

**SELÜLOZ TÜREVLERİ KULLANARAK  
KETOROLAK TROMETAMİN'İN  
HİDROFİLİK MATRİKS TABLETLERİNİN  
FORMÜLASYONU**

**Ecz. Esmail JALVAND**

**Anadolu Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında  
Yüksek Lisans Tezi**

Esmail JALVAND'ın YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırladığı 'SELÜLOZ TÜREVLERİ KULLANARAK KETOROLAK TROMETAMİN'İN HİDROFİLİK MATRİKS TABLETLERİNİN FORMÜLASYONU' başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

19/07/2001

Adı – Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : Yard. Doç. Dr. Lütfi GENÇ

Üye

Doç. Dr. Sena SAHİN

: .....

Üye

: Yard. Doç. Dr. Merve Demirel

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 02.07/2001 gün ve ...16... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü  
Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK

## ÖZET

Yüksek lisans tezi

### SELÜLOZ TÜREVLERİ KULLANARAK KETOROLAK TROMETAMİN'İN HİDROFİLİK MATRİKS TABLETLERİNİN FORMÜLASYONU

Esmail JALVAND

Anadolu Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Yard. Doç. Dr. Lütfi GENÇ

2001

Ketorolak trometamin (KT) nonsteroidal anti-inflamatuvar (NSAI) bir ilaçtır. Oral, intravenöz (i.v.) ve intramüsküler (i.m.) yolla kullanılır. Ketorolak %99'dan fazla plazma proteinlerine bağlanır. Plazma yarı ömrü 4-6 saattir. KT'nin tavsiye edilen oral dozu 4-6 saatta bir 10 mg, 7 gün boyunca günlük maksimal dozu 40 mg'dır.

Bu çalışmada, Hidroksipropil metilselüloz (HPMC), Hidroksietil selüloz (HEC) ve Karboksi metilselüloz (CMC) gibi selüloz türevleri kullanılarak direkt basım ve yaş granülasyon tekniği ile KT'nin hidrofilik matriks tabletleri hazırlanmıştır. Polimer tipinin ve konsantrasyonun ilaç salımına etkisi 2<sup>3</sup> faktöriyel deneme ile araştırılmıştır. Matriks tabletlerin kalite kontrolü için ağırlık sapması, sertlik, friabilite, yükseklik-çap oranı, etken madde içerik düzgünlüğü ve in vitro dissolüsyon kontrolü yapılmıştır.

Matriks tabletlerde KT'nin miktar tayini için UV spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır ve yöntem valide edilmiştir. Formülasyonların çözünme hızı profilleri çizilmiş ve kinetik olarak değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler;** Ketorolak trometamin, Hidrofilik matriks tablet, Faktöriyel tasarım, Selüloz türevleri

**ABSTRACT****Master of Science Thesis****FORMULATION OF HYDROPHYLIC MATRIX TABLETS OF  
KETOROLAC TROMETHAMINE USING CELLULOSE DERIVATIVES****Esmail JALVAND****Anadolu University  
Institute of Health Science  
Pharmaceutical Technology Department****Supervisor: Assistant Prof. Dr. Lütfi GENÇ****2001**

Ketorolac tromethamine (KT) is nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). It's used orally, intramuscularly (i.m.) and intravenously (i.v.). Ketorolac is bounded to plasma proteins over 99%. Its plasma half life is about 4-6 hours. The recommended oral dose of KT is 10 mg every 4 to 6 hours to a maximum of 40 mg daily for a maximum total of 7 days.

In this study, hydrophylic matrix tablets of KT were prepared using cellulose derivatives as Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), Hydroxyethyl cellulose (HEC) and Carboxymethyl cellulose (CMC) by direct compression and wet granulation technique. The effect of polymer type and concentration were investigated on drug release by 2<sup>3</sup> factorial design. For the quality control of matrix tablets, weight deviation, hardness, friability, diameter-height ratio, content uniformity of KT and in vitro dissolution technique were performed. UV Spectrophotometric method was used to detection of KT in matrix tablets. This method is validated. Dissolution profiles of the formulations were plotted and evaluated kinetically.

**Key words; Ketorolac Tromethamine, Hydrophylic Matrix Tablet, Factoriel Design, Cellulose derivatives**

## TEŐEKKÜR

Bilgi ve deneyimiyle tezime başladığım zamandan bu güne kadar büyük bir anlayış içinde beni yönlendiren danışman hocam Yard.Doç.Dr. Sayın Lütüfi GENÇ'e Farmasötik Teknoloji Bölüm Başkanı Prof.Dr. Sayın Erden GÜLER'e, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Sayın Yasemin YAZAN'a, Farmasötik Teknoloji Bölümündeki arkadaşlarıma, Bana her konuda destek olan aileme, Eřim Elif'e ve Arkadaşım Ali Sinan Mutlu'ya teőekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>ÖZET</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	ii
<b>TEŞEKKÜRLER</b> .....	iii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	vii
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	viii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. KURUMSAL KISIM</b> .....	4
2.1.Uzun etkili preparatlar .....	4
2.1.1. Tanımı ve tarihçesi .....	4
2.1.2. Matriks sistemler .....	7
2.1.3. Uzayan etki gösteren preparatların üstünlükleri .....	10
2.1.4. Uzayan etki gösteren preparatların sakıncaları .....	11
2.1.5. Sürekli salım mekanizmaları .....	11
2.1.6. Uzayan etki gösteren preparatlarda kullanılan polimerler .....	12
2.1.7. Uzayan etki gösteren preparatların kontrolü .....	13
2.1.7.1. İn vitro kontrol .....	13
2.1.7.2. İn vivo kontrol .....	14
2.2. Faktöriyel denemeler .....	14
2.3. Keterolak trometamin (KT) hakkında genel bilgiler .....	17
2.3.1. Kimyasal özellikleri .....	17
2.3.2. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri .....	17
2.3.3. Yan etkileri .....	19
2.4. UV spektrofotometrik miktar tayininin validasyonu .....	20

<b>3. DENEYSEL KISIM</b> .....	21
3.1. Araç ve Gereçler .....	21
3.1.1. Kullanılan maddeler .....	21
3.1.2. Kullanılan aletler .....	21
3.2.Yöntemler ve Deneyler .....	23
3.2.1. KT'nin tanınması .....	23
3.2.2. KT'in stabilitesi .....	24
3.2.3. KT'in miktar tayini .....	24
3.2.4. UV Spektrofotometrik miktar tayini yönteminin validasyonu .....	25
3.3. KT matriks tabletlerin hazırlanması .....	25
3.3.1. Tabletlerde yapılan kontroller .....	27
<b>4. BULGULAR</b> .....	29
4.1.KT'nin tanınması .....	29
4.1.1. İnce tabaka kromatografisi .....	29
4.1.2. UV spektrumu .....	29
4.1.3. IR spektrumu .....	31
4.1.4. Erime derecesi .....	31
4.1.5. KT'nin çözünürlüğünün saptanması .....	31
4.2.KT'nin stabilitesi .....	32
4.3.KT'nin miktar tayini .....	32
4.4. UV spektrofotometrik miktar tayini için validasyon çalışmalarının sonuçları .	34
4.4.1. Tekrarlanabilirlik ve kesinlik .....	34
4.4.2. Doğrusallık .....	34
4.5. KT Matriks tabletlerde yapılan kontroller .....	36
4.5.1. Etken madde miktar tayini .....	36
4.5.2. Yükseklik - çap kontrolü .....	36
4.5.3. Ağırlık sapması kontrolü .....	36
4.5.4. Sertlik kontrolü .....	36

4.5.5. Ufalma-aşınma (kırılabilirlik) kontrolü .....	36
4.5.6. İn vitro çözünme hızı kontrolü .....	36
4.5.7. Çözünme hızı kinetikleri .....	45
4.6. Faktöriyel denemeler .....	48
<b>5. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR .....</b>	<b>49</b>
5.1. Kimyasal ve fizikokimyasal deneyler .....	49
5.2. Miktar tayini .....	49
5.3. KT matriks tabletlerin hazırlanması ve kontrolleri .....	50
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>53</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>61</b>



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Sekil:</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2-1. Uzatılmış etkili, konvansiyonel tablet, sürekli etkili ve ideal kontrollü salım sağlayan formülasyonlar için plazma ilaç konsantrasyon profilleri .....	5
2-2. Matris sistemlerin kesitleri .....	8
4-1. KT'nin değişik çözücülerdeki ince tabaka kromatografisi .....	29
4-2. KT'nin distile suda, pH 1.2'de ve pH 6.8'deki spektrumları .....	30
4-3. KT'nin IR spektrumu .....	31
4-4. KT'nin distile su içindeki standart eğrisi .....	33
4-5. KT'nin analitik validasyonda doğrusallığı gösteren kalibrasyon eğrisi .....	35
4-6. F1'in (polimersiz) çözünme hızı profili .....	39
4-7. F2'in (%20 HPMC) çözünme hızı profili .....	39
4-8. F3'ün (%20 HEC) çözünme hızı profili .....	40
4-9. F4'ün (%10 HEC+%10 HPMC) çözünme hızı profili .....	40
4-10. F5'in (%20 CMC) çözünme hızı profili .....	41
4-11. F6'nın (%10 HPMC+ %10 CMC) çözünme hızı profili .....	41
4-12. F7'nin (%10 HEC+ %10 CMC) çözünme hızı profili .....	42
4-13. F8'in (%10 HPMC+ %10 HEC+ %10 CMC) çözünme hızı profili .....	42
4-14. F1, F2, F3 ve F4'ün'nin çözünme hızı profili .....	43
4-15. F5, F6, F7 ve F8'in çözünme hızı profili .....	43
4-16. F9(DB), F10(DB) ve F11(DB)'in çözünme hızı profili .....	44
4-17. F8'in Higuchi kinetiği ile salımını gösteren uyum grafiği .....	45

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b><u>Cizelge</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2-1. İki faktöre göre deneme kombinasyonları (2 <sup>2</sup> ) .....	16
2-2. 2 <sup>3</sup> faktöriyel denemesinde kullanılan formülasyon ve etkilerinin katsayıları .....	16
2-3. 2 <sup>3</sup> faktöriyel denemesinde toplam etkilerin hesaplanması .....	16
3-1. KT'nin matriks tablet formülasyonları .....	26
4-1. KT'nin çözünürlüğü .....	32
4-2. KT'nin 2-20 µg/mL'lik sulu çözeltisinin 0., 24., 48. ve 72. Saatlerdeki absorbanlar .....	32
4-3. KT'nin pH 1.2, pH 6.8 ve distile sudaki 5 mg/mL'lik çözeltilerinin Rf değerleri .....	33
4-4. KT'nin UV spektrofotometrik miktar tayini yöntem validasyonu sonuçları .....	34
4-5. KT'nin analitik yöntem validasyonu-doğrusallık bulguları .....	35
4-6. KT'nin matriks tabletlere ait spesifikasyonları .....	37
4-7. KT matriks tabletlerinin çözünme hızı sonuçları .....	38
4-8. KT direkt basım (DB) metodu ile hazırlanan matriks tabletlerin çözünme hızı sonuçları .....	44
4-9. KT matriks tabletlerinin çözünme hızı kinetik sonuçları .....	46
4-10. KT matriks tabletlerinin çözünme hızı kinetik sonuçları .....	47
4-11. Etken maddenin çözünmesi için (yaklaşık %63.2) geçen sürelerle ilişkin 2 <sup>3</sup> faktöriyel denemesinin varyans analizi .....	48

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klasik ilaç şekilleri; içerdikleri etkin maddeyi aniden ve birinci dereceden salıverdikleri için kısa zamanda maksimum plazma düzeyi sağlarlar ve bir süre sonra bu düzey hızla düşer. Bu da tedavinin kesilmesine yada dozlama aralığının dar olması halinde toksik etki oluşmasına sebep olur. Bu yüzden uzun etkili preparatlara ihtiyaç duyulmuştur. Teknolojinin hızla gelişmesine paralel olarak uzun etkili preparatlar da geliştirilmiştir. Amaç insanlara emniyetli, güvenilir ve rahat bir şekilde kullanılabilecek farmasötik şekil sunmaktır. Bu tür preparatlar hazırlanırken formülasyonda yapılan bazı değişikliklerle geciktirilmiş salım, sürekli salım, kontrollü salım, tekrarlanan etkili gibi etki süreleri ve salım mekanizmaları farklı farmasötik şekiller geliştirilmiştir.

KT periferik etkili nonsteroidal anti-inflamatuvar (NSAİ) bir analjeziktir. Analjezik etkisinin güçlü olması nedeniyle; sadece romatizmal hastalıklarda değil; postoperatif ağrı, dental ağrı, renal kolik ve kanser ağrısı gibi ağrılı durumlarda kullanılmaktadır. İlk parenteral NSAİ ilaç olan KT ; postoperatif ağrının giderilmesinde narkotikler ile yarışmaktadır. Ayrıca sistemik anti-inflamatuvar aktivitede fenil butazon'a göre 36, indometazin'e göre 2 ve naproksen'e göre 3 defa daha güçlüdür. 4-6 saatte bir 10 mg'lık dozda günde maksimum 40 mg olacak şekilde yedi gün süreyle kullanılabilir. Plazma yarı ömrü 4 - 6 saattir. Oral, i.m. ve i.v. yolla kullanılabilir ve hızla absorbe edilir. Ayrıca sedasyon yapmaması ve bağımlılık potansiyelinin olmaması tercih sebebi olabilir. Tablet formu ve parenteral şekli piyasada mevcuttur. Etkin maddenin, bu avantajları gözönüne alınarak seçilmiştir. Ayrıca KT'nin Türkiye'de üretimi yapılan farmasötik şekli yoktur. Bu gruptan çok sayıda etken madde ve bunların çeşitli farmasötik şekilleri mevcut olmasına rağmen, KT'nin yukarıda bahsedilen üstünlükleri ve Türkiye'de üretilen preparatının olmaması bizi bu çalışmaya yönlendirmiştir. KT'nin dozunun düşük olması ve yarılanma ömrünün kısa olması, uzun etkili preparatının hazırlanabileceğini göstermektedir. Gastro intestinal kanalda sınırlı bir çözünürlüğe

ve absorpsiyona sahip olmamasıda, seçilen farmasötik dozaj şeklinin (matriks tablet) amaca uygun olduğunu açıklamaktadır.

Çalışmamızda, farklı etkenlerin veya koşulların deney sonuçları üzerindeki etkilerini açıklamak, çeşitli etkenlerin ve bunlar arasındaki etkileşimlerin aynı zamanda bir arada tayini için  $2^3$  faktöriyel denemelerden yararlanılmıştır. Böylece; zaman, maliyet ve efor kaybı azaltılmaya çalışılmıştır. İstenen sonuçlara ulaşmak için yeterli en az sayıda deney yapma ilkesine dayanan bir deney tasarım yöntemi olan faktöriyel denemelerle, birden fazla değişkenin olabilecek en az sayıda deneyle, incelenen olaydaki etkileri araştırılabilir. Bu bilgilerden hareketle, üç değişik polimer seçilmiş, bunlar düşük ve yüksek seviyelerde tek tek ve kombine hallerde kullanılarak sekiz değişik deneme kombinasyonu (formülasyon) hazırlanmıştır.

HPMC, HEC ve CMC gibi selüloz türevleri değişik konsantrasyonlarda ve karışım halinde kullanılarak KT'nin sürekli etkili hidrofilik matriks tabletleri, direkt basım ve yaş granülasyon tekniği kullanılarak hazırlanmıştır. Hazırlanan matriks tabletlerin spesifikasyonları (KT içeriği, sertlik, ufalanma-aşınma, yükseklik-çap oranı) incelenerek ve çözünme hızı tayinleri yapılarak; matriks tabletlerden ilaç salımına polimer cinsinin, oranının ve hazırlanma tekniğinin nasıl etki ettiği araştırılmıştır. Etken madde'nin miktar tayininde UV spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Yöntem valide edilmiştir yani geçerliliği, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği kanıtlanmıştır. Analiz yönteminin performans özelliklerini istenilen analitik uygulamada, belirlenen gerekli koşulların sağlandığını göstermek için yapılmıştır. KT'nin çalışma şartlarında stabil olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca kullanılan polimerlerin, özellikle etken maddenin miktar tayinini değiştirebilecek olumsuz etkilerinin olup olmadığı da kontrol edilmiştir.

Selüloz türevlerinin ilaç salımına etkisini açıkça görmek için; bir formül polimersiz olarak hazırlanmıştır. Matriks tabletlerin ilaç salımını 7-8 saat sürdürebilmek için formülasyonlara sürdürme dozu olarak 11 mg ilk doz olarak da 10 mg KT olmak üzere toplam 21 mg etken madde kullanılmıştır. Türkiye'de

KT'nin farmasötik dozaj şekli olmadığı için, piyasa preparatı ile mukayesesi yapılamamıştır.

Hazırlanan bütün hidrofilik matriks tabletlerin spesifikasyonları ve çözünme hızı sonuçları karşılaştırılarak amaca en uygun formülasyonun hangisinin olduğu tesbit edilmiştir. Bütün formülasyonların in vitro dissolüsyon sonuçları da kinetik olarak değerlendirilmiştir. Bulunan kinetik parametreler karşılaştırılarak, KT'nin matriks tabletlerinden etkin maddenin salımının hangi kinetiğe uyduğu tesbit edilmiş ve uyum grafiği çizilmiştir. Böylece hem hazırlama tekniğinin hemde polimer cinsinin ve konsantrasyonunun matriks tabletlerden KT salımına etkisi araştırılmıştır.

## 2. KURAMSAL KISIM

### 2.1. UZUN ETKİLİ PREPARATLAR

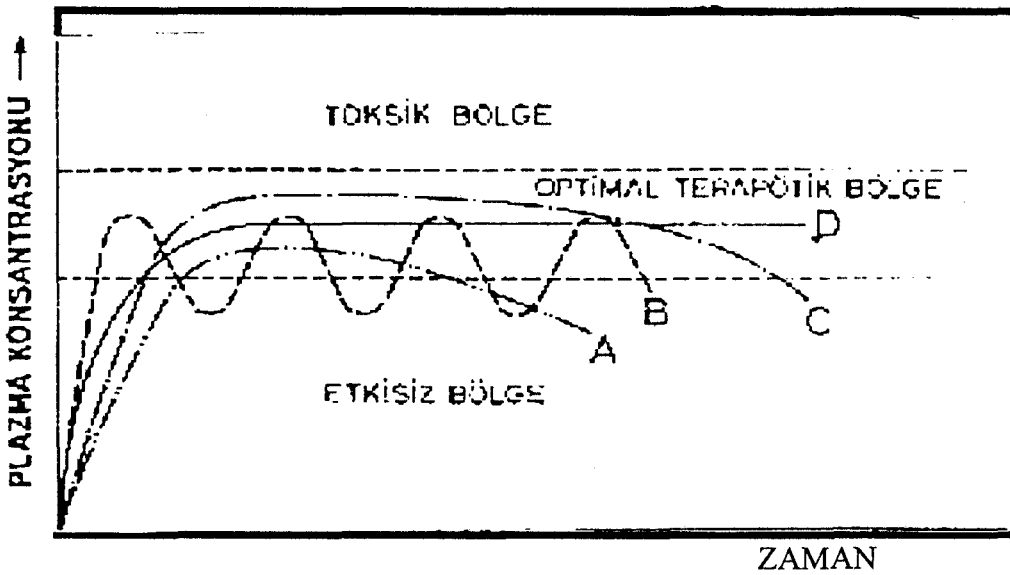
#### 2.1.1. Tanımı ve tarihçesi

Konvensiyonel dozaj şekilleri, etkin maddeyi aniden salıveren sistemlerdir ve kısa zamanda maksimum plazma düzeyi sağlarlar. Daha sonra plazma düzeyi hızla düşmeye başlar. İlaç kan konsantrasyonunun yükselmesi veya düşmesi; etken maddeye ait yan etkilerin ortaya çıkmasına veya terapötik etki görülmemesine sebep olabilir. Yani tedavide kesilmelere sebep olur. Oysa uzun etkili preparatlarda durum böyle değildir. Bu preparatlar, ilacın saatlere bölünmüş olarak verilmesi yerine günde bir veya iki defa verilmesi ile uygun dozu sağlayan ilaç şeklidir. Kanda ilk etkin madde konsantrasyonunu sağladıktan sonra etkin maddenin kandan atılım hızına eşit hızda kana ilaç vererek uzun süre terapötik düzeyi devam ettirebilen ilaç şekilleridir (1). Bunların, etki sürelerine ve salım mekanizmalarına göre tanımlanmasında bazı farklı terimler kullanılmaktadır. Bunlar;

1. Geciktirilmiş Salım (Delayed Release): İlaç verildikten hemen sonra salım başlamaz . İlaç bir müddet gecikmeyle salınır.
2. Sürekli Salım (Sustained Release): Bu preparatlar alındıktan hemen sonra kanda belirli bir etkin madde düzeyi sağlarlar ki bu ilk dozdur. Daha sonra sürdürme dozu denilen ikinci kısım etkin maddeyi yavaş yavaş yani organizmadan ilacın atılım hızına eşit hızda salıverir. Etki süresi en fazla 24 saattir ve salım hızı önceden belirlenemez.
  - a. Kontrollü Salım (Controlled Release)
  - b. Uzatılmış salım (Prolonged Release )
3. Spesifik bölgede salım (Site – pecific release)
4. Reseptör salım (Receptor release) (2, 3).

İlaçla yapılan tedavide, kandaki ilaç konsantrasyonunu tedaviye başlar başlamaz, terapötik seviyeye çıkartıp, belirli bir süre o seviyede tutmak amaçlanır.

İlaçla yapılan tedavide, kandaki ilaç konsantrasyonunu tedaviye başlar başlamaz, terapötik seviyeye çıkartıp, belirli bir süre o seviyede tutmak amaçlanır. Klasik ilaç şekillerinin sık sık alınan dozlarıyla kan seviyesini belirli düzeyde tutmak kısmen mümkündür. Ancak aynı etkiyi daha seyrek dozlarda ilaç alarak gerçekleştirmek amacıyla sürekli etkili ve kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemler geliştirilmektedir (4). Konvansiyonel, sürekli etkili, uzatılmış etkili ve ideal kontrollü salım sağlayan peroral dozaj şekilleri için plazma ilaç konsantrasyonu profilleri Şekil 2-1`de verilmiştir (5).



Şekil 2-1. Uzatılmış etkili (A), konvansiyonel tablet (B), sürekli etkili (C) ve ideal kontrollü salım (D) sağlayan formülasyonlar için plazma ilaç konsantrasyon profilleri (5).

Güvenilir kontrollü salım sağlayan sistemler, etki yerindeki fizyolojik faktörlerden etkilenmemelidir. Oral sistemler için dozaj şekli üzerine; pH, gastrik motolite, yiyecekler, hastanın yaşı ve fiziksel aktivitenin etkisi minimum olmalıdır. Etkin maddenin dozaj şeklinden salım mekanizması osmoz, kompleksleşme gibi fizikokimyasal prensiplere dayanmalıdır. Salım, hastanın fizyolojik parametrelerine ve çevre faktörlerine bağlı olmamalıdır (6).

Formülasyonu etkileyen etkin madde özellikleri (özellikle formülasyonu olumsuz yönde etkileyerek, dozaj şeklinin hazırlanmasını zorlaştıran özellikler) (6):

**Doz:** Etkin maddenin dozu 0,5 g'dan daha fazla ise bu tip formülasyonlar için zayıf bir adaydır. Çünkü formülasyona eklenecek sürdürme dozu ve diğer yardımcı maddelerde gözönüne alındığında, dozaj şekli oral yoldan alınmayacak kadar büyük olacaktır.

**Sudaki çözünürlük:** Suda az çözünen veya çok çözünen, çözünürlüğü fizyolojik pH'ya bağımlı olan maddeler uygun aday değildirler. En düşük çözünürlük limiti 0,1 mg/mL dir. Çözünürlüğü bu değer altında olan maddelere örnek olarak digoksin, varfarin, griseofulvin gösterilebilir.

**Dağılma katsayısı ve molekül ağırlığı:** Yağda veya suda fazla çözünen maddeler uygun aday değildir. Optimum n-oktanol / su dağılma katsayısı yaklaşık 1000 olup, molekül ağırlığında formülasyonu etkiler. Molekül ağırlığı arttıkça etkin maddenin difüzlenebilirliği azalır.

**Etkin maddenin stabilitesi:** Kontrolü / sürekli salım sağlayan oral dozaj şekilleri etkin maddeyi bütün gastrointestinal kanal boyunca salıverilecek şekilde tasarlanmalıdır. Bu nedenle barsak ortamında stabil olmayan etkin maddelerin formülasyonu zordur.

**Biyolojik özellikler:** Yavaş veya değişik absorpsiyon hızına sahip maddeler kontrollü / sürekli salım sağlayan dozaj şekilleri için uygun aday değildirler. Bu dozaj şekillerinde oral yoldan kullanılacak etkin maddelerin, gastrointestinal kanaldan geçiş süresi 10-12 saat olduğu varsayılırsa, absorpsiyon hızı sabiti en az 0,25 saat<sup>-1</sup> olmalıdır. Yüksek dağılma hacmine sahip ilaçlar, ilacın eliminasyon hızı etkileneceğinden zayıf adaydırlar. Ayrıca ilacın metabolizması, biyolojik yarı ömrü, terapötik indeksi ve günlük ritm de kontrollü / sürekli salım sağlayan formülasyonları etkileyen biyolojik parametrelerdir (6)

Bu sistemlerde amaç, ilaç plazma konsantrasyonunu tek bir dozla istenilen sürede belirli düzeyde tutmaktır. İlacı kontrollü salın sistemler oral olarak tatbik edilebildikleri gibi, daha uzun etkili olması istenenler i.m., subkütan (sc) ve transdermal olarak uygulanabilirler. Kontrollü salım tekniklerinde genel olarak ilacın salınımı kontrol eden mekanizma üç katagoriye bölünebilir. Bu mekanizmalar ; difüzyon, osmoz ve polimer erozyonudur. Fakat bazen bir ilacın salımı bir



mekanizmadan daha fazlası ile kontrol edilebilir. Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemler değişik gruplarda (serbestleştirme mekanizmalarına göre) incelenebilir (5).

- A) Difüzyon kontrollü sistemler
  - i. Depo sistemler
  - ii. Matriks sistemler
- B) Kimyasal kontrollü sistemler
  - i. Biyoerozyona uğrayan sistemler
  - ii. İlacın polimere kimyasal olarak bağlandığı sistemler
- C) Çözücünün harekete geçirdiği sistemler
  - i. Şişme kontrollü sistemler
  - ii. Osmotik kontrollü sistemler
- D) Diğer sistemler
  - i. Manyetik kontrollü sistemler
  - ii. Ultrasonik sistemler
  - iii. Ortama duyarlı sistemler

### 2.1.2. Matriks sistemler

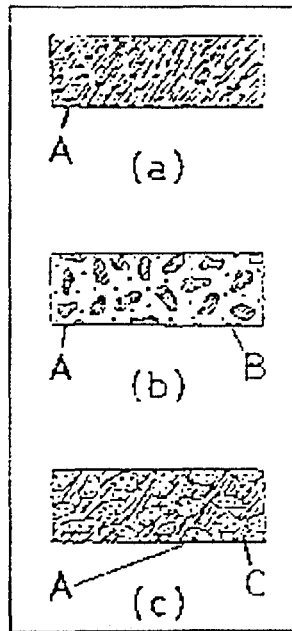
Difüzyon kontrollü matriks sistemler çözünmez bir matriks içinde homojen şekilde dağıtılmış ilaç ihtiva ederler. Difüzyon kontrollü matriks sistemler bir kaç şekilde olabilir; ilaç matriks içinde çözünebilir, gözeniksiz bir matriks içinde dağıtılmış olabilir yada gözenekli matriks içine dağıtılabılır.

Matriks içinde çözünmüş ilaç içeren sistemden ilaç salımı, ilk salımdan sonra zamanın karekökü ile bağıntılıdır. Bu zamana bağıllık yüklenen ilacın yaklaşık %60'ı için geçerlidir ve bunu takiben salınan ilaç miktarı zamanla sabittir (5, 7, 8).

Matriks sistemlerin hazırlanmasında etkin madde toz haldeki çözünmeyen polimerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyondan sonra tablet haline getirilir. Granülasyonda bilinen bağlayıcı madde veya polimerin çözüldüğü fakat etkin maddenin çözünmediği çözücüler kullanılır. Tablet basımı sırasında partiküller ve granüller basınçla birbirine kaynar ve etkin maddeyi süspandeye halde taşıyan

gözeneksiz bir matriks oluşur. Tablet yüzeyinde bulunan etkin madde hemen çözünerek başlangıç dozunu verir. İç bölümlerdeki ise zamanla matriksin içinde çözünür ve yüzeye difüze olur. Dolayısıyla homojen matrikslerde etkin maddenin polimerdeki çözünürlüğü önemlidir (7, 8).

Matriks materyaline hidrofil maddeler ilave edilerek gözenekli matriksler hazırlanır. Sistem sıvı ile temas ettiğinde hidrofill maddeler hızla çözünüp matriksin içinde boşluklar oluşmasına neden olur, etkin maddenin difüzyonu gözenekli sistemlerde bu kanallardan olur. Matrikslerde tablet basımında uygulanan basınç gözenekli yapıyı etkiler, düşük basınçta gözenekli matriksler oluşur. Etkin maddenin 0. dereceden serbestleşmesini sağlayan değişik tipte matriksler hazırlanmıştır. Büyük gözenekli denen bu sistem iki ayrı granülenin karıştırılıp basılmasıyla ortaya çıkar. Çözünmeyen özellikteki granüle etkin maddeyi içeren matriks bölümdür ve ilacın serbestleşmesini kontrol eder. diğ er granüle ise matriks bölümleri saran bir çerçeve şeklindedir, hidrofil maddeler içerir ve sıvının matrikse giriş hızını kontrol eder. Aynı zamanda hidrofil maddelerin uzaklaşması ile büyük boşluklar (1mm kadar) oluşmasını sağlar. Matriks sistemler Şekil 2-6'da gösterilmiştir (5).



Şekil 2-2. Matriks sistemlerin kesitleri  
a) Gözeneksiz; b)Gözenekli; c: Büyük gözenekli  
(A: Mtriiks; B: Gözenek ve kenarları; C: Çerçeve) (5)

Matriks sistemlerde maddenin difüzyonu Fick yasasına uygun yürür. Maddenin serbestleşmesi çözücünün matrikse giriş hızıyla çözünen ilacın matriksten çıkış hızına bağlıdır. Ayrıca, matrikse giren sıvı miktarı sistemdeki ilaç / matriks materyali oranına göre değişir. Etkin madde arttıkça serbestleşme artar. Serbestleşme ayrıca matriksteki kanal ve boşlukların miktarına, dolayısıyla matriksi oluşturan maddelere ve kullanılan hazırlanma tekniğine de bağlıdır ve bu faktörler değiştirilerek serbestleşen ilaç miktarı ayarlanabilir (8).

Sistemden ilaç uzaklaştıktan sonra kalan boş matriks feçes ile atılır. Matriks materyali olarak çeşitli tiplerdeki Eudragit'ler, Polivinilasetat, HPMC, HEC, CMC, EC, Akrilat – Metakrilat polimer ve kopolimerleri, Polivinil polimerler, Bal mumu gibi mumlar, Titandioksit, Baryum sülfat, Trikalsiyum sülfat gibi bazı organik bileşikler sayılabilir (5).

Literatürlerde matriks tabletlerle ilgili pek çok çalışmaya rastlanmıştır.

Valesco ve arkadaşları (9), metil metakrilat ve değişik karbohidratların kopolimerizasyonu ile yeni polimerler hazırlamışlardır. Bu polimerlerle hazırladıkları matriks formülasyonların in vitro araştırmalarını yapmışlardır

Gao ve arkadaşları (10), hazırladıkları matriks formülasyonlarındaki (%80 HPMC, %17 laktoz ve %2.5 adinazolam mesilat) polimerin şişme özelliğini araştırmışlar. Bir başka çalışmalarında, HPMC / laktoz kullanarak matriks tablet hazırlamışlar. %20-80 arasında ve 4 değişik viskozitede hazırlanan farklı formülasyonlardaki tabletlerin salım hızı ve matriksin şişmesinin mekaniksel açıdan araştırmalarını yapmışlardır (11).

Model bir matriks ilacın salım hızındaki değişik polimer (HPMC) oranlarının ve viskozite derecelerinin etkileri, Sung ve arkadaşları (12) tarafından araştırılmıştır.

Çelebi ve arkadaşları (13), HPMC kullanarak hazırladıkları diltazem matriks tabletlerindeki polimerin cinsi ve oranının ilahtaki etkisini ve bunlara bağlı salımdaki  $t_{1/2}$ 'yi  $2^3$  faktoriyel denemeleri ile araştırmışlardır.

Ebube ve arkadaşları (14), hazırladıkları asetaminofen matriks tabletlerdeki polimerleri (HPMC / polivinil pirolidin), polimer oranlarını ve psödoefedrin'in bu formülasyondaki etkilerini araştırmışlardır.

Gohel ve arkadaşları (15), Hidofilik matriks ajanı olarak alkali guar zımkı kullanarak dilitazem HCl'in matriks tabletlerini hazırlamışlardır. Ayrıca, guar zımkının şişmesinde, NaOH konsantrasyonunun, zaman ve sıcaklıktan daha fazla etkili olduğunu ortaya çıkarmışlardır.

İkinci ve arkadaşları (16), değişik konsantrasyonlarda HPMC kullanarak karbamazepin'in matriks tabletlerini hazırlamışlardır. Ayrıca, hazırlanan yeni formülasyonun in vitro ve in vivo deneylerini de yapmıştır.

Kontrolü salım formülasyonlarındaki heterodispers polisakkaritlere dayalı şişebilen hidofilik materyallerin porozitesi, Kelly ve arkadaşları (17) tarafından araştırılmıştır.

Kojima ve arkadaşları (18), HPC'ün düşük salım özelliğini yükseltmek için Mikronize HPC ( LH 41) ve akışkan yatak garnülasyon tekniği kullanmışlardır.

Yüksek viskoziteye sahip üç çeşit HPMC'nin fiziksel ve fizikokimyasal özellikleri ve bu üç polimerle hazırlanan değişik formülasyonlardaki teofilin matriks tabletlerinin salım hızları, Lorenzo ve arkadaşları (19) tarafından araştırılıp karşılaştırılmıştır.

Tarconis ve arkadaşları (20), %10'luk konsantrasyonda HPMC kullanarak metronidazol'un matriks tabletlerini hazırlamışlardır ve %1, %3, %5, %7, %9, %10, %30 ve %50'lik konsantrasyonlarda CMC kullanarak aynı maddenin değişik formülasyonlarını hazırlamışlardır.

Iglesias ve arkadaşları (21), furosemid ve triamteren maddelerinin kombine halde oluşan problemleri gidermek amacıyla bu maddeleri belirli viskozitelerdeki HPMC'de disperse ederek yeni matriks formülasyonlar hazırlamışlardır.

### **2.1.3. Uzayan etki gösteren preparatların üstünlükleri (2, 4, 5, 22);**

- 1- Hasta sık sık ilaç alma zahmetinden kurtulur ve günlük ilaç gideri azalmış olur.
- 2- Konvansiyonel ilaçların alımının unutulması ilacın etkisinin azalması veya unutulması mükerrer ilaç alımı sonucunda istenmeyen etkilerde artış olması.
- 3- Terapötik dozu istenilen hızda, kontrollü olarak vermek.

- 4- Doz alma sıklığını en aza indirerek, hasta uyuncunu arttırmak ve lokal gastrik etkilerini azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak
- 5- Tekrarlanan konvansiyonel dozaj şekilleri ile elde edilenden daha sabit kan düzeyini sağlamak,
- 6- Terapötik aralıkta dalgalanmaların azaltılmasına bağlı olarak daha iyi ve tekdüze bir etki sağlamak
- 7- İlacın yan etkileri azalır.
- 8- İyi bir tıbbi kontrolün bulunmadığı az gelişmiş bölgelerde ilaç kullanımı düzeltilbilir ve kolaylaştırılabilir.

#### 2.1.4. Uzayan etki gösteren preparatların sakıncaları (4, 5);

- 1- Total dozun normal dozdan 2-3 misli fazla olması dolayısıyla dozajın dikkatle yapılması lazımdır. En uygun şart İlacın toksik ve terapötik düzeyleri arasında geniş bir ara olmasıdır.
- 2- İstenildiği anda ilacın kesilmesi mümkün değildir.
- 3- Zor çözünen ilaçların bu farmasötik şekilde hazırlanamaz
- 4- Uzun süre sindirim sisteminde kalacağından dolayı, burada stabil olmayan ilaçlar bozulabilir. Bazı kontrendikasyonlar meydana gelebilir.
- 5- İlaçların yanlışlıkla çiğnenmesi halinde ciddi zehirlenme v.b. durumlar olabilir
- 6- Bireyler arasında biyoyararlanım farkı görülebilir.
- 7- Kullanılan polimer maddenin toksikliği veya biyolojik açıdan uyumsuzluğu.
- 8- Vücutta uygun bölgeye cerrahi operasyon ile yerleştirilen bu sistemlerin, neden olduğu ağrılar, operasyonların verdiği acılar, zorluklardır.

#### 2.1.5. Sürekli salım mekanizmaları

Dozaj şeklinden etkin madde salımının sıfıncı dereceden olması gerekir.

Salım hızı

$$dC/dt = K_r^0 \text{ veya } dM/dt = K_r^0 \quad (1)$$

şeklindedir (22).

Sıfırncı derece salım hızını elde etmek için değişik yöntemler söz konusudur.

### **Difüzyon**

Sürekli salım sağlayan dozaj şekillerinin büyük bir kısmında etkin madde salımı, difüzyonla kontrol edilir. Bu amaçla suda çözünmeyen bir membran kullanılır.

$$\text{Salım hızı } (dM/dt); \quad dM/dt = ADK\Delta C/l \quad (2)$$

A alan, D difüzyon katsayısı, K ilacın membrandan dağılma katsayısı, l film tabakasının kalınlığı,  $\Delta C$  membranın iki yüzü arasındaki konsantrasyon farkıdır. Sabit bir salım hızının elde edilmesi için (2) nolu eşitliğin sağındaki parametreler sabit tutulmalıdır. Genelde bu parametrelerden bir veya birkaçı deęiőeceğinden salım hızı da sıfırncı dereceden uzaklaşacaktır (6, 22).

### **Çözünürlük**

Etkin madde veya ilaç molekülü polimerik bir materyal içine yerleştirilmiştir. Polimerlerin çözünme hızı ilacın salım hızını belirler.

Salım hızı çözünürlük veya erozyonla belirleniyorsa :

$$dM/dt = A \cdot dx/dt \cdot f(C) \quad (3)$$

Burada  $dx/dt$  erozyon hızı,  $f(C)$  matriks içindeki konsantrasyon profili, A ise alanı göstermektedir (6, 22).

### **Osmoz**

Tabletin veya partikülün etrafı yarı geçirgen bir membranla kaplanır. Yarı geçirgen membrandan sadece su geçebilir, ilaç geçmez. Membrandan penetre olan su osmotik tablet içeriğini çözerek bir osmotik basınç oluşturur, basınç ilaç çözeltisini delikten belirli bir hızda dışarı pompalar. Salım hızı  $dv/dt$  aşağıdaki eşitlikle verilir.

$$Dv/dt = k \cdot A/l \cdot (\Delta\pi) \quad (4)$$

3 nolu eşitliğin sağ tarafı sabit tutulduğunda salım hızı sıfırncı dereceden olacaktır. Bu eşitlikte k: membranın geçirgenliğini, A: alan ve l: kalınlığını göstermektedir.  $\Delta\pi$  ise osmotik basınç farkını göstermektedir (6, 22).

## **2.1.6. Uzayan etki gösteren preparatlarda kullanılan polimerler**

Polimerler çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla birbirine bağlanması sonucu oluşan uzun zincirli, yüksek moleköl ağırlığına sahip bileşiklerdir.

Kontrollü ilaç serbestleştirme sistemlerinin tasarımında çok sayıda sentetik, yarı sentetik ve doğal polimer kullanılır. Bu polimerler hidrofil veya hidrofob özellik taşıyabilir ve vücutta aşınabilir veya aşınmayabilir (5).

### 2.1.7. Uzayan etki gösteren preparatların kontrolü

Uzatılmış etki sağlayan sistemlerin kontrolü ; Çözünme hızı testi ile in vitro, kan verilerinden yararlanarak in vivo şeklinde yapılır. İlacın kan konsantrasyonu ve absorpsiyonu, ilacın çözünme hızı ile yakından ilgilidir. Çözünürlük basamağı absorpsiyondan önce geldiği için çözünme hızını etkileyen herhangi bir faktör absorpsiyon hızını da etkilemektedir. Çözünürlüğün bağıntısını ilk olarak Noyes ve Whitney ortaya koymuşlar. Noyes-Whitney denklemi aşağıda verilmiştir (4, 8).

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

Burad;  $dC/dT$  : Çözünme hızı

k : Çözünürlük hız sabitesi

S : Çözünen katının yüzey alanı

$C_s$  : İlacın çözünürlüğünü gösteren değer

C : t zamanında çözücüdeki maddenin konsantrasyonu

#### 2.1.7.1. İn vitro kontrol

İn vitro çözünme deneylerinde, döner sepet ile palet (23, 24) yöntemlerinin yanı sıra döner şişe (24) ve sürekli akış hücresi (24) yöntemleri de kullanılmaktadır.

**Palet yöntemi:** Sistem cam yada inert, transparan materyal veya borosilikat camından yapılmış silindirik bir kap, motor, metalik şaft ve döner paletten (pervane) ibaret bir aperiye'dir. Kap bir su banyosu içinde içerdiği vasatı test esnasında  $37 \pm 0.5$  °C'de tutmaya ve yavaş bir şekilde çalkalanmasına elverişli olarak hazırlanmıştır. 160-170 mm yüksekliğinde, 98-106 mm çapında ve 1000 ml hacminindedir. Kabın üst kenarlarından tutulmuş ve üzerinde merkezden giriş elverişli bir kapak bulunur. Şaft ve palet paslanmaz çelikten yapılmıştır. USP'de Apparatus II olarak geçmektedir. Paletin alt kenarı ile kabın arasında  $2.5 \pm 0.2$  cm uzaklık

bulunmaktadır. Tablet veya kapsül, yüzmemesi için küçük bir tel spiral ile birlikte kabın dibine konur (23, 24).

### 2.1.7.2. İn vivo kontrol

Kontrollü ilaç serbestleştiren 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 (4).

Doruk ilaç konsantrasyonu ve buna ulaşmak için geçen süre, biyoyararlanımın ilk basamağı olan absorpsiyon hızının bir ölçüsüdür. Eğri altındaki total alan (EAA) absorbe edilen toplam ilaç miktarını, dolayısıyla biyoyararlanımın ikinci ölçüsü olan absorpsiyon derecesini ifade eder (25).

## 2.2. FAKTÖRİYEL DENEMELER

Araştırmalarda farklı etkenlerin veya koşulların deney sonuçları üzerindeki etkilerini açıklamada yardımcı olur. Bu denemeler çeşitli etkenlerin ve bunlar arasındaki etkileşmelerin aynı zamanda bir arada tayini için tercih edilir. Preformülasyon çalışmaları için faktöriyel denemeler önemli bir seçici araçtır, zaman, maliyet ve efor kaybı önlenir. Birden fazla değişkenin olabilecek en az sayıda deneyle, incelenen olaydaki etkileri araştırılabilir (26-28).

### 2<sup>n</sup> faktöriyel tasarımının üstünlükleri şunlardır:

1. İşlemler basittir,
2. İstenilen sonuca az sayıda deneyle ulaşılabilir,
3. Sonuçlar yüksek hassasiyettedir,
4. Çok boyutlu bir tasarımdır ve değişkenlerin değişiminden doğacak etki önceden tahmin edilebilir,
5. Deneysel hata deney sırasında belirlenebilir,



6. Daha karmaşık modeller gerektiğinde önceden bulunmuş deney sonuçları sonraki deney sonuçları ile birleştirilebilir,
7. Deney içindeki herbir test kümelerine ayrılabilir, böylece deney sonuçlarının değerlendirilmesinde hata yapma ihtimali azalır,
8. Tek etkenli deneylerden daha güvenilirdir,
9. Etkenlerin hesabında bütün veriler kullanılır.

### 2<sup>2</sup> Faktöriyel Denemeler

Faktöriyel denemelerin en basiti olan bu denemelerde, herbiri iki düzeyli olan iki etken denemektedir. İki düzeyli A ve B etkenlerinde deneme kombinasyonları; **(1)** **a**, **b**, ve **ab**'dir. Bu deneme kombinasyonları düşük ve yüksek düzeylerine göre oluşturulan tablodan etkilerin katsayılarına göre bulguların analizi yapılır (26, 27). Çizelge 2-5'de görüldüğü gibi faktöriyel etki, iştirak ettiği veya yüksek düzeydeki konu kombinasyonu için (+), iştirak etmediği veya düşük düzeydeki konu kombinasyonu için (-) işareti almıştır. Örnek olarak A faktöriyel etkisini ele alacak olursak, birinci deneme kombinasyonuna yani (1)'e A faktöriyel etkisi iştirak etmemektedir veya düşük düzeydedir. Buna bağlı olarak işareti (-)'dir. İkinci kombinasyon kendisidir veya yüksek düzeydedir ve işareti (+)'dir. AB etkileşimi için aynı sütundaki A ve B'nin işaretlerinin çarpımı ile işaretler bulunur. (a) ve (b) değişkene ait temel etkiyi, (ab) ise değişkenler arasında iç etkileşimin olup olmadığını gösterir. Bu diğer 2<sup>n</sup> faktöriyel denemeleri için de geçerlidir (26, 29).

2<sup>3</sup> Faktöriyel Denemesi: Üç etkenin iki düzeyinin ele alındığı faktöriyel denemesinde 8 deneme kombinasyonu, herhangi bir deneme düzeni ile denenebilir. Üç düzeyli A, B ve C etkenlerinde deneme kombinasyonları (1), a, b, ab, c, ac, bc ve abc'dir (26, 27). 2<sup>3</sup> Denemesinde kullanılan formülasyonlar ve etkilerin katsayıları Çizelge 2-6'da verilmiştir.

Deneme Kombinas.	ETKİLER			
	Toplam	A Faktörü	B Faktörü	AB Faktörü
(1)	+	-	-	+
a	+	+	-	-
b	+	-	+	-
ab	+	+	+	+

Çizelge 2-1. İki faktöre göre deneme kombinasyonları(2<sup>2</sup>) (26, 27).

Deneme Kombinas.	ETKİLER							
	Toplam	A	B	AB	C	AC	BC	ABC
(1)	+	-	-	+	-	+	+	-
a	+	+	-	-	-	-	+	+
b	+	-	+	-	-	+	-	+
ab	+	+	+	+	-	-	-	-
c	+	-	-	+	+	-	-	+
ac	+	+	-	-	+	+	-	-
bc	+	-	+	-	+	-	+	-
abc	+	+	+	+	+	+	+	+

Çizelge 2-2. 2<sup>3</sup> Faktöriyel Denemesinde Kullanılan Formülasyon ve Etkilrin Katsayıları (26, 27).

Deneme Kombinasyonları	Total etki eşitlikleri
(1)	$= (1) + a + b + ab + c + ac + bc + abc$
a	$= a + ab + ac + abc - [ (1) + b + c + bc ]$
b	$= b + ab + bc + abc - [ (1) + a + c + ac ]$
ab	$= ab + 1 + abc + c - ( a + b + ac + ab )$
c	$= c + ac + bc + abc - [ (1) + a + b + ab ]$
ac	$= ac + abc + b + (1) - ( a + c + ab + bc )$
bc	$= bc + abc + a + (1) - ( b + c + ab + ac )$
abc	$= a + b + c + abc - [ ab + ac + bc + (1) ]$

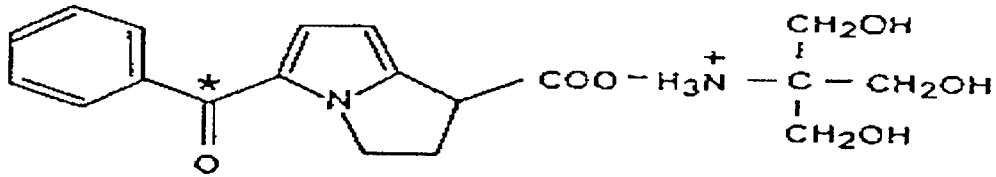
Çizelge 2-3. 2<sup>3</sup> Faktöriyel Denemesinde Toplam Etkilrin Hesaplanması (26, 27).

## 2.3. KETOROLAK TROMETAMİN (KT) HAKKINDA GENEL BİLGİLER

### 2.3.1. Kimyasal özellikleri

KT; (±) 5-benzoil -2,3-dihidro - 1 H-pirrolizin -1- karboksilik asit'in trometamol tuzudur. Kapalı formülü  $C_{19}H_{24}N_2O_6$ 'dır. Molekül ağırlığı 376.4' dür (30, 31).

Açık formülü aşağıda verilmiştir.



### 2.3.2. Farmakolojik ve Farmakokinetik özellikleri

KT nonsteroidal anti-inflamatuvar bir ilaçtır. Orta veya şiddetli postoperatif ağrılarda, intramüsküler (i.m.), intravenöz (i.v.) ve oral yolla kullanılabilir. Yapıca Tolmetin'e benzer. Tolmetin'in Propionik asit yan zincirinin halkalanmış türevidir ve Trometamol tuzu yeterince suda çözündüğü için parenteral preparatları hazırlanabilen az sayıdaki anti-inflamatuvar ilaçlardandır.

Plazma yarı ömrü 4-6 saatir, fakat yaşlılarda bu süre 6-7 ssate kadar çıkabilir. Alındıktan 30 – 60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. % 99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır. Oral dozu 4-6 saate bir 10 mg'dır. Günlük maksimal dozu 40 mg'dır. Oral ve parenteral uygulamadan başka, % 0.5'lik göz damlaları kiste benzeyen ödemlerde ve katarakt ameliyatları ile birlikte oluşabilecek inflamasyona karşı kullanılır. Oral yoldan alındıktan sonra kısa sürede ve süratle absorbe edilir (32, 33).

Aynı gruptan olan diğer ilaçlarla sistemik anti-inflamatuvar aktivite açısından karşılaştırıldığında; fenil bütazon'a göre 36, indometazin'e göre 2, naproksen'e göre de 3 defa daha güçlüdür.

KT'nin insanlarda biyoyararlanımı tamdır ve lineer bir kinetik göstermektedir. Oral ve i.m. uygulamayı takiben hızla absorbe edilir (absorbsiyon yarı ömrü 3.8 dakika). Gıdalar absorbsiyonunu geciktirir, ancak absorbe olan ilaç miktarını etkilemezler. Plazmada dolaşan ilaçla ilgili materyalin hemen hepsi ketorolak formundadır (>%96), tek metaboliti ise farmakolojik olarak inaktif olan p-hidroksiketorolak (PHK)'tır. İnsanlarda alınan ilacın %90 kadarı idrarla atılır ve bunun % 60 kadarı ketorolak, %12 kadarı PHK ve %28'i de ketorolak'ın glukuronid konjügelidir (34, 35).

KT, absorbsiyondan veya enjeksiyondan sonra fizyolojik pH'da anyon formu olan ketorolak'a ayrıştığı için tüm araştırmalarda, plazmada KT değil, ketorolak analizi yapılmıştır. Ketorolak'ın trometamin tuzunun kullanım amacı; çözünürlüğünü ve absorbsiyon hızını artırmaktır (33, 36).

Ketorolak'ın ve metabolitlerinin atılımı gönüllüler ve hayvanlar üzerinde ölçülmüştür. İ.v. dozdan sonra ortalama %91.8'i idrarda ve %6.3'ü feçeste, oral dozdan sonra ise %91.1'i idrarda ve %5.9'u feçeste bulunmuştur. Bu oranlar türe göre değişmektedir. Oral ve i.m. dozlardan sonraki atılım hızı ve oranı, i.v. dozlardan sonrakilere benzemektedir (33, 37).

İnsan idrarındaki değişime uğramış ilacın ve PHK'nın varlığı, İTK, YBSK, Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) ve Gaz Kromatografi-Kütle Spektrofotometersi yöntemiyle saptanmıştır. Glukouronid esteri, ketorolak'ın potansiyel bir metaboliti olduğu için, işlem görmemiş idrar analiz edilmiştir (37-51).

Baş ağrısı krizi ile acil bölümüne baş vuran 12 hasta, 60 mg i.m. KT ile tedavi edilmiş ve hastaların hepsi başka bir acil tedavi gerekmeden, yeterli derecede iyleşmiştir (52).

Ameliyat sonrasında orta ya da şiddetli ağrısı olan 149 hasta, tek doz oral 10 mg (K10) yada 20 mg ketorolak'ın (K20) analjezik etkinliği, 650 mg Aspirin (A), 650 mg Aspirin + 60 mg Kodein (AC) ve plasebonun (P) etkinliği ile karşılaştırılmış.

Hastalarda, 6 saat boyunca duyulan ağruların şiddeti ve iyileşmenin başlangıcı değerlendirilmiş ve standart analjezi ölçüleri analiz edilmiştir. Tüm aktif tedaviler, plaseboya göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur. Deney sonuçlarına dayanarak ilaçlar etkilerine göre; K20, AC, K10, A ve P şeklinde sıralanmaktadır (etkisi en fazla olandan aza doğru) (53).

Kinsella ve arkadaşları (54), ortopedi ameliyatı geçiren hastalarda yaptıkları çift-kör bir çalışmada; morfin gereksinimini ve 6 saat arayla 4 dozda verilen i.m. 30 mg Ketorolak'ın analjezik etkinliğini plasebo ile karşılaştırmıştır. Ameliyatın sonunda başlayan 24 saatlik çalışma periyodu sırasında, hastalara gereğine göre 2 saat arayla i.m. 10 mg morfin uygulanmış, 4. ve 24. saatte ağrı değerlendirmeleri yapılmıştır. Büyük ameliyatlardan sonra 24 saatte ortalama morfin tüketimi, plasebo olan grupta 30 mg olmasına karşın, ketorolak alan hastalarda 10 mg olmuştur ( $p=0.008$ ). Büyük ameliyat geçiren her iki grupta da genel ağrı değerlendirmesi aynı bulunmuştur. Küçük ameliyat gruplarında ortalama morfin tüketimi plasebo verilenlerde 10 mg olmasına karşın, ketorolak alanlarda 0 mg bulunmuştur. Ketorolak'ın, büyük ameliyatlar için ilave morfin gereksiniminin azalmasında etkili, küçük ameliyatlar için daha iyi bir genel analjezik olması, ortopedi cerrahisinde ketorolak verilmesinin yararlı olabileceğini göstermiştir (53).

### 2.3.3. Yan etkileri

En sık görülen yan etki sindirim sistemi semptomları (Gastrointestinal ağrı, Dispepsi, Bulantı, Diyare ve kabızlık) olmuştur. Ketorolak aspirine göre daha az dispersiye, ancak daha büyük bir sıklıkla diyareye neden olmuştur. Ketorolak'ın diğer prostaglandin sentezi inhibitörleri gibi, peptik ülser oluşturma ve gastrointestinal kaynamaya neden olma potansiyeli vardır.

Ketorolak'ın ortalama günlük dozu, yaklaşık 30 mg'dır (ortalama 28-35 arasında değişir). Aspirinin ortalama günlük dozu 1850 mg'dır. 52 haftalık tedavi süresince, her iki grupta da ortalama hemoglobin ve hematokrit değerlerinde düşme ve kan üre azotunda yada serum kreatininde hafif yükselmeler olmuştur. KT'nin merkezi sinir sistemindeki yan etkileri ; Başağrısı, Uyku hali ve Somnolans ve diğer

yan etkileri; Respiratuvar yan etkiler (Sinüzit, Rinit, Öksürük, Dispne), Muskuloskeletal yan etkiler (Atraljiler, Miyaljiler), Kardiyovasküler yan etkiler (Göğüs Ağrısı, Hipertansiyon, Migren), Metabolik Nütrisyonel Bozukluklar, Ürogenital yan etkiler, Hematolojik ve Lenfatik bozukluklardır (32-34).

#### **2.4. UV Spektrofotometrik miktar tayini yönteminin validasyonu :**

Validasyon, bir analiz yönteminin performans özelliklerini istenilen analitik uygulamada, belirlenen gerekli koşullarda sağlandığını göstermek için yapılan işlemlerdir. Bunun için kullanılan parametreler doğrusallık (linearity), doğruluk (accuracy), kesinlik (precision), özgünlük (specifity), seçicilik (selectivity), tutarlılık (ruggedness) ve stabiledir (stability). Kesinlik, deney sonucu elde edilen değerlerin gerçeğe yakınlığını ifade eder. Yeniden yapılabilirlik (reproducibility), farklı koşullarda aynı yöntemle hazırlanan örneklerden elde edilen sonuçların uyumu, tekrarlanabilirlik (repeatability) ise aynı örneklerden kısa zaman aralıklarla elde edilen sonuçların uyumunu ifade eder (30).

### 3. DENEYSEL KISIM

#### 3.1. Araç ve Gereçler

##### 3.1.1. Kullanılan maddeler

Ketorolak trometamin	Dr. Reddy's Laboratories(TD), Hindistan
HPMC	Röhm Pharma, Almanya
HEC	Röhm Pharma, Almanya
CMC	Röhm Pharma, Almanya
Monobazik potasyum fosfat	E. Merck, Almanya
Sodyum klorür	E. Merck, Almanya
Hidroklorik asit	E. Merck, Almanya
Sodyum Hidroksid	E. Merck, Almanya
Buğday nişastası	E. Merck, Almanya
Diklorometan	E. Merck, Almanya
Glasiel Asetik asit	E. Merck, Almanya
Aseton	E. Merck, Almanya
Kloroform	E. Merck, Almanya

##### 3.1.2. Kullanılan aletler

Su banyosu	Aymes, Türkiye
Spektrofotometre (UV)	UV – visible recording spectrophotometer, UV160A, Shimadzu , Japonya
pH metre	Bilmar model 101, Türkiye
Çözünme hızı tayin cihazı	Aymes, Türkiye
Spektrofotometre (IR)	Shimadzu IR, 435, Japonya
UV Lamba	Universal- UV- Lampe(Camag), Japonya
Erime dercesi tayin cihazı	Stuart Scientific, İngiltere
Friabilatör	Roche, İsviçre

Monsanto sertlik aleti

Kumpas

Tablet makinesi

Tablet makinesi motoru

Etüv

Ultrasonik Su Banyosu

Granulatör

Kübik karıştırıcı

Whatman süzgeç kağıdı

Dener laboratuvar ,Türkiye

Somet

Korsch, Almanya

Erweka AR 400 , Almanya

Elektromag , Türkiye

Transsonic T470/H, Almanya

Erweka, Almanya

Erweka, Almanya

No: 6, 12.5 cm, Japonya



## 3.2. YÖNTEMLER VE DENEYLER

### 3.2.1. KT'nin tanınması

#### a. İnce tabaka kromatografisi (İTK)

0.25 µm kalınlığında silikajel G.25 plaklar kullanılmıştır. Mobil faz olarak Diklorometan / Aseton / Glasiel asetik asit (95 : 5 : 2) karışımından yararlanılmıştır. UV lambası altında leke tesbiti yapılmıştır (35).

Link ve Combs (55), KT'in teşhisinde ve miktar tayininde İTK yöntemini kullanmışlar. Mobil faz olarak; Metil klorid / Metanol / Asetik asit (95 : 5 : 0.1) karışımını seçmişler.

KT'nin pH 1.2, pH 6.8 ve distile sudaki 5 mg/mL'lik çözeltileri, 0.25 mm kalınlığında, Silicagel G 25 UV 254 ile kaplanmış plağa tatbik edilmiştir. Diklorometan / aseton / glasiel asetik asit'ten (95 : 5 : 2) oluşan çözücü sistemi içinde sürüklenmeye bırakıldı (sürüklenme süresi 18 dakika). Daha sonra UV lambası altında 254 nm'de leke tesbiti yapılmış ve Rf değerleri hesaplanmıştır.

#### b. UV spektrumu

Mroszczak ve arkadaşları (35) ve Kamath ve arkadaşları (51), KT'nin tanınmasında spektrofotometrik yöntemi kullanmışlar. Sudaki ve metaonldeki çözeltilerinin UV spektrumlarını almışlar ve  $\lambda$  maks'ını 230 nm olarak bulmuşlar.

KT'nin pH 1.2, pH 6.8 ve distile sudaki 20 µg / mL'lik çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin 200 ila 400 nm arasında UV spektrumları alınmıştır. Böylece maksimum absorbans verdiği dalga boyu ( $\lambda_{maks}$ ) tesbit edilmiştir.

#### c. IR spektrumu

KT'nin IR spektromu 4000-400 cm<sup>-1</sup> aralığında, potasyum bromür diskler arasında çekilmiştir.

#### d. Çözünürlüğün saptanması

KT'nin distile suda, pH 1.2 ve pH 6.8 tampon çözeltilerinde çözünürlüğünü bulabilmek için aşırı doymuş çözeltilerini hazırlamış ve ultrasonik banyoda 15-20

dakika karıştırılmıştır. Çözeltiler süzgeç kağıdından süzülerek çözünmemiş KT'den kurtarılmıştır. Süzüntülerde gerekli seyreltmeler yapılarak UV spektrofotometrede absorbansları okunmuş ve çözünen KT miktarı hesaplanmıştır.

#### e. Erime derecesi tayini

Kılcal boru (alt ucu kapalı) içine yerleştirilen toz KT'nin erime derecesi tayin cihazı ile erime derecesi tayin edilmiştir.

#### 3.2.2. KT'nin stabilitesi

Analiz süresince analitin stabil kaldığından emin olmak için yöntem geliştirirken stabilite testlerinin yapılması gerekir. Normal labratuvar şartlarında KT'nin 2-20 µg/mL'lik seri haldeki distile sudaki çözeltilerinin 24 saatte bir absorbansları ölçülerek KT miktarları tayin edilmiş ve üç gün boyunca stabilitesi incelenmiştir. Ayrıca 8.0 µg/mL'lik çözeltilerin 200 ila 400 nm arasında UV spektrumları alınmış ve etken maddenin maksimum absorbans verdiği dalga boyunda ( $\lambda_{maks}$ ) herhangi bir deşme olup olmadığı kontrol edilmiştir.

Ayrıca İTK yöntemi ile KT'nin pH 1.2, pH 6.8 ve distile sudaki 5 mg/mL'lik çözeltilerin stabilitesi incelenmiştir. Üç farklı ortamdaki çözeltilerden plaklara 0. gün, 1. gün, 2. gün ve 3. gün'lerde tatbik edilmiş ve Rf değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca, KT'nin 5 mg/mL'lik sulu çözeltisi bek alevinde kaynatılarak etkin madde parçalanmıştır. Bu parçalanma ürünün İTK'sı yapılarak, etkin maddenin taze hazırlanan çözeltileri ile karşılaştırılmıştır.

#### 3.2.3. KT'nin miktar tayini

KT'nin miktar tayini UV Spektrofotometresi, Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) ve İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) yöntemleriyle yapılmıştır (35, 37, 51, 55).

20 mg ketorolak trometamin 100 mL'lik balon jodede, distile suda çözüldürülmüş ve distile su ile 100 mL'ye tamamlanarak 200 µg/mL'lik stok çözelti hazırlanmıştır. Bu stoktan 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0 ve 5.0'er mL alarak ayrı ayrı

balon jodelerde, distile su ile 50 mL'ye tamamlanmıştır. Böylece 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0, 16.0 ve 20.0 µg/mL'lik seri çözeltiler elde edilmiştir. Bunların absorbanları UV spektrofotometrede 323.0 nm'de ( $\lambda_{maks}$ 'da) distile suya karşı okunmuştur. Deney 5 kez tekrarlanmış ve ortalama absorban değerleri alınmıştır. Daha sonra konsantrasyonları ve absorban değerleri kullanılarak kalibrasyon eğrisi çizilmiş, doğru denklemi ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

### 3.2.4. UV Spektrofotometrik miktar tayini yönteminin validasyonu

**Kesinlik :** İn vitro dissolüsyon çalışmalarının yapıldığı distile suda KT'nin 4.0, 10.0 ve 16.0 µg/mL'lik 3 farklı konsantrasyonda (kalibrasyon eğresini hazırladığımız konsantrasyon aralıklarında) çözeltileri hazırlanmıştır. Çözeltilerin absorbanları 323.0 nm'de ölçülmüştür (n = 6). Bu işlem birbirini takip eden üç gün boyunca 3 defa tekrar edilmiştir. Standart sapma (SS) ve varyans katsayıları hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre gün içi ve günler arası kesinlik değerleri hesaplanmıştır (57,58).

**Doğrusallık :** Kalibrasyon sınırları içinde olmak üzere KT'nin 200 µg/mL stok çözeltisinde seyreltmeyle 2.0-20.0 µg/mL'lik konsantrasyonlarda seri çözeltiler hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbanları 323.0 nm'de belirlenmiştir. Bu değerlerden doğru denklemi ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır (n = 3).

### 3.3. KT matriks tabletlerin hazırlanması

Tabletler yaş granülasyon ve direkt basım tekniği ile hazırlanmışlardır. Polimer olarak HPMC, HEC ve CMC seçilmiştir. Polimerler %10 ve %20'lik konsantrasyonlarda kullanılmıştır.  $2^3$  faktöriyel tasarımdan yararlanarak formülasyonlara belirli oranlarda polimerler ilave edilmiştir. A (HPMC), B (HEC) ve C (CMC) etkenlerinde deneme kombinasyonları : (1) (F1), a (F2), b (F3), ab (F4), c (F5), ac (F6), bc (F7) ve abc (F8)'dir. (1) deneme kombinasyonu polimersiz olarak hazırlanmıştır. A, B ve C değişkenlerinin kombinasyondaki düşük değerleri (-) % 10 ve yüksek değerleri de (+) %20 olarak belirlenmiştir. Toplam 8 tane değişik formülasyonlarda matriks tablet yaş granülasyon tekniği ile, 3 formülasyon da direkt

basım metodu ile hazırlanmıştır. Yaş granülasyon tekniğinde, maddelar geometrik seyreltme usulüne göre kübik karıştırıcıda karıştırılmış, nişasta peltesi ile pat kıvamına getirildikten sonra granülatörden geçirilmiş ve 50°C'lik etüde kurutulmuştur. Kaydırıcı olarak % 2.5 oranında magnezyum stearat ilave edilmiştir. Daha sonra tablet makinasının mühre hacmi ve sertlik ayarı yapılarak tabletler basılmıştır. Formüller Çizelge 3-1'de verilmiştir. Her formülasyonda tabletlerin spesifikasyonları ayrı ayrı incelenmiştir.

Çizelge 3-1. KT'nin matriks tablet formülasyonları

Tablet İçeriği	Tablet kod numaraları										
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9*	F10*	F11*
KT (mg)	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Nişasta (mg)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
HPMC (%a/a)	-	20	-	10	-	10	-	10	-	-	20
HEC (%a/a)	-	-	20	10	-	-	10	10	-	20	-
CMC (%a/a)	-	-	-	-	20	10	10	10	20	-	-
Nişasta Peltesi **	k.m.	k.m.	k.m.	k.m.	k.m.	k.m.	k.m.	k.m.	-	-	-
Mg stearat (%)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5

\* Kuru granülasyon yöntemi ile hazırlanan matriks tablet formülasyonları

\*\* Kütle pat kıvamına gelinceye kadar damla damla nişasta peltesi ilave edilmiştir, k.m = Kafi miktar

Aşağıdaki eşitlikten yararlanarak KT'nin sürdürme dozu hesaplanmıştır (59, 60).

$$D_t = D_n + D_s,$$

$$D_s = D_n K t$$

$$D_t = D_n + D_n K t,$$

$$D_t = D_n (1 + K t),$$

$$D_t = D_n (1 + 0.693 t / t_{1/2})$$

$$D_t = \text{Toplam doz},$$

$$D_n = \text{Normal doz}, \quad K = \text{İlacın salıverilme hız sabiti}$$

$$D_s = \text{Sürdürme dozu},$$

$$t_{1/2} = \text{İlacın biyolojik yarı ömrü}, \quad t = \text{Tedavi süresi},$$

### 3.3.1. Tabletlerde yapılan kontroller

Hazırlanan tabletlerde etken madde miktar tayini, yükseklik-çap kontrolü, ağırlık sapması, sertlik kontrolü, kırılabilirlik (Friabilite) kontrolü ve in vitro çözünme hızı tayin testi yapılmıştır.

#### a. Etkin madde miktar tayini:

Tabletlerdeki etkin madde miktarını saptamak için, 10 tablet havanda iyice toz edilmiştir. Bu tozdan bir tablet ağırlığında beş ayrı örnek alınmıştır. Bu örnekler ayrı ayrı balon jodelere alınarak distile suda çözündürülmüş, 100 mL'ye distile su ile tamamlanmış ve süzümüştür. Süzüntüden 5'er mL örnek alınarak balon jodede 50 mL'ye distile suyla tamamlanıp 323 nm dalga boyunda absorbansları distile suya karşı okunmuştur. Distile sudaki doğru denklemden yararlanarak her bir tabletteki KT miktarı hesaplanmıştır.

**b. Yükseklik – çap kontrolü:** Her bir formülasyona ait 10 tabletin yüksekliği (h) ve çapı (d) kumpas ile ölçülmüş ve d/h oranı hesaplanmıştır.

**c. Ağırlık sapması kontrolü:** 20 tablet tek tek hassas terazide tartılıp ortalama ağırlık hesaplanmıştır. Her bir tabletin ortalamadan (ortalama tablet ağırlığından) sapması T.F. 1974'e göre değerlendirilmiştir (56).

**d. Sertlik kontrolü:** 10 tabletin Monsanto sertlik aleti ile sertlikleri ölçülmüş, bulunan değerlerin ortalamaları alınıp, literatürdeki değerlerle karşılaştırılmıştır (56).

**e. Kırılabilirlik (Ufalanma - aşınma) kontrolü:** Her bir formülasyon için tozlarından kurtarılan 5 tablet birlikte hassas terazide tartılıp friabilatöre yerleştirilmiştir. Friabilitörde tabletler dakikada 25 devirle 4 dakika döndürüldükten sonra tozlarından kurtarılan tabletlerin toplam ağırlığı yeniden ölçülmüştür. Aradaki fark bulunarak yüzde ağırlık kaybı hesaplanmıştır.

**f. İn vitro çözünme hızı kontrolü:** Hazırlanan tabletlerde in vitro koşullarda etkin maddenin salınımı incelenmiştir. İn vitro çözünme hızı deneyinde, B.P. 1998'de (23) ve USP XXIV'te (30) tanımlanan döner palet yöntemi kullanılmıştır

İn vitro çözünme hızı deneyleri 2.1.7.1.'de anlatılan döner palet yöntemi ile yapılmıştır. Çözünme hızı tayin cihazının içindeki iki silindirik kap içine 600'er mL dissolüsyon vasatı (distile su) konmuştur (USP XXIV) (30). Distile su  $37 \pm 0.5$  °C sıcaklığa gelince kaplara tabletler konulmuş ve 50 rpm ile çalıştırılmıştır. Silindirik kabın kapağına örneklerin süzülmesinde kullanılan Whatman süzgeç kağıdı (No: 6, 12.5 cm) takılmış filtrelili enjektör yerleştirilmiştir. Belirli zaman aralıklarında (30 dakika arayla) çözünme vasatından 5'er mL örnekler alınmıştır. Alınan örnekler tüplere konmuş ve gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra çalışılan dalga boyunda (323 nm) absorbansları ölçülmüştür. Bölüm 3.2.3.'de anlatıldığı gibi hesaplanan doğru denkleminde yararlanarak çözünen KT miktarı bulunmuştur. Zamana karşı % salıverilen ilaç miktarı grafiğe geçirilerek formülasyonların çözünme hızı profilleri çizilmiştir. Bütün formülasyonların spesifikasyonları ve çözünme hızı kinetik parametreleri karşılaştırılarak en uygun matriks tabletin hangisi olduğu kararlaştırılmıştır.

**g. Verilerin değerlendirilmesi:** İn vitro çözünme hızı deneyleri esnasında alınan örneklerin absorbansları ölçülmüştür. Ölçülen absorbanslardan, doğru denklemleri yardımıyla salınan KT miktarları hesaplanmıştır. Ortalamalar alınarak zamana karşı % salım değerlerinden hareketle çözünme profilleri çizilmiştir. Bütün formülasyonların ait çözünme hızı sonuçlarına, bilgisayar programı uygulanarak, Çözünme hızı kinetikleri incelenmiştir. Veriler 0. Derece ( $Kr^0$  : sıfırıncı derece salıverme hız sabiti), 1. Derece ( $Kr^1$  : birinci derece salıverilme (serbestleşme) hız sabiti), Hixon-Crowel (sink) (K: dissolüsyon hız sabiti), RRSBW (T: ilacın %63.20'sinin çözünmesi için geçen süre, B: uyum (durum) faktörü, Q. Squar root of time (k: hız sabitesi), Higuchi ve Hopfenberg (Küresel;  $k'$ , silindirik;  $k''$  ve slab;  $k'''$  hız sabiteleri) kinetiklerine uygulanmıştır. Elde edilen bulgular determinasyon katsayılarına ( $r^2$ ), sapmaların karelerinin bağıl toplamına (WSSD: Weighted sum of squared deviations) ve Akaiki kriterlerine göre değerlendirilmiştir (61).

## 4. BULGULAR

### 4.1. KT'nin tanınması

#### 4.1.1. İnce tabaka kromatografisi

Bölüm 3.2.1.a'da anlatıldığı şekilde KT'nin İTK'sı alınmış ve elde edilen sonuç şekil 4-1'de verilmiştir. Kromatogramların Rf değerleri pH 1.2 için 0.60, pH 6.8 için 0.616 ve distile su için 0.65 olarak bulunmuştur.

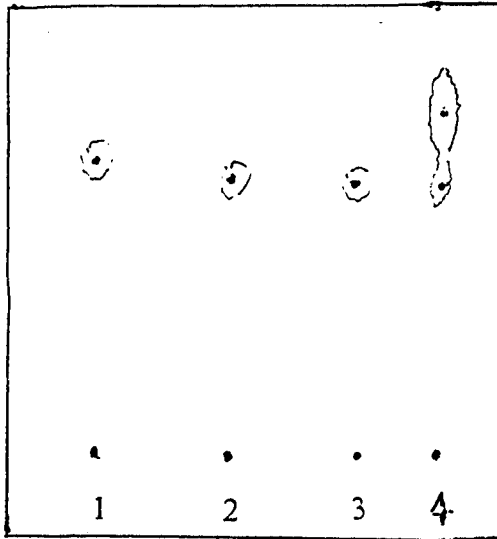
Absorban : Silicagel G 25 UV 254

Mobil faz : Diklorometan / Aseton / Glasiel Asetik Asit (95 : 5 : 2)

Konsantrasyon : KT'nin distile su (1), pH 6.8 (2), pH 1.2'deki (3) ve parçalanma ürününün (4) 5 mg/mL'lik çözeltileri

Sürüklenme süresi :18 dakika

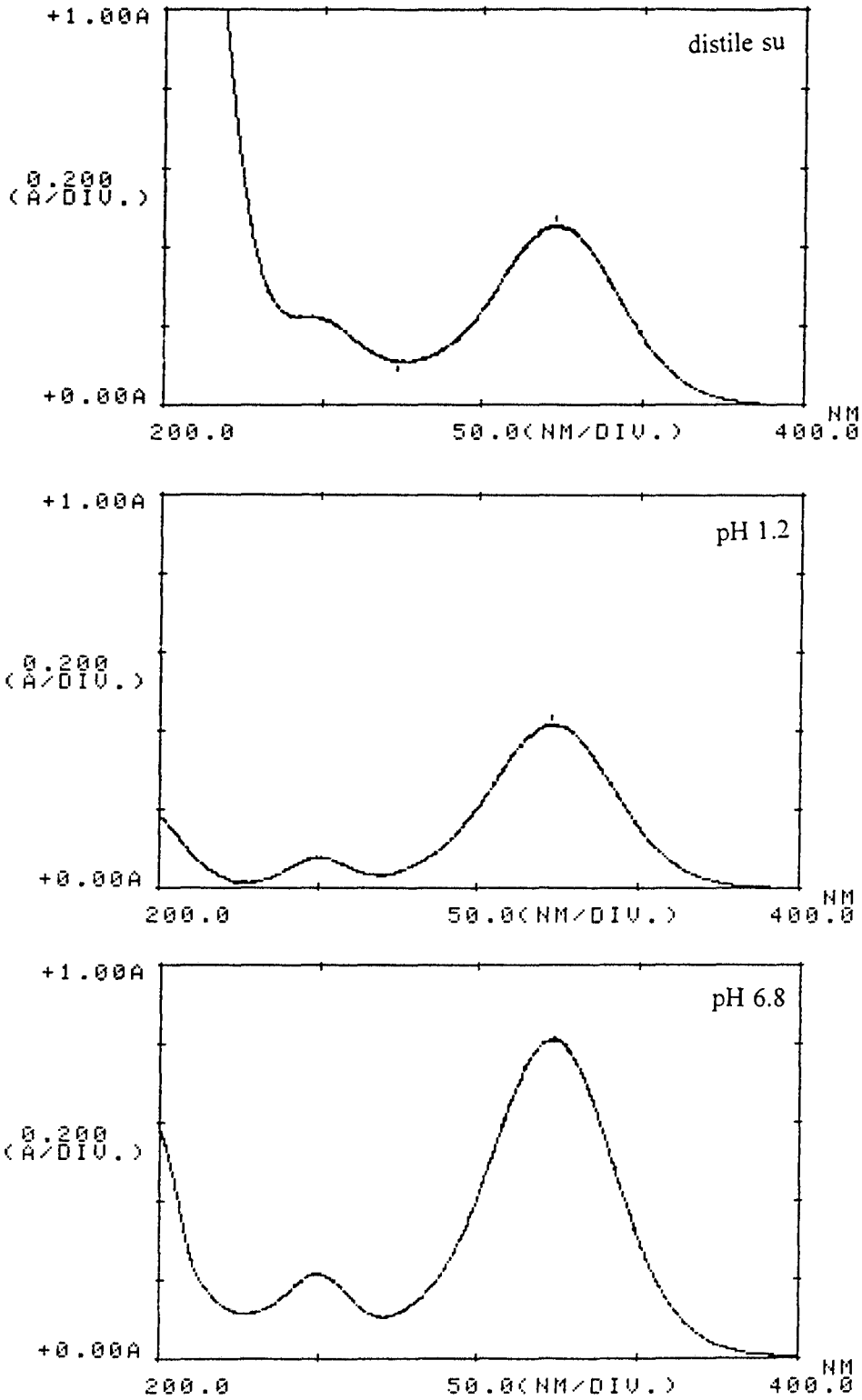
Leke tesbiti : UV lambası (254 nm)



Şekil 4-1. KT'nin değişik çözücülerdeki ince tabaka kromatografisi

#### 4.1.2. UV spektrumu

KT'nin UV spektrumu bölüm 3.2.1.b' de anlatıldığı gibi yapılmıştır.  $\lambda$  maks'lar pH 1.2' de, pH 6.8'de ve distile suda 323.0 nm olarak bulunmuştur. Spektrumlar Şekil 4-2'de verilmiştir.

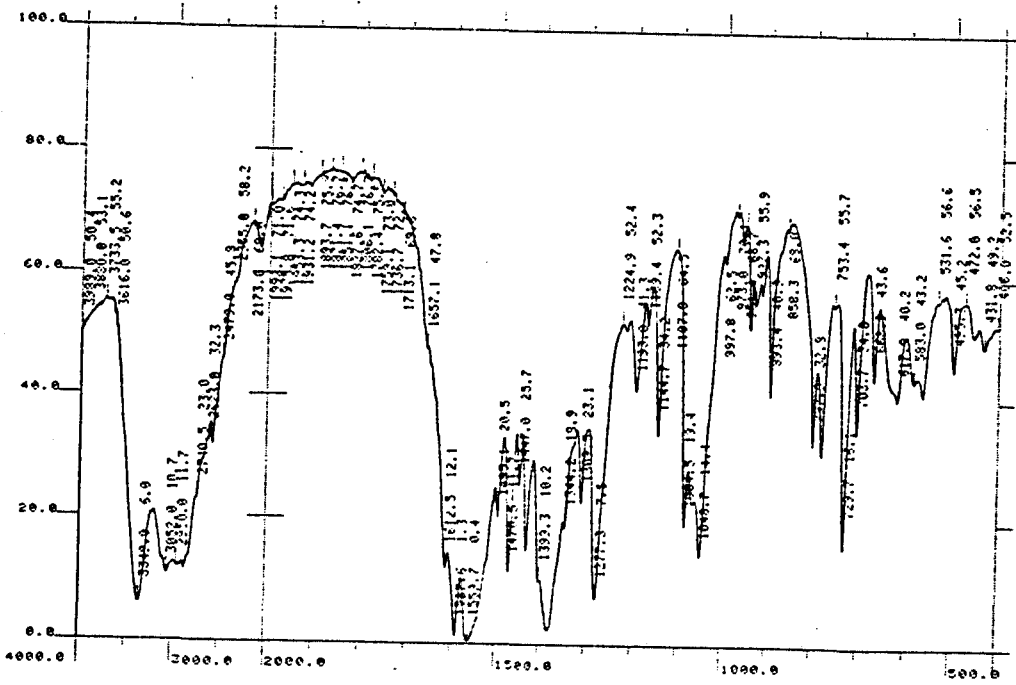


Şekil 4-2. KT'nin distile suda, pH 1.2' de ve pH 6.8'deki UV spektrumları



### 4.1.3. KT'nin IR spektrumu

KT'nin potasyum bromür diskle IR spektrumu alınmış ve  $3349\text{ cm}^{-1}$  'de O-H,  $3052\text{-}3479\text{ cm}^{-1}$  'de  $-\text{NH}_2$  ve N-H,  $1612\text{-}1470\text{ cm}^{-1}$  'de C=C,  $1277$  ve  $1048\text{ cm}^{-1}$  'de C-O gerilim bantları görülmüştür. Bu gerilim bantları standard KT'nin gerilim bantları ile hemen hemen aynıdır. Bu durum maddenin standartlara uygunluğunu göstermektedir. KT'nin IR spektrumu Şekil 4-3'te verilmiştir.



Şekil 4-3. KT'nin IR spektrumu

### 4.1.4. Erime derecesi

KT'nin erime derecesi;  $156 \pm 1.734\text{ }^\circ\text{C}$  olarak bulunmuştur.

### 4.1.5. KT'nin çözünürlüğünün saptanması

KT'nin çözünürlüğü Çizelge 4-1 'de verilmiştir.

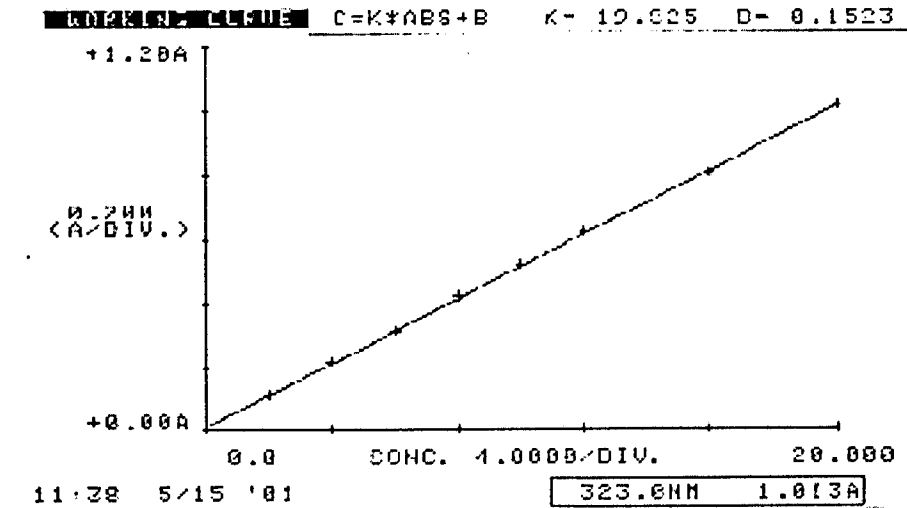
Ayrıca İTK yöntemi ile KT'nin pH 1.2, pH 6.8 ve distile sudaki 5 mg/mL'lik çözeltileri oda sıcaklığında bekletilmiş ve çözeltilerden plaklara 0. gün, 1. gün, 2. gün ve 3. gün'lerde tatbik edilmiş ve Rf değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar Çizelge 4-3'te verilmiştir.

Çizelge 4-3: KT'nin pH 1.2, pH 6.8 ve distile sudaki 5 mg/mL'lik çözeltilerinin Rf değerleri

Ortam	Rf değerleri			
	0. gün	1. gün	2. gün	3. gün
Distile su	0.65	0.63	0.65	0.64
pH 1.2	0.60	0.605	0.56	0.59
pH 6.8	0.616	0.59	0.60	0.60

#### 4.3. KT' nin miktar tayini

Bölüm 3.2.3.'de anlatıldığı gibi yapılan deneyler sonucu elde edilen bulgulardan standart eğrileri çiziliş, kolerasyon katsayıları ve standart eğri eşitliği (doğru denklemi) hesaplanmıştır. KT'nin distile sudaki 2.0-20 µg/mL'lik seri halindeki çözeltilerinin kalibrasyon eğrisi Şekil 4.4'de verilmiştir.



Şekil 4 -4. KT'nin Distile su içindeki standart eğrisi

Doğru denklemi;  $C = 19.025 \times \text{ABS} - 0.1523$  'dir.

$C$  = Koansantrasyon ( $\mu\text{g/mL}$ ),  $\text{ABS}$  = Absorbans

Korelasyon katsayısı ( $r$ ) = 0.9999' dur

#### 4.4. UV spektrofotometrik miktar tayini için validasyon çalışmalarının sonuçları

##### 4.4.1. Tekrarlanabilirlik ve Kesinlik

Bölüm 3.2.4.'te anlatıldığı gibi KT'nin üç farklı konsantrasyondaki çözeltileri ile ayrı ayrı 3 gün ( $k=3$ ) çalışılmış ve bu çözeltilerin absorbansları UV-spektrofotometrede 323,0 nm'de okunmuştur. Bu verilerden hareketle Standart Sapma (SS) ve Relatif Standart Sapma (RSS) (Varyans katsayısı) hesaplanmıştır. Sonuçlar Çizelge 4-4'de verilmiştir.

Çizelge 4-4. KT'nin UV spektrofotometrik miktar tayini yöntem validasyonu sonuçları ( $k = 3, n = 6$ )

Konsantrasyon ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ortam: Distile su
<b>Tekrarlanabilirlik</b>	
4	0.0172
10	0.0305
16	0.0695
<b>Kesinlik</b>	
4	0.0111
10	0.0303
16	0.0692

##### 4.4.2. Doğrusalık

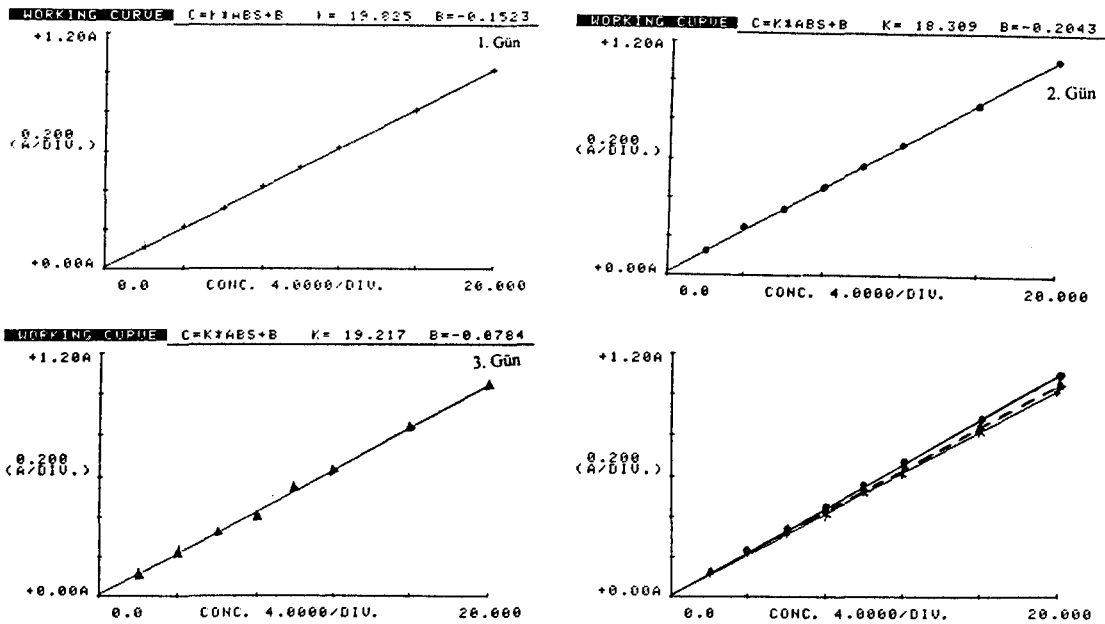
Bir analitik yöntemin doğrusallığı, deney bulgularının doğrudan veya transformasyon sonucu örnek içindeki madde konsantrasyonu ile belli bir aralıkta orantılı olmasıdır.

Bölüm 3.2.4.'te anlatıldığı gibi KT'nin distile sudaki farklı konsantrasyonlardaki çözeltilerinin (2-20 µg/mL) absorpsanları UV spektrofotometrede 323 nm'de okunmuş, konsantrasyona karşı absorpsan grafikleri çizilmiş, doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Sonuçlar Çizelge 4-5'de ve Şekil 4-5'de verilmiştir.

Çizelge 4-5. KT'nin Analitik yöntem validasyonu-Doğrusalık bulguları

Doğru denklemi	Korelasyon katsayısı
$C=19.825 \times \text{ABS}-0.1523$ (1.gün)	0.9999
$C=18.309 \times \text{ABS}-0.2043$ (2.gün)	0,9999
$C=19.217 \times \text{ABS}-0.0784$ (3.gün)	0,9997

C = Koansantrasyon (µg/mL), ABS = Absorbans



Şekil 4-5. KT'nin analitik yöntem validasyonunda doğrusallığı gösteren kalibrasyon eğrileri

## **4.5. KT Matriks tabletlerde yapılan kontroller**

### **4.5.1. . Etkin madde miktar tayini**

Etkin madde miktarı UV spektrofotometrik olarak bölüm 3.3.1.a'da anlatıldığı gibi yapılmış ve sonuçlar Çizelge 4 -6 'da verilmiştir.

### **4.5.2. Yükseklik ve çap kontrolü**

Bölüm 3.3.1.b'de anlatıldığı şekilde yapılmış ve sonuçlar Çizelge 4-6'da verilmiştir.

### **4.5.3. Ağırlık sapması kontrolü**

Bu kontrol bölüm 3.3.1.c'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Elde edilen değerler Çizelge 4-6'da verilmiştir.

### **4.5.4. Sertlik kontrolü**

Sertlik kontrolü bölüm 3.3.1.d'de anlatıldığı gibi yapılmış ve bulgular Çizelge 4-6'da verilmiştir.

### **4.5.5. Ufalanma-aşınma (kırılabilirlik) kontrolü**

Bölüm 3.3.1.e'de anlatıldığı şekilde kırılabilirlik kontrolü yapılmış ve sonuçlar Çizelge 4-6'da verilmiştir.

### **4.5.6. İn vitro çözünme hızı kontrolü**

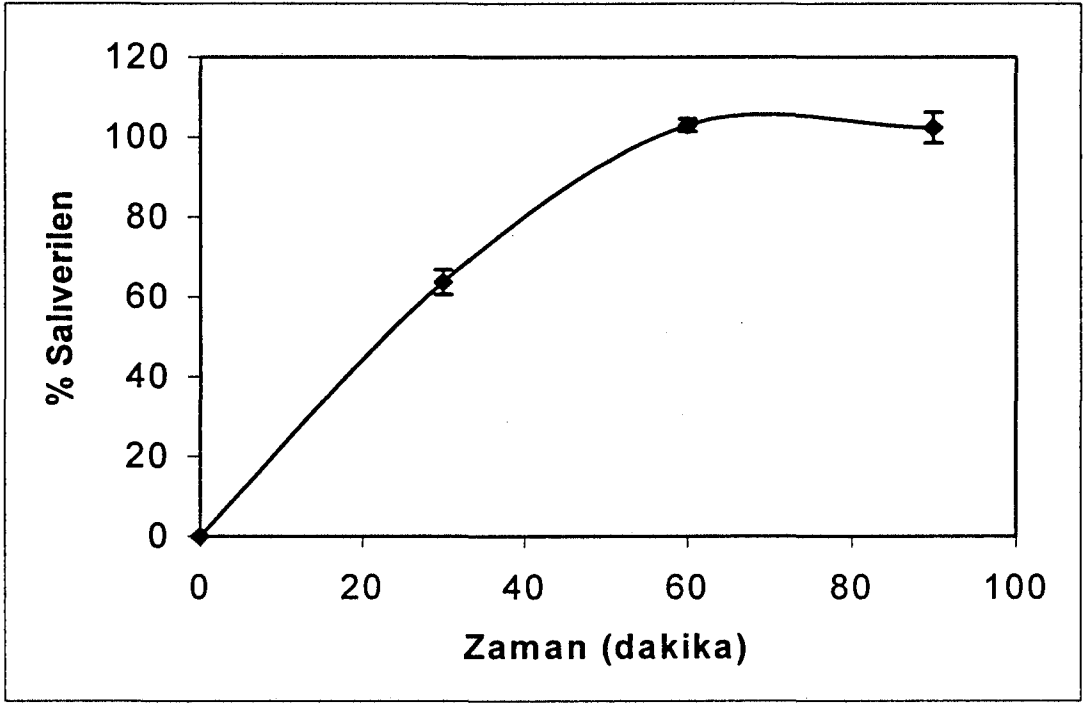
Hazırlanan bütün tablet formülasyonlarında in vitro koşullarda etkin maddenin salımı incelenmiştir. Deneylerde USP XXIV döner palet metodu kullanılmış ve çözünme hızı çalışmaları 3.3.1.f'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Sonuçlar Çizelge 4-7'de, çözünme hızı profilleri ise Şekil 4-6 - 4-15'de verilmiştir (n = 6).

Çizelge 4-6. KT'nin matris tabletlerine ait spesifikasyonlar ve standart hataları (n=5)

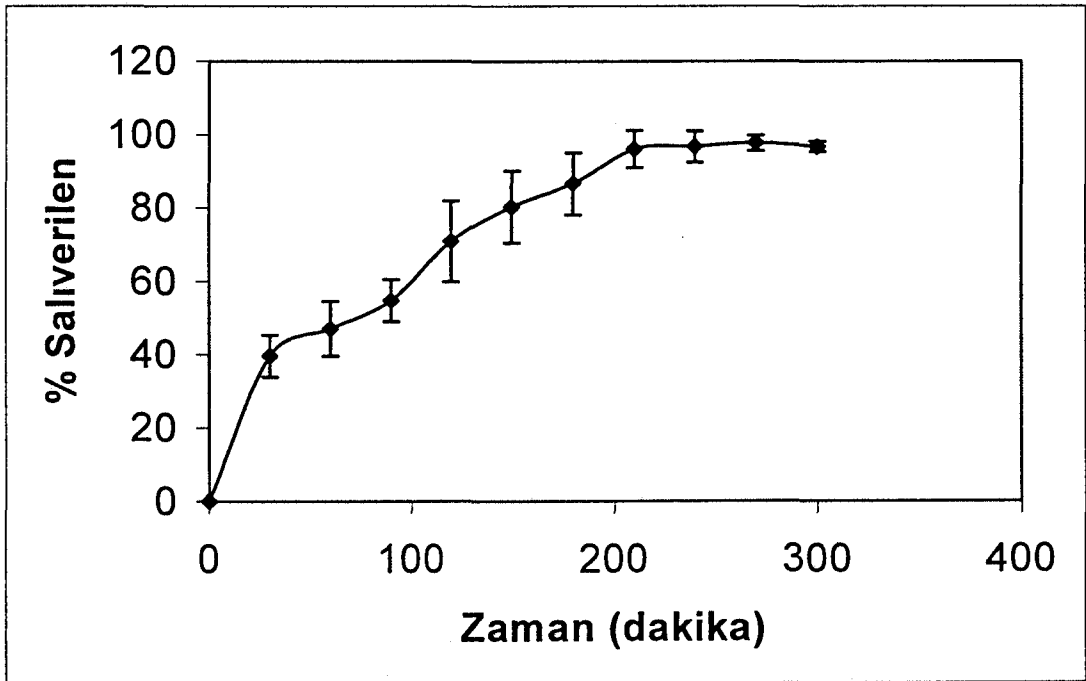
Tablet Spesifikas- yonları	Tablet kod numaraları							
	F1 Polimer- siz	F2 %20 HPMC	F3 %20 HEC	F4 %10 HEC %10 HPMC	F5 %20 CMC	F6 %10 HPMC %10 CMC	F7 %10 HEC %10 CMC	F8 %10 HPMC %10 HEC %10 CMC
<b>KT miktarı (mg)</b>	19.24 ±0.774	20.23 ±0.204	22.51 ±0.219	22.17 ±0.531	21.77 ±0.278	21.97 ±0.518	21.87 ±0.697	22.51 ±0.539
<b>Sertlik (kg)</b>	1.00 ±0.250	1.00 ±0.176	1.00 ±0.707	0.75 ±0.000	0.75 ±0.000	0.90 ±0.122	0.80 ±0.209	1.00 ±0.250
<b>Friabilite (%)</b>	0.19	0.03	0.09	0.09	0.01	0.23	0.42	0.52
<b>Yükseklik/çap (d/h)</b>	2.63 ±0.057	2.27 ±0.046	2.32 ±0.061	2.29 ±0.064	2.29 ±0.064	2.34 ±0.059	2.32 ±0.018	2.32 ±0.033
<b>Ortalama tab. Ağ.(mg)</b>	86.7 ±0.9	90.3 ±1.2	88.2 ±1.3	91.6 ±1.6	88.8 ±1.2	100 ±0.6	77.3 ±0.6	91.0 ±0.6

Çizelge 4-7. KT matriks tabletlerin çözünme hızı ve standart hataları sonuçları (n=6)

Zaman (dak.)	% Salı verilen							
	F1 Poli- mersiz	F2 %20 HPMC	F3 %20 HEC	F4 %10 HPMC %10 HEC	F5 %20 CMC	F6 %10 HPMC %10 CMC	F7 %10 HEC %10 CMC	F8 %10 HPMC %10 HEC %10 CMC
30	63.73 ±3.100	39.61 ±5.760	23.97 ±0.840	29.26 ±1.240	32.86 ±3.380	34.74 ±1.640	25.90 ±2.170	28.88 ±1.420
60	103.00 ±1.580	47.08 ±7.460	38.30 ±0.570	39.89 ±1.207	73.57 ±1.540	54.79 ±5.210	41.13 ±4.310	41.68 ±0.370
90	102.4 ±3.850	54.76 ±5.710	47.74 ±0.470	51.94 ±1.107	100.6 ±2.401	76.04 ±6.011	50.59 ±4.280	53.23 ±0.560
120	-	70.96 ±11.06	56.86 ±0.340	62.46 ±1.613	-	93.21 ±5.270	65.83 ±3.933	61.73 ±1.699
150	-	80.39 ±9.840	63.36 ±0.280	72.73 ±3.680	-	103.7 ±4.760	75.07 ±3.222	71.61 ±0.777
180	-	86.71 ±8.470	73.94 ±1.180	78.44 ±1.720	-	-	82.32 ±3.960	79.41 ±1.260
210	-	96.16 ±5.080	87.31 ±0.570	84.56 ±3.860	-	-	92.97 ±3.691	84.42 ±2.122
240	-	96.85 ±4.230	90.17 ±1.990	89.94 ±5.260	-	-	98.57 ±2.680	88.11 ±3.570
270	-	97.82 ±2.120	94.57 ±1.860	94.32 ±1.960	-	-	100.70 ±2.444	93.27 ±2.470
300	-	96.8 ±1.390	93.68 ±1.720	98.04 ±1.740	-	-	101.50 ±3.550	95.90 ±1.650
330	-	95.8 ±0.274	90.83 ±2.700	98.938 ±1.910	-	-	-	97.90 ±2.311
360	-	-	-	100.36 ±1.506	-	-	-	98.29 ±1.810
390	-	-	-	101.62 ±0.782	-	-	-	98.53 ±3.210
420	-	-	-	-	-	-	-	99.57 ±2.620
450	-	-	-	-	-	-	-	99.07 ±2.170
480	-	-	-	-	-	-	-	96.40 ±1.770

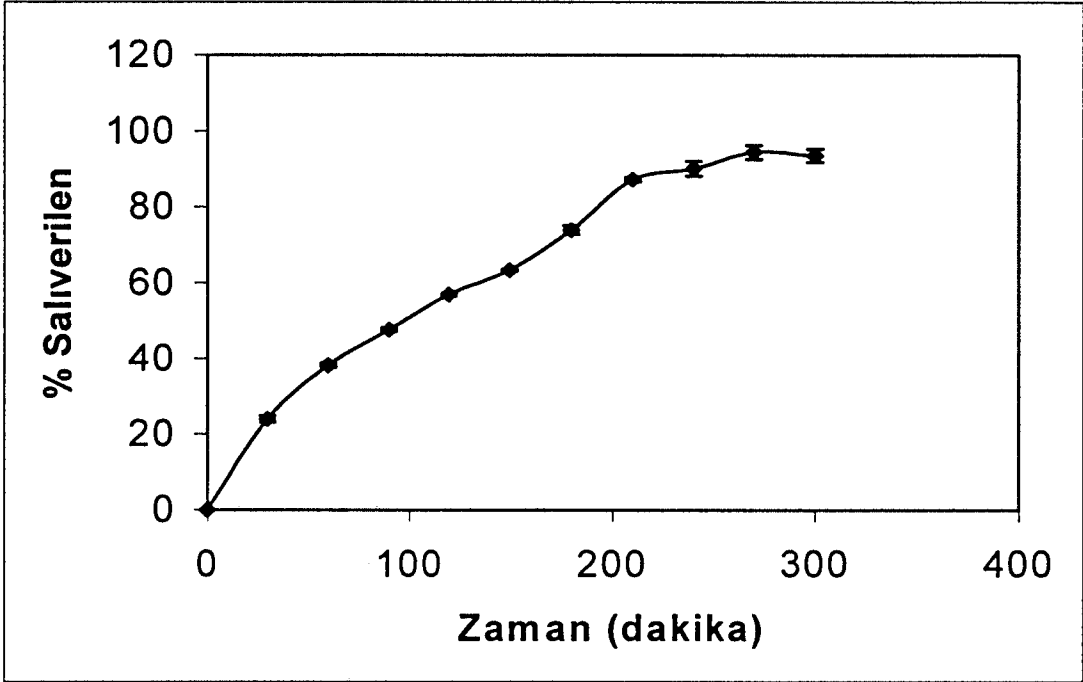


Şekil 4-6. F1'in (Polimersiz) distile suda çözünme hızı profili

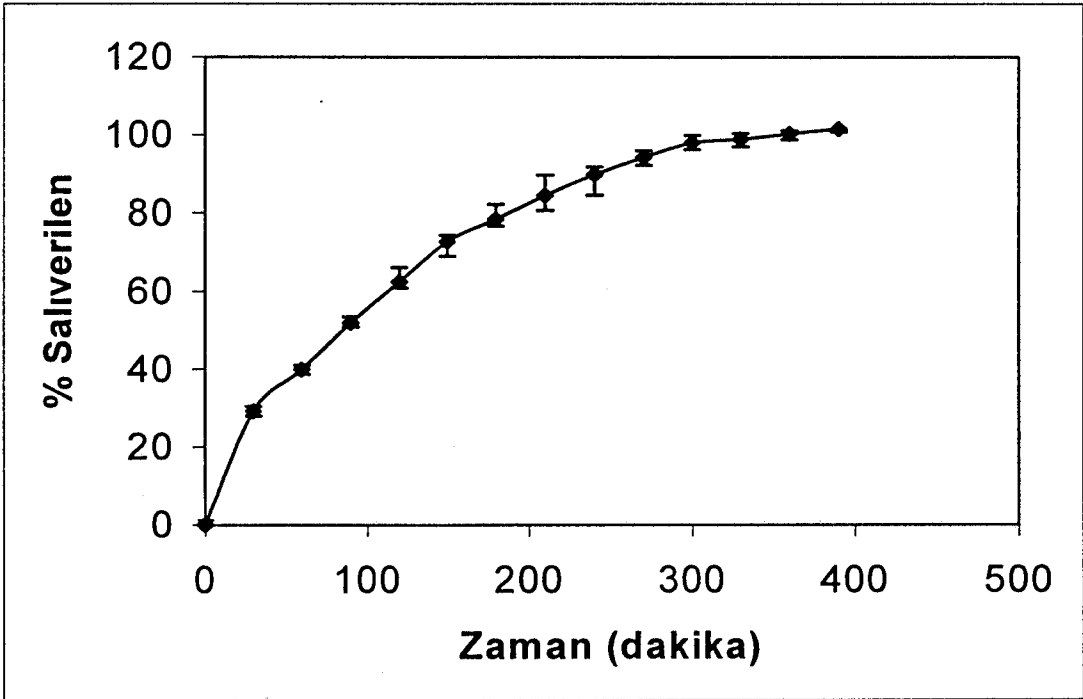


Şekil 4-7. F2'nin (%20 HPMC) distile suda çözünme hızı profili

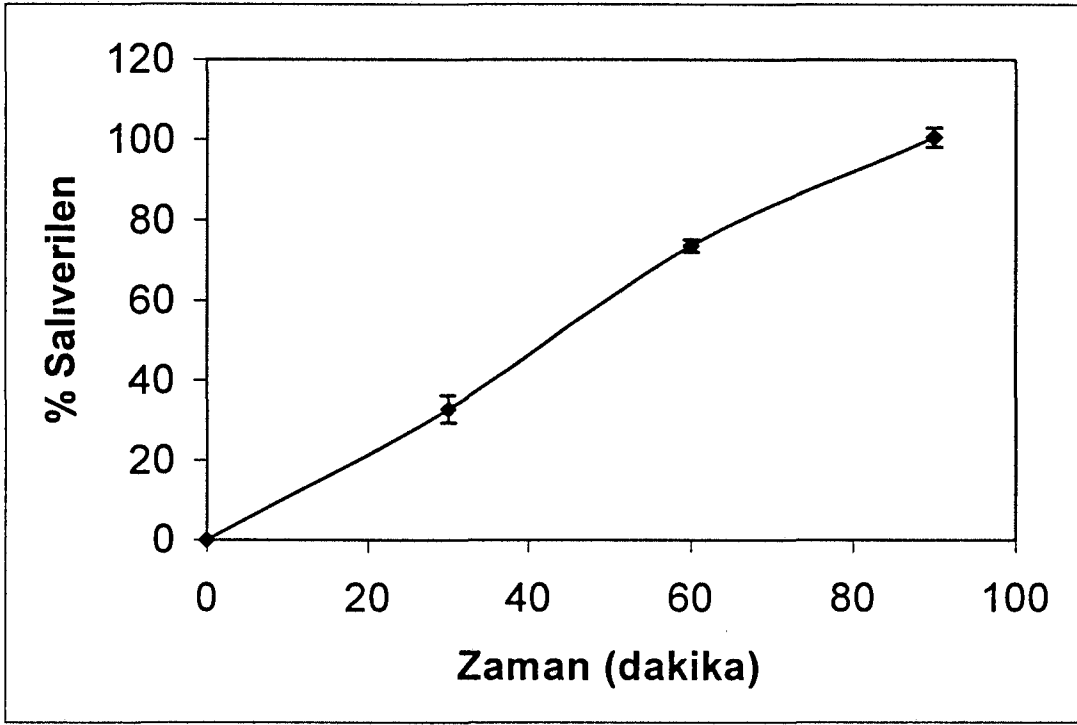




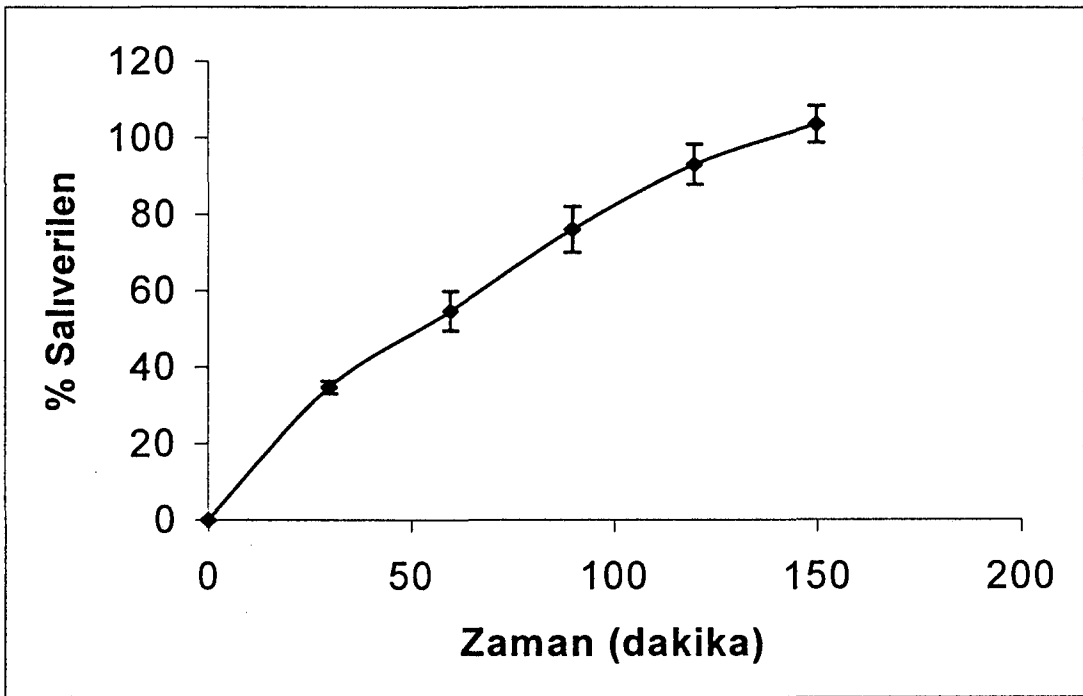
Şekil 4-8. F3'ün (%20 HEC) distile suda çözünme hızı profili



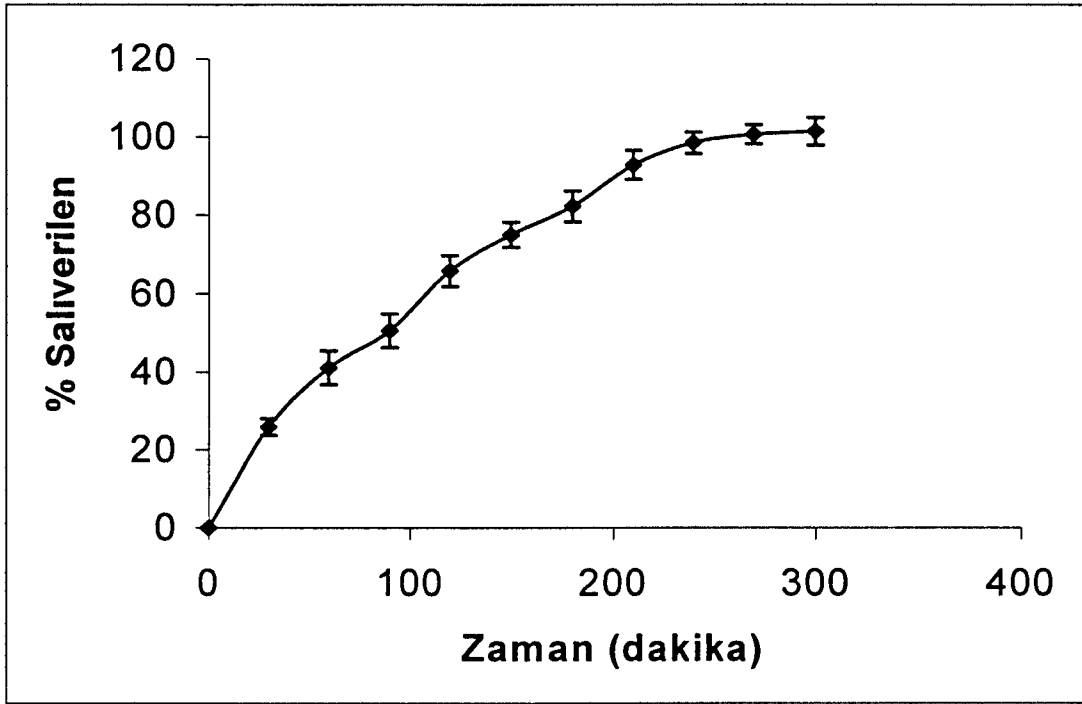
Şekil 4-9. F4'ün (% 10 HEC + %10 HPMC) distile suda çözünme hızı profili



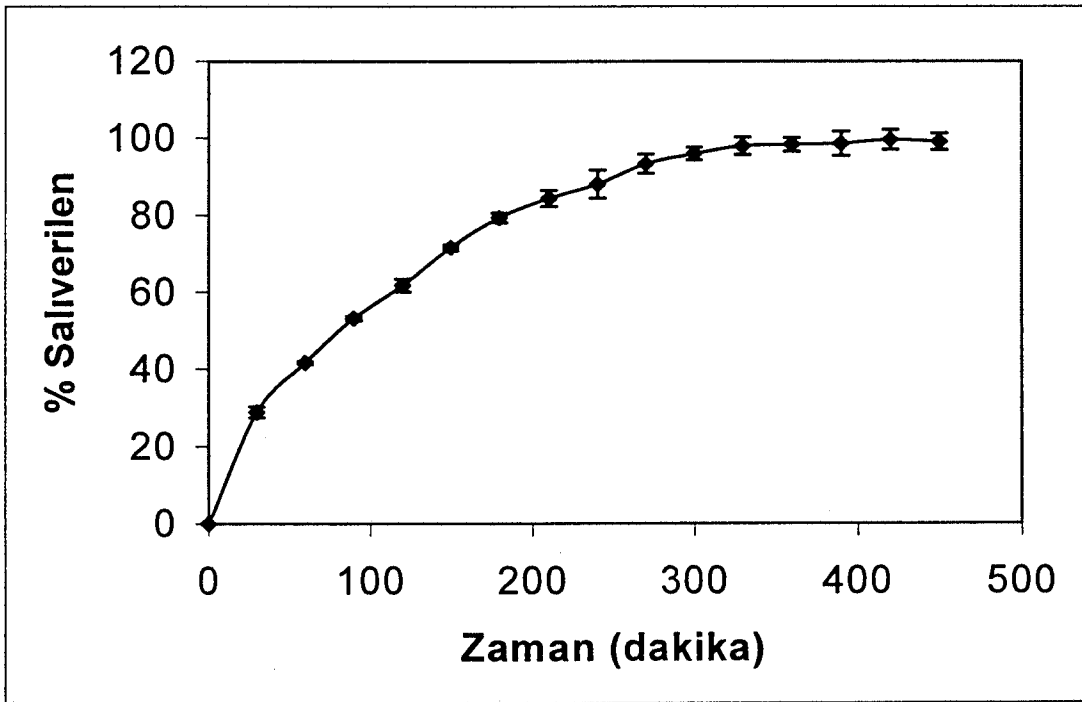
Şekil 4-10. F5'in (% 20 CMC) distile suda çözünme hızı profili



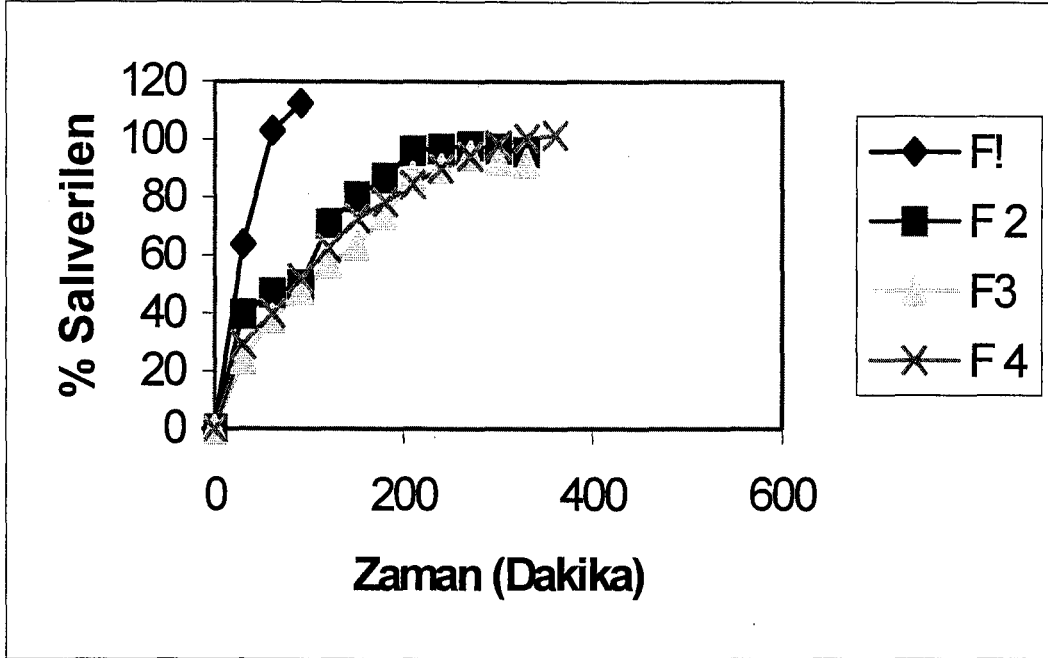
Şekil 4-11. F6'nın (%10 HPMC + %10 CMC) distile suda çözünme hızı profili



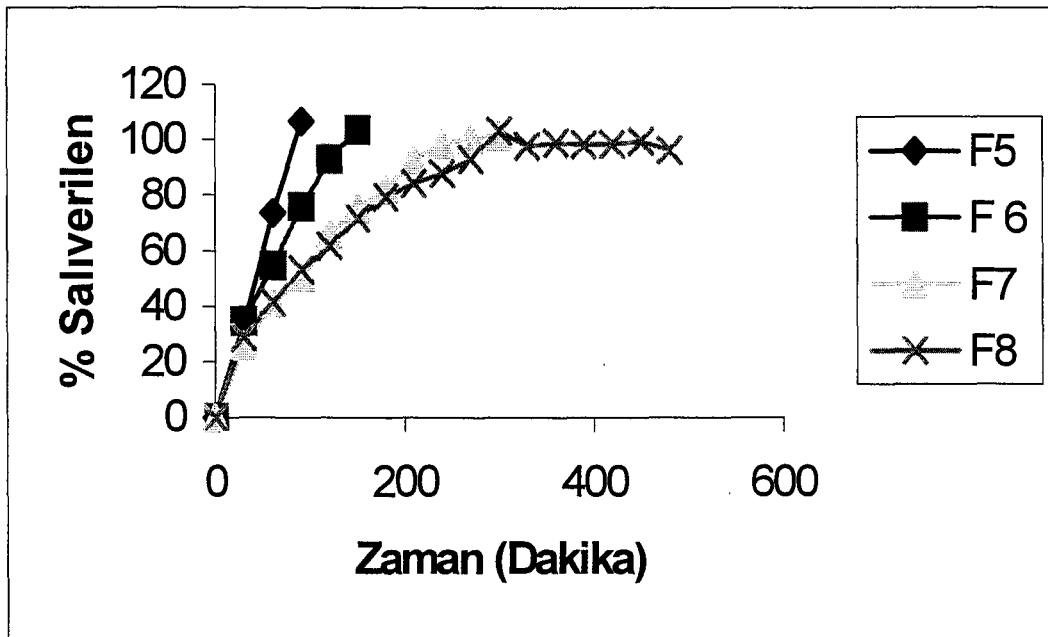
Şekil 4-12. F7'nin (%10 HEC + %10 CMC) distile suda çözünme hızı profili



Şekil 4-13. F8'in (%10 HPMC + %10 HEC + %10 CMC) distile suda çözünme hızı profili



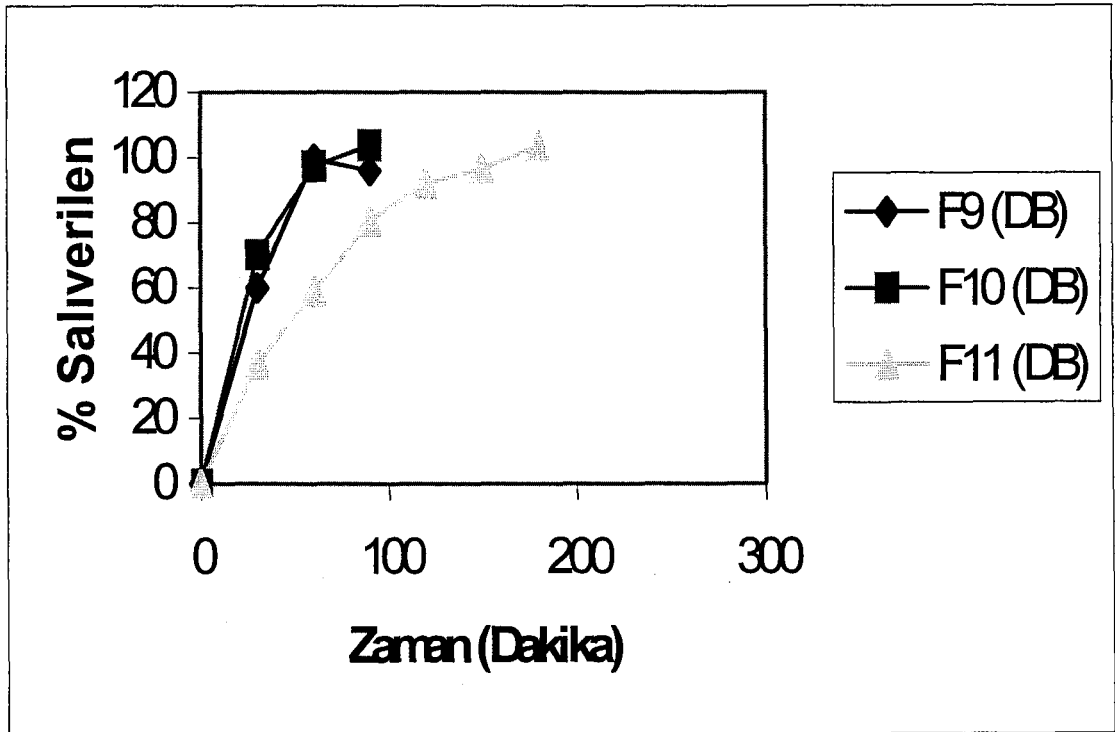
Şekil 4-14. F1, F2, F3 ve F4 'ün distile suda çözünme hızı profilleri



Şekil 4-15. F5, F6, F7 ve F8 'in distile suda çözünme hızı profilleri

Çizelge 4-8. KT direkt basım (DB) metodu ile hazırlanan matriks tabletlerin çözünme hızı ve standart hataları sonuçları ( n=5)

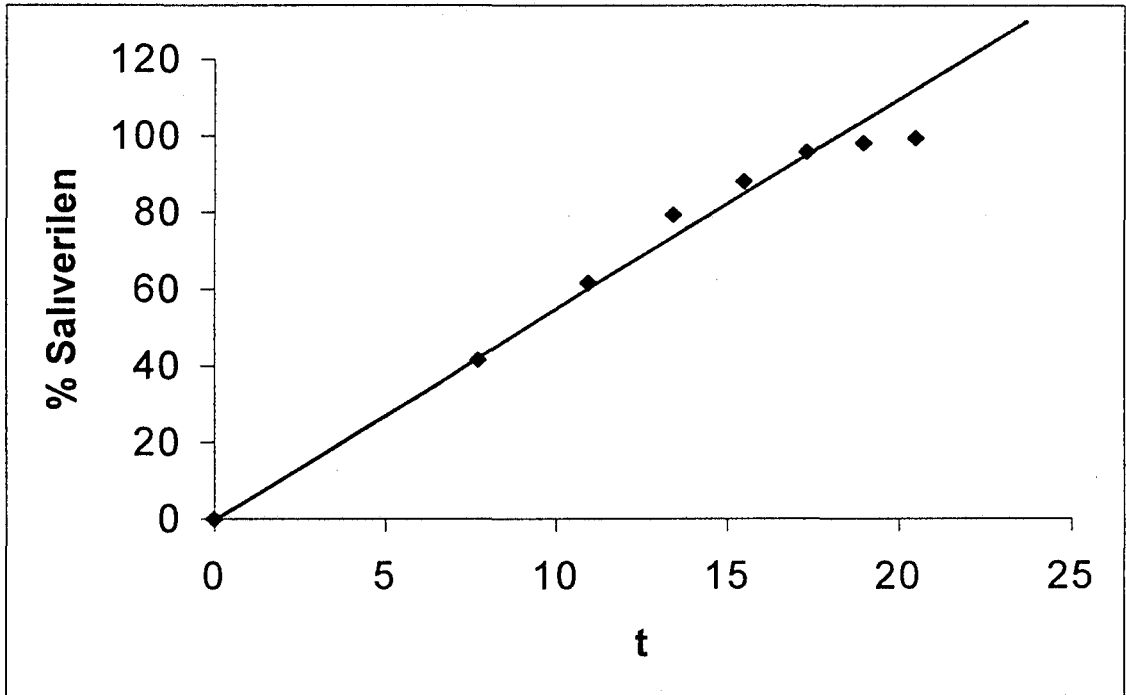
Zaman Dak	% Salı verilen		
	F9 (DB) %20 CMC	F10 (DB) %20 HEC	F11(DB) %20 HPMC
30	60.00 ±2.295	70.28 ±1.847	36.86 ±3.328
60	99.6 ±1.688	97.38 ±0.999	58.95 ±2.184
90	96.10 ±3.444	103.83 ±2.056	80.61 ±0.893
120	-	-	92.07 ±4.224
150	-	-	96.53 ±2.365
180	-	-	103.49 ±1.252



Şekil 4-16. F9 (DB), F10 (DB) ve F11(DB) 'in distile suda çözünme hızı profilleri

#### 4.5.7. Çözünme hızı kinetikleri

Çözünme hızı kinetikleri Ağabeyoğlu'nun (59) kompütür programına göre incelenmiştir. Çözünme hızı profillerine göre formüllerin çözünme hızı kinetikleri incelenmiştir. Hixson-Crowel, modifiye Hixson-Crowel, birinci derece, sıfırıncı derece, RRSBW, Q-square root of time, Higuchi, Hopfenberg (küresel), Hopfenberg (silindir) ve Hopfenberg slab kinetiklerine göre elde edilen kinetik parametreleri Çizelge 4-9 ve 4-10'da verilmiştir. Elde edilen kinetik parametrelerine (Determinasyon katsayıları, Akaike kriterleri ve Sapmaların karelerinin bağlı toplamına- WSSD) göre değerlendirme yapılmıştır. Bu kinetik parametrelere göre en uygun formülasyon F8 (%10 HPMC + %10 HEC + %10 CMC) seçilmiştir. Bunu F4 (%10 HPMC + %10 HEC) takip etmektedir. İlacın serbestleşmesi Higuchi kinetiğine uymaktadır. F8'in uygun grafiği Şekil 4-17 'de verilmiştir.



Şekil 4-17. F8'in Higuchi kinetiği ile salımını gösteren uyum grafiği

Çizelge 4-9 . KT matris tabletlerin çözünme hızı kinetik sonuçları

Kinetikler	Parametreler	F1	F2	F3	F4
		Polimersiz	%20 HPMC	%20 HEC	%10 HEC %10 HPMC
Modifiye Hixson- Crowell	r <sup>2</sup>	0.8558	0.9417	0.9524	0.9869
	A	0.0978	0.7799	0.8675	0.9906
	B	1.0	2.3047×10 <sup>-3</sup>	1.5188×10 <sup>-3</sup>	2.3851×10 <sup>-3</sup>
	AIC	-2.3882	-31.1052	-30.1365	-32.0224
	WSSD	0.5175	0.0778	0.1473	1.8064×10 <sup>-2</sup>
1. derece	r <sup>2</sup>	0.6362	0.9471	0.8609	0.7704
	Kr <sup>1</sup>	3.6431 saat <sup>-1</sup>	0.9154 saat <sup>-1</sup>	1.0153 saat <sup>-1</sup>	1.5124 saat <sup>-1</sup>
	AIC	-7.5775	-19.8953	-15.1200	-5.1224
	WSSD	0.2791	0.4704	1.4011	11.7974
0. derece	r <sup>2</sup>	0.7495	0.9467	0.9009	0.9203
	Kr <sup>o</sup>	1.0914 mg/saat	3.3648 mg/saat	3.9204 mg/saat	2.5124 mg/saat
	AIC	-5.7922	-7.1637	-7.2021	-5.7922
	WSSD	0.2575	0.3973	0.4004	0.2575
Hixson- crowell (sink)	r <sup>2</sup>	0.7822	0.9732	0.9766	0.9812
	Slope	1.6821×10 <sup>-3</sup>	2.6417×10 <sup>-3</sup>	1.9878×10 <sup>-3</sup>	2.6081×10 <sup>-3</sup>
	Rate	1.4311 mg saat/cm <sup>2</sup>	0.3274 mg/saat/cm <sup>2</sup>	0.2022 mg/saat/cm <sup>2</sup>	0.2843 mg/saat/cm <sup>2</sup>
	AIC	-1.4444	-29.3254	24.7431	31.4544
	WSSD	1.9088×10 <sup>-2</sup>	0.0611	1.7082×10 <sup>-2</sup>	2.8908×10 <sup>-2</sup>
RRSBW	r <sup>2</sup>	0.9146	0.9170	0.9234	0.9069
	T%63.2	2.15 dakika	82.0385 dakika	81.2231 dakika	112.315 dakika
	B	0.2404	1.0134	1.474	1.474
	AIC	0.6425	-26.8133	-10.6641	-20.645
	WSSD	1.3129	0.1202	0.1104	0.129
Q-Square Root of Time	r <sup>2</sup>	0.9345	0.9701	0.9288	0.9727
	Kr	2647.3075	1436.443	1785.3965	21475.7305
	AIC	-10.0294	-37.1258	-20.2905	-27.4029
	WSSD	2.3735×10 <sup>-2</sup>	0.0453	0.0781	3.7335×10 <sup>-2</sup>
Higuchi (Het. pellet)	r <sup>2</sup>	0.9733	0.9608	0.9736	0.9873
	Slope	1.6022×10 <sup>-3</sup>	3.5560×10 <sup>-3</sup>	2.0734×10 <sup>-3</sup>	3.2074×10 <sup>-3</sup>
Hopfenberg Küresel	r <sup>2</sup>	0.9629	0.9732	0.9127	0.9812
	Kr'	-2.8360×10 <sup>-3</sup>	2.6417×10 <sup>-3</sup>	2.8345×10 <sup>-3</sup>	2.6083×10 <sup>-3</sup>
	AIC	5.2298	-26.9595	-19.3872	-25.9822
	WSSD	1.0743×10 <sup>-3</sup>	0.0882	1.2664×10 <sup>-3</sup>	3.2074×10 <sup>-3</sup>
Hopfenberg Silindir	r <sup>2</sup>	0.9633	0.9756	0.9202	0.9790
	Kr	1.4567×10 <sup>-3</sup>	2.9418×10 <sup>-3</sup>	2.1355×10 <sup>-3</sup>	2.5675×10 <sup>-3</sup>
	AIC	-4.4525	-16.0623	-17.2456	-18.5525
	WSSD	0.9995	0.1005	0.3512	0.1005
Hopfenberg Slab	r <sup>2</sup>	0.9322	0.9467	0.9513	0.9203
	Kr	0.2345	2.6705×10 <sup>-3</sup>	2.3955×10 <sup>-3</sup>	1.9939×10 <sup>-3</sup>
	AIC	-10.3073	2.7602	1.4309	0.7373
	WSSD	1.0032	2.0310	1.9837	1.5513

Çizelge 4-9 . KT matriks tabletlerin çözünme hızı kinetik sonuçları

Kinetikler	Parametreler	F5	F6	F7	F8
		%20 CMC	%10 HPMC %10 CMC	%20 HEC %10 CMC	%10 HPMC %10 HEC %10 CMC
Modifiye Hixson- Crowell	r <sup>2</sup>	0.9837	0.9876	0.9639	0.9923
	A	1.8189	1.3966	1.0235	0.8152
	B	1.0282×10 <sup>-2</sup>	1.3519×10 <sup>-3</sup>	2.8312×10 <sup>-3</sup>	1.8898×10 <sup>-3</sup>
	AIC	-12.2757	-22.2024	-34.6743	-74.6666
	WSSD	0.0232	1.0648×10 <sup>-2</sup>	0.0794	0.0239
1. derece	r <sup>2</sup>	0.8283	0.8741	0.6882	0.9501
	Kr <sup>1</sup>	1.7747 saat <sup>-1</sup>	1.6241 saat <sup>-1</sup>	1.7117 saat <sup>-1</sup>	0.7638 saat <sup>-1</sup>
	AIC	-5.5302	-3.2124	-2.2202	-29.1208
	WSSD	0.2863	10.9754	17.3295	0.7470
	0. derece	r <sup>2</sup>	0.9851	0.9032	0.9680
Kr <sup>0</sup>		14.097 mg/saat	8.1246 mg/saat	3.9895 mg/saat	2.1920 mg/saat
AIC		-12.9192	-7.2279	-14.0814	-2.8657
WSSD		-0.0152	0.0575	0.1441	0.7269
Hixson- crowell (sink)		r <sup>2</sup>	0.9404	0.9782	0.9453
	Slope	1.3820×10 <sup>-2</sup>	1.6231×10 <sup>-3</sup>	3.3964×10 <sup>-3</sup>	1.9230×10 <sup>-3</sup>
	Rate	1.019 mg/saat/cm <sup>2</sup>	0.2293 mg/saat/cm <sup>2</sup>	0.3446 mg/saat/cm <sup>2</sup>	0.2444 mg/saat/cm <sup>2</sup>
	AIC	-4.8987	1.5445	-29.3612	-48.6569
	WSSD	0.44	0.2890	0.1663	0.0947
RRSBW	r <sup>2</sup>	0.9219	0.9115	0.8747	0.9685
	T%63.2	1.0 dakika	14.5361 dakika	94.697 dakika	105.535 dakika
	B	0.1653	0.4764	1.3853	1.0819
	AIC	0.1679	-2.2644	-24.4009	-53.7024
	WSSD	1.6687	1.0128	0.25	0.0780
Q-Square Root of Time	r <sup>2</sup>	0.9878	0.9126	0.9925	0.9573
	Kr	3205.2234	1405.3052	1329.0668	1051.7305
	AIC	-7.21	-16.3087	-33.9114	-43.9504
	WSSD	0.1780	1.4411×10 <sup>-2</sup>	0.0824	-0.1911
	Higuchi (Het. pellet)	r <sup>2</sup>	0.9305	0.9664	0.9398
Slope		1.5853×10 <sup>-2</sup>	1.7078×10 <sup>-3</sup>	4.21348×10 <sup>-3</sup>	2.5240×10 <sup>-3</sup>
Hopfenberg Küresel	r <sup>2</sup>	0.9404	0.9519	0.9453	0.9884
	Kr'	-5.4723×10 <sup>-3</sup>	1.3483×10 <sup>-3</sup>	3.3964×10 <sup>-3</sup>	1.9230×10 <sup>-3</sup>
	AIC	10.3548	-5.2200	-20.2870	-36.8355
	WSSD	5.6902	3.5621	0.6630	0.1866
	Hopfenberg Silindir	r <sup>2</sup>	0.9802	0.9790	0.9876
Kr		1.3489×10 <sup>-2</sup>	1.7675×10 <sup>-3</sup>	3.5477×10 <sup>-3</sup>	2.0488×10 <sup>-3</sup>
AIC		-3.6015	-13.625	-40.9168	-14.8298
WSSD		1.7595	1.15	0.0334	0.8422
Hopfenberg Slab		r <sup>2</sup>	0.9851	0.9003	0.9680
	Kr	0.0111	2.1938×10 <sup>-3</sup>	3.1662×10 <sup>-3</sup>	1.7397×10 <sup>-3</sup>
	AIC	-14.3847	0.7732	-4.5221	13.0959
	WSSD	0.0055	1.5513	1.1438	0.3986



#### 4.6. 2<sup>3</sup> Faktöriyel denemeler

2<sup>3</sup> faktöriyel denemesinin varyans analizi sonucunda bulunan özel seçim F değerleri, etkenlerin ve düzeylerinin rastgele değil de çalışma sırasında saptanmıştır. Sonuçlar Çizelge 4-10'da verilmiştir.

Çizelge 4-10. Etken maddenin çözünmesi için (yaklaşık % 63.2) geçen sürelerle ilişkin 2<sup>3</sup> faktöriyel denemesinin varyans analizleri

Varyasyon Kaynakları	T değerleri			Serbestlik derecesi	Kareler toplamı	Kareler Ortalaması	F
	1. Bulgu	2. Bulgu	3. Bulgu				
(1)	30.000	29.318	30.999	1			
a	106.877	104.633	107.222	1	2200.4882	2200.4882	53.891
b	150.379	152.444	151.100	1	23033.630	23033.630	564.110
ab	121.421	121.017	122.010	1	5707.743	5707.743	139.786
c	51.642	50.928	50.438	1	1348.261	1348.261	33.019
ac	74.802	74.200	75.363	1	225.743	225.743	5.528
bc	115.205	115.954	114.866	1	235.1005	235.1005	5.757
abc	122.857	120.844	121.654	1	2941.1219	2941.1219	72.030
Hata				16	653.3096	40.8318	
Toplam				23	36345.397		

## 5. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

### 5.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal deneyler

KT'nin tanınması için yapılan deney sonuçları (İTK, UV spektrumu, IR spektrumu ve erime derecesi), kullandığımız etkin maddenin farmakope ve literatür verilerine uygun olduğunu göstermektedir (35, 51, 55). Etkin maddenin çalışma ortamında stabil olup olmadığı araştırılmıştır. Bölüm 3.2.2.'de anlatıldığı gibi, KT'nin çalışma ortamındaki seri çözeltilerinin UV spektrumları ( $\lambda$  maks'ları ve absorpsiyon şiddetlerindeki değişiklikler izlenerek) alınmış ve 3 gün sonunda kayda değer bir fark gözlenmemiştir. Aynı şekilde İTK çalışmalarında görüldüğü gibi (Şekil 4-1) parçalanma ürününün Rf değeri ve lekeleri taze çözeltilerden farklıdır. Parçalanma ürünü kuyruklu bir leke vermiştir. Hem UV çalışmaları hemde İTK çalışmaları göz önüne alınırsa ; etkin maddenin çalışma ortamında stabil olduğu kabul edilebilir.

### 5.2. Miktar tayini

Literatürlerde kayıtlı miktar tayini yöntemleri gözden geçirildiğinde (3-5) ve bizim labratuvar imkanlarımız göz önüne alındığında, en uygun metod olarak UV spektrofotometrik yöntem (hem kolay hemde duyarlı) tercih edilmiştir. USP XXIV'te çalışma ortamı olarak distile su kayıtlıdır ve bizde çalışmamızda distile suyu seçtik. Önce ortamdaki KT'nin 8.0  $\mu\text{g/mL}$ 'lik çözeltilisinin UV spektrumu alınarak  $\lambda$  maks'ı bulunmuştur. Stok çözeltiden 2.0-20.0  $\mu\text{g/mL}$ 'lik seri çözeltiler hazırlanarak, bu ortam için standart eğrisi çizilmiş (Şekil 4-4), doğru denklemi ve kolerasyon katsayısı hesaplanmıştır. Bu verilerden yararlanarak miktar tayini yapılmıştır. Kullanılan UV spektrofotometrik miktar tayini yönteminin performans özelliklerini istenilen analitik uygulamada, belirlenen gerekli koşullarda sağlandığını göstermek için, validasyonu yapılmıştır. Bu yöntemin kabul edebilirliğini göstermek için kullanılan parametreler doğrusallık (linearity) ve kesinliktir (1). RSS değerleri

%2'den küçük olduğu için (Tekrarlanabilirlik %1.5'dan küçük olmalı, Kesinlikte %2'den küçük olmalı), KT için kullandığımız UV spektrofotometrik miktar tayini yöntemi valide edildiğini göstermektedir (Çizelge 4-4) (61). Yöntemin doğrusallığı Çizelge 4-5 ve Şekil 4-5'deki bulgulara görülmektedir.

Matriks tabletleri hazırlarken kullandığımız polimerlerin (HPMC, HEC ve CMC) miktar tayini deneylerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını (absorbans şiddetinin değişip değişmemesi gibi) araştırdık. Polimer çözeltilerinin UV spektrumlarını aldık ve  $\lambda$  maks'larını tesbit ettik. Sonuçta, polimerlerin KT'nin maksimum absorbans gösterdiği 323.0 nm'de hiç absorbans vermedikleri yani etken maddenin spektrofotometrik olarak miktar tayinine polimerlerin etki etmediği görülmüştür.

### 5.3. KT matriks tabletlerin hazırlanması ve kontroller

Tabletlerde HPMC, HEC ve CMC kullanılarak yaş granülasyon ve direkt basım yöntemine göre hazırlanmışlar. Polimerler %10 ve %20 konsantrasyonlarında kullanılmışlardır. KT'nin idame dozu 21 mg olarak hesaplamıştır. Kaydırıcı olarak Magnezyum stearat kullanılmıştır. Bir tane de polimer içermeyen tablet hazırlanmıştır. Böylece polimerlerin tipini ve yüzdelerinin etken maddeye nasıl etki edecekleri araştırılmıştır. Hazırlanan formülasyonlarda ağırlık sapması, sertlik, friabilite, yükseklik-çap kontrolü, etken madde miktar tayini ve in vitro dissolüsyon hızı kontrolleri yapılmıştır. Bu sonuçlar (Çizelge 4-6) matriks tablet spesifikasyonları farmakope limitlerine uymaktadır. Çizelge 4-8 ve Şekil 4-9'da görüldüğü gibi Direkt basım tekniği ile hazırlanan formülasyonlarda, üç saat içinde etken maddenin tamamı çözünmektedir. Direkt basım tekniği ile hazırlanan F9 (%20 CMC) ve F10 (%20 HEC) yaklaşık 1.5 saat içinde içerdikleri etkin maddeyi salıvermişler. F11 ise (%20 HPMC) 3 saat içinde KT'nin tamamını salıvermiştir. Bu fark polimer cinsinden ve viskozite farkından kaynaklanmaktadır. Ayrıca polimerlerin saklanma şartları ve uzun süre bekletilmelerinin aktivite kaybına neden olacağı da unutulmamalıdır. Bu sonuçlar çalışmayı amacına ulaştırmamaktadır. Bu yüzden yaş granülasyon tekniği ile

8 farklı formülasyon hazırlanmıştır. Bunların spesifikasyonları ve çözünme hızı profilleri incelendiğinde, en uygun formülasyon F8 (%10 HPMC + %10 HEC + %10 CMC) olarak tesbit edilmiştir. Çizelge 4-6'da verilen tablet özellikleri incelendiğinde; özellikle tabletlerin sertlikleri ve ufalanma-aşınmaları polimer tipinden ve konsantrasyonundan çok fazla etkilenmediği görülmüştür.

Araştırmada farklı etkenlerin veya koşulların deney sonuçları üzerindeki etkilerini açıklamada Faktöriyel tasarım kullanılmıştır (55-56). Çünkü preformülasyon çalışmaları için faktöriyel denemeler önemli bir seçici araçtır. A (HPMC), B (HEC) ve C (CMC) etkenlerinde deneme kombinasyonları : (1) (F1), a (F2), b (F3), ab (F4), c (F5), ac (F6), bc (F7) ve abc (F8)'dir. (1) deneme kombinasyonu polimersiz olarak hazırlanmıştır. A, B ve C değişkenlerinin kombinasyondaki düşük değerleri (-) % 10 ve yüksek değerleri de (+) %20 olarak belirlenmiştir. Direkt basım metodu ile 3 formülasyon da ile basılmıştır. Bu teknikle diğer deneme kombinasyonları hazırlanmamıştır, zira kullanılan üç etkenin en yüksek değerleri kullanılmasına rağmen uygun bir salım profili elde edilememiştir.

$2^3$  faktöriyel denemesinin varyans analizi sonucunda bulunan F değerleri Çizelge 4-11'de verilmiştir. Bunlar, etkenlerin ve düzeylerinin rastgele değil de çalışma sırasında saptanmıştır. Sonuç olarak faktöriyel denemelerde; seçilen bütün bağımsız değişkenler aynı anda bir deneme kombinasyonunda ele alınarak, sonuca etkileri incelenebilmektedir. Özellikle ön-formülasyon, formülasyon ve stabilite çalışmalarında faktöriyel denemelere yer verilmesi araştırmaların etkin bir şekilde değerlendirilmesinde yardımcı olabilir.

İn vitro çözünme hızı tayini distile su kullanılarak USP XXIV döner palet metodu ile yapılmıştır. 50 rpm hızda,  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  sıcaklıkta ve 600 ml dissolüsyon vasatında çalışılmıştır. Matriks tabletlerden % salıverilen KT miktarları ve standart hataları Çizelge 4-7'de verilmiştir. Bu sonuçlara göre F1'de (polimer içermeyen formülasyon) 1.5 saat içinde hemen hemen KT'nin hepsi çözülmüştür. Diğer formülasyonlarda ise polimerlerin konsantrasyonları arttıkça ve polimerlerin karışım halinde kullanılmasıyla, KT salımı yavaşlamıştır. 7 saatte yaklaşık % 99.57 oranında etkin maddeyi salıveren F8 (%10 HPMC, %10 HEC ve %10 CMC) en uygun

formülasyon seçilmiştir. Bunu yaklaşık KT'nin 6 saatte tamamını salıveren F4 (%10 HPMC ve %10 HEC içeren) formülasyonu izlemektedir. KT salınımindaki 1 saatlik gecikme, F8'in polimer içeriğinin F4'den %10'dan daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Her üç polimerin kombine halde bulunduğu formülasyon (F8) , çalışmada planlanan hedefe daha yakın bulunmuştur (hedefimiz yaklaşık 8 saatte etkin maddenin tamamının salıvermek).

Çözünme hızı kinetikleri Ağabeyoğlu'nun (61) kompütür programına göre incelenmiştir. Elde edilen kinetik parametreleri Çizelge 4-9 ve 4-10'da verilmiştir. Determinasyon katsayıları, Akaiki kriterlerine ve Sapmaların karelerinin bağıl toplamı (WSSD) göre değerlendirdiğimizde, F8 (%10 HPMC + %10 HEC + %10 CMC içeren matriks tablet)'ten ilaç salımı Higuchi kinetiğine uymaktadır (61). Çizelge 4-9 ve 4-10'da görüldüğü gibi çözünme hızına ait kinetik sonuçlarının bazıları bir birine çok yakındır. Özellikle  $r$  değerleri 0.98 ile 0.99 arasında değişmektedir. Böylesine birbirine yakın değerler arasından seçim yapmak ve karar vermek zordur. Yine de en yüksek  $r$  değerini veren F8'dir. Bu seçimi doğrulamak için F8'in uyum grafiği çizilmiştir. % salıverilen ilaç miktarına karşı, zamanın kare kökü grafiğe geçirildiğinde bir doğru elde edilmiştir. Uyum grafiği Şekil 4-17'de verilmiştir.

Sonuç olarak yaş granülasyon metodu kullanılarak %10 HPMC + %10 HEC + %10 CMC karışımı ile hazırlanabilecek formülasyonun, KT'nin kontrollü serbestleştirilmesi için uygun olabilir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

1. GEÇGİL, Ş : Farmasötik Teknolojiye Başlangıç. Cihan matbaası- İstanbul, s. 420-427, 1991
2. LONGER, M.A. and ROBINSON, J. : Sustained release drug delivery systems. *Remington's Pharmakinetical Sciences* 18, 1676-1685, 1990
3. *The Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup> Edition*, Editor: Walter Lund, The Pharmaceutical Press, London, s. 208-218 , 1994
4. ÇAPAN, Y. : Sürekli salım sağlayan tabletlerin özellikleri ve değerlendirilmesi. *FABAD* 18, 27-39 (1993)
5. GÜRSOY, A., DORTUNÇ, B., PIŞKİN, E. and PEPPAS, N.A. : Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemler. *Marmara Üniv. Ecz. F. Yayınları*, İstanbul, 1989
6. CAPAN, Y. : Kontrollü salım sağlayan oral katı dozaj şekilleri. *Posyon* 5(4), 117-124 (1996)
7. DEMİRDERE, A. : Galenik'ten eczacılık teknolojisine yeni farmasötik formlar. *FABAD* 12, 150-167 (1987)
8. KAYNAR, N., AĞABEYOĞLU, İ.: Difüzyon katsayısı, Eczacılıktaki önemi ve Tayin yöntemleri. *Doğa Bilim Dergisi*, C 9 (1), 79-85 (1985)
9. VALESCO, M.V., MUNOZ, A., JIMENEZ - CASTELLONAS, M.R., CASTELLANO, I., GANI, I. and GURRUCHAGA, M. : In vitro evaluation of sustained-release matrix tablets prepared with new modified polymeric carbohydrates. *Int. J. Pharm.* 136, 107-115 (1996)

10. GAO, P. and MEURY, R. H. : Swelling of hydroksipropyl methylcellulose matrix tablets. 1. Charactrization of swelling using a novel optical imaging method. *J. Pharm. Sci.* 85(7), 725-731 (1996)
11. GAO, P., SKOUNG, J.W., NIXON, P.R., JU, T.R., STEMM, N.L. and SUNG, K.C. :Swelling of hydroksipropyl methylcellulose matrix tablets. Mecanistic study of influence of formulation variables on matrix performance and drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 85(7), 732-740 (1996)
12. SUNG, K.C., NIXON, P.R., SKOUNG, J.W., JU, T.R., GAO, P., TOPP, E.M. and PATEL, M.V. : Effect of formulation variables on drug and polymer release from HPMC-based matrix tablets. *Int. J. Pharmaceutics* 142, 53-60 (1996)
13. ÇELEBİ, N. and ÜNLÜ, G. : Formulation and evaluation of hydrophilic matrix tablets of diltiazem using factorial design studies. *Pharmazie* 54, 910-914 (1999)
14. EBUBE, N.K., HIKAL, A.H., WYANDT, C.M., BEER, D.C., MILLER, L.G. and JONES, A.B. : Sustained release of acetaminophen from heterogeneous matrix tablets: Influence of polymer ratio, polymer loading, and co-active on drug release. *Pharmaceutical Development and technology* 2(2), 161-171 (1997)
15. GOHEL, M.C. and PANCHAL, M.K. : Formulation optimization of diltiazem HCl matrix tablets containing modified guar gum using a central composite design. *Pharm. Pharmacol. Commun.* 10, 331-338 (1999)
16. İKİNCİ, G., ÇAPAN, Y., ŞENEL, S., DALKARA, T. and HINCAL, A.A. : Formulation and in vitro/in vivo investigation of carbamazepine controlled release matrix tablets. *Pharmazie* 54(2), 139-141 (1999)

17. KELLY, M.L., TOBYN, M.J. and STANIFORD, J.N. : Tablet and capsule hydrophilic matrices based on hetero disperse polysaccharids having porosity independent in vitro release profiles. *Pharmaceutical Development and Technology* 5(1), 59-66 (2000)
18. KOJIMA, M. and NAKAGAMI, H. : Preparation of controlled release matrix tablets of theophylline with micronized low-sustained hydroxypropyl cellulose by a fluidized hot melt granulation method. *S.T.P. Pharma Science* 11(2), 145-150 (2001)
19. LORENZO, C.A., CASTRO, E., AMOZA, J.L.G., PACHEO, R.M., SOUTO, C. and CONCHERIO, A. : Intersupplier and interlot variability in hydroxypropyl cellulose: implication for theophylline release from matrix tablets. *Pharmaceutica Acta Helvetica* 73, 113-120 (1998)
20. TRACONIS, N., RODRIGUES, R., CAMPOSE, M.E. and VILLAFURTE, L. : Influence of admixed polymers on the metronidazole release from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *Pharmaceutica Acta Helvetica* 72, 131-138 (1997)
21. IGLESIAS, R., TABOADA, C., JUSTO, M.E.G., SOUTO, C., PACHECO, R.M., AMOZDA, J.L.G. and CONCHEIRO, A. : Development of controlled release bilayer tablets for the joint delivery of furosemid and triameterene. *Pharmazie* 53(4), 257-260 (1998)
22. CONRAD, J. M. and ROBINSON, J. R. : Sustained Drug Release from Tablets and Particles through Coating, *Pharmaceuticaj Dosaage Forrms: Tablets Vol. III, New York, 1982*
23. *British Pharmacopia.*, volume 2, London, A 189-A188, 1998



24. *European pharmacopea 3th Edition*, Pharmeuropa Quarterly Forum Publication, Council of Europe, Strasbourg, s: 127-131, 1996
25. GIBALDI, M. Çeviren: AYANOĞLU, G.: Biofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik (Çev. 6. Ayanoğlu). İstanbul, 30-3, 1981
26. BULUT, P and ÖZER, A.Y. : Bir deney planlama yöntemi: Faktöriyel tasarım. *FABAD* 16, 89-97(1991)
27. HICKS, C. R., Deneysel Düzenleme İstatistiksel Yöntemler, *Akademi matbaası*, Ankara, 73-93, (1985)
28. GÜNEŞ, A. : Deneysel planlamasında faktöriyel Modeller, *Esk. İktisadi ticari bilimler akademisi dergisi* 16(1), 280-305 (1980)
29. ÖNER, L. and ALPER, R. : Faktöriyel denemeler. *FABAD* 16, 185-190 (1991)
30. United States Pharmacopeia (USP 24-NF 19), The United States Pharmacopeial Conv., Rockville, 3th Edition, s: 948-949, 1998
31. The Merk Index. 12<sup>th</sup> Edition, 5319, 1996
32. KAYAALP, S.O. : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2 (8. Basım), Hacettepe-Taş, 1017-1018 1998
33. *Martindale The Extra Pharmacopia. 31<sup>st</sup> Edition*, Royal Pharmaceutical Society, London, 56-5 (1996)
34. GENÇ, L. : Ketorolac trometamin, *FABAD J. Pharm. Sci.* 23, 171-179 (1998)

35. MROSZCZAK, E.J., LEE, F.W., COMBS, D., SARNOIST, F.H., HUANG, B.L., WU, A.T., TOKES, L.G., MADDOX, M.L. and CHO, D.K. : Ketorolac tromethamine absorption, distribution, metabolism, excretion and pharmacokinetics in animals and human. *Drug Metabolism and Dispositions* 15(5), 618-626 (1987)
36. BROCKS, D.R. and JAMALI, F. : Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine. *Clin. Pharmacokinetics* 23(6), 415-427 (1992)
37. SHABHA, J.C., SEKHAR, K.R., SEKHAR, E.C., RAO, T.R.K., BABU, P.A., NAIDU, M.U.R. and KRISHNA, D.R. : Bioequivalans of ketorolac tablet in healthy lunteers. *Journal of Pharmaceutical Science* (May-June), 105-107 (1993)
38. BUCKLEY, M.M.T. and BROGDEN, R.N. : Ketorolac a review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 39(1), 86-109 (1990)
39. BUSTAMANTE, D. and PAELLE, C. : ketorolac tromethamine an experimental analgesic effects in the rat. *Gen. Pharmac.* 24(3), 693-698 (1993)
40. CONRAD, K.A., FAGAN, T.C., MACKIE, M.J. and MAYSHAR, P.V. : Effect of ketorolac tromethamine on hemostasis voluntrees. *Clin. Pharmacol.* 43, 542-546 (1988)
41. DOMER, F. : Characterization of the analgesik activity of ketorolac in mice. *European Journal of Pharmacology* 177, 127-135 (1990)
42. FRASER-SMITH, E.B. and MATTEWES, T.R. : Effect of ketorolac on phagocytosis of candida albicans by peritoneal macrophages. *Immunopharmacology* 16, 151-155 (1988)

43. JALLAD, N.S., GARD, D.C., MARTINEZ, J.J., MARSZCZAK, E.J. and WIELDER, D.J. : Pharmacokinetics of single-dose oral and intramuscular ketorolac tromethamine in the young and elderly. *J. Clin. Pharmacol.* 30, 76-81 (1990)
44. YUNG, D., MARSZCZAK, E. and BYNUM, L. : Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 35, 423-425 (1988)
45. MONTZ, F.J., MONK, B.J., LACY, S.M. and FLOWER, J.M. : ketorolac tromethamine, a new non steroidal anti-inflammatory drug : ability to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in a porcine model. *Gynecologic Oncology* 48, 76-79 (1993)
46. OLLKOLA, K.T. and MAUNUKSELA, E.L. : The Pharmacokinetics of postoperative intravenous ketorolac tromethamine in children. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 31, 182-184 (1991)
47. ROOKS, W.H., MOLONEY, P.J., SHOTT, L.D., SCHULER, M.E., SEVELIUS, H., STROBERG, A.M., TANENBAUM, L., TOMOLONUS, A.J., WALLACH, M.B., WATERBURY, D. and YEE, J.P. : The analgesic and anti-inflammatory profile of the ketorolac and its tromethamine salt. *Drug Exp. Clin. Res.* 11(8), 479-492 (1985)
48. SANTUS, G. and BOTTONI, R-G. : Nasal formulation of ketorolac tromethamine: Technological evaluation-bioavailability and reliability in rabbits. *Il Farmaco.* 48(12), 1709-1723 (1993)

49. WALKER, J.J., JHONSTONE, J., LIYOD, J. and ROCHA, C.L. : The transfer of ketorolac tromethamine from maternal to foetal blood. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 34, 509-511 (1998)
50. WISCHNIK, A., MANTH, S.M., LLYOD, J. BULLINGHAM, R. and TOMPSON, J.S. : The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 36, 521-524 (1989)
51. KAMAT, B.V., SHIVRAM, K. and VANGANİ, S. : Determination of ketorolac tromethamine by charge transfer and ion-pair complexation. *Analytical letters* 27 (1), 103-112 (1994)
52. HARDEN, R.N., CARTER, T.D., GILMAN, C.S., GROSS, A.J. and PETERS, J.R. : ketorolac in acute headache management. *Headache* 31, 463-464 (1991)
53. SUNSHİNE, A., RİCHMAN, H., CORDONE, R., OLSON, N., ROBİSSA, N. and LASKA, E. : Ameliyat sonrası ağrılarda oral ketorolac'ın analjezik etkinliği ve etki başlangıcı. *Araştırma* 64, 10 (1993)
54. KINSELLA, J., MOFFAT, A. C., PATRICK, J. A., PRENTICE, J. W., McARDELE, C. S. and KENNY, N. C. : Ketorolac trometamol for postoperative analgesia after orthopaedic surgery. *British J. Anaesthesia* 69, 19-22, (1992)
55. LING, L.T. and COMBS, D.L. : Ocular availability and tissue distribution of ketorolac tromethamine in rabbits. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 76 (4), 289-294 (1987)
56. Türk farmakopesi, İstanbul, 177-178, 1974

57. FOTSING, L., FILLET, M., BECHET, I., HABERT, PH. and CROMMEN, J. :  
Determination of fix water soluble vitamins in a pharmaceutical by capillary  
electrophoresis. *Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Analysis* 15,  
1113-1123 (1997)
58. CAPORAL – GOUTIER, L., NIVET, J.M., ALGRANTI, P., GUILLOTEAU, M.,  
HISTE, M., LALLIER, M., N'GAYEN - HUU, J.J. and RUSSOTTO, R : Guide de  
validation analytique Rapport d'un lomission SFSTP 1. Methodologie. *S.T.P  
Pharma Pratiques* 2(4), 205-226 (1991)
59. İZGÜ, E : Genel ve endüsteriyel farmasötik teknoloji I. *Ank.Ünv. Yayınları*: 52,  
279 ( 1981)
60. KAYNAR-ÖZDEMİR, N., AĞABEYOĞLU, İ. : Sürekli etkili preparatlarda doz  
tasarımı. *FABAD* 12 (2), 115-125 (1987)
61. AĞABEYOĞLU, T.İ. :Dissol. a basic computer program for the kinetic  
assesment of dissolution data. *Presented at National Pharmaceutical Congress,*  
İstanbul, (1984)
62. HIGUCHI, T.: Mechanism of sustained – action medication. *Journal of  
pharmaceutical Sciences* 52 (12), 1145-1149 (1963)