*s/mL)	313 ± 50	225 ± 79	236 ± 103	180 ± 64
$T_{1/2}$ (s)	5.2 ± 1.6	4.9 ± 1.5	6.9 ± 1.4	6.8 ± 0.9
C_{max} (ng/mL)	136 ± 23	40 ± 22	28 ± 13	26 ± 14
T_{max} (s)	0.26 ± 0.01	1.3 ± 0.7	1.1 ± 0.3	1.3 ± 0.7
Cl (L/s)	26 ± 4	-	-	-
V_d (L/kg)	2.2 ± 0.8	-	-	-

B.3.5. Ondansetronla Yapılan Klinik Çalışmalar

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda 5-HT_3 reseptör blokerinin ishalin baskın olduğu irrite barsak sendromu tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir[164,165]. Yapılan bir çalışmada 5-HT_3 antagonistlerinin IBS'lu hastalarda mide hareketlerinde ve yiyeceklerin uyardığı mide asiti sekresyonlarında etkili olmadığı görülmüştür. Ancak bu maddeler kolondan geçiş süresini arttırmakta, kalın barsaktaki su ve elektrolitlerin absorbsiyonunda artışa neden olmaktadır[166,167].

Spesifik HT_3 antagonislerinden ondansetronun etkisi, sağlıklı gönüllülerde ve IBS'lu hastalarda incelenmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. IBD sadece kolon ve ince barsak motilitesini değiştirmekle kalmayıp, viseral(iç organlar) hassasiyeti de değiştiren bir hastalıktır. Bu hastalarda normal intestinal fizyolojik özelliklerde anormallikler meydana gelir. Sağlıklı kişilerde tek doz IV uygulanan 5-HT_3 antagonistlerinin plaseboya göre kolonik kontraksiyonda belirgin bir değişiklik yaptığı görülmüştür[158].

Talley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ondansetron tabletinin, yiyeceklerin kolondaki geçiş süresini nasıl etkilediği sağlıklı gönüllülerde plasebo ile karşılaştırılmıştır. Radyopak maddelerle işaretleme yöntemi ile 39 hasta üzerinde inceleme yapılmıştır. Plasebo uygulandığında kolondan geçiş süresi 27.8 saat olurken, ondansetron uygulandığında kolondan geçiş süresi 39.1 saattir. Geçiş süresi sol kolon ve rektosigmoidik bölgede uzar ancak sağ kolonun geçişinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Gastrik boşaltım vaya ince barsaktan geçişe de etkisi yoktur[162].

İshalin baskın olduğu IBS'lu hastalarda ondansetron dışkının yoğunluğunu arttırır ve dışkılama sıklığını azaltır. Yiyeceklerin gastrointestinal sistemdeki geçişine ondansetronun etkisi 10 sağlıklı erkekte araştırılmıştır. Deneklere 7 gün süreyle günde üç defa 16 mg ondansetron uygulanmış ve gastrointestinal geçişin anlamlı bir şekilde uzadığı gözlenmiştir. Ondansetron uygulananlarda geçiş süresi 54.8 saatken, plasebo uygulananlarda 32.1 saattir. Mideden geçişte herhangi bir etkisi yoktur. Ondansetron kullananlarda mideden geçiş 58 dak ve plasebo kullananlarada 54 dakikadır. Aynı şekilde ince barsaktan yiyeceklerin geçişinde de fazla bir fark yoktur. Ondansetron kullananlarda yiyeceklerin ince barsaktan geçişi 184 dak, plasebo kullananlarda ise 169 dakikadır[168].

İshalin baskın olduğu 10 IBS'lu hastada ondansetronun 16 mg'lık dozu günde üç defa uygulamış ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta hastalarda kolondan geçiş süresinin uzadığı ve karın ağrısının değişken olduğu görülmüştür, ince barsaktan geçişte bir fark görülmemiştir[168].

28 hastada kabızlığın, 24 hastada ise ishalin baskın olduğu 50 IBS'lu hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük dozda (4 mg) günde üç defa uygulanan ondansetron ile 4 hafta tedavi uygulanmıştır. En iyi etki ishali olan hastalarda alınmıştır. Kabızlığı olan hastalarda ise herhangi bir barsak hareketine rastlanmamıştır. Sonuç olarak ondansetronun ishalin baskın olduğu IBS hastalarında oldukça etkili olduğu görülmüştür[168].

B.3.6. Ondansetronun Yan Etkileri

Başağrısı, hipotansiyon, çarpıntı, isilik, bayılma, ürtiker, deride kuruluk, anjin, hazımsızlık, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, nefes darlığı ishal, kabızlık gibi yan etkiler gösterebilmektedir[151,155]. Bu ilaç gubuna hassasiyeti olan kişilerde reaksiyon görülmektedir[152]. Granisetrona hassasiyeti olan hastalarda ondansetron kullanımı çapraz hassasiyet oluşturmaktadır[155].

Ondansetronun hamile bayanlar üzerinde yapılmış çalışması yoktur. Ancak hayvanlarda yapılan çalışmalarda herhengi bir problem ile karşılaşılmamıştır. Hamile sıçan ve tavşanlarda 4 mg/kg dozda IV uygulanan ondansetronun bir yan etkisi görülmemiştir. Hayvanlarda anne sütüne geçtiği bildirilmiştir ancak insanlardaki durum bilinmemektedir[152].

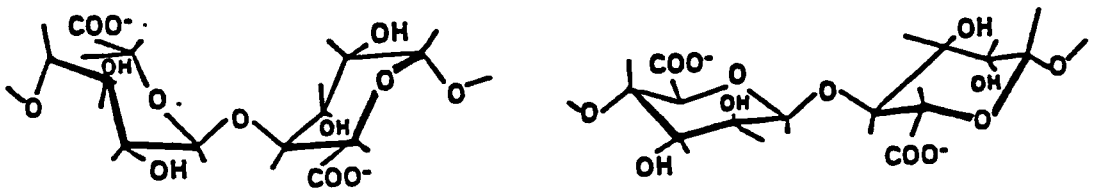
Hamilelik, şişmanlık, hepatik hastalıklar, emzirme durumu ve granisetrona hassa olma durumlarında ondansetronun kullanılması kontrendikedir. Ondansetronun büyük bir bölümü karaciğerde metabolize olduğu için hepatik hastalığı olan kişilerde toksik maddelerin plazma seviyelerinin yükseleceği bildirilmiştir[155].

Ondansetronun kanserojen etkisinin olup olmadığını anlamak için iki yıl boyunca sıçanlar üzerinde deney yapılmış ve kanserojenik bir etkiye rastlanmamıştır.

Sisplatin, etanol, rifampin ve siklofosfamid ile arasında etkileşme görülmektedir. Ondansetron etanolün sedatif etkisini stimüle eder. Etanolün farmakokinetik özelliklerini etkilemez. Sadece farmakolojisini etkiler[151,155].

B.4. ALJİNATLAR

Kahverengi alglerin (Phaeophyta) yapı taşı olan aljinik asit β(1-4)-D-mannuronik asit ve α-(1-4)-L- gluronik asit yapısında lineer bir polimerdir. İlk kez 1880 yılında Stanford tarafından izole edilmiştir. Aljinatlar hidrofilik kolloidal yapıda maddelerdir[169,170].



1-4 α L - Guluronik asit 1-4 β D - Mannuronik asit

Şekil 9. Gluronik ve mannuronik asit içeren aljinik asitin yapısı

Aljinatların molekül ağırlıkları 12000-190000 arasında değişmektedir. Hazırlama yönteminin değiştirilmesiyle farklı molekül ağırlıklarına sahip aljinatlar elde edilmektedir[171]. Literatürde viskozite, molekül ağırlığı ve polimerizasyon derecesi arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda verilmektedir[169].

Tablo 16. Aljinatların molekül ağırlıkları ve polimerizasyon dereceleri[169].

Aljinat Tipi	*Molekül Ağırlığı*	*Polimerizasyon Derecesi*
Düşük viskoziteli aljinatlar	12000-80000	60-400
Orta viskoziteli aljinatlar	80000-120000	400-600
Yüksek viskoziteli aljinatlar	120000-190000	600-1000

Nelson ve Cretcher, 1930 yılında aljinik asidin yapısında D-mannuronik asitin olduğunu, 1955 yılında Fischer ve Dörfel ise mannuronik asit(M) ile birlikte guluronik asidin(G) varlığını da saptamışlardır[171]. Aljinatlar blok polimer yapısındadır ve farklı kısımları M blokları, G blokları ve MG blokları olarak adlandırılır. Blokların bileşimleri aljinik asidin yetiştiği bölgeye, aljinik asit türüne, mevsim ve coğrafi bölgeye göre değişmektedir[172,173].

Aljinik asit suda çözünmez[171,174], fakat amonyum ve alkali metal tuzları soğuk suda çözünerek viskoz çözelti oluşturur. Tüm toprak alkali metaller ve 3.grup metaller, suda çözünür aljinat tuzlarının çözeltilerine ilave ediliğinde çökelti oluşmaktadır[174,175].

Aljinat çözeltilerinin viskozitesi aljinat molekülünün uzunluğuna, yani monomerlerin sayısına bağlıdır. Uzun moleküllere sahip aljinatlar yüksek viskozite özelliği gösterirler[176].

Aljinatların viskozite değerleri, aljinatın şişme ve erozyon özellikleri ve dolayısıyla da ilaç şekillerinden etkin madde salımını etkilemektedir[177].

Aljinik asit gibi polisakkaritlerin serbest asit şekillerinin stabilitesi çok düşüktür[176], buna karşın aljinik asit tuzları daha stabildir. Aljinatların biyolojik ortamda parçalandığı ve hiçbir organda birikmediği bildirilmektedir[178].

Aljinik asit ve tuzları, farmasötik teknolojide ve farmasötik biyoteknoloji alanında yapılan çalışmalarda oral, rektal, parenteral ve transdermal yoldan uygulanmaktadır[179].

- Y/S emülsiyonlarında, süspansiyonlarda stabilizatör olarak
- Yarı katı ve kozmetik preparatlarında kalınlaştırıcı ve süspansiyon ajanı olarak
- Tabletlerde dağıtıcı ve bağlayıcı olarak
- Çözünme hızını arttırmak amacıyla kullanılmaktadır.

Son yıllarda, aljinat jel sistemleri ile etkin maddeyi kontrollü salan boncuk yapısındaki ilaç şekilleri hazırlama önem kazanmıştır. Jel boncuklarının özelliklerine ve bu boncuklardan etkin maddenin salım hızına çeşitli faktörlerin etkisi değişik araştırmacılar tarafından çalışılmıştır. Kitosan, polilizin ve poliakrilik asit gibi bazı yardımcı polimerler etkin maddenin salım hızını kontrol etmek amacıyla kullanılmaktadır[179]. Doğal ve sentetik polimerler aljinat ile karıştırılarak etkin madde salımını kontrol eden boncuk ilaç şekilleri hazırlanmıştır. Kitosan ve Eudragit L30D ile aljinat karıştırılarak hazırlanan boncuk ilaç şekillerinde, yüksek pH ortamında etkin madde hızla salınırken düşük pH ortamında daha yavaş salım göstermiştir. Bu polimer karışımının ince bağırsağa ilaç hedeflemede önemli rol oynadığı belirtilmiştir[180].

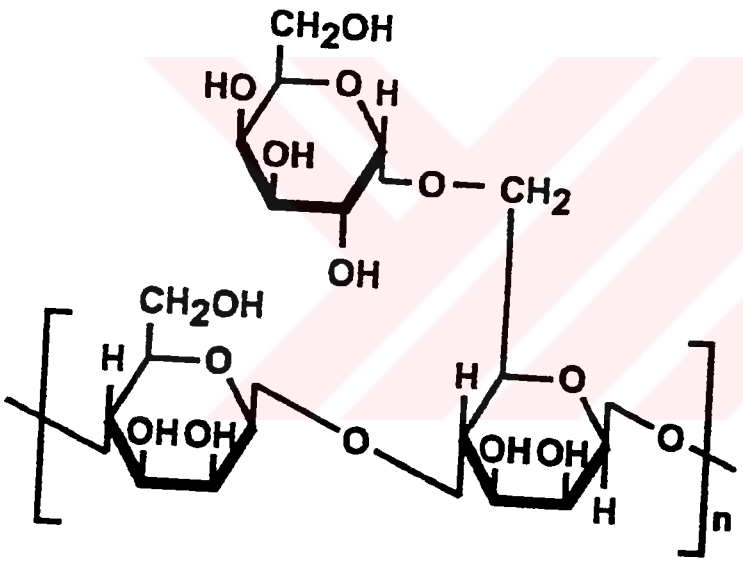
Başka bir çalışmada 5-ASA içeren aljinat boncukları Eudragit L30D ile kaplanarak kolona hedeflendirilmiştir. Kaplama ile 5-ASA aljinat boncuklarının asidik ortama dayanıklı olması, ancak pH 5.6'nın üzerinde ise dağılması amaçlanmaktadır. Aljinat boncukları dekstran asetat ile de kaplanmış ve böylece dekstran parçalayan kolonik enzimlere karşı hassas hale gelmişlerdir. Dekstranaz enziminin bulunmadığı ortamlarda ilaç salımı minimum olurken, dekstranaz eklenmiş ortamlarda ilaç salımı artmaktadır[170].

Sodyum aljinat ile kontrollü salım yapan matriks tabletler hazırlanmış ve aljinatın pH'ya hassas olma ve jelleşme özelliğinden yararlanılmıştır[181].

B.5. GUAR GUM

Cyamopsis tetragonolobus bitkisinin topraküstü endospermlerinden elde edilen doğal galaktomannan yapısında bir polisakkarittir. İlk olarak kağıt ve tekstil sanayiinde şekil verici ve inceltici olarak kullanılmıştır. Gıda endüstrisinde kıvam ayarlayıcı ve stabilizan olarakta kullanılmaktadır. Ayrıca madencilik ve su arıtma işlemlerinde de kullanımı vardır[182].

Bir polisakkarit olan guar gumın kimyasal yapısı, β-(1-4) D-mannopiranoz'dan oluşan düz zincir ve buna bağlı α-(1-6) D-galaktopiranosil yan zincirlerinden oluşur[170].



Şekil 10. Guar gumın kimyasal yapısı[170]

Beyaz, açık sarı veya yeşil renkte granüllerden oluşan kokusuz bir tozdur[182].

Guar gum sıcak ve soğuk suda disperse olarak viskoz çözelti veya jel oluşturur. Sudaki çözünürlüğü oldukça azdır. Organik çözeltilerde ise hiç çözünmez[183].

Guar gum'ın sulu çözeltilerinin viskozitesi, suda çözünen polimerlerin viskozitesinden oldukça yüksektir. Molekül ağırlığı arttıkça viskozitenin de arttığı görülmüştür[182].

Guar gum'ın % 1 a/h sulu dispersiyonunun pH'sı 5-7 arasında değişmektedir. Oldukça geniş bir pH aralığında stabil olduğu görülmüştür. Non iyonik özellik gösterir ve sulu dispersiyonunun viskozitesi pH'dan etkilenmez. Asidik ve alkali ortamda aynı özellikleri gösterir[93].

Guar gum kalın barsakta mikrobiyal bozunmaya uğrar. Viskoz bir guar gum çözeltisinin feces homojenatı ile inkübasyonu sonucunda 40 dakika içinde guar gum miktarının % 70'nin azaldığı görülmüştür[183,184]. Guar gum ile hazırlanan matris tabletlerin mide, ince barsak ve kolon ortamlarını taklit eden in vitro çalışmalarında, guar gumın tabletlerden mide ve ince barsaktan salımı engellediği ve ilacı korumayı başardığı görülmüştür. Ancak guar gum kolonik bakterilerin enzimatik aktivitelerine karşı hassastır. Bu dozaj formunun in vivo performansı insanda gama sintigrafi yöntemi kullanılarak incelenmiş ve guar gumın kolona spesifik ilaç salım sistemlerinde kullanılabilecek bir taşıyıcı olduğu sonucuna varılmıştır[91].

Guar gum'ın eczacılık teknolojisindeki genel kullanımı[93,182]:

- Kozmetikte, losyon ve kremlerin inceltilmesinde
- Tablet formülasyonlarında bağlayıcı ve dağıtıcı
- Granülasyon ve süspansiyon ajanı olarak
- Sürekli etkili preparat hazırlamakta hidrofilik matriks ajanı olarak
- Kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerde kaplama ve matris materyali olarak[45,90].

C. MATERYAL VE YÖNTEM

C.1. MATERYAL

C.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Mesalamin	Ali Raif İlaç Sanayii, TÜRKİYE
Ondansetron HCl, $2H_2O$	Adeka İlaç Sanayii, TÜRKİYE
Aljinat (Protanal LF 240 D)	FMC Biopolymer, İSVİÇRE
Aljinat (Protanal LF 120 M)	FMC Biopolymer, İSVİÇRE
Guar-Gum	Sigma, ALMANYA
Guar-Gum (Supercol® U-NF)	Hercules, ABD
Galactomannanase Çözeltisi	Fluka BioChemika, İSVİÇRE
Daichitosan-H	Dainichiseika Color & Chem.Mfg.CO.,LTD., JAPONYA
Avicel® PH 102	FMC Biopolymer, İSVİÇRE
Magnezyum Stearat	Riedel Mannouen, ALMANYA
Aerosil 200	Werksboschemigung, ALMANYA

Çalışmada kullanılan mesalamin içeren ticari preparat **Salofalk®**'tır. Salofalk 250 mg etkin madde içeren enterik bir tablet olup Ali Raif İlaç Firması tarafından temin edilmiştir. Üretim tarihi; 06/99 ve seri numarası; 99F 10E'dir.

C.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Tablet Makinası	Korsh-Erweka GmbH, ALMANYA
Sürekli Akış Hücresi	Sotax CE, İSVİÇRE
Sertlik Tayin Aleti	CGS, Hardness tester HDT 1V-3, ALMANYA
Ufalanma-Aşınma Tayin Aleti	Roche Friabilatör, ALMANYA
Fourier Transform Infrared Spec.	Brouker, Vektör 22, ABD
USP Dağılma Tayin Aleti	Aymes, TÜRKİYE
Spektrofotometre(UV)	Beckman DU-600, ABD

pH metre	Schott CG 840, ALMANYA
Ultrasonik Banyo	Bransonic 221, ALMANYA
Termostatlı Isıtıcı	Heto, ALMANYA
Partikül Büyüklüğü Aleti	Sympatec Gmbh System-Partikel Technik, ALMANYA
Membran Filtre, 0.22 µm'lik, Nylon 66	Alltech
Magnetik Karıştırıcı	Snijders

C.2. YÖNTEM

C.2.1. İN VİTRO ÇALIŞMALAR

C.2.1.1. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanışı

pH 1.2 Yapay Mide Ortamı (USP XXIV)

Sodyum Klorür		2 g
Derişik HCl		7 ml
Distile su	ym	1000 mL

pH 7.4 Yapay Barsak Ortamı

I	Potasyum Dihidrojen Fosfat		9.073 g
	Distile su	ym	1000 mL
II	Disodyum Hidrojen Fosfat		11.87 g
	Distile su	ym	1000 mL

I nolu çözeltiden 280 mL ve II nolu çözeltiden 720 mL karıştırılarak pH 7.4 tampon çözeltisi hazırlanır.

Çözünme deneylerinde kullanılan farklı pH'ya sahip çözünme ortamlarının, pH 1.2 ve pH 7.4 çözeltileri karıştırılarak hazırlanan bileşimleri Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Farklı pH değerlerine sahip çözünme ortamlarının hazırlanması

pH	Eklenen Yapay Mide Ortamı (mL)	Eklenen Yapay Barsak Ortamı (mL)
1.2	1000	-
4.5	480	520
6.8	240	760
7.4	-	1000

C.2.1.2. Etkin Maddeler Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

C.2.1.2.1. Etkin Maddelerin Erime Noktası Tayini

Mesalaminin ve ondansetronun erime noktaları tayini Elektrotermal 9200 aleti ile yapıldı. Etkin maddelerin ortalama erime noktası ve % 95 olasılıklı ± güven aralıkları ile bağıl sapmaları bulundu.

Tüm deneylerde yapılan hesaplamalarda güven aralıkları % 95 olasılıkla bulunmuştur.

C.2.1.2.2. Partikül Büyüklüğü Analizi

Partikül büyüklüğünü belirlemek için Laser-Diffraction Particle Sizer kullanıldı. Cihaza özel parçası takılarak (Rodos) toz etkin madde vakumla gönderildi ve ölçümler yapıldı.

Laser diffraksiyon tekniği, saçılmadan gönderilen lazer ışığının toz partiküllerinin yüzeyine çarptığında oluşan saçılma ve absorbsiyonu gibi optik olayları kullanır.

Dağılma (diffraksiyon) ise ışık fraksiyonunun saçılma ve absorbsiyonundan arta kalan kısmıdır. Sistem sırasıyla lazer, ışın arttırıcı, ölçme noktası, lens odaklanması ve çok noktalı fotodedektörden oluşmuştur. Ölçme zonu ve lenslerin odaklanması

fotodedektördeki spektrumu belirler. Fotodedektör lensin odak noktasına göre ayarlanmıştır. Partikül büyüklüğü ve dağılımına bağlı olarak dairesel simetrik görüntüler oluşur. Merkezden uzaklaşmak enerji yoğunluğunu azaltır. Çok elementli fotodedektör 31 tane yarım çember şeklindeki zonu ölçme kapasitesine sahiptir. Işık yoğunluğu orantılı olarak akıma çevrilir ve sayısal olarak ifade edilir. Daha sonra kaydedilerek bilgisayarda değerlendirilir.

C.2.1.2.3. IR Spektrumu

Etkin maddelerin yaklaşık olarak 1 mg'ı 200 mg potasyum bromür ile tekdüze olarak karıştırıldı. Toz karışımları, 1000 $kg.cm^{-3}$'lük basınç altında sıkıştırıldı ve elde edilen etkin madde ve potasyum bromür karışımı disklerin FT-IR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy) spektrumları alındı.

Bu çalışma mesalamin, ondansetron, guar gum (Supercol® U-NF) ve aljinat (Protanal LF 120 M) için yapıldı. Ayrıca etkin maddelerin kullanılan polimerlerle etkileşmesi olup olmadığını anlamak için polimerlerin (guar gum ve aljinat) mesalamin ve ondansetron ile 1:1 karışımlarının FT-IR spektrumları alındı.

C.2.1.2.4. UV Spektrumu

Mesalaminin distile suda ve hazırlanan pH 1.2, 4.5, 6.8, 7.4 tamponlarında 20 µg/mL derişiminde çözeltileri hazırlandı. 200-400 nm arasında 1 cm'lik kuvartz küvetler kullanılarak, köre karşı spektrumları alındı ve λ_{max} değerleri saptandı.

Ondansetronun λ_{max} değerlerinin saptanmasında ise yine aynı ortamlarda, ondansetronun 14 µg/mL derişiminde çözeltileri hazırlanarak, köre karşı 200-400 nm arasında spektrumları alındı.

C.2.1.2.5. Değişik Ortamlarda Spektrofotometrik Miktar Tayini ve Standart Doğrunun Hazırlanması

Mesalaminin ve ondansetronun çözünme hızı deneylerinde ve miktar tayininde kullanılan, distile su ve 4 ayrı pH ortamında kalibrasyon doğruları ve denklemleri bulundu. Bunun için etkin maddelerin, 100 µg/mL derişimde hazırlanan stok

çözeltilerinden hareketle, artan derişimlerde sekiz seyreltme yapılarak çözeltileri hazırlandı. Önceden belirlenen maksimum dalga boyunda bu derişimlere karşılık gelen absorbans değerleri okundu. Her çalışma üçer defa tekrarlandı ve ortalama değerler hesaplandı. Mesalamin ve ondansetronun derişimine karşı, ortalama absorbans değerleri grafiklendi. Daha sonra gerekli hesaplar yapılarak standart doğru denklemleri çizildi. pH 6.8 ve 7.4 ortamlarında yapılan çalışmalarda mesalaminin çözelti içinde renklendiği görüldü. Stabilite probleminden dolayı mesalamin için aynı işlem pH 6.8 ve pH 7.4 ortamlarına 0.2 g/L konsantrasyonunda antioksidan bir madde olan sodyum tiyosülfat ilave edilerek çalışmalar yapıldı.

Antioksidan seçimi yapılırken bazı antioksidan maddeler denendi ve pH'yı değiştirip değiştirmediği kontrol edildi. Sodyum bisülfit, askorbik asit, tiyoglikolik asit, ve sodyum tiyosülfat pH 6.8 ve 7.4 tamponlarına belli miktarlarda konularak pH kontrolü yapıldı. Sonuçta sodyum tiyosülfat dışındaki maddelerin pH'yı değiştirdiği görüldü. Sodyum tiyosülfatın 200-400 nm arasında UV spektrumu alındı. Mesalaminin pH 6.8 ve 7.4'de 330 nm'de vermiş olduğu maksimum absorbansı verdiği dalga boyunu değiştirmediği görüldü. Antioksidan madde olarak 0.2 g/L konsantrasyonunda sodyum tiyosülfat kullanılmasına karar verildi.

C.2.1.2.6. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

Validasyon, etkin maddenin miktar tayini için yöntemin, doğru ve kesin bir şekilde sürekli olarak bekleneni gerçekleştirdiğinin kanıtlanması için yapılması gereken bütün işlemleri kapsar. Böylece yöntemin güvenilirliği kanıtlanmış olur. Yöntem validasyonu pH 7.4'de yapıldı.

C.2.1.2.6.1 Doğruluk (accuracy) ve Geri Elde (recovery)

Saptanan değerin gerçek değere yakınlığıdır. Miktar tayini yönteminin doğruluğunu gösterir. Geri elde ile hesaplanır. Yöntemin doğruluğu bu geri alma yüzdesine bağlıdır. Bunun için hazırlanan tablet formülasyonundaki etkin madde miktarının %80'ini, %100'ünü ve %120'sini kapsayan miktarlarda üç ayrı tablet formülasyonundan geri elde çalışması yapıldı. 250 mg mesalamin içeren formülasyon % 100 kabul edilerek hesaplanan miktardaki tablet içerikleri 150 mL 0.2 g/L sodyum

tiyosülfat içeren pH 7.4 tamponunda çözüldü ve süzüldükten sonra gerekli seyreltmeler yapılarak spektrofotometrede absorbansları bulundu. Kalibrasyon denkleminde bulunan absorbans değerleri yerine konulararak konsantrasyonları hesaplandı. Geri elde edilen miktar hesaplandı ve gerekli istatistiksel hesaplar yapıldı.

Aynı işlem ondansetron için de yapıldı. Ondansetronun formülasyon içindeki miktarının %80'ini, %100'ünü ve %120'sini kapsayan miktarlarda üç tane tablet formülasyonundan geri elde çalışması yapılırken tablet içerikleri 50 mL pH 7.4 tamponunda çözüldü ve süzüldükten sonra gerekli seyreltmeler yapılarak absorbansları bulundu.

C.2.1.2.6.2. Kesinlik (precision)

Miktar tayininde kullanılan spetrofotometrik yöntemin birbirini takip eden ölçümler arasındaki yakınlık derecesidir. Standart sapma ve bağıl sapma (varyasyon katsayısı) ile ifade edilir. Kesinlik, bir yöntemin tekrar edilebilirlik ve yeniden yapılabilirlik derecesinin de bir ölçütüdür.

C.2.1.2.6.2.1. Tekrar Edilebilirlik (repeatability)

Deney içi kesinlik ve deneyler arası kesinlik olmak üzere iki kısımda incelenir. Biz deneylerimizin validasyonunda deney içi kesinliği kullandık.

Mesalaminin ve ondansetronun kalibrasyon doğru denklemini oluşturmak için, pH 7.4'deki tampon çözelti stokundan (100 µg/mL) seyreltme ile hazırlanan herhangi bir konsantrasyondaki örneklerden birinin spektrofotometrede ve çalışılan dalga boyunda ard arda 10 kez ölçülmesi ile elde edilen absorbanslara karşı gelen konsantrasyonların ortalaması, standart sapması (SD) ve bağıl sapması hesaplandı. Bağıl sapmanın %1'den küçük olması yöntemin tekrar edilebilirliğini göstermektedir.

C.2.1.2.6.3. Özgünlük, Seçicilik (specificity, selectivity)

Spektrofotometrik miktar tayini yönteminin sadece analiz edilmesi istenen yapıyı saptayabilmesi için, etkin madde olarak mesalamin ve ondansetronun kullanıldığı

formülasyonlara giren etkin maddeler dışındaki bileşenlerin pH 7.4'de ve 200-400 nm dalga boyları arası taranarak spektrumları alındı.

C.2.1.2.6.4. Doğrusallık (linearity)

Örnekteki maddenin belli sınırlar içindeki derişimi ile elde edilen yanıtın orantılı olduğunun göstergesidir. Bunun için konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerlerinin doğrusal regresyon yöntemi ile regresyon doğrusunun hesaplanması ile gösterildi. Mesalaminin ve ondansetronun pH 7.4 tamponunda 100 µg/mL konsantrasyonda pH 7.4 tamponunda üç adet stok çözeltileri hazırlandı. Her stok çözeltiden 8 adet seyreltme yapılarak bir seri farklı konsantrasyonda çözelti elde edildi. Her konsantrasyon ve bu konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri en küçük kareler yöntemine göre değerlendirilip, standart doğru denklemi her iki etkin madde içinde bulundu.

C.2.1.2.6.5. Stabilite (stability)

Etkin maddenin çözünme ortamlarındaki stabilitelerini incelemek amacıyla mesalaminin ve ondansetronun sudaki ve dört ayrı pH'daki (1.2,4.5,6.8,7.4) stabiliteleri incelendi. Bu amaçla etkin maddelerin belli derişimlerde çözeltisi hazırlanıp, oda sıcaklığında ve 37±0.5°C'deki etüvde 24 saat süreyle bekletilmiş ve belli zaman aralıklarında numune alınarak absorbans değerlerinde ve spektrumunda bir değişiklik olup olmadığı incelenmiştir. Mesalaminle yapılan bütün çalışmalarda olduğu gibi stabilite çalışmasında da pH 6.8 ve 7.4 ortamlarında 0.2 g/L konsantrasyonda sodyum tiyosülfat kullanılmıştır.

C.2.1.2.7. Etkin Maddelerin Suda ve Değişik pH'lardaki Tampon Çözeltilerde Çözünürlüğünün Belirlenmesi

Mesalaminin, suda ve farklı çözünme ortamlarındaki (pH 1.2,4.5,6.8,7.4) çözünürlük değerleri hesaplandı. Bunun için her ortamda pH'ya bağımlı olarak çözünürlük değiştiğinden farklı miktarlardaki mesalamin bu ortamlarda süspande edildi. Her ortamda çözüneceği miktarın fazlası kadar mesalamin bulunan çözeltiler 37±0.5°C'de termostatlı su banyosunda magnetik karıştırıcının üzerinde 24 saat

bekletildi. Belli zaman araklıklarında ucunda membran filtre (0.45 μm) ve bir filtre tutucu takılmış enjektör yardımı ile numuneler süzülerek alındı. Alınan numunelerde uygun seyreltmeler yapılarak spektrofotometrik miktar tayini yapıldı ve çözünen mesalamin miktarı saptandı. Numune alma sırasında enjektör, filtre tutucu ve örnek kapları önceden 37°C'ye kadar ısıtılarak kullanıldı.

Ayrıca mesalaminin pH 6.8 ve pH 7.4 tamponlarında yapılan çözünürlük çalışmasında stabilite sorunu (renk değişimi) görüldüğü için bu ortamlara belli oranlarda (0.2 mg/mL) antioksidan madde sodyum tiyosülfat ilave edilerek çözünürlük çalışması tekrarlandı ve sonuçlar karşılaştırıldı.

Ondansetron suda çok çözünen bir madde olduğu için bu etkin maddeye ait çözünürlük çalışması yapılmadı.

C.2.1.3. Polimerler Üzerinde Yapılan Çalışmalar

C.2.1.3.1. Aljinat ve Guar Gum'ın Viskozite Değerlerinin ve Akış Özelliklerinin Saptanması

Çalışmada iki farklı viskoziteye sahip aljinat (Aljinat Protanal LF 240 D ve Aljinat Protanal LF 120 M) ve guar gum (guar-gum Supercol® U-NF ve guar gum Sigma) kullanıldı. Farklı molekül ağırlıklarına sahip guar gum ve aljinatın % 1'lik (a/h) çözeltilerinin viskozitesi Brookfield LVTD viskozimetresinde, 25±0.1 °C'de ölçüldü ve akış özellikleri yine aynı viskozimetre ile belirlendi. Ölçüm için Spindle no: 1, 2 ve 4 kullanıldı.

Kullanılan polimerlerin genel özellikleri Tablo 18'de verilmiştir.

Tabo 18. Kullanılan polimerlerin özellikleri

Polimer	Guluronik asit-Mannuronik asit oranı	Viskoziteleri (cps)
Aljinat Protanal LF 240 D	% 30-70	700-2000
Aljinat Protanal LF 120 M	% 40-60	700-1500
Guar-Gum Supercol® U-NF	-	5000
Guar-Gum (Sigma)	-	-

C.2.1.4. Formülasyon Çalışmaları

C.2.1.4.1. Tablet Formülasyonu Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Kolonda açılması istenen matris tipi tablet formülasyonlarının hazırlanması amcıyla direkt basım yönteminin uygulanabilirliği çalışıldı. Bu amaçla önce etkin madde olmaksızın farklı oranlardaki polimerler ile yardımcı maddeler (Avicel PH 102, Magnezyum stearat ve Aerosil 200) karıştırıldı ve tablet haline getirildi. Hazırlanan bu karışımın akıcılığı Erweka tablet makinasında basılacak kadar iyi olmasına rağmen mesalamin ilave edildiğinde akıcılığın azaldığı ve tablet makinasında direkt basılamayacak duruma geldiği gözlendi. Mesalaminin uçuşkan (fluffy) özellikte olması tabletlerin direk basım yöntemiyle basılmasına engel oldu.

Mesalaminin basımının sağlanabilmesi için kuru granülasyon yönteminin kullanılması uygun görüldü. Tablet formülsyonundaki Aerosil 200 ve magnezyum stearat dışındaki maddeler yani etkin madde, polimer ve Avicel PH 102, tek tek 0.355 mm'lik elekten elendikten sonra yirmi dakika karıştırıldı, sonra briket tablet halinde Erweka tablet makinasında 20 mm'lik zımba ile basıldı. Mesalaminin briket tabletleri basıldıktan sonra havana alınıp kırıldı. Kırılan briket tabletler 0.630 mesh çapındaki elekten elendi ve Aerosil 200 ve magnezyum stearat ilave edilerek tek düze hale gelene kadar karıştırıldı. Bu karışım, tablet makinasına alınarak 12 mm'lik zımba ile ağırlık ve sertlik kontrolü yapılarak tabletler basıldı.

Ondansetron ile yapılan tablet basım çalışmasında ön formülasyon aşamasında herhangi bir problem ile karşılaşılmadı ve direk basım yöntemiyle tabletler basıldı.

Ondansetron ile tablet basarken önce tozlar tek tek 0.355 mm çapındaki elekten elendi ve magnezyum stearat dışındaki tüm maddeler 20 dakika karıştırıldı. Sonra magnezyum stearat ilave edildi ve türdeş bir karışım olana kadar karıştırıldı. Bu karışımlar 6 mm'lik ve 8 mm'lik zımbalar ile ağırlık ve sertlik kontrolü yapılarak tabletler basıldı.

Tablet için uygun polimer çeşidinin ve miktarının belirlenmesi amacıyla hazırlanan formülasyonların in-vitro çözünme hızları karşılaştırıldı. Formülasyonlar 4 gruba ayrılmıştır ve içerikleri Tablo 19,20,21,22'de gösterilmiştir.

A. GRUBU TABLETLER: Mesalamin ve aljinat içeren tabletler

-Aljinat Protanal LF 240 D içerenler

-Aljinat Protanal LF 120 M içerenler

B. GRUBU TABLETLER: Mesalamin ve guar gum içeren tabletler

- Guar-Gum Supercol® U-NF içerenler
- Guar-Gum (Sigma) içerenler

C. GRUBU TABLETLER: Ondansetron ve Aljinat Protanal LF 120 M içeren tabletler

D. GRUBU TABLETLER: Ondansetron ve Guar-Gum Supercol® U-NF içeren tabletler

Tablo 19. A grubu tabletlerin formülasyon içerikleri ve miktarları

Form No	Mesala-min	Aljinat Protanal LF 240D	Aljinat Protanal LF 120M	Avicel PH102	Daichitosan -H	Aerosil 200	Magnezyum Stearat	Tablet Ağırlığı
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
A_1	250	350		48		5	6.5	660
A_2	250	150		248		5	6.5	660
A_3	250	75		323		5	6.5	660
A_4	250		350	48		5	6.5	660
A_5	250		250	148		5	6.5	660
A_6	250		150	248		5	6.5	660
A_7	250		75	323		5	6.5	660
A_8	250		100	248	50	5	6.5	660

Tablo 20. B grubu tabletlerin formülasyon içerikleri ve miktarları

Form. No	Mesalamin	Guar-gum (Sigma)	Guar-gum (Supercol® U-NF) (Hercules)	Avicel PH102	Aerosil 200	Magnezyum Stearat	Tablet Ağırlığı
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
B_1	250	350	-	48	5	6.5	660
B_2	250	-	350	48	5	6.5	660
B_3	250	-	150	248	5	6.5	660
B_4	250		350	148	5	6.5	760

Tablo 21. C grubu tabletlerin formülasyon içerikleri ve miktarları

Form. No	Ondansetron	Aljinat Protanal LF 120M	Avicel PH102	Aerosil 200	Magnezyum Stearat	Tabletin Ağırlığı
	mg	mg	mg	mg	mg	mg
C_1	8	20	70	1	1	100
C_2	8	60	30	1	1	100
C_3	8	90	30	1.5	1.5	131
C_4	8	150	50	2.5	2.5	213

Tablo 22. D grubu tabletlerin formülasyon içerikleri ve miktarları

Form. No	Ondansetron	Guar-gum (Supercol® U-NF) (Hercules)	Avicel PH102	Aerosil 200	Magnezyum Stearat	Tabletin Ağırlığı
	mg	mg	mg	mg	mg	mg
D_1	8	90	30	1.5	1.5	131
D_2	8	150	50	2.5	2.5	213

Tablet çalışmalarının ikinci aşamasında yapılan in vitro çözünme hızı deneylerinin sonuçlarına göre kolona hedeflemek için en uygun tabletler seçildi. Bu tabletler üzerinde in vivo çalışmalar yapıldı. İn vivo çalışmalar sadece etkin madde olarak mesalamin içeren A ve B grubu tabletlerden seçilen sonuç formülasyonlarda (A_6, B_4) yapıldı. İn vivo çalışmalarda kullanılacak formülasyonlara, x-ray'de görüntüleme yapabilmek amacıyla Avicel PH102 azaltılarak baryum sülfat ilave edildi (Tablo 23).

Tablo 23. İn vivo çalışmalar için kullanılan tabletlerin formülasyonları ve miktarları

Form No	Masa-lamin	Guar-gum (Supercol® U-NF) (Hercules)	Aljinat Protanal LF 120M	Avicel PH102	Baryum Sülfat	Aerosil 200	Magnezyum Stearat	Tabletin Ağırlığı
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
A_{invivo}	250	-	150	148	100	5	6,5	660
B_{invivo}	250	350	-	48	100	5	6,5	760

C.2.1.4.2. Basılan Tabletlerde ve Piyasa Preparatında Yapılan Farmasötik Denetimler

Yapılan bütün tablet denetimleri her grubunun sonuç formülasyonu üzerinde yapıldı (A_6, B_4, C_4, D_2).

C.2.1.4.2.1. Çözünme Hızı Deneyleri

Çözünme hızı deneylerinde gastrointestinal sistemi taklit etmesi amacıyla 4 ayrı pH ortamında (pH 1.2, 4.5, 6.8, 7.4) 8 mL/dak akış hızında USP XXIV'deki sürekli akış yönteminin kullanılmasının diğer yöntemlere göre daha uygun olacağı düşünüldü ve çözünme hızı deneyleri yapıldı.

Kullanılan çözünme ortamlarının süreleri ve örnek alma süreleri Tablo 24'de verilmiştir.

Tablo 24. Geçirilen çözünme ortamlarının süreleri ve örnek alma süreleri

ORTAM	GEÇİRİLEN SÜRE (SAAT)	ÖRNEK ALMA SÜRELERİ (dakika)
pH 1.2	2	60, 120
pH 4.5	2	180,240
pH 6.8	2	255, 270, 285, 300, 330, 360
pH 7.4	2	420, 480

Tabletlerin sürekli akış hücresine yerleştirilmesi şu şekilde yapılmıştır: Hücrenin en alt kısmına büyük kırmızı cam boncuk, üzerine küçük beyaz cam boncuklar konuldu. Tabletler özel kıskaçlar yardımıyla çözünme hücresine yerleştirildi. Önceden termostat yardımıyla çözünme ortamının sıcaklığı 37°C'ye ve peristaltik pompanın akış debisi 8mL/dak'ya ayarlandı. Hücrelerden peristalik pompanın yardımıyla önceden belirlenen sürede 8 mL/dak debide çözünme ortamları geçirildi.

Belirli zaman aralıklarında alınan örnekler önceden darası alınmış erlenlere toplandı. Her erlen tartıldı ve her örnekten, gereken seyreltmeler yapılarak köre karşı absorbansları uygun dalga boyunda spektrofotometrede okundu. Okunan absorbans değerlerinden kalibrasyon doğruları yardımıyla seyreltme katsayıları da kullanılarak derişim değerlerine geçildi. Hesaplanan derişimlerden mg olarak yığılmalı miktar ve % olarak yığılmalı miktar hesaplandı.

Polimer olarak guar gum kullanılan mesalamin içeren B_4 tabletinin salım çalışmasında ortama 10 mL/1.5 L galaktomannaz enzimi eklendi ve akış hızı 4 mL/dak'ya düşürüldü. Enzimin ortamdan hızla uzaklaşmaması için akış hızı düşürülmüştür. Guar gum ve ondansetron içeren tabletlerin çözünme hızı çalışmalarında ise ortama 5mL/1,5 L galaktomannaz enzimi eklendi ve akış hızı 4 mL/dak'ya düşürüldü. Elde edilen sonuçlar enzimsiz yapılan salım çalışması ile ve akış hızı 8 mL/dak olan salım çalışmaları ile karşılaştırıldı. Galaktomannaz enziminin 200-400 nm'de herhangi bir absorbans vermediği görüldü.

Mesalaminin piyasa preparatı: **SALOFALK®** enterik tablette ve basılan tabletlerde 6 paralel olmak üzere çözünme hızı deneyleri yapıldı ve salım profilleri karşılaştırıldı. Sonuçlar 6 deney ortalaması ± güven sınırı olarak verilmiştir.

C.2.1.4.2.2. Çap ve Kalınlık Denetimi

USP XXIV'de verilen yönteme göre yapıldı. Mikrometre ile (duyarlılığı 0,01 mm) 20 tabletin çap ve kalınlığı ölçüldü. Sonuçta elde edilen değerlerin ortalaması ve güven sınırları hesaplandı.

C.2.1.4.2.3. Ağırlık Sapması Denetimi

20 tablet tartılarak ortalama ağırlık hesapladı. Daha sonra tabletler teker teker tartıldı. Bu değerlerin güven sınırları ve ortalama ağırlıktan sapma olup olmadığı değerlendirildi.

C.2.1.4.2.4. Sertlik Denetimi

Erweka tablet sertlik saptama aleti kullanıldı. 10 tabletin sertlik değeri N cinsinden belirlendi.

C.2.1.4.2.5. Ufalanma Aşınma Denetimi

Roche fribilatörü kullanıldı. 20 tablet tartılarak alete konuldu. Alet 25 devir/dakika hızda 4 dakika çalıştırıldı. Süre sonunda tabletler tartılarak ağırlık farkı saptandı. Sonuçta ise % ufalanma miktarı hesaplandı.

C.2.1.4.2.6. Dağılma Denetimi

USP XXIV'de belirtilen dağılma aleti kullanıldı. Dağılma denetimi USP XXIV'de belirtilen enterik kaplı tabletlerde kullanılan yönteme göre yapıldı. Alet sıcaklığı 37°C'ye ayarlandı tabletler önce 5 dak. distile suda bekletildi, sonra 1 saat mide ortamında bırakıldı ve son olarak pH 7.4 ortamına koyuldu. Her cam borunun içine birer tablet, üzerine de plastik diskler yerleştirildi. Tabletlerin tamamen dağılıp dağılmadığına bakıldı.

C.2.1.4.2.7. Miktar Tayini

Etkin maddeler için seçilen sonuç formülasyonlardan 10 tanesi toz haline getirildi. Bu tozlardan bir tablet ağırlığı kadar tartılıp pH 7.4 tampon çözeltisine konuldu. Mesalamin içeren tabletler 150 mL tamponda çözülürken, ondansetron içeren tabletler 50 mL tamponda çözüldü. Çözülmeleri için ultrasonik banyoda bekletildi ve uygun seyreltmeler yapılarak spektrofotometrik miktar tayini yapıldı.

C.2.1.4.2.8. Şişme Deneyi

İçine, 50 mL pH 1.2, 4.5, 6.8 ve 7.4 tampon çözeltileri konulan beherler su banyosuna yerleştirildi. Deney sıcaklığı 37±0,5 °C'de sabit tutuldu. Tabletler darası alınmış tel sepetlere konularak tartım yapıldı ve su banyosundaki beherlere yerleştirildi. Belli zaman aralıklarında sepetler su banyosundan alındı ve sepet teli üzerindeki sıvı uzaklaştırılarak tartıldı. Tartılan sepet tekrar behere konuldu. Elde edilen veriler aşağıdaki eşitlik ile hesaplandı. Deneyler A_6, B_4, C_4, D_2 tabletlerinde yapılmıştır.

Şişme Oranı = $A_t - A_0 / A_{tablet}$

A_t = t anındaki sepet ve tablet ağırlığı (mg)

A_0 = Başlangıçtaki sepet ve tablet ağırlığı (mg)

A_{tablet} = Kuru tablet ağırlığı (mg)

C.2.2. İN VİVO ÇALIŞMALAR

C.2.2.1. Çalışma için Etik Kurul İzni

İn vivo denemeler sadece mesalamin içeren formülasyonlar üzerinde yapıldı. Çalışmaların Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı ile ortak yürütülmesi planlandı. Çalışmalar ilgili yönetmeliğe uygun şekilde tasarımlandıktan sonra "Doğal polimerler kullanılarak kolona hedeflendirilmiş ilaç şekillerinin geliştirilmesi" konulu etik kurul başvuru dosyası hazırlandı. Dosyada hazırlamış olduğumuz A ve B grubu tabletlerin insanda yapılacak in vivo deneyleri hakkında bilgi verildi.

Bu çalışma için yapılan **15.03.2001** tarih ve **2001/5** sayı ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulunca uygun bulunmuştur.

C.2.2.2. Deneylerin Tasarımı

Hazırlanan matris tipi tabletler baryum sülfat içermektedir (A_{invivo} ve B_{invivo}). Baryum sülfatın X-ray'deki yoğunluğu izlenerek tabletlerin kolona ulaşıp ulaşmadığı belirlenmeye çalışıldı. Bu amaçla 8'er kişiden oluşan iki grup sağlıklı gönüllüye tek

doz tablet 100 mL su ile içirildikten sonra A_{invivo} tableti için 0.3, 1.5, 2.5, 3.5, 5.5 ve 6'ıncı saatlerde, B_{invivo} tableti için 0.3, 3, 6, 8, 24'üncü saatlerde X-ray ile görüntüleme yapıldı. Tablet içildikten 1.5 saat sonra sağlıklı gönüllüler standart kahvaltılarını ve 5 saat sonra da standart yemeklerini yediler.

Bir görüntülemede vücudun alacağı maksimum radyasyon dozu 1 mGy'dir. Altı görüntüleme yapıldığı takdirde bu doz 6 mGy'dir.

C.2.2.3. Çalışma Protokollerinin Tasarımı

Herhangi bir gastrointestinal rahatsızlığı bulunmayan, ishal veya kabızlık gibi şikayetleri olmayan sağlıklı gönüllüler üzerinde çalışıldı. Çalışma için gönüllü onay formunu imzalayan sağlıklı kişiler çalışmaya alındı. Önemli bir durum olmadıkça çalışma süresince kontrollere düzenli olarak katılacağını taahhüt edemeyen kişiler çalışmaya alınmadı. Kronik bir rahatsızlıktan dolayı sürekli ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Öncelikle araştırmaya katılması kesinleşen deneklerle ön görüşmeler yapılarak, yapılacak çalışma ile ilgili bilgiler verildi, çalışmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğu, çalışma başladıktan sonra devam etmek istemediğinde araştırmadan ayrılabileceği yazılı olarak bildirildi. (Form 1). Ayrıca çalışma sırasında gönüllüler doktor kontrolü altında tutularak gelişmeler yazılı olarak kaydedildi.(Form 2 ve Form 3)

FORM 1.

Gönüllü olur formu:

250 mg Mesalamin içeren matris tablet formundaki preparat enflamasyonlu barsak hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Etkin madde ile birlikte bu formülasyonlarda sodyum aljinat/guar gum gibi yardımcı maddeler vardır. Bu çalışmada ilacın kolona ulaşması amaçlanmıştır.

İlaç uygulandıktan sonra bir gün boyunca belirli zaman aralıklarında x-ray ile görüntülenecektir.

Doktorum bana ilaç ve uygulaması ve yan etkileri hakkında yeterli bilgi vermiştir. Bu çalışmayı istediğim zaman bırakabilirim. Doktorum gerekli gördüğünde bu ilacın uygulamasına son verebilir.

Yukarıda yazılan bilgileri okudum. Araştırmaya gönüllü olarak kendi rızamla ve zorlama olmaksızın katılmak istiyorum.

Doktor: Gönüllü: Tanık:

FORM 2.

Çalışmanın niteliğine göre hazırlanacak hasta takip formu:

Adı-Soyadı: Tarih:

Yaş: Dr:

Sistemik hastalığı:

Daha önce kullanılan tedaviler:

Tanı:

Yan etki:

Tedavi süresi:

Tedavinin değerlendirilmesi:

FORM 3.

Yan etki izleme formu:

Adı- soyadı: Tarih:

Cinsiyet: Doktor:

Yaş:

Kilo:

Tedavinin başlama tarihi:

Görülen yan etki:

Şiddeti: Ağır Orta Şiddetli

Yapılan işlemler: Hiçbir işlem yapılmadı

Tedavi geçici olarak bırakıldı

Tedavi kesildi

Diğer.

Görülen yan etkinin öngörülen nedeni:

Sonuç:

Yan etki kayboldu:

Yan etki halen mevcut:

Hasta izleniyor.

C.2.2.4. Deneklere Ait Veriler

-Sağlıklı gönüllü

-Denek Sayısı: 1. Grup için (A_{invivo} tabletini alanlar): 2 erkek ve 6 kadın

2. Grup için (B_{invivo} tabletini alanlar): 2 erkek ve 6 kadın

-Doz: Tek doz (250 mg x 1)

-İlaç izleme süresi: 6-24 saat

-Tayin: X-Ray ile görüntüleme

-Dozdan arınma aralığı: 1 hafta

İn vivo denemelerimiz iki grup halinde yapıldı. Bu gruplarda bulunan gönüllülerin özellikleri Tablo 25.'de verilmiştir.

Tablo 25. İn vivo denemelere katılan deneklere ait özellikler

Denekler	A_{invivo} Uygulananlar	B_{invivo} Uygulananlar	Cinsiyet	Yaş	Kilo
FNT	+	+	K	25	50
HD	+	+	E	25	60
İTD	+	-	E	38	80
ZD	+	-	K	40	56
ZŞT	+	+	K	31	51
SY	+	+	K	26	59
BE	+	+	K	24	56
CS	-	+	K	25	49
ET	-	+	E	23	75
BH	+	+	K	22	60

D. BULGULAR

D.1. İN-VİTRO ÇALIŞMALAR

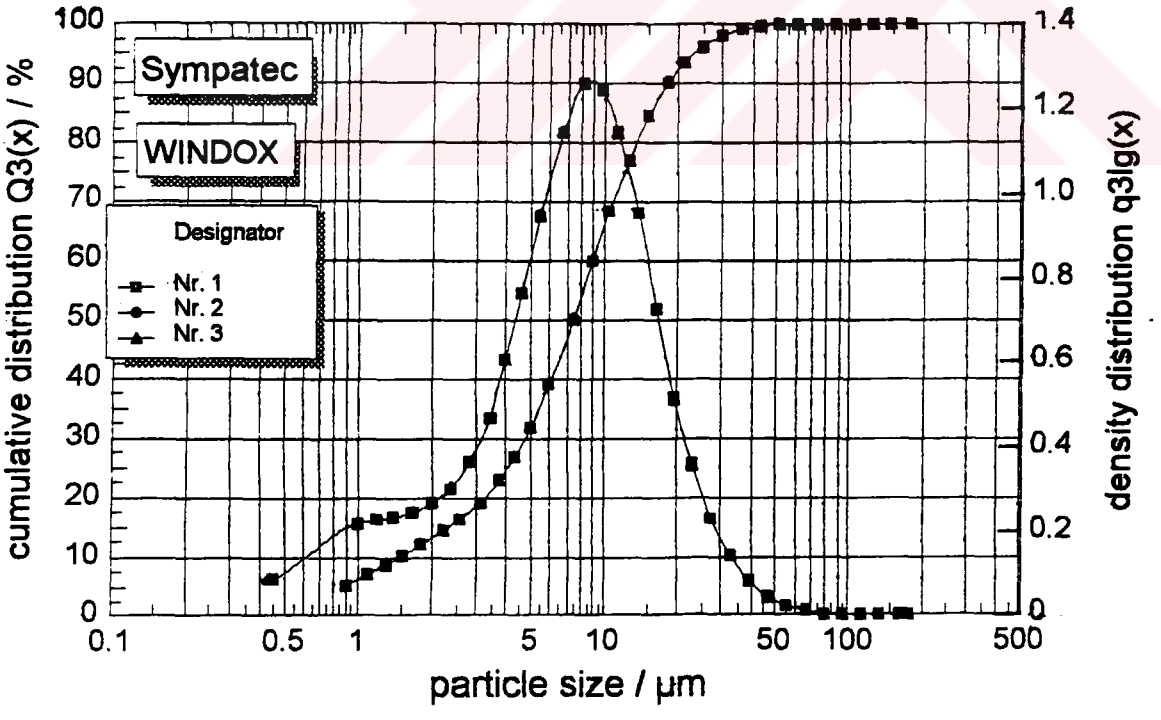
D.1.1. Etkin Maddeler Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

D.1.1.1. Etkin Maddelerin Erime Noktası Tayini

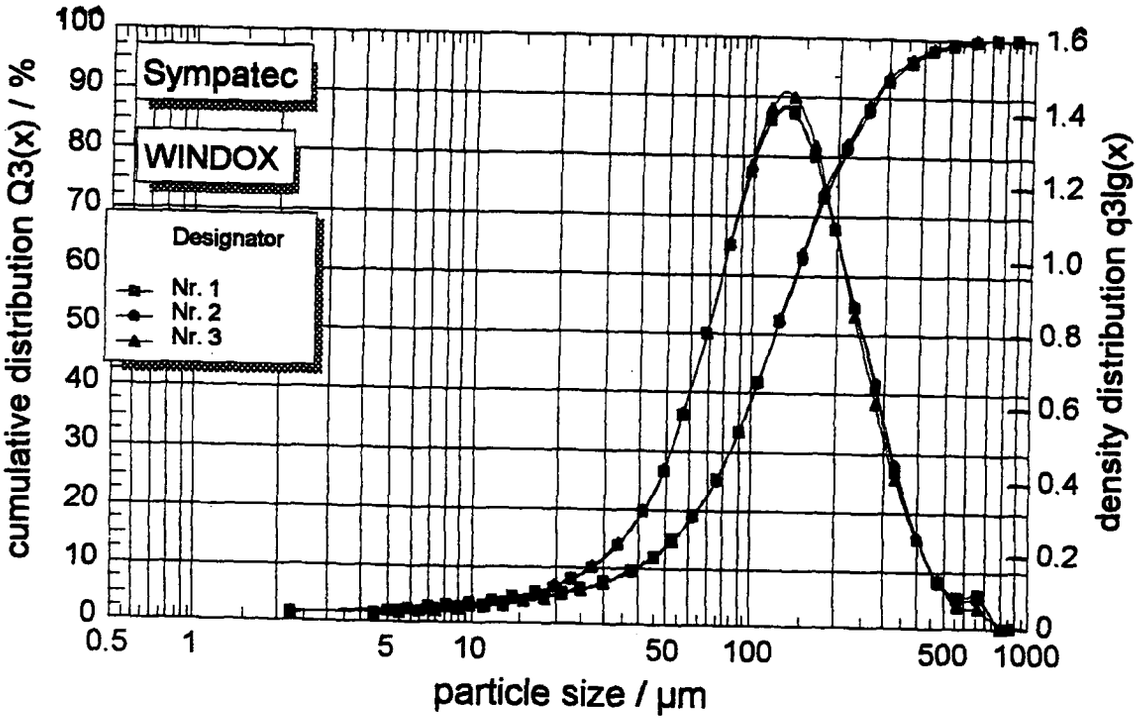
Mesalaminin erime noktası 282.5 ± 1.24°C, % bağıl sapması 0,18 olarak bulundu. Ondansetronun erime noktası ise 180.3 ± 1.43°C ve % bağıl sapması 0.32 bulundu.

D.1.1.2. Partikül Büyüklüğü Analizi

Etkin maddelere ait partikül büyüklüğü dağılımları Şekil 11 a,b'de gösterilmiştir. Buna göre mesalaminin ortalama partikül büyüklüğü 7.52±0.528 µm ve ondansetronun ortalama partikül büyüklüğü 121.58±1.12 µm olarak bulundu.



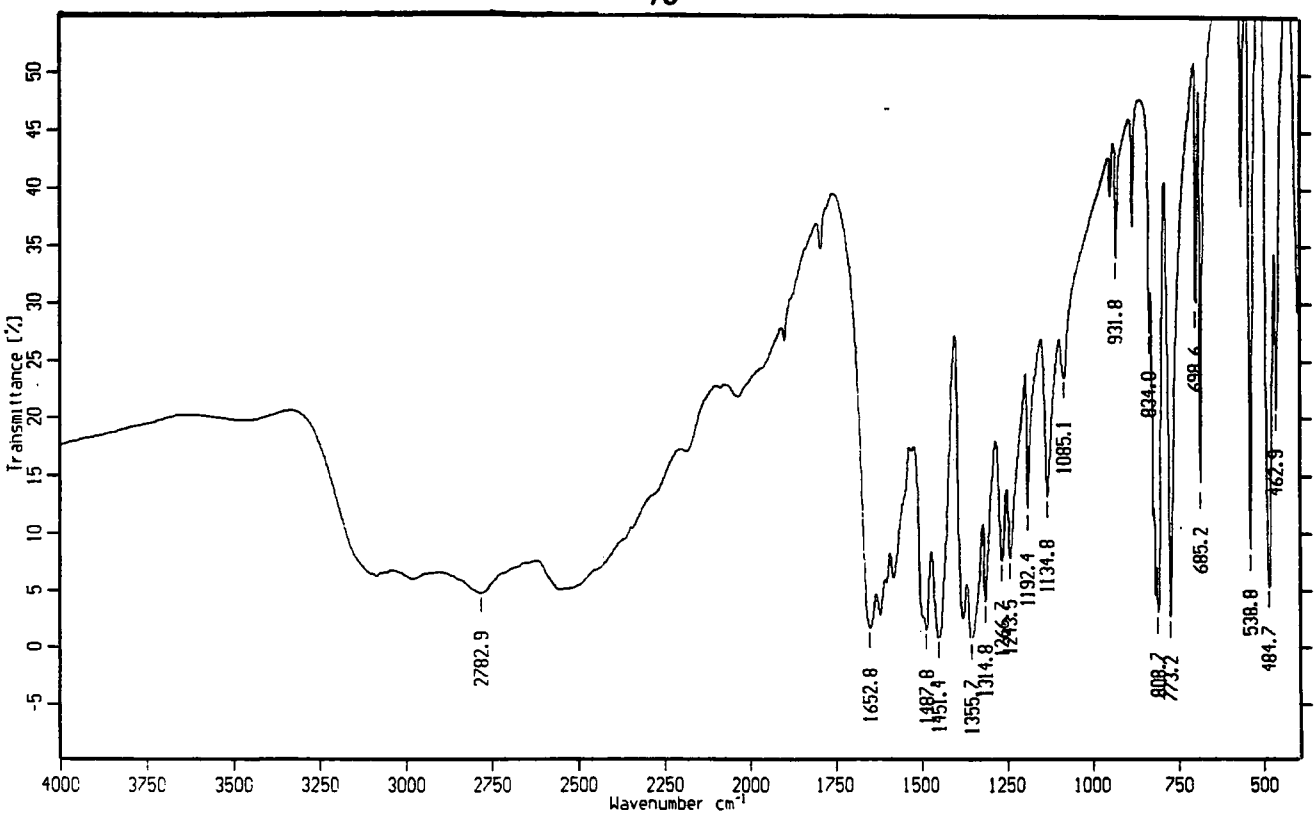
Şekil 11.a. Mesalaminin partikül büyüklüğü dağılımı



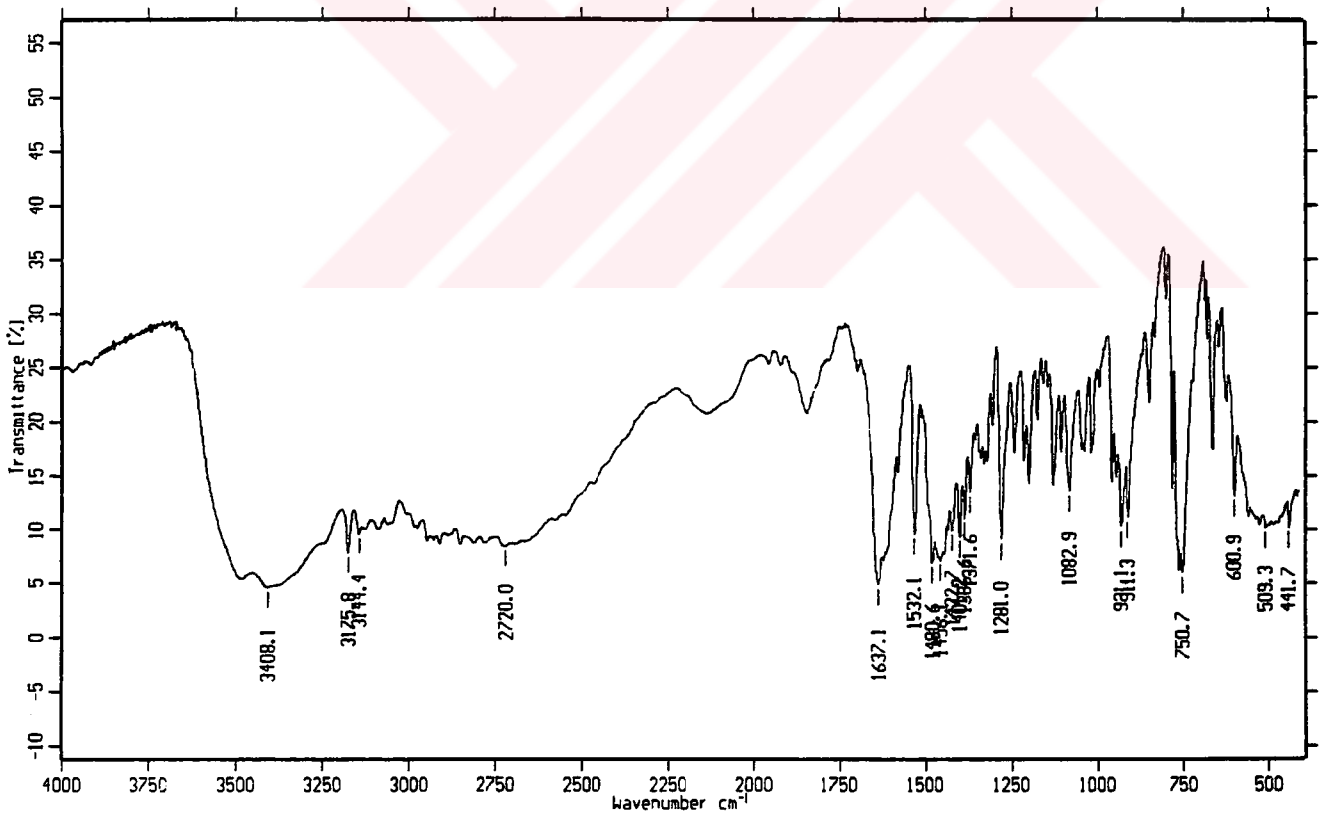
Şekil 11.b Ondansetron partikül büyüklüğü dağılımı

D.1.1.3. IR Spektrumu

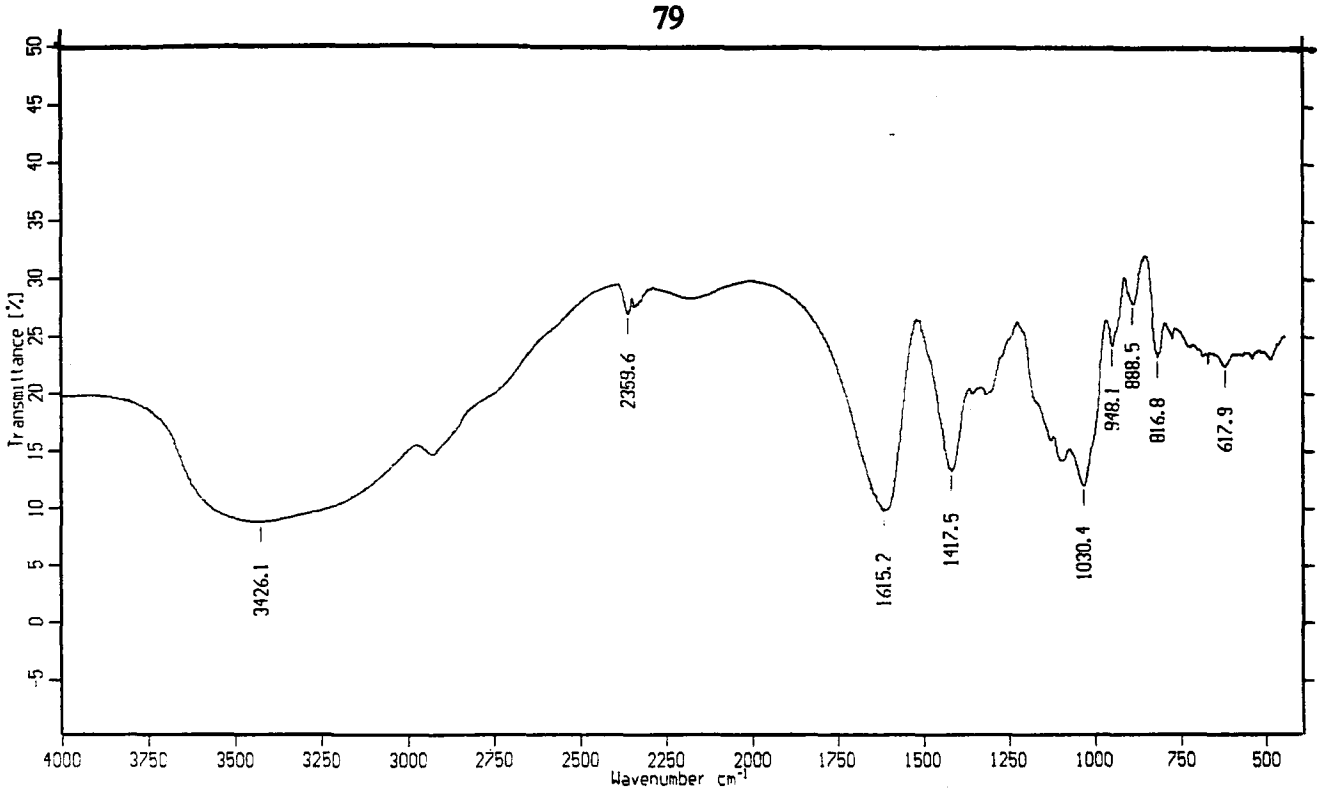
Etkin maddelere ait FT-IR spektrumları Şekil 12a ve b'de, polimerlere ait FT-IR spektrumları Şekil 13a ve b'de ve etkin maddelerle polimerlerin karışımlarının FT-IR spektrumları Şekil 14a-d'de gösterilmiştir. Ayrıca elde edilen IR spektrumlarının dalga sayıları mesalamin ve karışımları için Tablo 26'da, ondansetron ve karışımları için ise Tablo 27'de gösterilmiştir.



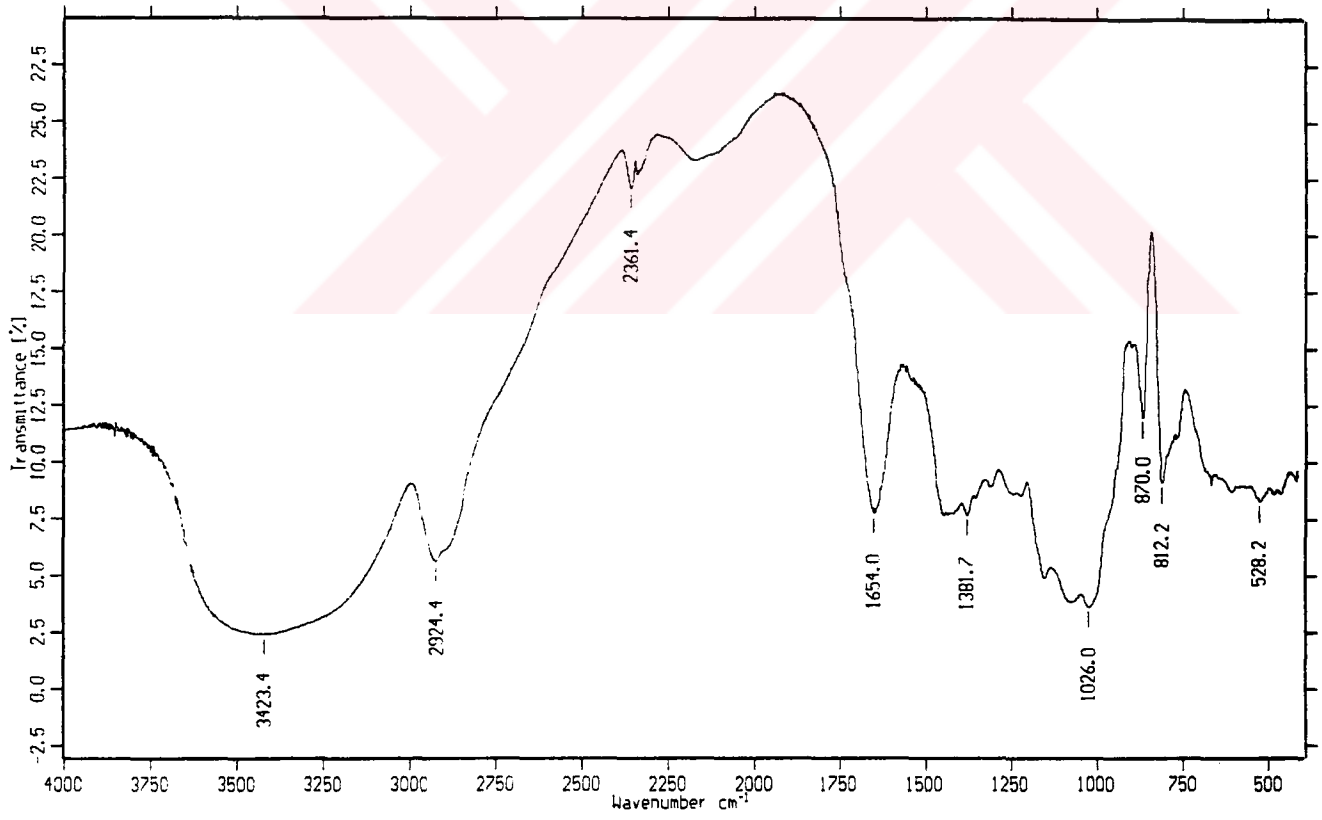
Şekil 12.a. Mesalaminin FT-IR spektrumu



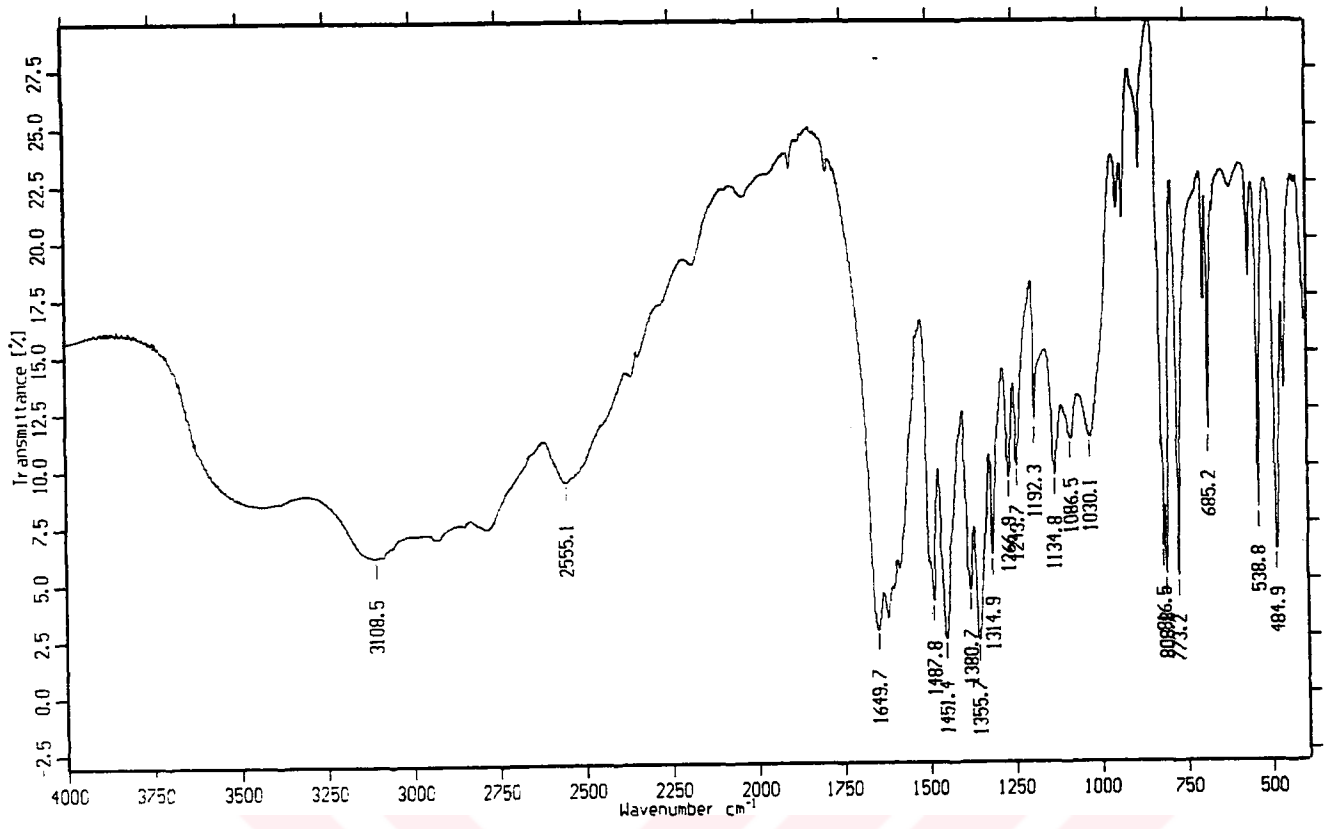
Şekil 12.b. Ondansetronun FT-IR spektrumu



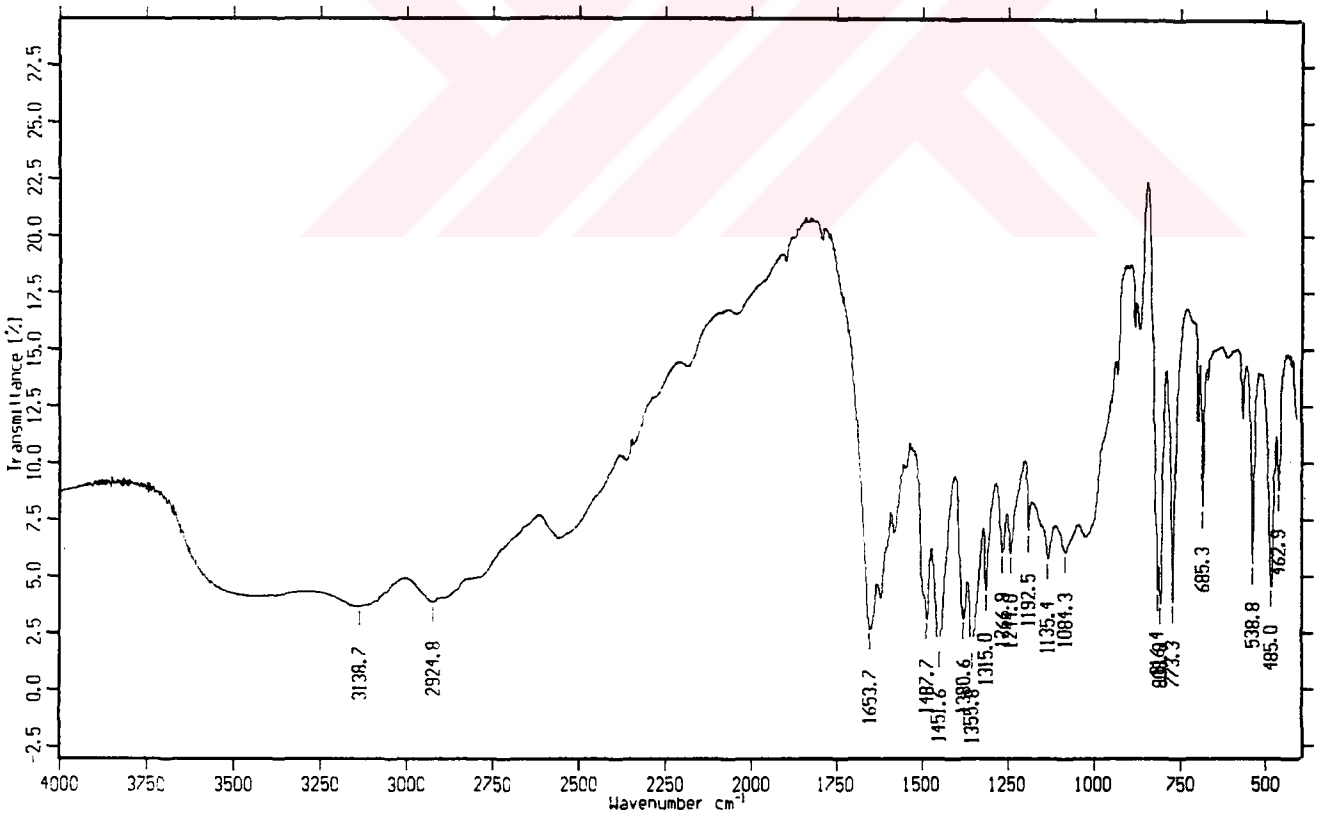
Şekil 13.a. Aljinat'ın (Protanal LF 120 M) FT-IR spektrumu



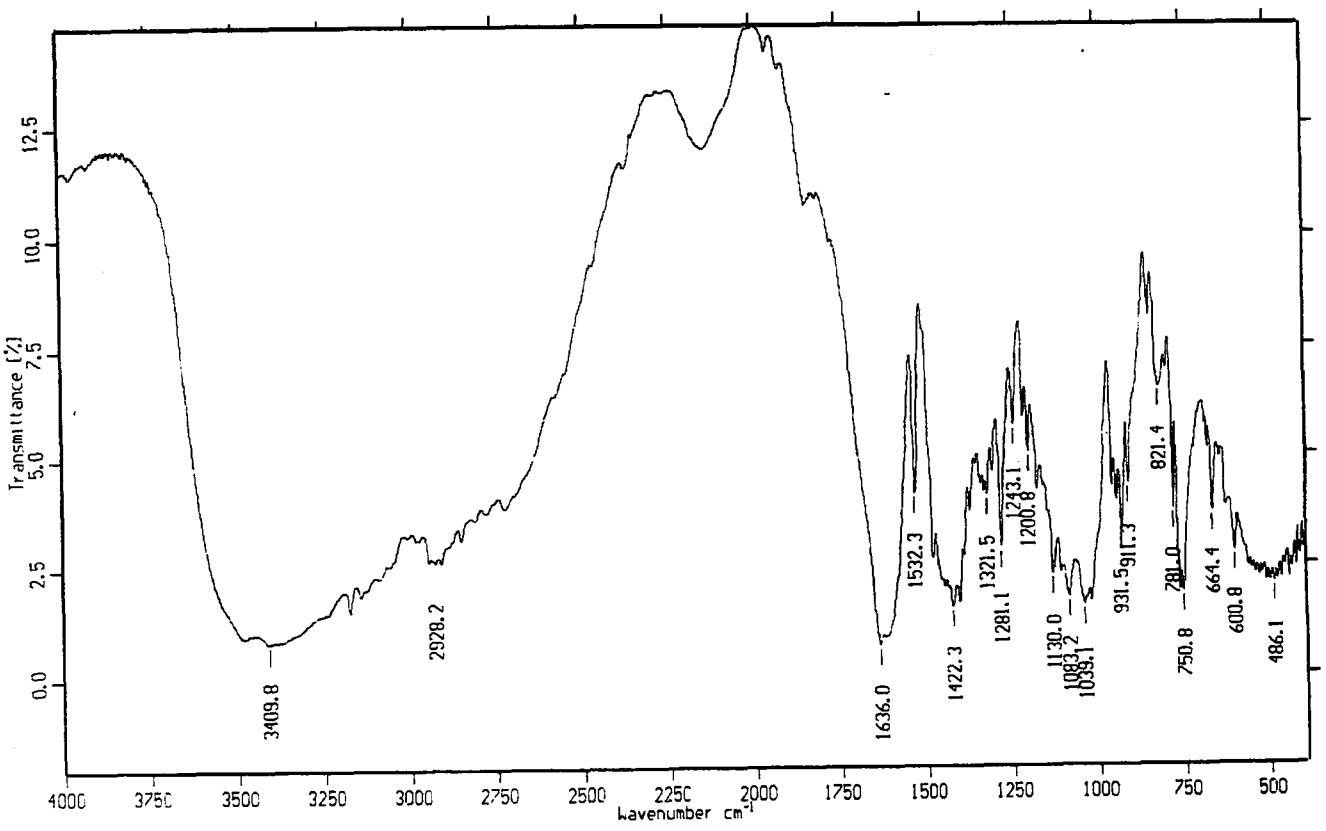
Şekil 13.b. Guar gum'ın (Supercol® U-NF) FT-IR spektrumu



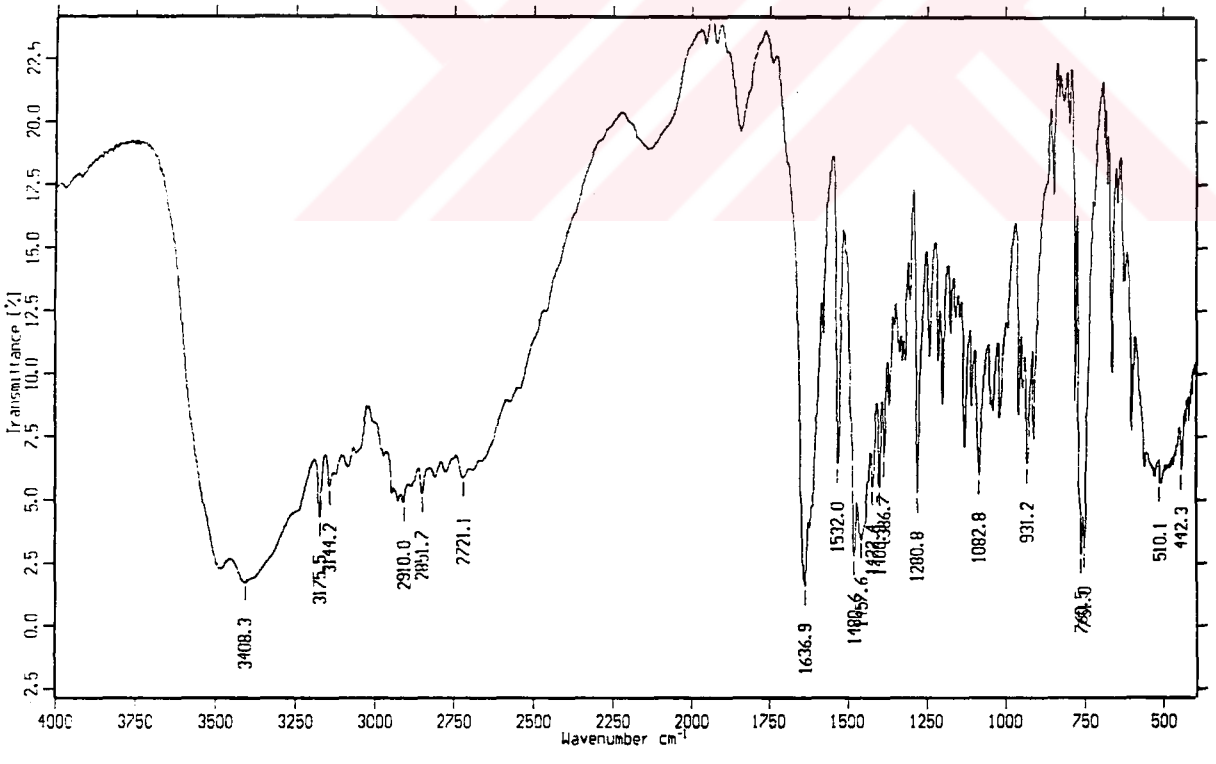
Şekil 14.a. Mesalamin ile Aljinat (Protanal LF 120 M) karışımının FT-IR spektrumu



Şekil 14.b. Mesalamin ile Guar Gum (Supercol® U-NF) karışımının FT-IR spektrumu



Şekil 14.c. Ondansetron ile Aljinat (Protanal LF 120 M) karışımının FT-IR spektrumu



Şekil 14.d.Ondansetron ile Guar Gum (Supercol® U-NF) karışımının FT-IR spektrumu

Tablo 26. Mesalamin ve polimerler ile oluşturulan fiziksel karışımlarının FT-IR spektrumlarının dalga sayıları

Mesalamine ait dalga sayısı	**Mesalamin ve Aljinat (Protanal LF 120 M) fiziksel karışımına ait dalga sayısı**	**Mesalamin ve Guar Gum (Supercol® U-NF) fiziksel karışımına ait dalga sayısı**
1652.8	1649.7	1653.7
1487.8	1487.8	1487.7
1451.4	1451.4	1451.6
1355.7	1355.7	1355.8
1314.8	1314.9	1315.0
1266.9	1266.9	1266,9
1243.5	1243.7	1244.0
1192.4	1192.3	1192.5
1134.8	1134.8	1135.4
1085.1	1086.5	1084.3
808.7	808.7	808.7
773.2	773.2	773.3
685.2	685.2	685.3
538.8	538.8	538.8
484.7	484.9	485.0

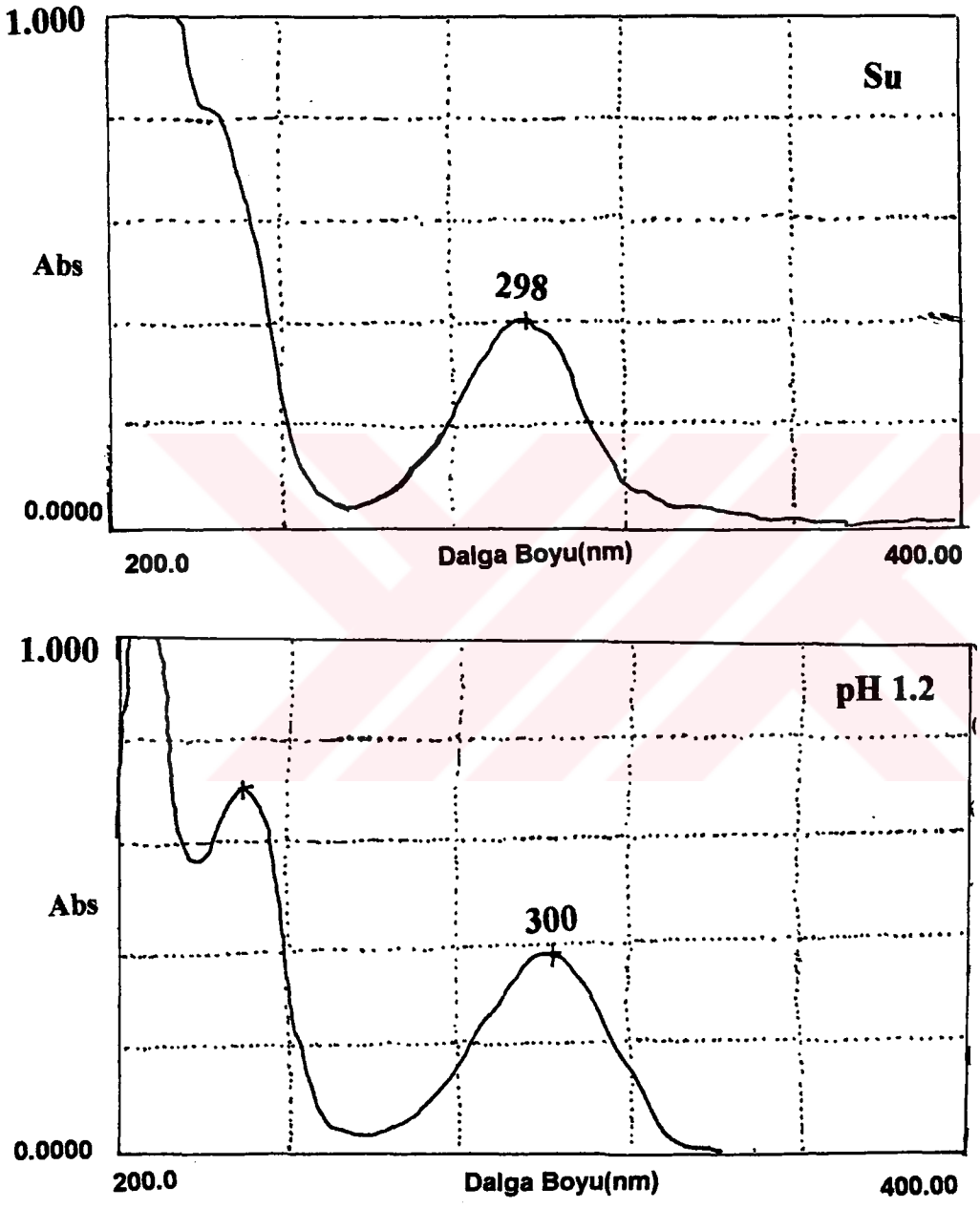
Tablo 27. Ondansetron ve polimerler ile oluşturulan fiziksel karışımlarının FT-IR spektrumlarının dalga sayıları

Ondansetrona ait dalga sayısı	**Ondansetron ve Aljinat (Protanal LF 120 M) fiziksel karışımına ait dalga sayısı**	**Ondansetrona ve Guar Gum (Supercol® U-NF) fiziksel karışımına ait dalga sayısı**
1637.1	1636.0	1636.9
1532.1	1532.3	1532.0
1422.7	1422.3	1422.4
1281.0	1281.1	1280.8
1082.9	1083.2	1082.8
931.1	931.5	931.2
750.7	750.8	751.0

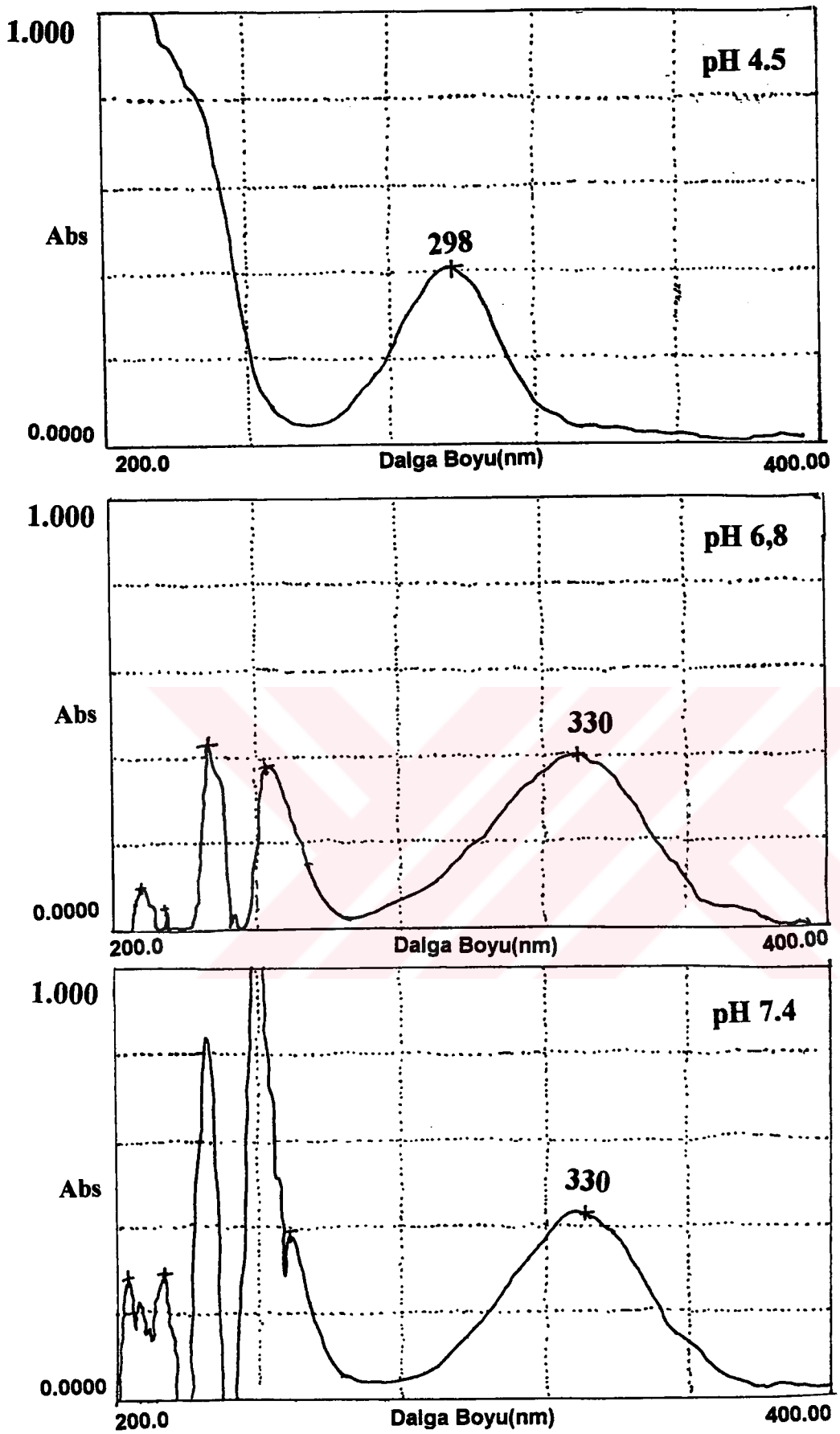
D.1.1.4. UV Spektrumu

Mesalaminin distile suda ve hazırlanan pH 1.2, 4.5, 6.8, 7.4 tamponlarındaki UV spektrumları Şekil 15'de gösterildi. Bu spektrumlara göre mesalaminin maksimum absorbans verdiği dalga boyu değerleri aşağıdadır.

- Distile sudaki maksimum dalga boyu: 298 nm
- pH 1.2'de maksimum dalga boyu: 300 nm
- pH 4.5'de maksimum dalga boyu: 298 nm
- pH 6.8'de maksimum dalga boyu: 330 nm
- pH 7.4'de maksimum dalga boyu: 330 nm

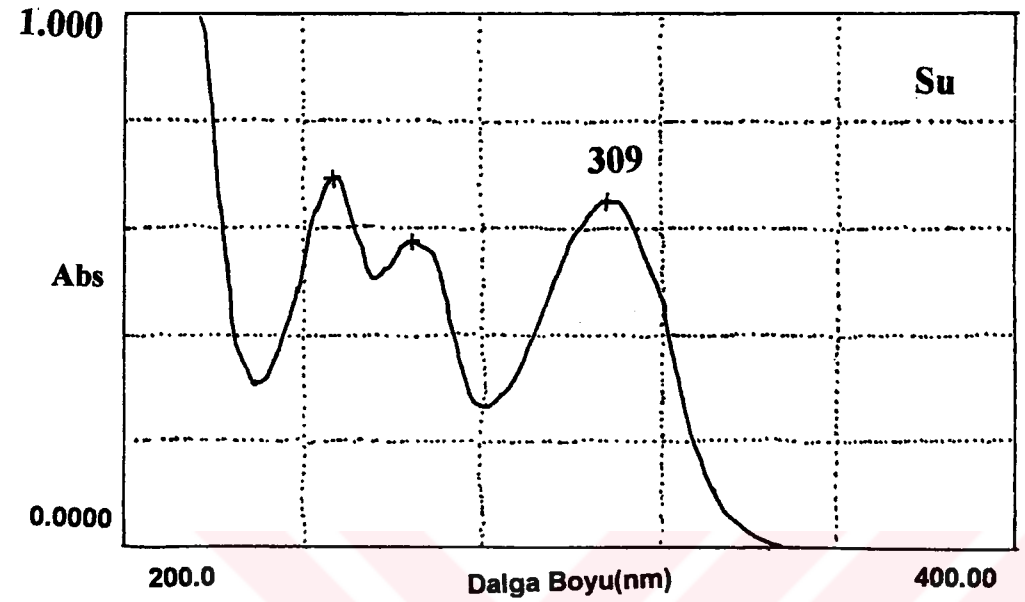


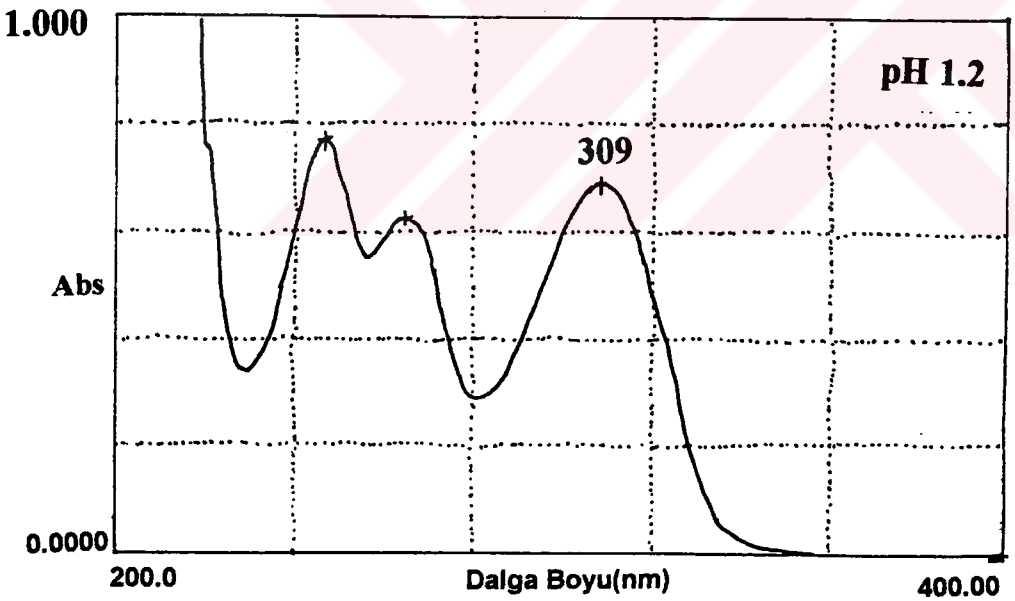
Şekil 15. Mesalaminin distile suda, pH 1.2, 4.5, 6.8 ve 7.4 tamponlarındaki UV spektrumu.



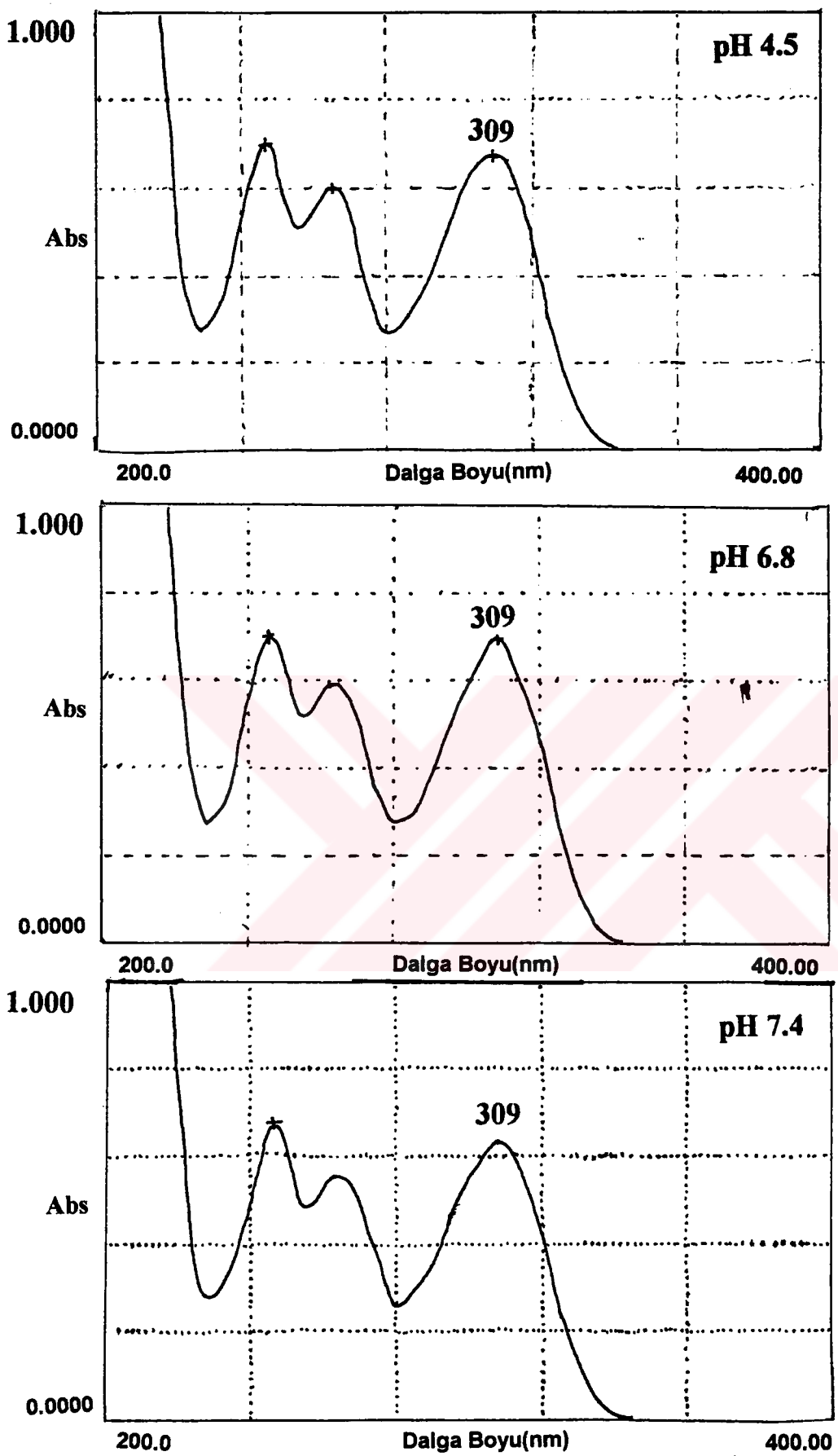
Şekil 15. Mesalaminin distile suda, pH 1.2, 4.5, 6.8 ve 7.4 tamponlarındaki UV spektrumu (devamı)

Ondansetronun distile suda ve pH 1.2, 4.5, 6.8, 7.4 tamponlarındaki UV spektrumları Şekil 16'da gösterilmiştir. Ondansetronun maksimum absorbans verdiği dalga boyu kullanılan bütün ortamlarda 309 nm olarak bulunmuştur.





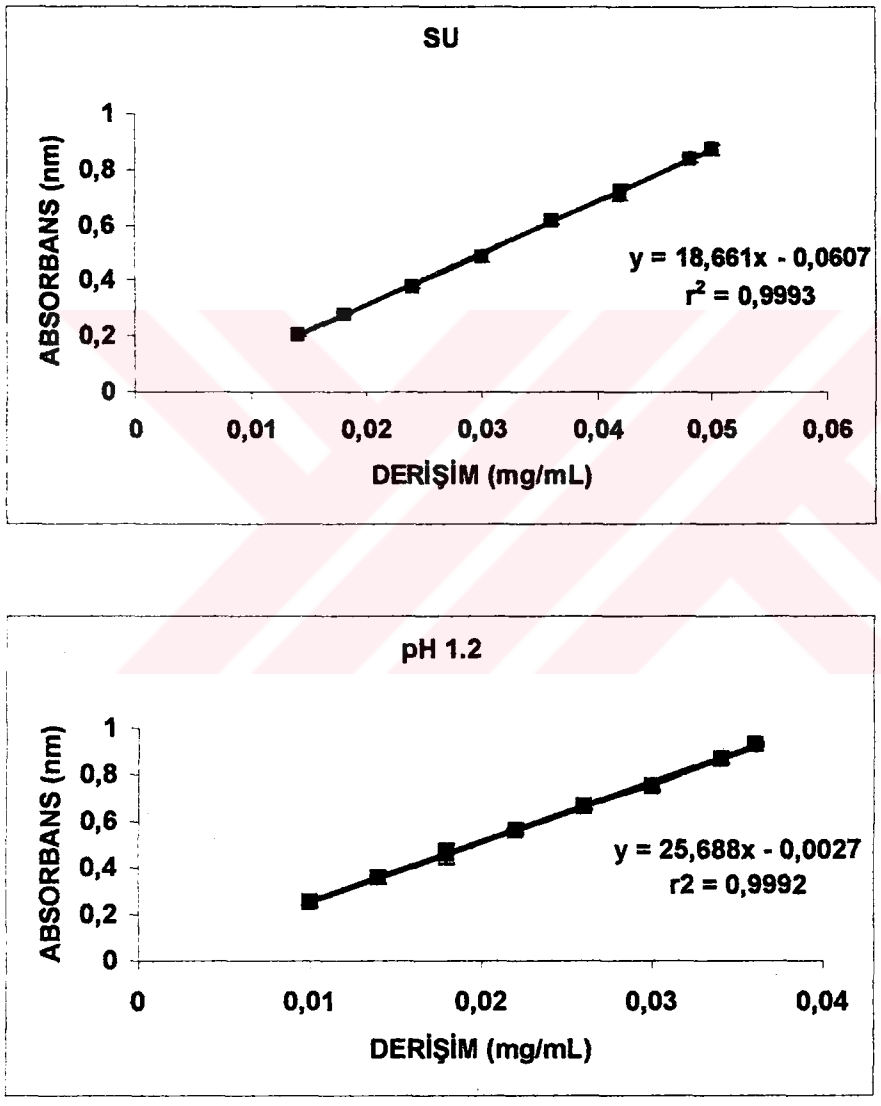
Şekil 16. Ondansetronun distile suda, pH 1.2, 4.5, 6.8 ve 7.4 tamponlarındaki UV spektrumu



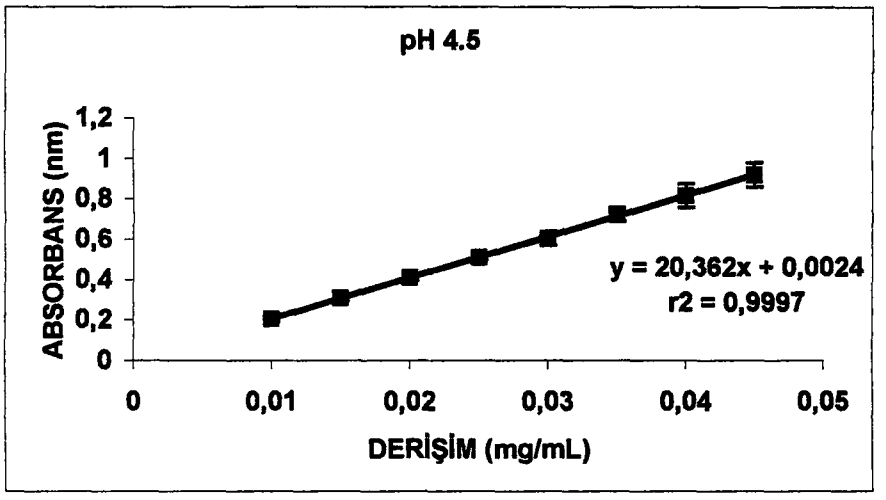
Şekil 16. Ondansetronun distile suda, pH 1.2, 4.5, 6.8 ve 7.4 tamponlarındakı UV spektrumu (devamı)

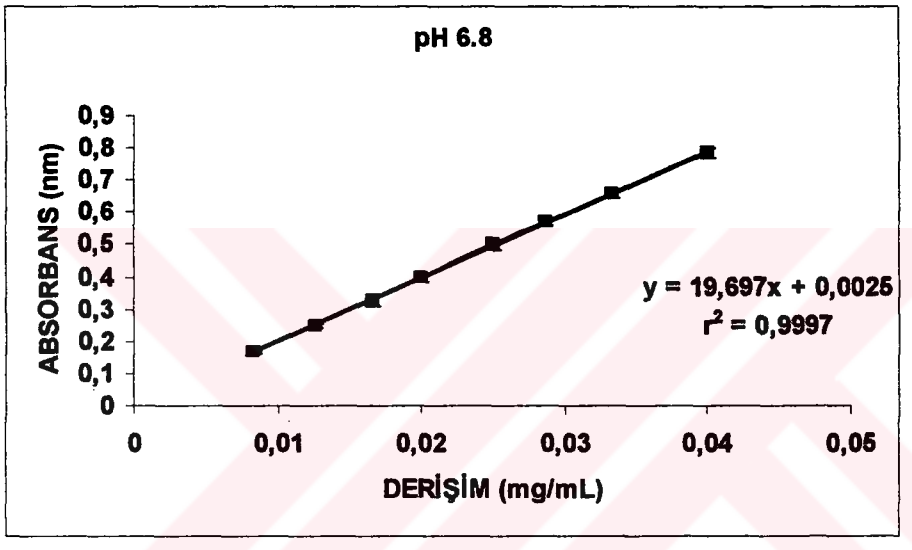
D.1.1.5. Değişik Ortamlarda Spektrofotometrik Miktar Tayini ve Standart Doğrunun Hazırlanması

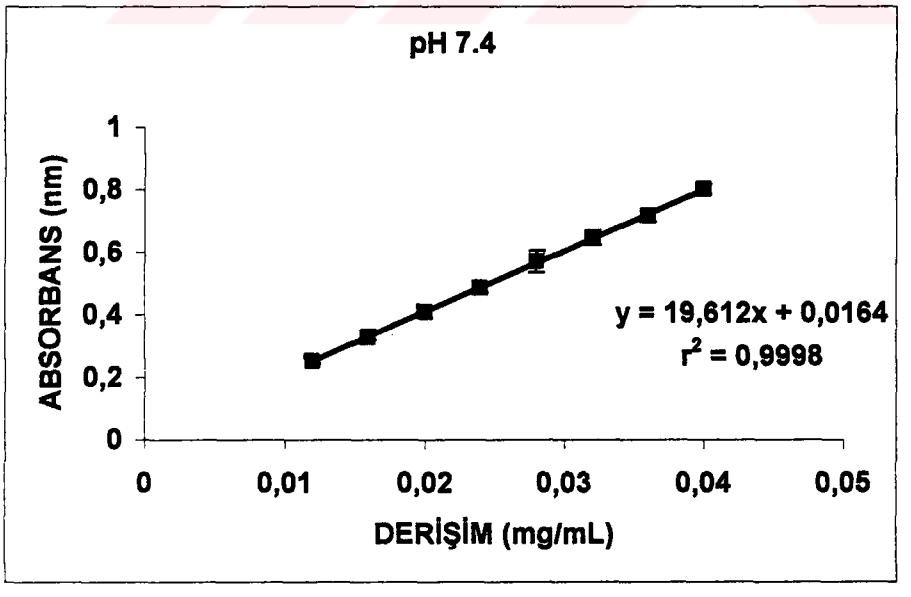
Mesalamin ve ondansetronun standart doğrularının hazırlanması Bölüm C.2.1.2.5'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Şekil 17'de mesalaminin değişik çözünme ortamlarındaki standart doğruları görülmektedir. Standart doğrulara ait parametreler ise Tablo 28'de gösterilmiştir.



Şekil 17. Mesalaminin farklı çözünme ortamları için kalibrasyon doğruları





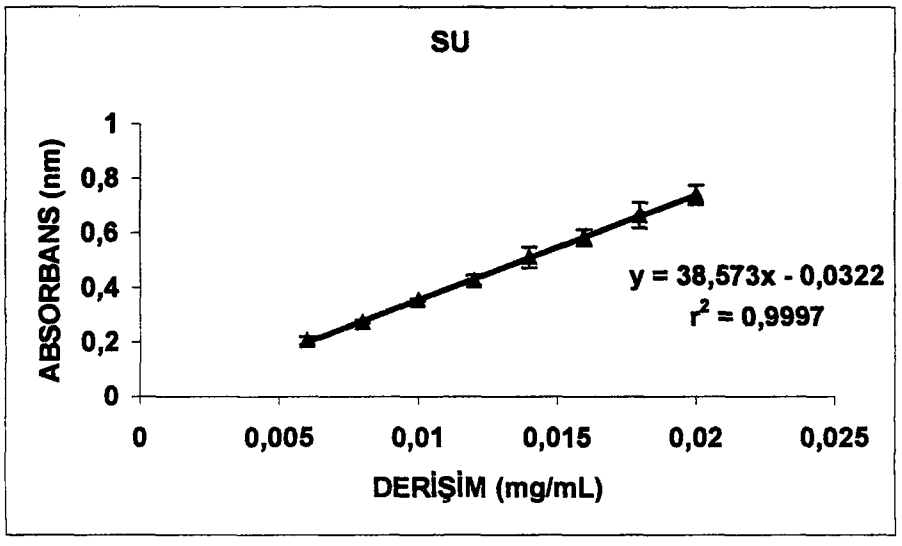


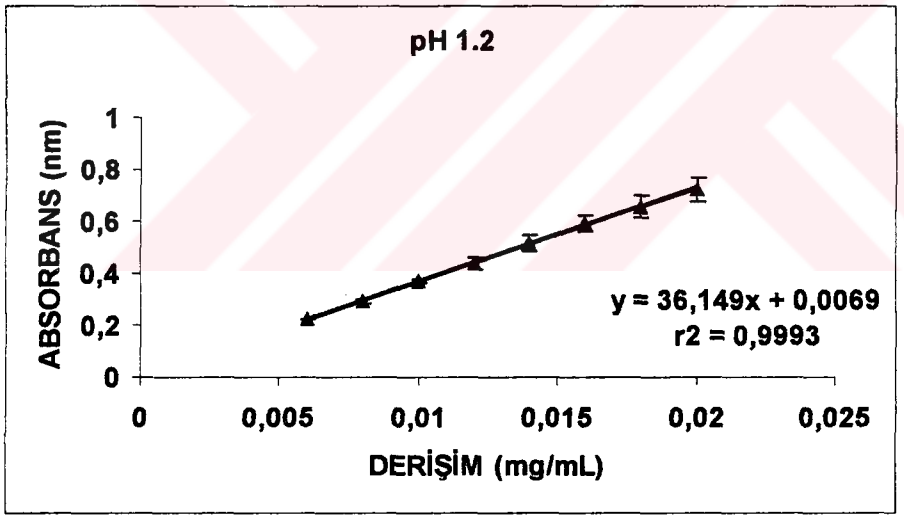
Şekil 17. Mesalaminin farklı çözünme ortamları için kalibrasyon doğruları (devamı)

Tablo 28. Mesalaminin kalibrasyon parametreleri (n=3)

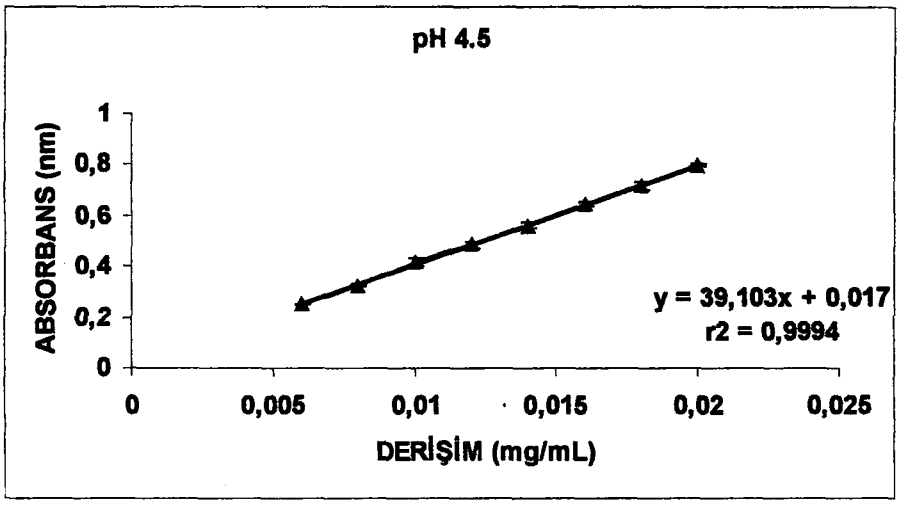
Çözünme Ortamı	Eğim ± GA	Kesişim ± GA	Determinasyon Katsayısı (r)	Sapma Kareleri Toplamı (SKT)	Ağırlıklı Sapma Kareleri Toplamı (ASKT)	AKAIKE'nin Bilgi Ölçütü
Distile Su	18,7 ± 0.2	0.0607 ± 0.007	0.999	$3.18x10^{-4}$	$8.06x10^{-4}$	-60
pH 1.2	25.6 ± 0.1	0	0.999	$6.34x10^{-4}$	$1.19x10^{-3}$	-56
pH 4.5	20.4 ± 0.1	0	0.999	$3.00x10^{-4}$	$9.02x10^{-4}$	-62
pH 6.8	19.8 ± 0.1	0	0.999	$2.31x10^{-4}$	$1.76x10^{-3}$	-64
pH 7.4	19.6 ± 0.1	0.0163 ± 0.003	0.999	$6.22x10^{-5}$	$1.76x10^{-4}$	-73

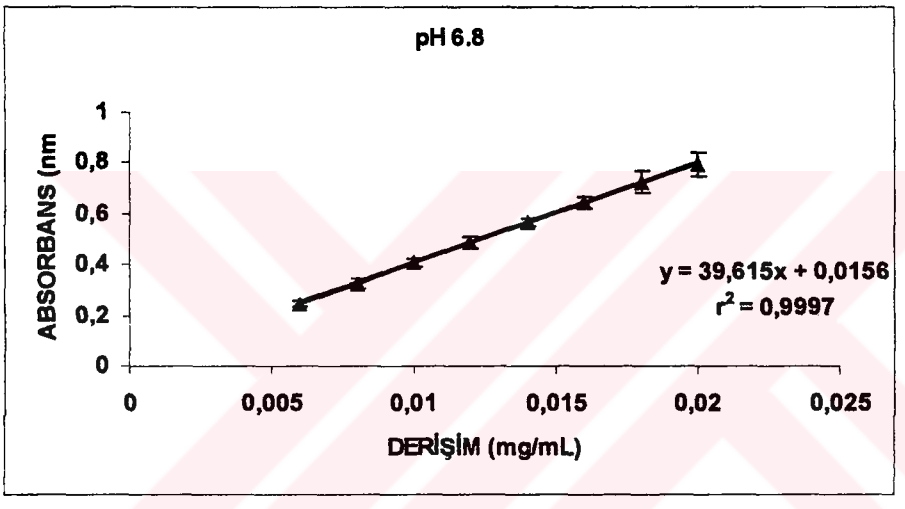
Şekil 18'de ise ondansetronun değişik çözünme ortamlarındaki standart doğruları görülmektedir. Standart doğrulara ait parametreler ise Tablo 29'da gösterilmiştir.

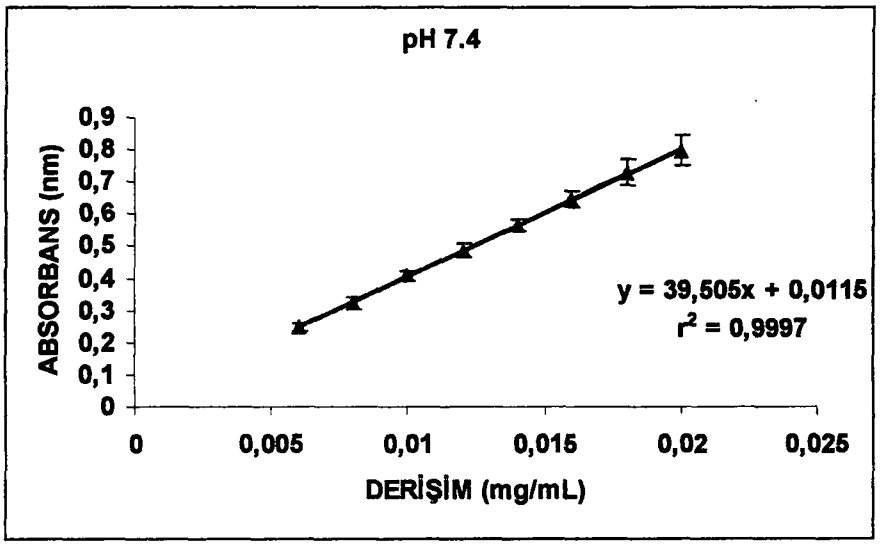




Şekil 18. Ondansetronun farklı çözünme ortamları için kalibrasyon doğruları







Şekil 18. Ondansetronun farklı çözünme ortamları için kalibrasyon doğruları (devamı)

Tablo 29. Ondansetronun kalibrasyon parametreleri (n=3)

Çözünme Ortamı	Eğim ± GA	Kesişim ± GA	Determinasyon Katsayısı (r)	Sapma Kareleri Toplamı (SKT)	Ağırlıklı Sapma Kareleri Toplamı (ASKT)	AKAIKE'nin Bilgi Ölçütü
Distile Su	38.6 ± 0.3	0.0322 ± 0,010	0.999	$7.30x10^{-5}$	$9.22x10^{-4}$	-72
pH 1.2	36.6 ± 0,1	0	0.999	$3.58x10^{-4}$	$7.23x10^{-4}$	-61
pH 4.5	39.1 ± 0.4	0,017 ± 0.002	0.999	$1.48x10^{-4}$	$3.65x10^{-4}$	-66
pH 6.8	39.5 ± 0.3	0.0156 ± 0.004	0.999	$8.78x10^{-5}$	$1.29x10^{-4}$	-69
pH 7.4	39.5 ± 0.3	0.0114 ± 0.004	0.999	$8.80x10^{-5}$	$1.31x10^{-4}$	-70

D.1.1.6. Etkin Maddelerin spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

D.1.1.6.1. Doğruluk (accuracy) ve Gerielde (recovery)

Etkin maddelere ait geri elde sonuçları Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30. Etkin maddelerin geri elde ile hesaplanan madde miktarı sonuçları

Tablet Formülasyonları	Tablet İçindeki Mesalamin Miktarı (Mg)	Hesapla Bulunan Mesalamin Miktarları (Mg) ±Güven Sınırı	% Bağıl Sapma
% 80 Mesalamin İçeren Formülasyon	200	203 ± 2	0,42
% 100 Mesalamin İçeren Formülasyon	250	245 ± 4	0,67
% 120 Mesalamin İçeren Formülasyon	300	296 ± 6	0,81
% 80 Ondansetron İçeren Formülasyon	6,4	6,48 ± 0,05	0,30
% 100 Ondansetron İçeren Formülasyon	8	8,07±0,01	0,031
% 120 Ondansetron İçeren Formülasyon	9,6	9,59±0,01	0,033

D.1.1.6.2. Tekrar Edilebilirlik (repeatability)

Etkin maddelere ait tekrarlanabilirlik sonuçları Tablo 31'de verilmiştir.

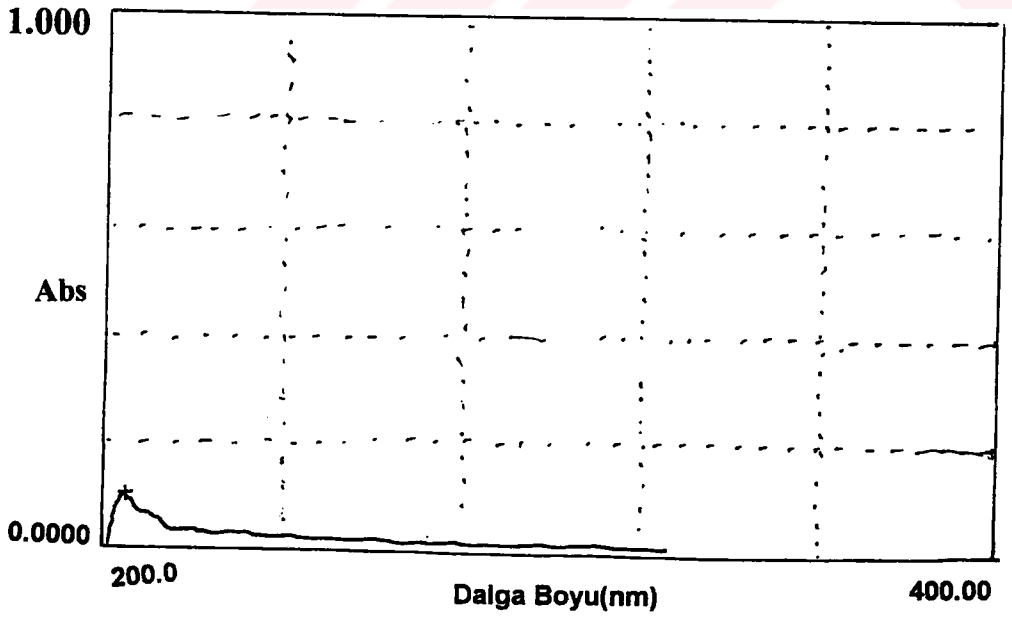
T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Tablo 31. Tekrarlanabilirlik sonuçları

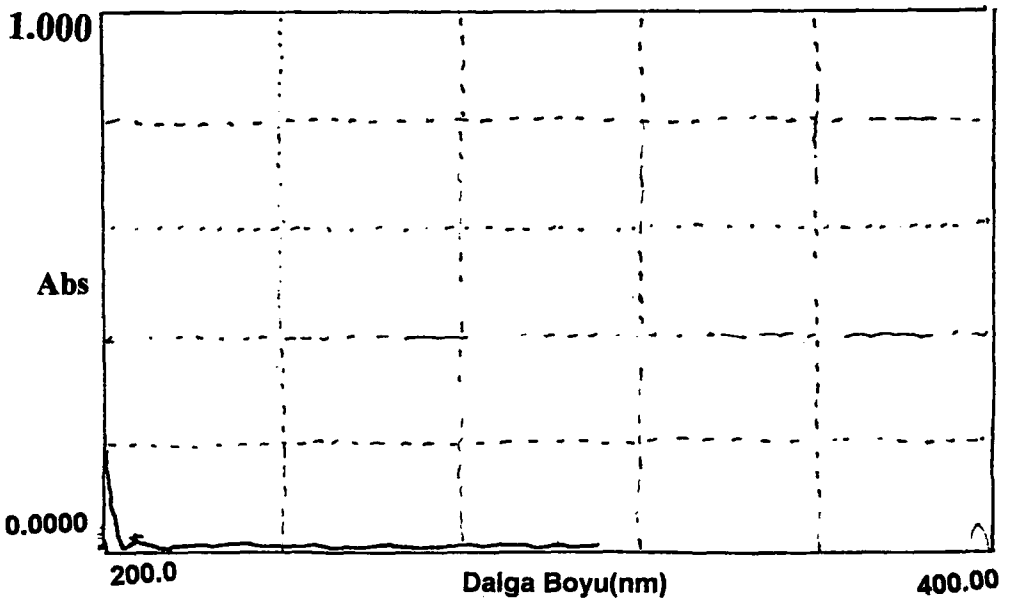
Örnek No	Meselamin Çözeltisinin Derişimi (µg/ml)	Mesalaminin Hesapla Bulunan Derişimleri(µg/ml)	Ondansetron Çözeltisinin Derişimi (µg/ml)	Ondansetronun Hesapla Bulunan Derişimleri(µg/ml)
1	30	30.5	14	14,07
2	30	30,5	14	14,35
3	30	30,6	14	14,22
4	30	30,4	14	14,26
5	30	30,7	14	14,27
6	30	29,8	14	14,27
7	30	30,2	14	14,33
8	30	30,2	14	14,38
9	30	30,3	14	14,41
10	30	30,4	14	14,36
Ortalama	30	30,36	14	14,292
Standart Sapma		0,254		0,098
Bağıl Sapma		0,839		0,690
Güven Sınırı		± 0,182		± 0,070

D.1.1.6.3. Özgünlük, Seçicilik (specificity, selectivity)

Spektrofotometrik miktar tayini yönteminin sadece analiz edilmesi istenen yapıyı saptayabilmek için formülasyona giren meselamin dışındaki bileşenlerin 200-400 nm dalga boyları arası taranarak spektrumları incelendi. Bu yardımcı maddelerin herhangi bir pik vermediği görüldü. Yöntem etkin maddelere özgü bulunmuştur (Şekil 19a ve b).



Şekil 19a.Formülasyonda mesalamin dışındaki maddeler karışımının UV spektrumları



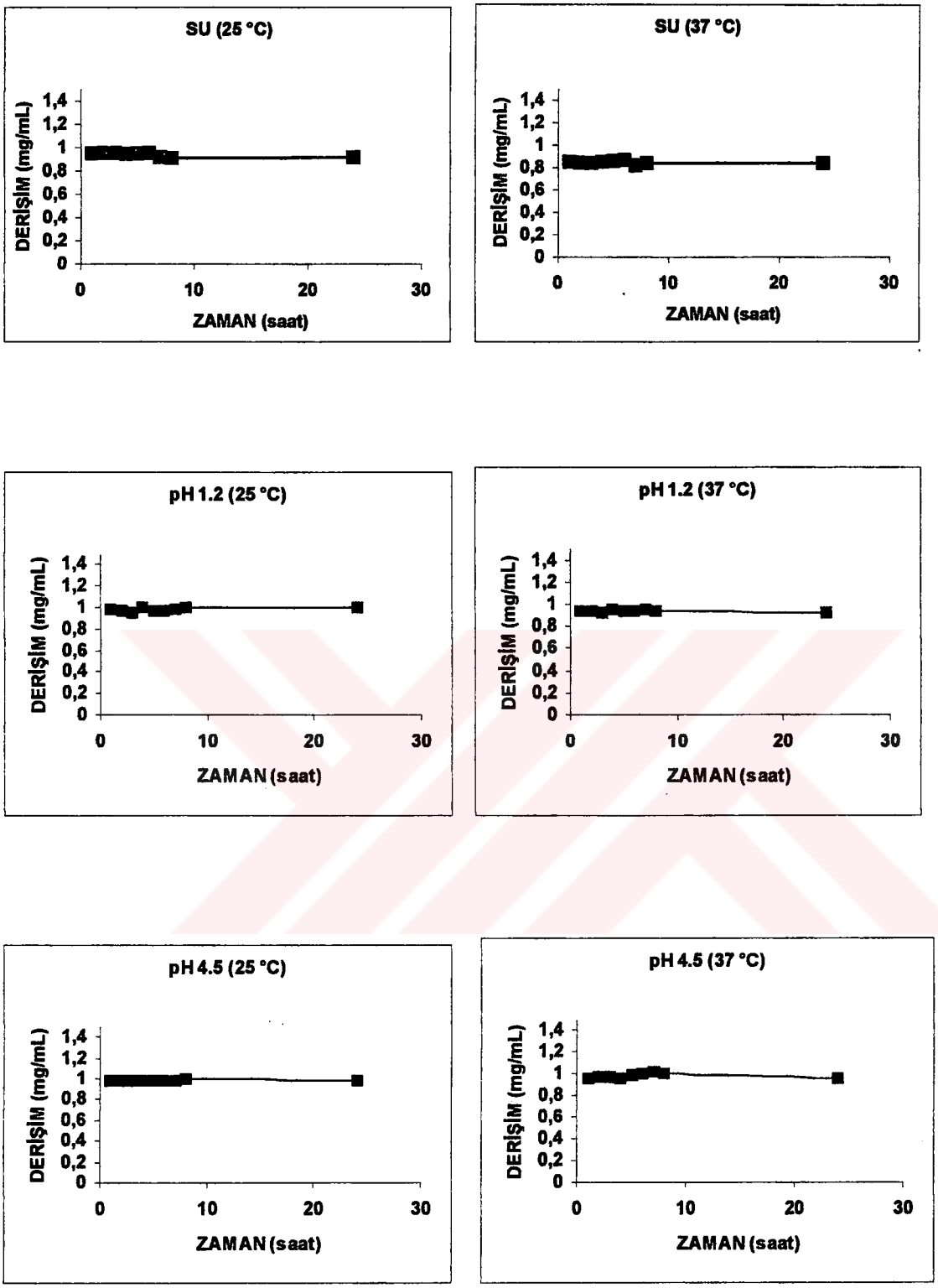
Şekil 19b. Formülasyonda ondansetron dışındaki maddeler karışımının UV spektrumları

D.1.1.6.4. Doğrusallık (linearity)

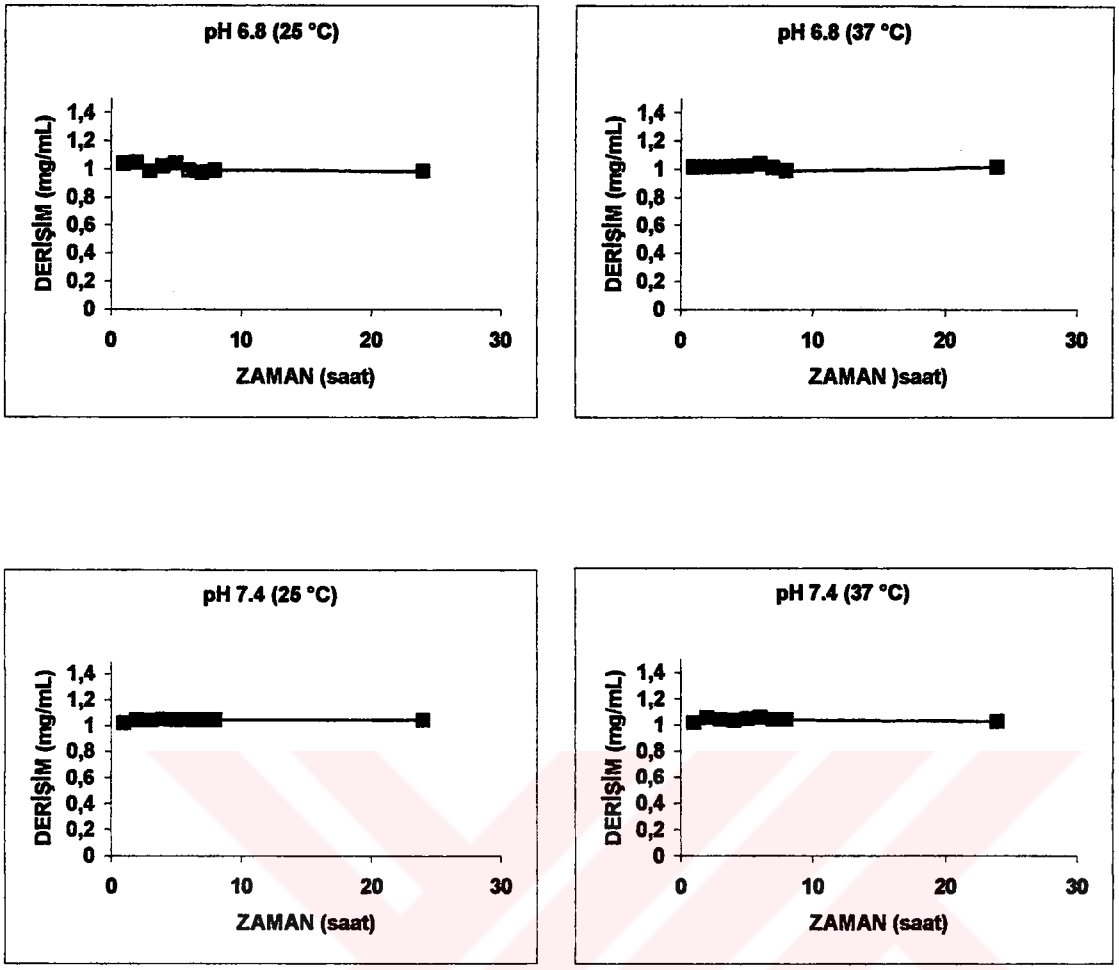
Bölüm C.2.1.2.6.4'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Derişime karşı, ölçülen ortalama absorbans değerleri grafiklendi. Daha sonra gerekli matematiksel işlemler yapılarak (doğrusal regresyon) standart doğru denklemleri çıkartıldı. Bu denklemlerin r^2'leri hesaplandı. Söz konusu konsantrasyon aralığında hesaplanan regresyon denkleminin doğrusallıkları hesaplanmış ve kanıtlanmıştır (Şekil 17-18).

D.1.1.6.5. Stabilite (stability)

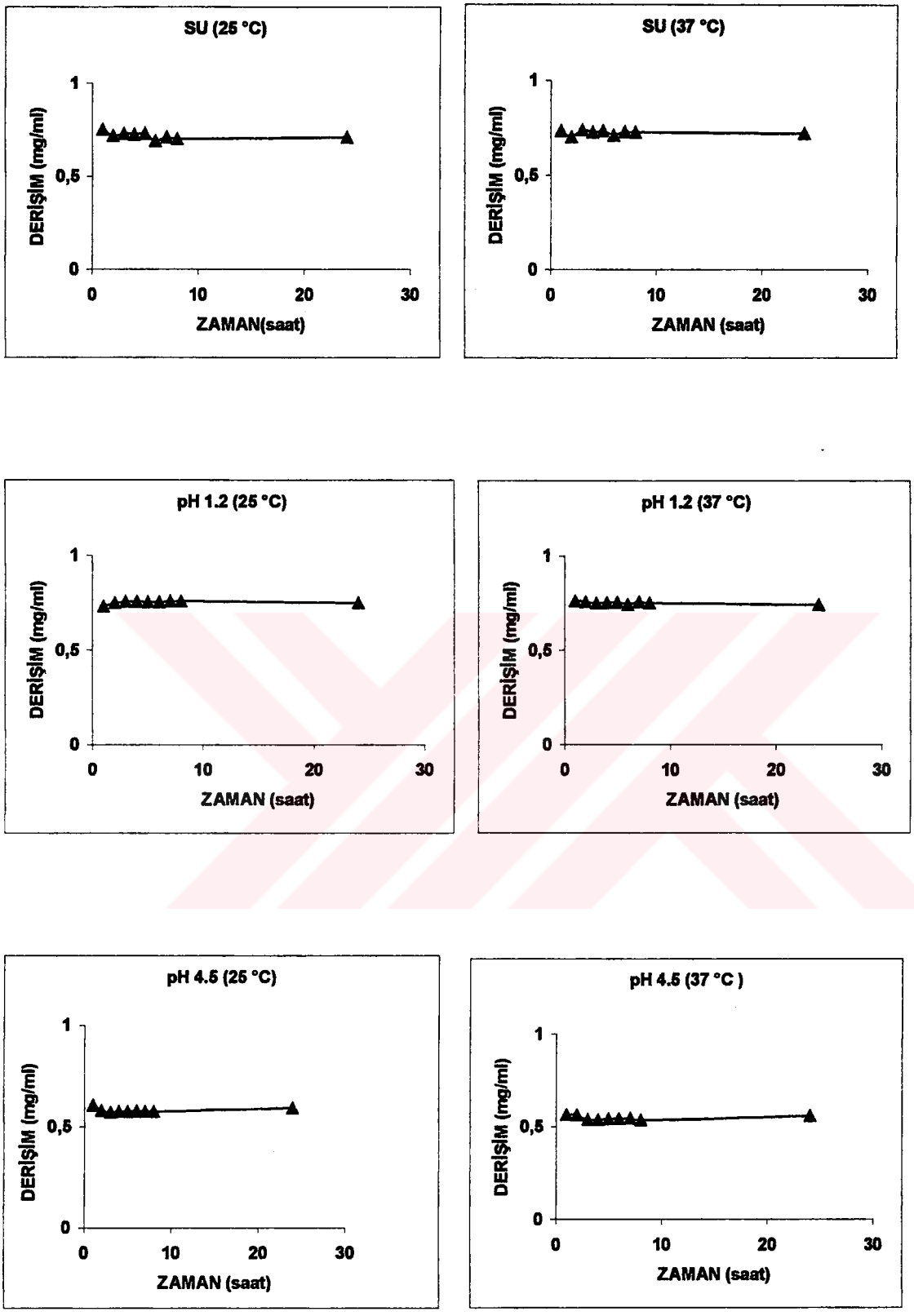
Mesalaminin ve ondansetronun çözünme ortamlarındaki stabilitesini incelemek için, Bölüm C.2.1.2.6.5'de anlatıldığı gibi yapılan deneyler sonucunda, absorbans değerlerinde ve spektrumlarında bir değişiklik görülmemiştir. Şekil 20 ve 21'de beş ayrı ortamda 24 saat süreyle izlenen zaman derişim grafikleri görülmektedir.



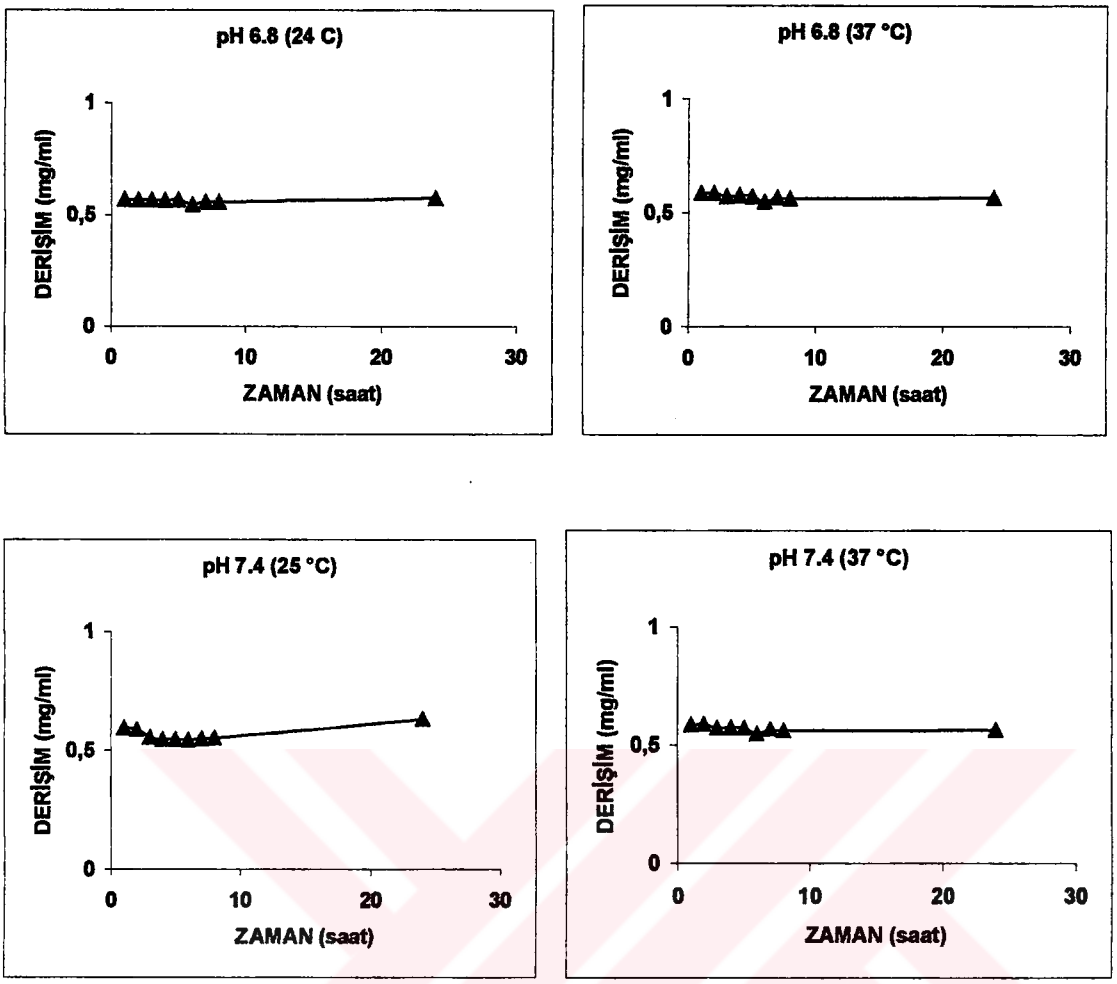
Şekil 20. Meselaminin değişik ortamlarda stabilitesi



Şekil 20. Meselaminin değişik ortamlarda stabilitesi (devamı)



Şekil 21. Ondansetronun değişik ortamlarda stabilitesi



Şekil 21. Ondansetronun değişik ortamlarda stabilitesi (devamı)

D.1.1.6.6. Etkin Maddelerin Suda ve Değişik pH'lardaki Tampon Çözeltilerde Çözünürlüğünün Belirlenmesi

Bu çalışma Bölüm C.2.1.2.7'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Mesalaminin suda ve pH 1.2, 4.5, 6.8, 7.4 tampon çözeltilerindeki çözünürlük değerleri saptandı. Sonuçta çözünürlüğün pH ile değiştiği ve mesalaminin pH 7.4'de maksimum çözündüğü bulundu. Mesalamine ait çözünürlük sonuçları Tablo 32'de verilmiştir.

Suda çözünürlüğü çok yüksek olan ondansetronun çözünürlük çalışması yapılmamıştır.

Tablo 32. Meselaminin çözünürlük sonuçları

ORTAM	ÇÖZÜNÜRLÜK(mg/mL) ± GÜVEN SINIRI	% BAĞIL SAPMA
Su	1,36 ± 0,05	1,58
pH 1.2	10,2 ± 0,2	0,86
pH 4.5	1,65 ± 0,06	1,44
pH 6.8 (0.2 g/L sodyum tiyosülfat)	8,12 ± 0,06	0,28
pH 7.4 (0.2 g/L sodyum tiyosülfat)	9,37 ± 0,02	0,074

D.1.2. Polimerler Üzerinde Yapılan Çalışmalar

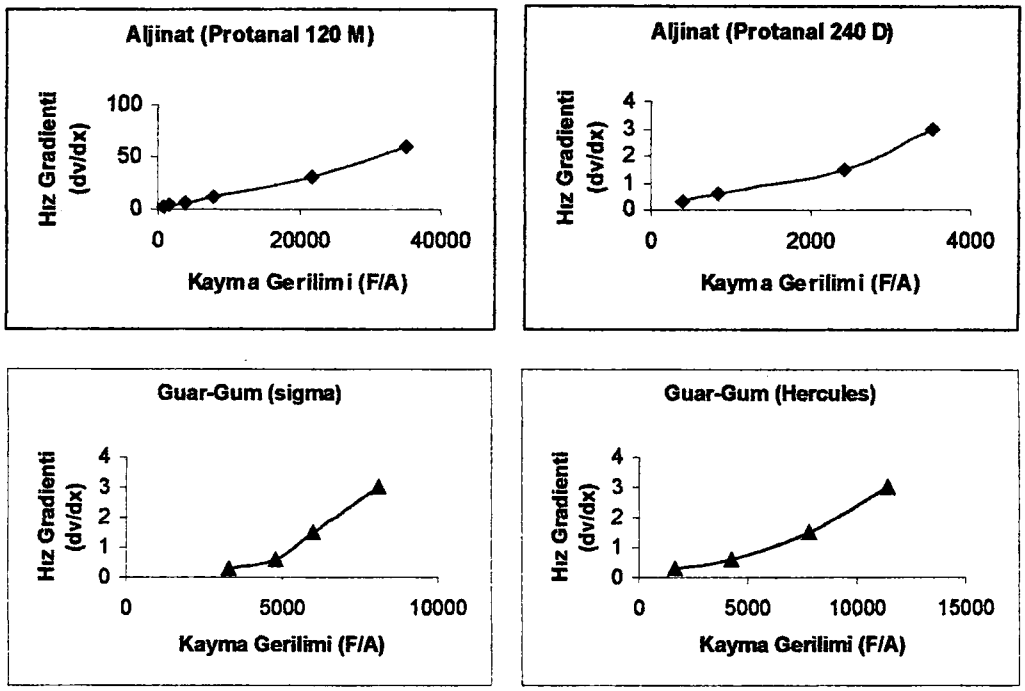
D.1.2.1. Aljinat ve Guar Gum'ın Viskozite Değerlerinin ve Akış Özelliklerinin Saptanması

Aljinat (Protanal LF 240 D), aljinat (Protanal LF 120 M), guar-gum (Sigma) ve guar-gum (Supercol® U-NF)'ın sudaki %1'lik çözeltilerinin viskozluk değeri Tablo 33'de görülmektedir.

Tablo 33. Aljinat ve guar gumların viskozite değerleri

Polimer	Viskozite (cps)
Aljinat (Protanal LF 240 D)	1600
Aljinat (Protanal LF 120 M)	720
Guar-Gum (Sigma)	4000
Guar-Gum (Supercol® U-NF)	5133

Polimerlerin sudaki %1'lik çözeltilerinin akış özelliklerinin saptanmasında, kayma gerilimine karşı (x), hız gradienti(Deformasyon değişim oranı)(y) grafiğe geçirildiğinde, aralarındaki ilişkinin doğrusal olmadığı görülmüştür. Polimer çözeltilerinin Non-newtonian akış özelliği gösterdiği ve akışın psödoplastik akışa uyduğu saptanmıştır. Polimerlerin sudaki % 1'lik çözeltilerinin reolojik özelliklerine ait grafikler aşağıdadır.



D.1.3. Formülasyon Çalışmaları

D.1.3.1. Çözünme Hızı Deneyleri

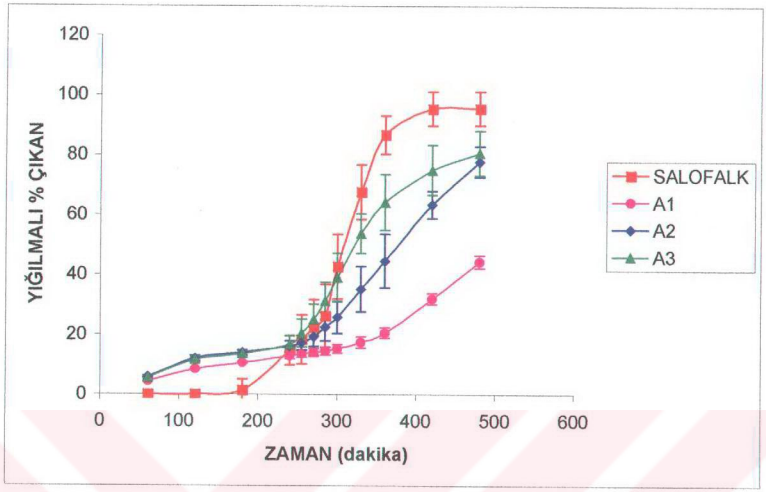
Basılan tabletlerde mesalamin ve ondansetron salımının incelenmesi Bölüm C.2.1.4.2.1'de anlatıldığı gibi yapıldı. Sonuçta kolona hedefleme yapabilmek için uygun salım profili gösteren formülasyonlar belirlendi ve daha sonraki deneylerde kullanıldı.

D.1.3.1.1. Mesalaminin Çözünme Hızı Deneylerine Ait Bulgular

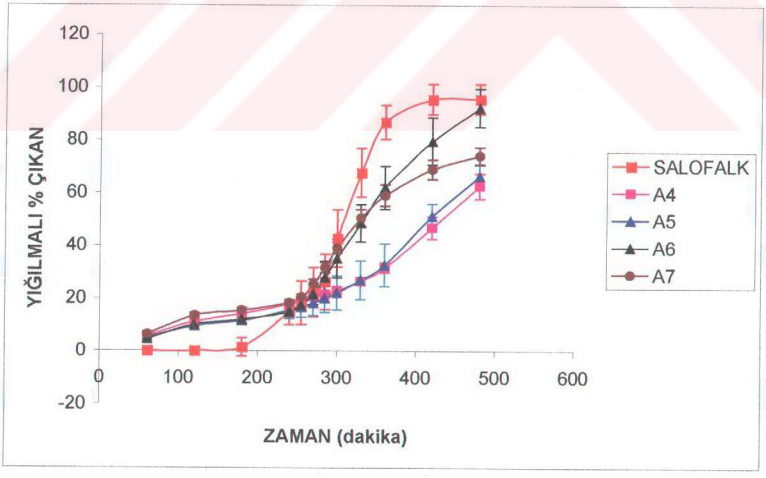
Öncelikle suda az çözünen etkin madde mesalamin ile basılan (A grubu) tabletlerinin çözünme hızı deneyleri yapıldı. Aljinat (Protanal LF 240 D) içerenler ve Aljinat (Protanal LF 120 M) içerenler iki grup halinde kendi aralarında değerlendirildi ve piyasa preparatı olan Salofalk'ın çözünme hızı sonuçları ile karşılaştırıldı.

D.1.3.1.1.1. Aljinat İçeren Formülasyonlar

Aljinat (Protanal LF 240 D) içeren tabletlerin çözünme hızı profilleri Şekil 22'de, Aljinat (Protanal LF 120 M) içeren tabletlerin çözünme hızı profilleri Şekil 23'de gösterilmiştir.

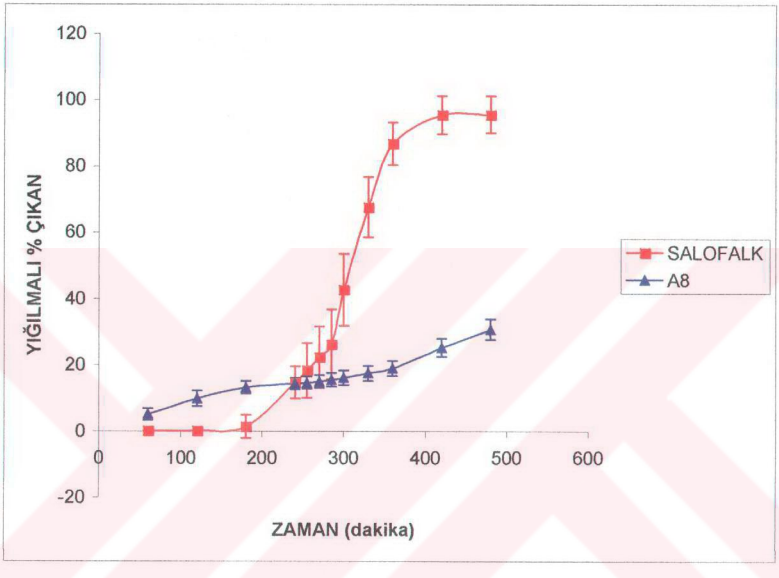


Şekil 22. Aljinat (Protanal LF 240 D) içeren A grubu tabletlerin ve piyasa preparatının çözünme hızı profilleri



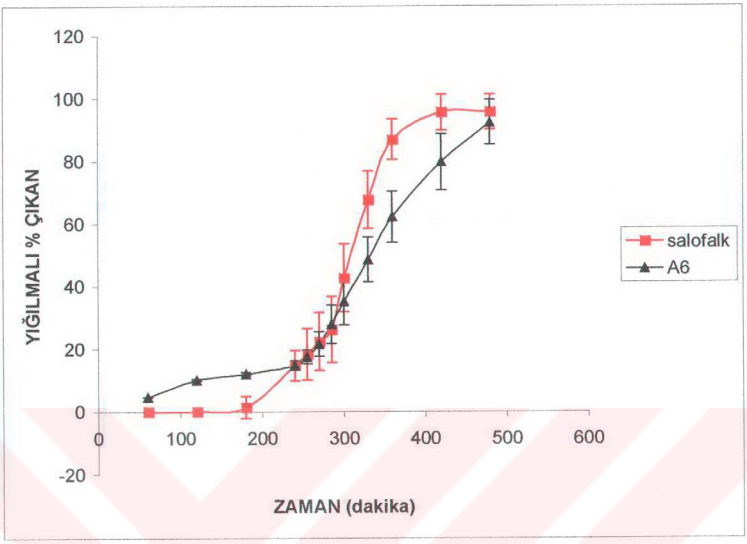
Şekil 23. Aljinat (Protanal LF 120 M) içeren A grubu tabletlerin ve piyasa preparatının çözünme hızı profilleri

Salımı geciktirmek amacıyla formülasyona ilave edilen Daichitosan-H içeren A_8 formülasyonunun çözünme hızı profili piyasa preparatı ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta salımın oldukça az olduğu görülmüştür (Şekil 24).



Şekil 24. A_8 formülasyonu ile Salofalk®'ın çözünme hızı profillerinin karşılaştırılması

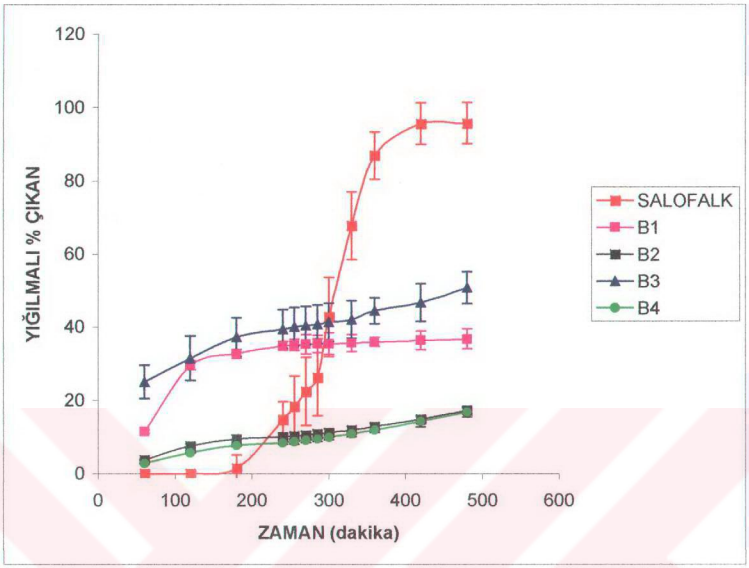
Çözünme hızı profillerine göre sonuç formülasyon olarak seçilen ve Aljinat (Protanal LF 120 M) içeren A_6 formülasyonu ile piyasa preparatının çözünme hızı profilleri Şekil 25'de karşılaştırılmıştır. İn vivo çalışmalar için A_6 formülasyonu seçilmiştir.



Şekil 25. A_6 formülasyonu ile Salofalk®'ın çözünme hızı profillerinin karşılaştırılması

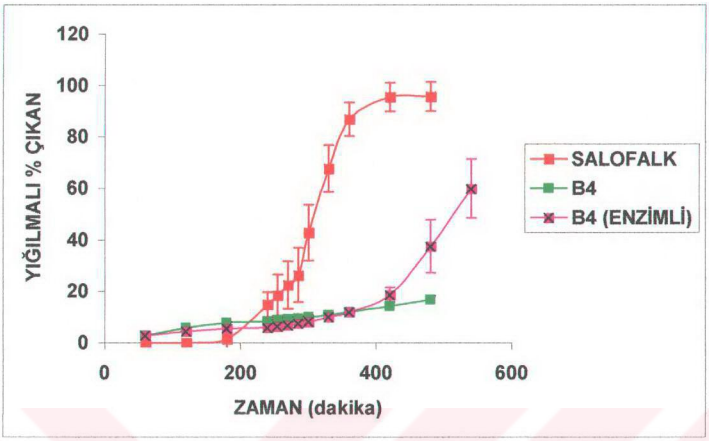
D.1.3.1.1.2. Guar Gum İçeren Formülasyonlar

Guar gum içeren B grubu tabletlerin çözünme hızı deneyleri yapıldı ve piyasa preparatı olan Salofalk'ın çözünme hızı sonuçları ile karşılaştırıldı. B_2 ve B_4 formülasyonları aynı miktarda Guar-Gum (Supercol® U-NF) içermektedir. Ancak Avisel PH102 miktarları dolayısıyla tablet ağırlıkları farklıdır. Sonuçta Guar-Gum (Supercol® U-NF) B_4 formülasyonunun en iyi sonuç verdiği belirlendi ve sonuç formülasyon olarak daha sonraki çalışmalarda kullanıldı.



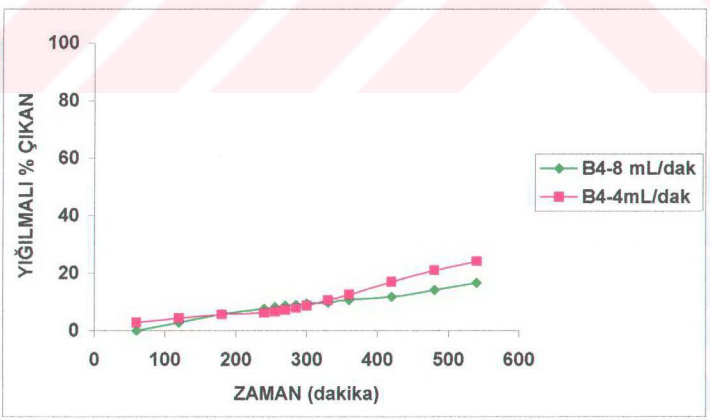
Şekil 26. Guar-Gum Supercol® U-NF ve Guar-Gum Sigma içeren B grubu tabletlerin ve piyasa preparatının çözünme hızı profilleri

Şekil 26'da görüldüğü gibi guar gum içeren B grubundaki tabletlerin salımı oldukça azdır. Bu nedenle insan kalın bağırsağını taklit etmesi açısından ortama galaktomannaz enzimi ilave edilerek sonuç formülasyon olarak seçilen B_4 formülasyonunun çözünme hızı deneyi Bölüm C.2.1.4.2.1'de anlatıldığı gibi yapıldı (Şekil 27).



Şekil 27. Guar-Gum (Supercol® U-NF) içeren B_4 formülasyonunun enzimli ve enzimsiz ortamdaki çözünme hızlarının karşılaştırılması

Çözünme hızı deneylerinde kullanılan 4mL/dak ve 8mL/dak akış hızların çözünme hızı sonuçlarına etkisi olup olmadığını anlamak için karşılaştırılması yapıldı ve aralarında anlamlı bir fark görülemedi (Şekil 28).

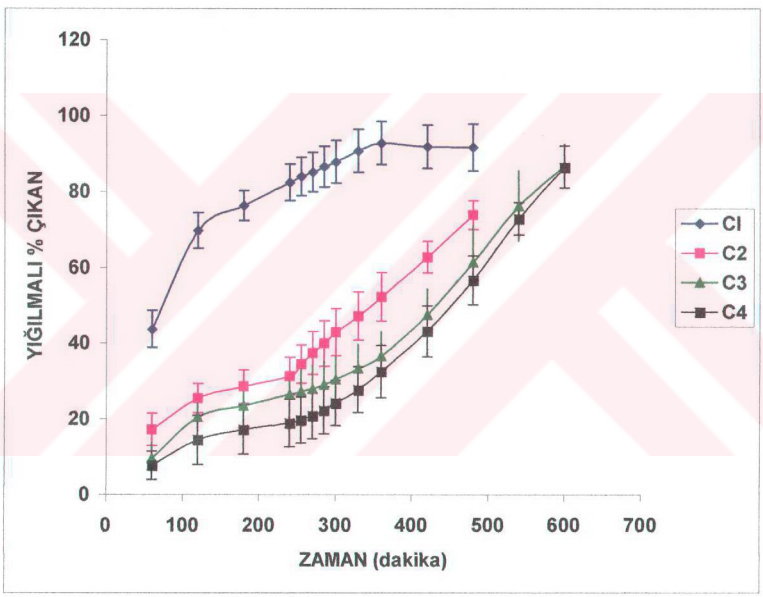


Şekil 28. Guar-Gum (Supercol® U-NF) içeren B_4 formülasyonunun 4 mL/dak ve 8 mL/dak akış hızında yapılan çözünme hızlarının karşılaştırılması

D.1.3.1.2. Ondansetronun Çözünme Hızı Deneylerine Ait Bulgular

D.1.3.1.2.1. Aljinat İçeren Formülasyonlar

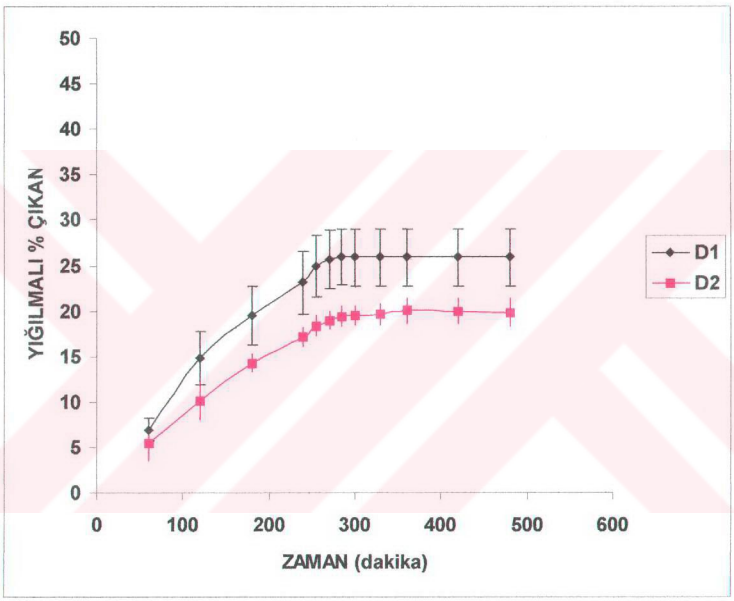
Ondansetronun aljinat ile basılan tabletlerinin (C grubu) çözünme hızı çalışmaları yapıldı ve C_4'ün kolona hedeflemek için uygun formülasyon olduğu görüldü (Şekil 29). C grubu formülasyonlarının çözünme hızı deneyi etkin maddenin tam olarak salınabilmesi için 10 saat yapıldı.



Şekil 29. Ondanstron ve Aljinat (Protanal LF 120 M) içeren C grubu tabletlerin çözünme hızı profilleri

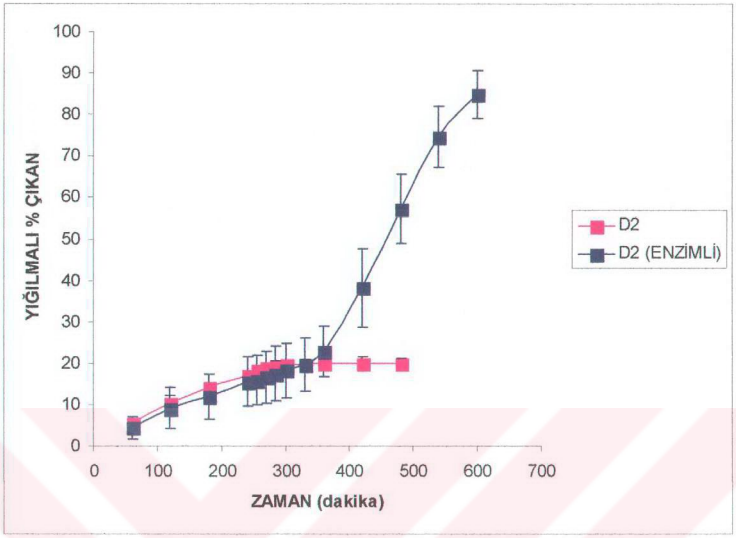
D.1.3.1.2.2. Guar Gum İçeren Formülasyonlar

D grubu tabletlerde etkin madde olarak ondansetron ve polimer olarak da Guar-Gum (Supercol® U-NF) kullandı. Bu tabletlerin çözünme hızı sonuçları Şekil 30'da gösterilmiştir. Çözünme hızı profillerine göre 150 mg guar gum içeren D_2 formülasyonu sonuç formülasyon olarak kullanıldı.



Şekil 30. Ondansetron ve Guar-Gum (Supercol® U-NF) içeren D grubu tabletlerin çözünme hızı profilleri

Ondansetronun guar gum içeren formülasyonlarının çözünme hızı çalışmalarında pH 7.4 ortamına galaktomannaz enzimi ilave edilerek salım profilinin nasıl değiştiği bulundu (Şekil 31).



Şekil 31. Ondansetron ve Guar-Gum (Supercol® U-NF) içeren D_2 formülasyonunun enzimli ve enzimsiz ortamdaki çözünme hızlarının karşılaştırılması

D.1.3.2. Basılan tabletlerde ve Piyasa Preparatlarında Yapılan Farmasötik Denetimler

Bölüm C.2.1.4.2.'de anlatıldığı gibi yapılmış olan çap ve kalınlık, ağırlık sapması, ufalanma aşınma, dağılma ve miktar tayini denetimlerine ait bulgular Tablo 34'de verilmiştir. Ayrıca in vivo çalışmalarda kullanılan baryum sülfat içeren tabletlerin kontrolleri de Tablo 35'de verilmiştir.

Tablo 34. İn vitro çalışmalarda kullanılan tabletlerde yapılan denetimler

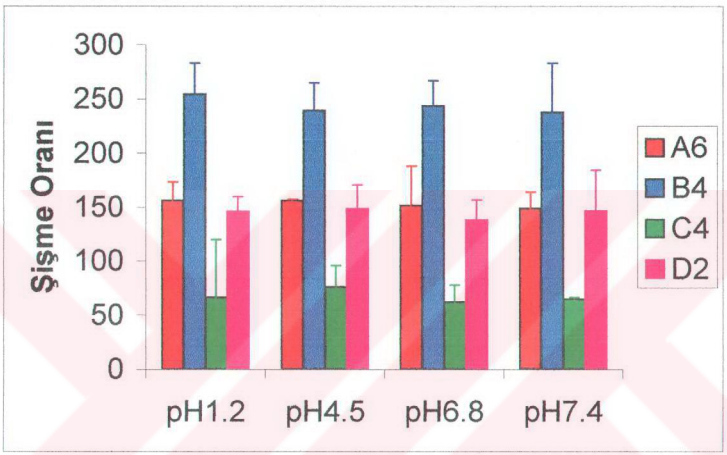
Preparat	Piyasa preparatı (Salofalk)	A_6	B_4	C_4	D_2
Ağırlık Ortalama (g)±GA (n=20)	0,515±0,003	0,66±0,00	0,76±0,00	213,4±0,0	213,3±0,3
Çap Ortalama (mm)±GA (n=20)	11,37±0,01	12,0±0,0	12,07±0,00	7,53±0,00	8,030±0,00
Kalınlık Ortalama (mm)±GA (n=20)	5,64±0,02	4,41±0,01	5,32±0,00	3,11±0,00	3,21±0,00
Sertlik Ortalama (N)±GA (n=10)	193,6±22.1	130,6±0,5	107,4±0,3	123,6±1,9	69,4±0,7
UfalanmaAşınma %	0	0,31	0,39	0,37	0,37
Miktar Tayini Ortalama (%)±GA (n=10)	256±9 (% 102)	250±1 (% 99.96)	249±0,9 (% 99.5)	8,07±0,03 (% 100.9)	8,05±0,01 (% 100.6)
Dağılma Ortalama (saat)±GA (n=6)	6,17±0,27	2,15±0,14	8,45±0,11	2,33±0,27	4,54±0,11

Tablo 35. İn vivo çalışmalarda kullanılan tabletlerde yapılan denetimler

Preparat	**Ağırlık** Ortalama (g)±GA (n=20)	**Çap** Ortalama (mm)±GA (n=20)	**Kalınlık** Ortalama (mm)±GA (n=20)	**Sertlik** Ortalama (N)±GA (n=10)	**Ufalanma Aşınma** %	**Miktar Tayini** Ortalama (%)±GA (n=10)	**Dağılma** Ortalama (saat)± GA(n=6)
A_{invivo}	0,66±0,00	12,1±0,0	4,4±0,0	147±3	0,45	248±2	2,33±0,21
B_{invivo}	0.761±0,500	12,7±0,1	5,32±0,00	110±1	0,39	251±1	8,4±0,1

D.1.3.3. Şişme Deneyine Ait Bulgular

Bölüm C.2.1.4.2.8'de anlatıldığı gibi yapılan şişme deneyi A_6, B_4, C_4 ve D_2 formülasyonları üzerinde yapılmıştır. Sonuçta elde edilen bulgular Şekil 32'de gösterilmiştir.



Şekil 32. Sonuç formülasyonlara ait şişme grafikleri

D.2. İN VİVO ÇALIŞMALAR

D.2.1. Sağlıklı Gönüllülerde Tabletlerin Radyolojik Olarak İncelenmesi

İn vivo çalışmalar iki grup halinde sağlıklı gönüllülerde Bölüm C.2.2.2'de anlatıldığı gibi yapıldı. X-ray ile görüntüleme bulguları G.Ü. Tıp Fak. Radyoloji ABD'dan Doç. Dr. Öznur Leman Konuş tarafından değerlendirilmiştir. Belli zaman aralıklarında yapılan radyolojik görüntülemelerde tabletlerin gastrointestinal sistemin hangi bölgesinde olduğu tesbit edildi. Aljinat (Protanal LF 120 M) ve mesalamin içeren A_{invivo} formülasyonunun gastrointestinal sistemdeki zamana göre bulunduğu bölgeler

Tablo 36'da topluca gösterilmiştir. Deneklere ait radyolojik görüntüleme çıktıları Şekil 33-40'da gösterilmiştir.

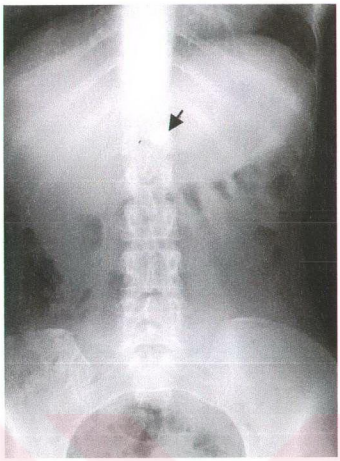
Tablo 36. A_{invivo} tableti uygulanan deneklerde radyolojik inceleme sonuçları

DENEKLER	20. dak.	1.5 saat	3. saat	4. saat	5. saat	6. saat
FNT	*Mide*	*İleum*	*İleum*	*Çekum*		
HD	*Jejunum*	*İleum*	*Çekum*	*Çekum*		
ZŞT	*Mide*	*İleum*	*Çekum*			
BE	*Jejunum*	*Terminal İleum*	*Transvers Kolon*			
SY	*Mide*	*Jejunum*	*İleum*	*İleum*	*Parçandı*	
TD	*Mide*	*Mide*	*İleum*	*İleum*	*Terminal İleum*	*Çekum*
ZD	*Duedonum*	*Jejunum*	*Jejunum*	*Parçandı*		
BH	*Mide*	*Jejunum*	*Terminal İleum*	*Parçandı*		

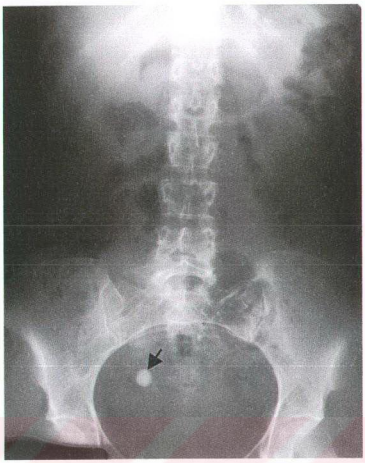
İkinci grup in vivo çalışmalar Guar-Gum (Supercol® U-NF) ve mesalamin içeren B_{invivo} tabletinin sekiz sağlıklı gönüllüye uygulanması ile yapıldı. Bulunan sonuçlar Tablo 37'de topluca verilmiştir. Deneklere ait radyolojik görüntüleme çıktıları Şekil 41-48'de gösterilmiştir.

Tabo 37. B_{invivo} tableti uygulanan deneklerde radyolojik inceleme sonuçları

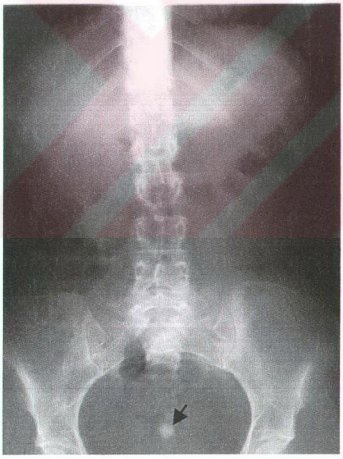
DENEKLER	20. dak.	3 saat	6. saat	8. saat	24. saat
FNT	*Mide*	*Jejunum*	*İleum*	*Terminal İleum*	*Sigmoid Kolon*
HD	*Jejunum*	*Çekum*	*Çekum*	*Çekum*	*Parçalandı*
ZŞT	*Mide*	*Çekum*	*Çıkan Kolon*	*Çıkan Kolon*	*Sigmoid Kolon*
SY	*Mide*	*İleum*	*Terminal İleum*	*Terminal İleum*	*Splenik Fleksurda parçalanmış*
BE	*Duedonum*	*Terminal İleum*	*Çekum*	*Transvers Kolon*	
CS	*Jejunum*	*İleum*	*Çekum*	*Çekum*	
ET	*Mide*	*İleum*	*Çekum*	*Çekum*	
BH	*Jejunum*	*İleum*	*Çekum*	*Çekum*	



20. dak: Mide



1.5 saat: İleum

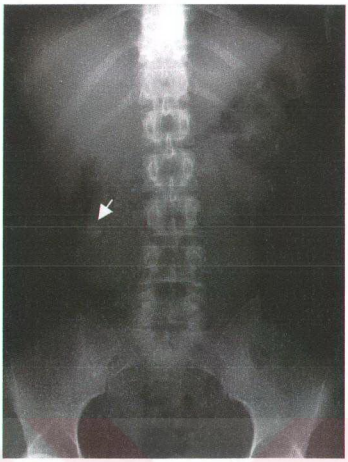


3. saat: İleum

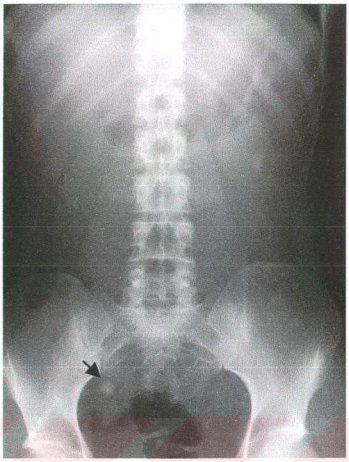


4. saat: Çekum

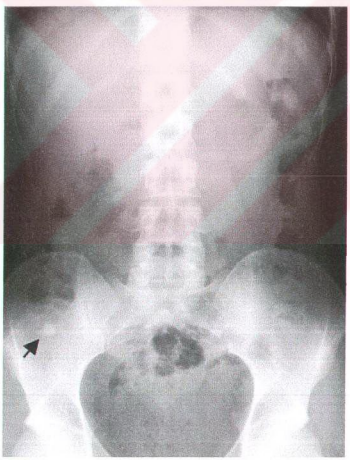
Şekil 33. A_{invivo} tableti uygulanan FNT deneğine ait radyolojik görüntüler



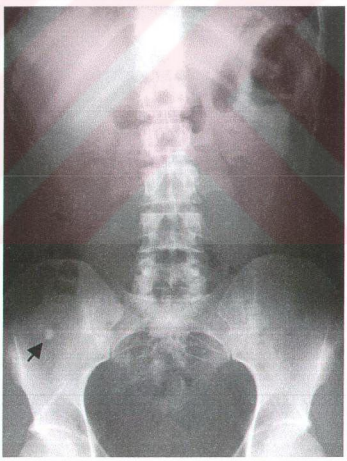
20. dak: Jejunum



1.5 saat: İleum

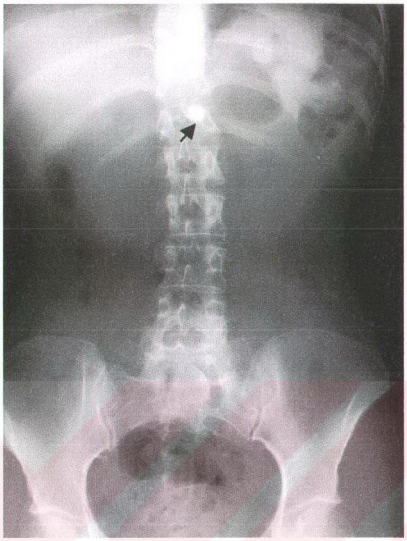


3. saat: Çekum

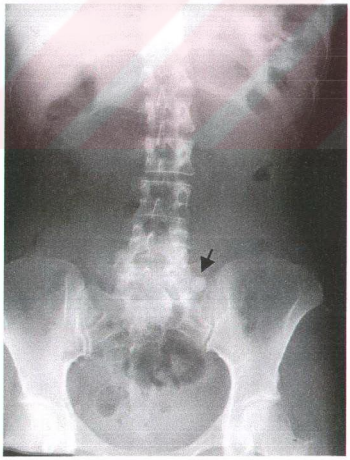


4. saat: Çekum

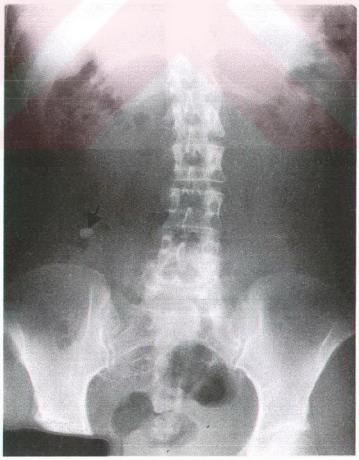
Şekil 34. A_{invivo} tableti uygulanan HD deneğine ait radyolojik görüntüler



20. dak: Mide

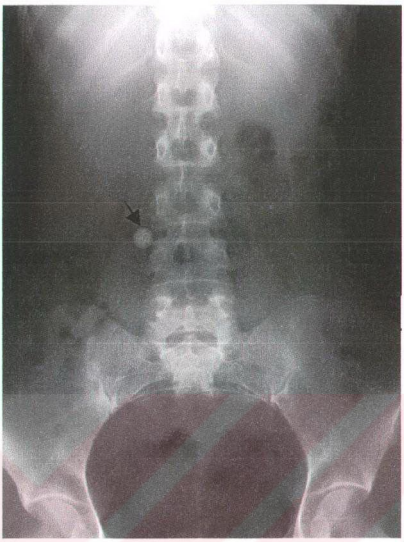


1.5 saat: İleum

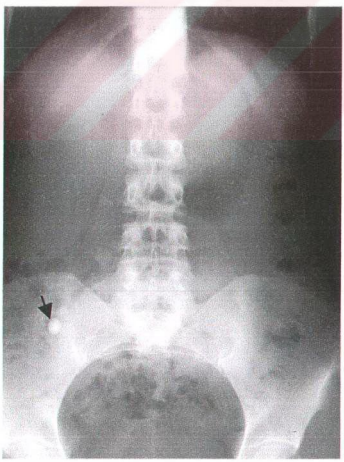


3. saat: Çekum

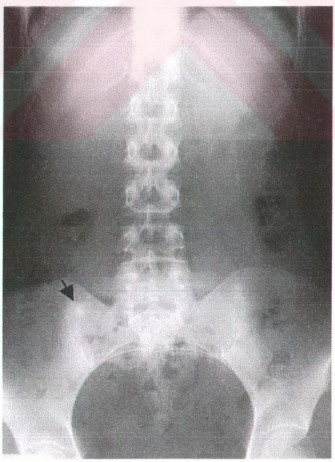
Şekil 35. A_{invivo} tableti uygulanan ZŞT deneğine ait radyolojik görüntüler



20. dak: Jejunum

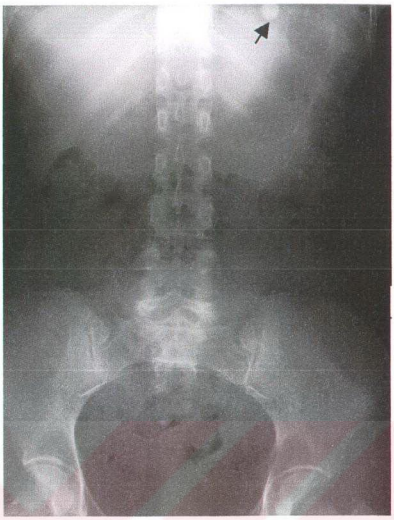


1.5 saat: Terminal ileum

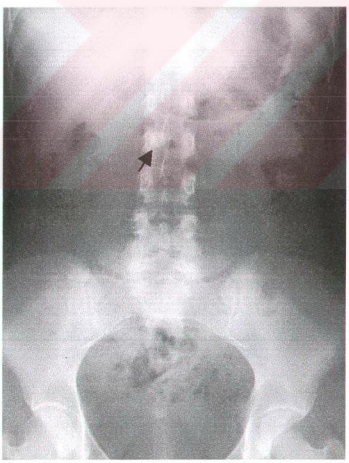


3. saat: Transvers kolon

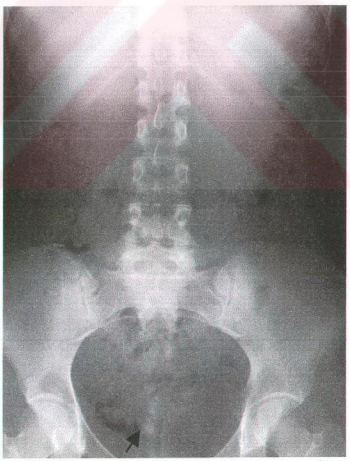
Şekil 36. A_{invivo} tableti uygulanan BE deneğine ait radyolojik görüntüler



20. dak: Mide

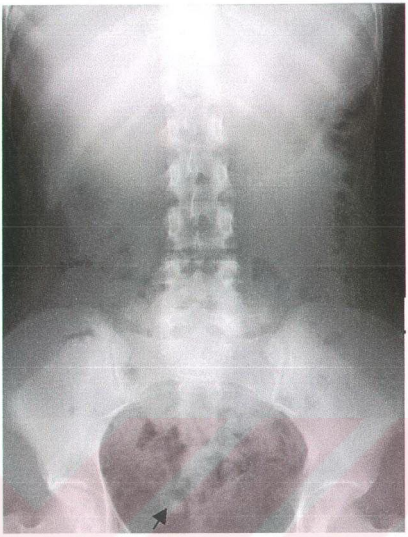


1.5 saat: Jejunum

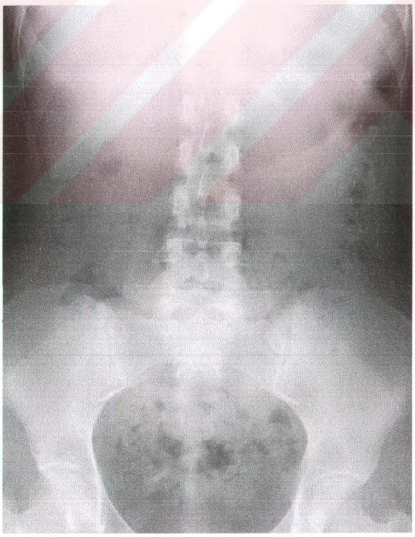


3. saat: İleum

Şekil 37. A_{invivo} tableti uygulanan SY deneğine ait radyolojik görüntüler



4. saat: İleum

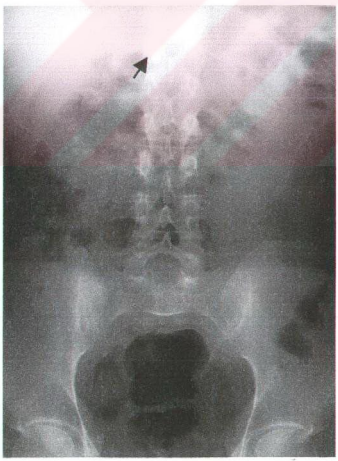


5. saat: Parçalandı

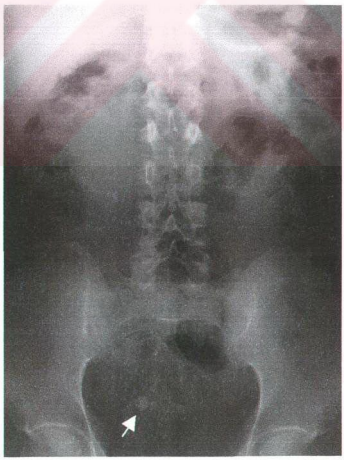
Şekil 37. Devamı



20. dak: Mide

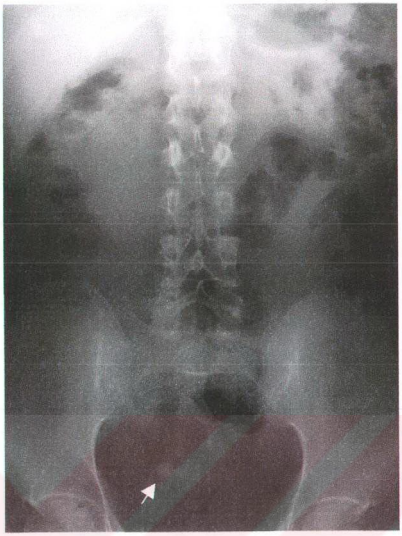


1.5 saat: Mide

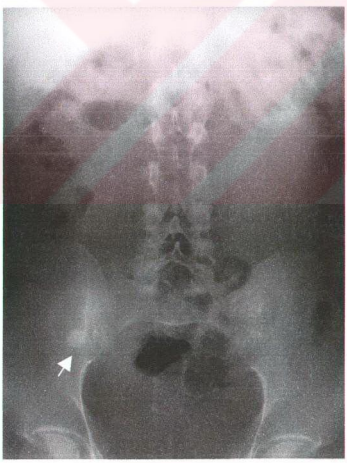


3. saat: İleum

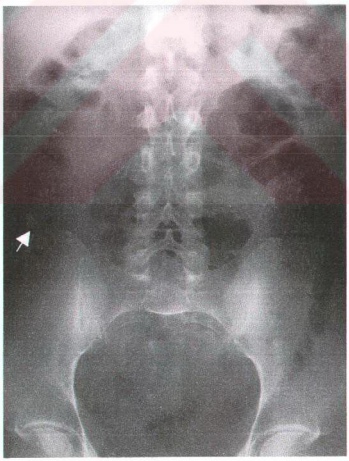
Şekil 38. A_{invivo} tableti uygulanan TD deneğine ait radyolojik görüntüler



4. saat: İleum

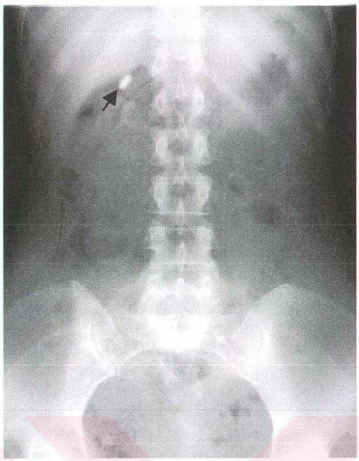


5. saat: Terminal ileum



6. saat: Çekum

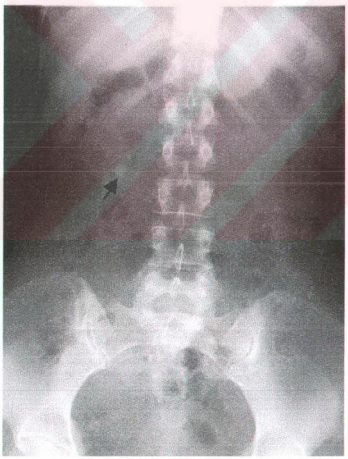
Şekil 38. Devamı



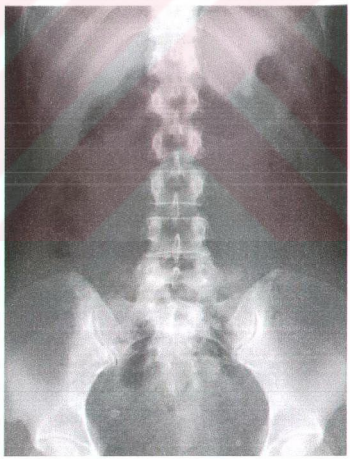
20. dak: Duedonum



1.5 saat: Jejunum



3. saat: Jejunum

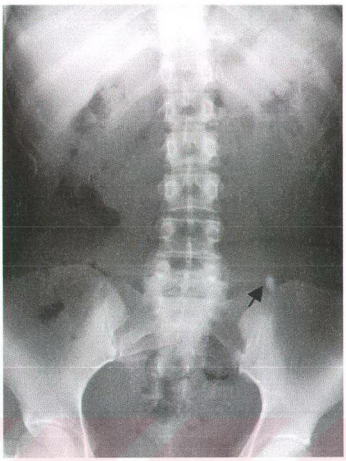


4. saat: Parçalandı

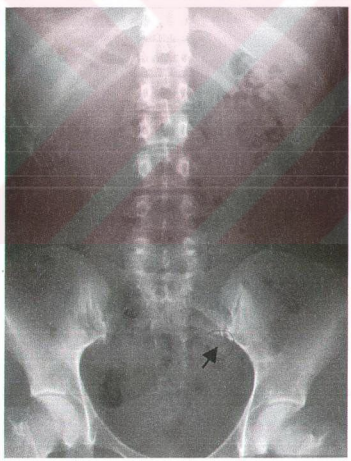
Şekil 39. A_{invivo} tableti uygulanan ZD deneğine ait radyolojik görüntüler



20. dak: Mide



1.5 saat: Jejunum

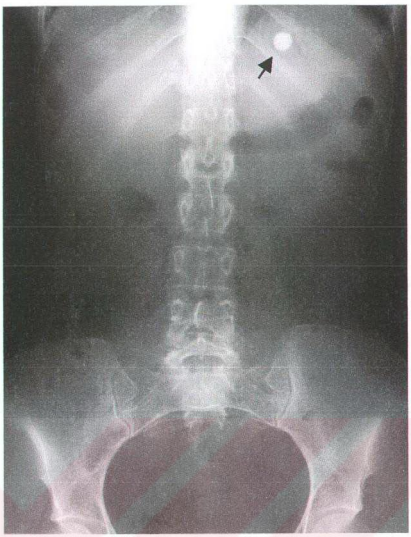


3. saat: Terminal ileum



4. saat: Parçalandı

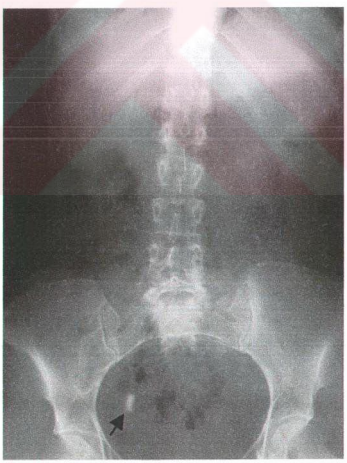
Şekil 40. A_{invivo} tableti uygulanan BH deneğine ait radyolojik görüntüler



20. dak: Mide

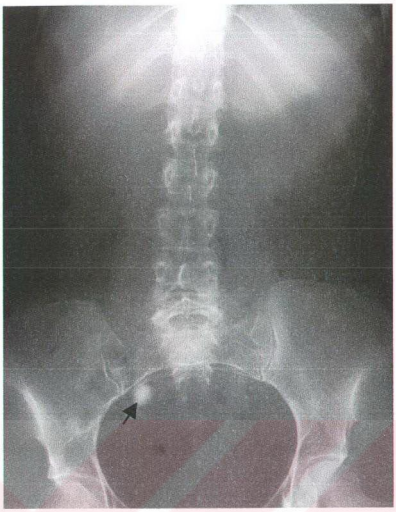


3. saat: Jejunum



6. saat: İleum

Şekil 41. B_{invivo} tableti uygulanan FNT deneğine ait radyolojik görüntüler

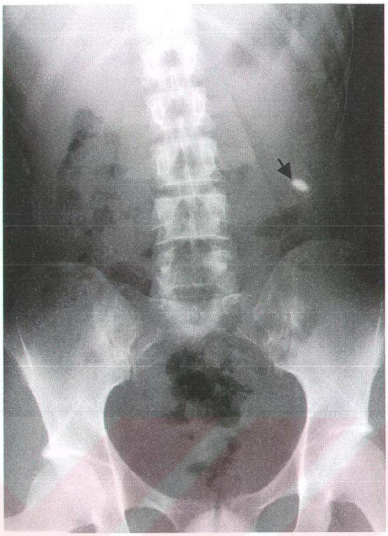


8. saat: Terminal ileum



24. saat: Sigmoid kolon

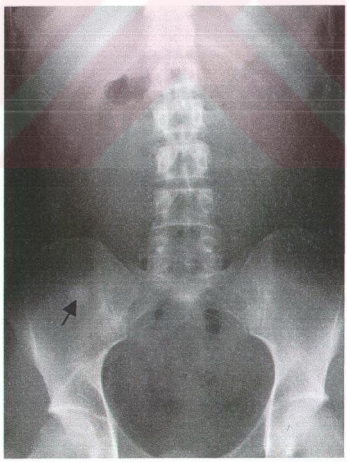
Şekil 41. devamı



20. dak: Jejunum

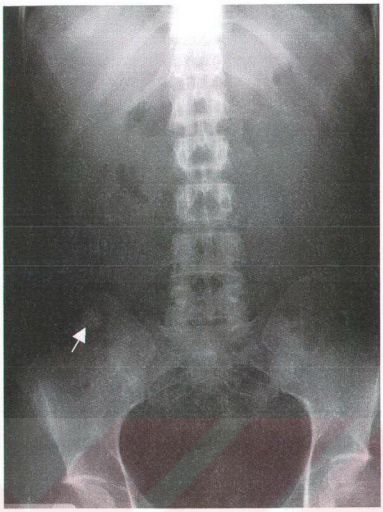


3. saat: Çekum



6. saat: Çekum

Şekil 42. B_{invivo} tableti uygulanan HD deneğine ait radyolojik görüntüler

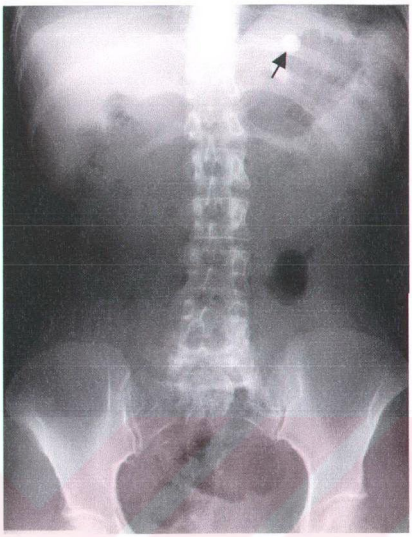


8. saat: Çekum

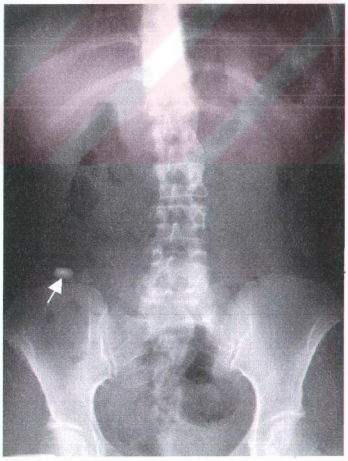


24. saat: Parçalandı

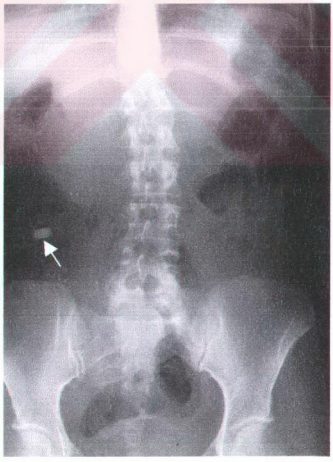
Şekil 42. devamı



20. dak: Mide

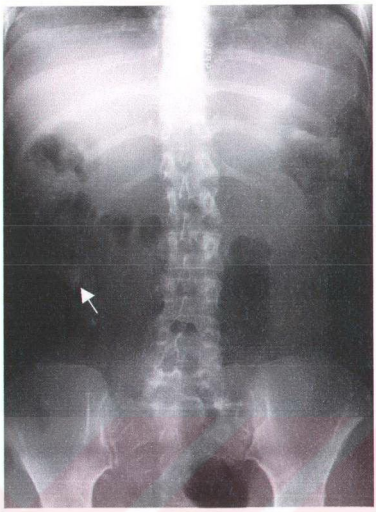


3. saat: Çekum

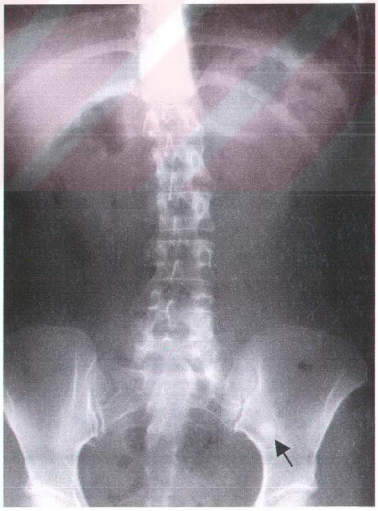


6. saat: Çıkan kolon

Şekil 43. B_{invivo} tableti uygulanan ZŞT deneğine ait radyolojik görüntüler

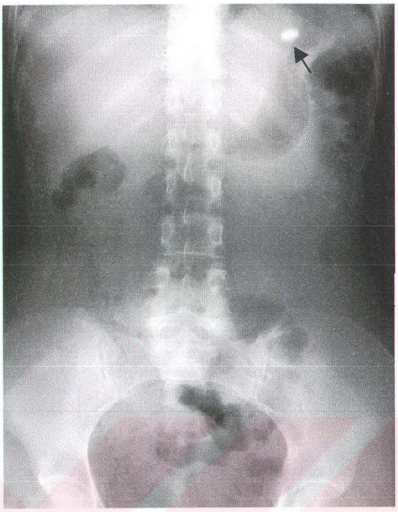


8. saat: Çıkan kolon

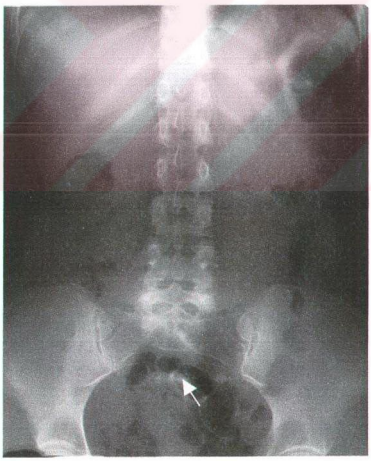


24. saat: Sigmoid kolon

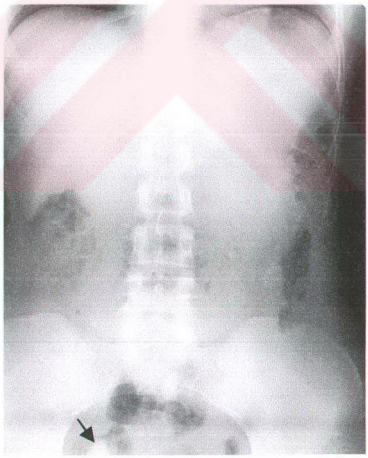
Şekil 43. devamı



20. dak: Mide

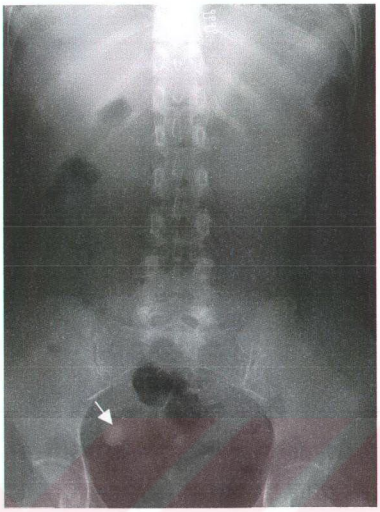


3. saat: İleum

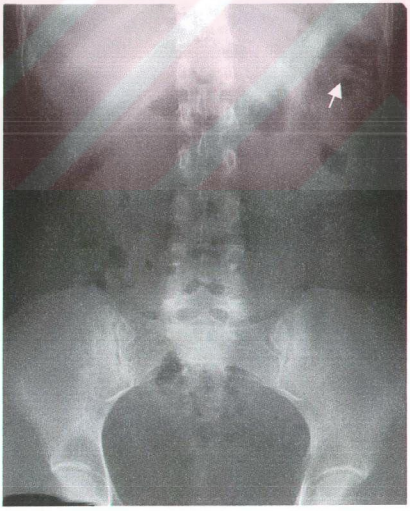


6. saat: Terminal ileum

Şekil 44. B_{invivo} tableti uygulanan SY deneğine ait radyolojik görüntüler



8. saat: Terminal İleum

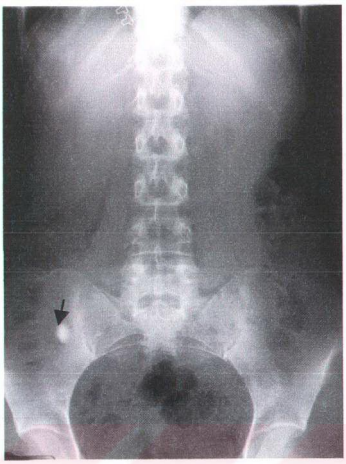


24. saat: Splenik fleksur

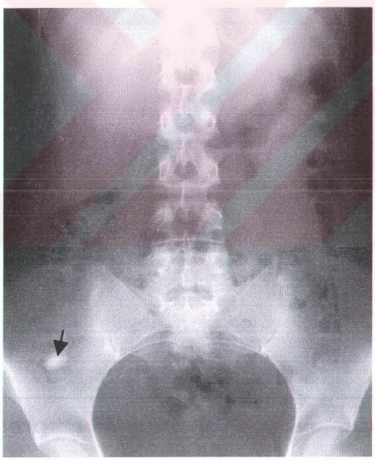
Şekil 44. devamı



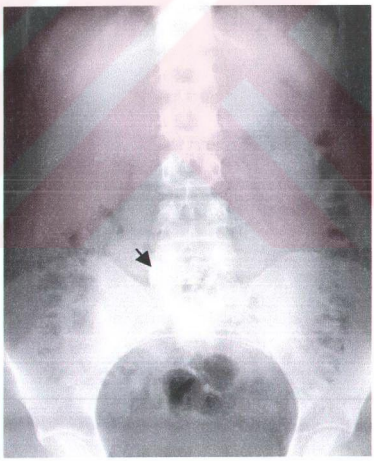
20. dak: Duedonum



3. saat: Terminal ileum

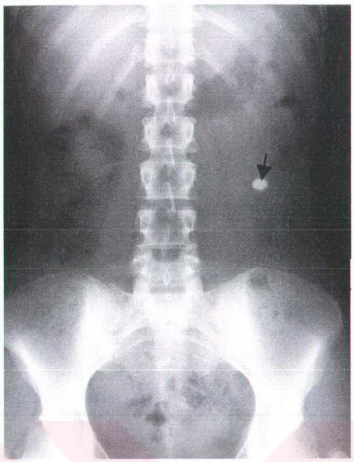


6. saat: Çekum

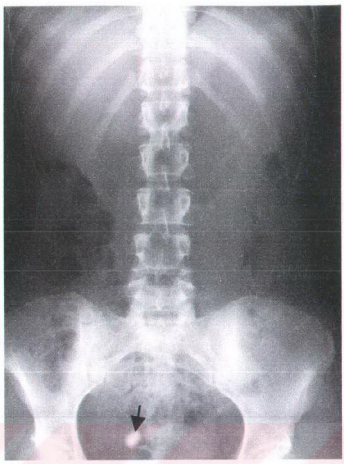


8. Transvers kolon

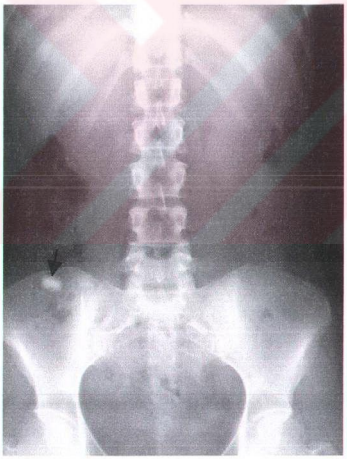
Şekil 45. B_{invivo} tableti uygulanan BE deneğine ait radyolojik görüntüler



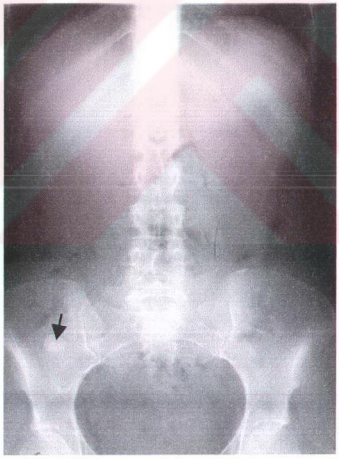
20. dak: Jejunum



3. saat: İleum

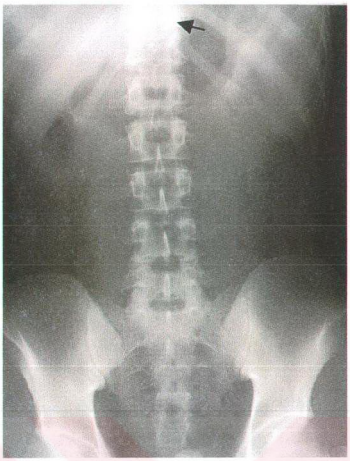


6. saat: Çekum

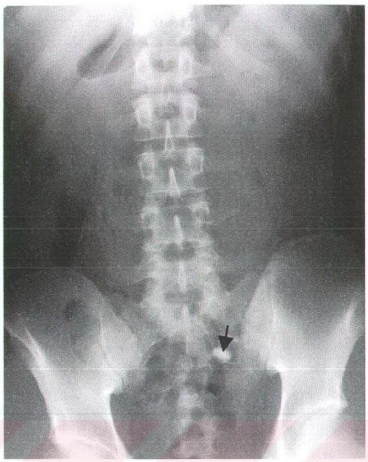


8. saat: Çekum

Şekil 46. B_{invivo} tableti uygulanan ÇS deneğine ait radyolojik görüntüler



20. dak: Mide



3. saat: İleum

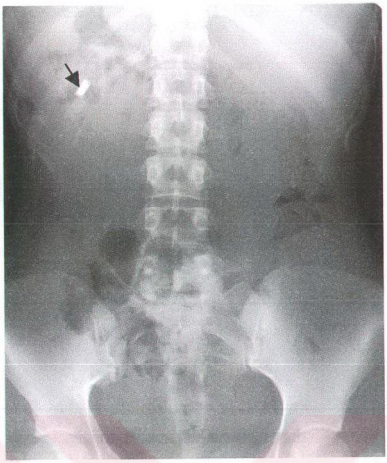


6. saat: Çekum

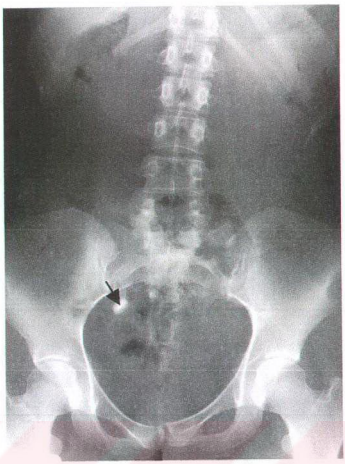


8. saat: Çekum

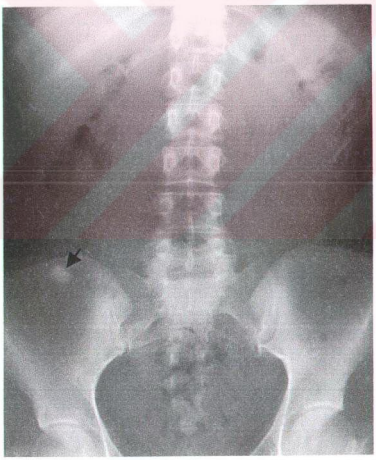
Şekil 47. B_{invivo} tableti uygulanan ET deneğine ait radyolojik görüntüler



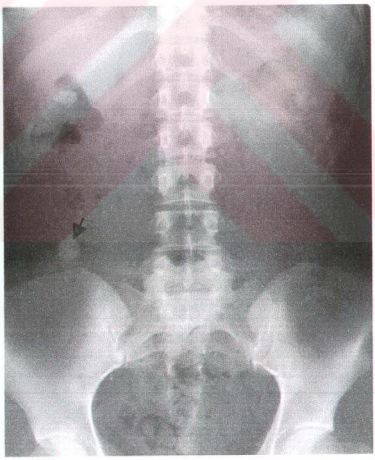
20. dak: Jejunum



3. saat: İleum



6. saat: Çekum



8. saat: Çekum

Şekil 48. B_{invivo} tableti uygulanan BHdeneğine ait radyolojik görüntüler

E. TARTIŞMA

E.1. İN VİTRO ÇALIŞMA SONUÇLARININ GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ

E.1.1. Etkin Maddeler Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Değerlendirmeler

Mesalamin ve ondansetron için tayin edilen erime noktaları literatür ile uygunluk göstermektedir[98,154].

Etkin maddelerin partikül büyüklüğü ilacın çözünme hızında ve biyoyararlanımında önemli bir parametredir. Etkin maddeler için hesaplanan ortalama partikül büyüklüklerinin standart sapması düşüktür. Bundan dolayı partikül büyüklüğü dağılımının dar olduğu kanısına varılarak etkin maddeler herhangi bir ayırma işlemine tabi tutulmaksızın doğrudan kullanılmıştır.

Gerek etkin maddelerin tanınmasında gerekse etkin madde polimer arasındaki etkileşmelerin incelenmesinde DSC[185,186] ve FT-IR[186,187] teknikleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda etkin maddeler ile polimerler arasında herhangi bir etkileşme olup olmadığı FT-IR ile incelendi. FT-IR spektrumlarında, 2000-35000 dalga sayısındaki piklerin gerek etkin maddeler, gerekse karışımlar için çok belirgin olmaması nedeniyle 500-2000 dalga sayısı arasındaki pikler karşılaştırılmıştır (Tablo 26,27 Şekil 12-14). Karşılaştırma sonucunda etkin madde ve polimerler arasında belirgin bir etkileşme olmadığı sonucuna varılmıştır. Krishnaiah ve arkadaşları, mesalamin ile guar gum arasındaki etkileşmeyi DSC ile incelemişler ve herhangi bir etkileşme olmadığını bildirmişlerdir[188].

Mesalaminin suda ve pH 1.2, 4.5, 6.8, 7.4'deki çözeltilerinin UV spektrumu incelenmiştir. Elde edilen maksimum absorbans değerlerinin pH ile farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bu değerlerin literatürde verilen değerler ile uyum içinde olduğu görülmüştür[98].

Mesalamin ile yapılan çalışmalar sırasında pH 6.8 ve 7.4 ortamlarında bekletildiğinde tampon çözeltilerin renklendiği gözlenmiştir. pH 6 ve 7.5 ortamlarında 24 saatin sonunda kahverengi renk oluşumu Stolk ve arkadaşları tarafından da bildirilmektedir[189]. 5-ASA'nın katı dozaj formlarında dayanıklı olmasına rağmen, sıvı dozaj formlarında oksidasyona uğradığı ve stabilite problemi olduğu bildirilmektedir[98,150,190](Tablo 13). Palsmeier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 0.1 N

NaOH içerisindeki 5-ASA çözeltisinin oksijen içeren ortamda 2 saatte % 72 oranında bozunduğu, oksijen uzaklaştırıldığında 2 saatte % 2 ve oksijenli ortama askorbik asit gibi bir antioksidan ilave edildiğinde 2 saatte % 1 bozunma olduğu saptanmıştır[147](Tablo 11). 5-ASA bazik ortamda okside olarak renk değişikliği ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda renklenme problemini ortadan kaldırmak amacıyla değişik antioksidanlar denenmiş ve bunların arasından pH 6.8 ve 7.4 tamponlarının pH'sını değiştirmeyen ve 200-400 nm arasında UV absorbansı olmayan sodyum tiyosülfat seçilmiştir. pH 6.8 ve 7.4 ortamlarında yapılan tüm deneylerde tiyosülfatlı tampon kullanılmış ve herhangi bir problem görülmemiştir.

Ondansetronun yine aynı ortamlarda UV spektrumu incelenmiş ve üç dalga boyunda maksimum absorbans verdiği görülmüştür. Bu dalga boylarından 309 nm olanı seçilerek deneyler bu dalga boyunda yapılmıştır. Bu değerler literatürde verilen değerlere uymaktadır. Maksimum absorbans gösterdiği dalga boyu çözünme ortamının pH'sı ile değişim göstermemektedir[154].

Mesalaminin değişik pH ortamlarında hazırlanan standart doğrularından pH 1.2, 4.5 ve pH 6.8'de elde edilen doğruların kesişim değerlerinin sıfır noktasından geçtiği bulunmuştur ve bu noktalara ait doğrunun eğimi kullanılmıştır(Tablo 28). Ondansetron için ise sadece pH 1.2'de elde edilen doğrunun kesişim değerinin sıfır olduğu görülmüş ve bu noktadan geçen doğruya ait eğim kullanılmıştır (Tablo 29).

Validasyon çalışmaları bir işlemin geçerliliğinin kanıtlanması için yapılan işlemlerdir. Amerikan Farmakopesi (USP XXIV) esas alınarak validasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. pH 7.4'de miktar tayininin validasyonu için yaptığımız çalışmalarda, doğruluk ve tekrarlanabilirlik için hesaplanan tüm % bağıl sapma sonuçları % 1'in altındadır (Tablo 30-31). Özgünlüğün saptanabilmesi için yapılan çalışmalarda ise etkin maddeler dışındaki karışımların, etkin maddelerin spektrofotometrik olarak çalışıldığı dalga boylarında herhangi bir pik vermediği saptanmıştır (Şekil 19 a, b). Doğrusallık çalışmalarında ise çalışılan aralıkta işlemin doğrusal olduğu görülmüştür. Bütün bu bulgulara dayanarak yöntemin valide edildiği kanısına varılmıştır.

Genel olarak stabilite çalışmalarında stabiliteye özgü yöntemler kullanılır. Mesalaminin uzun süreli stabilite çalışmalarında HPLC yönteminin kullanıldığı görülmektedir[147-149]. Laboratuvar şartlarımızda, mesalaminin çözünürlük ve çözünme hızı deneylerinde kullanılmak üzere, 24 saatlik deney koşullarındaki stabilitesi

incelendiği için, UV spektrofotometre yöntemi kullanılmıştır. Bu koşullarda her iki etkin maddenin 24 saat süreyle yapılan stabilite çalışması sonucunda derişimlerinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

Mesalamin, çözünürlüğü pH ile değişen bir maddedir. Literatürde sudaki çözünürlüğünün 37°C'de 1.41[98] mg/mL ve 1.1 mg/mL oldugu belirtilmektedir[99,191]. Çalışmalarımız sonucunda mesalaminin sudaki çözünürlüğünün 37°C'de 1.36 mg/mL olduğu bulunmuştur. pH 2 ile 4.5 arasında çözünürlük düşmekte, bazik ortamda da artmaktadır[99](Şekil 5, Tablo 32). Mesalaminin izoelektrik noktası pH 4.3'dür. İzoelektrik noktaya yakın pH'larda çözünürlük azalmaktadır[189]. Bulduğumuz çözünürlük sonuçları literatürle uygunluk göstermektedir.

Ondansetronun sudaki çözünürlüğünün yüksek olduğu bildirildiği (32 mg/mL) için çözünürlük çalışması yapılmamıştır[192].

E.1.2. Polimerlerin Viskozitelerine Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Kullanılan polimerlerin viskozitelerinin etkin madde salımına etkisini incelemek amacıyla viskoziteleri ölçülmüştür. Ölçülen viskozite değerleri, Tablo 18'de gösterilen analiz setifikalarındaki değerler ile uygunluk göstermektedir.

Kullanılan aljinatların molekül ağırlıklarına bağlı olarak viskozitleri değişmektedir. Viskozite değişikliği gerek aljinat gerekse guar gum için tabletlerden etkin madde salımında önemli rol oynamaktadır.

E.1.3. Formülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi

E.1.3.1. Mesalamin ve Aljinat İçeren Formülasyonların Çözünme Hızı Bulgularının Değerlendirilmesi

Kolona hedeflenen ilaç şekillerinden etkin maddenin in vitro salımının incelenmesi amacıyla, ya palet yöntemi ya da sürekli akış hücresi yöntemi kullanılmaktadır. Palet yönteminde; tabletlerden salım, önce 900 mL 0.1 N HCl ortamında 1.5-2 saat süreyle çalışıldıktan sonra, pH 6.4-7.4 fosfat tamponunda incelenmektedir[90,92,193]. Stolk ve arkadaşları ise mesalamin içeren piyasa preparatlarında in vitro salımı incelemek amacıyla sürekli akış hücresi yöntemini kullanmışlardır[189].

Biz de çalışmalarımızda, gastrointestinal sistemin in vivo koşullarını en iyi taklit edeceğini düşünerek sürekli akış hücresi yöntemini uyguladık.

Kolona hedefleme çalışmalarında en çok kullanılan model etkin maddelerden biri 5-ASA'dır. 5-ASA'yı kolona spesifik olarak verebilmek için önilaç[45], polimerik ön ilaç[194], pH'ya hassas Eudragit L[23], Eudragit S[65], Eudragit L100-55 ve Eudragit S 100 kombinasyonu ile kaplama[195], pektin[86] veya guar gum[188] gibi doğal polimerlerle kaplama şeklinde değişik farmasötik yaklaşımlar mevcuttur.

Sodyum aljinat biyolojik olarak geçimli ve pH'ya duyarlı salım yapan doğal bir polimerdir[181]. Literatürde aljinat kullanılarak kolona yapılan hedefleme çalışmalarında aljinat ile birlikte ikinci bir polimer kullanılmaktadır. Lin ve Ayres 5-ASA ile kalsiyum aljinat çekirdekleri hazırlamışlar ve bu çekirdekleri önce Aquacoat®, daha sonra Eudragit® L30D ile kaplamışlardır[191]. Bu tür bir sistemle ilacın distal ince bağırsakda salındığı ve kolonda sürekli salım sağladığı görülmektedir.

Fernandez-Hervas diklofenak hidroksietil pirolidin içeren aljinat boncukları hazırlamak amacı ile aljinatı, Eudragit L30D veya kitosanla karıştırmışlardır. Bu sistemin non-steroidal antienflamatuar ilaçların ince bağırsağa hedeflendirilmesi açısından uygun olacağı belirtilmiştir[180].

Yaptığımız çalışmalarda sodyum aljinatın tek başına kullanıldığında matris tipi tablet formülasyonlarında kolona hedefleme amacıyla kullanılabilirliği araştırılmıştır. Böyle bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Sodyum aljinatın M/G oranları ve vizkoziteleri farklı iki ayrı tipi kullanılmıştır. Protanal LF 240 D'nin M/G oranı (M/G=70/30) ve vizkozitesi yüksektir. Protanal LF 120 M'nin ise M/G oranı (M/G=60/40) ve viskozitesi daha düşüktür. Aljinatların Ca gibi çok değerli katyonlarla birleşmesi için seçicilik özelliği yapısında yer alan M/G oranına göre değişmektedir. Mannuronik asitçe zengin aljinatın şişmesi ve erozyonu nötral pH'da kolaylıkla oluşmakta ve etkin madde salımı hızlı olmaktadır. Gluronik asitçe zengin aljinatlarda ise oluşan boncukların büzülmesi daha az ve jel oluşumu daha kuvvetli olduğu için etkin madde salımının oldukça yavaş olduğu bildirilmektedir[196,197].

Çalışmalarımızda, mannuronik asit miktarı yüksek olan aljinat ile hazırlanan (Protanal LF 240 D) tabletlerden salınan 5-ASA miktarının, düşük M/G oranına sahip aljinat ile hazırlanan (Protanal LF 120 M) tabletlerden salınan 5-ASA'ya göre daha az olduğu görülmektedir.

A_1-A_3 tabletlerinden (Şekil 22) ilk 4 saatte yani pH 1.2-4.5'de, % 12.9±1.0-16.7±2.9, pH 6.8-7.4'te % 44.3±2.1 - 80.7±7.5 etkin madde salınırken, A_4-A_7 (Şekil 23)tabletlerinden ilk 4 saatte % 14.8±1.5 - 18.4±1.1, pH 6.8-7.4'te ise % 62±4 - 92±3 oranında etkin madde salınmaktadır.

Bu sonuçlara göre, kalsiyumla jelleşme yapılarak hazırlanan boncuk tipindeki preparatlardan salım çalışmalarına ters bir bulgu elde edilmiştir. Bunun sebebinin matris tipi tabletlerde Ca olmaması nedeniyle herhangi bir jelleşmenin olmaması olduğunu düşünmekteyiz. Öte yandan aljinatların viskozitesi arttıkça molekül ağırlığı artmakta ve permeabilite azalmaktadır[198]. Buna bağlı olarakta salım yavaşlamaktadır.

Bizim bulgularımıza göre viskozitesi yüksek olan Protanal LF 240'dan salımın daha yavaş olduğu görülmektedir. Burada M/G oranından çok, molekül ağırlığının etkili olduğu kanısına varılmıştır. Kolona hedefleme çalışmalarında etkin maddenin mide ve ince bağırsaklarda hiç salınmaması amaçlanmaktadır. Diğer yandan 5-ASA'nın üst gastrointestinal sistemde emilmemesi ve ilacın terminal ileum ve kolonda açığa çıkarak lokal etki göstermesi istenmektedir. Ancak çalışmamızda her iki aljinat tipi ile hazırlanan tabletlerden 5-ASA'nın pH 1.2-4.5 ortamlarında % 12.9 – 18.4 oranında salındığı izlendi. Aljinat tipinin bu pH'larda salımı etkilemediği görüldü. Etkin maddenin çözünürlüğünün pH'ya bağımlı olmasından dolayı, matris tipi tabletlerin yüzeyindeki etkin maddenin salımı engellenememiştir.

Fernandez-Hervas ve arkadaşlarının çalışmasında da kitosan ve Eudragit L30D ile aljinatın karışımı hazırlanmasına rağmen, pH 1.2'de 2 saatin sonunda %10'un altında salım görülmektedir[180]. Çalışmalarımızda asidik ortamdaki salımı engellemek amacı ile Protonal LF ile hazırlanan tabletlerde aljinat ve kitosan karışımı kullanılmıştır(A8). Ancak ilk 4 satte salımın %14.4±1.7 olduğu yani ilk saatlerdeki çıkışın engellenemediği ve pH 6.8-7.4 ortamlarında salımın çok düşük olduğu gözlenmiştir (şekil 24). Her iki polimerle de pH 6.8 ve 7.4 de yapılan çalışmalarda tabletteki aljinat miktarı arttıkça salımın azaldığı görülmektedir. Piyasa preparatlarının in vitro salım hızlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada salım, pH 1, pH 6 ve pH 7.5'da incelenmiştir[189]. Etilselüloz ile kaplı Pentasa® tabletlerinin uzatılmış etkili olduğu ve tüm pH'larda yavaş ve tekrarlanabilir bir salım gösterdiği görülmüştür. Eudragit S ile kaplı Asacol® tabletlerinin salımı sadece pH 7'de incelenmiş ve 1 saat sonra salımın başladığı görülmüştür. Eudragit L ile kaplı Salofalk® tabletlerinde ise pH 1'de 10 saat sonra, pH

6'da 3 saat sonra ve pH 7.5'de 2 saat sonra salım başlamaktadır. Salofalk® ve Asacol® tabletlerinin salım çalışmalarında büyük varyasyon görülmüştür. Çalışmalarımızda piyasa preparatlarından Salofalk®'tan etkin madde salımı incelenerek hazırladığımız tabletler ile karşılaştırılmıştır. Salofalk®'tan 4 saatin sonunda % 14.7±4.8 oranında etkin madde salındığı saptanmıştır(pH 1.2 ve 4.5). Bizim hazırladığımız A_6 formülasyonu için ise 4 saatte salınan etkin madde miktarı %14.8±1.45'dir. Elde edilen sonuçlar piyasa preparatı ile karşılaştırılarak ilk 4 saatteki çıkışın aynı oranda olması ve aljinatın pH'ya bağımlı salım yapan bir polimer olması gözönünde bulundurularak bazik ortamda en yüksek salımı sağlayan A6 formülasyonu sonuç formülasyon olarak seçilmiştir.

E.1.3.2. Mesalamin ve Guar Gum İçeren Formülasyonların Çözünme Hızı Bulgularının Değerlendirilmesi

Farmasötik teknolojide, tabletlerde bağlayıcı, dağıtıcı, süspansiyonlarda süspansiyon ajanı, viskozite arttırıcı veya stabilizan olarak kullanılan guar gumın son yıllarda kolona hedeflenmiş ilaç şekillerinin hazırlanmasında potansiyel bir taşıyıcı olduğu görülmüştür[90]. Farklı kaynaklardan elde edilmiş, farklı viskozite özelliklerine sahip guar gum ile yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur[89,90,92,188,199]. Elde edilen kaynağa göre guar gumdan etkin maddenin salım özellikleri değişmektedir. Ayrıca modifiye şekilleride kullanılmaktadır[93,170].

Çalışmalarımızda kaynakları ve viskoziteleri farklı iki ayrı guar gum kullanılmıştır. Viskozitesi düşük olan guar gum (Sigma/4000 cps) ile hazırlanan tabletlerden salımın ilk saatlerde yüksek olduğu (ilk 4 saatte % 34.9±1.3) ve daha sonra sabitleştiği görülmüştür (Şekil 26). Viskozitesi yüksek olan guar gum (Supercol® U-NF/5133 cps) ile hazırlanan tabletlerden etkin madde salımı incelendiğinde ise tabletlerdeki polimer miktarı azaldıkça salımın arttığı görülmektedir (B_3 tableti için ilk 4 saatte % 39.4±5.3). Guar gum miktarı arttıkça salım yavaşlamaktadır. Yutulacak özellikteki bir tablet ağırlığı düşünülerek polimer miktarı daha fazla arttırılamamıştır ve yüksek oranda polimer içeren tabletlerden salımın ilk 4 saatte % 8.36±0.46 ve 8 saatin sonunda % 16±1.4 olduğu görülmüştür. B_1 ve B_2 tabletleri aynı miktarda (350 mg) guar

gum içermesine rağmen guar gumın viskozitesi ve elde edildiği kaynağın farklı olmasının salımı etkilediği görülmektedir(Şekil 26).

Krishnaiah ve arkadaşları viskozitesi 2300 cp olan guar gum (Dabur India) ile, 5-ASA içeren tabletleri basınçla kaplamışlardır. Tabletler 300-250-150 mg guar gum ile kaplanmış ve tabletlerin salım profilleri karşılaştırılmıştır. 26 saat süren salım çalışmasının ilk 5 saatinde (ilk 2 saat mide ortamı, sonraki 3 saat bağırsak ortamı) sırasıyla 300, 200 ve 150 mg guar gum ile kaplanmış tabletlerden 5-ASA salımının % 0.46±0.14, 0.78±0.05, 1.21±0.09 olduğu görülmüştür. 26 saat sonunda ise mide bağırsak ortamında guar gum ile kaplanmış her üç tabletten 5-ASA salımının % 15'den az olduğu görülmüştür. 125 mg guar gum içeren tabletler ise hemen parçalanmıştır[188].

Bajaj ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 5-ASA'nın Guar gum ULV 1000 ile (1:1 ve 1:2 oranında) matris tableti ve basınçla kaplanmış tableti hazırlanmıştır. İn vitro yapılan salım çalışmalarında ilk 3 saatte (mide ve bağırsak ortamı) matris tabletten % 25 oranında 5-ASA salımı gözlenirken, kaplanmış tabletten % 3.45 oranında 5-ASA salındığı görülmüştür[199]. Bizim hazırladığımız tabletlerden de matris tipinde olduğu için ilk 4 saatteki % 8,36'lık salım engellenememiştir. Matrisin yüzeyindeki etkin madde hemen çözünerek ortama salınmıştır.

Guar gum mide ve ince bağırsaklarda parçalanmayıp kolonda bulunan bakteriyel enzimlerle parçalanarak etkin maddeyi salmaktadır[45,90,170]. Etkin madde çıkışının enzimsiz ortamda düşük olması nedeniyle guar gumla yapılan in vitro çalışmalarda ortama guar gumı parçalayan galaktomannase enzimi[45,93,183,200] veya önceden guar gum diyeti uygulanan sıçanlardan alınan çekal içerik ilave edilmektedir[90,188]. Bu şekilde in vivo koşullar taklit edilmeye çalışılmıştır.

Krishnaiah ve arkadaşları, 5-ASA'nın guar gum ile kaplandığı tabletlerinin kolondaki salımını in vitro izlemek amacıyla yaptıkları çalışmaların ikinci kısmında, pH 6.8 fosfat tamponuna sıçan çekal içeriği ilave etmişlerdir. Guar gum ile kaplı tabletlerden ilk 5 saatte salımın çok az olduğu görülerken, sıçan çekal içeriği eklendikten sonra 5-ASA salımı artmaya başlamıştır. 26 saat sonunda sırasıyla 300, 200, 150 mg guar gum ile kaplanmış tabletlerden salımın % 23.85±3.13, 63.43 ±6.30 ve 95.51±1.5 olduğu görülmüştür[188]. Bajaj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın ikinci kısmında ise mesalaminin guar gum ULV 100 ile kaplanmış tabletlerinin in vitro salım çalışmasında 6 saatten sonra ortama kolonik içerik ve anaerob bakteriler ilave edildiğinde salımın matris ve kaplanmış tabletlerde % 80'ne ulaştığı gözlenmiştir[199].

Wong ve arkadaşları Guar gum G_3 ve U ile deksametazonun ve budenosidin matris tabletlerini hazırlamışlar ve in vitro salım çalışmalarında ortama galaktomannaz enzimi ilavesi ile etkin madde salımının arttığını bildirmişlerdir[183]. Gliko-Kabir ve arkadaşlarıda çapraz bağlı guar gumın salım özelliklerinin galaktomannaz ve α-galaktosidaz enzimleri ilavesi ile arttığı belirtilmiştir[93].

Bizde çalışmalarımızda guar gum içeren tabletlerin bağırsak koşullarında parçalanıp parçalanmadığını test edebilmek amacıyla pH 7.4 ortamına galaktomannaz enzimi ilave ettik. Enzim ilavesiyle salımın arttığı ve 9 saat sonucunda % 59±11.5 oranında etkin maddenin açığa çıktığı görülmüştür (Şekil 27). Enzim veya çekal içerik ilavesi ile yapılan çözünme hızı çalışmalarında palet yöntemi kullanılarak ortama bu maddeler ilave edilmekte ve kapalı sistemler kullanılmaktadır. Enzim ilave edilerek yaptığımız çalışmalarda sürekli akış hücresinden 8 ml/dak akış debisinde enzimin hızla ortamdan uzaklaşmaması için akış debisi 4 mL/dak'ya düşürülmüştür. Akış debileri karşılaştırılarak aralarında salım açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (Şekil 28).

E.1.3.3. Ondansetron ve Aljinat İçeren Formülasyonların Çözünme Hızı Bulgularının Değerlendirilmesi

Ondansetron ile yapılan çalışmalarda mesalaminin sonuç formülasyonu ile karşılaştırma yapabilmek için aljinat Protanal LF 120 M kullanılmıştır. Aljinat miktarı arttıkça salımın azaldığı görülmüştür. Yüksek oranda aljinat içeren C_4 tabletlerinden ilk 4 saatteki salım % 18.9±6.2, pH 6.8 ve 7.4 ortamında ise 10 saatin sonunda % 86.4±5.5 olarak bulunmuştur (Şekil 30). İlk saatlerdeki çıkış aljinat ile engellenememiştir.

Ondansetronun IBD'de ortaya çıkan semptomların giderilmesinde etkili olduğu ve hedeflendirilmenin yan etkilerin azalması ve dozun düşürülmesi açısından faydalı olacağı son yıllardaki bir yaklaşımdır[158,192].

Literatürde ondansetronun kolona hedeflenmesi amacıyla yapılmış bir çalışma mevcuttur. Rodriguez ve arkadaşları, önce ondansetron içeren CAB mikroküreleri hazırlamışlar ve bu mikroküreleri Eudragit S ile kaplamışlardır. pH 7'nin altında salımın ihmal edilebilir olduğu bildirilmektedir[192]. Bizim çalışmamızda ondansetron suda çok çözünen madde olarak mesalamin ile karşılaştırılmak üzere seçilmiştir. Bulgulara göre suda çözünürlüğü düşük etkin madde mesalamin % 22 oranında aljinat

kullanılarak kolona hedeflenirken suda çözünürlüğü yüksek etkin madde olan ondansetronun hedeflenmesinde % 70 oranında aljinat kullanılmıştır. Suda çözünürlük arttıkça kullanılan aljinat miktarı da artmaktadır.

E.1.3.4. Ondansetron ve Guar Gum İçeren Formülasyonların Çözünme Hızı Bulgularının Değerlendirilmesi

Mesalamin ile elde edilen sonuçlara göre guar gum (Supercol® U-NF) ile ondansetron içeren tabletler üzerinde çözünme hızı çalışmaları yapılmıştır. 90 mg guar gum içeren D_1 formülasyonu ile 150 mg guar gum içeren D_2 formülasyonunun çözünme hızı profilleri karşılaştırıldığında, D_2 formülasyonun daha az salım yaptığı ve enzim deneyleri için daha uygun olacağı düşünülmüştür (Şekil 30).

Formülasyondaki polimer miktarı arttıkça salımın yavaşladığı görülmektedir. D_2 formülasyonundan 4 saatin sonunda % 17.1±1.0 ve pH 6.8 ve 7.4'de % 19.8±1.5 oranında etkin madde salınmaktadır (Şekil 31).

Ondansetron ve guar gum içeren D_2 formülasyonunun enzimli ortamda da salımı incelenmiş (Şekil 31) ve enzim varlığında 12 saatin sonucunda % 84.9±5.9 oranında etkin madde salındığı görülmüştür. Suda çözünürlüğü düşük etkin madde formülasyonu % 46 oranında guar gum kullanılarak kolona hedeflenirken, suda çözünürlüğü yüksek etkin madde formülasyonunda % 65 oranında aljinat kullanılarak aynı hedeflemeye ulaşıldığı gözlenmiştir.

Çözünürlük açısından iki maddeyi karşılaştırdığımızda ilk saatlerdeki etkin madde çıkışının, etkin maddelerin sudaki çözünürlüklerinden bağımsız olarak engellenemediği ve her iki etkin madde için de, ilk saatlerde salımın (% 12.9-18.4) gerçekleştiği görülmektedir.

E.1.4. Basılan Tabletlerde ve Piyasa Preparatlarında Yapılan Farmasötik Denetimlerin Değerlendirilmesi

Bütün tablet gruplarının sonuç formülasyonlarında yapılan denetimler sonucunda tabletlerin ağırlığı, çapı ve kalınlığı USP XXIV'ün verdiği sınırlar içinde bulunmuştur. Tabletlerin ufalanma aşınma denetimlerinin sonuçları da % 0.39'un altındadır ve USP XXIV'e uygun bulunmuştur. Miktar tayini sonuçlarına göre mesalamin ve ondansetron içeren tabletlerde etkin madde miktarlarının % 99.5-102 arasında değiştiği görülmüştür. Kolona hedeflenen preparatlarda ilacın kolona ulaşması

ve orada salım yapması istenir ve üst gastrointestinal bögede dağılması istenmez. Bu nedenle dağılma testi USP XXIV'de belirtilen enterik kaplı tabletlerde kullanılan yönteme göre yapılmış ve tüm tabletlerin distile suda ve mide ortamında dağılmadığı gözlenmiştir. Bağırsak ortamına geçildikten sonra tabletlerin dağılma süreleri Tablo 34'de verilmiştir. Sonuçta tabletlerin kolona ulaşana kadar dağılmadığı, ulaştıktan sonrada belli bir süre sonra dağıldığı yorumunu yapabiliriz. Ancak aljinat içeren formülasyonların guar gum içerenlere göre daha kısa sürede dağıldığı görülmektedir. Bu da aljinatın pH'ya bağımlı olarak çözünen bir polimer olmasından kaynaklanmaktadır.

İn vivo çalışmalarda kullanılmak üzere hazırlanan ve baryum sülfat içeren formülasyonların denetimlerinin sonucunda baryum sülfat içermeyen formülasyonlarla uygunluk göstermektedir.

E.1.5. Şişme Denetiminin Bulgularının Değerlendirilmesi

Etkin maddelerin polimerik matristen salımında matrisin şişme özelliği önemlidir. Bu nedenle tabletlerin şişme özellikleri incelenmiştir. Üzerinde çalışılan tüm tabletlerin şişme özelliklerinin pH ile değişmediği görülmektedir. Tabletlerin 10 saat sonunda maksimum şişmeye eriştikleri görülmüştür.

Guar gum, özellikleri pH'dan bağımsız bir polimer olduğu için tüm ortamlarda aynı şişme özelliği göstermektedir. Guar gumın hidrasyonu sonucu ilaç salımı difüzyon ile gerçekleşmektedir. İlk şişmeyi takiben bir difüzyon bariyeri oluşmakta ve böylece etkin maddenin sürekli salımı gerçekleşmektedir[201].

Guar-gum (Supercol® U-NF) içeren tabletlerin (B_4, D_2) şişme oranı aljinat içeren A_6 ve C_4 formülasyonlarına göre daha fazladır. Sodyum aljinat, özellikleri pH ile değişen bir polimer olmasına rağmen dört pH ortamında da tabletlerin şişme oranının değişmediği görülmüştür. Aljinat ile yapılan boncuk tarzında formülasyon hazırlama çalışmalarında araştırmacılar yıkama ve kurutma işlemlerine dayanıklı sert boncukların oluşması için Ca^{++} kullanmışlardır. Ca^{++} konsantrasyonuna bağlı olarak aljinatın jelleşme özelliği değişmektedir. Ca^{++} konsantrasyonu arttıkça jelleşme özelliğinin arttığı ve etkin madde salım hızının yavaşladığı bildirilmiştir. Ca^{++} ile sertleştirilen aljinat jel boncuklarının pH 4.5'de maksimum şişme özelliği gösterdiği bildirilmiştir[197,202]. Ancak bizim çalışmamızda hazırlanan formülasyonlarda Ca ile sertleştirme yapılmadığı için şişme oranının pH'dan bağımsız olduğu görülmüştür. pH 6.8 ve pH 7.4'de tabletlerin şiştikleri, ancak ortamda ikiye ayrıldıkları gözlenmiştir.

E.2. İN VİVO ÇALIŞMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

E.2.1. Mesalamin ve Aljinat İçeren Formülasyon Üzerinde Yapılan İn Vivo Çalışmaların Değerlendirilmesi

Kolona hedeflenmiş ilaçların in vivo çalışmalarında tabletin gastrointestinal sistemdeki davranışını izlemek için baryum sülfat içeren tablet veya supozituvarları X-ray ile görüntüleme[121,203] veya ^{99m}Tc-DTPA ve ^{153}Sm ile işaretlenmiş tabletlerin gama sintigrafi ile izleme yöntemleri kullanılmaktadır[89,91,199,204,205].

Deneklerin açlık ve tokluk durumlarının, tabletlerin mideden geçiş süresini etkilediği bildirilmiştir[9,10]. Bu bilgiler gözönüne alınarak yiyeceğin neden olacağı varyasyonu ortadan kaldırmak için tabletler deneklere aç karnına verilmiş ve daha sonra standart kahvaltı ve yemek uygulanmıştır.

Dew ve arkadaşları 400 mg mesalamin ve 100 mg baryum sülfat Eudragit S ile kaplayarak kolona hedefleme çalışması yapmışlardır. Ülseratif kolitli 8 hastada radyolojik görüntüleme ile tabletin kolona ulaşıp ulaşmadığını izlemişlerdir. Tabletlerin geçiş sürelerinin deneklere göre çok değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. 8 hastanın üçünde 12 saat sonra tabletlerin hala midede olduğu diğer beş hastada ise 6 saat sonra terminel ileuma ve sağ kolona ulaşarak parçalandığı gözlenmiştir[121].

Çalışmamızda aljinat ile hazırlanan A_{invivo} tableti deneklere uygulandıktan 1.5 saat sonra 8 deneğin 7'sinde jejunum ve ileuma ulaştığı, bir denekte ise hala midede olduğu saptanmıştır. 8 deneğin 3'ünde 3 saat sonra tablet çekuma ulaşırken , 1 denekte ise 6 saatte çekuma ulaştığı görülmüştür. Total olarak değerlendirildiğinde, 8 denekten 5 tanesinde tabletlerin kolona ulaştığı görülmüştür(% 62). Diğer üç denekte ise terminal ileum ve jejunumda parçalanmıştır. Bu durum kişisel varyasyonlara bağlanabilir.

Habib ve Sakr'ın yaptığı bir çalışmada nisin Eudragit L 30D-55 ile kaplanarak kolona hedeflenmiş ve gama sintigrafi yöntemi ile görüntüleme çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada da kişisel varyasyonlara bağlı olarak kaplanmış tabletin gastrointestinal sistemden geçiş sürelerinin değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Örneğin mideden geçiş 0.5-1.5 saat, jejunumdan geçiş 1.5-7.9 saat ve kolona ulaşma 2.5-9 saat arasında değişmektedir[204].

Yapılan bir başka çalışmada nifedipinin, polisakkarit ile kaplanması sonucunda elde edilen tablet veya kapsüller sintigrafi yöntemi ile izlenmiştir. Mideden geçiş

süresinin 0,78 saat, kolona ulaşma süresinin ise 5.44±1.77 saat olduğu saptanmıştır[206]. Bizim çalışmalarımızda da 5 denekte tabletlerin 3-6 saatte kolona ulaştığı görülmüştür.

Aljinat Protanal LF 120 M pH'ya hassas bir polimerdir ve gastrointestinal sistemin pH'sından etkilenmektedir. Hem gastrointestinal sistemin pH'sı hem de bu pH'lardaki kalış süreleri kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir. Aljinat ile hazırlanan formülasyonların pH'ya bağlı olarak ince bağırsak ve kolonun başında (çekum) açılması nedeniyle, kolon ve ince bağırsaklara yayılan bir hastalık olan Kron hastalığının tedavisi için daha uygun olacağı söylenebilir. Yapılan çalışmalarda pH'ya hassas polimerlerle (Eudragit S ve L) kaplanmış tabletlerin de ileum ve ileoçekal kapakta dağıldığı ve dağılma alanının oldukça fazla varyasyon gösterdiği belirtilmektedir[69,117,118,120,121] (Tablo 6).

E.2.2. Mesalamin ve Guar Gum İçeren Formülasyonlar Üzerinde Yapılan İn Vivo Çalışmaların Değerlendirilmesi

Guar gum ile hazırlanan B_{invivo} tabletlerinin radyolojik incelemeleri sonucuna göre 8 saatin sonunda 6 denekte kolona ulaştığı, diğer iki denekte ise 8-24 saatte kolona ulaştığı saptanmıştır. Guar gum ile hazırlanan tabletlerin in vivo deneylerinde de mide ve ileumdan geçiş sürelerinin denekler arasında varyasyon gösterdiği görülmektedir. Tabletlerin 2 denekte 3 saatte, kolona ulaştığı görülmüş, diğer 5 denekte ise 3. saatte ince bağırsakta olduğu saptanmıştır. 6. ve 8. saatlerde ise 2 denek hariç tabletlerin kolona ulaştıkları saptanmıştır. Bajaj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5-ASA'nın Guar gum ULV 1000 kullanılarak kompresyonla ile kaplanmış tabletlerinin sintigrafik incelemeleri sonucunda 6 saatte çıkan kolona ulaştığı ve 30 saatte kadar salımın devam ettiği gözlenmiştir[199].

Kenyon ve arkadaşları deksametazon ve guar gum içeren tabletlerin sintigrafi ile görüntülenmesi sonucunda tabletlerin 7.8±2.7 – 12.4±3.2 saatte kolonda tamamen dağıldığını gözlemişlerdir[89].

Bir başka çalışmada da sadece guar gum (2300 cps) içeren tabletlerin gama sintigrafi yöntemi ile görüntülemesi yapılmıştır. Çalışma sonucunda mideden ortalama geçiş süresi 1.08±0.1 saat, ortalama kolona ulaşma süresi 2.83±0.33 saat olarak saptanmıştır. Araştırmacılar, ince bağırsaktan geçiş süresinin 1.75±0.25 saat ve kolona ulaşma süresinin 1.75 ile 3.75 saat arasında değiştiğini belirtmişlerdir[91].

Diğer bir çalışmada ise 5-ASA'nın guar gum ile sodyum CMC, monosodyum sitrat ve sodyum bikarbonat kullanılarak efervesan özellik gösteren çekirdek tabletlerini önce etil selüloz/hidroksipropilmeti selüloz ile daha sonra Eudragit S100 ile kaplamışlar ve sintigrafi ile görüntüleme yapmışlardır. Bulunan sonuçlara göre tabletlerin mideden geçiş süresi 0.86 saat, ince bağırsaklara ulaşma süresi 0.97 saat ve kolona ulaşma süresi 6.30 saattir. Bizim bulgularımızda da 6. saate kadar deneklerin 6'sında (%75) tabletlerin kolona ulaştığı saptanmıştır. Bir denekte ise tablet 24. saatte kolonda gözlenmiştir. Sonuç olarak guar gum ile hazırlanan tabletlerin hepsinin mide ve ince bağırsaklarda parçalanmadan kolona ulaştığı görülmektedir. Bu sonuçlara göre sadece kolonda görülen ülseratif kolit hastalığında guar gum ile hazırlanan tabletlerin daha etkili olacagını düşünmekteyiz.

F. SONUÇ

Sudaki çözünürlükleri farklı iki madde olan ve inflamasyonlu bağırsak hastalığı tedavisinde kullanılan mesalamin ile irrite bağırsak sendromunda ortaya çıkan semptomların giderilmesinde kullanılan ondansetronun, sodyum aljinat ve guar gum kullanılarak kolona hedefleme amacıyla yapılan çalışmalarında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- Mesalaminin çözünürlüğü pH'ya bağımlıdır

- Etkin maddeler ve polimerler arasında FT-IR ile herhangi bir etkileşme saptanmamıştır

- M/G içerikleri ve viskoziteleri farklı olan iki aljinat tipi kullanılarak yapılan in vitro salım çalışmalarında M/G oranının salımı etkilemediği, ancak viskozitenin salım üzerinde etkili olduğu bulunmuştur.

- Aljinat ile hazırlanan tabletlerde etkin madde salımı pH'ya bağımlıdır. Sonuç formülasyon olarak seçilen A_6 formülasyonunun salım özelliklerinin ticari preparata benzer olduğu görülmüştür.

- Sodyum aljinat ve meselamin kullanılarak hazırlanmış tabletlerin in vivo görüntüleme çalışmaları sonucunda deneklerin % 62'sinde tabletlerin kolona ulaştığı saptanmıştır. Ancak sodyum aljinatla hazırlanmış formülasyonların ince barsaklara hedefleme açısından daha uygun olacağı kanısına varılmıştır.

- Guar gum ile hazırlanan tabletlerden etkin made salımında guar gumın kaynağının ve viskozitesinin etkili olduğu görülmüştür.

- Guar gum ile hazırlanan tabletlerin bağırsak ortamındaki salımının kolona spesifik galaktomannaz enzimi ilavesi ile arttığı saptanmıştır.

- Guar gum ve meselamin içeren tabletlerin in vivo çalışmalarında deneklerin tümünde kolona ulaştığı ve guar gumın kolona hedefleme açısından daha uygun bir polimer olduğu sonucuna varılmıştır.

- Çözünürlükleri farklı olan iki etkin madde ile hazırlanan matris tabletlerin in vitro salım çalışmaları sonucunda pH 1.2 ve 4.5'de ilk 4 saatte % 8-18 etkin madde çıkışı olduğu görülmüştür. Bu çıkış etkin maddelerin çözünürlüklerinden bağımsızdır.

- İn vitro salım çalışmalarına göre, sudaki çözünürlüğü yüksek olan etkin maddenin kolona hedeflendirilmiş tabletlerinin hazırlanması için daha yüksek oranda polimer gerekmektedir.

G. ÖZET

Son yıllarda kolona hedeflenmiş ilaç şekillerinin geliştirilmesi öncelikle kolon hastalıklarının tedavisi ve peptit/proteinlerin oral verilişi açısından önem kazanmıştır.

Bu çalışmanın amacı sodyum aljinat ve guar gum gibi doğal polimerler kullanılarak kolona hedeflenmiş ilaç şekillerinin geliştirilmesidir. Bu amaçla salım mekanizmaları farklı olan her iki polimerin farklı viskozitedeki iki ayrı tipi kullanılmıştır.

Çalışmada kolon hastalıklarından, enflamasyonlu bağırsak hastalığı ve irrite bağırsak sendromunda kullanılan mesalamin ve ondansetron etkin madde olarak seçilmiştir. Suda az çözünen (mesalamin) ve suda çok çözünen (ondansetron) etkin maddelerin çözünürlük farkının etkin madde salımına olan etkisi karşılaştırılmıştır.

Önce, etkin maddelerin ve polimerlerin fizikokimyasal özellikleri incelenmiştir.

Formülasyon çalışmalarında 5 grup formülasyon oluşturulmuştur. Bunlar; mesalamin ve aljinat; mesalamin ve guar gum; ondansetron ve aljinat; ondansetron ve guar gum; ve in vivo çalışmalarda kullanılmak üzere hazırlanan baryum sülfat içeren formülasyonlardır.

Hazırlanan matris tabletler üzerinde yapılan in vitro salım çalışmaları sürekli akış hücresi yöntemi ile yapılmıştır. Çözünme hızı çalışmalarında sırası ile, 2 saat pH 1.2, 2 saat pH 4.5, 2 saat pH 6.8 ve 2 saat pH 7.4 ortamları kullanılmıştır. Guar gum içeren formülasyonların salım çalışmalarında, pH 7.4 ortamına galaktomannaz enzimi ilave edilmiştir.

İn vivo çalışmalarda mesalamin içeren sonuç formülasyonların kolona ulaşıp ulaşmadığı 8 sağlıklı gönüllüde X-ray ile görüntülenerek izlenmiştir.

Mesalaminin çözünürlüğünün pH'ya bağımlı olduğu, etkin maddeler ve polimerler arasında FT-IR ile herhangi bir etkileşme olmadığı saptanmıştır.

Meselamin ve aljinat içeren tabletlerin salım çalışmasında polimer miktarı arttıkça salımın azaldığı gözlenmiştir. Sodyum aljinatın viskozitesinin salım üzerinde etkili olduğu ve viskozite arttıkça salımın azaldığı görülmüştür.

Bulunan sonuçlar mesalaminin Eudragit S ile kaplı piyasa preparatı olan Salofalk®'ın in vitro salım sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda piyasa preparatının salım profiline en uygun olan profil sonuç formülasyon olarak seçilmiş ve in vivo çalışmalarda kullanılmıştır.

Guar gum içeren tabletlerde de guar gumın viskozitesinin salım üzerinde etkili olduğu, viskozite arttıkça salımın azaldığı görülmüştür. Guar gum ile hazırlanan tabletlerde salım düşük olmasına rağmen, enzim ilavesiyle salımın arttığı görülmektedir.

Çözünürlükleri farklı olan iki maddenin in vitro salım çalışmalarında ilk 4 saatte pH 1.2 ve 4.5 ortamlarında %8-18 oranında etkin madde salımı görülmüştür. Bu salım etkin maddelerin çözünürlüğünden bağımsızdır. Çözünürlüğü yüksek olan maddenin kolona hedeflenmiş formülasyonlarının hazırlanabilmesi için daha yüksek oranda polimer gerektiği görülmüştür.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan in vivo çalışmalarda mesalamin ve aljinat içeren tabletin 8 gönüllüden 5'inde kolona ulaştığı, diğer deneklerde ise ileumda parçalandığı saptanmıştır. Aljinat içeren formülasyonların ince ve kalın bağırsakta yayılma gösteren Kron hastalığının tedavisi için daha uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Mesalamin ve guar gum içeren tabletlerin in vivo çalışmalarında ise 24 saat sonunda, 8 sağlıklı gönüllünün hepsinde tabletlerin kolona ulaştığı gözlenmiştir.

Guar gumın salım özelliğinin kalın bağırsaktaki bakterilerle parçalanmasına bağlı olarak, bu polimerin kolona hedefleme çalışmalarında daha uygun bir polimer olduğu kanısına varılmıştır.

H. SUMMARY

Recently, colon-targeted delivery systems have gained importance for the treatment of colon diseases and peroral administration of peptides/proteins.

The aim of this study was to develop colon-targeted delivery systems using natural polymers such as sodium alginate and guar gum. Two different types of these polymers with varying viscosities, which have different release mechanisms were used for this purpose.

Mesalamine and ondansetron was chosen as model drugs, which have been used for the treatment of colon diseases, such as inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. The effect of solubility difference on the release of poorly soluble (mesalamine) and freely soluble (ondansetron) active materials was compared.

The physicochemical properties of active materials and polymers were first investigated. Five groups of formulations containing mesalamine/alginate, mesalamine/guar gum, ondansetron/alginate, ondansetron/guar gum and barium suphate for in vivo studies were prepared.

The in vitro release studies from the matrix tablets were carried out by flow-through cell apparatus. Four different pH media; pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 and pH 7.4 for 2 hours of each were used for release studies.

Galactomannase enzyme was added to pH 7.4 medium for the release studies of tablets containing guar gum.

X-ray imaging technique was used to monitor the tablets throughout the gastrointestinal system and to test them in vivo, whether they reached the colon or not in eight healty volunteers.

It was found that, mesalamine has pH-dependent solubilitiy and there was no interaction between drugs and polymers as seen with FT-IR.

It was observed that, the release of mesalamine decreased by increasing polymer content in the alginate/mesalamine formulations. The viscosity of sodium alginate affected the release and as viscosity increased, the release rate decreased.

The results were compared with the commercial tablet Salofalk®, which is coated with Eudragit L.

The final formulation , which has similar release profiles as the commercial tablet, was used for in vivo studies.

The viscosity of guar gum has also an effect on the release properties of tablets. It was found that increasing viscosity of guar gum reduced the release rate.

The addition of galactomannase enzyme increased the in vitro release rate of the drug from the tablets with guar gum.

The initial release (%8-18) was determined for four hours at pH 1.2 and 4.5 for both drugs with different solubilities. The release was independent of the solubility of the drugs. More polymer was needed for the preparation of colon-targeted formulations of the drug with high solubility.

The mesalamine/alginate tablet reached the colon in five of eight healty volunteers in vivo. The tablets disintegrated during the passage through the ileum in the other subjects.

It was thought that, the formulations containing alginate may be useful for the treatment of Crohn's disease, which is seen in both terminal ileum and the colon.

The mesalamine tablets containing guar gum reached the colon in all of the subjects.

It was concluded that, since the release property depends on bacterial degradation in the large intestine, guar gum was a more suitable polymer for colon-targeted studies.

I. KAYNAKLAR

1. MOOTER, G.V., KINGET, R.: Oral Colon-Specific Drug Delivery: A Review, Drug Delivery, 2, 81-93 (1995).
2. NOYAN, A.: Fizyoloji Ders Kitabı, 9. basım, 885-889, Meteksan Aş., İstanbul, 1996.
3. DERE, F.: Anatomi, 2. basım, Cilt I-II, 615-631, Okullar Pazarı L.Ş., Adana, 1994.
4. VANDER, A.J., SHERMAN, J.H., LUCIANO, D.S.: Human physiology, 6. basım, 561-600, McGraw-Hill, USA (1994).
5. GANONG, W.F.: Ganong Tıbbi Fizyoloji, Türkçe Çeviri, DOĞAN, A., ALİCAN, İ., 16. Baskı, 511-558, Barış Kitabevi, İstanbul (1995).
6. WATTS, P.J., ILLUM, L.: Colonic Drug Delivery, Drug Dev. Ind. Pharm., 23, 893-913 (1997).
7. HABERLAN, B., FRIEND, D.R.: Anatomy and Physiology of the Gastrointestinal Tract: Implications for Colonic Drug Delivery in "Oral Colon-specific Drug Delivery" , (FRIEND D.R., ed), 1-43, CRC Press, Florida (1992).
8. MEYER, J.H., DRESSMAN, J., FINK, A., AMIDON, G.: Effect of Size and Density on Canine Gastric Emptying of Nondigestible Solids, Gastroenterol., 89, 805-13 (1985).
9. DAVIS, S.S., HARDY, J.G., WILSON, C.G., FEELY, L.C., PALIN, K.J.: Gastrointestinal Transit of a Controlled Release Naproxen Tablet Formulation, Int. J. Pharm., 32, 85-90 (1986).
10. DAVIS, S.S., HARDY, J.G., FARA, J.W.: Transit of Pharmaceutical Dosage Forms Through the Small Intestine, Gut, 27, 886-892 (1986).
11. MALAGELADA, J.R., ROBERTSON, J.S., BROWN, M.L., REMINGTON, M., DUENES, J.A., THOMFORDE, G.M., CARRYER, P.W.: Intestinal Transit of Solid and Liquid Components of a Meal in Health, Gastroenterol., 87, 1255-1263 (1984).
12. COUPE, A.J., DAVIS, S.S., WILDING I.R.: Variation in Gastrointestinal Transit of Pharmaceutical Dosage Forms in Healthy Subjects, Pharm. Res., 8, 360-364 (1991).

13. HOFMANN, A.F., PRESSMAN, J.H., CODE, C.F., WITZTUM, K.F.: Controlled Entry of Orally Administered Drugs: Physiological Considerations, Drug Dev. Ind. Pharm., 9, 1077-1109 (1983).
14. PARKER, G., WILSON, C.G., HARDY, J.G.: The Effect of Capsule Size and Density on Transit Through the Proximal Colon, J. Pharm. Pharmacol., 40, 376-377 (1988).
15. METCALF, A.M., PHILLIPS, S.F., ZINSMEISTER, A.R., MacCARTY, R.L., BEART, R.W., WOLFF, B. G.: Simplified Assessment of Segmental Colonic Transit, Gastroenterol., 92, 40-47 (1987).
16. HARDY, J.G., WILSON, C.G., WOOD, E.: Drug Delivery to the Proximal Colon, J. Pharm. Pharmacol., 37, 874-877 (1985).
17. CHAVAN-PATIL, M., MISHRA, B.: Colon-specific Drug Delivery- An Overview, Acta.Pharm.Turc., XLT, 173-179 (1999).
18. PROANO, M., CAMILLERI, M., PHILLIPS, S.F., THOMFORDE, G.M., BROWN, M.L., TUCKER, R.L.: Unprepared Human Colon does not Discriminate Between Solids and Liquids, Am. Physiol. Soc., 260, G13-16 (1991).
19. WATTS, P.J., BARROW, L., STEED, K.P., WILSON, C.G., SPILLER, R.C., MELIA, C.D., DAVIES, M.C.: The Transit Rate of Different-Sized Model Dosage Forms Through the Human Colon and the Effects of a Lactulose-Induced Catharsis, Int. J. Pharm., 87, 215-221 (1992).
20. ENCK, P., MERLIN, V., ERCKENBRECHT, J.F., WIENBECK, M.: Stress Effects on Gastrointestinal Transit in the Rat, Gut, 30, 455-459 (1989).
21. HOLDSTOCK, D.J., MISIEWICZ, J.J., T.S., SMITH, T., ROWLANDS, E.N.: Propulsion (mass movements) in the Human Colon and its Reletionship to Meals and Somatic Activitiy, Gut, 11, 91-99 (1970).
22. CANN, P.A., READ, N.W., BROWN, C., HOBSON, N., HOLDSWORTH, C.D.: Irritable Bowel Syndrome: Relationship of Disorders in the Transit of a Single Solid Meal to Symptom Patterns, Gut, 24, 405-411 (1983).
23. REDDY, S.M., SINHA, V.R, REDDY, D.S.: Novel Oral Colon-Specific Drug Delivery Systems for Pharmacotherapy of Peptide and Nonpeptide Drugs, Drugs of Today, 35, 537-580 (1999).

24. OVESEN, L., BENDTSEN, F., TAGE-JENSEN, U., PEDERSEN, N.T., GRAM, B.R., RUNE, S.J.: Intraluminal pH in the Stomach, Duodenum and Proximal Jejunum in Normal Subjects and Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency, Gastroentrol., 90, 958-962 (1986).
25. EVANS, D.F., PYE, G., BRAMLEY, R., CLARK, A.G., DYSON, T.J., HARDCASTLE, J.D.: Measurement of Gastrointestinal pH Profiles in Normal Ambulant Human Subjects, Gut, 29, 1035-1041 (1988).
26. MELDRUM, S.J.: pH Profile of Gut as Measured by Radiotelemetry Capsule, Brit. Med. J., 2, 104-106 (1972).
27. BOWN, R.L., GIBSON, J.A., SLADEN, G.E., HICKS, B., DAWSON, A.M.: Effects of Lactulose and Other Laxatives on Ileal and Colonic pH as Measured by a Radiotelemetry Device, Gut, 15, 999-1004 (1974).
28. GORBACH, S.L.: Intestinal Microflora, Gastroenterol., 60, 1110-1129 (1971).
29. ONDERDONK, A.B., JOHNSTON, J., MAYHEW, J.W., GORBACH, S.L.: Effect of Dissolved Oxygen and Eh on Bacteroides Fragilis During Continuous Culture, Apply. Environ. Microbiol., 31, 168-172 (1976).
30. ÇAVUŞOĞLU, H., YEĞEN, B.C., AYDIN, Z., ALİCAN, İ.: Tıbbi Fizyoloji, 9. Baskı, 793-851, Yüce Yayım, İstanbul (1996).
31. GLEITER, C.H., ANTONIN, K.H., BIECK, P., GODBILLON, J., SCHONLEBER, W., MALCHOW, H.: Colonoscopy in the Investigation of Drug Absorption in Healthy Volunteers, Gastrointest. Endosc., 31, 71-73 (1985).
32. MRSNY, R.J.: The Colon as a Site For Drug Delivery, J. Control. Rel., 22, 15-34 (1992).
33. NIIBUCHI, J.J., ARAMAKI, Y., TSUCHIYA, S.: Binding of antibiotics to rat intestinal mucin, Int. J. Pharm., 30, 181-187 (1986).
34. ANDREOLI, O.E., CARPENTER, C.C.J., PLUM, F., SMITH, L.H., Cecil Essentials of Medicine, 420-427, Türkçe çevirisi, Yüce Yayınları, İstanbul (1990).
35. HARTING, J.W.: New Developments in the Pharmacotherapy of Inflammatory Bowel Disease, Pharm. Weekbl. Sci., 14, 275-286 (1992).
36. BOTOMAN, V.A., BONNER, G.F., BOTOMAN, D.A.: Management of Inflammatory Bowel Disease, Am. Fam. Physician, 57, 57-68 (1998).

37. GLICKMAN, R.M.: Inflammatory Bowel Disease: Ulcerative colitis and Crohn's disease in "Harrison's Principles of Internal Medicine", (FAUCI, A.S., ed) 1633-1661, McGrow-Hill Health Professions Division (1998).
38. SELBY, W.: Pathogenesis and Therapeutic Aspects of Crohn's Disease, Vet. Microbiol., 77, 505-511 (2000).
39. RHODES, J., THOMAS, G., EVANS, B.K.: Inflammatory Bowel Disease Management, Drugs, 53, 189-194 (1997).
40. ROTHSTEIN, R.D.: Irritable Bowel Syndrome, Med. Clin. Nort Am., 84, 115-123 (2000).
41. FARTHING, M.J.G.: Irritable Bowel Syndrome: New Pharmaceutical Approaches to Treatment, Baillieres Clin. Gastroenterol., 13, 461-471 (1999).
42. DRESSMAN, J.B., BASS, P., RITSCHEL, W.A., FRIEND, D.R., RUBINSTEIN,A., ZIV, E.: Gastrointestinal Parameters that Influence Oral Medications, J. Pharm. Sci., 82, 857-872 (1993).
43. GOLDHILL, J.M., ROSE, K., PERCY, W.H.: Effects of Antibiotics on Epithelial Ion Transport in the Rabbit Distal Colon In-Vitro, J. Pharm. Pharmacol., 48, 651-656 (1996).
44. KLOTZ, U.: Clinical Pharmacokinetics of Sulphasalazine, its Metabolites and Other Prodrugs of 5-Aminosalicylic Acid, Clin. Pharmacokinetics, 10, 285-302 (1985).
45. HOVGAARD, L., BRONDSTED, H.: Current Applications of Polysaccharides in Colon Targeting, Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst., 13, 185-223 (1996).
46. SAFFRAN, M.: Oral Colon-specific Drug Delivery with Emphasis on Insülin in "Oral Colon-specific Drug Delivery", (FRIEND D.R., ed), 115-142, CRC Press, Florida (1992).
47. SAFFRAN, M., BEDRA, C., KUMAR., G.S., NECKERS, D.C.: Vasopressin: A Model for the Study of Effects of Additives on the Oral and Rectal Administration of Peptide Drugs, J. Pharm. Sci., 77, 33-38 (1988).
48. PELLICIARI, R., GARZON-ABURBEH, A.G., NATALINI, B., MARINOZZI, M.: CLERICI, C., GENTILI, G., MORELLI, A.: Brush-Border-Enzyme-Mediated Intestine-Spesific Drug Delivery. Amino Acid Prodrugs of 5-Aminosalicylic Acid, J. Med. Chem., 36, 4201-4207 (1993).

49. RIHOVA, B., RATHI, R.C., KOPECKOVA, P., KOPECEK, J.: Bioadhesive Polymers for Oral Drug Delivery, Adv.Exp. Med. Biol., 371B, 1491-1494 (1995).
50. KOPECEK, J., The Potential of Water-Soluble Polymeric Carriers in Targeted and Site-Specific Drug Delivery, J. Control. Rel., 11, 279-290 (1990).
51. KOPECKOVA, P., RATHI, R., TAKADA, S., RIHOVA, B., BERENSON, M.M., KOPECEK, J.: Bioadhesive N-(2-Hydroxypropyl) Methacrylamide Copolymers for Colon-Specific Drug Delivery, J. Control. Rel., 28, 211-222, (1994).
52. FRIEND, D.R., TOZER, T.N.: Drug Glycosides in Oral Colon-Specific Drug Delivery, J. Control.Release, 19, 109-120 (1992).
53. FRIEND, D. R., PHILLIPS, S., TOZER, T. N.: Colon-Specific Drug Delivery From a Glucoside Prodrug in the Guinea-Pig. Efficacy Study, J. Control. Rel., 15, 47-54 (1991).
54. FRIEND, D. R., CHANG, G. W.: Drug Glycosides : Potential Prodrugs for Colon-Specific Drug Delivery, J. Med. Chem. 28, 51-57 (1985).
55. FRIEND, D.R., CHANG, G.W.: A Colon-Specific Drug-Delivery System Based on Drug Glycosides and the Glycosidases of Colonic Bacteria, J. Med. Chem., 27, 261-266 (1984).
56. MARSH, L. A., ALEXANDER, F., LEVVY, G.A.: Glucuronide Decomposition in the Digestive Tract, Nature, 170, 163-164 (1952).
57. IRIE, T., UEKAMA, K.: Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins,III. Toxicological Issues and Safety Evaluation, J. Pharm. Sci., 86, 147-162 (1997).
58. STELLA, J. V., RAJEWSKI, R. A.: Cyclodextrins: Their Future in Drug Formulation and Delivery, Pharm. Res., 14, 556-567 (1997).
59. FLOURIE, B., MOLIS, C., ACHOUR, L., DUPAS, H., HATAT, C., RAMBAUD, J.C.: Fate of β-Cyclodextrin in the Human Intestine, Am. Inst. Nutr. 123, 676-680 (1993).
60. ANTENUCCI, R. N., PALMER, J. K.: Enzymatic Degradation of α- and β-Cyclodextrins by Bacteroides of the Human Colon, J. Agric. Food Chem., 32, 1316-1321 (1984).
61. HIRAYAMA, F., MINAMI, K., UEKAMA, K.: In-Vitro Evaluation of Biphenylyl Acetic Acid-β-Cyclodextrin Conjugates as Colon-Targeting

Prodrugs: Drug Release Behavior in Rat Biological Media, J. Pharm. Pharmacol., 48, 27-31 (1996).

62. MINAMI, K., HIRAYAMA, F., UEKAMA, K.: Colon-Specific Drug Delivery Based on a Cyclodextrin Prodrug : Release Behaviour of Biphenylyacetic Acid from its Cyclodextrin Conjugates in Rat Intestinal Tracts After Oral Administration, J. Pharm. Sci., 87, 715-720 (1998).
63. UEKAMA, K., MINAMI, K., HIRAYAMA, F.: 6^A-O-[(4-Biphenylyl)acetyl]-α-, -β-, and -γ-Cyclodextrins and 6^A-Deoxy-6^A-[[(4-Biphenylyl)Acetyl]-Amino]-α-, -β-, and -γ-Cyclodextrins: Potential Prodrugs for Colon-Specific Delivery, J. Med. Chem., 40, 2755-2761 (1997).
64. McLEOD, A.D.: Dextran Prodrugs for Colon-Specific Drug Delivery in "Oral Colon-specific Drug Delivery" (FRIEND D.R., ed), 213-231, CRC Press, Florida (1992).
65. HARBOE, E., LARSEN, C., JOHANSEN, M., OLESEN, H.P.: Macromolecular Prodrugs.XV.Colon-Targeted Delivery-Bioavailability of Naproxen from Orally Administered Dextran-Naproxen Ester Prodrugs Varying in Molecular Size in the Pig, Pharm. Res., 6, 919-923 (1989).
66. LARSEN, C., JOHANSEN, M.: Macromolecular Prodrugs IV. Kinetics of Hydrolysis of Metronidazole Monosuccinate Dextran Ester Conjugates in A Aqueous Solution and in Plasma-Sequential Release of Metronidazole from the Conjugates at Physiological pH, Int. J. Pharm., 35, 39-45 (1987).
67. McLEOD, A. D., FRIEND, D.R., TOZER, T.N.: Synthesis and Chemical Stability of Glucocorticoid-Dextran Esters: Potential Prodrugs for Colon-Specific Delivery, Int. J. Pharm., 92, 105-114 (1993).
68. LEOPOLD, C.S., FRIEND, D.R.: In Vitro Study for the Assesment of Poly(L-Aspartic Acid) as a Drug Carrier for Colon-Specific Drug Delivery, Int. J. Pharm. 126, 139-145 (1995).
69. ASHFORD, M., FELL, J.T., ATTWOOD, D., SHARMA, H., WOODHEAD, P.J.: An in Vivo Investigation into the Suitability of pH Dependent Polymers for Colonic Targeting, Int. J. Pharm., 95, 193-199 (1993).
70. ALMARDINI, H., LINDSAY, D.C., DEIGHTON, C.M., RECORD, C.O.: Effect of Polymer Coating on Faecal Recovery of Ingested 5-Aminosalicylic Acid in Patients With Ulcerative Colitis, Gut, 28, 1084-1089 (1987).

71. THOMAS, P., RICHARDS, D., RICHARDS, A., ROGERS, L., EVANS, B.K., DEW, M.J., RHODES, J.: Absorption of Delayed-Release Prednisolone in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease, J. Pharm. Pharmacol. 37, 757-758 (1985).

72. SCHROEDER, K.W., TREMAINE, W.J., ILSTRUP, D.M.: Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis, N. Engl. J. Med., 317, 1625-1629 (1987).

73. FABER, S.M., KORELITZ, B.I..: Experience With Eudragit-S-Coated Mesalamine (Asacol®) in Inflammatory Bowel Disease, J. Clin. Gastroenterol., 17, 213-218 (1993).

74. MORISHITA, I., MORISHITA, M., TAKAYAMA, K., MACHIDA, Y., NAGAI, T.: Enteral Insulin Delivery by Microspheres in 3 Different Formulations Using Eudragit L100 and S100, Int. J. Pharm., 91, 29-37 (1993).

75. VAN DEN MOOTER, G., SAMYN, C., KINGET, R.: Azo Polymers for Colon-Specific Drug Delivery, Int. J. Pharm., 87, 37-46 (1992).

76. VAN DEN MOOTER, G.,MARIS, B., SAMYN, C.,AUGUSTIJNS, P., KINGET, R.:Use of Azo Polymers for Colon-Specific Drug Delivery, J. Pharm. Sci., 86, 1321-1327 (1997).

77. VAN DEN MOOTER, G., SAMYN, C., KINGET, R.: Characterization of Colon-Specific Azo Polymers: A Study of the Swelling Properties and the Permeability of Isolated Polymer Films, Int. J. Pharm., 111, 127-136 (1994).

78. VAN DEN MOOTER, G., SAMYN, C., KINGET, R.: The Relation Between Swelling Properties and Enzymatic Degradation of Azo Polymers Designed for Colon-Specific Drug Delivery, Pharm. Res., 11, 1737-1741 (1994).

79. VAN DEN MOOTER, G., SAMYN, C., KINGET, R.: Azo Polymers for Colon-Specific Drug Delivery. II: Influence of the type of Azo Polymer on the Degradation by Intestinal Microflora, Int. J. Pharm., 97, 133-139 (1993).

80. VAN DEN MOOTER, G., SAMYN, C., KINGET, R.: In Vivo Evaluation of a Colon-Specific Drug, Delivery System : An Absorption Study of Theophylline from Capsules Coated with Azo Polymers in Rats, , Pharm. Res., 12, 244-247 (1995).

81. SAMYN, C., KALALA, W., VAN DEN MOOTER, G., KINGET, R.: Synthesis and In Vitro Biodegradation of Poly(ether-ester) Azo Polymers Designed for Colon Targeting, Int. J. Pharm., 121, 211-216 (1995).
82. RUBINSTEIN, A., RADAI, R., EZRA, M., PATHAK, S., ROKEM, J.S.:In Vitro Evaluation of Calcium Pectinate.A Potential Colon-Specific Drug Delivery Carrier, Pharm. Res., 10, 258-263 (1993).
83. ASHFORD, M., FELL, J.T., ATTWOOD, D., SHARMA, H., WOODHEAD, P.: An Evaluation of Pectin as a Carrier for Drug Targeting to the Colon, J. Control. Rel., 26, 213-220 (1993).
84. ASHFORD, M., FELL, J.T., ATTWOOD, D., SHARMA, H., WOODHEAD, P.: Studies on Pectin Formulations for Colonic Drug Delivery, J. Control. Rel., 30, 225-232 (1994).
85. TÜRKOĞLU, T., TAKKA, S., BARAN, H., SAKR, A.: Pectin-HPMC Drug Delivery System for Colon Targeting, Pharm. Ind., 61, 662-665 (1999).
86. UĞURLU, T., TÜRKOGLU, M.: Pectin-HPMC Compression Coated 5-ASA Tablets for Colonic Drug Delivery, Proceed. 10th Inter. Pharm. Technol. Symp. (IPTS-2000), 55-56, Sept. 11-13, 2000 İstanbul-Turkey
87. RUBINSTEIN, A., NAKAR, D., SINTOV, A.: Chondroitin Sulfate: A Potential Biodegradable Carrier for Colon-Specific Drug Delivery, Int. J. Pharm., 84, 141-150 (1992).
88. RUBINSTEIN, A., RADAI, R.: In Vitro and In Vivo Analysis of Colon Specificity of Calcium Pectinate Formulations, Eur. J. Pharm. Biopharm., 41, 291-295 (1995).
89. KENYON, C.J., NARDI, R.V., WONG, D., HOOPER, G.,WILDING, I.R., FRIEND, D.R.: Colonic Delivery of Dexamethasone. A Pharmacoscintigraphic Evaluation, Aliment. Pharmacol. Ther., 11, 205-213 (1997) (Abstract).
90. PRASAD, Y.V.R., KRISHNAIAH, Y.S.R., SATYANARAYANA, S.: In vitro Evaluation of Guar Gum as a Carrier for Colon-Specific Drug Delivery, J. Cont. Rel., 51, 281-287 (1998).
91. KRISHNAIAH, Y.S.R., SATYANARAYANA, S., PRASAD, Y.V.R., RAO, S.N.: Gamma Scintigraphic on Guar Gum Matrix Tablets for Colonic Drug Delivery in Healthy Human Volunters, J. Control. Rel., 55, 245-252 (1998).

92. ALTAF, S.A., YU, K., PARASRAMPURIA, J., FRIEND, D.R.: Guar Gum-Based Sustained Release Diltiazem, Pharm. Res., 15, 1196-1201 (1998).

93. GLIKO-KABIR, V.I., YAGEN, B., BALUOM, M., RUBINSTEIN, A.: Phosphated Crosslinked Guar for Colon-Specific Drug Delivery II. In Vitro and In Vivo Evaluation in the Rat, J. Control. Rel., 63, 129-134 (2000).

94. HIRSCH, S., BINDER, V., SCHELMANN, V., KOLTER, K., BAUER, K.H.: Lauroyldextran and Crosslinked Galactomannan as Coating Materials for Site-Specific Drug Delivery to the Colon, Eur. J. Pharm. Biopharm., 47, 61-71 (1999).

95. BRONDSTED, H., ANDERSEN, C., HOVGAARD, L.: Crosslinked Dextran- A New Capsule Material for Colon Targeting of Drugs, J. Control. Rel., 53, 7-13 (1998).

96. Martindale The Extra Pharmacopoeia, Thirty-First Ed., 1227-1228, Royal Pharmaceutical Society, London (1996).

97. ARNOLD, G.Y., AZARNOFF, D., BARBUTO, J.P., BRANCH, R.A., CAMPBELL, R.K., COLEY, K.C., CONNEL, S., GAGE, T.W., GRABER, M.A., HOFFMANN, B.B., HOLIMAN, T.D., JELLIN, J.M., JESKE, A.: Mesalamine in "2001 Mosby's Genrx", (NISSEN, D., ed), 11th ed., 001742, Mosby Inc., (2001).

98. DASH, A. K., BRITTAIN, H. G.: Mesalamine in "Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients", (FLOREY, A.T., ed), Vol. 25, 209-243, Academic Press, (1998).

99. FRENCH, D.L., MAUGER, J. W.: Evaluation of The Physicochemical Properties and Dissolution Characteristics of Mesalamine: Relevance to Controlled Intestinal Drug Delivery, Pharm. Res., 10, 1285-1290 (1993).

100. PRAKASH, A., MARKHAM, A.: Oral Delayed-Release Mesalazine, Drugs, 57, 383-408 (1999).

101. ROBINSON, M.: Optimizing Therapy for Inflammatory Bowel Disease, Am. J. Gastroenterol., 92, PSO12-PSO17 (1997).

102. HANAUER, S., SCHWARTZ, J., ROBINSON, M., ROUFAIL, W., ARORA, S., CELLO, J., SAFDI, M.: Mesalamine Capsules for Treatment of Active Ulcerative Colitis: Results of a Controlled Trial, American J. Gastroenterol., 88, 1188-1197 (1993).

103.SINGLETON, J.W., HANAUER, S.B., GITNICK, G. L., PEPPERCORN, M. A., ROBINSON, M. G., WRUBLE, L. D., KRAWITT, E.L.: Mesalamine Capsules for The Treatment of Active Crohn's Disease: Result of a 16-week trial, Gastroenterol., 104, 1293-1301 (1993).

104.KORNBLUTH, A., SACHAR, D.B., SALOMON, P.: Crohn's Disease in "Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease", (FELDMAN, M., ed), Sixth Ed. , 1723-1761, W. B. Saunders Company, (1998).

105.CAMPIERI, M., LANFRANCHI, G.A., BRIGNOLA, C., BAZZOCCHI, G., MINGUZZI, M.R., CALARI, M.T.: 5-Aminosalicylic Acid as Rectal Enema in Ulcerative Colitis Patients Unable to Take Sulphasalazine, Lancet, 1, 403 (1984b).

106.DEW, M.J., HARRIES, A.D., EVANS, B.K., RHODES, J.: Treatment of Ulcerative Colitis with Oral 5-Aminosaliciylic Acid in Patients Unable to Take Sulphasalazine, Lancet, 1, 801 (1983)

107.STEIN, R.B., HANAUER, S.B.: Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease, Gastroenterol. Clin., 28, 10-26 (1999).

108.STOTLAND, B.R., STEIN, R.B., LICHTENSTEIN, G.R.: Advances in Inflammatory Bowel Disease, Medical Clinics of North America, Vol. 84, 1107-1124 (2000).

109.PESKAR, B.M., DREYLING, K.W., MAY, B., SCHAARSCHMIDT, K., GOEBELL, H., : Possible Mode of Action of 5-Aminosalicylic Acid, Dig. Dis. Scien., 32, 51S-56S (1987).

110.CRAVEN, P.A., PFANSTIEL, J., SAITO, R., DERUBERTIS, F.R.: Actions of Sulfasalazine and 5-Aminosalicylic Acid as Reactive Oxygen Scavengers in the Suppression of Bile Acid-Induced Increases in Colonic Epithelial Cell Loss And Proliferative Activity, Gastroenterology, 92, 1998-2008 (1987).

111.BEARD, R.: 5-Aminosalicylic Acid, Pharm. J., 5, 539 (1983).

112.www.Clinical Pharmacology 200-Customized Monograph:Mesalamine,5-ASA. (http/cp.csm.com/apps/product/printshow)

113.NIELSEN, O.H., BONDESEN, S.: Kinetics of 5-Aminoslicylic Acid after Jejunal Instillation in Man, Br. J. Clin. Pharmacol., 16, 738-740 (1983).

114."ASACOL®", "PENTASA®", Physicians' Desk References, 2511,2593, Medical Economics Company, Montvale, (2001).

115.FABER, S.M., KORELITZ, B. I.: Experience with Eudragit-S-Coated Mesalamine (Asacol®) in Inflammatory Bowel Disease, J. Clin. Gastroenterol., 17, 213-218 (1993).

116.OSTERWALD, H.P.: Pharmaceutic Development: Mesalazine, Scand J. Gastroenterol., 25, 43-46 (1990).

117.HEALEY, J.N.C.: Gastrointestinal Transit and Release of Mesalazine Tablets in Patients with Inflammatory Bowel Disease, Scand J. Gastroenterol., 25, 47-51 (1990).

118.MYERS, B., EVANS, D.N.W., RHODES, J., EVANS, B.K., HUGES, B.R., LEE, M.G., RICHENS, A., RICHARDS, D.: Metabolism and Urinary Excretion of 5-Aminosalicylic Acid in Healthy Volunteers when Given Intravenously or Released for Absorption at Different Sites in the Gastrointestinal Tract, Gut, 28, 196-200 (1987).

119.RICHTER, J.M.: Management of Inflammatory Bowel Disease in "Primary Care Medicine", (GOROLL, A., ed), 4th ed., 477-481, Lipincott Williams & Wilkins, (2000).

120.MARTIN, F.: Oral 5-Aminosalicylic Acid Preparations in Treatment of Inflammatory Bowel Disease an Update, Digestive Diseases and Sciences, 32, 57S-63S (1987).

121.BONDESEN, S., TAGE-JENSEN, U., JACOBSEN, O., HANSEN, S.H., RASMUSSEN, S.N., HVIDBERG, E.F.: 5-Aminosalicylic Acid in Patients with An Ileo-Rectal Anastomosis, Eur. J. Clin. Pharmacol., 31, 23-26 (1986).

122.DEW, M.J., RYDER, R.E.J., EVANS, N., EVANS, B.K., RHODES, J.: Colonic Release of 5-Aminosalicylic Acid from an Oral Preparation in Active Ulcerative Colitis, Br. J. Clin. Pharmac., 16, 185-187 (1983).

123.RILEY, S.A., MANI, V., GOODMAN, M.J., HERD, M.E., DUTT, S.,TURNBERG, L.A.: Comparison of Delayed Release 5 Aminosalicylic Acid (Mesalazine) and Sulphasalazine in the Treatment of Mild to Moderate Ulcerative Colitis Relapse, Gut, 29, 669-674 (1988).

124.BORGEN, L., PATEL, V., POWELL, D.: A Clinical Pharmacologic Study of 5-Aminosalicylic Acid Oral Dosage Forms, Gastroenterol., 90, 1351 (1986).

125.BONDESEN, S., BRONNUMSCHOU, J., PEDERSEN, V., RAFIOLSADAT, Z., HONOREHANSEN, S., HVIDBERG, E.F.: Absorption of 5-Aminosalicylic Acid from Colon and Rectum, Br. J. Clin. Pharmac., 25, 269-272 (1988).

126.BONDESEN, S., HAGEN-NIELSEN, O.H., JACOBSEN, O., RASMUSSEN, S.N., HONOREHANSEN, S., HALSKOV, S., BINDER, V., HVIDBERG, E.F. : 5-Aminosalicylic Acid Enemas in Patients with Active Ulcerative Colitis, Scand. J. Gastroenterol., 19, 677-682 (1984).

127.CAMPIERI, M., LANFRANCHI, G.A., BOSCHI, S., BRIGNOLA, C., BAZZOCCHI, G., GIONCHETTI, P., MINGUZZI, M.R., BELLUZZI, A., LABO, G.: Topical Administration of 5-Aminosalicylic Acid Enemas in Patients with Ulcerative Colitis. Studies On Rectal Absorption And Excretion, Gut, 26, 400-405 (1985).

128.GIONCHETTI, P., BELLUZZI, A., CAMPIERI, M., TORRESAN, F., TABANELLI, G.M., BRIGNOLA, C., MIGLIOLI, M., BARBARA, L.: 5-Aminosalicylic Acid in Patients with Ulcerative Colitis in Remission: Plasma Levels After Administration of A New Rectal Enema, Meth and Find Exptl. Clin. Pharmacol., 10, 667-669 (1988).

129.MEESE, C.O., FISCHER, C., KLOTZ, U.: Is N-Acetylation of 5-Aminosalicylic Acid Reversible in Man?, Br. J. Clin. Pharmac., 18, 612-615 (1984).

130.RASMUSSEN,S.N., BONDESEN, S., HVIDBERG, E.F., HONOREHANSEN, S.H., BINDER, V., HALSKOV, S., FLACHS, H.: 5-Aminosalicylic Acid in A Slow-Release Preparation: Bioavailability, Plasma Level and Excretion in Humans, Gastroenterol., 83, 1062-1070 (1982).

131.CHRISTENSEN, L.A., SLOT, O., SANCHEZ, G., BOSERUP, J., RASMUSSEN, S.N., BONDESEN, S., HANSEN, S.H., HVIDBERG, E.F.: Release of 5-Aminosalicylic Acid from Pentasa® during Normal and Accelerated Intestinal Transit Time, Br. J. Clin. Pharmac., 23, 365-369 (1987).

132.BROGDEN, R.N., SORKIN, E.M.: Mesalazine: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Chronic Inflammatory Bowel Disease, Drugs, 38, 500-523 (1989).

133.HABAL, F.M., GREENBERG, G.R.: Treatment of Ulcerative Colitis with Oral 5-Aminosalicylic Acid Including Patients with Adverse Reactions to Sulfasalazine, Am. J. Gastroenterol., 83, 15-19 (1988).

134.SCHROEDER, K.W., TREMAINE, W.J., ILSTRUP, D.M.: Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy For Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis, N. Engl. J. Med., 317, 1625-1629 (1987).

135.RASMUSSEN, S.N., LAURITSEN, K., TAGE-JENSEN, U., NIELSEN, O.H., BYTZER, P., JACOBSEN, O., LADEFOGED, K., VILIEN, M., BINDER,V., RASK-MADSEN, J., BONDESEN, S., HANSEN, S.H., HVIDBERG, E.F.: 5-Aminosalicylic Acid in the Treatment of Crohn's Disease, Scan. J. Gastroenterol., 22, 877-883 (1987).

136.RILEY, S.A., MANI, V., GOODMAN, M.J., HERD, M.E., DUTT, S., TURNBERG, L.A.: Comparison of Delayed-Release 5-Aminosalicylic Acid (Mesalazine) and Sulfasalazine as Maintenance Treatment For Patients With Ulcerative Colitis, Gastroenterol., 94, 1383-1389 (1988).

137.RACHMILEWITZ, D.: Coated Mesalazine Versus Sulphasalazine in the Treatment of Active Ulcerative Colitis:A Randomised Trial, Br. Med. J., 298, 82-86 (1989).

138.SAVERYMUTTU, S.H., GUPTA, S., KESHAVARZIAN, A., DONOVAN, B., HODGSON, H.J.F.: Effect of a Slow-Release 5-Aminosalicylic Acid Preparation on Disease Activity in Crohn's Disease, Digestion, 33, 89-91 (1986).

139.MAIER, K., FRÜHMORGEN, P., BODE, J., HELLER, TH., GAISBERG, U., KLOTZ, U.: Erfolgreiche Akutbehandlung Chronisch-Entzündlicher Darmerkrankungen Mit Oraler 5-Aminosalicylsaure, Dtsch. Med. Wschr., 110, 363-368 (1985).

140.KANDEL, G., PROKIPCHUK, E.J.: 5-ASA Enemas For Refractory Distal Ulcerative Colitis, J. Clin. Gastroenterol., 9, 536-540 (1987).

141.SACHEDINA, B., SAIBIL, F., COHEN, L.B., WHITTEY, J.:Acute Pancreatitis Due to 5-Aminosalicylate, Ann. Int. Med., 110, 490-492 (1989).

142.KUTTY, P.K., RAMAN, K.R.K., HAWKEN, K., BARROWMAN, J.A.:Hair Loss and 5-Aminosalicylic Acid Enemas, Ann. Int. Med., 97, 785-786 (1982).

143.McPHEE, M.S., SWAN, J.T., BIDDLE, W.L., GREENBERGER, N.J.:Proctocolitis Unresponsive to Conventional Therapy, Diges. Dis. Sci., 32, 76S-81S (1987).

144.DONALD, I.P., WILKINSON, S.P.:The Value of 5-Aminosalicylic Acid in Inflammatory Bowel Disease for Patients Intolerant or Allergic to Sulphasalazine, Postgrad. Med. J., 61, 1047-1048 (1985).

145.RAO, S.S., CANN, P.A., HOLDSWORTH, C.D.: Clinical Experience of the Tolerance of Mesalazine and Olsalazine in Patients Intolerant of Sulphasalazine, Scand. J. Gastroenterol., 22, 332-336 (1987).

146.TREMAINE, W.J., SCHROEDER, K.W.:Oral 5-Aminosalicylic Acid (Asacol) Tolerance Versus Oral Sulfasalazine Tolerance in Patients with Chronic Ulcerative Colitis, Gastroenterol., 90, 1670, (1986).

147.PALSMEIER, R.K, RADZIK, D.M., LUNTE, C.E, Investigation of the Degredation Mechanism of 5-Aminosalicylic Acid In Aqueous Solution, Pharm. Res., 9, 933-938, (1992).

148.MONTGOMERY, H.A., SMITH, M.F., SCOTT, B.E., WHITE, S.J., GERALD, K.B.: Stability of 5- Aminosalicylic Acid Suspension, Am. J. Hosp. Pharm., 43, 118-120, (1986).

149.HENDERSON, L.M., JOHNSON, C.E., BERARDI, R.R.: Stability of Mesalamine in Rectal Suspension Diluted with Distilled Water, Am. J. Hosp. Pharm., 51, 2955-7, (1994).

150.CENDROWSKA, I., DREWNOWSKA, M., GRZESZKIEWICZ, A., BUTKIWICZ, K.: Investigation of the Stability of 5-Aminosalicylic Acid in Tablets and Suppositories by High-Performance Liquid Chromatography, J. Chromatog., 509, 195-199, (1990).

151.ELLENHORN, J.M., SCHONDWOLD, S.O., WASSWEBERGER, J., ELLENHORN, S.S.: 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Receptor Drugs in "Ellenhorn's Medical Toxicology", (ELLENHORN, J.M., ed), 2nd ed., 923-924, Williams& Wilkins, (1997).

152.ARNOLD, G.Y., AZARNOFF, D., BARBUTO, J.P., BRANCH, R.A., CAMPBELL, R.K., COLEY, K.C., CONNEL, S., GAGE, T.W., GRABER, M.A., HOFFMANN, B.B., HOLIMAN, T.D., JELLIN, J.M., JESKE, A.:

Ondansetron in "2001 Mosby's Genrx", (NİSSEN, D., ed), 11th ed., 003031, Mosby Inc., (2001).

153.Ondansetron Hydrochloride, USP XXIV, 9. ed The United States Pharmacopeial Con. Inc., Twinbrook Parkway, Rockville, 1218, 2000

154. LLACER, J.M., GALLARDO, V., PARERA, A., RUIZ, M.A.: Formation of Ondansetron Polymorphs, Int. J. Pharm., 177, 221-229 (1999).

155.www.Clinical Pharmacology 200-Customized Monograph:Ondansetron (http/cp.gsm.com/apps/product/printshow)

156.HSYU, P., PRITCHARD, J.F., BOZIGIAN, H.P., LLOYD, T.L., GRIFFIN, R.H., SHAMBUREK, R., KRISHNA, G., BARR, W.H.: Comparison of the Pharmacokinetics of an Ondansetron Solution (8 mg) When Administered Intravenously, Orally, to the Colon, and to the Rectum, Pharm. Res., 11, 156-159 (1994).

157.CHOVET, M., Gastrointestinal fuctional bowel disorders: new therapies, Current Op. Chem. Biol., 4, 428-432, (2000)

158.GOLDBERG, P.A, KAMM, M.A., SETTI-CARRARO, P., VANDER SIJP, J.R.M., ROTH, C.: Modification of Visceral Sensitivity and Pain in Irritable Bowel Syndrome By 5-HT3 Antagonism (Ondansetron), Digestion, 57, 478-483 (1996).

159.ALMOUNAJED, G., DROSSMAN, D.A.: Newer Aspects of the Irritable Bowel Syndrome, Primary Care; clinics in Office Practice, 23, 477-491 (1996).

160.LANGLOIS, A., PASCAUND, X., JUNIEN,J.L., DAHL, S.G., RIVIERE, P.J.M.: Response Heterogeneity of 5-HT_3 Receptor Antagonists in a Rat Visceral Hypersensitivity Model, Europ. J. Pharmacol., 318, 141-144 (1996).

161.YAMANO, M., MIYATA, K.: Investigation of 5-HT_3 Receptor-Mediated Contraction in Guinea-Pig Distal Colon, Europ. J. Pharmacol., 317, 353-359 (1996).

162.TALLEY, N.J., PHILLIPS, S.F., HADDAD, A., MILLER,L.J., TWOMEY,C., ZINSMEISTER, A.R., MACCARTY, R.L., CIOCIOLA, A.: GR 38032F (Ondansetron), a Selective 5-HT3 Receptor Antagonist, Slows Colonic Transit in Healthy Man, Dig. Dis. Sci., 35, 477-480 (1990).

163.HSYU, P.H., PRITCHARD, J.F., BOZIGIAN, H.P., GOODING, A.E., GRIFFIN, R.H., MITCHELL, R., BJURSTROM, T., PANELLA, T.L.,

HUANG, A.T., HANSEN, L.A.: Oral Ondansetron Pharmacokinetics the Effect of Chemotherapy, J. Clin. Pharmacol., 34, 767-773 (1994) (Abstract).

164.HUMPHREY, P.P.A., BOUNTRA, C., CLAYTON, N., KOZLOWSKI, K.: The Therapeutic Potential Of 5-HT3 Receptor Antagonists in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome, Aliment. Pharmacol.Ther., 13, 31-38 (1999).

165.EVANS, J.E.: Nausea, Abdominal Pain And Diarrhoea of Uncertain Cause Responding to Ondansetron, Med. J. Australia, 159, 125-127, (1993) (Abstract).

166.GUNPUT M.D.: Clinical Pharmacology of Alosetron, Aliment Pharmacol.Ther., 13, 70-76 (1999) (Abstract).

167.HOUGHTON, L.A., FOSTER, J.M., WHORWELL, P.J.: Alosetron A 5-HT3 Receptor Antagonist, Delays Colonic Transit in Patients with Irritable Bowel Syndrome And Healthy Volunteers, Aliment. Pharmacol.Ther., 14, 775-782 (2000) (Abstract).

168.LAMERS, C.B.H.W.: Ondansetron: Effects on Gastrointestinal Motilitiy, Scand. J. Gastroenterol, 26, 124-126 (1991).

169.ANON.: KELCO, Alginate Products for Scientific Water Control, Division of Merck&Co. Inc., Third ed., England.

170.SINHA, V.R., KUMRIA, R.: Polysaccharides in Colon-Specific Drug Delivery, Int. J. Pharm., 224, 19-38 (2001).

171.McDOWELL, R.H., Properties of Alginates, Kelco Intern., Fifth ed., England, (1986).

172.ANON.: PROTON ALGINATES, Technical Information Alginate, Proton Biopolymers, Drammen, Norway.

173.VELURAJA, K., ATKINS, E.D.T.: Electron Microscopic Study of Guluronate-Rich Alginate, Carbohydr.Res., 187, 313-316 (1989).

174.HAUG, A., LARSEN, B.: The Solubility of Alginate at Low pH, Acta Chem. Scand., 17, 1653-1662 (1963).

175.Kirk-Othmer Encylcopedia of Chemical Technology, Vol. 17, 2nd ed., 763-784, John Wiley& Sons. Inc., New York, London, Sydney, Toronto (1968).

176.ANON.: PRONOVA, Alginate Applications, General Technical Information, Pronova Biopolymer, Drammen, Norway.

177.EFENTAKIS, M., KOUTLIS, A.: Release Of Furosemide form Multiple-Unit and Single-Unit Preparations Containing Different Viscosity Grades of Sodium Alginate, Pharm. Dev. Tech., 6, 91-98 (2001). (Abstract)

178.AL-SHAMKHANI, A., BHAKOO,M., METZGER, A.T., DUNCAN, R.: Evaluation of the Biological Properties of Alginates and Gellan and Xanthan Gums, Proceed. Intern.Symp.Control.Rel.Bioact.Mater., 18, 213-214 (1991)

179.TAKKA, S, ACARTÜRK, F.: Aljinik Asit ve Tuzlarının Eczacılıkta Kullanımı, FABAD Farm. Bil. Derg., 23, 17-27 (1998).

180.FERNANDEZ-HERVAS, M.J., HOLGADO, M.A., FINI, A., FELL, J.T.: In Vitro Evaluation of Alginate Beads of a Diclofenac Salt, Int. J. Pharm., 163, 23-34, (1998).

181.TAKEUCHI, H., YASUJI, T., HINO, T., YAMAMOTO, H., KAWASHİMA, Y.: Spray-dried composite particles of lactose and sadium alginate for direct tabletting and controlled releasing, Int. J. Pharm., 174, 91-100 (1998).

182.YU, K., WONG, D., PARASRAMPURIA, J., FRIEND. D.: Guar Gum, in "Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients", (FLOREY, A.T. ed), Academic Press, 24, 245-276 (1998).

183.WONG, D., LARRABEE, S., CLIFFORD, K., TREMBLAY, J., FRIEND, D.R.: USP Dissolution Apparatus III (Reciprocating Cylinder) For Screening of Guar-Based Colonic Delivery Formulations, J. Control. Rel., 47, 173-179 (1997).

184.WEAVER, G.A., TANGEL, C.T., KRAUSE, J.A., ALPERN, H.A., JENKINS, P.L., PARFITT, M.M., STRAGAND, J.J.: Dietary Guar Gum Alters Colonic Microbial Fermentation in Azoxymethane-Treated Rats, Am. Institute Nutrition, 1979-1991 (1996).

185.POSE-VILARNOVO, B., PERDOMO-LOPEZ, I., ECHEZARRETA-LOPEZ, M., SCHROTH-PARDO, P., ESTRADA, E., TORRES-LABANDEIRA, J.J: Improvement of Water Solubility of Sulfamethizole Through its Complexation with ß-and Hydroxypropyl-ß-Cyclodextrin Characterization of the Interaction in Solution and in Solid State, J.Pharma.Sci., 13, 325-331 (2001).

186.TRAPANI, G., LATROFA, A., FRANCO, M., PANTALEO, M.R., SANNA, E., MASSA, F., TUVERI, F., LISO, G.: Complexation of Zolpidem with 2-Hydroxypropyl-ß-metil-β, and 2-Hydroxypropyl-γ-Cyclodextrin: Effect on

Aqueous Solubility, Dissolution Rate, and Ataxic Activity in Rat, J.Pharm.Sci., 89, 1443-1451 (2000).

187.HOLGADO, M.A., FERNANDEZ-AREVALO, M., ALVAREZ-FUENTES, J., CARABALLO, I., LLERA, J.M., RABASCO, A.M.: Physical Characterization of Carteolol: Eudragit® L Binding Interaction, Int.J.Pharm, 114, 13-21 (1995).

188.KRISHNAIAH,Y.S.R., SATYANARAYANA,S., RAMA PRASAD,Y.V.: Studies of Guar Gum Compression-Coated 5-Aminosalicylic Acid Tablets for Colon-Specific Drug Delivery, Drug Dev.Ind.Pharm., 25, 651-657 (1999).

189.STOLK, L.M.L., RIETBROEK, R., WILTINK, E.H., TUKKER, J.J.: Dissolution Profiles of Mesalazine Formulations in Vitro, Pharm.Weekblad Sci.Edt., 12, 200-204 (1990).

190.JENSEN,J., CORNETT,C., OLSEN,C.E., TJORNELUND,J., HANSEN,S.H.: Identification of Major Degradation Products of 5-Aminosalicylic Acid Formed in Aqueous Solutions and in Pharmaceuticals, Int.J.Pharm., 88, 177-187 (1992).

191.LIN, S.Y., AYRES, J.W.: Calcium Alginate Beads as Core Carriers of 5-Aminosalicylic Acid, Pharm Res., 9, 1128-1131 (1992).

192.RODRIGUEZ, M., VILA-JATO, J.L., TORRES, D.: Design of a New Multiparticulate System for Potential Site-Specific and Controlled Drug Delivery to the Colonic Region, J.Control.Rel., 55, 67-77 (1998).

193.TAKAYA,T., NIVA,K., MURAOKA,M., OGITA, I., NAGAI, N., YANO,R.I., KIMURA,G., YOSHIKAWA,Y., YOSHIKAWA, H., TAKADA, K.: Importance of Dissolution Process on Systemic Availability of Drugs Delivery by Colon Delivery System, J.Control.Rel., 50, 111-122 (1998).

194.DAVARAN, S., HANAEE, J., KHOSRAVI, A.: Release of 5-amino Salicylic acid From Acrylic Type Polymeric Prodrugs Designed for Colon-Specific Drug Delivery, J.Control.Rel., 58, 279-287 (1999).

195.KHAN, M.Z.I., PREBEG, Z., KURJAKOVIC, N.: A pH-Dependent Colon Targeted Oral Drug Delivery System Using Methacrylic Acid Copolymers, I.Manipulation of Drug Release Using Eudragit® L100-55 and Eudragit® S100 Combinations, J.Control.Rel., 58, 215-222 (1999).

196.VESKI, P., MARVOLA, M.: Sodium Alginates as diluents in Hard Gelatin Capsules Containing Ibuprofen as a Model Drug, Pharmazie, 48, 757-760 (1993).

197.TAKKA,S., ACARTÜRK, F.: Calcium Alginate Microparticles for Oral Administration : I-Effect of Sodium Alginate Type on Drug Release and Drug Entrapment Efficiency", J.Microencap., 16, 275-290 (1999).

198.BHAGAT, H.R., MENDES, R.W., MATHIOWITZ, E., BHARGAVA, H.N.: Kinetics and Mechanism of Drug Release From Calcium Alginate Membrane Coated Tablets, Drug Dev.Ind.Pharm., 20, 387-394 (1994).

199.BAJAJ, A., SAWARKAR, S., DESHPANDE, S., SONI, P., PANDIT, P.: In Vivo-In Vitro Evaluation of Natural Polymer Guar Gum As Carrier For Drug Targeting to the Colon, Proceed.Int.Symp.Rel.Control.Rel.Bioact.Mater., 28, #6043 (2001).

200.DEASY, P.B., EL-MAHDI, I.M.: Peroral Colon-Specific Drug Delivery System for Ketoprofen, Proceed.Int.Symp.Rel.Control.Rel.Bioact.Mater., 26, 495-496 (1999).

201.KHULLAR, P., KHAR, R.K., AGARWAL, S.P.: Evaluation of Guar Gum in the Preparation of Sustained-release Matrix Tablets, Drug Dev.Ind.Pharm., 24, 1095-1099 (1998).

202.ACARTÜRK, F., TAKKA,S..: Calcium Alginate Microparticles for Oral Administration : II-Effect of Formulation Factors on Drug Release and Drug Entrapment Efficiency, J.Microencap., 16, 291-301 (1999).

203.CAMPIERI, M., GIONCHETTI, P., BELLUZZI, A., BRIGNOLA, C., TABANELLI, G.M., MIGLIOLI, M., BARBARA, L.: 5-Aminosalicylic Acid as Enemas or Suppositories in Distal Ulcerative Colitis, J.Clin Gastroenterol, 10, 406-409 (1988).

204.HABIB,W.A., SAKR,A.: Development and Human in vivo Evaluation of a Colonic Drug Delivery System, Pharm. Ind., 61, 1145-1149 (1999).

205.AHMAD, F.J., KHAR, R.K.: A New Colon Specific Drug Delivery System: Formulation and Gammascintigraphic Evaluation in Healthy Human Volunteers, Proceed.Int.Symp.Rel.Control.Rel.Bioact.Mater., 28, #6001 (2001).

206.PAI, C.M., LIM, C.B., LEE, S.J., PARK, I., PARK, H.N., SEOMOON, G., CONNOR, A.L., WILDING, I.R.: Pharmacoscintigraphic and Pharmacokinetic Evaluation of Colon Specific Delivery System in Healthy Volunteers, Proceed.Int.Symp.Rel.Control.Rel.Bioact.Mater., 27, #6316, (2000).

İ. ÖZGEÇMİŞ

21.06.1976'da Ürgüp'te doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Ürgüp'te tamamladım. 1994 yılında A.Ü. Eczacılık Fakültesine girdim ve 1998 yılında mezun oldum.1998 yılında G.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında yüksek lisans çalışmalarıma başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmalarıma devam etmekteyim.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ