

## OSMOTİK POMPALAR: ÇALIŞMA PRENSİPLERİ VE DİZAYN PARAMETRELERİ

Nurten KAYNAK-ÖZDEMİR(\*)

Şefika ORDU (\*)

### ÖZET:

Son günlerde sürekli etkili ve kontrollü ilaç salıveren sistemler yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu tür sistemlerden etken madde çıkışı, difüzyon, osmoz vb. fiziko-kimyasal mekanizmalarla olmaktadır. Bunlardan osmoz prensibi ile etken madde salını yapan sistemler üzerindeki çalışmalar son zamanlarda yoğunlaşmıştır.

Bu derlemede osmotik basınç prensibiyle çalışan bu sistemlerin dizaynları ve çalışma prensipleri hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır.

### OSMOTIC PUMPS: PRINCIPLES OF WORKING MECHANISM AND DESIGN PARAMETERS

#### SUMMARY:

Sustained and controlled release dosage forms have become popular in recent days. In these systems, the release of active material is governed by one of the physicochemical processes such as diffusion osmotic pressure etc. Recently many works have been done on such systems in which the release mechanism of active material is based on osmotic pressure.

In This article effect of the design on the release rate of active material and the principles of the working mechanism of osmotic pumps are reviewed.

Key Words: Controlled release, osmotic pumps, design of osmotic pumps.

### GİRİŞ

Bugün için yaygın bir şekilde kullanılan klasik ilaç şekillerinin bazı dezavantajları bulunmaktadır. Örneğin, çözelti tipi preparatlarda stabilite sorunlarının olması katı dozaj şekillerinin mide barsak kanalını tahriş etmeleri, etken madde salımının preparatların uygulandıkları bölgedeki pH, asidite, GI hareket, enzimler gibi faktörlerden etkilenmeleri söz konusudur. Bu nedenlerle klasik ilaç şekillerinin biyoyararlanımı kişilere göre, hatta aynı kişide zamanla farklılık gösterebilmekte ve

özellikle kısa yarı ömürlü, terapötik indeksi düşük olan ilaçlarla yan etkiler görülmeden etkili kan seviyesinin elde edilmesi zorlaşmaktadır. Tüm bu problemleri gidermek için sürekli etkili ve kontrollü etken madde salını yapan dozaj şekilleri geliştirilmiştir (1-7).

Bu tür sistemlerden etken maddenin çıkışında bazı temel fizikokimyasal olaylardan yararlanılmaktadır.

- 1- Difüzyon
- 2- Osmoz

(\*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı - Tandoğan, ANKARA.

### 3- Çözünme ve erozyon

### 4- Kimyasal parçalanma

Bu derlemede osmoz prensibiyle etken madde salımı yapan sistemler hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır.

## OSMOTİK BASINÇ ETKİSİYLE SALIM YAPAN SİSTEMLER:

Osmotik basınç temelinde göre salım yapan sürekli etkili preparatların yapısı Theeuwes tarafından geliştirilmiştir (8). Genelde preparatın etkisi, etken madde etrafını kaplayan yarı geçirgen zardan suyun girmesi ile oluşan ilaç özeltisi veya taneciklerinin preparatlarda bulunan küçük delikten dışarıya pompalanmasıyla olmaktadır.

Bu tip sistemlerde çekirdek formülasyonunun osmotik basıncı ve membranının geçirgenliğiyle belirlenen sabit hızda ortam sıvısı preparata emilmekte ve ilaç özeltisi, etken madde konsantrasyonu doygunluk konsantrasyonunun altına düşene kadar sabit hızla kaplama tabakasında bulunan küçük bir delikte salınmaktadır. İlk ve son fazlar hariç salım hızı sabittir (3). Şekil 1 de görüldüğü gibi genellikle in-vitro olarak elde edilen hız hesapla teorik olarak bulunan hıza çok yakındır (3,9).

İlacın salım hızı suyun emilme hızıyla kontrol edilmektedir. Denklem (1) de preparatın içine ortam sıvısının emilme hızı görülmektedir ki bu aynı zamanda preparattan salınan sıvı hacimini vermektedir.

Diğer bir değişle etken maddenin salım hızı suyun emilme hızı ile kontrol edilmektedir (3).

$$\frac{dv}{dt} = \left( \frac{A \cdot k}{h} \right) (\Delta\pi - \Delta P) \dots\dots (1)$$

Bu denklemde;

$$\frac{dv}{dt} = \text{Suyun emilme hızı}$$

k: Membranın permeabilitesi

h: Membranın kalınlığı

A: Membranın alanı

$\Delta\pi$ : Çevre ve çekirdek arasındaki osmotik basınç farkı

$\Delta P$ : Hidrostatik basınç farkı

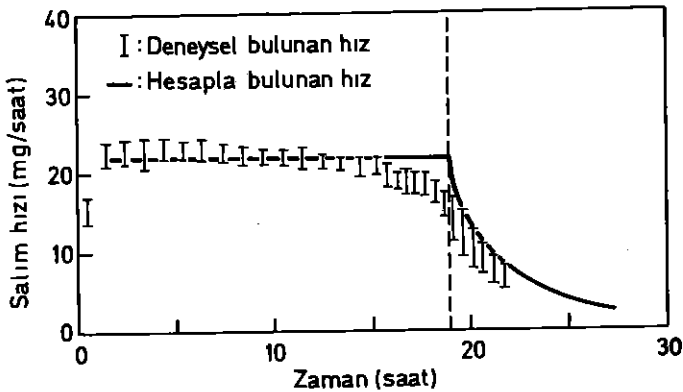
Preparatta yer alan delik yeterince büyükse hidrostatik basınç farkı osmotik basınç yanında ihmal edilebilmektedir. Bu durumda eşitliğin sağında yer alan bütün parametreler sabit olduğundan bir sabite ile gösterilebilmektedir.

$$\frac{dv}{dt} = k'$$

dt

Bu sabit hızda sıvının emilmesi ve dışarı çıkması demektir. Denklemde görülen k' etken maddenin istenen salım hızıdır. Bunun sağlanabilmesi için iki husus gözönünde bulundurulmalıdır:

1- Preparatta yer alan delik etken madde partiküllerinin dışarı difüzyonunu önleyecek kadar küçük olmalıdır.



Şekil 1: Potasyum klorürün gastrointestinal terapötik sistemden in-vitro salım hızı profilleri.

2- Delik çapı sistemdeki hidrostatik basıncı minimuma düşürecek kadar büyük olmalıdır.

Dolayısıyla sistemde salınan etken madde miktarı;

$$k_o = \frac{dm}{dt} = \frac{dv}{dt} C \dots\dots\dots (2)$$

olmaktadır. Burada, "C" preparat içindeki etken madde konsantrasyonudur.

Sistemde ilk ve son fazlar hariç salınan madde miktarı sabit kalarak sıfır dereceden çıkış görülmektedir. Tablet içinde çözünmemiş etken madde bulunduğu sürece ve sistemdeki osmotik basıncı çevredeki osmotik basınçtan ve hidrostatik basınç farkından büyük olduğu sürece etken madde salımında 3 no.lu denklem geçerli olmaktadır (10).

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A}{h} k \cdot \pi \cdot s \cdot C_s \dots\dots\dots (3)$$

Burada;

C<sub>s</sub>: Etken maddenin çözünürlüğü

πs: Doymunluk anındaki osmotik basınç

Diğer terimler denklem 1 de verildiği gibidir.

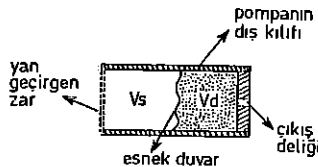
Osmotik pompaların genel olarak yapısı Şekil 2 de görülmektedir (2).

Sistemde katı veya sıvı formülasyonu içeren ve sonunda bir delikle dışarıya açılan bir ilaç deposu ve bu depo ile osmotik ajanı içeren kompartman arasında esnek bir duvar bulunmaktadır. bu bölme dış ortamda sadece su moleküllerinin geçişine müsaade eden yarı geçirgen bir zarla ayrılmıştır. Çevredeki su yarı geçirgen zardan geçince sistem çalışmaya başlamaktadır. Aradaki duvarın esnemesi ile

ilaç formülasyonu depo kısmındaki delikten içeri alınan sıvı miktarı kadar etken madde dışarıya çıkmaktadır (4). Bu prensiple çalışan değişik kapasite ve salım hızlarına sahip pompalar bulunmaktadır. Bunlardan birincisi daha çok hayvanlar üzerinde araştırmalarda kullanılan ve implante edilen minyatür osmotik pompalar, ikinci tip ise oral kullanılmak üzere geliştirilmiş osmotik pompalardır.

Şekil 3 de görülen minyatür osmotik pompalar 1 veya 2 hafta boyunca satte 0,1 veya 0.5 µl hızda sıvı salabilecek şekilde dizayn edilmiştir. İçerdiği toplam sıvı hacmi 200 µl olan 2.5 cm uzunlukta ve 0.6 cm çapında kapsül şeklinde preparatlarıdır (Alzet<sup>R</sup>). Her pompada içten ve dışa doğru 1- inert, geçirgen olmayan ve dışarıya açılan bir geçiş yolu olan esnek yapılı ilaç deposu, 2- içerdeki depoyu çevreleyen ve osmotik ajanın bulunduğu kısım, 3- Osmotik ajanının etrafını çevreleyen yarı geçirgen bir zar bulunmaktadır. Doldurulmuş pompa implante edildiği zaman etrafındaki dokularda bulunan su osmotik etkisiyle yarı geçirgen membrandan kontrollü hızda içeriye girmektedir. Dış membranın esnek olmaması içteki membranın şişmesine neden olmaktadır. Bunun sonucunda depodaki sıvı ilaç formülasyonunu sürkeli hızda ve kontrollü bir şekilde dışarıya çıkmaktadır (4,8,11,12).

Genel olarak bu pompalar deri altına veya periton içine yerleştirilerek kullanılmaktadır. Minyatüre osmotik pompalar fare, sıçan, koyun, maymun, köpek gibi hayvanlarda kullanılmış ve başarılı bulunmuştur (4).



Vs Osmotik madde kompartmanı  
Vd ilaç kompartmanı

Şekil 2: Osmotik pompaların genel görünüşü.

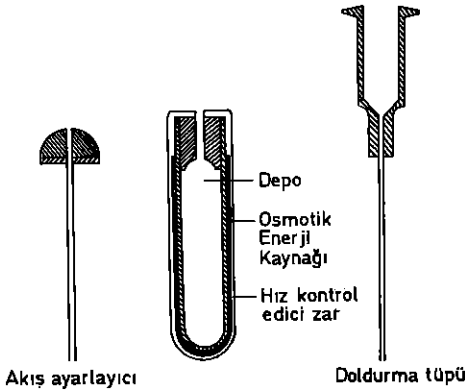
Bu sistem özel şırıngası kullanılarak doldurulabilmekte ve sonradan implantasyona kadar delikten etken maddenin difüzyon ile çıkmasına engel olmak üzere akış ayarlayıcısı takılmaktadır ve implantasyondan önce bu ayarlayıcının ucunda bulunan şeffaf kısım çıkarılarak osmotik basınç etkisiyle sistemin çalışması sağlanmaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde streptozotocin ile diyabet oluşturulan farelerde bu minyatür osmotik pompalar suni pankreas olarak kullanılmış ve istenen düzeyde elde edilerek farelerin streptozotocin düzeyleri istenen düzeye indirilmiştir (4).

Bu tür pompalarla uygulanan ilaçlar ve diğer biyolojik aktif maddelere ait bazı örnekler şunlardır (4):

Asetazolamid, Aldosteron, Antijenler, Anjiotensin, ACTH, Bleomisin, Kadmiyum, Kalsitonin, Kloramfetamin, Klonidin, Siklik GMP, LSD tartarat, Norepinefrin, Fenobarbitol, Prostaglandin E2, Vitamin D, Deferoksamin, Dopamin, Epinefrin, Östradiol, Östarajen, Fruktoz, Fentamisin sülfat, Glikoz, Gliserol, Haloperidum, İnsulin Morfin, Penisillamin, Propilen glikol, Tiroksin Vasopressin.

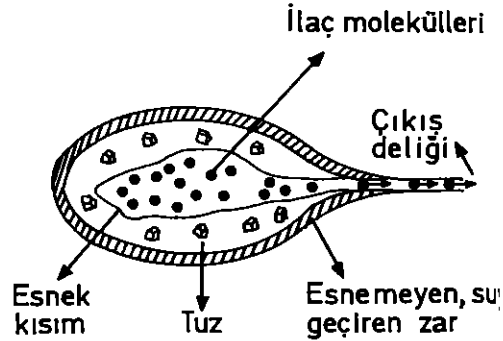
Aynı şekilde implantasyon yoluyla tatbik edilen bir diğer implante edilebilen osmotik pompa Şekil 4'de görülmektedir.



Şekil 3: Minyatür osmotik pompalar

Alette dışta kapsül oluşturucu esnemeyen osmotik membran, membranın iç yüzeyi ile ilişkide eriyerek osmotik basıncı oluşturan katının basılmış bir kütlesi ve sıvı etken madde dolu sıkıştırılabilir bir depo bulunur. Bu depo en dış membrandaki bir kısım vasıtasıyla dış fazla ilişki halindedir. Sistem vücudu implante edildiğinde su osmotik yarı geçirgen membrandan sabit bir hızla emilmekte ve aynı sabit hızla depodan etken madde dış çevreye çıkmaktadır (3).

Oral kullanılan osmotik pompalardan bir grubu insanlarda klinik çalışmalarda kullanılan osmotik pompalar olup OSMET ticari ismi ile bilinmektedir. Minyatüre osmotik pompalar gibi iç hacme, geçiş



Şekil 4: Implante edilebilen osmotik pompalar.

bölmüne ve kullanma prensiplerine sahiptir. Bu ölçülerde 12 saat boyunca 15 µl/saat veya 24 saat boyunca 8µl/saat ilaç salımı olacak şekilde oral uygulamalar için dizayn edilmişlerdir. Geleneksel tabletlerden biraz daha büyük olmakla birlikte içeriklerini daha geç vermektelerdir. Kapsül şeklindeki preparatlar gastrointestinal kanalı geçerken şekillerini korumakta ve kullanılmış pompa bozulmamış şekilde feçesle atılmaktadır. Bu ilaç dağıtıcı preparatlar ile klinik incelemelerde, antihipertansifler, çeşitli reseptör bloke edici ajanlar, vitaminler uygulanmıştır (4). Genel olarak oral yolla kullanılan osmotik pompalar üç grupta incelenebilmektedirler (4).

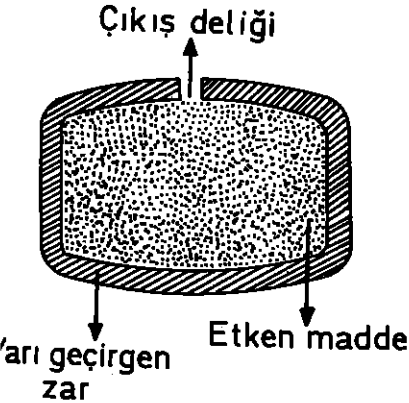
- 1- Basit Osmotik Pompalar (EOP)
- 2- Push-pull sistemleri (PP)
- 3- Push-melt osmotik pompalar

#### 1- Basit Osmotik Pompalar:

İlacı çözelti halinde ve kontrollü bir hızda salan, görünüş olarak tablete benzeyen sistemlerdir (Şekil 5).

Preparat yarı geçirgen bir zarla kaplıdır, zar da etken madde çıkışını sağlayan bir delik, çekirdek kısmında ise etken madde bulunmaktadır. Delik lazer ışınıyla veya bir mikro deliciyle delinmiş olabileceği gibi ince bir boru veya poröz ipek iplikle, selüloz asetat şeritlerle de oluşturulabilmektedir. Ayrıca bu delik oluşacak kısma ortam sıvısı ile temasta aşınacak poligilikolik asit, polilaktik asit, polivinil alkol veya jelatin şeritler konularak da delik oluşturulabilmektedir (13).

Bu tip pompalar osmoz prensibiyle çalışmakta ve etken maddenin kendisi veya yanınmda bulunan bir osmotik ajan osmotik basıncı oluşturmaktadır. en dışta bulunan yarı geçirgen zar su mülüküllerinin sisteme girmesine müsaade ederken, ilaç moleküllerinin dışarı çıkmasını önlemektedir. Mide-barsak kanalında tablet icine gi-



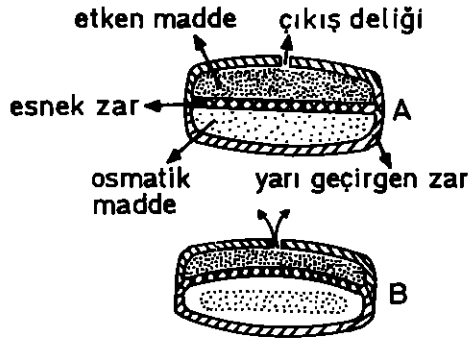
Şekil 5: Oral osmotik terapötik sistem.

en su ile çekirdek kısmında bulunan etken madde çözünmekte, tablet içinde oluşan basınç bu çözeltisinin sürekli fakat yavaş olarak delikten çıkmasını sağlarken, mide-barsak kanalında çekirdeğe değişmez hızda su girmeye devam etmektedir. Geçiş hızı

zarın yüzeyel alanı ve sistem ile çevre arasındaki osmotik basınç farkıyla doğru, zarın kalınlığı ile ters orantılıdır. su geçişi çekirdekte çözünmemiş madde kalmayınca kadar devam etmektedir (14).

Ramadan ve Tawashi (15) basit osmotik pompalarda (EOP) salım hızı üzerine salım deliği çapının ve hidrodinamik şartların etkisini incelemişlerdir. Düşük devirli karışırmalarda delik büyüklüğünün salım hızını etkilemediği, yüksek devirde ve turbulent sıvı akışında ise salım hızının delik çapından etkilendiği ve delik çapı arttıkça salım hızının arttığı bulunmuştur.

Osmotik sistem teknolojisi suda çözünmeyen veya çok çözünen maddelerin uygun şekilde hazırlanmasında kullanılan push - pull sisteminin ilave olmasıyla daha da kuvvetlenmiştir (Şekil 6). Basit osmotik pompalarda olduğu gibi push-pull sistemlerinden salım gastrointestinal kanalın hareketlerinden ve pH sından bağımsızdır.

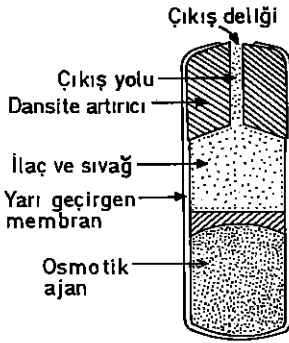


Şekil 6: Push - pull sistemi.

Push-pull sistemleri osmotik ajanı ve etken maddeyi içeren çift tabakalı tablet esasına dayanmaktadır. Etken madde süspande edici ajan ve osmotik ajanla birlikte formüle edilmektedir. Tablet esnek zarla iki kısma ayrılmıştır. Birinci kısım etken maddeyi içerirken, ikinci kısımda ise NaCl gibi osmotik bir madde bulunmaktadır. Tabakalı çekirdek, etken madde tarafında çıkış deliği olan yarı geçirgen bir membranla kaplıdır. İdeal olarak her iki tabakada çevredeki suyu emmektedir. Osmotik ajanın çözünerek genişlemesiyle oluşan

basınç nedeniyle birinci kısımdaki ilaç çözeltisi veya süspansiyonu delikten dışarı çıkmaktadır. Çekirdek üzerine %40 etken madde yüklendiğinde bu tip sistemlerde başarılı olunmakta ve sistem çeşitli hızlarda programlanabilmektedir (4).

Kullanılan osmotik pompalar arasında barsakta uzun süre kalmasını temin etmek üzere yapısında dansite artırıcı madde içeren push - melt sistemleri de mevcuttur (Şekil 7). Kesin olarak çalışma prensipleri belirtilmemiş olmakla beraber push - pull'a benzer sadece kullanılan etken madde lipofilik karakterdedir ve sistemin çalışmasında vücudun temel enerjisi kullanılmaktadır (4).



Şekil 7: Push - melt osmotik pompalar.

Bu sistemler bir ay üzerindeki zaman periyodlarında çiftlik hayvanlarına besleyicilerin, hormonların ve antiparaziter ilaçların uygulanmasında kullanılabilirler (4).

Tüm bu osmotik pompalarda kullanılan etken maddelere ait örnekler aşağıda görülmektedir (13).

Efedrin hidroklorür, Efedrin sülfat, Hidroksi amfetamin, Pilokarpin hidroklorür, Pilokarpin nitrat, Fizostigmin salisilat.

Görülen etken maddeler organik veya inorganik maddeler olup, osmotik basınç oluşturabilecek yapıdadırlar. Bu maddeler değişik formlarda olabilmektedir. Örneğin, tuzları (hidroklorür, bromid, sülfat, fosfat, borat, nitrat vb.) kompleks veya iyonik yapıda bulunabilirler.

Maddelerin osmotik basınç verebilmesi için suda çözünür formları oluşturup tablet

içine konduktan sonra bunların ortam pH'sı, enzimlerle etkin formların dönüşümlerinden de faydalanılabilmektedir. Bu maddeler granül, tablet, emülsiyon süspansiyon, toz, pasta vb. Şekillerde formüle edilebilmektedir (13).

Bu sistemlerde etken maddenin çıkış hızını ayarlayan temel faktörler kullanılan osmotik ajan, yarı geçirgen membran ve çıkış deliğidir.

Etken maddenin ortam sıvısında çözünürlüğü %1 den küçük ise bu durumda osmotik aktif madde ortama ilave edilmez.

Osmotik etkili maddeler arasında;

Magnezyum sülfat, Sodyum klorür, Potasyum sülfat, Sodyum karbonat, Kalsiyum bikarbonat, Sodyum sülfat, Kalsiyum sülfat, Kalsiyum laktat, Magnezyum süksinat, Tartarik asit, Çözünebilen karbonyonhidratlar (glikoz vs.) sayılabilir.

Ayrıca formüllere bağlayıcı madde ilave edilebilmektedir. Kullanılabilecek bağlayıcı maddeler suda çözünür - çözünmez olabilir. Ancak su ile temasta etken maddenin salımına müsaaitirler. Bunların suda çözünür olanları;

Polietilenglikol, Jelatin, Agar, Karbon si selüloz, Etil metil selüloz, Polivinil pirolidon.

Ayrıca selüloz asetat ve poliüretan gibi suda çözünmeyen bağlayıcılar %1 oranında kullanılabilirler ve suyun üzerine giriş çıkışını sağlayacak porlar oluştururlar.

Osmotik pompalarda hücre membranı uniform geçirgenliğe sahip yarı geçirgen materyalden veya mikroporlu materyalden veya temelde kompartman içindeki etken maddeye karşı geçirgen olmayan her türlü özelliğe sahip yarı geçirgen materyalden oluşabilmektedir. Membran mikroporlu materyalden yapıldığında dış ortamdaki etken molekülleri migrasyon veya difüzyon mikroporlardan içeri girerken, membran yarı geçirgen materyalden yapıldığında etken içeriye çeperden difüzyon ve çeperdeki porlardan difüzyon mekanizmalarıyla girmektedir. Sentetik veya doğal yarı geçirgen membranların listesi aşağıda görülmektedir (13,16,17).

Polivinil alkol, Etilen vinil asetat, Poliüretan, Polietilen, Metil selüloz, Etilen propilen kopolimer, Selüloz asetat, Polies-terler, Polikarbonat, Selüloz asetat butirat

Membranının yapısına, fiziksel ve kimyasal bütünlük verici maddeler, etken maddeye karşı duvara inertlik veren stabilize edici maddeler, sıvı akışını artırıcılar, esneklik vermek için plastizerler ilave edilmektedir. Bu amaçla sıvı akışını artırıcı olarak polihidrik alkoller ve türevleri plastizer olarak flatatlar sitratlar, tartaratlar kullanılmaktadır. (16).

### OSMOTİK BASINÇ PRENSİBİ İLE ÇALIŞAN POMPALARIN TASARIMI:

Böyle bir sistemde arzu edilen salım hızının nasıl temin edildiği incelenirse; istenen birim zamanda salım hızı  $Q/t$  olsun,  $Q:t$  zamanında salınan gram etken madde miktarıdır.

Preparat içine sıvı alımını termodinamik olarak idare eden güç sistemin içi ve dışındaki sıvı ortamlar arasındaki serbest enerji farkıdır. Bu enerji sıvı konsantrasyonları ve osmotik basınçlar arasındaki farklarla ilgilidir. Preparat içindeki etken maddenin çözünürlüğü  $S$  olmak üzere çözeltinin preparattan pompalanma hızı (13);

$$R = \frac{Q}{t} / S \text{ (ml/saat) ..... (4)}$$

olmaktadır. Burada;

R: Çözeltinin preparattan pompalanma hızı (ml/saat)

Q: t zamanında salınan etken madde miktarı (gram)

t: Zaman (saat)

S: Çözünürlük (g/ml)

Dış ortamdaki sıvı için membranın permeabilitesi:

$$P_m = V_d x \frac{\text{Kalınlık}}{\text{alan}} x \text{ zaman .....(5)}$$

$V_d$ : Emilen sıvı hacmi (ml)

$P_m$ : Membran permeabilitesi (ml.mm. saat/cm<sup>2</sup>)

Kalınlık: (mm)

Alan: (cm<sup>2</sup>)

Van't Hoff denklemine göre osmotik basınç ise:

$$P = C.I.R.T. \text{ .....(6)}$$

denklemlerle verilmektedir. Burada;

P: Osmotik basınç (Atm)

C: Etken madde konsantrasyonu

I: Etken maddenin ayrıldığı iyon sayısı

R: Gaz sabiti (0.082 lt- Atm/mol K)

T: Kelvin cinsinden sıcaklık

Yukarıdaki verilen denklemlerin kullanılabilmesi için öncelikle preparattan belirli zaman içinde salınması istenen etken madde miktarının (Q) hesaplanması gerekmektedir (18). Bu değerden hareketle denklem (4) kullanılarak etken maddenin preparattan pompalanma hızı saptanabilmektedir. Bu hız sistemde başlıca 2 yapı tarafından sağlanmaktadır. Bunlar a) Membranın permeabilitesi, b) Tablet içinde oluşturulan osmotik basınçtır (9,19).

Kullanılan membranın permeabilitesi preparat içine alınacak sıvı miktarının belirlendiğinden (4) no'lu denklemle istenen çıkış hızına uygun membran materyali seçilmelidir. Formülasyon aşamasında, kullanılan membranın alanı, kalınlığı değiştirilerek de salınan sıvı hacmi ayarlanabilmektedir. Preparattan salınan sıvı, preparat içine emilen sıvı hacmine bağlı olduğu için emilen sıvı hacmi değeri (etken maddenin çözünürlüğü ve salım hızı bilindiğinden bu değer belirlidir) membranının alanı ve kalınlığı sabit tutularak denklem (5) yardımıyla istenen " $P_m$ " membran permeabilitesi hesaplanabilmektedir. Bundan sonraki aşamada bu bulunan değere uygun membran materyali seçilerek hedefe ulaşmak mümkün olabilmektedir.

Eğer preparattan pompalama hızı yine de yeterli değilse kullanılan etken maddenin yaratmış olduğu osmotik basınç yeterli değil demektir. Bu durumda (6) no'lu denklem kullanılarak etken maddenin yarattığı osmotik basınç saptanmalıdır. Yeterli basıncın temini için yardımcı bir ajan örn.: Sodyum klorür formüle ilave edilmelidir. Bu hesaplamalar sırasında "C" değeri olarak etken maddenin ortam sıvısındaki doyumluk konsantrasyonu alınmalıdır.

Çıkış hızının ayarlanmasında önemli olan diğer faktörse çıkış deliğinin çapıdır. Optimum delik çapının saptanması için oldukça karmaşık hesaplamalar gerekli olmaktadır. En ideal delik çapının tayini ise ancak in-vitro ve in-vivo denemeler sonucunda bulunmaktadır. GI kapsam ve hareketi ile in-vitro deney koşulları özellikle ortamın hidrodinamiği delik çapının saptanmasında önemli olmaktadır. Ancak genel olarak delik çapı her t süresi için buradan difüzyon ile sıvı çıkışının osmotik basınç etkisiyle çıkan sıvı miktarı yanında ihmal edilecek şekilde ayarlanmalıdır ki sistemden çıkış osmotik basınç etkisiyle oluşsun (3).

#### SONUÇ:

Bu güne kadar yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalarda tüm bu çıkışı etkileyen faktörlerin incelenmesiyle osmotik basınç prensibiyle çalışan dozaj şekillerinde istenen kan konsantrasyonunda etken madde çıkışının sağlandığı gözlenmiştir (3).

#### KAYNAKLAR:

- 1- Kaynar, N., Ağabeyoğlu, İ., "Modern Terapötik Sistemler: İlaç Formülasyonunda Yeni Atılımlar", FABAD J. Pharm. Sci., 6,107-113, 1981.
- 2- Alkan, M.H., "Osmotik Pompa ve Rektal Yolla Uygulanması", FABAD J. Pharm. Sci., 10, 19 - 30, 1985.
- 3- Robinson, J.R., "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", Marcel Dekker, Inc. New York, 1978.
- 4- Eckenhoff, B., Theeuwes, F., Urquhart, J., "Osmotically Actuated Dosage forms for Rate Controlled Drug Delivery", Pharm. Tech., 11, 96-105, 1987.
- 5- Rogers, J.D., Lee, R.B., Souder, P.R., Ferguson, R.K., Davies, R.O., Theeuwes, F., Kwan, K.C., "Pharmacokinetic Evaluation of Osmotically Controlled Indomethacin Delivery systems in Man", Int. J. Pharm., 16,

- 191-201,1983.
- 6- Cortot, A., Colombel, J.F., "Gastro emptying of OROS Tablets in Man", Int. J. Pharm., 22, 321-325, 1984.
- 7- Davis, S.S., Hardy, J.G., Taylor, M.J., Whalley, D.R., Wilson, C.G., "The Effect of Food on the Gastrointestinal Transit of Pellets and an Osmotic Device (Osmet)", Int. J. Pharm., 21, 331-340, 1984.
- 8- Theeuwes, F., "Drug Delivery Systems", Pharmac. Ther., 13, 149-191, 1981.
- 9- Theeuwes, F., "OROS osmotic System Development", Drug Dev. Ind. Pharm., 9, 1331 - 1357, 1983.
- 10- Theeuwes, F., Swanson, D., Wong, P., Bensen, P., Place, V., Heimlich, K., Kwan, K.c., "Elementary Osmotic Pump for Indomethacin", J. Pharm. Sci., 72,253-258, 1983.
- 11- Zaffaroni, A., "Therapeutic Systems: The Key to Rational Drug Therapy", Drug Metab. Rev., 8, 191-221, 1978.
- 12- Pope, D.G., Wilkinson, P.K., Ergertan, J.R., Connoy, J., "Oral Controlled Release Delivery of Ivermectin in Cattle Via an Osmotic Pump", J. Pharm. Sci., 74, 1108 - 1110, 1985.
- 13- Theeuwes et al., U.S. Patent, 3,845,770, 1974.
- 14- Damani, N., Theeuwes, F., "Therapeutic Systems: A Novel Approach to Controlled Delivery of Pharmaceutical Products", J. Ind. Pharm., 39, 1-9, 1977.
- 15- Ramadan, M.A., Tawashi, R., "The Effect of hydrodynamic Conditions and Delivery Orifice size on the Rate of Release From the elementary osmotic Pump System (EOP)", Drug Dev. Ind. Pharm., 13, 235-248, 1987.
- 16- Johnson, J.C. (Ed), "Sustained Release Medications", Noyes Data Corp., New Jersey, A.B.D., 114-151, 1980.
- 17- Bindschadler, C., Grunz, R., Doelker, E., "Mechanically Strong Films Produced From Cellulose Acetate Lactates", J. Pharm. Pharmacol., 38,



335-338, 1987.

- 18- Kaynar-Özdemir, N., Ağabeyoğlu, İ., "Sürekli Etkili Preparatlarda Doz Tasarımı", FABAD Farm. Bil. Der. 12, 115-125, 1987.
- 19- Tojo, K., Sun, Y., Ghannam, M., Chien, Y.W., "Simple Evaluation Method of intrinsic Diffucivitiy for Membrane - Moderated Controlled release", Drug Dev. Ind. Pharm. 11, 1363-1371, 1985.