

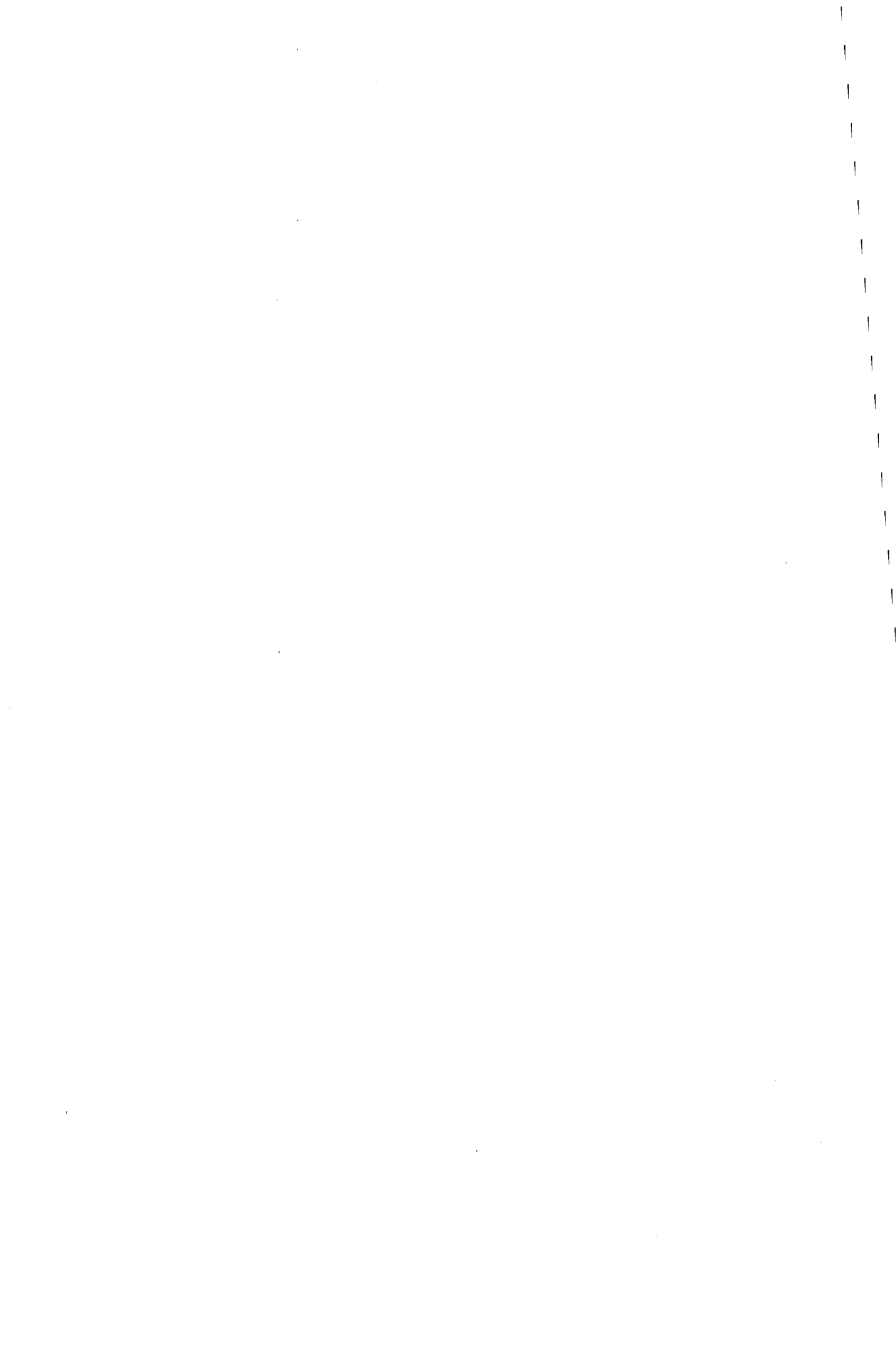
HİDRALAZİN HİDROKLORÜR  
MATRİKS TABLETLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Ecz. Dolunay SARI AYDIN

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca  
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Hadi BİLAÇ

Şubat 1996



Dolunay SARI AYDIN ' ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "HİDRALAZİN HİDROKLORÜR'ÜN KONTROLLÜ SALIM SAĞLAYAN TABLET FORMÜLASYONU ÜZERİNE ÇALIŞMALAR" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü öğrenim yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

29 / .02 / 1996

Üye: Prof. Dr. Nazan BERGİSADİ

Üye: Prof. Dr. Erden GÜLER

Üye: Yrd. Doç. Dr. Hacı BİLAĞ

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..26..02.1996..... gün ve ....06..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

**Prof. Dr. Muzaffer TÜNEL**  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
ANULÜ

## ÖZET

Çalışmanın amacı, otuz yıla yakın süredir antihipertansif ilaç olarak kullanılan hidralazin hidroklorürün uzatılmış etki gösteren matriks tabletini hazırlamaktır.

Polimer olarak değişik oranlarda Karbopol 834, Karbopol 1342, Karbopol 940 ve Karbopol 934; kaydırıcı olarak magnezyum stearat kullanılarak tabletler direkt basım tekniğine göre basılmıştır. Tabletler 69.3 mg hidralazin hidroklorür içermektedir.

Hazırlanan sekiz formülasyonda etken madde miktar tayini, yükseklik ve çap, ağırlık sapması, ufalanma ve aşınma kontrolü ve in vitro çözünme hızı tayini yapılmıştır. Etken madde miktar tayini spektrofotometrik yöntem ile, çözünme hızı testleri de döner sepet yöntemi ile yapılmıştır. Zamana karşı yüzde salınım profilleri çizilmiştir.

## SUMMARY

The purpose of this study was to prepare a prolonged release tablet dosage form of hydralazine hydrochloride which has been used as an antihypertensive for thirty years.

To achieve this, Carbopol 834, Carbopol 1342, Carbopol 940 and Carbopol 934 have been used as polymers in different concentrations. Magnesium stearate was the lubricant and direct compression method was used for tablet preparation. Every tablet contains 69.3 mg hydralazine hydrochloride.

For the quality control of tablets prepared according to eight different formulations, content uniformity of the active substance, diameter - height ratio, weight deviation, hardness, friability and in vitro dissolution techniques were performed. Spectrophotometric method was used for hydralazine hydrochloride assay and basket method was preferred for the in vitro dissolution rate studies. Dissolution profile of each tablet was plotted and evaluated kinetically.

## TEŞEKKÜR

Bizlere her konuda yardımcı olan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi müdürü Sayın Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can BAŞER'e

Çalışmalarım sırasında her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen Hocam, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erden GÜLER'e

Bu çalışmanın yürütülmesinde beni yönlendiren, anlayış ve iyi niyet göstererek her zaman yardımcı olan, hoşgörülerini ve değerli bilgilerini bana yansıtan Danışman Hocam, Yrd. Doç. Dr. Sayın Hadi BİLAÇ'a

Her konuda bana yol göstermekten kaçınmayan Hocam, Yrd. Doç. Dr. Sayın Lütfi GENÇ'e ve Arş. Grv. Müzeyyen DEMİREL'e

Her türlü imkanlarından yararlandığım Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi çalışanlarına

Her zaman desteklerini esirgemeyen aileme ve eşime teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KURAMSAL KISIM	2
2.1. Hidralazin Hidroklorür	2
2.1.1. Fiziksel özellikleri	2
2.1.2. Kimyasal özellikleri	3
2.1.3. Hidralazin hidroklorürün stabilitesi	8
2.1.4. Hidralazin hidroklorürün farmakolojik özellikleri	8
2.1.5. Hidralazin hidroklorürün farmakokinetik özellikleri	9
2.1.6. Hidralazin hidroklorürün metabolizması	10
2.1.7. Hidralazin hidroklorürün piyasada bulunan preparatları	10
2.2. Kontrollü Salım Sağlayan Dozaj Şekilleri	11
2.2.1. Kontrollü salım sistemlerinin çeşitleri	11
2.2.2. Kontrollü salım sistemlerinin avantaj ve dezavantajları	12
2.2.3. Sürekli terapötik etki sağlayan ilaç şekilleri için şartlar ve sınırlayıcı koşullar	13
2.2.4. Kontrollü salım çeşitleri	13
2.2.5. Kontrollü salım sağlayan preparatlarda kullanılan polimerler	14
2.2.6. Çalışmamızda kullanılan polimer maddeler	20
2.2.7. Sürekli terapötik etki sağlayan ilaç şekillerinde etken madde dozlarının hesaplanması	21
2.2.8. Kontrollü salım sağlayan dozaj şekillerinin kontrolü	22
2.2.9. Matriks kinetiği	22
3. DENEYSEL KISIM	27
3.1. Araç ve Gereçler	27
3.1.1. Kullanılan maddeler	27
3.1.2. Kullanılan aletler	27
3.2. Yöntemler ve Deneyler	27
3.2.1. Kimyasal ve fizikokimyasal deneyler	27
3.2.2. Tabletler	29
3.2.3. In vitro çözüm hızı deneyleri	31

4. BULGULAR	33
4.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneylerin Bulguları	33
4.1.1. Hidralazin hidroklorürün standartlara uygunluğu	33
4.1.2. Hidralazin hidroklorürün çalışma koşullarındaki stabilitesi	36
4.1.3. Hidralazin hidroklorürün miktar tayini için kullanılan yöntem	37
4.2. Tabletler Üzerinde Yapılan Deneylere Ait Bulgular	40
4.2.1. Tabletlerde yapılan kalite kontrolleri	40
5. GENEL SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR	45
5.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneyler	45
5.2. Miktar Tayinleri	45
5.3. Tabletlerin Hazırlanması ve Tabletler Üzerinde Yapılan Deneyler	45
5.4. In Vitro Çözünme Hızı Tayinleri	45
KAYNAKLAR DİZİNİ	52
ÖZGEÇMİŞ	



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hidralazin hidroklorürün açık formülü	3
2.2. Hidralazin hidroklorürün kütle spektrumu	6
2.3. Kontrollü salım sağlayan sistemlerin başlıca görünümü	11
2.4. Kontrollü salım sistemlerinin çeşitli dozaj şekilleri	12
2.5. Intragastrik yüzen tablet	14
2.6. Temel osmotik pompa	14
2.7. İki kompartmanlı, osmotik basınç kontrollü ilaç taşıyıcı sistem	14
2.8. Polimer kaplı ilaç - reçine dispersiyonu	14
2.9. Difüzyon kontrollü matris sistemlerinin şematik görünümü	18
2.10. Vücuttaki aşınan sistemlerin şematik görünümü	18
2.11. Zincire takılı sistemlerin şematik görünümü	19
2.12. Osmotik kontrollü sistemlerin şematik görünümü	20
2.13. Apparatus 1	23
2.14. Apparatus 2	23
2.15. Kan konsantrasyonu zaman grafiği	25
4.1. Hidralazin hidroklorürün ince tabaka kromatogramı	33
4.2. Hidralazin hidroklorürün sulu çözeltisinin U.V. spektrumu	34
4.3. Hidralazin hidroklorürün 0.1 N hidroklorik asitteki U.V. spektrumu	34
4.4. Hidralazin hidroklorürün suni barsak vasatındaki U.V. spektrumu	35
4.5. Hidralazin hidroklorürün potasyum bromür diskle I.R. spektrumu	35
4.6. Hidralazin hidroklorürün stabilite bulgularına ilişkin kromatogram	37
4.7. Hidralazin hidroklorürün distile su içindeki standart eğrisi	38
4.8. Hidralazin hidroklorürün 0.1 N hidroklorik asit içindeki standart eğrisi	39
4.9. Hidralazin hidroklorürün suni barsak vasatındaki standart eğrisi	40
4.10. F1 ve F2 nin dissolüsyon profilleri	48
4.11. F3 ve F4 ün dissolüsyon profilleri	48
4.12. F5 ve F6 nın dissolüsyon profilleri	49
4.13. F7 ve F8 in dissolüsyon profilleri	49
4.14. F2 nin pH 2.5 üzerinde RRSBW kinetiği grafiği	51

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hidralazin hidroklorürün sıcaklığa bağlı olarak çözücülerdeki çözünürlüğü	2
2.2. Hidralazin hidroklorürün ince tabaka kromatografisi çalışmalarının sonuçları	4
2.3. Hidralazin hidroklorürün I.R. absorpsiyon bandları	6
2.4. Hidralazin hidroklorürün kütle spektrum pikleri	7
2.5. Kontrollü serbestleştirilen polimerik sistemlerin sınıflandırılması	16
3.1. Tablet formülasyonları	29
4.1. Hidralazin hidroklorürün çözünürlüğü	36
4.2. Hidralazin hidroklorürün distile su içindeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	38
4.3. Hidralazin hidroklorürün 0.1 N hidroklorik asit içindeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	39
4.4. Hidralazin hidroklorürün suni barsak vasatı içindeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	40
4.5. Tabletlerdeki etken madde miktarı	41
4.6. Tabletlerin çap / yükseklik ( d/h ) değerleri	41
4.7. Tabletlerin ağırlık sapmasına ait değerler	42
4.8. Tabletlerin ortalama sertlik değerleri	43
4.9. Tabletlerin ufalanma, aşınma kontrolüne ait değerler	43
4.10. Hidralazin hidroklorürün matriks tabletlerinden salınan kümülatif yüzde miktarları ile standart hataları	47
4.11. FII ' nin dissolüsyon kinetiklerinin matematiksel modellere uyumu çalışmalarının bulguları	50

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde hafif hipertansiyonda orta ve ağır şiddetteki hipertansiyon gibi kardiyovasküler riski artırdığı ve kan basıncının gün boyunca stabilizasyonunun korunmasının önemini göz önüne alarak ( 28 ) etken maddeyi bir defada kana vermeyi amaçlayan tek dozluk normal preparatların aksine kontrollü ilaç serbestleştiren sistemler yardımı ile etken maddeyi yavaş yavaş serbest bırakan bir formun avantajlarından yararlanmak amacıyla hidralazin hidroklorürün matris tablet çalışmaları yürütülmüştür.

Sürekli etkili preparatlar, ilacın kan düzeyini önce istenen seviyeye getirirler ve sonra belirli bir süre bunu sürdürürler ( 29 ). Bu çalışmada, biyolojik yarı ömrü kısa olan hidralazin hidroklorürün bu tür bir preparatı hazırlanmıştır. Salımı yavaşlatmak için polimerler kullanılmıştır.

Hidralazin hidroklorür, periferik damar rezistansını azaltan direkt etkili vazodilatör bir ilaçtır. Oral yolla 40 mg dozunda günde 3 - 4 defa uygulanır. Alınan cevaba göre doz giderek 200 - 400 mg ' a kadar artırılır.

## 2. KURAMSAL KISIM

### 2.1. Hidralazin Hidroklorür

#### 2.2.1. Fiziksel özellikleri

Kokusuz, beyaz kristal tozdur ( 6, 41, 55 ).

% 2 ' lik sulu çözeltisinin pH ' sı 3.5 - 4.2 arasındadır ( 52, 60 ).

Hidralazin hidroklorür 273° C de dekompoze olarak erir ( 54, 57 ). Erime derecesi bazı literatürlerde 275° C olarak kayıtlıdır ( 12, 41, 55 ).

1k hidralazin hidroklorür 25 k suda ve 500 k alkolde çözünür ( 52 ), etanol ( % 96 ) ve metanolde az çözünür ( 6 ), eterde ve kloroformda çok az çözünür ( 6, 12 ). Hidralazin hidroklorürün yaklaşık çözünürlük verileri çizelge 2.1. de verilmiştir.

Çizelge 2 - 1. Hidralazin hidroklorürün sıcaklığa bağlı olarak çözücülerdeki çözünürlüğü

Çözücü	Temparatür	Çözünürlük ( mg / ml )
Su	15°	30.1
Su	25°	44.2
Su	Oda sıcaklığı	39.
Metanol	Oda sıcaklığı	6.7
Etanol ( % 95 )	Oda sıcaklığı	1.9
2 - Propanol	Oda sıcaklığı	0.1
Kloroform	Oda sıcaklığı	< 0.1
Etileter ( susuz )	Oda sıcaklığı	< 0.1
Etilasetat	Oda sıcaklığı	< 0.1
Asetonitril	Oda sıcaklığı	< 0.1

Hidralazin hidroklorürün 20° C ' de  $pK_a$  ' sı 7.0 dır ( 55 ).

Naik ve arkadaşları hidralazin hidroklorürün monoklorid şeklinin  $pK_a$  ' sını 0.5 olarak bulmuşlardır ( 14 ).

Evstratova ve Ivanova  $pK_a$  ' yı suda 7.1, % 90 ' lik asetonun sulu çözeltisinde 4.7 olarak bulmuşlardır ( 17, 18 ).

Hidralazin hidroklorür % 95'lik etanolden rekristalizasyon ile saflaştırılabilir ( 14 ).

Hidralazin hidroklorür hava geçirmez kaplarda saklanmalıdır ( 55 ).

### 2.1.2. Kimyasal özellikleri

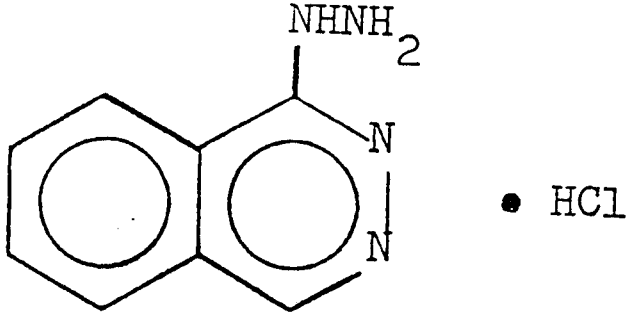
Hidralazin hidroklorür,  $C_8H_8N_4.HCl$  kapalı formülü olan bir maddedir ( 54 ).

Kimyasal isimlendirilmesi çeşitli literatürlerde ftalazin - 1 - il - hidrazin hidroklorid ( 6 ), 1 - hidrazino - ftalazin hidroklorid ( 52 ) ve ftalazin 1 - hidrazino - mono - hidroklorid ( 60 ) olarak kayıtlıdır.

Müsecel ismi, apresolin veya hipro - apresolin olarak geçer ( 12 ).

Molekül ağırlığı 196.64 dür ( 11 ).

Hidralazin hidroklorürün açık formülü Şekil 2.1. de verilmiştir ( 11 ).



Şekil 2 - 1. Hidralazin hidroklorürün açık formülü

#### 2.1.2.1. Tanınması

##### a ) Renk reaksiyonları

Belikov ve arkadaşları ( 4 ) hidralazinin tanısı için üç reaksiyon tanımlamışlardır. Hidralazinin bazik sulu çözeltisi ile sodyum nitroprusid reaksiyona girince kırmızı bir renk vermiştir; karışım mineral asitlerle yeşil, asetik asit ile kırmızı çökelti oluşturmuştur. Hidralazin hidroklorik asit çözeltisi, sinamaldehit ile reaksiyona girdiğinde erime derecesi  $197 - 200^{\circ} C$  olan sarı bir çökelti verir. Hidralazinin sulu çözeltisi p - nitrobenzaldehit ile reaksiyona girince erime derecesi  $260 - 261^{\circ} C$  olan kavuniçi bir çökelti oluşur.

Hidralazin hidroklorür , amonyum molibdat testine ( kahverengi ) kavuniçi ( duyarlılık : 0.5 mg ); Vitali's testine donuk kavuniçi ( duyarlılık : 0.5 mg ) renkte cevap verir ( 12 ).

##### b ) Kristal testi

Chojnacki ve arkadaşları ( 9 ) hidralazin hidroklorürün kristal özelliklerini araştırmışlardır. Sudan kristallendiğini, kristallerin monoklinik olduğunu bulmuşlardır.

### c ) Kromatografik testler

#### i. Kağıt kromatografisi

Ruggieri, McIsaac ve Kanda butanol : asetik asit : su ( 4 : 1 : 5 ) solventi ile Whatman No.1 kağıdı üzerinde kromatogramını tanımlamışlardır. Amonyum gümüş nitrat ile veya UV ışık altında hidralazinin Rf değerini 0.90 olarak bulmuşlardır. Çeşitli araştırmacılar hidralazinin ve metabolitlerinin kağıt kromatografisi için alkali sistemler kullanmışlardır fakat Lesser ve arkadaşları hidralazin ve metabolitleri için alkali kromatografik sistemlerin uygun olmadığını ileri sürmüşlerdir ( 11 ).

#### ii. İnce tabaka kromatografisi

Stohs ve Scratchley tiazid grubu diüretikler ve antihipertansif ilaçlar üzerinde yeni solvent sistemleri ve belirleyici ajanlar kullanarak 250µm silikajel G kaplı 20x20cm ebatında plaklar üzerinde yaptıkları ince tabaka kromatografisi çalışmalarından şu sonuçları almışlardır ( Çizelge 2.2.) ( 48 ).

Çizelge 2 - 2. Hidralazin hidroklorürün ince tabaka kromatografisi

Solvent sistemler				
	Metiletilketon : n - heksan			Kloroform : Asetik asit : Trietanollamin
	1 : 1	2 : 1	3 : 2	50 : 50 : 1.5
Rf	0.72	0.62	0.00	0.68

Sprey ajanlar	Oluşan renk
Dragendorf	pembe
Sülfürik asit	---
Alkalimetilaminobenzaldehit	kavuniçi
Anisaldehit	sarı
Potasyumpermanganat	---
Kloroplatinik asit	---
Difenilkarbazon	---
Merkürinitrat	---

Derişik amonyak çözeltisi : metanol ( 1.5 : 100 ) içeren solvan sistemi ve silikajel G kaplı plaklar kullanıldığında hidralazinin Rf değeri 0.48 olarak kayıtlıdır. Belirteci, iyodoplatinik asit spreyidir ( 12 ).

Zak ve arkadaşları ( 50 ) silikajel üzerinde 3N hidroklorik asit : metanol : askorbik asit ( 44 : 6 : 1 ) kullanmışlar ve hidralazinin Rf değerini 0.53 bulmuşlardır.

### iii. Gaz kromatografisi

Jack ve arkadaşları plazmada hidralazini tanımlamışlardır. Numuneyi nitrik asit ile titre etmişler, bu tetrazol - ( 1 . 5a ) ftalazinden şekillenmiş hidralazin ile tepkimeye girmiştir. Türevi benzen ile ayırtmışlar ve gaz kromatografisi ile tanımlamışlardır. İç standart olarak 1 - hidrazin - 4 - metilftalazin kullanmışlardır.

Smith ve arkadaşları tabletlerde hidralazini tanımlamışlardır. Tabletlerin sulu çözeltilerini 2, 4 - pentandion ile titre etmişler, 1 - ( 3, 5 - dimetilpirazol ) ftalazin şekillenmiştir. Bu metotta tabletler uygulamalı stabilite çalışmalarında yüksek sıcaklıklara maruz kalmışlardır, bu durumda tabletler USP metodu ile analiz edilememektedir ( 11 ).

### iv. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi

Smith ve arkadaşları, hidralazin hidroklorür ve hidroklorotiazid karışımı bir ilaçtan hidralazini analiz etmişlerdir. Kolon, 1m x 2.1mm ( ID ) paslanmaz çelik, 30µm Zipax® güçlü anyon değiştirici ile doldurulmuştur. Mobil faz olarak 0.005M sodyumsülfat ( % 5 metanol ) ihtiva eden pH 9.2 borat tamponu kullanılmış, 254 nm ultraviyole absorpsiyonu ile yapmışlardır ( 11 ).

### d) Spektroskopik yöntemler

#### i. UV spektrumu

Hidralazin hidroklorür su içinde 240, 260, 303 ve 315 nm ( 12 ), 0.1 N hidroklorik asit içinde 260 ve 304 nm ( 55 ) lere maximum verir.

Sunshine, 0.1 N hidroklorik asit içinde spektrumu 312, 302, 259 ve 233 nm'lerde; 0.1 N sodyumhidroksit içinde spektrumu 304, 271 ve 262 nm'lerde veriyor ( 49 ).

Naik ve arkadaşları, monohidroklorid'in spektrumunu 315, 302, 290 ve 260 nm'lerde, dihidrokloridin spektrumunu 300 nm civarında geniş bir omuzla 318 nm'lerde maximum gösteriyorlar ( 14 ).

Hidralazin hidroklorürün % 0.002 (a/h) lik çözeltisi 240, 260, 305 ve 315 nm'lerde maximum verir. Absorbansları yaklaşık 240 nm'de 1.1, 260 nm'de 1.1, 305 nm'de 0.53 ve 315 nm'de 0.43 dür ( 6 ).

% 0.001'lik sulu çözeltisi 211, 240, 260, 304 ve 315 nm'lerde maximum verir (54).

#### ii. IR spektrumu

Hidralazin hidroklorürün IR spektrumu Beckman IR-12 spektrofotometresiyle bulunmuştur. Potasyumbromür plakları arasında dağılan mineral yağ 420 den 4000  $\text{cm}^{-1}$ 'e kadar gözden geçirilmiş ve polietilen film ile desteklenmiş ve kalın dispersiyon tabakası 200 den 530  $\text{cm}^{-1}$ 'e kadar gözden geçirilmiştir. Absorpsiyon bandlarının bazısı Çizelge 2.3. de görüldüğü gibi izlenmiştir.

2800, 3000 ve 1460  $\text{cm}^{-1}$  deki mineral yağ absorpsiyonu 2810, 2920 ve 2970  $\text{cm}^{-1}$  ( N-H<sup>+</sup> ) gerilimi ve zayıf sivri bir band olan 1470  $\text{cm}^{-1}$ 'deki hidralazin hidroklorürün absorpsiyon bandlarını belirsizleştirir; bu bandlar potasyum bromür dispersiyon

spektrumunda gözlenebilmektedir ( 11 ).

Hidralazinin potasyum bromür diskinde görülen ana pikleri : A 750 veya 1529, B 1439, C 1142 veya 1585 veya 1625 dir ( 12 ).

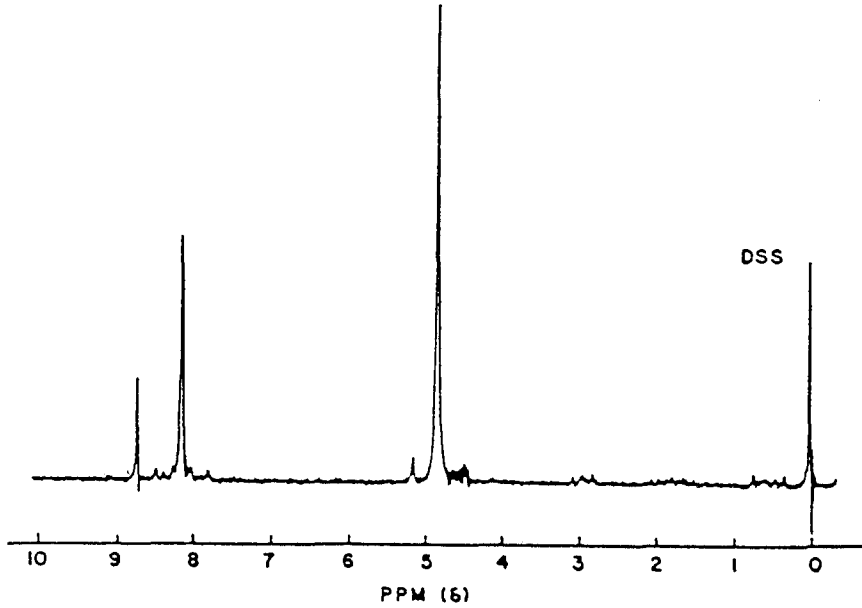
Çizelge 2 - 3. Hidralazin hidroklorürün IR spektrumunun sonuçları

Frekans ( $\text{cm}^{-1}$ )	Tayin edilen
3220	N-H gerilimi
3025	Aromatik C-H gerilimi
2800-3000	Mineral yağ C-H gerilimi
1590-1600	C=C gerilimi
1460	Mineral yağ C-H bandı
785	Yüzey eğilimlerinin dışı, bir aromatik halkada dört komşu H atomu

### iii. Nükleer magnetik rezonans ( NMR ) spektrumu

Hidralazin hidroklorür 3 - ( trimetilsilil ) - 1 - propansulfonik asitin sodyum tuzu ( DSS ) içeren döterium oksit içinde çözündürülerek NMR spektrumu bulunmuştur.

Dimetilsulfoksit : döterokloroform ( 1:1 ) karışımının içinde de NMR spektrumu alınmıştır. Spektrum Varian - Em 360 NMR spektrofotometresi kullanılarak gösterilmiştir( 11 ).



Şekil 2 - 2. Hidralazin hidroklorürün kütle spektrumu

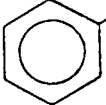
### iv. Kütle spektrumu

Hidralazin hidroklorürün kütle spektrumu Şekil 2.2. de görüldüğü gibidir.

Bilgiler 250°C sıcaklıkta, 70 eV iyonizasyon voltajında, LKB 9000S kütle spektrumu ile bulunmuştur. Bazı pikler Çizelge 2.4. görüldüğü şekilde tayin edilebilmiştir ( 46 ).



Çizelge 2 - 4. Hidralazin hidroklorürün kütle spektrumunun sonuçları

Kütle yük oranı	Tayin edilen
160	$M^+$
131	$M^+ - .N=NH$
129	$M^+ - .N-NH_2$
103	 $CN^+$
76	$C_6H_4^+$
51	$C_4H_3^+$
36/38	$HCl^+$

#### e) Polarografik yöntem

Hidralazinin polarografik çalışmaları Modrass ( 36 ), Giovanoli - Jakubezak ve arkadaşları ( 21 ) tarafından rapor edilmiştir. Redüksiyon, iki 2 - elektron alanlarında tetrahidro türevlerinin oluşumuyla ilerler. Küçük bir miktar jelatin içeren 1 N hidroklorik asitte 0.001 M konsantrasyonda bozulma ürünlerinin varlığında hidralazin tanımlanabilmiştir. İki dalga boyunun yarı dalga potansiyelleri doymuş kalomel elektroda karşı - 0.7 ve - 0.95 V'dur.

#### 2.1.2.2. Miktar tayini

##### a) Spektrofotometrik yöntemler

Solomonova ve arkadaşları direkt ultraviyole absorpsiyon metodu ile tabletlerde hidralazini tayin etmişlerdir.

Ellert ve Modras alkali çözeltide demir iyonları ile hidralazini muamele etmişler ve 540 nm'de meydana gelen rengi dikkate almışlardır.

Ruggieri 2 - naftokinonsulfonat sodyum kullanılarak kolorimetrik testin sonucunda menekşe renk gözlemlemişlerdir ( 11 ).

##### b) Floresansı

Naik ve arkadaşları ( 14 ), % 50 ' lik sulu metanol ile tabletlerden hidralazin hidroklorürü ekstre etmişlerdir. Karışımın bir kısmının 353 nm ' de floresans şiddetinin lineeer olarak değiştiğini bulmuşlardır. Enjeksiyonlarında bunun gibi analiz edilebileceğini bulmuşlardır.

### c ) **Titrimetrik yöntemler**

Ruzhentseva ve arkadaşları ( 44 ) sülfürik asit içinde çinko ile hidralazini ısıtarak amonyağa dönüştürmüşler, hidralazinin her molünden 3 mol amonyak şekillendirmişlerdir. Karışımı alkilemişler ve amonyağı borik asit solüsyonu içinde şekillendirmişler, titrasyon ile de miktar tayini yapmışlardır.

Sandri ( 45 ) sonuçları iyi olan üç titrasyon metodu denemiştir. Biri hidroklorik asit ve potasyum bromür varlığında son zamanda nişasta - iyot kullanarak potasyum bromatla titrasyondur. Diğeri, sodyumtiyosülfatın geri titrasyonu ile potasyum iyodür - periyodik asitin fazlasının ilavesi ile yapılmıştır. Üçüncüsü, potasyum ferrosiyanatın konsantrasyon çözeltisi ve sodyum hidroksitin ilavesinin asitlendirilmesinden sonra potasyum permanganat çözeltisi ile titrasyondur.

Artamanov ve arkadaşları ( 1 ) sodyum hidroksit çözeltisi ile hidralazin hidroklorürü kondüktometrik titrasyon ile tayin etmişlerdir.

Goryacheva ve Prikhodkina ( 22 ) N - bromosüksinimid çözeltisi ile tabletlerden hidralazini titre ettiler. 2 mol N - bromosüksinimid 1 mol hidralazin hidroklorüre ekivalenttir. İndikatör olarak metil kırmızısı kullanılmıştır.

USP XIX, hammaddeler, tabletler ve enjeksiyonlarda kuvvetli asit çözeltilerinde potasyum iyodür titrasyonu ile hidralazinin tanımlandığını vermektedir, iyodun varlığını tesbit etmek için kloroform kullanılır ( 58 ).

#### **2.1.3. Hidralazin hidroklorürün stabilitesi**

Hidralazin hidroklorür kristal katılar gibi tamamen stabildir. Oda sıcaklığında, sulu çözeltisi haftalarca stabildir ( 40 ). pH ' ı 7 ' den yüksek olan sulu çözeltilerde hidralazin dekompoze olup, ftalazin şekline dönüşür, dekompozisyonun hızı pH, sıcaklık, mevcut anyonun konsantrasyonu ve türüne bağlıdır ( 47 ).

Biyolojik numunelerde ilaç, oda sıcaklığında enzimatik reaksiyonla hızla kaybolur.

Hidrazino grubu süratle tepkimeye girer, aldehit ve ketonlarla hidrazonlara dönüşür. O aynı zamanda bir indirgeyici ajandır ve birçok metal iyon ile kompleks oluşturur ( 19 ).

275 - 280° C hidrazin ; amonyak , azot ve 1,4 - dihidro - 1,1' - biftalazin ayrışır ( 5 ).

#### **2.1.4. Hidralazin hidroklorürün farmakolojik özellikleri**

Direkt etkili vazodilatör ilaçlar içinde en uzun zamandan beri kullanılanıdır; otuz yıla yakın süredir antihipertansif ilaç olarak yerini korumaktadır.

Arteriyollerin düz kaslarını gevşeterek periferik damar rezistansını önemli ölçüde ( % 50 - 75 ) azaltır. Oluşturduğu vazodilatasyonun derecesi damar yatağına göre değişir. Hidralazinin renal kan akımında oldukça fazla artma yapabilmesi onun diğer ilaçlara göre bir üstünlüğü olarak kabul edilir ( 32 ). Ayrıca böbreklerde de damar direncini düşürmesi uzun süreli tedaviler sırasında böbrek kan akımının yeterli düzeyde kalmasını sağlaması nedeni ile hipertansiyona karşı kullanılan ilaçlar arasında özel bir yeri vardır ( 10 ).

Hidralazinin venüller üzerinde etkisi azdır ve onlarda önemsiz derecede dilatasyon yapar. Yaptığı kan basıncı düşmesi sonucu refleks olarak kalbi stimüle etmesi, fakat

venöz kapasitansı artıramaması, kalp debisinin aşırı derecede çoğalmasına neden olur; böylece kalbin yaptığı işi fazla artırır.

Hidralazinin kan basıncında yaptığı düşme, total periferik damar rezistansında yaptığı düşmeden beklenen dereceden fazla olmaz. Bunun nedeni kalp debisinin fazla artmasıdır. Tek başına kullanıldığında belirgin taşikardi ve palpasyon oluşturur. Propranolol ve benzeri beta blokör ilaçlarla kombine edildiğinde, kalbin refleks uyarılmasına bağlı debi artması ve ona bağlı yan tesirler önlenildiğinden hidralazinin periferik damar rezistansında yaptığı belirgin azalmanın kan basıncına yansımaları artar ve hipotansif etkisi potansiyalize edilir. Hidralazin antihipertansif olarak tek başına kullanılmaz. Mutlaka kalp ve renin salgılanması üzerinde refleks etkisini antagonize eden sempatotik nitelikte ( beta - blokör ilaçlar gibi ) bir antihipertansif ilaçla birlikte kullanılır. Bu kombinasyona diüretik bir ilaçta ilave edilir.

Başlangıçta günde oral yolla 40 mg dozunda verilir. Bu doz 3 - 4 kezde uygulanır. Propranolol alan hastalarda 100 mg ' lık günlük dozda da tedaviye başlanabilir. Alınan cevaba göre, doz giderek günde 200 - 400 mg ' a kadar artırılabilir. Toksik etkilerin sıklaşması nedeni ile günlük dozun 400 mg ' ı geçmemesi tavsiye edilir ( 32 ).

Yan etkilerin, hipertansiyon tedavisinin başında ( özellikle, doz çok hızlı artırılırsa ) ortaya çıkma ihtimali vardır; taşikardi, palpasyon veya anginal semptomlar görülebilir. Baş ağrısı, mide - barsak rahatsızlığı, burun mukozasında hiperemi, baş dönmesi görülürse aynı şekilde doz ayarlaması yapılır. Çok ender olarak aşağıdaki istenmeyen yan etkiler görülmüştür; ruhsal bozukluk ( anksiyete; depresif mizaç ), ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu, lökopeni ve trombositopeni. Böyle durumlarda doz sıfırlanır. Nadir vakalarda parastezi şeklinde periferik nöritis bildirilmiştir. Bu tertipler piridoksin( Vit B<sub>6</sub> ) kullanılırsa kaybolur ( 10 ).

### **2.1.5. Hidralazin hidroklorürün farmakokinetik özellikleri**

Hidralazin mide - barsak kanalından çabuk bir biçimde ve tamama yakın derecede absorbe edilir. Doruk plazma konsantrasyonuna 1 - 2 saat içinde erişir. Ağızdan alınan hidralazin absorbe edildikten sonra karaciğerden geçerken fazla metabolize edilir. Karaciğerde büyük bir kısmı N - asetiltransferaz enzimi tarafından asetillenmek sureti ile inaktive edilir. Genetik özellikleri nedeni ile yavaş asetilleyen kimselerde, belirli bir dozu, hızlı asetilleyici deneklerde olduğundan daha yüksek plazma konsantrasyonu oluşturur. Oral dozun sistemik biyoyararlanımı yavaş asetilleyenlerde yaklaşık % 50, hızlı asetilleyenlerde % 30 kadardır ( 32 ).

Hidralazin yavaş asetile edici fenotip hastalarda toksisite sıklığında artma olduğu bildirilmiştir. Bu hastalar hayatı tehdit edici sistemik lupus - eritوماتosus benzeri ( SLE - benzeri ) bir semptomun gelişmesine, hızlı asetile edici hastalardan daha müsaittir. Bir ile 15 yıl hidralazin alan 58 antihipertansif hastadan 12 ' sinde toksik sendromlar gelişmiştir ve bunların 12 ' si de yavaş asetile edenlerdir.

Hidralazinin gösterdiği polimorfizm aynı zamanda ilacın terapötik tesirlerini de etkiler. Esansiyel hipertansiyonlu 23 hastada hidralazinin dozajı, plazma konsantrasyonunun günlük doza oranının yavaş asetile edicilerde, hızlı asetile edicilere

göre ortalama 1.7 defa fazla olduğunu ve kan basıncını yeterli derecede düşürmek için gerekli hidralazin dozunun hızlı asetile edicilerde, yavaş asetile edicilere göre % 58 fazla olduğunu göstermiştir ( 20 ).

Plazmada % 85 oranında proteine bağlanır. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır ( 2 - 4 saat ). Fakat damar düz kaslarına olan yüksek afinitesi nedeni ile sıkı bağlandığından antihipertansif etkisinin yarılanma ömrü çok daha uzundur ( 32 ).

### **2.1.6. Hidralazin hidroklorürün metabolizması**

Hidralazin hidroklorür hızla metabolize olur ve atılır. İnsanlarda 14 - karbonla sınıflandırılmış deneylerde ilacın % 10 ' undan daha azının değişmeden atıldığı gösterilmiştir ( 60 ). Bir dozdan sonra beş gün içinde, % 83 - 89 ' u idrarla ve % 9 - 12 ' si feçesle atılır. İdrarla atılan miktarın % 96 ' sı ilk 24 saat içinde saptanmıştır. Aynı dozda yavaş asetilatör ilaç alan kimseler hızlı asetilatör ilaç alanlardan daha yüksek kan seviyesine sahiptirler ( 42 ).

### **2.1.7. Hidralazin hidroklorürün piyasada bulunan preparatları**

Apresolin® ( Ciba - Geigy ) adı altında 25 mg hidralazin hidroklorür içeren draje formları mevcuttur.

Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği dijital ve / veya diüretiklerle konvensiyonel tedaviye yeterli cevap vermeyen kronik sol ventriküler yetersizliğinde ek tedavi olarak kullanılır.

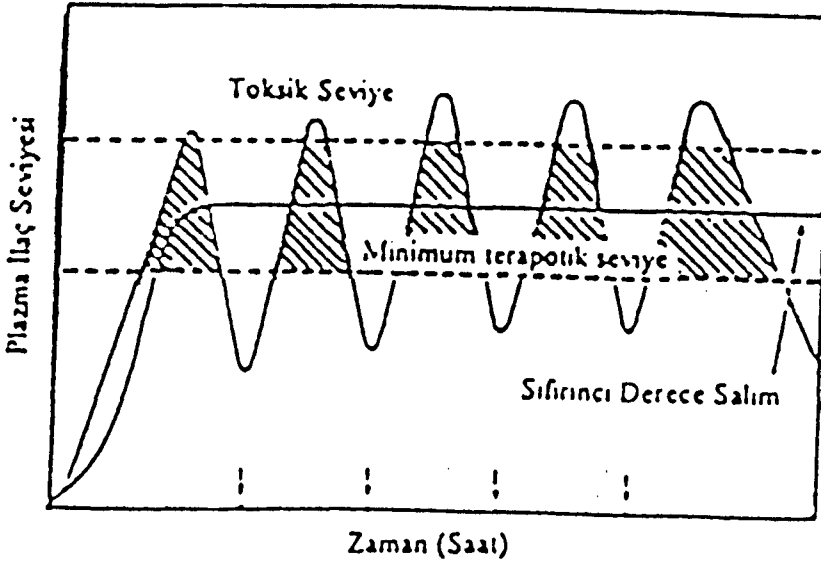
Hipertansiyonda günde 2 defa 25 - 50 mg, gereğinde 3 - 4 defa 50 mg, kronik konjestif kalp yetersizliğinde başlangıçta 3 - 4 defa 25 mg, yavaş yavaş 3 - 4 defa 50 - 75 mg dozlarda verilir ( 25 ).

## 2.2. Kontrollü Salım Sağlayan Dozaj Şekilleri

Kanda ilk etken madde konsantrasyonunu sağladıktan sonra etken maddenin kandan atılma hızına eşit hızda kana ilaç vererek uzun zaman terapötik düzeyi sürdürebilen şekillerdir ( 30 ).

İdeal bir yavaş salıveren dozaj şekli, uygun miktarda ilaç absorbe edildikten sonra eliminasyon hızına eşit bir absorpsiyon veya salıverme hızı sağlayabilen şeklidir. Bu şartlar altında uzun süre plazmada etkili ilaç seviyelerini devam ettirmek mümkün olacaktır ( 20 ).

İdeal çözüm minimum terapötik seviye ile toksik seviye ortasındaki düz çizgiyi sağlayan kontrollü salım sistemidir ( Şekil 2.3. ) ( 2 ).



Şekil 2 - 3. Kontrollü salım sağlayan sistemlerin başlıca görünümü; sıfırinci dereceden salımın, çoklu dozlama yapılan konvensiyonel dozaj şekline karşı genel eğilimi.

### 2.2.1. Kontrollü salım sistemlerinin çeşitleri

Kontrollü salım sistemlerinin serum konsantrasyonu - zaman grafikleri şekil 2.4. de sunulmuştur ( 43 ).

1. Yavaş açılım ( Slow Release SR ):

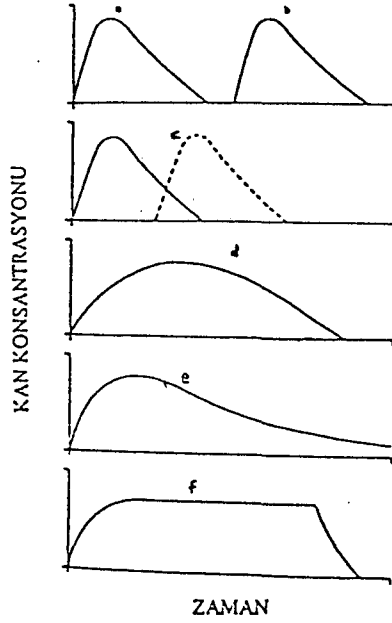
Düşük  $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$  değişmez,  $t_{max}$  gecikir.

2. Uzun süreli açılım ( Extended Release ER ):

Düşük  $C_{max}$ , görünen ( apparent )  $t_{1/2}$  süresinde artış, gecikmeli  $t_{max}$ .

3. Gecikmeli açılım ( Delayed Release DR ):

$C_{max}$  aynı,  $t_{max}$  değişmez, geç açılma.



Şekil 2 - 4. Çeşitli dozaj şekilleri; a ) çabuk salım, b ) geciktirilmiş salım, c ) tekrarlanan etki, d ) uzatılmış salım, e ) sürekli salım, f ) kontrollü salım.

### 2.2.2. Kontrollü salım sistemlerinin avantaj ve dezavantajları

Klinik açıdan avantajları ( 23, 24, 38 ):

- Dozaj tekrarlanmasında azalma
- Sistemik sirkülasyonda aktif madde düzeylerinde istikrar
- Hastanın dozaj programına uyumu
- Gece doz alma gereğinin ortadan kalkması
- Etki sürekliliğinde artış
- Gastrointestinal iritasyonda ve etkide azalma
- In vivo biyolojik yarılanma ömrü kısa olan ilaçların organizmadaki yarılanma süreleri uzatılır
- Yan etkilerde veya bu yan etkilerin şiddetinde azalma, farmakolojik etkide seçicilik artar.

Bu sistemin bazı dezavantajları da vardır:

- Total dozun normal dozdan 2 - 3 misli fazla olması dolayısı ile dozajının dikkatle yapılması lazımdır. En uygun şart ilacın toksik veya terapötik düzeyleri arasında geniş bir ara olmasıdır.
- Preparatta meydana gelebilecek deformasyon, çatlama gibi nedenlerle sistemin güvenilirliğinin azalması ( özellikle membranlı sistemlerde ).
- İlacın serbestleşmesinin istenildiği anda kesilmesine imkan yoktur.
- Uzun süre gastrointestinal sistemde kalması dolayısı ile bazı sebatsız ilaçlar bozulabilir.
- Yanlışlıkla ilacın çiğnenmesi halinde bazı ciddi durumlar doğabilir.
- Vücutta aşman tip polimerlerden zararlı yan ürünler oluşması.
- Eliminasyon hızı çok yavaş olan ilaçların, vücutta birikme tehlikesi ortaya çıkabilir.
- Yüksek dozda etkili olan etken maddelerin bu tip dozaj şekillerinin hazırlanması güçtür.

### 2.2.3. Sürekli terapötik etki sağlayan ilaç şekilleri için şartlar ve sınırlayıcı koşullar

#### 2.2.3.1. Etken maddeye ait şartlar

Etken maddenin kendisi bütün gastrointestinal yollarda ( değişik yerlerde de olsa ) absorbe olabilmeli, oldukça geniş bir emniyet sınırı olmalı, uygun hızda ( nisbeten kısa yarılanma ömürlü ) atılabilmelidir.

#### 2.2.3.2. Hastaya ait şartlar

Hastanın mide ve barsaklarının, absorpsiyon yeteneği, hareket hızı yeterli olmalı ve normal pH ' ları sağlayabilmelidir.

#### 2.2.3.3. Sınırlayıcı terapötik sebepler

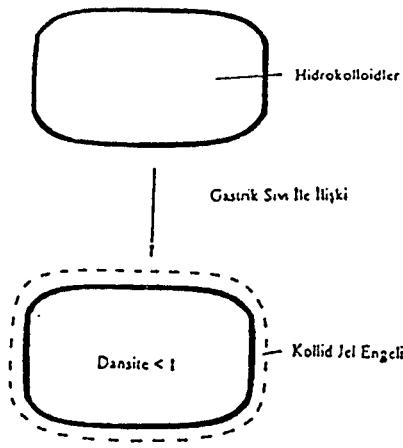
İlacın yanlış alınması ile - mesela hasta ilacı çiğnerse - toksik etki husule gelmesi mümkündür. Digital kalp glikozitlerinde ve diğer bazı ilaçlarda kritik dozu tayin etmek zordur.

Etken madde esasen yavaş absorbe olur ve yavaş atılan özelliğe sahip ise sürekli etki sağlayan şeklinin kullanılmasına ihtiyaç yoktur. Vitaminlerin sürekli etki sağlayan ilaç şekillerine ihtiyaç yoktur. Antikolinergik ilaçların sürekli etki sağlayan şekilleri diğer etken maddelerin absorpsiyonuna engel olur ( 30 ).

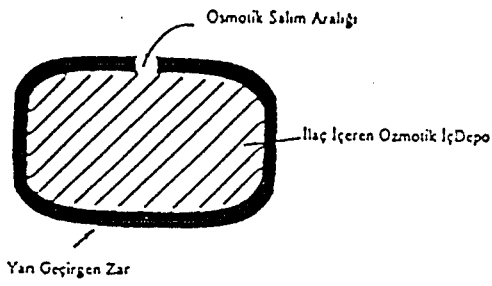
### 2.2.4. Kontrollü salım çeşitleri

- Kolloid jel sistemi Şekil 2.5.
- Osmotik pompa ( oros ) Şekil 2.6.
- Osmotik pompa ( 2 kompartman oros ) Şekil 2.7.
- Polimer resin sistemi Şekil 2.8.

Kontrollü salım sistemleri çok çeşitli dozaj şekilleri halinde kullanılmakta olup içerdikleri aktif maddeleri uzun bir süre boyunca ve önceden belirlenmiş süreler içinde salma özelliğine sahiptirler. Çoğunlukla oral yolla kullanılmak üzere tasarlanmışlardır. Son zamanlarda ise intramüsküler ve subkutan enjeksiyonlar, oküler insertler, intra - uterine ( uterus içine yerleştirilen ) ve transdermal patch tipinde bazı dozaj şekilleri kendilerini göstermeye başlamışlardır. Bu preparatların ilk hedefleri ilacın etkisini uzun süre devam ettirebilmek, terapötik yararlılığını artırmak, toksikolojik etkilerini ise elden geldiği kadar azaltmak, hastanın ilacı düzenli almasını sağlamak, ilacı daha kullanışlı bir şekle dönüştürerek daha ekonomik bir tedavi yöntemi sağlamaktır.



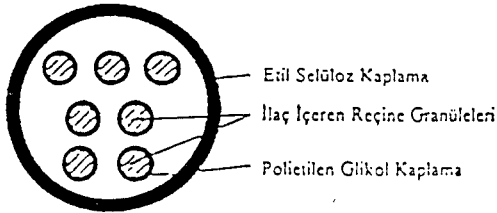
Şekil 2 - 5. Intragastrik yuzen tablet



Şekil 2 - 6. Temel osmotik pompa



Şekil 2 - 7. İki kompartmanlı, hareket edebilen bölme ile ayrılmış osmotik basınç kontrollü ilaç taşıyıcı sistem



Şekil 2 - 8. Polimer kaplı ilaç - reçine dispersiyonu



İdeal olarak, aktif maddenin terapötik kullanılabilirlik ve emniyetinin optimizasyonunu sağlamak için sabite yakın bir farmakolojik tepkiyi sürdürmek yoluna gitmelidir. Bu şekilde konvansiyonel mükerrer dozlama metodları ile elde edilen kan seviyelerinin tepe ve vadilerinin meydana getirdiği şekil düzeninden kurtarmak mümkündür. Bu nedenle, tetkik edilen bir kontrollü salım dozaj şeklinin değerlendirilmesini yapabilmek için ilacın kan seviyelerinin, iddia edilen fonksiyonel tepki ile korelasyonunun (bağıntısının) belirlenmesi gerekir. Genel olarak performans spesifikasyonları ilacın salım hızının zamana karşı profili şeklinde görülmektedir ( 38 ).

### **2.2.5. Kontrollü salım sağlayan preparatlarda kullanılan polimerler**

Kontrollü serbestleştirilen sistemlerde taşıyıcı matriksin oluşturulması için genellikle doğal ve sentetik polimerler kullanılır.

Polimerler, en basit tanımıyla, çok sayıda, aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla, az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli, başka bir ifade ile yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir.

Polimerlerin küçük molekül ağırlıklı sıvılarla etkileşmesi kontrollü serbestleştirme sistemleri ile ilgili uygulamalarda da çok önemlidir. Bu uygulamalarda polimerler hem üretim hem de kullanım aşamasında sıvılar ile etkileşirler ( 23 ).

Kontrollü salım sağlayan preparatlarda kullanılan polimerlerin sınıflandırılması ( 23, 31 ):

#### **a ) Vücutta aşınmayan hidrofil polimerler**

- Hidroksi etil selüloz ( HEC )
- Hidroksi propil metil selüloz ( Methosel )
- Hidroksi propil selüloz ( Klusel )
- Karboksi metil selüloz ( CMC )
- Karboksipolimetilen (Karbopol )
- Metakrilik asit ( MAA )
- Metil metakrilat ( MMA )
- Metoksietilmetakrilat ( MEMA )
- Metoksietoksietilmetakrilat ( MEEMA )
- Poli 2 - hidroksietilmetakrilat ( PHEMA )
- Poli ( N - vinil - 2 - piroolidon ) ( PNVP )
- Polivinil alkol ( PVA )

#### **b ) Vücutta aşınmayan hidrofob polimerler**

- Etilen vinil asetat kopolimerleri
- Silikonlar

#### **c ) Vücutta aşınan polimerler**

- Poliamidler
- Poliesterler
- Poliglikolik asit

Polilaktik asit

Polilaktikglikolik asit

Polimer seçimi, membran geçirgenliği ve dolayısı ile her ilaç için serbestleşme hızını belirler. İlaç serbestleşme sistemlerinde polimerin en iyi şekilde seçimi için iki sorunun anlaşılması gerekmektedir. Bu sorunlar polimer maddenin yapısı, morfolojisi ve difüzyon olayı ile ilgilidir. Polimer madde açısından en iyi difüzyon koşullarına, kristal yapı oranı, gözenekliliği, şişme derecesi, katkı maddelerinin konsantrasyonu, çapraz bağlı makro molekül zincirlerinde delik boyutu ve makromoleküler gevşeme davranışı ile ilgili termodinamik geçiş özellikleri ( ilaç ve genellikle su olan bir şişirme ajanı varlığında camsı / kauçuğumsu geçişler) kontrol edilerek ulaşılabilir. Difüzyon açısından ise polimerle difüze olacak maddeler arasındaki termodinamik etkileşimler önemli olabilir. Transferden sorumlu, kimyasal güç ve sıcaklık farkları incelenmeli ve kontrol edilmelidir ( 39 ).

Polimerik kontrollü serbestleşme sistemleri ilaç serbestleşmesini kontrol eden mekanizma ve uygulama alanları göz önüne alınarak iki grup alınarak iki grup altında sınıflandırılabilir ( Çizelge 2.5. ). Serbestleşme işleminde hız sınırlayıcı basamak, ilacın Fick Kanunu ile ifade edilen difüzyonu ( difüzyon kontrollü sistemler ), polimer ile çözünme ortamı ara yüzeyinde katı fazı parçalanmasına yol açan kimyasal reaksiyon ( kimyasal kontrollü sistemler ) veya polimer içine çözünme ortamının girmesi ile yapının şişmesi ve ters yönde ilaç difüzyonu ( şişme kontrollü sistemler ) olabilir. Manyetik kontrollü sistemlerde olduğu gibi serbestleşme dışardan da kontrol edilebilir ( 23 ).

#### Çizelge 2 - 5. Kontrollü serbestleştirilen polimerik sistemlerin sınıflandırılması

A - Serbestleşme mekanizmasına göre

- i. Difüzyon kontrollü sistemler
  - Membran sistemler
  - Matriks sistemler
- ii. Kimyasal kontrollü sistemler
  - Vücutta aşınan sistemler
  - Zincire takılı sistemler
- iii. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler
  - Şişme kontrollü sistemler
  - Ozmotik kontrollü sistemler
- iv. Diğer sistemler
  - Manyetik kontrollü sistemler
  - Ultrasonik sistemler
  - Ortama duyarlı sistemler

B - Uygulama yerine göre

- Oküler sistemler
- Nazal sistemler
- Oral sistemler
- Bukal sistemler

Transdermal sistemler  
İmplant sistemler  
Vajinal, servikal, intrauterin sistemler  
Rektal sistemler

## A - Serbestleşme mekanizmasına göre

### i. Difüzyon kontrollü sistemler

#### **Membran sistemler**

Bu sistemlerde ilaç şişen veya şişmeyen polimer filmle çevrili bir depo içine alınır. İlacın polimer filmden difüzyonu bu sistemlerde serbestleşme hızını kontrol eden basamaktır. Membran sistemler film, kapsül, mikrokapsül, içi boş elyaf, vb. gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilir. Biyoetken maddelerin ( enzimler, hücreler, vb. ) tutuklanması gibi çeşitli uygulamalarda yer alan bu sistemler için filmler, kontrollü serbestleşme uygulamalarında en yaygın olarak kullanılan gruptur.

Membran sistemlerin farmasötik açıdan en önemli üstünlükleri, sıfırıncı derece kinetiğe, başka bir ifade ile sabit serbestleşme hızına kolaylıkla ulaşabilmeleridir.

Membran sistemlerin şüphesiz sakıncaları da vardır. Örneğin bu sistemler genellikle vücutta parçalanmaz, dolayısı ile deri altı implantasyon şeklinde kullanımlardan sonra cerrahi işlemle uzaklaştırılmaları gerekir.

Membranlardan kütle transferi ayrıntılı olarak çalışılmış ve son yıllarda konu ile ilgili çeşitli yayınlar literatürde yer almıştır. Membranlar yapılarına göre genellikle iki gruba ayrılırlar:

- Gözeneksiz ( homojen ) membranlar
- Gözenekli ( heterojen ) membranlar

Gözenekli membran elde etmek için,  
etil selüloz - polietilenglikol  
polietilenglikol - polimetilmetakrilat kopolimeri  
polivinil klorür - sakkaroz  
polietilenglikol - polimetakrilat karışımları kullanılabilir.

#### **Matriks sistemler**

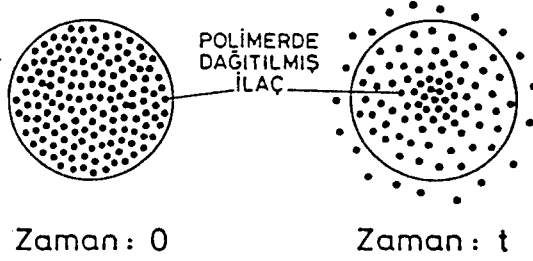
Şekil 2.9. da görüldüğü gibi bu sistemlerde ilaç katı polimer içinde çözülür veya dağıtılır. Membran sistemlerde olduğu gibi burada da serbestleşme hızını kontrol eden basamak, ilacın polimer matriks içindeki difüzyonudur.

Membran sistemlere göre matriks sistemlerin fabrikasyonu kolay ve ucuzdur. Ancak ilacın polimer yapıda dağılımı nedeni ile genellikle sıfırıncı dereceden serbestleşme kinetiğine ulaşamaz.

Matriks sistemlerde sıfırıncı dereceden kinetiğe dolayısı ile sabit serbestleşme hızına ulaşılması için matriksin özel geometrik şekillerde hazırlanması düşünülmüştür.

Etken maddenin sıfırıncı dereceden serbestleşmesini sağlayan değişik tipte gözenekli

matriksler hazırlanmıştır. Matriks materyaline hidrofil maddeler ilave edilerek gözenekli matriksler hazırlanır. Matrikslerde tablet basmada uygulanan basınçta gözenekli yapıyı etkiler, düşük basınçta gözenekli matriksler oluşur ( 23 ).



Şekil 2 - 9. Difüzyon kontrollü matriks sistemlerin şematik görünümü.

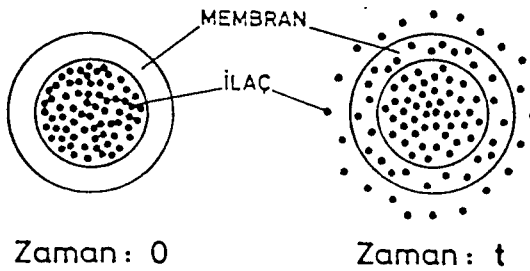
Mikroküreler, matriks tabletler, matriks tipi implantlar bu sistemlere örnektir ( 16 ).

Matriks içinde çözülmüş ilaç veren sistemden ilacın salımı, ilk salımdan sonra zamanın karekökü ile bağıntılıdır. Bu zamana bağlılık yüklenen ilacın % 60 ' ı için geçerlidir ve bunu takiben salınan ilaç miktarı zamanla sabittir ( 56 ).

## ii. Kimyasal kontrollü sistemler

### Vücutta aşınan sistemler

Bu sistemlerde, matriks sistemlerde olduğu gibi ilaç polimer içinde dağılır. Vücutta aşınan sistemlerde Şekil 2.10. da görüldüğü gibi polimer faz zamanla aşınma sonucu azalır ve ilaç serbestleşir.



Şekil 2 - 10. Vücutta aşınan sistemlerin şematik görünümü.

Yapılan bir sınıflandırmaya göre vücutta aşınan sistemler, kimyasal bakış açısından aşağıda verilen üç mekanizma ile aşınmaya uğrarlar:

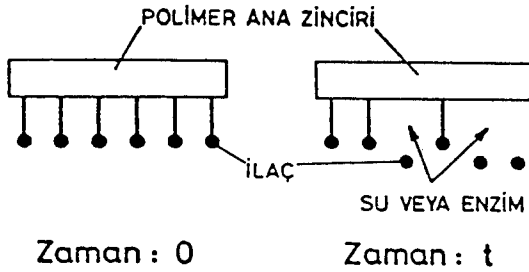
- Suda çözünen polimerler, polimer matrikste ana zinciri birbirine bağlayan çapraz bağların kopması ile çözünür hale geçerler.
- Suda çözünmeyen polimerler, hidroliz, iyonizasyon veya anazincire bağlı yan

grupların protonlanması ile çözülür.

- Suda çözünmeyen polimerler ana zincirin kopması ile suda çözünen küçük moleküllere dönüşür ( 23 ).

### Zincire takılı sistemler

Şekil 2.11. de şematik olarak gösterildiği gibi ilaç bir polimer zincire kimyasal olarak bağlıdır ve bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması ile ilaç serbestleşir ( 23 )



Şekil 2 - 11. Zincire takılı sistemlerin şematik görünümü.

Zincire takılı sistemlerin diğer kontrollü serbestleşme sistemlerine göre bir üstünlüğü, sistemin ağırlıkça % 80 ' inin ilaç olmasıdır. Geleneksel bir çok taşıyıcı sistemde yapının ağırlıkça % 70 - 90 ' ının polimer faz olduğu göz önünde tutulursa, bunun ekonomik yönden önemli bir üstünlük olduğu söylenebilir ( 23 ).

### iii. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

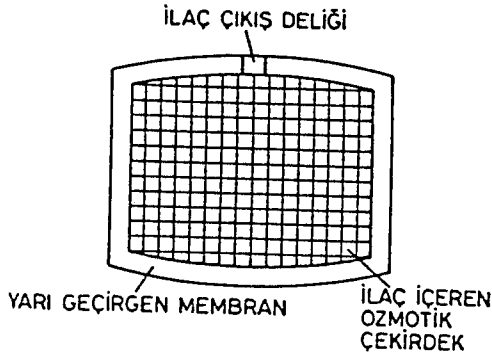
#### Şişme kontrollü sistemler

Şişme kontrollü sistemlerde serbestleşme, polimerlerin bir çözücü varlığında camı durumdan kauçuğumsu duruma geçişi ve bu durumda ortaya çıkan makromoleküler gevşeme sonucu gerçekleşir ( 23 ).

İlaç bir matris yapının içerisinde homojen olarak dağıtılmıştır. Kullanılan polimer normalde ilacın difüzyonuna engel olur. Ancak su ile temas ettiğinde polimer şişer ve ilacın matris yapıdan salımı mümkün olur. Kullanılan polimerin cinsi, ilacın salım kinetiğini ve hızını belirler ( 16 ).

#### Ozmotik kontrollü sistemler

Ozmotik kontrollü serbestleşme sistemlerinde ilaç yarı geçirgen bir membran içindedir ( 23 ). Polimer, ilaç moleküllerinin difüzyonuna engel olur. Sistemin bir tarafında ilacın çıkışını sağlamak için bir delik açılır ( Şekil 2.12. ) ( 16 ).



Şekil 2 - 12. Ozmotik kontrollü sistemlerin şematik görünümü.

#### iv. Diğer sistemler

##### **Manyetik kontrollü sistemler**

Bu ilaç taşıyıcı sistem ilacın serbestleşme hızının dışarıdan kontrol edilebilmesine, hızın istenen şekilde ayarlanabilmesine olanak verir. Bu tip sistemler şeker hastalıklarının tedavisinde önemli olabilir, çünkü bu tedavide kandaki glikoz miktarını kontrol edebilmek için sabit hızla verilen insülin yemeklerden önce yüksek hızla insülin verilerek desteklenmelidir. Bu sistem doğum kontrolü içinde kullanışlı olabilir ( 23 ).

##### **Ultrasonik sistemler**

Bu sistemlerin hazırlanmasında manyetik sistemler için kullanılan polimerler kullanılır. Ancak, serbestleşme işleminin başlatılması ultra ses dalgaları ile yapılır. Bu sistemler şeker hastalarının tedavisinde kontrollü insülin verilmesi için kullanılmak üzere planlanmıştır ( 23 ).

##### **Ortama duyarlı sistemler**

Kontrollü serbestleşme teknolojisindeki son gelişmeler ilaçların polimer matrikslerden ortam koşullarına bağlı olarak serbestleşmesi ile ilgilidir. Bu yaklaşımlarda, pH, sıcaklık, sistemin bulunduğu ortam türü ve bu ortamdaki etken maddeler, vb. gibi ortam koşulları değiştirilerek ilaç taşıyan polimer yapının şişme - büzülme davranışları değiştirilmekte ve ilaç serbestleşmesi kontrol edilmektedir. Henüz araştırma aşamasında olan bu yaklaşımlarda özellikle yük taşıyan hidrojeller kullanılmakta olup, çalışmalar yoğun bir ilgi ile devam etmektedir ( 23 ).

#### **2.2.6. Çalışmamızda kullanılan polimer maddeler**

Karbopollerin genel özellikleri :

Koyulaştırma etkisi	Mevcut su ile şişebilen zank ve polimerlerden daha üstündür.
Ürün benzerliği	Doğal zanklar ile aynısı elde edilemez.
Güvenilirliği	Kozmetik ürünler ve ilaçlarda kullanılır.
Eskimedenden etkilenmez	Oksidasyon ve hidralizasyona maruz kalmaz.

**2.2.6.1. Karbopol 934 ( Karbomer 934 )**

Karbomer 934, sakarozun eter ile çapraz birleşmiş akrilik asitin yüksek moleküllü ağır polimeridir. Karbomer 934, 80° de bir saat vakum altında kurutulduğunda % 56 ile % 68 arasında karboksilik asit ( - COOH ) ihtiva eder.

Su geçirmez kapta muhafaza edilir ( 37 ).

Su, alkol ve gliserolde çözünür ( 51 ).

**2.2.6.2. Karbopol 1342 ( Karbomer 1342 )**

Karbomer 1342, pentaeritritolün eterler ile çapraz birleşmiş uzun bir zincirle bağlı alkil metakrilat ve akrilik asit yüksek moleküllü ağır polimeridir. Karbomer 1342, 80° de bir saat vakum altında kurutulduğunda % 52 ile % 62 arasında karboksilik asit ( - COOH ) ihtiva eder.

Su geçirmez kapta muhafaza edilir ( 37 ).

**2.2.6.3. Karbopol 940 ( Karbomer 940 )**

Karbomer 940, pentaeritritolün eterler ile çapraz birleşmiş akrilik asitin yüksek moleküllü ağır polimeridir. Karbomer 940, 80° de bir saat vakum altında kurutulduğunda % 56 ile % 68 arasında karboksilik asit ( - COOH ) ihtiva eder.

Su geçirmez kapta muhafaza edilir ( 37 ).

**2.2.6.4. Karbopol 834 ( karbomer 834 )**

Pentaeritritolün allil esterleri ile çapraz bağlı yüksek molekül ağırlıklı akrilik asit polimeridir.

Su geçirmez kapta muhafaza edilir ( 37 ).

**2.2.7. Sürekli terapötik etki sağlayan ilaç şekillerinde etken madde dozlarının hesaplanması**

İlaç şeklinin içindeki toplam etken madde miktarı yani dozu ( Dt ); ilk ( normal ) doz ( Dn ) ile onu destekleyen ( düzeyi sürdüren ) yani kandaki terapötik ilaç düzeyini sürekli olarak aynı düzeyde tutacak olan doz ( Ds ) ' un toplamına eşittir.

$$Dt = Dn + Ds$$

Normal dozun birinci dereceden kinetikle  $\left( K = \frac{0.693}{t_{1/2}} \right)$  ilaç şeklinden dışarı

çıktığı kabul edilirse normal dozun atılma hızı  $DnK$  ' dir ve işte bu miktar kadarda desteklenmelidir ki kanda tepe düzeyi devam etsin. Destekleme süresi olarak bir t zamanı gerekli olduğuna göre  $Ds = DnKt$  olacaktır. Buna göre:

$$Dt = Dn + DnKt$$

$$D_t = D_n ( 1 + Kt )$$

$$D_t = D_n \left( 1 + \frac{0.693 t}{t_{1/2}} \right) \quad (30).$$

### 2.2.8. Kontrollü salım sağlayan dozaj şekillerinin kontrolü

Uzatılmış etki sağlayan sistemlerin kontrolü; dissolüsyon testi ile in vitro, kan verilerinden yararlanılarak in vivo şeklinde yapılır. İlacın kan konsantrasyonu ve absorpsiyonu, ilacın dissolüsyon hızı ile yakından ilgilidir. Dissolüsyon basamağı absorpsiyondan önce geldiği için dissolüsyon hızını etkileyen herhangi bir faktör absorpsiyon hızını da etkilemektedir. Dissolüsyon hızının genel bağıntısının ilk olarak Noyes ve Whitney ortaya koymuşlardır. Noyes - Whitney denkleminin ileri sürdüğü husus ise ( 37 )

$$dC / dt = kS ( C_s - C )$$

Burada;  $dC / dt$  : dissolüsyon hızını

- k : çözünürlük hız sabitesi
- S : çözünen katının yüzey alanı
- $C_s$  : ilacın çözünürlüğünün gösteren değer
- C : t zamanında çözücüdeki maddenin konsantrasyonu

#### 2.2.8.1. In vitro kontrol

In vitro çözünme hızı deneylerinde döner sepet ile palet ( 7, 59 ) yöntemlerinin yanı sıra döner şişe ( 26, 34 ) ve sürekli akış hücresi ( 26, 33 ) yöntemleri de kullanılmaktadır.

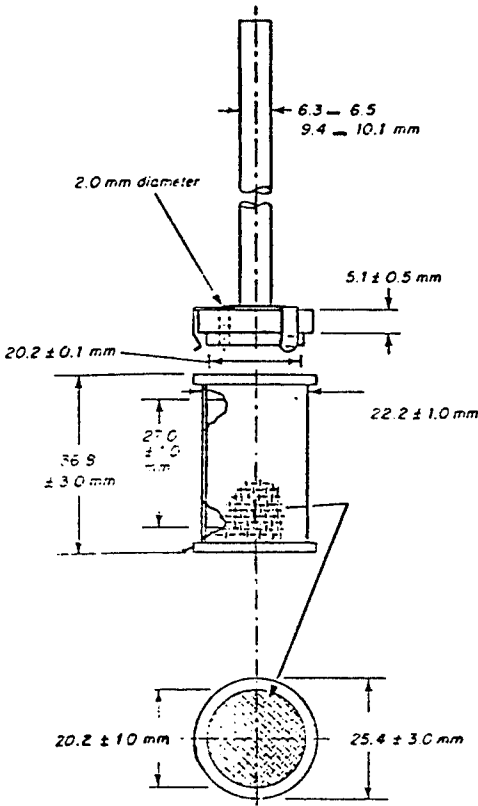
##### a ) Döner sepet yöntemi

Sistem şekil 2.13. de görüldüğü gibi, cam ya da inert, transparan bir materyal veya barosilikat camından yapılmış silindirik bir kap, motor, metalik şaft ve silindirik sepetten ibaret bir apareydir. Kap bir su banyosunun içinde içerdiği vasatı test anında  $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$  de tutmaya ve yavaş bir şekilde çalkalanmasına elverişli olarak hazırlanmıştır. 160 - 175 mm yüksekliğinde, 98 - 106 mm çapında ve 1000 ml hacindedir. Kabın üst kenarından tutturulmuş ve üzerinde merkezden girişli bir kapak bulunur.

Sepetin üst kısmı şaftın bağlandığı bir yuvaya sahiptir ve paslanmaz çelikten yapıldır, üç adet klips ile dönme sırasında kabın ekseni ile sepetin merkezinin altını sıkıca kavrayacak şekilde tutturulmuştur. Sepetin örgü açıklığı 40 mesh olacak şekilde paslanmaz çelik telden yapılmıştır. Her testin başlangıcında dozaj ünitesinin konacağı sepetin kuru olması gerekir.

1970 ' de kabul edilen döner sepet yöntemi, dissolüsyon testinin ilk geçerli metoduydu. Bu metod 1990 ' da Apparatus 1 olarak isimlendirildi ( 26 ).

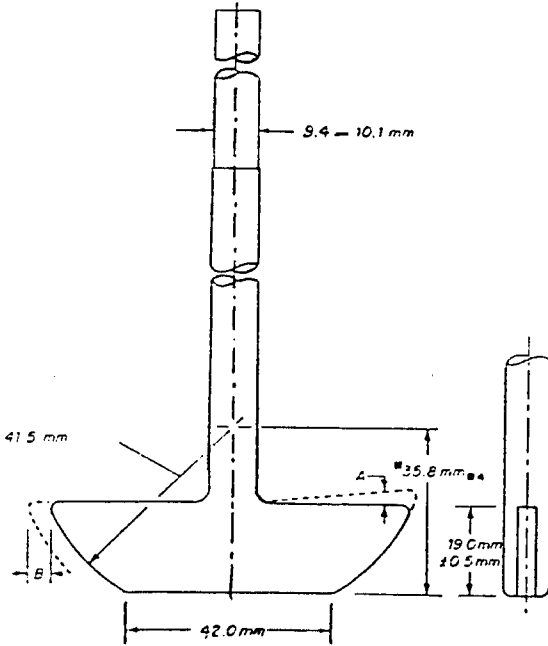




Şekil 2 - 13. Apparatus 1

### b ) Palet yöntemi

Döner sepetten tek farkı sepet yerine karıştırıcı olarak palet ( pervane ) kullanılmasıdır. USP de Apparatus 2 olarak kayıtlı olup şekil 2.14. 'de görüldüğü gibi shaft ve palet paslanmaz çelikten yapılmıştır. Palet alt kenarı ile kabın ortası arasında 2.5 - 0.2 cm uzaklık bulunmaktadır. Tablet veya kapsül, yüzmemesi için küçük bir tel spiral ile birlikte kabın dibine konur ( 23, 60 ).



Şekil 2 - 14. Apparatus 2

### **c ) Döner şişe yöntem**

Döner şişe yöntemi USP de Apparatus 3 olarak tanımlanır. Geciktirilmiş salım yapan dozaj formları için alternatif bir yöntemdir. Cihazda su banyosu içine konmuş transparan silindirik kap kullanılır. Kap cam çubuklarla desteklenmiştir. Bunlardan biri yatay eksenin yönünü korur ve sabit hızla çalışan bir motora bağlanmıştır. Ağız kısmı ise dozaj ünitesinden örnek alabilmeyi kolaylaştırmak için cam kabın yan tarafında bulunur. Dissolüsyon ortamının hacmi ve ağız kısmının konumu banyonun içerisindeki suyun, balon içine girmesine izin vermeyecek şekilde hazırlanmıştır. Su banyosunun ısı 37° C olmalıdır ve balon sabit devirde dönüş yapabilmelidir ( 26, 27 ).

### **d ) Sürekli akış hücresi**

Sürekli akış hücresi yöntemi Dr. F. Langenbucher ' in başkanlığında İsviçre ' de geliştirilmiştir. Avrupa ' da çok geniş ölçüde kullanılarak BP tarafından incelenmiş ve Apparatus 4 olarak sunulmuştur ( USP 1990 ).

Yöntemde dissolüsyon ortamı, araştırılan preparatı içeren kapalı bir hücreden pompa yardımı ile sabit bir akış hızında sürekli devir ettirilir. Belirli zaman aralıklarında örnek alınıp etken madde miktarı tayin edilebilir. Bu esas üzerine çalışan çeşitli şekillerde akış hücreleri yapılmıştır. Apparatus 1 ve 2 de yapılan tampon ilavesi ile ortaya çıkan sıcaklık değişimleri bu yöntemde görülmeksizin istenilen pH değişiklikleri yapılabilir ( 26, 27 ).

### **Dissolüsyon koşulları ve örnek alma zamanlarının belirlenmesi**

Dozaj şeklinin fizyolojik pH koşulları içinde salım özellikleri belirlenmelidir. Çalışılan maddenin monografında belirtilmemişse standart devir hızı, palet yöntemi için 50, sepet yöntemi için 100 devir / dakika ' dır. Ayrıca sürekli etkili tabletin dezintegrasyonuna ( dağılma ) uğramadığı da gözlenmiştir.

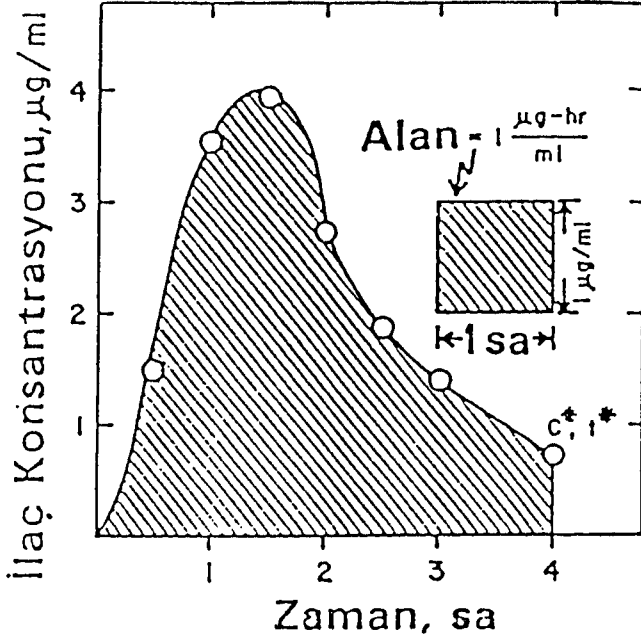
Çözünme ortamı olarak sulu sistemler, hidroorganik sistemlere tercih edilmelidir. Suda zor çözünen maddeler için yüzey aktif madde ( özellikle sodyum lauril sülfat ) ilavesi uygundur. Çözünürlüğü çok zayıf olan etken maddeler için sink koşulların sağlanmasında, devamlı akış ( flow - through ) hücresi yöntemi sonuç verir. Deney süresince en az üç örnek alınmalıdır ( 13 ). Her zaman aynı yerden genellikle sıvının yüzeyi ile sepet veya karıştırıcının alt ucunun ortasındaki mesafeden alınır. Bu mesafenin kabın iç kenarından en az 1 cm açıkta olmasına dikkat edilir ve etken maddeye özel miktar tayini yapılır ( 30 ).

### **2.2.8.2. In vivo kontrol**

Terapötik bir ajanın kontrollü salınan sistemlerinin in vivo gelişiminde, öncelikle in vitro salım profillerinin çizilmesi gereklidir. İn vitro deney bulgularından hareketle, bir dozaj şeklinin biyoyararlanımı hakkında bir tahminde bulunulabilir.

Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemlerin gelişiminde, iyi bir in vitro - in vivo korelasyon çok önemlidir. Korelasyonun sağlandığı in vitro çözünme deneyi bulguları kullanılarak seriler arası varyasyon, ürün raf ömrü, minör formülasyon ve proses değişimleri saptanabilir ( 13, 62 ).

İn vivo kontroller, ilacın kandaki profili çizilerek yapılır. İlacın verilmesini takiben belirli aralıklarla denekten ( insan veya hayvan ) kan alınır, sonra ya total kanda ya da serum veya plazmada ilaç miktarı saptanır. Sonuçlar zamana karşı grafiğe geçirilerek, Şekil 2.15. de görüldüğü gibi kan konsantrasyonuna - zaman grafiği elde edilir.



Şekil 2 - 15. Kan konsantrasyonu zaman grafiği

Kan konsantrasyonu zaman eğrisinin değerlendirilmesinde üç parametre vardır:

1. Doruk ilaç konsantrasyonu (  $C_{max}$  )
2. Doruk ilaç konsantrasyon zamanı (  $t_{max}$  )
3. Konsantrasyon ( kan konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alan ) AUC

Eğrinin altında kalan total kısaca AUC olarak ifade edilir. AUC daima şu formülle hesaplanır ( 20 );

$$AUC = \frac{\text{Absorbe edilen ilaç miktarı}}{k.V}$$

k : hız sabitesi

V: dağılım hacmi

Doruk ilaç konsantrasyonu ve buna ulaşmak için geçen süre, biyoyararlanımın ilk basamağı olan absorpsiyon hızının bir ölçüsüdür. Eğri altındaki total alan ( AUC ) absorbe edilen toplam ilaç miktarını dolayısı ile biyoyararlanımın ikinci ölçüsü olan absorpsiyon derecesini ifade eder ( 20 ).

### 2.2.9. Matriks Kinetiği

Matriks tabletlerden etken madde serbestleşmesi Higuchi eşitliği ile açıklanır. Düz yüzeyli matriks tabletin homojen veya heterojen matriks olmasına göre bu eşitlik farklı formüllerle ifade edilir.

Homojen düz yüzeyli matriks tabletler için;

$$Q = (Dt (2A - C_s) C_s)^{1/2}$$

Q : Birim yüzeyden serbestleşen etken madde miktarı

D : Difüzyon katsayısı

t : Zaman

A : Birim hacim matrikste bulunan etken madde miktarı

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

Heterojen düz yüzeyli matriks tabletler için;

Sistemin porozitesi ve etken maddenin sistemden serbestleşmesi için izlemesi gereken yolun yani tortozite faktörünün hesaba katılması gerekir ( 3, 35 ).

$$Q = \left( D \frac{\mathcal{E}}{\tau} t (2A - C_s) C_s \right)^{1/2}$$

$\mathcal{E}$  : Porozite

$\tau$  : Tortozite ( genellikle 3 kabul edilir ).

### 3. DENEYSEL KISIM

#### 3.1. Araç ve gereçler

##### 3.1.1. Kullanılan maddeler

Amonyak	E. Merck
Dragendorf çözeltisi	E. Merck
Hidralazin hidroklorür	Ciba - Geigy
Hidroklorik asit	E. Merck
Karbopol 834	Kurtsan
Karbopol 934	Kurtsan
Karbopol 940	Kurtsan
Karbopol 1342	Kurtsan
$KH_2PO_4$	E. Merck
Magnezyum stearat	E. Merck
Metanol	E. Merck
Silikajel GF + F <sub>254</sub>	E. Merck
Sodyum hidroksit	E. Merck
Sodyum klorür	E. Merck

##### 3.1.2. Kullanılan aletler

Dissolüsyon cihazı	Aymes ( USP standart )
Dissolüsyon sepeti	Aymes ( USP standart )
Erime derecesi tayin cihazı	Gallenkamp
Friabilatör	Roche
Hassas terazi	Mettler
Kumpas	Somet
Monsanto	Dener laboratuvar aletleri
pH metre	Bilmar model 101
Spektrofotometre ( IR )	Shimadzu IR - 435
Spektrofotometre ( UV )	Shimadzu UV - 160A
Süzgeç kağıdı	Whatman No.41
Tablet basma makinesi	Erweka AR 400
UV lambası	Shimadzu UV - GL - 58, 254 nm

#### 3.2. Yöntemler ve Deneyler

##### 3.2.1. Kimyasal ve fizikokimyasal deneyler

Bu deneyler, etken madde olan hidralazin hidroklorürün standartlara uygunluğunun incelenmesi, stabilite, çözünürlük ve miktar tayini çalışmalarını kapsamaktadır.

### **3.2.1.1. Hidralazin hidroklorürün standartlara uygunluğu**

#### **a ) İnce tabaka kromatografisi**

Hidralazin hidroklorürün farklı pH ' larda ( 1.07, 3.77, 5.39, 5.73, 6.32, 6.93, 7.46 ) hazırlanmış çözeltileri, 0.25 mm kalınlığında Silikajel GF + F<sub>254</sub> ile kaplanmış plaklara uygulanmıştır. Plaklar kuruduktan sonra derişik amonyak çözeltisi - metanol ( 1.5 : 100 ) çözücü sistemi içinde sürüklenmiş, kurutulmuş ve tanı için çeker ocak altında, dragendorf çözeltisi spreyi ile yapılmıştır.

#### **b ) U. V. spektrumu**

Hidralazin hidroklorürün, distile su içinde 20 µg / ml konsantrasyondaki çözeltisinin, suni mide vasatı içinde 20 µg/ml konsantrasyondaki çözeltisinin, suni barsak vasatı içinde 3 µg/ml konsantrasyondaki çözeltisinin U.V. spektrumu 200 - 400 nm aralığında çekilmiştir.

#### **c ) I. R. spektrumu**

Hidralazin hidroklorürün I.R. spektrumu 4000 - 400 cm<sup>-1</sup> aralığında, potasyum bromür diskler arasında çekilmiştir.

#### **d ) Erime derecesi tayini**

Bir miktar hidralazin hidroklorür, bir kılcal tüp içine yerleştirilmiş ve erime derecesi tayin cihazı ile erime noktası araştırılmıştır.

#### **e ) Çözünürlüğün saptanması**

Hidralazin hidroklorürün distile su ve 0.1 N hidroklorik asit içinde, oda temperaturünde çözünürlüğünü bulabilmek için; hidralazin hidroklorürün distile su ve 0.1 N hidroklorik asit içerisinde aşırı doymuş çözeltisi hazırlanmış; çözelti süzgeç kağıdından süzülerek çözünmemiş madde uzaklaştırılmıştır.

Eldeki süzüntüler üzerinde gerekli dilüsyonlar yapıp U. V. spektrofotometresinde absorbansı okunmuş ve buradan çözünürlüğü hesaplanmıştır.

### **3.2.1.2. Hidralazin hidroklorürün stabilitesi**

Bu inceleme, hidralazin hidroklorürün farklı pH ' larda parçalanıp parçalanmadığını anlamak için yapılmıştır. Bu amaçla 3.2.1.1. ( a ) ' da anlatılan ince tabaka kromatografisi yöntemi kullanılmıştır.

### **3.2.1.3. Hidralazin hidroklorürün miktar tayini**

Hidralazin hidroklorürün miktar tayini için U.V. spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Çalışılan her ortam için ayrı ayrı standart eğri hazırlanmış ve bu eğrilerin eşitliği yardımı ile miktar tayini yapılmıştır.

### **a ) Çözücü su olduğunda standart eğri**

Hidralazin hidroklorürün su içinde 250 µg/ml konsantrasyondaki stok çözeltisinden, dilüsyon ile, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 22.5, 25, 27.5, 30, 32.5 ve 35 µg/ml konsantrasyonlarda sulu çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbanları, hidralazin hidroklorürün maximum dalga boyu olan 303 nm ' de *distile suya* karşı okunarak, bulunan değerlere göre standart eğri çizilmiş ve eğrinin eşitliği, eğim, kesme değeri, korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

### **b ) Çözücü 0.1 N hidroklorik asit olduğunda standart eğri**

Hidralazin hidroklorürün 0.1 N hidroklorik asit içinde 250 µg/ml konsantrasyondaki stok çözeltisinden, dilüsyon ile, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 ve 45 µg/ml konsantrasyonlarda sulu çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbanları, hidralazin hidroklorürün maximum dalga boyu olan 315 nm ' de 0.1 N hidroklorik asite karşı okunarak, bulunan değerlere göre standart eğri çizilmiş ve eğrinin eşitliği, eğim, kesme değeri, korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

### **c ) Çözücü suni barsak vasatı olduğunda standart eğri**

Hidralazin hidroklorürün suni barsak vasatı içinde 100 µg/ml konsantrasyondaki stok çözeltisinden dilüsyon ile, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 ve 5 µg/ml konsantrasyonlarda sulu çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbanları, hidralazin hidroklorürün maximum dalga boyu olan 209 nm ' de suni barsak vasatına karşı okunarak, bulunan değerlere göre standart eğri çizilmiş ve eğrinin eşitliği, eğim, kesme değeri, korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

## **3.2.2. Tabletler**

Farklı konsantrasyonlarda ve farklı polimerler kullanılarak hidralazin hidroklorürün 8 değişik tablet formülasyonu hazırlanmıştır. Formülasyonlar Çizelge 3.1. ' de verilmiştir.

Çizelge 3 - 1. Tablet formülasyonları

Formül I ( F <sub>1</sub> )	: Hidralazin hidroklorür	69.3	mg
	Karbopol 834	34.65	mg
	Magnezyum stearat	2.598	mg
Formül II ( F <sub>2</sub> )	: Hidralazin hidroklorür	69.3	mg
	Karbopol 1342	34.65	mg
	Magnezyum stearat	2.598	mg
Formül III ( F <sub>3</sub> )	: Hidralazin hidroklorür	69.3	mg
	Karbopol 940	34.65	mg
	Magnezyum stearat	2.598	mg

Formül IV ( F <sub>4</sub> ) :	Hidralazin hidroklorür	69.3	mg
	Karbopol 934	34.65	mg
	Magnezyum stearat	2.598	mg
Formül V ( F <sub>5</sub> ) :	Hidralazin hidroklorür	69.3	mg
	Karbopol 834	27.72	mg
	Magnezyum stearat	2.426	mg
Formül VI ( F <sub>6</sub> ) :	Hidralazin hidroklorür	69.3	mg
	Karbopol 1342	27.72	mg
	Magnezyum stearat	2.426	mg
Formül VII ( F <sub>7</sub> ) :	Hidralazin hidroklorür	69.3	mg
	Karbopol 940	27.72	mg
	Magnezyum stearat	2.426	mg
Formül VIII ( F <sub>8</sub> ) :	Hidralazin hidroklorür	69.3	mg
	Karbopol 934	27.72	mg
	Magnezyum stearat	2.426	mg

### 3.2.2.1. Tablet hazırlama yöntemleri

Tabletler, gerekli maddeler karıştırıldıktan sonra direkt basım yöntemi ile hazırlanmıştır.

Direkt basım yöntemi ile çalışırken, etken madde ve yardımcı maddeler homojen olarak karıştırıldıktan sonra, her formülasyon için bir tablet ağırlığı hesaplanarak, tabletler tek tek eksentrik tablet basma makinesinde basılmıştır.

### 3.2.2.2. Tabletlerde yapılan kontroller

#### a ) Etken madde miktarı

Tabletlerdeki etken madde miktarını saptamak için, 10 tablet havanda iyice toz edilmiş ve bu toz karışımından bir tablet ağırlığında üç ayrı örnek alınmıştır. Bu örnekler ayrı ayrı balonjölere alınarak distile su ile karıştırılmıştır. Daha sonra her bir çözelti süzülerek, süzüntüler 100 ml ' ye distile su ile tamamlanmıştır. 100 ml ' ye tamamlanan çözeltilerden 2 ml alınarak balonjojede 50 ml ' ye tamamlanıp 303 nm dalga boyunda absorbanları suya karşı okunmuştur. Bölüm 3.2.1.3. ( a ) ' da anlatıldığı gibi hesaplanan standart eğri eşitliğinden her bir tabletteki etken madde miktarı hesaplanmıştır.

#### b ) Yükseklik ve çap kontrolü

Her formüle ait 10 tabletin yükseklik ( h ) ve çapları ( d ) kumpas ile ölçülmüş ve değerler yükseklik ile çap arasındaki bağıntıda ( d / h ) yerine konulmuştur.

#### c ) Ağırlık sapması kontrolü

20 tablet tek tek hassas terazide tartılarak ortalama ağırlık hesaplanmış ve her bir tabletin ağırlık sapması ( T. F. 1974 ' e göre ) değerlendirilmiştir.



#### **d ) Sertlik kontrolü**

10 tabletin Monsanto sertlik kontrol aleti ile sertlikleri ölçülmüş, bulunan değerlerin ortalaması alınmış ve literatürdeki değerlerle karşılaştırılmıştır ( 53 ).

#### **e ) Ufalanma, aşınma ( Friabilite ) kontrolü**

10 tablet birlikte hassas olarak tartılmış, friabilitörde dakikada 25 rpm ' de 100 devir sonunda, tabletler birlikte tartılmıştır. Aradaki fark bulunarak yüzde olarak kaybı hesaplanmıştır.

#### **f ) In vitro çözünme hızı kontrolü**

Farklı formüllerde hazırlanmış tabletlerden in vitro koşullarda etken maddenin salımı incelenmiştir.

### **3.2.3. In vitro çözünme hızı deneyleri**

In vitro çözünme deneyleri, 2.2.8.1. ( a ) ' da anlatılan döner sepet yöntemi ile yapılmıştır.

#### **3.2.3.1. Deneylerde kullanılan maddeler**

In vitro koşullarda hazırlanmış sekiz formülasyonun ( F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>5</sub>, F<sub>6</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub> ) in vitro çözünme hızı saptanmıştır.

#### **3.2.3.2. In vitro çözünme ortamı**

In vitro çözünme hızı deneyleri, suni mide ve barsak vasatı USP XXII ' ye göre hazırlanmış tüm tabletlerin, çözünme hızları incelenmiştir.

Suni mide vasatı ( SMV ) ve suni barsak vasatı ( SBV ) ile hazırlanan 900 ' er ml lik farklı pH larda dissolüsyon ortamlarında deneyler yapılmıştır. Bu dissolüsyon ortamları şöyledir:

Suni mide vasatı ( SMV ) :	NaCl	2	g
	HCl	7	ml
	Distile su k.m.	1000	ml ( pH 1.2 )

NaCl suyun bir kısmında çözündürülüp, HCl ilave edilir ve distile su ile 1000 ml ye tamamlanır.

Suni barsak vasatı ( SBV ) :	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	6.8	g
	0.2 N NaOH	190	ml
	Distile su k.m.	1000	ml ( pH 7.5 )

Monobazik sodyum fosfat 250 ml suda çözülür. 0.2 N NaOH ilave edilir, üzerine 400 ml su ilave edilip karıştırılır, 1000 ml ' ye tamamlanır.

pH : 1.2 =	900 ml SMV ( 0 - 1 saat )
pH : 2.4 =	450 ml SMV + 450 ml SBV ( 1 - 2 saat )
pH : 4.5 =	325.8 ml SMV + 574.2 ml SBV ( 2 - 3.5 saat )
pH : 6.2 =	225 ml SMV + 675 ml SBV ( 3.5 - 5 )
pH : 6.8 =	112.5 ml SMV + 787.5 ml SBV ( 5 - 8 saat )

### **3.2.3.3. Yöntem**

Dissolüsyon cihazı içine, 900 ‘ er ml lik iki silindirik kap yerleştirilmiş ve su banyosunun sıcaklığı  $37 \pm 0.5^{\circ} \text{C}$  ye ayarlanmıştır. Silindirik kaplardan birisinin ortasına, kabın dip kısmından 2.5 cm yüksekliğe içinde tablet bulunan döner sepet yerleştirilmiş ve 100 rpm hızla çalıştırılmıştır. Silindirik kabın kapağına örneklerin alınmasında kullanılan Whatman süzgeç kağıdı yerleştirilmiştir. Belirli zaman aralıklarında in vitro çözünme ortamından 5 ‘ er ml örnek alınmış, alınan her örneğin yerine diğer silindirik kaptan 5 ml in vitro çözünme ortamı eklenmiştir. Her örnek in vitro çözünme ortamının aynı yüzeyinden alınmıştır. Alınan örnekler deney tüplerine konmuş ve gerekli dilüsyonlar yapıldıktan sonra çalışılan dalga boyunda absorbanları ölçülmüştür.

### **3.2.3.4. Verilerin değerlendirilmesi**

Ölçülen absorbanlardan, standart eğrinin eşitliği yardımı ile salınan hidralazin hidroklorür miktarları hesaplanmıştır. Daha sonra ortalamalar alınarak zaman karşı yüzde salım grafikleri çizilmiştir.

## 4. BULGULAR

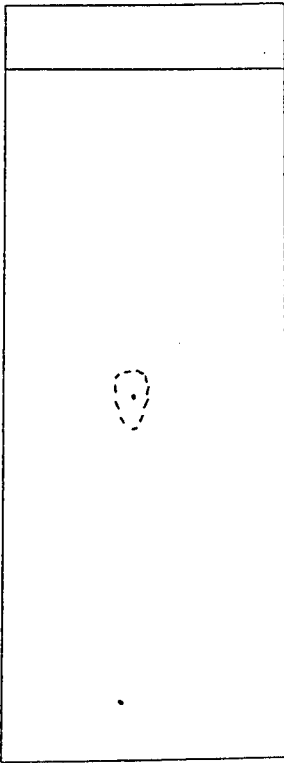
Bu bölümde hidralazin hidroklorürün saflığını onaylamak üzere kimyasal ve fizikokimyasal özellikleri, yapılan in vitro çözünme hızı deneyleri ve tabletlerdeki etken madde miktarı ile tablet kontrollerine ait deneylerin bulguları verilmiştir.

### 4.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneylerin Bulguları

#### 4.1.1. Hidralazin hidroklorürün standartlara uygunluğu

##### 4.1.1.1. İnce tabaka kromatografisi

Bölüm 3.2.1.1. ( a ) ' da anlatılan şekilde çalışıldığında elde edilen sonuç Şekil 4.1. de verilmiştir. Hidralazin hidroklorür için Rf değeri 0.47 olarak bulunmuştur. Bu değer literatürlerde verilen Rf değerine uygundur ( 12 ).



Adsorban : Silikajel GF + F<sub>254</sub>

Çözücü sistemi : Derişik amonyak  
çözeltisi - Metanol ( 1.5 : 100 )

Uygulanan çözelti : Hidralazin  
hidroklorürün pH 5.39 daki tampon  
çözeltisi ( 25° C )

Lekelerin saptanması : Dragendorff  
çözeltisi püskürtülerek.

Şekil 4 - 1. Hidralazin hidroklorürün ince tabaka kromatogramı

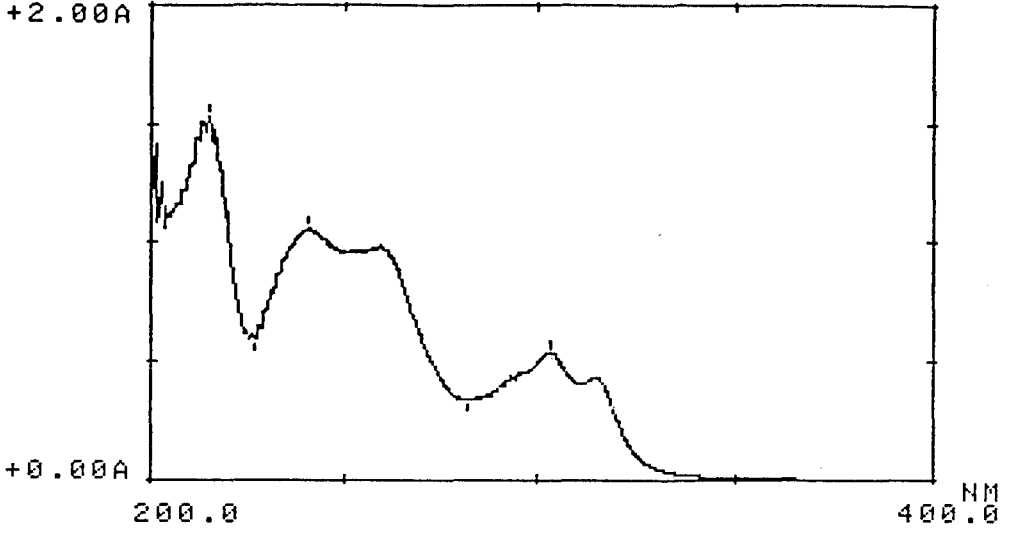
##### 4.1.1.2. U. V. spektrumu

Hidralazin hidroklorürün U.V. spektrumu, Bölüm 3.2.1.1. ( b ) ' de anlatılan yöntem ile distile su içinde alındığında, maximum dalga boyunun 303 nm ' de olduğu bulunmuştur. Ayrıca 281, 241, 227 ve 214 nm ' lerde belirgin pikler görülmüştür ( 12 ).

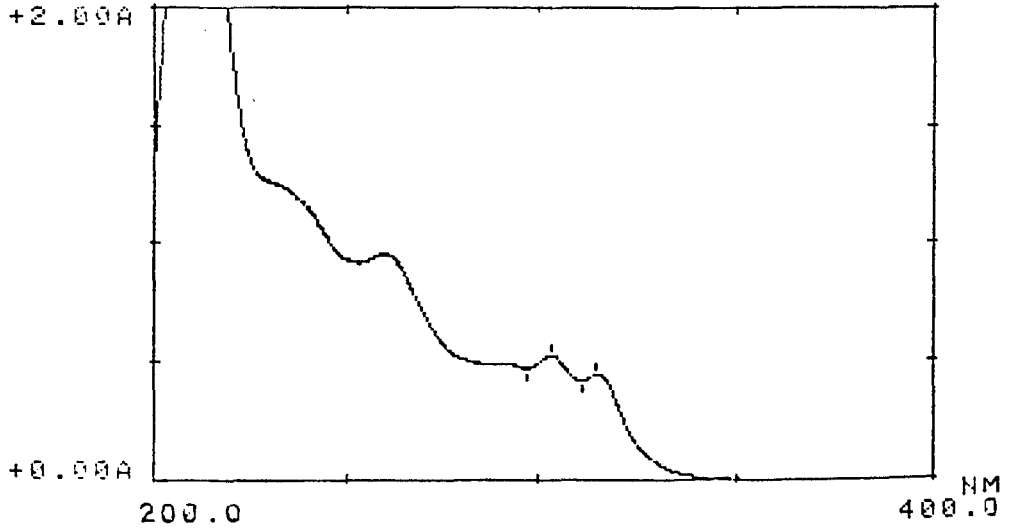
Spektrum Şekil 4.2. de verilmiştir.

0.1 N hidroklorik asit içinde alındığında, maximum dalga boyunun 315 nm ' de olduğu bulunmuştur. Ayrıca 311, 303, 297 ve 214 nm ' lerde belirgin pikler görülmüştür ( 49 ). Spektrum Şekil 4.3. de verilmiştir.

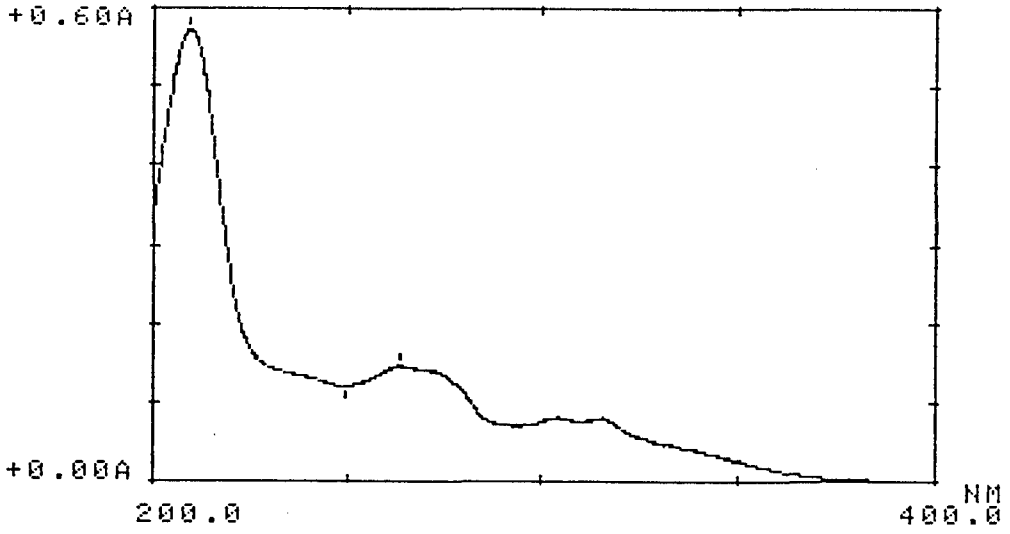
Suni barsak vasatı içinde alındığında, maximum dalga boyunun 209 nm ' de olduğu bulunmuştur. Ayrıca 267 ve 250 nm ' lerde pikler görülmüştür. Spektrumu Şekil 4.4. de verilmiştir.



Şekil 4 - 2. Hidralazin hidroklorürün sulu çözeltisinin U.V. spektrumu



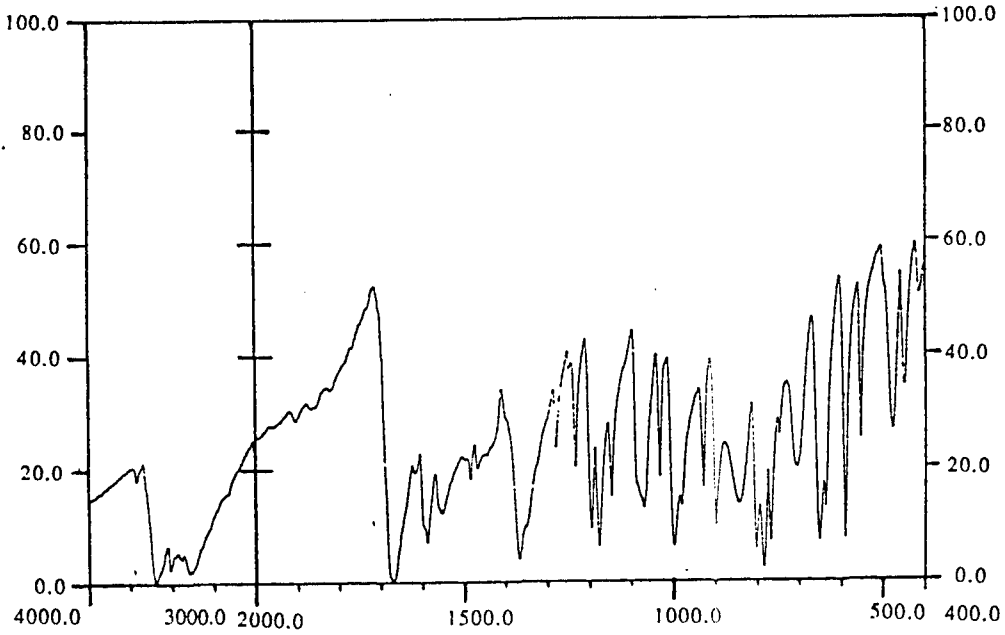
Şekil 4 - 3. Hidralazin hidroklorürün 0.1 N hidroklorik asitteki U.V. spektrumu



Şekil 4 - 4. Hidralazin hidroklorürün suni barsak vasatında U.V. spektrumu

#### 4.1.1.3. I. R. spektrumu

Hidralazin hidroklorürün potasyum bromür diskle I.R. spektrumu,  $3204\text{ cm}^{-1}$  de N - H,  $2897 - 2000\text{ cm}^{-1}$  arasında  $\text{N}^+ - \text{H}$ ,  $1672 - 1484\text{ cm}^{-1}$  arasında C = N ve C = C karakteristik pikleri görülmüştür. Spektrum Şekil 4.5. de verilmiştir.



Şekil 4 - 5. Hidralazin hidroklorürün potasyum bromür diskle I.R. spektrumu

#### 4.1.1.4. Erime derecesi

Hidralazin hidroklorürün  $285^{\circ}\text{ C}$  ' de erime olmadan dekompozeye olduğu görülmüştür.

#### 4.1.1.5. Çözünürlüğün saptanması

Hidralazin hidroklorürün distile su içindeki ve 0.1 N hidroklorik asitteki

çözünürlüğü Çizelge 4.1. de verilmiştir.

Çizelge 4 - 1. Hidralazin hidroklorürün çözünürlüğü

ORTAM	SICAKLIK ( °C )	ÇÖZÜNÜRLÜK
Distile su	25	36.65 mg/ml
0.1 N HCl	25	36.14 mg/ml

#### 4.1.2. Hidralazin hidroklorürün çalışma koşullarındaki stabilitesi

Hidralazin hidroklorürün ince tabaka kromatografisine ait stabilite bulguları Şekil 4.6. da verilmiştir.

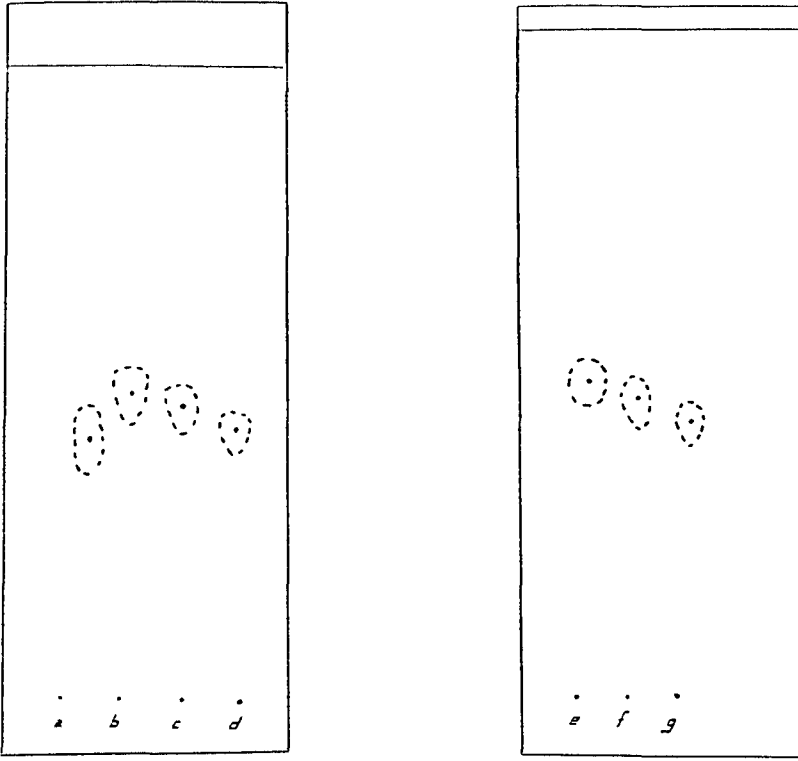
a. pH = 1.07	Rf = 0.41	Rm = 0.1580
b. pH = 3.77	Rf = 0.49	Rm = 0.0173
c. pH = 5.39	Rf = 0.47	Rm = 0.0521
d. pH = 5.73	Rf = 0.43	Rm = 0.1224
e. pH = 6.32	Rf = 0.47	Rm = 0.0521
f. pH = 6.93	Rf = 0.44	Rm = 0.1047
g. pH = 7.46	Rf = 0.39	Rm = 0.1942

Adsorban : Silikajel GF+F<sub>254</sub>

Çözücü sistem : Derişik amonyak çözeltisi - Metanol ( 1.5 : 100 )

Uygulanan çözeltiler :

- Hidralazin hidroklorürün pH 1.07 deki çözeltisi
- Hidralazin hidroklorürün pH 3.77 deki çözeltisi
- Hidralazin hidroklorürün pH 5.39 daki çözeltisi
- Hidralazin hidroklorürün pH 5.73 deki çözeltisi
- Hidralazin hidroklorürün pH 6.32 deki çözeltisi
- Hidralazin hidroklorürün pH 6.93 deki çözeltisi
- Hidralazin hidroklorürün pH 7.46 daki çözeltisi



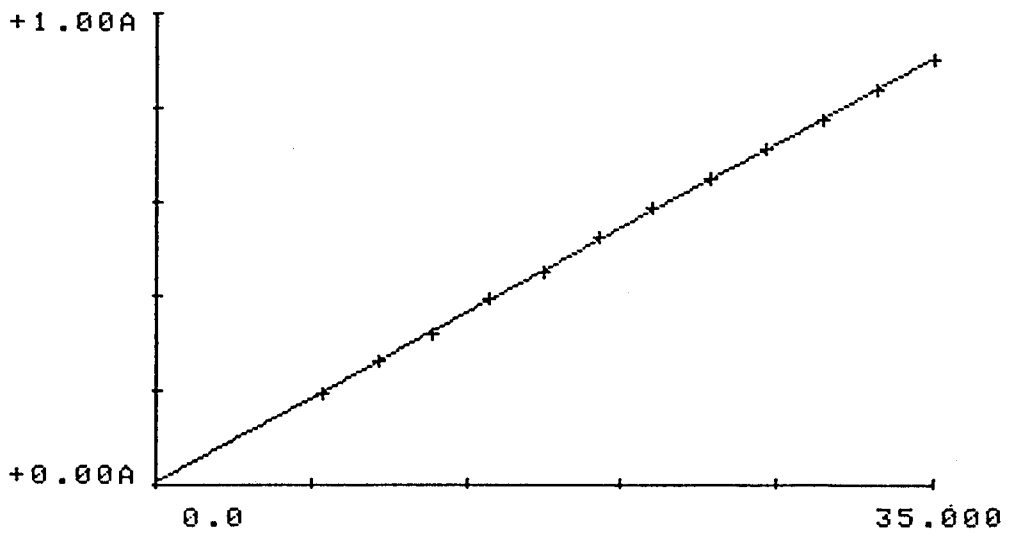
Şekil 4 - 6. Hidralazin hidroklorürün stabilite bulgularına ait kromatogram

#### 4.1.3. Hidralazin hidroklorürün miktar tayini için kullanılan yöntem

##### 4.1.3.1. Hidralazin hidroklorürün çözücü distile su olduğunda standart eğrisi

Bölüm 3.2.1.3. ( a ) ' da anlatılan çözeltilerin 303 nm ' de absorbanları ölçülmüş ve standart eğri çizilmiştir ( Şekil 4.7. ) . Standart eğriye ait istatistiksel değerler Çizelge 4.2. de verilmiştir.

C ( $\mu\text{g/ml}$ )	A
0	0
7.5	0.196
10	0.265
12.5	0.322
15	0.393
17.5	0.454
20	0.526
22.5	0.587
25	0.654
27.5	0.712
30	0.778
32.5	0.841
35	0.904



Şekil 4 - 7. Hidralazin hidroklorürün distile su içindeki standart eğrisi

Çizelge 4 - 2. Hidralazin hidroklorürün distile su içindeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler

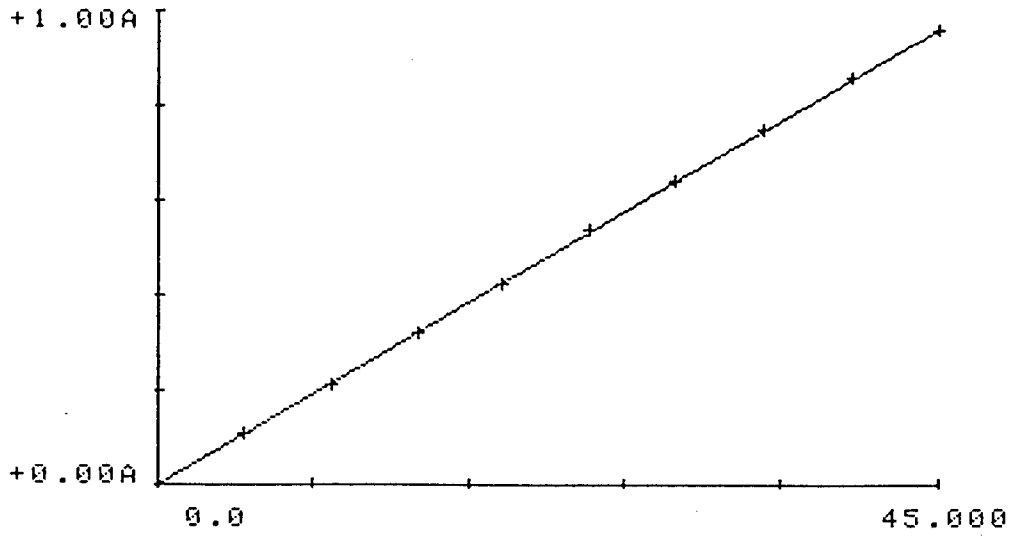
EĞRİNİN EŞİTLİĞİ	$y = 2.5762 \cdot 10^{-2}x + 5.2191 \cdot 10^{-3}$
EĞİM	$2.5762 \cdot 10^{-2}$
KESME DEĞERİ	$5.2191 \cdot 10^{-3}$
KORELASYON KATSAYISI (r)	0.9999

#### 4.1.3.2. Hidralazin hidroklorürün çözücü 0.1 N hidroklorik asit olduğunda standart eğrisi

Bölüm 3.2.1.3. ( b ) de anlatılan çözeltilerin 315 nm ' de absorbansları ölçülmüş ve standart eğri çizilmiştir ( Şekil 4.8. ). Standart eğriye ait istatistiksel değerler Çizelge 4.3. de verilmiştir

<u>C ( µg/ml )</u>	<u>A</u>
0	0
5	0.108
10	0.214
15	0.322
20	0.425
25	0.537
30	0.638
35	0.749
40	0.857
45	0.962





Şekil 4 - 8. Hidralazin hidroklorürün 0.1 N hidroklorik asit içindeki standart eğrisi

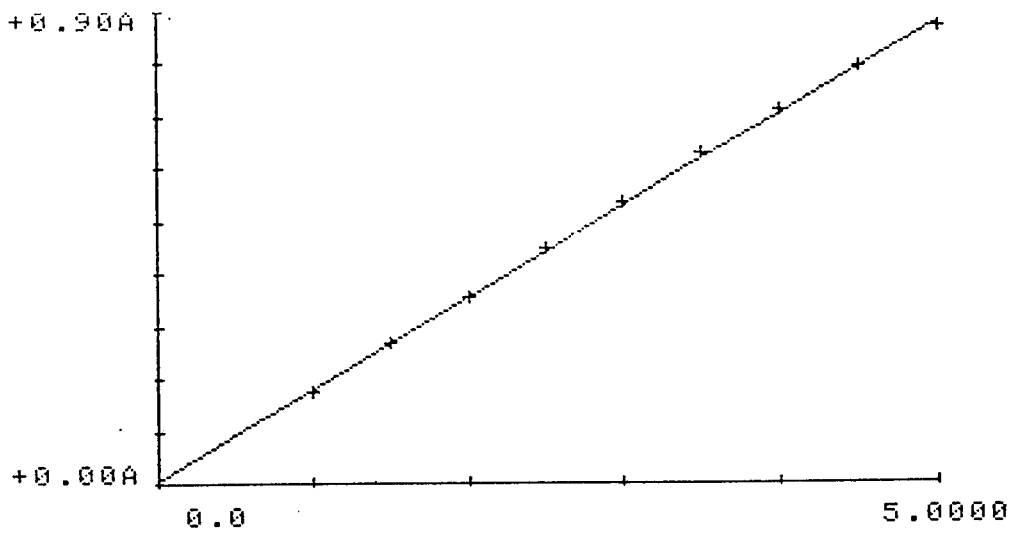
Çizelge 4 - 3. Hidralazin hidroklorürün 0.1 N hidroklorik asit içinde standart eğrisine ait istatistiksel değerler

EĞRİNİN EŞİTLİĞİ	$y = 2.1373 \cdot 10^{-2}x + 3.3333 \cdot 10^{-4}$
EĞİM	$2.1373 \cdot 10^{-2}$
KESME	$3.3333 \cdot 10^{-4}$
KORELASYON KATSAYISI (r)	0.9999

#### 4.1.3.3. Hidralazin hidroklorürün çözücü suni barsak vasatı olduğunda standart eğrisi

Bölüm 3.2.1.3. ( c ) ' de anlatılan çözeltilerin 209 nm ' de absorbansları ölçülmüş ve standart eğri çizilmiştir ( Şekil 4.9. ). Standart eğriye ait istatistiksel değerler Çizelge 4.4. de verilmiştir.

<u>C ( µg/ml )</u>	<u>A</u>
0	0
1	0.176
1.5	0.268
2	0.355
2.5	0.448
3	0.534
3.5	0.627
4	0.710
4.5	0.792
5	0.870



Şekil 4 - 9. Hidralazin hidroklorürün suni barsak vasatı içindeki standart eğrisi

Çizelge 4 - 4. Hidralazin hidroklorürün suni barsak vasatı içindeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler

EĞRİNİN EŞİTLİĞİ	$y = 1.7456 \cdot 10^{-1}x + 7.4111 \cdot 10^{-3}$
EĞİM	$1.7456 \cdot 10^{-1}$
KESME DEĞERİ	$7.4111 \cdot 10^{-3}$
KORELASYON KATSAYISI (r)	0.9997

## 4.2. Tabletler Üzerinde Yapılan Deneylere Ait Bulgular

### 4.2.1. Tabletlerde yapılan kalite kontrolleri

#### 4.2.1.1. Tabletlerdeki etken madde miktarı

Hazırlanan tabletlerdeki etken madde miktarı Bölüm 3.2.2.2. ( a ) ' da anlatıldığı gibi spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve Çizelge 4.5. ' de verilmiştir. Bulunan değerlerin teorik değerlerden sapmaları, literatüre uyum göstermektedir.

Çizelge 4 - 5. Tabletlerdeki etken madde miktarı

	Bir tabletteki etken madde miktarı ( mg )
Formül I	68.6
Formül II	70.1
Formül III	71.3
Formül IV	71.9
Formül V	70.4
Formül VI	70.9
Formül VII	71.1
Formül VIII	70.1

#### 4.2.1.2. Yükseklik ve çap kontrolü

Tabletlerin yükseklik ve çap kontrolü Bölüm 3.2.2.2. ( b ) ' de anlatıldığı gibi yapılmış ve değerler Çizelge 4.6. ' da verilmiştir.

Çizelge 4 - 6. Tabletlerin çap / yükseklik ( d / h ) değerleri

	d / h
Formül I	5.0625
Formül II	5.0625
Formül III	4.9090
Formül IV	4.7647
Formül V	5.0625
Formül VI	4.9090
Formül VII	5.0625
Formül VIII	4.9090

#### 4.2.1.3. Ağırlık sapması kontrolü

Ağırlık sapması kontrolü Bölüm 3.2.2.2. ( c ) ‘ de anlatılan şekilde yapılmış ve ağırlık sapmaları Çizelge 4.7. ‘ de verilmiştir. Bulunan değerler T.F. 1974 ‘ de verilen değerlere uygundur.

Çizelge 4 - 7. Tabletlerin ağırlık sapmasına ait değerler

	Ortalama ağırlık ( mg ) ve ortalama yüzde sapma
Formül I	104.08 ± 2.316
Formül II	105.02 ± 1.439
Formül III	105.42 ± 1.059
Formül IV	104.52 ± 1.904
Formül V	98.87 ± 0.579
Formül VI	98.69 ± 0.760
Formül VII	98.43 ± 0.870
Formül VIII	98.68 ± 0.730

#### 4.2.1.4. Sertlik kontrolü

Tabletler üzerinde Bölüm 3.2.2.2. ( d ) ‘ de anlatılan gibi yapılan sertlik kontrolüne ait değerler Çizelge 4.8. ‘ de verilmiştir.

Çizelge 4 - 8. Tabletlerin ortalama sertlik değerleri

	Ortalama sertlik ( kg/cm <sup>2</sup> )
Formül I	4.5
Formül II	4.2
Formül III	2.5
Formül IV	2
Formül V	1.5
Formül VI	4.75
Formül VII	2.5
Formül VIII	2

#### 4.2.1.5. Ufalanma, aşınma kontrolü

Bölüm 3.2.2.2. ( e ) ' de anlatıldığı gibi yapılmış ve değerler Çizelge 4.9. ' da verilmiştir.

Çizelge 4 - 9. Tabletlerin ufalanma aşınma kontrolüne ait değerler

	Friabilite ( % )
Formül I	0.077
Formül II	0.287
Formül III	0.076
Formül IV	0.210
Formül V	0.222
Formül VI	0.162
Formül VII	0.060
Formül VIII	0.263

#### **4.2.1.6. In vitro çözünme hızı kontrolü**

Tabletlerin üzerinde in vitro çözünme hızı kontrolü Bölüm 3.2.3.3. ' de anlatıldığı gibi yapılmış ve değerler Çizelge 4.10. ' da, salım profilleri ise Şekil 4.10. ile Şekil 4.13. arasında verilmiştir.

Çözünme verilerinin, Hixson Crowell ( modifiye ), birinci derece, sıfır derece, Hixson - Crowell ( sink ) , RRSBW, Q - Square root of time, Higushi, Hopfenberg küresel, Hopfenberg silindir ve Hopfenberg slab kinetiklerine uygulanması ile elde edilen değerler Çizelge 4.11. ' de verilmiştir.

Dissolüsyon sonuçlarından hareketle çalışmamızda en verimli sonucu aldığımız Formül II nin pH 2.5 üzerinde RRSBW kinetiğini Şekil 4.14. ' de verilmiştir.

## 5. GENEL SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

### 5.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneyler

Matriks tablette etken madde olarak kullandığımız hidralazin hidroklorürün standartlara uygunluğu kontrol edilmek için bir seri deney yapılarak, bulgular literatürlerde verilen değerlerle karşılaştırılmıştır.

Hidralazin hidroklorürün ince tabaka kromatografisine ait Rf değeri ( Bölüm 3.2.1.1. ( a ) ), U.V. spektrumu ( Bölüm 3.2.1.1. ( b ) ), I.R. spektrumu ( Bölüm 3.2.1.1. ( c ) ) ve erime derecesinin ( Bölüm 3.2.1.1. ( d ) ), literatür verilerine ( 12 ) uygun olduğu bulunarak, maddenin saf olduğu anlaşılmıştır.

### 5.2. Miktar Tayinleri

Matriks tableti yapılacak hidralazin hidroklorürün tabletteki miktarının belirlenmesinde ve in vitro salım deneylerinde salınan madde miktarının saptanmasında en uygun yöntem olarak U.V. spektrofotometrik yöntem belirlenmiştir.

Çalışmalarımızda yaptığımız deneylerde farklı çözücüler ve farklı dalga boyları kullanıldığından, herbir ortam ve dalga boyu için ayrı ayrı standart eğri çizilmiştir ( Şekil 4.7., 4.8., 4.9. ). Bu standart eğrilerine ait eşitlikler hesaplanarak, okunan absorban değerlerinden, bu eşitlikler yardımı ile hidralazin hidroklorürün miktarı hesaplanmıştır ( Bölüm 4.1.3. ). Bu eğrilerin korelasyon katsayıları da hesaplanarak ( Çizelge 4.2., 4.3., 4.4. ), yöntemin duyarlı ve tekrarlanabilir olduğu kanıtlanmıştır.

### 5.3. Tabletlerin Hazırlanması ve Tabletler Üzerinde Yapılan Deneyler

Tabletlerin hazırlanmasında polimer olarak, Karbopol 834, Karbopol 1342, Karbopol 940 ve Karbopol 934 % 40 ve % 50 oranlarında formüle ilave edilmişlerdir. 69.3 mg hidralazin hidroklorür içeren tabletlerde, bağlayıcı olarak % 2.5 oranında magnezyum stearat kullanılmıştır. Tabletler direkt basım yöntemi ile ve düz zımbalı tablet makinesi kullanılarak hazırlanmıştır.

Hazırlanan tabletlerde kalite kontrol ( Bölüm 4.2.1. ) deneyleri yapılmıştır. Etken madde miktarının teorik olarak hesap edilen 69.3 mg ' dan sapma göstermesi, deneysel hatalara bağlı olarak açıklanabilir.

### 5.4. In Vitro Çözünme Hızı Tayinleri

Hidralazin hidroklorürün kontrollü salım sağlayan matriks tabletinin hazırlandığı göz önüne alınarak, dissolüsyon ortamı olarak beş farklı pH ' a sahip tampon çözeltiler kullanılmıştır. Dissolüsyon çalışmalarında sonuçların farmakopeler ile karşılaştırılabilmesi için USP XXII ' de kayıtlı döner sepet kullanılarak 100 devir.dakika<sup>-1</sup> hız ile çalışılmıştır. Deneyler süresince çözünme ortamının sıcaklığı vücut sıcaklığı olan 37 ± 0.5° C de sabit tutulmuştur.

Dissolüsyon testi sonuçlarına göre;

F <sub>1</sub>	( % 50 Karbopol 834 )	450 dakikada	% 95.343
F <sub>2</sub>	( % 50 Karbopol 1342 )	600 dakikada	% 93.359
F <sub>3</sub>	( %50 Karbopol 940 )	150 dakikada	% 98.651
F <sub>4</sub>	( % 50 Karbopol 934 )	450 dakikada	% 98.114
F <sub>5</sub>	( % 40 Karbopol 834 )	210 dakikada	% 98.600
F <sub>6</sub>	( % 40 Karbopol 1342 )	540 dakikada	% 95.662
F <sub>7</sub>	( % 40 Karbopol 940 )	90 dakikada	% 94.156
F <sub>8</sub>	( % 40 Karbopol 934 )	300 dakikada	% 95.677

serbestleşme gözlemlenmiştir.

Sonuçlarda olduğu gibi, polimer madde miktarı arttıkça % salım azalmıştır.

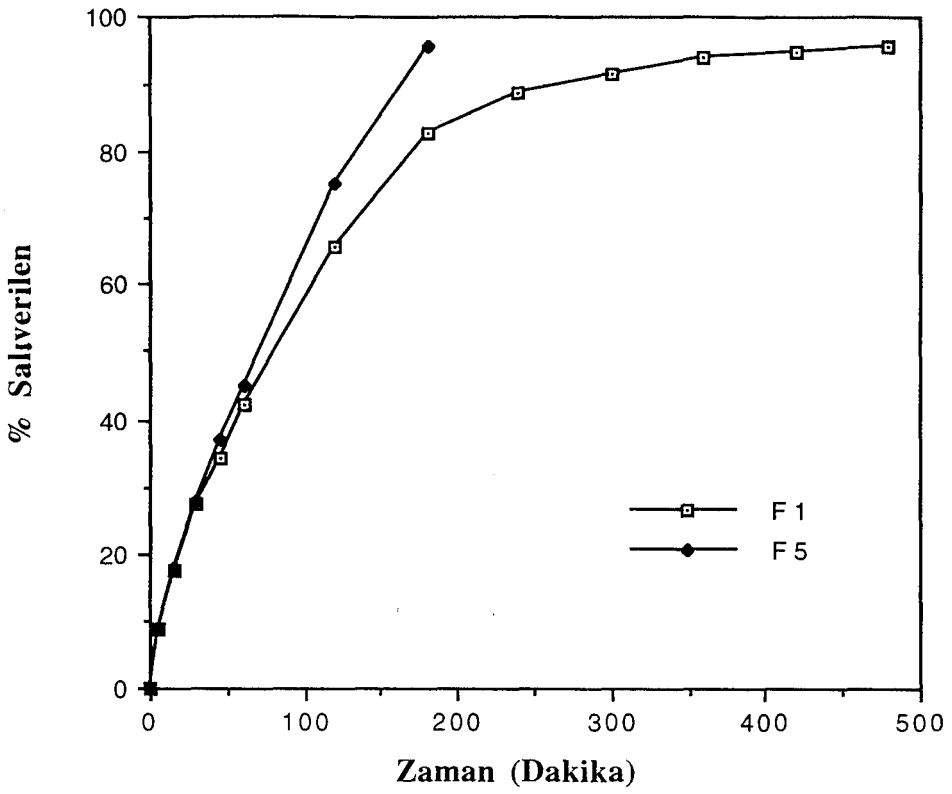
Çalışmamızda kullandığımız dört farklı polimer içinde en ideal olanın formülasyon F<sub>2</sub> de görülen Karbopol 1342 olduğu görülmüştür. Bu nedenle F<sub>2</sub> nin dissolüsyon sonuçları, Hixson - Crowell ( modifiye ), birinci derece, sıfır derece, Hixson - Crowell ( sink ), RRSBW, Q - Square root of time, Higushi, Hopfenberg silindir ve Hopfenberg slab eşitliklerine uygulanmış ve elde edilen Akaike kriterleri ve determinasyon katsayılarına göre, RRSBW modeline uyum gösterdiği görülmüştür ( Şekil 4.14. )

Çalışmalarımız sonuçlandığında, hidralazin hidroklorürün kontrollü salınımın sağlanabileceği bulunmuştur.

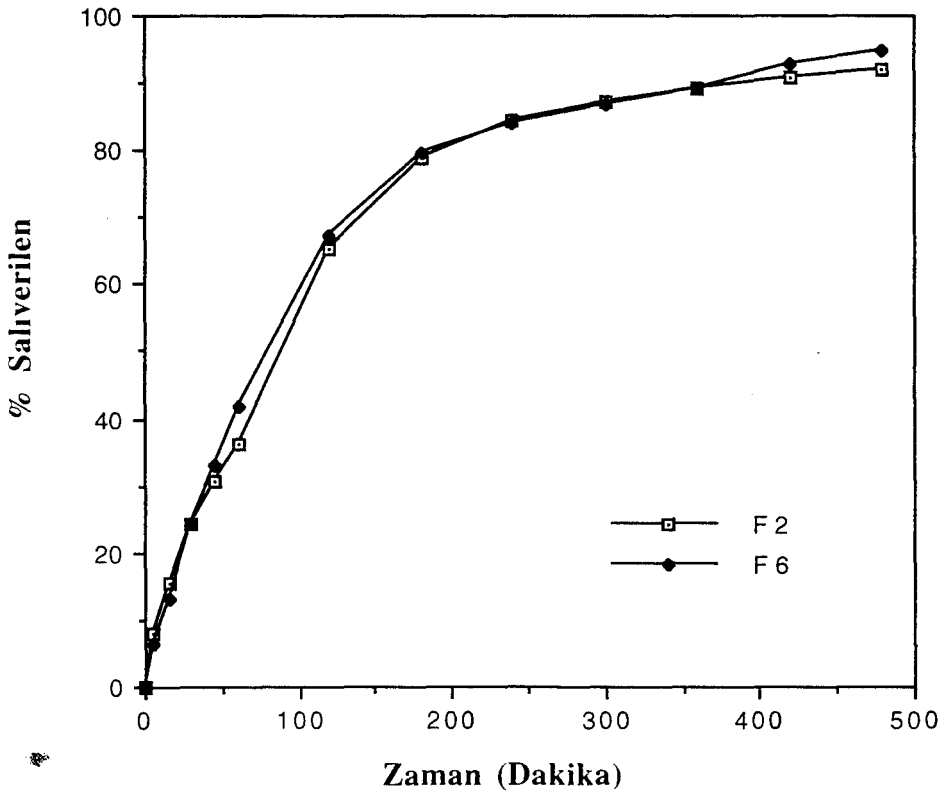


Çizelge 4 - 10. Hidralazin hidroklorürün matris tabletlerinden salınan kümülatif yüzde miktarları ile standart hataları

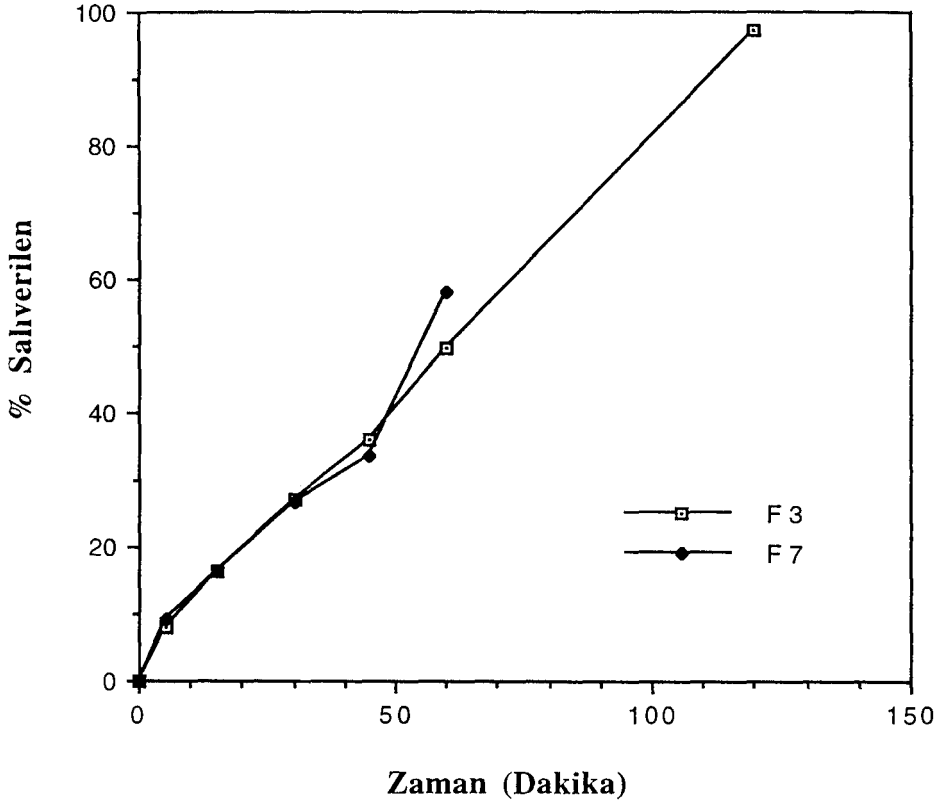
Zaman (dk)	Madde kodu (Yüzde salım ± Standart hata)							
	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>5</sub>	F <sub>6</sub>	F <sub>7</sub>	F <sub>8</sub>
5	8.962±0.2098	7.971±0.9855	7.953±0.7320	9.340±0.2269	8.861±0.6876	6.264±0.4277	9.039±0.2309	8.306±0.2517
15	17.606±0.4838	15.660±1.8019	16.299±0.7361	17.911±0.0261	17.883±0.3273	13.206±0.2283	16.460±0.3441	17.956±0.3288
30	27.487±0.4162	24.154±3.0264	27.116±0.4503	30.208±2.2429	28.049±0.1766	24.403±0.1088	26.627±0.2528	28.646±0.3797
45	34.436±1.7251	30.570±3.8087	36.099±1.0571	37.611±2.3313	37.212±0.6997	33.085±1.1151	33.640±0.6876	34.427±0.3549
60	42.235±0.8596	36.403±4.2591	49.642±7.1672	44.684±2.358	45.093±0.7603	41.710±0.4468	58.087±0.7176	44.717±0.8838
90	55.351±0.9214	52.877±2.5051	85.566±6.4565	58.586±2.1552	60.770±0.4682	55.310±0.5480	94.173±1.7158	60.787±0.9340
120	65.724±1.0831	65.184±1.9780	97.223±1.9508	69.855±2.2549	69.855±2.2549	78.110±0.3973	-	83.852±1.1363
180	82.921±1.1945	78.710±1.9127	-	86.999±2.0534	95.429±0.7672	79.758±0.2213	-	88.692±0.9849
210	86.434±1.0559	82.287±1.7210	-	90.406±2.2033	98.600±0.7095	82.666±0.2453	-	91.643±0.9340
240	88.994±0.7811	84.443±1.3631	-	92.487±1.9763	-	84.116±0.4468	-	93.778±0.9050
270	90.152±1.0536	85.817±1.2528	-	94.112±2.0258	-	85.335±0.5996	-	95.005±1.4545
300	91.551±1.1379	87.085±1.1344	-	96.036±1.9254	-	86.677±0.5253	-	95.677±2.1022
330	93.053±1.0467	88.426±1.0167	-	96.915±1.6814	-	89.441±0.2029	-	-
390	94.328±1.0813	90.144±0.7245	-	97.942±1.6008	-	92.635±1.2664	-	-
450	95.343±1.1073	91.569±0.5709	-	98.114±1.4997	-	94.546±1.9205	-	-
480	95.495±1.1552	92.057±0.5721	-	98.209±1.4884	-	94.687±2.2139	-	-



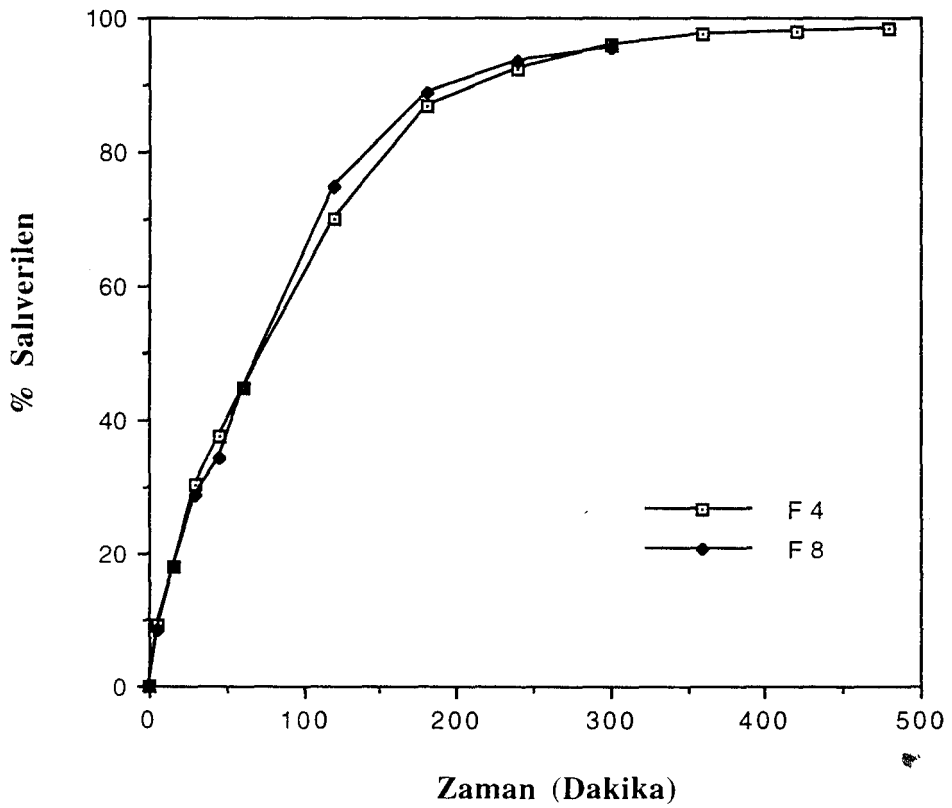
Şekil 4-10. FI ve FV'nin dissolüsyon profilleri



Şekil 4-11. FII ve FVI'nın dissolüsyon profilleri



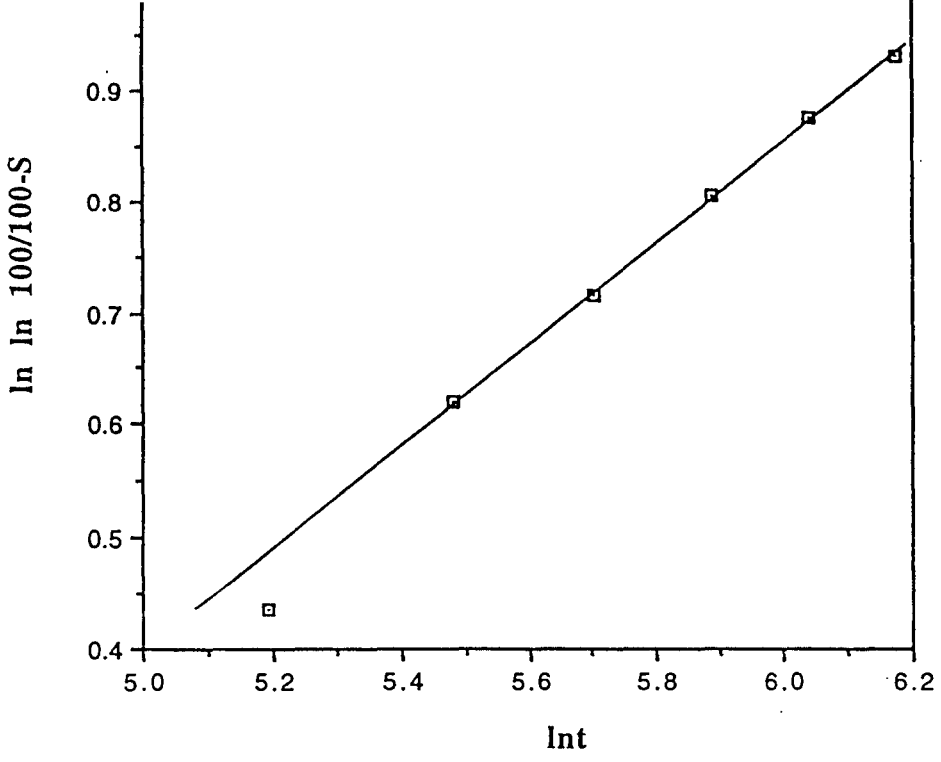
Şekil 4-12. FIII ve FVII'nin dissolüsyon profilleri



Şekil 4-13. FIV ve FVIII'in dissolüsyon profilleri

Çizelge 4 - 11. FII 'nin dissolüsyon kinetiklerinin matematiksel modellere uyumu çalışmalarının bulguları

Hixson - Crowell ( modifiye )	$r^2 = 0.9294$ $A = 0.6465$ $B = 1.0648.10^{-3}$ $AIC = -29.3803$ $WSSD = 0.0808$
1. Derece	$r^2 = 0.9216$ $Kr' = 0.2798 \text{ saat}^{-1}$ $AIC = -12.4224$ $WSSD = 0.4213$
0. Derece	$r^2 = 0.7236$ $Kr_0 = 4.5573 \text{ mg/saat}$ $AIC = -0.4949$ $WSSD = 0.4946$
RRSBW	$r^2 = 0.9525$ $T_{\%63.2} = 128.0140 \text{ dakika}$ $B = 0.8014$ $AIC = -32.8761$ $WSSD = 0.4191$
Q - Square Root of Time	$r^2 = 0.8344$ $k = 6.6410$ $AIC = -19.1598$ $WSSD = 0.5369$
Higuchi Heterojen Palet	$r^2 = 0.9041$ $Slope = 1.4591$
Hopfenberg Küresel	$r^2 = 0.8627$ $k' = 9.2779.10^{-4}$ $AIC = -3.1901$ $WSSD = 1.0815$
Hopfenberg Silindirik	$r^2 = 0.8292$ $k'' = 1.0886.10^{-3}$ $AIC = 0.2192$ $WSSD = 1.5098$
Hopfenberg Slob	$r^2 = 0.7236$ $k''' = 1.0960.10^{-3}$ $AIC = 7.3194$ $WSSD = 2.8478$



Şekil 4 - 14. F2 nin pH 2.5 üzerinde RRSBW kinetiği grafiği

## KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Artamanov, N. S., Konenkova, T. Ya., and Maiofis, S. L. : Med. Prom. SSSR, 19 ( 2 ) : pp. 57 - 59, 1965.
2. Abdov, H. M. : Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence ( Mack Publishing Inc. ), 1989.
3. Banakar, U.V. : Pharmaceutical Dissolution Testing, Marcel Dekker Inc. p. 305, New York, 1992.
4. Belikov, V. G., Luk'yanchikova, G. I., Bernshtein, V. N., and Kul, I. Ya. : Aptech. Delo, 12 : 60 - 62, 1963.
5. Biniecki, S., Moll, M., Niewiadomski, K., and Rzewuski, M. : Acta Pol. Pharm., 33: 425 - 427, 1976.
6. British Pharmacopoeae I : pp. 287 - 288, 1988.
7. British Pharmacopoeae II : p. A - 143, 1988.
8. Carbopol -Water - Soluble Resins -, B. F. Goodrich Chemical Company, Service Bulletin GC - 36 Revised.
9. Chojnacki, J., Lebioda, L., and Stadnicka, K. : Roczn. Chem. , 49 : 1163 - 1166, 1975.
10. Ciba - Geigy İlaç ve Kimya Ürünleri - Apresoline.
11. Chester, E. O., Norris, G. N., and Raymond, D. D. : Hydralazin Hydrochloride. Analytical Profiles of Drug Substances, 8, pp. 283 - 314, 1979.
12. Clarke, E. G. C. : Isolation and identification of drugs. The Pharm. Press, London, 1: p. 46, 367 - 368, 1981.
13. Çapan, Y. : Sürekli salım sağlayan tabletlerin özellikleri ve değerlendirilmesi, FABAD Farm. Bil. Der., 18 : 27 - 39, 1993.
14. Datta, V. N., Brien, R.D., Katleen, M. M., and Stephen, G. S. : Fluorescence of Hydralazine in Concentrated Sulfuric Acid. Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 65, No. 2, pp. 274 - 276, 1976.
15. Datta, V. N., Davis, B. R., Minnet, K. M., and Schulman, S. G. : J. Pharm. Sci., 65 : 274 - 276, 1976.
16. Demirdere, A. : FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi. 12, s. 250, 1987.
17. Evstratova, K. I., Goncharova, N. A., and Solomko, V. Ya. : Farmatsiya, Moscow, 17 ( 4 ) : pp. 33 - 36. 1968.
18. Evstratova, K. I., Ivanova, A. I. : Farmatsiya, Moscow, 17 ( 2 ), pp. 41 - 45. 1968.
19. Fallab, S. : Reaktivty of coordination compounds. VII. Farmation of iron ( II ) chelates of phtalazyl - 1 - hydrazyl radical. Helv. Chem. Acta., 45 : 1957 - 1965, 1962.

## KAYNAKLAR DİZİNİ ( devam ediyor )

20. Gibaldi, M. : Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik ( Çev. Ayanoglu, G. ), s. 5 - 6, 30 - 31, 125 - 126. Ankara, 1981.
21. Giovanoli - Jakubezak, T. : Chodkowski, J., and Graleska, D. : Reduction of phthalazine, 1 - hydrazin phthalazine, and Binazine ( N - carboethoxy - N - hydrazinophthalazine ) on mercury electrodes. Proc. Chem. 45 ( 7/8 ) : 1315 - 1328, 1971.
22. Goryacheva, N. S., and Prikhodkina, L. N. : Farmate, Moscow, 17 ( 3 ) : 69 - 72, 1971.
23. Gürsoy, A., Dortuñ, B., Pişkin, E., Peppas, N. A. : Kontrollü İlaç Serbestleştiren Sistemler. Marmara Üniv. Eczacılık Fakültesi Yayınları, s. 7 - 54, 74 - 119, İstanbul, 1989.
24. Güven, K. C. : Eczacılık Teknolojisi II, Uzayan Etki Gösteren Preparatlar, s. 471 - 484, İstanbul, 1987.
25. Güven, K. C. : İlaç İndeksi, Kardiyovasküler ve renal ilaçlar, s. 598, 1992 - 1993.
26. Hanson, W. A. : Handbook of dissolution testing, Aster Pupliching Corporation Eugen, Oregon, pp. 28 - 45, 1990.
27. Havuççuoğlu, E. : Salbutamol sülfatın uzatılmış etkili tablet formülasyonu. Yüksek lisans tezi, İstanbul, 1994.
28. Hipertansiyon bülteni, Koroner Kalp Hastalıkları ve Hipertansiyon, cilt 4, sayı 1, 1994.
29. İlbeyi T. Ağabeyoğlu, Nilüfer M. Tarımcı : Studies on sustained release V : Lipid Matrix Granules of Sulfamethizole. Acta Pharmaceutica Turcica Vol. XXVII. pp. 9 - 13. 1985.
30. İzgü, E. : Farmasötik teknoloji II, s. 211 - 259, 274 - 285, Ankara, 1983.
31. Judith P. Kitchell and Donald L. Wise : Poly ( lactic/glycolic acid ) biodegradable drug - polimer matrix systems. Methods in Enzymology, 112 : 436 - 448, 1985.
32. Kayaalp, S. O. : Direkt etkili vazodilatörler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji II, s. 1094 - 1097, 1988.
33. Kaynar - Özdemir, N. A. , and Ağabeyoğlu, İ. T. : Studies on sustained release VI. Lipid matrix tablets prepared by employing hydrogenated castor oil. S.T.P.PHARMA 4 ( 8 ) : 656 - 662, 1988.
34. Kırılmaz, L., Kantarcı, G., Güneri, T., Propanthelin bromürün sürekli etkili dozaj şeklinin hazırlanması ve in vitro incelenmesi. Acta Pharmaceutica Turcica, XXXV : ( 2 ), 67 - 72, 1993.
35. Lapidus, H., Lordi, N. G. : J. Pharm. Sci., 57, p. 1292, 1968.
36. Modras, Z. : Polarographic metod for the evaluation of the stability of aqueous solitions of 1 - hydrazinophthalazine sulfate ( Nepresol ). Chem. Anal., Worsaw 17 ( 5/6 ) : 1349 - 1353, 1973.
37. Naitional Formulary XVI s. 1910 - 1912

## KAYNAKLAR DİZİNİ ( devam ediyor )

38. Öner, L., Şumnu, M., Hıncal, A. A. : Biyoyararlanım ve Biyoesdeğerlilik Genel İlkeler, s. 37 - 71, Ankara, 1994.
39. Peppas, N. A., Meadows, D. L. : J. Membr. Sci., 16 : 361, 1983.
40. Perry, H. M. : J. Lab. Clin. Med., 41 : 566 - 573, 1953.
41. Physicians' Desk Reference. 42 th Edition, pp. 857 - 858, 1988.
42. Reidenberg, M. M., Drayer, D., DeMarco, A. L., and Bello, C. T. : Clin. Pharmacol. Ther. 14 : 970 - 977, 1973.
43. Robinson, J. R., Lee, V. H. L. : Controlled Drug Delivery, Second Edition, Mack Publishing Inc., Vol. 29, 1987.
44. Runthenseva, A. K., Tubina, I.S., and Bragina, L. N. : Quantitative determination of 1 - hydrazinophthalazine. Med. Prom. SSSR. 14 ( 11 ) : 34 - 36, 1960.
45. Sandri, G. C. : Volumetric determination and microchemical behavior of monohydrazinophthalazine and dihydrazinophthalazine. Boll. Chim. Farm. 96 : 431 - 436, 1957.
46. Schilling, G. : Ayerst Research Laboratories, Personal communication
47. Schulert, A. R. : Arch. Intern. Pharmacodynamic, 132 : 1 - 15, 1961.
48. Stohs, S. J., and Scratchley, G. A. : Seperation of thiazide diuretics and antihypertensive drugs by thin - layer chromatography. Journal of Chromatography, 114, pp. 329 - 333, 1975.
49. Sunshine, I. : Handbook of Analytical Toxicology. The Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio, 1969.
50. Sylvia, B., Zak, B., Bartlett, M. F., Wagner, W. E., Gilleran, T. G., and Lucas, G.: Disposition of hydralazine in man and a specific method for its Determination in Biological fluids. Journal of Pharmaceutical Sciences, 65 ( 2 ) : pp. 274 - 276, 1976.
51. The Extra Pharmacopeiae ( Martindale ), 29 th Edition. The pharmaceutical press. London, p. 1433, 1989.
52. The Extra Pharmacopeiae ( Martindale ), 30 th Edition. The pharmaceutical press, London, pp. 362 - 364.
53. Türk Farmakopesi, s. 177 - 178, İstanbul, 1974.
54. The Merck Index, Eleventh Edition, p. 4688, 1989.
55. The Pharmaceutical Codex, Eleventh Edition. The pharmaceutical press, pp. 416 - 417, 1979.
56. The Pharmaceutical Codex, 12 th Edition. The pharmaceutical press, pp. 208 - 218, 1994.
57. The Sigma - Aldrich Library of Chemical Safety Data Edition II, Vol. I. p. 1887.
58. The United States Pharmacopeia XIX, p. 1975.
59. The United States Pharmacopeia XX, p. 959, 1980.
60. The United States Pharmacopeia XXII, pp. 645 - 646, 1578, 1990.
61. Wagner, J., Faigle, J. W., Imhof, P., and Liehr, G. : Arzneim. - Forsch. 27 : 2388 - 2395, 1977.
62. Yie W. Chien : Novel Drug Delivery Systems. Marcel Dekker, New York, 1982.