

Ksantan Zamkının Uzatılmış Salımlı Tabletlerde Kullanımı

Uses of Xanthan Gum in Sustained Release Tablets: Review

Esher ÖZÇELİK,^a
Burcu MESUT,^b
Yıldız ÖZSOY^b

^aCibali Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi,
^bFarmasötik Teknoloji AD,
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 26.08.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 07.10.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yıldız ÖZSOY
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
yozsoy@istanbul.edu.tr

ÖZET Uzatılmış salım sistemleri, ilacın organizmada daha uzun süre kalabilmesi, artmış hasta uyuncunun sağlanması ve yan etkilerin azaltılması gibi gerekliliklerle hazırlanmaktadır. Burada hedef, arzu edilen süre içerisinde ilacı terapötik pencere aralığında tutmaktır. Bu sistemlerin hazırlanma yöntemlerinden biri olan matriks kontrollü sistemler, etkin maddenin salım hızını kontrol eden polimer/ler içinde homojen olarak dağıtılmasıyla oluşmaktadır. Hidrofilik matriks sistemlerdeki ilacın salımı, jel formunun şişmesi, ilaç moleküllerinin difüzyonu ve matriksin yüzey erozyonu ile olmaktadır. Bu sistemler hazırlanırken, sentetik veya yarı sentetik polimerler kullanılmaktadır. Doğal polimerlerden olan ksantan zamkı da son yıllarda bu sistemlerde tek başına veya kombine hâlde oldukça fazla kullanılmaktadır. Ksantan zamkı, *Xsanthomonas campestris* mikroorganizmasından saf kültür fermentasyonu ile üretilen, yüksek molekül ağırlıklı doğal bir heteropolisakkarit olup, biyoparçalanabilir ve biyoyuumludur. Bunun yanı sıra hem yaş granülasyon hem de direkt basımda kullanılabilmesinden dolayı ticari olarak da çok fazla tercih edilmektedir. Ayrıca kolondaki mikroorganizmalarla parçalanabilmesinden dolayı o bölgeye ilacı hedeflendirmede de başarıya ulaşmayı kolaylaştırmaktadır. Bu çalışmada, uzatılmış salım sistemlerine kısa bir giriş yapılmış, ksantan zamkının fiziksel özellikleri, kimyasal yapısı, kullanım alanları, uzatılmış salım oluşturma mekanizması ile bunu etkileyen faktörler ve salım kinetiği ele alınarak uzatılmış salımlı tablet formülasyonlarında kullanımı ve ilgili bazı patentler incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ksantan zamkı; gecikmeli hazırlıklar; polimerler

ABSTRACT The sustained release systems are prepared with requirements such as providing drug to remain longer in the organism, increased patient compliance and reducing side effects. The objective is to keep the drug in therapeutic range within desired time. Matrix controlled systems -one of the preparation methods of these systems- are generated by homogeneously distribution of active ingredient in polymer/s which controls release rate. The drug release in hydrophilic matrix systems is caused by swelling of gel form, diffusion of drug molecules and surface erosion of matrix. During the preparation of these systems, synthetic or semi-synthetic polymers are used. Recently, xanthan gum which is a natural polymer used alone or in combination in these systems frequently. Xanthan gum, produced by pure culture fermentation from *Xsanthomonas campestris* microorganism, is heteropolysaccharide with a high molecular weight and biodegradable, biocompatible. Besides, it is commercially highly preferred since it can both be used for wet granulation and direct compression. Also, due to its being biodegradable by microorganisms in the colon it makes to achieve success easier in targeting the drug to that part of the body. In this review, sustained release systems are shortly described, usage and patents of sustained released tablet formulations are analyzed according to physical properties, chemical structure and factors which affect sustained release mechanism and release kinetics of xanthan gum.

Key Words: Xanthan gum; delayed-action preparations; polymers

doi: 10.5336/pharmsci.2015-47358

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2015;4(2):79-88

Uzatılmış ilaç salımı yapan sistemler, ilacı lokal ya da sistemik olarak, önceden belirlenen hızda ve spesifik periyotta vücuda dağıtırlar. Bu sistemlerin hedefi, ilacı terapötik plazma seviyesine ulaştırarak, arzu edilen sürede ilaç salımı yapmalarınıdır. Bu sistemlerin hazırlanmasında doğal veya sentetik polimerler kullanılır. İlaç salımı etkin maddenin fiziko-kimyasal özelliklerine, kullanılan polimerin özelliklerine ve tasarlanan sisteme bağlıdır.

Polimerler, doğal kovalen bağlı monomer zincirleri olup farmasötik endüstride ve dolayısıyla oral ilaç salım sistemlerinde ilaç taşıyıcısı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Uzatılmış salım formülasyonlarda kullanılan polimerlerin, matriksin sağlamlığı ve periyodun uzunluğunu sağlamak için belirli bazı karakteristiklere sahip olması gerekir.¹

Bu çalışmada, hidrofilik doğal bir polimer olan ksantan zamkının uzatılmış salımlı tablet formülasyonlarında kullanımını ele alınmıştır.

UZATILMIŞ SALIM SİSTEMLERİ

Uzatılmış salım sistemlerinde amaç, ilacın güvenilirliği ve tedavi etkinliğini artırmaktır.¹ İlacın verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerde ilacın kan konsantrasyonu oldukça dalgalı olabilmekte, yani sık ve tekrarlanan dozlarda ilaç alımını gerektirmektedir. Bu sistemlerde ise yüksek ya da düşük doz ayırımı yapılmaksızın ilacın optimum değerinde kararlı bir şekilde uzun bir periyot boyunca salınması amaçlanır. Bu sistemlerin avantajları arasında; ilacın plazma seviyesinde süreklilik, azaltılmış yan etki, arttırılmış hasta uyuncu ve düşük doz ile artan etkinlik sayılabilir.²

Oral yoldan uygulanacak uzatılmış salım sistemlerinin hazırlanma yöntemlerinden biri olan “matriks kontrollü sistemler”, etkin maddenin salım hızını kontrol eden polimer/ler içinde homojen olarak dağıtılmasıyla oluşur ve genellikle dozaj formu tablet şeklinde olur.³ Tabletlerin hazırlanışında, etkin maddenin polimerle doğrudan karıştırılması veya polimerin çözündüğü çözücü ile granülasyon işlemi sonrası veya polimer ile katı dispersiyonu hazırlandıktan sonra tablet basımı gerçekleşir. Burada etkin maddenin salımı, ilacın

difüzyonu ve/veya erozyonu ile gerçekleşir.⁴ Bu matriksler salım hızını ayarlayan polimerin yapısına göre hidrofilik ya da hidrofobik matriks sistemler olabilir.⁵

Uzatılmış salım sistemleri arasında en yaygın olan, difüzyon ve çözünme kontrollü hidrofilik matriks sistemlerdir. Son dönemde hidrofilik polimer matriksler, farklı farmakolojik gruba ait etkin maddelerin oral modifiye salım dozaj formları için önemli araçlar hâline gelmiştir. Nedeni de matriks sistemlerin hazırlanmalarının kolay olmasıdır.

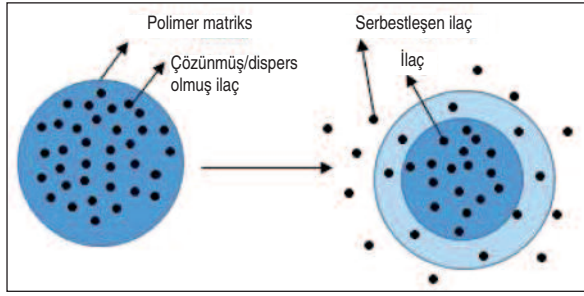
Doğal yapılı, hidrofilik polimerlerden olan polisakaritler, biyoparçalanabilir, biyoyumlu olmaları ve toksik olmamaları açısından matriks sistemlerin tasarlanmasında sıklıkla kullanılmaktadır.⁶ Hidrofilik matriks, ilaç molekülü ve hidrofilik polimerin (selüloz türevleri, sodyum aljinat, ksantan zamkı, polietilen oksit veya karbopol) bir arada bulunduğu, su ile temas hâlinde şişen, bir veya daha fazla yardımcı madde ile beraber homojen dağılım gösteren iskelet bir yapıdır. Ksantan zamkının da aralarında bulunduğu pek çok hidrofilik polimerle hazırlanan matriks sistemlerden ilacın salımı; jel formunun şişmesi, ilaç moleküllerinin difüzyonu ve son olarak da matriksin yüzey erozyonu ile olmaktadır.⁷ Bu sistemleri formüle etmek ve üretmek diğer uzatılmış salım sistemlerine göre daha kolay ve ucuz olduğu gibi, iyi *in vitro-in vivo* korelasyon da elde edilmektedir. Ayrıca, bu polimerler ile büyük molekül ağırlığındaki ilaçların hidrofilik yapılı matrikslerinin oluşturulması da mümkündür.⁸ Şekil 1’de örnek bir matriks sistem görülmektedir.

Uzatılmış salım sistemlerinden etkin maddenin salım mekanizmaları, transport işleminin dört farklı tipleriyle tanımlanmaktadır.⁹

a) Fick difüzyonu (Tip 1): Aktif basit içeriğin salımının kontrolündeki proses, difüzyon mekanizmasıdır.

b) Polimer şişmesi (Tip II): İlaç salımı polimerin şişmesi ile kontrol edilir.

c) Polimer şişmesi ve polimer ve ilaç çözünmesi (Fick olmayan aykırı difüzyon): Kendiliğinden oluşan difüzyon ve matriksin şişmesi olayına bağlı ilaç salımı.

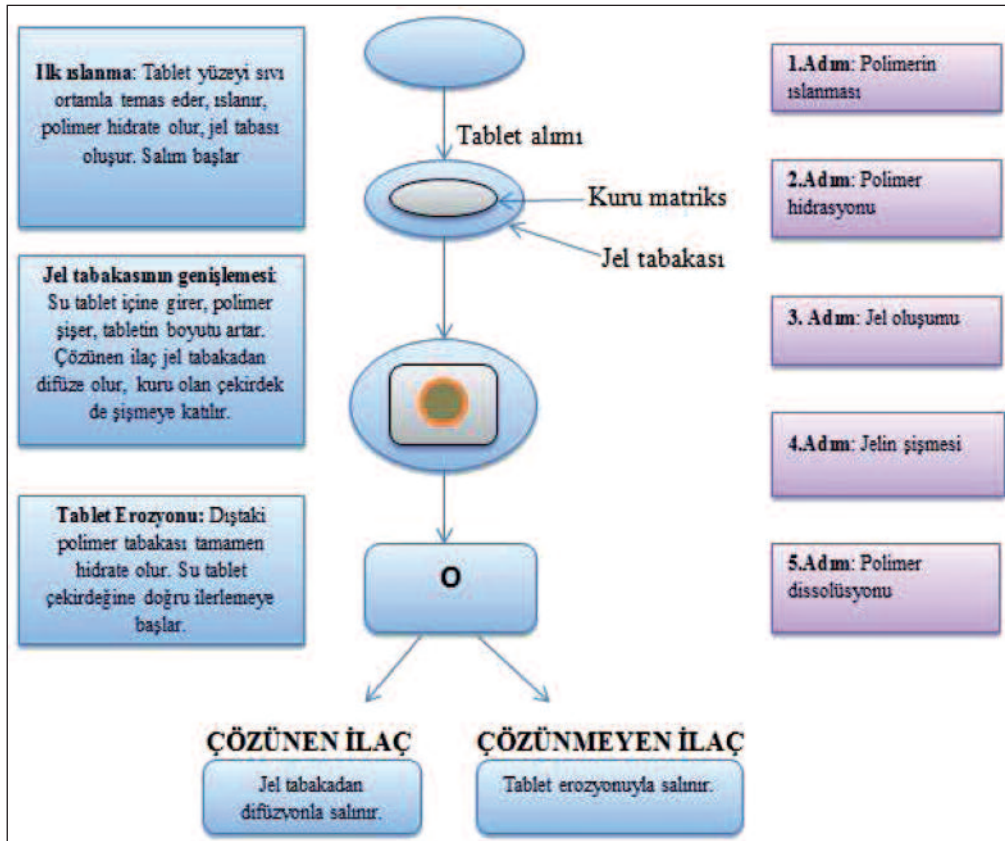


ŞEKİL 1: Matrisli sistemden etkin madde salımının şematik görünüşü.

d) Polimer erozyon/parçalanması: Difüzyon ortamıyla karşılaşan matrisin ıslanması ve nemli tabakanın erozyonudur.

Hidrofilik matrisli tabletlerdeki ilaç salımının anahtar elementi jel tabakasıdır. Bu tabaka, suyun penetrasyonunu ve ilacın dissolüsyon ve difüzyonunu kontrol eder. İlaç salımı kompleks bir süreçtir ve çoğunlukla jel tabakasının formundan etkilenir, bu da salım ortamına, polimer tipine, yüzey karakterlerine ve termodinamik parametrelere bağlıdır.⁹

Üretimde kullanılan polimerlerin hızlı “jelleşmesi” sayesinde, hidrofilik matrisin su ile teması sonucu tablet dağılmak yerine hidrate olur. Bu hidrasyon [polimer zincirinin gevşemesi: 37°C’de camsı geçiş sıcaklığında (T_g) azalma] çözücü girişinin sonucu olarak polimer moleküllerinin büyüklüğünün artışı nedeni ile “polimer jel tabakası” olarak bilinen kristal durumundan elastikimsi durumuna geçtiği bir bölge oluşturur. Çeşitli transport mekanizmaları bu jel tabakasından geçişte yer alır, bunlar; suyun girişi ve sistemin dışına ilaç çıkışı ve matris erozyonudur.¹⁰ Zamanla jel tabakası kalınlığı arttığından daha fazla su sisteme girer. Aynı zamanda, matris erozyon başladıktan sonra, yüzeyde bulunan birçok polimer zinciri içinde diğerlerinden daha erken hidrate olanlar devamlılığını kaybedene kadar kademeli olarak gevşer. Matrisin içine bu sıvı penetrasyonu ile birlikte Şekil 2’de görülen matrisin dissolüsyonu işlemi ile sonradan kaybolan tabakalaşma oluşur.¹¹



ŞEKİL 2: Hidrofilik matristen ilaç salım mekanizması.¹

Hidrofilik matris yapıları sistemlerden etkin madde salımını etkileyen faktörler arasında etkin maddeye ve polimere ait özellikler ile formülasyon özellikleri yer almaktadır. Ayrıca, çevresel faktörler de sistemden etkin madde salımını etkilemektedir. Bu faktörler Tablo 1’de görülmektedir.¹⁰

KSANTAN ZAMKININ GENEL ÖZELLİKLERİ

Ksantan zankı (CAS No: 11138-66-2), *Xsanthomonas campestris* mikroorganizmasından saf kültür fermentasyonu ile üretilen, yüksek molekül ağırlıklı mikrobiyal doğal bir heteropolisakkarittir.^{17,18} Ksantan zankı, beyaz veya krem renkli, kokusuz, iyi akıcılıkta, ince toz yapısındadır. Yüksek derecede şişme özelliğine sahiptir. Oksitleyici ajanlar, bazı tablet film kaplamaları, sodyum karboksimetil selüloz, kurutulmuş alüminyum hidroksit jeli ve amitriptilin, tamoksifen, verapamil ile geçimsiz olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Ksantan zankının kimyasal yapısı Şekil 3’te görülmektedir.

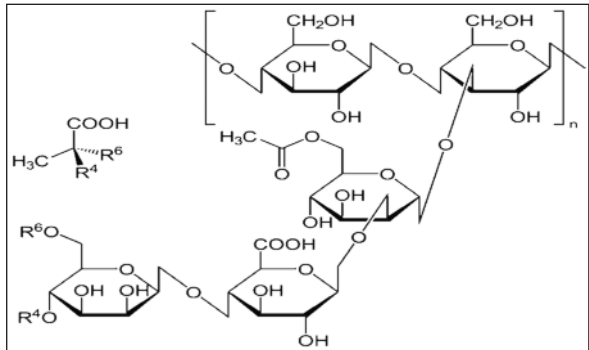
Ksantan zankının birinci yapısı, bir selülozik omurga (β -D-glukoz kalıntısı) ve ana zincirde geriye kalan glukozun dönüşümüyle oluşan β -D-mannoz- β -D-glukronik asit- α -D-mannoza bağlı üç sakkarit yan zincirden oluşmaktadır. Terminal D-mannoz ünitesi piruvat fonksiyonu taşır, bunun dağılımı fermentasyon şartlarına ve bakteriyel gerilime bağlıdır. Yan zincirdeki terminal olmayan D-mannoz ünitesi ise bir asetil fonksiyonudur. Polimerin anyonik karakteri yan zincirdeki glukronik asit ve piruvatın varlığından dolayıdır.²⁰

Ksantan zankının çözeltilerdeki yüksek elektroliti tolere edebilen, pH ve sıcaklıktan bağımsız viskoz çözeltiler oluşturabilen, ayrıca suda biyo-parçalanabilir ve biyouyumlu jel formu geliştirebilen bir yapısı vardır.⁷ Ksantan zankı geniş konsantrasyon aralığında sıcaklık, pH ve elektrolitlere hassas olmayan yapısı özellikle *in vivo* uygulamalardaki kullanımı için oldukça önemlidir.²¹

Ksantan zankı, tıpkı *Caesalpinia spinosa* ağacı zankı ve keçi boynuzu zankı ile olduğu gibi kitosanla da katı bir jel formu oluşturur. Bunun yerine termoreversibl fiziksel jel oluşturur. Matris sistemlerde yapılan FTIR ve DSC çalışmaları, kitosanın NH_3^+ grubu ve ksantan zankındaki piruva-

TABLO 1: Hidrofilik matris tabletlerden etkin madde salımını etkileyen faktörler.¹²⁻¹⁶

Etkin madde	Molekül ağırlığı Çözünürlük Partikül boyutu Konsantrasyonu
Polimer	Tipi Molekül ağırlığı Polimer karışımı Polimerin yan zincir uzunluğu Partikül boyutu Viskozitesi Konsantrasyonu
Formülasyon	Tablet şekli/boyutu Başka etkin madde varlığı Başka yardımcı madde varlığı Matris içine sıkışmış hava Tablet sertliği Üretim metodu
Çevresel faktörler	Dissolüsyon ortamı Ortamın iyonik yükü Sıcaklık Matris yapıya penetre olan su miktarı Mikro çevre pH’sı



ŞEKİL 3: Ksantan zankının kimyasal yapısı.

tın COO^- grubu arasında enerji alışverişi olduğunu göstermiştir.²² Bu etkileşimden dolayı oluşan moleküller arası hidrojel formu ve bunun fonksiyonları, dissolüsyon testleri sırasında ilaç salımını iyonik güce bakmaksızın geciktirir. Teorik olarak bu moleküller arası hidrojel, ksantan zankı için pH 6,5 ve üzerinde oluşmaktadır.²³

Ksantan zankı, düşük iyonik gücü olan ortamlarda, anyonik bölgelerdeki zincirlerin karşılıklı itilmesiyle, düzensiz kıvrımlar oluşturmak-

tadır. Bu itiş, elektrolit konsantrasyonu 0,15 M'dan fazla olduğunda azalır ve polimer konfigürasyonu katı spiral sarmala dönerek değişir. Bu değişimden dolayı anyonik yan zincirlerde moleküller arası hidrojelasyon gelişir dolayısıyla ilaç salımını geciktirme mekanizması oluşmuş olur.²³

Ksantan hidrojelinin, pH ve iyonizasyona hassas olduğu kanıtlanmıştır. Çapraz bağlı ksantan ağı iki farklı yaklaşım ile hazırlanmaktadır. Birincisinde, alkali ortamda siklik trisodyum trimetafosfat ilavesiyle zincir konformasyonunun devamlılığı sağlanır. İkincisinde ise asidik şartlarda çözünen bir karbodiimit ve adipik asit dihidrazit kullanılır. Sonuçta ksantanın çapraz bağlı olan tipleri ilaç salımını düzenlemekte başarılı bulunmuştur.²⁴

KSANTAN ZAMKININ UZATILMIŞ SALIMLI TABLET FORMÜLASYONLARINDA KULLANIMI

Ksantan zamkı farmasötik dozaj formlarında, jel yapıcı ajan, emülsiyon stabilizeri, indirgeyici madde, süspansiyon ajanı ve viskozite artırıcı olarak ve ayrıca uzatılmış salımlı formülasyonlarda matriks ajanı olarak kullanılmaktadır.²⁵⁻²⁷ Matriks ajanı olma özelliğinden faydalanılarak oral ve topikal birçok üründe kullanılmakla birlikte, özellikle uzatılmış salımlı oral tablet formülasyonlarında kullanımını ile ilgili pek çok çalışma vardır. Ksantan zamkı kullanılarak yapılmış bu çalışmaların bazıları Tablo 2'de görülmektedir.

Bu çalışmalardan da görüleceği gibi; uzatılmış salım sistemlerinde uygulama bölgesine ve etkin maddenin fiziko-kimyasal özelliklerine göre ksantan zamkının kullanım konsantrasyonu değişmektedir. Ayrıca, arzu edilen salım hızına ulaşabilmek için farklı polimerler ile kombine edilerek kullanıldığı da dikkati çekmektedir. Bunun sebebi zamkının yüksek derecede sıvı alımından dolayı oluşan yüksek şişme ve polimerin gevşemesinden dolayı oluşan küçük miktarda erozyon ve zamandan bağımsız salım kinetiği verebilme özellikleri ile açıklanabilmektedir.^{28,29} Diğer polimerler ile birlikte kullanıldığı zamkının şişme özelliğine katkısından dolayı hazırlanan formülasyonun salımı geciktirme olasılığı artmaktadır. Diğer taraftan ksantan zama-

kının farklı polisakkaritler ile etkileşimi sağlanarak da etkin maddenin salım hızı kontrol edilmeye çalışılmıştır.³⁰ Bazen de tek başına kullanımda salım geciktirmede yeterince başarılı olamayan, ancak etkin madde ve formülasyondan dolayı içerikte bulunması gerekli olan diğer zamk ve/veya polimerlerin birbirleriyle sinerjik etki oluşturarak salımı geciktirebileceği de düşünülmüştür.³¹ Böylece, oluşturulan yeni çapraz bağlı hidrofilik matriksler ile formülasyonun karakteristikleri düzenlenerek, hedeflenen uzatılmış salıma ulaşmak kolaylaşmıştır.³² Bunun yanı sıra nişasta ile kombine kullanımının nişasta jelinin viskozitesini ve stabilitesini de arttırdığı saptanmıştır.³³ Üç tabakalı oral kontrollü salım tabletlerde ise hidrate bariyerin ilaç penetrasyonunu geciktirdiği, dolayısıyla ilacın salımını uzatabildiği görülmüştür.²² Bu tabakanın kalınlığının artmasıyla (artan ksantan zamkı konsantrasyonu olarak açıklanabilir) ilacın difüzyon yolunun uzamasına bağlı olarak salım uzamıştır.

Ksantan zamkı içeren uzatılmış salımlı matriks tabletler direkt basım ve yaş granülasyon gibi sanayide çok tercih edilen yöntemler kullanılarak kolayca hazırlanabilmektedir. Matriks sistemlerin özel bir üretim yöntemi gerektirmemesi ve konvansiyonel tablet hazırlama yöntemlerinde kullanılan alet/ekipmanla üretilebilir olmaları açısından maliyetleri de düşük olmaktadır.⁵

Ksantan zamkı kullanılarak alfuzosin etkin maddesinin uzatılmış salımlı matriks tabletlerin hazırlandığı bir çalışmada; tabletler direkt basım yöntemiyle hazırlanmış ve referans ürünün salım hızına benzeyen formülasyon Yapay Sinir Ağları (ANN) programları kullanılarak optimize edilmiştir.³⁴

Ksantan zamkı, kitosana oranla yüksek jelleşme ve matriks formu oluşturma özelliği gösterdiğinden, tek başına veya diğer zamklarla beraber kontrollü salım tablet formülasyonlarında iyi bir matriks polimeri olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir.³⁵

In vitro ilaç salım davranışları ve basım karakterleri açısından incelenen ksantan zamkı ve hidrokspipil metil selüloz (HPMC)'un sıkışma karakterleri birbirine çok benzer ancak akış karak-

TABLO 2: Ksantan zamkı ile hazırlanan uzatılmış salım tablet formülasyonları.

Etkin madde	Sistemin özelliği	Polimer/polimer karışımı	Yöntem	Ksantan zamkı kons. (% <i>a/a</i>)	Kaynak
Salbutamol	Bukkal tablet	Poloksamer/satiixon KZ	Miselizasyon/jelasyon	%0,5-1,0 (a/h)	39
Siprofloksazin HCl	Uzatılmış salımlı barsakta alıkonulan tablet	HPMC K100M/KZ/Krospovidon	Direkt basım	%5,5-2,7-1,35	2
Levofloksazin hemihidrat	Barsakta alıkonulan tablet	KZ	Direkt basım	%40	40
Teofilin	Kontrollü salım yapan tablet	Galaktomannan/KZ	Yaş granülasyon	%3	41
		KZ/PVP K30		%20-40	42
		Galaktomannan/KZ	Direkt basım	%8	43
Azitromisin	Sürekli salımlı tablet	KZ ve HPMC	Yaş granülasyon	%2,5	27
Atenolol	Sürekli salımlı yüzen matris tablet	Guar zamkı/KZ	Direkt basım	%70-50-30	29
Propranolol	Sürekli salımlı tablet	KZ/Guar zamkı/HPMC	Yaş granülasyon	%5-10-20-30	44
HCl	Üç tabakalı uzatılmış salımlı tablet	Kitosan/KZ	Direkt basım	Orta tabaka %7,25 Bariyer tabaka %12,5	22
Metoprolol tartarat	Sürekli salımlı tablet	KZ/Tragakanta zamkı	Direkt basım	%30	45
Metoprolol süksinat	Sürekli salımlı tablet	KZ/Karragenan zamkı	Yaş granülasyon	%20	46
Klorfeniramin maleat	Sürekli salımlı tablet	Kitosan + KZ	Direkt basım + sıcak eritip püskürtme	%17	23
Venlafaksin	Üç tabakalı sürekli salımlı tablet	KZ ve polyoks (etilen oksitin noniyonik homopolimeri)	Yaş granülasyon	Orta tabaka %9-14 Bariyer tabaka %14-16,5-18-28-42	47
	Uzatılmış salımlı tablet	KZ	Direkt basım	%20	48
Tapentadol HCl	Yüzen matris tablet	Kitosan+KZ	Direkt basım	%20	35
		KZ		%30-40	
Alfuzosin HCl	Sürekli salımlı tablet	KZ	Direkt basım	%55	34
Trimezidin dihidroklorid	Kontrollü salımlı tablet	HPMC+KZ	Direkt basım	%33	28
Diklofenak	Modifiye salımlı tablet	KZ	Yaş granülasyon	%11,5, 10, 8,5, 6,5, 5	49
Sodyum	Sürekli salımlı tablet	KZ	Direkt basım	%6-8-10-12-14	50
	Sürekli salımlı tablet	KZ/HPMC		%15-20-25	7
Albendazol	Kolona hedefli tablet	KZ	Direkt basım	%20-30-40	51
Etodolak	Modifiye salımlı tablet	Guar zamkı/KZ/HPMC E50	Direkt basım	%16-33-50	52
Asiklofenak	Kolona hedefli tablet	KZ	Yaş granülasyon ve direkt basım	%4-8-12-15	53
Tramadol hidroklorid	Sürekli salımlı tablet	KZ/HPMC/Guar zamkı	Direkt basım	%17-50-68-85	54
Ambroksol	Sürekli salımlı tablet	KZ/Karragenan zamkı	Direkt basım	%25-33-50-66	55
Metronidazol	Kolona hedefli tablet	KZ/Etilselüloz	Direkt basım	%30-40	20
Isosorbid-5-mononitrat	Sürekli salımlı tablet	KZ	Direkt basım	%33	56

KZ: Ksantan zamkı; HPMC: Hidroksipropil metilselüloz; PVP: Polivinilprolidon.

terleri birbirinden farklıdır. Ksantan zamkının akış özellikleri HPMC'den daha iyidir. Bu iki polimer arasındaki *in vitro* salım özellikleri farkları, onların hidrofobisite ve takiben hidrasyon özellikleri ile açıklanmıştır. Ksantan zamkının, ilaç salımını geciktirici özelliğinin daha fazla olduğu görülmüştür.³⁶ Ayrıca HPMC'den daha ucuzdur. Ksantan zamkı daha çabuk hidrate olmakla beraber, tablet etrafındaki jelin çözünmesi ve erozyonu sebebiyle kuvvetli jel formu oluşturmaz, bu yüzden yüksek konsantrasyonda çalışılması gerekebilir.⁷

Ksantan zamkı ile iyonik olmayan polimerler karşılaştırıldığında, sulu ortamda en kalın jel tabakasını ksantan zamkının oluşturduğu görülmüştür. Sırasıyla bunu hidroksietil selüloz (HEC), HPMC, hidroksipropil selüloz (HPC) polimerleri takip etmiştir. Ksantan zamkı jelinin kalınlığının ortam pH'sına ve iyonik gerilime bağlı olduğu saptanmıştır. Ksantan zamkından ortam penetrasyonu, yarı sentetik polimer içeren tabletlerdeki suyun penetrasyonuna kıyaslandığında daha hızlı gerçekleşmektedir. Bununla beraber ksantan zamkından ilaç

salımı, sulu çözeltide yavaş olup, 0. derece kinetik göstermektedir. İyonik gücün artması ya da ortam pH'sının düşmesiyle salım zamana bağlı durum alır ve HEC polimeri içeren tabletlerden oluşan ilaç salımı ile kıyaslanabilir bir duruma gelir.⁹

Ksantan zamkının farklı miktarları ile sodyum trimetafosfat karıştırılıp yeni bir çapraz bağlı nişasta-ksantan zamk polimeri sentezlenmiş ve bu polimerin kontrollü salım formülasyonları için de film kaplama materyali gibi kullanılması potansiyelinin olabileceği görülmüştür. Bu polimerik filmde anyonik ilaçların geçiş permeabilitesi, nötral formlardan daha düşük olmuştur. Bunun sebebi, polimerle negatif yüklü ilaç arasındaki elektrostatik itme kuvveti olarak açıklanmıştır. Bu seçici geçirgenlik ilacın yüküne bağlı olup, bu da iyonize ilaçların kontrollü salımlarının tasarlanması için potansiyel kullanımının olabileceği anlamını taşımaktadır.³³

Brezilya'da yetişen *Prosopis juliflora* ağacından elde edilen meskit tohum zamk [mesquite seed gum (MSG)], ksantan zamk ve kitosanın uzatılmış salımlı formülasyonlarda kullanılması üzerine yapılan bir çalışmada; MSG ve ksantan zamkının 1:2 kütle oranında glutaraldehit sulu çözeltisinde elde edilen çapraz bağlarla oluşan hidrofilik matriks ile 0. derece kinetik bir salım elde edildiği, bunun da uzatılmış salım oral dozaj şekillerinde çok istenen karakteristik bir özellik olduğu belirtilmiştir. Her ikisinin de çok yakın şişme davranışları gösterdiği ve buna bağlı olarak da karışım polimer matriksinin şişmesinin çapraz bağ reaksiyonu tarafından engellenmediği ve karışımdaki ksantan zamk varlığının hızlı su çekme özelliğine sebep olduğu vurgulanmıştır. Fakat MSG ve ksantan zamkının 1:1 ve 2:1 karışımlarının su çekme davranışları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çapraz bağlı bu yeni karışım polimerin ilaç salım kontrol mekanizması incelendiğinde ise çözücünün penetrasyonunun ilaç salımına hiçbir etkisi olmadığı görülmüştür.³²

Dhopeswarkar ve ark.nın yaptığı bir çalışmada; klorfeniramin ve teofilin içeren %5 ksantan zamk tabletler, %15 HPMC içeren tabletlerle benzer salım profili vermiştir.³⁷ Ayrıca ksantan zamk içeren tabletlerdeki ilaç salımının asidik ortamda, yüzey erozyonundan dolayı yüksek pH'lardan daha hızlı olduğu görülmüştür. Ksantan

zamkın hidrasyonundan sonra ise ilaç salımının özellikle pH'ya bağlı olduğu saptanmıştır.

Ksantan zamk ve keçi boynuzu zamkının sinerjik etkisi kullanılarak propranolol HCl'nin kontrollü salım tabletlerinin hazırlandığı bir çalışmada, salımı geciktirmede 1:1 oranında her iki zamkın karışımının, tek başına kullanıldıklarından daha başarılı olduğu görülmüştür.³¹ İlaçla polimer karışımı arasında ise herhangi bir etkileşim olmadığı bildirilmiştir.

Kolona hedeflendirme ise ksantan zamkının önemli kullanım alanlarından olup, metronidazolün kontrollü salım tabletlerinin kolona hedeflendirildiği bir çalışmada; ksantan zamkının ilaç salımını geciktirme kapasitesinin etil selülozla oranla daha yüksek olduğu görülmüştür. Ksantan zamk, yüksek şişme ve kolondaki mikrobiyal enzimler tarafından parçalanabilme özelliğinden dolayı tek başına veya etil selülozla kombine olarak ilacın ilk salımını geciktirebilme olanağı sunmaktadır. En iyi sonuçlar, %30 (a/a) ve %40 (a/a) oranında tek başına ksantan zamk ve %22 (a/a) ksantan zamk: %7,5 (a/a) etil selüloz kombinasyonu ile elde edilmiştir. %30 (a/a) ksantan zamkının kullanıldığı formülasyon, Fick difüzyonu yoluyla yüksek doğrusallık ve 1. derece kinetik, %40 (a/a) ksantan zamk kullanılan formül ise ilaç konsantrasyonundan bağımsız 0. derece kinetik göstermiştir. İlaç salım mekanizması ise polimerin gevşemesi sonucu hidrate matriksin difüzyonuyla olmuştur.²⁰

Ksantan zamk içeren uzatılmış salımlı tabletler (Venegis XR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül 37.5 mg, 75 mg ve 150 mg) ülkemizde satışta olup, henüz satışa sunulmamış kapsüller de (Ursilon Retard Kapsül 225 mg ve 450 mg) ruhsat almıştır. Ayrıca, ksantan zamk içeren kolona hedeflendirilmiş ticari bir ürün de Kanada'da mevcuttur. *Time Rx* adlı oral kontrollü salım tablet, ülseratif kolit ve Crohn hastalığında kullanılmaktadır.³⁸

KSANTAN ZAMKININ UZATILMIŞ SALIMLI TABLET FORMÜLASYONLARINDA KULLANIMINA AİT PATENTLER

Ksantan zamk kullanılan uzatılmış tablet formülasyonlarına ait bazı patentlerin koruma kapsamı aşağıda ele alınmıştır.

CN103877061 (18.03.2014)* numaralı patentte doksazosin mesilatın ksantan zamkı, sodyum aljinat, aljinik asit veya akasya zamkının tek tek veya kombinasyonlarını, diğer yardımcı maddelere 1:0,5-2,0 oranlarında kullanarak kontrollü salım tableti hazırlanması koruma altına alınmıştır.

EP1281397 (19.01.1999)* numaralı patenti antikanser, antibiyotik, immünoşüpresan, antiviral gibi geniş bir etkin madde grubu içerisinde, etkin maddenin oral uygulanabilen kontrollü salım dozaj formunun oluşturulmasında ksantan zamkı, tragakanstan zamkı, karaya zamkı, guar zamkı veya akasya zamkının %0,1-7 oranında kullanımı ile hazırlanmasını içermektedir.

CN102416072 (21.11.2011)* numaralı patent, *Sanqua* saponin türevlerinin ksantan zamkı ile 60~400:5~60 oranlarında karıştırılması ile kontrollü salım tableti formülasyonunu kapsamaktadır.

CN101496793 (19.12.2008)* numaralı patentte %0-60 oranında ksantan zamkı veya %0-30 oranında karagen ile karıştırılarak matriks tablet hazırlanması için kullanılmıştır.

US2002103181 (30.11.2000)* numaralı patent, dozaj formunun toplam kütlelerinin %1-10'u (a/a) aralığında kontrollü salım ajanı olarak kullanılan orta veya yüksek viskoziteli ksantan zamkının betalahtam antibiyotiklerle kullanımını kapsamaktadır.

WO9301803 (02.07.1992)* numaralı patent başvurusu, verapamilin 1:1 oranında hazırlanmış ksantan zamkı:keçi boynuzu zamkı karışımı ile kontrollü salım tablet formülasyonunun hazırlanmasını kapsamaktadır.

WO2006129966 (30.05.2006)* numaralı patent, doksazosin mesilatın toplam dozaj kütlelerinin %40-50'si (a/a) oranında düşük viskoziteli HPMC ve %4-10'u oranında (a/a) ksantan zamkı ile karıştırılmış tablet formülasyonunun hazırlanmasını kapsamaktadır.

US 7214387 (30.07.2003)* numaralı patent, 500 mg metformin içeren uzatılmış salım tabletinin %28 (a/a) ksantan zamkı ve %42 (a/a) keçi boynuzu

zamkı ile hazırlanmış formülasyonunu kapsamaktadır.

Asidik özellik gösteren diklofenak, naproksen veya indometazin etkin maddelerinden birini içeren kontrollü salım tablet formülasyonunu koruma altına almak için alınmış US20050074491 (27.08.2004)* numaralı patent, 1:3 (a/a) oranında etkin madde polimer konsantrasyonu kapsamaktadır. Patente konu olan polimerler 1:10 (a/a) oranında karıştırılmış ksantan zamkı ve sodyum aljinattır.

EP0818991 (04.04.1996)* numaralı patent 0,1-355 mikrometre boyut aralığında, kontrollü salım ajanı olan ksantan zamkı ve keçi boynuzu zamkının 1:100-1:2 (a/a) oranında karışımının kullanımını kapsamaktadır.

Ketiapin fumaratın %20 (a/a) oranında ksantan zamkı ile hazırlanmış uzatılmış salım formülasyonu için EP2848244 (08.09.2014)* başvurusu yapılmıştır.

*Başvuru Tarihi

SONUÇ

Tabletler diğer dozaj formlarına kıyasla eczane raflarında en fazla yer alan dozaj formlarıdır. Modifiye salım sistemleri arasında da hasta uyuncu açısından sıklıkla tercih edileni uzatılmış salım sistemleridir. Bu sistemlerde kolay hazırlanabilmeleri, farklı bir alet/ekipman gerektirmemeleri ve düşük maliyetli olmaları nedeni ile matriks sistemler tercih edilmektedir. Matriks sistemlerde ise etkin maddeyi uzun sürede salan polimerler kullanılmaktadır. Bunlar, organizmaya toksik olmayan biyobozunur veya bozunmayan doğal veya sentetik polimerlerdir. Son yıllarda doğal polimerler arasında ksantan zamkının uzatılmış salım sistemlerinde de kullanılabileceği bilimsel çalışmalarla ve patentlerle kanıtlanmıştır. Yakın bir gelecekte de ksantan zamkı içeren uzatılmış salımlı tabletlerin sayısının artacağı beklenmektedir.

KAYNAKLAR

- Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-Addo K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *Bioimpacts* 2012;2(4):175-87.
- Mostafavi A, Emami J, Varshosaz J, Davies NM, Reza zadeh M. Development of a prolonged release gastroretentive tablet formulation of ciprofloxacin hydrochloride: Pharmacokinetic characterization in healthy human volunteers. *Int J Pharm* 2011;409(1-2):128-36.
- Barba AA, d'Amore M, Chirico S, Lamberti G, Titomanlio G. Swelling of cellulose derivative (HPMC) matrix systems for drug delivery. *Carbohydr Polymers* 2009;78(3):469-74.
- Siegel RA, Rathbone MJ. Overview of controlled release mechanisms. In: Siepmann J, Siegel RA, Rathbone MJ, eds. *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. 1st ed. New York: Springer; 2012. p.19-43.
- Qiu Y, Zhang G. Development of modified-release solid oral dosage forms. In: Qiu Y, Chen Y, Zhang GGZ, eds. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. 1st ed. Amsterdam; Boston; London: Academic, Elsevier; 2009. p.501-17.
- Maity S, Sa B. Ca-carboxymethyl xanthan gum mini-matrices: swelling, erosion and their impact on drug release mechanism. *Int J Biol Macromol* 2014;68:78-85.
- Akash MSH, Khan IU, Shah SNH, Asghar S, Massud A, Qadir MI, et al. Sustained release hydrophilic matrices based on xanthan gum and hydroxypropyl methylcellulose: development, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *J Appl Pharm* 2010;4(2):89-103.
- Miranda A, Millán M, Caraballo I. Study of the critical points of HPMC hydrophilic matrices for controlled drug delivery. *Int J Pharm* 2006;311(1-2):75-81.
- Mikac U, Sepe A, Kristl J, Baumgartner S. A new approach combining different MRI methods to provide detailed view on swelling dynamics of xanthan tablets influencing drug release at different pH and ionic strength. *J Control Release* 2010;145(3):247-56.
- Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J Control Release* 2011;154(1):2-19.
- Colombo P, Bettini R, Catellani PL, Santi P, Peppas AN. Drug volume fraction profile in the gel phase and drug release kinetics in hydroxypropylmethyl cellulose matrices containing a soluble drug. *Eur J Pharm Sci* 1999;9(1):33-40.
- Siepmann J, Streubel A, Peppas NA. Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the "sequential layer" model. *Pharm Res* 2002;19(3):306-14.
- Ford JL, Rubinstein MH, McCaul F, Hogan JE, Edgar PJ. Importance of drug type, tablet shape, and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *Int J Pharm* 1987;40(3):223-34.
- Kabanda L, Lefebvre RA, Van Bree HJ, Remon JP. In-vitro and in-vivo evaluation in dogs and pigs of a hydrophilic matrix containing propylthiouracil. *Pharm Res* 1994;11(11):1663-68.
- Ebube KN, Owusu-Ababio G, Adeyeye CM. Preformulation studies and characterization of the physicochemical properties of amorphous polymers using artificial neural networks. *Int J Pharm* 2000;196(1):27-35.
- Barmapalexis P, Kachrimanis K, Georgerakis E. Solid dispersions in the development of a nimodipine floating tablet formulation and optimization by artificial neural networks and genetic programming. *Eur J Pharm Sci* 2011;77(1):122-31.
- Garcia-Ochoa F, Santos VE, Cassas JA, Gómez E. Xanthan gum: production, recovery and properties. *Biotechnol Adv* 2000;18(7):549-79.
- Singh A, Sharma PK, Malviya R. Release behavior of drugs from various natural gums and polymers. *Polim Med* 2011;41(4):73-80.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Xanthan Gum. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed. USA: Pharmaceutical Press; 2006. p.782-5.
- Clement J, Ofoefule S. Use of xanthan gum and ethylcellulose in formulation of metronidazole for colon delivery. *J Chem Pharm Res* 2011;3(2):11-20.
- de Vos P, Lazarjani HA, Poncelet D, Faas MM. Polymers in cell encapsulation from an enveloped cell perspective. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;67-68:15-34.
- Phaechamud T, Yodkhum K, Ritthidej G. Drug release, water sorption and erosion behavior of three-layered matrix tablets consisting of chitosan and xanthan gum. *Asian J Pharm Sci* 2008;3(6):260-8.
- Fukuda M, Peppas NA, McGinity JW. Properties of sustained release hot-melt extruded tablets containing chitosan and xanthan gum. *Int J Pharm* 2006;310(1-2):90-100.
- Alvarez-Lorenzo C, Blanco-Fernandez B, Puga MA, Concheiro A. Crosslinked ionic polysaccharides for stimuli-sensitive drug delivery. *Ad Drug Del Rev* 2013;65(9):1148-71.
- Bouyer E, Mekhloufi G, Rosilio V, Grossiord JL, Agnely F. Proteins, polysaccharides, and their complexes used as stabilizer for emulsions: alternatives to synthetic surfactants in the pharmaceutical field. *Int J Pharm* 2012;436(1-2):359-78.
- Pooja D, Panyaram S, Kulhari H, Rachamalla SS, Sistla R. Xanthan gum stabilized gold nanoparticles: characterization, biocompatibility, stability and cytotoxicity. *Carbohydr Polym* 2014;110:1-9.
- Sun L, Zhang W, Liu X, Sun J. Preparation and evaluation of sustained release azithromycin tablets in vitro and in vivo. *Asian J Pharm Sci* 2014;9(3):155-61.
- Rajukar M, Vaka T, Hygrevachary K, Venkateswarlu E, Rakesh K. Design fabrication and characterization of controlled release tablets of trimetazidine dihydrochloride. *Der Pharmacia Sinica* 2011;2(6):59-66.
- Dey S, Mazumder B, Chattopadhyay S, Das KM, Sinha S, Ganguly S, et al. Polymers derived from xanthomonas campestris and cyamopsis tetragonolobus used as retardant materials for the formulation of sustained release floating matrix tablet of atenolol. *Int J Biol Macromol* 2014;65:346-56.
- Fan JY, Wang K, Lui MM, He ZM. In vitro evaluations of konjac glucomannan and xanthan gum mixture as the sustained release material of matrix tablet. *Carbohydr Polymers* 2008;73(2):241-7.
- Venkataraju MP, Gowda DV, Rajesh KS, Shivakumar HG. Xanthan and locust bean gum (from *Ceratonia siliqua*) matrix tablets for oral controlled delivery of propranolol hydrochloride. *Asian J Pharm Sci* 2007;2(6):239-48.
- Nogueira CCS, Cabral LM, Santos TC, Marucci A, Alhaique F. Evaluation of new polysaccharides networks for extended-release purposes: mesquite seed gum (MSG), xanthan gum and chitosan. *Braz J Pharm Sci* 2003;39(3):273-88.
- Shalviri A, Liu Q, Abdekhoodaie MJ, Wu YX. Novel modified starch-xanthan gum hydrogels for controlled drug delivery: synthesis and characterization. *Carbohydr Polymers* 2010;79(4):898-907.
- Mesut B, Aksu B, Özsoy Y. Design of sustained release tablet formulations of Alfuzosin HCl by means of neuro-fuzzy Logic. *Lat Am J Pharm* 2013;32(9):1288-97.
- Jagdale SC, Patil SA, Kuchekar BS. Design, development and evaluation of floating tablets of tapentadol hydrochloride using chitosan. *Asian J Pharm Clin Res* 2012;5(4):163-8.
- Talukdar MM, Michael A, Rombaut P, Kinget R. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behavior. *Int J Pharm* 1996;129(1-2):233-41.

37. Dhopeswarkar V, Zatz JL. Evaluation of xanthan gum in the preparation of sustained release matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1993;19(9):999-1017.
38. Shukla RK, Tiwari A. Carbohydrate polymers: applications and recent advances in delivering drugs to the colon. *Carbohydr Polymers* 2012;88(2):399-416.
39. Zeng Ni, Dumortier G, Maury M, Mignet N, Boudy V. Influence of additives on a thermosensitive hydrogel for buccal delivery of salbutamol: relation between micellization, gelation, mechanic and release properties. *Int J Pharm* 2014;467(1-2):70-83.
40. El-Zahaby S, Kassem AA, El-Kamel A. Formulation and in vitro evaluation of size expanding gastro-retentive system of levofloxacin hemihydrate. *Int J Pharm* 2014;464(1-2):10-8.
41. Jian H, Zhu L, Zhang W, Sun D, Jiang J. Galactomannan (from *Gleditsia sinensis* Lam.) and xanthan gum matrix tablets for controlled delivery of theophylline: In vitro drug release and swelling behavior. *Carbohydr Polymers* 2012;87(3):2176-82.
42. Raja Sekharan T, Palanichamy S, Shanmuganathan S, Tamilvanan S, Thanga Thirupath A. Formulation and evaluation of theophylline controlled release matrix tablets using guar gum. *Ars Pharm* 2009;50(4):205-14.
43. Vendruscolo CV, Andrezza IF, Ganter JL, Ferrero C, Bresolin TMB. Xanthan and galactomannan (from *M. scabrella*) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline. *Int J Pharm* 2005;296(1-2):1-11.
44. Mughal MA, Iqbal Z, Neau SH. Guar gum, xanthan gum and HPMC can define release of propranolol hydrochloride. *AAPS PharmSciTech* 2011;12(1):77-87.
45. Rasul A, Iqbal M, Murtaza G, Waqas MK, Hanif M, Khan SA, et al. Design, development and in-vitro evaluation of metoprolol tartarate tablets containing xanthan-tragacanth. *Acta Pol Pharm* 2010;67(5):517-22.
46. Deshmukh VN, Singh SP, Sakarkar DM. Formulation and evaluation of sustained release metoprolol succinate tablet using hydrophilic gums as release modifiers. *Int J Pharm Tech Res* 2009;1(2):159-63.
47. Butani SH. Development and optimization of venlafaxine hydrochloride sustained release triple layer tablets adopting quality by design. *Pharmacology & Pharmacy* 2013;4(3A):9-16.
48. Omprakash B, Ajay S, Santosh G, Amin P. Formulation development of venlafaxine hydrochloride extended release tablet and invitro characterization. *Int J Pharm Tech Res* 2012;4(4):1777-84.
49. Billa N, Yuen KH. Formulation variables affecting drug release from xanthan gum matrices at laboratory scale and pilot scale. *AAPS PharmSciTech* 2000;1(4):E30.
50. Yeole PG, Galgatte UC, Babla IB, Nakhat PD. Design and evaluation of xanthan gum-based sustained release matrix tablets of Diclofenac sodium. *Indian J Pharm Sci* 2006;68(2):185-9.
51. Clement J, Ininwana U. In-vitro studies of xanthan gum based formulation of albendazole for colon targeted delivery. *Int J Pharm Biomed Res* 2011;2(2):59-63.
52. Sandhya P, Habeeb S, Sunitha M, Rao Patnaik KSK, Subrahmanyam CVS. A novel approach in modified release dosage forms formulation and evaluation of oral controlled release matrix tablets of etodolac. *Asian J Pharm Res* 2013;3(2):60-5.
53. Ramasamy T, Kandhasami UDS, Ruttala H, Shanmugam S. Formulation and evaluation of xanthan gum based aceclofenac tablets for colon targeted drug delivery. *Braz J Pharm Sci* 2011;47(2):299-311.
54. Varshosaz J, Tavakoli N, Kheirolahi F. Use of hydrophilic natural gums in formulation of sustained-release matrix tablets of tramadol hydrochloride. *AAPS PharmSciTech* 2006;7(1):E168-74.
55. Shaikh A, Shaikh P, Pawar Y, Kumbhar S, Katedeshmukh R. Effect of gums and excipients on drug release of ambroxol HCl sustained release matrices. *Int J Curr Pharm Res* 2011;6(1):11-5.
56. Kar R, Mohapatra S, Bhanja S, Das D, Barik B. Formulation and in vitro characterization of xanthan gum-based sustained release matrix tablets of isosorbide-5-mononitrate. *Iran J Pharm Res* 2010;9(1):13-9.