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

MORFİNİN DENETİMLİ SALIM YAPAN İLAÇ ŞEKİLLERİNİN TASARIMI ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. SERDAR TORT

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FÜSUN ACARTÜRK

ANKARA
HAZİRAN 2011

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

MORFİNİN DENETİMLİ SALIM YAPAN İLAÇ ŞEKİLLERİNİN TASARIMI ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. SERDAR TORT

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FÜSUN ACARTÜRK

Bu tez, yürütücülüğünü Prof. Dr. Tanver Doğanay'ın yaptığı 00340.STZ.2008-2 numaralı San-Tez projesi kapsamında, Sanayi ve Ticaret Bakanlığı Sanayi Araştırma ve Geliştirme Genel Müdürlüğü Sanayi Tezleri (San-Tez) Birimi tarafından desteklenmiştir.

ANKARA
HAZİRAN 2011

Tez öğrencisi Ecz.Serdar Tort 13.09.2006 tarihinde Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans programına kayıt olmuştur ve tez danışmanlığı görevi Prof. Dr. Tanver Doğanay'a verilmiştir. Tez çalışmaları sırasında Prof. Dr. Tanver Doğanay 03.07.2010 tarihinde yaş haddinden emekliye ayrılmıştır. 06.10.2010 tarihinde tez danışmanlığı görevi Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Füsun Acartürk'e verilmiştir. Ancak bu tarihten sonra da tez çalışmalarının planlanması ve yürütülmesi Prof. Dr. Tanver Doğanay tarafından yapılmıştır.

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 28/06/2011

Prof. Dr. Füsun Acartürk
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Nevin Çelebi
Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Yalçın Özkan
Gülhane Askeri Tıp Akademisi

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
Kabul ve Onay	**I**
İçindekiler	**II**
Şekiller	**IX**
Tablolar	**XIII**
Kısaltmalar	**XVIII**
1. GİRİŞ	**1**
1.1. Giriş ve Amaç	1
2. GENEL BİLGİLER	**4**
2.1. Morfin ve Kullanım Amaçları	4
2.1.1 Kanser Ağrıları ve Tedavisinde Morfin Kullanımı	6
2.1.2 Morfinin Farmakolojik Özellikleri ve Etki Mekanizması	7
2.1.3 Morfinin Toksikolojik Özellikleri	9
2.1.4 Morfinin Farmakokinetik Özellikleri	10
2.1.5 Morfinin Yapısı, Tuzları ve Kimyasal Özellikleri	14
2.1.5.1 Morfin Sülfat Pentahidrat	14
2.1.5.2 Morfin Hidroklorür Trihidrat	15
2.1.5.3 Morfin Asetat Trihidrat	16
2.1.5.4 Morfin Tartarat Trihidrat	16
2.1.6 Morfinin Miktar Tayini Yöntemleri	16
2.1.7 Morfinin Stabilitesi	19
2.1.8 Morfinin İlaç Şekilleri	23
2.1.8.1 Dünya İlaç Piyasasında Morfin Sülfat İçeren Çeşitli Müstahzarlar	23
2.1.8.2 Türkiye İlaç Piyasasında Morfin Sülfat İçeren Müstahzarlar	24
2.1.8.3 Denetimli Salım Yapan Morfinle Yapılmış Çalışmalar	24
2.1.9 Diğer Opioidler ve Bunların İlaç Şekilleri	31
2.1.9.1 Kodein	31

2.1.9.2 Hidrokodon 31
2.1.9.3 Fentanil 31
2.1.9.4 Alfentanil 31
2.1.9.5 Sufentanil 32
2.1.9.6 Remifentanil 32
2.1.9.7 Propoksifen 32
2.1.9.8 Tebain (Paramorfin) 32
2.1.9.9 Metadon 32
2.1.9.10 Papaverin 32
2.1.9.11 Oksikodon 33
2.1.9.12 Meperidin 33
2.2 Denetimli Salım Sistemleri 33
2.2.1 Denetimli Salım Sistemlerinin Avantajları 34
2.2.2 Denetimli Salım Sistemlerinin Dezavantajları 34
2.2.3 Denetimli Salım Yapan İlaç Şekillerinden İlaç Salım Mekanizmaları 35
2.2.3.1 Difüzyon Kontrollü Salım 35
2.2.3.1.1 Membrandan Difüzyonla Salım 35
2.2.4.1.2 Matristen Difüzyonla Salım 35
2.2.3.2 Aşınma (Erozyon) Kontrollü Salım 36
2.2.3.3 Şişme Kontrollü Salım 37
2.2.3.4 Ozmotik Kontrollü Salım 37
2.2.4 Denetimli Salım Sistemlerinin Salım Hızı Kinetikleri 38
2.2.4.1 Sıfır Derece Kinetik 38
2.2.4.2 Birinci Derece Kinetik 38
2.2.4.3 Higuchi Kinetiği 39
2.2.5 f_1 Farklılık Faktörü ve f_2 Benzelik Faktörü 41

3. GEREÇ VE YÖNTEM 44
3.1. Gereç 44
3.1.1 Kullanılan Etkin Madde ve Yardımcı Maddeler 44

3.1.2 Kullanılan Morfin Sülfat İçeren Ticari İlaç Şekilleri 45
3.1.3 Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar 45
3.2 Yöntem 47
3.2.1 Deneylerde Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanması 47
3.2.1.1 pH 1.2 Yapay Mide Ortamı (USP26) 47
3.2.1.2 pH 6.8 Fosfat Tamponu (USP26) 47
3.2.2 Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler 47
3.2.2.1 Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini 47
3.2.2.2 Etkin Maddenin Partikül Büyüklüğü Analizi 48
3.2.2.3 Etkin Maddenin ve Yardımcı Maddelerin FT-IR Spektrumu 48
3.2.2.4 Etkin Maddenin UV Spektrumu ve Kalibrasyon Grafiği 49
3.2.2.5 Etkin Maddenin ve Yardımcı Maddelerin DSC ve TGA Çalışması 49
3.2.3 Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu 50
3.2.3.1 Doğrusallık 50
3.2.3.2 Doğruluk ve Geri Kazanım 51
3.2.3.3 Kesinlik 51
3.2.3.3.1 Tekrarlanabilirlik 51
3.2.3.3.1.1 Deneyiçi Tekrarlanabilirlik Çalışması 51
3.2.3.3.1.2 Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması 52
3.2.3.4 Özgünlük, Seçicilik 52
3.2.4 Morfin Sülfatın pH 1.2 ve pH 6.8'de Çözünürlüğünün Belirlenmesi 52
3.2.5 Formülasyon Çalışmaları 53
3.2.5.1 Denetimli Salım Yapan Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması 53
3.2.5.1.1 Şişen Matris Tipinde Denetimli Salım Yapan Tablet Formülasyonları 54
3.2.5.1.2 Etil Selüloz ile Hazırlanan Tablet Formülasyonları 55
3.2.5.1.3 Polimetilmatakrilat Türevleri ile Hazırlanan Tablet Formülasyonları 55

3.2.5.2 Basılan Tabletlerde Yapılan Fizikofarmasötik Denetimler 58
3.2.5.2.1 Ağırlık Sapması Denetimi 58
3.2.5.2.2 Çap ve Kalınlık Denetimi 58
3.2.5.2.3 Tablet Sertliği Denetimi 58
3.2.5.2.4 Ufalanma Aşınma Denetimi 58
3.2.5.2.5 Etkin Madde Miktar Tayini 58
3.2.5.2.6 Nem Miktar Tayini 59
3.2.5.3 Denetimli Salım Yapan Mikropellet Taşıyan Sert Kapsüllerde Dağılma Testi 59
3.2.5.3.1 Mikropellet İçeren M-Eslon Kapsüllerin Dağılma Testi 59
3.2.5.3.2 Mikropelletlerin Aktarıldığı Sert HPMC Kapsüllerin Dağılma Testi 59
3.2.5.4 Salım Hızı Deneyleri 60
3.2.5.4.1 Sürekli Akış Yöntemi (Kolon Yöntemi) 60
3.2.5.4.2 Döner Sepet Yöntemi 61
3.2.5.5 Katı Hal Stabilitesi Tayini için Yapılan Analizler 61
3.2.5.5.1. HPLC ile Miktar Tayini ve Validasyon Çalışmaları 62
3.2.5.5.2. Tabletlerde Yapılan Miktar Tayini Çalışmaları 63

4. BULGULAR 64

4.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler 64
4.1.1. Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini 64
4.1.2. Etkin Maddenin Partikül Büyüklüğü Analizi 64
4.1.3. Etkin Maddenin ve Yardımcı Maddelerin FT-IR spektrumu 65
4.1.4. Etkin Maddenin UV spektrumu 71
4.1.5. Etkin Maddenin ve Yardımcı Maddelerin DSC ve TGA Termogramı 72
4.2. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu 76
4.2.1. Doğrusallık 76
4.2.2. Doğruluk ve Geri Kazanım 79
4.2.3. Kesinlik 80

4.2.3.1. Deneyiçi Tekrarlanabilirlik Çalışması 80
4.2.3.2. Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması 81
4.2.4. Özgünlük, Seçicilik 84
4.3. Morfin Sülfatın pH 1.2 ve pH 6.8'de Çözünürlüğünün Belirlenmesi 84
4.4. Denetimli Salım Yapan Mikropellet Taşıyan Sert Kapsüllerde Dağılma Testine ait Bulgular 85
4.4.1. Mikropellet İçeren M-Eslon Kapsüllerin Dağılma Testine ait Bulgular 85
4.4.2. Mikropelletlerin Aktarıldığı HPMC kapsüllerin Dağılma Testine ait Bulgular 86
4.5. Formülasyon Çalışmaları 86
4.5.1. Basılan Tabletlerde Yapılan Fizikofarmasötik Denetimler 86
4.5.1.1. Ağırlık Sapması Denetimine ait Bulgular 86
4.5.1.2. Çap ve Kalınlık Denetimine ait Bulgular 88
4.5.1.3. Tablet Sertliği Denetimine ait Bulgular 90
4.5.1.4. Ufalanma Aşınma Denetimine ait Bulgular 91
4.5.2. Salım Hızı Deneyleri 92
4.5.2.1. Piyasa Müstahzarlarında Yapılan Salım Hızı Deneylerine ait Bulgular 92
4.5.2.1.1. Sürekli Akış Hücreli Çözünme Hızı Test Cihazı ile Yapılan Salım Hızı Deneyleri 92
4.5.2.1.2. Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Hızı Deneyleri 93
4.5.2.2. Hazırlanan Tablet Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Salım Hızı Deneylerine ait Bulgular 95
4.5.3. Tabletlerde Yapılan Stabilite Test Sonuçları 108
4.5.4. Sonuç Formülasyonların Miktar Tayini 113
4.5.5. Sonuç Formülasyonların Nem Miktar Tayini 114
4.5.6. Hazırlanan Formülasyonların Salım Kinetiği Verileri 114
4.5.7. İn vitro Salım Profilleri Arasındaki Benzerlik Faktörleri (f_2) ve Farklılık Faktörleri (f_1) 116

5. TARTIŞMA **118**
5.1. Morfin Sülfatın Fizikokimyasal Özelliklerinin Değerlendirilmesi 118
5.1.1. Morfin Sülfatın Erime Noktasının Değerlendirilmesi 118
5.1.2. Morfin Sülfatın Partikül Büyüklüğü Değerlendirilmesi 118
5.1.3. Morfin Sülfatın FT-IR Spektrumunun Değerlendirilmesi 118
5.1.4. Morfin Sülfatın UV Spektrumunun Değerlendirilmesi 119
5.1.5. Morfin Sülfatın DSC ve TGA Termogramının Yorumlanması 120
5.1.6. Morfin Sülfatın pH 1.2 ve pH 6.8'de Çözünürlüğünün Değerlendirilmesi 120
5.2. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonunun Değerlendirilmesi 120
5.3. Morfin Sülfat ile Tablet Yardımcı Maddelerinin DSC Analizlerinin Değerlendirilmesi 121
5.4. Morfin Sülfat ile Tablet Yardımcı Maddelerinin FT-IR Analizlerinin Değerlendirilmesi 125
5.5. Basılan Tabletlerde Yapılan Fizikofarmasötik Denetimlerin Değerlendirilmesi 126
5.5.1. Ağırlık Sapması Denetimi Değerlendirilmesi 126
5.5.2. Çap ve Kalınlık Denetimi Değerlendirilmesi 126
5.5.3. Sertlik Denetimi Değerlendirilmesi 126
5.5.4. Ufalanma-Aşınma Denetimi Değerlendirilmesi 128
5.5.5. Salım Hızı Deneylerinin Değerlendirmesi 128
5.5.5.1. Salım Hızı ve Salım Profili 128
5.5.5.2. Salım Kinetiği 136
5.5.5.3. Salım Hızı ve Salım Profillerinin f_2 Benzerlik ve f_1 Farklılık Faktörlerinin Değerlendirilmesi 137
5.5.5.4. Etkin Madde Miktar Tayini ve Nem Miktar Tayini Değerlendirmesi 138
5.6. Katı Hal Stabilitesi Tayini için Yapılan Analizlerin Değerlendirilmesi 138

6. SONUÇ **140**
7. ÖZET **142**
8. SUMMARY **144**
9. KAYNAKLAR **146**
10.EKLER **159**
11.ÖZGEÇMİŞ **160**

Şekiller

SAYFA

Şekil 1. Morfin Sülfat Pentahidratın Kimyasal Yapısı 14
Şekil 2. Morfinin pH-Çözünürlük Grafiği 15
Şekil 3. Morfinin Bozunma Ürünleri 20
Şekil 4. Morfinin Bozunma Reaksiyonları 21
Şekil 5. Günde Bir Doz ve Günde İki Doz Denetimli Salım Yapan Formülasyonun Oluşturduğu Morfin Plazma Derişimi Grafiği 25
Şekil 6. Morfin Sülfatın Partikül Büyüklüğü Dağılımı 64
Şekil 7. Morfin Sülfatın FT-IR Spektrumu 65
Şekil 8. Morfin Sülfat, Etil Selüloz 10 cP ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu 66
Şekil 9. Morfin Sülfat, Etil Selüloz 20 cP ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu 66
Şekil 10. Morfin Sülfat, Etil Selüloz 45 cP ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu 67
Şekil 11. Morfin Sülfat, Etil Selüloz 100 FP ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu 67
Şekil 12. Morfin Sülfat, Eudragit RL PO ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu 68
Şekil 13. Morfin Sülfat, Eudragit RS PO ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu 68
Şekil 14. Morfin Sülfat, HPMC K4M CR ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu 69
Şekil 15. Morfin Sülfat, HPMC K100M CR ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu 69
Şekil 16. Morfin Sülfat, Magnezyum Stearat ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu 70

Şekil 17. Morfin Sülfat, Aerosil® 200 ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu 70
Şekil 18. Morfin Sülfat, Kalsiyum Sülfat ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu 71
Şekil 19. Morfin Sülfatın pH 1.2'de UV Spektrumu 71
Şekil 20. Morfin Sülfatın pH 6.8'de UV Spektrumu 72
Şekil 21. Morfin Sülfatın DSC Termogramı 72
Şekil 22. Morfin Sülfatın TGA Termogramı 73
Şekil 23. Morfin Sülfat ve HPMC K100M 'in 1:1 Oranında Karışımına ait DSC Termogramı 73
Şekil 24. Morfin Sülfat ve Eudragit RL PO'nun 1:1 Oranında Karışımına ait DSC Termogramı 74
Şekil 25. Morfin Sülfat ve Eudragit RS PO'nun 1:1 Oranında Karışımına ait DSC Termogramı 74
Şekil 26. Morfin Sülfat ve Etil Selüloz 45 cP 1:1 Oranında Karışımına ait DSC Termogramı 75
Şekil 27. Morfin Sülfat ve Mg Stearat 5:1 Oranında Karışımına ait DSC Termogramı 75
Şekil 28. Morfin Sülfat ve Aerosil® 200 5:1 Oranında Karışımına ait DSC Termogramı 76
Şekil 29. Morfin Sülfatın pH 1.2 'de (ışık yolu 10 mm) Kalibrasyon Grafiği 77
Şekil 30. Morfin Sülfatın pH 6.8 'de (ışık yolu 10 mm) Kalibrasyon Grafiği 77
Şekil 31. Morfin Sülfatın pH 1.2 'de (ışık yolu 50 mm) Kalibrasyon Grafiği 78
Şekil 32. Morfin Sülfatın pH 6.8 'de (ışık yolu 50 mm) Kalibrasyon Grafiği 79
Şekil 33. M-Eslon Mikropelletlerine Uygulanan Sürekli Akış Hücreli Çözünme Hızı Yöntemi İle Elde Edilen Salım Profilleri 93

Şekil 34-a. M-Eslon Mikropelletlerine Uygulanan Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri 95
Şekil 34-b. M-Eslon Mikropelletlerine Uygulanan Sürekli Akış Yöntemi ve Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri 95
Şekil 35. Şişen Matris Tipinde Denetimli Salım Yapan Tablet Formülasyonlarının Sürekli Akış Hücreli Çözünme Hızı Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri 96
Şekil 36. Etil Selüloz ile Hazırlanan EC-1, EC-2 ve EC-3 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri 97
Şekil 37. Etil Selüloz ile Hazırlanan EC-4 Formülasyonunun Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profili 98
Şekil 38. Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO ile Hazırlanan EU-1 ve EU-2 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri 99
Şekil 39. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-3, EU-4 ve EU-5 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri 100
Şekil 40. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-6, EU-7 ve EU-8 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri 101
Şekil 41. Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO ile Hazırlanan EU-9, EU-10 ve EU-11 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri 102
Şekil 42. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-12 Formülasyonunun Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profili 103
Şekil 43. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-13 ve EU-14 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri 104

Şekil 44. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-15 ve EU-16 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri 105
Şekil 45. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-17 ve EU-18 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri 106
Şekil 46. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-19 ve EU-20 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri 107
Şekil 47. Morfin Sülfatın HPLC Analizi ile Elde Edilen Kalibrasyon Grafiği 108
Şekil 48. Blisterlenmiş EU-17 Formülasyonunun Hızlandırılmış Stabilite Testlerinde 15. Gün Etkin Madde Miktar Tayininde Elde Edilen HPLC Kromatogramı 108
Şekil 49. 40°C/%75 Bağıl Nemde Bekletilen Blisterlenmiş ve Blisterlenmemiş (Açıkta Bırakılan) EU-17 Formülasyonu Stabilite Verileri (Etkin Madde Miktar Tayini) 112
Şekil 50. Hızlandırılmış Stabilite Testlerinde 15.Gün Blisterlenmiş, Blisterlenmemiş Tabletlerin ve 0.Gün EU-17 Formülasyonunun FT-IR Spektrumları 112
Şekil 51. Hızlandırılmış Stabilite Testlerinde 30. Gün Blisterlenmiş ve Blisterlenmemiş EU-17 Formülasyonu FT-IR Spektrumu 113
Şekil 52. Hızlandırılmış Stabilite Testlerinde 70. Gün Blisterlenmiş ve Blisterlenmemiş EU-17 Formülasyonu FT-IR Spektrumu 113

Tablolar

SAYFA

Tablo 1. Opioidlerin Sınıflandırılması 5
Tablo 2. Hemen Salım Yapan ve Denetimli Salım Yapan Morfin Müstahzarlarında t_{max} ve C_{max} Değerleri 13
Tablo 3. Kullanılan Etkin Madde ve Yardımcı Maddeler 44
Tablo 4. 30 mg Morfin Sülfat İçeren ve Yüksek Molekül Ağırlıklı Selüloz Türevleri ile Hazırlanan Tablet Formülasyonları 54
Tablo 5. 30 mg Morfin Sülfat İçeren ve Etil Selüloz Türevleri ile Hazırlanan Tablet Formülasyonları 55
Tablo 6. 10 mg Morfin Sülfat İçeren ve Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO ile Hazırlanan Tablet Formülasyonları 56
Tablo 7. 15 mg Morfin Sülfat İçeren ve Eudragit RS PO ile Hazırlanan Tablet Formülasyonları 56
Tablo 8. 30 mg Morfin Sülfat İçeren ve Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO ile Hazırlanan Tablet Formülasyonları 56
Tablo 9. 60 mg Morfin Sülfat İçeren ve Eudragit RS PO ile Hazırlanan Tablet Formülasyonu 57
Tablo 10. 100 mg Morfin Sülfat İçeren ve Eudragit RS PO ile 10 mm Zımba Kullanılarak Hazırlanan Tablet Formülasyonları 57
Tablo 11. 100 mg Morfin Sülfat İçeren ve Eudragit RS PO ile 12 mm Zımba Kullanılarak Hazırlanan Tablet Formülasyonları 57
Tablo 12. Morfin Sülfatın FT-IR Spektrum Sonuçları 65
Tablo 13. Morfin Sülfatın pH 1.2'de ve pH 6.8'de (ışık yolu 10 mm) Kalibrasyon Parametreleri 78
Tablo 14. Morfin Sülfatın pH 1.2'de ve pH 6.8'de (ışık yolu 50 mm) Kalibrasyon Parametreleri 79
Tablo 15. Morfin Sülfatın Doğruluk ve Geri Kazanım Çalışması Sonuçları 80
Tablo 16. Morfin Sülfatın Deneyiçi Tekrarlanabilirlik Çalışması Sonuçları 80

Tablo 17. Morfin Sülfatın Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması pH 1.2 'de 1. Gün Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 81
Tablo 18. Morfin Sülfatın Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması pH 1.2 'de 2. Gün Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 82
Tablo 19. Morfin Sülfatın Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması pH 1.2 'de 3. Gün Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 82
Tablo 20. Morfin Sülfatın Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması pH 6.8 'de 1. Gün Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 83
Tablo 21. Morfin Sülfatın Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması pH 6.8 'de 2. Gün Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 83
Tablo 22. Morfin Sülfatın Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması pH 6.8 'de 3. Gün Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 84
Tablo 23. Morfin Sülfatın pH 1.2 Yapay Mide Ortamında Yapılan Çözünürlük Çalışması 85
Tablo 24. Morfin Sülfatın pH 6.8 Fosfat Tamponunda Yapılan Çözünürlük Çalışması 85
Tablo 25. M-Eslon Mikropellet Kapsüllere Ait Dağılma Testi Sonuçları 85
Tablo 26. HPMC Kapsüllere Konulan M-Eslon Mikropellet Kapsüllere ait Dağılma Testi Sonuçları 86
Tablo 27. Hazırlanan Formülasyonların Ağırlık Sapması Denetimi Sonuçları 87
Tablo 28. Hazırlanan Formülasyonların Çap Denetimi Sonuçları 88
Tablo 29. Hazırlanan Formülasyonların Kalınlık Denetimi Sonuçları 89
Tablo 30. Hazırlanan Formülasyonların Sertlik Denetimi Sonuçları 90
Tablo 31. Hazırlanan Formülasyonların Ufalanma-Aşınma Denetimi Sonuçları 91
Tablo 32. M-Eslon 10 mg, 30 mg, 60 mg Mikropelletlere Uygulanan Sürekli Akış Hücreli Çözünme Hızı Yöntemi ile Elde Edilen Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 92

Tablo 33. M-Eslon 10 mg ve M-Eslon 30 mg Mikropelletlere Uygulanan Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 94
Tablo 34. M-Eslon 60 mg ve M-Eslon 100 mg Mikropelletlere Uygulanan Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 94
Tablo 35. Şişen Matris Tipinde Denetimli Salım Yapan Tablet Formülasyonlarının Sürekli Akış Hücreli Çözünme Hızı Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 96
Tablo 36. Etil Selüloz ile Hazırlanan EC-1, EC-2 ve EC-3 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 97
Tablo 37. Etil Selüloz ile Hazırlanan EC-4 Formülasyonunun Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 98
Tablo 38. Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO ile Hazırlanan EU-1 ve EU-2 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 99
Tablo 39. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-3, EU-4 ve EU-5 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 100
Tablo 40. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-6, EU-7 ve EU-8 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 101
Tablo 41. Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO ile Hazırlanan EU-9, EU-10 ve EU-11 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 102
Tablo 42. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-12 Formülasyonunun Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 103

Tablo 43. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-13 ve EU-14 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 104
Tablo 44. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-15 ve EU-16 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 105
Tablo 45. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-17 ve EU-18 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 106
Tablo 46. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-19 ve EU-20 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi 107
Tablo 47. HPLC Analiz Yönteminin Tekrarlanabilirlik Çalışması 109
Tablo 48. 15. Gün Yapılan Güniçi Tekrarlanabilirlik Çalışması Sonucu 110
Tablo 49. 30. Gün Yapılan Güniçi Tekrarlanabilirlik Çalışması Sonucu 110
Tablo 50. 70. Gün Yapılan Güniçi Tekrarlanabilirlik Çalışması Sonucu 111
Tablo 51. 40°C/%75 Bağıl Nemde Bekletilen Blisterlenmiş ve Blisterlenmemiş (Açıkta Bırakılan) EU-17 Formülasyonunun Hızlandırılmış Stabilite Çalışmasından Elde Edilen Veriler 111
Tablo 52. EU-4, EU-8, EU-9, EU-12 ve EU-17 Formülasyonlarının Miktar Tayini Sonuçları 114
Tablo 53. EU-4, EU-8, EU-9, EU-12 ve EU-17 Formülasyonlarının Nem Miktar Tayini Sonuçları 114
Tablo 54. Hazırlanan Formülasyonların Salım Kinetiği Verileri 115
Tablo 55. Hazırlanan Formülasyonların f_2 Benzerlik Faktörleri ve f_1 Farklılık Faktörleri 116

Tablo 56. En Yüksek Dozlu Referans Müstahzar ve En Yüksek Dozlu EU-17 Formülasyonuna Göre f_2 Benzerlik ve f_1 Farklılık Faktörleri 117

Kısaltmalar

MS: Morfin Sülfat

EOS: Endojen Opioid Sistem

M3G: Morfin-3-Glukronid

M6G: Morfin-6-Glukronid

TDF: Transdermal Fentanil

AUC: Plazma Konsantrasyon-Zaman Eğrisi Altında Kalan Alan

C_{max}: Doruk (Pik) Plazma Derişimi

t_{max}: Doruk (Pik) Plazma Derişimine Ulaşmak İçin Geçen Süre

r^2: Determinasyon Katsayısı

f_1: Farklılık Faktörü

f_2: Benzerlik Faktörü

RIA: Radio Immun Assay

HPLC: Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi

GC-MS: Gaz kromatografisi – Kütle Spektroskopisi

UV: Ultraviyole

FT-IR: Fourier Transform Infrared

DSC: Diferansiyel Tarama Kalorimetresi

DTA: Diferansiyel Termal Analiz

TGA: Termo Gravimetrik Analiz

HPMC: Hidroksipropil Metilselüloz

Mg: Magnezyum

ES: Etil Selüloz

SS: Standart Sapma

BSS: Bağıl Standart Sapma

N: Newton

cP: Centipoise

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş ve Amaç

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütü (*International Association for the Study of Pain - IASP*) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan bir doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişteki deneyimleriyle de ilgili hoş olmayan emosyonel bir duyudur. Özellikle terminal dönemdeki kanser hastalarında ağrı ciddi bir semptomdur. Morfin orta ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan ve hastanın yaşam kalitesini arttırması için kullanılması önerilen bir opioiddir.

Kanser hastalarında görülen kronik ağrı tedavisinde kullanılan denetimli salım yapan ilaç şekilleri, konvansiyonel ilaç şekillerine göre bazı avantajlara sahiptir. Daha düşük dozda yeterli analjezi sağlanması, etkin maddenin kan derişiminin iniş-çıkışlarının önlenmesi, daha uzun süreli analjezi sağlanması ve daha az yan etki görülmesi denetimli salım yapan ilaç şekillerinin tercih nedenidir. Ayrıca kronik ağrı çeken bir hastada hemen salım yapan bir morfin tableti ağrı eşiğini yükselterek tolerans oluşmasına neden olabilir. 24 saat etkili, 12 saat etkili ya da 8 saat etkili denetimli salım yapan katı ilaç şekli, hasta açısından tedavi uyuncunu arttırmaktadır.

Morfin sülfatın şu an Türkiye ilaç piyasasında 10 mg, 30 mg, 60 mg ve 100 mg dozda denetimli salım yapan mikropellet içeren sert jelatin kapsülleri bulunmaktadır. Ayrıca akut ağrıda uygulanan morfin hidroklorür ampul de piyasada bulunmaktadır. Yurtdışında ise morfin sülfat, denetimli salım yapan tablet, mikropellet kapsül, yutma zorluğu çeken hastalar (ör.mide barsak kanseri hastalar) için suppozituar ve akut

ağrı için oral yoldan kullanılan çözelti halinde ilaç şekilleri kullanılmaktadır.

Kanser ağrılarının üç basamaklı tedavisinde birinci basamağı oluşturan non-opioid ağrı kesiciler Türk ilaç piyasasında bol seçenekli olarak bulunmaktadır. Asetaminofen (Acetyl Para Amino Phenol, APAP, parasetamol), non-steroid antienflamatuarlardan (NSAI) ketoprofen, ibuprofen, tenoksikam, meloksikam, diklofenak sodyum gibi değişik dozlarda ağrı kesici müstahzarlar Türk ilaç piyasasında bulunmaktadır. İkinci basamakta kullanılması gereken kodein ve orta şiddetteki kanser ağrılarına karşı kullanılan diğer ağrı kesicilerin bazı dozları Türkiye'de üretilmektedir. Üçüncü basamak ağrı tedavisinde kullanılan denetimli salım yapan morfin sülfat tablet ve mikropelletleri Türkiye'de üretilmemektedir. Ancak, üç basamaklı kanser ağrısı tedavi yönteminin uygulanabilmesi için ikinci ve üçüncü basamak tedavisi için kullanılacak olan ilaçların seçenekli olarak temin edilebilmesi gerekir.

Diğer taraftan Türkiye, Dünya'da Avustralya'dan sonra hammadde olarak en çok morfin ihracatı yapan ikinci ülkedir ve Dünya morfin gereksiniminin % 35-40'ını üretmektedir. Fakat kanser ağrılarının tedavisinde eşsiz bir ilaç olarak kullanılması gereken denetimli salım yapan oral morfin sülfat müstahzarı ne yazık ki Türkiye'de üretilmemekte, bu müstahzar Fransa'dan ithal edilmektedir. Yani morfin oldukça düşük fiyatla hammadde olarak ihraç edilmekte ve oldukça yüksek fiyatla müstahzar olarak ithal edilmektedir.

Morfin sülfatın denetimli salım yapan tablet formülasyonu geliştirme çalışmaları aşağıdaki amaçlara yönelik olarak yapılmıştır:

- Türkiye ilaç piyasasında bulunan denetimli salım yapan morfin sülfat mikropelletleri referans olarak alınarak tasarımlanan 12 saat

boyunca denetimli salım yapan morfin sülfat matris tabletlerinin geliştirilmesi,

- Salım uygunluğu kriteri olarak f_2 benzerlik faktörü (>50) ve f_1 farklılık faktörü (<15) alınıp, değişik polimerlerle doğrudan basıma uygun matris tablet formülasyonlarının geliştirilmesi

- Her bir dozdaki tablet için, aynı yardımcı maddeler kullanılarak morfin sülfatın 5 farklı dozda denetimli salım yapan matris tabletlerinin hazırlanması,

- Referansa uygun salım yapan bu tabletlerin farklı dozlarının kendi aralarındaki % salım profillerinin benzerlik faktörlerinin (f_2) 50'nin üstünde, fark faktörlerinin (f_1) 15'in altında olması,

- Farklı dozların % salım profillerinin referans müstahzarın % salım profilleri ile benzerlik faktörlerinin (f_2) 50'nin üstünde olmasının sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Morfin ve Kullanım Amaçları

Opium, “Papaver Somniferum” adı verilen bitkiden elde edilir. Opiumun farmakolojik olarak aktif bileşikleri alkaloidleridir. Opium ağırlığının % 25'ini alkaloidleri teşkil eder. Bu alkaloidler içinde en önemlisi ve en fazla bulunanı morfindir[1].

Haşhaş kapsülünde bulunan opium alkaloidleri, fenantren grubu ve benzilizokinolin grubu olmak üzere iki ana grupta toplanır. Fenantren grubu içeren en önemli alkaloidler morfin, kodein ve tebain'dir. Diğer alkaloidlerin haşhaş kapsülündeki oranı çok düşüktür. Bu alkaloidlerden tıpta en çok kullanılanı morfindir. Morfinin etkisinde yapısındaki fenantren halkasının 3. pozisyonundaki "fenolik" ve 6. pozisyonundaki "alkolik" hidroksil grupları çok önem taşır. Bu gruplarda yapılan değişikliklerle morfinin birçok yarı sentetik türevleri elde edilmiştir[2].

Opioidler yapılarına göre; doğal, sentetik ve yarı sentetik opioidler olarak üç grupta incelenebilir (Tablo 1)[3].

Tablo 1. Opioidlerin Sınıflandırılması

Doğal Opioidler	Fenantren türevleri	Morfin, kodein, tebain
	Benzilizokinolin türevleri	Papaverin
Sentetik Opioidler	Morfinan türevleri	Levorfanol
	Difenilpropilamin ve metadon türevleri	Metadon, d-propoksifen
	Benzomorfan türevleri	Pentazosin, fenazosin
	Fenilpiperidin türevleri	Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin
Yarı sentetik opioidler	Tebain türevleri	Oksimorfon ve oksikodon, dihidromorfon/morfinon

Morfin ağrı tedavisinde en sık kullanılan doğal bir opioid olup opioidlerin karşılaştırılmasında standart molekül olarak alınır[4]. Morfinin analjezik etkinliğinin yanısıra geniş klinik deneyimi, doz esnekliği (fleksibilitesi), formülasyon ve veriliş yollarının çeşitliliği, morfinin tercih edilmesinin nedenidir. Bağımlılık, tolerans gelişimi ve solunum depresyonuyla ilgili endişeler önceden abartılmış olup, şu an doğru kavramlar yerleşmiştir. Morfin doğru kullanıldığında güvenli ve etkili bir ilaçtır[5].

Morfin kullanımında maksimum etkiye intravenöz yoldan uygulamada yaklaşık 20 dakikada, intramüsküler uygulamada ise 45-90 dakikada ulaşılır[4,6]. Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi şeklinde sıralanabilir.

Morfin, solunum depresyonuna yol açabilir, gastrointestinal sistemdeki düz kas tonüsünü arttırarak ciddi sfinkter spazmına neden olabilir. Morfin, hormonal yanıtları kullanılan dozla ilişkili olarak azaltır.

Düşük dozlarda morfin kullanımı bile cerrahi strese karşı hipofiz-adrenal yanıtı bloke ederek adrenokortikotropik hormon salımını inhibe eder[3].

2.1.1. Kanser Ağrıları ve Tedavisinde Morfin Kullanımı

Ağrı, vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan bir doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişteki deneyimleriyle de ilgili hoş olmayan emosyonel bir duyu olarak tanımlanmıştır[7]. Kanser ağrısı somatik, visseral ya da nöropatik olabilir. Somatik ağrı genellikle iyi bölgelendirilebilir sızlama, bıçak saplanır tarzda veya zonklayıcı şekildedir. Visseral ağrı iyi lokalize edilemeyen ve genellikle bulantı, kusma ve terleme gibi otonomik fonksiyonlarla birlikte gözlenir. Nöropatik ağrı nöral dokunun, tümörun kendisi ya da anti-neoplastik tedavi nedeniyle hasarlanması sonucu oluşan, genellikle yanıcı ya da bıçak saplanır karakterdeki ağrıdır[8].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ağrı tedavisinde basamak tedavi diye bilinen bir yaklaşım önermiştir[9]. Buna göre üç basamak tedavide:

1.basamak tedavide, kanser ağrısında önce hafif ağrılara yönelik non-opioidler (parasetamol veya aspirin) ve gerektiğinde adjuvan ilaçlar (adjuvan ilaçlar hastanın diğer semptomlarını gidermeye yönelik türlü ilacı kapsar ör.antiemetikler, antidepresanlar, laksatifler) kullanılır.

2.basamak tedavide, 1.basamakta kullanılan ilaçlarla kontrol altına alınamayan, orta derecede ağrısı olan hastalarda 1.basamak tedavide kullanılan ağrı kesicilere zayıf opioidler (kodein, tramadol) eklenir.

3.basamak tedavide, 2.basamakta kullanılan ilaçlarla kontrol altına alınamayan şiddetli ağrısı olan hastalar için güçlü opioidlere (morfin, fentanil) geçilir. Üçüncü basamakta 100 mg morfin sülfat taşıyan denetimli

salım müstahzarları ağrı kesmede yetersiz kalırsa (doz 200 mg'a kadar çıkabilir), fentanilin transdermal müstahzarları en düşük dozundan başlanarak verilir.

1986 yılında, "Kanser Ağrısının Kapsamlı Kontrolü" konulu Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) toplantısında şu deklarasyon yayınlanmıştır:*"In patients with severe pain, morphine, a strong opioid, is the drug of choice"*. "Şiddetli ağrısı olan hastalarda tercih edilen ilaç, güçlü bir opioid olan morfindir"[10]. Dünya Sağlık Örgütü'nün kanser ağrılarının tedavisi konusundaki tavsiye ve direktiflerine karşın morfin yerine, ülkemizde fentanilin denetimli salım preparatları ithal edilip kullanılmaktadır. Halbuki fentanil, morfine nazaran çok daha kuvvetli bir opioid olup, yukarıda belirtildiği gibi morfin ile tedavi olanaklarının bittiği zaman kullanılması önerilmektedir[11,12].

2.1.2. Morfinin Farmakolojik Özellikleri ve Etki Mekanizması

Morfinin biyolojik yarı ömrü 2 - 3 saat arasındadır. Bu yüzden uygun etki için ve yan etkilerden korunmak için her 4 saatte bir uygulanmalıdır[13,14]. Kanser ağrılarında, 4 saat ara ile günde 6 kez verilen dozlarla yapılan ağrı tedavisi, geceleyin de doz alınması nedeniyle hasta için çok zahmetli olmaktadır. Diğer taraftan, normal konvansiyonel tablet halinde hazırlanıp içerdiği morfini hemen salan tabletler alındığında, verilen dozdaki morfinin kanda oluşturduğu derişim pikleri, ağrı kesmede etkili olabilecek derişimi sık sık aşması nedeni ile ilaca karşı tolerans oluşarak ağrı kesme eşiği bir zaman sonra yükselecektir[12]. Yani verilen doz, kısa bir müddet sonra ağrı kesmeye yeterli olmayacak ve verilen morfin dozunun arttırılması gerekecektir. Bu durumda morfinle ağrı tedavisine, devamlı artan bir morfin dozu ile devam edilmek zorunda kalınacaktır. Bu da morfinin artan yan etkileri nedeni ile hasta sağlığı açısından oldukça sakıncalıdır. Morfini hemen salan konvansiyonel

tabletlerin, kapsüllerin ve çözelti halindeki morfin preparatlarının verilmesi ile oluşan bu sorunlar nedeni ile morfinin denetimli salım yapan ilaç şekli halinde kullanılması bir zorunluluk olmuştur.

Opioidlerin en korkulan yan etkisi olan bağımlılığın, yaşlı hastalarda çok nadir olduğu ve ağrı tedavisi amacı ile opioid kullanan hastalarda bağımlılık gelişme olasılığının % 0.1'den daha az olduğu bildirilmiştir[15].

Morfin, etkilerini endojen opioid sistemini (EOS) aktive ederek gösterir. Endojen opioid sistemi, merkezi ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunan opioid reseptörleri ve transmitterler ile endojen opioid peptidlerden meydana gelir. Endojen opioid sistemi sadece sinir sisteminde değil, üreme sistemi, immün sistem gibi diğer sistemlerde de bulunur.

EOS değişik biçimlerde harekete geçer:

1. Endojen opioid peptidlerin salgılanması,
2. Reseptör bölgelerinde endojen opioid peptid yoğunluğunun arttırılması,
3. Opioid reseptörünün farmakolojik olarak aktivasyonu, opioid agonistlerin verilmesi[16].

Opioid reseptörleri 1973'te tanımlanmıştır ve bugün 5 tip reseptörün varlığı kanıtlanmıştır. Bu reseptörler: mü (μ), kappa (κ), sigma (σ), delta (δ) ve epsilon (ε) reseptörleridir. Spesifik agonisti morfin olan mü reseptörleri morfinle uyarılır, solunum depresyonu ve fiziksel bağımlılık oluşmasında rol alır[17].

Opioid reseptörleri, merkezi sinir sisteminde ağrı ile ilgili yollar ve yapılar olmak üzere çoğu bölgede bulunur[18]. Bazı ilaçlar bu reseptörler

üzerinde farklı etkiler yaratabilir. Reseptörün türüne göre agonist veya kısmi agonist etki gösterebilirler. Bu tür ilaçlara agonist – antagonist opioidler adı verilir (kısmi antagonist nalorfin, nalokson, naltrekson, nalbufin gibi). Morfin bilinen tüm reseptörler üzerinde agonist etki yapar. Nalokson ise tüm reseptörleri bloke ederek antagonist etki yapar. Naloksonun etkisi reseptörün türüne göre farklı derecelerde olur. Naloksonun antagonist etkisine en duyarlı reseptör mü (μ) reseptörüdür[19].

Embeda™ isimli morfin sülfat ve naltrekson HCl içeren uzatılmış etkili kapsüllerin kronik osteoartrit ağrılı hastalarda plaseboya göre güvenirliği ve etkinliği bir çalışmada araştırılmıştır[20]. Embeda™ kapsüllerde morfin antagonisti naltrekson hidroklorür içeren mikropellet çekirdekler üzerine, denetimli salım yapan polimer ile birlikte morfin sülfat kaplanmıştır. Embeda™ kapsüller 20 mg/0.8 mg, 30 mg/1.2 mg, 50 mg/2 mg, 60 mg/2.4 mg, 80 mg/3.2 mg ve 100 mg/4 mg (morfin sülfat/naltrekson hidroklorür) dozlarda piyasada bulunmaktadır. 12 haftalık tedavi boyunca Embeda™'nın ağrı kontrolünde plaseboye göre anlamlı bir şekilde üstünlüğü gözlenmiştir. Daha önceden yapılmış bir çalışmada da Embeda™ kapsüllerinin Kadian® isimli denetimli salım yapan morfin sülfat müstazarıyla benzer farmokokinetik profil, etkinlik ve güvenirlik sağladığı bildirilmiştir[20].

2.1.3. Morfinin Toksikolojik Özellikleri

Morfinin yan etkileri solunum depresyonu, bulantı, baş dönmesi, terleme, kusma, sedasyon ve konstipasyondur[21].

Terapötik veya normal kan morfin derişimi 1-7 μg/dL, toksik kan morfin derişimi 10-100 μg/dL, ölümcül kan morfin derişimi >400 μg/dL'dir[22].

LD_{50} değerleri	Oral (sıçan)	460 mg/kg
	Oral (fare)	650 mg/kg
	Domuz	1000 mg/kg'dır[21].

2.1.4. Morfinin Farmakokinetik Özellikleri

Morfin glukuronidasyonu başlıca karaciğerde olmak üzere % 30 oranında böbreklerde gerçekleşir. Morfin esas olarak UDP glukuronozil izoenzim UGT2B7 ile metabolize edilir. Ayrıca UGT1A8 ve UGT2A1 ile de düşük hızla metabolize edilir. Morfinin majör metabolitleri normorfin, morfin-3-glukuronid (M3G) ve morfin-6-glukuroniddir (M6G). Morfin glukuronidasyonu en az 24 haftalık prematür infantlarda gözlenmiştir[23]. Opioid reseptörlerine bağlanma için morfin halka yapısında işgal edilmemiş üç pozisyon gerekir. M3G opioid reseptörlerine bağlanamaz ve analjezik etki göstermez. Ayrıca M3G, morfin veya M6G'nin analjezik ve respiratuar depresan etkilerini antagonize etmez[17]. Hidrofilik bir metabolit olan M6G metaboliti ise opioid reseptörlerine bağlanabilmekte ve morfinden 10-60 kat daha fazla analjezik etki oluşturmaktadır[5].

2000 yılında yapılmış bir çalışmada, denetimli salım yapan oral morfinin intramusküler uygulanan morfine eşdeğer analjezik etki gösterdiği bildirmiştir[24]. Bununla birlikte Brunk ve Delle, oral morfinin gastrointestinal bölgeden iyi absorbe edildiğini, intestinal mukoza ve karaciğerde hızla metabolize olduğunu ve bu yüzden verilen dozun bir kısmının sistemik dolaşıma geçtiğini bildirmişlerdir[25].

İngiltere'de ve Kanada'da yapılmış çalışmalar oral morfinin düzenli olarak verildiği zaman kanser hastalarının çoğunluğunda ağrı kontrolünde yüksek etkili olduğunu göstermiştir[26-29].

Morfin, dozlaması hepatik yetmezlikten az etkilenirken, renal yetmezlikten daha fazla etkilenen bir opioiddir. Kreatinin klirensi ile morfin, M3G ve M6G'nin renal klirensi arasında doğrusal bir ilişki vardır[30].

Morfin sülfatın açlık ve tokluk durumlarında alındığında farmakokinetik parametrelerinin incelendiği bir çalışmaya denek olarak katılan 24 sağlıklı erkek gönüllüye 20 mg denetimli salım yapan morfin sülfat kapsülleri (Kadian® 20 mg Kapsül) 8 saatlik açlık durumundan sonra ve diğer gruba standart yağlı bir öğünle birlikte verilmiştir[31]. Morfin sülfat kapsüllerini tok ve aç alan hastalarda t_{max} (saat) sırasıyla 10.75 ve 9.0, C_{max} (ng/mL) sırasıyla 2.36 ve 2.70, $t_{1/2\ elim}$ (saat) 10.29 ve 9.42 olarak bulunmuştur($p<0.02$). Tokluk ve açlık durumlarında görülen yan etkilerde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Oral yoldan verildiğinde morfinin ilk geçiş etkisi karaciğerde olur. Bu nedenle oral biyoyararlanım düşer ve karaciğer yetmezliğinde oral biyoyararlanım artar[32]. Yaşlı bireylerde renal klirensin azalmasından dolayı morfin metabolitlerinin atılımında bir gecikme olmaktadır[33]. Fakat siroz hastalarında yapılmış bir çalışmada morfinin eliminasyonunda herhangi bir farklılık görülmemiştir[34]. Şiddetli karaciğer rahatsızlıklarında glukronidasyon bozulmaktadır, ama daha hafif rahatsızlıklarda bu metabolik yol korunmaktadır.

Yapılan başka bir çalışmada kanser hastalarında uzun süreli morfin tedavisinde, oral morfin dozu ile morfin, M3G, M6G arasında doğrudan bir ilişki olduğu bildirilmiştir[35]. Hidrofilik glukronidlerin kan-beyin bariyerine penetre olmalarının az olması beklenmesine rağmen, her iki madde de oral morfin tedavisi gören hastalarda, serebro spinal sıvıda (CSF) yüksek miktarda bulunmaktadır. Bu metabolitlerin CSF'deki derişimleri çoğu zaman CSF'deki morfinden fazla olmaktadır. M6G'nin IV ve intratekal uygulanması ile analjezik etkisi kanıtlanmıştır. Morfinle ilgili

oral, subkutan ve epidural yolla uygulanan diğer çalışmalar bunu kanıtlamamaktadır. Bu çalışmada ağrı skoru ile plazma morfin derişimi, M3G ve M6G arasında bir ilişki bulunamamıştır. M6G'nin hastalara 1-5mg/70kg dozlarda IV uygulanması herhangi bir sedasyona neden olmamıştır. Ağız kuruluğu en çok görülen yan etki olmuştur. Antidepresan tedavisinde en çok görülen yan etki olan ağız kuruluğu morfin tedavisinde de sıklıkla görülmektedir. Tükrük salgısı, ilaç şekillerine göre karşılaştırılırsa, IV>hemen salan tablet>denetimli salım yapan tablet sırasına göre azaldığı görülmüştür. Morfin metabolizmasında karaciğer en önemli bölge olduğundan, karaciğerdeki fonksiyon bozukluğu morfin metabolizmasını azaltacaktır. Kronik karaciğer rahatsızlığı çeken hastalarda artmış morfin klirensi ve uzamış yarı ömür görülmüştür.

Morfinle yapılmış 69 farklı çalışmada farklı oral morfin formülasyonlarının ve değişkenlik faktörlerinin sistematik incelemesi yapılmıştır[36]. Buna göre hemen salan morfin formülasyonlarının t_{max} ve düzeltilmiş C_{max} değerleri arasında formülasyon şekli (tablet veya çözelti) ve farklı tuzlar (morfin sülfat veya morfin hidroklorür) açısından farklılığı az bulunmuştur. Ancak denetimli salım yapan morfin formülasyonlarında bu değerler değişik ticari markalar arasında farklılık göstermiştir. RIA ve HPLC ile elde edilen analiz sonuçları arasında bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 2).

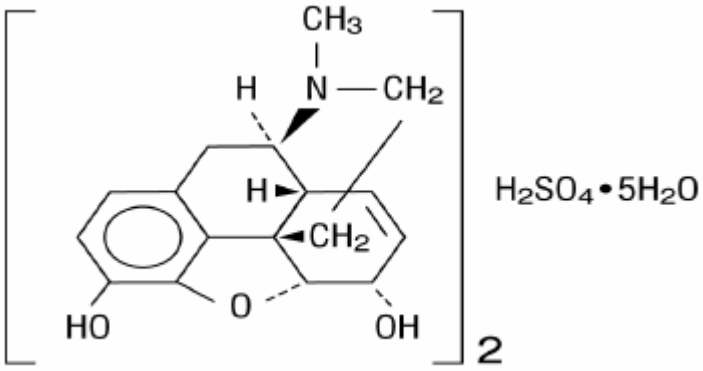
Tablo 2. Hemen Salım Yapan ve Denetimli Salım Yapan Morfin Müstahzarlarında t_{max} ve C_{max} değerleri[36]

			Düzeltilmiş C_{max} (nmol/L)			t_{max} (saat)		
Faktör	**Formülasyon**	**Alt Grup**	**Birey Sayısı**	**Ağırlıklı Ortalama**	**Aralık**	**Birey Sayısı**	**Ağırlıklı Ortalama**	**Aralık**
Formülasyon Tipi	Hemen Salan	Hemen Salan	466	5.8	1.8-38	445	1,1	0.2-3.5
	Denetimli Salım	Denetimli Salım	1337	3.2	0.6-25	1312	2.7	0.5-8.0
	Günde-Bir Kez	Günde-Bir Kez	324	0.5	0.4-0.7	324	8.5	4.0-11.4
Denek tipi	Hemen Salan	Hastalar	180	6.2	1.8-12.9	203	1.4	0.2-3.5
	Hemen Salan	Sağlıklı Gönüllü	256	3.1	2.1-7.3	242	0.8	0.3-1.3
	Denetimli Salım	Hastalar	195	3.2	1.0-13.7	214	2.8	0.5-8.0
	Denetimli Salım	Sağlıklı Gönüllü	1072	2.1	0.6-13.8	1098	2.7	1.0-4.7
Dozlama Tipi	Hemen Salan	Tek doz	303	4	2.1-12.8	284	0.9	0.2-3.0
	Hemen Salan	Çoklu doz	140	4.9	1.8-12.9	161	1.3	0.3-3.5
	Denetimli Salım	Tek doz	925	2	0.6-10.7	951	2.5	1.3-4.7
	Denetimli Salım	Çoklu doz	342	2.9	1.0-13.8	361	3.1	0.5-8.0
İlaç Şekli	Hemen Salan	MS çözelti	226	4.8	1.8-12.9	251	1.1	0.3-3.5
	Hemen Salan	MS tabletleri	56	2.5	2.1-2.6	59	1.1	0.6-1.3
	Hemen Salan	MHCl çözelti	127	4.7	2.2-10.3	128	0.9	0.2-3.0
	Hemen Salan	MHCl tabletleri	7	5.5	3.0-7.6	7	2.4	1.4-3.1
Marka (tek doz)	Denetimli Salım	MST Continus	334	1.9	0.9-10.7	374	2.4	1.3-3.9
	Denetimli Salım	MS Contin	299	1.3	0.8-2.0	299	2.3	1.5-3.1
	Denetimli Salım	Mundidol	30	8.9	7.9-9.1	30	2.4	2.4-2.6
	Denetimli Salım	Oramorph SR	48	1.7	1.6-1.8	48	2.2	2.0-2.4
	Denetimli Salım	Roxanol SR	93	0.9	0.8-1.2	93	3.2	2.2-4.6
	Denetimli Salım	Multipor System	23	0.6	0.6-0.8	9	-	-
	Denetimli Salım	Vendal Retard	30	9	8.2-9.2	30	3.1	3.0-3.3
	Denetimli Salım	Morstel	46	1.3	1.1-1.6	46	3	2.5-3.5
Marka (çok dozlu)	Denetimli Salım	MST Continus	42	5.5	1.4-13.8	61	2.4	0.5-6.0
	Denetimli Salım	MS Contin	146	2.9	1.0-7.2	146	3	1.0-8.0
	Denetimli Salım	Oramorph SR	72	2.7	2.6-2.9	72	3.7	3.3-3.9
	Denetimli Salım	Roxanol SR	48	2	1.5-2.5	48	3.6	3.5-3.6

Aç veya Tok	Denetimli Salım	Tok	124	1.5	0.9-1.8	144	2.9	1.5-3.5
	Denetimli Salım	Aç	547	1.3	0.6-2.8	553	2.4	1.5-4.7
	Günde-Bir Kez	Tok	102	0.5	0.4-0.6	102	10	7.8-11.4
	Günde-Bir Kez	Aç	222	0.6	0.5-0.7	222	7.8	4.0-9.0
Analiz Yöntemi	Hemen Salan	HPLC	235	4.4	21-12.9	205	0.9	0.2-1.8
	Hemen Salan	RIA	162	4.3	2.2-12.8	181	1	0.3-3.0
	Hemen Salan	Diğer	36	5.2	1.8-7.6	59	1.9	0.3-3.5
	Denetimli Salım	HPLC	855	1.5	0.6-6.5	841	2.5	1.3-8.0
	Denetimli Salım	RIA	399	3.7	1.2-13.7	438	3.2	0.5-6.0
	Denetimli Salım	Diğer	24	6.2	1.3-13.8	44	1.8	1.0-2.3

2.1.5. Morfinin Yapısı, Tuzları ve Kimyasal Özellikleri

2.1.5.1. Morfin Sülfat Pentahidrat



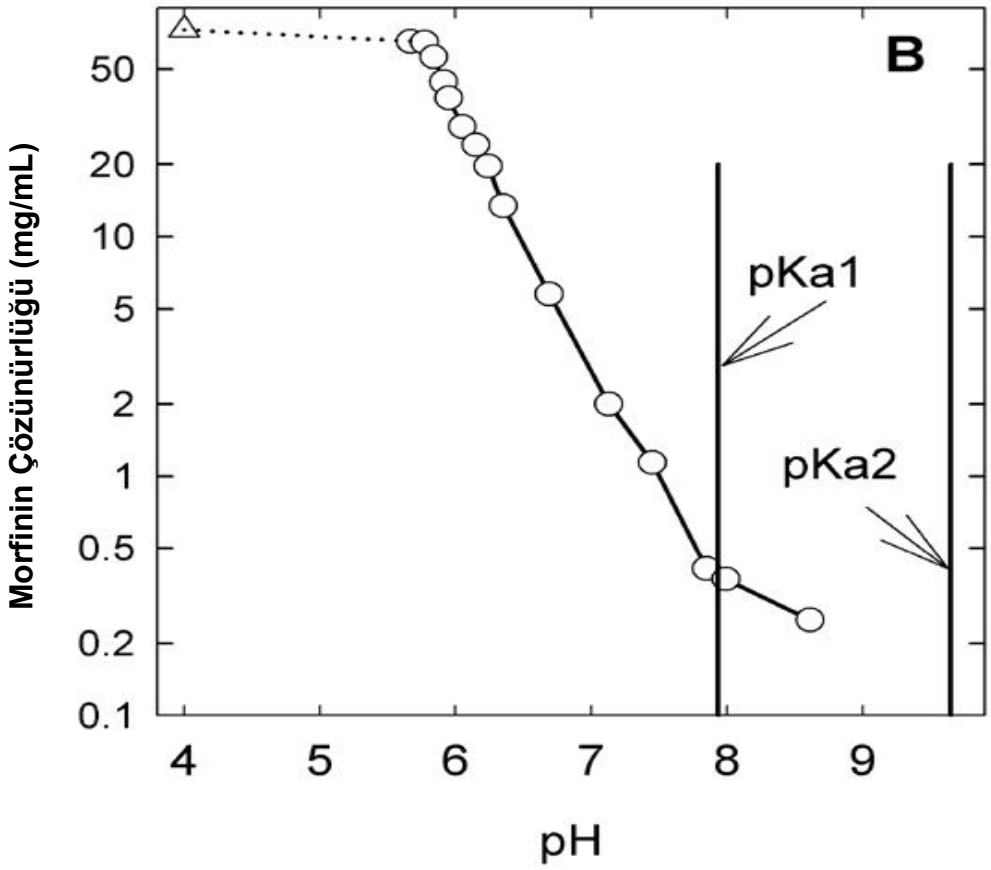
Şekil 1. Morfin Sülfat Pentahidrat Kimyasal Yapısı[37]

Kimyasal formülü: $(C_{17}H_{19}NO_3)_2,H_2SO_4.5H_2O$

Molekül ağırlığı 758.8'dir. Kokusuz veya çok hafif kokulu, beyaz, iğne şeklinde kristaller, kübik şekillerde veya kristalize toz halinde bulunur. Havanın bağıl nemi ile ilişkili olarak yavaş yavaş hidrasyon suyunu yitirir. Sıkı kapatılmış, ışık geçirmeyen ambalajlar içinde 5 yıl dayanıklıdır. Morfin sülfat ışığa maruz kalırsa rengi değişebilir. Fakat analjezik etkisi azalmaz veya toksisitesi artmaz. Morfin sülfatın kristal

yüzeylerindeki farklılılar ıslanabilirliğinde önemli rol oynamaktadır[38]. Morfinin kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Morfin sülfat, 20°C'de 1/16 oranında ve 80°C 'de 1/1 oranında suda çözünür, 60°C 'de 1/240 oranında alkolde çözünürken kloroform ve eterde çözünmez[39]. Stevens ve Balahura yaptıkları çalışmada, morfinin 37°'deki pKa_1'inin 7.92; pKa_2'sinin 9.63 olduğunu ve pH 4'te çözünürlüğünün 50 mg/mL'nin üstünde olduğunu bildirmişlerdir[40].



Şekil 2. Morfinin pH – Çözünürlük Grafiği[40]

2.1.5.2. Morfin Hidroklorür Trihidrat

Formülü: $C_{17}H_{19}NO_3$,HCl.$3H_2O$

Molekül ağırlığı 375.8'dir. Morfin hidroklorür renksiz, ipeksi kristaller veya beyaz ya da beyaza yakın kristalize toz halinde bulunur.

Kuru havada kristal suyunu kaybederek çiçeklenir. 1/24 oranında suda çözünür, 1/100 oranında etanolde çözünür, 1/10 oranında gliserinde çözünür ve kloroform ve eterde hemen hemen hiç çözünmez.

2.1.5.3. Morfin Asetat Trihidrat

Formülü:$C_{17}H_{19}NO_3,C_2H_4O_2.3H_2O$

Molekül ağırlığı 399.4'tür. Hafif asetat kokulu beyaz amorf veya kristal toz şeklindedir. 1/25 oranında suda çözünür, 1/100 oranında alkolde çözünür, 1/5 oranında gliserinde çözünür ve pratikte eterde çözünmez. Dondurarak kurutma yöntemi uygulandığında katı hal stabilitesi artmaktadır[41].

2.1.5.4. Morfin Tartarat Trihidrat

Formülü: $(C_{17}H_{19}NO_3)_2,C_4H_6O_6.3H_2O$

Molekül ağırlığı 774.8'dir. 1/10 oranında suda çözünür, 1/1000 oranında alkolde çözünür, eter ve kloroformda çok az çözünür.

2.1.6. Morfinin Miktar Tayini Yöntemleri

Morfinin analitik yöntemlerle tayin sınırları;

- HPLC–UV-Vis (spektroskopi) ile 5 ng/mL,
- HPLC–fluoresans ile 300 ng/mL,
- HPLC–kemiluminesans ile 50 ng/mL,
- HPLC–UV–ED(elektrokimyasal dedektör) ile 50 ng/mL,
- HPLC–amperometri ile 1 ng/mL,
- HPLC–coulometry ile 0.1 ng/mL,
- Radio immunoassay (RIA) ile 3 ng/g kan,

- Immunoassay YPR (yüzey plazma rezonans) ile 0.1 ng/mL,
- MIP (moleküler baskılı polimer) – kompetatif amperometri ile 50 ng/mL,
- Amperometri ile <1µg/mL olarak bildirilmiştir[42].

Bir çalışmada morfin sülfat ve bupivakain hidroklorür içeren epidural ilaç şekillerindeki morfin sülfatın tayini için HPLC metodu geliştirilmiştir[43]. Bu yöntemde sabit faz Nova Pak C_{18} kolon (150 × 3.9 mm, 4-µm partikül büyüklüğü), mobil faz asetonitril (% 25):(% 75) 0.05M Fosfat Tamponu (pH 7.5) karışımı kullanılmıştır. Akış olarak isokratik akış seçilmiştir. Akış hızı 1mL/dk'ya ayarlanmıştır. UV dedektör 280 nm'de ölçüm yapmıştır. 15 µL enjeksiyon hacminde morfin sülfat için gecikme zamanı 2.6 dakika bulunmuştur. 80-120 µg/µL aralığında ve 450-550 µg/µL aralığında farklı derişimlerde hazırlanan çözeltilerde doğrusallık çalışması yapılmıştır. Determinasyon katsayısı her iki kalibrasyon denkleminde de 0.999'dan büyük bulunmuştur. Gün içi ve günler arası yapılan kesinlik çalışmalarında ise varyasyon katsayısı sırasıyla % 1.4 ve % 1.9 bulunmuştur.

Etil morfin HCl ve kodein içeren tablet formülasyonlarından sıvı kromatografisi ile eşzamanlı analiz metodunun geliştirildiği bir HPLC analiz çalışmasında 10 mg kodein ve 10 mg etil morfin içeren KO-Dİ isimli tabletler ve HPLC analiz çalışmalarında 300x3.9 mm C18 paslanmaz çelik kolon ve fotodiod dedektör kullanılmıştır[44]. Mobil faz olarak pH'sı ortofosforik asitle 3'e ayarlanmış 1:2 oranında metanol-su karışımı kullanılmıştır. Akış hızı 1 mL/dk'dır. Analizlerde kodeinin maksimum absorbans verdiği dalga boyu olan 210 nm'de ölçüm yapılmıştır. Askorbik asit iç standart (internal standart) olarak kullanımıştır. Kodein ve etil morfin HCl'in mobil fazda çözündüğünde ve 6 saat oda koşullarında saklandığında başka bir pik vermediği görülmüştür. Askorbik asit, kodein

ve etil morfin sırasıyla 3.5; 4.9 ve 6,1 dakikada pik vermişlerdir. Bu analiz yönteminin stabilite çalışmalarında kullanılabileceği bildirilmiştir.

Beta-glukuronidaz/arilsulfataz enzimi immobilize hale getirilip gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi (GC-MS) yöntemi ile idrarda morfin analizi yapılmıştır[45]. Çalışmalarda kodein iç standart olarak kullanılmıştır. Morfin analizi hidroliz, türevlendirme ve GC-MS sistemine uygulama olarak üç aşamada gerçekleşmiştir. Numuneler 55ºC'deki su banyosunda immobilize beta-glukuronidaz/arilsulfataz enzimi ilavesiyle 30 dakika bekletilerek hidroliz edilmiştir. Türevlendirme çalışmaları nemsiz bir ortamda N-metil-N trimetilsilil trifloroasetamid kullanılarak yapılmıştır. Türevlendirme çalışmaları sonucu elde edilen morfin trimetilsilil eter türevi, sabit akış modunda 2 µl'lik hacimde gaz kromatografisine enjekte edilmiştir. Çalışmada morfin analizinde kullanılan immobilize enzimin tekrar eden 5. kullanımından sonra idrarda saptanan morfin derişiminin azalmaya başladığı görülmüştür. Serbest enzimle 55ºC'de 2 saat süreyle yapılan hidroliz işlemlerinde idrardaki morfin derişimi 0.86 µg/mL saptanırken, immobilize enzimle 55ºC 'de yarım saat süreyle yapılan hidroliz işlemlerinde 0.80 µg/mL olarak saptanmıştır.

Yüksek performanslı ince tabaka kromatografi (YBİTK) yöntemi ile yapılan bir çalışmada eroin, morfin, kokain ve metilendioksimetamfetaminin (MDMA) eşzamanlı tayini yapılmıştır[46]. Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi, geleneksel ince tabaka kromatografisini model alarak geliştirilmiş ve nicel analiz yapabilen bir analitik cihazdır. Eroin, morfin, kokain, ve MDMA'nın R_f değerleri Toluen: Aseton:Etanol:NH_3 (% 25) (67:25:5:3) mobil sisteminde sırasıyla 0.41; 0.18; 0.66 ve 0.33 bulunmuştur. Standart maddelerin belirleme limiti değerleri (LOD) sırasıyla 6; 8; 0.1; 1.6 ng/µL ve ölçüm limiti değerleri (LOQ) sırasıyla 18; 24; 0.3; 4.8 ng/µL olarak bulunmuştur. Sonuç olarak

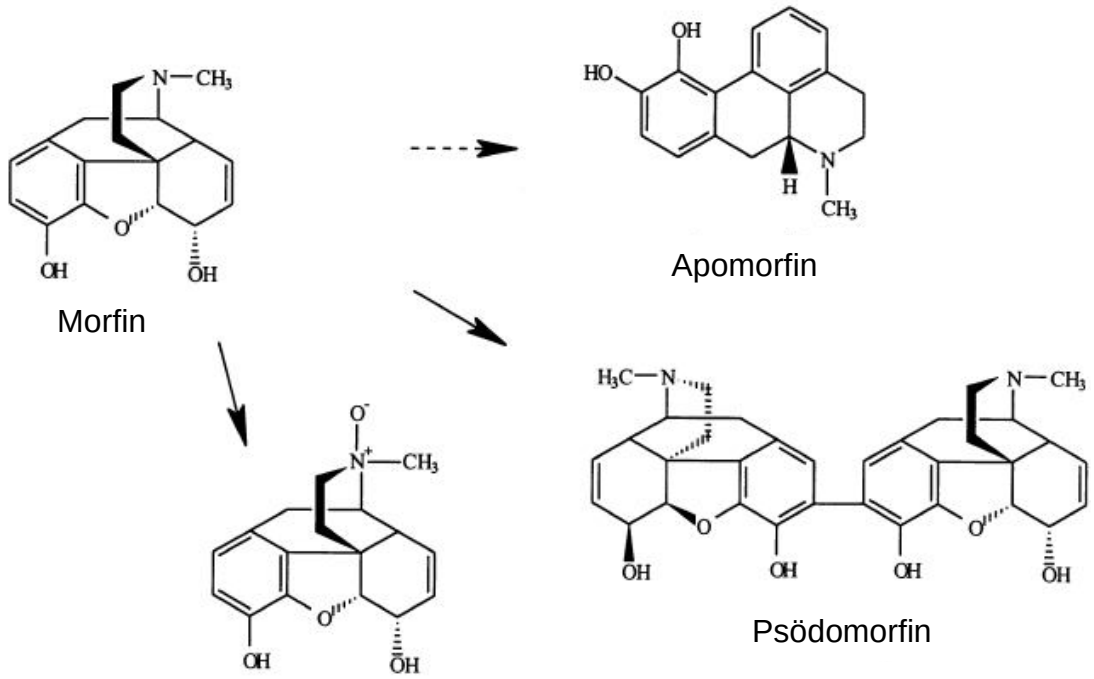
eroin, morfin, kokain ve MDMA örneklerinin kalitatif ve kantitatif analizinde bu yöntemin hızlı, doğru ve duyarlı bir teknik olduğu bulunmuştur.

Bir çalışmada idrarda morfin, kodein ve 6-monoasetilmorfinin (6-MAM) aynı anda analiz edilebilmesi için GC-MS metodu kullanılmıştır[47]. Bu yöntemde N,0,bis (trimetilsilil) trifloroasetamid (BSTFA) ile trimetilklorosilan (TMCS) kullanılarak türevlendirme yapılmıştır. Ölçümler kütle dedektörlü gaz kromatografisinde (GC/MS), seçici iyon modu kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan yöntemin tekrarlanabilirlik, geri kazanılabilirlik değerleri ve çalışma aralığında gösterdiği doğrusallık yöntemin güvenilir olduğunu göstermiştir.

2.1.7. Morfinin Stabilitesi

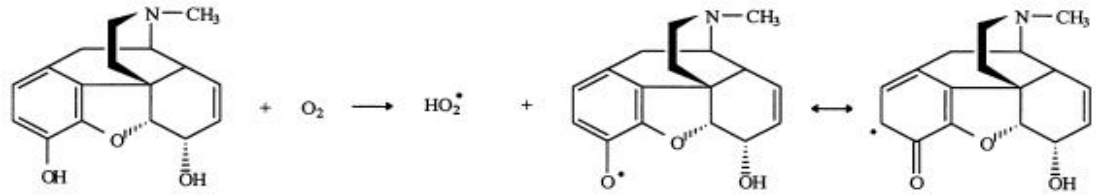
Morfin sulu çözeltilerinde büyük oranda psödomorfine dönüşür, daha az oranda da morfin-N-oksite ve apomorfine dönüşür(Şekil 3). Morfinin psödomorfine ve morfin-N-oksite bozunma reaksiyonları Şekil 4'te gösterilmiştir. Morfin çözeltilerinin saklama koşullarında sarı ve kahverengine dönüştüğü bildirilmiştir[48]. Bu renk değişimi psödomorfinin derişimi ile 450 nm'de ölçülen absorbansları arasında iyi bir korelasyon göstermiştir. Psödomorfin derişimi arttıkça renk değişikliği de artmaktadır. Psödomorfin kan-beyin bariyerini geçemez. Psödomorfinin ve morfin-N-oksitin insanlardaki toksisitesi ve aktivitesi ile ilgili veri henüz yoktur. Ancak kedi, köpek, tavşan, sıçan ve domuzlarda oral veya subkutan psödomorfin uygulamasının herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Morfin-N-oksitin farelerde zayıf analjezik etkisinin olduğu, subkutan ve intravenöz toksisitesinin morfinin üçte bir oranında daha az olduğu bildirilmiştir[48]. Farelerde morfin-N-oksitin kronik uygulanmasının teratojenik etkiye neden olmadığı bildirilmiştir. Psödomorfin miktarı, azot gazı altında doldurulmuş ampullerde azot gazı olmadan doldurulmuş ampullerden daha az miktarda

bulunmuştur. Morfinin bozunma hızı, ortamda oksijen varlığında ve yüksek pH'da artmaktadır. Sıcaklık ve ışık bozunma hızını çok etkilememektedir[48].

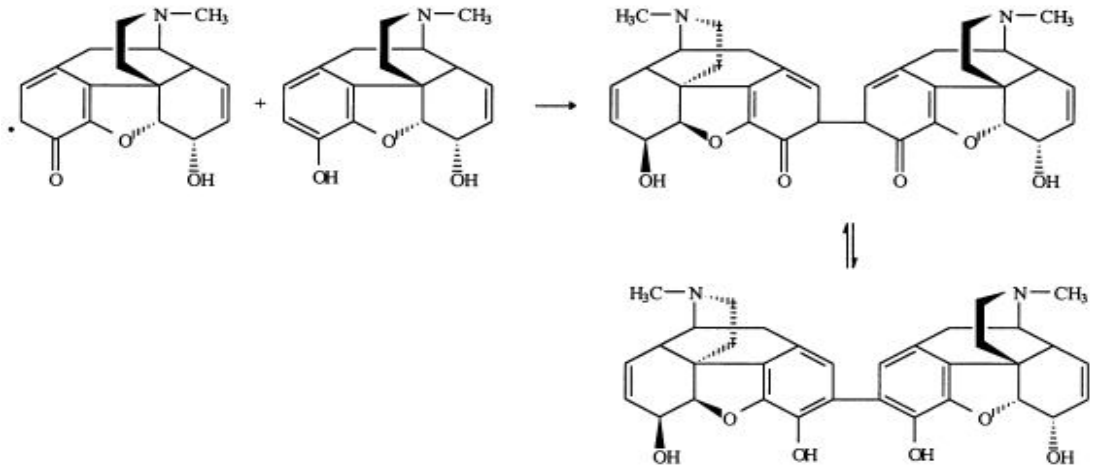


Şekil 3. Morfinin Bozunma Ürünleri[48]

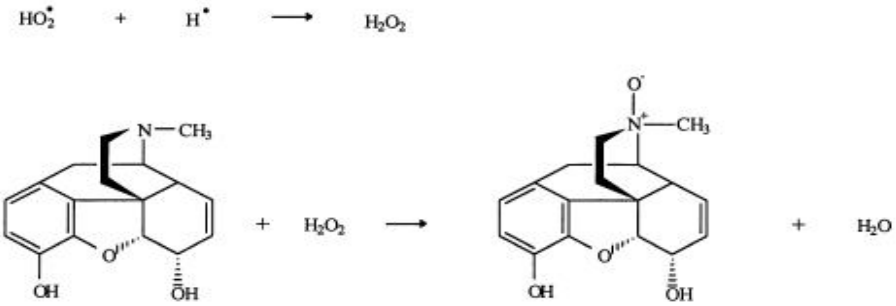
Kodein ve etil morfin HCl içeren tabletlerde stabilite çalışmasının yapıldığı bir çalışmada, tabletler 25±2°C / %75±5 bağıl nem, 37±2°C / %75±5 bağıl nem ve 45±2°C / %75±5 bağıl nem ortamlarında 4 ay saklanmış ve her ay tabletlerin renkleri, ağırlıkları, dağılma zamanları, kodein ile etil morfin HCl içerikleri ve nem içerikleri incelenmiştir[44]. Çalışma boyunca tabletlerde renk değişikliği gözlenmemiştir. Çalışma sonucunda diğer parametrelerde de anlamlı değişiklik olmamıştır.



Morfin



Psödomorfin



Morfin Morfin-N-Oksit

Şekil 4. Morfinin Bozunma Reaksiyonları[48]

Morfin stabilitesine etki edebileceği tahmin edilen antioksidan, şelasyon ajanı, çözeltinin pH'sı gibi faktörlerin 35 günlük bir süreçte değerlendirildiği bir çalışmada, gliserin ve etilendiamintetraasetik asit varlığında ve çözeltinin pH'sı 4'e ayarlandığında morfinin stabil kaldığı görülmüştür. Sodyum metabisülfit varlığında pH 6'da 35 gün sonunda ise

morfin derişimi % 65'e inmiş ve stabilite düşmüştür. pH 4'de gliserin varlığında amber cam şişelerde 4°C'de % 75 bağıl nemde 13 ay boyunca saklanan çözeltilerde morfin miktarının % 97'den fazla olduğu görülmüştür. Morfinin 25°C/%75 bağıl nemde 13 aydan uzun sürede stabil kaldığı gözlenmiştir. Çalışmada morfin sülfat çözeltilerinin ışıktan uzak saklanması gerektiği ve % 1'lik parabenin antimikrobiyal etki için uygun olduğu gösterilmiştir[49].

Morfin tuzları pH' daki değişime duyarlıdır ve morfin alkali ortamda çökelti verir. Aminofilin, barbituratların sodyum tuzları ve fenitoin, morfin tuzları ile geçimsizdir. Çeşitli formülasyonlarda diğer bileşiklerle olan geçimsizlikler şunlardır:

Asiklovir sodyum ile morfin sülfat çözeltisi karıştırıldığında 2 saat sonra çökelme gözlenmiştir[50].

Morfin sülfat ve klorpromazin hidroklorür karıştırıldığında klorkrezol çökeltisi oluşmaktadır[51].

Morfin sülfat çözeltisi ile furosemid karıştırıldığında 1 saat sonra çökelti gözlenmiştir[52].

Heparin sodyumla morfin sülfat arasındaki geçimsizlik olduğu farklı çalışmalarda bildirilmiştir. Bir çalışmada morfin sülfat ve heparin sodyumun sadece morfin sülfat derişimi 5 mg/mL'den yüksek olduğu zaman geçimsiz olduğu gösterilmiştir ve bu geçimsizliğin % 0.9 sodyum klorür ilavesiyle önlenebileceği bildirilmiştir[53].

Petidin hidroklorür çözeltisine morfin sülfat eklendikten sonra çökelti gözlenmiştir[52].

Morfin sülfatın enjeksiyonluk formülasyonuna prokloroperazin edisilat eklenmesiyle hızlı bir şekilde fenol çökelmesi gözlenmiştir[54,55].

Bir çalışmada 8 mg morfin sülfat içeren enjektör içine 12.5 mg prometazin eklendiği zaman bulanıklık olduğu gözlenmiştir[56].

Koruyucu olarak metil ve propilhidroksibenzoat içeren oral morfin karışımlarında herhangi bir geçimsizlik gözlenmemiştir[57].

Parenteral beslenme tedavisi uygulanan hastalarda "All in One" olarak adlandırılan dekstroz, amino asit ve lipid karışımının tek bir torbada sunulduğu karışımlarda morfin sülfat 1 mg/mL dozda uyumlu iken 15 mg/mL dozda uyumsuz bulunmuştur. Emülsiyonda çözünme ve yağlı fazın ayrılması şeklinde bir geçimsizlik görülmüştür[58].

2.1.8. Morfinin İlaç Şekilleri

Morfin, oral, rektal, sublingual, bukkal, parenteral (intravenöz, subkutan) bolus veya infüzyon, spinal, epidural, intratekal, vajinal, topikal veya aerosol yollardan vücuda verilebilir[5].

2.1.8.1 Dünya İlaç Piyasasında Morfin Sülfat İçeren Çeşitli Müstahzarlar

Astramorph PF™ Ampul IV, epidural, intratekal (1 mg/2 mL)
Duramorph® Ampul IV (0,5 mg/mL, 1 mg/mL)
Kadian™ SR Kapsül (20 mg, 50 mg, 100 mg)
MS Contin® CR Tablet (15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg)
Oramorph SR™ Tablet (15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg)
RMS® rektal Suppozituar (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg)
Moraxen™ Suppozituar (35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg)
Roxanol™ Çözelti (20 mg/mL)

2.1.8.2 Türkiye İlaç Piyasasında Morfin Sülfat İçeren Müstahzarlar

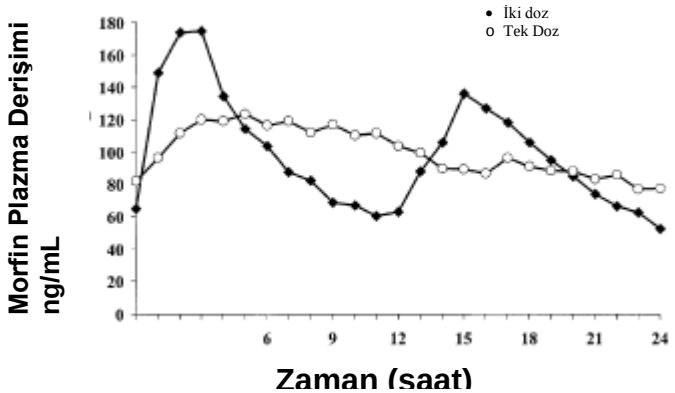
M-Eslon 10 mg Mikropellet Kapsül (Nobel İlaç San.Tic.A.Ş.)
M-Eslon 30 mg Mikropellet Kapsül (Nobel İlaç San.Tic.A.Ş.)
M-Eslon 60 mg Mikropellet Kapsül (Nobel İlaç San.Tic.A.Ş.)
M-Eslon 100 mg Mikropellet Kapsül (Nobel İlaç San.Tic.A.Ş.)
Ayrıca ruhsat sahibi Galen İlaç San.Tic.A.Ş. firmasına ait 10 mg/mL ve 20 mg/mL dozlarda morfin hidroklorür ampulleri bulunmaktadır.

2.1.8.3. Denetimli Salım Yapan Morfinle Yapılmış Çalışmalar

Dünya ilaç piyasasında, denetimli salım yapan ilk morfin sülfat müstahzarı matris tablet şeklinde hazırlanan MS-Contin®'dir[59]. Bu sistem setostearil alkol ve yüksek viskoziteli selüloz eterinden oluşan bir matris içerir. Matristen ilacın salım hızı, ilacın matris bileşenleri ile gastrointestinal bölgedeki sulu fazdaki partitisyon katsayısına bağlıdır. Bu denetimli salım sisteminin avantajları: uzun etki süresi, daha sabit plazma derişimi ve klinik etki, dozlama sıklığının az olması ve daha az yan etkidir. Çalışmalar, bunların, yüksek analjezik etki ve çoğu kanser hastasında 12 saatlik analjezik etki süresi olduğunu göstermiştir [60,61].

Yeni geliştirilen günde bir kez alınan denetimli salım yapan morfin sülfat tabletlerinin günde iki kez alınan denetimli salım yapan tabletlerle etkinlik, güvenlik ve farmakokinetik açıdan karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmaya 25 kanser hastası katılmıştır[12]. Hastalar bir hafta boyunca günde bir dozluk tablet kullanmış, daha sonra bir hafta boyunca günde iki dozluk tabletlerden kullanmışlardır. Bu çalışmada elde edilen zaman-morfin plazma derişimi profili Şekil 4'de gösterilmiştir. Hastaların % 68'i iki hafta sonra tedaviye günde tek dozluk tabletlerle devam etmek istemişlerdir. İki formülasyonun neden olduğu yan etkiler arasında ve ağrı giderme etkinlikleri arasında anlamlı bir farklılık oluşmamıştır. İki

formülasyonun $AUC_{(0-24)}$ değerleri arasında anlamlı farklılık oluşmamıştır. Günde bir kez alınan morfinin günde iki kez alınan denetimli salım yapan morfin tabletlerine göre avantajları; uzatılmış etki süresi, dozlama sıklığının azalması, tedavi uyuncunun artması, daha stabil klinik etki ve plazma morfin derişimindeki dalgalanmanın azalması nedeniyle daha az görülen yan etkilerdir.



Şekil 5. Günde Bir Doz ve Günde İki Doz Denetimli Salım Yapan Formülasyonun Oluşturduğu Morfin Plazma Derişimi Grafiği[12]

24 şiddetli kanser ağrısı olan hastaya, 24 saatlik morfin dozunun 24 saat etkili Kapanol® veya 12 saat etkili iki adet MS Contin® tablet verilerek uygulandığı bir çalışmada, uygulanacak morfin dozu, her hastaya ayrı olarak verilen morfin çözeltileri ile saptanmıştır. 1.periyotta hastalar, 24 saatlik morfin dozunu rasgele Kapanol® veya MS Contin® alacak şekilde ayrılmıştır. Hastalar çalışmanın 7.günü 24 saat boyunca belli aralıklarla morfin ve metabolitlerinin tayini için kan vermişlerdir. Çalışmanın 8. günü birinci periyota özdeş olarak uygulanan preparatlar değiştirilmiştir. Kapanol®'ün farmakokinetik profili MS Contin®'le karşılaştırıldığında, anlamlı olarak daha düşük C_{min}, plazma morfin derişiminde daha az dalgalanma göstermiştir. Kapanol® ile MS Contin® 'in tedavi sırasında farmakodinamik parametrelerinde, morfine bağlı yan etkilerinde, hastaların tedavi seçimi açısından anlamlı bir farklılık

oluşmamıştır. 24 saat etkili Kapanol® 12 saat etkili MS Contin®'le eşit derecede ağrı giderme ve morfine dayalı yan etki göstermiştir[62].

Plazma morfin, morfin-3-glukronid ve morfin-6-glukronid derişimlerinin ilişkileri ve denetimli salım yapan oral morfin kullanan hastalarda klinik etkilerinin incelendiği bir çalışmaya 46 hasta katılmıştır[63]. Morfin çoğunlukla morfin-6-glukronide ve morfin-3-glukronide metabolize olmaktadır. Bu metabolitlerin, oral morfin uygulamasından sonra kantitatif klinik önemi açık değildir. Morfinle M6G ve M3G''nin pik ve kararlı durum plazma derişimleri ile uygulanan doz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yüksek ve düşük ağrı skorlu hastaların pik ve kararlı morfin ve metabolit derişimleri arasında anlamlı fark olmadığı, aynı şekilde, yüksek ve düşük plazma derişimleri ile klinik etki arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Çalışmada kronik oral morfin tedavisi uygulanan hastaların, morfin ve metabolitlerinin plazma derişimleri ile klinik etkileri arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

Orta ve şiddetli kanser ağrısı çeken Çinli hastalarda denetimli salım yapan oral yoldan verilen morfinle, transdermal yoldan verilen fentanilin etkinlik ve yan etkileri araştırılmıştır[64]. Çalışmaya 2651 hasta katılmıştır. Fentanil kullanan gruba Duragesic®, denetimli salım yapan morfin sülfat kullanan gruba ise MS-Contin® veya Morfin Hidroklorür (South West Pharm) verilmiştir. Fentanil kullanan hastalarda ağrı geçme oranı % 86.6 olurken morfin kullanan hastalarda bu oran % 88.31 bulunmuştur ve anlamlı bir farklılık ($p<0,05$) görülmemiştir. Ancak yan etki görülme sıklığı, fentanil grubunda daha düşük bulunmuştur. Özellikle morfin kullanan hastalarda fentanil kullanan hastalara göre konstipasyon görülme riski % 65, bulantı-kusma görülme riski % 43, baş dönmesi/uyku hali görülme riski % 41 daha fazla bulunmuştur. Tüm sonuçlar ($p<0,05$) anlamlı farklılık göstermiştir. Yapılan çalışmanın sonuçlarının Amerika ve Avrupa'daki verilerle uyumlu olduğu bildirilmiştir.

Morales ME ve arkadaşları denetimli salım yapan oral morfin sülfat süspansiyonları geliştirmişlerdir[65]. İki farklı etil selüloz süspansiyonu hazırlanmıştır. A formülasyonunda morfin, mikropartiküllerin içerisine hapsedilirken, B formülasyonunda morfin, mikropartiküllerin yüzeyine adsorbe edilmiştir. A ve B formülasyonlarının içerdiği morfin oranı sırasıyla % 92 ve % 15 olarak bulunmuştur. İn vitro salım çalışmaları pH 6.2'de Franz difüzyon hücrelerinde yapılmıştır. A formülasyonunun, in vitro salım çalışmalarında, içerdiği morfini 24 saat süreyle Weibull kinetiğine göre saldığı bildirilmiştir. B formülasyonu ise içerdiği morfininin salımını 5 saat içerisinde gerçekleştirmiştir.

Akciğer kanserine bağlı kronik ağrılı hastalarda transdermal fentanil (TDF) ile denetimli salım yapan morfin sülfatın erken dönem analjezik etkinlikleri ve yan etkileri araştırılmıştır[66]. Çalışmaya Dünya Sağlık Örgütü' nün önerdiği basamak tedavisine göre 3. basamak tedaviyi gerektiren akciğer kanseri 50 hasta katılmıştır. Çalışma 15 günlük tedavi süreci için transdermal fentanil (Duragesic® 25, 50, 75,100 µg/saat, n=25) ya da yavaş salımlı oral morfin (M-Eslon® 10, 30, 60, 100 mg mikropellet kapsül, n=25) uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada denetimli salım yapan morfin sülfat ve TDF ile yeterli analjezi sağlanmıştır. Ancak TDF grubundaki hastalarda yeterli analjezi sağlamak için daha çok doz arttırımına gidilmiştir. Bunun nedeni olarakta yaş ve kaşeksi gibi bireysel faktörlerin TDF'nin farmakokinetiğini değiştirerek doz titrasyonunda bireysel farklılıklara yol açması ve akciğer kanserli olgularda deriden absorbsiyonun diğer kanser türlerine oranla daha az olduğu ve doz titrasyonunu etkilediği bildirilmiştir. Çalışmada bulantı-kusma, idrar retansiyonu, kaşıntı-ürtiker görülme oranı farklı gruplarda benzer bulunurken, konstipasyon görülme oranı morfin sülfat kullanan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür.

Morfin sülfatın bukoadhezif tablet formülasyonunun geliştirildiği bir çalışmada, polimer olarak biyoadhezif özellik gösteren hidroksipropil metilselüloz ve karbomer kullanılmıştır[67]. Hazırlanan 12 mm çapındaki tabletler Eudragit RS-PM ile kaplanmıştır. İn vivo çalışmalar 21-42 yaş aralığında sağlıklı 6 gönüllü ile yapılmıştır. İn vivo çalışmalar sonucunda morfin sülfatın 8 saatte % 30.2'sinin bukkal yoldan emildiği bildirilmiştir. 26-40 yaş aralığında 6 sağlıklı gönüllünün katıldığı, morfinin bukkal tabletleri ile yapılmış bir başka çalışmada ise 12 saatte morfinin % 18.7'sinin bukkal yoldan emildiği bildirilmiştir[68].

Denetimli salım yapan 30, 60 ve 100 mg morfin sülfat tabletlerinin (MST) ve 1 veya 5 mg/mL oral morfin sülfat çözeltisinin (MSÇ) kullanıldığı bir çalışmada, MST hastalara 12 saat arayla verilmiştir[69]. Günde 90 mg'a ihtiyaç duyan hastalar, uygun dozun bulunmaması nedeniyle 30 mg'lık tabletlerden 8 saat arayla almışlardır. MSÇ her hastaya 4 saat arayla uygulanmıştır. Her hasta MST ve MSÇ tedavisi sırasında aynı dozu almıştır. Günlük 3 kez MST alımı ile MSÇ alımı sonucu birbirine eşdeğer maximum ve minimum morfin plazma derişimleri elde edilmiştir. Bu çalışmada hastalar iki periyot boyunca iyi bir ağrı kontrolüne sahip olmuşlardır. Birkaç kontrollü klinik çalışmada 12 saat aralıklı MST uygulamasının kanserde ağrı kontrolünde, 4 saat aralıklı morfin çözeltisi kadar etkili olduğunu göstermiştir. MST tabletleri ile doz aralığı sonunda plazma derişimindeki düşüş MSÇ ile elde edilen düşüşten önemli derecede düşük olmamıştır. Yapılan çalışmada MST doz aralığının son birkaç saati içerisinde analjezik etkide herhangi bir kaybın olmadığı gösterilmiştir.

SPILA granülleri adı verilen ilaç taşıyıcı sistemler, morfin HCl'yi nötr ortamda asidik ortama göre daha hızlı salımı için tasarımlanmıştır[70]. Sistemin kaplama tabakası pH'ya bağlı salım yapan karboksivinil polimerinden oluşmaktadır. SPILA granülleri karboksivinil

polimer ile kaplı çekirdek granüller, suda çözünen ve suda çözünmeyen polimerle kaplı çekirdek granüllerden oluşur. Etilselüloz suda çözünmeyen kaplama polimeri, PEG, HPMC ve HPC suda çözünen polimer kaplama maddelerdir. SPILA granül sistem morfin HCl'yi pH 6.8 de pH 1.2 'den daha hızlı salacak şekilde formüle edilmiştir. Bu amaçla çekirdek granüller karboksivinil polimeri içeren etilselülozla kaplanmıştır. Bu yapı nötr ortamda asit ortama göre daha çok şişme özelliği göstermektedir. pH'ya bağımlı şişen polimer kaplı SPILA granülleri yüksek morfin plazma seviyesinin uzun bir süre korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Film bileşimindeki suyu emen ve şişen polimer, ince bağırsakta ve kolonda morfin salımının devam etmesini sağlamaktadır. SPILA granüllerinde enterik kaplama polimeri yerine su absorbe edip şişen polimerler vardır. Bu sayede salım kontrol tabakasında ne kadar çok su bulunursa, ince bağırsak, kolon ve diğer kısımlarda salımı gerçekleşen morfin miktarı da o kadar çok olacaktır.

Morfin sülfatın denetimli salım yapan bir müstahzarının alkol ile alımından sonraki farmakokinetik parametrelerinin incelendiği bir çalışmaya 21-40 yaşlarında 32 sağlıklı erkek gönüllü katılmıştır[71]. Bu çalışmada gönüllülere açlık ve tokluk durumlarında 100 mg morfin sülfat içeren denetimli salım yapan Kadian® kapsülleri, 240 mL % 40 alkol içeren içecekle birlikte tokluk ve açlık durumlarında verilmiş, 240 mL su ile sadece tokluk durumunda verilmiştir. Farmakokinetik parametreler incelendiği zaman sırasıyla t_{max}(saat) 8.0; 8.0; ve 8.0 ; C_{max} (ng/mL) ise sırasıyla 16.7; 16.0; ve 15.6 bulunmuştur. Bu çalışma ile Kadian®'ın alkolle birlikte alındığında denetimli salım karakteristiklerinin değişmediği gösterilmiştir.

Kalsiyum aljinat kullanılarak hazırlanan denetimli salım yapan hidrojel matriks tipi morfin supozituvarları, rektal yoldan morfin uygulanması için geliştirilmiştir[72].

Denetimli salım yapan morfin supozituvarlarının, yağ asidinin poligliserol esterinden (PGEF) yararlanılarak hazırlandığı bir çalışmada, PGEF'nin yağlı supozituvar taşıyıcısı Witepsol H15'e eklenmesi sonucunda supozituvarlardan morfin salım hızında azalma görülmüştür[73]. İncelenen PGEF'ler arasında, dekagliserol heptabehanatın (HB 750), yağlı suppozituvarlardan morfinin denetimli salımı için en uygun yardımcı madde olduğu görülmüştür. Witepsol H15-HB750 ile hazırlanmış suppozituvarların köpeklere rektal uygulanmasından sonra, erken zaman periyotlarında, morfinin plazma derişimi hızlı bir şekilde artmamıştır. Uzun zaman periyodunda plazma morfin seviyesi yüksek düzeylerde kalmıştır.

Opioidlerle ağrı tedavisinde yeni ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir[74]. DUROS isimli fentanil içeren 3 ay boyunca subkutan infüzyon yapan osmotik pompalı sistemde, dokulardaki suyun yarıgeçirgen zardan geçmesiyle oluşan osmotik basınçla piston itilir ve fentanil yavaş yavaş subkutan bölgeye verilir. Bir diğer yeni ilaç taşıyıcı sistem de ise morfin sülfat multiveziküle edildiği sentetik lipozomlardan (DepoFoam®) 48 saat süreyle salınmaktadır. Lipozom formülasyonunda kullanılan lipit bileşenler biyoparçalanabilir özelliktedir ve toksik değildir. Köpeklerde yapılmış çalışmalarda histopatolojik, nörolojik veya psikolojik yan etkilere rastlanmamıştır. Cerrahi işlemlerden sonra 48 saatlik postoperatif ağrı tedavisi için uygun bir ilaç uygulama yöntemi olabilecektir.

Holgado ve arkadaşları denetimli salım yapan morfin hidroklorür içeren inert matris tablet formülasyonları geliştirmişlerdir[75]. Çalışmada suda çok az şişen matris ajanı olarak Eudragit L 30D ve Eudragit RS-PM kullanılmıştır. İn vitro salım çalışmaları enzim içermeyen 500 mL pH 1.2 ve pH 7.4 tamponlarında döner sepet yöntemi ile 50 rpm'de 8 saat süreyle yapılmıştır. Hazırlanan tabletlerin ilk 1 saat içerisinde içerdikleri toplam morfin miktarının (60 mg) 1/3'ünü hemen salımını gerçekleştirmesi, daha sonra kalan morfini 7 saat süreyle

denetimli salım yapması istenmiştir. Tabletler 150 mg ağırlıkta ve 9 mm çapta basılmıştır. % 62.5 Eudragit RS-PM içeren tablet formülasyonu MST-Continus® 60 mg ile benzer salım profili göstermiştir.

2.1.9. Diğer Opioidler ve Bunların İlaç Şekilleri

2.1.9.1. Kodein

Kodein fosfat veya kodein sülfat, hafif ve orta şiddetli ağrılarda, öksürüğün baskılanmasında ve antidiyareik olarak kullanılır. Oral veya parenteral yoldan uygulanır.

2.1.9.2. Hidrokodon

Kimyasal yapısı kodeine benzeyen fakat kodeinden 6 - 8 kat daha potent bir etkin maddedir[76]. Hidrokodon bir ön ilaçtır ve CYP2D6 ile hidromorfona dönüşür. Analjezik etkisi morfinin 1/59'udur. Hidrokodonun ibuprofen, aspirin ve APAP ile kombine ilaç şekilleri vardır.

2.1.9.3. Fentanil

Fenilpiperidinin sentetik bir türevi olan fentanilin kimyasal adı N (1-fentanil- 4-piperidil) propionanilid'dir[77]. Tedavi edici indeksi yüksek olup morfinden 100–300 kez daha güçlüdür. Fentanil, transdermal ve parenteral yoldan kullanılır.

2.1.9.4. Alfentanil

Alfentanil mü reseptör agonistidir, analjezik ve genel cerrahide anestezik olarak parenteral yoldan kullanılır[78].

2.1.9.5. Sufentanil

Sufentanil, fentanil ve alfentanile yapıca benzeyen, anestezide yardımcı olarak kullanılan sentetik bir opioiddir[79].

2.1.9.6. Remifentanil

Remifentanil, hızlı ve kısa süreli etki gösteren mü reseptör agonistidir ve analjezik olarak parenteral kullanılır[78].

2.1.9.7. Propoksifen

Morfine yapıca benzeyen, analjezik olarak kullanılan, yüksek dozda kardiyak ve santral sinir sisteminde toksik etkileri olan sentetik bir opioiddir[76].

2.1.9.8. Tebain (Paramorfin)

Analjezik etkisi düşük, toksisitesi yüksek bir opioiddir. Zehirli olması nedeniyle ilaç olarak kullanılmaz. Sanayide zehirsiz morfin türevlerinin sentezinde kullanılır[80].

2.1.9.9. Metadon

Şiddetli ve kronik ağrıda kullanılan, antitüssif etkisi de olan bir opioiddir. Yapıca morfine benzemez ve opioid bağımlılılık tedavisinde kullanılır[81].

2.1.9.10. Papaverin

Benzilizokinolin türevi olan bir alkoloiddir. Kimyasal yapısı ve etkileri diğer alkoloidlerden farklıdır[82]. Serebral, periferik ve koroner damar hastalıklarında ve gastrointestinal rahatsızlıklarda kullanılır.

2.1.9.11. Oksikodon

Tebainden türetilen ve oral yoldan kullanılan bir yarı sentetik opioiddir[76]. Orta ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanılır. Morfini tolere edemeyen hastalar için morfine alternatif bir etkin maddedir. Oral yoldan denetimli salım tabletleri, hemen salım yapan tabletleri ve çözelti formları ile aspirin veya asetaminofen ile kombine preparatları vardır. Ayrıca rektal ve parenteral yoldan da kullanılır.

Denetimli salım yapan 20 mg oksikodon ve 30 mg morfin sülfat içeren tabletlerin etkinlik, güvenlik ve farmakodinamik karşılaştırmasının yapıldığı çalışmaya opioid analjezik kullanması gereken 45 kanser hastası katılmıştır[83]. Çalışma boyunca hastalar oksikodon kullanımı sırasında morfin sülfat kullanımına göre daha çok analjezik almaya ihtiyaç duymuşlardır. Ağrı kontrolünün morfin sülfat kullanan hastalarda daha iyi olduğu bildirilmiştir.

2.1.9.12. Meperidin

Meperidin, yapıca morfin ve benzeri opioidlerden farklı olmasına rağmen, opioid reseptörleri üzerindeki etkisi morfine benzerdir[84]. Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılması önerilirken, kronik ağrıda, malignitede, kafa yaralanmasında, kalp yetmezliğinde, tanımlanmamış akut karın ağrısında ve opioid bağımlılığından şüphelenildiğinde kullanılmaması önerilmektedir.

2.2. Denetimli Salım Sistemleri

Etkin maddeyi salım işlemini, hemen salan konvansiyonel dozaj şekillerine göre daha uzun bir süreçte yapan ilaç şekillerine denetimli (kontrollü) salım yapan ilaç şekilleri denilir[85-87].

2.2.1. Denetimli Salım Sistemlerinin Avantajları

- Hastanın günlük aldığı doz sayısı ve sıklığı azalır. Bu sayede hastanın tedaviye uyuncu sağlanır. Ara dozların unutulması önlenmiş olur.
- Kullanılan toplam etkin madde miktarı azalacağı için düşük dozlarda tedavi imkanı sağlar.
- Etkin maddenin kan derişiminin terapötik aralıkta kalması sağlanır ve klasik ilaç şekillerine göre iniş-çıkışlar azaltılır. Bu sayede yüksek kan derişimlerinin neden olabileceği istenmeyen yan etkiler önlenmiş olur veya en az düzeyde kalır.
- Yarı ömrü kısa olan etkin maddeler daha uzun aralıklarla verilebilir.
- Terapötik indeksi dar olan etkin maddeler için uygundur[85-87].

2.2.2. Denetimli Salım Sistemlerinin Dezavantajları

- Dozu yüksek olan ilaçların bu dozaj şeklinde hazırlanması teknolojik olarak bazı güçlükler yaratır.
- Her etkin maddenin sürekli etkili şeklinin hazırlanması mümkün değildir. Çok uzun veya çok kısa yarı ömürlü etkin maddeler ile çok toksik etkin maddelerin bu şekilde hazırlanmaları uygun değildir.
- Tedaviye başlanıldığında, hasta ilacı bir kere aldıktan sonra istenmeyen etkiler oluşursa ikinci doza kadar tedaviyi kesmek mümkün değildir.
- Bu tip dozaj şekillerinde ilaçla birlikte alınan yiyecekler emilimin hızını ve derecesini etkileyebilir.
- Bu tip dozaj şekilleri bütün olarak kullanılmalıdır. Taşıma veya kullanım esnasında dozaj şeklinin yanlışlıkla veya

bilinçsizce kırılması, ezilmesi ya da bütünlüğünün bozulması halinde yüksek dozda etkin madde serbest hale geçerek kanda toksik seviyeye çıkabilir ve istenmeyen yan etkiler görülebilir[85,86].

2.2.3. Denetimli Salım Yapan İlaç Şekillerinden İlaç Salım Mekanizmaları

Denetimli salım yapan sistemler, konvansiyonel (hemen salım yapan) ilaç şekillerinden farklı olarak, etkin maddeyi önceden belirlenen hızda ve daha uzun bir süre boyunca salımını gerçekleştirirler.

2.2.3.1. Difüzyon Kontrollü Salım

Etkin madde suda çözünmeyen bir polimerden difüzyon yoluyla salınır. Difüzyon kontrollü salım, membrandan difüzyonla salım ve matristen difüzyonla salım olarak ikiye ayrılır.

2.2.3.1.1. Membrandan Difüzyonla Salım

Membrandan difüzyonla salım hızının kontrol edildiği sistemlerde, etkin maddeyi içeren çekirdek ya da çekirdekler topluluğu, suda çözünmeyen membranla kaplanmıştır ve hız sınırlayıcı adım membrandan difüzyon hızıdır. Bu sistemlerde etkin madde salımı sıfır derece kinetikle gerçekleşir.

2.2.3.1.2. Matristen Difüzyonla Salım

Matristen difüzyonla salım hızının kontrol edildiği sistemlerde, etkin madde inert polimerik bir matriste çözülmüş veya dağıtılmıştır. Bu sistemlerde etkin madde inert bir polimerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyondan sonra polimer ile katı dispersiyonu hazırlandıktan sonra

tablet olarak basılır. İlaç salımı matristen içeriye giren mide-barsak sıvısının etkin maddeyi difüzyonla dışarı çıkmasını sağlaması ile olur. Hazırlanma esnasında tablet yüzeyinde bulunan etkin madde, mide barsak sıvısıyla karşılaştığında çözünür ve salınır, matrisin iç kısmındaki etkin maddeler ise zamanla matrisin içinden yüzeye difüze olup salınır. Bu sistemlerde etkin maddenin matristen salımı sıfır derece kinetiğe uymaz. Salım genellikle zamanın karekökü ile doğrusal ilişkilidir. Bu tür salım kinetiğine Higuchi kinetiği, √t kinetiği ya da matris kinetiği denir. İlaç alındıktan sonra gastrointestinal sistemde matris yapı değişime uğramadan feçesle atılır.

Yapılmış bir çalışmada MST Continus® tabletlerinin salım mekanizması incelenmiştir[88]. Bu sistem etkin maddenin, yüksek zincirli alifatik alkol ve hidrate hidroksi alkil selüloz karışımının birleşmesiyle oluşur. Bu sistemin salım kontrolü iki faktöre bağlıdır. Bunlar yüksek zincirli alifatik alkolün çözünmesi ve etkin maddenin in vivo ortamda hidrate olmuş hidroksialkil selülozdan difüze olmasıdır.

-Kullanılan hidroksialkil selüloz çeşidi,
-Kullanılan yüksek zincirli alifatik alkol çeşidi,
-Hidroksi alkil selülozun hidrasyon derecesi,
-Kullanılan hidroksialkil selüloz ve yüksek zincirli alifatik alkolün miktarları değiştirilerek salım optimize edilebilir.

MST Continus® tabletlerde etkin maddenin salımı pH'dan bağımsızdır. Bu sayede etkin maddenin gastrointestinal sistemde enterik kaplama yapılmadan salımı düzgün bir şekilde gerçekleşir.

2.2.3.2. Aşınma (Erozyon) Kontrollü Salım

Bu sistemlerde biyoparçalanabilir özellikte bir polimerin aşınmasıyla ilaç salınır. İlaç salımı polimerin aşınma hızına bağlıdır. Suda

az çözünen etkin maddelerin denetimli salım ilaç şekilleri için uygun bir sistemdir. Bu tür polimerler kullanıldığında parçalanma ürünleri vücutta olumsuz etkilere neden olmamalıdır. Polilaktik asit, poliglikolik asit, poli-kaprolakton bu amaçla kullanılan polimerlendendir[89]. Bu polimerler biyoparçalanabilir polimerler olup, dokularda salımın çok uzun sürmesi istenir.

Eudragit RS PO, Eudragit RL PO taşıyıcı polimerlere PEG, PVP gibi oral kullanıma uygun suda çözünen bazı polimerler ilave edilerek de aşınma kontrollü salım yapan sistemler hazırlanabilir. Bu polimer karışımlarına örnek olarak PEG+Eudragit RS PO, PEG+Eudragit RL PO veya PVP+Eudragit RS PO verilebilir.

2.2.3.3. Şişme Kontrollü Salım

Şişme kontrollü salım sistemi, etkin maddenin bir hidrojel içerisinde çözülmesi veya dağıtılması ile hazırlanır. Çoğunlukla bu sistemlerin hazırlanmasında polimer olarak, yüksek viskoziteli (molekül ağırlığı yüksek olan) hidroksipropilmetil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksietil selüloz gibi selüloz eterleri kullanılmaktadır. Bu polimerler mide-barsak ortamında şişmekte, hacim büyümekte ve genellikle difüzyon ve/veya aşınma kontrollü olarak salım yapmaktadır.

2.2.3.4. Ozmotik Kontrollü Salım

Bu sistemlerde ilaç salımı sistem içine giren sıvının yarattığı ozmotik basınçla kontrol edilir. Sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarıgeçirgen membranın gözeneklerinden içeri girer ve ilacı çözmeye başlar. Suyun sistemin içine girmesiyle oluşan ozmotik basınç farkı ile ilaç bu membrandan difüze olamayacağı için önceden açılmış bir delikten dışarı çıkar.

Osmotik kontrollü salım yapan 24 saat etkili morfin içeren MXL® kapsüllerden ilaç salım mekanizması incelenmiştir[88]. Bu ilacın üretiminde morfin, kuvvetli hidrofobik yapıdaki bir mumla karıştırılır ve soğumaya bırakılır. Bu karışım soğuduktan sonra 0.25 – 1.8 mm çapında morfin ve mum karışımından oluşan granüllere dönüştürülür. Daha sonra bu granüller kapsüllere doldurulur. Kapsül yutulduktan kapsül kılıfı midede fiziksel olarak parçalanır ve mikropartiküllerin içerisine su girerek morfini çözer ve difüze olarak dışarı çıkar. Mumun hidrofobik yapısından dolayı granüllere suyun girişi yavaşlatılır. İlacın salımı gastrointestinal kanalın pH 'sından bağımsızdır.

2.2.4. Denetimli Salım Sistemlerinin Salım Hızı Kinetikleri

2.2.4.1. Sıfır Derece Kinetik

Sıfır derece hız formülü $-dC / dt = k_0$ şeklindedir[90].
Bu eşitliğin integrali alınırsa,
$C = C_0 - k_0 t$ formülü bulunur

C: Herhangi bir t anında çözünmemiş etkin madde miktarı
C_0: Başlangıçtaki etkin madde miktarı
k_0: Sıfır derece çözünme hız sabiti

Zamana karşı derişim (C) değerleri grafiğe çizildiğinde bir doğru elde edilir. Elde edilen doğrunun eğimi k_0 'dır. Sıfır derece kinetikle salım yapan bir ilaç şeklinde birim zaman aralığında salınan etkin madde miktarı sabit olmaktadır.

2.2.4.2. Birinci Derece Kinetik

Birinci derece kinetiğin hız formülü $-dC / dt = k_r C$ şeklindedir[90].

Bu eşitliğin integrali alınırsa;
ln C_t = ln C_0- kr_1 t formülü bulunur.

C: Herhangi bir t anında çözünmemiş etkin madde miktarı
C_0: Başlangıçtaki etkin madde miktarı
kr_1: Birinci derece çözünme hız sabiti

ln C ye karşı t değeri grafiğe çizildiğinde bir doğru elde edilir. Bu doğrunun eğimi kr_1 'dir. Birinci derece kinetikle salım yapan bir ilaç şeklinde zamana bağlı olarak çözünen etkin madde miktarı üssel olarak azalmaktadır.

2.2.4.3. Higuchi Kinetiği

Higuchi kinetiğinde öncelikle düz yüzeyden tek yönlü çıkış ele alınmıştır[91]. Etkin maddenin matris içinde homojen bir şekilde çözünmüş durumda olduğu bu sistemde salım aşağıdaki denklemle tanımlanır;

$$Q = \sqrt{D(2A - C_s)C_s t}$$

Q: Birim yüzeyden t zamanında salınan etkin madde miktarı, akı
D: Homojen matris ortamında etkin maddenin difüzyon katsayısı
C_s: Salım ortamında etkin maddenin çözünürlüğü
A: Matris sistem içinde etkin maddenin derişimi

İkinci olarak, heterojen veya granüler matris ele alınmıştır. Etkin maddenin matris materyalinde çözünmemiş, matris materyali içinde dağılmış halde bulunduğu bu sistemde, etkin madde matris materyali partiküllerarası boşluklardan salım ortamına difüzyonla geçmektedir.

Salınan etkin madde miktarı, zamanın karekökü ile orantılıdır ve aşağıdaki şekilde tanımlanır;

$$Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2A - \varepsilon C_s)C_s t}$$

Q: Birim yüzeyden t zamanda çıkan etkin madde miktarı

D: Ortam sıvısı içinde etkin maddenin difüzyon sabitesi

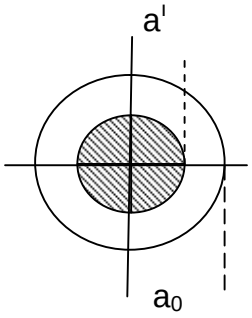
ε: Matrisin porozitesi

τ : Kapiller sistemin eğri-büğrülük (tortuosity) katsayısı

A: Matrisin birim hacmindeki etkin madde miktarı

C_s: Etkin maddenin ortam sıvısındaki çözünürlüğü

Gerçekte partiküller, değişik geometrik şekillerde olmaktadır ve bunlar ilk anlamda küresel kabul edilirler. Aşağıda kısmen boşalmış bir küresel pellet ve kısmi salım sonucu gösterilmiştir:



a_o: Pelletin yarıçapı (difüzyonun başladığı zamandaki yarıçap)
a' : Herhangi bir t zamanında pelletten salınmamış olan etkin maddenin bulunduğu bölgenin yarıçapı

Homojen matrisli pellet için denklem aşağıdaki şekildedir

$$1 - 3\left(\frac{a'}{a_0}\right)^2 + 2\left(\frac{a'}{a_0}\right)^3 = \frac{6DC_s}{Aa_0^2}t = Bt$$

Bu denklemde D, C_s ve A terimleri, $Q = \sqrt{D(2A - C_s)C_s t}$ denkleminde belirtildiği gibidir. Denklemin sol tarafı boyutsuzdur. B terimi ise, zaman^{-1} birimli olup, $B = \frac{6DC_s}{Aa_0^2}$ denkleminden hesaplanabilir.

A'nın C_s'ten çok büyük olduğu durumlarda pellette kalan madde kesri $\left(\frac{a^t}{a_0}\right)^3$ olarak hesaplanmaktadır.

Heterojen ve granüler matrisler için denklem aşağıdaki şekildedir

$$1 - 3\left(\frac{a^t}{a_0}\right)^2 + 2\left(\frac{a^t}{a_0}\right)^3 = \frac{6DKC_s}{\tau a_0^2} t$$

Buradaki D, C_s, ve r terimleri $Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2A - \varepsilon C_s)C_s t}$ denkleminde belirtildiği gibidir. K terimi, etkin maddenin yoğunluğunun tersidir ($K = \frac{1}{d}$).

Bu modelde, etkin maddenin önce matriksin yüzey tabakasından çözündüğü, daha sonra bir içteki tabakanın çözünme ve difüzyon vasıtasıyla dıştaki çözeltiye doğru boşalmaya başladığı varsayılmaktadır.

2.2.5. f_1 Farklılık ve f_2 Benzelik Faktörleri

f_1 farklılık faktörü iki farklı salım hızı profili arasındaki benzerliğin araştırılması amacıyla hesaplanmaktadır. f_1 faktörü şu şekilde hesaplanır[92].

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^{n} \left| R_t - T_t \right|}{\sum_{t=1}^{n} R_t} \right\} x100$$

f_2 benzerlik faktörü iki farklı salım hızı profili arasındaki benzerliğin araştırması için hesaplanır. f_2 değeri şu şekilde hesaplanır[92].

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^{n} (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} x100 \right\}$$

f_1 farklılık faktörü değerinin 0-15 arasında olması veya f_2 benzerlik faktörü değerinin 50–100 arasında olması salım profillerinin benzerliğini gösterir[93].

f_1: Farklılık faktörü

f_2: Benzerlik faktörü

R_t: Referansın t anında çözünme %'si

T_t: Test formülasyonunun t anında çözünme %'si

n: Çözünme veya salım sırasında örnek alma zamanlarının sayısı

İlaç şeklinden 15 dakika içerisinde etkin maddenin % 85'i çözündüğü takdirde salım hızı profilleri matematiksel değerlendirme yapılmadan benzer kabul edilebilir.

Morfin sülfat biyofarmasötik sınıflandırma sisteminde 1. grup ilaçlar (yüksek çözünürlük / yüksek emilim) arasında gösterilmiştir. Ancak ilk geçiş etkisinin yüksek olmasından dolayı 3. grup ilaçlar (yüksek çözünürlük / düşük emilim) arasında da yer almaktadır[94].

Çalışmamızda salım hızı profillerinin uyumlu olup olmadığını bulmak için f_1 farklılık faktörü ve f_2 benzerlik faktörü hesaplanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

3.1.1 Kullanılan Etkin Madde ve Yardımcı Maddeler

Tablo 3. Kullanılan Etkin Madde ve Yardımcı Maddeler

Morfin Sülfat Pentahidrat	Toprak Mahsülleri Ofisi, Türkiye Seri No:TR AAF090203 DER/ 09-01 MS
Methocel K4M Premium CR (HPMC) Hidroksipropil İçeriği % 22.80, Metoksi İçeriği % 11.50	Colorcon®, İngiltere
Methocel K100M Premium CR (HPMC) Hidroksipropil İçeriği % 22.60, Metoksi İçeriği % 9.90	Colorcon®, İngiltere
Eudragit RS PO	Degussa, Almanya
Eudragit RL PO	Evonik, Almanya
Kalsiyum sülfat dihidrat	Merck, Almanya
Ethocel standart 10 Premium (EC) Etoksi İçeriği % 49.00	Colorcon®, İngiltere
Ethocel Standard 20 Premium (EC) Etoksi İçeriği % 49.00	Colorcon®, İngiltere
Ethocel Standard 45 Premium (EC) Etoksi İçeriği % 48.90	Colorcon®, İngiltere
Ethocel Standard 100 FP Premium (EC) Mikronize toz, Etoksi İçeriği % 48.90	Colorcon®, İngiltere
Aerosil® 200 (Kolloidal Silisyum Dioksit) Hidrofilik tip, Spesifik yüzey alanı: 200 m^2/g	Degussa, Almanya
Magnezyum Stearat	Tyco, A.B.D.
Monobazik Potasyum Fosfat	Applichem, Almanya
Potasyum Klorür	Merck, Almanya
Sodyum hidroksit	Merck, Almanya
Hidroklorik asit (% 37)	Merck, Almanya
Asetonitril	Merck, Almanya

3.1.2. Kullanılan Morfin Sülfat İçeren Ticari İlaç Şekilleri

- M-Eslon 10 mg mikropellet kapsül (Ruhsat Sahibi: Nobel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Üretim Yeri: Ethypharm S.A. Fransa, Seri No:04290, Son Kullanma Tarihi:11.2010)
- M-Eslon 30 mg mikropellet kapsül (Ruhsat Sahibi: Nobel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Üretim Yeri: Ethypharm S.A. Fransa, Seri No:04291, Son Kullanma Tarihi:10.2010)
- M-Eslon 60 mg mikropellet kapsül (Ruhsat Sahibi: Nobel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Üretim Yeri: Ethypharm S.A. Fransa, Seri No:04025, Son Kullanma Tarihi:03.2010)
- M-Eslon 100 mg mikropellet kapsül (Ruhsat Sahibi: Nobel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Üretim Yeri: Ethypharm S.A. Fransa, Seri No:04026, Son Kullanma Tarihi:03.2010)

3.1.3. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

- Tek zımbalı tablet basım makinası
  - Korsch-Erweka EK0 GmbH, Almanya
- Çözünme hızı tayin aleti
  - Vankel 7000, A.B.D.
- Sürekli Akış hücreli çözünme hızı tayin aleti
  - Sotax CE, İsviçre
- UV-VIS Spektrofotometresi
  - Shimadzu UV-1700, Japonya
- Hassas terazi
  - Shimadzu AW 320, Japonya
- FT-IR/NIR Spektrofotometresi
  - Perkin Elmer Spectrum 400 FT-IR, A.B.D

- pH metre
  - pH meter CG 840, Almanya
- Etüv
  - Heraeus KT-500, Almanya
- Erime Noktası Tayin Cihazı
  - Schorpp Gerätetechnik SMPII, Almanya
- DSC analiz cihazı
  - Shimadzu DSC-60, Japonya
- TGA analiz cihazı
  - Shimadzu DTG-60, Japonya
- Tablet sertlik cihazı
  - CGS Hardness Tester HDT 1V-3, Almanya
- Manyetik Karıştırıcı
  - Wisestir MSH 20-A, Almanya
- Partikül Büyüklüğü Cihazı
  - Sympatec GmbH System, Almanya
- Ufalanma Aşınma Aleti
  - Roche Friabilitör, Almanya
- Nem Miktar Tayin Cihazı (Infra Red)
  - Sartorius MA-150, Almanya
- HPLC Cihazı
  - Shimadzu 10A VP, Japonya
- HPLC Kolonu
  - ACE C18 25cm x 4.6 mm, A.B.D.
- İklimlendirme Dolabı
  - Nüve ID 501, Türkiye

3.2. Yöntem

3.2.1. Deneylerde Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanması

3.2.1.1. pH 1.2 Yapay Mide Ortamı (USP26)

0.2 M Potasyum Klorür Çözeltisi	50 mL
0.2 M HCl	85 mL
Distile su ym	1000 mL

0.2 M Potasyum klorür çözeltisi: 14.91 g potasyum klorür tartılıp, distile suda çözülerek 1000 mL hacme tamamlandı.

3.2.1.2. pH 6.8 Fosfat Tamponu (USP26)

0.2 M Monobazik potasyum fosfat	50 mL
0.2 M NaOH	22.4 gr
Distile su ym	1000 mL

0.2 M Monobazik Potasyum fosfat çözeltisi: 27.22 gr monobazik potasyum fosfat tartılıp, distile suda çözülerek 1000 mL hacme tamamlandı.

3.2.2. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

3.2.2.1. Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini

Morfin sülfatın erime derecesi tayini Schorpp Gerätetechnik SMPII cihazında yapıldı. Toz haldeki morfin sülfat üç farklı kılcal tüp içine yerleştirilerek dekompoze olduğu sıcaklık izlendi.

3.2.2.2. Etkin Maddenin Partikül Büyüklüğü Analizi

Morfin sülfatın patikül büyüklüğü tayini Laser-X Diffraction Particle Sizer cihazı kullanılarak yapıldı. Bir miktar morfin sülfat eterde çözünmediğinden cihazın örnek verilen yerine konuldu. Ölçüm işlemi 3 defa tekrarlandı. d_{10}, d_{16}, d_{50}, d_{84} ve d_{90} değerleri cihaz tarafından hesaplandı. Bu değerlerin ortalaması ve geometrik standart sapma değerleri hesaplandı.

3.2.2.3. Etkin Maddenin ve Yardımcı Maddelerin FT-IR Spektrumu

Etkin maddenin toz halde FT-IR spektroskopisinde spektrumu alındı ve hangi absorbsiyon bandında pik verdiği incelendi.

Denetimli salım yapan tabletlerde kullanılan yardımcı maddelerin her birinin ve morfin sülfat ile bu yardımcı maddelerin herbirinin toz karışımlarının (1:1) ayrı ayrı FT-IR spektrumları alınarak FT-IR spektrumları incelendi, morfinin karakteristik absorpsiyon bandlarında olabilecek değişiklikler, hidrojen bağı gibi zayıf etkileşimler yanında morfin sülfatın stabilitesini etkiliyebilecek kuvvetli etkileşimler açısından incelendi.

Morfin sülfat, morfin sülfat – HPMC karışımlarının FT-IR spektrumları,
Morfin sülfat, morfin sülfat – Eudragit RL PO karışımlarının FT-IR spektrumları,
Morfin sülfat, morfin sülfat - Eudragit RS PO karışımlarının FT-IR spektrumları,
Morfin sülfat, morfin sülfat– etil selüloz karışımlarının FT-IR spektrumları,
Morfin sülfat, morfin sülfat–magnezyum stearat; karışımlarının FT-IR spektrumları,
Morfin sülfat, morfin sülfat–kolloidal silisyum dioksit (Aerosil® 200) karışımlarının FT-IR spektrumları,

Morfin sülfat, morfin sülfat – kalsiyum sülfat karışımlarının FT-IR spektrumları incelendi.

3.2.2.4. Etkin Maddenin UV Spektrumu ve Kalibrasyon Grafiği

İlaç şekilleri içindeki etkin madde miktar tayinlerinde ve ilaç şekillerinden etkin maddenin salım testlerinde UV Spektrofotometri yöntemi uygulandı. Morfin sülfatın pH 1.2 yapay mide ortamı ve pH 6.8 fosfat tamponunda 200 mg/L derişimde çözeltileri hazırlandı ve 10 mm ışık yolu olan kuvars küvetlere konuldu. Çözünme ortamına karşı 200-600 nm arasında taranarak maksimum absorbans gösterdikleri dalga boyları (λ_{max}) saptandı.

Morfinin spektrofotometrik miktar tayini için morfinin kalibrasyon grafikleri yukarıda belirtilen ortamlarda 3.2.3.1'de belirtildiği şekilde yapıldı.

3.2.2.5. Etkin Maddenin ve Yardımcı Maddelerin DSC ve TGA Çalışmaları

Etkin maddenin tek başına DSC (Diferansiyel tarama kalorimetrisi) termogramı alındı. 2 mg etkin madde 0,1 mg duyarlılıkta hassas terazide tartıldıktan sonra alüminyum örnek kabına alınarak basınç altında sıkıştırıldı. Alüminyum örnek kabı ısıtma hücresine konularak azot atmosferi altında 250 °C'ye kadar ısıtılarak DSC termogramı alındı.

Çalışmada hazırlanan formülasyonlarda kullanılan yardımcı maddelerin morfin sülfatla etkileşmelerinin ve bu etkileşmelerin kimyasal geçimsizliğe yol açıp açmadığının incelenmesinde de DSC kullanıldı.

Etkin maddenin ve yardımcı maddenin Mg stearat ve Aerosil® hariç 1:1 oranında toz karışımınlarının DSC termogramları alındı. Daha sonra etkin madde ve Mg stearat 1:5, etkin madde ve Aerosil® 1:5 oranında toz karışımın DSC termogramı alındı. Etkin madde ve yardımcı maddenin 50 mg olacak şekilde toz karışımı hazırlandı. Daha sonra bu toz karışımdan 2 mg toz karışım hassas terazide tartıldıktan sonra alüminyum örnek kabına alınarak basınç altında sıkıştırıldı. Alüminyum örnek kabı ısıtma hücresine konularak azot atmosferi altında 20°C-250 °C arasında 15°C/10 dak. hızında ısıtılarak DSC termogramı alındı.

TGA çalışması, DSC çalışmalarında morfin sülfata ait endotermik piklerin hangisinin kütle kaybı ile ilgili olduğunu, hangisinin termodinamik değişimle ilgili olduğunu belirlemek amacıyla yapıldı. Kütle kaybı şeklindeki endotermik piklerin morfin sülfat pentahidratın adsorbsiyon suyunun (fiziksel suyun) buharlaşıp uzaklaşma sıcaklığını araştırmak ve hidrat suyunun ne kadarının hangi sıcaklıklara kadar kalabildiğini araştırmak amacı ile TGA çalışması yapıldı. Bir miktar morfin sülfat tartılarak TGA cihazında 20°C-250°C arasında 15°C/10 dak. hızında ısıtıldı ve ağırlık kaybı izlendi.

3.2.3. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

Kullandığımız analitik yöntemin doğruluğu, kesinliği, seçiciliği ve doğrusallığı hesaplanarak, miktar tayini yönteminin güvenilir ve kabul edilebilir olduğu gösterildi.

3.2.3.1. Doğrusallık

Örnek içindeki etkin madde derişimi ile, bu derişiminde ölçülen absorbans değeri arasındaki ilişkinin doğrusal olduğunun gösterilmesidir. Kullandığımız metodun doğrusallığını göstermek üzere,

yapay mide ortamında ve pH 6.8 fosfat tamponunda hazırladığımız morfin sülfat stok çözeltisinden (200 mg/L) çeşitli seyreltmeler yapıldı. Her iki ortamda da ışık yolu 10 mm olan ve 50 mm olan kuvars küvetler kullanıldı.

3.2.3.2. Doğruluk ve Geri Kazanım

Analiz yönteminin doğruluğu geri kazanım ile hesaplanır ve % bağıl standart sapma ile ifade edilir. Bu amaçla formülasyondaki etkin madde miktarlarının % 50, % 75, % 100, % 125'lik oranları olacak şekilde yapay mide ortamında çözeltileri hazırlandı ve tablet miktar tayini yapılan koşullarda absorbansları ölçüldü. Bu absorbanslar, hesaplanan kalibrasyon denkleminde yerine konularak derişimler, yüzde geri kazanımlar ve % bağıl hata hesaplandı.

3.2.3.3. Kesinlik

Kullandığımız miktar tayini yönteminin aynı anda ve başka zamanlarda tekrar edilebilir olduğunun gösterilmesi amacı ile yapıldı. Standart sapma (SS) ve % bağıl standart sapma (% BSS) değerleri hesaplandı. Bulunan % BSS değeri % 2' den küçük olmalıdır.

3.2.3.3.1 Tekrarlanabilirlik

Kesinliğin bir alt başlığı olan tekrarlanabilirlik çalışmalarında deney içi ve deneylerarası tekrarlanabilirlik incelendi.

3.2.3.3.1.1 Deneyiçi Tekrarlanabilirlik Çalışması

pH 1.2 ve pH 6.8'de hazırlanan morfin sülfat stok çözeltilerinden 40 mg/L morfin sülfat içeren 10'ar farklı çözelti hazırlanıp, pH 1.2 ve pH 6.8'de 285 nm de ölçümler yapıldı. Elde edilen

absorbansların ortalamaları, ortalamaların standart sapması ve % bağıl standart sapma hesaplandı. % bağıl standart sapma % 2'den küçük olmalıdır.

3.2.3.3.1.2. Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması

İki farklı pH' daki stok çözeltilerden 40 mg/L morfin sülfat içeren 10'ar farklı çözelti hazırlanıp, ard arda 3 gün pH 1.2 ve pH 6.8'de 285 nm'de ard arda 3 farklı ölçüm yapıldı. Elde edilen absorbansların ortalamaları, ortalamaların standart sapması ve % bağıl standart sapmaları hesaplandı. % bağıl standart sapma % 2'den küçük olmalıdır.

3.2.3.4. Özgünlük, Seçicilik

Formülasyonlarda kullanılan yardımcı maddelerin morfin sülfat ilave edilmeden pH 1.2 yapay mide ortamı ve pH 6.8 fosfat tamponunda 200-400 nm arasındaki dalga boyunda taranarak spektrumu alındı. Bunların 285 nm'de absorbans verip vermediği denetlendi.

3.2.4. Morfin Sülfatın pH 1.2 ve pH 6.8 'de Çözünürlüğünün Belirlenmesi

Salım hızı deneylerinin, 500 mL'lik pH 1.2 yapay mide ortamında ve 500 mL'lik pH 6.8 fosfat tamponunda yapılması öngörülmüştü. Bu hacim ve ortamlarda sink koşulun olup olmadığının saptanması amacı ile morfin sülfatın pH 1.2 yapay mide ortamı ve pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünürlükleri tayin edildi.

Morfin sülfatın pH 1.2 yapay mide ortamındaki çözünürlüğünün tayini için balon jojeye 10 mL pH 1.2 ortamı konuldu, üzerine çözüneceğinden fazla miktarda morfin sülfat eklendi. 37ºC 'de termostatlı su banyosunda 3 saat boyunca karıştırıldı. Ucuna 0.2 µm'lik

membran filtre takılmış enjektör yardımı ile 0.5., 2., 3. saatlerde birer mL çözelti süzülerek çekilip, içinde 3 mL 37ºC'de pH 1.2 çözünme ortamı olan 10 mL'lik flakona eklendi. Daha sonra bu çözeltiden 1 mL çekildi ve 100 ml'ye tamamlandı ve spektrofotometrede 10 mm ışık yolu olan kuvars küvet kullanılarak absorbansı ölçüldü. Hesaplamalarda gerekli seyreltme işlemleri göz önüne alınarak morfin sülfatın pH 1.2 yapay mide ortamındaki çözünürlüğü saptandı.

Seyreltme işlemi sırasında kristallenmenin önlemesi amacıyla yapılan ilk seyreltme işlemi için kullanılacak pH 1.2 yapay mide ortamı, 100 mL'lik erlenler içinde 40ºC'lik etüvde ısıtıldı, Aynı amaçla bu deneyde kullanılan enjektör, pipetler ve kullanılan cam malzemeler de 40ºC etüvde ısıtıldı, etüvden çıkarılır çıkarılmaz kullanıldı. Örnek alma işlemlerinde, etkin maddenin membrana olası adsorbiyonunun sonuca yansımaması için örnek alma işlemlerinden önce, filtre etkin madde ile doyuruldu. Bunun için filtre-enjektör sistemi ile ard arda üç defa örnek alınıp çözünme ortamına geri boşaltıldı. Bu ortamda, bütün deney boyunca aynı enjektörler ve etkin madde ile doymuş aynı filtreler kullanıldı.

Morfin sülfatın pH 6.8 yapay barsak ortamındaki çözünürlüğünün saptanması için ikinci seyreltme işlemi hariç, yukarda belirtilen aynı işlemler yapıldı; buradaki ikinci seyreltme işlemi 10 mL'ye tamamlanarak yapıldı.

3.2.5. Formülasyon Çalışmaları

3.2.5.1. Denetimli Salım Yapan Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması

Morfin sülfatın denetimli salım tabletleri aşağıda belirtilen değişik formülasyonlarda hazırlandı. Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde, Korsch EK0 tek zımbalı eksantrik tablet basım makinesinde,

tek tek tartılarak, mühreye doldurulan tablet formülasyonları volanın elle döndürülmesi ile tek tek basıldı.

3.2.5.1.1. Şişen Matris Tipinde Denetimli Salım Yapan Tablet Formülasyonları

Morfin sülfatın, yüksek molekül ağırlıklı (yüksek viskoziteli) selüloz eterleri ile doğrudan basım yöntemi uygulanarak yapılan, difüzyon kontrollü, şişen matris tipindeki denetimli salım tabletleri hazırlandı. Bunun için taşıyıcı matris materyali olarak HPMC K4M CR veya HPMC K100M CR selüloz eterleri, lubrikan ve glidan olarak magnezyum stearat ve Aerosil® 200 kullanıldı (Tablo 4).

Morfin sülfat ve selüloz eteri veya selüloz eterlerinin karışımı geometrik seyreltme yöntemi ile 10 dakika cam kavanozda karıştırıldı. Daha sonra glidan ve lubrikan eklenerek 2 dakika daha karıştırıldı ve basım işlemine geçildi. Bu ön deneylerde 30 mg morfin sülfat taşıyan matris tabletler hazırlandı. Bu formülasyonların salım hızı deneyi sürekli akış hücreli çözünme hızı test cihazında yapıldı.

Tablo 4. 30 mg Morfin Sülfat İçeren ve Yüksek Molekül Ağırlıklı Selüloz Türevleri İle Hazırlanan Tablet Formülasyonları

	HS-1 (mg)	**HS-2 (mg)**	**HS-3 (mg)**
Morfin sülfat	30	30	30
HPMC K4M	-	161.8	80.9
HPMC K100M	161.8	-	80.9
Mg Stearat	2.88	2.88	2.88
Aerosil® 200	0.96	0.96	0.96
Toplam Tablet Ağırlığı	195.64	195.64	195.64
Kullanılan zımba 8 mm çapında konveks			

3.2.5.1.2. Etil Selüloz ile Hazırlanan Tablet Formülasyonları

Morfin sülfatın doğrudan basım yöntemi uygulanarak etil selüloz türevleri ile difüzyon kontrollü denetimli salım tabletleri hazırlandı. Bunun için etil selüloz 100 FP, 45 cP, 20 cP, 10 cP kullanıldı.

Tablo 5'te gösterilen tabletlerin hazırlanması Bölüm 3.2.5.1.1'de anlatıldığı gibi yapıldı.

Tablo 5. 30 mg Morfin Sülfat İçeren ve Etil Selüloz Türevleri Hazırlanan Tablet Formülasyonları

	EC-1 (mg)	**EC-2 (mg)**	**EC-3 (mg)**	**EC-4 (mg)**
Morfin sülfat	30	30	30	30
Etil Selüloz 10cP	161.8	-	-	-
Etil Selüloz 20cP	-	161.8	-	-
Etil Selüloz 45cP	-	-	161.8	-
Etil Selüloz 100 FP	-	-	-	161.8
Mg Stearat	2.88	2.88	2.88	2.88
Aerosil® 200	0.96	0.96	0.96	0.96
Toplam Tablet Ağırlığı	195.64	195.64	195.64	195.64
Kullanılan zımba 8 mm çapında konveks				

3.2.5.1.3. Polimetilmatakrilat Türevleri ile Hazırlanan Tablet Formülasyonları

Denetimli salım tabletlerinde etkin maddenin salımı açısından ortam pH'sına bağımlı olmadan salım yapan polimetilmetakrilat türevleri Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO kullanıldı. Tabletlerin hazırlanması Bölüm 3.2.5.1.1'de anlatıldığı gibi yapıldı. Bu formülasyonlarda önce 30 mg morfin sülfat içeren tabletler hazırlandı. Daha sonra sırasıyla 100 mg, 60 mg, 10 mg ve 15 mg morfin sülfat içeren tablet formülasyonları hazırlanıp basıldı (Tablo 6-11).

Tablo 6. 10 mg Morfin Sülfat İçeren ve Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO ile Hazırlanan Tablet Formülasyonları

	EU-1 (mg)	**EU-2 (mg)**	**EU-3 (mg)**	**EU-4 (mg)**	**EU-5 (mg)**
Morfin sülfat	10	10	10	10	10
Eudragit RS PO	-	80	90	110	100
Eudragit RL PO	80	-	-	-	-
Mg Stearat	1.35	1.8	1.5	1.8	1.65
Aerosil® 200	0.45	0.45	0.5	0.6	0.55
Toplam Tablet Ağırlığı	91.8	92.25	102	122.4	112.2
Kullanılan zımba 6 mm çapında konveks					

Tablo 7. 15 mg Morfin Sülfat İçeren ve Eudragit RS PO ile Hazırlanan Tablet Formülasyonları

	EU-6 (mg)	**EU-7 (mg)**	**EU-8 (mg)**
Morfin sülfat	15	15	15
Eudragit RS PO	145	135	145
Mg Stearat	2.4	3.0	3.2
Aerosil® 200	0.8	0.75	0.8
Toplam Tablet Ağırlığı	163.2	153.75	164
Kullanılan zımba 7 mm çapında konveks			

Tablo 8. 30 mg Morfin Sülfat İçeren ve Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO ile Hazırlanan Tablet Formülasyonları

	EU-9 (mg)	**EU-10 (mg)**	**EU-11 (mg)**
Morfin sülfat	30	30	30
Eudragit RS PO	161.8	-	80.9
Eudragit RL PO	-	161.8	80.9
Mg Stearat	2.88	2.88	2.88
Aerosil® 200	0.96	0.96	0.96
Toplam Tablet Ağırlığı	195.64	195.64	195.64
Kullanılan zımba 8 mm çapında konveks			

Tablo 9. 60 mg Morfin Sülfat İçeren ve Eudragit RS PO ile Hazırlanan Tablet Formülasyonu

	EU-12 (mg)
Morfin sülfat	60
Eudragit RS PO	200
Mg Stearat	3.9
Aerosil® 200	1.3
Toplam Tablet Ağırlığı	265.2
Kullanılan zımba 9 mm çapında konveks	

Tablo 10. 100 mg Morfin Sülfat İçeren ve Eudragit RS PO ile 10 mm Çapında Zımba Kullanılarak Hazırlanan Tablet Formülasyonları

	EU-13 (mg)	**EU-14 (mg)**	**EU-15 (mg)**	**EU-16 (mg)**	**EU-17 (mg)**	**EU-18 (mg)**
Morfin sülfat	100	100	100	100	100	100
Eudragit RS PO	500	400	300	200	300	300
Kalsiyum Sülfat	-	100	-	100	-	-
Mg Stearat	12	12	12	12	6	8
Aerosil® 200	3.0	3.0	2	2	2	2
Toplam Tablet Ağırlığı	615	615	414	414	408	410
Kullanılan zımba 10 mm çapında konveks						

Tablo 11. 100 mg Morfin Sülfat İçeren ve Eudragit RS PO ile 12 mm Çapında Zımba Kullanılarak Hazırlanan Tablet Formülasyonları

	EU-19 (mg)	**EU-20 (mg)**
Morfin sülfat	100	100
Eudragit RS PO	500	400
Kalsiyum Sülfat	-	100
Mg Stearat	12	12
Aerosil® 200	3.0	3.0
Toplam Tablet Ağırlığı	612.3	612.3
Kullanılan zımba 12 mm çapında konveks		

3.2.5.2. Basılan Tabletlerde Yapılan Fizikofarmasötik Denetimler

3.2.5.2.1. Ağırlık Sapması Denetimi

Her formülasyona ait 10 tablet tek tek hassas terazi ile tartıldı ve ortalama ağırlık, standart sapma (SS) ve % bağıl standart sapma (% BSS) değerleri hesaplandı.

3.2.5.2.2. Çap ve Kalınlık Denetimi

Her bir formülasyona ait 10'ar adet tabletin çap ve kalınlıkları 0.1 mm duyarlı kumpas yardımıyla ölçüldü. Ortalama çap ve tablet kalınlığı ile bu değerlere ait SS ve % BSS hesaplandı.

3.2.5.2.3. Tablet Sertliği Denetimi

Her formülasyona ait 10 tablet HTC marka sertlik tayin cihazına tek tek yerleştirilerek kırıldı ve kırıldıkları değerler (Newton cinsinden) okundu. Buna göre ortalama sertlik ve bu değerlere ait SS ve % BSS hesaplandı.

3.2.5.2.4. Ufalanma-Aşınma Denetimi

Her formülasyona ait 10 tablet tartılarak Roche friabilitörüne konuldu ve cihaz 4 dakika çalıştırıldı (25 devir/dakika). Tabletler ufalanan parçacıklarından ayrılıp tekrar tartılıp % ağırlık kayıpları ufalanma aşınma oranı olarak kaydedildi.

3.2.5.2.5. Etkin Madde Miktar Tayini

Seçilen formülasyona ait 3 adet tablet havanda toz edildi. Toz karışımdan tablet ağırlığına eşdeğer miktar tartıldıktan sonra balon jojeye

alındı. Balon jojeye 500 mL pH 1.2 yapay mide ortamı konulup termostatlı su banyosunda 37°C ’de 1 saat süreyle manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. 1 saat sonunda spektrofotometrik yöntemle miktar tayini yapıldı.

3.2.5.2.6. Nem Miktar Tayini

Sonuçları uygun bulunan 5 farklı dozda tablet formülasyonunun içerdikleri nem miktarı analiz edildi. Nem miktar tayini yapılacak tablet nem miktar tayin cihazına konularak içerdiği % nem bulundu. Her formülasyon için 3 tabletle çalışıldı. Sonuçların standart sapması ve % bağıl standart sapması hesaplandı.

3.2.5.3. Denetimli Salım Yapan Mikropellet Taşıyan Sert Kapsüllerde Dağılma Testi

3.2.5.3.1. Mikropellet İçeren M-Eslon Kapsüllerin Dağılma Testi

37°C’ de 900 mL behere pH 1.2 yapay mide ortamı konularak M-Eslon kapsüllerin dağılma testi yapıldı ve sonuçlar 3.2.5.3.2’ de yapılan deney sonuçları ile karşılaştırıldı.

3.2.5.3.2. Mikropelletlerin Aktarıldığı Sert HPMC Kapsüllerin Dağılma Testi

M-Eslon mikropellet kapsüllerin renkli olması ve morfin sülfatın 285 nm’deki absorbansı ile girişim yapması nedeniyle, 100 mg’lık mikropelletler 2 numara, 10, 30 ve 60 mg’lık mikropelletler 3 numara HPMC şeffaf sert kapsüllerin içine aktarıldı. Bu kapsüller 37°C’ de 900 mL behere pH 1.2 yapay mide ortamı konularak dağılma testi yapıldı.

3.2.5.4. Salım Hızı Deneyleri

3.2.5.4.1. Sürekli Akış Yöntemi (Kolon Yöntemi)

M-Eslon isimli ticari preparatın salım hızı tayini için SOTAX marka sürekli akış hücreli çözünme hızı test cihazı kullanıldı. Ticari preparattaki mikropellet kapsüllerin renkli olması ve morfin sülfatın 285 nm'deki absorbansı ile girişim yapması nedeniyle, M-Eslon 100 mg'lık mikropelletler 2 numara, M-Eslon 10, 30 ve 60 mg'lık mikropelletler 3 numara HPMC şeffaf sert kapsüllerin içine aktarıldı .

Kapsüller 6 adet çözünme hücresi içine küçük cam boncukların orta kısmına yerleştirildi. Salım hızı deneyinin 12 saat sürmesi ve morfin sülfatın UV molar absorbtivitesinin düşük olması nedeniyle kapalı döngü (Closed Loop) kolon yöntemi denendi. Deneyin ilk 2 saati pH 1.2 yapay mide ortamı ile, 2 saatten sonra pH 6.8 fosfat tamponu ile çalışıldı. Buna göre sıcaklığı 37±0.2°C' ye ayarlanan 250 mL çözünme ortamı, akış hızı 10 mL/dk olacak şekilde çözünme hücresinden geçtikten sonra tekrar çözünme ortamının bulunduğu erlene dönmesi sağlandı. Ucunda 0,2 µm çapında membran filtre takılı enjektörler yardımı ile 30.; 60.; 90.; ve 120. dakikalarda 20'şer mL örnek alındı. Alınan çözeltinin absorbansı 285 nm'de ölçüldükten sonra tekrar çözünme ortamına ilave edildi. 50 mm ışık yolu olan kuvars küvetler için 20 mL örnekler alındı. İki saatin sonunda çözünme ortamı değiştirilerek deneye pH 6.8 fosfat tamponunda aynı şekilde devam edildi. 150.; 180.; 240.; 300.; 360.; 480.; 600.; ve 720. dakikalarda alınan örneklerde yukarıda belirtilen şekilde süzülüp alındı ve ölçümden sonra tekrar çözünme ortamına ilave edildi. Kalibrasyon grafiğinde bulunan doğru denklemi kullanılarak % morfin sülfat salımı bulundu ve zamana karşı grafiği çizilerek salım profili elde edildi.

3.2.5.4.2. Döner Sepet Yöntemi

Sürekli akış yöntemi ile elde edilen salım deney sonuçları tekrarlanabilirlik açısından uygun bulunmadığından mikropelletlerden ve hazırlanan tablet formülasyonlarından salım hızı çalışmalarında döner sepet yöntemi kullanıldı.

Döner sepette pelletlerin çözünme ortamına kaçmalarını önlemek için sepet tutucunun üst kısmındaki delik olmayan sepet tutucular yaptırılıp kullanıldı. Bu yöntemde salım hızı tayini için 6 adet çözünme kabı içine 500'er mL pH 1.2 yapay mide ortamı konularak 37±0.2°C'de salım deneyleri gerçekleştirildi. Her bir dozdaki sert jelatin kapsüllerin renginin değişik olduğundan ve bu renklerin UV spektrofotometrede girişim yapması nedeniyle şeffaf HPMC kapsüller kullanıldı. 100 devir/dakika dönüş hızında 30.; 60.; 90.; ve 120. dakikalarda ucunda 0,2 µm çapında membran filtre takılı olan enjektörler yardımı ile 20'şer mL örnek alındı. Alınan örnek çözeltinin absorbansı 285 nm'de ölçüldükten sonra tekrar çözünme ortamına ilave edildi. İki saatin sonunda çözünme ortamı değiştirilerek deneye pH 6.8 fosfat tamponunda aynı şekilde devam edildi. 150.; 180.; 240.; 300.; 360.; 480.; 600.; 720. ve 1440. dakikalarda alınan örneklerde yukarıda belirtilen şekilde süzülüp alındı ve ölçümden sonra tekrar çözünme ortamına ilave edildi. Kalibrasyon grafiğinde belirlenen doğru denklemi kullanılarak % morfin sülfat salımı bulundu ve zamana karşı grafiği çizilerek salım profili elde edildi.

3.2.5.5. Katı Hal Stabilitesi Tayini İçin Yapılan Analizler

Stabilite çalışmaları için en yüksek morfin sülfat dozu olan 100 mg etkin madde içeren EU-17 formülasyonu seçildi. 40°C sıcaklık ve % 75 bağıl nem koşuluna ayarlanmış stabilite dolabına blisterlenmiş ve blisterlenmemiş halde tabletler konuldu. Bu tabletlerden 0., 15., 30. ve 70.

günlerde HPLC analiz yöntemi ile miktar tayini yapıldı. Aynı günlerde blisterlenmiş ve blisterlenmemiş tabletler ayrı ayrı havanda toz edilerek FT-IR spektrofotometresinde spektrumları alındı. Açıkta bırakılan tabletler, 15 dakika 40° C'lik etüve konularak içerdikleri nemi kaybetmeleri beklendi.

3.2.5.5.1. HPLC ile Miktar Tayini ve Validasyon Çalışmaları

Morfin sülfatın miktar tayini çalışmaları, 2006 yılında İrlanda'da yapılmış bir çalışmadaki HPLC miktar tayini yöntemi esas alınarak yapıldı[95]. HPLC ile yapılan miktar tayininde mobil faz olarak % 55 (% 1'lik amonyum asetat):% 45 Asetonitril karışımı kullanıldı. Akış hızı 1 mL/dk olacak şekilde ayarlandı ve diod array dedektör kullanıldı. Mobil fazın pH'sı H_3PO_4 ile pH 3.6 'ya ayarlandı ve 247 nm'de ölçümler yapıldı.

Kullandığımız metodun doğrusallığını göstermek üzere, yapay mide ortamında hazırladığımız 0.01; 0.03; 0.05; 0.07; 0.09; 0.1 ve 0.11 mg/mL konsantrasyonlardaki morfin sülfat çözeltileri üçer kez analiz edildi. Elde edilen sonuçlardan kalibrasyon denklemi ve determinasyon katsayısı (r^2) hesaplandı. Deneyiçi tekrarlanabilirlik çalışmasında 100 mg/mL morfin sülfat içeren çözelti ard arda 10 kez analiz edildi ve sonuçların standart sapması ve % bağıl standart sapması hesaplandı. Analiz günlerinde yapılan gün içi validasyon çalışmalarında % 90, % 100 ve % 110 oranında morfin sülfat içeren 3 adet standart numune (18 mg/100mL, 20 mg/100mL, 22 mg/100mL) hazırlandı. Bunlardan her biri üç kez analiz edildi.

3.2.5.5.2. Tabletlerde Yapılan Miktar Tayini Çalışmaları

Blister içindeki 3 farklı tablet alınarak ayrı ayrı havanda ezilerek toz edildi. Bu toz kütlesinden 20 mg morfin sülfat içerecek 80 mg toz alındı ve mobil fazla 100 mL'ye tamamlandı. Aynı işlem 3 farklı tablet için tekrarlandı ve her örneğin ölçümü iki kez yapıldı. Daha sonra açıkta bırakılan tablet alındı ve havanda ezilerek toz edildi. Bu tozdan 20 mg morfin sülfata denk gelecek 80 mg toz alınarak 100 mL'ye mobil fazla tamamlandı. İkişer kez ölçümü yapıldı.

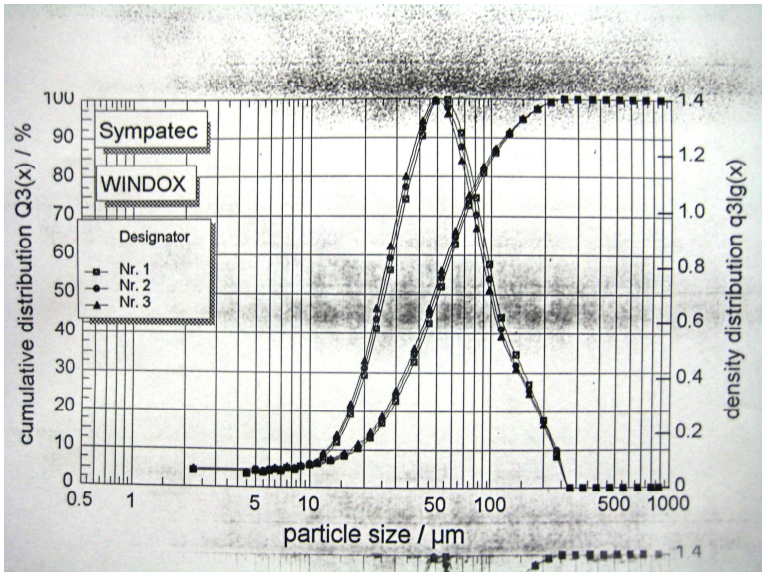
4 BULGULAR

4.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

4.1.1 .Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini

3.2.2.1 'de anlatılan yönteme göre yapılan erime derecesi tayininde morfin sülfatın 242.2 ±2°C 'de dekompoze olduğu gözlendi.

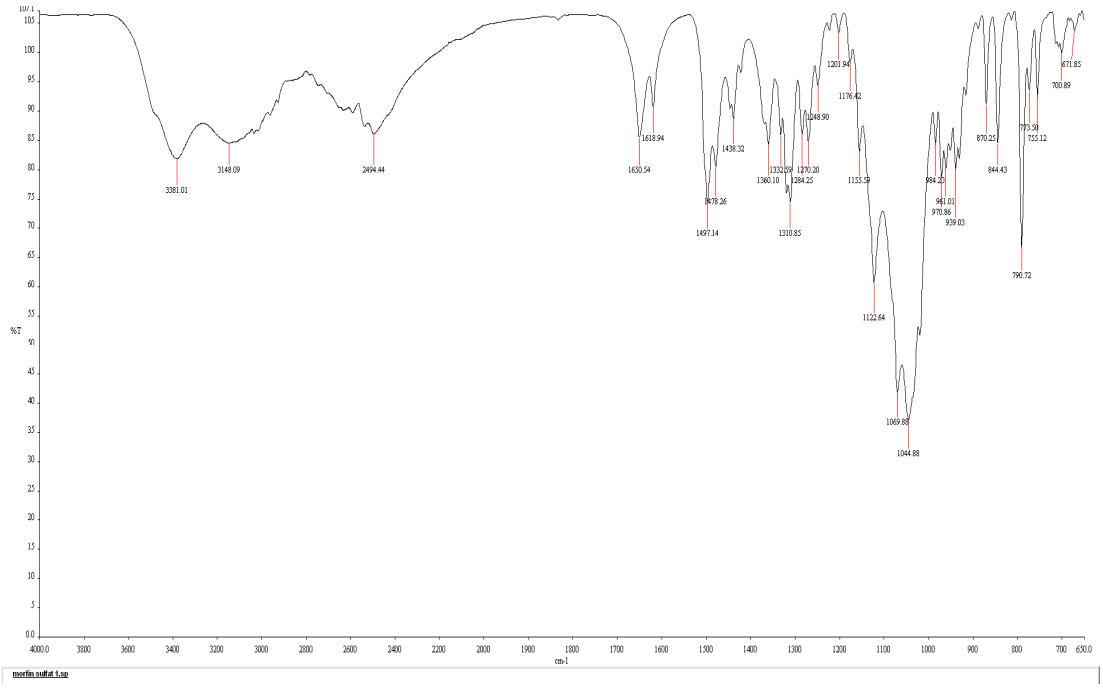
4.1.2 Etkin Maddenin Partikül Büyüklüğü Analizi



Şekil 6. Morfin Sülfatın Partikül Büyüklüğü Dağılımı

3.2.2.2 'de anlatılan yönteme göre yapılan partikül büyüklüğü tayininde, partikül büyüklüğünün bir fonksiyonu olarak partiküllerin yığılmalı dağılımları (% olarak) grafiğe geçirildi. Dağılımda tüm partiküllerin % 10'u 17.95 µm'nin altında, % 16'sı 23.98 µm'nin altında, % 50'si 49.52 µm'nin altında, % 84'ü 97.17 µm'nin altında ve % 90'ı 120.54 µm'nin altında bulundu (Şekil 6).

4.1.3 Etkin Maddenin ve Yardımcı Maddelerin FT-IR Spektrumu



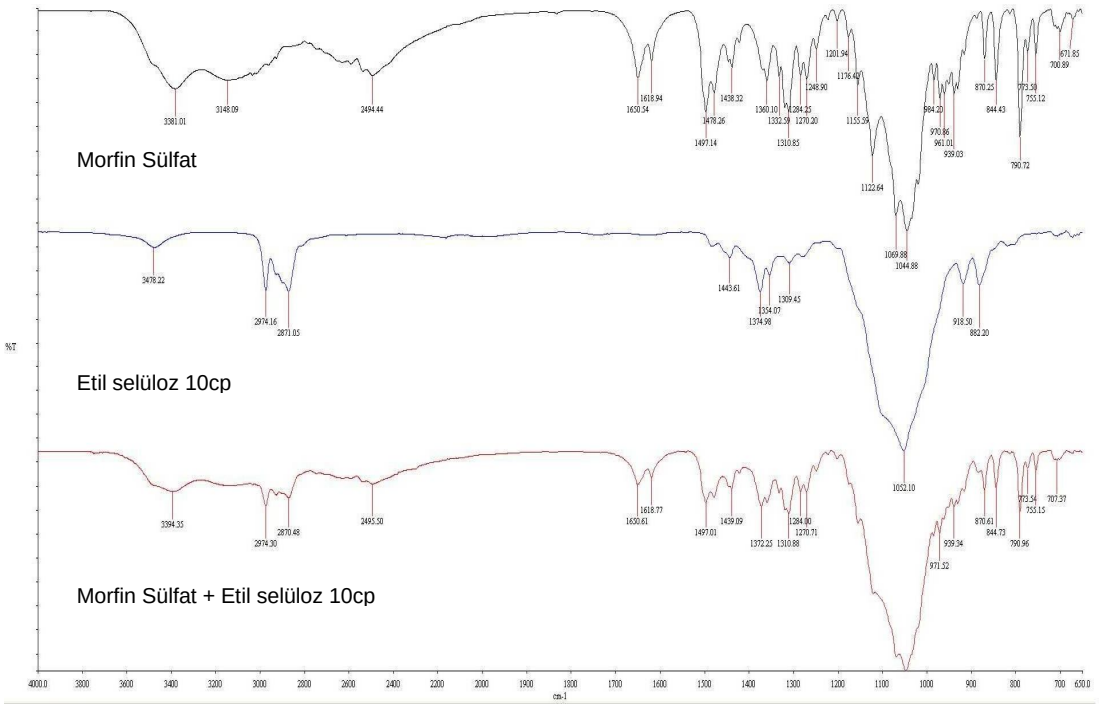
Şekil 7. Morfin Sülfatın FT-IR Spektrumu

Morfin sülfatın FT-IR spektrumu Şekil 7'de görülmektedir. Bu FT-IR spektrumunda görülen dalga sayıları Tablo 12'de verilmiştir.

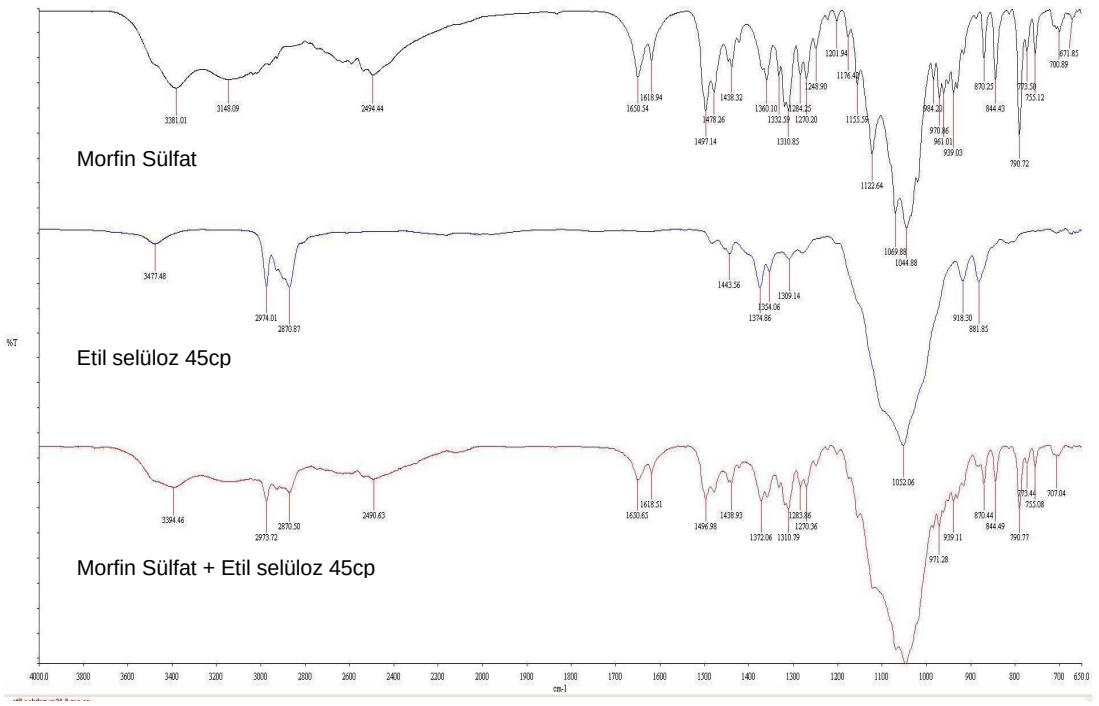
Tablo 12. Morfin Sülfatın FT-IR Spektrum Sonuçları

Morfin FT-IR Spektrum Sonuçları	**Morfin Yapısında Bulunan Kimyasal Bağlar**
3381, 3148 cm^{-1}	OH gerilim
2494 cm^{-1}	N^{+}-H gerilim
1650 cm^{-1}	C=C gerilim, benzen halkası
1497, 1478, 1438, 1360 cm^{-1}	CH deformasyon, CH_3 ve CH_2
1044 cm^{-1}	C-O-H deformasyon
790 cm^{-1}	C-H deformasyon, Benzen halkası plan dışı

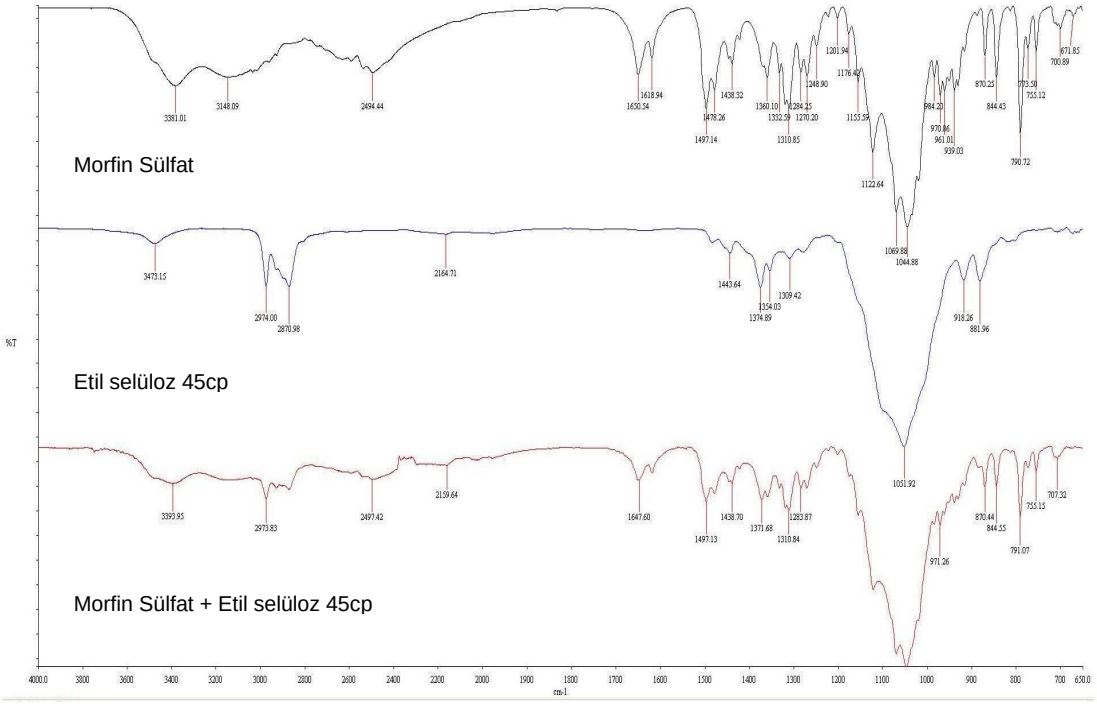
Bölüm 3.2.2.3'de anlatıldığı gibi yapılan etkin madde ile yardımcı maddlerin 1:1 oranındaki karışımlarının FT-IR analiz sonuçları Şekil 8-18'de gösterilmiştir.



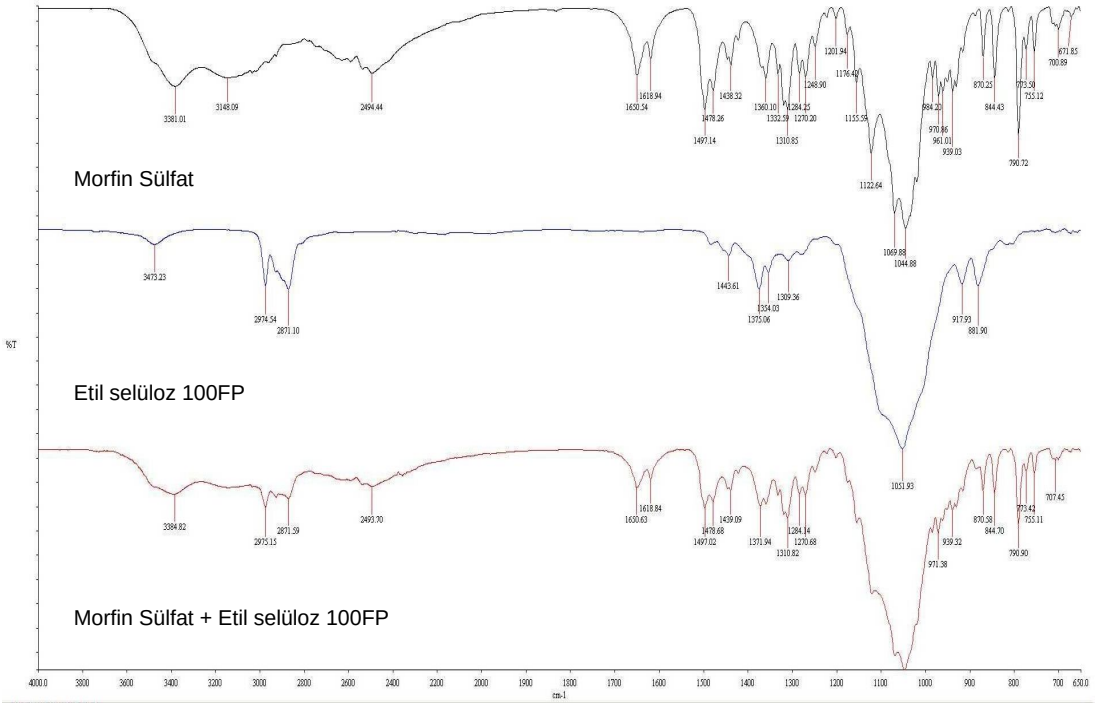
Şekil 8. Morfin Sülfat, Etil Selüloz 10 cP ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu



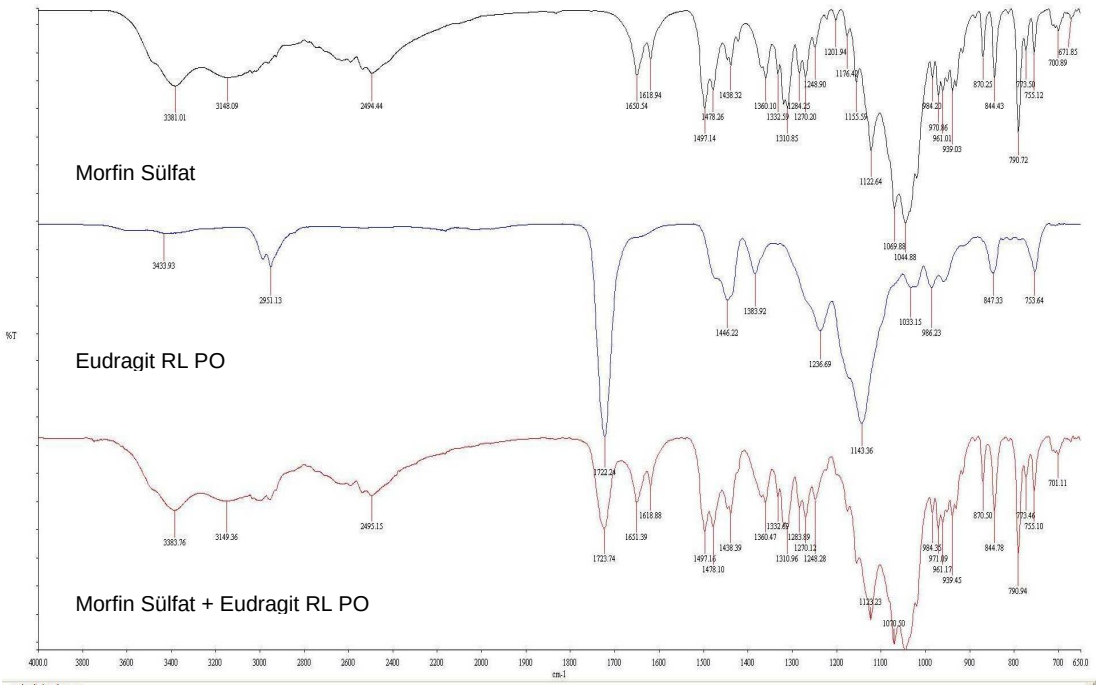
Şekil 9. Morfin Sülfat, Etil Selüloz 20 cP ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu



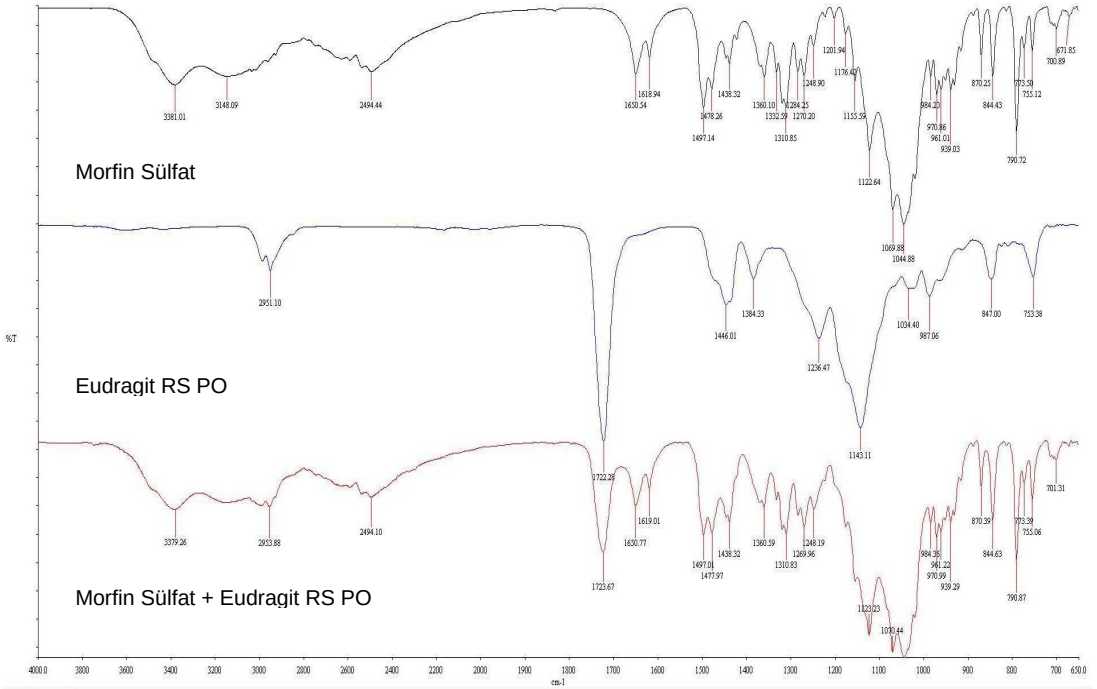
Şekil 10. Morfin Sülfat, Etil Selüloz 45 cP ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu



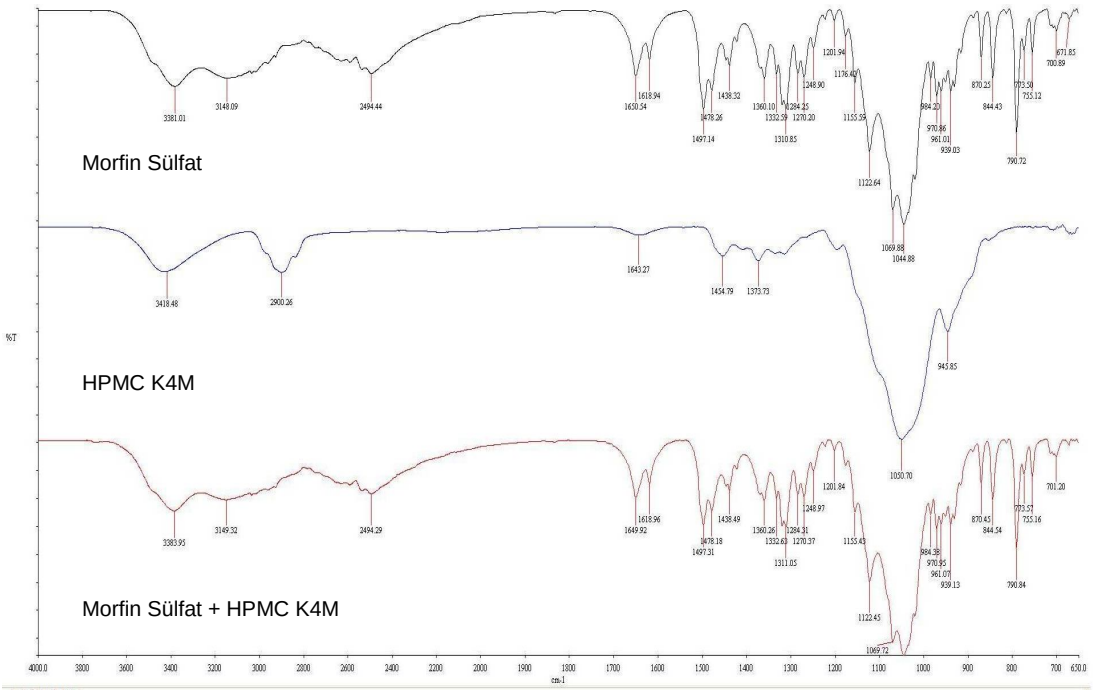
Şekil 11. Morfin Sülfat, Etil Selüloz 100 FP ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu



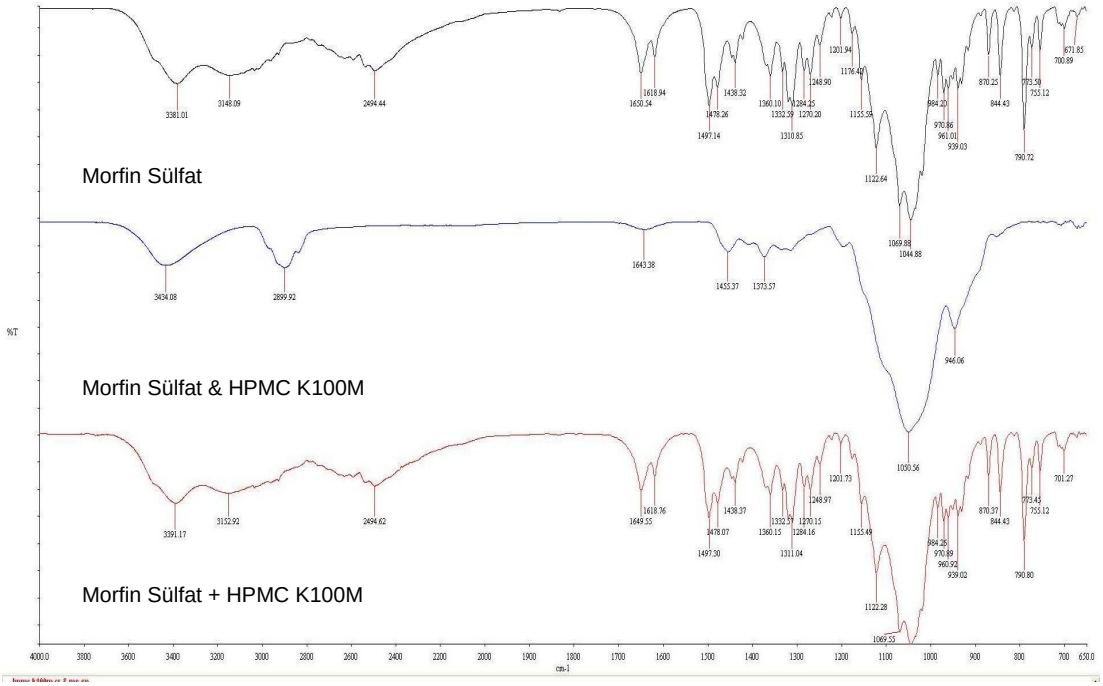
Şekil 12. Morfin Sülfat, Eudragit RL PO ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu



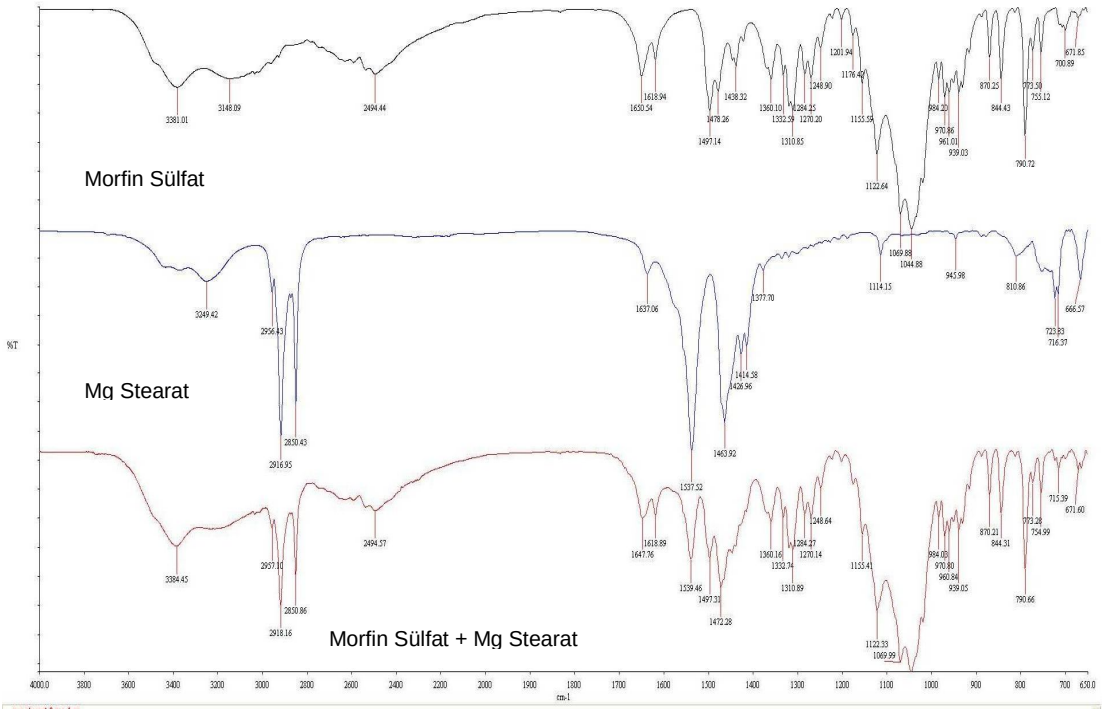
Şekil 13. Morfin Sülfat, Eudragit RS PO ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu



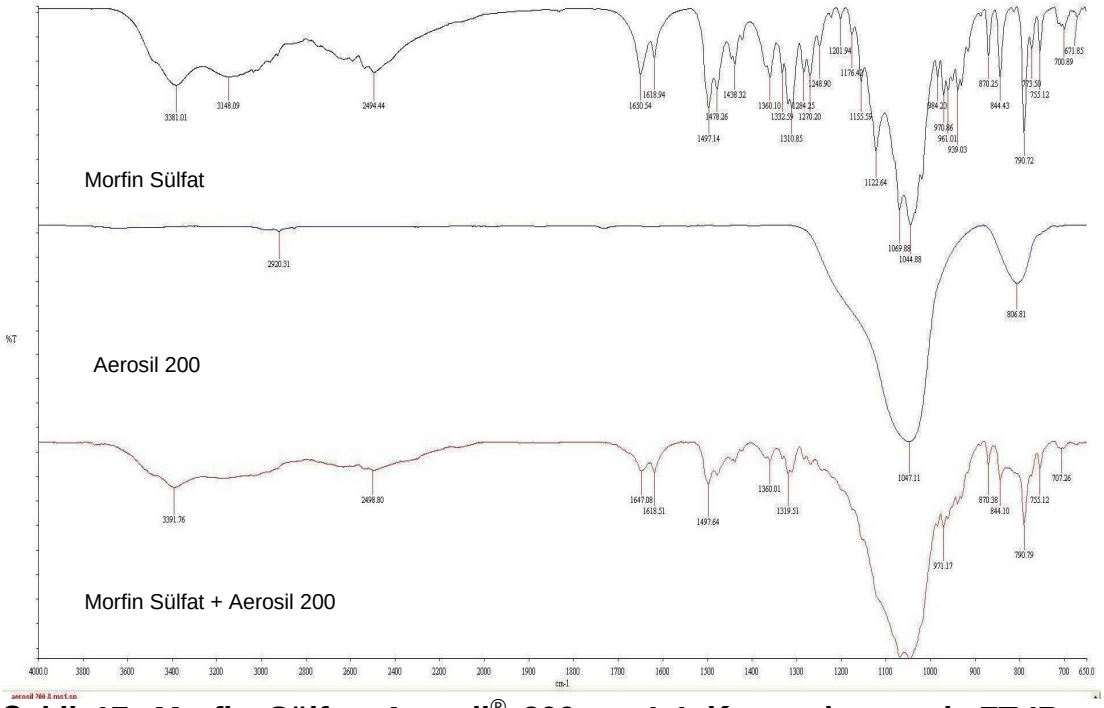
Şekil 14. Morfin Sülfat, HPMC K4M CR ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu



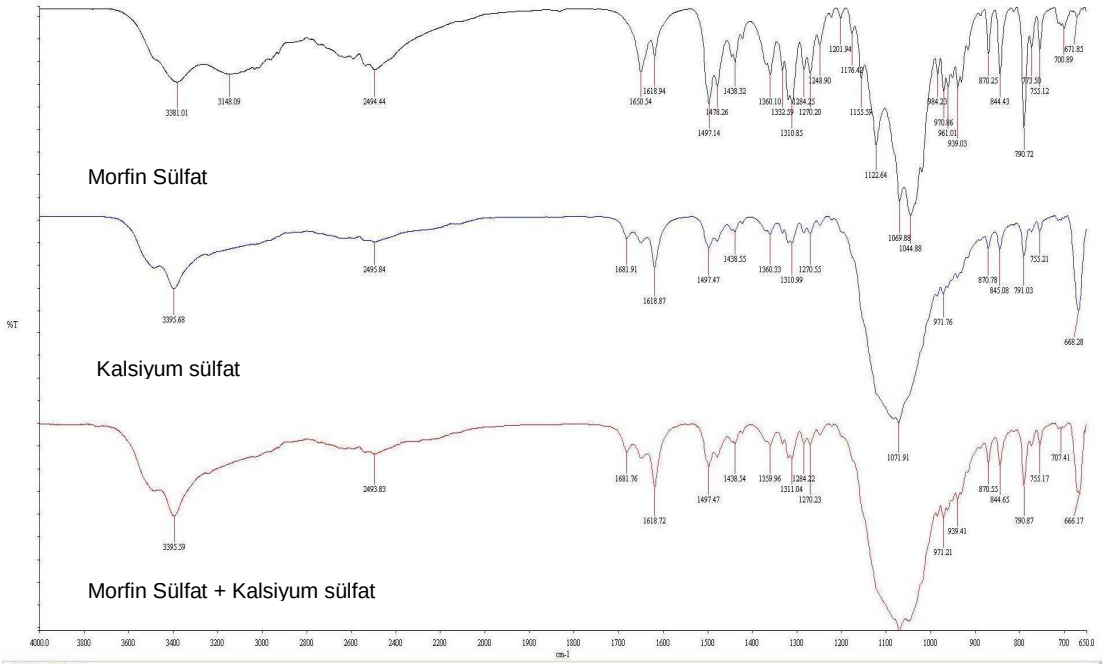
Şekil 15. Morfin Sülfat, HPMC K100M CR ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu



Şekil 16. Morfin Sülfat, Magnezyum Stearat ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu



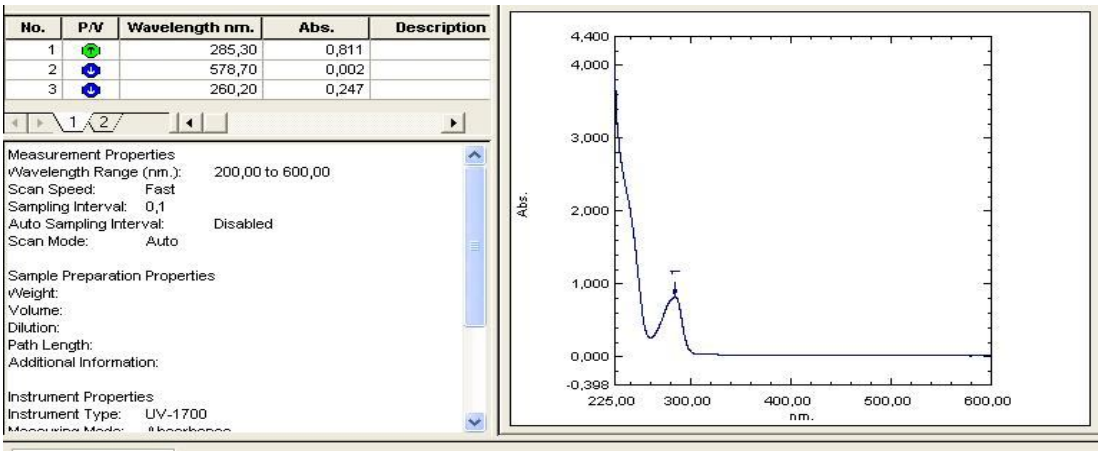
Şekil 17. Morfin Sülfat, Aerosil® 200 ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu



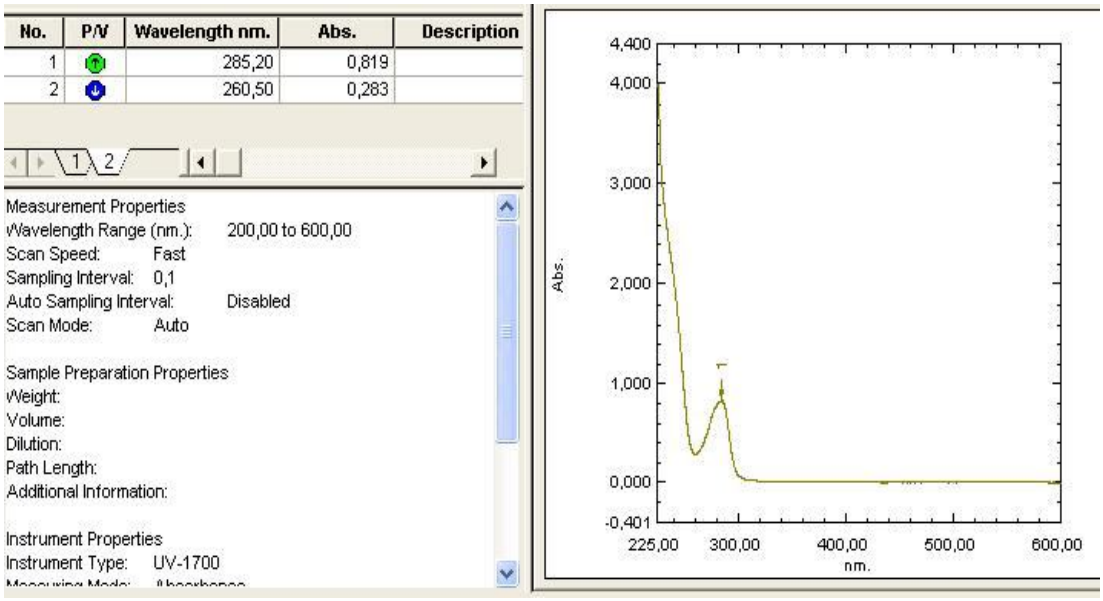
Şekil 18. Morfin Sülfat, Kalsiyum Sülfat ve 1:1 Karışımlarına ait FT-IR Spektrumu

4.1.4 Etkin Maddenin UV spektrumu

Morfin sülfatın, yapay mide ortamında (Şekil 19) ve pH 6.8 fosfat tamponunda (Şekil 20) 10 mm ve 50 mm ışık yollu küvette köre karşı 285 nm'de maksimum absorbans verdiği gözlendi.



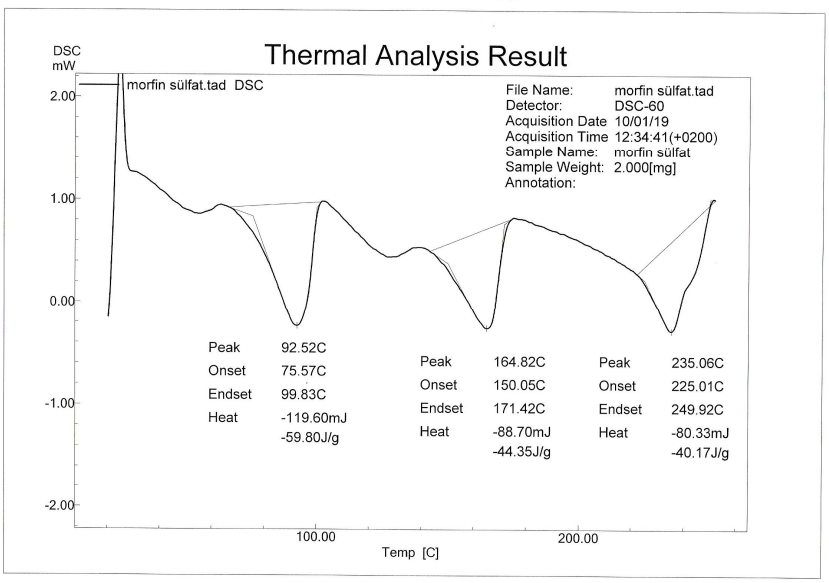
Şekil 19. Morfin Sülfatın pH 1.2'de UV Spektrumu



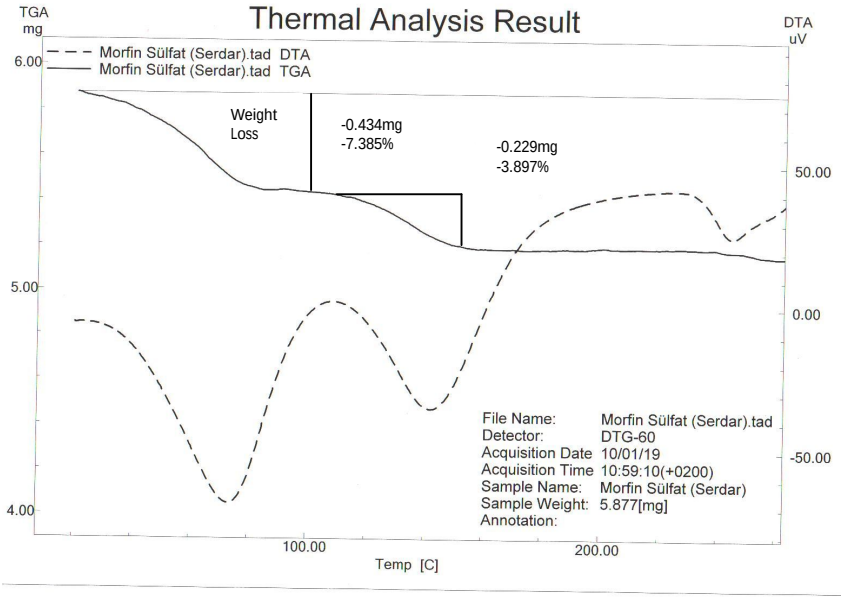
Şekil 20. Morfin Sülfatın pH 6.8'de UV Spektrumu

4.1.5 Etkin Maddenin ve Yardımcı Maddelerin DSC ve TGA termogramları

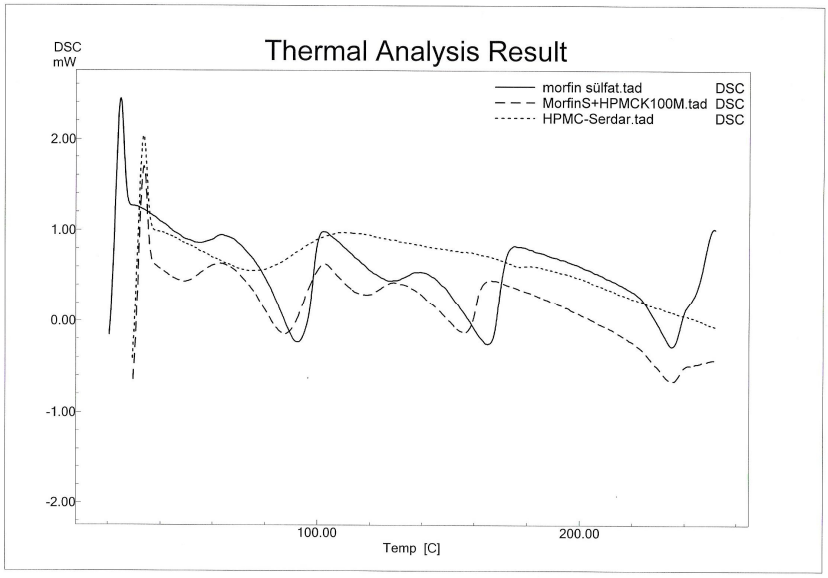
Bölüm 3.2.2.5'de anlatıldığı gibi yapılan DSC ve TGA analiz sonuçları Şekil 21-28'de gösterilmiştir.



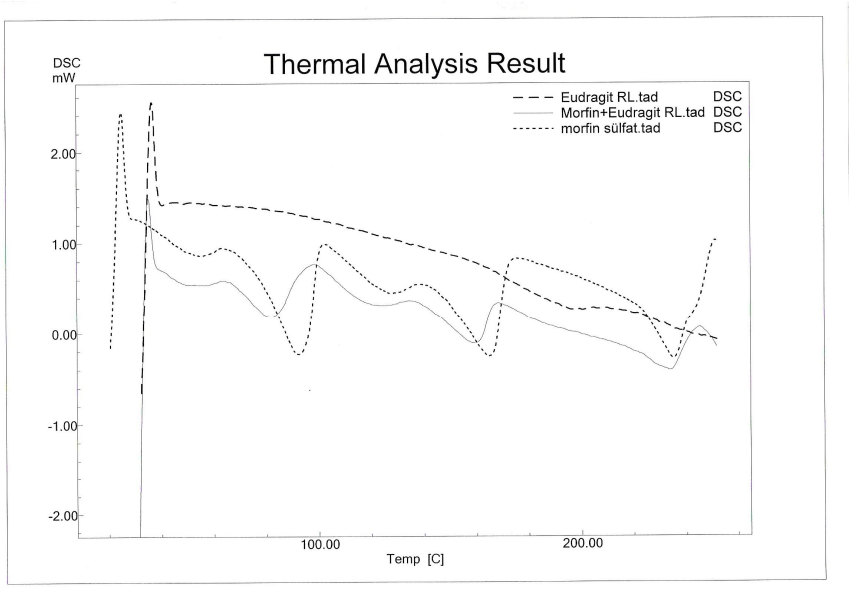
Şekil 21. Morfin Sülfatın DSC Termogramı



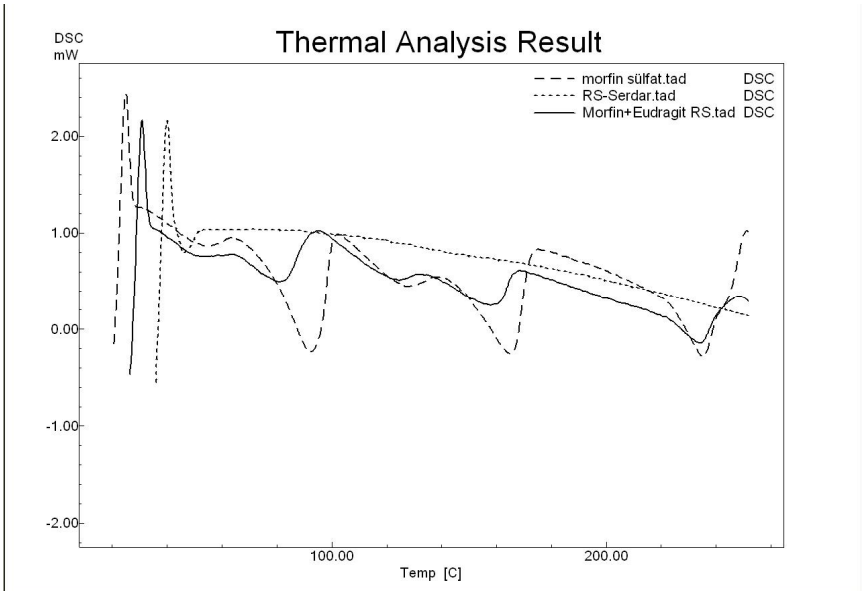
Şekil 22. Morfin Sülfatın TGA Termogramı



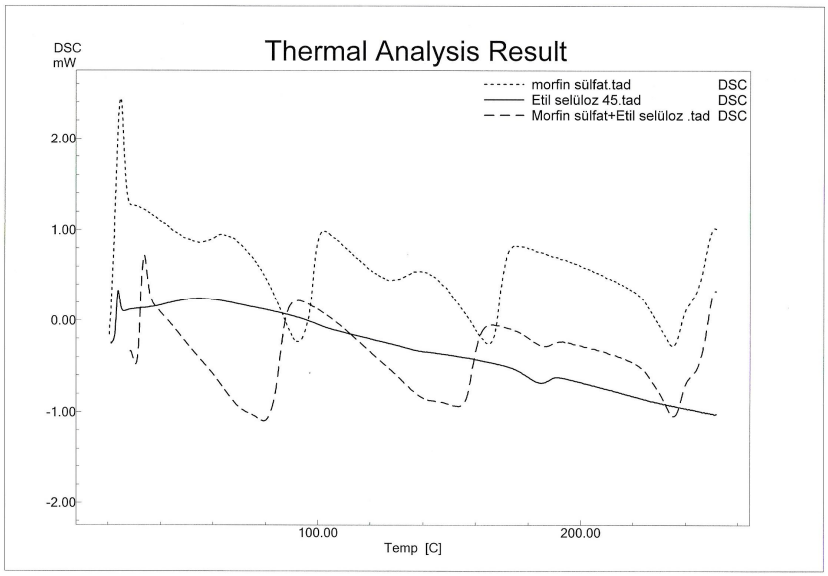
Şekil 23. Morfin Sülfat ve HPMC K100M 'in 1:1 Oranında Karışımına ait DSC Termogramı



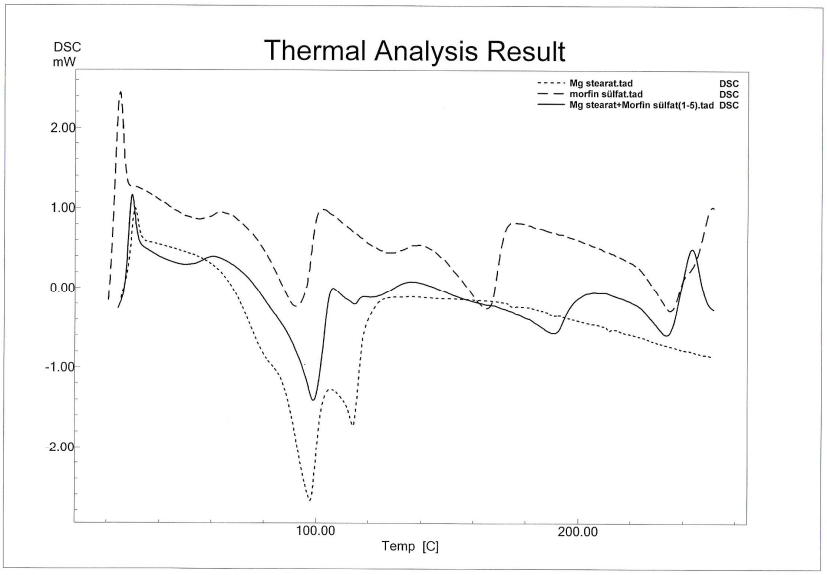
Şekil 24. Morfin Sülfat ve Eudragit RL PO'nun 1:1 Oranında Karışımına ait DSC Termogramı



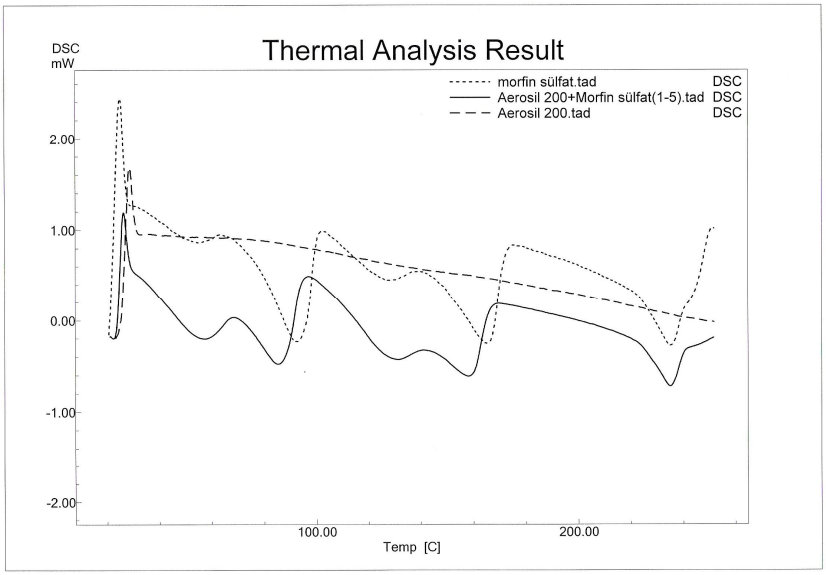
Şekil 25. Morfin Sülfat ve Eudragit RS PO'nun 1:1 Oranında Karışımına ait DSC Termogramı



Şekil 26. Morfin Sülfat ve Etil Selüloz 45cP 1:1 Oranında Karışımına ait DSC Termogramı



Şekil 27. Morfin Sülfat ve Mg Stearat 5:1 Oranında Karışımına ait DSC Termogramı

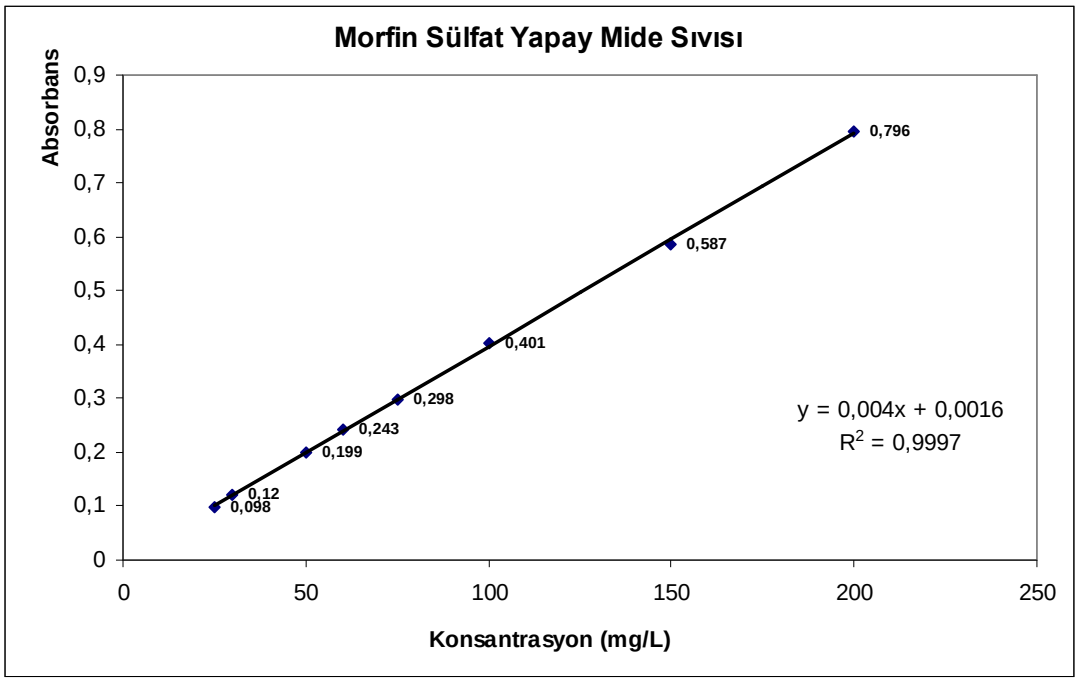


Şekil 28. Morfin Sülfat ve Aerosil® 200 5:1 Oranında Karışımına ait DSC Termogramı

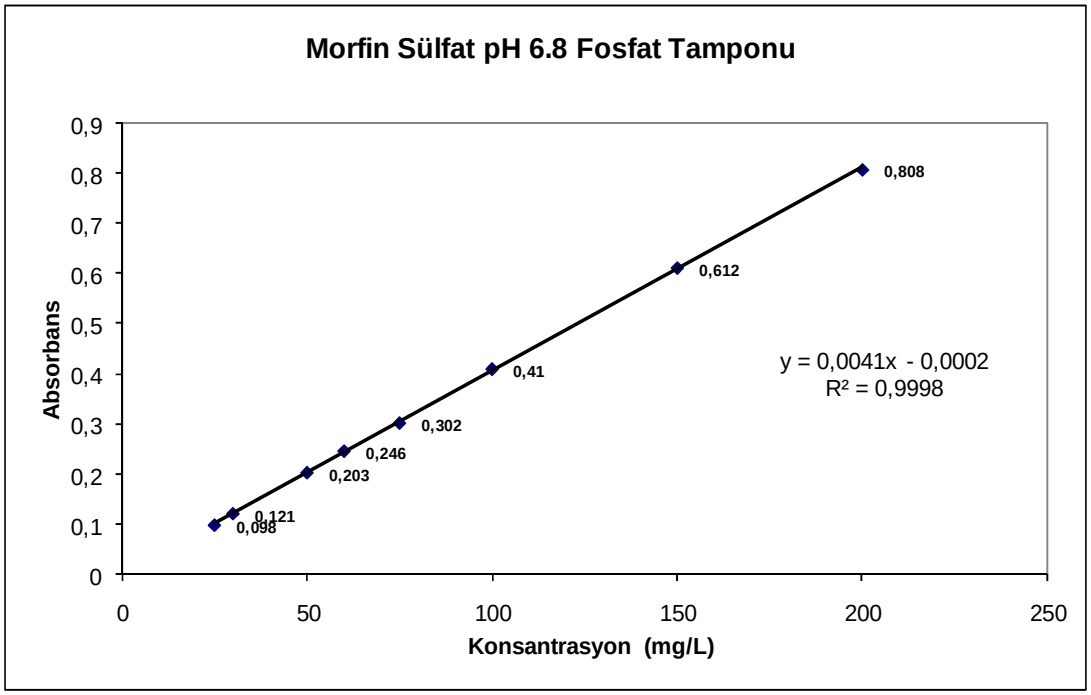
4.2 Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

4.2.1 Doğrusallık

Morfin sülfatın pH 1.2 ve pH 6.8 fosfat tamponundaki (ışık yolu 10 mm) kalibrasyon grafikleri Şekil 29, 30'da, parametreleri Tablo 13'te gösterilmiştir.



Şekil 29. Morfin Sülfatın pH 1.2'de (ışık yolu 10 mm) Kalibrasyon Grafiği

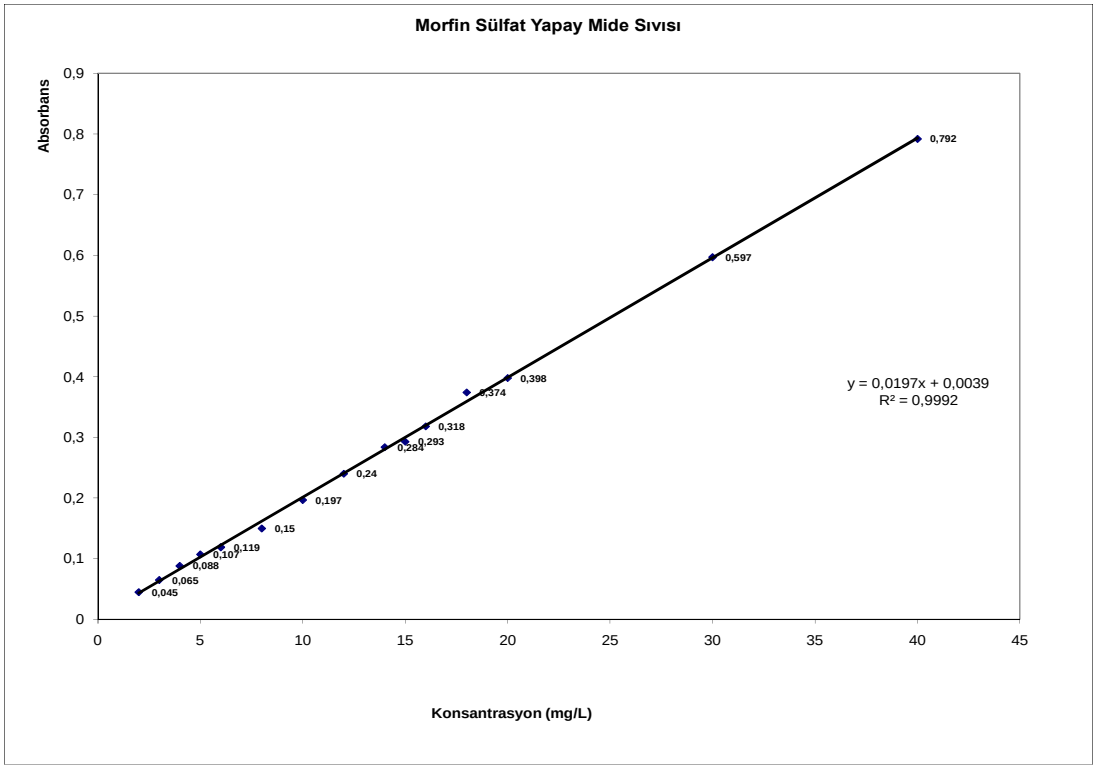


Şekil 30. Morfin Sülfatın pH 6.8'de (ışık yolu 10 mm) Kalibrasyon Grafiği

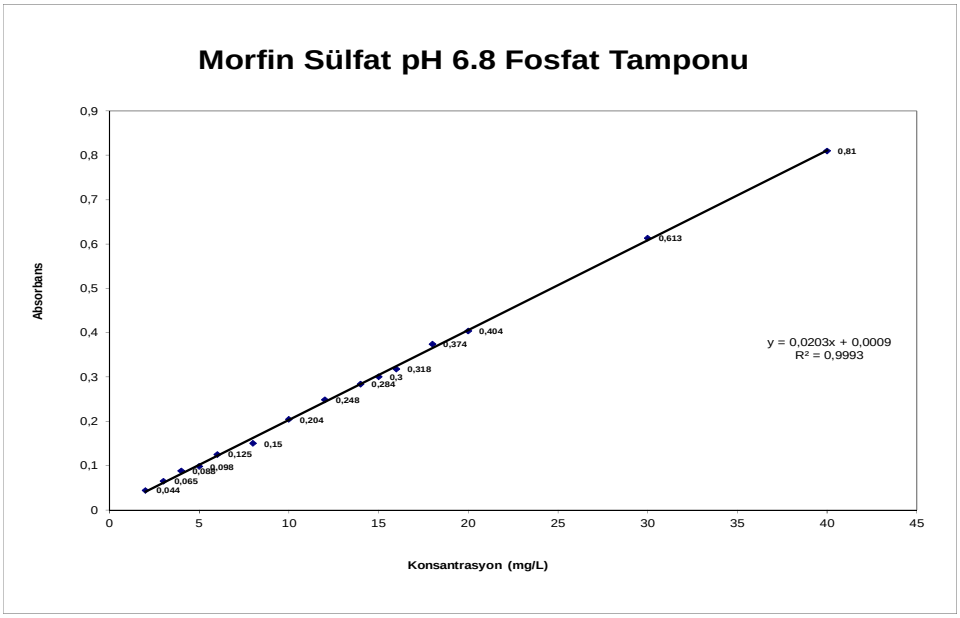
Tablo 13. Morfin Sülfatın pH 1.2'de ve pH 6.8'de (ışık yolu 10 mm) Kalibrasyon Parametreleri

Çözünme ortamı	pH 1.2 Yapay Mide Ortamı	pH 6.8 Fosfat tamponu
Işık Yolu	10 mm	10 mm
Eğim	0.0040	0.0041
Kesişim	0.0016	0.0002
Determinasyon katsayısı (r^2)	0.9997	0.9998
SKT (sapma kareler toplamı)	0.0003	0.0002
ASKT (ağırlıklı sapma kareleri toplamı)	0.0006	0.0005

Morfin sülfatın pH 1.2 ve pH 6.8 fosfat tamponundaki (ışık yolu 50 mm) kalibrasyon grafikleri Şekil 31 ve Şekil 32'de, parametreleri Tablo 14'de gösterilmiştir.



Şekil 31. Morfin Sülfatın pH 1.2'de (ışık yolu 50 mm) Kalibrasyon Grafiği



Şekil 32. Morfin Sülfatın pH 6.8'de (ışık yolu 50 mm) Kalibrasyon Grafiği

Tablo 14. Morfin Sülfatın pH 1.2'de ve pH 6.8'de (ışık yolu 50 mm) Kalibrasyon Parametreleri

Çözünme ortamı	pH 1.2 Yapay Mide Ortamı	pH 6.8 Fosfat Tamponu
Işık Yolu	50 mm	50 mm
Eğim	0.0197	0.0203
Kesişim	0.0039	0.0009
Determinasyon katsayısı (r^2)	0.9992	0.9992
SKT (sapma kareler toplamı)	0.0005	0.0004
ASKT (ağırlıklı sapma kareleri toplamı)	0.0025	0.0027

4.2.2 Doğruluk ve Geri Kazanım

Morfin sülfatın 3.2.3.2'de anlatıldığı gibi yapılan doğruluk ve geri kazanım sonuçları Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Morfin Sülfatın Doğruluk ve Geri Kazanım Çalışması Sonuçları

	Morfin Sülfat (MS) 30 mg için Olması Gereken MS miktarı (mg)	Hesaplanan Miktar (mg)	Bağıl Hata (%)
% 50 MS	15	14.8	1.3
% 75 MS	22.5	22.9	1.8
% 100 MS	30	30.1	0.4
% 125 MS	37.5	38.2	1.9

4.2.3 Kesinlik

4.2.3.1 Deneyiçi Tekrarlanabilirlik Çalışması

Morfin sülfatın deneyiçi tekrarlanabilirlik sonuçları ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Morfin Sülfatın Deneyiçi Tekrarlanabilirlik Çalışması Sonuçları

	pH 1.2	pH 6.8
	Morfin Miktarı (mg/L)	**Morfin Miktarı (mg/L)**
1.Ölçüm	40.0	39.4
2.Ölçüm	39.8	39.5
3.Ölçüm	39.3	39.5
4.Ölçüm	39.3	39.5
5.Ölçüm	40.1	39.3
6.Ölçüm	40.6	39.4
7.Ölçüm	39.5	39.7
8.Ölçüm	39.5	39.5
9.Ölçüm	39.6	39.5
10.Ölçüm	40.1	39.4
Ortalama	39.8	39.4
Standart Sapma	0.38	0.11
% Bağıl Standart Sapma	0.96	0.28

4.2.3.2 Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması

pH 6.8 fosfat tamponunda ve pH 1.2 yapay mide ortamında 40 mg/L derişimde morfin sülfat çözeltileri hazırlandı. Üç gün boyunca ardarda 3'er kez çözeltilerin absorbansı okutuldu. Absorbanların ortalamaları, standart sapmaları ve % bağıl standart sapmaları hesaplandı. % bağıl standart sapmaların % 2'den küçük olduğu belirlendi.

Morfin sülfatın pH 1.2'de deneylerarası tekrarlanabilirlik sonuçları ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 17-19'da gösterilmiştir.

Tablo 17. Morfin Sülfatın Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması pH 1.2 'de 1. Gün Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

	pH 1.2					
	1. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)	2. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)	3. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)	Ort. Morfin Miktarı (mg/L)	SS	% BSS
1	40.0	39.9	40.0	40.0	0.1	0.147
2	40.2	39.8	39.8	39.9	0.2	0.514
3	39.4	40.0	39.3	39.6	0.4	0.928
4	39.6	40.2	39.3	39.7	0.4	1.092
5	40.2	39.9	40.0	40.0	0.2	0.408
6	39.8	40.0	39.9	39.9	0.1	0.194
7	40.0	39.9	39.8	39.9	0.1	0.265
8	40.0	39.8	39.6	39.8	0.2	0.383
9	40.0	39.9	39.5	39.8	0.2	0.602
10	39.4	39.9	39.4	39.6	0.3	0.741

Tablo 18. Morfin Sülfatın Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması pH 1.2 'de 2. Gün Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

	pH 1.2					
	1. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)	2. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)	3. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)	Ort. Morfin Miktarı (mg/L)	SS	% BSS
1	40.0	40.0	39.9	39.9	0.0	0.073
2	40.4	39.9	39.9	40.1	0.3	0.658
3	39.6	40.0	39.9	39.8	0.2	0.531
4	39.5	40.4	40.2	40.0	0.4	1.056
5	40.4	39.8	40.0	40.0	0.3	0.844
6	39.9	39.9	39.9	39.9	0.0	0.000
7	39.8	39.8	39.9	39.8	0.1	0.147
8	40.0	39.8	39.6	39.8	0.2	0.383
9	40.0	40.4	40.1	40.2	0.2	0.456
10	39.9	39.9	40.0	39.9	0.1	0.127

Tablo 19. Morfin Sülfatın Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması pH 1.2 'de 3. Gün Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

	pH 1.2					
	1. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)	2. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)	3. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)	Ort. Morfin Miktarı (mg/L)	SS	% BSS
1	40.1	40.2	40.2	40.1	0.1	0.146
2	40.6	40.6	40.4	40.5	0.1	0.217
3	39.8	39.9	40.0	39.9	0.1	0.194
4	39.6	40.1	40.0	39.9	0.2	0.554
5	40.5	40.5	40.5	40.5	0.0	0.072
6	40.0	40.4	40.2	40.2	0.2	0.444
7	39.8	39.9	40.0	39.9	0.1	0.254
8	40.1	39.9	40.0	40.0	0.1	0.264
9	40.1	40.1	40.1	40.1	0.0	0.000
10	40.1	40.2	40.0	40.1	0.1	0.264

Morfin sülfatın pH 6.8'de deneylerarası tekrarlanabilirlik sonuçları ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 20-22'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Morfin Sülfatın Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması pH 6.8 'de 1. Gün Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

	pH 6.8					
	1. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)	**2. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)**	**3. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)**	**Ort. Morfin Miktarı (mg/L)**	**SS**	**% BSS**
1	39.5	39.4	39.5	39.4	0.0	0.072
2	39.6	39.5	39.4	39.5	0.1	0.191
3	39.4	39.5	39.3	39.4	0.1	0.260
4	39.4	39.5	39.4	39.4	0.1	0.144
5	39.7	39.3	39.3	39.4	0.2	0.616
6	39.5	39.4	39.7	39.5	0.2	0.450
7	39.9	39.7	39.6	39.7	0.2	0.501
8	39.4	39.5	39.6	39.5	0.1	0.249
9	39.2	39.5	39.7	39.4	0.2	0.629
10	39.7	39.4	39.4	39.5	0.2	0.432

Tablo 21. Morfin Sülfatın Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması pH 6.8 'de 2. Gün Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

	pH 6.8					
	1. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)	**2. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)**	**3. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)**	**Ort. Morfin Miktarı (mg/L)**	**SS**	**% BSS**
1	39.5	39.7	39.5	39.5	0.1	0.259
2	39.5	39.6	39.6	39.6	0.1	0.216
3	39.0	39.0	39.3	39.1	0.2	0.405
4	39.5	39.2	39.0	39.2	0.2	0.576
5	39.6	39.3	39.2	39.3	0.2	0.592
6	39.5	39.4	39.7	39.5	0.2	0.438
7	40.0	39.9	39.8	39.9	0.1	0.188
8	39.9	40.1	39.6	39.9	0.3	0.687
9	39.1	39.0	39.4	39.2	0.2	0.524
10	39.5	39.7	39.6	39.6	0.1	0.190

Tablo 22. Morfin Sülfatın Deneylerarası Tekrarlanabilirlik Çalışması pH 6.8 'de 3. Gün Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

	pH 6.8					
	1. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)	**2. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)**	**3. Ölçüm Morfin Miktarı (mg/L)**	**Ort. Morfin Miktarı (mg/L)**	**SS**	**% BSS**
1	39.5	39.5	39.6	39.5	0.0	0.125
2	39.7	39.8	39.8	39.8	0.1	0.189
3	39.4	39.3	39.3	39.3	0.1	0.191
4	39.5	39.7	39.7	39.6	0.1	0.329
5	39.4	39.3	39.2	39.3	0.1	0.316
6	39.7	39.7	39.9	39.8	0.1	0.286
7	40.6	40.5	40.4	40.5	0.1	0.186
8	39.9	40.0	40.0	40.0	0.0	0.071
9	39.5	39.6	39.6	39.6	0.1	0.144
10	39.5	39.5	39.6	39.5	0.0	0.072

4.2.4 Özgünlük, Seçicilik

Yapılan çalışmalar sonucunda formülasyonlarda kullanılan polimerler ve yardımcı maddelerin pH 6.8 fosfat tamponu ve pH 1.2 yapay mide ortamında, morfin sülfatın en yüksek absorbansı verdiği 285 nm'de absorbans vermediği saptandı.

4.3 Morfin Sülfatın pH 1.2 ve pH 6.8'de Çözünürlüğünün Belirlenmesi

Morfin sülfatın 3.2.4' de anlatılan yöntemle elde edilen pH 1.2 ve pH 6.8'deki çözünürlük sonuçları Tablo 23, 24'te verilmiştir.

Tablo 23. Morfin Sülfatın pH 1.2 Yapay Mide Ortamında Yapılan Çözünürlük Çalışması

Zaman (saat)	Seyreltme	Absorbans	Derişim (g/L)	500mL'de çözünen morfin sülfat miktarı (gram)	250mL'de çözünen morfin sülfat miktarı (gram)
0.5	1/400	0.635	63.4	31.7	15.8
1	1/400	0.638	63.6	31.8	15.9
3	1/400	0.644	64.2	32.1	16.1

Tablo 24. Morfin Sülfatın pH 6.8 Fosfat Tamponunda Yapılan Çözünürlük Çalışması

Zaman (saat)	Seyreltme	Absorbans	Derişim (g/L)	500mL'de çözünen morfin sülfat miktarı (gram)	250mL'de çözünen morfin sülfat miktarı (gram)
0.5	1/40	0.633	6.18	3.09	1.54
1	1/40	0.635	6.20	3.10	1.55
3	1/40	0.638	6.22	3.11	1.56

4.4 Denetimli Salım Yapan Mikropellet Taşıyan Sert Kapsüllerde Dağılma Testine Ait Bulgular

4.4.1 Mikropellet İçeren M-Eslon Kapsüllerin Dağılma Testine Ait Bulgular

Ticari preparat olan M-Eslon mikropellet kapsüllerin dağılma testi sonuçları Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. M-Eslon Mikropellet Kapsüllere Ait Dağılma Testi Sonuçları

	Dağılma Süresi (saniye)	Kapsül Büyüklüğü
M-Eslon 10 mg	45	4 numara
M-Eslon 30 mg	42	4 numara
M-Eslon 60 mg	35	3 numara
M-Eslon 100 mg	36	2 numara

4.4.2 Mikropelletlerin Aktarıldığı Sert HPMC Kapsüllerin Dağılma Testine Ait Bulgular

3.2.5.3.2'de anlatıldığı gibi mikropellet içeren ticari kapsüllerin açılıp şeffaf sert HPMC kapsüllere aktarıldıktan sonra yapılan dağılma testi sonuçları Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. HPMC Kapsüllere Konulan M-Eslon Mikropellet Kapsüllere Ait Dağılma Testi Sonuçları

Kapsüle Aktarılan Müstahzar	Dağılma Süresi (saniye)	Kapsül Büyüklüğü
M-Eslon 10 mg	45	3 numara
M-Eslon 30 mg	46	3 numara
M-Eslon 60 mg	51	3 numara
M-Eslon 100 mg	73	2 numara

4.5 Formülasyon Çalışmaları

4.5.1 Basılan Tabletlerde Yapılan Fizikofarmasötik Denetimler

4.5.1.1 Ağırlık Sapması Denetimine Ait Bulgular

Hazırlanan formülasyonların 3.2.5.2.1'de anlatılan yönteme göre yapılan ağırlık sapması denetimine ait bulgular Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27. Hazırlanan Formülasyonların Ağırlık Sapması Denetimi Sonuçları

Formülasyon Kodu	Ortalama Ağırlık (mg)	Standart Sapma	% Bağıl Standart Sapma
HS-1	203.09	3.47	1.71
HS-2	204.53	1.37	0.671
HS-3	204.87	4.17	2.04
EC-1	197.37	1.95	0.986
EC-2	194.79	2.31	1.18
EC-3	199.17	3.11	1.56
EC-4	194.57	2.56	1.31
EU-1	92.39	1.23	1.33
EU-2	92.22	1.29	1.40
EU-3	103.25	1.60	1.55
EU-4	123.54	2.06	1.67
EU-5	113.45	1.50	1.32
EU-6	164.37	2.08	1.26
EU-7	154.84	2.72	1.75
EU-8	164.01	2.08	1.27
EU-9	195.05	0.94	0.481
EU-10	194.98	1.05	0.540
EU-11	194.65	1.36	0.696
EU-12	266.22	1.47	0.551
EU-13	617.21	2.38	0.386
EU-14	616.5	2.27	0.368
EU-15	414.08	1.11	0.269
EU-16	417.72	1.46	0.350
EU-17	409.71	1.41	0.344
EU-18	409.52	1.49	0.363
EU-19	616.13	1.74	0.283
EU-20	616.22	1.66	0.270

4.5.1.2 Çap ve Kalınlık Denetimine Ait Bulgular

Hazırlanan formülasyonların 3.2.5.2.2'de anlatılan yönteme göre yapılan çap denetimi sonuçları Tablo 28'dedir.

Tablo 28. Hazırlanan Formülasyonların Çap Denetimi Sonuçları

Formülasyon Kodu	Ortalama Çap (mm)	Standart Sapma	% Bağıl Standart Sapma
HS-1	8.02	0.04	0.526
HS-2	8.02	0.04	0.526
HS-3	8	0	0.000
EC-1	8.01	0.03	0.395
EC-2	8	0	0.000
EC-3	8.02	0.04	0.526
EC-4	8	0	0.000
EU-1	6	0	0.000
EU-2	6	0	0.000
EU-3	6	0	0.000
EU-4	6	0	0.000
EU-5	6	0	0.000
EU-6	7	0	0.000
EU-7	7	0	0.000
EU-8	7	0	0.000
EU-9	8.01	0.03	0.395
EU-10	8.03	0.05	0.602
EU-11	8.03	0.05	0.602
EU-12	9.01	0.03	0.351
EU-13	10.04	0.05	0.514
EU-14	10.06	0.08	0.838
EU-15	10.04	0.05	0.514
EU-16	10.04	0.07	0.696
EU-17	10.01	0.03	0.316
EU-18	10.03	0.05	0.482
EU-19	12.02	0.03	0.263
EU-20	12.01	0.05	0.402

Hazırlanan formülasyonların 3.2.5.2.2'de anlatılan yönteme göre yapılan kalınlık denetimi sonuçları Tablo 29'dadır.

Tablo 29. Hazırlanan Formülasyonların Kalınlık Denetimi Sonuçları

Formülasyon Kodu	Ortalama Kalınlık (mm)	Standart Sapma	% Bağıl Standart Sapma
HS-1	4.43	0.05	1.09
HS-2	4.43	0.05	1.09
HS-3	4.03	0.07	1.67
EC-1	3.79	0.03	0.83
EC-2	3.71	0.03	0.85
EC-3	3.82	0.04	1.10
EC-4	3.71	0.06	1.53
EU-1	5.22	0.04	0.81
EU-2	3.72	0.04	1.13
EU-3	3.9	0.1	3.20
EU-4	4.56	0.10	2.12
EU-5	4.25	0.05	1.24
EU-6	4.67	0.07	1.50
EU-7	4.35	0.13	2.92
EU-8	4.66	0.07	1.50
EU-9	3.88	0.04	1.09
EU-10	3.82	0.04	1.10
EU-11	4.08	0.04	1.03
EU-12	4.82	0.04	0.875
EU-13	7.73	0.05	0.625
EU-14	7.32	0.04	0.576
EU-15	5.43	0.05	0.890
EU-16	5.42	0.04	0.778
EU-17	5.42	0.04	0.778
EU-18	5.42	0.04	0.778
EU-19	5.42	0.04	0.778
EU-20	5.45	0.05	0.967

4.5.1.3 Tablet Sertliği Denetimine Ait Bulgular

Hazırlanan formülasyonların 3.2.5.2.3'de anlatılan yönteme göre yapılan sertlik denetimi sonuçları Tablo 30'dadır.

Tablo 30. Hazırlanan Formülasyonların Sertlik Denetimi Sonuçları

Formülasyon Kodu	Ortalama Sertlik (Newton)	Standart Sapma	% Bağıl Standart Sapma
HS-1	155.03	15.06	9.71
HS-2	115.22	2.22	1.93
HS-3	115.67	11.80	10.20
EC-1	160.07	5.88	3.67
EC-2	110.89	3.94	3.56
EC-3	131.38	3.25	2.48
EC-4	113.24	2.93	2.59
EU-1	23.05	1.85	8.03
EU-2	24.19	2.46	10.18
EU-3	40.09	4.00	9.98
EU-4	56.33	1.47	2.61
EU-5	44.99	3.01	6.68
EU-6	34.47	3.57	10.36
EU-7	48.39	8.04	16.62
EU-8	35.37	3.57	10.09
EU-9	33.26	1.19	3.57
EU-10	105.83	3.14	2.97
EU-11	56.58	3.84	6.79
EU-12	83.24	2.64	3.18
EU-13	150.65	4.31	2.86
EU-14	105.96	2.67	2.52
EU-15	81.22	1.96	2.42
EU-16	37.25	1.04	2.79
EU-17	147.96	2.65	1.79
EU-18	83.60	1.11	1.32
EU-19	87.20	2.75	3.15
EU-20	83.97	3.21	3.82

4.5.1.4 Ufalanma-Aşınma Denetimine Ait Bulgular

Hazırlanan formülasyonların 3.2.5.2.4'de anlatılan yönteme göre yapılan ufalanma-aşınma denetimi sonuçları Tablo 31'dedir.

Tablo 31. Hazırlanan Formülasyonların Ufalanma-Aşınma Denetimi Sonuçları

Formülasyon Kodu	% Ufalanma-Aşınma
HS-1	0.16
HS-2	0.11
HS-3	0.06
EC-1	0.13
EC-2	0.43
EC-3	0.32
EC-4	0.18
EU-1	0.05
EU-2	0.10
EU-3	0.07
EU-4	0.05
EU-5	0.07
EU-6	0.16
EU-7	0.07
EU-8	0.14
EU-9	0.24
EU-10	0.24
EU-11	0.28
EU-12	0.03
EU-13	0.16
EU-14	0.18
EU-15	0.24
EU-16	0.49
EU-17	0.15
EU-18	0.43
EU-19	0.20
EU-20	0.21

4.5.2 Salım Hızı Deneyleri

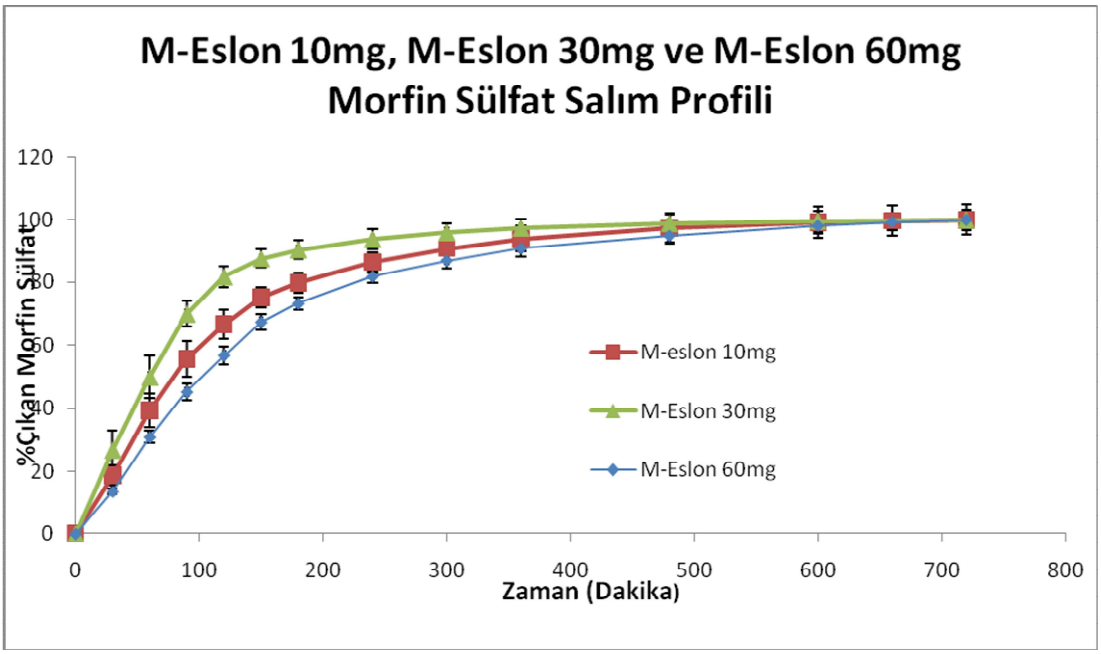
4.5.2.1 Piyasa Müstahzarlarında Yapılan Salım hızı Deneylerine ait Bulgular

4.5.2.1.1 Sürekli Akış Hücreli Çözünme Hızı Test Cihazı ile Yapılan Salım Hızı Deneyleri

M-Eslon 10 mg, 30 mg ve 60 mg, mikropellet içeren kapsüllerde sürekli akış hücreli çözünme hızı yöntemi ile yapılan çözünme hızı deney sonuçları ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 32'de ve salım profilleri Şekil 33'de gösterilmiştir.

Tablo 32. M-Eslon 10 mg, 30 mg ve 60 mg Mikropelletlere Uygulanan Sürekli Akış Hücreli Çözünme Hızı Yöntemi ile Elde Edilen Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

	M-Eslon 10 mg			M-Eslon 30 mg			M-Eslon 60 mg		
Dakika	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	18.67	3.30	17.68	26.78	6.18	23.08	13.60	0.84	6.18
60	39.29	5.19	13.22	49.89	6.74	13.51	30.88	2.00	6.48
90	55.51	5.69	10.25	69.91	4.14	5.93	45.20	2.60	5.75
120	66.54	4.55	6.83	81.69	3.23	3.96	56.79	2.83	4.98
150	75.18	3.28	4.36	87.58	2.97	3.39	67.29	2.43	3.62
180	79.67	3.23	4.05	90.47	3.05	3.38	73.17	1.95	2.67
240	86.38	3.45	4.00	93.89	3.09	3.29	81.74	1.94	2.37
300	90.88	3.67	4.03	95.99	3.04	3.17	86.97	2.81	3.23
360	94.01	3.98	4.24	97.40	3.04	3.12	90.95	2.62	2.88
480	97.52	4.62	4.74	98.91	2.96	3.00	94.99	2.64	2.78
600	99.26	4.86	4.90	99.65	3.10	3.11	98.17	2.51	2.56
660	99.73	4.80	4.82	99.68	3.12	3.15	99.39	2.64	2.66
720	100.00	4.79	4.79	100.01	3.26	3.26	100.01	2.76	2.76



Şekil 33. M-Eslon Mikropelletlerine Uygulanan Sürekli Akış Hücreli Çözünme Hızı Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri

4.5.2.1.2. Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri

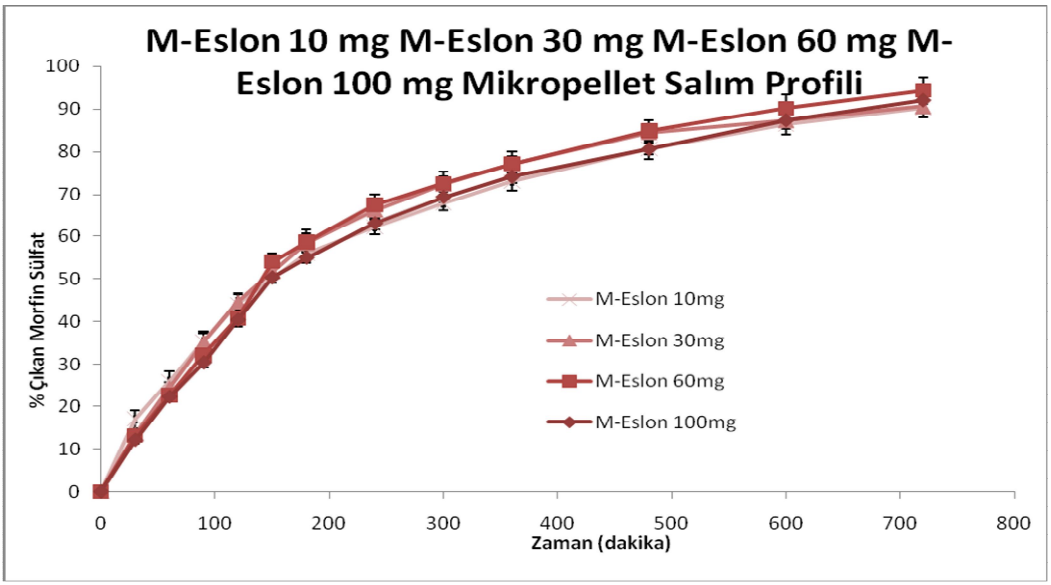
M-Eslon 10 mg, 30 mg, 60 mg ve 100 mg mikropellet içeren kapsüllerde döner sepet yöntemi ile yapılan çözünme hızı deney sonuçları ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 33, 34'de ve salım profilleri Şekil 34-a'da gösterilmiştir.

Tablo 33. M-Eslon 10 mg ve M-Eslon 30 mg Mikropelletlere Uygulanan Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

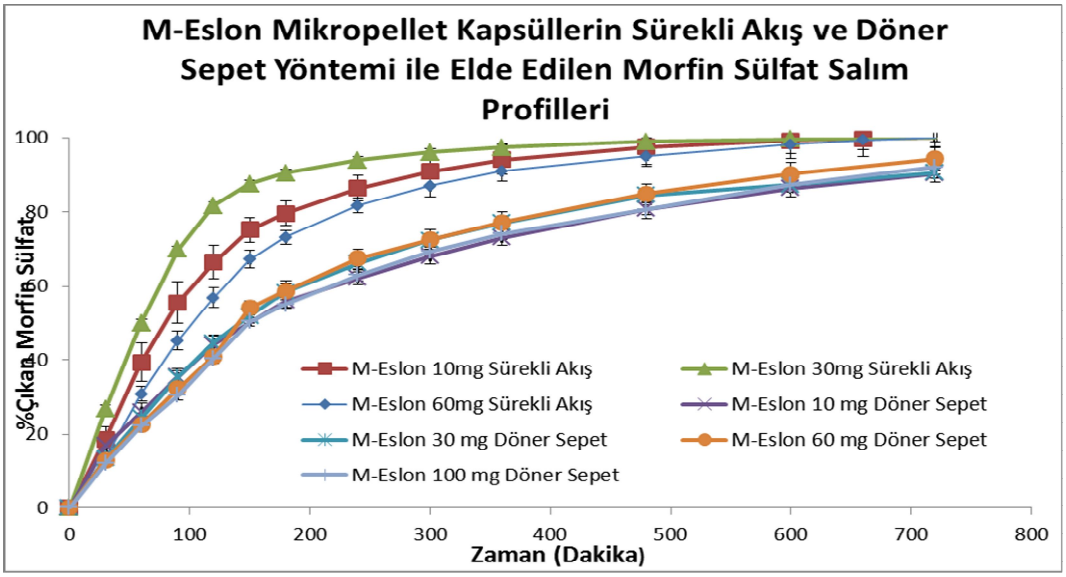
	M-Eslon 10 mg			M-Eslon 30 mg		
Dakika	**%Çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%Çıkan**	**SS**	**% BSS**
0	0	0	0	0	0	0
30	16.98	2.17	12.78	13.42	0.84	6.22
60	25.99	2.43	9.34	24.38	1.41	5.79
90	35.42	2.27	6.40	35.30	1.92	5.43
120	44.11	2.22	5.02	44.63	2.09	4.69
180	55.91	1.77	3.17	58.34	3.25	5.58
240	62.23	1.72	2.77	66.23	1.71	2.58
300	68.02	1.87	2.76	72.44	1.84	2.54
360	73.06	2.13	2.92	77.09	1.89	2.45
480	80.75	2.41	2.99	84.56	1.86	2.20
600	86.40	2.42	2.81	87.30	1.86	2.13
720	90.29	2.24	2.49	90.61	1.52	1.67

Tablo 34. M-Eslon 60 mg ve M-Eslon 100 mg Mikropelletlere Uygulanan Döner sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

	M-Eslon 60 mg			M-Eslon 100 mg		
Dakika	**%Çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%Çıkan**	**SS**	**% BSS**
0	0	0	0	0	0	0
30	13.13	0.65	4.94	12.09	0.93	7.73
60	22.64	1.07	4.72	22.18	0.66	2.99
90	32.32	1.25	3.88	30.42	1.18	3.89
120	40.87	1.47	3.60	40.40	1.46	3.60
150	54.06	1.96	3.63	50.33	1.18	2.34
180	58.70	2.07	3.52	54.98	1.27	2.30
240	67.53	2.42	3.58	63.05	1.52	2.41
300	72.61	2.69	3.71	69.41	1.36	1.96
360	77.23	2.85	3.69	74.15	1.40	1.89
480	84.95	2.47	2.91	80.62	1.33	1.65
600	90.19	3.12	3.46	87.34	2.01	2.30
720	94.35	3.11	3.30	92.06	1.98	2.15



Şekil 34-a. M-Eslon Mikropelletlerine Uygulanan Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri



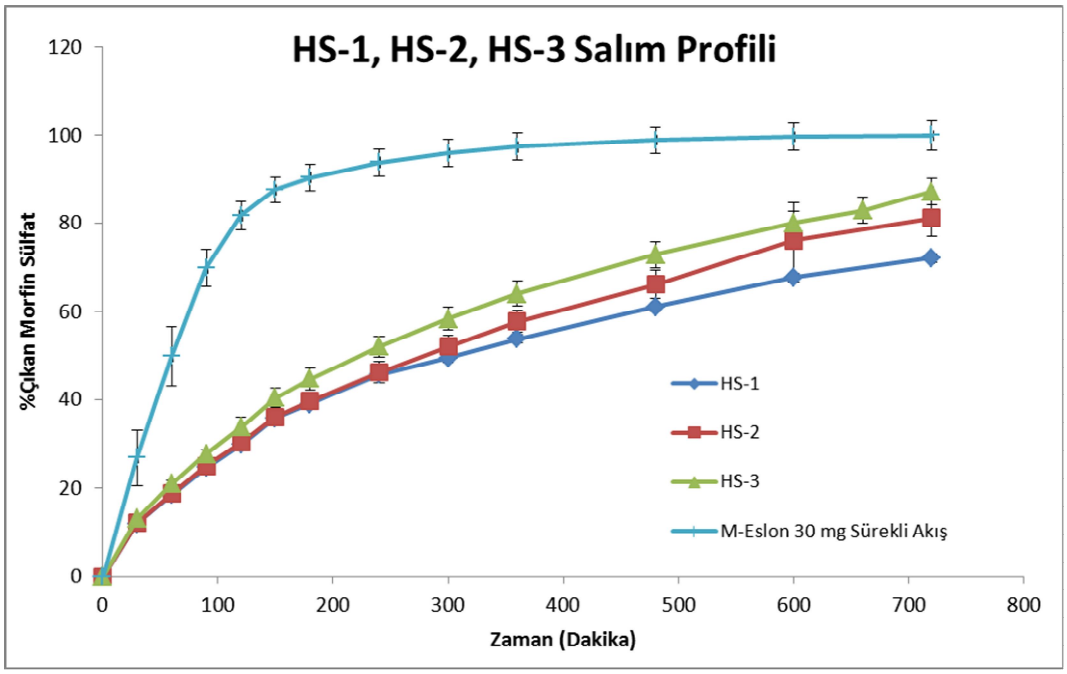
Şekil 34-b. M-Eslon Mikropelletlerine Uygulanan Sürekli Akış Yöntemi ve Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri

4.5.2.2. Hazırlanan Tablet Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Hızı Deneylerine Ait Bulgular

Morfin sülfatın yüksek molekül ağırlıklı selüloz türevleri ile hazırlanan tabletlerinin salım hızı deney sonuçları ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 35'te, salım profilleri Şekil 35'de gösterilmiştir.

Tablo 35. Şişen Matris Tipinde Denetimli Salım Yapan Tablet Formülasyonlarının Sürekli Akış Hücreli Çözünme Hızı Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

	HS-1			HS-2			HS-3		
Dakika	%Çıkan	SS	% BSS	%Çıkan	SS	% BSS	%Çıkan	SS	% BSS
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	11.94	0.71	5.98	12.14	0.53	4.34	13.02	1.02	7.85
60	18.43	0.98	5.33	18.71	0.84	4.51	20.94	0.82	3.89
90	24.64	0.93	3.79	24.98	1.05	4.20	27.66	1.02	3.68
120	29.78	1.10	3.69	30.28	1.28	4.23	33.77	2.12	6.27
150	35.82	1.22	3.39	36.06	2.02	5.61	40.34	2.29	5.68
180	38.99	0.77	1.98	39.59	1.91	4.83	44.79	2.59	5.79
240	45.74	1.18	2.58	46.23	2.46	5.33	52.08	2.42	4.64
300	49.59	2.19	4.42	52.16	2.41	4.62	58.37	2.61	4.48
360	53.88	2.04	3.79	57.76	2.49	4.30	64.04	2.81	4.39
480	61.08	1.96	3.22	66.15	3.16	4.77	72.86	3.01	4.13
600	67.68	2.27	3.35	76.10	8.62	11.32	80.02	2.61	3.27
720	72.12	2.44	3.39	81.10	4.06	5.01	87.12	3.03	3.47

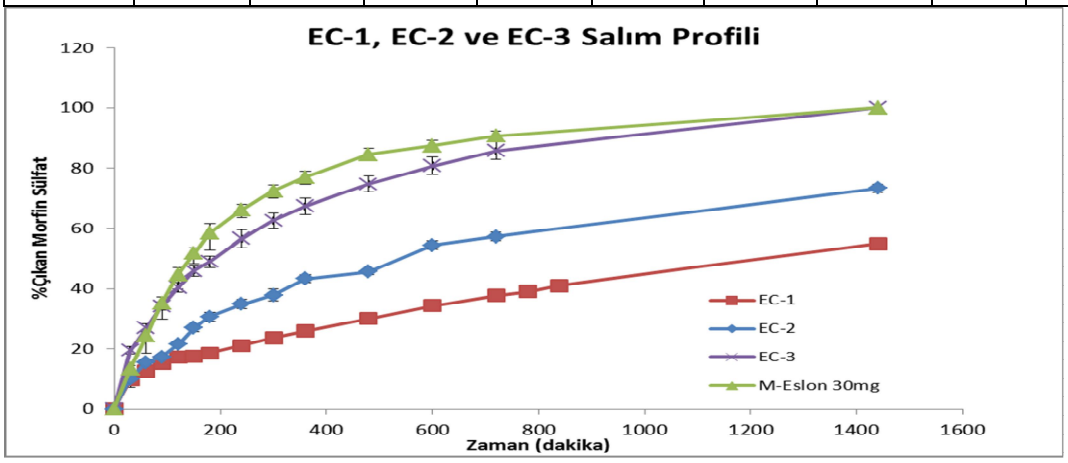


Şekil 35. Şişen Matris Tipinde Denetimli Salım Yapan Tablet Formülasyonlarının Sürekli Akış Hücreli Çözünme Hızı Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri

Morfin sülfatın etil selüloz türevleri ile hazırlanan tabletlerinin salım hızı deney sonuçları ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 36, 37 ve salım profilleri Şekil 36, 37'de gösterilmiştir.

Tablo 36. Etil Selüloz ile Hazırlanan EC-1, EC-2 ve EC-3 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

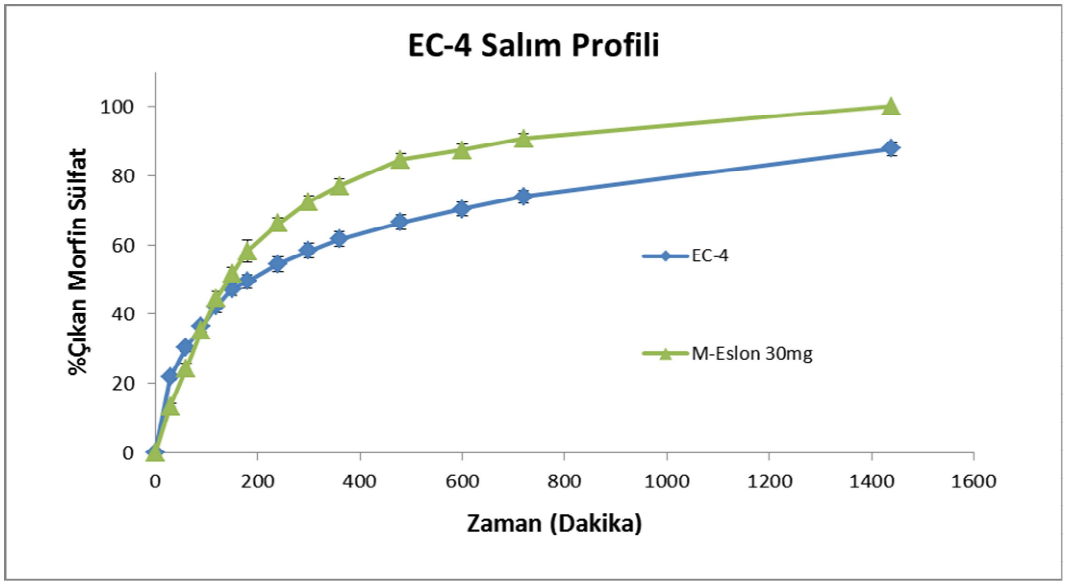
	EC-1			EC-2			EC-3		
Dakika	**%Çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%Çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%Çıkan**	**SS**	**% BSS**
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	9.63	0.90	9.32	10.01	0.26	2.55	19.51	1.28	6.58
60	12.48	0.82	6.57	15.45	0.52	3.35	26.95	1.33	4.94
90	15.01	0.82	5.46	17.28	0.74	4.30	34.30	1.36	3.97
120	17.21	0.82	4.76	21.50	0.77	3.57	40.38	1.49	3.70
150	17.54	0.82	4.67	26.92	1.26	4.67	45.87	1.83	3.99
180	18.57	0.79	4.23	30.60	1.48	4.83	48.79	1.99	4.07
240	21.11	0.74	3.49	34.94	1.49	4.26	56.54	2.95	5.22
300	23.70	0.82	3.46	37.92	1.84	4.86	62.56	2.48	3.96
360	25.92	0.95	3.68	43.12	1.26	2.93	67.34	2.66	3.95
480	29.95	1.01	3.38	45.54	1.12	2.47	74.76	2.75	3.67
600	34.36	1.19	3.46	54.42	1.42	2.62	80.84	2.84	3.52
720	37.74	1.26	3.33	57.24	1.51	2.63	85.65	2.86	3.34
1440	54.87	2.28	4.16	73.35	1.44	1.96	100.00	3.31	3.31



Şekil 36. Etil Selüloz ile Hazırlanan EC-1, EC-2 ve EC-3 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri

Tablo 37. Etil Selüloz ile Hazırlanan EC-4 Formülasyonunun Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

	EC-4		
Dakika	**%Çıkan**	**SS**	**% BSS**
0	0	0	0
30	21.77	0.88	4.04
60	30.44	1.15	3.77
90	36.35	1.44	3.95
120	42.17	1.75	4.16
150	47.32	1.81	3.83
180	49.68	1.99	4.00
240	54.66	2.08	3.80
300	58.48	2.11	3.61
360	61.81	2.08	3.36
480	66.64	2.02	3.03
600	70.44	1.94	2.76
720	73.97	1.90	2.57
1440	87.74	2.00	2.27

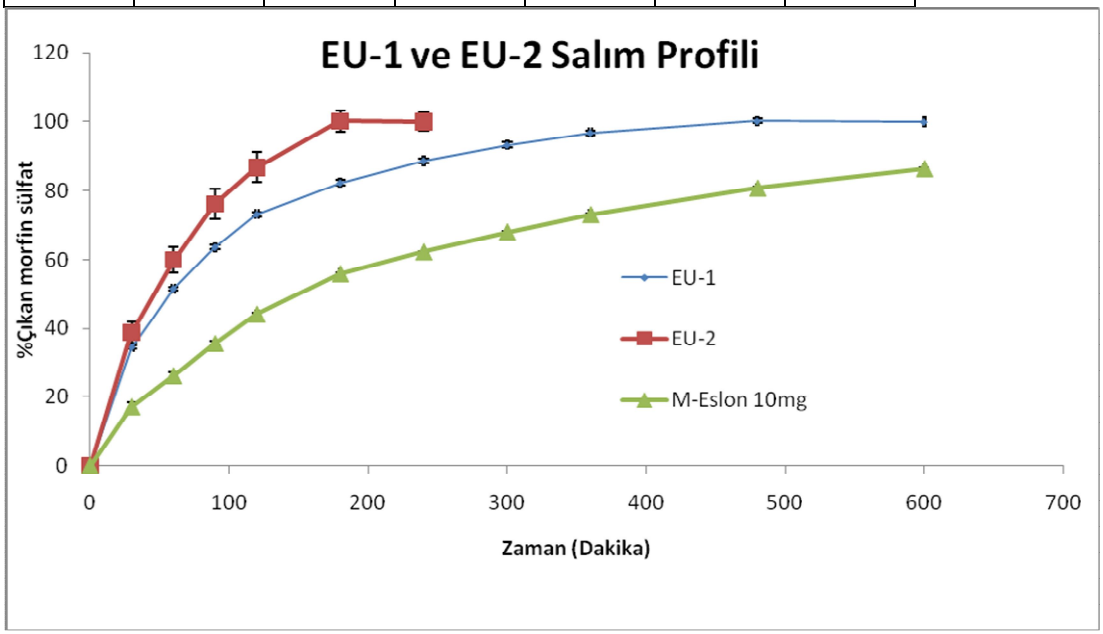


Şekil 37. Etil Selüloz ile Hazırlanan EC-4 Formülasyonunun Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profili

Morfin sülfatın polimetilmetakrilat türevleri ile hazırlanan tabletlerinin salım hızı deney sonuçları ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 38-46 ve salım profilleri 38-46'da gösterilmiştir.

Tablo 38. Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO ile Hazırlanan EU-1 ve EU-2 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

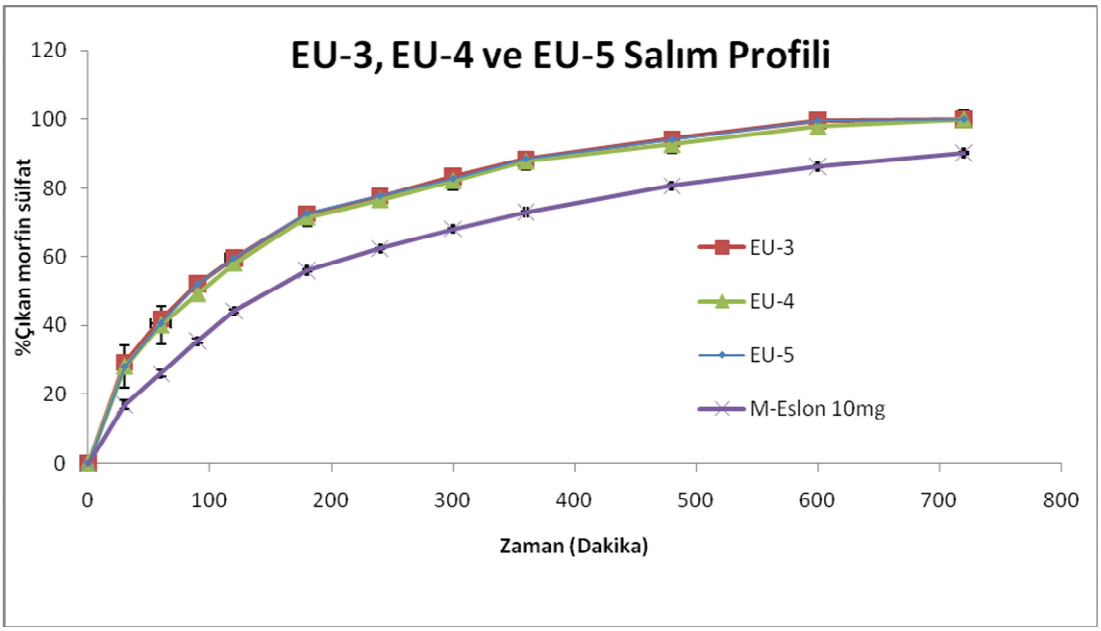
	EU-1			EU-2		
Dakika	**%Çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%Çıkan**	**SS**	**% BSS**
0	0	0	0	0	0	0
30	38.65	3.22	8.34	34.26	1.42	4.14
60	59.93	3.78	6.31	51.54	5.00	9.70
90	76.16	4.43	5.82	63.61	5.66	8.90
120	86.79	4.38	5.05	73.16	6.46	8.83
180	100.16	3.08	3.07	82.31	7.12	8.65
240	100.00	2.74	2.74	88.69	7.40	8.35
300				93.30	7.12	7.63
360				96.83	7.10	7.33
480				100.20	7.00	6.98
600				100.00	6.31	6.31



Şekil 38. Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO ile Hazırlanan EU-1 ve EU-2 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri

Tablo 39. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-3, EU-4 ve EU-5 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

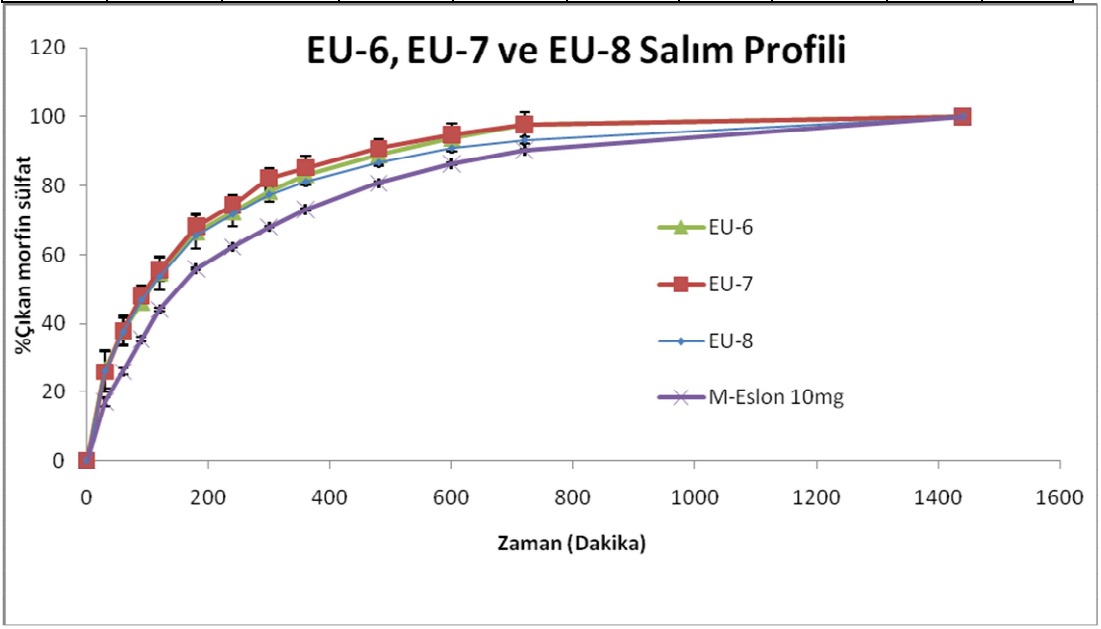
	EU-3			EU-4			EU-5		
Dakika	%Çıkan	SS	% BSS	%Çıkan	SS	% BSS	%Çıkan	SS	% BSS
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	29.19	0.09	3.26	28.1	0.2	6.18	27.98	1.23	4.38
60	41.77	0.21	5.13	40.06	0.25	5.45	40.54	3.34	8.25
90	52.08	0.3	5.76	49.15	0.12	2.1	51.94	2.72	5.24
120	59.42	0.33	5.56	58.02	0.1	1.54	59.52	3.97	6.68
180	72.57	0.23	3.22	71.55	0.22	2.66	72.66	3.81	5.24
240	77.74	0.29	3.77	76.73	0.17	1.94	77.84	3.71	4.77
300	83.45	0.16	1.99	82.22	0.25	2.69	82.85	3.79	4.58
360	88.5	0.17	1.97	87.83	0.23	2.29	88.51	3.97	4.49
480	94.33	0.2	2.16	92.72	0.27	2.55	94.17	4.34	4.61
600	99.71	0.24	2.39	97.9	0.21	1.87	99.65	4.25	4.27
720	100	0.23	2.35	100.0	0.28	2.42	100.05	4.32	4.31



Şekil 39. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-3, EU-4 ve EU-5 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri

Tablo 40. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-6, EU-7 ve EU-8 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

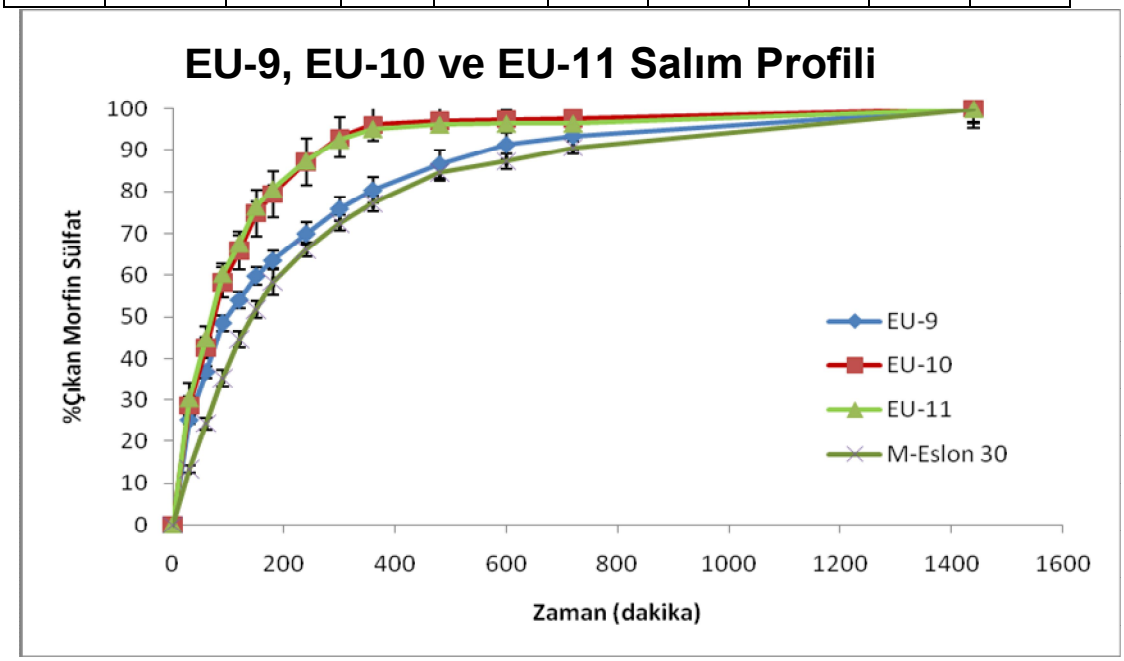
	EU-6			EU-7			EU-8		
Dakika	**%Çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%Çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%Çıkan**	**SS**	**% BSS**
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	26.63	1.48	5.56	25.90	0.24	5.97	26.12	0.12	2.84
60	37.76	1.46	3.86	37.98	0.27	4.46	37.54	0.15	2.57
90	46.15	0.77	1.67	48.09	0.22	2.89	46.86	0.18	2.54
120	54.67	2.69	4.91	55.65	0.30	3.46	53.55	0.15	1.76
180	66.58	3.22	4.83	68.31	0.38	3.55	65.53	0.11	1.08
240	72.40	2.94	4.06	74.29	0.37	3.17	71.75	0.05	0.49
300	78.33	2.39	3.06	82.22	0.39	3.00	77.45	0.10	0.81
360	83.17	2.29	2.75	85.23	0.46	3.43	81.12	0.16	1.28
480	88.92	2.18	2.45	90.76	0.41	2.89	86.66	0.12	0.87
600	93.74	2.12	2.26	94.83	0.50	3.32	90.83	0.19	1.35
720	97.63	1.53	1.57	97.76	0.54	3.53	93.18	0.32	2.24
1440	100.00	1.38	1.38	100.00	0.58	3.66	100.04	0.38	2.47



Şekil 40. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-6, EU-7 ve EU-8 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri

Tablo 41. Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO ile Hazırlanan EU-9, EU-10 ve EU-11 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

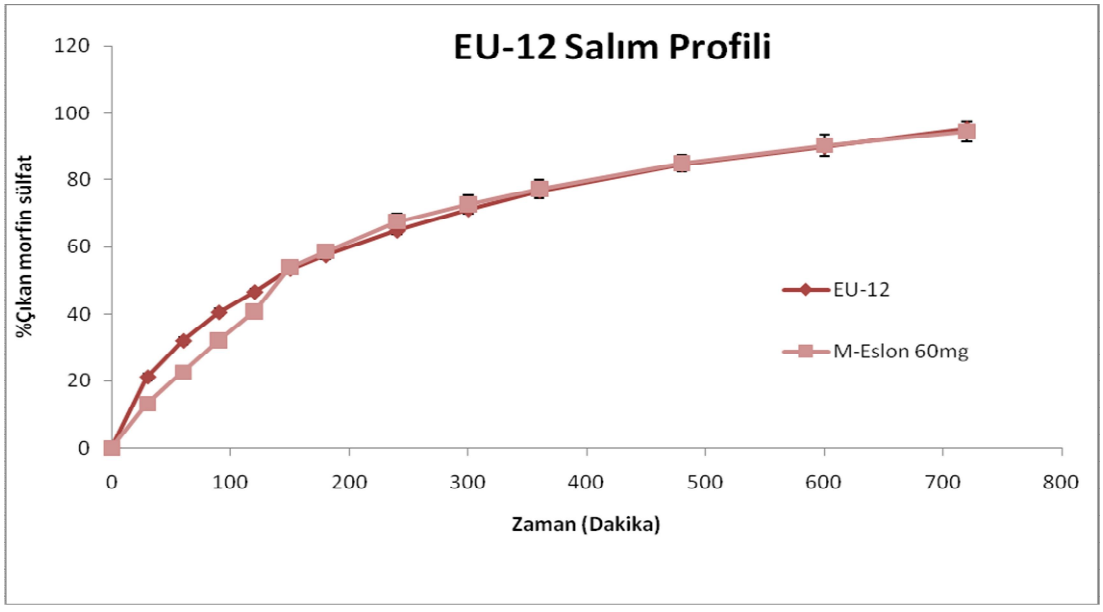
	EU-9			EU-10			EU-11		
Dakika	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	25.13	0.12	0.46	28.68	1.96	6.82	30.31	3.92	12.93
60	36.76	0.58	1.57	42.69	2.57	6.01	44.86	2.82	6.3
90	48.52	0.98	2.02	58.29	3.61	6.19	60.31	2.42	4.01
120	53.93	0.81	1.49	65.86	4.65	7.05	67.64	1.96	2.9
150	59.77	0.69	1.16	74.79	5.42	7.24	76.43	1.06	1.39
180	63.52	0.64	1	79.36	5.48	6.9	80.58	1.01	1.25
240	69.96	1.03	1.47	87.16	5.71	6.55	87.42	1.18	1.35
300	75.84	1.42	1.87	92.99	4.82	5.19	92.48	0.95	1.03
360	80.3	1.81	2.25	96.1	3.99	4.16	95.17	1.18	1.24
480	86.58	1.98	2.28	97.06	2.98	3.08	96.2	1.96	2.04
600	91.35	2.03	2.23	97.44	2.45	2.52	96.4	2.24	2.32
720	93.49	1.81	1.94	97.57	2.39	2.45	96.4	2.35	2.44
1440	100	0.3	0.3	100	4.65	4.65	100	3.19	3.19



Şekil 41. Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO ile Hazırlanan EU-9, EU-10 ve EU-11 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri

Tablo 42. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-12 Formülasyonunun Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

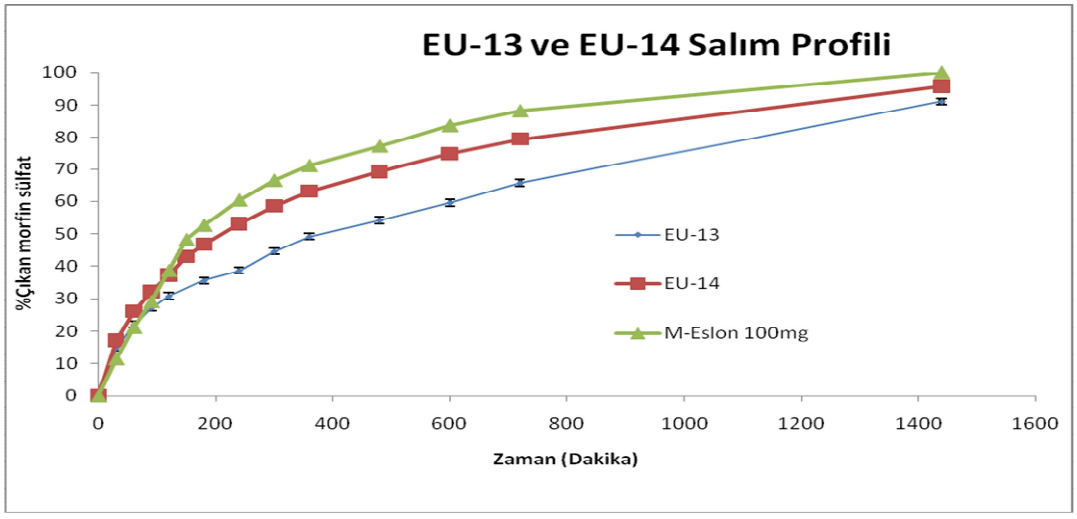
	EU-12		
Dakika	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**
0	0	0	0
30	21.14	0.25	1.20
60	32.11	0.49	1.51
90	40.58	0.70	1.73
120	46.63	1.14	2.45
150	53.41	1.16	2.17
180	57.51	1.27	2.21
240	64.86	1.51	2.33
300	71.14	1.66	2.33
360	76.68	1.87	2.44
480	84.52	2.40	2.83
600	89.85	2.25	2.51
720	95.42	2.05	2.15
1440	100.00	2.45	2.45



Şekil 42. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-12 Formülasyonunun Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profili

Tablo 43. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-13 ve EU-14 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

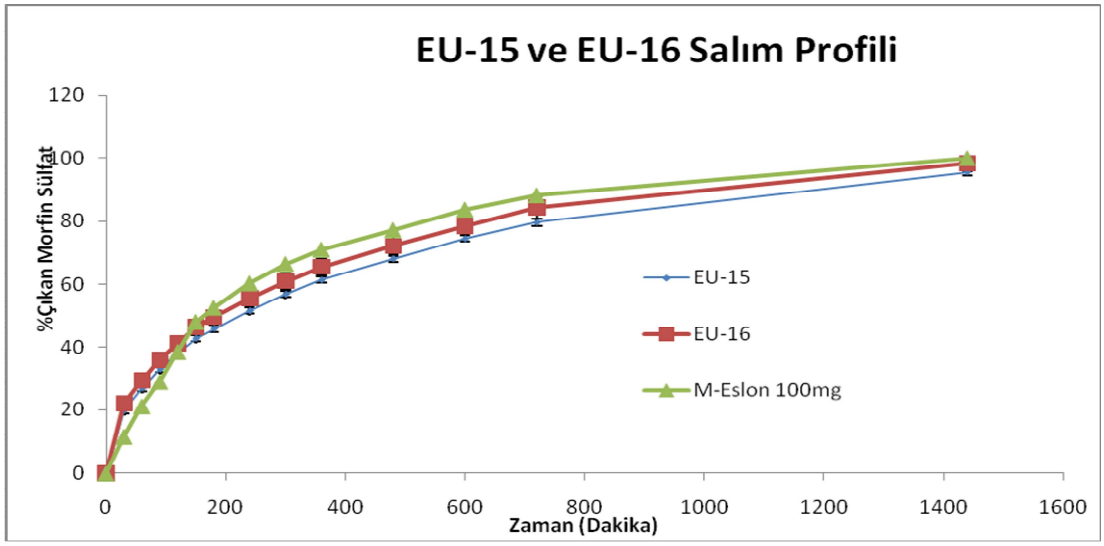
	EU-13			EU-14		
Dakika	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**
0	0	0	0	0	0	0
30	14.88	0.48	3.25	17.20	0.51	2.96
60	22.13	0.31	1.38	26.12	0.77	2.95
90	27.18	0.18	0.65	32.18	1.27	3.94
120	30.80	0.35	1.15	37.30	1.25	3.35
150	35.58	0.76	2.13	43.02	1.41	3.28
180	38.74	0.35	0.91	46.81	1.73	3.69
240	44.67	1.17	2.62	53.17	1.53	2.88
300	49.22	0.55	1.11	58.59	1.50	2.56
360	54.20	1.67	3.08	63.14	1.30	2.06
480	59.60	0.35	0.59	69.28	1.11	1.61
600	65.74	0.77	1.17	74.89	1.03	1.37
720	70.78	1.89	2.67	79.52	0.77	0.97
1440	91.96	2.99	3.25	95.74	0.78	0.82



Şekil 43. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-13 ve EU-14 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri

Tablo 44. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-15 ve EU-16 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

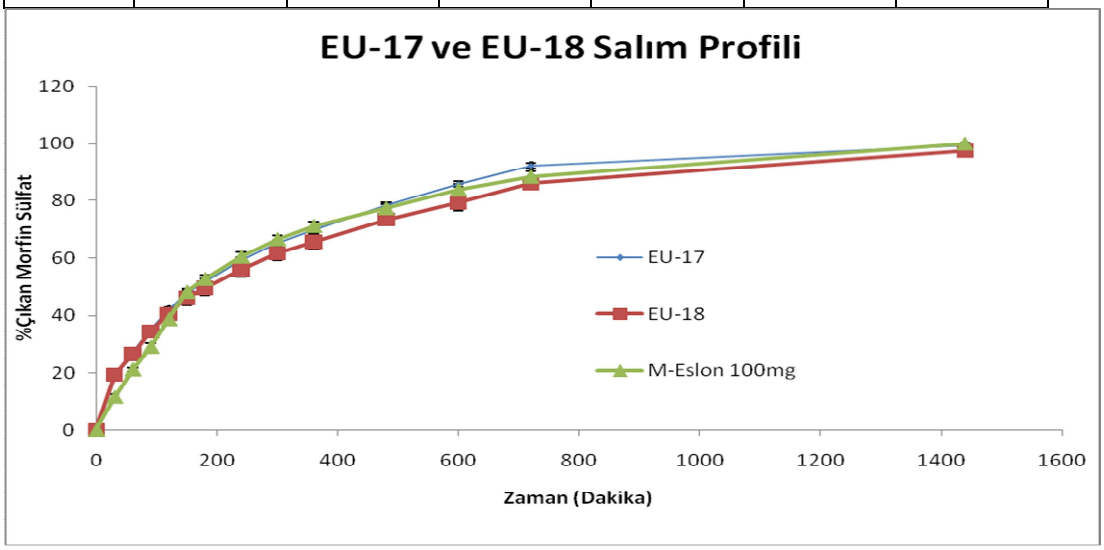
	EU-15			EU-16		
Dakika	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**
0	0	0	0	0	0	0
30	19.77	0.81	4.11	21.98	0.45	2.04
60	26.93	0.99	3.68	29.47	1.06	3.60
90	33.18	1.00	3.01	36.13	1.59	4.40
120	38.01	1.09	2.87	41.22	1.50	3.65
150	42.86	1.01	2.36	46.54	1.85	3.98
180	45.97	0.80	1.75	49.64	2.11	4.25
240	51.57	0.98	1.90	55.67	2.50	4.48
300	56.85	0.79	1.38	60.90	2.55	4.18
360	61.33	0.40	0.65	65.47	2.45	3.74
480	68.07	0.37	0.55	72.09	2.97	4.12
600	74.41	0.10	0.13	78.44	3.05	3.89
720	79.54	0.71	0.89	84.29	3.66	4.34
1440	95.47	0.21	0.22	98.19	2.45	2.50



Şekil 44. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-15 ve EU-16 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri

Tablo 45. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-17 ve EU-18 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

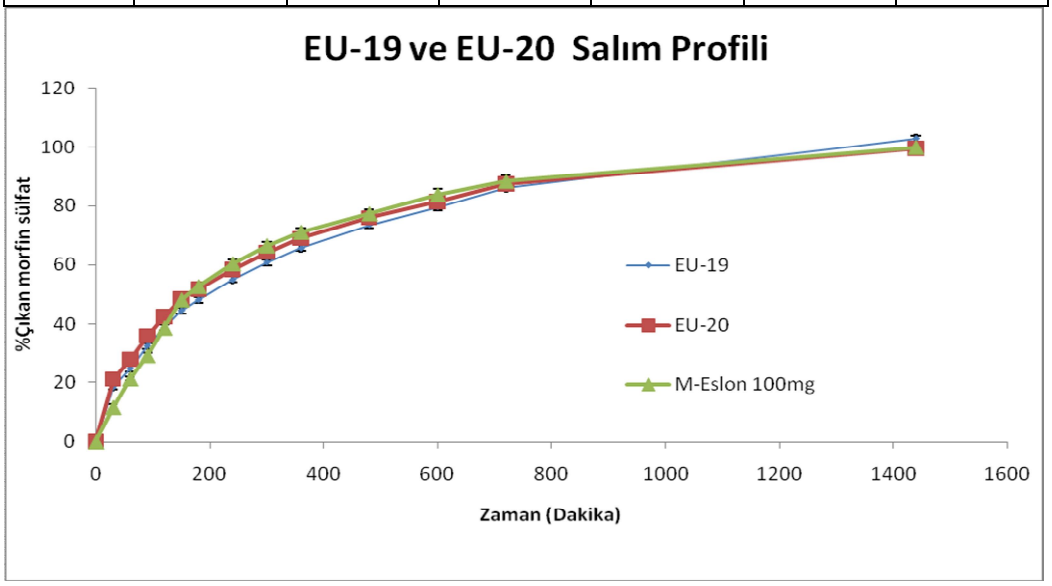
	EU-17			EU-18		
Dakika	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**
0	0	0	0	0	0	0
30	18.93	0.78	4.12	19.47	1.45	7.44
60	27.13	1.28	4.71	26.72	1.44	5.38
90	35.26	1.13	3.22	34.47	1.63	4.73
120	42.01	1.18	2.81	40.55	2.09	5.15
150	47.61	1.32	2.78	46.08	2.51	5.44
180	51.95	1.31	2.51	49.64	2.53	5.10
240	59.11	1.48	2.51	56.02	2.56	4.57
300	65.28	1.57	2.41	61.59	2.47	4.01
360	69.84	1.69	2.42	65.53	2.59	3.95
480	78.29	1.73	2.22	73.38	2.16	2.95
600	85.61	1.74	2.03	79.40	2.84	3.58
720	92.03	1.81	1.96	85.90	1.84	2.15
1440	99.47	1.82	1.83	97.53	2.24	2.30



Şekil 45. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-17 ve EU-18 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri

Tablo 46. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-19 ve EU-20 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Yapılan Salım Deneyi Sonuçları ve İstatistiksel Değerlendirmesi

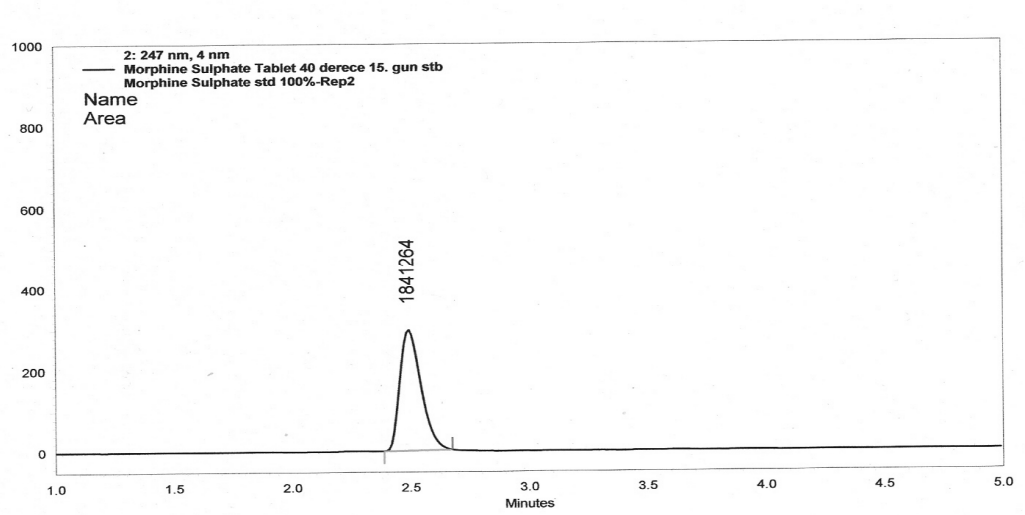
	EU-19			EU-20		
Dakika	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**	**%çıkan**	**SS**	**% BSS**
0	0	0	0	0	0	0
30	18.49	0.39	2.08	21.09	0.85	4.01
60	24.76	0.75	3.04	27.84	1.04	3.74
90	32.72	1.13	3.45	36.05	1.21	3.34
120	39.01	1.42	3.64	42.59	2.06	4.84
150	44.65	1.34	3.00	48.44	2.42	5.00
180	48.24	1.39	2.87	51.80	2.48	4.78
240	54.98	1.32	2.41	58.39	2.95	5.06
300	60.92	1.27	2.08	64.21	3.37	5.26
360	65.66	1.35	2.05	68.96	3.79	5.49
480	73.50	1.44	1.96	75.91	3.96	5.21
600	79.52	1.83	2.30	81.40	3.92	4.82
720	86.00	1.88	2.19	87.33	4.15	4.75
1440	102.98	1.85	1.80	99.65	4.39	4.41



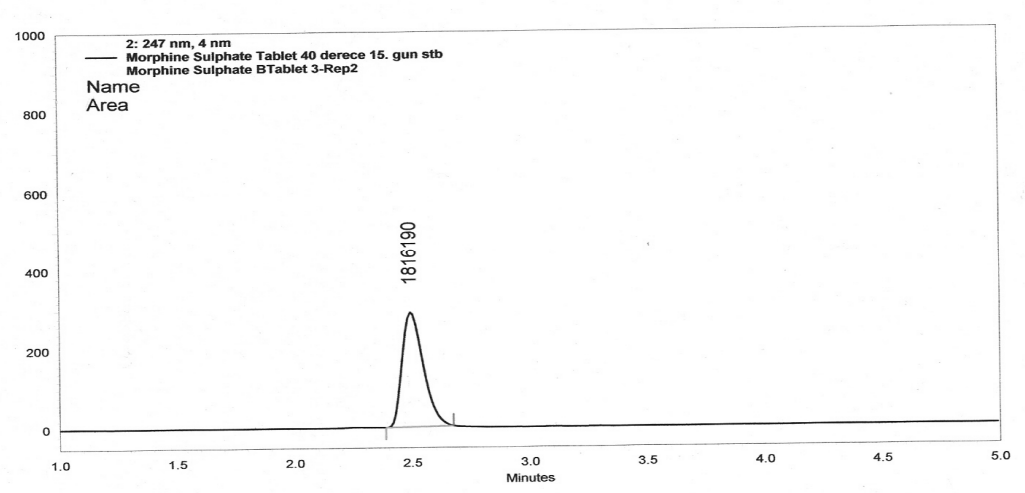
Şekil 46. Eudragit RS PO ile Hazırlanan EU-19 ve EU-20 Formülasyonlarının Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Salım Profilleri

4.5.3. Tabletlerde Yapılan Stabilite Test Sonuçları

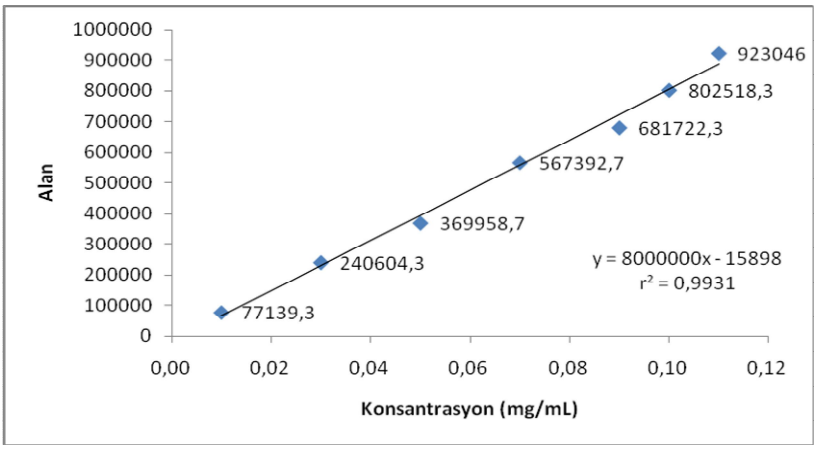
Sonuçları uygun bulunan en yüksek dozlu morfin sülfat (100 mg) formülasyonu olan EU-17'nin 3.2.5.5'de anlatılan yönteme göre yapılan katı hal stabilite çalışması sonuçları Tablo 47-51 ve Şekil 47-52'dedir.



Şekil 47-a. Morfin Sülfatın Hızlandırılmış Stabilite Testlerinde 15. Gün Validasyon Çalışmasında Elde Edilen HPLC Kromatogramı



Şekil 47-b. Blisterlenmiş EU-17 Formülasyonunun Hızlandırılmış Stabilite Testlerinde 15. Gün Etkin Madde Miktar Tayininde Elde Edilen HPLC Kromatogramı

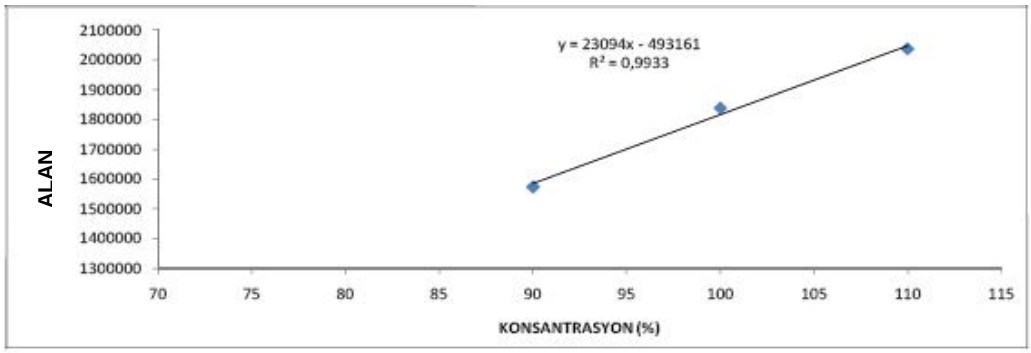


Şekil 48. Morfin Sülfatın HPLC Analizi ile Elde Edilen Kalibrasyon Grafiği

Tablo 47. HPLC Analiz Yönteminin Tekrarlanabilirlik Çalışması

	Morfin Miktarı (mg/mL)
1.Ölçüm	0.0118
2.Ölçüm	0.0120
3.Ölçüm	0.0119
4.Ölçüm	0.0119
5.Ölçüm	0.0119
6.Ölçüm	0.0119
7.Ölçüm	0.0119
8.Ölçüm	0.0119
9.Ölçüm	0.0119
10.Ölçüm	0.0118
Ortalama	0.0119
SS	0.00004
% BSS	0.322

Tablo 48. 15. Gün Yapılan Güniçi Tekrarlanabilirlik Çalışması Sonucu



Standart

	Konsantrasyon	Alan
S1	90	1564934
S1	90	1578439
S1	90	1579447
	Ortalama	1574273,33

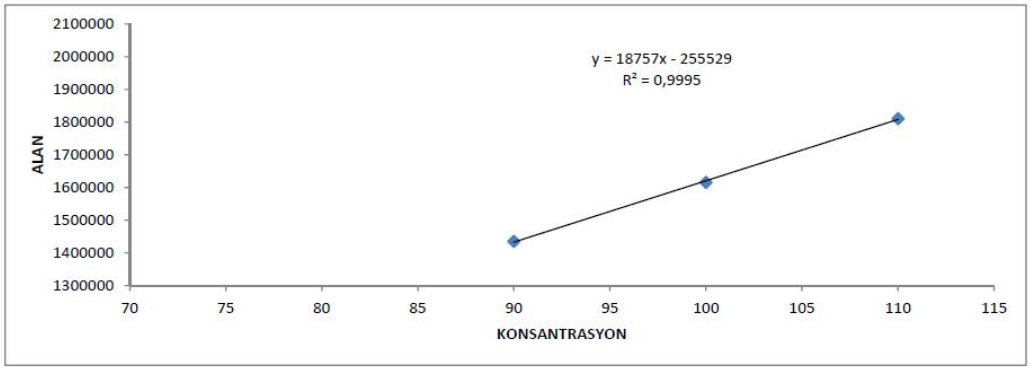
Standart

	Konsantrasyon	Alan
S2	100	1836786
S2	100	1841264
S2	100	1836428
	Ortalama	1838159,33

Standart

	Konsantrasyon	Alan
S3	110	2030553
S3	110	2041318
S3	110	2036561
	Ortalama	2036144

Tablo 49. 30. Gün Yapılan Güniçi Tekrarlanabilirlik Çalışması Sonucu



Standart

	Konsantrasyon	Alan
S1	90	1430704
S1	90	1434347
S1	90	1440252
	Ortalama	1435101

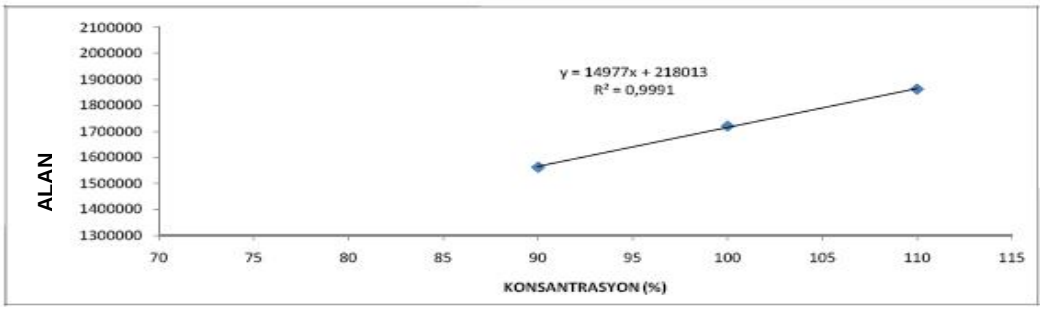
Standart

	Konsantrasyon	Alan
S2	100	1611439
S2	100	1621470
S2	100	1612272
	Ortalama	1615060,33

Standart

	Konsantrasyon	Alan
S3	110	1797230
S3	110	1814846
S3	110	1818623
	Ortalama	1810233

Tablo 50. 70. Gün Yapılan Güniçi Tekrarlanabilirlik Çalışması Sonucu



Standart

	Konsantrasyon	Alan
S1	90	1557487
S1	90	1563204
S1	90	1569213
	Ortalama	1563301,33

Standart

	Konsantrasyon	Alan
S2	100	1717115
S2	100	1719577
S2	100	1725960
	Ortalama	1720884

Standart

	Konsantrasyon	Alan
S3	110	1855281
S3	110	1866866
S3	110	1866353
	Ortalama	1862833,33

Tablo 51. 40°C/%75 Bağıl Nemde Bekletilen Blisterlenmiş ve Blisterlenmemiş (Açıkta Bırakılan) EU-17 Formülasyonunun Hızlandırılmış Stabilite Çalışmasından Elde Edilen Veriler

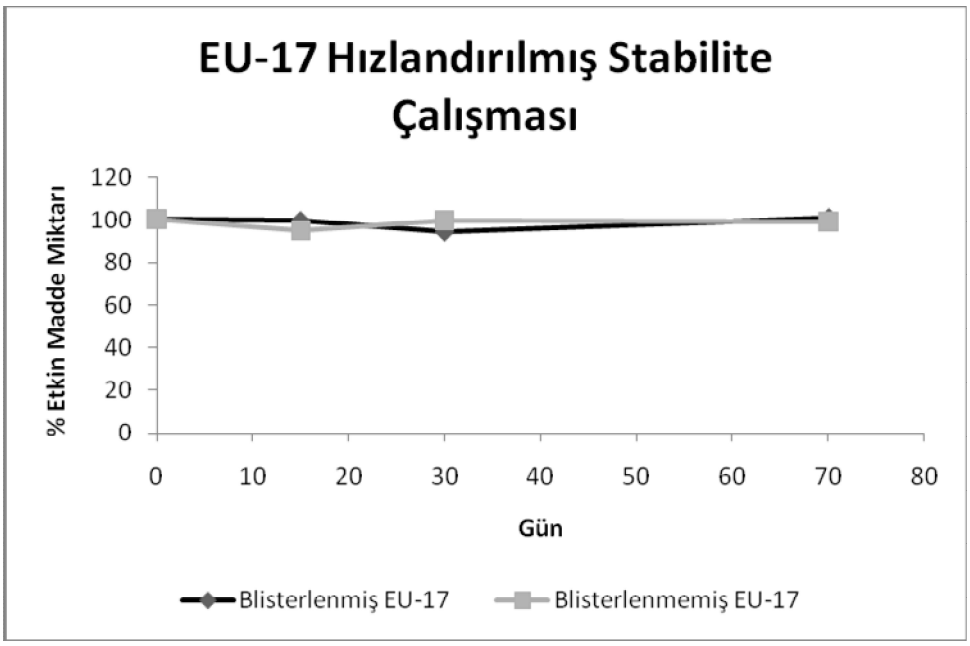
	Başlangıç	15. Gün	30. Gün	70. Gün
Blist. 1 Alan	1624707	1806379	1515231	1727800
Blist. 1 Miktar	100.2	99.6	94.4	100.8
Blist. 2 Alan	1631556	1816190	1515109	1739338
Blist. 2 Miktar	100.6	100.0	94.4	101.6
Ort. Alan	1628131.5	1811284.5	1515170	1733569
Ort. Miktar	100.4	99.8	94.4	101.2
Açık. 1 Alan	1624707	1696617	1614542	1702540
Açık. 1 Miktar	100.2	94.8	99.7	99.1
Açık. 2 Alan	1631556	1705094	1625864	1702340
Açık. 2 Miktar	100.6	95.2	100.3	99.1
Ort. Alan	1628131.5	1700855.5	1620203	1702440
Ort. Miktar	100.4	95.0	100.0	99.1

Blist. : Blisterlenmiş Tablet

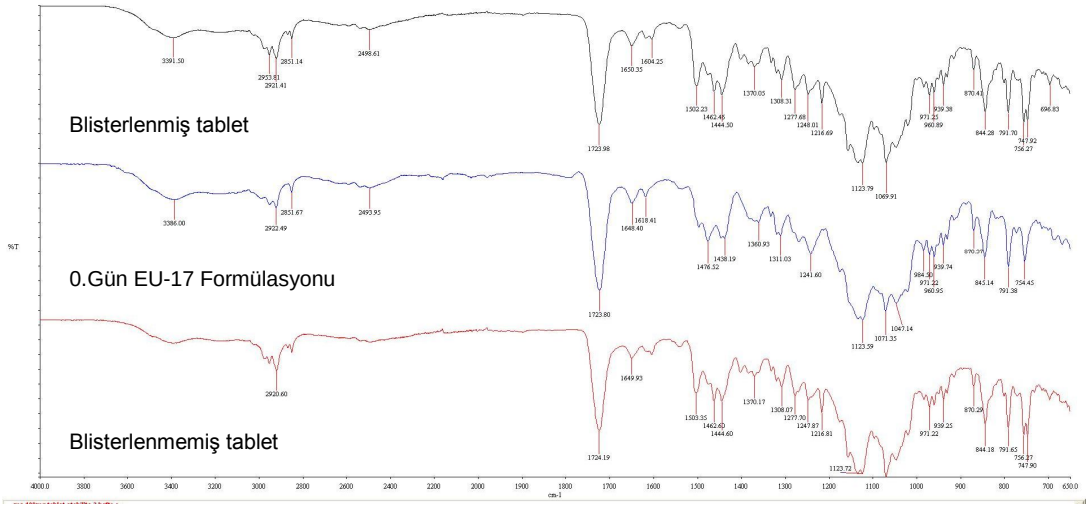
Açık. : Blisterlenmemiş (Açıkta Bırakılan) Tablet

Ort. : Ortalama

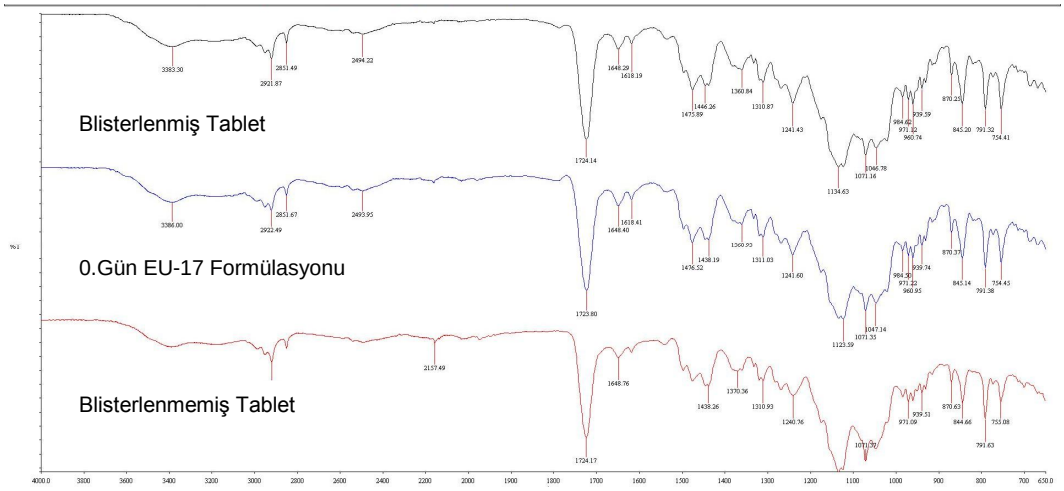
Alan: HPLC kromatogramında görülen pikin eğri altında kalan alanı



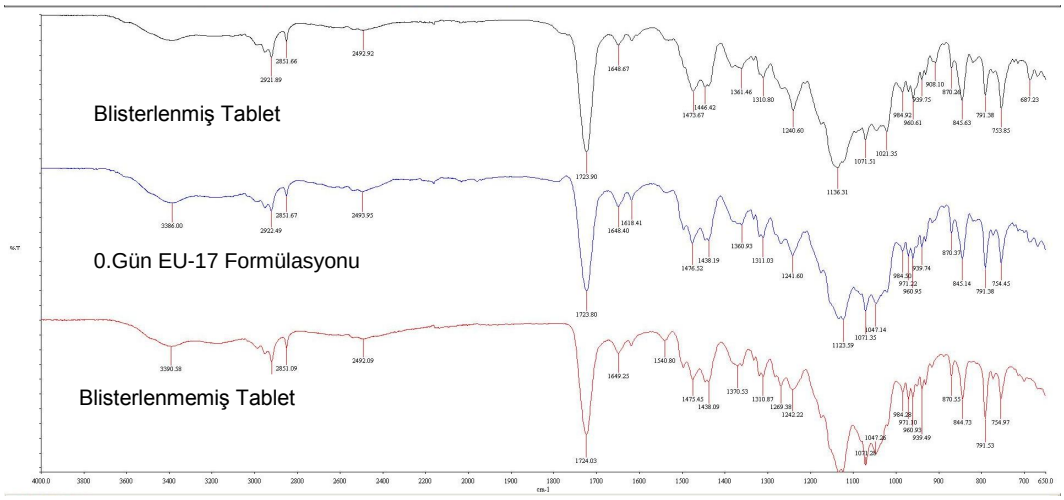
Şekil 49. 40°C/%75 Bağıl Nemde Bekletilen Blisterlenmiş ve Blisterlenmemiş (Açıkta Bırakılan) EU-17 Formülasyonu Hızlandırılmış Stabilite Çalışması (Etkin Madde Miktar Tayini)



Şekil 50. Hızlandırılmış Stabilite Testlerinde 15.Gün Blisterlenmiş, Blisterlenmemiş Tabletlerin ve 0.Gün EU-17 Formülasyonunun FT-IR Spektrumları



Şekil 51. Hızlandırılmış Stabilite Testlerinde 30. Gün Blisterlenmemiş ve Blisterlenmemiş EU-17 Formülasyonu FT-IR Spektrumu



Şekil 52. Hızlandırılmış Stabilite Testlerinde 70. Gün Blisterlenmemiş ve Blisterlenmemiş EU-17 Formülasyonu FT-IR Spektrumu

4.5.4. Sonuç Formülasyonların Miktar Tayini

Sonuçları uygun bulunan formülasyonların 3.2.5.2.5'de anlatılan yönteme göre yapılan miktar tayini sonuçları Tablo 52'de gösterilmiştir.

Tablo 52. EU-4, EU-8, EU-9, EU-12 ve EU-17 Formülasyonlarının Miktar Tayini Sonuçları

	Olması Gereken Morfin Sülfat Miktarı (mg)	Miktar Tayini Sonucu Bulunan Miktar (mg)
EU-4	10	11.29±0.22
EU-8	15	15.30±0.32
EU-9	30	31.23±1.40
EU-12	60	60.90±1.53
EU-17	100	99.01±1.82

4.5.5. Sonuç Formülasyonların Nem Miktar Tayini

f_2 değeri uygun bulunan 30 mg morfin sülfat içeren EU-9, 60 mg morfin sülfat içeren EU-12 ve 100 mg morfin sülfat içeren EU-17 formülasyonları ile f_2 değeri 50'ye yakın olan 10 mg morfin sülfat içeren EU-4 ve 15 mg morfin sülfat içeren EU-8 formülasyonlarının içerdikleri % nem miktarları Tablo 53'de verilmiştir.

Tablo 53. EU-4, EU-8, EU-9, EU-12 ve EU-17 Formülasyonlarının Nem Miktar Tayini Sonuçları

Formülasyon Kodu	% nem miktarı	SS	% BSS
EU-4	0.82	0.03	3.75
EU-8	1.19	0.04	3.43
EU-9	2.12	0.07	3.09
EU-12	0.76	0.01	1.63
EU-17	1.02	0.01	1.22

4.5.6. Hazırlanan Formülasyonların Salım Kinetiği Verileri

Piyasa müstahzarı M-Eslon mikropellet kapsüllerin ve hazırlanan formülasyonların salım kinetiği verileri Tablo 54'de verilmiştir.

Tablo 54. Hazırlanan Formülasyonların Salım Kinetiği Verileri

	0.DERECE		1.DERECE		HIGUCHI (Q√t)	
Form. Kodu	kr_0	r^2	kr_1	r^2	k	r^2
M-Eslon 10	0.1176	*0.8919*	0.0024	*0.7429*	3.7298	*0.9754*
M-Eslon 30	0.1261	*0.8542*	0.0027	*0.6841*	4.0456	*0.9554*
M-Eslon 60	0.1308	*0.8533*	0.0028	*0.6741*	4.219	*0.9532*
M-Eslon 100	0.126	*0.8677*	0.003	*0.6779*	4.058	*0.9627*
HS-1	0.083	*0.921*	0.002	*0.75*	2.853	*0.989*
HS-2	0.097	*0.952*	0.002	*0.788*	3.299	*0.998*
HS-3	0.099	*0.939*	0.002	*0.774*	3.461	*0.993*
EC-1	0.0364	*0.9852*	0.0015	*0.9034*	1.321	*0.9943*
EC-2	0.0668	*0.9357*	0.0022	*0.7895*	2.269	*0.9888*
EC-3	0.0917	*0.915*	0.0018	*0.7762*	3.149	*0.9876*
EC-4	0.068	*0.8602*	0.0014	*0.7278*	2.374	*0.9608*
EU-1	0.2827	*0.8363*	0.0041	*0.7519*	6.336	*0.9258*
EU-2	0.102	*0.7376*	0.0015	*0.6281*	3.376	*0.8774*
EU-3	0.095	*0.8217*	0.0014	*0.6988*	3.337	*0.938*
EU-4	0.0964	*0.8262*	0.0015	*0.703*	3.381	*0.9405*
EU-5	0.095	*0.8217*	0.0014	*0.6988*	3.337	*0.938*
EU-6	0.0953	*0.8508*	0.0015	*0.7249*	3.319	*0.9555*
EU-7	0.0958	*0.822*	0.0015	*0.6934*	3.362	*0.9383*
EU-8	0.0895	*0.828*	0.0015	*0.7035*	3.139	*0.9422*
EU-9	0.047	*0.652*	0.0012	*0.6888*	3.133	*0.9477*
EU-10	0.0847	*0.6541*	0.0013	*0.542*	3.125	*0.8156*
EU-11	0.0792	*0.6323*	0.0012	*0.5261*	2.939	*0.7974*
EU-12	0.0997	*0.8936*	0.0018	*0.7401*	3.449	*0.9787*
EU-13	0.0682	*0.9491*	0.0018	*0.8195*	2.294	*0.9954*
EU-14	0.0846	*0.9045*	0.0018	*0.7547*	2.915	*0.9835*
EU-15	0.0932	*0.9217*	0.0019	*0.7774*	3.191	*0.9896*
EU-16	0.0905	*0.9057*	0.0017	*0.7677*	3.118	*0.9833*
EU-17	0.0998	*0.9205*	0.0019	*0.768*	3.419	*0.9896*
EU-18	0.0901	*0.9175*	0.0018	*0.7734*	3.089	*0.9882*
EU-19	0.0818	*0.9297*	0.0017	*0.8006*	2.794	*0.9931*
EU-20	0.0846	*0.9248*	0.0016	*0.7983*	2.893	*0.9912*

kr_0: Sıfır derece hız sabiti ($mg.s^{-1}$), kr_1: Birinci derece hız sabiti (s^{-1}),
k: çözünme hız sabiti ($mg.cm^{-2}.s^{-1/2}$), r^2: Determinasyon katsayısı

4.5.7. İn vitro Salım Profilleri Arasındaki Benzerlik Faktörleri (f_2) ve Farklılık Faktörleri (f_1)

Tablo 55. Hazırlanan Formülasyonların f_2 Benzerlik ve f_1 Farklılık Faktörleri

		f_2 benzerlik faktörleri		f_1 farklılık faktörleri	
Referans Ürün	**Test Ürünü**	**f_2 değeri**	**Uygunluk**	**f_1 değeri**	**Uygunluk**
M-Eslon 30	HS-1	38.3	Uygun değil	27.8	Uygun değil
M-Eslon 30	HS-2	40.8	Uygun değil	23.3	Uygun değil
M-Eslon 30	HS-3	49.3	Uygun değil	15.7	Uygun değil
M-Eslon 30	EC-1	19.5	Uygun değil	62.7	Uygun değil
M-Eslon 30	EC-2	27.8	Uygun değil	44.1	Uygun değil
M-Eslon 30	EC-3	57.5	Uygun	11.3	Uygun
M-Eslon 30	EC-4	46.4	Uygun değil	17.5	Uygun değil
M-Eslon 10	EU-1	21.2	Uygun değil	91.9	Uygun değil
M-Eslon 10	EU-2	31.0	Uygun değil	42.8	Uygun değil
M-Eslon 10	EU-3	41.7	Uygun değil	25.0	Uygun değil
M-Eslon 10	EU-4	43.7	Uygun değil	25.0	Uygun değil
M-Eslon 10	EU-5	41.7	Uygun değil	24.5	Uygun değil
M-Eslon 10	EU-6	47.1	Uygun değil	16.7	Uygun değil
M-Eslon 10	EU-7	44.8	Uygun değil	19.1	Uygun değil
M-Eslon 10	EU-8	48.7	Uygun değil	14.3	Uygun
M-Eslon 30	EU-9	56.4	Uygun	11.2	Uygun
M-Eslon 30	EU-10	37.6	Uygun değil	30.0	Uygun değil
M-Eslon 30	EU-11	36.7	Uygun değil	30.9	Uygun değil
M-Eslon 60	EU-12	65.8	Uygun	5.60	Uygun
M-Eslon 100	EU-13	39.7	Uygun değil	25.0	Uygun değil
M-Eslon 100	EU-14	52.4	Uygun	14.4	Uygun
M-Eslon 100	EU-15	55.2	Uygun	16.1	Uygun değil
M-Eslon 100	EU-16	58.5	Uygun	12.2	Uygun
M-Eslon 100	EU-17	70.3	Uygun	6.00	Uygun
M-Eslon 100	EU-18	59.8	Uygun	10.4	Uygun
M-Eslon 100	EU-19	59.5	Uygun	10.5	Uygun
M-Eslon 100	EU-20	64.0	Uygun	8.60	Uygun

Döner sepet yöntemiyle yapılan salım çalışmaları sonucu 100 mg 'lık doza göre referans müstahzarın kendi aralarındaki, Eudragit RS PO ile yapılan matris tabletlerin kendi aralarındaki ve 100 mg dozdaki referans müstahzara göre Eudragit RS PO ile yapılan matris tabletlerin kendi aralarındaki salım profili benzerlikleri ve farklılıkları Tablo 56'da verilmiştir.

Tablo 56. En Yüksek Dozlu Referans Müstahzar ve En Yüksek Dozlu EU-17 Formülasyonuna Göre f_2 Benzerlik ve f_1 Farklılık Faktörleri

Referans ürün	Test ürünü	f_2	f_1
M-Eslon 100 mg	M-Eslon 10 mg	72.8	3.91
M-Eslon 100 mg	M-Eslon 30 mg	75.1	4.72
M-Eslon 100 mg	M-Eslon 60 mg	75.3	4.66
M-Eslon 100 mg	EU-4 (10 mg)	41.6	25.1
M-Eslon 100 mg	EU-8 (15 mg)	48.7	16.6
M-Eslon 100 mg	EU-9 (30 mg)	49.6	16.0
M-Eslon 100 mg	EU-12 (60 mg)	62.0	8.39
M-Eslon 100 mg	EU-17 (100 mg)	70.3	5.98
EU-17 (100 mg)	EU-4 (10 mg)	41.3	25.4
EU-17 (100 mg)	EU-8 (15 mg)	50.4	16.8
EU-17 (100 mg)	EU-9 (30 mg)	51.0	14.6
EU-17 (100 mg)	EU-12 (60 mg)	64.6	7.94

5. TARTIŞMA

5.1. Morfin Sülfatın Fizikokimyasal Özelliklerinin Değerlendirilmesi

5.1.1. Morfin Sülfatın Erime Noktasının Değerlendirilmesi

3.2.2.1 'de belirtilen erime derecesi tayininde morfin sülfatın erimeye başladığı 242.2 ±2°C 'de dekompoze olduğu gözlendi. Şekil 21'de gösterilen DSC termogramında bu sıcaklık derecesinde görülen endotermik pik de bunu göstermektedir. Bu sonuç literatürle[96] ve çalışmamızdaki DSC termogramıyla (Şekil 21) uyumludur.

5.1.2. Morfin Sülfatın Partikül Büyüklüğü Değerlendirilmesi

Toprak Mahsülleri Ofisi'nden tek seri olarak temin edilen morfin sülfat pentahidratın, lazer difraksiyonu ile partikül büyüklüğü tayini 3.2.2.2 'de anlatılan yöntem ile yapıldı (Şekil 6). 49.52 µm'nin altındaki partiküllerin sayısı tüm partikül sayısının % 50'sini oluşturmaktadır. Partikül büyüklüğü dağılım alanının dar veya genişliği geometrik standart sapma ile ifade edilir. Geometrik standart sapma σ_{g1}=1.96; σ_{g2}=2.07 ve σ_g=2.015 olarak bulundu. Bu değer 1'e ne kadar yakınsa monopartiküler dağılım o kadar yakındır. Geometrik standart sapma birimsizdir ve geometrik ortalama partikül büyüklüğü yanında ± değeri ile gösterilmez. Bu değer tam 1 olduğunda toz kütlesi tek partikül büyüklüğü olan monopartiküler bir sistemdir.

5.1.3. Morfin Sülfatın FT-IR Spektrumunun Değerlendirilmesi

Morfin sülfatın tanıma yöntemlerinden biri de infrared spektrofotometrisidir. Morfin molekülünün fonksiyonel gruplarının verdiği absorbsiyon bantlarından tanınma gerçekleştirilir. Morfin sülfatın FT-IR

spektrumu (Şekil 7), Sigma firmasından temin edilmiş morfin sülfatla yapılmış çalışmada belirtilen morfin sülfatın FT-IR spektrumu ile karşılaştırılıp absorbsiyon bantları ile uyumlu bulundu[97].

5.1.4. Morfin Sülfatın UV Spektrumunun Değerlendirilmesi

Miktar tayini yöntemi olarak, analizin kolay ve pratik olması ve analiz validasyonun kolay olması nedeni ile UV spektrofotometri yöntemi seçildi. Morfin sülfatın pH 1.2 yapay mide ortamı ve pH 6.8 fosfat tamponunda çözeltileri hazırlandı, morfin sülfatın molar absorbtivitesi çok düşük olduğundan spektrofotometrik ölçümler için 10 mm ve 50 mm ışık yollu kuvartz küvetler kullanıldı. (Şekil 19, 20).

Çalışmada 10 mm ışık yollu küvetler kullanıldığında 200 mg/L derişimde çözeltinin absorbansı 0.800 civarında olurken, 50 mm ışık yollu küvet kullanıldığında aynı absorbans değeri 40 mg/L derişimde görülmektedir. Böylece 10 mg dozu olan morfin sülfat ilaç şekillerinin analizi yapılabilmektedir. Özellikle 10 mg ve 30 mg morfin sülfat içeren tabletlerin 500 mL'lik salım ortamında yapılan salım hızı çalışmalarında 50 mm'lik kuvars küvet kullanılması daha uygun olmaktadır. Morfin sülfatın her iki ortamda ve her iki ışık yoluna sahip küvette de 285 nm'de maksimum absorbans verdiği, ışık yolu uzunlukları ile bunlarla alınan absorbansların birbiriyle orantılı olduğu Tablo 13,14'de gözlenmektedir. Morfin sülfatın, distile suda 200 mg/L derişimdeki çözeltisinin 284 nm'de maksimum absorbans verdiği bildirilmiştir[98]. Çalışmamızda elde edilen veriler bu literatürle uyumludur.

5.1.5. Morfin Sülfatın DSC ve TGA Termogramının Yorumlanması

Bu yorum DSC termogramı, termogravimetrik analiz (TGA) termogramı ve erime noktası tayini sonuçları değerlendirilerek yapılmıştır. Morfin sülfat pentahidratın DSC termogramı ve TGA termogramı incelendiğinde (Şekil 21,22), 92°C ve 164°C'deki endotermik piklerin kristal suyun buharlaşması nedeniyle olduğu anlaşılmaktadır. Morfin sülfat pentahidrat 92°C civarında absorbsiyon suyunu ve kristal suyunun bir kısmını kaybetmektedir. 164°C civarında da tüm kristal suyunu kaybetmektedir. 240°C civarında görülen endotermik pik ise erime ve bununla birlikte oluşan bozunmayı göstermektedir. Erime noktası tayin cihazında 242°C'de erime esnasında görülen kararma, etkin maddenin bozunduğunu göstermektedir.

5.1.6. Morfin Sülfatın pH 1.2 ve pH 6.8'de Çözünürlüğünün Değerlendirilmesi

Morfin sülfatın pH 1.2 yapay mide ortamı ve pH 6.8 fosfat tamponunda yapılan çözünürlük çalışmalarında pH 1.2 yapay mide ortamında çözünürlüğü 64.2 g/L , pH 6.8 fosfat tamponunda çözünürlüğü 6.2 g/L bulundu (Tablo 23, 24). Steven ile Balahura'nın yaptığı çalışmada, morfinin Şekil 3'deki çözünürlük değerleri göz önüne alınıp karşılaştırıldığında sonuçların uyumlu olduğu gözlendi[40]. Bu sonuçlar göz önüne alındığında 500 mL'de yapılan salım hızı testlerinde sink koşulun sağlanacağı saptandı.

5.2. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonunun Değerlendirilmesi

Morfin sülfatın pH 1.2 yapay mide ortamında, farklı derişimleri hazırlanarak 10 mm ve 50 mm ışık yollu küvetler absorbanslarından elde

edilen kalibrasyon grafiklerinin determinasyon katsayıları (r^2) Tablo 13, 14'te görüldüğü gibi sırasıyla 0.9997 ve 0.9992 bulundu. Morfin sülfatın pH 6.8 fosfat tamponunda, farklı derişimleri hazırlanarak 10 mm ve 50 mm ışık yollu küvetlerdeki absorbanslarından elde edilen kalibrasyon grafiklerinin r^2 değerleri Tablo 13, 14'te görüldüğü gibi sırasıyla 0.9998 ve 0.9992 bulundu. Bu sayede morfin sülfat derişimi ile absorbans arasında doğrusal ilişki olduğu gösterildi. Morfin sülfatın geri elde etme yüzdesi ve doğruluğu açısından hesaplanan % bağıl hata değerleri 0.4-1.9 arasında bulundu (Tablo 15). Deneyiçi kesinlik ve tekrarlanabilirlik çalışmalarında ise her iki ortamda da % bağıl sapma sonuçları % 2'nin altında bulundu (Tablo 16-22). Formülasyonlarda kullanılacak diğer yardımcı maddeler her iki ortamda da 200–400 nm aralığında herhangi bir pik vermedi. Elde edilen bu bulgular ile çalışmada kullanılacak morfin sülfat miktar tayini sonuçlarının validasyon açısından uygun olduğu sonucuna varıldı.

5.3. Morfin Sülfat ile Tablet Yardımcı Maddelerinin DSC Analizlerinin Değerlendirilmesi

Morfin sülfat pentahidratın DSC termogramları incelendiğinde yukarıda belirtildiği gibi ilk iki endotermik piki kristal sularının kaybıyla ilgili piklerdir. Üçüncü endotermik pik ise erime derecesinde bozunması ile ilgilidir. Normal bir erime piki olmadığından DSC yöntemi ile geçimlilik testlerinin yapılmaması gerekir. Çünkü yardımcı madde varlığında endotermik piklerin kaybolmasının veya kaymasının değerlendirmesi şeklinde yapılan bu testler için morfin sülfat uygun bir örnek değildir. Buna rağmen termal analiz testlerinin yapılması alışılmış bir durum olduğundan bu testler yapıldı ve yorumlandı.

Morfin sülfat pentahidratın diferansiyel termal analiz ve termogravimetrik analiz termogramları incelendiğinde 75°C civarında başlayan ve 100°C civarında biten endotermik pik ile etkin maddenin 3

kristal suyunun kaybolduğu, kalan 2 kristal suyunun 150°C-170°C arasında kaybolduğu görülmektedir (Şekil 21,22).

Morfin sülfat pentahidrat molekül ağırlığı 758.8'dir.

Anhidr morfin sülfatın molekül ağırlığı ise 668.8'dir.

Beş hidrat suyunun molekül ağırlığı 90'dır.

Morfin sülfat pentahidratın %11.86'sı beş kristal suyuna aittir. Bu durumda termogravimetrik analizde örnek miktarı 5.877 mg olduğuna göre bunun %11.86'sı 0.697 mg'dır.

Termogravimetrik analiz sonuçları değerlendirildiğinde;

Kristal suyunun buharlaşması ile ilk ağırlık kaybı 0.434 mg'dır.

İkinci ağırlık kaybı da 0.229 mg bulundu.

Kristal suyunun buharlaşması ile 170°C'deki toplam ağırlık kaybı 0.663 mg bulundu.

Bu durumda kristal suyunun 3/5'lük kısmı ilk endotermik pike aittir. Kristal suyunun 2/5'lik kısmi ise ikinci endotermik pike aittir. Yani morfin sülfat pentahidrat 100°C civarında 3 kristal suyunu kaybederek morfin sülfat dihidrata dönüşmüştür.

Kullanılan 5.877 mg morfin sülfat pentahidratın teorik olarak hesaplandığında içerdiği su 0.697 'mg'dır. Termogravimetrik analiz sonucu morfin sülfat pentahidratın kaybettiği su 0.663 mg olarak bulundu. Bulunan su miktarları arasındaki bağıl fark ise % 4.8 olarak bulundu.

DSC termogramı incelendiğinde morfin sülfatın 92.5°C, 164.8°C'de ve 235°C'de 3 endotermik pik verdiği görülmektedir (Şekil 22). Bunlardan ilk ikisinin hidrat suyu kaybı olduğu gözlenmekte, üçüncü pikin ise erimeyle birlikte etkin maddenin dekompoze olduğu daha önce belirtildi.

Eudragit RL:morfin sülfat pentahidrat ve Eudragit RS:morfin sülfat pentahidratin DSC termogramları incelendiğinde ise etkin maddenin su kaybı şeklindeki endotermik pikleri 10°C civarında daha düşük sıcaklıklarda olmakta fakat karakteristik endotermik pikler (su kaybı) aynen kalmaktadır (Şekil 24,25).

Etil selüloz 45 cP:morfin sülfat pentahidratın (1:1) DSC termogramları incelendiğinde etkin maddenin karakteristik endotermik piklerinin aynen kaldığı görülmektedir (Şekil 26).

Morfin sülfat pentahidrat:HPMC K100M'in (1:1) termogramı alındığında karışımdaki etkin maddenin su kaybına ait endotermik pikleri birkaç derece daha düşük sıcaklıkta oluşmaktadır. Etkin maddenin karakteristik endotermik pikleri aynen görülmektedir (Şekil 23).

Aerosil:morfin sülfat pentahidratın (1:5) karışımının termogramı incelendiğinde etkin maddenin karakteristik pikleri aynen görülmektedir, herhangi bir etkileşme olasılığının olmadığı anlaşılmaktadır (Şekil 28).

Magnezyum stearat:morfin sülfat pentahidratın (1:5) karışımının DSC termogramı incelendiğinde karışımın endotermik piklerinin birkaç derece civarında daha düşük sıcaklıkta olduğu fakat etkin maddenin karakteristik endotermik piklerini aynen muhafaza ettiği görülmektedir. Yani magnezyum stearat varlığında kristal suyu daha düşük sıcaklıkta buharlaşmaktadır. Stabiliteyi azaltacak bir geçimsizliğe yol açacak bir etkileşmenin olmadığı gözlenmektedir (Şekil 27).

Diferansiyel Termal Analiz (DTA) ve TGA'nın aynı termogramda gösterilmesi, herhangi bir endotermik pikin, kütle kaybıyla ilgili bir entalpi olayı mı yoksa termodinamik bir değişim sonucu oluşan bir

olay mı olduğunun yorumlanması için yapılmıştır. DSC termogramları da bu olayların, bu termogramların daha ayrıntılı olarak yorumlanmasını sağlar.

Önformülasyon çalışmalarında etkin madde yardımcı madde arasındaki etkileşmelerin araştırılmasında ve geçimlilik çalışmalarında DSC termogramları ile etkin madde ve yardımcı maddelerin tek tek ve karışımlarının termogramları karşılaştırılır. Etkin madde-yardımcı madde termogramları incelenirken o etkin maddenin erime endotermik piklerinin kayması (düşük enerjili etkileşme), endotermik pikten başka yeni piklerin oluşması, erime endotermik pikinin kaybolması gibi değişiklikler etkileşmeleri gösterir. Fakat bu etkileşimlerin FT-IR spektrumlarının analizi ile de kanıtlanması uygun olur. Geçimsizlik için erime endotermik pikinin kaybolması ya da anormal zikzakların oluşması geçimsizliği düşündürür. Ancak DSC analizi kesin bir geçimsizlik kanıtı vermez. Bunun kanıtlanması için HPLC analizleri de yapılması gerekir. Etkin madde pikinden başka değişik piklerin oluşması, etkin madde ile yardımcı maddenin bir kompleks oluşturduğunu ya da parçalanma ürünü oluştuğunu gösterir. Bu durumda etkin maddenin miktar tayini yapılırken etkin maddenin miktarının düşmesi de beklenir. Bu şekilde oluşan piklerin de hangi madde olduğu LC-MS, LC-MS/MS kromatogramları ile bozunma ürününün yapısı tayin edilerek geçimsizlik olduğu kanıtlanır.

DSC analizi ile etkin maddenin etkileşimleri ve bununla ilgili geçimsizlik yorumlarına itirazlar da vardır. Çünkü etkin madde ve yardımcı madde yüksek sıcaklıklara ısıtılmıştır ve bozunma reaksiyonu o sıcaklıklarda oluşabilir. Dolayısıyla normal oda sıcaklığında böyle bir reaksiyonun olmayacağı düşünülebilir. Bu nedenlerden sonuç geçimsizlik testlerinde yukarıda bahsedilen HPLC ve diğer kromatografi yöntemleri mutlaka uygulanmalıdır.

5.4. Morfin Sülfat ile Tablet Yardımcı Maddelerinin FT-IR Analizlerinin Değerlendirilmesi

Morfin – HPMC karışımlarının FT-IR spektrumu morfinin FT-IR spektrumu ile karşılaştırıldığında reaksiyona girebilecek karakteristik grupların absorbsiyon bandlarında bir değişiklik görülmedi (Şekil 14,15). Bu nedenle herhangi bir etkileşim olmadığı kanısına varıldı.

Morfin – Eudragit RS PO ve Morfin – Eudragit RL PO karışımlarının FT-IR spektrumu da aynı kanıyı vermiştir (Şekil 12,13).

Morfin – etil selüloz türevlerinin karışımlarının FT-IR spektrumu da aynı kanıyı vermiştir (Şekil 8-11).

Morfin – magnezyum stearat, morfin – Aerosil® 200 ve morfin – kalsiyum sülfat karışımlarının FT-IR spektrumları incelendiğinde herhangi bir etkileşim olmadığı görüldü (Şekil 16-18).

Morfin sülfatın IR spektrumları, morfin sülfat ile yukarıda belirtilen yardımcı maddelerin bekletilmiş karışımları karşılaştırmalı olarak incelendi.

Yukarıda belirtilen denetimli salım tablet yardımcı maddeleri varlığında yapılan bu geçimlilik testinde, morfin sülfatın FT-IR spektrumları absorpsiyon bandında görülebilecek kuvvetli etkileşimler açısından karşılaştırmalı olarak incelendi ve morfin sülfatın stabilitesini azaltabilecek herhangi bir kuvvetli etkileşim olmadığı görülmüştür.

5.5. Basılan Tabletlerde Yapılan Fizikofarmasötik Denetimlerin Değerlendirilmesi

5.5.1. Ağırlık Sapması Denetimi Değerlendirilmesi

Tabletlerin her biri, basınçla sertlik arasındaki ilişkinin tam sağlanabilmesi için formülasyon çalışmalarında teker teker tartılarak basıldı. Bu nedenle bağıl ağırlık sapması % 0.27 - % 2.04 arasında bulundu (Tablo 27). USP24'te 80-250 mg ağırlığındaki tabletlerde ağırlık sapma sınırı % 7.5; 250 mg ve daha fazla ağırlıkta olan tabletler için % 5 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda bütün serilerde ağırlık sapmasının ortalama aralığı %0.27 - %2.04 arasında bulundu. 60 mg ve 100 mg morfin sülfat taşıyan tabletlerin % bağıl sapmaları % 0.270 ile % 0.551 arasında bulundu.

5.5.2. Çap ve Kalınlık Denetimi Değerlendirilmesi

Normal tabletlerde, çap ve kalınlık değerlerinin % bağıl standart sapmaları % 5 ya da daha küçük değerlere sahip olmalıdır. Çalışmamızda bütün serilerde çap değerlerinin % bağıl standart sapması %0.838-%0.000 bulundu (Tablo 28). Çalışmamızda bütün serilerde kalınlık değerlerinin % bağıl standart sapmalarıda % 3.20 ile % 0.576 bulundu (Tablo 29).

5.5.3. Sertlik Denetimi Değerlendirilmesi

Tablet basımı kuvvet yerine, birim alana düşen kuvvet olarak tanımlanan basınç göz önüne alınarak yorumlanmalıdır. Aynı toz kütlesinden aynı miktarda mühreye doldurularak üst zımba ayarlanıp tablet basıldığında, teorik olarak tablete uygulanan basınç aynı olacak ve tablet sertlikleri değişmeden aynı kalacaktır. Bu düşünceden hareketle

formülasyon çalışmalarımızda her bir formülasyon için tablete uygulanan basınçla tabletin sertliği arasındaki ilişkinin doğru olabilmesi için yukarıda belirtildiği gibi basımda formülasyonlar tek tek tartılarak mühreye doldurulduu.

Elde edilen tabletlerin sertlik değerleri Tablo 30'da görülmektedir. Çapı 6 mm olan 10 mg morfin sülfat içeren EU-1, EU-2, EU-3, EU-4 ve EU-5 formülasyonlarının ortalama sertlikleri 56.33 - 23.05 N arasında, % bağıl standart sapmaları % 2.61- % 10.18 arasında bulundu. Çapı 7 mm olan 15 mg morfin sülfat içeren EU-6, EU-7 ve EU-8 formülasyonlarının ortalama sertlikleri 48.39 - 34.47 N arasında, % bağıl standart sapmaları % 16.62 - % 10.09 arasında bulundu.

Bu çalışmada çapı 8 mm olan 30 mg morfin sülfat içeren HS-1, HS-2, HS-3, EC-1, EC-2, EC-3, EC-4, EU-9, EU-10 ve EU-11 formülasyonlarının ortalama sertlik değerleri 160.07 – 33.26 N arasında bulundu. Her bir formülasyon için % bağıl standart sapmaları % 10.20 - % 1.93 arasında bulundu.

Çapı 9 mm olan 60 mg morfin sülfat içeren EU-12 formülasyonunun ortalama sertlik değeri 83.24 N, % bağıl standart sapması % 3.18 bulundu.

Çapı 10 mm olan 100 mg morfin sülfat içeren EU-13, EU-14, EU-15, EU-16, EU-17 ve EU-18 formülasyonlarının ortalama sertlikleri 150.65 – 37.25 N arasında, % bağıl standart sapmaları % 2.86 - % 1.32 arasında bulundu.

Çapı 12 mm olan 100 mg morfin sülfat içeren EU-19 ve EU-20 formülasyonlarının ortalama sertlikleri 87.20 N ile 83.97 N bulundu ve % bağıl standart sapmaları % 3.15 ve % 3.82 bulundu. Farklı büyüklükteki

tabletlerin basınç ve sertlikleri arasında korelasyon aranmamaktadır. Çünkü küçük çaplı tabletlerin tablet kalınlığı da daha az olacağından daha az kuvvetle kırılabilecektir. Bu nedenle farklı büyüklüklerdeki tabletlerin sertlikleri birbiri ile kıyaslanmamaktadır.

5.5.4. Ufalanma-Aşınma Denetimi Değerlendirilmesi

Tabletlerde ufalanma-aşınma oranının %1'in altında olması istenir. Bu çalışmada hazırlanan tabletlerde ufalanma – aşınma oranı Tablo 31'de görüldüğü gibi %0.03 - %0.24 arasında bulundu.

5.5.5. Salım Hızı Deneylerinin Değerlendirmesi

5.5.5.1. Salım Hızı ve Salım Profili

Değişik polimerlerle hazırlanan matris tipi morfin sülfat denetimli salım tabletlerinin bitmiş ürün şekilleri, dozların kolaylıkla tanınması açısından değişik renklerde film kaplanmış tablet halinde olması tasarımlandı. Bu tabletlerin film kaplama işleminin, salım profilini hiç etkilemeyecek ya da çok az etkileyecek kaplama formülasyonu kullanılarak akışkan yatakta kaplanması öngörüldü. Ancak matris tabletlerin kaplama yapılmadan olanaklar ölçüsünde referans müstahzarın salım profiline uygun bir hızda ve kinetikte etkin maddeyi salması da istendi.

Ticari preparattaki mikropellet kapsüllerin renkli olması ve morfin sülfatın 285 nm'deki absorbansı ile girişim yapması nedeniyle, UV miktar tayinin daha sağlıklı yapılabilmesi için 100 mg'lık mikropelletler 2 numara, 10, 30 ve 60 mg'lık mikropelletler 3 numara renksiz HPMC sert kapsüllerin içine aktarıldı. Bu kapsüllerin dağılma testi sonuçlarında M-Eslon kapsüllerin 35-45 saniyede dağıldığı (Tablo 25), mikropelletlerin

aktarıldığı renksiz sert HPMC kapsüllerin 45-73 saniyede dağıldığı (Tablo 26) bulundu. Ortalama 30 saniye civarındaki geç dağılma süresi 12 saat süren salım deneylerinde ihmal edilebilir bir durumdur. Bu sayede spektrofotometrik analiz çok daha sağlıklı yapılabilmiştir. Referans müstahzarın her bir dozu ile yapılan testlerde 500 mL'lik salım ortamı içine o dozun konulduğu boş kapsül dağıtılıp çözüldü ve referans küvete konulan bu çözeltiye karşı absorbans değerleri okundu. Ancak renksiz HPMC kapsüllere aktarılarak elde edilen sonuçlar daha sağlıklı bulundu. Analiz işlemi sonuçlarının doğru olması ve valide edilebilirliğinin sağlanması için girişim yapan ajanlardan arıtılma işlemlerine başvurulur. Örneğin in-vivo farmakokinetik çalışmalarda, biyoyararlanım çalışmalarında, biyoeşdeğerlik çalışmalarında kandaki etkin maddenin derişiminin HPLC yöntemi ile tayininde etkin madde miktar tayininde girişim yapan, analizi bozan kan proteinlerini analiz ortamından uzaklaştırmak için santrifüj ve/veya ultra santrifüjle çöktürme, etkin maddeyi katı veya sıvı ile ekstre edici ajanlarla ekstre edip, ayırma işlemleri yapılır. Bizde UV yöntemi ile miktar tayinini zorlaştıran, miktar tayini yönteminin duyarlığını, seçiciliğini azaltan renkli kapsüllerde bulunan ajanların sağlıklı, güvenli bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlanmış olduk.

Salım hızı deneyinin 12 saat sürmesi ve morfin sülfatın UV molar absorbtivitesinin düşük olması nedeniyle kapalı döngü (Closed Loop) kolon yöntemi denendi. Sürekli akış yöntemi ile elde edilen salım deneyleri tekrarlanabilirlik açısından uygun bulunmadığından (Şekil 33) mikropelletlerden ve hazırlanan tablet formülasyonlarından salım hızı çalışmalarında döner sepet yöntemi kullanıldı. Döner sepette pelletlerin çözünme ortamına kaçmalarını önlemek için sepet tutucunun üst kısmındaki delik olmayan sepet tutucular yaptırılıp kullanıldı.

M-Eslon, sert kapsül içinde mikropellet taşıyan bir denetimli salım ilaç şeklidir. M-Eslon ile ilgili çalışmalarda;

10 mg morfin sülfat taşıyan mikropelletin ağırlığının 24 mg,
30 mg morfin sülfat taşıyan mikropelletin ağırlığının 72 mg,
60 mg morfin sülfat taşıyan mikropelletin ağırlığının 144 mg,
100 mg morfin sülfat taşıyan mikropelletin ağırlığının 240 mg olduğu saptandı. Yani, M-Eslon müstahzarında doz ile mikropellet ağırlığı doğru orantılıdır. Tek tip bir mikropellet hazırlanıp yukarıda belirtilen dozlarda sert kapsül içine konulduğu; referans müstahzarla yapılan salım hızı profillerinin 4 farklı doz için de üst üste çakışması ile gösterilmiştir (Şekil 34-a).

Formülasyon çalışmalarımızın ilk aşamasında, referans M-Eslon mikropelletlerinin, ezilmeden, deforme olmadan basılabilen hemen dağılan tabletleri hazırlanmak istenmişti. Böylece hemen dağılan bu tabletlerden çözünme ortamına geçen mikropelletlerden etkin madde salımının, sert kapsül içindeki mikropellet ile aynı mekanizma ile olması sağlanacaktı. Bunun için sürtünmenin, deformasyonun, ezilmenin olanaklar ölçüsünde az olacağı tablet formülasyonları yapılmak istenmişti. Bu formülasyonlarda Polietilenglikol (PEG) 4000, Gelucire 50/13, mikrokristal selüloz (Avicel PH101), Primojel, Kompritol 888, magnezyum stearat gibi değişik yardımcı maddeler kullanılmıştı. Ancak M-Eslon mikropelletlerin basım koşullarında kırılgan olması nedeni ile tablet basımı esnasında kısmi kırılmalar olmuş, etkin maddenin tümü 30 dakikada çözünme ortamına geçerek çok hızlı salım göstermiştir. Dolayısıyla bu aşamada yapılmış çalışma amaca uygun sonuçlar vermediğinden teze dahil edilmemiştir.

Morfin sülfatın, yüksek molekül ağırlıklı (yüksek viskoziteli) selüloz eterleri ile doğrudan basım yöntemi uygulanarak yapılan, difüzyon kontrollü, şişen matris tipindeki denetimli salım tabletleri, referansa göre oldukça yavaş salım göstermişlerdir (Şekil 35). HS-1 formülasyonu olan HPMC K100M CR ile basılan tabletler 12 saatte 30 mg morfin sülfatın

% 72.11'ini saldığı bulundu. HS2 formülasyonu olan HPMC K4M CR ile basılan tabletler 12 saatte 30 mg morfin sülfatın % 81.10'unu saldığı bulundu. HPMC K4M CR ve HPMC K100M CR' nin eşit oranda kullanıldığı HS-3 formülasyonu ise 12 saatte 30 mg morfin sülfatın % 87.11'ini saldığı bulundu. Bu formülasyonun % 72 - % 81 arasında salım yapması beklenirken daha fazla salım yaptığı gözlendi. Farklı hidroksipropilmetilselüloz tiplerinin doğrudan basım matris ajanı olarak kullanıldığı bir çalışmada[99], HPMC K100M içeren formülasyonun aynı oranda HPMC K15M içeren formülasyona göre viskozluğu daha fazla olduğundan etkin madde difüzyonun daha yavaş olmasına bağlı olarak etkin maddeyi daha geç saldığı belirtilmiştir. Bu çalışmadaki[99] sonuçlar çalışmamızdaki sonuçlarla uyumludur.

Suda çözünmeyen selüloz eterlerinden olan etil selülozun % 48-% 49.5 arasında etoksi içeren tipleri etil selüloz N (normal) olarak adlandırılır. Kaplama ve denetimli salım matris maddesi olarak tabletlerde ve özellikle mikrokapsül hazırlanmasında kullanılır. Etil selüloz molekül ağırlığından ziyade etil selülozun (etanol:toluen (20:80)) çözücüsündeki % 2'lik çözeltilerin viskozlukları ile tanımlanır (molekül ağırlığı arttıkça viskozluklarda artar).

Bu çalışmada etoksi oranları Tablo 3'te gösterilen ve % 48.90 - % 49.0 olan dört değişik molekül ağırlığındaki etil selüloz matris maddesi olarak formülasyonlarda EC-1 (10cP, Ethocel 10), EC-2 (20cP, Ethocel 20), EC-3 (45cP, Ethocel 45) ve EC-4 (100cP, Ethocel 100 FP) kullanıldı. Çalışmada kullanılan Ethocel 10, Ethocel 20 ile Ethocel 45, granüllerin ve tabletlerin film kaplamasında ve mikrokapsül hazırlanmasında kullanılan, Ethocel 100 FP'ye göre partikülleri daha büyük olan etil selüloz türleridir. Bunların laboratuarda yaptığımız elek testinde 150 µm'lik elek altında kalma oranı Ethocel 10 için %46, Ethocel 20 ve 45 için %10 bulundu. Doğrudan basımla denetimli matris tablet

hazırlanması amacıyla tasarımlanıp üretilen Ethocel 100 FP'nin (Fine Powder) analiz sertifikasında belirtildiği gibi ortalama partikül büyüklüğü 40 µm'dir ve 150 µm'lik elekten tamamının geçtiği görüldü.

Bu dört tip tabletten viskozlukları düşük olan EC-1, EC-2 ile viskoluğu yüksek ama ortalama partikül büyüklüğü düşük olan EC-4'ün salımları yavaş oldu (Şekil 36,37). Ethocel 45'le hazırlanan EC-3 formülasyonunun 30 mg morfin sülfat içeren M-Eslon 30 mg müstahzarına uygun salım yaptığı bulundu (Şekil 36).

Etil selüloz ile yapılan diğer çalışmalar da değişik etil selüloz tipleri ile yapılan doğrudan basım denetimli salım tabletlerinin salımları incelendiğinde düşük molekül ağırlığında olanlar etkin maddeyi daha yavaş salmışlardır[100].

Model etkin madde olarak guaifenesinin ve denetimli salım matris materyali olarak da etil selülozun kullanıldığı bir çalışmada matris tabletlerin salım profilleri araştırılmış, etil selülozun partikül iriliği küçüldükçe ve tablet basım kuvveti arttıkça etkin maddenin salım hızının azaldığı gözlenmiştir[101].

Çalışmamızda, denetimli salım matris maddesi olarak polimetil metakrilat türevlerinden olan, etkin maddeyi salma özelliği pH'ya bağımlı olmayan, suda çok az şişme özelliği olan geçirgenliği (permeabilitesi) kendi cinsinden olan ya da başka maddelerle karıştırılarak değiştirilebilen, difüzyon kontrollü salım yapan, kaplayıcı olarak çok iyi film yapma özelliğine sahip olan, toz haline getirildiğinde çok iyi basılabilirliği olan Eudragit RL ve Eudragit RS de kullanıldı. Çalışmamızda bu polimerlerin doğrudan basım matris tablet hazırlama amacına yönelik olarak hazırlanmış toz edilmiş tipleri olan Eudragit RL PO, Eudragit RS PO ve bu ikisinin karışımları kullanıldı.

Eudragit RS PO (EU-9) ve Eudragit RL PO (EU-10) ile ve bunların karışımı (EU-11) ile hazırlanan, denetimli salım yapan 30 mg morfin sülfat taşıyan matris tabletler salım hızları açısından karşılaştırıldı (Şekil 41). EU-10 ve EU-11 en hızlı salımı göstermekle birlikte EU-11'in EU-10'dan anlamlı bir hız farkı olmadı, referans müstahzardan daha hızlı bir salım gösterdi. Eudragit RS PO ile yapılmış olan EU-9 tablet formülasyonu ise EU-10 ve EU-11'e göre daha yavaş bir salım gösterdi ve salım profili referans müstahzarın profiline benzerlik gösterdi. Benzerlik faktörü (f_2) 56.4 bulundu, farklılık faktörü (f_1) ise 11.2 bulundu (Tablo 55).

Eudragit RS PO ile yapılmış olan EU-9 tablet formülasyonunda polimerin permeabilitesinin daha düşük olması nedeni ile difüzyon hızı daha yavaş olmaktadır. Çünkü, gerek kaplayıcı madde olarak gerekse matris materyali olarak Eudragit RS, içerdiği kuaterner amonyum gruplarının Eudragit RL'dekilerden daha az oranda olması nedeniyle daha az hidrofilik bir özellik göstermekte, bu nedenle de permeabilitesi daha düşük olup; etkin maddeyi daha yavaş salmaktadır[102].

Sonuçta Eudragit RS ile hazırlanmış olan EU-9 (30 mg), EU-12 (60 mg) ve EU-17 (100 mg) morfin sülfat taşıyan denetimli salım matris tabletlerinin salım profilleri referans müstahzarlarınki ile uyumlu bulundu. EU-9 (30 mg), EU-12 (60 mg) ve EU-17'nin (100 mg) aynı dozdaki referans müstahzarla salım profillerinin benzerlik faktörleri (f_2) sırasıyla 56.4; 65.8; 70.3 ve farklılık faktörleri (f_1) sırasıyla 11.2; 5.6; 4.5 bulundu (Tablo 55). Bu değerler göz önüne alındığında her üç dozdaki kaplanmamış tablet formülasyonunun salım profillerinin referans müstahzarınkilerine benzer olduğundan film kaplamada salımı geciktirecek kaplama materyali kullanılmasına gerek olmadığı düşünülmektedir.

Bizim çalışmalarımızla formülasyon ve amaç açısından paralel olan bazı çalışmaların da olduğu görüldü. Bunlardan biri, Eudragit RL PO ve Eudragit RS PO kullanılarak doğrudan basımla hazırlanan denetimli salım yapan, matris tipinde teofilin tabletlerinden salımın incelendiği bir çalışmadır[103]. Bu çalışmada, Teofilin: Eudragit RS PO (1:1) oranında basılan tabletlerden 6 saat sonundaki salım oranı % 63.9 olurken Teofilin:Eudragit RL PO (1:1) oranında basılan tabletlerden aynı sürede salımın % 96.1 olduğu görülmüştür. Eudragit RL PO:Eudragit RS PO karışımı ile hazırlanan tabletlerde ise Eudragit RS PO'ye göre Eudragit RL PO oranı arttıkça teofilin salımı da artmıştır.

Çalışmamızla ilgi kurulabilecek diğer bir çalışmada[104], Eudragit RS PO kullanılarak % 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 80 ve 90 a/a morfin hidroklorür trihidrat taşıyan denetimli salım yapan matris tabletler hazırlanmıştır. Salımlar incelendiğinde % 50 a/a etkin madde içeren tabletler 20 saatte morfin hidroklorürün % 70'ini salmıştır. Tablette Eudragit RS PO miktarı arttıkça morfin hidroklorür salımını geciktirdiği görülmüştür.

Eudragit RS PO ile hazırlanan denetimli salım yapan morfin sülfat matris tabletlerinin formülasyon serisine salımı kontrol eden faktör olarak, belirli ağırlıkta bir tablette, polimer oranını düşürmek üzere basılabilirliği ve geçimliliği açısından uygun bir seyreltici olarak kalsiyum sülfat dihidrat kullanıldı.

Kalsiyum sülfat dihidrat tablet formülasyonlarında suda çözünmeyen doğrudan basım ajanı olarak ve seyreltici olarak kullanılmaktadır[105]. Bu çalışmada salım salım hızının ayarlanması açısından kalsiyum sülfatın salım üzerine etkisinin incelendiği bir dizi formülasyon da hazırlandı. Eudragit RS PO kullanılarak 100 mg morfin sülfat taşıyan bu denetimli salım matris tabletleri, EU-14 (Eudragit RS

PO:kalsiyum sülfat (400 mg:100 mg)), EU-16 (Eudragit RS PO:kalsiyum sülfat (200 mg:100 mg)), EU-20 (Eudragit RS PO:kalsiyum sülfat (400 mg:100 mg)) oranlarında hazırlandı(Tablo 10,11). EU-14 ve EU-16 formülasyonu 10 mm çapında konveks zımba kullanılarak, EU-20 formülasyonu 12 mm çapında konveks zımba kullanılarak basıldı. Kalsiyum sülfatın Eudragit RS PO'ya olan oranı arttıkça salımın hızlandığı görüldü (Şekil 43,44,46).

Eudragit RS PO ve Eudragit RL PO kullanılarak hazırlanan (Tablo 6,7), 10 mg ve 15 mg morfin sülfat taşıyan denetimli salım tabletleri olan EU-1 (10 mg), EU-2 (10 mg), EU-3 (10 mg), EU-4 (10 mg), EU-5 (10 mg), EU-6 (15 mg), EU-7 (15 mg) ve EU-8 (15 mg) formülasyonları içinde en hızlı morfin sülfat salımı Eudragit RL PO kullanılarak hazırlanan EU-1 formülasyonunda bulundu (Şekil 38). Dolayısıyla hazırlanan diğer tablet formülasyonlarında Eudragit RS PO kullanıldı. Bu tabletlerden 10 mg morfin sülfat taşıyan EU-4 ve 15 mg morfin sülfat taşıyan EU-8 formülasyonunun referans müstahzarla (M-Eslon 10 mg) salım profilleri karşılaştırıldığında, benzerlik faktörleri (f_2) sırasıyla 43.7; 48.7 ve farklılık faktörleri (f_1) sırasıyla 25.0; 14.3 bulunmuştur (Tablo 55). Bu değerlerin istenilen limitlerin dışında olmasının nedeni ilk iki saatte morfin sülfatın tabletlerden daha hızlı salımıdır. Bu değerler göz önüne alındığında her iki dozdaki kaplanmamış tablet formülasyonunun salım profillerinin referans müstahzarınkine yakın olması nedeniyle film kaplamada ilk iki saatteki salımı geciktirecek kaplama materyali olarak Eudragit S, Eudragit L, Eudragit RS veya Eudragit RL kullanılabileceği düşünüldü. Bu sayede f_2 benzerlik faktörlerinin daha yukarı çıkarılabileceği, f_1 değerlerinin de daha aşağılara indirilebileceği planlandı.

Formülasyonu hidrofoblaştırarak ıslanmayı, dolayısı ile salım hızını azaltmaya yönelik olarak yaptığımız formülasyon çalışmalarında magnezyum stearat miktarının artması ile salım hızının azaldığı görüldü.

EU-6 formülasyonunda %1.50 oranında, EU8 formülasyonunda ise %2.00 oranında magnezyum stearat kullanıldı. EU-6'nın 12 saat sonundaki % salımı % 97.63 bulunurken EU-8 formülasyonundaki salım % 93.18 bulundu. Bu sonuçların, magnezyum stearatın toz karışımının hidrofobluğunu artırma etkisi[106] ve salım üzerine geciktirici etkisi[107] ile ilgili çalışma sonuçlarına uyumlu olduğu görüldü.

5.5.5.2. Salım Kinetiği

Referans müstahzar olan M-Eslon mikropelletlerinin salım kinetiğinin √t kinetiğine (Higuchi kinetiği, matris kinetiği) uygun olduğu görüldü (Tablo 54). M-Eslon 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg mikropelletlerinin salım kinetiği √t kinetiğine uygun bulundu ve determinasyon katsayıları (r^2) 0.9532 - 0.9754 arasında bulundu.

√t kinetiğine en uygun bulunan formülasyonlar şişen matris özelliği gösteren HPMC ile yapılan HS-1, HS-2, HS-3 formülasyonlarıdır. Bu formülasyonların determinasyon katsayıları (r^2) sırasıyla 0.989; 0.998; 0.993 bulundu (Tablo 54).

Etil selülozla hazırlanan EC-1, EC-2, EC-3 ve EC-4 formülasyonlarının salım kinetiğinin √t kinetiğine uygun olduğu görüldü ve bu formülasyonların determinasyon katsayıları sırasıyla 0.9943; 0.9888; 0.9876 ve 0.9608 bulundu. EC-1 formülasyonunun salım kinetiğinin 0. derece salım kinetiğine de oldukça yakın olduğu görülmektedir; bu formülasyonun determinasyon katsayısı (r^2) 0.9852 bulundu (Tablo 54).

Eudragit ile hazırlanan formülasyonların salım kinetiği 0. dereceye yakın olmakla birlikte salımı tanımlayan en iyi kinetiğin √t kinetiği olduğu görüldü (Tablo 54). Bunlar içinde Eudragit RS PO ile hazırlanan 100 mg morfin sülfat taşıyan müstahzar adayı EU-17 formülasyonunun

salım kinetiğinin 0. derece kinetiğine ve √t kinetiğine uygunluğu için determinasyon katsayıları (r^2) sırasıyla 0.9205 ve 0.9896 bulundu. Referans ilaç şekli olarak alınan M-Eslon 100 için ise bu değerler sırasıyla 0.8677 ve 0.9627 olarak bulundu.

5.5.5.3. Salım Hızı ve Salım Profillerinin f_2 Benzerlik ve f_1 Farklılık Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Hazırlanan formülasyonların kendi dozlarındaki piyasa müstahzarı referans alınarak hesaplanan f_2 ve f_1 değerleri Tablo 55'de verilmiştir.

M-Eslon 100 mg'a göre diğer dozların salım profillerinin benzerlik ve farklılık faktörleri M-Eslon 100 mg–M-Eslon 60 mg için sırasıyla 75.3; 4.66; M-Eslon 100 mg-M-Eslon 30 mg için sırasıyla 75.1; 4.72; M-Eslon 100 mg-M-Eslon 10 mg için 72.8; 3.91 bulundu (Tablo 56). M-Eslon 100 mg'ın, M-Eslon'un diğer dozları ile salım profillerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen benzerlik faktörlerinin yüksek, farklılık faktörlerinin düşük çıkması daha önce de bahsedilen, farklı dozlardaki M-Eslon mikropelletlerinin tek tip olduğu ve dozun mikropellet miktarındaki değişime bağlı olduğu yorumunu desteklemektedir.

Eudragit RS PO ve 100 mg morfin sülfat içeren EU-17 formülasyonu ile EU-4, EU-8, EU-9 ve EU-12 formülasyonlarının salım profillerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen benzerlik faktörleri sırasıyla 41.3; 50.4; 51.0; 64.6 ve farklılık faktörleri 25.4; 16.8; 14.6; 7.94 bulundu (Tablo 56).

Biyoyararlanım – biyoeşdeğerlik çalışmaları yapılırken formülasyonun en yüksek dozunun piyasa müstahzarına biyoeşdeğerliğinin kanıtlanması ile daha düşük dozdaki formülasyonların biyoeşdeğerlik çalışması yapılmasına gerek kalmaz, f_1 farklılık ve f_2

benzerlik faktörlerinin uyumlu olması ile biyoeşdeğerlik kabul edilir. Dolayısıyla Tablo 56'da hesaplanan verilerle EU-17'nin M-Eslon'a biyoeşdeğer olduğu kanıtlandığında EU-4, EU-8, EU-9 ve EU-12'nin biyoeşdeğerlik çalışması yapılmasına gerek kalmayacağı düşünüldü.

5.5.5.4. Etkin Madde Miktar Tayini ve Nem Miktar Tayini Değerlendirmesi

Sonuç formülasyonların etkin madde miktarı Tablo 52'de gösterilmiştir. Her doz için morfin sülfat miktarı USP 26'da bildirilen %85-%115 aralığında bulundu. Bu formülasyonların nem miktar tayini 3.2.5.2.6' da anlatıldığı gibi yapıldı ve sonuçları Tablo 53'de gösterildi. Sonuç olarak tabletlerdeki nem miktarı % 0.76 ile % 2.12 arasında çok düşük bulundu.

5.6. Katı Hal Stabilitesi Tayini için Yapılan Analizlerin Değerlendirilmesi

Katı hal stabilitesinin araştırılmasında HPLC yöntemi de kullanıldı. HPLC ile miktar tayini esnasında en az üç noktadan olmak üzere kalibrasyon grafikleri tekrarlandı. Validasyon için ölçülecek miktarın % 10 altında ve % 10 üstünde miktarlardaki etkin maddenin ölçümü yapıldı. HPLC analizinde kullanılan yöntem 3.2.5.5.1'de belirtilmiştir. 0.gün, 15.gün, 30.gün ve 70.gün 40°C/%75 bağıl nemde blister içinde ve açıkta bekletilen EU-17 formülasyonunun morfin sülfat miktar tayinleri yapıldığında blisterlenmiş tabletler tekrarlayan iki ölçümün ortalaması olarak 0.gün % 100.4; 15.gün % 99.8; 30.gün 94.4; 70.gün % 101.2 açıkta bırakılan tabletler 0.gün % 100.4; 15.gün % 94.1; 30.gün % 100.0; 70.gün % 99.1 bulundu.

70 gün boyunca yapılan hızlandırılmış stabilite testlerinde etkin maddede kayıp olmadığı gözlendi. HPLC kromatogramları incelendiğinde gecikme süresi (retention time) 2 dakikadır ve 5 dakikalık

kromatografi süresince bir bozunma piki gözlenmemiştir. Etkin madde miktarında azalma olmadığından dolayı bir bozunma piki de beklenmemiştir. Morfin sülfatın stabilitesini etkileyecek bir durum olmadığı görüldü. Hazırlanmış matris tablet halindeki morfin sülfatın stabil olduğu gözlendi. Hızlandırılmış stabilite testine ve 25°C/%60 bağıl nem koşullarındaki stabilite testlerine devam edilecektir.

100 mg morfin sülfat içeren morfin sülfat - Eudragit RS PO karışımlarından hazırlanan tabletlerin 15.gün, 30.gün ve 70.gün 40°C/%75 bağıl nemde bekletildikten sonra FT-IR spektrumları alındığında, karakteristik grupların absorbsiyon bandlarında bir değişiklik tespit edilmedi (Şekil 50-52). FT-IR spektrumlarında H bağı veya başka bir kimyasal veya fiziksel etkileşim olmadığı görülmektedir.

6. SONUÇ

Morfin sülfatın denetimli salım yapan tabletlerinin geliştirilmesinde, kolay uygulanabilir ve üretim maliyeti açısından ekonomik olan doğrudan basım yöntemi ile hazırlanması amaçlanmıştır.

Morfin sülfatın miktar tayininde uygulanan yöntemin ve yapılan testlerin validasyonlarını yapılmış ve doğrulukları, kesinlikleri, özgünlükleri, seçicilikleri kanıtlanmıştır. Validasyon çalışmaları sonucu bulunan değerler kabul edilebilir limitlerde bulunmuştur. Morfin sülfatın UV analizlerde 285 nm'de maksimum absorbsiyon verdiği ve kullanılan yardımcı maddelerin bu dalga boyunda herhangi bir absorbsiyon yapmadığı gözlenmiştir.

Salım hızı testlerinde başlangıçta sürekli akış hücreli çözünme hızı tayin aleti ve daha sonraki testlerde döner sepet yöntemi ile çalışılmıştır. Ancak döner sepet yöntemi ile yapılan piyasa müstahzarlarının salım hızı testlerinde sürekli akış hücreli çözünme hızı testlerine göre daha iyi sonuçlar alınmıştır. Dolayısıyla formülasyonu geliştirilen tabletlerin salım hızı testleri döner sepet yöntemi ile yapılmıştır.

Basılan tabletlerin fizikofarmasötik özellikleri incelenmiş ve piyasada bulunan müstahzarlar ile salım profilleri açısından karşılaştırılmıştır.

30 mg, 60 mg ve 100 mg morfin sülfat içeren tablet formülasyonlarının, referans ürün olarak kendi dozlarındaki piyasa müstahzarları ile karşılaştırıldıklarında f_2 benzerlik faktörleri 56.4; 65.8; 70.3 bulunmuştur.

Aynı yardımcı maddeye sahip formülasyonlardan referans ürün olarak 100 mg morfin sülfat içeren EU-17 formülasyonunun, 10 mg morfin sülfat içeren EU-4,15 mg morfin sülfat içeren EU-8, 30 mg morfin sülfat içeren EU-9, 60 mg morfin sülfat içeren EU-12 formülasyonları ile karşılaştırıldığında f_2 değerleri sırasıyla 41.3; 50.4; 51.0 ve 64.6 olarak hesaplanmıştır. Bu formülasyonlar 12 saat boyunca denetimli salım yapmışlardır.

Bu çalışmada hazırlanan bütün matris tablet formülasyonlarının ufalanma-aşınma oranları % 0.03 ile % 0.24 arasında bulunmuştur.

.

7. ÖZET

Morfinin Denetimli Salım Yapan İlaç Şekillerinin Tasarımı Üzerine Çalışmalar

Bu çalışmada, kanser ağrılarının tedavisinde kullanılan denetimli salım morfin sülfat mikropelletlerinin 4 farklı dozu, salım özellikleri açısından referans alınarak 5 farklı dozda 12 saat boyunca denetimli salım yapan morfin sülfat matris tabletleri geliştirilmiştir.

Etkin maddenin ve yardımcı maddelerle önformülasyon çalışmalarında yapılan geçimlilik testlerinde, etkin madde ile yardımcı maddeler arasında herhangi bir geçimsizlik görülmemiştir. USP sepet yöntemi ile yapılan salım testleri sonucunda, denetimli salım matris ilaç taşıyıcısı olarak seçilen maddelerden biri olan Eudragit RS PO ile doğrudan basımı yapılan tabletler, f_2 benzerlik faktörü ve f_1 farklılık faktörü açısından referans denetimli salım ilaç şekliyle uyumlu bulunmuştur. Geliştirilen her bir doz morfin tabletinin salım profili, $f_2>50$ benzerlik faktörü ve $f_1<15$ farklılık faktörü esas alınarak, aynı dozdaki referans ilaç şeklinin salım profiline uygun bulunmuştur.

Hem morfinin referans denetimli ilaç şeklinin, hem de bu çalışmada geliştirilen denetimli salım yapan morfin tabletlerinin salım kinetiği matris ($\sqrt{t}$) kinetiğine uyum göstermiştir (M-Eslon 100 mg için $r^2=0,9627$ ve EU-17 formülasyonu için $r^2=0,9896$).

Bütün tabletler tek tek tartılarak basıldığından ve belli bir mühre dolum hacmi ve belirli bir üst zımba ayarı yapıldığından aynı dozda basılan tüm tabletlerin sertlikleri arasındaki standart sapma çok düşük bulunmuştur. Bu tabletlerin ufalanma/aşınma oranları %0.03 ile %0.24 arasında bulunmuştur.

Müstahzar adayı olarak seçilen 100 mg morfin sülfat içeren EU-17 formülasyonu ile hazırlanan tabletlerin 40°C, %75 bağıl nemde açıkta ve blisterlenmiş şekilde hızlandırılmış katı hal stabilitesi incelenmiştir. 70 günlük bekleme sürecinde yapılan HPLC analizi sonucunda herhangi bir bozunma ürünü görülmemiştir. Hızlandırılmış stabilite testlerine ve 25°C, %60 bağıl nem ortamındaki normal stabilite testlerine devam edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser ağrısı tedavisi, Eudragit RS PO ile denetimli salım, denetimli salım morfin sülfat ilaç şekilleri, f_2 benzerlik faktörü, denetimli salım morfin sülfat tabletlerinin stabilitesi

8. SUMMARY

Studies on Designing of Controlled Release Dosage Forms of Morphine

In this study, matrix tablets of morphine sulphate formulations that maintain controlled release in five different doses for 12 hours were developed by reference to the release characteristics of four different doses of controlled release morphine suphate micropellets, which are used in the treatment of cancer pain.

No incompatibility was found between the active ingredient and excipients in compatibility tests in the preformulation studies. Directly compressed tablets with Eudragit RS PO, which is one of the selected controlled release matrix tablet agent, are found to be similar to the reference controlled release dosage forms in terms of the f_2 similarity factor and f_1 difference factor through the release tests by means of USP basket method. Release profiles of each dose of developed morphine tablets were found to be similar with that of corresponding reference dosage forms based on similarity factor $f_2>50$ and difference factor $f_1<15$.

The release kinetics of both the reference controlled release dosage forms of morphine and controlled release morphine tablets developed in this study fit the matrix ($\sqrt{t}$) kinetics (r^2=0,9627 for M-Eslon 100 mg and r^2=0,9896 for EU-17 formulation).

Since all the tablets were pressed after weighed one by one and a certain filled matrix volume and upper punch adjustment were determined, standard deviations between the hardness of the tablets with the same dosage were found to be very low. Friability of these matrix tablets were found to be between 0.03% and 0.24%.

The accelerated solid state stability of the tablet formulation EU-17, which was selected as dosage form candidate with 100 mg morphine sulphate, in blistered and opened forms were examined in the conditions of relative humidity of 75% and temperature of 40°C. No degredation product was found by HPLC analyses within 70 days of waiting period. Accelerated stability tests and normal stability tests with humidity of 60% and temperature of 25°C are still ongoing.

Keywords: Cancer pain treatment, controlled release with Eudragit RS PO, controlled release dosage forms of morphine sulphate, f_2 similarity factor, stability of controlled release morphine sulphate tablets

KAYNAKLAR

1. Arslan Y, Katar D, Kayaçetin F, Subası İ. Afyon (opium) alkaloitleri ve önemi, Tarla Bitkileri Merkez Arastırma Enstitüsü Dergisi, 2008;17:1-2.

2. Ayhan İH. Morfin Analjezisi ve morfine toleran sıçanların abstinans sendromu üzerine 6-hidroksi dopaminin etkileri, İhtisas Tezi. Ankara:Ankara Üniversitesi; 1970.

3. Hersekli Ş. Postoperatif hasta kontrollü morfin uygulanan hastalarda preoperatif uygulanan deksmedetomidin, midazolam ve ondansetronun etkilerinin karşılaştırması, Yüksek Lisans Tezi. Adana:Çukurova Üniversitesi; 2008.

4. Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. Rheumatology, 2003; 42: 40-52.

5. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M. Morphine in cancer pain management: A practical guide. Support Care Cancer, 2002; 10: 13-35.

6. Slover RB, Phelps RW. Opioid and nonopioid analgesics. Regional Anesthesia and Analgesia 2nd edition, Philadelphia-Pensylvania: Mayo Foundation, 1996; 319-356.

7. Aslan F. Ağrı değerlendirme yöntemleri. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2002; 6(1): 9-16.

8. Carr DB, Goudas LC, Balk EM, Bloch R. Evidence report on the treatment of pain in cancer patients. J Natl Cancer I. 2004; 32: 23-31.

9. Palliative Care: Symptom management and end-of-life care[online]. 2004 (cited15.08.2008). Available from : URL : http://www.who.int/3by5/publications/documents/en/genericpalliativecare082004.pdf

10.Dünya Sağlık Örgütü Narkotik ve Psikotrop Maddeler Ulusal Opioid Denetim Politikasında Dengeyi Sağlama Değerlendirme Kuralları, 2004 (cited 15.08.2008). Available from : URL : http://www.painpolicy.wisc.edu/publicat/00whoabi/00whoabi-tu.pdf

11. Fentanyl Transdermal Flaster[online]. 2011 (cited 12.05.2011). Available from : URL : http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/pharmacy/ph_5029_coveragepositioncriteria_fentanyl_transdermal_duragesic.pdf

12. Hagen NA, Thirlwell M, Eisenhoffer J, Quigley P, Harsanyi Z, Darke A. Efficacy, safety, and steady-state pharmacokinetics of once-a-day controlled-release morphine (MS Contin XL) in cancer pain. J Pain Symptom Manag 2005; 29(1): 80-90.

13. Broomhead A, Kerr R, Tester W, O'meara P, Maccarone C, Bowles R, Hodsman P. Comparison of a once-a-day sustained-release morphine formulation with standart oral morphine treatment for cancer pain. J Pain Symptom Manag 1997; 63-73

14. Hanks GW. Controlled release morphine(mst contin)in advanced cancer. Cancer 1989; 63: 2378-2382.

15. Yaşlı hastalarda analjezik kullanım ilkeleri[online]. 2010 (cited 03.04.2011). Available from : URL : http://www.nuveforum.net/attachments/49273d1272264373-yasli-hastalarda-analjezik-kullanim-ilkeleri-pdf

16. Ergenoğlu P. Onkoloji hastalarında mukozitli olgularda intravenöz morfin infüzyonu ile transdermal fentanilin analjezik etkinliğinin karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Adana:Çukurova Üniversitesi 2006)

17. Yalçın N. Opioidlerle indüklenen hiperaljezinin önlenmesinde, parasetamolün etkisi, Uzmanlık Tezi. Konya:Selçuk Üniversitesi; 2008

18. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid reseptor activity of GI87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. J Pharmacol Exp Ther, 1991; 259: 712-718.

19. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, Camporesi EM. Naloxone- induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil and alfentanil. J Pharmacol Exp Ther, 1995; 274: 34-39.

20. Katz N, Hale M, Morris D, Stauffer J. Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. Postgrad Med, 2010; 122(4): 112-128.

21.MS Contin® Product Monograph[online]. 2009 (cited 16.04.2009). Available from : URL : http://www.purduepharma.com/pi/Prescription/MS_Contin.pdf

22. Gossel TA, Bricker JD. Principles of Clinical Toxicology. 3rd ed. New York, NY: Raven Press, Ltd., 1994., p.421

23. Tayman C, Allegaert K, Gelişimsel Farmakoloji: Çocuklar Küçük Erişkinler Değildir, Yeni Tıp Dergisi. 2009; 26: 198-204.

24. Bourke M, Hayes A, Doyle M, McCarroll M. A comparison of regularly administered sustained release oral morphine with ıntramuscular morphine for control of postoperative pain. Anesth Anal 2000; 90: 427-430.

25. Brunk SF, Delle M. Morphine metabolism in man. Clin Phamacol Ther 1974; 16(1): 51-57.

26. Saunders C, Baines M. Living with dying: The management of terminal disease. Oxford: Oxford University Press;1983.p.21-36.

27. Twycross RG. Clinical experience with diamorphine in advanced malignant disease. Int J Clin Pharm Th Toxic 1974; 9: 184-198.

28. Melzack R, Ofiesh JG, Mount BM. The Brompton mixture: Effects on pain in cancer patients. Can Med Assoc J 1976; 115: 125-129.

29. Melzack RT, Mount BM, Gordon JM. The Brompton mixture versus morphine solution given orally: Effects on pain. Can Med Assoc J 1979; 120: 435-438.

30. Milne RW, Nation RL, Somogy AA, Bochner F, Griggs WM, et al. The influence of renal function on the renal clearence of morphine and its glucuronide metabolites in intensive care patients. Br J Clin Pharmaco, 1992; 34: 153-159.

31. Kaiko RF. The effect of food intake on the pharmacokinetics of sustained-release morphine sulfate capsules. Clin Ther 1997; 19(2): 296-303.

32. Tegeder I, Lootsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. Clin Pharmacokinet, 1999; 37: 17-40.

33. Baillie SP, Bareman DN, Coates PE, Woodhouse KW, et al. Age and the pharmacokinetics of the morphine. Age Ageing, 1989; 18: 258-262.

34. Andersen G, Jensen N-H, Christrup L, Hansen S H, Sjøgren P, et al. Pain, sedation and morphine metabolism in cancer patients during long-term treatment with sustained-release morphine. J Palliat Med 2002; 16(2): 107-114.

35. Andersen G, Jensen N-H, Christrup L, Hansen SH, Sjøgren P. Pain, sedation and morphine metabolism in cancer patients during long-term treatment with sustained-release morphine, J Palliat Med 2002; 16: 107-114

36. Collins SL, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ, et al. Peak plasma concentrations after oral morphine: A systematic review. J Pain Symptom Manag 1998; 16(6): 388-402

37. Embeda™ Drug Description[online]. 2009 (cited 10.09.2009) Available from : URL : http://images.rxlist.com/images/rxlist/embeda1.gif

38. Prestidge CA, Tsatouhasc G. Wettability studies of morphine sulfate powders. Int J Pharmaceut 2000; 198: 201–212.

39. Gennaro RA, et al. editors. Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th ed. Pennsylvania: Mack Publishing Company; 1990

40. Stevens ED, Balahura RJ. Aspects of morphine chemistry important to persons working with cold-blooded animals, especially fish. Comparative Medicine 2007; 57(2): 161-166.

41. Poochikian GK. Morphine acetate. JAMA 1980; 244: 1434.

42. Hsu HC, Chen L, Chuan Ho K, et al. Colorimetric detection of morphine in a molecularly imprinted polymer using an aqueous mixture of Fe3+ and [Fe(CN)6]3−. Anal Chim Acta 2004; 504: 141–147.

43. Johnson CE, Christen C, Perez MM, et al. Compatibility of bupivacaine hydrochloride and morphine sulfate. Am J Health Syst Pharm 1997; 54: 61-4.

44. Değim T, Akay C, Büyükafşar K, Cevheroğlu S, et al. Simultaneous determination of codeine and ethyl morphine HCL in tablet formulations using LC. J Pharmaceut Biomed 2001; 26: 15–21.

45. Atalan Ö. İmmobilize beta-glukuronidaz/arilsülfataz enzimi kullanılarak GC-MS yöntemi ile morfin analizi Yüksek Lisans Tezi. Ankara:Gazi Üniversitesi, 2008.

46.Türkmen Z, Mercan S, Cengiz C, et al. Eroin, morfin, kokain ve mdma'nın yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi ile eşzamanlı tayini. Adli Tıp Dergisi 2008; 22(1): 13-24.

47. Duydu Y. Simultaneous determination of morphine, codeine and 6-monoacetylmorphine in urine by GC/MS method. J. Fac. Pharm. Ankara 1998; 27(2): 101-113.

48. Vermeire A, Remon JP. Stability and compatibility of morphine. Int J Pharm 1999; 187: 17–51.

49. Preechagoon D, Sumyai V, Tontisirin K, Aumpon S, Pongjanyakul T, et al. Formulation development and stability testing of oral morphine solution utilizing preformulation approach. J Pharm Sci 2005; 8(2): 362-369.

50. Pugh CB. Visual compatibility of morphine sulphate and meperidine hydrochloride with other injectable drugs during simulated Y-site injection. Am J Hosp Pharm 1991; 48: 123-125.

51. Crapper JB. Mixing chlorpromazine and morphine. Brit Med J 1975; I: 33.

52. Parker WA. Physical compatibilities of preanesthetic medications. Can J Hosp Pharm 1976; 29: 91-92.

53. Baker DE. Compatibility of heparin sodium and morphine sulphate. Am J Hosp Pharm 1985; 42: 1352-1355.

54. Stevenson JG, Patriarca C, et al. Incompatibility of morphine sulphate and prochlorperazine edisylate in syringes. Am J Hosp Pharm 1985; 42: 2651.

55. Zuber DEL. Compatibility of morphine sulfate injection and prochlorperazine edisylate injection. Am J Hosp Pharm 1987; 44: 67.

56. Fleischer NM. Promethazine hydrochloride – morphine sulfate incompatibility. Am J Hosp Pharm 1973; 30: 665.

57. Ng K. Yinfoo IR. Stability of morphine mixture with hydroxybenzoates as presarvatives. Aust J Hosp Pharm 1988; 18: 168-70.

58. Balcı D, Genç V, Demirer S, Aydıntuğ S. Total Nütrisyon Tedavisinde Farmakolojik Etkileşmeler, Yoğun Bakım Dergisi 2005; 5(1): 42-49.

59. Leslie ST. Continuous controlled release preparations. Br J ClinPract 1981; 105-108.

60. Hanks GW, Twycross RG, Bliss JM. Controlled release morphine tablets: A doubleblind trial in patients with advanced cancer. Anaesthesia 1987; 42: 840-844.

61. Arkinstall WW, Goughnour BR, White JA, Stewart JH. Control of severe pain with oral sustained release morphine tablets: A comparison to morphine solution. Can Med Assoc J 1989; 140: 653-661.

62. Broomhead A, Kerr R, Tester W, O'meara P, Maccarone C, Bowles R, Hodsman P. Comparison of a once-a-day sustained-release morphine formulation with standart oral morphine treatment for cancer pain, J Pain Symptom Manag 1997; 14(2): 63-73.

63. Quigley C, Joel S, Patel N, Baksh A, Slevin M. Plasma concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide and their relationship with analgesia and side effects in patient with cancer-related pain. J Palliat Med 2003; 17(2): 185-190.

64. Yang Q, Xie D, Jiang Z, Ma W, Zhang Y, Bi Z, Chen D. Efficacy and adverse effects of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in treating moderate-severe cancer pain in Chinese population: A systematic review and meta-analysis. J Exp Clin Can Res 2010; 29: 67.

65. Morales ME, Lara, GV, Calpena AC, Dome´nech J, Ruiz MA. Comparative study of morphine diffusion from sustained release polymeric suspensions J Control Release 2004; 95: 75– 81

66.Öztürk T, Karadibak K, Çatal D, Çakan A, Tugsavul F, Çırak K. Akciğer kanserli hastaların ağrılarının tedavisinde transdermal fentanil ve yavaş salınımlı morfinin karşılaştırılması. Ağrı 2008; 20-25.

67. Anlar Ş, Çapan Y, Güven O, Göğüş A, Dalkara T, Hincal A. Formulation and in vitro- in vivo evaluation of buccoadhesive morphine sulfate tablets. Pharm Res 1994; 11(2):231-236.

68. Hoskin Pj, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Lıttleton P. Fılshie J. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. Br J Clin Pharmaco 1989; 27: 499-505

69. Thirlwell M, Sloan P, Maroun JA, Boos GJ, Besner JG, Stewart JH, Mount BH. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. Cancer 1989; 63: 2275-2283.

70. Nakamura K, Nara E, Fuse T, Akiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of novel oral morphine sustained releasegranules. Biol Pharm Bull 2007; 30(8): 1456-1460.

71. Sun S, Johnson F, Stauffer J, Wagner G, et al. Effect of concomitant ingestion of alcohol on the in vivo pharmacokinetics of Kadian (morphine sulfate extended-release) capsules. J Pain 2008; 9(4): 330-336.

72. Krishnamurthy TN. Controlled release matrix suppository for pharmaceuticals. US patent: 5,215,758, 1993.

73. Takatori T, Yamamoto K, Yamaguchi T, Higaki K, Kimura T. Design of controlled-release morphine suppositories containing polyglycerol ester of fatty acid. Biol Pharml Bull Vol. 2005; 28(8): 1480-1484.

74. Walsh D. Advances in opioid therapy and formulations, Support Care Cancer 2005; 13: 138–144.

75. Holgado MA et al. New Controlled Inert Matrix Tablets Of Morphine [online]. 2005 (cited 07.05.2009) Available from : URL : http://www.sefig.org/doc/SALAMANCA2005-pdf/TECNOLOGIA%20FARMA.%202/TF-067.%20Holgado%20y%20col.pdf

76. Stanos SP, Tyburski MD. Minor And Short-Acting Analgesics, Including Opioid Combination Products. In: Benzon TH, et al. editors. Raj's Practical Management of Pain 4th ed. Maryland: Mosby ;1998.p.617-618.

77.Üstün N. Total diz artroplastisinde periartiküler uygulanan bupivakain + morfin sülfat + sefuroksim aksetil + metil prednizolon + adrenalinin postoperatif analjezi üzerine etkinliği. Uzmanlık Tezi. Samsun:Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2009.

78. Ataol N, Remifentanil, alfentanil ve fentanil ilenöromüsküler bloker kullanmadan entübasyon koşulları ve hemodinaminin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.

79. Meininger D, Byhahn C, Kessler P, Nordmeyer J, Alparslan Y, Hall BA, Bremerich DH. Intrathecal fentanyl, sufentanil, or placebo combined with hyperbaric mepivacaine 2% for parturients undergoing elective cesarean delivery. Int J Obstet Anesth 2003; 96: 852-858.

80. Lee A, Yonghoon PA, Eunyoung HA, Hwakyung CA, Heesun CA, O Seung, Kyu HCB. Thebaine in hair as a marker for chronic use of illegal opium poppy substances. Forensic Sci Int 2011; 204: 115–118.

81. Zeccaa E, Bruerab E. An update on the clinical use of methadone for cancer pain. Pain 1997; 70: 109–115.

82. Prabhakara P, Koland M, Vijaynarayana K, Harish NM, Shankar G, Ahmed MG, Narayana CR, Satyanarayana D. Prabhakara. Preparation and evaluation of transdermal patches of papaverine hydrochloride. Int. J Res Pharm Sci 2009; 1(3): 259-266.

83. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain, Pain 1997; 73: 37–45.

84. Evren C, Ögel K, Çakmak D. Esrar ve meperidin (petidin) kullanım bozukluğu nedeni ile yatarak tedavi gören hastaların özeliklerinin karşılaştırılması. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2002; 3(1): 20-27.

85. Longer MA, Robinson JR. Sustained-Release Drug Delivery Systems. In. Gennaro A., editor. Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th ed. Pennsylvania: Mack Publishing Company; 1990. p.1676-1686.

86. Ritschel WA. Biopharmaceutics and pharmacokinetic aspects in the design of controlled release peroral drug delivery systems. Drug Dev Ind Pharm 1989; 15:1073-1103.

87. Hirayama F, Uekama K. Cyclodextrin-based controlled drug release system. Adv Drug Deliver Rev 1999; 36: 125–141.

88. Wiffen PJ, Moore RA, Mcquay HJ. Oral modified release morphine for the management of severe pain: A Uk Perspective[online]. 2007 (cited 05.06.2008). Available from : URL : http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/Extraforbando/Morphextra2.pdf

89. Peppas LB, Peppas N. Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler. İçinde Gürsoy A.Z. ed. Kontrollü Salım Sistemleri. İstanbul: Elma Bilgisayar ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti.; 2002.p.27.

90. Lieberman HA., Lachman L. Stability-Kinetics. Pharmaceutical Dosage Forms. 3.Ed. New York: Marcel Dekker Inc. 1982. p:339-366.

91. Acartürk F, Ağabeyoğlu İ, Çelebi N, Değim T, Değim Z, Doğanay T, Takka S, Tırnaksız F. Modern Farmakolojik Teknoloji Ankara: Fersa Matbaacılık: 2007.p.437-439

92. Polli J, Rekhi GS, Augsburger LL, Shah VP. Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets. J Pharm Sci Us, 1997; 86(6): 690-700.

93. Costa P, Lobo JMS. Modeling and comparison of dissolution profiles. Eur J Pharm Sci 2001; 13: 123–133.

94. Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model Llist of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system, Eur J Pharm Biopharm 2004; 58: 265–278.

95. Lee G, Sabra K. Stability of morphine sulphate in ANAPA Plus ambulatory infusion device and PEGA infusion sets, Eur J Hosp Pharm 2006; 12(4): 76-80.

96. Morfin sulfate pentahydrate Product Description[online]. 2007 (cited 05.02.2008). Available from : URL : http://us.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_US_CB6140018.aspx

97. Baran Ö. Determination of narcotic and psychotropic substances by using infrared spectroscopy. Yüksek Lisans Tezi. Ankara:ODTÜ, 2005

98. Lawrence AH. Analysis Of Heroin-Morphine Mixtures by zero order and second derivative ultraviolet spectrometry, Analytıcal Chemıstry, 1984; 56(9): 1731-1734.

99. Alğın E, Kılıçarslan M, Karataş A, Yüksel N, Baykara T. Effects of polymer type, polymer:direct tabletting agent ratio and tabletting method on verapamil hydrochloride extended release from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets, J. Fac. Pharm, Ankara 2004; 33(3): 125 – 137.

100. Ahmed A, Souad S. Effect of viscosity grades of ethylcellulose on the sustained release properties of indomethacin from its tablets matrix. Afr J Pharm Pharmaco 2008; 2(8): 153-156.

101. Crowley MM, Schroeder B, Fredersdorf A, Obara S, Talarico M, Kucera S, McGinity JW. Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion. Int J Pharmaceut 2004; 269: 509–522.

102. Kıbrıa G, R.-Ul-Jalil. The effect of the ratio of two acrylic polymers on the in vitro release kinetics of ketoprofen from pellets prepared by extrusion and spheronisation technique. Pak. J Pharm Sci 2008 21(2): 92-97.

103. Ceballos A, Cirri M, Maestrelli F, Corti G, Mura P. Influence of Formulation and Process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets, Il Farmaco 2005; 60: 913-918.

104. Melgoza LM, Caraballo I, Alvarez-Fuentes J, Milla´n M, Rabasco AM. Study of morphine hydrochloride percolation threshold in Eudragit® RS–PM matrices. Int J Pharmaceut 1998; 170: 169–177.

105. Boldhane SP, Kuchekar BS. Gastroretentive drug delivery system of quetiapine fumarate: formulation and in vitro evaluation using 32 full factorial design, Journal of Pharmacy Research 2009, 2(9):1427-1433.

106. Llusa M, Levin M, Snee RD, Muzzio FJ. Measuring the hydrophobicity of lubricated blends of pharmaceutical excipients, Powder Technol 2010; 198: 101–107.

107. Bushra R, Shoaıb MH, Aslam N,Hashmat D,Rehman M. Formulatıon Development And Optımızatıon Of Ibuprofen Tablets By Dırect Compressıon Method, Pak. J. Pharm. Sci., 2008; 21(2): 113-120.

10.EKLER

10.1. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimi planlayıp yöneten, bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan, karşılaşılan güçlükler karşısında beni hiç bir zaman yanlız bırakmayan değerli hocam **Sayın Prof. Dr. Tanver DOĞANAY'a,**

Çalışmalarımın aksamadan yürümesine katkıda bulunan, karşılaştığım güçlüklerin aşılmasında desteklerini esirgemeyen, gösterdiği yakın ilgi ve yardımlarından dolayı **Sayın Prof. Dr. Füsun ACARTÜRK'e,**

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

Çalışmalarım boyunca her zaman yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen **Uzm. Ecz. Necibe Başaran MUTLU'ya, Dr. Ecz. Sibel İLBASMIŞ-TAMER'e, Dr. Ecz. Fatmanur Tuğcu DEMİRÖZ'e, Uzm. Ecz. Şeyda AKKUŞ'a, Dr. Ecz. Tuğba İNCEÇAYIR'a**, **Uzm. Ecz. Süha KAYA'ya, Kim. Didem GÜNER'e, Lab. Yeşim AYNALI'ya,** yardımlarından dolayı **Fatma ÇELİK'e,**

Çalışmalarımızı destekleyen **Sanayi ve Ticaret Bakanlığı Sanayi Araştırma ve Geliştirme Genel Müdürlüğü San-Tez Birimi'ne**, 340 nolu San-Tez proje ortağı **Merkez İlaç Sanayi'ne,**

Bana her zaman destek veren ve yardımcı olan sevgili **AİLEM'**e ve canım **EŞİM'**e

TEŞEKKÜR EDERİM.

11.ÖZGEÇMİŞ

13.05.1984 Kayseri/Develi doğumluyum. İlkokulu Kavaklıdere İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Çankaya Anadolu Lisesi'nde ve liseyi Yüce Fen Lisesi'nde bitirdim. 2002 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne girdim ve 2006 yılında mezun oldum. Aynı yıl Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans çalışmalarıma başladım. Askerlik görevimi tamamlayıp 2011 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak işe başladım.