



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANTİHİPERTANSİF ETKİN MADDE İÇEREN VE FARKLI  
SALIM KİNETİĞİNE SAHİP KATI DOZAJ ŞEKİLLERİNİN  
HAZIRLANMASI VE *IN VITRO* DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. GİZEM TİLKİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. TİMUÇİN UĞURLU

2020-İSTANBUL





TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANTİHİPERTANSİF ETKİN MADDE İÇEREN VE FARKLI  
SALIM KİNETİĞİNE SAHİP KATI DOZAJ ŞEKİLLERİNİN  
HAZIRLANMASI VE *IN VITRO* DEĞERLENDİRİLMESİ**

ECZ. GİZEM TİLKİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. TİMURÇİN UĞURLU

2020-İSTANBUL

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ecz. Gizem TİLKİ



## TEŞEKKÜR

Farmasötik Teknoloji alanında engin bilgi ve tecrübeleriyle tez dönemi dahil 3 sene boyunca değerli desteklerini benden esirgemeyen, bana her zaman vakit ayıran, zorluklara rağmen benden ümidi kesmeyen ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum danışman hocam, Eczacılık Teknolojisi Bölüm & Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Timuçin UĞURLU'ya,

Ders döneminde öğrettikleriyle üzerimde büyük emeği olan, değerli hocam Prof. Dr. Oya KERİMOĞLU'na,

Tez çalışmamda birlikte çalışma şansı bulduğum, 2 sene boyunca sabırla bana destek olan ve bana her zaman vakit ayıran Arş. Gör. Dr. Ozan TEKDEMİR'e,

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda deney çalışmaları boyunca içtenlikleriyle bana her zaman destek olan hocalarım; Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Emine ALARÇİN, Dr. Öğr. Üyesi Gökçen YAŞAYAN, Dekan Yardımcısı Dr. Öğr. Üyesi Sevinç ŞAHBAZ ve Arş. Gör. Setenay ÖZER ÖNDER'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca verdikleri desteklerden dolayı, görev aldığım Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nda Daire Başkan'ım Uzm. Ecz. Sevil AZAK SUNGUR'a, amirim ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, aldığım kararlarda bana güvenen, inanan ve her zaman beni yüreklendiren sevgili aileme, hayatımda özel bir yere sahip olup her an yanımda olan Ecz. Levent ATMACA'ya ve senelerdir desteklerini esirgemeyen dostlarıma tüm kalbimle teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| ETİK BEYAN                                                              | i   |
| TEŞEKKÜR                                                                | ii  |
| İÇİNDEKİLER                                                             | iii |
| SİMGELER ve KISALTMALAR                                                 | vi  |
| ŞEKİLLER                                                                | vii |
| RESİMLER                                                                | ix  |
| TABLolar                                                                | x   |
| 1. ÖZET                                                                 | 1   |
| 2. SUMMARY                                                              | 2   |
| 3. GİRİŞ ve AMAÇ                                                        | 3   |
| 4. GENEL BİLGİLER                                                       | 5   |
| 4.1. KARDİYOvASKÜLER HASTALIKLARIN DÜNYADAKİ DURUMU                     | 5   |
| 4.2. HİPERTANSİYON                                                      | 5   |
| 4.3. ANTİHİPERTANSİF AJANLAR                                            | 7   |
| 4.3.1. Antihipertansif Ajanların Tarihçesi                              | 8   |
| 4.3.2. Farklı Salım Kinetiğine Sahip Antihipertansif Etkili Preparatlar | 8   |
| 4.3.3. Antihipertansif Ajanların Sınıflandırılması                      | 9   |
| 4.3.3.1. Amlodipin Besilat                                              | 11  |
| 4.4. ÇOK ÜNİTELİ DOZAJ FORMLARI                                         | 25  |
| 4.4.1. Modifiye Salım Kinetiğine Sahip Katı Dozaj Formları              | 26  |
| 4.4.2. Hızlı Salım Kinetiğine Sahip Katı Dozaj Formları                 | 31  |
| 4.5. TABLET BASIM TEKNİKLERİ                                            | 31  |
| 4.5.1. Direkt Basım                                                     | 32  |
| 4.5.2. Kuru Granülasyon                                                 | 33  |
| 4.5.3. Yaş Granülasyon                                                  | 33  |
| 4.6. TABLET FORMÜLASYONLARINDA YER ALAN YARDIMCI MADDELER               | 34  |
| 4.6.1. Sodyum Nişasta Glikolat (Primojel)                               | 34  |
| 4.6.2. Kollidon CL                                                      | 35  |
| 4.6.3. Avicel PH-102                                                    | 36  |

|        |                                        |    |
|--------|----------------------------------------|----|
| 4.6.4. | Magnezyum Stearat                      | 38 |
| 4.6.5. | Mannitol                               | 38 |
| 4.6.6. | Kırmızı Demir Oksit                    | 38 |
| 4.6.7. | Hidroksipropil Selüloz (HPC)           | 38 |
| 4.7.   | TABLETLER ÜZERİNDE YAPILAN KONTROLLER  | 40 |
| 4.7.1. | Çap ve Kalınlık Tayini                 | 40 |
| 4.7.2. | Kırılmaya Karşı Direnç Testi           | 41 |
| 4.7.3. | Friyabilite Testi                      | 41 |
| 4.7.4. | Ağırlık Sağması Testi                  | 41 |
| 4.7.5. | Disintegrasyon (Dağılma) Testi         | 42 |
| 4.7.6. | Dissolüsyon (Çözünme Hızı) Testi       | 43 |
| 5.     | <b>GEREÇ ve YÖNTEM</b>                 | 46 |
| 5.1.   | KULLANILAN CİHAZLAR                    | 46 |
| 5.2.   | KULLANILAN KİMYASAL MADDELER           | 46 |
| 5.3.   | KULLANILAN BİLGİSAYAR PROGRAMLARI      | 47 |
| 5.4.   | TAMPON ÇÖZELTİLERİN HAZIRLANMASI (USP) | 47 |
| 5.5.   | KALİBRASYON EĞRİLERİNİN OLUŞTURULMASI  | 48 |
| 5.6.   | AML ANALİZLERİ                         | 49 |
| 5.6.1. | Erime Derecesi Tayini                  | 49 |
| 5.6.2. | Çözünürlük Çalışması                   | 49 |
| 5.7.   | FORMÜLASYONLARIN HAZIRLANMASI          | 51 |
| 5.7.1. | IR Formülasyonları                     | 51 |
| 5.7.2. | ER Formülasyonları                     | 51 |
| 5.8.   | TABLET BASIMI                          | 52 |
| 5.9.   | TABLET KONTROLLERİ                     | 52 |
| 5.9.1. | Çap ve Kalınlık Tayini                 | 52 |
| 5.9.2. | Kırılmaya Karşı Direnç Testi           | 52 |
| 5.9.3. | Friyabilite Testi                      | 53 |
| 5.9.4. | Ağırlık Sapması Testi                  | 54 |
| 5.9.5. | Disintegrasyon (Dağılma) Testi         | 54 |
| 5.9.6. | Dissolüsyon Testi                      | 54 |

|            |                                                            |           |
|------------|------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>6.</b>  | <b>BULGULAR</b>                                            | <b>55</b> |
| 6.1.       | KALİBRASYON EĞRİLERİ                                       | 55        |
| 6.1.1.     | Çözünürlük Çalışması için Oluşturulan Kalibrasyon Eğrileri | 55        |
| 6.1.2.     | IR Formülasyonları için Oluşturulan Kalibrasyon Eğrileri   | 56        |
| 6.1.3.     | ER Formülasyonları için Oluşturulan Kalibrasyon Eğrileri   | 57        |
| 6.2.       | AML ANALİZLERİNE AİT BULGULAR                              | 62        |
| 6.2.1.     | Erime Derecesi Tayinine Ait Bulgular                       | 62        |
| 6.2.2.     | Çözünürlük Çalışmasına Ait Bulgular                        | 62        |
| 6.3.       | TABLET KONTROLLERİNE AİT BULGULAR                          | 62        |
| 6.3.1.     | Çap ve Kalınlık Tayinine Ait Bulgular                      | 62        |
| 6.3.2.     | Kırılmaya Karşı Direnç Testine Ait Bulgular                | 63        |
| 6.3.4.     | Friyabilite Testine Ait Bulgular                           | 63        |
| 6.3.4.     | Ağırlık Sapması Testine Ait Bulgular                       | 64        |
| 6.3.5.     | Disintegrasyon (Dağılma) Testine Ait Bulgular              | 64        |
| 6.3.6.     | Dissolüsyon Testine Ait Bulgular                           | 65        |
| <b>7.</b>  | <b>TARTIŞMA ve SONUÇ</b>                                   | <b>73</b> |
| <b>8.</b>  | <b>KAYNAKLAR</b>                                           | <b>79</b> |
| <b>9.</b>  | <b>EKLER</b>                                               | <b>86</b> |
| <b>10.</b> | <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                            | <b>99</b> |

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

|                |                                                          |
|----------------|----------------------------------------------------------|
| <b>ACEI</b>    | Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri             |
| <b>AML</b>     | Amlodipin Besilat                                        |
| <b>ANOVA</b>   | Tek Yönlü Varyans Analizi                                |
| <b>BB</b>      | $\beta$ -blokerler                                       |
| <b>BP</b>      | İngiliz Farmakopesi                                      |
| <b>BY</b>      | Biyoyararlanım                                           |
| <b>CCB</b>     | Kalsiyum Kanal Blokerleri                                |
| <b>CMC</b>     | Karboksimetil Selüloz                                    |
| <b>CYP3A4</b>  | Sitokrom P450 3A4                                        |
| <b>DSÖ</b>     | Dünya Sağlık Örgütü                                      |
| <b>EP</b>      | Avrupa Farmakopesi                                       |
| <b>ER</b>      | Uzatılmış Salımlı                                        |
| <b>FDA</b>     | Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi                            |
| <b>GITS</b>    | Gastrointestinal Terapötik Sistem                        |
| <b>GPC</b>     | Jel Geçirgenlik Kromatografisi                           |
| <b>HEC</b>     | Hidroksietil Selüloz                                     |
| <b>HPC</b>     | Hidroksipropil Selüloz                                   |
| <b>HPLC</b>    | Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi                  |
| <b>IR</b>      | Hızlı Salımlı                                            |
| <b>MUDFs</b>   | Çok Üniteli Dozaj Formları                               |
| <b>PVP</b>     | Polivinilpirolidon                                       |
| <b>RAS</b>     | Renin Anjiyotensin Sistemi                               |
| <b>RPM</b>     | Dakikada Devir Sayısı                                    |
| <b>SR</b>      | Sürekli Salımlı                                          |
| <b>STD</b>     | Standart Sapma Değeri                                    |
| <b>SUDFs</b>   | Tek Üniteli Dozaj Formları                               |
| <b>TEKHARF</b> | Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri |
| <b>USP</b>     | Amerikan Farmakopesi                                     |
| <b>UV-GB</b>   | Ultraviyole-Görünür Bölge                                |

## ŞEKİLLER

### Şekil

|     |                                                                                                         |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.  | Hipertansiyonun oluşum nedenleri.                                                                       | 6  |
| 2.  | Türkiye’de 1998-2010 yılları arasında kronik hastalıklar.                                               | 7  |
| 3.  | AML’nin kimyasal yapısı.                                                                                | 11 |
| 4.  | Elektromanyetik spektrum.                                                                               | 24 |
| 5.  | AML’nin UV spektrumu.                                                                                   | 24 |
| 6.  | Karşılaştırmalı etkin madde salım grafikleri.                                                           | 27 |
| 7.  | Yaş granülasyon işleminin aşamaları.                                                                    | 34 |
| 8.  | Sodyum nişasta glikolatın basit yapısı.                                                                 | 35 |
| 9.  | Elektron mikroskopunda Kollidon CL.                                                                     | 35 |
| 10. | Hava Jet Tarama ile elde edilen Kollidon CL ve çeşitlerinin partikül büyüklük dağılımı.                 | 36 |
| 11. | Hidrofilik matriksten ilaç salımı.                                                                      | 40 |
| 12. | Disintegrasyon cihazı.                                                                                  | 42 |
| 13. | USP’de yer alan dissolüsyon test yöntemleri.                                                            | 44 |
| 14. | Distile suda çözünürlük çalışması için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.                          | 55 |
| 15. | pH 2 çözeltisinde çözünürlük çalışması için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.                     | 55 |
| 16. | pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde çözünürlük çalışması için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.     | 56 |
| 17. | IR-1, IR-3, IR-4, IR-5, IR-7, IR-8 ve IR-9 formülasyonları için konsantrasyona karşı absorbans grafiği. | 56 |
| 18. | IR-2 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.                                          | 57 |
| 19. | IR-6 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.                                          | 57 |
| 20. | pH 2 çözeltisinde ER-1 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.                        | 58 |
| 21. | pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-1 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.        | 58 |
| 22. | pH 2 çözeltisinde ER-2 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.                        | 58 |
| 23. | pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-2 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.        | 59 |

|     |                                                                                                                       |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 24. | pH 2 çözeltisinde ER-3 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbens grafiği.                                      | 59 |
| 25. | pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-3 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbens grafiği.                      | 59 |
| 26. | pH 2 çözeltisinde ER-4 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbens grafiği.                                      | 60 |
| 27. | pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-4 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbens grafiği.                      | 60 |
| 28. | pH 2 çözeltisinde ER-5 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbens grafiği.                                      | 60 |
| 29. | pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-5 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbens grafiği.                      | 61 |
| 30. | pH 2 çözeltisinde ER-6 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbens grafiği.                                      | 61 |
| 31. | pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-6 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbens grafiği.                      | 61 |
| 32. | pH 2 çözeltisinde IR-1, IR-2, IR-3 formülasyonlarının karşılaştırmalı dissolüsyon profilleri.                         | 67 |
| 33. | pH 2 çözeltisinde IR-1, IR-4, IR-5 formülasyonlarının karşılaştırmalı dissolüsyon profilleri.                         | 68 |
| 34. | pH 2 çözeltisinde IR-5, IR-8, IR-9 formülasyonlarının karşılaştırmalı dissolüsyon profilleri.                         | 68 |
| 35. | pH 2 çözeltisinde IR-5, IR-6, IR-7 formülasyonlarının karşılaştırmalı dissolüsyon profilleri.                         | 69 |
| 36. | pH 2 çözeltisinde ve pH 6,8 tampon çözeltisinde tutulan ER formülasyonlarının karşılaştırmalı dissolüsyon profilleri. | 69 |
| 37. | IR-5 + ER-1 formülasyonunun dissolüsyon profili.                                                                      | 70 |
| 38. | ER formülasyonlarının oluşturulan hız kinetik grafikleri.                                                             | 71 |

## RESİMLER

### Resim

- |    |                                                       |    |
|----|-------------------------------------------------------|----|
| 1. | pH metre ile pH 6,8 tampon çözeltisinin hazırlanması. | 48 |
| 2. | Erime noktası tayin cihazı.                           | 49 |
| 3. | Çözünürlük çalışması düzeneği ve numune alma işlemi.  | 50 |
| 4. | Dijital kumpas kullanılarak tablet çapının ölçülmesi. | 52 |
| 5. | Kırılmaya karşı direnç test cihazı.                   | 53 |
| 6. | Friyabilite test cihazı.                              | 53 |



## TABLÖLAR

### Tablo

|     |                                                                                                                           |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.  | Antihipertansif ajanların sınıflandırılması.                                                                              | 10 |
| 2.  | Kalsiyum kanal blokerlerinin sınıflandırılması.                                                                           | 10 |
| 3.  | Tek doz ve tekrarlayan doz uygulamaları sonrasında Amlodipin'in farmakokinetik parametreleri.                             | 14 |
| 4.  | Görölme sıklığına göre Amlodipin'in advers etkileri.                                                                      | 15 |
| 5.  | AML içeren konvansiyonel preparatların Türkiye'deki durumu.                                                               | 19 |
| 6.  | AML içeren kombine konvansiyonel preparatların Türkiye'deki durumu.                                                       | 19 |
| 7.  | Amlodipin'in spektrofotometrik tayininde yararlanılabilecek diğer yöntemler.                                              | 22 |
| 8.  | Modifiye salımlı sistemlerde kullanılan örnek polimerler.                                                                 | 28 |
| 9.  | Salım kinetikleri ve eşitlikleri.                                                                                         | 30 |
| 10. | Farklı geometri durumlarında n değerine bağı mekanizmalar.                                                                | 30 |
| 11. | 3 temel basım tekniğinin karşılaştırılması.                                                                               | 32 |
| 12. | Direkt basımı etkileyen faktörler.                                                                                        | 33 |
| 13. | Sentetik gastrik sıvıda tabletlerin dağılma süresi.                                                                       | 36 |
| 14. | Formülasyonda kullanılan süper dağıtıcıların özellikleri.                                                                 | 36 |
| 15. | Mikrokristalize selülozun kullanımı.                                                                                      | 37 |
| 16. | Avicel çeşitleri ve özellikleri.                                                                                          | 37 |
| 17. | HPC çeşitleri ve özellikleri.                                                                                             | 39 |
| 18. | Ağırlık değişkenliği değerlendirme tablosu.                                                                               | 42 |
| 19. | Çözünürlük çalışmasında zamana göre eklenen AML miktarları.                                                               | 50 |
| 20. | Tez çalışması için geliştirilen IR formülasyonları.                                                                       | 51 |
| 21. | Tez çalışması için geliştirilen ER formülasyonları.                                                                       | 51 |
| 22. | Sink koşulu için yapılan çözünürlük çalışmasının sonuçları.                                                               | 62 |
| 23. | IR tabletlerde çap ve kalınlık tayinine ait ortalama çap (mm) ve kalınlık (mm) ile standart sapma değerleri (STD) (n=10)  | 62 |
| 24. | ER tabletlerde çap ve kalınlık tayinine ait ortalama çap (mm) ve kalınlık (mm) ile standart sapma değerleri (STD) (n=10). | 63 |
| 25. | IR tabletlerde kırılmaya karşı direnç testine ait ortalama sertlik (kg) ve standart sapma değerleri (STD) (n=10).         | 63 |

|     |                                                                                                                                                                                        |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 26. | ER tabletlerde kırılmaya karşı direnç testine ait ortalama sertlik (kg) ve standart sapma değerleri (STD) (n=10).                                                                      | 63 |
| 27. | IR tabletlerde friyabilite testine ait % ağırlık kaybı değerleri (n=20).                                                                                                               | 63 |
| 28. | ER tabletlerde friyabilite testine ait % ağırlık kaybı değerleri (n=20).                                                                                                               | 64 |
| 29. | IR tabletlerde ağırlık sapması testine ait ortalama ağırlık (mg) ve standart sapma değerleri (STD) (n=20).                                                                             | 64 |
| 30. | ER tabletlerde ağırlık sapması testine ait ortalama ağırlık (mg) ve standart sapma değerleri (STD) (n=20).                                                                             | 64 |
| 31. | IR tabletlerde dağılma testine ait ortalama dağılma süresi (sn) ve standart sapma değerleri (STD) (n=6).                                                                               | 64 |
| 32. | pH 2 çözeltisinde IR-1, IR-2, IR-3 formülasyonlarının dissolüsyon testine ait ortalama salınan AML (%) ve standart sapma değerleri (STD) (n = 3).                                      | 65 |
| 33. | pH 2 çözeltisinde IR-4, IR-5, IR-6 formülasyonlarının dissolüsyon testine ait ortalama salınan AML (%) ve standart sapma değerleri (STD) (n = 3).                                      | 65 |
| 34. | pH 2 çözeltisinde IR-7, IR-8, IR-9 formülasyonlarının dissolüsyon testine ait ortalama salınan AML (%) ve standart sapma değerleri (STD) (n = 3).                                      | 65 |
| 35. | pH 2 çözeltisinde ve pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-1, ER-2, ER-3 formülasyonlarının dissolüsyon testine ait ortalama salınan AML (%) ve standart sapma değerleri (STD) (n = 3). | 66 |
| 36. | pH 2 çözeltisinde ve pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-4, ER-5, ER-6 formülasyonlarının dissolüsyon testine ait ortalama salınan AML (%) ve standart sapma değerleri (STD) (n = 3). | 66 |
| 37. | pH 2 çözeltisinde ve pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde IR-5 + ER-1 formülasyonunun dissolüsyon testine ait ortalama salınan AML (%) ve standart sapma değerleri (STD) (n = 3).         | 67 |
| 38. | ER formülasyonların hız kinetiklerini grafiklerini oluşturmak amacıyla yapılan hesaplamalar.                                                                                           | 70 |
| 39. | pH 2 çözeltisinde IR formülasyonlarının çözünme profillerinin ANOVA ile karşılaştırılması.                                                                                             | 71 |
| 40. | pH 2 çözeltisinde ve pH 6,8 tampon çözeltisinde ER formülasyonlarının çözünme profillerinin ANOVA ile karşılaştırılması.                                                               | 72 |

## 1. ÖZET

**Antihipertansif Etkin Madde İçeren ve Farklı Salım Kinetiğine Sahip Katı Dozaj Şekillerinin Hazırlanması ve *in vitro* Değerlendirilmesi**

**Öğrencinin Adı:** Ecz. Gizem TİLKİ

**Danışman Adı:** Prof. Dr. Timuçin UĞURLU

**Anabilim Dalı:** Farmasötik Teknoloji

**Amaç:** Bu tez çalışmasında amaç, hipertansiyon tedavisinde hasta uyuncunu artırmak hedefiyle iki farklı salım kinetiği gösteren preparat uygulanarak, dozlama arasındaki Amlodipin Besilat plazma ilaç konsantrasyonundaki dalgalanmanın üstesinden gelmek için Amlodipin Besilat içeren hızlı salımlı tablet ve uzatılmış salımlı tablet formülasyonları geliştirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** 6 mm çapındaki tabletler direkt basım ile hazırlanmıştır. Tabletlerin geliştirilmesinde Amlodipin Besilat, Kollidon CL, Primojel, Avicel PH-102, Kırmızı Demir Oksit, Magnezyum Stearat, Mannitol, HPC-M ve HPC-SL kullanılmıştır. Dissolüsyon dahil olmak üzere *in vitro* tablet kontrolleri yapılmıştır. Tablet dissolüsyonları SOTAX AT 7 cihazında FDA kılavuzu doğrultusunda USP palet karıştırıcı, 50 RPM,  $37 \pm 2$  ° C, 900 mL pH 2 (IR tabletler için 1 saat, ER tabletler için 2 saat), pH 6,8 (ER tabletler için pH 2 ortamında 2 saatin ardında 10 saat) dissolüsyon ortamında gerçekleştirilmiştir. Numuneler 238 nm’de Mettler Toledo UV5 cihazında okunmuş ve dissolüsyon ortamına geçen ilaç miktarları hesaplanmıştır.

**Bulgular:** Hızlı salım formülasyonlarında (IR) süperdağıtıcı ile seyrelticilerin; uzatılmış salım formülasyonlarında (ER) HPC-M, HPC-SL polimerlerinin dissolüsyona olan etkileri incelenmiştir.

**Sonuç:** 9 IR tablet formülasyonu arasından 5. dakikada en yüksek ilaç salımı gösteren formülasyon optimum formülasyonu kabul edilip IR-5 formülasyon seçilmiştir. Geliştirilen 6 adet ER tabletlerinin ilaç salım kinetikleri DDSolver ile saptanmıştır. 12. saat sonunda %50 ilaç salıma en yakın salım gösteren ER-1 ve ER-4 tabletleri arasından Higuchi kinetiği ile salım yapan ER-1 nihai formülasyon olarak seçilmiştir. Oluşturulan 9 IR tablet formülasyonunda değişik oranlarda bulunan süper dağıtıcılar ile dolgu maddelerinin dissolüsyona ve tablet özelliklerine etkisi incelenmiştir. Oluşturulan ER tabletlerin de kullanılan HPC SL, HPC M polimer oranlarının dissolüsyona etkisi incelenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Amlodipin besilat, çoklu üniteli sistemler, hızlı salımlı tablet, uzatılmış salımlı tablet, ilaç salım kinetikleri.

## 2. SUMMARY

### **Development and *in vitro* Evaluation of Solid Dosage Forms Containing Antihypertensive Active Ingredients Possessing Different Release Kinetic**

**Name:** Gizem TİLKİ

**Adviser:** Prof. Dr. Timucin UĞURLU

**Department:** Pharmaceutical Technology

**Objective:** The aim of this thesis study is to increase patient compliance in the treatment of hypertension, to develop immediate-release tablets (IR) and extended release tablet (ER) formulations containing amlodipine besylate to overcome the fluctuation in Amlodipine Besylate plasma drug concentrations between dosing intervals by applying two different release kinetics.

**Material and Method:** Tablets with a diameter of 6 mm were prepared by direct compression method. Amlodipine Besylate, Kollidon CL, Primojel, Avicel PH-102, Red Iron Oxide, Magnesium Stearate, Mannitol, HPC-M and HPC-SL were used in the development of tablets. *In vitro* tablet controls, including dissolution, were performed. The dissolution study, according to FDA guide, was conducted in USP paddle apparatus at 50 RPM and in Sotax dissolution device, at a temperature of  $37 \pm 2$  °C in a 900 mL dissolution medium. The dissolution media for IR tablets was pH 2 for 1 hour, the dissolution media for ER tablets was pH 2 for 2 hours and afterwards was pH 6.8 for 10 hours. The amount of AML released into the dissolution media was measured by Mettler Toledo UV 5 at a wavelength of 238 nm.

**Results:** In immediate release formulations, superdisintegrant and diluents; In extended release formulations, the effects of HPC-M & HPC-SL polymers on dissolution were investigated.

**Discussion:** Among the 9 different IR tablet formulations, the formulation showing the highest drug release in 5th minute was accepted as the optimum formulation, which is the IR-5. The drug release kinetics of the extended-release tablets were examined by using DDSolver programme. At the end of the 12th hour, ER-1 and ER-4 tablets showed the nearest release of 50% drug release. Among them, ER-1, which was released following the Higuchi kinetics was chosen as the final formulation.

**Keywords:** Amlodipine besylate, multiple unit system, immediate release tablet, extended release tablet, drug release kinetics.

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre kardiyovasküler hastalıklar; dünya genelinde 1 numaralı ölüm nedeni olarak bilinmektedir.

Türkiye’de hipertansiyon prevalansı konusundaki ilk kapsamlı çalışma “Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)” çalışması olarak bilinmektedir. Bu çalışmanın sonucunda hipertansiyon prevalansı %33,7 olarak saptanmış, bu oranın yaş ilerledikçe arttığı görülmüştür.

Amlodipin besilat (AML); 3. kuşak dihidropiridin türevi, hipertansiyon ve angina pectoris tedavisinde kullanılan, yeni nesil kalsiyum kanal blokeri (CCB) bir ilaçtır. Hem dihidropiridin hem de nondihidropiridin bağlanma bölgelerine bağlanarak L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke eder. Kalpte negatif inotropik ve kronotropik etki gösterir. Damar düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerine göre seçici olarak daha iyi etkinlik göstermektedir. En çok tercih edilen dihidropiridin türevi antihipertansif ilaçtır. AML tabletlerinin mutlak biyoyararlanımı %60-90 arasındadır (Kaynak ve ark., 2011; Sweetman, 2009).

AML, DSÖ rehberlerinde çözünürlük ve permeabilite bakımından BCS Sınıf I’de yer almaktadır. Yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle dozlaması günde 1 şeklindedir. Ancak dozlamalar arasında plazma konsantrasyonunda %20-25 kadar dalgalanma görülmektedir (Shohin ve ark., 2010, Meredith ve Elliott, 1992).

Türkiye’de ve Dünya’da hem konvansiyonel preparatları, hem hipertansiyon tedavisinde yer alan diğer kardiyovasküler ilaçlarla (diüretikler, statinler vb) kombine preparatları bulunmaktadır.

Çok üniteli dozaj formları (MUDFs); tablet, kapsül ve peletin aynı dozaj formu içerisinde kullanılmasına olanak sağlaması ve ilaç salımının kontrol edilebilmesi (salım profillerinin düzenlenebilmesi) avantajları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (Manivannan ve ark., 2010; Lopes ve ark., 2006).

Tabletlerde sıkça karşılaşılan yutma güçlüğü sorununda sağladığı avantajlar sayesinde, günümüzde MUDFs sınıfındaki mini tabletlerin formülasyon çalışmaları artmıştır. Özellikle pediyatrik ve geriyatrik hastalarda uyuncun artmasını sağladığı için hasta dostu dozaj formu olarak anılmaktadır (Lopes ve ark., 2006).

Hızlı salım kinetiğine sahip katı dozaj formları (tabletler, kapsüller vb.) mümkün olan en hızlı şekilde midede dağılacak ve sonrasında gastrointestinal sistem sıvılarında çözünecek şekilde tasarlanmıştır. Bu amaçla süper dağıtıcılardan da yararlanılmaktadır. Hızlı salım kinetiğinde ilacın dissolüsyonunu ve absorpsiyonunu geciktirmek ve uzatmak amaçlanmamaktadır (Sharma ve Sonawane, 2017; Remya, 2016).

Modifiye salımlı tabletler; içeriğindeki etkin madde(ler)in gastrointestinal sistemdeki salım oranını, miktarını, yerini veya zamanını değiştirmek amacıyla tasarlanan, kaplanmış, kaplanmamış ya da matriks tabletlerdir. Bu tabletler; DSÖ Uluslararası Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi (USP) ve Avrupa Farmakopesi'ne (EP) göre farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. Tez çalışmamızda hedeflediğimiz uzatılmış salımlı (ER) tabletler DSÖ Uluslararası Farmakopesi'ne ve EP'ye göre; etkin madde(ler)in gastrointestinal sistemdeki salım hızını yavaşlatmak amacıyla tasarlanan ve farklı formülasyonlar ile üretim tekniklerine sahip olup hızlı salımlı (IR) dozaj formlarına kıyasla daha yavaş salım yapan tablet olarak tanımlanmıştır.

Bu tez çalışması için mini tabletlere yakın, fakat çapı 3 mm'den büyük (6 mm) IR ve ER tabletlerin hazırlanması ve *in vitro* karakterizasyonunun yapılması planlanmıştır. Mini tabletlere oldukça benzer çok sayıda tablet hazırlanacak olup, mini tabletlerle benzer avantajlara sahip olacakları düşünülmektedir.

Çalışmamız; AML uygulanacak hastalarda uyuncu artırmayı, bu amaçla geliştirilecek formülasyonların ardından 6 mm çaplı birer adet IR ve ER tabletin tek kapsül içerisine yerleştirilmesiyle iki farklı salım kinetiği gösteren ilaç formunun tek seferde oral olarak kullanılabilmesini, böylece dozlamalar arasında plazma AML konsantrasyonundaki dalgalanmanın engellenmesini hedeflemektedir.

## **4. GENEL BİLGİLER**

### **4.1. Kardiyovasküler Hastalıkların Dünyadaki Durumu**

DSÖ verilerine göre kardiyovasküler hastalıklar; dünya genelinde 1 numaralı ölüm nedeni olarak bilinmektedir. Bu hastalıklar nedeniyle her yıl diğer ölüm sebeplerine göre daha fazla insan hayatını kaybetmektedir. 2016 yılında dünya genelindeki ölümlerin %31'ine denk geldiği tahmin edilen 17,9 milyon ölümün kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklandığı belirtilmiştir. Bu ölümlerin de %85'i kalp krizi ve felç sonucu gerçekleşmektedir. Kardiyovasküler kaynaklı ölümlerin %45'inden fazlasının düşük ve orta gelirli ülkelerde görüldüğü bilinmektedir. 2015 yılında bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle meydana gelen 17 milyon erken (70 yaş altı) ölümden, %82'si düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmüş olup, bu ölümlerin de %37'si kardiyovasküler hastalıklardan dolayı gerçekleşmiştir.

Tütün kullanımı, sağlıklı beslenme, obezite, fiziksel hareketsizlik ve aşırı alkol tüketimi gibi davranışsal risk faktörleri ele alınarak oluşturulan risk stratejileri yardımıyla birçok kardiyovasküler hastalık önlenabilmektedir. Kardiyovasküler hastalığı veya hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi önceden geçirilmiş hastalıklardan dolayı kardiyovasküler hastalık riski bulunan insanlar; uygun tıbbi danışmanlığa, erken teşhisin konulması ile ilaç tedavisine ve bu sürecin iyi yönetilmesine gereksinim duymaktadır ([https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))), Erişim tarihi: 4 Ağustos 2019).

### **4.2. Hipertansiyon**

Yetişkinlerde normal sistolik/diyastolik kan basıncı 120/80 mm Hg olarak kabul edilmektedir. Bu değerlerin 140/90 mm Hg düzeyine yükselmesi hipertansiyon olarak adlandırılır. Kontrol altına alınmayan hipertansiyon nedeniyle kalp büyümesi ve devamında kalp krizi, yetmezliği ve felç görülebilmektedir (Niaz ve ark., 2015).

Herhangi ikincil bir hastalıktan kaynaklanmayan, mekanizması tam olarak bilinmeyen, sistemik arteriyel kan basıncının devamlı olarak yüksek seyretmesi durumu; hipertansiyon vakalarının yaklaşık %80-90 kadarını oluşturan primer (esansiyel) hipertansiyondur. Hipertansiyon vakalarının yaklaşık %10-20 kadarını oluşturan sekonder hipertansiyon ise; aşırı aldosteron salgısı, hipertiroid, Cushing

sendromu gibi ikincil bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Şekil 1) ([http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl\\_gruplar144115.pdf](http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144115.pdf), Erişim tarihi: 3 Ağustos 2019).

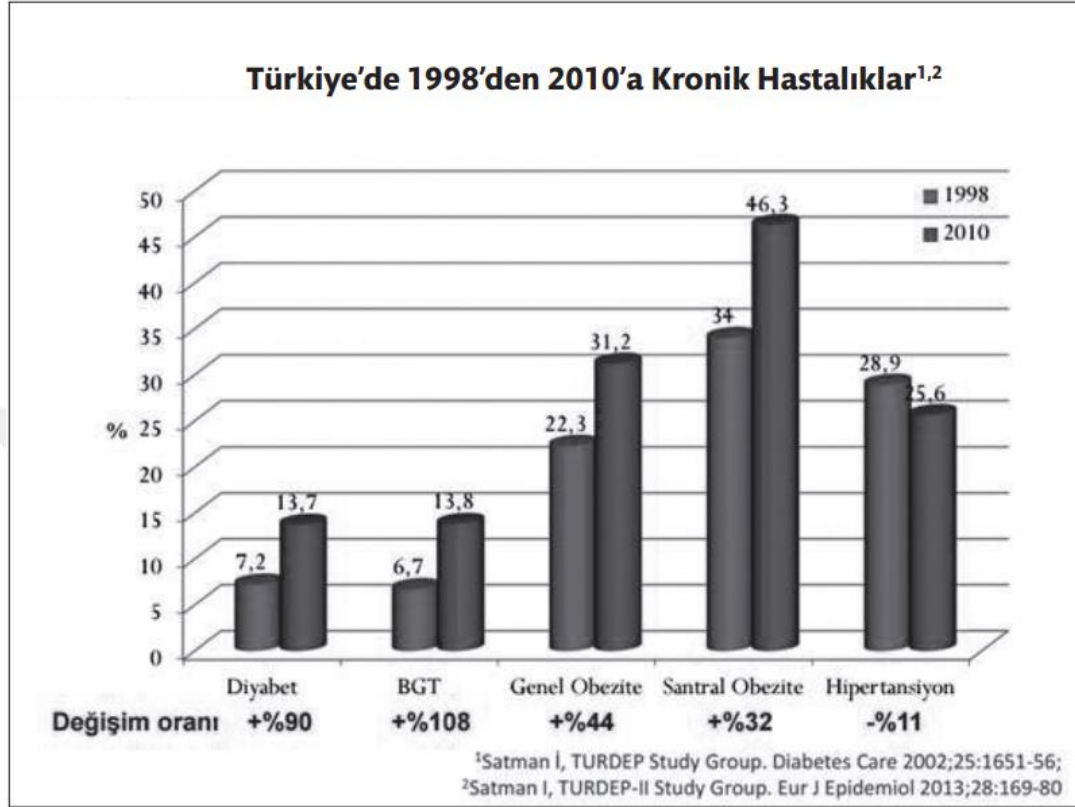
| Primer Hipertansiyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Sekonder Hipertansiyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nedenleri:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Genetik yatkınlık</li><li>• Aşırı tuz tüketimi</li><li>• Obezite-İnsülin direnci</li><li>• Sempatik sinir sistemi fazla çalışması</li><li>• Renin-angiotensin sisteminin rolü</li><li>• Tuz atılımında renal bozukluk</li><li>• İntraselüler sodyum ve kalsiyum artışı</li><li>• Düşük doğum ağırlığı</li><li>• Stresli kişilik yapısı</li></ul> <b>Artıran faktörler:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Aşırı alkol alımı</li><li>Sigara içimi</li><li>Sedanter hayat</li><li>Polisitemi</li><li>Nonsteroidal antiinflamatuvarlar</li><li>Düşük potasyum alımı</li></ul> | <b>A. Endokrin nedenler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Oral kontraseptifler</li><li>2. Adrenokortikal Hiperfonksiyon<ol style="list-style-type: none"><li>a. Cushing sendromu</li><li>b. Primer hiperaldosteronizm</li><li>c. Konjenital adrenal hiperplazi (17<math>\alpha</math> hidroksilaz ve 11<math>\beta</math> hidroksilaz eksikliği)</li></ol></li><li>3. Feokromositoma</li><li>4. Akromegali</li><li>5. Hipotiroidi, hipertiroidi</li><li>6. Hiperparatiroidi</li></ol> <b>B. Renal nedenler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik böbrek hastalığı</li><li>• Kronik piyelonefrit</li><li>• Akut ve kronik glomerülonefrit</li><li>• Polikistik böbrek hastalığı</li><li>• Renal arter darlığı</li><li>• Arteriyolar nefroskleroz</li><li>• Diyabetik nefropati</li><li>• Renin salgılayan tümörler</li></ul> <b>C. Uyku- apne sendromu</b> <b>D. Nörolojik nedenler</b> <b>E. Aort koarktasyonu</b> |

**Şekil 1.** Hipertansiyonun oluşum nedenleri ([http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl\\_gruplar144115.pdf](http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144115.pdf), Erişim tarihi: 3 Ağustos 2019).

### Türkiye’de hipertansiyon vakalarının durumu

Türk Kardiyoloji Derneği, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ve Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği verilerine göre; Türkiye’deki erişkinlerde hipertansiyon prevalansı sırasıyla %33, %35,9 ve %30,3 şeklindedir. Türkiye’de hipertansiyon prevalansı konusundaki ilk kapsamlı çalışma “TEKHARF” çalışması olarak bilinmektedir. Bu çalışmanın sonucunda hipertansiyon prevalansı %33,7 olarak saptanmış, bu oranın yaş ilerledikçe arttığı görülmüştür. Yakın bir zamanda gerçekleştirilen Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması ile ülkemizdeki hipertansiyon sıklığı, dağılımı, farkındalığı, tedavi ve kontrol oranları hakkında en güncel ve kapsamlı bilgilerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada erişkin grubunda hipertansiyon prevalansı %31,8 (%36,1 kadın, %27,7 erkek) olarak

saptanmıştır (Şekil 2) ([http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl\\_gruplar144115.pdf](http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144115.pdf), Erişim tarihi: 3 Ağustos 2019).



**Şekil 2.** Türkiye’de 1998-2010 yılları arasında kronik hastalıklar ([http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl\\_gruplar144115.pdf](http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144115.pdf), Erişim tarihi: 3 Ağustos 2019).

#### 4.3. Antihipertansif Ajanlar

Kardiyovasküler hastalık tedavisinde kullanılan ilaçlar, en büyük terapötik ilaç gruplarından birini oluşturmaktadır (Niaz ve ark., 2015).

Hipertansiyonu tedavi eden, geleneksel dozaj formlarına sahip bazı ilaçlar mevcuttur. Ancak antihipertansiflerin çoğu suda az çözünmekte, bu nedenle de düşük biyoyararlanım sergilemektedir. Ayrıca bu ilaçlar P-gp substratı olup, kayda değer miktarda ilk geçiş etkisine uğramaktadır. Bu formülasyonların diğer dezavantajları ise kısa yarılanma ömrü ve fazla dozaj sıklığıdır (Alam ve ark., 2017).

#### **4.3.1. Antihipertansif ajanların tarihçesi**

Hipertansiyon tedavisi için kullanılan ilk ilaç 1946'da geliştirilmiştir ve Pentakin olarak bilinmektedir. Ancak pentakin, gösterdiği düşük terapötik etkinlikle birlikte ciddi advers etkilere yol açmıştır.

1950'lerin başında antihipertansif madde olarak gündeme gelen hekzametonyum, etkili ancak kullanımı uygun olmayan bir gangliyon blokeridir. Başlangıç etkisi kısa olan, ancak toksisite gösteren veratrum da tedavi seçeneklerine dahil edilmiştir. Gangliyon blokerlerinde yan etkiler görülmesinin ardından geliştirilen hidralazin günümüzde oldukça nadiren reçete edilmektedir. O dönemlerde geliştirilen en etkili ilaç olarak bilinen rezepin de depresyon ve impotans gibi advers etkileri nedeniyle standart tedavide tercih edilmemiştir.

Günümüzde yaygın olarak reçete edilen diüretikler ve  $\beta$ -blokerler (BB) gibi çığır açan ilaçların keşfi sayesinde, 1960 yılıyla birlikte modern antihipertansif çağın başladığı kabul edilmektedir.

1990'lı yıllardan itibaren keşfedilen CCB, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) ve anjiyotensin blokerleri ise günümüzde tek başlarına veya kombinasyon halinde birinci basamak tedavide kullanılmak üzere reçete edilmektedir (Alam ve ark., 2017).

#### **4.3.2. Farklı salım kinetiğine sahip antihipertansif etkili preparatlar**

Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsatlı, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı ve etkin maddesi bir CCB olan Nifedipinin gastrointestinal terapötik sistem (GITS) preparatı, 24 saat boyunca uzatılmış salım gösterecek şekilde formüle edilmiştir. Görünümü konvansiyonel tabletlere benzemesine rağmen içeriği incelendiğinde, osmotik aktif bir ilaç çekirdeğinden ve bunun çevresini saran yarı geçirgen bir zardan oluştuğu anlaşılmaktadır. Osmotik aktif ilaç çekirdeği; bir etkin madde tabakası ve farmakolojik olarak inert ancak osmotik aktif olan bir başka tabaka olmak üzere 2 farklı tabakadan oluşmaktadır.

Gastrointestinal kanalda tablete su girişi sayesinde osmotik tabakanın basıncı artar, böylece lazerle oluşturulan delikte itici güç kaynağı oluşarak ilaç salımı başlar. Etkin maddenin gastrointestinal kanalda kontrollü hızda salımı, ortamın pH değerinden

veya kanalın motilitesinden etkilenmemektedir. Osmotik gradient sabit olduğu ve sonrasında kademeli olarak sıfıra düştüğu sürece, ilaç salımı sabit bir hızla devam etmektedir ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/019684s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019684s023lbl.pdf), Erişim tarihi: 9 şubat 2020).

Nifedipin'in GITS ve ER preparatlarının hipertansiyon hastalarındaki kan basıncı düşürme etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; Nifedipin GITS preparatı ile tedavide hasta toleransının ve uyumunun daha yüksek olduğu görölmüştür (Rahima-Maoz ve ark., 1997).

5 mg AML ve 60 mg Nifedipin GITS preparatları, vücutta vazokonstriktör olarak bilinen Anjiyotensin II ve Noradrenalin'in kan basıncını artıran etkilerini zayıflatmaktadır. Normotansif deneklerde bu durumun incelendiği bir çalışmada ise; AML'nin farmakolojik aktivitesinin daha uzun sürdüğu, gösterdiği denek içi ve denekler arası değişkenliğin de daha az olduğu gözlemlenmiştir (Ueda ve ark., 1993).

#### **4.3.3. Antihipertansif ajanların sınıflandırılması**

Antihipertansif ilaçların majör terapötik özellikleri; ACEI, BB ve CCB olmak üzere üç ana sınıf için değerlendirilmektedir. ACEI ve BB molekülleri renin anjiyotensin sistemi (RAS) olarak adlandırılan hormonal sistemin kaskad mekanizmasını bloke ederek, CCB molekülleri ise kalsiyum iyonlarının hücrelere girişini azaltarak kan basıncını düşürmeye yardımcı olur. Peptiderjik bir sistem olan RAS, endokrin özellikleri ile vücudun en güçlü hormonal sistemi olarak kabul edilmekte ve arteriyel basıncın kontrol altında tutulmasında etkin bir rol oynamaktadır (Niaz ve ark., 2015). Antihipertansif ajanların ve CCB'nin güncel sınıflandırılmaları Tablo 1 ve Tablo 2 ile gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Antihipertansif ajanların sınıflandırılması (Jackson ve Bellamy, 2015'ten değiştirilerek kullanılmıştır).

| Sınıf                                                                                                                                                             | Örnek                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Renin-anjiyotensin sistemini hedefleyenler<br>Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri<br>Anjiyotensin reseptör antagonistleri<br>Direkt renin antagonistleri | Kaptopril, Lisinopril, Ramipril<br>Kandesartan, Losartan, Valsartan<br>Aliskiren                                     |
| Adrenoreseptör antagonistleri<br>$\beta$ -Blokler<br>$\alpha$ -Blokler                                                                                            | Atenolol, Metoprolol, Propranolol<br>Doksazosin, Labetalol (ayrıca $\beta$ -Blokler),<br>Fentolamin, Fenoksibenzamin |
| Kalsiyum kanal blokerleri<br>Fenilalkilaminler<br>Dihidropiridinler<br>Benzodiazepinler                                                                           | Verapamil<br>Amlodipin, Nifedipin, Nimodipin<br>Diltiazem                                                            |
| Diüretikler<br>Tiyazidler<br>Loop<br>Potasyum tutucular/Aldosteron antagonistleri                                                                                 | Bendroflumetiyazid, Hidroklorotiyazid<br>Furosemid, Bumetanid<br>Amilorid, Spironolakton                             |
| Vazodilatörler                                                                                                                                                    | Hidralazin, Minoksidil                                                                                               |
| Merkezi etkili ajanlar                                                                                                                                            | Klonidin, Metildopa                                                                                                  |
| Ganglion Blokeri                                                                                                                                                  | Trimetafan                                                                                                           |

**Tablo 2.** Kalsiyum kanal blokerlerinin sınıflandırılması (Lüscher ve Cosentino, 1998'den değiştirilerek kullanılmıştır).

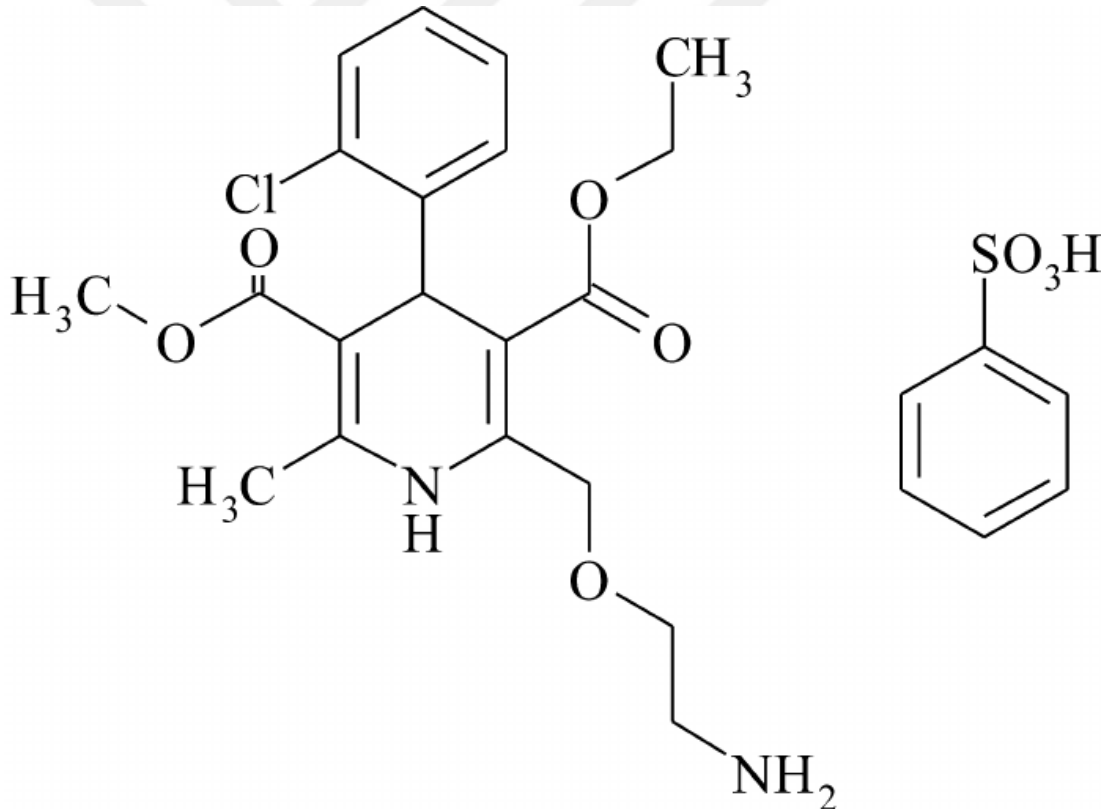
| Grup (Doku duyarlılıkları)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Birinci Jenerasyon      | İkinci Jenerasyon                                                                                                                                         | Üçüncü Jenerasyon      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Dihidropiridin<br>(arter>kardiyak)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nifedipin<br>Nikardipin | Nifedipin SR/GITS<br>Felodipin ER<br>Nikardipin SR<br>Benidipin<br>Isradipin b<br>Manidipin b<br>Nilvadipin b<br>Nimodipin<br>Nisoldipin b<br>Nitrendipin | Amlodipin<br>Lasidipin |
| Benzodiazepin<br>(Arter = Kardiyak)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Diltiazem               | Diltiazem SR                                                                                                                                              |                        |
| Fenilalkilamin<br>(Arter ≤ Kardiyak)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Verapamil               | Verapamil SR<br>Gallopamil b                                                                                                                              |                        |
| Fenilalkilamin/benzimidazol<br>(Arter > Kardiyak)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Mibefradil a, b         |                                                                                                                                                           |                        |
| <p>a Mibefradil kendi kimyasal sınıfının ilk ilacı olmasına ve buna göre birinci nesil ajan olarak sınıflandırılmasına rağmen, farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri üçüncü nesil ajanlarınkilere benzer.</p> <p>b Isradipin, Mibefradil, Gallopamil, Nilvadipin ve Nisoldipin Türkiye'de ilaç piyasasında bulunmamaktadır (RxMedia, 2019). Manidipinin Türkiye'de ruhsatı olan preparatları da ilaç pazarında yer almamaktadır (TİTCK-Ruhsatlı Ürünler Listesi, Erişim tarihi: 23 Ağustos 2019).</p> |                         |                                                                                                                                                           |                        |

#### 4.3.3.1. Amlodipin Besilat

##### Fizikokimyasal özellikleri

Endüstride rasemik karışımı tercih edilmesine rağmen, bir çeşit Amlodipin tuzu olarak bilinen Amlodipin Besilat'ın (S) izomeri, (R) izomerine göre yaklaşık 1000 kat daha etkilidir. Ayrıca daha az kardiyotoksik etki göstermektedir (Kaynak ve ark., 2011; Özkan ve Gümüştaş, 2018).

AML'nin molekül yapısı benzen sülfonik asit 3-O-etil-5-O-metil-2-(2-aminoetoksimetil)-4-(2-klorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat olup Şekil 3 ile gösterilmiştir. Basit formülü  $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$  şeklindedir. Molekül ağırlığı 567,06 g/mol ve erime noktası 199-200 °C'dir (Kaynak ve ark., 2011; Patel ve ark., 2019).



Şekil 3. AML'nin kimyasal yapısı (Stoilković ve ark., 2012).

##### Farmakolojik özellikleri

AML; hipertansiyon ve angina pectoris tedavisinde kullanılan, 3. jenerasyon dihidropiridin türevi olan, uzun etkili bir L-tipi CCB'dir. Hem dihidropiridin hem de

nondihidropiridin bağlanma bölgelerine bağlanarak L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke eder. Kalpte negatif inotropik ve kronotropik etki gösterir. Damar düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerine göre seçici olarak daha iyi etkinlik göstermektedir. Arteriyel dilatasyon sonucu kan basıncını düşürme gibi antianginal etkileri sayesinde periferik direnci azaltır.

AML ile aynı sınıfta bulunan diğer etkin maddeler arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. AML,  $pK_a$  değerinin 8,7 olması sebebiyle fizyolojik pH değerine sahip ortamlarda iyonize olarak hücre membranlarına karşı güçlü afinite gösterir (Kaynak ve ark., 2011).

Diğer dihidropiridin türevleriyle karşılaştırıldığında AML'nin yüksek biyoyararlanım özelliğinden dolayı daha az refleks taşikardisine yol açtığı bilinmektedir. Aynı zamanda advers etkiler bakımından düşük insidansa sahip olması, iskemik kalp hastalıklarının tedavisinde hasta uyumunu olumlu yönde etkilemektedir (Licciardello ve ark., 1997).

### **Farmakodinamik özellikleri**

DSÖ'nün ATC Index veri tabanında AML'nin farmakoterapötik grubu ve ATC kodu şu şekildedir ([https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=C08CA01](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C08CA01); Erişim tarihi: 2 Mayıs 2020):

- C Kardiyovasküler Sistem
  - C08 Kalsiyum Kanal Blokerleri
    - C08C Temel olarak vasküler etkilere sahip selektif kalsiyum kanal blokerleri
      - C08CA Dihidropiridin türevleri
        - C08CA01 Amlodipin

AML'nin antihipertansif etkisi, vasküler düz kaslar üzerindeki direkt gevşetici etkisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. AML'nin angina pectoris üzerindeki etki mekanizması kesin olarak saptanmamış olmasına rağmen, toplam iskemik yükü iki mekanizma ile azalttığı bilinmektedir:

- Periferik arteriyolları genişleterek kalbin maruz kaldığı periferik direnci düşürür. Böylece kalp atış hızı stabil kalır, buna bağlı olarak miyokardial enerji tüketimi ve oksijen gereksinimi azalır ve kalbin yükü hafiflemiş olur.
- Etki mekanizmasının, normal ve iskemik bölgelerdeki koroner arter ve arteriyollarının genişlemesi ile de bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bu genişleme, koroner arter spazmı (prinzmetal veya varyant angina pectoris) olan hastalarda miyokardial oksijen transferini artırmaktadır.

Angina pectoris hastalarına AML uygulanması, atak sıklığını ve bununla birlikte tedavide nitrogliserin tablet ihtiyacını azaltmaktadır ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/norvasc-article-30-referral-annex-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/norvasc-article-30-referral-annex-iii_en.pdf); Erişim tarihi: 2 Mayıs 2020)

### **Farmakokinetik özellikleri**

AML; CCB sınıfındaki diğer ilaçlara göre daha yüksek biyoyararlanım oranına ve dağılım hacmine, daha yavaş eliminasyon mekanizmasına, daha uzun yarılanma ömrüne ve  $C_{max}$ 'a ulaşma zamanına sahiptir. AML özgü bu farmakokinetik profil, klinik yarar ile doğrudan ilişkilidir. Aynı zamanda en çok tercih edilen dihidropiridin türevi antihipertansif ilaçtır. Biyoyararlanım oranı %60-65 olarak belirtilmiştir. Oral uygulamadan 6-12 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılmaktadır. AML tabletlerin mutlak biyoyararlanımı %60-90 arasındadır (Tablo 3) (Kaynak ve ark., 2011; Sweetman, 2009).

AML'nin yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle dozlaması günde 1 şeklindedir. Ancak dozlamalar arasında plazma konsantrasyonunda %20-25 kadar dalgalanma görülmektedir (Meredith ve Elliott, 1992).

Oral uygulamayı takiben vücuttaki dağılım hacmi 16-21 L/kg arasında değişmektedir. Kanda yaklaşık %98 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Plazmada 30-50 saatlik yarılanma ömrüne sahip olan AML oral olarak alındıktan sonra yüksek oranda ilk geçiş etkisine uğramasa da, daha sonrasında Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) izoenzimi aracılığıyla %90 oranında hepatik metabolizasyona uğrayarak inaktif metabolitlerine dönüştürülmektedir (Kaynak ve ark., 2011).

**Tablo 3.** Tek doz ve tekrarlayan doz uygulamaları sonrasında Amlodipin'in farmakokinetik parametreleri (Kaynak ve ark., 2011).

| Farmakokinetik Parametreler         | Tek Doz (10 mg)      |                |
|-------------------------------------|----------------------|----------------|
|                                     | Oral                 | IV             |
| AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h./mL)       | 238 ± 53             | 371 ± 69       |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 5,9 ± 1,2            | -              |
| t <sub>max</sub> (sa)               | 7,6 ± 1,8            | -              |
| k <sub>el</sub> (sa <sup>-1</sup> ) | 0,02 ± 0,0036        | 0,021 ± 0,0032 |
| CL (mL/dk) ( kg başına)             | -                    | 7 ± 1,3        |
| t <sub>1/2</sub> (sa)               | 35,7 ± 6,1           | 33,8 ± 5,3     |
| V (L/kg)                            | -                    | 21,4 ± 4,4     |
| Biyoyararlanım (%)                  | 64 (52-88 arası)     |                |
|                                     | Tekrarlayan Oral Doz |                |
|                                     | 1. Gün               | 14. Gün        |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 6,9 ± 2,6            | 18,1 ± 7,1     |
| t <sub>max</sub> (sa)               | 8,9 ± 3,7            | 8,7 ± 1,9      |
| C <sub>min</sub> (ng/mL)            | 3,3 ± 1,2            | 11,8 ± 5,3     |
| C <sub>av</sub> (ng/mL)             | 4,5 ± 1,6            | 14,5 ± 5,8     |
| t <sub>1/2</sub> (sa)               | -                    | 44,7 ± 8,6     |
| k <sub>el</sub> (1/sa)              | -                    | 0,016 ± 0,0034 |

Etkin maddelerin %85 veya fazlasının absorplanması durumunda permeabilitesinin yüksek olduğu kabul edilmektedir. AML'nin biyoyararlanımı %60-65 oranında olmasına rağmen, %90-95 oranında idrarla atıldığından permeabilitesi yüksek kabul edilmektedir. AML, DSÖ rehberlerinde çözünürlük ve permeabilite bakımından BCS Sınıf I'de yer almaktadır (Shohin ve ark., 2010).

#### **Advers etkiler**

Tablo 4 ile gösterilen advers etki görülme sıklıkları şu şekildedir:

- Çok yaygın:  $\geq 1/10$
- Yaygın:  $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$
- Yaygın olmayan:  $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$
- Seyrek:  $\geq 1/10\ 000$  ila  $< 1/1000$
- Çok seyrek:  $< 1/10\ 000$
- Bilinmeyen: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor

**Tablo 4:** Görülme sıklığına göre Amlodipin'in advers etkileri ([https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/kub-temiz.pdf\\_63b5aea7-d263-4a7f-8d68-a105fbb0e3c3.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/kub-temiz.pdf_63b5aea7-d263-4a7f-8d68-a105fbb0e3c3.pdf); Erişim tarihi: 2 Mayıs 2020).

| Hastalık Türü                                          | Görülme Sıklığı | Advers Etkiler                                                                                |
|--------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları                       | Çok seyrek      | Lökopeni, Trombositopeni                                                                      |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları                        | Çok seyrek      | Alerjik reaksiyon                                                                             |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları                   | Çok seyrek      | Hiperglisemi                                                                                  |
| Psikiyatrik hastalıklar                                | Yaygın olmayan  | Depresyon, Duygu durum dalgalanmaları (Anksiyete dahil), Uykusuzluk                           |
|                                                        | Seyrek          | Konfüzyon                                                                                     |
| Sinir sistemi hastalıkları                             | Yaygın          | Uyku hali, Sersemlik, Baş ağrısı (Özellikle tedavi başlangıcında)                             |
|                                                        | Yaygın olmayan  | Tremor, Disguzi, Senkop, Hipoestezi, Parestezi                                                |
|                                                        | Çok seyrek      | Hipertoni, Periferik nöropati                                                                 |
| Göz hastalıkları                                       | Yaygın olmayan  | Görme bozukluğu (Diplopi dahil)                                                               |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları                         | Yaygın olmayan  | Tinnitus                                                                                      |
| Kardiyak hastalıklar                                   | Yaygın          | Çarpıntı (Palpitasyon)                                                                        |
|                                                        | Yaygın olmayan  | Aritmi (Bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil)                       |
|                                                        | Çok seyrek      | Miyokart infarktüsü                                                                           |
| Vasküler hastalıklar                                   | Yaygın          | Yüzde kızarma (Flushing)                                                                      |
|                                                        | Yaygın olmayan  | Hipotansiyon                                                                                  |
|                                                        | Çok seyrek      | Vaskülit                                                                                      |
| Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar | Yaygın olmayan  | Dispne                                                                                        |
|                                                        | Çok seyrek      | Öksürük, Rinit                                                                                |
| Gastrointestinal hastalıklar                           | Yaygın          | Karın ağrısı, Bulantı, Dispepsi, Bağırsak hareketlerinde değişiklik (İshal ve kabızlık dahil) |
|                                                        | Yaygın olmayan  | Kusma, Ağız kuruluğu                                                                          |
|                                                        | Çok seyrek      | Pankreatit, gastrit, Diş eti hiperplazisi                                                     |

**Tablo 4:** Görülme sıklığına göre Amlodipin'in advers etkileri ([https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/kub-temiz.pdf\\_63b5aea7-d263-4a7f-8d68-a105fbb0e3c3.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/kub-temiz.pdf_63b5aea7-d263-4a7f-8d68-a105fbb0e3c3.pdf); Erişim tarihi: 2 Mayıs 2020) (devam).

| Hastalık Türü                                               | Görülme Sıklığı | Advers Etkiler                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hepato-bilier hastalıklar                                   | Çok seyrek      | Hepatit, Sarılık, Karaciğer enzim yükselmeleri (Çoğunlukla kolestaz ile uyumlu)                                       |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları                         | Yaygın olmayan  | Alopesi, Purpura, Deride renk değişikliği, Terlemede artış, Kaşıntı (Prurit), Döküntü, Eksanlem, Ürtiker              |
|                                                             | Çok seyrek      | Anjiyoödem, Eritema multiforme, Eksfoliatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, Işığa karşı duyarlılık |
|                                                             | Bilinmeyen      | Toksik epidermal nekroliz                                                                                             |
| Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları    | Yaygın          | Ayak bileği şişmesi, Kas krampları                                                                                    |
|                                                             | Yaygın olmayan  | Artralji, Miyalji, Sırt ağrısı                                                                                        |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları                           | Yaygın olmayan  | Miksiyon bozukluğu, Noktüri, İdrara çıkma sıklığında artma                                                            |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları                          | Yaygın olmayan  | İmpotans, Jinekomasti                                                                                                 |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Çok yaygın      | Ödem                                                                                                                  |
|                                                             | Yaygın          | Yorgunluk, Asteni                                                                                                     |
|                                                             | Yaygın olmayan  | Göğüs ağrısı, Ağrı, Kırıklık hali                                                                                     |
| Araştırmalar                                                | Yaygın olmayan  | Kilo değişimi                                                                                                         |

Ek olarak istisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları da bildirilmiştir.

AML tedavisinde plazma lipidlerinde değişiklikler gözlenmeyip, çok seyrek sıklıkta metabolik advers etki (hiperglisemi vb.) bildirilmiştir. Bu nedenle astım, diyabet ve gut hastalıklarına sahip kişilere uygulanan tedavilerde de kullanımı uygundur ([https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/kub-temiz.pdf\\_63b5aea7-d263-4a7f-8d68-a105fbb0e3c3.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/kub-temiz.pdf_63b5aea7-d263-4a7f-8d68-a105fbb0e3c3.pdf); Erişim tarihi: 2 Mayıs 2020).

## **İlaç etkileşimleri**

### ***CYP3A4 inhibitörlerinin Amlodipin'e etkisi***

Eritromisin/Klaritromisin gibi makrolidler, azol grubu antifungaller, proteaz inhibitörleri, Verapamil ve Diltiazem gibi CYP3A4 inhibitörleri, birlikte kullanıldığında AML'nin plazma konsantrasyonunu kayda değer şekilde artırarak hipotansiyon riskini yükseltebilir. Bu etki yaşlılarda daha belirgin gözlemlendiği için doz ayarlaması ve klinik takip gerekmektedir ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/norvasc-article-30-referral-annexiii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/norvasc-article-30-referral-annexiii_en.pdf); Erişim tarihi: 2 Mayıs 2020).

### ***CYP3A4 indükleyicilerin Amlodipin'e etkisi***

Rifampisin ve Hypericum perforatum (sarı kantaron) gibi güçlü CYP3A4 indükleyicileri, birlikte kullanıldığında AML'nin plazma konsantrasyonunu düşürebilmektedir. Bu nedenle kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması gerekmektedir ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/norvasc-article-30-referral-annexii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/norvasc-article-30-referral-annexii_en.pdf); Erişim tarihi: 2 Mayıs 2020).

### ***Greyfurt suyunun Amlodipin'e etkisi***

Greyfurt ya da greyfurt suyunun AML ile birlikte alınması bazı hastalarda antihipertansif etkide artmaya neden olabilecek biyoyararlanım artışına neden olabileceği için önerilmemektedir ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/norvasc-article-30-referral-annexiii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/norvasc-article-30-referral-annexiii_en.pdf); Erişim tarihi: 2 Mayıs 2020).

### ***Dantrolen infüzyonunun Amlodipin'e etkisi***

Hayvanlarda yapılan *in vivo* çalışmalarda intravenöz olarak Verapamil ve Dantrolen uygulanması sonrasında; gelişen hiperkalemiye bağlı olarak, ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gelişmiştir. Bu nedenle, malign hipertermi bulunan veya yatkınlığı olan hastalarda AML gibi CCB sınıfı ilaçların birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir. Ayrıca AML, diğer antihipertansif ilaçların etkisini artırmaktadır ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/norvasc-article-30-referral-annexiii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/norvasc-article-30-referral-annexiii_en.pdf); Erişim tarihi: 2 Mayıs 2020).

### ***Amlodipin'in mTOR inhibitörlerine etkisi***

mTOR inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri tam olarak bilinmemekle birlikte AML, birlikte kullanıldığında Takrolimus'un kan düzeyini artırabilmektedir. Bu nedenle takrolimusun kan düzeyinin takip edilmesi ve doz ayarlaması gerekmektedir.

Sirolimus, Temsirolimus, Everolimus, Rapamisin gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır. AML ise zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. Birlikte kullanılma durumunda, mTOR inhibitörlerinin kan konsantrasyonu ile birlikte etkisi artacaktır.

### ***Amlodipin'in diğer ilaçlara etkisi***

Siklosporin'in kan konsantrasyonunda %40'a kadar bir oranda yükselmelerin görülebildiği renal transplant hastaları dışında Siklosporin ve AML için etkileşim çalışması yapılmamıştır. Birlikte kullanılma durumunda, bu hasta grubunda Siklosporin doz ayarlaması ve kan düzeyinin takibi gerekmektedir.

80 mg Simvastatin ile eş zamanlı olarak 10 mg'lık tekrarlı dozlarda AML kullanılması; Simvastatin kan düzeyinde %77'lik artışa neden olduğu için AML tedavisi gören hastalarda Simvastatin dozu günlük 20 mg ile sınırlandırılmalıdır.

AML; klinik etkileşim çalışmalarında Atorvastatin, Digoksin ve Varfarin moleküllerinin farmakokinetiğini etkilememiştir ([https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/kub-temiz.pdf\\_63b5aea7-d263-4a7f-8d68-a105fbb0e3c3.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/kub-temiz.pdf_63b5aea7-d263-4a7f-8d68-a105fbb0e3c3.pdf); Erişim tarihi: 2 Mayıs 2020).

### ***Türkiye'deki farmasötik preparatları***

Türkiye'deki AML içeren konvansiyonel ve kombine konvansiyonel preparatlar Tablo 5 ve Tablo 6 ile gösterilmiştir.

**Tablo 5.** AML içeren konvansiyonel preparatların Türkiye’deki durumu (<https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/85>, Erişim tarihi: 3 Mayıs 2020).

| Ürün Adı                                    | Ruhsat Sahibi                                     |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Amlodis 5 mg ve 10 mg Tablet                | Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş.                     |
| Amlovas 5 mg ve 10 mg Tablet                | Drogsan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.                |
| Amlokard 5 mg ve 10 mg Tablet               | Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.                    |
| As-Amlo 5 mg ve 10 mg Tablet                | Apotex İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.                |
| Carblok 5 mg ve 10 mg Tablet                | Toprak İlaç ve Kimyevi Maddeler San. ve Tic. A.Ş. |
| Carlopine 5 mg ve 10 mg Tablet              | Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.                     |
| Diplopin 5 mg ve 10 mg Tablet               | Umut İlaç Tic. ve San. Ltd. Şti.                  |
| Fixodip 5 mg ve 10 mg Efervesan Tablet      | Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.                        |
| Monovas 5 mg ve 10 mg Tablet                | Gensenta İlaç San. ve Tic. A.Ş.                   |
| Nipidol 5 mg ve 10 mg Tablet                | Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.                   |
| Norlopin 5 mg ve 10 mg Tablet               | Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.                       |
| Normopres 5 mg ve 10 mg Tablet              | Ali Raif İlaç San. A.Ş.                           |
| Norpine 5 mg ve 10 mg Tablet                | Pharmactive İlaç San. ve Tic. A.Ş.                |
| Norvadin 5 mg ve 10 mg Tablet               | Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.               |
| Norvasc 5 mg ve 10 mg Ağızda Dağılan Tablet | Pfizer İlaçları Ltd. Şti.                         |
| Norvasc 5 mg ve 10 mg Tablet                | Pfizer İlaçları Ltd. Şti.                         |
| Penvasc 5 mg ve 10 mg Tablet                | Pensa İlaç San. ve Tic. A.Ş.                      |
| Tamlopin 5 mg ve 10 mg Tablet               | Aset İlaç San. ve Tic. A.Ş.                       |
| Vasocard 5 mg ve 10 mg Tablet               | Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.                   |
| Vazkor 5 mg ve 10 mg Tablet                 | Deva Holding A.Ş.                                 |

**Tablo 6.** AML içeren kombine konvansiyonel preparatların Türkiye’deki durumu (<https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/85>, Erişim tarihi: 3 Mayıs 2020).

| Ürün Adı                                                                                                                                       | Etkin Madde                          | Ruhsat Sahibi                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|
| Amlipin 5/5 mg Film Tablet<br>Amlipin 5/10 mg Film Tablet<br>Amlipin 10/10 mg Film Tablet<br>Amlipin 10/20 mg Film Tablet                      | AML<br>+<br>Lisinopril<br>Dihidrat   | World Medicine<br>İlaç San. ve Tic.<br>A.Ş. |
| Amloper 4/5 mg Film Kaplı Tablet<br>Amloper 8/5 mg Film Kaplı Tablet<br>Amloper 4/10 mg Film Kaplı Tablet                                      | AML<br>+<br>Perindopril<br>Erbumin   | Celtis İlaç San. ve<br>Tic. A.Ş.            |
| Atodip 5/10 mg Film Kaplı Tablet<br>Atodip 5/20 mg Film Kaplı Tablet<br>Atodip 10/10 mg Film Kaplı Tablet<br>Atodip 10/20 mg Film Kaplı Tablet | AML<br>+<br>Atorvastatin<br>Kalsiyum | Neutec İlaç San.<br>Tic. A.Ş.               |
| Caduet 5/10 mg Film Kaplı Tablet<br>Caduet 5/20 mg Film Kaplı Tablet<br>Caduet 10/10 mg Film Kaplı Tablet<br>Caduet 10/20 mg Film Kaplı Tablet | AML<br>+<br>Atorvastatin<br>Kalsiyum | Pfizer İlaçları Ltd.<br>Şti.                |

**Tablo 6.** AML içeren kombine konvansiyonel preparatların Türkiye’deki durumu (<https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/85>, Erişim tarihi: 3 Mayıs 2020) (devam).

|                                                                                                                                                                                                                                                |                                                      |                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Cardofix 5/80 mg Film Kaplı Tablet<br>Cardofix 5/160 mg Film Kaplı Tablet<br>Cardofix 5/320 mg Film Kaplı Tablet<br>Cardofix 10/160 mg Film Kaplı Tablet<br>Cardofix 10/320 mg Film Kaplı Tablet                                               | AML + Valsartan                                      | Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.        |
| Cardofix Plus 5/160/12,5 mg Film Kaplı Tablet<br>Cardofix Plus 5/160/25 mg Film Kaplı Tablet<br>Cardofix Plus 10/160/12,5 mg Film Kaplı Tablet<br>Cardofix Plus 10/160/25 mg Film Kaplı Tablet<br>Cardofix Plus 10/320/25 mg Film Kaplı Tablet | AML<br>+<br>Valsartan<br>+<br>Hidroklorotiyazid      | Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.        |
| Combisar Plus 5/160/12,5 mg Film Kaplı Tablet<br>Combisar Plus 5/160/25 mg Film Kaplı Tablet<br>Combisar Plus 10/160/12,5 mg Film Kaplı Tablet<br>Combisar Plus 10/160/25 mg Film Kaplı Tablet<br>Combisar Plus 10/320/25 mg Film Kaplı Tablet | AML<br>+<br>Valsartan<br>+<br>Hidroklorotiyazid      | Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş.          |
| Lotiden 5/5 mg Efervesan Tablet<br>Lotiden 5/10 mg Efervesan Tablet<br>Lotiden 5/20 mg Efervesan Tablet<br>Lotiden 10/5 mg Efervesan Tablet<br>Lotiden 10/10 mg Efervesan Tablet<br>Lotiden 10/20 mg Efervesan Tablet                          | AML<br>+<br>Rosuvastatin<br>Kalsiyum                 | Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.         |
| Olmecomb 20/5 mg Film Kaplı Tablet<br>Olmecomb 40/5 mg Film Kaplı Tablet<br>Olmecomb 40/10 mg Film Kaplı Tablet                                                                                                                                | AML<br>+<br>Olmesartan<br>Medoksomil                 | Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.            |
| Sub-Zero 5/160 mg Film Tablet<br>Sub-Zero 10/160 mg Film Tablet                                                                                                                                                                                | AML + Valsartan                                      | Liva İlaç Pazarlama San. ve Tic. A.Ş. |
| Valcodin 5/160 mg Film Kaplı Tablet<br>Valcodin 10/160 mg Film Kaplı Tablet                                                                                                                                                                    | AML + Valsartan                                      | İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.           |
| Valdipin 5/160 mg Film Kaplı Tablet<br>Valdipin 10/160 mg Film Kaplı Tablet                                                                                                                                                                    | AML + Valsartan                                      | Pharmactive İlaç San. ve Tic. A.Ş.    |
| Valtan 5/160 mg Film Tablet<br>Valtan 5/320 mg Film Tablet<br>Valtan 10/160 mg Film Tablet<br>Valtan 10/320 mg Film Tablet                                                                                                                     | AML + Valsartan                                      | Deva Holding A.Ş.                     |
| Normotri 5/0,625/2.035 mg Film Kaplı Tablet<br>Normotri 5/1,25/4,07 mg Film Kaplı Tablet<br>Normotri 10/1,25/4,07 mg Film Kaplı Tablet                                                                                                         | AML<br>+<br>İndapamid<br>+<br>Perindopril<br>Erbumin | Ali Raif İlaç San. A.Ş.               |
| Normotri Fort 5/2,5/8,14 mg Film Kaplı Tablet<br>Normotri Fort 10/2,5/8,14 mg Film Kaplı Tablet                                                                                                                                                | AML<br>+<br>İndapamid<br>+<br>Perindopril<br>Erbumin | Ali Raif İlaç San. A.Ş.               |

## **Farmakopelerde kayıtlı preparatları**

- USP Amlodipine Besylate Tablets
- BP 2009 Amlodipine Besilate

## **Amlodipin çalışmalarında kullanılan analitik yöntemler**

### ***Kromatografi***

Literatürde, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi kullanılarak insan ve sıçan plazma ortamlarında tablet ve kapsül ile yapılmış birçok AML analizi yer almaktadır. AML içeren kombine preparatların analizi için de çeşitli HPLC yöntemleri geliştirilmiştir. Ayrıca AML'nin kantitatif analizinde; ince tabaka kromatografisi, yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi ve gaz kromatografisinden yararlanılabilmektedir (Kaynak ve ark., 2011).

### ***Voltametri***

Literatürde insan idrarında ve farmasötik formülasyonlarda AML analizi için iki voltametri yöntemi bulunmaktadır. Bu yöntemler; tek ve çok duvarlı karbon nanotüp modifikasyonlu kenar düzlem pirolize grafit elektrotlarının kullanıldığı dönüşümlü voltametri ve kare dalga voltametrisi ile sabit-döner koşullar altındaki dihidropiridin grubunun camı karbon elektrot yüzeyi üzerindeki oksidasyonuna dayanan diferansiyel-puls voltametrisidir. Bu yöntemler sayesinde; ürik asit, askorbik asit ve ksantin gibi yaygın idrar metabolitleri kaynaklı herhangi bir girişim olmadan AML tespiti yapılabilmektedir (Goyal ve Bishnoi, 2010; Altıokka ve ark., 2002).

### ***Spektroskopi***

Tablet ve kapsül gibi farmasötik formülasyonlardaki, kombine preparatlardaki ve saf formlardaki AML'nin analizi için birçok spektrofotometrik yöntem geliştirilmiştir (Tablo 7). Bu amaçla kullanılan çeşitli spektrofluorometrik yöntemler de bulunmaktadır. HPLC, sıvı kromatografisi ve gaz kromatografisine dayanan yöntemlere kıyasla spektrofotometrik yöntemler, düşük maliyetlere sahip ve spesifik olmaları gibi nedenlerle araştırmacılar tarafından daha çok tercih edilmektedir (Kaynak ve ark., 2011; Gölcü, 1996).

**Tablo 7.** Amlodipin'in spektrofotometrik tayininde yararlanılabilecek diğer yöntemler (Kaynak ve ark., 2011).

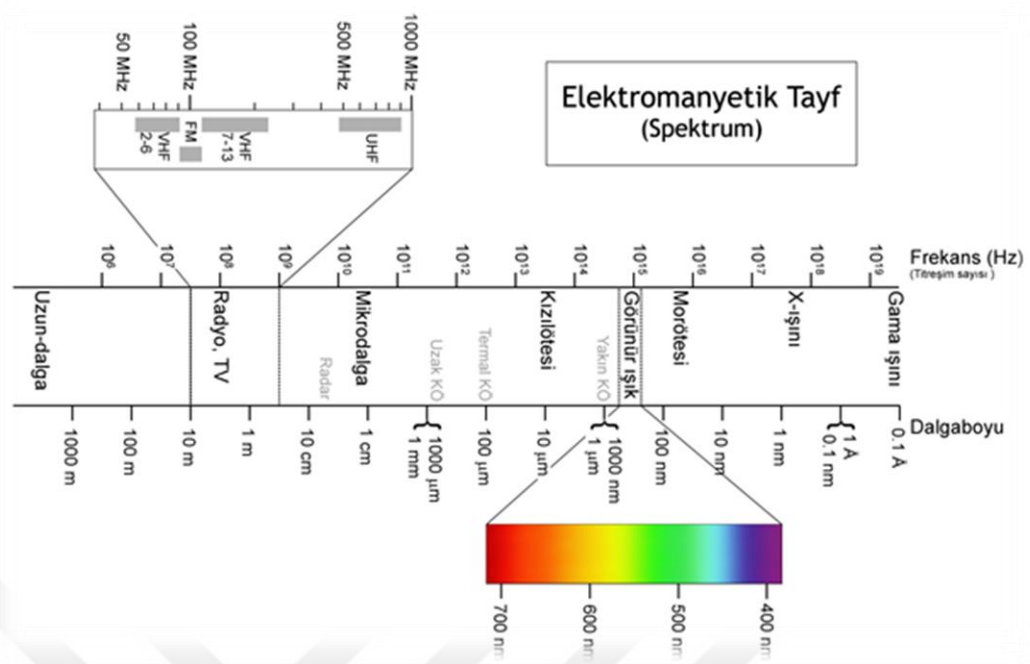
| Reaktif                                                               | Solvent                                                                                                                                                                         | $\lambda_{\max}$ | Açıklama                                                                                    | Kaynak                     |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1,2-Naftokinon-4-sülfonik asit sodyum tuzu (NQS)                      | n-bütanol                                                                                                                                                                       | 494 nm           | pH = 10 ve 70 °C                                                                            | (Çetin ve Sungur, 1995)    |
| 2,4,6-Trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS)                             | Etanol                                                                                                                                                                          | 346 nm           | pH = 10 ve 25 °C                                                                            | (Gölcü, 1996)              |
| 2,3,5,6- Tetrakloro-p-benzokinon (Kloranil)                           | Etanol                                                                                                                                                                          | 346 nm           | pH = 9 ve 55 °C                                                                             | (Gölcü, 1996)              |
| 2,3,5,6- Tetrakloro-p-benzokinon (Kloranil)                           | 0,01 N HCl                                                                                                                                                                      | 360 nm           | -                                                                                           | (Gölcü, 1996)              |
| 1,2-Naftokinon-4-sülfonik asit sodyum tuzu (NQS)                      | Metanol                                                                                                                                                                         | 490 nm           | pH = 9 ve 65 °C                                                                             | (Gölcü, 1996)              |
| -                                                                     | Su                                                                                                                                                                              | 238 nm           | -                                                                                           | (Naveed ve ark., 2014)     |
| -                                                                     | Etanol-Asetonitril (30:70 v/v)<br><br>1 M Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ve 4 M NaHCO <sub>3</sub> v/v karışımı içeren tampon çözeltisi<br><br>Eter : Heksan (1:4 v/v) karışım | 360 nm           | İnsan plazmasında Amlodipin tayini                                                          | (Kadıoğlu ve Öztürk, 2008) |
| -                                                                     | 0,1 N NaOH                                                                                                                                                                      | 240 nm           | AML - Metoprolol süksinat kombine tablet preparatında Amlodipin analizi                     | (Hapse ve ark., 2013)      |
| 2,5 mM KBrO <sub>3</sub><br>25 mM KBr<br><br>Metil Orange solüsyonu   | 5 M HCl                                                                                                                                                                         | 520 nm           | Amlodipin'in oksidasyonu için 10 dk boyunca 50±1 °C, boya eklenmeden önce soğutulması şartı | (Basavaiah ve ark., 2006)  |
| 235 mM KBrO <sub>3</sub><br>25 mM KBr<br><br>Indigo Carmine solüsyonu | 5 M HCl                                                                                                                                                                         | 610 nm           | Amlodipin'in oksidasyonu için 10 dk boyunca 50±1 °C, boya eklenmeden önce soğutulması şartı | (Basavaiah ve ark., 2006)  |
| KMnO <sub>4</sub><br><br>Metilen mavisi                               | 0,2 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                                                                                                                                            | 663 nm           | Amlodipin'in oksidasyonu için 10 dk boyunca 50±1 °C, boya eklenmeden önce soğutulması şartı | (Amin ve ark., 2009)       |
| KMnO <sub>4</sub><br><br>Asit mavi 74                                 | 0,2 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                                                                                                                                            | 609 nm           | Amlodipin'in oksidasyonu için 10 dk boyunca 50±1 °C, boya eklenmeden önce soğutulması şartı | (Amin ve ark., 2009)       |

**Tablo 7.** Amlodipin'in spektrofotometrik tayininde yararlanılabilecek diğer yöntemler (Kaynak ve ark., 2011) (devam).

|                                      |                                      |        |                                                                                             |                        |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| KMnO <sub>4</sub><br>Asit mavi 73    | 0,2 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 511 nm | Amlodipin'in oksidasyonu için 10 dk boyunca 50±1 °C, boya eklenmeden önce soğutulması şartı | (Amin ve ark., 2009)   |
| KMnO <sub>4</sub><br>Amaranth boyası | 0,2 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 520 nm | Amlodipin'in oksidasyonu için 10 dk boyunca 50±1 °C, boya eklenmeden önce soğutulması şartı | (Amin ve ark., 2009)   |
| KMnO <sub>4</sub><br>Asit turuncu 7  | 0,2 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 484 nm | Amlodipin'in oksidasyonu için 10 dk boyunca 50±1 °C, boya eklenmeden önce soğutulması şartı | (Amin ve ark., 2009)   |
| Ninhidrin                            | N,N-dimetil formamid (DMF)           | 595 nm | 5 dk boyunca 100±1 °C,DMF ile seyreltmeden önce soğutulması şartı                           | (Rahman ve ark., 2001) |

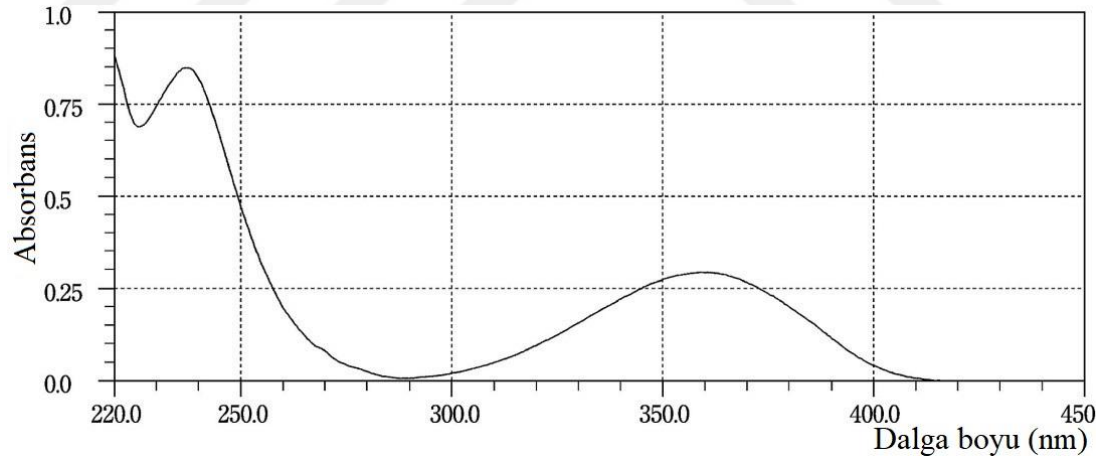
**Ultraviyole-görünür bölge (UV-GB) spektroskopisi:** Pratikte bütün dalga boylarında ışın oluşturarak hangilerinin absorplandığını tespit edecek bir cihaz üretmek mümkün olmadığı için, çeşitli dalga boyu aralıklarında analiz yapabilen cihazlar geliştirilmiş ve bu cihazlara spektrofotometre adı verilmiştir. Analizin UV-GB'de (200-750 nm) yapıldığı yöntem UV-GB Spektroskopisi olarak adlandırılırken, analizi sağlayan cihaza UV-GB Spektrofotometresi denir.

Elektromanyetik spektrumun dalga boyları incelendiğinde; 200-400 nm aralığının UV (morötesi), 400-700 nm aralığının ise GB olarak adlandırıldığı görülmektedir (Şekil 4). UV ışınların standart cam tarafından absorplanması sebebiyle, UV spektroskopisinde kuvars küvetler ve mercekler kullanılmaktadır (Özden ve ark., 2004; Beşergil, 2015).



**Şekil 4.** Elektromanyetik spektrum (Huddart ve Stott, 2020’den değiştirilerek kullanılmıştır).

AML maddesinin UV spektrumu Şekil 5 ile gösterilmiştir.



**Şekil 5.** AML’nin UV spektrumu (Jakimska ve ark., 2014’ten değiştirilerek kullanılmıştır).

#### 4.4. Çok Üniteli Dozaj Formları

Oral modifiye ilaç taşıyıcı sistemleri; tek üniteli dozaj formları (SUDFs) ve çok üniteli dozaj formları (MUDFs) olmak üzere iki ana sınıfta toplanmaktadır. MUDFs için granül, pellet ve mini tablet formları örnek gösterilebilir. MUDF sistemleri 1950'lerde ortaya çıkmıştır. SUDFs ile kıyaslandığında; ilaç salımının kontrolü (salım profillerinin düzenlenmesi) açısından MUDFs daha çok tercih edilmektedir.

MUDFs; sert jelatin kapsüllere doldurulabildiği gibi, basılan daha büyük boyutlu tabletlerin içine de yerleştirilebilmektedir. Sert jelatin kapsüllere doldurmaya kıyasla bu yöntem daha düşük maliyetli olduğu için daha çok tercih edilmektedir (Manivannan ve ark., 2010; Lopes ve ark., 2006).

MUDFs sınıfında yer alan mini tabletler; günümüzde oldukça rağbet gören bir katı dozaj formudur. Tabletlerde sıkça karşılaşılan yutma güçlüğü sorunda sağladığı avantaj sayesinde, günümüzde bu dozaj formunun formülasyon çalışmaları hız kazanmıştır. Özellikle pediatrik ve geriyatrik hastalarda uyuncun artmasını sağladığı için hasta dostu dozaj formu olarak anılmaktadır (Lopes ve ark., 2006).

Çapı 3 mm'den küçük tabletler mini tablet olarak kabul edilmekte ve konvansiyonel tablet basım prosesleriyle hazırlanabilmektedir. Bu tez çalışması için mini tabletlere yakın, fakat çapı 3 mm'den büyük (6 mm) IR ve ER tabletler hazırlanması ve *in vitro* karakterizasyonunun yapılması planlanmıştır. Mini tabletlere oldukça benzer çok sayıda tablet hazırlanacak olup, mini tabletlerle benzer avantajlara sahip olacakları düşünülmektedir. Beklenen avantajlar şu şekilde özetlenebilir (Aleksovski ve ark., 2014; Lopes ve ark., 2006):

Hasta açısından:

- Uygulama kolaylığı
- Yüksek düzeyde hasta uyuncu

Etkin madde açısından:

- Doğru dozlama
- Yüksek fiziksel ve kimyasal stabilite
- Etkin madde salımının modifiye edilebilmesi

Bitmiş ürün açısından:

- Karıştırma, granülasyon, basım, kaplama, primer ve sekonder ambalajlama işlemlerinin iyi uygulanabilirliği

Bu dozaj formları; dozun yaşa, kiloya ve hastanın durumuna göre kişiselleştirilmesine ve ilacın kombine şeklinde genişletilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca geciktirilmiş, pulsatil, bimodel ve gastro-hedeflendirilmiş vb. şekillerde farklı kinetik salımları gerçekleştirebilmektedir (Aleksovski ve ark., 2014).

Bu tez çalışmasında ayrı ayrı IR ve ER tabletler hazırlanması planlanmıştır.

#### **4.4.1. Modifiye salım kinetiğine sahip katı dozaj formları**

Modifiye salımlı tabletler; içeriğindeki etkin madde(ler)in gastrointestinal sistemdeki salım oranını, miktarını, yerini veya zamanını değiştirmek amacıyla tasarlanan, kaplanmış, kaplanmamış ya da matriks tabletlerdir (Şekil 6). Bu tabletler; DSÖ Uluslararası Farmakopesi, USP ve EP'ye göre farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır (<https://apps.who.int/phint/pdf/b/6.2.1.7.Tablets.pdf>, Erişim tarihi: 1 Ekim 2019).

DSÖ Uluslararası Farmakopesi'ne göre;

- Sürekli (uzatılmış) salımlı tabletler:  
Etkin madde(ler)in gastrointestinal sistemdeki salım hızını yavaşlatmak amacıyla tasarlanmıştır.
- Geciktirilmiş salımlı (Enterik kaplı/Gastrorezistan) tabletler:  
Geciktirilmiş salımlı tabletlerin, mide sıvısına direnç göstererek bağırsak sıvısında parçalanması beklenir. Bu amaçla; selüloz asetat ftalat (selofat), metakrilik asidin anyonik kopolimerleri ve esterleri gibi çeşitli maddeler kaplama materyali olarak kullanılır. Çok katmanlı kaplama da yapılabilmektedir.

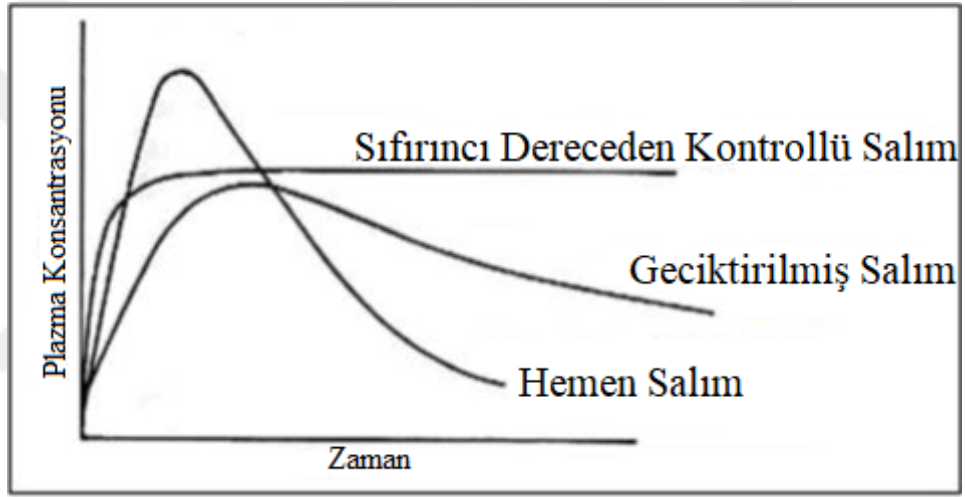
Amerikan Farmakopesi'ne (USP 30-2006) göre;

- Geciktirilmiş salımlı tabletler
- Uzatılmış (kontrollü) salımlı tabletler

Avrupa Farmakopesi'ne (EP 7-2011) göre;

- Uzatılmış salımlı tabletler:  
Farklı formülasyonlara ve üretim tekniklerine sahip olan bu tabletler hızlı salımlı dozaj formlarına kıyasla daha yavaş salım yapmaktadır.
- Geciktirilmiş salımlı tabletler
- Pulsatil salımlı tabletler:  
Belirli aralıklarla tekrarlı olarak etkin madde salımı yapmaktadır.

EP'de gastrozistastan tabletler modifiye salımlı tablet sınıflandırmasına dahil edilmemiş, ayrı sınıf olarak değerlendirilmiştir.



**Şekil 6.** Karşılaştırmalı etkin madde salım grafikleri (Agarwal ve ark., 2017'den değiştirilerek kullanılmıştır).

Hemen salım sistemlerine kıyasla modifiye salım sistemlerinin bazı üstünlükleri vardır (Gürsoy, 2014). Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

- İlaç düzeyi istenilen süre boyunca sabit kalır.
- Yan etkiler azalır veya ortadan kalkar.
- Sık sık ilaç almaya gerek kalmaz. Hasta uyuncu artar.
- Gerek duyulan toplam ilaç miktarı azalır.
- Kronoterapötik uygulama yapılabilir.

Kronik bir hastalık olan hipertansiyonun tedavisinde kullanılan preparatların hemen salım yerine uzatılmış salım göstermesi daha uygun olacaktır.

Başarılı modifiye salım sistemleri geliştirmek için iyi araştırılması gereken çeşitli parametreler bulunmaktadır:

- Gastrointestinal sistemin anatomisi ve fizyolojisi
- Etkin maddenin farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri
- Formülasyonun fizikokimyasal özellikleri
- Geliştirilmesi düşünülen salım sisteminin özellikleri

Salım mekanizmalarına göre farklı tiplerde tasarlanmış modifiye salım sistemleri 4 ana sınıfta sınıflandırılmaktadır (Agarwal ve ark., 2017):

- Difüzyon kontrollü sistemler
- Dissolüsyon kontrollü sistemler
- Erozyon kontrollü sistemler
- İyon değişimi sistemleri

#### **Monolitik matriks sistemler**

İlaç salımını kontrol etmek amacıyla çeşitli matriks sistemlerinden (Tablo 8) yararlanılabilmektedir. Bu sistemler şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- Hidrofilik/Çözünen matriks sistemler:  
Su ile temas sonrası polimer şişer, çözünür ve tabletteki ilaç salınır.
- Hidrofobik/Çözünmeyen matriks sistemler:  
Polimer solvent ile çözünür ve tabletteki ilaç salınır. Yüksek çözünürlüğe sahip ilaçlar için uygun olması sebebiyle bu sistemlerin formülasyonlarında ilaç salımını artırmak amacıyla balmumu da tercih edilebilir. İlaç veya balmumu konsantrasyonlarının değiştirilmesiyle ya da formülasyona hidrofilik polimerlerin eklenmesiyle etkin madde salımı artırılabilir.

**Tablo 8.** Modifiye salımlı sistemlerde kullanılan örnek polimerler (Nokhodchi ve ark., 2012'den değiştirilerek kullanılmıştır).

|                                  |                                                                                                                                                             |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hidrofilik Polimerler</b>     | Metil selüloz, Hidroksipropilmetil selüloz, Hidroksipropil selüloz (HPC), Hidroksietil selüloz (HEC), Etilhidroksietil selüloz, Sodyumkarboksimetil selüloz |
| <b>Selüloz Türevi Olmayanlar</b> | Sodyum alginat, Ksantan zımkı, Karragenan, Kitosan, Pektin, Polietilen oksit, Guar zımkı                                                                    |
| <b>Hidrofobik Polimerler</b>     | Etil selüloz, Hipromelloz asetat süksinat, Selüloz asetat, Selüloz asetat propiyonat                                                                        |

Ayrıca sıcak füzyon (hot-fusion) gibi termal işlemler ve bu işlemlerin periyot uzunlukları da ilaç salımını etkileyen faktörlerdendir. Üretici şirketler bu yöntemleri ekonomik şartları göz önünde bulundurarak belirlemektedir.

Hidrofilik matriks sistemler, düşük maliyet sebebiyle modifiye salım sağlayan tablet üretiminde daha fazla tercih edilmektedir. Solventle temas ettikten sonra sıvının içeri girmesi sonucunda tabletin boyutu artmakta ve sonrasında ilaç salımının yapılacağı bariyer oluşmaktadır. İlaç partiküllerinin bu jel tabakadan difüzyon veya erozyon ile hareket etmesiyle ilaç salımı gerçekleşmektedir (Nokhodchi ve ark., 2012).

### ***Matriks sistemler için geçerli olan kinetik eşitlikleri***

Difüzyonu tanımlayan Fick kanunları şu şekilde açıklanabilir:

J difüzyonda akı (akış), M madde miktarı (mol ya da g), dt zaman (sn), S birim alan ( $\text{cm}^2$ ) olarak ifade edildiğinde  $J = dM / (S \cdot dt)$  eşitliği elde edilmektedir. Bu formüle göre akı birimi  $\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{sn})$  ya da  $\text{mol}/(\text{cm}^2 \cdot \text{sn})$ 'dir.

Fick'in 1. kanununda derişim gradienti ( $dC/dx$ ) ön plana çıkmaktadır ve zamandan bağımsızdır. C derişim ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ), x mesafe (cm) ve D difüzyon katsayısı ( $\text{cm}^2/\text{sn}$ ) olarak ifade edildiğinde  $J = -D \cdot dC / dx$  eşitliği elde edilmektedir.

Difüzyon katsayısı sabit değildir; çünkü basınç, sıcaklık ve ortamın viskozitesine göre değişkenlik gösterir. D difüzyon katsayısı ( $\text{cm}^2/\text{sn}$ ), R molar gaz sabiti (8.31  $\text{erg}/\text{mol}/\text{derece}$ ), T mutlak sıcaklık ( $^{\circ}\text{K}$ ),  $\eta$  çözeltinin viskozitesi (poise,  $\text{g}/\text{cm}/\text{saniye}$ ), r yarıçap (cm) ve N Avogadro sayısı olarak ifade edildiğinde  $D = RT / 6\pi\eta rN$  eşitliği (Stokes-Einstein eşitliği) elde edilmektedir.

$dC / dt = -dJ / dx$  eşitliğinde dJ yerine akı eşitliği yazılırsa  $-dJ / dx = D \cdot d^2C / dx^2$  eşitliği ve dolayısıyla;  $-dC / dt = D \cdot d^2C / dx^2$  eşitliği elde edilmektedir. Bu eşitlik de Fick'in 2. kanunu olarak ifade edilmektedir. Bu eşitliklere göre derişim ve akı, zaman ve mesafenin bir fonksiyonudur (Tırnaksız, 2009).

Salım kinetikleri ve eşitliklerinin birlikte görülebildiği Tablo 9'da; W yüzde cinsinden salınan ilaç miktarı, t zaman,  $k_1$ - $k_5$  bağlı oldukları kinetik modellerinin salım oranı sabiti,  $M_t/M_n$  ise dissolüsyon ortamındaki fraksiyon ilaç salımı olarak ifade edilmektedir.  $k_5$  değeri tabletin karakteristik (yapısal/geometrik) özelliklerine, n ile gösterilen difüzyon sabiti ise ilaç salım transport mekanizmasına bağlıdır. Film

tabletlerde polimetrik matriksten ilaç salımı; n değeri 0,5 ise Fickian difüzyon, 0,5-1 aralığında ise non-Fickian difüzyon, 1 ise Durum 2 (difüzyon ve dissolüsyon) veya sıfırıncı dereceden salım kinetiği mekanizmalarına göre meydana gelmektedir. Bu durumun farklı geometri durumlarında gerçekleşme şekilleri Tablo 10 ile gösterilmiştir (Khan, 2001; Reza ve ark., 2003; Ayhan ve Ayhan., 2014).

**Tablo 9.** Salım kinetikleri ve eşitlikleri (Khan, 2001'den değiştirilerek kullanılmıştır).

|                                                  |                                     |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Sıfırıncı Dereceden Kinetik                      | $W = k_1.t$                         |
| Birinci Dereceden Kinetik                        | $\ln(100-W) = \ln 100 - k_2.t$      |
| Hixon-Crowel Küp-Kök Eşitliği (Erozyon Model)    | $(100-W)^{1/3} = 100^{1/3} - k_3.t$ |
| Higuchi Kare-Kök Zaman Eşitliği (Difüzyon Model) | $W = k_4.t^{1/2}$                   |
| Güç Yasası Eşitliği (Difüzyon-Reaksiyon Model)   | $Mt / M_n = k_5.t^n$                |

**Tablo 10.** Farklı geometri durumlarında n değerine bağlı mekanizmalar (Ayhan ve Ayhan., 2014).

| Mekanizma                            | n değeri      |                   |                   |
|--------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|
|                                      | Film          | Silindir          | Küre              |
| Fickian (Fick Yasası'na Uyan)        | 0,5           | 0,45              | 0,43              |
| Non-Fickian (Fick Yasası'na Uymayan) | $0,5 < n < 1$ | $0,45 < n < 0,89$ | $0,43 < n < 0,85$ |
| Durum 2                              | 1             | 0,89              | 0,85              |

Hidrofilik polimer olarak bilinen HPC, su ile temas ettiğinde şişerek hidrojel formunu almaktadır. Sonrasında difüzyon ve dissolüsyon mekanizmalarıyla aşamalı ilaç salımı gerçekleştirmektedir. Sahip olduğu bu avantajlar düşünüldüğünde ilaç taşıyıcı sistemlerin geciktirilmiş salım göstermesi için oldukça kullanışlı bir eksipiyandır. Bu durum matriks sistemler için de geçerlidir. Hidrofilik polimerlerin salım mekanizmasını incelemek amacıyla yapılan çeşitli çalışmalarda; HEC matriks Non-Fickian davranış sergilerken, HPC matriks Higuchi kinetiğine uygun kontrollü salım sergilemiştir. HEC matriksten ilaç salımında polimerin su tutup şişmesi, ilaç difüzyonu ve erozyonu aşamaları gerçekleşirken; HPC matriksten ilaç salımı öncelikle difüzyona bağlı olarak şekilde gerçekleşmektedir. Polimerin şişme özelliği, su tutma kapasitesi ve viskozitesi de ilaç salım hızını etkileyen faktörlerden bazılarıdır (HPC Technical Data-62-01-Nisso; Rohera ve Roy, 2002).

#### **4.4.2. Hızlı salım kinetiğine sahip katı dozaj formları**

Hızlı salım kinetiğine sahip katı dozaj formları (tabletler, kapsüller vb.), kompakt olmaları ve kolay üretilibilmeleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu preparatlar mümkün olan en hızlı şekilde midede dağılacak ve sonrasında gastrointestinal sistem sıvılarında çözünecek şekilde tasarlanmıştır. Bu amaçla süper dağıtıcılardan da yararlanılmaktadır. Hızlı salım kinetiğinde ilacın dissolüsyonunu ve absorpsiyonunu geciktirmek ve uzatmak amaçlanmaz. Bu kinetiğe sahip sistemlerde ilaç uygulanır uygulanmaz etkin madde hızlı şekilde salınır, mukozal membranları geçer ve böylece kısa süre içinde en yüksek plazma seviyesine ulaşılır. Tedavide hastalıkların ilk veya son evrelerindeki doz boşaltılması (doz damping), hızlı salım dozaj formları ile kolaylıkla gerçekleştirilebilmektedir (Sharma ve Sonawane, 2015; Remya, 2016).

#### **4.5. Tablet Basım Teknikleri**

Tablet; üretim ve uygulama kolaylığı, doğru dozlamının sağlanması, ayrıca kapsüllere kıyasla daha dayanıklı, oral sıvı preparatlara kıyasla daha stabil ve parenteral preparatlara kıyasla daha güvenli olması gibi nedenlerle oldukça yaygın kullanılan, çok yönlü bir dozaj formudur. Tablet basımı; direkt (doğrudan) basım, kuru granülasyon ve yaş granülasyon olmak üzere 3 temel yönetime dayalı olarak yürütülmektedir (Tablo 11) (Gohel ve Jogani, 2005).

#### **Granülasyon yöntemi**

Kristal veya amorf toz partiküllerinin poröz özelliği taşıyan katı agregatlara dönüştürülmüş haline granül, bu işleme granülasyon denir. Granülasyonun faydaları şu şekilde sıralanabilir (Hıncal ve Çapan, 1984):

- Karışımın homojenitesini ve dansitesini artırır.
- Karışımın akışkanlığını iyileştirir.
- Homojen volumetrik dozaj sağlanabilir. Böylece ağırlık sapması azalır.
- Tablet haline getirilmeye uygunluk artar.
- Porozenin artması sonucu artan dissolüsyon sayesinde biyoyararlanım özellikleri iyileşir.

Granül formu genellikle tablet ve kapsül üretiminde ara ürün olmasına rağmen, kimi zaman bitmiş ürün olarak da tercih edilebilmektedir. Buna örnek olarak; efervesan, enterik kaplı ya da etkin madde salımı değiştirilmiş granüller gösterilebilir (EP 7.0).

Endüstride granülasyon, kesikli ve sürekli modlardaki çeşitli teknolojiler kullanılarak yapılmaktadır. Buna örnek olarak; yüksek parçalayıcı, akışkan yataklı, köpük, çift vidalı ve buhar granülatörler gösterilebilir. Bu teknolojiler yapılan birçok çalışmada; çeşitli özellikleri (karakterizasyon araçları, süreç kontrolü, modelleme, simülasyon, kinetik, ölçek büyütme), gelişme eğilimleri, gelecekteki zorlukları ve beklentileri açısından kapsamlı bir şekilde analiz edilmiş ve tartışılmıştır (Suresh ve ark., 2017).

**Tablo 11.** 3 temel basım tekniğinin karşılaştırılması (Gohel ve Jogani, 2005'ten değiştirilerek kullanılmıştır).

| Adım | Direkt Basım                                | Kuru Granülasyon                               | Yaş Granülasyon                                                                  |
|------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | Etkin ve yardımcı maddelerin karıştırılması | Etkin ve yardımcı maddelerin karıştırılması    | Etkin ve yardımcı maddelerin karıştırılması                                      |
| 2    | Basım                                       | Karışım kütlelerinin basımı                    | Bağlayıcı çözeltinin hazırlanması                                                |
| 3    |                                             | Karışım kütlelerinin granüle edilmesi          | 2. adımda hazırlanan bağlayıcı çözeltisinin 1. adımdaki toz karışımına eklenmesi |
| 4    |                                             | Granüllerle yardımcı maddelerin karıştırılması | Nemli kütlelerin granüle edilmesi                                                |
| 5    |                                             | Basım                                          | Nemli granüllerin kurutulması                                                    |
| 6    |                                             |                                                | Kurutulmuş granüllerin yardımcı maddelerle karıştırılması                        |
| 7    |                                             |                                                | Basım                                                                            |

#### 4.5.1. Direkt basım

Eskiden NaCl, KCl, KBr gibi kristal formdaki bileşiklerin başka maddeler ilave edilmeden sıkıştırılarak basılması anlamında kullanılan direkt basım, günümüzde etkin madde/maddeler ile direkt basıma uygun yardımcı maddelerin karışımının sıkıştırılarak tablet formunda basılmasını ifade etmektedir.

Farmasötik preparatların üretiminde kullanılan maddelerden direkt basıma uygun olanların oranının %20'den düşük olduğu tahmin edilmektedir. Uygun olmayanların

direkt basımda kullanılamaması; bu işlem için gerekli olan iyi akışkanlık, kohezyon ya da lubrikasyon özelliklerine sahip olmamalarından kaynaklanmaktadır. Direkt basımı etkileyen faktörler Tablo 12 ile gösterilmiştir (Gohel ve Jogani, 2005).

**Tablo 12.** Direkt basımı etkileyen faktörler (Gohel ve Jogani, 2005'ten değiştirilerek kullanılmıştır).

| İdeal Özellikler             | Avantajlar                                 | Sınırlayan Faktörler              |
|------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|
| Akışkanlık                   | Düşük maliyetli işlem                      | Segregasyon                       |
| Basılabilirlik               | İyi etkin madde stabilitesi                | Fonksiyonda değişimler            |
| Dilüe potansiyeli            | Hızlı dissolüsyon                          | Düşük dilüe potansiyeli           |
| Tekrarlanabilirlik           | Zımbaların daha az yapışması ve yıpranması | Tekrarlanabilirlik                |
| Stabilite                    | Kolaylaştırılmış validasyon                | Düşük etkin madde basılabilirliği |
| Kontrollü partikül büyüklüğü | Düşük mikrobiyal kontaminasyon             | Lubrikan duyarlılığı              |

#### 4.5.2. Kuru granülasyon

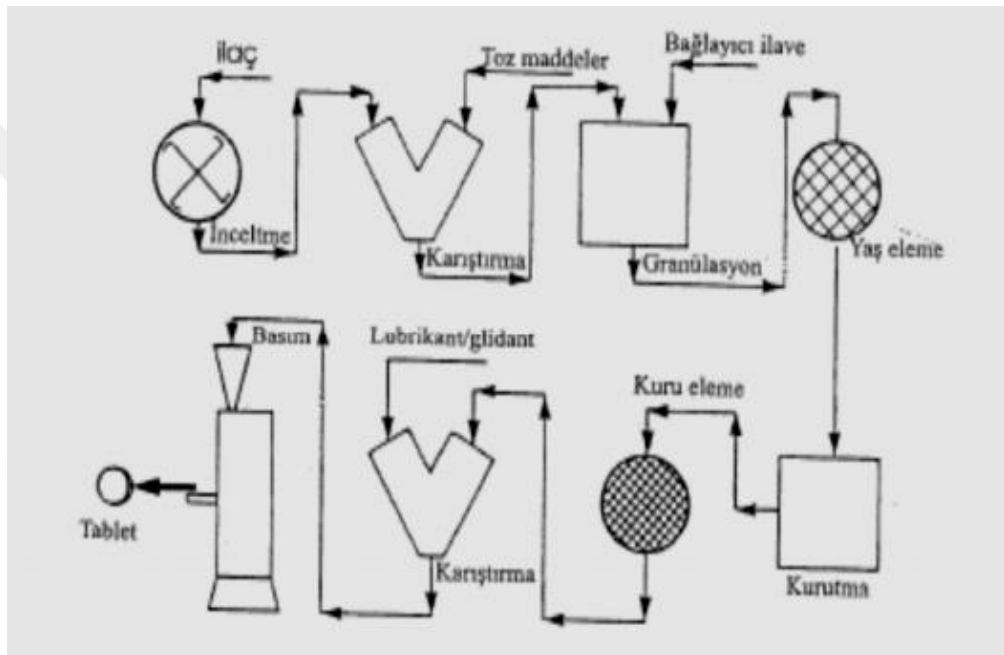
Kuru granülasyon; ön kompresyon (*slugging*) ve dönen silindirler arasında sıkıştırma (*roller compaction*) olmak üzere iki yöntemle gerçekleştirilebilmektedir (Şekil 7). Ön kompresyon yönteminde toz kütesinin ön kompresyonunun ardından bu kütle kırılarak belli bir partikül büyüklüğüne getirilmekte ve son olarak tablet olarak basılmaktadır. Dönen silindirler arasında sıkıştırma yönteminde genellikle zayıf akışkan özelliğe sahip toz karışımı ters yönde dönen iki silindir arasına çekilerek şerit veya pul şeklinde ara kompaktlar oluşturulur. (Sözer, 2019; Peter ve ark., 2010).

#### 4.5.3. Yaş granülasyon

Yaş granülasyon, başta ilaç ve kimya endüstrileri olmak üzere birçok sektörde uygulanan önemli bir işlemdir. İlaç endüstrisinde, öncelikli olarak katı dozaj formülasyonların üretiminde akışkanlığı artırmak, dolayısıyla da tekdüze ağırlığa ve içeriğe sahip tablet üretimini kolaylaştırmak amacıyla kullanılır. Ayrıca daha az segregasyon ve tozlanma ile daha iyi basılabilirlik gibi avantajları da bulunmaktadır.

İlaçlar ve yardımcı maddeler genellikle kohezif özelliğe sahiptir ve zayıf akış gösterir. Bu özellikler yaş granülasyon için idealdir (Gabbott ve ark.,2016).

Yaş granülasyonda toz partiküllerinin agregat oluşturması amacıyla, granülasyon aşamasında formülasyona bağlayıcı olarak kullanılan sıvılar (suda disperse olan polimerleri (polietilen glikol, karagen, etil selüloz) içeren sulu çözelti, polivinilpirolidon (PVP) içeren alkol çözeltisi vb.) eklenmektedir. Yaş granülasyon genel olarak; tozların karıştırılması, bağlayıcı sıvı ile ıslatma, yaş eleme, kurutma ve kuru eleme aşamalarından meydana gelmektedir (Şekil 7). Bu işlemlerin sonunda yüksek poroziteye ve düşük yoğunluğa sahip granüller elde edilmektedir (Sözer, 2019; Çomoğlu ve Çulcu, 2010).

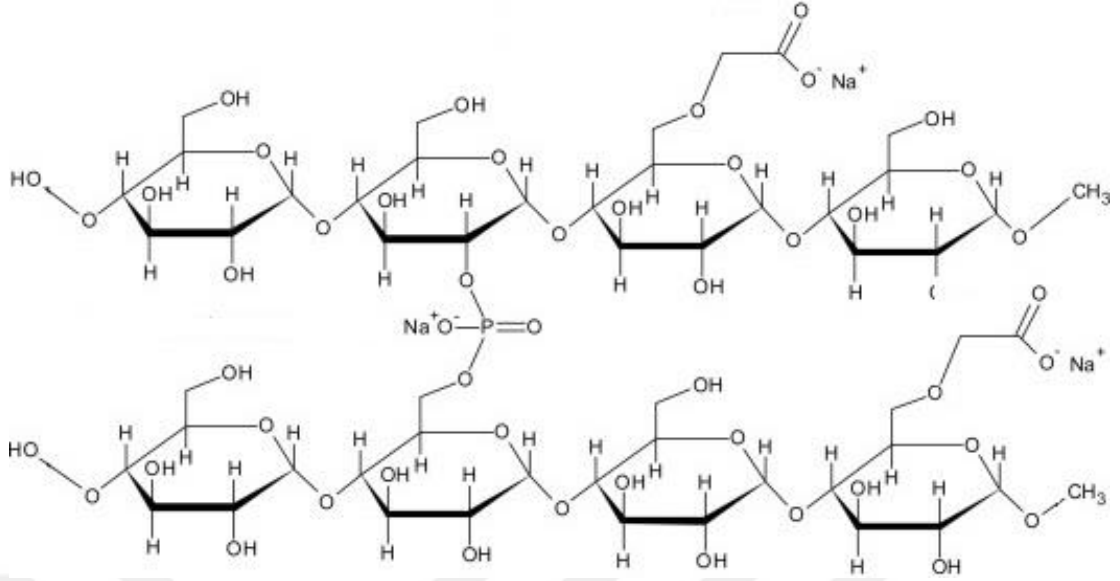


Şekil 7. Yaş granülasyon işleminin aşamaları (Dortunç, 2002).

#### 4.6. Tablet Formülasyonlarında Yer Alan Yardımcı Maddeler

##### 4.6.1. Sodyum nişasta glikolat (Primojel)

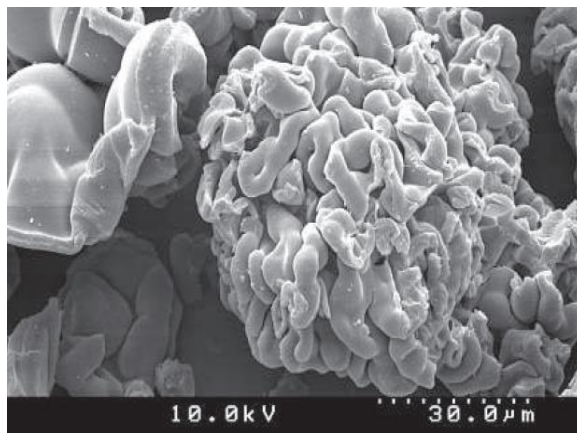
Ticari ismiyle Explotab® ve Primojel® olarak bilinen sodyum nişasta glikolat (Şekil 8), düşük sübstütü karboksimetil selüloz (CMC) nişastaların granüler bir formudur. Süper dağıtıcı olarak kullanıldığı formülasyonlarda hızlı sıvı absorpsiyonu sonucunda granül hacminin artması ile 2 dakika içinde hızlı ve tekdüze disintegrasyon sağlamaktadır. Böylece dissolüsyon hızını da artıran bu mekanizma repulsiyon olarak bilinmektedir (Sharma ve Sonawane, 2015).



**Şekil 8.** Sodyum nişasta glikolatın basit yapısı (Sharma ve Sonawane, 2015).

#### 4.6.2. Kollidon CL

Ticari ismiyle Kollidon olarak bilinen polivinilprolidon (povidon), farmasötik ve kozmetik endüstrilerinde en önemli yardımcı madde olarak kabul edilmektedir. 1939 yılında çözünür çeşitleriyle başlayan üretimini, daha sonraları vinilprolidon ile mısır polimerinin çapraz bağlanmasıyla sentezlenen ve iyi akışkanlık özelliklerine sahip olan çözünmeyen çeşitlerinin (Kollidon CL) üretimi izlemiştir. Kollidon CL bir süper dağıtıcıdır (Şekil 9) (Bühler, 2008).



**Şekil 9.** Elektron mikroskopunda Kollidon CL (Bühler, 2008).

Kollidon CL, Kollidon CL-F, Kollidon CL-SF ve Kollidon CL-M gibi farklı Kollidon çeşitleri; partikül büyüklüğü, dağılma zamanı, bulk, sıkıştırma dansitesi,

spesifik yüzey alanı, higroskopisite, hidrasyon ve şişme özellikleri bakımından birbirinden farklılık göstermektedir (Şekil 10) (Tablo 13). Kollidon CL-M mikronizasyon işlemiyle mikronize forma dönüştürülmüştür.

|          | Kollidon® CL | Kollidon® CL-F | Kollidon® CL-SF | Kollidon® CL-M* |
|----------|--------------|----------------|-----------------|-----------------|
| < 15 µm  | –            | –              | ≥ 25 %          | ≥ 90 %          |
| < 50 µm  | ≤ 40 %       | > 50 %         | –               | –               |
| < 250 µm | ≥ 95 %       | ≥ 95 %         | ≥ 99 %          | –               |

**Şekil 10.** Hava Jet Tarama ile elde edilen Kollidon CL ve çeşitlerinin partikül büyüklük dağılımı (Bühler, 2008).

**Tablo 13.** Sentetik gastrik sıvıda tabletlerin dağılma süresi (Bühler, 2008).

| Dağıtıcı       | Dağılma Süresi (dk) |
|----------------|---------------------|
| -              | >60                 |
| Kollidon CL    | 9                   |
| Kollidon CL-F  | 11                  |
| Kollidon CL-SF | 9                   |
| Kroskarmelloz  | 23                  |
| CMC            | 34                  |

Süper dağıtıcı özellik gösteren maddelerin mekanizmaları ve genel özellikleri de Tablo 14 ile gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Formülasyonda kullanılan süper dağıtıcıların özellikleri (Sharma ve Sonawane, 2015).

| Süper Dağıtıcı       | Ticari İsmi       | Mekanizması                                                            | Özel Durumu                                           |
|----------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Çapraz Bağlı PVP     | Kollidon          | Kapiller etki. Düşük miktarda şişer. Basım sonrası ilk boyutuna döner. | Suda çözünmez. Gözenekli yapıdadır.                   |
| Çapraz Bağlı Nişasta | Explotab Primojel | 30 saniyeden az sürede 7-12 katı kadar şişer.                          | Şişerek yüksek seviyede geciktirilmiş salım gösterir. |

#### 4.6.3. Avicel PH-102

Tablet üretimi prosesleri 1960'ta spreyle kurutulmuş laktoz ve 1964'te Avicel yardımcı maddelerinin ortaya çıkmasıyla değişmiş ve özellikle direkt basım

tekniklerinde yeni bir dönem başlamıştır. Mikrokrystalize selüloz; direkt basım ve yaş granülasyon yöntemleriyle hazırlanan oral tablet ve kapsüllerin formülasyonlarında öncelikle bağlayıcı/seyreltici olarak yer almaktadır. Bu fonksiyonuna ek olarak lubrikan ve dağıtıcı olarak da tercih edilmektedir (Tablo 15). Sadece farmasötik alan değil; kozmetik ve gıda endüstrisinde de kendisinden sıklıkla yararlanılmaktadır. Molekül spreyle kurutma yöntemiyle hazırlandığında sferik şekil ve uniform partikül büyüklüğü kazanarak iyi akışkanlık göstermektedir. Fakat tekrarlı çalışılabilirlik özelliği de olumsuz etkilenmektedir (Gohel ve Jogani, 2005; Rowe ve ark., 2009).

**Tablo 15.** Mikrokrystalize selülozun kullanımı (Rowe ve ark., 2009).

| Fonksiyonu                     | Formülasyondaki Oranı |
|--------------------------------|-----------------------|
| Adsorban                       | % 20–90               |
| Antiadhezif                    | % 5–20                |
| Kapsül Seyreletici / Bağlayıcı | % 20–90               |
| Tablet Dağıtıcı                | % 5–15                |
| Tablet Seyreletici / Bağlayıcı | % 20–90               |

Mikrokrystalize selülozun başta partikül büyüklüğü, içerdiği nem oranı olmak üzere farklı özelliklerdeki çeşitleri ticari olarak mevcuttur (Tablo 16) (Rowe ve ark., 2009).

**Tablo 16.** Avicel çeşitleri ve özellikleri (Gohel ve Jogani, 2005).

| Avicel                     | Özellikleri                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PH-101                     | Direkt basım ve yaş granülasyonda en yaygın kullanılan Avicel'dir.                                                                                                                                                                                                                         |
| PH-102                     | Partikülleri daha büyüktür. Basım özellikleri PH-101 ile benzerdir.                                                                                                                                                                                                                        |
| PH-103<br>PH-112<br>PH-113 | Nem içeriği azaltılmıştır. Bu nedenle neme duyarlı formülasyonlar için idealdir.                                                                                                                                                                                                           |
| PH-105                     | İdeal partikül büyüklüğüne sahiptir. Bu nedenle iri taneli, granüler ya da kristalize maddelerin direkt basımında tercih edilmektedir. Akış ve basım özelliklerini iyileştirmek için PH-101 ya da PH-102 ile karıştırılabilir.                                                             |
| PH-200                     | Basım özelliklerini minimum etkileyerek akışkanlığı artırmak amacıyla partikül büyüklüğünden dolayı tercih edilmektedir. Tablet içeriğinde tekdüzeliği artırmak ve ağırlık sapmasını azaltmak için kullanılabilir. Yüksek lubrikant duyarlılığına ve düşük taşıyıcı kapasitesine sahiptir. |
| PH-301                     | Partikül büyüklüğü PH-101 ile aynı olmasına rağmen, daha yüksek bir dansiteye sahiptir. Tablet ağırlığı tekdüzeliğine büyük katkısı bulunmaktadır. Küçük tablet üretimindeki potansiyeli yüksektir.                                                                                        |
| PH-302                     | PH-301 ile benzer dansiteye ve PH-102 ile benzer ortalama partikül büyüklüğüne sahiptir. Tablet ağırlığı tekdüzeliğini ve akışkanlığı artırmak amacıyla küçük tablet üretiminde tercih edilmektedir.                                                                                       |

#### **4.6.4. Magnezyum stearat**

Magnezyum stearat; iki eşdeğer yağ asidi (genellikle stearik ve palmitik asit) molekülü ile yüklü bir magnezyum atomu içeren ve en yaygın kullanılan metalik tuz özellikli bir lubrikanttır. Nispeten ucuz ve kimyasal olarak kararlı olan bu molekül, yüksek erime noktasına sahiptir. Kozmetik, gıda ve ilaç endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kapsül ve tablet üretiminde; %0,25-5 (a/a) aralığında ve öncelikle lubrikan olarak yer almaktadır (Hiremath ve ark., 2019; Rowe ve ark., 2009).

Molekülün hidrofilik kısmının granüller/tozlar üzerine yapışması ile lubrikan etki oluşurken, lipofilik kısmı partikül yüzeyinden dışa doğru yönelmektedir. Fakat partiküllerin etrafında balmumu benzeri lipofilik bir tabaka oluşması, dissolüsyonu olumsuz etkileyebilecek su penetrasyonunu azaltmaktadır (Hiremath ve ark., 2019).

#### **4.6.5. Mannitol**

Mannitol, Sorbitol'ün poliol izomeridir. Farmasötik preparatlarda seyreltici olarak %10-90 (a/a) konsantrasyonlarında kullanılır. Tatlı bir tada sahiptir. Çözeltinin negatif ısısı nedeniyle ağızda serinlik hissi vermesi nedeniyle özellikle çiğnenebilir tabletlerde tercih edilmektedir. Non-higroskopik olduğundan neme duyarlı ilaçların formülasyonları için iyi bir seçimdir. Farklı polimorfik formları farklı sıkışma özelliklerine sahiptir. Kristal mannitol genellikle yaş granülasyon için kullanılırken, spreyle kurutulmuş formu direkt basım için kullanılır. Spreyle kurutulmayan mannitol düşük akışkanlık ve bağlama özelliklerine sahiptir. Bu durum direkt basım ajanı olarak kullanılmaya uygunluğunu azaltmaktadır (Hiremath ve ark., 2019).

#### **4.6.6. Kırmızı demir oksit**

Demir oksitler farmasötik ve kozmetik formülasyonlarda renk verici olarak tercih edilir. Alerji ve duyarlılık oluşturma riski oldukça düşüktür. Karsinogenik kategorisi 2 olup güvenli olarak sınıflandırılmıştır (RxMedia, 2019; Kwan ve ark., 2014).

#### **4.6.7. Hidroksipropil selüloz (HPC)**

Molekül ağırlığı 20-1500 kDa arasında değişen HPC, selüloz üzerindeki hidroksil gruplarının hidroksipropillendiği bir selüloz eteridir. Farklı viskoziteye sahip çeşitleri bulunmakta ve ticari olarak temin edilebilmektedir. Farmasötik uygulamalarda; film kaplamada, sıcak eriyik ekstrüzyonunda (hot melt), ayrıca bağlayıcı veya kontrollü

salımlı matris (daha yüksek moleküler ağırlık dereceleri) olarak yaygın şekilde kullanılır. HPC'nin USP/NF, EP, Japon Farmakopesi ve Gıda Kimyasalları Kodeksi gibi ulusal formüllerindeki durumu uyumlu hale getirilmiştir. Non-iyonik yapısından dolayı; asit/alkali maddelerle ve diğer elektrolitlerle nadiren etkileşime girmektedir (Düriğ ve Kapan, 2019; <https://www.nippon-soda.co.jp/hpc-e/download.php>, Erişim tarihi: 15 Nisan 2020).

HPC'nin yüksek viskoziteli çeşitleri olan HPC-M ve HPC-H, kontrollü salım amacıyla kullanıldığında hidrofilik matriks fonksiyonundan dolayı mükemmel bir sürekli salım performansı göstermektedir. HPC'nin düşük viskoziteli çeşitleri olan HPC-L, HPC-SL ve HPC-SSL yaş granülasyonda bağlayıcı ve film kaplama ajanı olarak kullanılırken; HPC-SSL/SFP kuru granülasyon ve direkt basımda da bağlayıcı olarak tercih edilmektedir. Ayrıca HPC-SL ve HPC'nin 330 mesh büyüklüğündeki süper iyi partikül çeşidi olan HPC-SSL, düşük çözünürlüğe sahip ilaçlarda çözünürlüğü artırıcı ajan olarak da kullanılmaktadır (Tablo 17) (<https://www.nippon-soda.co.jp/hpc-e/download.php>, Erişim tarihi: 15 Nisan 2020; [https://www.nippon-soda.co.jp/hpc-e/medical\\_general.php](https://www.nippon-soda.co.jp/hpc-e/medical_general.php), Erişim tarihi: 15 Nisan 2020).

**Tablo 17.** HPC çeşitleri ve özellikleri ([https://www.nippon-soda.co.jp/hpc-e/medical\\_general.php](https://www.nippon-soda.co.jp/hpc-e/medical_general.php), Erişim tarihi: 15 Nisan 2020).

| HPC                                                              | SSL     | SL      | L       | LM      | LMM     | M               | H                 | VH                |
|------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|-------------------|-------------------|
| <b>Viskozite (mPa*s)<br/>20 °C ve<br/>% 2 sulu<br/>çözeltide</b> | 2 – 2,9 | 3 – 5,9 | 6 – 10  | 11 – 20 | 21 – 50 | 150<br> <br>400 | 1000<br> <br>4000 | 4001<br> <br>6000 |
| <b>Molekül<br/>ağırlığı<br/>(GPC<br/>metot)</b>                  | 40 000  | 100 000 | 140 000 | 180 000 | 280 000 | 700 000         | 1 000 000         | 2 500 000         |

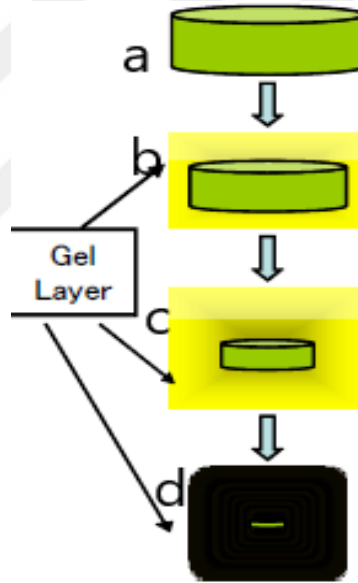
HPC viskozitesinin ilaç salımı üzerine olan etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmalarda, düşük viskoziteli HPC formülasyonlarında daha hızlı ilaç salımı gerçekleştiği görülmüştür.

Hidrofilik matriks hidrojel yapısı sonucu suda şişmesinden dolayı formülasyonlarda kontrollü salım ajanı olarak kullanılmaktadır. Hidrofilik polimer miktarı ile ilaç salım hızı kontrol edilebilmekte olup bu tabletler yaş granülasyon, kuru granülasyon ve

direkt basım gibi yöntemlerle hazırlanabilir. Üretimleri SR kaplamalardan daha kolay olduğu için bu formülasyonlar yaygın olarak kullanılmaktadır.

Şekil 11 ile gösterilen hidrofilik matriksten ilaç salımı şu şekilde özetlenebilir:

- a) Tablet yüzeyi ıslanır. Hidrofilik polimer hidrasyona uğrayarak jel katmanına dönüşür. Tablet yüzeyine yakın etkin madde salınmaya başlar.
- b) Su tabletin iç taraflarına nüfuz eder. Jel katmanının kalınlığını artar ve çözünür etkin maddeler difüze olur.
- c) Dıştaki polimer tabakası mide sıvılarında çözünerek tamamen hidrasyona uğrar. Su tablet çekirdeğine doğru nüfuz etmeye devam eder.
- d) Etkin madde esas olarak jel katmandan difüzyonla salınır. Çözünürlüğü düşük olan etkin madde dağılarak serbest kalır.



**Şekil 11.** Hidrofilik matriksten ilaç salımı (<https://www.nippon-soda.co.jp/hpc-e/download.php>, Erişim tarihi: 15 Nisan 2020).

#### 4.7. Tabletler Üzerinde Yapılan Kontroller

##### 4.7.1. Çap ve kalınlık tayini

Farmakopelerde kayıtlı olan bir tablet kontrolü değildir. Bu işlemde 10 adet tabletin mm cinsinden çap ve kalınlık değerleri mikrometre ya da kumpas kullanılarak ölçülmektedir. Daha sonra elde edilen değerlerin standart sapması hesaplanmaktadır (Dortunç ve ark., 2015).

#### **4.7.2. Kırılmaya karşı direnç testi**

Depolama, transfer veya paketlenme sırasında meydana gelebilecek kırılma veya aşınmaya karşı tabletlerin gösterdiği direnç, tabletin sertliğine bağlıdır. Bu direnç; tabletin kırılması için uygulanması gereken kuvvetin ölçülmesiyle saptanmaktadır.

Tayini gerçekleştiren cihazda birbirine dik olarak hareket eden iki adet çene yer almaktadır. Çenelerin yüzeyleri düz şekilde olup, tabletle temas eden yüzeyden daha büyük bir alana sahiptir. Tayini yapılacak tablet bu iki çenenin arasına yerleştirilir. Ölçümü yapılan tabletin kırılan parçaları düzenekten uzaklaştırılarak 10 tablet için ayrı ayrı ölçüm yapılır (EP, 2008; Dortunç ve ark., 2015).

USP’de tabletin kırılmaya karşı direnci ile ilgili bir tayin yöntemi bulunmamakla birlikte, mekanik direnç için friyabilite testi yer almaktadır.

#### **4.7.3. Friyabilite testi**

Bu tayin EP’de “Kaplanmamış Tabletlerin Kırılabilirliği”, USP’de ise “Tablet Kırılabilirliği” olarak yer almaktadır. Her iki yöntem de birbirine çok yakındır. Ağırlığı 0,65 g’a kadar olan tabletler için 20, daha ağır tabletler için 10 tablet ile friyabilite testi yapılmaktadır. Bu test için tabletler toplu halde tartıldıktan sonra friyabilite tayin cihazına yerleştirilir. Tabletler cihazda 25 rpm hızda 4 dakika boyunca döndükten sonra (100 devir) cihazdaki tozlar uzaklaştırılarak tabletler tekrar tartılır (EP, 2008; USP 24, 2000; Dortunç ve ark., 2015).

ICH-Q4B kılavuzuna ait kabul kriteri de EP ve USP ile uyumludur. İlgili monografında/dosyasında aksi belirtilmedikçe tek test için toplam, üç test için ortalama ağırlık kaybı yüzde 1’den fazla olmamalıdır. ([https://database.ich.org/sites/default/files/Q4B\\_Annex\\_9\\_R1\\_Annex.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q4B_Annex_9_R1_Annex.pdf), Erişim tarihi: 3.01.2020).

#### **4.7.4. Ağırlık sapması testi**

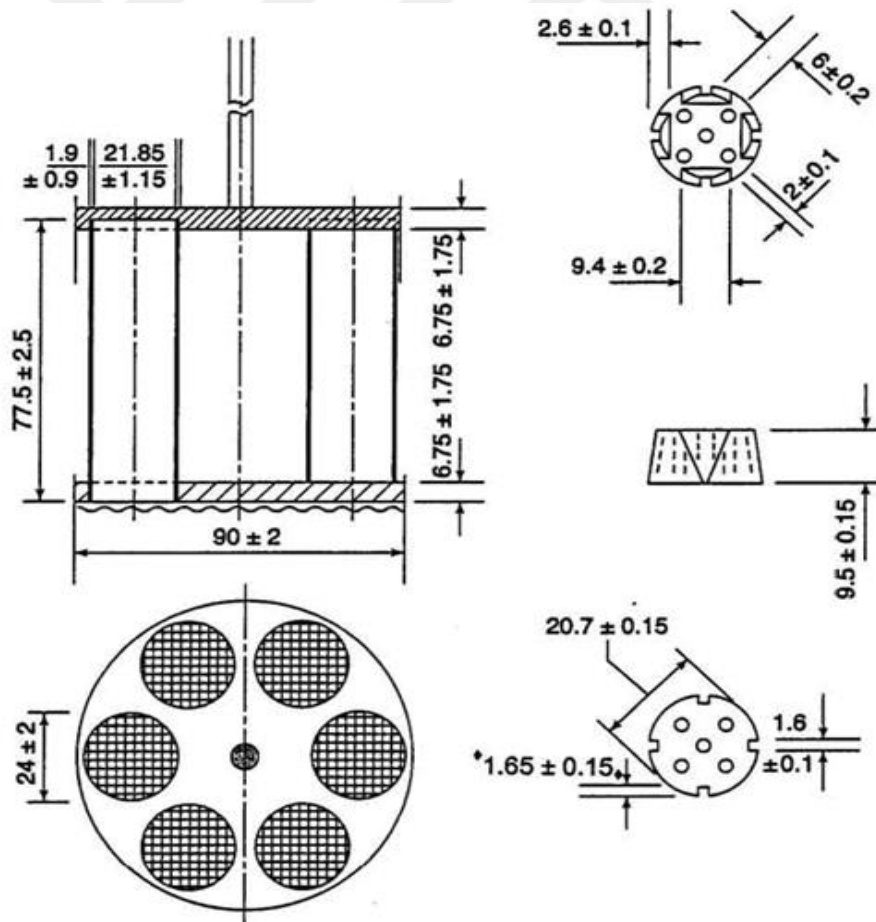
Rastgele 20 tablet numunesi seçilerek ayrı ayrı tartılır. Elde edilen tablet ağırlıklarının ortalaması alınır. Tartılan tabletlerin en fazla 2 adedi EP’de yer alan ağırlık değişkenliği değerlendirme tablosunda (Tablo 18) izin verilen yüzde sapma oranları dışında değişkenlik gösterebilir. Fakat hiçbir tablet, yüzde sapma oranının iki katı oranında değişkenlik göstermemelidir (EP, 2008).

**Tablo 18.** Ağırlık değişkenliği değerlendirme tablosu (EP, 2008).

| Farmasötik Form                                 | Ortalama Ağırlık   | Yüzde Sapma |
|-------------------------------------------------|--------------------|-------------|
| Tablet (Film Kaplı / Kaplanmamış)               | 80 mg veya daha az | 10          |
|                                                 | 80-250 mg arası    | 7,5         |
|                                                 | 250 mg'dan fazla   | 5           |
| Kapsül, Granül (Kaplanmış / Kaplanmamış) ve Toz | 300 mg'dan az      | 10          |

#### 4.7.5. Disintegrasyon (dağılma) testi

USP'ye göre kaplanmamış tabletlerin dağılma testinde monografda özellikle belirtilmedikçe ortam sıvısı olarak  $37 \pm 2$  °C'deki su tercih edilmelidir. Disintegrasyon cihazındaki (Şekil 12) 6 adet deney tüpüne, içinde birer tablet bulunan diskler yerleştirilir. Aksi belirtilmedikçe 15 dakika süre boyunca numune tabletlerin durumları takip edilir (Dortunç ve ark., 2015).



**Şekil 12.** Disintegrasyon cihazı (<https://apps.who.int/phint/en/p/docf/>, Erişim tarihi: 31 Ocak 2020).

Disklerde bulunan standart tabletlerin tamamının kalıntı bırakmayacak şekilde dağılması, kalıntı mevcutsa kalıntının katı form yerine nemli yumuşak kitle olması, kaplı tabletlerin sadece kaplama kalıntısının ve kapsüllerin sadece dış tabakasının kalması durumlarında disintegrasyonun gerçekleştiği kabul edilir (EP, 2008).

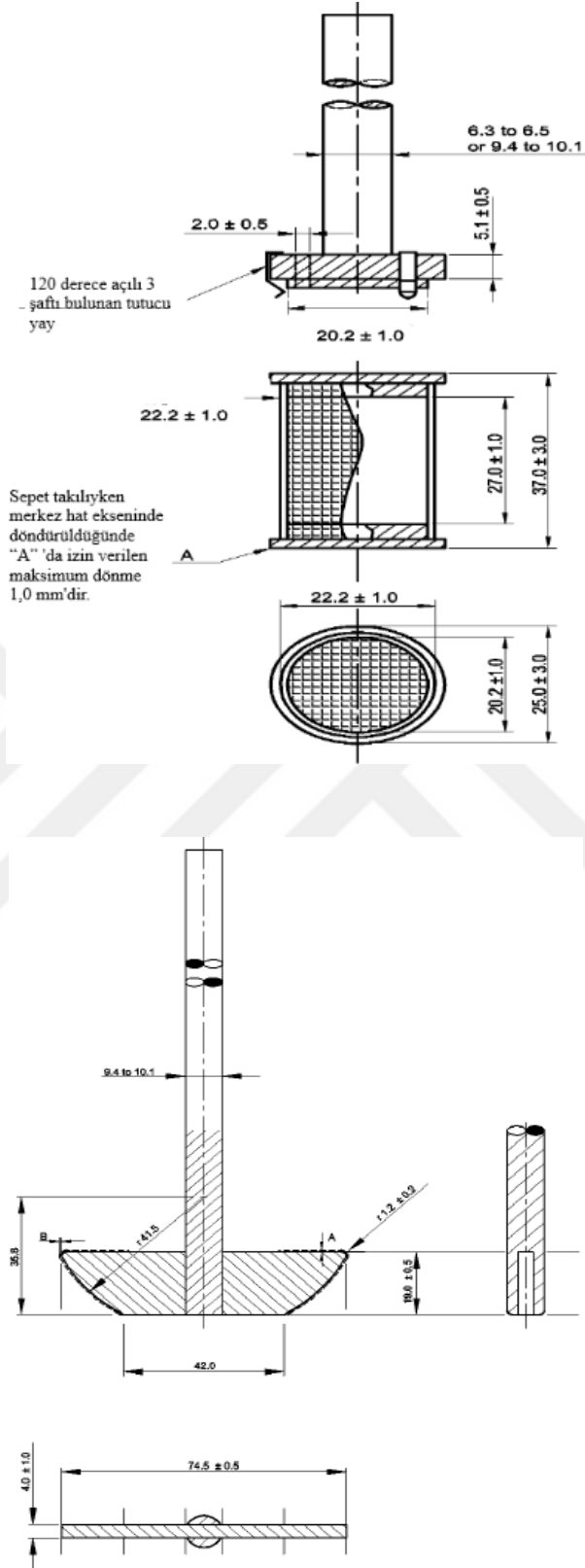
USP'ye göre dağılma testi; modifiye salım yapmak üzere geliştirilmiş dozaj formlarının, çiğneme tabletlerinin ve kapsüllerin dışındaki diğer katı dozaj formlarının monograflarda belirtilen disintegrasyon şartlarına uyduklarından emin olmak amacıyla yapılmaktadır (USP 24, 2000).

Türk Farmakopesi'ne göre ise dağılma testi ağızda emilen/eritilen tabletlere ve uzun etkili tabletlere yapılmazken, sadece kaplanmamış tabletlere yapılır (Türk Farmakopesi, 1974).

#### **4.7.6. Dissolüsyon (çözünme hızı) testi**

Katı bir dozaj formu oral uygulandıktan sonra etkin maddenin absorpsiyonu; ilaçtan salınmasına, fizyolojik koşullar altında çözünmesine ve gastrointestinal sistemdeki permeabilitesine bağlıdır. İlk iki aşamanın daha kritik olması nedeniyle; ilacın *in vivo* performansının tahmin edilebilmesi için *in vitro* çözünme özellikleri gözlenmektedir. Buna uygun olarak; tabletler ve kapsüller gibi hemen salınan oral katı dozaj formlarının seri bazlı kalitesini değerlendirmek, yeni formülasyonların geliştirilmesine yardımcı olmak, ayrıca çeşitli değişiklikler (formülasyon, üretim yeri, üretim süreci vb.) sonrasında ürün kalitesi ve performansının değişmediğinden emin olmak amacıyla *in vitro* dissolüsyon testleri yapılmaktadır.

En yaygın kullanılan dissolüsyon test yöntemleri; Şekil 13'te Aparat 1 ile gösterilen Sepet ve Aparat 2 ile gösterilen Palet yöntemleridir. Dünya çapında kullanılan bu yöntemler; basit, sağlam ve iyi standardize edilmiş olup çok çeşitli ilaçlar için kullanılabilir. Bu nedenle; tatmin edici olmadığı ispatlanmadığı sürece, USP'de Aparat 1 ve Aparat 2 olarak tarif edilen resmî *in vitro* dissolüsyon test yöntemleri kullanılmalıdır. Ancak yeterli olmadığı durumlarda Pistonlu Silindir (Aparat 3) ve sadece USP'de bulunan Akış Hücresi Sistemi (Aparat 4) gibi prosedürler de düşünülebilmektedir (<https://www.fda.gov/media/70936/download>, Erişim tarihi: 7 Ocak 2020).



**Şekil 13.** USP'de yer alan dissolüsyon test yöntemleri (Üstte Aparat 1 ve altta Aparat 2) (<https://apps.who.int/phint/en/p/docf/>, Erişim tarihi: 31 Ocak 2020).

Sink koşulunu sağlaması beklenen dissolüsyon test ortamı genellikle pH aralığı 1,2-6,8 aralığında olan sulu bir ortam olup hacmi genellikle 500, 900 veya 1000 mL'dir. Tüm IR preparatlarının dissolüsyon testleri  $37 \pm 0,5$  °C sıcaklıkta yapılmalıdır. İntestinal sıvıyı simüle etmek için pH 6,8 olan bir dissolüsyon ortamı tercih edilmelidir.

İlacın ruhsat onay sürecinde yararlanılacak dissolüsyon test spesifikasyonları belirlenirken; ilacın çözünürlüğü, permeabilitesi ve farmakokinetiği hakkındaki mevcut bilgiler dikkate alınmalıdır. Bu spesifikasyonlar ayrıca; ilacın eşdeğerlik sürekliliğini ve ölçek büyütme gibi ruhsat sonrası varyasyonların ardından tekdüzeliği sağlamak amaçlarıyla da kullanılabilir (<https://www.fda.gov/media/70936/download>, Erişim tarihi: 7 Ocak 2020).

Türkiye’de ruhsatlandırılacak bir ilacın ruhsat dosyası hazırlanırken, dosyanın Modül 2 kısmında; formülasyon geliştirme sürecinin, dozaj formlarının *in vitro* ve *in vivo* performansını ve biyoyararlanımın (BY) genel özelliklerini ispatlayacak karşılaştırmalı BY bilgilerinin yanında ayrıca *in vitro* dissolüsyon profilinin sunulması gerekmektedir (<https://titck.gov.tr/storage/legislation/283c6a6b56581.pdf>, Erişim tarihi: 7 Ocak 2020).

### **Sink koşulu**

Dissolüsyon testlerinde kullanılan düzenekte verici ve alıcı bölmeler arasındaki difüzyon incelenirken Sink koşulunun sağlanması için; alıcı bölmedeki konsantrasyonun verici bölmedekinin en fazla %10-15’i kadar kalması sağlanmalıdır. Bunun için alıcı bölmesi belli bir hızda yenilenerek yerine saf çözücü eklenmelidir. Ayrıca herhangi bir t anında çözünmüş etkin madde derişimi ( $C_t$ ), etkin maddenin ortamdaki doymuş çözünürlüğünün ( $C_s$ ) %10’unu geçmemelidir (Tırnaksız, 2009).

D difüzyon katsayısı, h mesafe ve A yüzey alanı olarak ifade edildiğinde dissolüsyon hızının hesaplanmasında kullanılan  $dM / dt = D.A.(S-C)/h$  eşitliği (Noyes-Whitney eşitliği) elde edilmektedir. k dissolüsyon hız sabiti olarak ifade edildiğinde  $D / h = k$  (cm/sn) olmakta ve önceki formüle yansıtıldığında  $dM / dt = k.A.(S-C)$  eşitliği elde edilmektedir. Sink koşulunda  $S \gg C$  olduğundan eşitlikte C ihmal edilebilir hale gelir ve  $dM / dt = k.A.S$  eşitliği elde edilmektedir (Hadkar, 2007).

## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

### 5.1. Kullanılan Cihazlar

|                                    |                                |
|------------------------------------|--------------------------------|
| Çalkalamalı su banyosu             | B. Braun Certomat WR           |
| Dijital kumpas                     | Mitutoyo CD-15CPX              |
| Disintegrasyon test cihazı         | Pharmatest PTZ Auto            |
| Dissolüsyon cihazı                 | Sotax AT7 Smart                |
| Eksantrik tablet basım cihazı      | Kaan Kalıpcılık                |
| Erime noktası tayin cihazı         | SMP II                         |
| Friyabilite test cihazı            | Aymes                          |
| Hassas terazi                      | Shimadzu ATX-224               |
| Kırılmaya karşı direnç test cihazı | Holland C50                    |
| Manyetik karıştırıcı               | IKA RH Basic 2                 |
| UV-GB spektrofotometresi           | Mettler Toledo UV5             |
| Otomatik pipet                     | Eppendorf (100-1000 µL)        |
| pH metre                           | Mettler Toledo SevenEasy S20-K |
| Spektrofotometre küveti            | Kuvars (1x1x3,5 cm)            |
| Ultrasonik banyo                   | Elma Ultrasonic LC30H          |
| Vortex karıştırıcı                 | IKA Vortex MS 2                |

### 5.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

|                                               |                      |
|-----------------------------------------------|----------------------|
| Amlodipin besilat ( $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ ) | Deva Holding A.Ş.    |
| Hidroklorik asit (HCl)                        | Merck                |
| Hidroksipropil selüloz-M (HPC-M)              | Nippon Soda Co. Ltd. |
| Hidroksipropil selüloz-SL (HPC-SL)            | Nippon Soda Co. Ltd. |
| Kırmızı demir oksit ( $Fe_2O_3$ )             | Deva Holding A.Ş.    |
| Krospovidon (Kollidon CL)                     | BASF                 |
| Magnezyum stearat ( $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$ ) | Deva Holding A.Ş.    |
| Mannitol ( $C_6H_{14}O_6$ )                   | Deva Holding A.Ş.    |
| Mikrokristalize selüloz (Avicel PH-102)       | FMC                  |
| Potasyum dihidrojen fosfat ( $KH_2PO_4$ )     | Riedel-de Haën       |
| Sodyum hidroksit (NaOH)                       | Riedel-de Haën       |
| Sodyum nişasta glikolat (Primojel)            | Deva Holding A.Ş.    |

### 5.3. Kullanılan Bilgisayar Programları

DSSolver Excel eklentisi

IBM SPSS Statistics

Microsoft Office Excel 2007

RxMediaPharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı (Prof. Dr. Levent Üstünes, 2020)

### 5.4. Tampon Çözeltilerin Hazırlanması (USP)

#### Potasyum Dihidrojen Fosfat Çözeltisi (0,2 M $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )

Hassas terazide 27,22 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  tartılarak balon jojeye aktarılmış ve distile su ile 1000 mL'ye tamamlanmıştır. Manyetik karıştırıcı kullanılarak, hazırlanan çözeltinin homojen karışması sağlanmıştır.

#### Sodyum Hidroksit Çözeltisi (0,2 M NaOH)

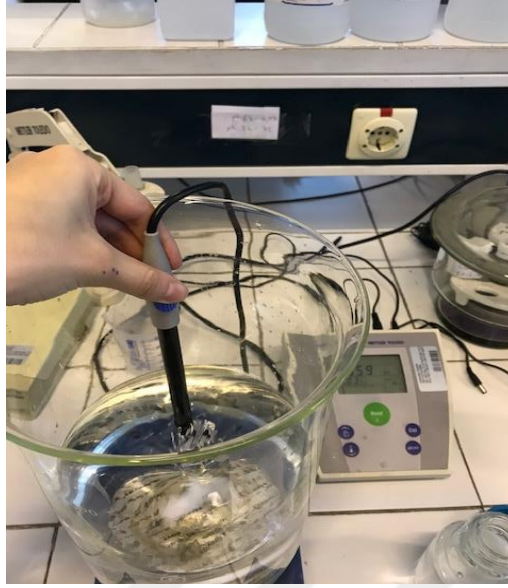
Hassas terazide 7,9999 g NaOH tartılarak balon jojeye aktarılmış ve distile su ile 1000 mL'ye tamamlanmıştır. Manyetik karıştırıcı kullanılarak, hazırlanan çözeltinin homojen karışması sağlanmıştır.

#### pH 2 Hidroklorik Asit Çözeltisi (0,01 N HCl)

1000 mL'lik balon joje, yarısına kadar distile su ile doldurulmuştur. %37'lik (a/h) HCl çözeltisinden 8,3 mL alınarak bu balon jojeye aktarılmış ve distile su ile 1000 mL'ye tamamlanmıştır.

#### pH 6,8 Fosfat Tampon Çözeltisi

Hazırlanan 0,2 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  çözeltisinden 250 mL ve 0,2 M NaOH çözeltisinden 112 mL alınarak 1000 mL'lik balon jojeye aktarılmıştır. Toplam hacim distile su ile 1000 mL'ye tamamlanmış olup, hazırlanan bu çözeltilerin yardımıyla pH 6,8'de sabitlenmiştir (Resim 1).



**Resim 1.** pH metre ile pH 6,8 tampon çözeltisinin hazırlanması.

### 5.5. Kalibrasyon Eğrilerinin Oluşturulması

UV spektrofotometrisi yöntemiyle miktar tayini yapılabilmesi için kalibrasyon eğrileri oluşturmak gerekmektedir. Çözünürlük ve dissolüsyon çalışmaları kapsamında; distile su, ayrıca USP'de AML için dissolüsyon ortamı olarak kabul edilen pH 2 çözeltisi ve pH 6,8 tampon çözeltisi kullanılarak stok ve standart çözeltiler hazırlanmış olup, UV spektrofotometrisi yöntemi yardımıyla 238 nm dalga boyu için kalibrasyon eğrileri oluşturulmuştur.

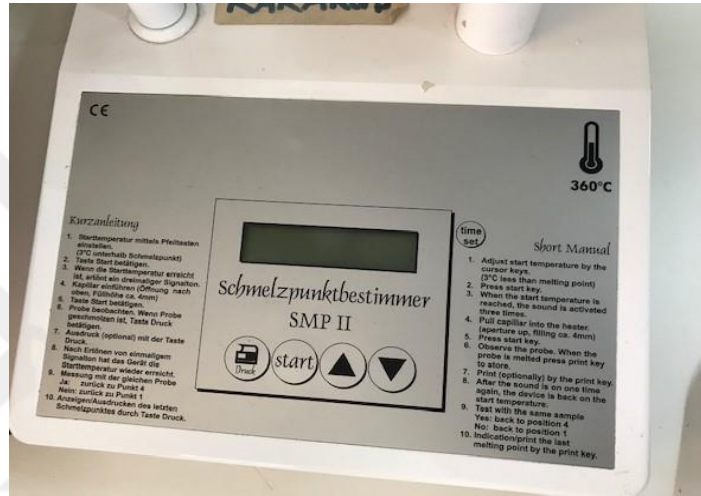
Distile su ve pH 2 çözeltisinin kalibrasyon eğrileri için; hassas terazide 10 mg AML tartılarak balon jojelere aktarılmış, ayrı ayrı distile su ve pH 2 çözeltisi ile 100 mL'ye tamamlanarak stok çözeltileri hazırlanmıştır. AML'nin pH 6,8'deki çözünürlük problemi nedeniyle, 10 mg AML pH 6,8 tampon çözeltisi ile hazırlanan stok çözelti 250 mL'ye tamamlanmıştır.

Hazırlanan stok çözeltilerden balon jojelere uygun miktarlarda stok çözeltiler aktarılmış olup, kendi çözücülerıyla 10 mL'ye tamamlanarak 2, 5, 8, 10, 12 ve 16 µg/mL konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmıştır. UV-GB spektrofotometresi kullanılarak bu çözeltilerin 238 nm dalga boyundaki absorbansları ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar yardımıyla konsantrasyona karşı absorbans değerleri grafiğe geçirilmiştir. Microsoft Office Excel programı kullanılarak grafiğe ait doğru denklemi belirlenmiş ve regresyon analizi yapılmıştır.

## 5.6. AML Analizleri

### 5.6.1. Erime derecesi tayini

Erime noktası tayin cihazındaki (Resim 2) kapiller tüp içerisine bir miktar AML eklenmiş ve numunenin tüpün diğer ucuna ulaşması sağlanmıştır. Daha sonra sıcaklık uygulanmış olup, numunenin tamamen eriyerek tüpün berrak hale geldiği sıcaklık (199 °C) erime noktası olarak kabul edilmiştir. Bu verinin literatür bulgusuna (Patel ve ark., 2019) uygun olduğu görülmektedir.



**Resim 2.** Erime noktası tayin cihazı.

### 5.6.2. Çözünürlük çalışması

Dissolüsyon çalışmalarında Sink koşulunun sağlandığını göstermek amacıyla çözünürlük çalışması yapılmıştır. Etkin maddelerin çeşitli pH değerlerindeki çözünürlük profilinin gözlemlenmesi için, 1-6,8 pH arasındaki ve  $37 \pm 1$  °C sıcaklıktaki sulu çözelti ortamlarından yararlanılmaktadır. Bu amaçla distile su, ayrıca dissolüsyon ortamı olarak da kullanılan pH 2 çözeltisi ve pH 6,8 tampon çözeltisi kullanılmıştır. Çalkalamalı su banyosundan yararlanılan çalışmada, 24 saat süresince farklı pH değerlerine sahip bu çözeltiler paralel şekilde kullanılmıştır. İlk olarak ağzı kapalı renkli cam şişelere 100 mg AML ve 50 mL kadar çalışma çözeltisi eklenmiştir. Çalkalama şişelerinde çözünme olup olmadığı 2 saat aralıklarla gözlemlenmiştir. Çözünmenin olduğu şişelere çökme olana kadar belli aralıklarla 100 mg etkin madde ilave edilmiştir (Tablo 19). Çökme gözlenen şişelerden şırınga ile alınan 5 mL'lik numuneler, özel yuvarlak filtrelerden süzülerek deney tüplerine

aktarılmıştır (Resim 3). Bu tüplerden otomatik pipet ile alınan 1 mL’lik numuneler, 100 mL’lik balon jojelere aktarılarak kendi çözücülerıyla 100 mL’ye tamamlanmak suretiyle seyreltilmiştir. Seyreltilmiş numuneler; maksimum çözünürlük değerini saptamak amacıyla miktar tayini analiz metodu olarak belirlenen şekilde, UV spektrofotometresi kullanılarak 238 nm dalga boyunda analiz edilmiştir.  $V_{min}$  çözünme için gerekli olan minimum çözelti hacmi, L AML’nin formülasyondaki miktarı,  $C_s$  etkin maddenin ortamdaki doygun çözünürlüğü olarak ifade edilecek olursa; elde edilen sonuçlar, oluşturulan kalibrasyon eğrileri ve Genel Bilgiler (4.7.6.) bölümü doğrultusunda  $V_{min} = [L (6,944 \text{ mg}) / C_s] \times 10$  (Sink koşulu formülü) hesabı yapılarak Sink koşulu değerlendirilmiştir (İlhan, 2018).

**Tablo 19.** Çözünürlük çalışmasında zamana göre eklenen AML miktarları.

| Ortam (50 mL)     | Başlangıçtaki AML Miktarı | 8,5. Saatte Eklenen AML | 13. Saatte Eklenen AML | 24 saat Sonunda Toplam AML |
|-------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|
| Distile su – No.1 | 100 mg                    | 100 mg                  | -                      | 200 mg                     |
| Distile su – No.2 | 100 mg                    | 100 mg                  | -                      | 200 mg                     |
| Distile su – No.3 | 100 mg                    | -                       | 100 mg                 | 200 mg                     |
| pH 2 – No.1       | 100 mg                    | 100 mg                  | -                      | 200 mg                     |
| pH 2 – No.2       | 100 mg                    | -                       | 100 mg                 | 200 mg                     |
| pH 2 – No.3       | 100 mg                    | -                       | 100 mg                 | 200 mg                     |
| pH 6,8 – No.1     | 100 mg                    | -                       | -                      | 100 mg                     |
| pH 6,8 – No.2     | 100 mg                    | -                       | -                      | 100 mg                     |
| pH 6,8 – No.3     | 100 mg                    | -                       | -                      | 100 mg                     |



**Resim 3.** Çözünürlük çalışması düzeneği ve numune alma işlemi.

## 5.7. Formülasyonların Hazırlanması

### 5.7.1. IR formülasyonları

Geliştirilen 9 adet IR formülasyonunda (Tablo 20) AML ile birlikte değişik oranlarda; süper dağıtıcı olarak Kollidon CL ve Primojel, dolgu maddeleri olarak Avicel PH-102 ve Mannitol, lubrikant olarak magnezyum stearat ve renklendirici olarak kırmızı demir oksit kullanılmıştır.

**Tablo 20.** Tez çalışması için geliştirilen IR formülasyonları.

| Formülasyon (mg)    | IR-1   | IR-2   | IR-3   | IR-4   | IR-5   | IR-6   | IR-7   | IR-8   | IR-9   |
|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| AML                 | 6,944  | 6,944  | 6,944  | 6,944  | 6,944  | 6,944  | 6,944  | 6,944  | 6,944  |
| Avicel PH-102       | 53,056 | 43,056 | 33,056 | 43,056 | 33,056 | 43,056 | 43,056 | 53,056 | 0      |
| Primojel            | 10     | 10     | 10     | 20     | 30     | 30     | 0      | 30     | 30     |
| Mannitol            | 20     | 20     | 20     | 20     | 20     | 20     | 20     | 0      | 53,056 |
| Kollidon CL         | 10     | 20     | 30     | 10     | 10     | 0      | 30     | 10     | 10     |
| Magnezyum Stearat   | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      |
| Kırmızı Demir Oksit | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    |

### 5.7.2. ER formülasyonları

Geliştirilen 6 adet ER formülasyonunda (Tablo 21) AML ile birlikte değişik oranlarda; polimer olarak HPC-M ve HPC-SL, dolgu maddeleri olarak Avicel PH-102 ve lubrikant olarak magnezyum stearat kullanılmıştır.

**Tablo 21.** Tez çalışması için geliştirilen ER formülasyonları.

| Formülasyon (mg)  | ER-1   | ER-2   | ER-3   | ER-4   | ER-5   | ER-6   |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| AML               | 6,944  | 6,944  | 6,944  | 6,944  | 6,944  | 6,944  |
| Avicel PH-102     | 62,056 | 47,056 | 32,056 | 62,056 | 47,056 | 32,056 |
| HPC-M             | 30     | 45     | 60     | -      | -      | -      |
| HPC-SL            | -      | -      | -      | 30     | 45     | 60     |
| Magnezyum Stearat | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      |

## 5.8. Tablet basımı

Zımba çapı 6 mm olan eksantrik tablet basım cihazı kullanılarak IR tabletler için 6-8 kg, ER tabletler için 8-9 kg sertlikte tabletler basılmıştır. Basılan tabletlerin bazıları için, kırılmaya karşı direnç tayin cihazı yardımıyla sertlik kontrolü yapılarak optimum sertlik değerine ulaşılmıştır. Yardımcı maddeler seyreltme yöntemiyle karıştırılmıştır. Ardından tüm toz karışımları 5 dakika, son olarak magnezyum stearat da eklenerek 5 dakika daha karıştırılmıştır.

## 5.9. Tablet Kontrolleri

### 5.9.1. Çap ve kalınlık tayini

Hazırlanan her formülasyondan alınan 10 tabletin çap ve kalınlık ölçüleri dijital kumpas kullanarak mm cinsinden ölçülerek (Resim 4), elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanmıştır.



**Resim 4.** Dijital kumpas kullanılarak tablet çapının ölçülmesi.

### 5.9.2. Kırılmaya karşı direnç testi

Kırılmaya karşı direnç test cihazında (Resim 5) tablet çapı ayarı yapıldıktan sonra, hazırlanan her formülasyondan alınan 10 tablet cihazın çeneleri arasına yerleştirilerek kırılma anında uygulanan kuvvet kg cinsinden ölçülmüştür. Artık tablet parçaları her ölçüm sonrasında çene düzeneğinden uzaklaştırılmıştır.



**Resim 5.** Kırılmaya karşı direnç test cihazı.

### 5.9.3. Friyabilite testi

Hazırlanan tabletlerin ağırlıklarının 0,65'ten düşük olması nedeniyle, hazırlanan her formülasyondan alınan 20 tablet için friyabilite testi yapılmıştır. Bunun için öncelikle tabletler toplu olarak tartıldıktan sonra friyabilite test cihazına (Resim 6) yerleştirilerek cihaz 25 RPM hızda 4 dakika boyunca çalıştırılmıştır. 100 devir sonrasında artık tozları uzaklaştırılan tabletler tekrar tartılır. İlk ve son ağırlık değerlerinden yararlanılarak ağırlıktaki kayıp oranı ölçülmüştür.



**Resim 6.** Friyabilite test cihazı.

#### **5.9.4. Ağırlık sapması testi**

Hazırlanan her formülasyondan alınan 20 tabletin her biri hassas terazide tartılarak ortalama tablet ağırlığı hesaplanmıştır. Tablet ağırlıkları ile ortalama ağırlık değerleri, konuyla ilgili EP’de yer alan kriterler baz alınarak değerlendirilmiştir.

#### **5.9.5. Disintegrasyon (dağılma) testi**

Hazırlanan tabletlerin kaplanmamış olması nedeniyle dağılma test ortamı olarak 900 mL 0,01 N HCl kullanılmıştır. Bunun için öncelikle disintegrasyon test cihazındaki 6 adet deney tüpüne, içinde birer tablet bulunan diskler yerleştirildikten sonra 15 dakika boyunca dağılma testi yapılmış ve tabletlerin durumları gözlemlenmiştir.

#### **5.9.6. Dissolüsyon testi**

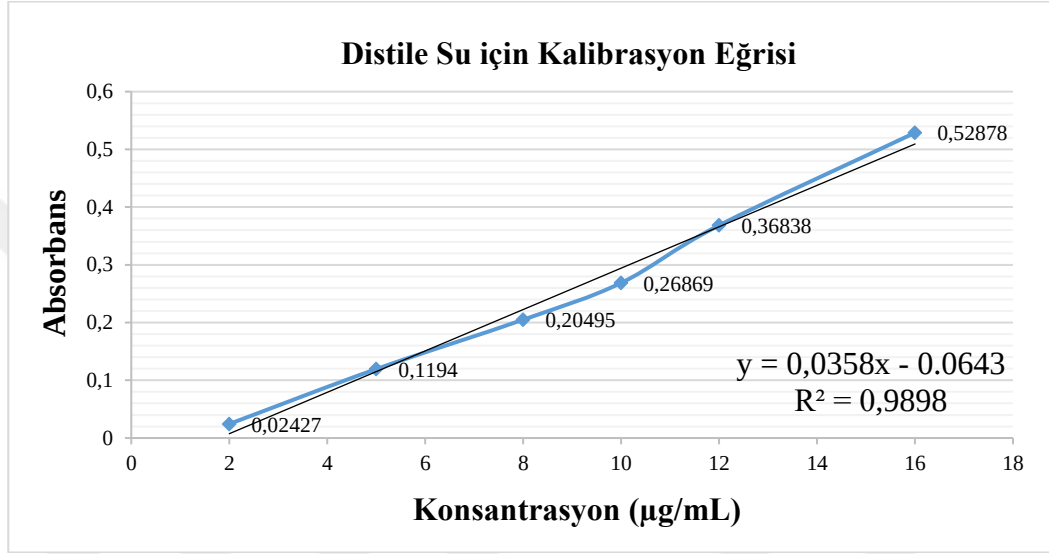
AML tabletleri ile yapılan dissolüsyon testi konusunda FDA ve USP; palet karıştırıcı hızının 50 RPM, dissolüsyon ortamının 37 °C sıcaklığa ve 900 mL hacme sahip olmasını önermektedir. pH 2 çözeltisi kullanılarak IR tabletler için 1 saat, ER tabletler için ise 2 saat süresince dissolüsyon testi yapılmıştır. pH 6,8 tampon çözeltisi kullanılarak yapılan testte sadece ER tablet kullanılmış olup, tabletler gastrointestinal sistem taklit edilerek pH 2 çözeltisinde 2 saat kadar bekletildikten sonra 10 saat süresince 6,8 tampon çözeltisinde bekletilmiştir. Dissolüsyon ortamından alınan numuneler filtrelerden süzülerek deney tüplerine aktarıldıktan sonra, UV spektrofotometresi kullanılarak 238 nm dalga boyundaki absorbansları ölçülmüş ve dissolüsyon ortamına geçen etkin madde miktarları hesaplanmıştır. Sonuçlara tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılarak, formülasyonlar arası farklar istatistiksel olarak incelenmiştir. Daha sonra DSSolver Excel eklentisi yardımıyla, elde edilen ER salım profillerinin hız kinetikleri saptanmıştır.

## 6. BULGULAR

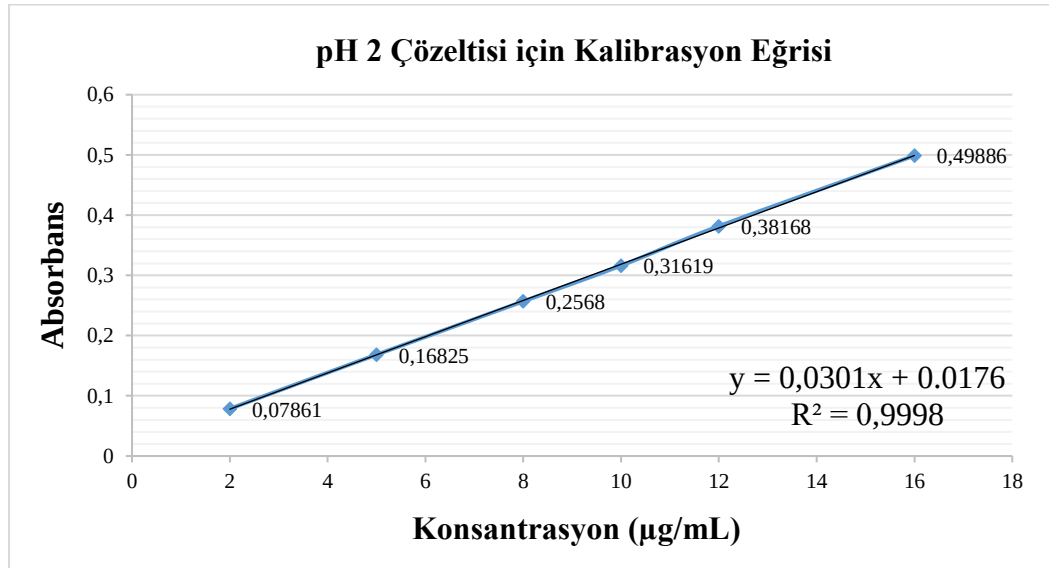
### 6.1. Kalibrasyon Eğrileri

#### 6.1.1. Çözünürlük çalışması için oluşturulan kalibrasyon eğrileri

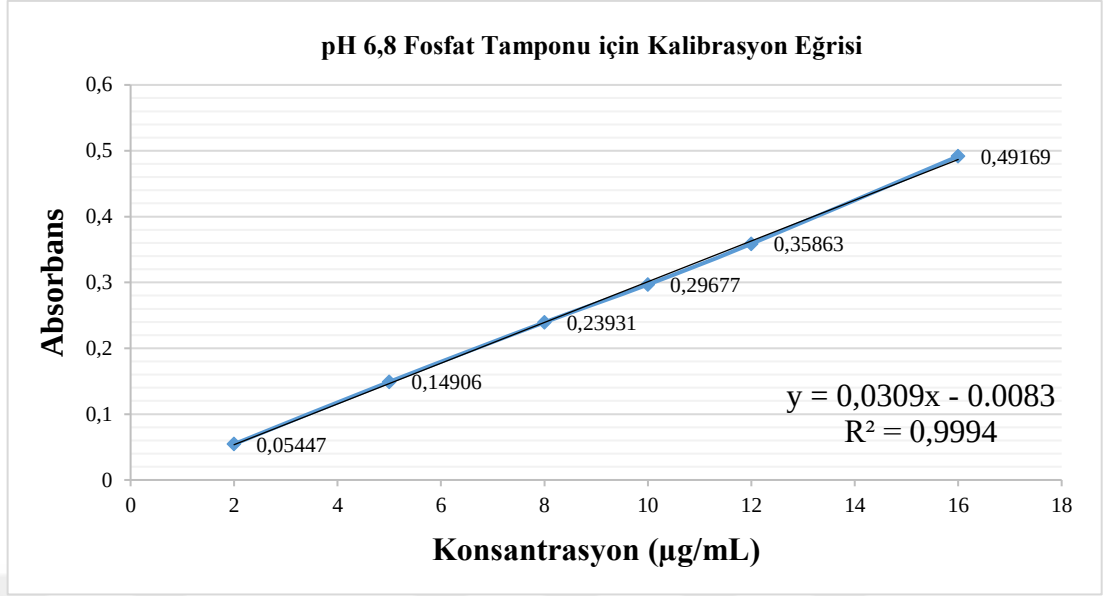
Gereç ve Yöntem (5.6.2.) bölümünde açıklanan yöntemle çözünürlük çalışması için geliştirilen kalibrasyon eğrileri aşağıda verilmiştir.



Şekil 14. Distile suda çözünürlük çalışması için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



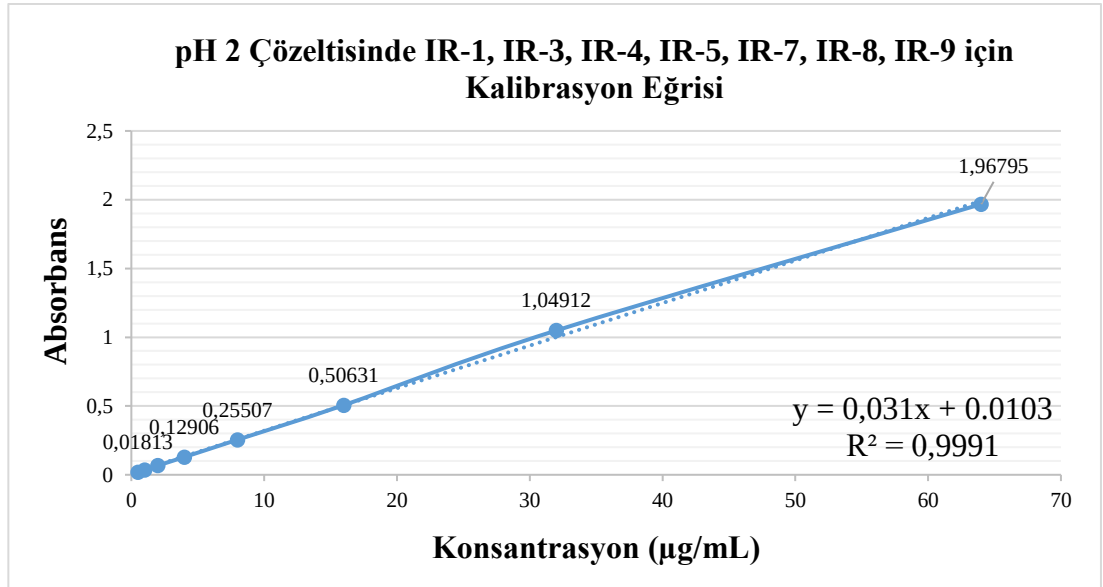
Şekil 15. pH 2 çözeltisinde çözünürlük çalışması için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



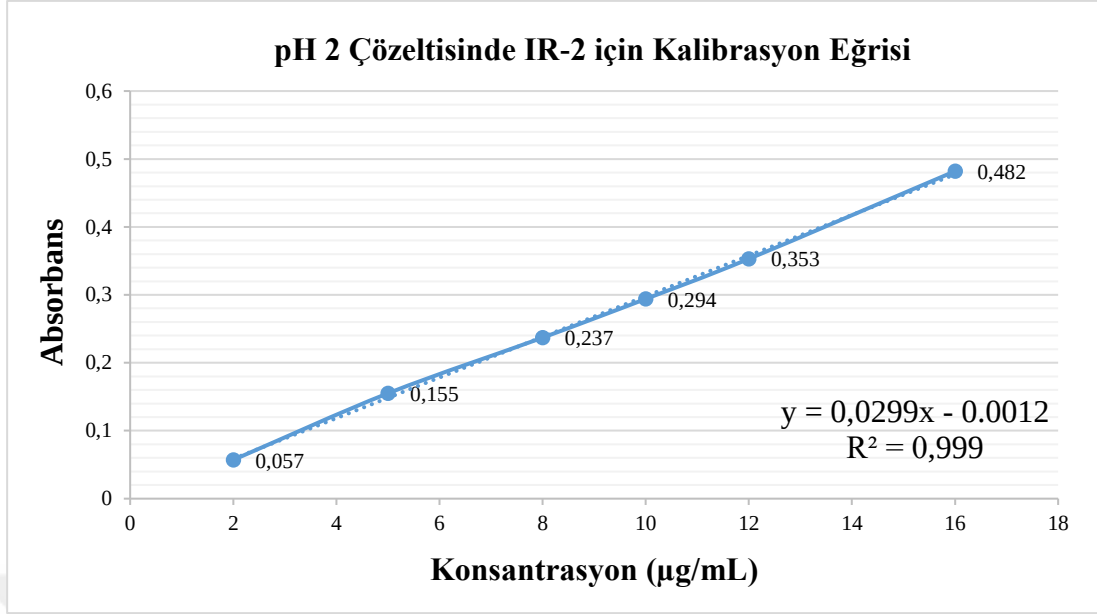
**Şekil 16.** pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde çözünürlük çalışması için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.

#### 6.1.2. IR formülasyonları için oluşturulan kalibrasyon eğrileri

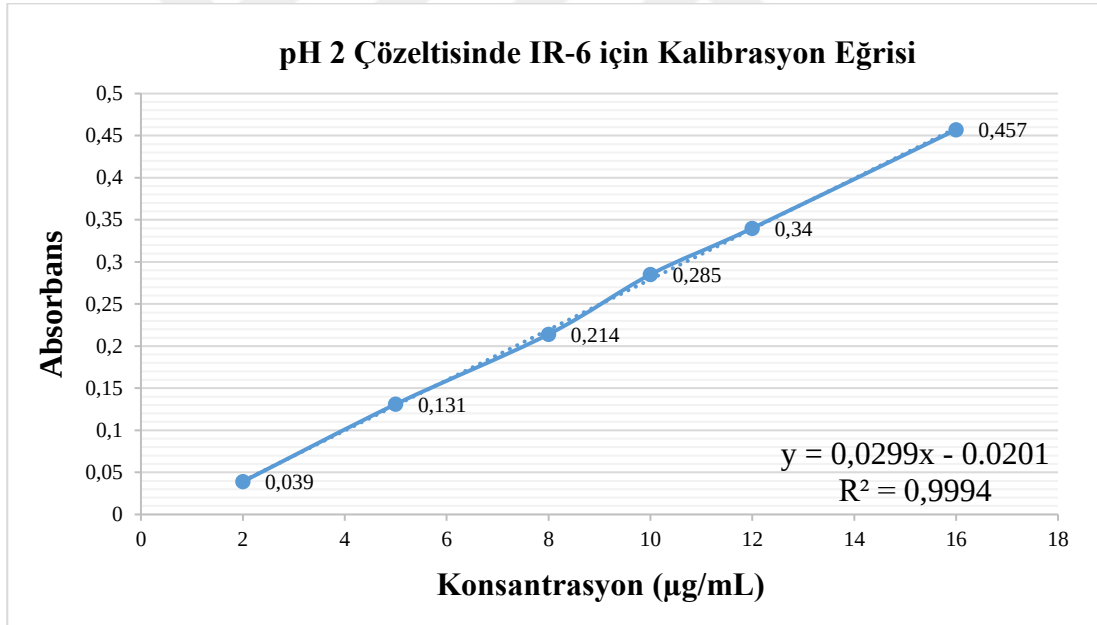
Gereç ve Yöntem (5.5.) bölümünde açıklanan yöntemle IR formülasyonları için geliştirilen kalibrasyon eğrileri aşağıda verilmiştir.



**Şekil 17.** IR-1, IR-3, IR-4, IR-5, IR-7, IR-8 ve IR-9 formülasyonları için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



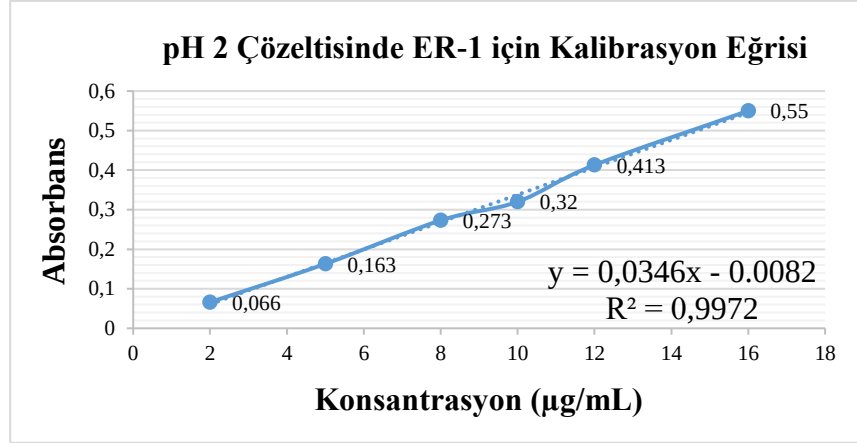
**Şekil 18.** IR-2 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



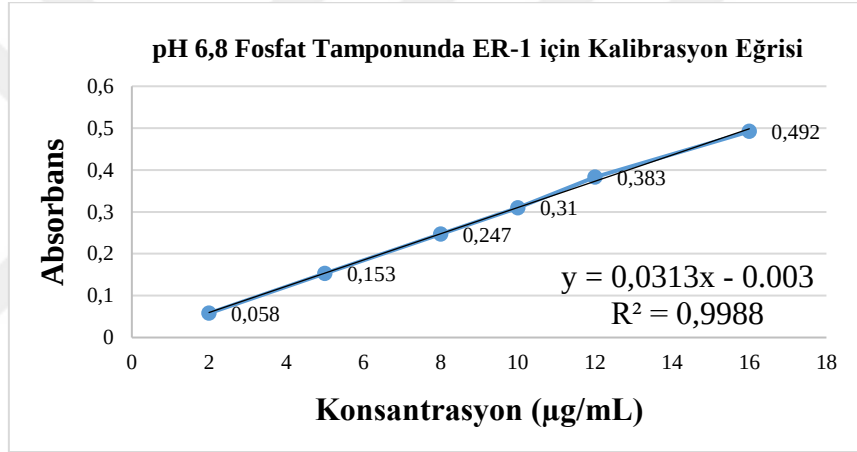
**Şekil 19.** IR-6 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.

### 6.1.3. ER formülasyonları için oluşturulan kalibrasyon eğrileri

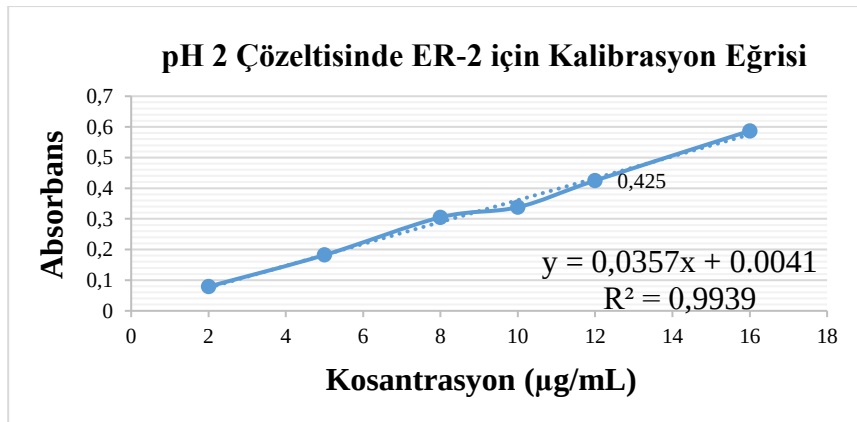
Gereç ve Yöntem (5.5.) bölümünde açıklanan yöntemle ER formülasyonları için geliştirilen kalibrasyon eğrileri aşağıda verilmiştir.



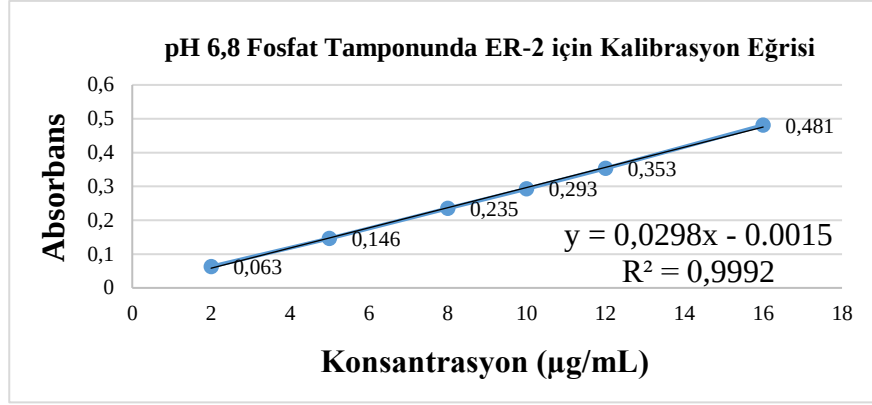
**Şekil 20.** pH 2 çözeltisinde ER-1 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



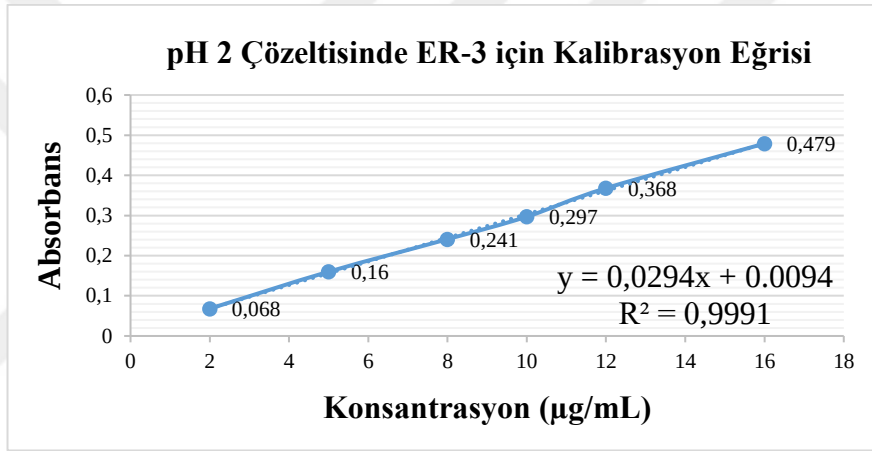
**Şekil 21.** pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-1 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



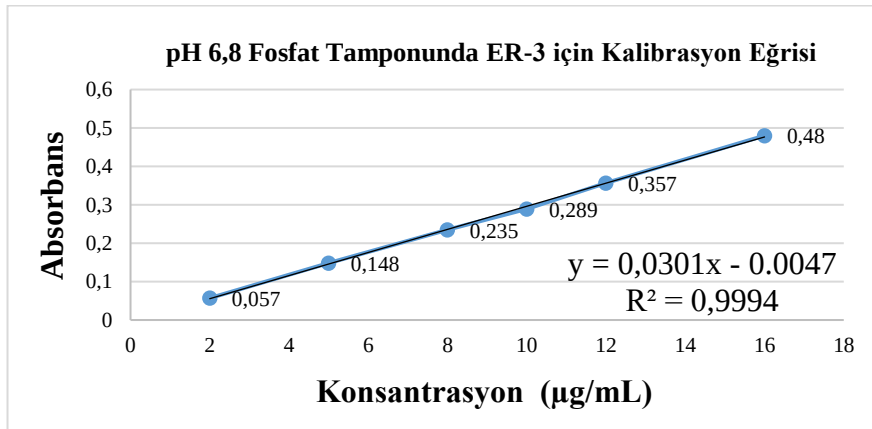
**Şekil 22.** pH 2 çözeltisinde ER-2 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



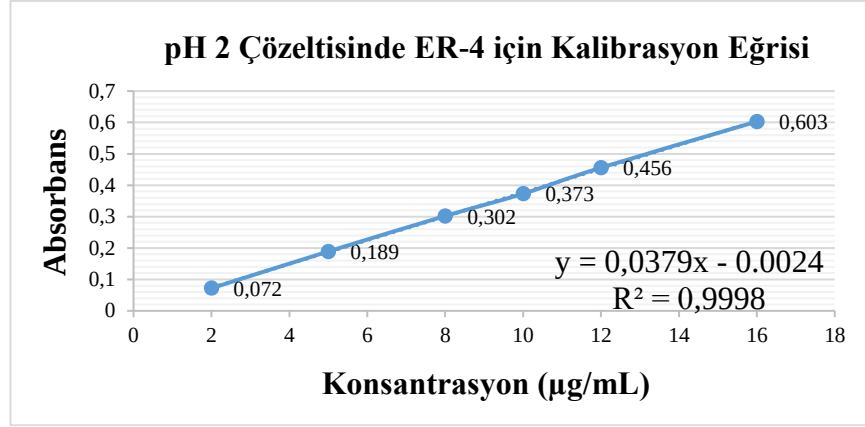
**Şekil 23.** pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-2 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



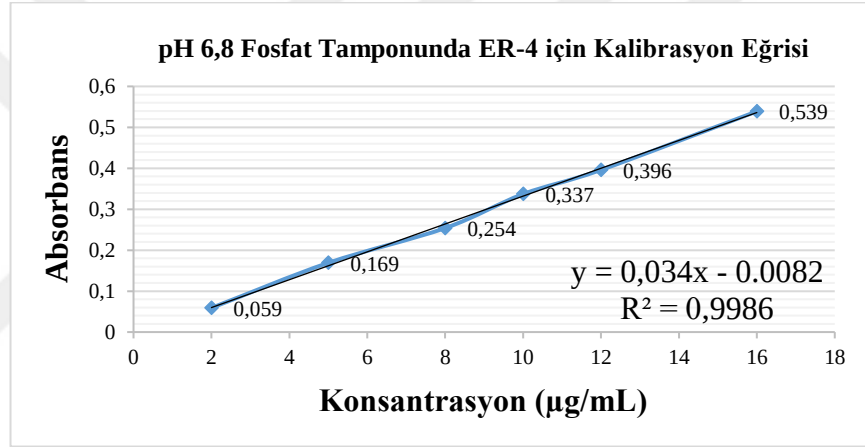
**Şekil 24.** pH 2 çözeltisinde ER-3 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



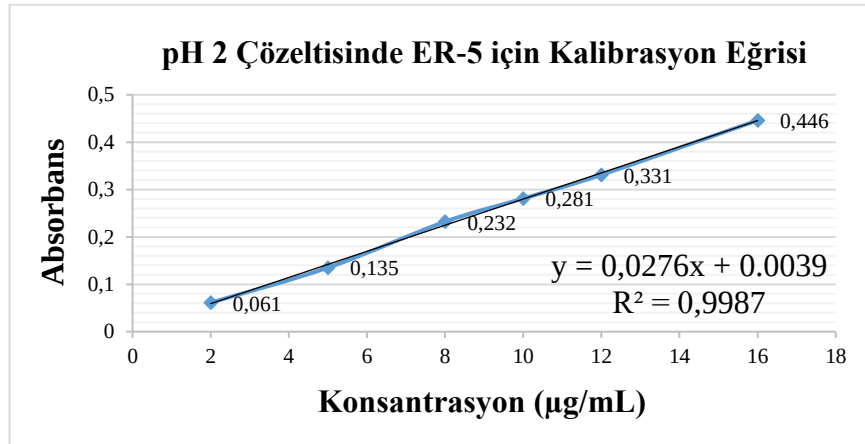
**Şekil 25.** pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-3 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



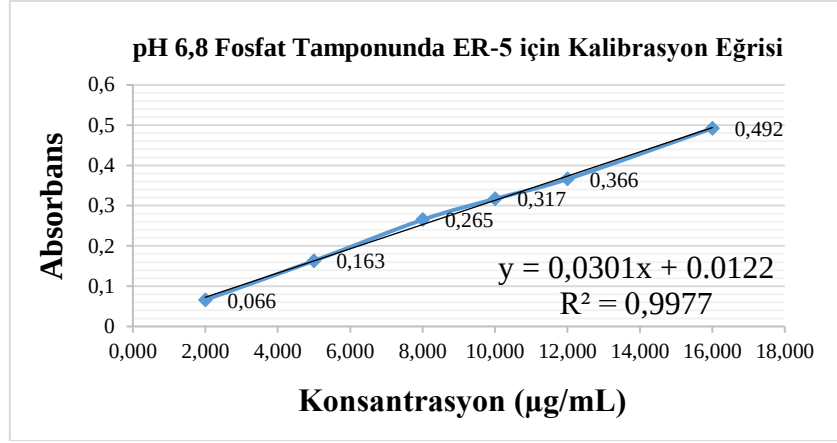
**Şekil 26.** pH 2 çözeltisinde ER-4 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



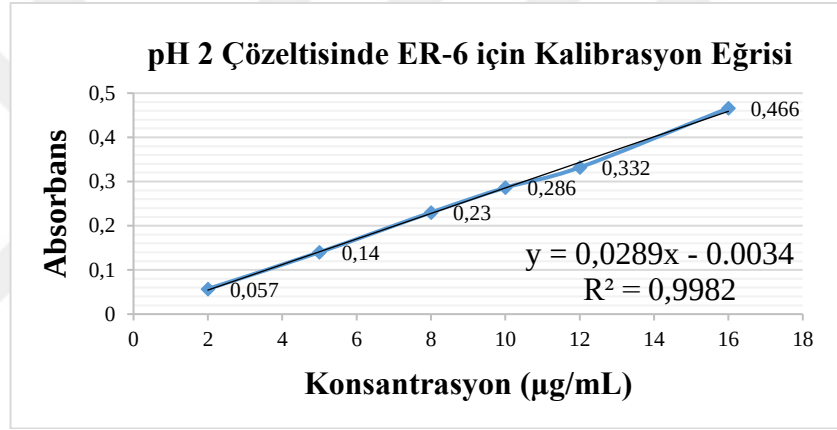
**Şekil 27.** pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-4 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



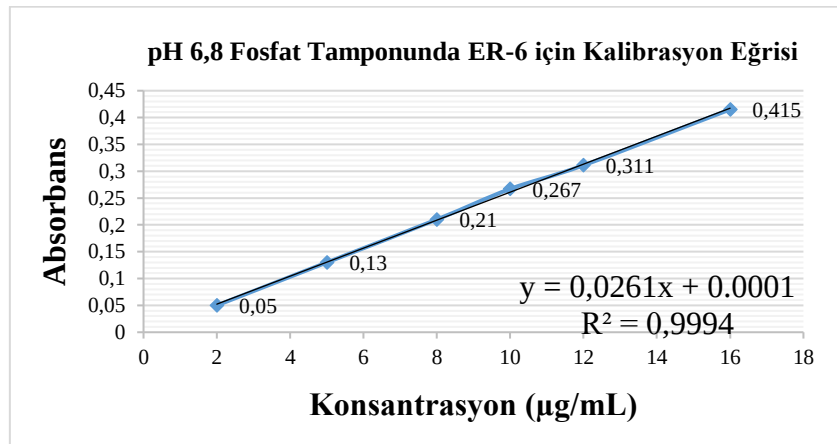
**Şekil 28.** pH 2 çözeltisinde ER-5 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



**Şekil 29.** pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-5 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



**Şekil 30.** pH 2 çözeltisinde ER-6 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.



**Şekil 31.** pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-6 formülasyonu için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.

## 6.2. AML Analizlerine Ait Bulgular

### 6.2.1. Erime derecesi tayinine ait bulgular

Erime noktası tayininde AML'nin tamamen eridiği sıcaklık 199 °C erime noktası olarak kabul edilmiştir. Bu verinin literatür bulgusuna (199-200 °C) (Patel ve ark., 2019) uygun olduğu görülmektedir.

### 6.2.2. Çözünürlük çalışmasına ait bulgular

Dissolüsyon çalışmalarında Sink koşulunun sağlandığını göstermek amacıyla distile su, pH 2 çözeltisi ve pH 6,8 tampon çözeltisi kullanılarak  $37 \pm 1$  °C sıcaklıkta çözünürlük çalışması yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, oluşturulan kalibrasyon eğrileri ve Gereç ve Yöntem (5.6.2.) bölümünde yer alan Sink koşulu formülü kullanılarak Sink koşulu ve çözünme için gerekli olan minimum çözelti hacmi ( $V_{min}$ ) hesaplanarak Tablo 22 ile gösterilmiştir.

**Tablo 22.** Sink koşulu için yapılan çözünürlük çalışmasının sonuçları.

| Çözünme Şartları        | Doygun Haldeki Çözünürlük ( $C_s$ ), mg/mL | $V_{min}$ , mL |
|-------------------------|--------------------------------------------|----------------|
| Distile su              | 2,6562                                     | 26,18          |
| 0,01 N HCl (pH 2)       | 3,1326                                     | 21,85          |
| Fosfat tamponu (pH 6,8) | 1,2875                                     | 54,59          |

## 6.3. Tablet Kontrollerine Ait Bulgular

### 6.3.1. Çap ve kalınlık tayinine ait bulgular

Gereç ve Yöntem (5.9.1.) bölümünde açıklanan yöntemle IR ve ER tabletler için yapılan çap ve kalınlık tayinine ait bulgular Tablo 22 ve Tablo 23 ile gösterilmiştir.

**Tablo 23.** IR tabletlerde çap ve kalınlık tayinine ait ortalama çap (mm) ve kalınlık (mm) ile standart sapma değerleri (STD) (n=10).

| Formülasyon              | IR-1  | IR-2  | IR-3   | IR-4   | IR-5   | IR-6   | IR-7   | IR-8   | IR-9   |
|--------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Ortalama Çap</b>      | 6,13  | 6,121 | 6,16   | 6,1575 | 6,1495 | 6,1425 | 6,2175 | 6,147  | 6,1565 |
| <b>Çap STD</b>           | 0,007 | 0,004 | 0,004  | 0,0069 | 0,0066 | 0,004  | 0,005  | 0,0045 | 0,0065 |
| <b>Ortalama Kalınlık</b> | 2,516 | 2,565 | 2,7105 | 2,5005 | 2,5355 | 2,5055 | 3,0035 | 2,625  | 2,587  |
| <b>Kalınlık STD</b>      | 0,022 | 0,024 | 0,021  | 0,0146 | 0,017  | 0,023  | 0,0135 | 0,0159 | 0,0251 |

**Tablo 24.** ER tabletlerde çap ve kalınlık tayinine ait ortalama çap (mm) ve kalınlık (mm) ile standart sapma değerleri (STD) (n=10).

| Formülasyon       | ER-1  | ER-2  | ER-3  | ER-4  | ER-5  | ER-6  |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Ortalama ap      | 2,668 | 6,137 | 6,092 | 6,125 | 6,118 | 6,116 |
| ap STD           | 0,008 | 0,007 | 0,006 | 0,007 | 0,006 | 0,005 |
| Ortalama Kalınlık | 5,489 | 0,023 | 2,953 | 2,681 | 2,963 | 3,019 |
| Kalınlık STD      | 1,901 | 0,023 | 0,023 | 0,058 | 0,018 | 0,02  |

### 6.3.2. Kırılmaya karşı direnç testine ait bulgular

Gereç ve Yöntem (5.9.2.) bölümünde açıklanan yöntemle IR ve ER tabletler için yapılan kırılmaya karşı direnç testine ait bulgular Tablo 24 ve Tablo 25 ile gösterilmiştir.

**Tablo 25.** IR tabletlerde kırılmaya karşı direnç testine ait ortalama sertlik (kg) ve standart sapma değerleri (STD) (n=10).

| Formülasyon      | IR-1  | IR-2  | IR-3  | IR-4  | IR-5  | IR-6  | IR-7  | IR-8  | IR-9  |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Ortalama Sertlik | 6,532 | 7,994 | 5,937 | 4,835 | 6,652 | 5,903 | 5,229 | 7,65  | 4,232 |
| STD              | 0,41  | 0,354 | 0,359 | 0,272 | 0,441 | 0,27  | 0,169 | 0,273 | 0,252 |

**Tablo 26.** ER tabletlerde kırılmaya karşı direnç testine ait ortalama sertlik (kg) ve standart sapma değerleri (STD) (n=10).

| Formülasyon      | ER-1  | ER-2  | ER-3  | ER-4   | ER-5  | ER-6   |
|------------------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|
| Ortalama Sertlik | 9,631 | 8,928 | 8,655 | 8,4716 | 9,688 | 10,545 |
| STD              | 0,083 | 0,279 | 0,229 | 0,3998 | 0,686 | 0,5193 |

### 6.3.3. Friyabilite testine ait bulgular

Gereç ve Yöntem (5.9.2.) bölümünde açıklanan yöntemle IR ve ER tabletler için yapılan friyabilite testine ait bulgular Tablo 26 ve Tablo 27 ile gösterilmiştir.

**Tablo 27.** IR tabletlerde friyabilite testine ait % ağırlık kaybı değerleri (n=20).

| Formülasyon     | IR-1  | IR-2   | IR-3  | IR-4 | IR-5 | IR-6  | IR-7 | IR-8  | IR-9  |
|-----------------|-------|--------|-------|------|------|-------|------|-------|-------|
| % Ağırlık Kaybı | 0,275 | 0,4097 | 0,352 | 0,56 | 0,35 | 0,429 | 0,37 | 0,078 | 0,736 |

**Tablo 28.** ER tabletlerde friyabilite testine ait % ağırlık kaybı değerleri (n=20).

| Formülasyon     | ER-1  | ER-2 | ER-3 | ER-4 | ER-5 | ER-6 |
|-----------------|-------|------|------|------|------|------|
| % Ağırlık Kaybı | 0,306 | 0,27 | 0,43 | 0,31 | 0,21 | 0,16 |

#### 6.3.4. Ağırlık sapması testine ait bulgular

Gereç ve Yöntem (5.9.4.) bölümünde açıklanan yöntemle IR ve ER tabletler için yapılan ağırlık sapması testine ait bulgular Tablo 28 ve Tablo 29 ile gösterilmiştir.

**Tablo 29.** IR tabletlerde ağırlık sapması testine ait ortalama ağırlık (mg) ve standart sapma değerleri (STD) (n=20).

| Formülasyon      | IR-1  | IR-2  | IR-3   | IR-4  | IR-5   | IR-6  | IR-7   | IR-8   | IR-9   |
|------------------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|--------|--------|
| Ortalama Ağırlık | 98,26 | 98,83 | 100,07 | 98,16 | 100,97 | 99,57 | 101,36 | 101,45 | 100,09 |
| STD              | 0,71  | 0,456 | 0,426  | 0,635 | 0,363  | 0,291 | 0,369  | 0,75   | 0,46   |

**Tablo 30.** ER tabletlerde ağırlık sapması testine ait ortalama ağırlık (mg) ve standart sapma değerleri (STD) (n=20).

| Formülasyon      | ER-1   | ER-2   | ER-3   | ER-4   | ER-5   | ER-6   |
|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Ortalama Ağırlık | 98,835 | 99,8   | 99,76  | 99,075 | 99,635 | 99,258 |
| STD              | 1,0111 | 0,4856 | 0,5854 | 0,9363 | 0,5008 | 0,4481 |

#### 6.3.5. Disintegrasyon (dağılma) testine ait bulgular

Gereç ve Yöntem (5.9.5.) bölümünde açıklanan yöntemle IR tabletler için yapılan dağılma testine ait bulgular Tablo 30 ile gösterilmiştir.

**Tablo 31.** IR tabletlerde dağılma testine ait ortalama dağılma süresi (sn) ve standart sapma değerleri (STD) (n=6).

| Formülasyon             | IR 1  | IR 2  | IR 3  | IR 4 | IR 5  | IR 6  | IR 7 | IR 8  | IR 9  |
|-------------------------|-------|-------|-------|------|-------|-------|------|-------|-------|
| Ortalama Dağılma Süresi | 16,57 | 25,56 | 23,66 | 31,5 | 18,09 | 54,36 | 8,04 | 37,05 | 26,03 |
| STD                     | 1,45  | 2,37  | 1,87  | 1,63 | 1,39  | 1,42  | 0,98 | 3,53  | 2,25  |

### 6.3.6. Dissolüsyon testine ait bulgular

Gereç ve Yöntem (5.9.6.) bölümünde açıklanan yöntemle IR ve ER tabletler için yapılan dissolüsyon testine ait bulgular aşağıda gösterilmiştir.

**Tablo 32.** pH 2 çözeltisinde IR-1, IR-2, IR-3 formülasyonlarının dissolüsyon testine ait ortalama salınan AML (%) ve standart sapma değerleri (STD) (n = 3).

| Zaman<br>(dk) | IR-1                    |       | IR-2                    |       | IR-3                    |       |
|---------------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|
|               | Ortalama<br>Salınan AML | STD   | Ortalama<br>Salınan AML | STD   | Ortalama<br>Salınan AML | STD   |
| 5             | 82,177                  | 1,717 | 88,342                  | 0,375 | 92,628                  | 0,627 |
| 15            | 94,914                  | 2,666 | 95,494                  | 0,993 | 94,928                  | 2,827 |
| 30            | 94,715                  | 3,156 | 97,201                  | 0,719 | 97,436                  | 0,724 |
| 60            | 98,612                  | 3,306 | 99,688                  | 2,051 | 88,865                  | 1,659 |

**Tablo 33.** pH 2 çözeltisinde IR-4, IR-5, IR-6 formülasyonlarının dissolüsyon testine ait ortalama salınan AML (%) ve standart sapma değerleri (STD) (n = 3).

| Zaman<br>(dk) | IR-4                    |       | IR-5                    |       | IR-6                    |       |
|---------------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|
|               | Ortalama<br>Salınan AML | STD   | Ortalama<br>Salınan AML | STD   | Ortalama<br>Salınan AML | STD   |
| 5             | 88,029                  | 2,827 | 92,716                  | 0,501 | 84,592                  | 0,65  |
| 15            | 91,792                  | 2,202 | 96,02                   | 1,035 | 93,045                  | 1,126 |
| 30            | 92,001                  | 4,389 | 95,861                  | 0,084 | 92,32                   | 2,063 |
| 60            | 87,611                  | 3,916 | 95,276                  | 1,576 | 90,444                  | 0,65  |

**Tablo 34.** pH 2 çözeltisinde IR-7, IR-8, IR-9 formülasyonlarının dissolüsyon testine ait ortalama salınan AML (%) ve standart sapma değerleri (STD) (n = 3).

| Zaman<br>(dk) | IR-7                    |       | IR-8                    |       | IR-9                    |       |
|---------------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|
|               | Ortalama<br>Salınan AML | STD   | Ortalama<br>Salınan AML | STD   | Ortalama<br>Salınan AML | STD   |
| 5             | 75,548                  | 2,479 | 90,164                  | 4,955 | 83,367                  | 2,673 |
| 15            | 81,271                  | 1,357 | 87,013                  | 1,349 | 91,339                  | 10,51 |
| 30            | 81,408                  | 2,147 | 94,111                  | 8,203 | 86,583                  | 3,01  |
| 60            | 84,684                  | 3,454 | 84,778                  | 3,883 | 87,175                  | 3,884 |

**Tablo 35.** pH 2 çözeltisinde ve pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-1, ER-2, ER-3 formülasyonlarının dissolüsyon testine ait ortalama salınan AML (%) ve standart sapma değerleri (STD) (n = 3).

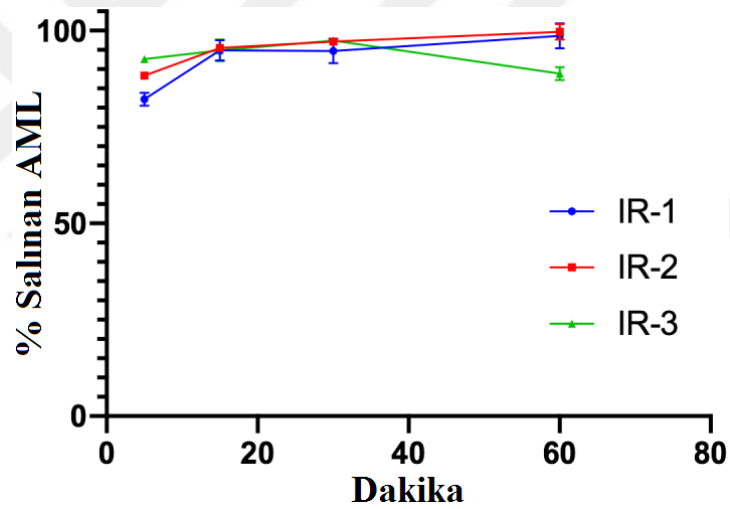
| Dissolüsyon Ortamı       | Zaman (dk) | ER-1                 |       | ER-2                 |       | ER-3                 |       |
|--------------------------|------------|----------------------|-------|----------------------|-------|----------------------|-------|
|                          |            | Ortalama Salınan AML | STD   | Ortalama Salınan AML | STD   | Ortalama Salınan AML | STD   |
| pH 2<br>(0,01 N HCl)     | 5          | 1,536                | 2,66  | 0                    | 0     | 0                    | 0     |
|                          | 15         | 8,728                | 1,414 | 0                    | 0     | 0                    | 0     |
|                          | 30         | 10,414               | 2,655 | 0                    | 0     | 0                    | 0     |
|                          | 60         | 16,407               | 2,025 | 0                    | 0     | 0                    | 0     |
|                          | 120        | 22,307               | 3,575 | 0                    | 0     | 0                    | 0     |
| pH 6,8 Fosfat<br>Tamponu | 180        | 22,307               | 3,575 | 0                    | 0     | 0                    | 0     |
|                          | 240        | 26,034               | 1,819 | 6,306                | 1,23  | 0                    | 0     |
|                          | 360        | 27,69                | 1,109 | 8,626                | 0,664 | 1,249                | 2,162 |
|                          | 480        | 33,28                | 1,401 | 14,86                | 2,895 | 16,951               | 5,846 |
|                          | 720        | 53,801               | 0,355 | 27,328               | 3,647 | 27,572               | 6,347 |

**Tablo 36.** pH 2 çözeltisinde ve pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ER-4, ER-5, ER-6 formülasyonlarının dissolüsyon testine ait ortalama salınan AML (%) ve standart sapma değerleri (STD) (n = 3).

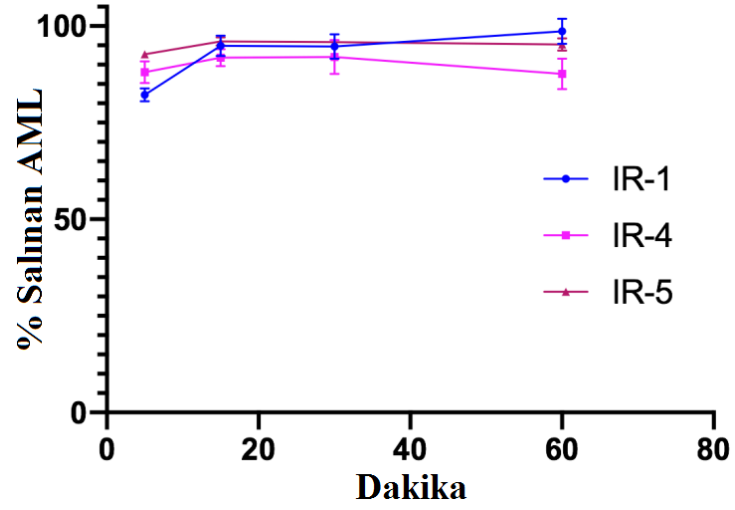
| Dissolüsyon Ortamı       | Zaman (dk) | ER-4                 |       | ER-5                 |        | ER-6                 |        |
|--------------------------|------------|----------------------|-------|----------------------|--------|----------------------|--------|
|                          |            | Ortalama Salınan AML | STD   | Ortalama Salınan AML | STD    | Ortalama Salınan AML | STD    |
| pH 2<br>(0,01 N HCl)     | 5          | 6,178                | 0,711 | 6,136                | 6,646  | 0                    | 0      |
|                          | 15         | 7,774                | 0,197 | 7,091                | 4,765  | 1,614                | 1,468  |
|                          | 30         | 12,22                | 1,754 | 12,1                 | 1,649  | 5,412                | 2,301  |
|                          | 60         | 20,655               | 2,242 | 18,674               | 4,048  | 15,726               | 3,483  |
|                          | 120        | 30,003               | 2,589 | 37,302               | 0,717  | 38,299               | 9,069  |
| pH 6,8 Fosfat<br>Tamponu | 180        | 30,003               | 2,589 | 43,1                 | 2,622  | 50,333               | 9,853  |
|                          | 240        | 31,426               | 2,813 | 49,076               | 19,953 | 70,859               | 8,1    |
|                          | 360        | 40,117               | 2,456 | 69,392               | 1,882  | 86,915               | 19,202 |
|                          | 480        | 48,758               | 3,308 | 81,39                | 10,381 | 94,725               | 11,512 |
|                          | 720        | 56,89                | 5,474 | 85,729               | 7,044  | 99,194               | 7,693  |

**Tablo 37.** pH 2 çözeltisinde ve pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde IR-5 + ER-1 formülasyonunun dissolüsyon testine ait ortalama salınan AML (%) ve standart sapma değerleri (STD) (n = 3).

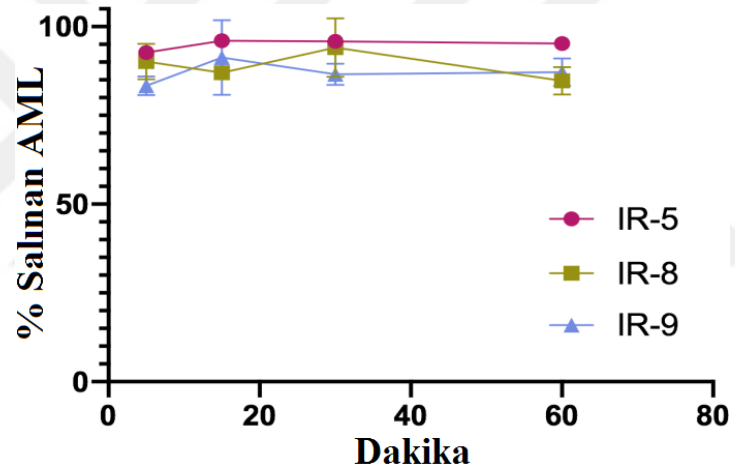
| Dissolüsyon Ortamı       | Zaman (dk) | IR 5 + ER 1          |       |
|--------------------------|------------|----------------------|-------|
|                          |            | Ortalama Salınan AML | STD   |
| pH 2<br>(0,01 N HCl)     | 5          | 53,716               | 1,176 |
|                          | 15         | 54,228               | 1,167 |
|                          | 30         | 54,367               | 2,177 |
|                          | 60         | 61,411               | 2,758 |
|                          | 120        | 62,469               | 0,535 |
| pH 6,8<br>Fosfat Tamponu | 180        | 66,51                | 0,587 |
|                          | 240        | 68,152               | 0,513 |
|                          | 360        | 72,942               | 0,847 |
|                          | 480        | 75,938               | 0,972 |
|                          | 720        | 79,224               | 0,649 |



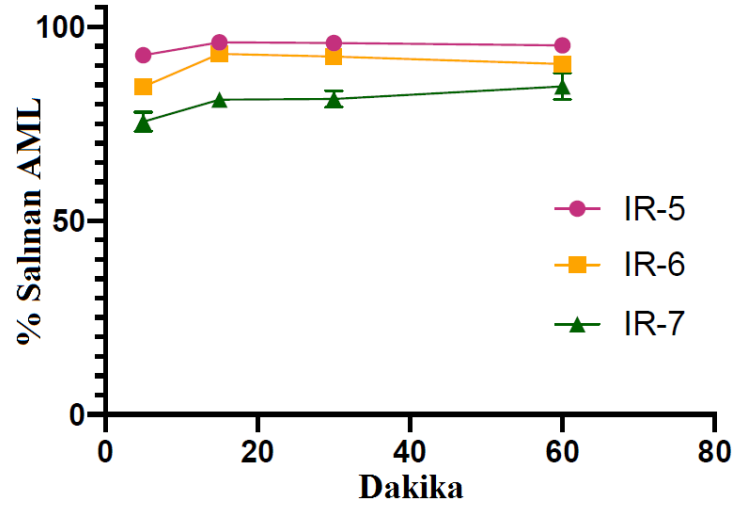
**Şekil 32.** pH 2 çözeltisinde IR-1, IR-2, IR-3 formülasyonlarının karşılaştırmalı dissolüsyon profilleri.



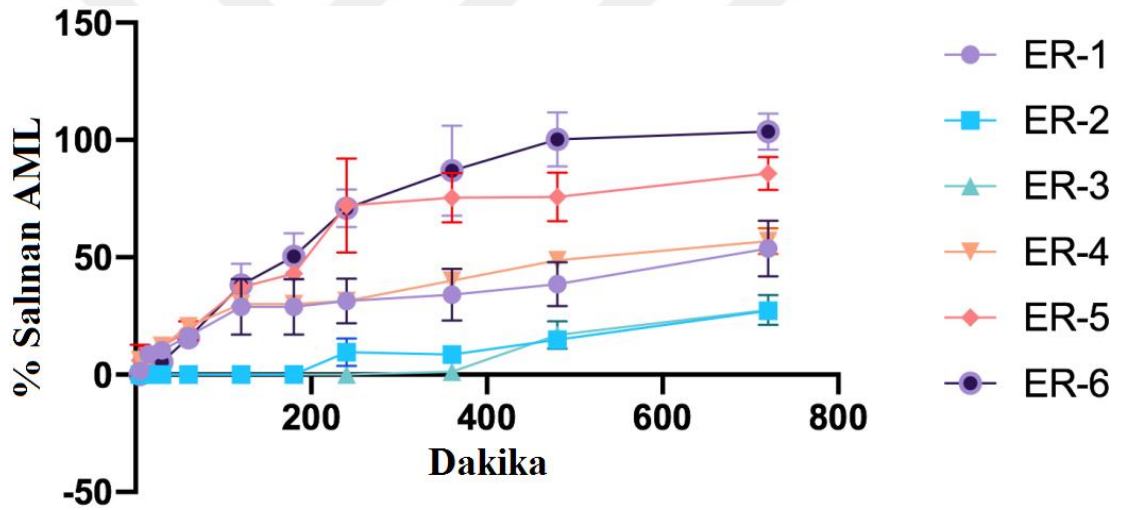
**Şekil 33.** pH 2 çözeltisinde IR-1, IR-4, IR-5 formülasyonlarının karşılaştırmalı dissolüsyon profilleri.



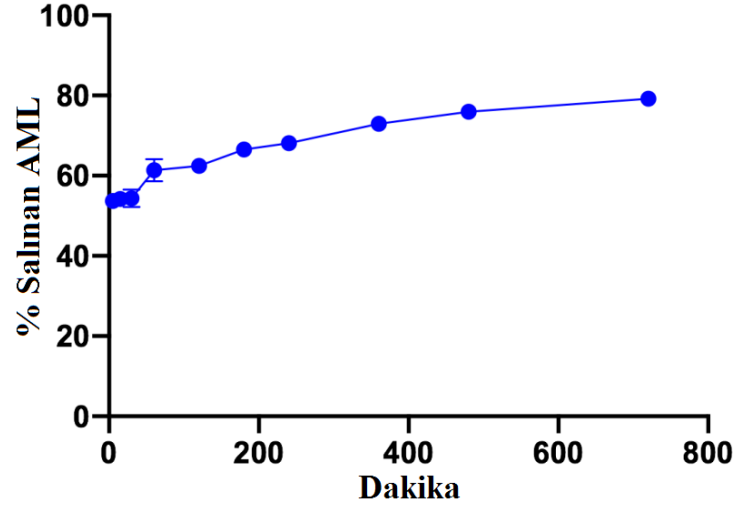
**Şekil 34.** pH 2 çözeltisinde IR-5, IR-8, IR-9 formülasyonlarının karşılaştırmalı dissolüsyon profilleri.



Şekil 35. pH 2 çözeltisinde IR-5, IR-6, IR-7 formülasyonlarının karşılaştırmalı dissolüsyon profilleri.



Şekil 36. pH 2 çözeltisinde ve pH 6,8 tampon çözeltisinde tutulan ER formülasyonlarının karşılaştırmalı dissolüsyon profilleri.



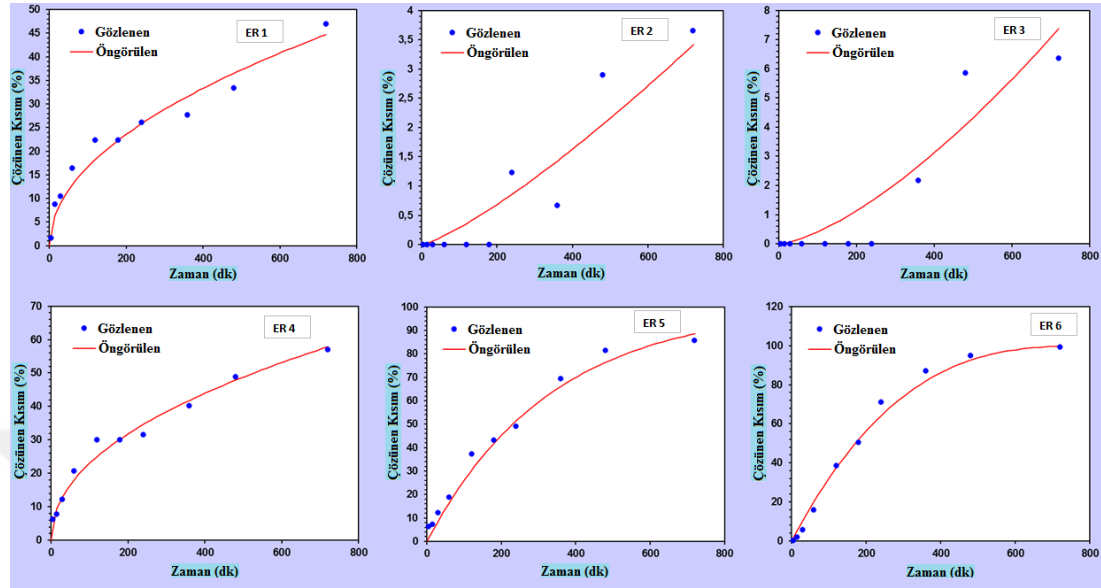
**Şekil 37.** IR-5 + ER-1 formülasyonunun dissolüsyon profili.

ER formülasyonların hız kinetik grafiklerini oluşturmak amacıyla DDSolver kullanılarak yapılan hesaplamalar Tablo 37 ile gösterilmiştir.

**Tablo 38.** ER formülasyonların hız kinetiklerini grafiklerini oluşturmak amacıyla yapılan hesaplamalar.

| Kinetikler       | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> adjusted | AIC    | MSC   | Formülasyon       |
|------------------|----------------|-------------------------|--------|-------|-------------------|
| Sıfıncı Kinetik  | 0,586          | 0,586                   | 66,683 | 0,682 | ER-1              |
| Birinci Kinetik  | 0,704          | 0,704                   | 63,343 | 1,016 |                   |
| Higuchi Model    | 0,954          | 0,954                   | 44,65  | 2,885 |                   |
| Korsmeyer-Peppas | 0,905          | 0,893                   | 54,017 | 1,949 |                   |
| Sıfıncı Kinetik  | 0,888          | 0,888                   | 46,39  | 1,689 | ER-2<br>n = 1,37  |
| Birinci Kinetik  | 0,857          | 0,857                   | 48,815 | 1,446 |                   |
| Higuchi Model    | 0,536          | 0,536                   | 46,39  | 1,689 |                   |
| Korsmeyer-Peppas | 0,967          | 0,963                   | 36,237 | 2,704 |                   |
| Sıfıncı Kinetik  | 0,888          | 0,888                   | 46,39  | 1,689 | ER-3<br>n = 4,25  |
| Birinci Kinetik  | 0,857          | 0,857                   | 48,815 | 1,446 |                   |
| Higuchi Model    | 0,536          | 0,536                   | 46,39  | 1,689 |                   |
| Korsmeyer-Peppas | 0,967          | 0,963                   | 36,237 | 2,704 |                   |
| Sıfıncı Kinetik  | 0,566          | 0,566                   | 72,368 | 0,634 | ER-4<br>n = 0,468 |
| Birinci Kinetik  | 0,754          | 0,754                   | 66,682 | 1,202 |                   |
| Higuchi Model    | 0,975          | 0,975                   | 43,709 | 3,499 |                   |
| Korsmeyer-Peppas | 0,981          | 0,978                   | 43,153 | 3,555 |                   |
| Sıfıncı Kinetik  | 0,779          | 0,779                   | 77,048 | 1,31  | ER-5              |
| Birinci Kinetik  | 0,982          | 0,982                   | 51,734 | 3,841 |                   |
| Higuchi Model    | 0,969          | 0,969                   | 57,428 | 3,272 |                   |
| Korsmeyer-Peppas | 0,972          | 0,969                   | 58,377 | 3,177 |                   |
| Sıfıncı Order    | 0,798          | 0,798                   | 81,62  | 1,237 | ER-6              |
| Birinci Kinetik  | 0,979          | 0,979                   | 59,217 | 3,477 |                   |
| Higuchi Model    | 0,92           | 0,92                    | 72,312 | 2,168 |                   |
| Korsmeyer-Peppas | 0,776          | 0,748                   | 84,677 | 0,931 |                   |

ER formülasyonlarının DDSolver kullanılarak oluşturulan hız kinetik grafikleri Şekil 37 ile gösterilmiştir.



Şekil 38. ER formülasyonlarının oluşturulan hız kinetik grafikleri.

IR formülasyonlarının çözünme profillerini karşılaştırmak amacıyla ANOVA yapılmış ve Tablo 38 ile gösterilmiştir.

Tablo 39. pH 2 çözeltisinde IR formülasyonlarının çözünme profillerinin ANOVA ile karşılaştırılması.

|      | IR-1   | IR-2   | IR-3   | IR-4   | IR-5   | IR-6   | IR-7   | IR-8   | IR-9   | Zaman |
|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| IR 1 |        | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 |        |        |        |        | 5 dk  |
|      |        | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |        |        |        |        | 15 dk |
| IR 2 | p<0,05 |        | p<0,05 |        |        |        |        |        |        | 5 dk  |
|      | p>0,05 |        | p>0,05 |        |        |        |        |        |        | 15 dk |
| IR 3 | p<0,05 | p<0,05 |        |        |        |        |        |        |        | 5 dk  |
|      | p>0,05 | p>0,05 |        |        |        |        |        |        |        | 15 dk |
| IR 4 | p<0,05 |        |        |        | p>0,05 |        |        |        |        | 5 dk  |
|      | p>0,05 |        |        |        | p>0,05 |        |        |        |        | 15 dk |
| IR 5 | p<0,05 |        |        | p>0,05 |        | p<0,05 | p<0,05 | p>0,05 | p<0,05 | 5 dk  |
|      | p>0,05 |        |        | p>0,05 |        | p<0,05 | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 | 15 dk |
| IR 6 |        |        |        |        | p<0,05 |        | p<0,05 |        |        | 5 dk  |
|      |        |        |        |        | p<0,05 |        | p<0,05 |        |        | 15 dk |
| IR 7 |        |        |        |        | p<0,05 | p<0,05 |        |        |        | 5 dk  |
|      |        |        |        |        | p<0,05 | p<0,05 |        |        |        | 15 dk |
| IR 8 |        |        |        |        | p>0,05 |        |        |        | p>0,05 | 5 dk  |
|      |        |        |        |        | p>0,05 |        |        |        | p>0,05 | 15 dk |
| IR 9 |        |        |        |        | p<0,05 |        |        | p>0,05 |        | 5 dk  |
|      |        |        |        |        | p>0,05 |        |        | p>0,05 |        | 15 dk |

ER formülasyonlarının çözünme profillerini karşılaştırmak amacıyla ANOVA yapılmış ve Tablo 39 ile gösterilmiştir.

**Tablo 40.** pH 2 çözeltisinde ve pH 6,8 tampon çözeltisinde ER formülasyonlarının çözünme profillerinin ANOVA ile karşılaştırılması.

|      | ER-1   | ER-2   | ER-3   | ER-4   | ER-5   | ER-6   | Zaman  |
|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| ER-1 |        | p<0,05 | p<0,05 | p>0,05 | p<0,05 | p<0,05 | 12. sa |
| ER-2 | p<0,05 |        | p>0,05 | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 | 12. sa |
| ER-3 | p<0,05 | p>0,05 |        | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 | 12. sa |
| ER-4 | p>0,05 | p<0,05 | p<0,05 |        | p<0,05 | p<0,05 | 12. sa |
| ER-5 | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 |        | p>0,05 | 12. sa |
| ER-6 | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 | p>0,05 |        | 12. sa |

## 6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada hasta uyuncunu artırmak amacıyla; AML içeren ve iki farklı salım kinetiği gösteren bir preparat uygulanması ve böylece dozlamalar arasında plazma AML konsantrasyonundaki dalgalanmanın engellenmesi hedeflenerek birer IR ve ER tablet formülasyonu geliştirilmiştir. Geliştirilen 9 adet IR ve 6 adet ER formülasyonu sırasıyla Tablo 20 ve Tablo 21 ile gösterilmiştir.

Tablet kontrolleri olarak yapılan kırılmaya karşı direnç, friyabilite ve disintegrasyon (dağılma) testlerinin bulguları sırasıyla Tablo 25-28 ve Tablo 31 ile gösterilmiştir. İçerikleri dikkate alınarak formülasyonlara ait bulgular değerlendirilmiştir.

IR tabletlerinin basımı sırasında bazı IR formülasyonları uygun şekilde sıkıştırılamamış ve hedeflenen 6-8 kg tablet sertlik değerlerine ulaşamamıştır. Toz özelliklerinin yetersiz olmasının bu duruma neden olduğu düşünülmektedir.

Seyreltici olarak sadece Mannitol kullanılması (IR-9) tablet sertliğinde azalmaya ve tabletin daha kırılğan olmasına neden olmuştur. Aynı amaçla sadece Avicel PH-102 kullanılması (IR-8) ise, daha iyi basılabilirlik ve tablet sertliği sağlamıştır (Bkz. Tablo 25).

Tüm formülasyonlar, EP 7.0'daki friyabilite gerekliliklerini (<%1) karşılamıştır (Bkz. Tablo 27, Tablo 28).

IR-1, IR-2 ve IR-3 formülasyonları karşılaştırıldığında, süper dağıtıcı olarak kullanılan Kollidon CL miktarının artması disintegrasyon zamanını uzatmıştır. IR-1, IR-4 ve IR-5 formülasyonları karşılaştırıldığında, aynı amaçla kullanılan Primojel artışı ile disintegrasyon zamanındaki azalma arasında tutarlı bir korelasyon ilişkisi kurulamamıştır (Bkz. Tablo 31). Battu ve ark. tarafından 2007'de yapılan çalışmanın sonuçlarına göre; artan miktarlardaki Primojel ile disintegrasyon zamanındaki azalma arasında korelasyon ilişkisi bulunmaktadır. Bu farkın nedeni olarak; çalışmamızda hazırlanan IR-1, IR-4 ve IR-5 formülasyonların iki çeşit süperdağıtıcı içerirken, Battu ve ark. tarafından yapılan çalışmada tek çeşit süperdağıtıcı kullanılmış olması düşünülmektedir. Bu çalışmalar, formülasyonda bir veya iki süperdağıtıcı bulunmasının disintegrasyon üzerindeki etkileri konusunda bilgi vermektedir.

IR-7 formülasyonunda tek süperdağıtıcı olarak kullanılan Kollidon CL disintegrasyon zamanını kayda değer miktarda azaltmış olmasına rağmen, bu etkisi IR-8 formülasyonunda aynı amaçla kullanılan Primojel ile birlikte kullanıldığı durumda gözlenmemiştir (Bkz. Tablo 31).

IR-5, IR-8 ve IR-9 formülasyonları karşılaştırıldığında; seyreltici olarak sadece Avicel PH-102 kullanılmasının, sadece aynı amaçla kullanılan Mannitol veya Mannitol-Avicel PH-102 karışımı kullanılmasına kıyasla disintegrasyon zamanını uzattığı görülmüştür (Bkz. Tablo 31).

Tablet kontrollerinden dissolüsyon testinin bulguları tablo olarak Tablo 32-36 ile, grafik olarak Şekil 32-36 ile gösterilmiştir. İçerikleri dikkate alınarak formülasyonlara ait bulgular değerlendirilmiştir. Ayrıca SPSS yardımıyla IR formülasyonlarının 5. ve 15. dakikadaki dissolüsyon verileri için ANOVA yapılarak istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. 15. dakikadaki verinin ANOVA sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, 5. dakikadaki veride anlamlı fark bulunduğu için karşılaştırmalarda ve değerlendirmelerde 5. dakikadaki dissolüsyon verisi dikkate alınmıştır (Bkz. Tablo 39). ER formülasyonları için ise, 720. dakikadaki (12. saat) dissolüsyon verisi için ANOVA yapılarak istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır (Bkz. Tablo 40).

IR-1, IR-2 ve IR-3 formülasyonları karşılaştırıldığında, süper dağıtıcı olarak kullanılan Kollidon CL miktarının artmasının dissolüsyonu artırarak 5. dakikada ölçülen % AML salım oranını yükselttiği tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 32, Şekil 32). Çalışmamızda, Aly tarafından geliştirilen formülasyonların dissolüsyon bulgularıyla benzer bulgular elde edilmiştir (Aly, 2008). Bu 3 formülasyonun kendi içinde ikili karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Bkz. Tablo 39).

IR-1, IR-4 ve IR-5 formülasyonları karşılaştırıldığında, süper dağıtıcı olarak kullanılan Primojel miktarının artmasının dissolüsyonu artırarak 5. dakikada ölçülen % AML salım oranını yükselttiği tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 32, Tablo 33, Şekil 33). Çalışmamızda, Aly tarafından geliştirilen formülasyonların dissolüsyon bulgularıyla benzer bulgular elde edilmiştir (Aly, 2008). Bu 3 formülasyonun kendi içinde ikili karşılaştırılması sonucunda; IR-1 – IR-4 ve IR-1 – IR-5

karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p<0,05$ ), IR-4 – IR-5 karşılaştırmasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Bkz. Tablo 39).

IR-5, IR-6 ve IR-7 formülasyonları karşılaştırılarak, süper dağıtıcı olarak sadece Kollidon CL veya Primojel kullanılması ile bu maddelerin kombine kullanılmasının % AML salım oranına olan etkileri değerlendirilmiştir. Primojel'in bu oranı artırıcı etkisinin Kollidon CL'ninkine kıyasla daha yüksek olduğu, ancak kombine kullanım durumunda bu maddelerin tek başlarına yaptığı etkilerden daha fazlasının elde edildiği tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 33, Tablo 34, Şekil 35). Raj ve ark. tarafından 2012'de yapılan çalışmada da aynı şekilde bu maddelerin kombine kullanılmasının tüm formülasyonlarda çözünme oranlarını olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Yen ve ark. tarafından 1996'da yapılan çalışmada ise kombine kullanımın sinerjik etki gösterdiği belirtilmiştir. Bu 3 formülasyonun kendi içinde ikili karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Bkz. Tablo 39).

Çalışmamızda süper dağıtıcı olarak kullanılan Primojel miktarındaki artış genel olarak, aynı amaçla kullanılan Kollidon CL miktarındaki artışına kıyasla % AML salım oranını daha fazla yükseltmiş (Bkz. Tablo 33, Tablo 34, Şekil 35), fakat Jaya ve Amala (2019) ile Sallam ve ark. (1998) tarafından yapılan çalışmalarda Kollidon CL'nin Primojel'den daha etkili olduğu görülmüştür.

IR-5, IR-8 ve IR-9 formülasyonları karşılaştırılarak, seyreltici olarak sadece Mannitol veya Avicel PH-102 kullanılması ile bu maddelerin kombine kullanılmasının % AML salım oranını artırma etkileri değerlendirilmiştir. Bu etki maddelerin kombine kullanıldıkları IR-5 formülasyonunda en yüksek, sadece Avicel PH-102 kullanılan IR-8 formülasyonunda daha düşük, sadece Mannitol kullanılan IR-9 formülasyonunda ise en düşük olduğu görülmüştür (Bkz. Tablo 33, Tablo 34, Şekil 34). Bu 3 formülasyonun kendi içinde ikili karşılaştırılması sonucunda; IR-5 – IR-9, karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p<0,05$ ) IR-5 – IR-8 ve IR-8 – IR-9 karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Bkz. Tablo 39). Avicel PH-102'nin dağıtıcı etkisinin; sadece Avicel PH-102 kullanılması ile kombine kullanım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına neden olabileceği düşünülmektedir.

ER-1, ER-2 ve ER-3 formülasyonları karşılaştırıldığında, uzatılmış salımın sağlanması amacıyla kullanılan HPC-M miktarının artmasının 12. saatte ölçülen % AML salım oranını düşürdüğü tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 35, Şekil 36). Tabletlerde yavaşça şişen HPC-M, ilaç molekülleri etrafında oluşturduğu bariyer sayesinde AML salınmasını yavaşlatarak dissolüsyonu azaltmaktadır. Sugisawa ve ark. tarafından 2012’de hazırlanan poster çalışmalarında; HPC polimerlerinin viskozitesinin, ilaç salımını etkilediği vurgulanmıştır (<https://www.nippon-soda.co.jp/hpc-e/download.php>; Erişim tarihi: 19 Mayıs 2020). Bu 3 formülasyonun kendi içinde ikili karşılaştırılması sonucunda; ER-1 – ER-2 ve ER-1 – ER-3 karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p<0,05$ ), ER-2 – ER-3 karşılaştırmasında bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Bkz. Tablo 40).

ER-4, ER-5 ve ER-6 formülasyonları karşılaştırıldığında, HPC-SL miktarı artarken Avicel PH-102 miktarının azalmasının 12. saatte ölçülen % AML salım oranını yükselttiği tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 36, Şekil 36). HPC-SL polimeri; viskozitesinin HPC-M’ye kıyasla daha düşük olması nedeniyle HPC-M’nin aksine çözünme hızını artırmaktadır. HPC-SL çözünürken Avicel PH-102’nin çözünmemesi nedeniyle, dissolüsyon üzerindeki etkiyi Avicel PH-102 belirlemiştir. Bu 3 formülasyonun kendi içinde ikili karşılaştırılması sonucunda; ER-4 – ER-5 ve ER-4 – ER-6 karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p<0,05$ ), ER-5 – ER-6 karşılaştırmasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Bkz. Tablo 40).

Genel olarak ER formülasyonlarının birbirleriyle karşılaştırılması sonucunda ise, ER-1 – ER-4, ER-2 – ER-3 ve ER-5 – ER-6 dışındaki ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Bkz. Tablo 40).

Başlangıç hedefi olarak; 12. saatin sonunda %50 AML salımı ve sıfırıncı dereceden kinetik özelliği gösteren ER tablet formülasyonları geliştirmek amaçlanmıştır. Bu hedefe ulaşmak için, tabletlerde artan miktarlarda HPC-SL ve HPC-M, kullanılmıştır. Geliştirilen tablet formülasyonlarının salım kinetikleri DDSolver Excel Eklentisi yardımıyla incelenmiş,  $R^2$  sonuçları ve grafikleri sırasıyla Tablo 38 ve Şekil 38 ile gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2010).

Higuchi Modeli, matriks sistemlerden ilaç salımını temsil etmektedir (Qui ve Lee, 2017). Higuchi modeline ise 30 mg HPC-M kullanılan ER-1 formülasyonundaki ilaç salım kinetiği uygundur. Sırasıyla 45 ve 60 mg HPC-M kullanılan ER-2 ve ER-3 formülasyonlarında ilaç salımı, Korsmeyer-Peppas modelinde Super Case II transportu ile gerçekleşmiştir. Yine ER-4 formülasyonu da bu modele uygundur ve  $0,45 > n > 0,89$  olması nedeniyle anormal transport gerçekleşmiştir (Bkz. Tablo 38, Şekil 38) (Costa ve Lobo, 2001).

Higuchi kinetiği, sıfırıncı dereceden kinetiğe diğer modellere kıyasla daha yakın bir ilaç salım profili göstermektedir. Elde edilen sonuçlara (Bkz. Tablo 35, Tablo 38, Şekil 38) göre; ER-1 formülasyonunun 12. saatin sonunda %53,8 oranında ilaç salımı sergilemesi, Higuchi salım kinetiğine sahip olması ve 24 saatlik ilaç salımının tahmin edilebilmesi nedenleriyle kendisinin çalışmada amaçlanan etkiye en uygun olan ER formülasyonu olduğu düşünülmüştür.

En hızlı salım sağlayan IR formülasyonunu belirlemek amacıyla 5. dakikada ölçülen dissolüsyon verisi ANOVA yapılarak istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır (Bkz. Tablo 39). İstatistiksel olarak anlamlı veri ( $p < 0,05$ ) bu amaçla incelendiğinde; en yüksek çözünme hızına sahip formülasyon olması nedeniyle (Bkz. Tablo 33), IR-5 formülasyonunun çalışmada amaçlanan etkiye en uygun IR formülasyonu olduğu düşünülmüştür.

24 saat boyunca AML salımı sağlanması, bu kapsamda AML'nin %75'inin 12. saatin sonunda salınmış olması ve böylece dozlamalar arasında plazma AML konsantrasyonundaki dalgalanmanın engellenmesi hedeflenerek, IR-5 ve ER-1 tabletlerinin birlikte kullanılmasını taklit edecek şekilde aynı dissolüsyon hücreesine yerleştirilerek dissolüsyon testi yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları Tablo 37 ve Şekil 37 ile gösterilmiş ve 12. saatin sonunda AML'nin %79 kadarı salınmıştır.

Bu çalışmada yapılan dissolüsyon testlerinde Sink koşulunun sağlanıp sağlanmadığının tespit edilmesi amacıyla çözünürlük çalışması yapılmıştır. Tablo 22 ile gösterilen çözünürlük çalışması sonucunda elde edilen  $V_{min}$  değerleri 900 mL'lik dissolüsyon ortam hacminden oldukça küçük olduğu için Sink koşulunun sağlandığı anlaşılmıştır.

Tezden elde edilen verilerin değerlendirilmesi sonucunda konvansiyonel tabletlerin salım kinetiğini geliştirmek amacıyla çok niteli dozaj formlarından yararlanılabileceği ve böylece dozlamalar arasında plazma ila konsantrasyonundaki dalgalanmanın engellenebileceği grlmştr.



## 8. KAYNAKLAR

Agarwal G, Agarwal S, Karar PK, Goyal S. Oral sustained release tablets: An overview with a special emphasis on matrix tablet. *Am J Adv Drug Deliv.* 2017;5(2):64-76.

Alam T, Khan S, Gaba B, Haider MF, Baboota S, Ali J. Nanocarriers as treatment modalities for hypertension. *Drug Deliv.* 2017;24:358-369.

Aleksovski A, Dreu R, Gasperlin M, Planinsck O. Mini-tablets: A contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;12(1):1-20.

Altıokka G, Doğrukol-Ak D, Tuncel M, Aboul-Enein HY. Determination of Amlodipine in pharmaceutical formulations by differential-pulse voltammetry with a glassy carbon electrode. *Arch Pharm.* 2002;335(2-3):104-108.

Aly AM. Preparation of rapidly disintegrating glipizide tablets by surface solid dispersion through superdisintegrants. *Int J Pharm Sci Nanotech.* 2008;1(3):233-242.

Ayhan H, Ayhan F. Kontrollü ilaç salımı için fotoçapraz bağlı poli(etilen glikol) hidrojeller. *Turk J Biochem.* 2014;39(4):403-415.

Basavaiah K, Chandrashekar U, Nagegowda P. Titrimetric and modified spectrophotometric methods for the determination of Amlodipine besylate using bromate-bromide mixture and two dyes. *ScienceAsia.* 2006;32:271-278.

Battu SK, Repka MA, Majumdar S, Rao YM. Formulation and evaluation of rapidly disintegrating fenoverine tablets: Effect of superdisintegrants. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007;33(11):1225-32.

Beşergil B. Ultraviyole ve Görünür (Visible) Spektrofometre. In: *Enstrümantal Analiz Temel İlkeler*. 1st ed. İzmir: Gazi Kitabevi; 2015, p:215-257.

Bühler V. Kollidon® Polyvinylpyrrolidone Excipients for the Pharmaceutical Industry. 9th ed. Ludwigshafen: Basf SE; 2008, p:143-202.

Costa P, Sousa Lobo JM. Modeling and comparison of dissolution profiles. Eur J Pharm Sci. 2001;13(2):123-33.

Çetin G, Sungur S. A spectrophotometric method for the determination of Amlodipine in pharmaceutical formulation. Sci Pharm. 1995;63:93-98.

Çulcu T, Çomoğlu T. Ağızda hızlı dağılan/çözünen tabletler. J Fac Pharm Ankara. 2010;39(1):69-90.

Dortunç B. Oral Sistemler. In: Gürsoy AZ, eds. Kontrollü Salım Sistemleri. 1st ed. İstanbul: Kontrollü Salım Derneği; 2002, p:151-175.

Dortunç B, Uğurlu T, Kerimoğlu O, Özaydın F, Alarçin E, Yaşayan G. Tablet Kontrolleri. In: Farmasötik Teknoloji & Kozmetoloji Laboratuvar. İstanbul: Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi; 2014, p:260-264.

Dürig T, Karan K. Binders in Wet Granulation. In: Narang AS, Badawy SIF eds. Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation: Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm. 1st ed. London: Academic Press; 2019, p:317-349.

Gabbott IP, Husban FA, Reynolds GK. The combined effect of wet granulation process parameters and dried granule moisture content on tablet quality attributes. Eur J Pharm Biopharm. 2016;106:70-78.

Gohel MC, Jogani PD. A review of co-processed directly compressible excipients. J Pharm Pharmaceut Sci. 2005;8(1):76-93.

Goyal RN, Bishnoi S. Voltammetric determination of Amlodipine besylate in human urine and pharmaceuticals. Bioelectrochemistry. 2010;79(2):234-240.

Gölcü A. Amlodipin'in Spektrofotometrik Tayini Üzerine Çalışmalar. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 1996, Ankara (Danışman: Doç. Dr. C Yücesoy).

Hadkar UB. Diffusion. In: Physical Pharmacy. 9th ed. Pune: Nirali Prakashan; 2007, p:45-57.

Hapse SA, Bhagat BV, Mogal SA, Kamod AC. Spectrophotometric estimation and validation of metoprolol succinate and Amlodipine besylate by different method from pure and tablet dosage form. Int J PharmTech Res. 2013;5(1):126-131.

Hıncal A, Çapan Y. Tablet basım fiziği-I. FABAD J Pharm Sci. 1984;9:93-107.

Hiremath P, Nuguru K ve Agrahari V. Material Attributes and Their Impact on Wet Granulation Process Performance. In: Narang AS, Badawy SIF eds. Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation: Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm. 1st ed. London: Academic Press; 2019, p:263-315.

Huddart D, Stott TA. Energy in the Atmosphere and the Earth Heat Budget. In: Huddart D, Stott TA, eds. Earth Environments. 2nd ed. Liverpool: Wiley Blackwell; 2020, p:30.

İlhan E. Oral Yoldan Kullanılan ve Farklı Salım Kinetiğine Sahip İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Geliştirilmesi ve *in Vitro* Değerlendirilmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2019, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. T Uğurlu).

Jackson RE, Bellamy MC. Antihypertensive drugs. BJA Education. 2015;15(6):280–285.

Jakimska A, Śliwka-Kaszyńska M, Nagórski P, Namieśnik J, Kot-Wasik A. phototransformation of Amlodipine: Degradation kinetics and identification of Its photoproducts. Plos one.2014;9(10):1-10.

Jaya S, Amala V. Formulation and *in vitro* evaluation of oral disintegrating tablets of Amlodipine besylate. Int J App Pharm. 2019;11:49.

Kaynak MS, Bogacz A, Skı SM, Şahin S. Bioavailability file: Amlodipine. FABAD J Pharm Sci. 2011;36:207-222.

Khan GM. Controlled release oral dosage forms: Some recent advances in matrix type drug delivery systems. The Sciences. 2001;1(5):350-354.

Kwan YH, Tung YK, Kochhar JS, Li H, Poh A, Kang L. Essential Monographs. Handbook of Cosmeceutical Excipients and Their Safeties, 1st ed. Suffolk: Woodhead Publishing Series in Biomedicine; 2014, p:75-314.

Licciardello G, Privitera A, Calvi V, Cinnirella C, Ali A, Giuffrida G, Circo A, Mangiameli S. Amlodipine vs Nifedipine: A crossover study of efficacy and tolerability in patients with stable angina pectoris. *Cln Drug Invest.* 1997;13 (Suppl 1):119-125.

Lopes CM, Lobo JMS, Pinto J, Costa P. Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system. *Int J Pharmaceut.* 2006;323:93-100.

Lüscher TF, Consentino F. The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension: A reappraisal. *Drugs.* 1998;55(4):509-517.

Manivannan R, Parthiban KG, Sandeep G, Balasubramaniam A, Senthilkumar N. Multiparticulate drug delivery systems: Pellet & pelletization technique. *Drug Invent Today.* 2010;2(5):233-237.

Meredith PA, Elliott HL. Clinical Pharmacokinetics of Amlodipine. *Clinical Pharmacokinetics.* 1992;22(1):22-31.

Naveed S, Qamar H, Jawaid W, Bokhari U. Simple UV spectrophotometric assay of Amlodipine. *Am J of Chem Applic.* 2014;1(4):66-69.

Niaz T, Shabbir S, Manzoor S, Rehman A, Rahman A, Nasir H, Imran M. Antihypertensive nano-ceuticals based on chitosan biopolymer: Physicochemical evaluation and release kinetics. *Carbohydrate Polymers.* 2016;142:268-274.

Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-Addo K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *BioImpacts.* 2012;2(4):175-187.

Özden S, Ertan R, Akı-Şener E, Yalçın İ, Nebioğlu D, Büyükbingöl E, Göker H, Yıldız İ, Altuntaş-Dinlenç G, Tunçbilek M, Ayhan-Kılıcıgil G, Ölgün S, Süzen S, Temiz-Arpacı Ö, Kuş C, Bozdağ-Dündar O, Tekiner-Gülbaş B, Ateş-Alagöz Z. Enstrümental Analiz Yöntemleri. In: Akı-Şener E, eds. Farmasötik Kimya Pratikleri. 1st ed. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi; 2004, p:33-52.

Özkan SA, Gümüştas S. Kiral ilaç enantiyomerlerinin ayırmalarına analitik ölçekli yaklaşımlar. Türk Farmakope Dergisi. 2018;3(1):38-62.

Öztürk M, Kadioğlu Y. Development and validation of UV spectroscopic method for determination of Amlodipine besylate in spiked plasma without derivatization. FABAD J Pharm Sci, 2007;32:1-6.

Patel MSN, Shaikh SN, Khan MJA, Deshmukh NI, Khan MDSA, Kazi UZ, Khan SJ. A novel derivatization ultraviolet spectrophotometric method for the determination of Amlodipine besylate using benzoyl chloride, J Drug Deliv Ther. 2019;9(6):173-178.

Qiu Y, Lee PI. Chapter 19 - Rational Design of Oral Modified-Release Drug Delivery Systems. In: Qiu Y, Chen Y, Zhang GGZ, Yu L, Mantri RV, eds. Developing Solid Oral Dosage Forms. 2nd ed. Boston: Academic Press; 2017, p:519-54.

Rahima-Maoz C, Grossman E, Nussinovitch N, Katz A, Rosenthal T. Nifedipine GITS replacing Nifedipine SR: Ambulatory blood pressure assessment of efficacy. Cardiology. 1997;88 (Suppl 3):43-46.

Rahman N, Azmi SNH. Spectrophotometric method for the determination of Amlodipine besylate with ninhydrin in drug formulations. Il Farmaco. 2001;56(10):731-735.

Raj BS, Punitha ISR, Dube S. Formulation and characterization of fast disintegrating tablets of Amlodipine using superdisintegrants. J Appl Pharm Sci. 2012;2:118-23.

Remya M. Formulation, Evaluation and Optimization of Amlodipine IP 5 mg Film Coated Tablets. R.V.S. College of Pharmaceutical Sciences, Yüksek Lisans Tezi, 2016, Coimbatore (Danışman: Mr.Barish, M.Pharm, Ph.D).

Reza MD, Quadir MA, Haider SS. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery. J Pharm Pharmaceut Sci. 2003;6(2):282-291.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Celulose, Microcrystalline Cellulose. In: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. Chicago: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009, p:29-133.

Roy DS, Rohera BD. Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices. Eur J Pharm Sci. 2002;16:193-199.

Sallam E, Ibrahim H, Dahab RA, Shubair M, Khali E. Evaluation of fast disintegrants in terfenadine tablets containing a gas-evolving disintegrant. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1998;24(6):501-507.

Shama SA, Amin AS, Mabrouk ESM, Omara HA. Utility of oxidation–reduction reaction for the spectrophotometric determination of Amlodipine besylate. Arabian J Chem. 2009;2(1):59-63.

Sharma SN, Sonawane RS. Role of superdisintegrants in immediate release tablets: A review. J Pharm BioSci. 2017;5(1):1-5.

Shohin IE, Ramenskaya GV, Vasilenko GF, Malashenko EA. *In vitro* dissolution kinetics of Amlodipine tablets marketed in Russia under biowaiver conditions. Dissolut Technol. 2010;17(3):20-22.

Sözer G. Antikoagülan Özellikte Etkin Madde İçeren Oral Katı Dozaj Şekillerinin Hazırlanması ve Salım Özelliklerinin Değerlendirilmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2019, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. T Uğurlu).

Stoiljković ZŽ, Ivić MLA, Petrović SD, Mijin DŽ, Stevanovic S, Lačnjevac U, Marinkovic A. Voltammetric and square-wave anodic stripping determination of Amlodipine besylate on gold electrode. *Int J Electrochem. Sci.* 2012;7:2288–2303.

Suresh P, Sreedhar I, Vaidhiswaran, Venugopal A. A comprehensive review on process and engineering aspects of pharmaceutical wet granulation. *Chem Eng J* 2017;328:785–815.

Sweetman SC. Cardiovascular Drugs-Amlodipine besylat. In: Martindale: The Complete Drug Reference. 36th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009, p:1214.

Tırnaksız F. Difüzyon. In: Modern Farmasötik Teknoloji. 2 nd ed. Ankara: Mattek Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti; 2006, p:113-116.

Ueda S, Meredith PA, Howie CA, Elliott HL. A comparative assessment of the duration of action of Amlodipine and Nifedipine GITS in normotensive subjects. *Br J clin Pharmac.* 1993;36:561-566.

Yen SY, Chen CR, kao JI, Sun MH. Comparison of dissolution-enhancing efficiency of super disintegrant when used alone or in mixture. *Jinan Univ Nat Sci Med.* 1996;22:171-177.

Zhang Y, Huo M, Zhou J, Zou A, Li W, Yao C. DDSolver: An add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. *AAPS J.* 2010;12(3):263-71.

Zırh-Gürsoy A. Kontrollü Salım Sistemleri. 2nd ed. Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Aktif Matbaa; 2014, p:88-94.

## 9. EKLER

### SPSS aracılığıyla gerçekleştirilen ANOVA bulguları

IR formülasyonları için dissolüsyon sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla; IR 1-2-3, IR 1-4-5, IR 5-6-7 ve IR 5-8-9 olmak üzere kendi aralarında ANOVA analizi yapılmıştır.

*IR 1-2-3 formülasyonlarının karşılaştırması amacıyla yapılan ANOVA analizinde betimleyici istatistik ve varyansların homojenlik sonuçları*

| Descriptives |       | N              | Mean      | Std. Deviation | Std. Error           | 95% Confidence Interval for Mean |                       |
|--------------|-------|----------------|-----------|----------------|----------------------|----------------------------------|-----------------------|
|              |       |                |           |                |                      | Lower Bound                      | Upper Bound           |
| IR1.5        | IR-1  | 3              | 8.207.767 | 1.837.194      | 1.060.704            | 7.751.382                        | 8.664.151             |
|              | IR-2  | 3              | 8.834.133 | .375278        | .216667              | 8.740.909                        | 8.927.357             |
|              | IR-3  | 3              | 9.262.800 | .627000        | .361999              | 9.107.045                        | 9.418.555             |
|              | Total | 9              | 8.768.233 | 4.700.227      | 1.566.742            | 8.406.942                        | 9.129.525             |
|              | Model | Fixed Effects  |           | 1.141.526      | .380509              | 8.675.126                        | 8.861.340             |
|              |       | Random Effects |           |                | 3.063.391            | 7.450.163                        | 10.086.304            |
| IR1.15       | IR-1  | 3              | 9.549.400 | .993437        | .573561              | 9.302.617                        | 9.796.183             |
|              | IR-2  | 3              | 9.549.400 | .993437        | .573561              | 9.302.617                        | 9.796.183             |
|              | IR-3  | 3              | 9.509.700 | 2.861.628      | 1.652.161            | 8.798.832                        | 10.220.568            |
|              | Total | 9              | 9.536.167 | 1.606.265      | .535422              | 9.412.698                        | 9.659.635             |
|              | Model | Fixed Effects  |           | 1.840.539      | .613513              | 9.386.045                        | 9.686.288             |
|              |       | Random Effects |           |                | .613513 <sup>a</sup> | 92.72193 <sup>a</sup>            | 98.00140 <sup>a</sup> |

| Descriptives                                                                                                         |       |                | Minimum | Maximum | Between-Component Variance |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------|---------|---------|----------------------------|
| IR1.5                                                                                                                | IR-1  |                | 80.557  | 84.119  |                            |
|                                                                                                                      | IR-2  |                | 87.908  | 88.558  |                            |
|                                                                                                                      | IR-3  |                | 92.001  | 93.255  |                            |
|                                                                                                                      | Total |                | 80.557  | 93.255  |                            |
|                                                                                                                      | Model | Fixed Effects  |         |         |                            |
|                                                                                                                      |       | Random Effects |         |         | 27.718.734                 |
| IR1.15                                                                                                               | IR-1  |                | 94.410  | 96.361  |                            |
|                                                                                                                      | IR-2  |                | 94.410  | 96.361  |                            |
|                                                                                                                      | IR-3  |                | 92.001  | 97.645  |                            |
|                                                                                                                      | Total |                | 92.001  | 97.645  |                            |
|                                                                                                                      | Model | Fixed Effects  |         |         |                            |
|                                                                                                                      |       | Random Effects |         |         | -1.076.658                 |
| a. Warning: Between-component variance is negative. It was replaced by 0.0 in computing this random effects measure. |       |                |         |         |                            |

| Test of Homogeneity of Variances |                  |     |     |      |
|----------------------------------|------------------|-----|-----|------|
|                                  | Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
| IR1.5                            | 4.143            | 2   | 6   | .074 |
| IR1.15                           | 2.447            | 2   | 6   | .167 |

| ANOVA  |                |                |    |             |        |      |
|--------|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
|        |                | Sum of Squares | df | Mean Square | F      | Sig. |
| IR1.5  | Between Groups | 168.919        | 2  | 84.459      | 64.815 | .000 |
|        | Within Groups  | 7.818          | 6  | 1.303       |        |      |
|        | Total          | 176.737        | 8  |             |        |      |
| IR1.15 | Between Groups | .315           | 2  | .158        | .047   | .955 |
|        | Within Groups  | 20.325         | 6  | 3.388       |        |      |
|        | Total          | 20.641         | 8  |             |        |      |

*IR 1-2-3 formülasyonlarının karşılaştırması amacıyla yapılan ANOVA analizinde Post Hoc (Scheffe) test sonuçları*

| Post Hoc Tests - Multiple Comparisons                    |            |            |                       |            |       |                         |             |
|----------------------------------------------------------|------------|------------|-----------------------|------------|-------|-------------------------|-------------|
| Scheffe                                                  |            |            |                       |            |       |                         |             |
| Dependent Variable                                       | (I) groups | (J) groups | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig.  | 95% Confidence Interval |             |
|                                                          |            |            |                       |            |       | Lower Bound             | Upper Bound |
| IR1.5                                                    | IR-1       | IR-2       | -6.263667*            | .932052    | .002  | -925.300                | -327.434    |
|                                                          |            | IR-3       | -<br>10.550333*       | .932052    | .000  | -<br>1.353.966          | -756.100    |
|                                                          | IR-2       | IR-1       | 6.263667*             | .932052    | .002  | 327.434                 | 925.300     |
|                                                          |            | IR-3       | -4.286667*            | .932052    | .011  | -727.600                | -129.734    |
|                                                          | IR-3       | IR-1       | 10.550333*            | .932052    | .000  | 756.100                 | 1.353.966   |
|                                                          |            | IR-2       | 4.286667*             | .932052    | .011  | 129.734                 | 727.600     |
| IR1.15                                                   | IR-1       | IR-2       | .000000               | 1.502.793  | 1.000 | -481.985                | 481.985     |
|                                                          |            | IR-3       | .397000               | 1.502.793  | .966  | -442.285                | 521.685     |
|                                                          | IR-2       | IR-1       | .000000               | 1.502.793  | 1.000 | -481.985                | 481.985     |
|                                                          |            | IR-3       | .397000               | 1.502.793  | .966  | -442.285                | 521.685     |
|                                                          | IR-3       | IR-1       | -.397000              | 1.502.793  | .966  | -521.685                | 442.285     |
|                                                          |            | IR-2       | -.397000              | 1.502.793  | .966  | -521.685                | 442.285     |
| *. The mean difference is significant at the 0.05 level. |            |            |                       |            |       |                         |             |

| Homogeneous Subsets                                                                               |   |                         |           |           |                      |   |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------|-----------|-----------|----------------------|---|-------------------------|
| IR1.5                                                                                             |   |                         |           |           | IR1.15               |   |                         |
| Scheffe <sup>a</sup>                                                                              |   |                         |           |           | Scheffe <sup>a</sup> |   |                         |
| Groups                                                                                            | N | Subset for alpha = 0.05 |           |           | Groups               | N | Subset for alpha = 0.05 |
|                                                                                                   |   | 1                       | 2         | 3         |                      |   | 1                       |
| IR-1                                                                                              | 3 | 8.207.767               |           |           | IR-3                 | 3 | 9.509.700               |
| IR-2                                                                                              | 3 |                         | 8.834.133 |           | IR-1                 | 3 | 9549400                 |
| IR-3                                                                                              | 3 |                         |           | 9.262.800 | IR-2                 | 3 | 9549400                 |
| Sig.                                                                                              |   | 1.000                   | 1.000     | 1.000     | Sig.                 |   | .966                    |
| Means for groups in homogeneous subsets are displayed. a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000. |   |                         |           |           |                      |   |                         |

*IR 1-4-5 formülasyonlarının karşılaştırması amacıyla yapılan ANOVA analizinde betimleyici istatistik ve varyansların homojenlik sonuçları*

| Descriptives |       |                | N | Mean      | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             |
|--------------|-------|----------------|---|-----------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|
|              |       |                |   |           |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |
| IR1.5        | IR-1  |                | 3 | 8.217.700 | 1.718.058      | .991921    | 7.790.911                        | 8.644.489   |
|              | IR-4  |                | 3 | 8.802.900 | 2.828.298      | 1.632.918  | 8.100.312                        | 9.505.488   |
|              | IR-5  |                | 3 | 9.271.567 | .501283        | .289416    | 9.147.041                        | 9.396.092   |
|              | Total |                | 9 | 8.764.056 | 4.869.276      | 1.623.092  | 8.389.770                        | 9.138.341   |
|              | Model | Fixed Effects  |   |           | 1.932.380      | .644127    | 8.606.443                        | 8.921.668   |
|              |       | Random Effects |   |           |                | 3.048.444  | 7.452.416                        | 10.075.695  |
| IR1.15       | IR-1  |                | 3 | 9.491.433 | 2.666.204      | 1.539.333  | 8.829.112                        | 10.153.755  |
|              | IR-4  |                | 3 | 9.179.167 | 2.202.474      | 1.271.599  | 8.632.042                        | 9.726.291   |
|              | IR-5  |                | 3 | 9.602.033 | 1.035.573      | .597889    | 9.344.783                        | 9.859.284   |
|              | Total |                | 9 | 9.424.211 | 2.620.110      | .873370    | 9.222.812                        | 9.625.611   |
|              | Model | Fixed Effects  |   |           | 2.084.222      | .694741    | 9.254.214                        | 9.594.208   |
|              |       | Random Effects |   |           |                | 1.266.138  | 8.879.436                        | 9.968.986   |

| Descriptives |       | Minimum        | Maximum | Between-Component Variance |
|--------------|-------|----------------|---------|----------------------------|
| IR1.5        | IR-1  |                | 80855   | 84.119                     |
|              | IR-4  |                | 85102   | 90.747                     |
|              | IR-5  |                | 92264   | 93.255                     |
|              | Total |                | 80855   | 93255                      |
|              |       | Fixed Effects  |         |                            |
|              |       | Random Effects |         | 26.634.343                 |
| IR1.15       | IR-1  |                | 93375   | 97.993                     |
|              | IR-4  |                | 89492   | 93.882                     |
|              | IR-5  |                | 95137   | 97.160                     |
|              | Total |                | 89492   | 97993                      |
|              |       | Fixed Effects  |         |                            |
|              |       | Random Effects |         | 3361324                    |

| Test of Homogeneity of Variances |                  |     |     |      |
|----------------------------------|------------------|-----|-----|------|
|                                  | Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
| IR1.5                            | 2.070            | 2   | 6   | .207 |
| IR1.15                           | 1.640            | 2   | 6   | .270 |

| ANOVA |                |                |    |             |        |      |
|-------|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
|       |                | Sum of Squares | df | Mean Square | F      | Sig. |
| IR1.5 | Between Groups | 167.274        | 2  | 83.637      | 22.398 | .002 |
|       | Within Groups  | 22.405         | 6  | 3.734       |        |      |
|       | Total          | 189.679        | 8  |             |        |      |
|       | Between Groups | 28.856         | 2  | 14428       | 3321   | .107 |
|       | Within Groups  | 26064          | 6  | 4344        |        |      |
|       | Total          | 54.920         | 8  |             |        |      |

*IR 1-4-5 formülasyonlarının karşılaştırması amacıyla yapılan ANOVA analizinde Post Hoc (Scheffe ve Tukey HSD) test sonuçları*

| Post Hoc Tests - Multiple Comparisons                    |            |            |                       |            |      |                         |             |
|----------------------------------------------------------|------------|------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| Scheffe                                                  |            |            |                       |            |      |                         |             |
| Dependent Variable                                       | (I) groups | (J) groups | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|                                                          |            |            |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| IR1.5                                                    | IR-1       | IR-4       | -5.852000*            | 1577782    | .028 | -1.091.235              | -.79165     |
|                                                          |            | IR-5       | -10.538667*           | 1577782    | .002 | -1.559.902              | -547.831    |
|                                                          | IR-4       | IR-1       | 5.852000*             | 1577782    | .028 | .79165                  | 1.091.235   |
|                                                          |            | IR-5       | -4686667              | 1577782    | .066 | -974.702                | .37369      |
|                                                          | IR-5       | IR-1       | 10.538667*            | 1577782    | .002 | 547.831                 | 1.559.902   |
|                                                          |            | IR-4       | 4686667               | 1577782    | .066 | -.37369                 | 974.702     |
| IR1.15                                                   | IR-1       | IR-4       | 3122667               | 1.701.760  | .263 | -233.532                | 858.065     |
|                                                          |            | IR-5       | -1106000              | 1.701.760  | .815 | -656.398                | 435.198     |
|                                                          | IR-4       | IR-1       | -3122667              | 1.701.760  | .263 | -858.065                | 233.532     |
|                                                          |            | IR-5       | -4228667              | 1.701.760  | .120 | -968.665                | 122.932     |
|                                                          | IR-5       | IR-1       | 1106000               | 1.701.760  | .815 | -435.198                | 656.398     |
|                                                          |            | IR-4       | 4228667               | 1.701.760  | .120 | -122.932                | 968.665     |
| *. The mean difference is significant at the 0.05 level. |            |            |                       |            |      |                         |             |

| Homogeneous Subsets                                                                               |   |                         |           |                      |   |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------|-----------|----------------------|---|-------------------------|
| IR1.5                                                                                             |   |                         |           | IR1.15               |   |                         |
| Scheffe <sup>a</sup>                                                                              |   |                         |           | Scheffe <sup>a</sup> |   |                         |
| Groups                                                                                            | N | Subset for alpha = 0.05 |           | Groups               | N | Subset for alpha = 0.05 |
|                                                                                                   |   | 1                       | 2         |                      |   | 1                       |
| IR-1                                                                                              | 3 | 8.217.700               |           | IR-4                 | 3 | 9.179.167               |
| IR-4                                                                                              | 3 |                         | 8.802.900 | IR-1                 | 3 | 9491433                 |
| IR-5                                                                                              | 3 |                         | 9271567   | IR-5                 | 3 | 9602033                 |
| Sig.                                                                                              |   | 1.000                   | .066      | Sig.                 |   | .120                    |
| Means for groups in homogeneous subsets are displayed. a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000. |   |                         |           |                      |   |                         |

| Post Hoc Tests - Multiple Comparisons |
|---------------------------------------|
|---------------------------------------|

| Tukey HSD                                                |            |            |                       |            |      |                         |             |
|----------------------------------------------------------|------------|------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| Dependent Variable                                       | (I) groups | (J) groups | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|                                                          |            |            |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| t <sub>5</sub>                                           | IR-1       | IR-4       | -5.852000*            | 1577782    | .023 | -1.069.307              | -101.093    |
|                                                          |            | IR-5       | -10.538667*           | 1577782    | .001 | -1.537.973              | -569.760    |
|                                                          | IR-4       | IR-1       | 5.852000*             | 1577782    | .023 | 101.093                 | 1.069.307   |
|                                                          |            | IR-5       | -4686667              | 1577782    | .056 | -952.773                | .15440      |
|                                                          | IR-5       | IR-1       | 10.538667*            | 1577782    | .001 | 569.760                 | 1.537.973   |
|                                                          |            | IR-4       | 4686667               | 1577782    | .056 | -.15440                 | 952.773     |
| t <sub>15</sub>                                          | IR-1       | IR-4       | 3122667               | 1.701.760  | .237 | -209.880                | 834.413     |
|                                                          |            | IR-5       | -1106000              | 1.701.760  | .799 | -632.747                | 411.547     |
|                                                          | IR-4       | IR-1       | -3122667              | 1.701.760  | .237 | -834.413                | 209.880     |
|                                                          |            | IR-5       | -4228667              | 1.701.760  | .104 | -945.013                | .99280      |
|                                                          | IR-5       | IR-1       | 1106000               | 1.701.760  | .799 | -411.547                | 632.747     |
|                                                          |            | IR-4       | 4228667               | 1.701.760  | .104 | -.99280                 | 945.013     |
| *. The mean difference is significant at the 0.05 level. |            |            |                       |            |      |                         |             |

| t <sub>5</sub>                                                                                    |   |                         |           | t <sub>15</sub>        |   |                         |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------|-----------|------------------------|---|-------------------------|--|
| Tukey HSD <sup>a</sup>                                                                            |   |                         |           | Tukey HSD <sup>a</sup> |   |                         |  |
| Groups                                                                                            | N | Subset for alpha = 0.05 |           | Groups                 | N | Subset for alpha = 0.05 |  |
|                                                                                                   |   | 1                       | 2         |                        |   | 1                       |  |
| IR-1                                                                                              | 3 | 8.217.700               |           | IR-4                   | 3 | 9.179.167               |  |
| IR-4                                                                                              | 3 |                         | 8.802.900 | IR-1                   | 3 | 9491433                 |  |
| IR-5                                                                                              | 3 |                         | 9271567   | IR-5                   | 3 | 9602033                 |  |
| Sig.                                                                                              |   | 1.000                   | .056      | Sig.                   |   | .104                    |  |
| Means for groups in homogeneous subsets are displayed. a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000. |   |                         |           |                        |   |                         |  |

*IR 5-6-7 formülasyonlarının karşılaştırması amacıyla yapılan ANOVA analizinde betimleyici istatistik ve varyansların homojenlik sonuçları*

| Descriptives |       | N              | Mean     | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             |
|--------------|-------|----------------|----------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|
|              |       |                |          |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |
| IR5          | IR-5  | 3              | 92,71567 | 0,501283       | 0,289416   | 91,47041                         | 93,96092    |
|              | IR-6  | 3              | 84,59200 | 0,650000       | 0,375278   | 82,97731                         | 86,20669    |
|              | IR-7  | 3              | 75,54767 | 2,479698       | 1,431654   | 69,38776                         | 81,70758    |
|              | Total | 9              | 84,28511 | 7,551320       | 2,517107   | 78,48065                         | 90,08957    |
|              | Model | Fixed Effects  |          | 1,508055       | 0,502685   | 83,05509                         | 85,51514    |
|              |       | Random Effects |          |                | 4,958350   | 62,95105                         | 105,61917   |
| IR15         | IR-5  | 3              | 96,02033 | 1,035573       | 0,597889   | 93,44783                         | 98,59284    |
|              | IR-6  | 3              | 93,04500 | 1,125833       | 0,650000   | 90,24828                         | 95,84172    |
|              | IR-7  | 3              | 81,27167 | 1,357790       | 0,783921   | 77,89873                         | 84,64460    |
|              | Total | 9              | 90,11233 | 6,831491       | 2,277164   | 84,86118                         | 95,36348    |
|              | Model | Fixed Effects  |          | 1,180890       | 0,393630   | 89,14916                         | 91,07551    |
|              |       | Random Effects |          |                | 4,503006   | 70,73746                         | 109,48720   |

| Descriptives |       | Minimum        | Maximum | Between-Component Variance |
|--------------|-------|----------------|---------|----------------------------|
| IR5          | IR-5  | 92,264         | 93,255  |                            |
|              | IR-6  | 83,942         | 85,242  |                            |
|              | IR-7  | 73,814         | 78,388  |                            |
|              | Total | 73,814         | 93,255  |                            |
|              | Model | Fixed Effects  |         |                            |
|              |       | Random Effects |         | 72,997615                  |
| IR15         | IR-5  | 95,137         | 97,160  |                            |
|              | IR-6  | 92,395         | 94,345  |                            |
|              | IR-7  | 79,881         | 82,594  |                            |
|              | Total | 79,881         | 97,160  |                            |
|              | Model | Fixed Effects  |         |                            |
|              |       | Random Effects |         | 60,366358                  |

| Test of Homogeneity of Variances |                  |     |     |      |
|----------------------------------|------------------|-----|-----|------|
|                                  | Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
| t <sub>5</sub>                   | 6.953            | 2   | 6   | .027 |
| t <sub>15</sub>                  | .072             | 2   | 6   | .932 |

| ANOVA           |                |                |    |             |        |      |
|-----------------|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
|                 |                | Sum of Squares | df | Mean Square | F      | Sig. |
| t <sub>5</sub>  | Between Groups | 442.534        | 2  | 221.267     | 97.293 | .000 |
|                 | Within Groups  | 13.645         | 6  | 2.274       |        |      |
|                 | Total          | 456.180        | 8  |             |        |      |
| t <sub>15</sub> | Between Groups | 364.987        | 2  | 182494      | 130866 | .000 |
|                 | Within Groups  | 8367           | 6  | 1395        |        |      |
|                 | Total          | 373.354        | 8  |             |        |      |

*IR 5-6-7 formülasyonlarının karşılaştırması amacıyla yapılan ANOVA analizinde Post Hoc (Scheffe ve Tukey HSD) test sonuçları*

| Post Hoc Tests - Multiple Comparisons                    |            |            |                       |            |      |                         |             |
|----------------------------------------------------------|------------|------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| Tukey HSD                                                |            |            |                       |            |      |                         |             |
| Dependent Variable                                       | (I) groups | (J) groups | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|                                                          |            |            |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| t <sub>5</sub>                                           | IR-5       | IR-6       | 8.123667*             | 1231321    | .001 | 434.563                 | 1.190.170   |
|                                                          |            | IR-7       | 17.168000*            | 1231321    | .000 | 1.338.997               | 2.094.603   |
|                                                          | IR-6       | IR-5       | -8.123667*            | 1231321    | .001 | -1.190.170              | -434.563    |
|                                                          |            | IR-7       | 9.044333*             | 1231321    | .001 | 526.630                 | 1.282.237   |
|                                                          | IR-7       | IR-5       | -17.168000*           | 1231321    | .000 | -2.094.603              | -1.338.997  |
|                                                          |            | IR-6       | -9.044333*            | 1231321    | .001 | -1.282.237              | -526.630    |
| t <sub>15</sub>                                          | IR-5       | IR-6       | 2.975333*             | .964193    | .049 | .01692                  | 593.374     |
|                                                          |            | IR-7       | 14.748667*            | .964193    | .000 | 1.179.026               | 1.770.708   |
|                                                          | IR-6       | IR-5       | -2.975333*            | .964193    | .049 | -593.374                | -.01692     |
|                                                          |            | IR-7       | 11.773333*            | .964193    | .000 | 881.492                 | 1.473.174   |
|                                                          | IR-7       | IR-5       | -14.748667*           | .964193    | .000 | -1.770.708              | -1.179.026  |
|                                                          |            | IR-6       | -11.773333*           | .964193    | .000 | -1.473.174              | -881.492    |
| *. The mean difference is significant at the 0.05 level. |            |            |                       |            |      |                         |             |

| t <sub>5</sub>                                                                                    |   |                         |           |           | t <sub>15</sub>        |   |                         |           |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------|-----------|-----------|------------------------|---|-------------------------|-----------|-----------|
| Tukey HSD <sup>a</sup>                                                                            |   |                         |           |           | Tukey HSD <sup>a</sup> |   |                         |           |           |
| Groups                                                                                            | N | Subset for alpha = 0.05 |           |           | Groups                 | N | Subset for alpha = 0.05 |           |           |
|                                                                                                   |   | 1                       | 2         | 3         |                        |   | 1                       | 2         | 3         |
| IR-7                                                                                              | 3 | 7.554.767               |           |           | IR-7                   | 3 | 8.127.167               |           |           |
| IR-6                                                                                              | 3 |                         | 8.459.200 |           | IR-6                   | 3 |                         | 9.304.500 |           |
| IR-5                                                                                              | 3 |                         |           | 9.271.567 | IR-5                   | 3 |                         |           | 9.602.033 |
| Sig.                                                                                              |   | 1.000                   | 1.000     | 1.000     | Sig.                   |   | 1.000                   | 1.000     | 1.000     |
| Means for groups in homogeneous subsets are displayed. a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000. |   |                         |           |           |                        |   |                         |           |           |

*IR 5-6-7 formülasyonlarının karşılaştırması amacıyla yapılan ANOVA analizinde betimleyici istatistik ve varyansların homojenlik sonuçları*

| Descriptives |       | N              | Mean     | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             |
|--------------|-------|----------------|----------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|
|              |       |                |          |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |
| IR5          | IR-5  | 3              | 92,71567 | 0,501283       | 0,289416   | 91,47041                         | 93,96092    |
|              | IR-8  | 3              | 90,16433 | 4,955265       | 2,860924   | 77,85477                         | 102,47389   |
|              | IR-9  | 3              | 83,36733 | 2,673441       | 1,543512   | 76,72614                         | 90,00853    |
|              | Total | 9              | 88,74911 | 5,049830       | 1,683277   | 84,86747                         | 92,63075    |
|              | Model | Fixed Effects  |          | 3,263598       | 1,087866   | 86,08720                         | 91,41102    |
|              |       | Random Effects |          |                | 2,789861   | 76,74531                         | 100,75291   |
| IR15         | IR-5  | 3              | 96,02033 | 1,035573       | 0,597889   | 93,44783                         | 98,59284    |
|              | IR-8  | 3              | 87,01633 | 1,348395       | 0,778496   | 83,66673                         | 90,36593    |
|              | IR-9  | 3              | 91,33867 | 10,508180      | 6,066901   | 65,23490                         | 117,44243   |
|              | Total | 9              | 91,45844 | 6,598271       | 2,199424   | 86,38656                         | 96,53032    |
|              | Model | Fixed Effects  |          | 6,145796       | 2,048599   | 86,44570                         | 96,47119    |
|              |       | Random Effects |          |                | 2,599921   | 80,27189                         | 102,64500   |

| Descriptives |       | Minimum        | Maximum | Between-Component Variance |
|--------------|-------|----------------|---------|----------------------------|
| IR5          | IR-5  | 92,264         | 93,255  |                            |
|              | IR-8  | 84,747         | 94,468  |                            |
|              | IR-9  | 81,218         | 86,361  |                            |
|              | Total | 81,218         | 94,468  |                            |
|              | Model | Fixed Effects  |         |                            |
|              |       | Random Effects |         | 19,799617                  |
| IR15         | IR-5  | 95,137         | 97,160  |                            |
|              | IR-8  | 85,859         | 88,497  |                            |
|              | IR-9  | 84,617         | 103,448 |                            |
|              | Total | 84,617         | 103,448 |                            |
|              | Model | Fixed Effects  |         |                            |
|              |       | Random Effects |         | 7,688493                   |

| Test of Homogeneity of Variances |                  |     |     |      |
|----------------------------------|------------------|-----|-----|------|
|                                  | Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
| t <sub>5</sub>                   | 3.826            | 2   | 6   | .085 |
| t <sub>15</sub>                  | 11.764           | 2   | 6   | .008 |

| ANOVA           |                |                |    |             |       |      |
|-----------------|----------------|----------------|----|-------------|-------|------|
|                 |                | Sum of Squares | df | Mean Square | F     | Sig. |
| t <sub>5</sub>  | Between Groups | 140.100        | 2  | 70.050      | 6.577 | .031 |
|                 | Within Groups  | 63.906         | 6  | 10.651      |       |      |
|                 | Total          | 204.006        | 8  |             |       |      |
| t <sub>15</sub> | Between Groups | 121.673        | 2  | 60.836      | 1.611 | .275 |
|                 | Within Groups  | 226.625        | 6  | 37.771      |       |      |
|                 | Total          | 348.297        | 8  |             |       |      |

*IR 5-8-9 formülasyonlarının karşılaştırması amacıyla yapılan ANOVA analizinde Post Hoc (Scheffe ve Tukey HSD) test sonuçları*

| Post Hoc Tests - Multiple Comparisons                    |            |            |                       |            |      |                         |             |
|----------------------------------------------------------|------------|------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| Tukey HSD                                                |            |            |                       |            |      |                         |             |
| Dependent Variable                                       | (I) groups | (J) groups | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|                                                          |            |            |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| t <sub>5</sub>                                           | IR-5       | IR-8       | 2.551.333             | 2.664.717  | .627 | -562.475                | 1.072.742   |
|                                                          |            | IR-9       | 9.348333*             | 2.664.717  | .029 | 117.225                 | 1.752.442   |
|                                                          | IR-8       | IR-5       | -2.551.333            | 2.664.717  | .627 | -1.072.742              | 562.475     |
|                                                          |            | IR-9       | 6.797.000             | 2.664.717  | .096 | -137.908                | 1.497.308   |
|                                                          | IR-9       | IR-5       | -9.348333*            | 2.664.717  | .029 | -1.752.442              | -117.225    |
|                                                          |            | IR-8       | -6.797.000            | 2.664.717  | .096 | -1.497.308              | 137.908     |
| t <sub>15</sub>                                          | IR-5       | IR-8       | 9.004.000             | 5.018.022  | .250 | -639.267                | 2.440.067   |
|                                                          |            | IR-9       | 4.681.667             | 5.018.022  | .641 | -1.071.500              | 2.007.834   |
|                                                          | IR-8       | IR-5       | -9.004.000            | 5.018.022  | .250 | -2.440.067              | 639.267     |
|                                                          |            | IR-9       | -4.322.333            | 5.018.022  | .682 | -1.971.900              | 1.107.434   |
|                                                          | IR-9       | IR-5       | -4.681.667            | 5.018.022  | .641 | -2.007.834              | 1.071.500   |
|                                                          |            | IR-8       | 4.322.333             | 5.018.022  | .682 | -1.107.434              | 1.971.900   |
| *. The mean difference is significant at the 0.05 level. |            |            |                       |            |      |                         |             |

| Homogeneous Subsets                                                                               |   |                         |           |                        |   |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------|-----------|------------------------|---|-------------------------|
| t <sub>5</sub>                                                                                    |   |                         |           | t <sub>15</sub>        |   |                         |
| Tukey HSD <sup>a</sup>                                                                            |   |                         |           | Tukey HSD <sup>a</sup> |   |                         |
| Groups                                                                                            | N | Subset for alpha = 0.05 |           | Groups                 | N | Subset for alpha = 0.05 |
|                                                                                                   |   | 1                       | 2         |                        |   | 1                       |
| IR-9                                                                                              | 3 | 8.336.733               |           | IR-8                   | 3 | 8.701.633               |
| IR-8                                                                                              | 3 | 9.016.433               | 9.016.433 | IR-9                   | 3 | 9.133.867               |
| IR-5                                                                                              | 3 |                         | 9.271.567 | IR-5                   | 3 | 9.602.033               |
| Sig.                                                                                              |   | .096                    | .627      | Sig.                   |   | .250                    |
| Means for groups in homogeneous subsets are displayed. a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000. |   |                         |           |                        |   |                         |

*ER formülasyonlarının karşılaştırması amacıyla yapılan ANOVA analizinde betimleyici istatistik ve varyansların homojenlik sonuçları*

| Descriptives |                | N  | Mean  | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             |
|--------------|----------------|----|-------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|
|              |                |    |       |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |
|              | ER-1           | 3  | 53,8  | 11,87759       | 6,85753    | 24,2954                          | 83,30658    |
|              | ER-2           | 3  | 27,57 | 6,348045       | 3,66505    | 11,8029                          | 43,34175    |
|              | ER-3           | 3  | 27,33 | 3,64755        | 2,10591    | 18,2667                          | 36,38868    |
|              | ER-4           | 3  | 56,89 | 5,474767       | 3,16086    | 43,2899                          | 70,49008    |
|              | ER-5           | 3  | 85,73 | 7,04479        | 4,06731    | 68,2284                          | 103,22889   |
|              | ER-6           | 3  | 103,6 | 7,693422       | 4,4418     | 84,5215                          | 122,74452   |
|              | Total          | 18 | 59,16 | 29,55853       | 6,96701    | 44,4597                          | 73,85789    |
| Model        | Fixed Effects  |    |       | 7,455092       | 1,75718    | 55,3302                          | 62,98735    |
|              | Random Effects |    |       |                | 12,5548    | 26,8856                          | 91,43192    |

| Descriptives |                | Minimum | Maximum | Between-Component Variance |
|--------------|----------------|---------|---------|----------------------------|
|              | ER-1           | 46,694  | 67,513  |                            |
|              | ER-2           | 22,692  | 34,749  |                            |
|              | ER-3           | 25,008  | 31,532  |                            |
|              | ER-4           | 50,746  | 61,251  |                            |
|              | ER-5           | 81,41   | 93,858  |                            |
|              | ER-6           | 98,946  | 112,512 |                            |
|              | Total          | 22,692  | 112,512 |                            |
| Model        | Fixed Effects  |         |         |                            |
|              | Random Effects |         |         | 927,2122                   |

| Test of Homogeneity of Variances |                                      |                  |     |       |       |
|----------------------------------|--------------------------------------|------------------|-----|-------|-------|
|                                  |                                      | Levene Statistic | df1 | df2   | Sig.  |
| ER.12                            | Based on Mean                        | 2,066            | 5   | 12    | 0,141 |
|                                  | Based on Median                      | 0,154            | 5   | 12    | 0,975 |
|                                  | Based on Median and with adjusted df | 0,154            | 5   | 6,818 | 0,972 |
|                                  | Based on trimmed mean                | 1,686            | 5   | 12    | 0,212 |

| ANOVA          |                |    |             |        |      |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| ER.12          |                |    |             |        |      |
|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F      | Sig. |
| Between Groups | 14.186.075     | 5  | 2.837.215   | 51.049 | .000 |
| Within Groups  | 666.941        | 12 | 55.578      |        |      |
| Total          | 14.853.016     | 17 |             |        |      |

*ER formülasyonlarının karşılaştırması amacıyla yapılan ANOVA analizinde Post Hoc (Scheffe ve Tukey HSD) test sonuçları*

| Post Hoc Tests - Multiple Comparisons                    |            |                       |            |       |                         |             |
|----------------------------------------------------------|------------|-----------------------|------------|-------|-------------------------|-------------|
| Dependent Variable: ER.12                                |            |                       |            |       |                         |             |
| Tukey HSD                                                |            |                       |            |       |                         |             |
| (I) groups                                               | (J) groups | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig.  | 95% Confidence Interval |             |
|                                                          |            |                       |            |       | Lower Bound             | Upper Bound |
| ER-1                                                     | ER-2       | 26.228667*            | 6.087.057  | .010  | 578.272                 | 4.667.461   |
|                                                          | ER-3       | 26.473333*            | 6.087.057  | .009  | 602.739                 | 4.691.928   |
|                                                          | ER-4       | -3.089.000            | 6.087.057  | .995  | -2.353.494              | 1.735.694   |
|                                                          | ER-5       | -31.927667*           | 6.087.057  | .002  | -5.237.361              | -1.148.172  |
|                                                          | ER-6       | -49.832000*           | 6.087.057  | .000  | -7.027.794              | -2.938.606  |
| ER-2                                                     | ER-1       | -26.228667*           | 6.087.057  | .010  | -4.667.461              | -578.272    |
|                                                          | ER-3       | .244667               | 6.087.057  | 1.000 | -2.020.128              | 2.069.061   |
|                                                          | ER-4       | -29.317667*           | 6.087.057  | .004  | -4.976.361              | -887.172    |
|                                                          | ER-5       | -58.156333*           | 6.087.057  | .000  | -7.860.228              | -3.771.039  |
|                                                          | ER-6       | -76.060667*           | 6.087.057  | .000  | -9.650.661              | -5.561.472  |
| ER-3                                                     | ER-1       | -26.473333*           | 6.087.057  | .009  | -4.691.928              | -602.739    |
|                                                          | ER-2       | -.244667              | 6.087.057  | 1.000 | -2.069.061              | 2.020.128   |
|                                                          | ER-4       | -29.562333*           | 6.087.057  | .004  | -5.000.828              | -911.639    |
|                                                          | ER-5       | -58.401000*           | 6.087.057  | .000  | -7.884.694              | -3.795.506  |
|                                                          | ER-6       | -76.305333*           | 6.087.057  | .000  | -9.675.128              | -5.585.939  |
| ER-4                                                     | ER-1       | 3.089.000             | 6.087.057  | .995  | -1.735.694              | 2.353.494   |
|                                                          | ER-2       | 29.317667*            | 6.087.057  | .004  | 887.172                 | 4.976.361   |
|                                                          | ER-3       | 29.562333*            | 6.087.057  | .004  | 911.639                 | 5.000.828   |
|                                                          | ER-5       | -28.838667*           | 6.087.057  | .005  | -4.928.461              | -839.272    |
|                                                          | ER-6       | -46.743000*           | 6.087.057  | .000  | -6.718.894              | -2.629.706  |
| ER-5                                                     | ER-1       | 31.927667*            | 6.087.057  | .002  | 1.148.172               | 5.237.361   |
|                                                          | ER-2       | 58.156333*            | 6.087.057  | .000  | 3.771.039               | 7.860.228   |
|                                                          | ER-3       | 58.401000*            | 6.087.057  | .000  | 3.795.506               | 7.884.694   |
|                                                          | ER-4       | 28.838667*            | 6.087.057  | .005  | 839.272                 | 4.928.461   |
|                                                          | ER-6       | -17.904.333           | 6.087.057  | .100  | -3.835.028              | 254.161     |
| ER-6                                                     | ER-1       | 49.832000*            | 6.087.057  | .000  | 2.938.606               | 7.027.794   |
|                                                          | ER-2       | 76.060667*            | 6.087.057  | .000  | 5.561.472               | 9.650.661   |
|                                                          | ER-3       | 76.305333*            | 6.087.057  | .000  | 5.585.939               | 9.675.128   |
|                                                          | ER-4       | 46.743000*            | 6.087.057  | .000  | 2.629.706               | 6.718.894   |
|                                                          | ER-5       | 17.904.333            | 6.087.057  | .100  | -254.161                | 3.835.028   |
| *. The mean difference is significant at the 0.05 level. |            |                       |            |       |                         |             |

| Homogeneous Subsets                                                                               |   |                         |           |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------|-----------|------------|
| ER.12                                                                                             |   |                         |           |            |
| Tukey HSD <sup>a</sup>                                                                            |   |                         |           |            |
| Groups                                                                                            | N | Subset for alpha = 0.05 |           |            |
|                                                                                                   |   | 1                       | 2         | 3          |
| ER-3                                                                                              | 3 | 2.732.767               |           |            |
| ER-2                                                                                              | 3 | 2.757.233               |           |            |
| ER-1                                                                                              | 3 |                         | 5.380.100 |            |
| ER-4                                                                                              | 3 |                         | 5.689.000 |            |
| ER-5                                                                                              | 3 |                         |           | 8.572.867  |
| ER-6                                                                                              | 3 |                         |           | 10.363.300 |
| Sig.                                                                                              |   | 1.000                   | .995      | .100       |
| Means for groups in homogeneous subsets are displayed. a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000. |   |                         |           |            |

## 10. ÖZGEÇMİŞ

|                   |                    |                     |             |
|-------------------|--------------------|---------------------|-------------|
| <b>Adı</b>        | Gizem              | <b>Soyadı</b>       | TİLKİ       |
| <b>Doğum Yeri</b> | Gölcük-KOCAELİ     | <b>Doğum Tarihi</b> | 30.11.1993  |
| <b>Uyruğu</b>     | TC                 | <b>Tel</b>          | 05424363931 |
| <b>E-mail</b>     | gtilki93@gmail.com |                     |             |

### Eğitim Düzeyi

|                         |                                            |                       |
|-------------------------|--------------------------------------------|-----------------------|
|                         | <b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>            | <b>Mezuniyet Yılı</b> |
| <b>Doktora/Uzmanlık</b> |                                            |                       |
| <b>Yüksek Lisans</b>    |                                            |                       |
| <b>Lisans</b>           | Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi | 2017                  |

### İş Deneyimi

|                                                                          |                                                                                                          |                         |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Görevi</b>                                                            | <b>Kurum</b>                                                                                             | <b>Süre (Yıl - Yıl)</b> |
| 1 Eczacı                                                                 | Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu<br>(Denetim Hizmetleri Başkan<br>Yardımcılığı - İlaç Denetim Dairesi) | 2018-                   |
| Ruhsatlandırma Uzman<br>2 Yardımcısı / Farmakovijilans<br>Yetkili Vekili | İlko İlaç San ve Tic A.Ş.                                                                                | 2017-2018               |
| 3 Eczacı                                                                 | Özel Acıbadem Altunizade Hastanesi                                                                       | 2017                    |

|                        |                         |                |              |
|------------------------|-------------------------|----------------|--------------|
| <b>Yabancı Dilleri</b> | <b>Okuduğunu Anlama</b> | <b>Konuşma</b> | <b>Yazma</b> |
| İngilizce              | İyi                     | Orta           | İyi          |

| Yabancı Dil Sınav Notu |            |              |                      |                      |                      |            |            |            |
|------------------------|------------|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------|------------|------------|
| <b>YDS</b>             | <b>ÜDS</b> | <b>IELTS</b> | <b>TOEFL<br/>IBT</b> | <b>TOEFL<br/>PBT</b> | <b>TOEFL<br/>CBT</b> | <b>FCE</b> | <b>CAE</b> | <b>CPE</b> |
| 70                     |            |              |                      |                      |                      |            |            |            |

|                      |                |                     |              |
|----------------------|----------------|---------------------|--------------|
|                      | <b>Sayısal</b> | <b>Eşit Ağırlık</b> | <b>Sözel</b> |
| <b>ALES Puanı</b>    | 73,97          | 75,89               | 69,65        |
| <b>(Diğer) Puanı</b> |                |                     |              |

### Bilgisayar Bilgisi

|                  |                          |
|------------------|--------------------------|
| <b>Program</b>   | <b>Kullanma Becerisi</b> |
| Microsoft Office | İyi                      |

### Tez Kaynaklı Ulusal Makale

Tekdemir O, Uğurlu T, Tilki G. Development of a multiple-unit system: Tablets containing amlodipine besylate which have different release kinetics. J Res Pharm. 2020;x:xx-xx. (Yayınlanacak Dergi tarafından kabul edildi).

