

Sürekli Salım Sağlayan Tabletlerin Özellikleri ve Değerlendirilmesi

Yılmaz ÇAPAN*

Özet : Sürekli salım sağlayan tabletlerin kontrolü için yayınlanmış yasal düzenlemeler, terminoloji, üstünlük ve sakıncaları incelenmiştir. Buna ilave olarak sürekli salım sağlayan ürünlerin üç boyutlu çözünme profilleri, salım hızı mekanizmasının analizi gösterilmiştir. Kritik üretim değişkenleri ve *in vitro* çözünme profili arasındaki korelasyon, kullanılan aletler, çözünme koşulları, örnek alma zamanları değerlendirilmiştir.

Geliş tarihi : 20.3.1992

Kabul tarihi : 12.10.1992

Anahtar sözcükler : Sürekli salım sağlayan tabletler, Üç boyutlu çözünme profili, Kritik üretim değişkenleri, *In vitro in vivo* korelasyon

Properties and Evaluation of Sustained Release Tablets

Summary : The published regulations and guidelines for regulatory control of sustained release tablets, terminology, advantages and disadvantages are reviewed. In addition, topographical dissolution characterization for sustained release products, the analysis of the mechanisms of the release rates are demonstrated. *In vitro-in vivo* correlations, relationship between critical manufacturing variables and *in vitro* dissolution behavior, type of apparatus, dissolution conditions and sampling times are treated.

Keywords : Sustained release tablets, Topographical dissolution characterization, Critical manufacturing variables, *In vitro-in vivo* correlations

Terminoloji

Sürekli salım sağlayan dozaj şekilleri için literatürde aynı anlam için çok sayıda değişik terminoloji kullanılmaktadır. Bu terminolojiye devamlı salım, uzatılmış etki, uzun etki, yavaş salım, vb. örnek olarak gösterilebilir¹⁻³.

A. B. D. Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) ve Farmakope Kurumu (USP Convention) tarafından sırasıyla uzatılmış salım (prolonged release) ve değiştirilmiş salım (modified release), USP XXII'de ise uzatılmış salım (extended release) terimleri kullanılmaktadır⁴⁻⁶.

Sürekli salım, sürekli etkinin süresi veya mekanizması gözönüne alınmaksızın, dozaj şeklinden etken madde salımının uzatılması şeklinde tanımlanabilir⁷.

Konuya ilişkin son çalışmalar, etken maddeyi zaman veya salındığı yer açısından kontrol eden

dozaj şekillerini, kontrollü salım sağlayan dozaj şekilleri olarak tanımlamaktadır⁸. Bu sistemlerde etki süresi bir haftadan bir yıla kadar çıkabilmektedir. Sürekli salım sağlayan sistemlerde ise etki süresi en fazla 24 saattir⁹. Ayrıca bu sistemlerde hız önceden belirlenemez.

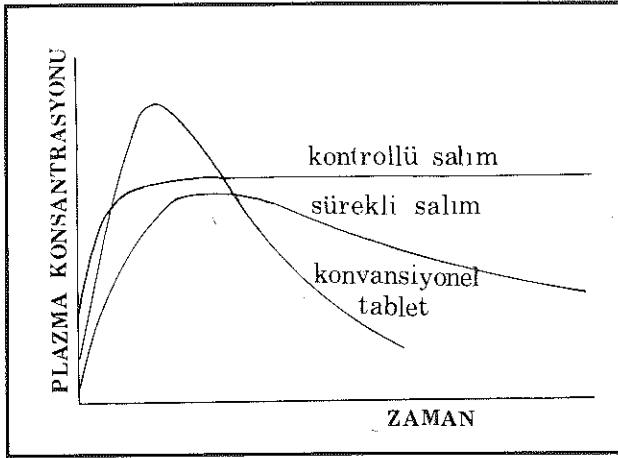
Konvansiyonel, sürekli salım sağlayan tabletler ve sıfıncı dereceden kontrollü salım sağlayan dozaj şekilleri için plazma ilaç konsantrasyonu profilleri Şekil 1'de görülmektedir³.

Üstünlük ve Sakıncaları

Sürekli salım sağlayan tabletlerin, konvansiyonel tabletlere nazaran üstünlükleri arasında ilaç alma sıklığının azaltılması, yan etkilerde veya bu yan etkilerin şiddetinde azalma, farmakolojik etkide seçiciliğin artırılması, daha sabit veya uzatılmış terapötik etkinin sağlanması gösterilebilir.

Aşağıdaki durumlarda sürekli salım sağlayan tabletlerin hazırlanması uygun veya yararlı değildir.

(*) Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara



Şekil 1. Konvansiyonel tablet, sürekli salım ve kontrollü salım sağlayan formülasyonlar için plazma ilaç konsantrasyon profilleri⁸

Örnek olarak sürekli salım sağlayan tabletlerin dozlama aralığının konvansiyonel olanlardan daha uzun olmadığı, belirgin klinik üstünlüğün elde edilemediği durumlar gösterilebilir^{10,11}.

Sürekli Salım Sağlayan Tabletlerin Uygunluk Kriterleri

Sürekli salım sağlayan tabletlerin in vitro değerlendirmesine geçmeden önce, bu dozaj şekilleri üzerinde gerçekleştirilmesi gereken çalışmalar belirtilecektir.

FDA tarafından sürekli salım sağlayan dozaj şekillerinde :

- Biyoyararlanım,
- İn vitro olarak kontrollü salım özelliklerinin saptanması,
- İn vivo performansın tekrarlanabilirliği,
- Dozaj şekli için prospektüsünde iddia edilen özellikleri doğrulayan farmakokinetik çalışmalar,
- İlacın etkinlik, emniyet ve yararını gösteren klinik çalışmalar yapılmalıdır¹².

USP bu tip dozaj şekillerinde :

- Belirtilen absorpsiyon hız ve derecesinin saptanarak gıdaların absorpsiyona etkisinin araştırılmasını,
- Kararlı denge durumundaki performansın $[(C_{max}-C_{min})/\bar{C}]$, konvansiyonel dozaj şekliyle karşılaştırılmasını,
- Başlangıçta ani olarak etken maddenin önemli miktarda salınmadığının kanıtlanmasını,
- Tekrarlanabilir farmakokinetik performansın sağlanmasını,
- İn vitro - in vivo korelasyonun elde edilmesini istemektedir⁶.

Çözünme Deneyinin Pratik Yararları

Dissolüsyon diye de tanımlanan, in vitro çözünme deneyinin yapılması:

- Proses kontrolüne,
- Etken madde salımı izlenerek deney koşullarında etken maddenin stabilitesinin belirlenmesine,
- Yasal yönden dozaj şeklinin değerlendirmesine kolaylık sağlayarak, formülasyondaki küçük değişiklikler veya üretim yerinin değiştirilmesiyle ilgili değerlendirmelere olanak sağlar.

Günümüz teknolojik koşullarında, bütün ticari dozaj şekilleri için in vitro çözünme hızlarıyla, kan bulgularından elde edilen biyoyararlanım hız ve derecesi arasında in vitro - in vivo korelasyonun elde edilmesi mümkün değildir.

İn vitro - in vivo korelasyon her bir ticari dozaj şekli için ayrı ayrı gerçekleştirilmelidir. Yani aynı etken maddeyi taşıyan değişik firmaların müstahzarları için tek tek yapılmalıdır. Bu şekilde bir korelasyonun sağlanması, bir yandan dozaj şeklinin biyoyararlanımıyla ilgili kalite kontrol ölçütü olarak kullanılabilir, diğer yandan ilacın biyoyararlanımını tahmin etmeye, öngörmeye olanak tanır^{13,14}.

Kritik Üretim Değişkenleri ve in vitro Çözünme Arasındaki İlişki

İn vitro çözünme yöntemi, kullanılan materyal ve yönteme ait(kaplama kalınlığı, yardımcı madde konsantrasyonu, tablet sertliği, uygulanan basınç) kritik üretim değişkenlerine hassas olacak şekilde geliştirilmelidir. Bu değişkenlerdeki farklılık, in vitro çözünme yöntemiyle saptanabilmelidir¹⁵.

İn vitro-in vivo Korelasyonunun Geliştirilmesi

İn vitro çözünme spesifikasyonlarının belirlenmesi için:

- 1) Biyoyararlanım çalışmasında kullanılan serinin çözünme değerleri,
- 2) Geliştirme aşamasında hazırlanan değişik serilerin çözünme değerleri kullanılır.

İn vitro çözünme yönteminin validasyonu (= geçerliliği) biyoyararlanım çalışmalarıyla desteklenmelidir; ayrıca aşağıdaki yöntemlerle de tamamlanmalıdır.

Öncelikle değişik biyofarmasötik özelliklerde iki veya daha fazla sayıda formülasyon gerçekleştirilir. Bu formülasyonlarda normal üretim koşullarında olası değişiklikler gerçekleştirilir. Bu değişiklikleri yansıtan, ayırdeden uygun in vitro çözünme testi geliştirilir. Daha sonra bu formülasyonların absorpsiyon özellikleri, az sayıda denekten oluşan küçük gruplarda belirlenmelidir. Bu çalışma insanda yapılır. Çözünme deneyinin alt ve üst sınır değerleri için elde edilen biyoyararlanım bulguları, kabul edilen istatistik kriterlerine göre biyoeşdeğer olmalıdır. Bu şekilde elde edilen in vitro-in vivo korelasyon piyasaya sevk edilen değişik seriler arasında, biyoeşdeğerliği sağlar⁶⁻¹⁶.

Çözünme Deneyi Bulgularının Değerlendirilmesi

Konvansiyonel dozaj şekillerinde, ilacın absorpsiyonu çok hızlı olup, sıklıkla da gastro-intestinal kanalda çözünmüş bulunan ilacın konsantrasyonuna bağlıdır. Kontrollü veya sürekli salım sağlayan dozaj şekillerinde, dozaj şeklinden salım hızı

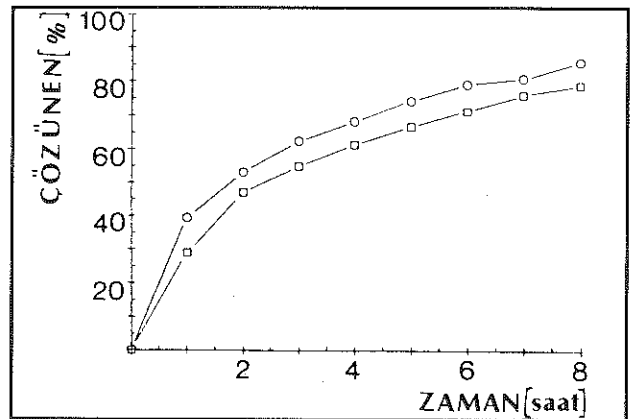
yavaşlatılarak absorpsiyon hızının eliminasyon hızından küçük olması sağlanır. Bu yüzden mumsu, inert, hidrofilik matriks, hidrostatik pompa vs. gibi kontrollü salım sağlayan dozaj şekillerinden, in vivo çözünme, absorpsiyon hızını sınırlayıcı en önemli basamaktır.

Sürekli salım sağlayan dozaj şekilleri, gastro-intestinal kanalda pH 1'den pH 8'e kadar önemli pH değişikliklerine maruz kalır. Buna ek olarak, yemekten önce veya sonra alınmasına göre yiyeceklerin, safranın ve pankreatik salgıların da etkisi altındadır.

Bütün bu değişkenler önemli derecede, sürekli salım sağlayan dozaj şekillerinin çözünme hızını etkiler ve konvansiyonel dozaj şekillerine nazaran daha kompleks bir in vivo çözünme söz konusudur.

Örneğin iki kinidin glukonat formülasyonundan birisi jenerik(B-1), diğeri bu ilacın buluşunu yapan firmaya aittir(BE). Jenerik ilaç FDA onayı almadan ticari olarak üretilmiş ve "BE" için saptanan in vitro çözünme koşullarında denendiğinde aynı çözünme profili elde edilmiştir (Şekil 2)¹⁷. Tablo 1'de görüldüğü gibi, FDA onayı olmayan jenerik ilaç, buluşu yapan firmanın biyoyararlanım parametreleri esas alındığında, orijinal ilacın Cmax değerinin % 35'ini ve AUC değerini % 41'ini sağlamıştır ve biyoeşdeğer değildir¹⁸.

FDA'nın Biyofarmasi Araştırma Laboratuvarı tarafından geliştirilen yeni bir in vitro çözünme



Şekil 2. 0.1 N HCl içinde sürekli salım sağlayan iki kinidin glukonat tabletinin çözünme profilleri¹⁷

- : orijinal ilaç
- : FDA onayı olmayan jenerik ilaç B-1

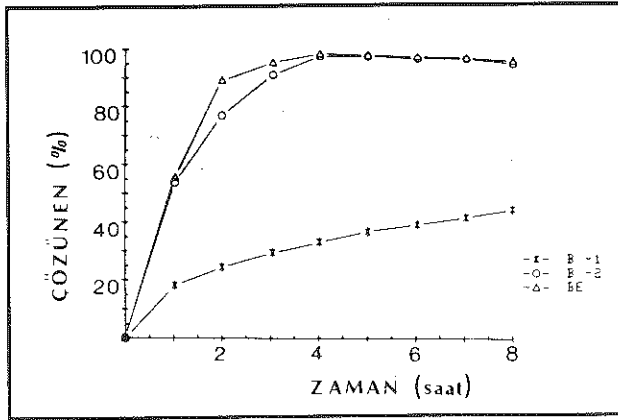
Tablo 1. Kinidin glukonat tabletlerinin in vivo verileri^a

Parametre	Orijinal İlaç (BE)	Jenerik İlaç (B-1)
Doz	648 mg	648 mg
C _{max} (mcg/ml)	1.26±0.34	0.47±0.13 (% 37) ^b
T _{max} (saat)	3.18±1.20	3.51±0.67
AUC (mcg/ml x saat)	15.5±4.81	6.38±2.35 (% 41) ^b

a : her değer 12 denegin ortalama ± SD

b : BE esas alınarak % de biyoyararlanım

yöntemi, orijinal ve jenerik ilacı birbirinden ayırdetti. Bunu takiben, "B-2" kodla belirtilen yeniden geliştirilmiş jenerik ilacın bu yeni yöntemle elde edilen çözünme profili, orijinal ilaçla aynı bulunmuş (Şekil 3) ve biyoyararlanım çalışmalarıyla da bioeşdeğer olduğu gösterilmiştir (Tablo 2)¹⁸.



Şekil 3. pH 5.4 asetat tamponu (palet yöntemi, 100 devir/dakika) içinde sürekli salım sağlayan kinidin glukonat tabletlerinin çözünme profilleri¹⁸

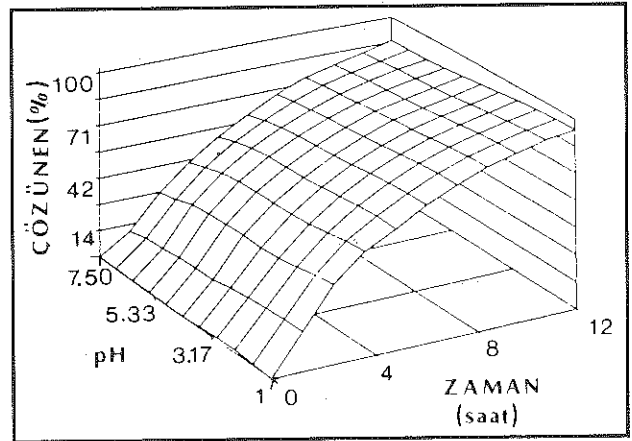
- Δ : orijinal ilaç
- * : FDA onayı olmayan jenerik ilaç B-1
- : yeniden formüle edilen jenerik ilaç B-2

Yukarıdaki örnekten de görüldüğü gibi, aynı ortamda, aynı çözünme hızı sabitine sahip kontrollü salım sağlayan dozaj şekilleri, in vivo değerlendirmede biyoyararlanım profilleri arasında farklılık göstermektedir. Bu yüzden konvansiyonel çözünme testleri bütün kontrollü salım sağlayan dozaj şekilleri için, in vivo deneme öncesi, geçerli ön bilgiyi sağlamayacaktır. Son yıllarda üç boyutlu topografik çözünme eğrileri kullanılarak, in vitro-in vivo bulgular arasındaki uyum artırılmıştır. Skelly ve arkadaşları¹⁹ dört değişik pH'da 500 mg'lık prokainamid tabletleri üzerinde yaptıkları çalışmada, çözünen ilaç miktarının ortamın pH'sından tamamen bağımsız olduğunu gösterdiler (Şekil 4).

Tablo 2 - Kinidin glukonat tabletlerinin in vivo verileri^a

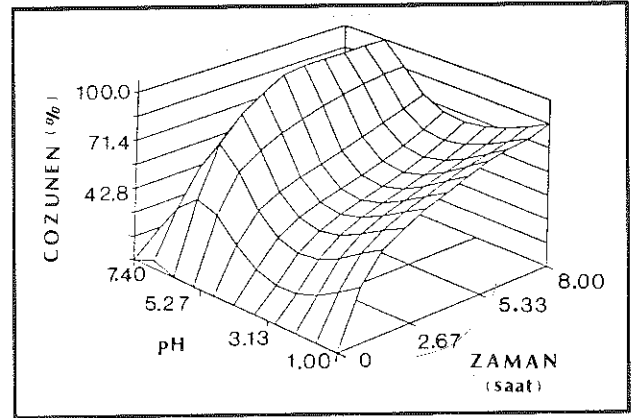
Parametre	Orijinal İlaç (BE)	FDA onayı alan jenerik ilaç (B-2)
Doz	324 mg	324 mg
C _{max} (mcg/ml)	0.52±0.22	0.56±0.18
T _{max} (saat)	6.1±1.65	5.5±1.27
AUC (mcg/mlxsaat)	6.23±2.87	6.37±2.67

a : her değer 20 denegin ortalama ± SD



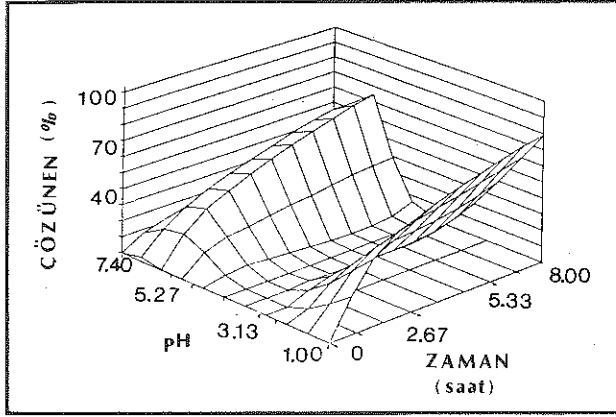
Şekil 4. Sürekli salım sağlayan 500 mg'lık prokainamid tabletlerinin pH ve zamanın fonksiyonu olarak topografik çözünme eğrisi¹⁹

Kinidin glukonat içeren, kontrollü salım sağlayan orijinal BE ve FDA onayı olmayan jenerik B-1 tabletlerinin, pH 1, pH 5.4, pH 6 ve pH 7.4'de çözünme bulguları elde edilerek çizilen topografik çözünme eğrileri Şekil 5 ve 6'da görülmektedir²⁰. Orijinal



Şekil 5. pH ve zamanın fonksiyonu olarak orijinal kinidin glukonat BE (Berlex Quinaglute) tabletlerinin topografik çözünme eğrisi²⁰

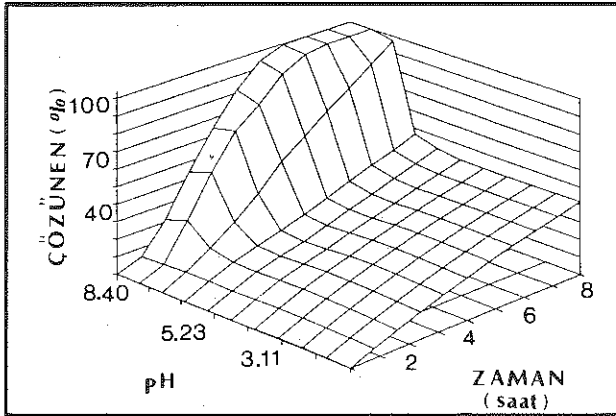
kinidinin glukonat (Berlex Quinaglute) tabletlerinin çözünme hızında pH 4'de küçük bir azalma olduğu halde, bu azalma FDA onayı almadan



Şekil 6. pH ve zamanın fonksiyonu olarak FDA onayı olmayan B-1 kinidin glukonat tabletlerinin topografik çözünme eğrisi²⁰

çıkarılan "B-1" tabletlerinde çok belirgindir. Daha önce yapılan ilk bir saat için 0.1 N HCl'in; takibeden 7 saat için pH 7.4 tamponunun kullanıldığı veya 8 saat süreyle 0.1 N HCl'in kullanıldığı çözünme deneyinde, pH 4'teki bu önemli farklılık gözlenmemiştir.

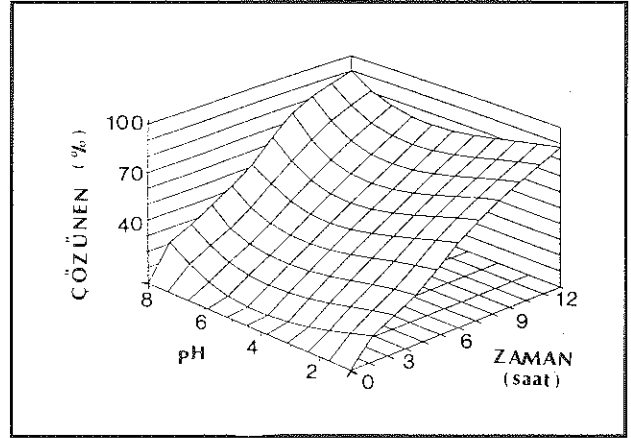
Şekil 7'de ise²¹, yemekle alındığı zaman, yemekten önce aç alınmasına nazaran daha yüksek biyoyararlanım hız ve derecesi gösteren teofilin müstahzarının (Theo-24) topografik çözünme eğrisi



Şekil 7. Sürekli salım sağlayan teofilin (Theo-24) tabletlerinin pH ve zamanın fonksiyonu olarak topografik çözünme eğrisi²²

görülmektedir²². 12 saatlik çözünme profilinde pH 6.6'dan pH 8'e geçişte çözünme hızında önemli artış elde edilmiştir. Sürekli salım sağlayan başka bir teofilin tabletinde(Theodur) yemekle veya yemek öncesi alınması arasında biyoyararlanım açısından fark gözlenmemiştir²³. Bu tabletlerin

pH'nın fonksiyonu olarak çözünme hız sabitlerinde bir değişiklik olmadığı Şekil 8'de görülmektedir.



Şekil 8. Sürekli salım sağlayan teofilin (Theodur) tabletlerinin pH ve zamanın fonksiyonu olarak topografik çözünme eğrisi²²

Sürekli salım sağlayan herbir tablet için çözünme koşulları ayrı ayrı geliştirilmelidir. Topografik çözünme eğrileri yardımıyla uygun ortam ve pH seçilmelidir. Ayrıca birinci saat sonundaki çözünme penceresi, hatta buna ilave olarak daha sonraki saatlere ait bir iki çözünme penceresi daha çözünme koşulları içinde belirtilmelidir. Bu şekilde bir yandan başlangıçta açığa çıkan etken madde miktarı kontrol altında tutulurken, diğer yandan etken madde salımı kontrol altında tutulur. Son örnek alma zamanı içinde, etken maddenin en az % 75-80'i çözünmelidir. Bütün bunlara FDA ve USPXXII tarafından sürekli salım sağlayan Sodyum fenitoin ve propranolol hidroklorür kapsülleri için verilen çözünme testi koşulları örnek olarak gösterilebilir^{24,25}. USPXXII'de sürekli salım sağlayan propranolol hidroklorür kapsülleri için verilen tabloda, belirtilen zamanlar için etiketinde kayıtlı miktarının yüzde çözünen değer aralıkları Tablo 3'de verilmektedir. Yüzde çözünen bu değerler USPXXII'deki 1 nolu kabul tablosuna uygunluk göstermelidir²⁶. Yani L1 kabul düzeyinde teste tabi tutulan 6 tabletten hiçbiri belirtilen sınır değerlerin dışında olmamalıdır. L2 kabul düzeyinde 12 tablet için, 12 tabletin ortalama değeri belirtilen sınırlar arasında olmalı; hiçbir tabletin çözünme değeri, verilen sınır değerlerin % 10 altında veya üstünde olmamalıdır. L3 kabul düzeyinde teste tabi tutulan toplam 24 tabletin ortalama yüzde çözünen değeri, verilen sınır değerler

Tablo 3 - USPXXII'de sürekli salım sağlayan propranolol hidroklorür kapsül için verilen yüzde çözünme değerleri

Zaman (Saat)	% Çözünen
0.0625 D (1.5 saat)	% 30'dan daha fazla çözünmemeli
0.167 D (4 saat)	% 35 - % 60
0.333 D (8 saat)	% 55 - % 80
0.583 D (14 saat)	% 70 - % 90
1.00 D (24 saat)	% 81 - % 110

arasında olmalı, 24 tabletten 2 tanesi verilen sınır değerlerin % 10 altında veya üstünde olmamalıdır. Hiçbir tablet verilen değerlerden % 20 sapma göstermemelidir.

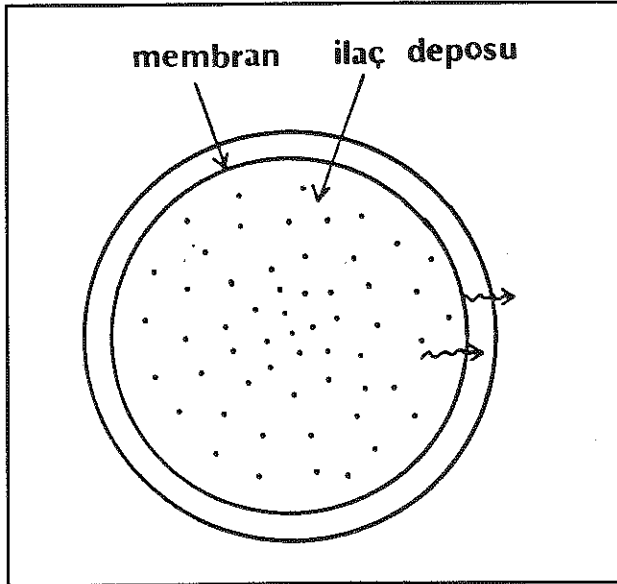
Sürekli Salım Mekanizmaları

Sürekli salım sağlayan oral dozaj şekillerinden etken madde salımı difüzyon, dissolüsyon (= çözünme) veya her iki mekanizmanın kombinasyonu veya daha seyrek olarak osmoz mekanizmasıyla gerçekleşir.

1) Difüzyon

İlaç etken maddesi suda çözünmeyen polimerik bir materyelle kaplanmıştır (Şekil 9). Salım mekanizması Fick'in birinci yasasına göre gerçekleşmektedir:

$$J = -D \frac{dc}{dx} \quad (1)$$



Şekil 9. Etken maddenin suda çözünmeyen membrandan difüzyonla kontrollü çözünmesinin şematik gösterimi^{27,28}.

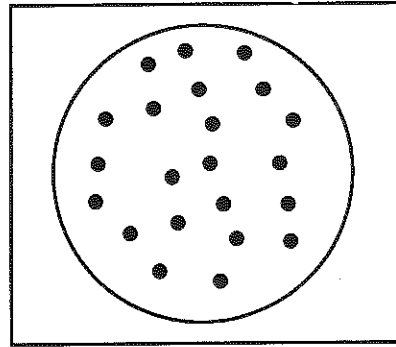
Bu eşitlikte J birim alandan birim zamanda akan ilaç miktarı, D difüzyon katsayısı (alan/zaman), dc/dx ise x mesafesinde C konsantrasyonunun değişimidir. (1) no.lu eşitliğin integrali alındığında:

$$J = D \Delta C / l \quad (2)$$

nolu eşitlik elde edilir. Bu eşitlik daha yaygın olarak çözünme hızı şeklinde aşağıdaki gibi kullanılır:

$$dM/dt = ADK \Delta C / l \quad (3)$$

A difüzyon yüzeyi, K ilacın membran içindeki dağılım katsayısı l kaplama materyalinin kalınlığı, ΔC membranın her iki yüzeyi arasındaki ilaç konsantrasyonunun farkını göstermektedir. Sabit bir salım hazının elde edilebilmesi için 2 ve 3 no.lu eşitliklerin sağ tarafının sabit olması gerekmektedir. Halbuki bu parametrelerden bir veya birkaçı sürekli salım sağlayan oral dozaj şekillerinde değişeceği için, salım da sıfıncı dereceden gerçekleşmez^{27,28}. Salımın difüzyonla kontrol edildiği matris tabletlerde etken madde suda çözünmeyen bir matris içinde dağıtılır (Şekil 10). Bu sistemde, etken madde salım hızı difüzyon hızıyla kontrol edilir, dissolüsyon hızından bağımsızdır. Matris tabletten etken maddenin salımı ilk defa Higuchi tarafından tanımlanmıştır²⁹:



Şekil 10. Suda çözünmeyen matris içinde dağıtılan etken maddenin difüzyonla kontrollü çözünmesinin şematik gösterimi^{27, 28}

$$Q = [D \epsilon / \tau (2A - \epsilon C_s) C_s t]^{1/2} \quad (4)$$

Bu eşitlikte Q birim yüzeyden salınan etken madde miktarı olup ve D, C_s ise, sırasıyla salım ortamında etken maddenin difüzyon katsayısı ve

çözünürlüğüdür. ϵ ve τ matrisin porozite ve tortuozitesi, A tablet içindeki etken maddenin konsantrasyonudur (g/ml). (4) nolu eşitlik yaygın olarak

$$Q = k\sqrt{t} \quad (5)$$

şeklinde kullanılır.

2) Dissolüsyon

Bu durumda ilaç, polimerik materyal içine hapsedilmiş veya polimerik materyelle kaplanmıştır. Salınım hızı erozyon veya dissolüsyon ile kontrol edilir ve aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$dM/dt = -(DA/h)(C - C_s) = kA(C_s - C) \quad (6)$$

h, difüzyon tabakası kalınlığı,

dM/dt çözünme hızı,

A difüzyon yüzey alanı,

k instrinsik çözünme hız sabitidir.

Bu mekanizmada salım hızı difüzyon tabakası h tarafından kontrol edilir. Pratikte ise sistemin şişmesi ve yüzey alanında belirgin değişme nedeniyle, sıfırıncı dereceden salım sağlanamaz^{27,28}.

3) Osmoz

Dissolüsyon ve difüzyon mekanizmaları dışında osmoz mekanizmasıyla da etken madde salımı kontrol edilir.

Bu mekanizmada suyun akış hızı dV/dt aşağıdaki eşitlikte tanımlanmıştır:

$$dV/dt = k A/l (\Delta\pi) \quad (7)$$

Bu eşitlikte $\Delta\pi$, osmotik basınç farkını gösterir^{27,28}.

İn Vitro Salım Mekanizmasının Analizi

Salım mekanizmasını belirlemek için etken madde salımının sıfır ve birinci derece, HIGUCHI ve HIXSON-CROWELL eşitliklerine uyum iyiliği (goodness of fit) analizi yapılır. Bu yöntem ilk ola-

rak BAMBA ve ark.^{30,31} tarafından uygulanmıştır. Sürekli salım sağlayan tablet formülasyonları üzerinde yaptığımız çalışmalarda aynı yöntem uygulandı ve başarılı sonuçlar elde edildi³²⁻³⁸.

Uygulanan eşitlikler aşağıda verilmiştir:

$$100^{1/3} - m^{1/3} = Kt \quad (8) \quad (\text{HIXSON-CROWELL})$$

$$100 - m = k_d \sqrt{t} \quad (9) \quad (\text{HIGUCHI})$$

$$\ln m = -bt + a \quad (10) \quad (\text{Birinci Derece})$$

$$m = 100 - k_0 t \quad (11) \quad (\text{Sıfır Derece})$$

Bu eşitliklerde:

t : zaman

m : % çözünmeden kalan ilaç

K : küpkök salım hız sabiti (zaman⁻¹)

k_d : HIGUCHI salım hız sabiti (zaman^{-1/2})

b : birinci derece hız sabiti (zaman⁻¹)

k₀ : sıfır derece hız sabiti (%. zaman⁻¹)

a : sabit

Salım hakkında anlamlı bilgi elde etmek ve verileri istatistiksel olarak karşılaştırabilmek için, bağımlı değişken aynı formda yazılmalıdır:

$$m = (100^{1/3} - K t)^3 \quad (8')$$

$$m = 100 - k_d \sqrt{t} \quad (9')$$

$$m = e^a \cdot e^{-bt} \quad (10')$$

$$m = 100 - k_0 t \quad (11')$$

Deney bulguları bu dört eşitliğe uygulanarak, (artık kareler toplamı/serbestlik derecesi) değeri en düşük bulunan eşitlik saptanır. Etken madde salımı bu kinetiğe uygun olarak gerçekleşir.

Salınım mekanizması saptamanın diğer bir yöntemi Peppas³⁹ tarafından semi-ampirik bir eşitlikle verilmektedir.

$$M_t/M_\infty = k t^n$$

M_t/M_∞ : t zamanında salınan ilaç fraksiyonu, k yapı ve geometrik özelliklere bağlı bir sabit, n salım mekanizmasını belirleyen sabittir. Değişik geometrik şekiller için n üs sabitinin değerleri aşağıdaki Tablo 4'de verilmiştir. n üs sabitinin uygulanması ve yorumu Şenel ve ark.⁴⁰ tarafından değişik matris maddeleri kullanılarak gerçekleştirilen potasyum klorür tablet formülasyonları üzerinde gösterilmiş olup, polivinil klorürün tam olarak Fick'e uyan difüzyon sağladığı gösterilmiştir.

Tablo 4. n üs sabiti değerleri

Difüzyon üssü (n)			Transport Mekanizması
Tabaka	Silindir	Küre	
0.5	0.45	0.43	Fick'e uyan difüzyon (case 1)
(>0.5 <1	>0.45 <0.89	>0.43 <0.85	Anomali
1	0.89	0.85	Fick'e uymayan difüzyon (case 2)

Çözünme Deneyinin Yapılışı

Dissolüsyon Aletleri

USP XXII'de resmi yöntem olarak sepet ve palet birinci ve ikinci çözünme yöntemi olarak verilmiş olup, bunun dışındaki yöntemler resmi değildir. Devamlı akış ve döner şişe metodları da bazı üstünlüklere sahiptir. Diğer yöntemlerin üstünlükleri ise genel olmayıp, sadece incelenen preparat ve koşullara bağlıdır. Dissolüsyon aletleriyle ilgili ayrıntı literatürde mevcuttur⁴¹⁻⁴⁵.

Dissolüsyon Koşulları ve Örnek Alma Zamanları

Dozaj şeklinin fizyolojik pH koşulları (örnek pH 1, 4, 6 ve 7.4) içinde salım özellikleri belirlenmelidir. Bunun yanında farklı devir hızları da denenmelidir. Standart devir hızı, palet yöntemi için 50, sepet yöntemi için 100 devir/dakika'dır. Ayrıca tabletin dezintegrasiyona (= dağılma) uğramadığı da gözlenmelidir.

Çözünme ortamı olarak sulu sistemler, hidroorganik (örnek: hidroalkolik) sistemlere tercih edilmelidir. Suda zor çözünen maddeler için yüzey aktif madde, öncelikle sodyum lauril sülfat, ilavesi uygundur. Çözünürlüğü çok zayıf olan etken maddeler için sink koşulların sağlanmasında, devamlı akış maddeler için sink koşulların sağlanmasında, devamlı akış (flow-through) hücresi yöntemi iyi sonuç verir.

Deney süresince en az üç örnek alınmalıdır. Birinci saatte alınan örnek başlangıçta ani doz açığa çıkmadığını kontrol etmek içindir. İlave olarak % 50 ve % 80 etken madde salımına tekabül eden zamanlarda da örnek alınmalıdır. Salım profilinin tümüyle incelenmesi en iyi sonucu verir^{6,46}.

İn Vitro - İn Vivo Korelasyon Örnekleri

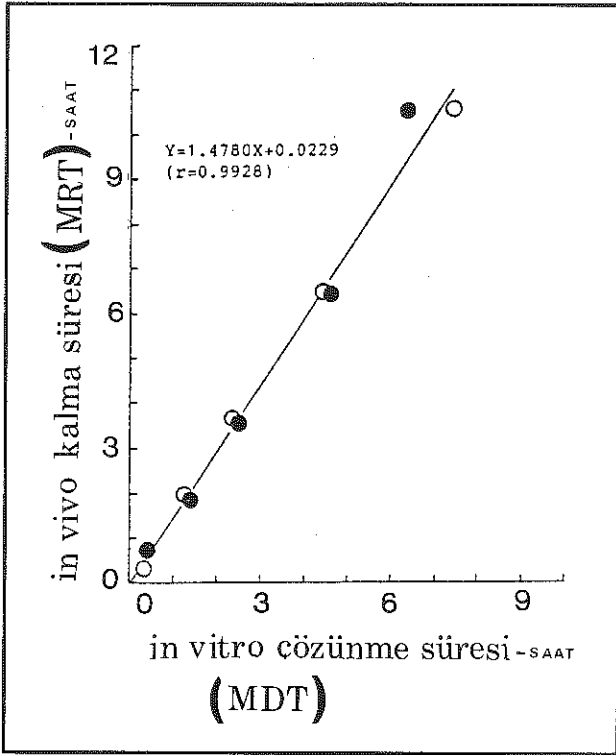
İn vitro-in vivo korelasyon yöntemleri bu derlemenin kapsamı dışında tutulmuştur. Yöntemler kronusunda hem klasik kaynaklarda, hem de literatürde çok fazla çalışma vardır⁴⁷⁻⁴⁹.

İn vitro - in vivo korelasyon üzerine değişik etken madde taşıyan sürekli salım sağlayan tabletlerle yapılmış, özellikle teofilin üzerinde pek çok araştırma mevcuttur. Lin ve ark.⁵⁰ iki yavaş salım sağlayan aminofilin tableti üzerinde yaptıkları çalışmada, in vitro-in vivo bulgular arasında tam bir lineer ilişki bulmuşlardır (Şekil 11).

El-Yazığı ve Sawchuk⁵¹'da oral teofilin preparatlarında 30 ve 60 dakikada çözünen miktarlarla biyoyararlanım parametreleri (C_{max} , t_{max} , AUC) arasında lineer bir korelasyon elde ettiler.

Das ve Gupta⁵² sulfadiazin içeren kontrollü salım sağlayan tabletlerde, çözünme hızıyla-plazma konsantrasyonu arasında lineer bir ilişki ($r=0.992$, $p<0.10$) ortaya koydular. Wingstrand ve ark.⁵³ felodipin; Verhoeven ark.⁵⁴ furosemid içeren kontrollü salım sağlayan tabletlerde in vitro-in vivo korelasyonu gösterdiler.

Şenel ve ark.³⁷ potasyum klorür içeren kontrollü salım sağlayan tabletlerde in vitro-in vivo korelasyon sağladılar (Şekil 12). Bu şekilde in vitro deney bulgularından hareketle, bu dozaj



Şekil 11. Yavaş salım sağlayan aminofilin tabletleri için ortalama in vitro çözünme (MDT) ve ortalama in vivo kalma (MRT) süreleri arasındaki korelasyon⁵⁰
 ○ : test tabletleri
 ● : referans tabletleri

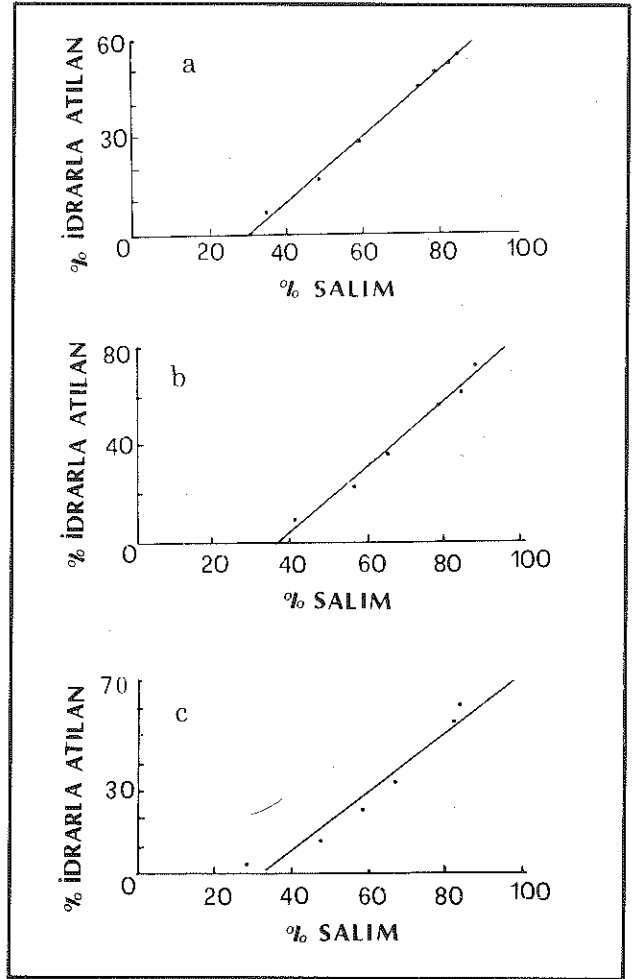
şekillerinde biyoyararlanımın tahmin edilebileceğini belirttiler. Bu şekilde in vitro-in vivo korelasyonun sağlandığı in vitro çözünme deneyi bulguları kullanılarak serilerarası varyasyon, ürün raf ömrü, minör formülasyon ve proses değişimleri saptanabilir.

Çözünme Deney Bulgularının Endüstriyel Üretim Açısından İrdelenmesi

Çözünme deneyi bulgularından hareketle serilerarası varyasyon, ürün raf ömrü, minör formülasyon ve proses değişimleri saptanabilir.

Serilerarası Varyasyon:

İn vitro-in vivo korelasyonu sağlayan çözünme deneyinin gerçekleştirilemediği durumlarda, insanda in vivo deneyler yapılarak serilerarası varyasyon incelenmelidir⁶.



Şekil 12 - Hidroksi propil metilselüloz (a), hidrojenlenmiş bitkisel yağ (b) ve KCl-Retard (c) tabletleri için in vitro-in vivo korelasyon eğrileri³⁷

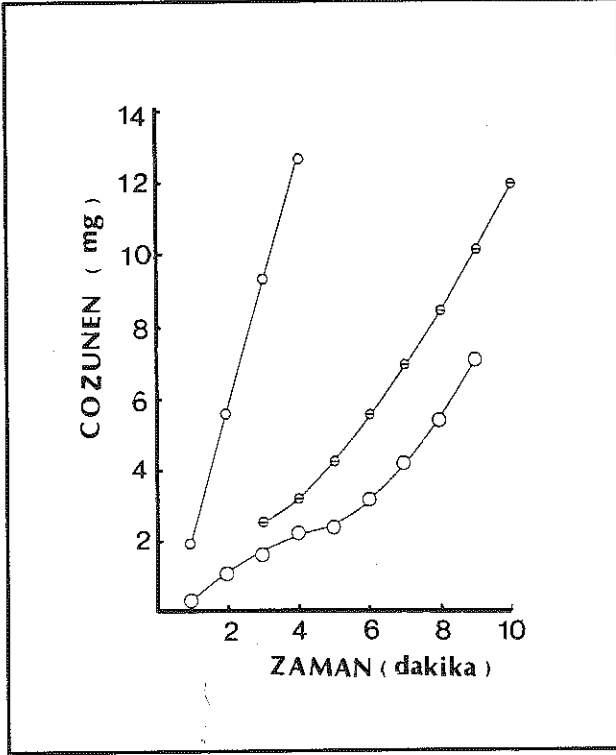
Ürün Raf Ömrü:

Stabilite çalışmaları yanında in vitro çözünme deneyleri yapılarak, ürün raf ömrü özellikleri saptanır. İn vitro-in vivo korelasyonun bulunmadığı durumda, in vivo deneyler yapılarak bekletmenin veya öngörülen raf ömrünün dozaj şeklinin performansı üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmelidir⁶.

Minör Formülasyon ve Proses Değişimleri:

Sürekli salım sağlayan tabletler için; kritik üretim değişkenleri ile in vitro çözünme hızı arasındaki ilişki tanımlanmalı, in vitro-in vivo korelasyon gösterilmelidir. Bu şekilde minör formülasyon ve

proses değişimleri⁵⁵⁻⁵⁸ in vitro çözünme deney bulgularına dayanılarak değerlendirilebilir. Minör değişimler arasında renk, boyut, şekil, kaplama materyali, etken madde ve diğer yardımcı maddelerin orijini ve ekipman değişimi sayılabilir. Şekil 13'de klorfeniramin maleatın çözünmesi üzerine değişik orijinli laktozların etkisi görülmektedir. En hızlı çözünme anhidr laktozla elde edilmiştir⁵⁸.



Şekil 13. Klorfeniramin maleat ve laktoz içeren dağılmayan disklerden ilacın salınımı⁵⁸.

- : anhidr laktoz
- : laktoz (Fast-Flo)
- ⊖ : laktoz (hydrous)

Üretim değişkenleri ile in vitro çözünme arasında ve in vitro-in vivo korelasyonun saptanmadığı formülasyonlarda, bu değişikliklerin etkisi insanda in vivo olarak belirtilmelidir⁶.

Kaynaklar

1. Shah, A. C., "Design of Oral Sustained Release Drug Delivery Systems: In vitro-In vivo Considerations" in Jacobi, A., Halperin-Walega, E., (Ed.), *Oral Sustained Release Formulations: Design and Evaluation*, Pergamon Press, London, 1988.

2. Lordi, N. G., "Sustained Release Dosage Forms", in Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J. L., (Ed.), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea-Febiger, Philadelphia 1986.
3. Skelly, P. J., Barr, W. H., "Regulatory Assessment", in Robinson, J. R., Lee, V. H. L., (Ed.), *Controlled Drug Delivery*, Marcel Dekker, Inc. New York and Basel 1987.
4. Skelly, J. P., Barr, W. H., Benet, L. Z., Doluisio, J. T., Goldberg, A. H., Levy, G., Lowenthal, W. H., Robinson, J. R., Shah, V. P., Temple, R. J., Jacobi, A., "Report of the Workshop on Controlled Release Dosage Forms: Issues and Controversies", *Pharm. Res.*, 4, 75-78, 1987.
5. Skelly, J. P., Amidon, G. L., Barr, W. H., Benet, L. Z., Carter, J. E., Robinson, J. R., Shah, V. P., Jacobi, A., "Report of the Workshop on In Vitro and In Vivo Testing and Correlation for Oral Controlled/Modified Release Dosage Forms", *Int. J. Pharm.*, 63, 83-93, 1990.
6. Skelly, J. P., Amidon, G. L., Barr, W. H., Benet, L. Z., Carter, J. E., Robinson, J. R., Jacobi, A., "Report of the Workshop on In Vitro and In Vivo Testing and Correlation for Oral Controlled/Modified -Release Dosage Forms", *J. Pharm. Sci.*, 79, 849-854, 1990.
7. Conrad, J. M., Robinson, J. R., "Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating", in Lieberman, L., (Ed.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* vol. 3 Marcel Dekker, Inc. New York and Basel, 1982.
8. Li, V. H.K., Robinson, J. R., "Influence of Drug Properties and Routes of Drug Administration on the Design of Sustained and Controlled Release Systems"; in Robinson, J. R., Lee, V. H.L., (Ed.), *Controlled Drug Delivery*, Marcel Dekker, Inc. New York and Basel, 1987.
9. Langer, R., Peppas, N.A., "Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents", *J. Mem. Sci. Macromol. Chem. Phys.*, 23, 61-126, 1983.
10. Welling, P. G., Dobrinska, M. R., "Dosing Considerations and Bioavailability Assessment of Controlled Drug Delivery Systems", in Robinson, J. R., Lee, V.

- H.L., (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York and Basel 1987.
11. Ritschel, W. A., "Biopharmaceutic and Pharmacokinetic Aspects in the Design of Controlled Release Peroral Drug Delivery Systems", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15, 1073-1103, 1989.
 12. Draft Guidelines for Preparing and Filling IND Submissions, Health Protection Branch, Health and Welfare, Canada, 1984.
 13. Vaughan, D. P., Leach, R. H., "Simple Transformation Method for Predicting Plasma Drug Profiles from Dissolution Rates", *J. Pharm. Sci.*, 65, 601-603, 1976.
 14. Smolen, V. F., Erb, R. J., "Predictive conversion of In Vitro Drug Dissolution Data into In Vivo Drug Response Versus Time Profiles Exemplified for Plasma Levels of Warfarin", *J. Pharm. Sci.*, 66, 297-304, 1977.
 15. Mc Gilvery, I. J., "Modified Release Dosage Forms: Drug Regulatory Concerns", *Pharm. Ind.*, 48, 647-649, 1986.
 16. Drukkerij J. H., Pasmans B. V., "Controlled Drug Release With Polymers", Verhoeven J., (Ed.), s-Gravienhiage, 1989.
 17. Pranad, V. K., Shah, V. P., Knight, P., Malinowski, H. J., Cabana, B. E., Meyer, W., "Importance of Media Selection in Establishment of In Vitro-In Vivo Relationships for Quinidine Gluconate", *Int. J. Pharm.*, 13, 1-7, 1983.
 18. Mejer, M. C., Straughn, A. B., Lieberman, P., Jacob, J. T., "Serious Bioavailability Problem With a Generic Prolonged Release Quinidine Gluconate Product", *J. Clin. Pharmacol.*, 22, 131-134, 1982.
 19. Skelly, J. P., Yamamoto, L. A., Shah, V. P., Yau, M. K., Barr, W. H., "Topographical Dissolution Characterization For Controlled Release Products: A New Technique", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12, 1159-1175, 1986.
 20. Skelly, J. P., Yau, M. K., Elkins, J. S., Yamamoto, L. A., Shah, V. P., Barr, W. H., "In Vitro Topographical Characterization as a Predictor of In Vivo Controlled Release Quinidine Gluconate Bioavailability", *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12, 1177-1201, 1986.
 21. Hendeles, L., Weinberger, M., Milavetz, G., Hill, M., Vaughan, L., "Food Induced "Dose Dumping" from a Once-a Day Theophylline Product as a Cause of Theophylline Toxicity", *Chest*, 87, 758-765, 1985.
 22. Skelly, J. P., "Bioavailability of Sustained Release Dosage Forms-Relationship With In Vitro Dissolution in Oral Sustained Release Formulations: Design and Evaluation", Yacobi, A., Halperin-Walega, E., (Ed.), Pergamon Press, New York, 1988.
 23. Leeds, N. H., Gal, P., Purohit, A. A., Water, J. B., "Effect of Food on the Bioavailability and Pattern of Release of Sustained Release Theophylline Tablet", *J. Clin. Pharmacol.*, 22, 196-200, 1982.
 24. Shah, V. P., Pranad, V. K., Freeman, C., Skelly, J. P., "Cabana, B. E., Phenytoin II: In Vitro - In Vivo Bioequivalence, Standart for 100 mg Phenytoin Sodium Capsules", *J. Pharm. Sci.*, 72, 309-310, 1983.
 25. The United States Pharmacopeia, 22th Edition, Mack Printing Company, Easton, PA 18042 PP 1073-1074, 1176-1177, 1989.
 26. Idem pp. 1580-1581.
 27. Hui, H. W., Robinson, J. R., Lee, V. H., "Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems", in Robinson, J. R., Lee, V. H., (Ed.), *Controlled Drug Delivery*, Marcel Dekker Inc. New York and Basel 1987.
 28. Çapan, Y., "Formulation de Comprimés de Nitrofurantoin à Libération Modifiée Obtenus Par Compression Directe", *Labo-Pharma-Probl. Tech.* 31, 837-842, 1983.
 29. Higuchi, T., "Mechanism of Sustained-Action Medication: Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices", *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145-1149, 1963.
 30. Bamba, M., Puisieux, F., Marty, J. P., Carstensen, J. T., "Release Mechanisms in Gel Forming Sustained Release Preparations", *Int. J. Pharm.*, 2, 307-315, 1979.
 31. Ritschel, W. A., Udeshi, R., "Drug Release Mechanism From Matrix and Barrier Coated Tablets Prepared With Acrylic Resin, With and Without Addition of Chanelling Agents", *Pharm Ind.* 49, 734-739, 1987.

32. Çapan, Y., Şenel, S., Çalış, Takka, S., Hincal, A.A., "Formulation and In Vitro - In Vivo Evaluation on Sustained Release Acetylsalicylic Acid Tablets", *Pharm. Ind.*, 51, 443-449, 1989.
33. Bulut-Öner, F., Çapan, Y., Kaş, S., Öner, L., Hincal, A.A., "Sustained Release Isoniazid Tablets. I. Formulation and In Vitro Evaluation", *Farmaco.*, 44, 739-752, 1989.
34. Çiftçi, K., Çapan, Y., Öztürk, O., Hincal, A. A., "Formulation and In Vitro - In Vivo Evaluation of Sustained Release Lithium Carbonate Tablets", *Pharm. Res.*, 7, 359-363, 1990.
35. Çapan, Y., Kaş, S., Öner, L., Bulut-Öner, F., Hincal, A. A., "Sustained Release Isoniazid Tablets II. In Vivo Evaluation", *S. T. P. Pharma*, 6, 460-463, 1990.
36. Çapan, Y., Çiftçi, K., Hincal, A.A., "Influence of Filler Excipients on the Release Rate of Sustained Release Lithium Carbonate Tablets", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 37, 14-18, 1991.
37. Şenel, S., Çapan, Y., Dalkara, T., İnanç, N., Hincal, A.A., "Formulation, Bioavailability and Pharmacokinetics of Sustained Release Potassium Chloride Tablets", *Pharm. Res.*, 8, 1313-1317, 1991.
38. Çiftçi, K., Çapan, Y., Hincal, A. A., "Evaluation of Sustained Release Lithium Carbonate Tablets From Urine", *S. T.P. Pharma*, 1, 272-275, 1991.
39. Peppas, N. A., "Analysis of Fickian and non-Fickian Drug Release From Polymers", *Pharm. Acta Helv.*, 60, 110-111, 1985.
40. Şenel, S., Çapan, Y., Hincal, A. A., "Factors Affecting the Formulation of Sustained Release Potassium Chloride Tablets in Pharmaceutical Technology", in J. L. Rubinstein, M. H., (Ed.), *Controlled Drug Release*, Volume 2 Wells, Ellis Horwood, New York, 1991.
41. Hersey, J. A., "Methods Available for the Determination of In Vitro Dissolution Rate", *Manufacturing Chemist and Aerosol News*, February, 32-35, 1969.
42. Cox, D. C., Furman, W. B., Page, P. D., "Systematic Error Associated with Apparatus 2 of the USP Dissolution Test IV: Effect of Air Dissolved in the Dissolution Medium", *J. Pharm. Sci.*, 72, 1061-1064, 1983.
43. Baichwal, M. R., Deshpande, S. G., Shetty, U. C., "Comparative Evaluation of Four Dissolution Apparatus", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 11, 1639-1656, 1985.
44. Kottke, M. K., Rhodes, C. T., "Limitations of Presently Available In Vitro Release Data for the Prediction of In Vivo Performance", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17, 1157-1176, 1991.
45. Lathia, C. D., Banakar, U. V., "Advances in Dissolution Technology", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12, 71-105, 1986.
46. Abdou, H. M., "Dissolution Characteristics of Controlled-Release Systems, in Dissolution, Bioavailability", in Abdou, H. M. (Ed.), *Bioequivalence*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1989.
47. Brockmeir, D., "In Vitro - In Vivo Correlation, a Time Scaling Problem?", *Arzneim-Forsch./Drug Res*, 34, 1604-1607, 1984.
48. Langenbucher, F., "Correlation of Drug Availability In Vitro and In Vivo Recommended Methods", *Pharm. Ind.* 46, 941-943, 1984.
49. Block, L. H., Banakar, U. V., "Further Considerations in Correlating In Vitro - In Vivo Data", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14, 2143-2150, 1988.
50. Lin-S.Y., Kao-Y.H., Chang-H.N., "Preliminary Evaluation of the Correlation Between In vitro Release and In vivo Bioavailability of 2 Aminophylline Slow-Release Tablets", *J. Pharm. Sci.*, 79, 326-330, 1990.
51. El-Yazigi, A., Sawchuk, R. J., "In Vitro - In Vivo Correlation and Dissolution Studies With Oral Theophylline Dosage Forms", *J. Pharm. Sci.*, 74, 161-164, 1985.
52. Das, S. K., Gupta, B. K., "Simulation of Physiological pH - Time Profile in In Vitro Dissolution Study: Relationship Between Dissolution Rate and Bioavailability of Controlled Release Dosage Form", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14, 537-544, 1988.
53. Wingstran, K., Abrahamsson, B., Edgar, B., "Bioavailability from Felodipine Extended-Release Tablets With Different Dissolution Properties", *Int. J. Pharm.*, 60, 151-156, 1990.

54. Verhoven, J., Peschier, L. J. C., Danhof, M., Junginger, H. E., "A Controlled-Release Matrix Tablet of Furosemide: Design, In Vitro Evaluation, Pharmacological and Pharmacodynamic Evaluation", *Int. J. Pharm.*, 45, 65-77, 1988.
55. Seager, H., Rue, P. J., Burt, I., Ryder, J., Warrack, J. K., "The Relationship Between Granule Structure, Process of Manufacture and The Tableting Properties of a Granulated Product. Part III. Tablet Structure and Biopharmaceutical Properties", *Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr.*, 2, 41-50, 1981.
56. Chowhan, Z. T., Amaro, A. A., Chow, Y. P., "Tablet-
to Tablet Dissolution Variability and Its Relationship to the Homogeneity of a Water Soluble Drug", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 8, 145-165, 1982.
57. Chowhan, Z. T., Chatterie, B., "A Method for Establishing In-Process Variable Controls For Optimizing Tablet Friability and In-Vitro Dissolution", *Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr.*, 5, 6-12, 1984.
58. Koparkar, A. D., Augsburg, L. L., Shangraw, R. L., "Intrinsic Dissolution Rates of Tablet Filler-Binders and Their Influence on the Dissolution of Drugs from Tablet Formulations", *Pharm. Res.*, 7, 80-86, 1990.