

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS)

**HİDRALAZİN HİDROKLORÜRÜN UZUN ETKİLİ
TABLETLERİNİN HAZIRLANMASI ÜZERİNE
ÇALIŞMALAR**

BENEK ÇELEBİ

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. MELİKE ÜNER**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI /
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2010

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

07/09/2010



Prof.Dr.Tamer DEMİRALP
Müdür

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Farmasötik Teknoloji
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☒ Doktora ☐
Anabilim Dalı : Farmasötik Teknoloji A.B.D.
Tez Sahibi : Benek Çelebi
Tez Başlığı : Hidralazin Hidroklorürün Uzun Etkili Tabletlerinin Hazırlanması Üzerine Çalışmalar
Sınav Yeri : İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Sınav Tarihi : 31 / 08 / 2010

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)

İmzası

- 1.Doç.Dr. Melike Üner İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji A.B.D. (Danışman)
- 2.Prof.Dr. Murat Türkoğlu Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji A.B.D.
- 3.Prof.Dr. Gülgün Yener İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji A.B.D.
- 4.Prof.Dr.Yıldız Özsoy Erginer İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji A.B.D.
- 5.Yrd.Doç.Dr. Ümit Gönüllü İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji A.B.D.

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 çalışmayla elde edilmeyen 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.

Benek Çelebi



İTHAF

Aileme ve arkadaşlarıma ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans süresince tezimin yürütülmesinde ve yönetilmesinde yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm danışman hocam Sayın Doç. Dr. Melike Üner'e, Eczacılık Teknolojisi Bölümü ve Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Araman'a, çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Gülgün Yener ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ümit Gönüllü'ye, her türlü olanağı sağlayan Eczacılık Teknolojisi Bölümü hocalarıma, çalışmalarım sırasında bana yardımlarını esirgemeyen ve yanımda olan araştırma görevlisi ve yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma, sevgileriyle destek olan tüm dostlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca, çalışmalarımı gerçekleştirmemde imkanlarından faydalandığım Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. Tic. A.Ş ile Üretim Müdürü Onur Özkan ve Kalite Kontrol Uzmanı Çiğdem Sayver'e, FT-IR analizlerinde ve istatistiksel değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Aromsa Besin, Aroma ve Katkı Maddeleri San. Ve Tic. A.Ş., Ekstraksiyon Bölüm Sorumlusu Dr. Kimyager Aslı Barla'ya en derin teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yaşamım boyunca ilgilerini ve sevgilerini benden esirgemeyen, en sıkıntılı anlarımda karşılıksız yanımda olan aileme sonsuz teşekkürler.

Ecz. Benek Çelebi

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xv
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xvii
ÖZET	xviii
ABSTRACT.....	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hidralazin Hidroklorür Hakkında Genel Bilgiler	2
2.1.1. Teşhisi	3
2.1.1.1. Kızılötesi (IR) Spektrumu	3
2.1.1.2. Ultraviyole (UV) Spektrumu.....	3
2.1.1.3. Diferansiyel Termal Analizi (DSC)	4
2.1.1.4. Kütle Spektrumu	5
2.1.2. Miktar Tayini	5
2.1.2.1. Spektrofotometrik Metotlar.....	5
2.1.2.2. Titrimetrik Metotlar	6
2.1.2.3. Polarografi.....	6
2.1.2.4. Kağıt Kromatografisi	6
2.1.2.5. İnce Tabaka Kromatografisi.....	7
2.1.2.6. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC).....	7
2.1.2.7. Gaz kromatografisi.....	8
2.1.3. Kararlılığı	8
2.1.4. Etki Mekanizması	8
2.1.5. Farmakokinetik Özellikleri	9
2.1.6. Endikasyonları	10

2.1.7. Kontrendikasyonları	10
2.1.8. Yan Etkileri	10
2.1.9. İlaç Etkileşimleri	11
2.1.10. Dünyadaki Müstahzarları	11
2.1.11. Hidralazin Hidroklorür İle Yapılan Bazı Çalışmalar	12
2.2. Tabletler Hakkında Genel Bilgiler	14
2.2.1. Tanımı ve Özellikleri	14
2.3. Tabletlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler	15
2.3.1. Dolgu Maddeleri (Seyreltici Maddeler)	16
2.3.2. Bağlayıcı Maddeler	16
2.3.3. Dağıtıcı Maddeler	17
2.3.4. Kaydırıcılar	17
2.3.5. Akış düzenleyiciler	18
2.3.6. Renk Maddeleri ve Tatlandırıcılar	18
2.4. Tablet Hazırlama Yöntemleri	19
2.4.1. Granülasyon Yöntemi	19
2.4.1.1. Yaş Granülasyon	19
2.4.1.2. Kuru Granülasyon	19
2.4.2. Doğrudan Basım Yöntemi	20
2.5. Uzun Etkili Oral İlaç Şekilleri	20
2.6. Uzun Etkili Oral İlaç Şekillerinin Salım Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması	22
2.6.1. Membran Kontrollü Sistemler	22
2.6.2. Matriks Kontrollü Sistemler	22
2.6.3. Vücutta Çözünen veya Aşınan Sistemler	23
2.6.4. Şişme Kontrollü Sistemler	23
2.6.5. Osmotik Kontrollü Sistemler	23
2.6.6. Zaman Kontrollü Sistemler	23
2.7. Uzun Etkili Oral İlaç Şekillerinin Salım Kinetikleri	24
2.7.1. Sıfırıncı Derece Kinetik	24
2.7.2. Birinci Derece Kinetik	24
2.7.3. Higuchi Kinetiği	25
2.8. Bu Çalışmada Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Bilgiler	25

2.8.1. Compritol® ATO 888	25
2.8.2. Setil Alkol	27
2.8.3. Methocel® K15 Premium EP	27
2.8.4. Carbopol® 971P NF	28
2.8.5. Sodyum Aljinat	29
2.8.6. Ksantan Zamkı	29
2.8.7. Natrosol® 250 HHR	29
2.8.8. Aerosil® 200	30
2.8.9. Avicel® PH 101	30
2.8.10. Laktoz monohidrat	30
2.8.11. Magnezyum Stearat.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Hidralazin Hidroklorür Üzerinde Yapılan Çalışmalar	34
3.1.1. Teşhis	34
3.1.1.1. FT-IR Spektrumu	34
3.1.1.2. UV Spektrumu	34
3.1.1.3. Erime Derecesi Tayini.....	34
3.1.2. Miktar Tayini	34
3.1.3. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	35
3.1.3.1. Doğrusallık.....	35
3.1.3.2. Kesinlik ve Doğruluk	35
3.1.3.3. Geri Kazanma.....	36
3.1.3.4. Seçicilik.....	36
3.1.4. Hidralazin Hidroklorürün Farklı Ortamlarda Çözünürlüğünün Tayini.....	37
3.2. Hidralazin Hidroklorür İçeren Tabletlerin Hazırlanması İçin Ön Çalışmalar	37
3.3. Tabletlerin Hazırlanması.....	38
3.3.1. Etkin Madde İçermeyen Tabletlerin Hazırlanması	38
3.3.2. Etkin Madde İçeren Tabletlerin Hazırlanması	39
3.4. Hidralazin Hidroklorür İçermeyen ve İçeren Tabletlerin Hazırlanmasında Kullanılan Toz Karışımlarda Yapılan Tayinler	39
3.4.1. Ağırlık Sapması Tayini	40
3.4.2. Yığın Yoğunluk, Sıkıştırılmış Yoğunluk ve % Sıkışabilme Değeri (Carr İndeksi) Tayini	40

3.5. Hidralazin Hidroklorür İçermeyen ve İçeren Tabletlerde Yapılan Tayinler	40
3.5.1. Yardımcı Maddelerin Hidralazin Hidroklorür İle Geçimliliğinin Araştırılması	41
3.5.2. Ağırlık Sapması Tayini	41
3.5.3. Çap- Kalınlık Tayini	41
3.5.4. % Ufalanabilirlik Tayini	41
3.5.5. Kırılma Kuvveti Tayini	41
3.5.6. Dağılıma Testi	41
3.5.7. Tabletlerde Hidralazin Hidroklorür Miktar Tayini	42
3.5.8. Çözünme Hızı Testi	42
3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Hidralazin Hidroklorür Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular	44
4.1.1. Teşhis	44
4.1.1.1. FT-IR Spektrumu	44
4.1.1.2. UV Spektrumu	45
4.1.1.3. Erime Derecesi Tayini.....	46
4.1.2. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	46
4.1.2.1. Doğrusallık.....	46
Hidralazin Hidroklorürün Distile Suda Çizilen Standart Eğrisine Ait Sonuçlar:	46
Hidralazin Hidroklorürün pH 1.2 HCl Çözeltisinde Çizilen Standart Eğrisine Ait Sonuçlar:	47
Hidralazin Hidroklorürün pH 7.2 Fosfat Tamponunda Çizilen Standart Eğrisine Ait Sonuçlar:	48
4.1.2.2. Kesinlik ve Doğruluk	49
4.1.2.3. Geri kazanma	51
4.1.2.4. Seçicilik.....	52
4.1.3. Hidralazin Hidroklorürün Farklı Ortamlarda Çözünürlüğünün Tayinine Ait Bulgular.....	52
4.2. Hidralazin Hidroklorür İçermeyen ve İçeren Tabletlerin Hazırlanmasında Kullanılan Toz Karışımlarında Yapılan Tayinlere Ait Bulgular	53
4.2.1. Ağırlık Sapması Tayinine Ait Bulgular	53

4.2.2. Yığın Yoğunluk, Sıkıştırılmış Yoğunluk ve % Sıkışabilme Değeri (Carr İndeksi) Tayinine Ait Bulgular	54
4.3. Hidralazin Hidroklorür İçermeyen ve İçeren Tabletlerde Yapılan Tayinlere Ait Bulgular.....	56
4.3.1. Yardımcı Maddelerin Hidralazin Hidroklorür İle Geçimliliğinin Araştırılmasına Ait Bulgular.....	56
4.3.2. Ağırlık Sapması Tayinine Ait Bulgular	59
4.3.3. Çap -Kalınlık Tayinine Ait Bulgular	61
4.3.4. % Ufalanabilirlik Tayinine Ait Bulgular	62
4.3.5. Kırılma Kuvveti Tayinine Ait Bulgular	63
4.3.6. Dağılma Testine Ait Bulgular	64
4.3.7. Miktar Tayinine Ait Bulgular	65
4.3.8. Çözünme Hızı Testine Ait Bulgular.....	65
5. TARTIŞMA	85
KAYNAKLAR	92
ÖZGEÇMİŞ	101

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Yaygın olarak kullanılan bağlayıcı maddeler	17
Tablo 3-1: Etkin madde içermeyen tabletlerin formülasyonları	38
Tablo 3-2: Etkin madde içeren tabletlerin formülasyonları	39
Tablo 4-1: Hidralazin hidroklorürün distile sudaki çözeltilerinden hareketle çizilen standart eğriye ait bulgular (n=10).....	46
Tablo 4-2: Hidralazin hidroklorürün pH 1.2 HCl çözeltilerinden hareketle çizilen standart eğriye ait bulgular (n=10).....	47
Tablo 4-3: Hidralazin hidroklorürün pH 7.2 fosfat tamponundan hareketle çizilen standart eğriye ait bulgular (n=10).....	48
Tablo 4-4: Hidralazin hidroklorürün distile sudaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin gün içi kesinlik ve doğruluk bulguları (n=6)	50
Tablo 4-5: Hidralazin hidroklorürün pH 1.2 HCl çözeltisindeki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin gün içi kesinlik ve doğruluk bulguları (n=6)	50
Tablo 4-6: Hidralazin hidroklorürün pH 7.2 fosfat tamponundaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin gün içi kesinlik ve doğruluk bulguları (n=6)	51
Tablo 4-7: Hidralazin hidroklorürün distile sudaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin geri kazanma çalışmasına ait bulgular (n=6)	51
Tablo 4-8: Hidralazin hidroklorürün pH 1.2 HCl çözeltisindeki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin geri kazanma çalışmasına ait bulgular (n=6)	51
Tablo 4-9: Hidralazin hidroklorürün pH 7.2 fosfat tamponundaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin geri kazanma çalışmasına ait bulgular (n=6)	52
Tablo 4-10: Hidralazin hidroklorürün distile suda, pH 1.2 HCl çözeltisinde ve pH 7.2 fosfat tamponunda çözünürlük tayinine ait bulgular ve bu bulgulara ait standart sapma (SD) değerleri (n=4).....	52

Tablo 4-11: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarda yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)	53
Tablo 4-12: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarda yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)	54
Tablo 4-13: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarında yapılan yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve % sıkışabilme değerinin tayinine ait bulgular (n=6)	55
Tablo 4-14: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarında yapılan yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve % sıkışabilme değerinin tayinine ait bulgular (n=6)	55
Tablo 4-15: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerde yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık (mg), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10).....	60
Tablo 4-16: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerde yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık (mg), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10).....	60
Tablo 4-17: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerde çap-kalınlık tayinine ait ortalama kalınlık (mm) ve çap (mm), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10).....	61
Tablo 4-18: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerde çap-kalınlık tayinine ait ortalama kalınlık (mm) ve çap (mm), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)	61
Tablo 4-19: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerde % ufalanabilirlik tayinine ait bulgular (n=20)	62
Tablo 4-20: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerde % ufalanabilirlik tayinine ait bulgular (n=20)	62
Tablo 4-21: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerde yapılan kırılma kuvveti tayinine ait ortalama kırılma kuvveti (N), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10).....	63

Tablo 4-22: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerde yapılan kırılma kuvveti tayinine ait ortalama kırılma kuvveti (N), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)	63
Tablo 4-23: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerin distile suda dağılma testine ait ortalama dağılma süresi (saat), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=6)	64
Tablo 4-24: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerin distile suda dağılma testine ait ortalama dağılma süresi (saat), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=6)	64
Tablo 4-25: Etkin madde içeren tabletlerde miktar tayinine ait hidralazin hidroklorür miktarı (mg), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=5) .	65
Tablo 4-26: Formülasyon CO1, CO2, CO3 ve CO4'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)	66
Tablo 4-27: Formülasyon CE1, CE2, CE3 ve CE4'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)	67
Tablo 4-28: H1, H2 ve H3'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6).....	69
Tablo 4-29: Formülasyon CA1, CA2, CA3 ve CA4'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)	70
Tablo 4-30: Formülasyon CO1, CO2, CO3 ve CO4'ün pH 1.2 HCl çözeltisindeki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)	72
Tablo 4-31: Formülasyon CE1, CE2, CE3 ve CE4'ün pH 1.2 HCl çözeltisindeki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)	73
Tablo 4-32: Formülasyon H1, H2 ve H3'ün pH 1.2 HCl çözeltisindeki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)	75

Tablo 4-33: Formülasyon CA1, CA2, CA3 ve CA4'ün pH 1.2 HCl çözeltisindeki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)	76
Tablo 4-34: Formülasyon CO1, CO2, CO3 ve CO4'ün pH 7.2 fosfat tamponundaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)	77
Tablo 4-35: Formülasyon CE1, CE2, CE3 ve CE4'ün pH 7.2 fosfat tamponundaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)	79
Tablo 4-36: Formülasyon H1, H2 ve H3'ün pH 7.2 fosfat tamponundaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)	80
Tablo 4-37. Formülasyon CA1, CA2, CA3 ve CA4'ün pH 7.2 fosfat tamponundaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)	81
Tablo 4-38 Formülasyonların distile sudaki salım hız kinetiklerine ait bulgular	83
Tablo 4-39: Formülasyonların pH 1.2 HCl çözeltisindeki salım hız kinetiklerine ait bulgular	83
Tablo 4-40: Formülasyonların pH 7.2 fosfat tamponundaki salım hız kinetiklerine ait bulgular	84

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: 1-hidrazinofitalazin monohidroklorür	2
Şekil 2-2: Hidralazin hidroklorürün IR absorpsiyon spektrumu	3
Şekil 2-3: Hidralazin hidroklorürün UV absorpsiyon spektrumu.....	4
Şekil 2-4: Hidralazin hidroklorürün DSC grafiği	4
Şekil 2-5: Hidralazin hidroklorürün kütle spektrumu.....	5
Şekil 4-1: Hidralazin hidroklorürün FT-IR spektrumu.....	44
Şekil 4-2: Hidralazin hidroklorürün distile sudaki UV spektrumu.....	45
Şekil 4-3: Hidralazin hidroklorürün pH 1.2 HCl çözeltisindeki UV spektrumu	45
Şekil 4-4: Hidralazin hidroklorürün pH 7.2 fosfat tamponundaki UV spektrumu	46
Şekil 4-5: Hidralazin hidroklorürün distile suda çizilen standart eğri grafiği	47
Şekil 4-6: Hidralazin Hidroklorürün pH 1.2 HCl çözeltisinde çizilen standart eğri grafiği	48
Şekil 4-7: Hidralazin Hidroklorürün pH 7.2 tamponunda çizilen standart eğri grafiği..	49
Şekil 4-88: %50 oranında Compritol® ATO 888 içeren hidralazin hidroklorür tabletin (CO3) FT-IR spektrumu	56
Şekil 4-9: CO1, CO2, CO3 ve CO4'e ait distile sudaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri	67
Şekil 4-10: CE1, CE2, CE3 ve CE4'e ait distile sudaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri	68
Şekil 4-11: H1, H2 ve H3'e ait distile sudaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri ...	70
Şekil 4-12: Formülasyon CA1, CA2, CA3 ve CA4'e ait distile sudaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri.....	71
Şekil 4-13: Formülasyon CO1, CO2, CO3 ve CO4'e ait pH 1.2 HCl çözeltisindeki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri.....	73
Şekil 4-14: Formülasyon CE1, CE2, CE3 ve CE4'e ait pH 1.2 HCl çözeltisindeki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri.....	74
Şekil 4-15: Formülasyon H1, H2 ve H3'e ait pH 1.2 HCl çözeltisindeki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri.....	75
Şekil 4-16: Formülasyon CA1, CA2, CA3 ve CA4'e ait pH 1.2 HCl çözeltisindeki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri.....	77

Şekil 4-17: Formülasyon CO1, CO2, CO3 ve CO4'e ait pH 7.2 fosfat tamponundaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri.....	78
Şekil 4-18: Formülasyon CE1, CE2, CE3 ve CE4'e ait pH 7.2 fosfat tamponundaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri.....	80
Şekil 4-19: Formülasyon H1, H2 ve H3'e ait pH 7.2 fosfat tamponundaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri.....	81
Şekil 4-20: Formülasyon CA1, CA2, CA3 ve CA4'e ait pH 7.2 fosfat tamponundaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri.....	82

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

FT-IR : Fourier Transform Infrared

NSAİİ : Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç

COX : Siklooksijenaz

HPLC : Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

C_{max} : Zirve Plazma Konsantrasyonu

T_{max} : Zirve konsantrasyona ulaşma süresi

UV : Ultraviyole

HEC : Hidroksietil selüloz

HPMC : Hidroksipropil metil selüloz

SD : Standart Sapma

% RSD : Relatif Standart Sapma

FDA : Food and Drug Administration

AUC : Eğri altında kalan alan

GI : Gastrointestinal

ÖZET

Çelebi, B. Hidralazin Hidroklorürün Uzun Etkili Tabletlerinin Hazırlanması Üzerine Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2010.

Hidralazin hidroklorür damar düz kaslarına etki ederek kan basıncını düşüren antihipertansif bir ilaçtır. Hidralazin hidroklorürün çeşitli sistemik yan etkileri mevcuttur. Bu çalışmada, plazma yarılanma ömrü 3-4 saat olan hidralazin hidroklorürün yan etkilerini en aza indirmek, sistemik dolaşımında kalış süresini uzatmak ve biyoyararlanımını arttırmak amacıyla uzun etkili tabletlerinin hazırlanması amaçlanmıştır. Katı lipitler ve polimerler farklı oranlarda denenmiş ve ön çalışmalar neticesinde Compritol® ATO 888, setil alkol, Methocel® K15 premium EP ve Carbopol® 971P NF'in ilacın salım süresini uzatmak amacıyla kullanılmasına karar verilmiştir. Hazırlanan tabletlerde dolgu maddesi olarak Avicel® PH 101, kaydırıcı olarak % 2 oranında magnezyum stearat ve akış düzenleyici olarak % 1 oranında Aerosil® 200'ün kullanılmasına karar verilmiştir. Tabletler 100 mg hidralazin hidroklorür içerecek şekilde doğrudan basım yöntemi ile basılmıştır.

Toz karışımları ve bunlardan basılan tabletlerde fiziksel kontroller yapılarak bulgular karşılaştırılmıştır. Toz karışımlarında ağırlık sapması, % sıkışabilme tayinleri; tabletlerde ağırlık sapması, çap-kalınlık, % ufalanabilirlik, kırılma kuvveti ve dağılma süresi tayinleri yapılmıştır.

Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerin distile su, pH 1.2 HCl çözeltisi ve pH 7.2 fosfat tamponunda miktar tayini yöntemi tespit edildikten sonra, çözünme hızı testi yapılmış ve ilacın tabletlerden salım profilleri istatistiksel olarak (tek yönlü varyans analizi-ANOVA) karşılaştırılmıştır. Uzun süreli ilaç salımı yaptığı tespit edilen formülasyonlardan % 50 ve 68 Compritol® ATO 888 içeren tabletlerin distile suda 8. saatte ilacın % 74.07 ± 1.18 ve % 63.82 ± 0.32 'sini saldı (p<0.05); % 68 setil alkol içeren tabletlerin % 82.30 ± 1.05 'ini saldı; % 50 Methocel® K15 premium EP içeren tabletlerin % 70.91 ± 1.83 'ünü saldı tespit edilmiştir. % 20, 30, 40 ve 50 Carbopol® 971P NF içeren tabletlerin salım profilleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0.05). % 20 oranında Carbopol® 971P NF içeren tabletlerin 8. Saatte hidralazin hidroklorürün % 65.73 ± 3.19 'unu saldı tespit edilmiştir.

Geleneksel oral tabletleri ile kıyaslandığında, hidralazin hidroklorürün uzun etkili tabletleri ile kan konsantrasyonunu terapötik sahada daha uzun süre muhafaza etmek ve tedavinin etkinliğini, dolayısıyla biyoyararlanımını arttırmak mümkün olabilecektir. Kronik hipertansiyon tedavisinde, günlük ilaç miktarı azaltılarak ilacın sistemik yan etkileri en aza indirilebilecektir. Dozlama sıklığı azaltılarak hastanın tedaviye uyuncunun artırılması da uzun etkili tabletler ile mümkün olabilecektir.

Anahtar Kelimeler : Hidralazin hidroklorür, Hipertansiyon, Uzun etkili tabletler, Katı lipit, Polimer, Doğrudan basım, Higuchi kinetiği

ABSTRACT

Çelebi, B. Studies on Preparing Sustained Release Dosage Forms of Hydralazine Hydrochloride. Istanbul University, Institute of Health Science, Dept. Of Pharmaceutical Technology. Master's Thesis. Istanbul. 2010.

Hydralazine hydrochloride is an antihypertensive drug which decreases blood pressure by affecting smooth muscles of blood vessels. It has some systemic side effects. In this study, it was aimed to prepare sustained release tablets of hydralazine hydrochloride which has 3-4 hours plasma half-life, to minimize its side effects and to maintain it in the systemic circulation for a longer time period and to increase its bioavailability. For this aim, solid lipids and polymers were studied in various ratios. Compritol® ATO 888, cetyl alcohol, Methocel® K15 premium EP and Carbopol® 971P NF were decided to be used in tablets to prolong drug release period according to preliminary studies. It was decided that use of Avicel® PH 101, 2 % magnesium stearate and 1 % Aerosil® 200 in tablets as diluent, lubricant and glidant agents, respectively. Tablets containing 100 mg hydralazine hydrochloride were prepared by direct compression method.

Physical controls were performed with powder mixtures and their tablets, and the results were compared with each other. Weight variation and compressibility % on powder mixtures; weight variation, diameter and thickness, friability %, hardness and disintegration time on tablets were determined.

Drug release from tablets were studied in distilled water, pH 1.2 HCl and pH 7.2 phosphate buffer solutions after analytical method was determined for quantification of hydralazine hydrochloride. Release profiles of drug from tablets were compared statistically (one way variant analysis - ANOVA). It was observed that tablets containing 50 % and 68 % Compritol® ATO 888, 68% cethyl alcohol and 50 % Methocel® K15 premium EP released $74.07 \% \pm 1.18$ and $63.82 \% \pm 0.32$ ($p < 0.05$), $82.30 \% \pm 1.05$, 70.91 ± 1.83 of drug in distilled water at the 8th hour, respectively. No differences were observed in release profiles of tablets containing 20 %, 30 %, 40 % and 50 % Carbopol® 971P NF ($p > 0.05$). Tablets of 20 % Carbopol® 971P NF released $65.73 \% \pm 3.19$ of hydralazine hydrochloride at the 8th hour.

It will be possible to maintain drug concentration in the therapeutic range for a longer time period with sustained release tablets of hydralazine hydrochloride compared to its conventional tablets. Thus, it will be possible to increase its effectiveness and bioavailability in the treatment. Systemic side effects will be minimized by decreasing daily drug amount administered in the chronic hypertension treatment. Patient compliance will also be improved with sustained release tablets.

Key Words: Hydralazine hydrochloride, Hypertension, Sustained release tablets, Solid lipid, Polymer, Direct compression, Higuchi Kinetic

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hidralazin hidroklorür damar düz kaslarına etki ederek kan basıncını düşüren antihipertansif bir ilaçtır. Periferal vazodilatasyon etkisi, arteriyel kan basıncının ve periferal vasküler direncin düşmesini, kalp atım hızının azalmasını sağlar. Hipertansiyon tedavisinde tek başına veya başka antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır. Plazma yarılanma ömrü 3-4 saattir. Oral yolla 3-4 adet bölünmüş dozlar halinde günde en fazla 200 mg'a kadar kullanılabilir [1,2]. Amerika Birleşik Devletleri, çoğu Avrupa Birliği ülkesi, İsrail ve birçok ülkede yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Amerikan Farmakopesi'nde 10 mg, 25 mg, 50 mg ve 100 mg hidralazin hidroklorür içeren geleneksel tabletleri bildirilmiştir. Ancak, hidralazin hidroklorürün hipertansiyon tedavisindeki birçok yararının yanında taşikardi, ortostatik hipotansiyon, palpitasyon, anjina pectoris, ödem, kilo artışı, deri tüberkülozu, baş ağrısı, iştahsızlık, kusma ve diare gibi sistemik yan etkileri de vardır [3,4].

Tabletler, etkin maddeleri küçük bir hacim içerisinde kesin doz uygulaması ile hastaya verme kolaylığına sahip olduğu için ve imalat açısından birçok avantajından dolayı dünyada en fazla kullanılan dozaj şeklidir [5,6]. Geleneksel tabletler etkin maddenin hızla salınması için hazırlanırlar. Ancak, araştırmalar son yıllarda tedavide sağladığı yararlarından dolayı geleneksel ilaç şekillerine kıyasla etkin maddeyi yavaş ve kontrollü bir hızla salan uzun etkili sistemlerin geliştirilmesine yönelmiştir [7,8]. Bu sistemler arasında yer alan uzun etkili tabletler, geleneksel tabletlerin imalat ve hastaya yönelik avantajlarını da taşımaktadır.

Bu çalışmada hidralazin hidroklorürün uzun etkili tabletlerinin hazırlanması amaçlanmıştır. Böylece, kısa yarılanma ömrüne sahip ilacın kan konsantrasyonunu terapötik sahada daha uzun süre muhafaza etmek ve tedavinin etkinliğini, dolayısıyla biyoyararlanımını arttırmak mümkün olabilecektir. Kronik kullanımda ilacın kullanımı en aza indirilerek ve günlük ilaç miktarı azaltılarak hem daha ekonomik tabletler hazırlanacak, hem de ilacın sistemik yan etkilerini en aza indirilebilecektir. Dozlama sıklığı azaltılarak hastanın tedaviye uyuncunun arttırılması da uzun etkili tabletler ile mümkün olabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hidralazin Hidroklorür Hakkında Genel Bilgiler

Hidralazin hidroklorür damar düz kaslarına etki ederek kan basıncını düşüren ve kalp atım hızını azaltan antihipertansif bir ilaçtır [9].

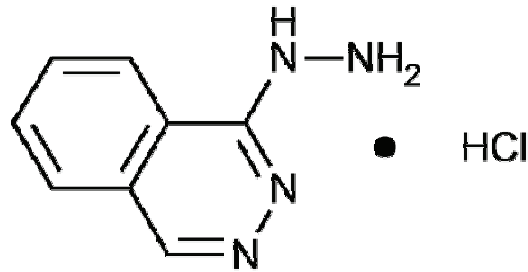
Kimyasal İsimleri:

Phthalazine, 1-hydrazino-, monohydrochloride,

1-hidrazinofitalazin monohidroklorür [CAS: 304-20-1] [10, 11]

Kapalı Formülü: $C_8H_8N_4 \cdot HCl$

Açık Formülü:



Şekil 2-1: 1-hidrazinofitalazin monohidroklorür

Molekül Ağırlığı: 196.64 g

Fizikokimyasal Özellikleri:

Renk, koku, görünüş: Hidralazin hidroklorür, beyaz ya da beyaza yakın, kokusuz, monoklinik kristal yapıda bir tozdur.

Çözünürlük: Hidralazin hidroklorürün oda sıcaklığında farklı çözücülerdeki çözünürlüğü [10,12, 13].

<u>Çözücü</u>	<u>Çözünürlük (mg/ml)</u>
Su	39
Metanol	6.7
Etanol (% 95)	1.9
2-propanol	0.1
Kloroform	< 0.1
Etil eter (susuz)	< 0.1
Etil asetat	< 0.1
Asetonitril	< 0.1

Erime derecesi: Hidralazin hidroklorürün erime derecesi 270-280°C'dir [14-22]. Hidralazin hidroklorür bozunarak erir.

Disosiasyon (Ayrışma) Sabitleri: Hidralazin hidroklorürün sudaki pK_a değeri 7.1-7.2'dir [12].

2.1.1. Teşhisi

2.1.1.1. Kızılötesi (IR) Spektrumu

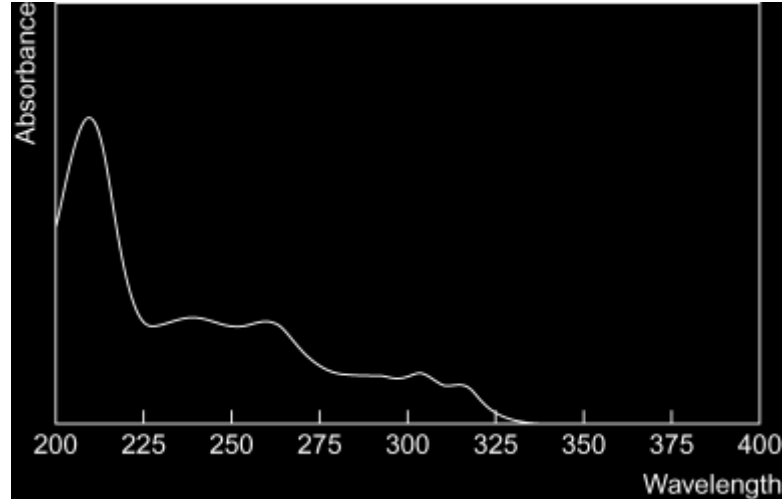
Hidralazin hidroklorürün kızılötesi spektrumu 200-4000 cm^{-1} arasında elde edilmiştir (Şekil 2-2). 3220 cm^{-1} 'de N-H gerilme bandı, 3025 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilme bandı, 1590-1600 cm^{-1} 'de C=C gerilme bandı ve 785 cm^{-1} 'de aromatik C-H eğilme bandı gözlenmiştir [10, 12].



Şekil 2-2: Hidralazin hidroklorürün IR absorpsiyon spektrumu

2.1.1.2. Ultraviyole (UV) Spektrumu

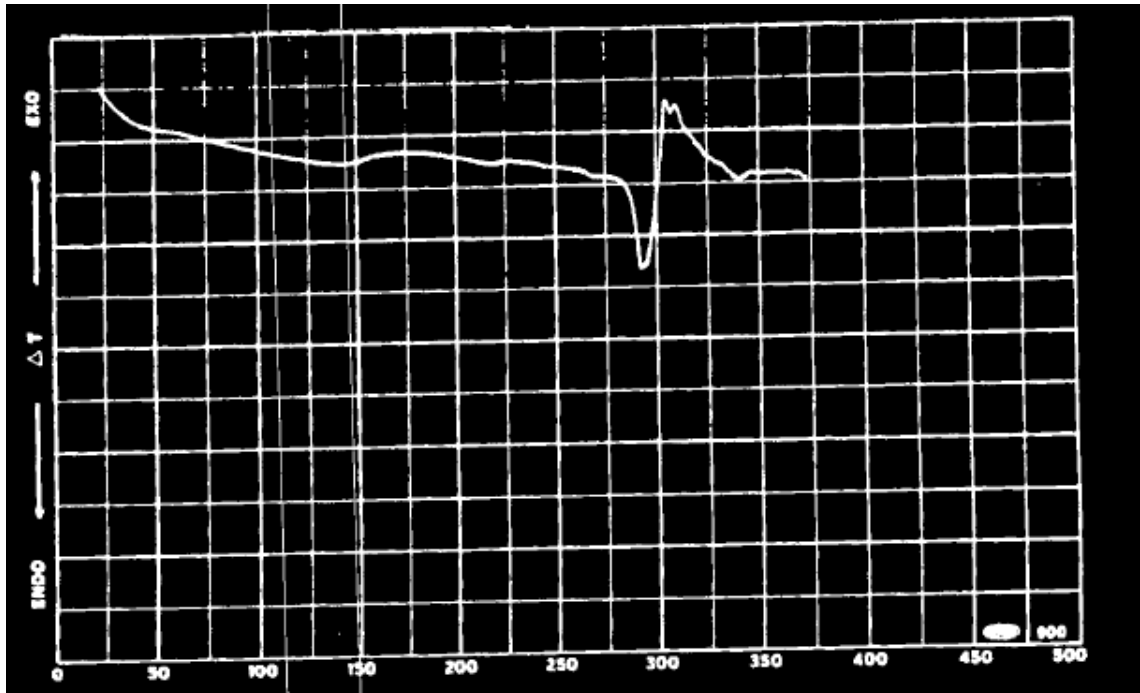
Sudaki çözeltisinde hidralazin hidroklorür 260 nm'de maksimum absorbans verir (Şekil 2-3) [10, 12].



Şekil 2-3: Hidralazin hidroklorürün UV absorpsiyon spektrumu

2.1.1.3. Diferansiyel Termal Analizi (DSC)

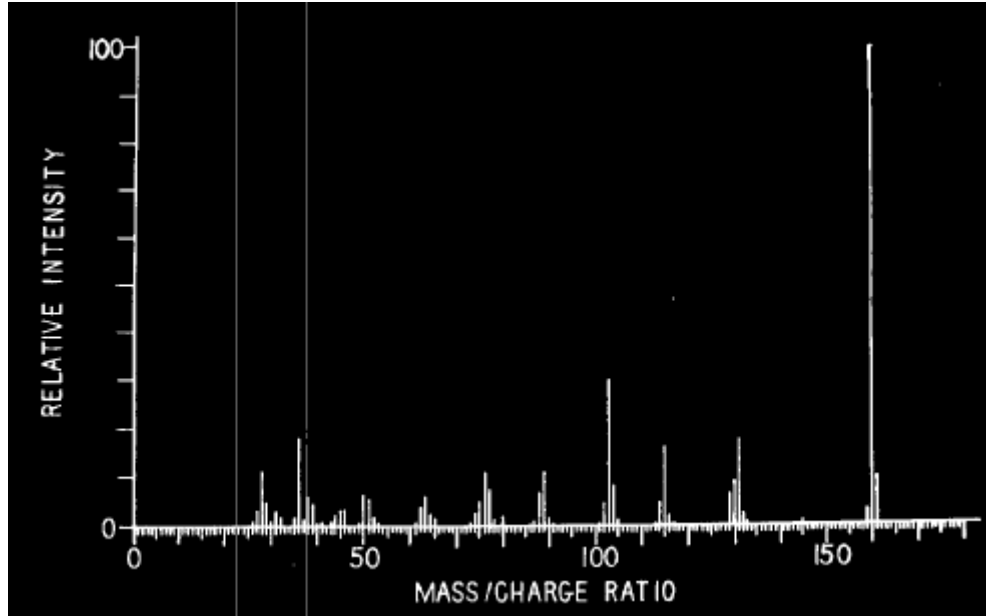
Şekil 2-4’de bozunarak eriyen hidralazin hidroklorüre ait DSC sonuçları verilmektedir. Hidralazin hidroklorür 274 °C’de erir, fakat bozunma daha yüksek sıcaklıkta gerçekleşir [12].



Şekil 2-4: Hidralazin hidroklorürün DSC grafiği

2.1.1.4. Kütle Spektrumu

Şekil 2-5, hidralazin hidroklorürün düşük çözünürlük kütle spektrumunu göstermektedir. Bu çalışmada, iyonizasyon voltajı 70 eV, kaynağın sıcaklığı 250 °C'dir.



Şekil 2-5: Hidralazin hidroklorürün kütle spektrumu

Kütle yük oranı

160	M^+
131	$M^+ - N=H$
129	$M^+ - N=H_2$
103	
76	$C_6H_4^+$
51	$C_4H_3^+$
36/38	HCl^+

2.1.2. Miktar Tayini

2.1.2.1. Spektrofotometrik Metotlar

Amerikan Farmakopesinde (USP 32) hidralazin hidroklorürün UV spektrofotometrisi ile miktar tayininin 260 nm'de yapıldığı bildirilmiştir.

Hidralazin hidroklorürün görünür sahada miktar tayini metodu da mevcuttur. Bu yöntemlerden biri maddenin aromatik aldehytler ile reaksiyonu sonucunda hidrazon oluşumuna dayanır. Hidrazonun tayininde p-nitrobenzaldehyt, p-dimetilaminobenzaldehyt, sinnamaldehyt, p-hidroksibenzaldehyt, 2-naftokinonsülfat, sinnamaldehyt ve salisilaldehyt karışımı ve p-metoksibenzaldehyt renk reaktifi olarak kullanılır. Yapılan bir çalışmada, Ellert ve Modras alkali ortamda demir iyonu ile hidralazin hidroklorürün verdiği rengin şiddetini 540 nm’de tayin etmişlerdir. Rezerpin ve hidroklorotiyazid varlığında hidralazin hidroklorürün analizi için tetrazolyum mavisinin kullanıldığı kolorimetrik tayin metodu geliştirilmiştir [10].

2.1.2.2. Titrimetrik Metotlar

Yapılan bir çalışmada hidralazin ile perklorik asidin titrasyonu bildirilmiştir [12]. Bir diğer çalışmada madde, potasyum bromür ve hidroklorik asit varlığında potasyum bromat ile titre edilerek ve belirteç olarak nişasta iyodür kullanılarak tayin edilmiştir. Aynı araştırmacı periyodik asit ve potasyum iyodür varlığında hidralazin hidroklorürün sodyum tiyosülfat ile geri titrasyonunun da tutarlı sonuçlar verdiğini tespit etmiştir. Hidralazin hidroklorür çözeltisine sodyum hidroksit ile konsantre potasyum ferrosiyanür ilave edilerek hazırlanan karışım asitlendirilmiş ve potasyum permanganat çözeltisi ile titre edilmiştir.

Amerikan Farmakopesi (USP 32), hidralazinin tablet ve enjeksiyonluk prepreparatlarında tayininde, kuvvetli asit ortamda potasyum iyodat ile titrasyonunu bildirmektedir. Bu metotta iyodun varlığının tespiti için kloroform kullanılmaktadır [14].

2.1.2.3. Polarografi

Hidralazin hidroklorürün polarografi yöntemi ile miktar tayini bildirilmiştir [12].

2.1.2.4. Kağıt Kromatografisi

Hareketli faz olarak butanol:asetik asit:su (4:1:5), hareketsiz faz olarak Whatman No. 1 kağıt kullanılarak UV ışık altında veya amonyaklı gümüş nitrat

çözeltisi ile floresans oluşumuna dayanarak hidralazin hidroklorür tayin edilmiştir. Bu çalışmada maddenin R_f değeri 0.90 olarak tespit edilmiştir [12].

2.1.2.5. İnce Tabaka Kromatografisi

Stohs ve Scratchley, silica jel G ve farklı hareketli fazlar kullanarak hidralazin hidroklorürü ince tabaka kromatografisi ile tayin etmişlerdir. Bu çalışmada Dragendorff çözeltisi, alkali dimetilaminobenzaldehit, anisaldehyt ve Bratton-Marshall çözeltisi renk belirteci olarak kullanılmıştır [12].

<u>Hareketli faz</u>	<u>R_f değeri</u>
Metil etil keton:n-heksan (1:1)	0.72
Metil etil keton:n-heksan (2:1)	0.62
Kloroform:aseton:triolanamin (50:50:1.5)	0.68

Silika jel ve 3N hidroklorik asit:metanol:askorbik asit (44:6:1) kullanılarak yapılan bir çalışmada hidralazin için R_f değeri 0.53 olarak tespit edilmiştir.

2.1.2.6. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Amerikan Farmakopesinde (USP 32), hidralazin hidroklorür tayininin, sodyum dodesil sülfat:tetrabutylamonyum bromidin:su:asetonitril çözeltisinden (pH = 3) oluşan hareketli faz kullanılarak, 230 nm’de ve 1 ml/dakika akış hızı ile yapıldığı bildirilmiştir [10].

Smith ve arkadaşları [12] hidroklorotiyazid içeren hidralazin hidroklorür tabletlerinde, hidralazin hidroklorür miktarını 30 μ m Zipax[®] kolon ile tayin etmişlerdir. Bu çalışmada hareketli faz olarak 0.0005 M sodyum sülfat içeren pH 9.2 borat tamponu 1.7 ml/dakika akış hızı verilerek kullanılmıştır. Tayin 254 nm’de yapılmıştır.

Bir başka çalışmada hidralazin hidroklorürün diğer ilaçlarla kombine halde bulunduğu dozaj şekilleri üzerinde çalışarak ters-faz kromatografi yöntemini kullanmışlardır. Silikaya bağlanmış oktadesiltri-klorosilan ya da difenildiklorosilan içeren kolonlar kullanılmıştır. En iyi ayırma 1.4 ml/dakika akış hızı ile pH 7.35’ta asetonitril:% 0.1 amonyum asetat (20:80) çözücü sistemi kullanılarak yapılmıştır.

2.1.2.7. Gaz kromatografisi

Jack ve arkadaşları [12] plazmada hidralazini tayin etmişlerdir. Örnek nitrik asit ile muamele edilmiştir. Böylece, nitrik asit hidralazin ile reaksiyona girerek tetrazol[1,5a]fitalazini oluşturmuş ve bu madde benzen ile ekstre edilmiştir. Ele geçen ekstredeki tetrazol[1,5a]fitalazin üzerinden gaz kromatografisi ile hidralazin miktarı tayin edilmiştir. İnternal standart olarak 1-hidrazino-4-metilfitalazin kullanılmıştır. Bu yöntem farklı çalışma grupları tarafından değiştirilerek kullanılmıştır.

Smith ve arkadaşları [12] tabletlerde hidralazini tayin etmişlerdir. Tabletlerden elde edilen sulu ekstre, 1-(3,5-dimetilpirazol) oluşturmak üzere 2,4-pentandion ile muamele edilmiştir. Hidralazin hidroklorür tabletleri için Amerikan Farmakopesinde bildirilen metotların yetersiz kaldığı durumlarda ve stabilite çalışmalarında bu metodun kullanılabileceği bildirilmiştir.

2.1.3. Kararlılığı

Hidralazin hidroklorürün toz halde ve sudaki çözeltisi halinde iken oda sıcaklığında kararlı olduğu bildirilmiştir. pH'sı 7'den daha yüksek sulu çözeltisinde bozunur ve fitalazin oluşur. Bozunma hızı ortamın pH'sı ve sıcaklık ile doğru orantılıdır. 270-280°C'de hidrazin, amonyum, azot ve 1,4-dihidro-1,1-bifitalazine parçalanır.

Oda sıcaklığında biyolojik örneklerde, hidralazin hidroklorür enzimatik reaksiyonlardan dolayı hızla bozunur.

Hidrazino grubu aldehit ve ketonların varlığında hidrazon oluşumuna neden olur, metal iyonları ile kompleks oluşturur [16].

2.1.4. Etki Mekanizması

Hidralazin hidroklorür damar düz kaslarına etki ederek kan basıncını düşüren antihipertansif bir ilaçtır. Periferel damarlardaki vazodilatasyon etkisi [23], atar damarlardaki kan basıncının ve periferel damarlardaki direncin düşmesini ve kalp atım hızının azalmasını sağlar. Hipertansiyon tedavisinde tek başına veya başka antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır [15, 24, 25].

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda hidralazin hidroklorür gibi damar genişletici ilaçların damar cidarının kalınlaşmasını engellemedikleri fakat, kan

basıncını düşürdükleri ve asetilkolinesterazı inhibe ederek vasküler hipertrofiyi azalttıkları tespit edilmiştir. Bu mekanizma, kan basıncının azaltılmasında diğer mekanizmalara kıyasla daha etkilidir [17,26].

Hidralazin hidroklorür mide-barsak kanalından hızla emilir ve yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır. Tansiyon düşürücü etkisi atılım hızının yavaş olmasından da kaynaklanmaktadır. Çünkü, yavaş atılım hidralazinin damar duvarlarındaki etki bölgesinde birikmesine ya da aktif metabolitlerinin ortaya çıkmasına neden olur [14, 27].

2.1.5. Farmakokinetik Özellikleri

Oral yolla alınan hidralazin hidroklorür, mide-barsak kanalından hızla emilir. Ancak mide-barsak kanalı mukozasında ve karaciğerde asetilasyonla büyük oranda ilk geçiş etkisine uğrar. Hidralazin hidroklorür kanda, özellikle hidrazon konjugatı şeklinde bulunur. Hidrazonu ise pirüvik asitle oluşturur. Hidralazinin biyoyararlanımı yaklaşık %35'tir. Kanda ortalama 1 saat sonra en yüksek seviyeye ulaşır. Hidralazin hidroklorür, yaklaşık % 90 oranında plazma proteinlerine bağlanır [28]. Hidralazin hidroklorürün plazma yarılanma ömrü 3-4 saattir. Genellikle, günde 100 mg, 3-4 adet bölünmüş doz halinde uygulanır. Tedaviye genellikle günlük 40-50 mg ile başlanır, hastanın tedaviye verdiği cevaba göre daha yüksek doz ile devam edilebilir. Günlük maksimum dozu ise 200 mg'dır [1, 2]

Karaciğerde, aromatik halkanın hidroksilasyonu ve glukuronik asitle konjugasyonu ile metabolize olur. Hidralazin hidroklorür, başlıca metabolitleri halinde idrarla atılır. Hidralazin hidroklorürün % 10'undan azı değişmeden atılır. Metabolitleri ve bozunmadan kalan kısmının % 83-90'ı idrarla, % 9-12'si feçes ile atılır. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü ise 2-4 saat arasındadır [24, 29]. Hidralazin hidroklorürün başlıca metabolizma ürünleri 3-metil-s-triazolo [3,4a] fitalazin, pirüvik asidin N-(1-fitalazinil)-hidrazonu, asetonun N-(1-fitalazinil)-hidrazonu, α -ketoglutarik asidin N-(1-fitalazinil)-hidrazonu, s-triazol[3,4a] fitalazin, 1(2H)-fitalazinon, fitalazin ve 4-(2-asetilhidrazon)-fitalazinondur [12]. Bu metabolitler genellikle glukuronid veya sülfat konjugatları halinde atılırlar.

2.1.6. Endikasyonları

Hidralazin hidroklorür, özellikle orta veya ağır hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Ayrıca izosorbit dinitrat kombinasyonu, kalp yetmezliğinin tedavisinde endikedir [19, 26, 30-32].

2.1.7. Kontrendikasyonları

Hidralazin hidroklorür, şiddetli taşikardi, miyokard ve kalp yetmezliği olan hastalarda ve genetik SLE (sistemik lupus eritromatoz) hastalığı olan şahıslarda kontrendikedir. Hidralazin hidroklorürün, az miktarda anne sütüne geçmekle birlikte, bebekte önemli bir yan etkiye neden olmadığı bildirilmiştir [18,33,34]

2.1.8. Yan Etkileri

Hidralazin hidroklorürün en sık gözlenen yan etkileri, kısmi taşikardi, palpasyon, anjina pektoris, baş ağrısı ve iştahsızlık, kusma, diare gibi sindirim sistemi rahatsızlıklarıdır. Ortostatik hipotansiyon, sıvı tutulmasındaki artışa bağlı ödem ve kilo alımı, konjonktivit, ellerde titreme ve kas krampları ise daha az sıklıkta görülen yan etkileridir. Aşırı doz alımı, hipotansiyon, taşikardi, miyokard iskemisi, aritmi, şok ve komaya neden olabilir [3].

Yapılan bir çalışmada hidralazin hidroklorürün 1 senelik tedavisi sonucunda deri tüberkülozuna neden olduğu görülmüştür. Hidralazinin neden olduğu deri tüberkülozunun, deri döküntülerinin görülme sıklığı ile de ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [35].

Hidralazin hidroklorür hepatotoksik etkilere sahiptir. İnaktif asetiltransferaz 2'ye bağlı asetilasyon kapasitesindeki bozukluğu olan hastalarda hidralazinin hepatotoksik etkisinin daha da arttığı gözlenmiştir [4, 36].

Brambilla ve arkadaşları, deney hayvanları üzerinde antihipertansif etkin maddelerin genotoksisite ve karsinojen etkilerini konu alan bir çalışma yapmıştır. Sonuç olarak, ilacın karsinojenik ve genotoksik etkileri tespit edilmiştir [37].

2.1.9. İlaç Etkileşimleri

Hidralazin ve MAO (mono amin oksidaz) inhibitörleri ile birlikte kullanımı sinerjistik etki oluşturarak, kan basıncında ciddi düşüslere neden olabilir. Bu kombinasyonun kullanılması halinde kan basıncının izlenmesinin ve dozun azaltılması gerekir [38].

Hidralazin hidroklorürün bazı antihipertansiflerle etkileşimi ise olumlu sonuçlar vermektedir [18]. Tiyazid yapısındaki diüretik maddeler, hidralazinin neden olduğu ödem oluşumunu engellerken, beta blokerler hidralazinin taşikardi gibi etkilerini azaltır [23, 28].

2.1.10. Dünyadaki Müstahzarları

İngiliz Farmakopesinde (BP 2010), enjeksiyonluk hidralazin hidroklorür çözeltisi ve tabletine ait monograflar bulunmaktadır. Amerikan Farmakopesinde (USP 32) hidralazin hidroklorürün enjeksiyonluk ve oral çözeltileri, tableti ve rezepin ile kombine tabletine ait monografları bulunmaktadır [10, 39].

Dünya piyasasındaki tek başına bulunduğu oral müstahzarları 10, 25, 50 ve 100 mg hidralazin hidroklorür içermektedir; Arjantin (Hidral, Hydrapres), Avustralya (Alphapress, Apresoline, Supres), Brezilya (Apresolina, Nepresol), Kanada (Apresoline, Novo-Hylazin, Nu-Hydral), Danimarka (Apresolin), Hong Kong (Alphapress, Apresoline), İrlanda (Apresoline), İsraile (Alphapress), İtalya (Apresolin, Ipolina), Meksika (Apresolina, Bionobal), Hollanda (Apresoline), Norveç (Apresolin), Yeni Zelanda (Apresoline), Filipinler (Apresoline, Aprezin), Güney Afrika (Apresoline, Hyperex, Hyperphen, Rolazine), İspanya (Apresolina, Hydrapres), İsveç (Apresolin), İsviçre (Slow-Apresoline), Tayland (Apresoline, Cesoline), İngiltere (Apresoline), Amerika (Apresoline), Venezuela (Apresolina).

Hidralazin hidroklorürün kombine oral preparatları farklı miktarlarda ilaç içermektedir; Avustralya (Polinorm, Trepress, Triloc), Kanada (Ser-Ap-Es), Almanya (Docidrazin, Impreso, Pertenso N, Treloc, Trepress, TRI-Normin), Hindistan (Corbetazine), Endonezya (Ser-Ap-Es), İspanya (Betadipresan Diu, Betadipresan, Neatenol Diuvas, Tensiocomplet), İsviçre (Trepress), Tayland (Hydrares, Hypery, Mano-Ap-Es, Reser, Ser-Ap-Es), Amerika (Apresazide, Apresoline-Esidrix, Aprozide, BiDil, Cam-ap-es, HHR, Hydra-zide, Hydrap-ES, Marpres, Ser-Ap-Es, Serpasil-Apresoline, Tri-Hydroserpine, Unipres) [40].

Hidralazin hidroklorürün Türkiye’de müstahzarı bulunmamaktadır.

2.1.11. Hidralazin Hidroklorür İle Yapılan Bazı Çalışmalar

Balaguru ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [15] hidralazinin doğrudan etki eden bir vazodilatör olduğu ve hücrel etki mekanizmasının tam olarak anlaşılamadığı bildirilmiştir. Çalışmada hidralazin ve nitroprusidinin çocuklarda görülen kardiyomiyopatiye vazodilatör olarak kullanıldığı açıklanmaktadır. Bu çalışmaya göre hidralazin, kan basıncını azaltarak kalbin sağ ventrikülünün pompaladığı kanın hacmini ve kardiyak kan çıkışını artırır. Çalışmada, hidralazinin hem akut, hem de kronik kalp rahatsızlığı olan bireylerde etkili bir ilaç olduğu sonucuna varılmıştır. Hidralazinin operasyon geçirmiş pediatrik hastalar için uygun bir antihipertansif ilaç olduğu da bildirilmiştir. Ancak hidralazinin birçok yan etkiye sahip olduğuna da dikkat çekilmiştir (baş ağrısı, ciltte kızarıklık, deri tüberkülozu, çarpıntı ve hipotansiyon). Hidralazinin dozu intramüsküler ya da intravenöz olarak her bir 4-6 saatte bir doz başına 0.1-0.2 mg/kg’dır ve maksimum olarak 1.7-3.5 mg/kg’a kadar çıkılabilmektedir. Dozlama aralığı, renal rahatsızlığın olduğu durumlarda her bir 8 saatte kullanımına kadar artırılabilir. Oral olarak, 2 ila 4 bölünmüş doz olarak günde 0.75-1 mg olarak başlanılır ve bundan sonra yavaş yavaş 3-4 hafta boyunca günde 5-7 mg/kg’a kadar çıkartılır.

Fung ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada [28] kronik kalp rahatsızlığı bulunan hastalarda oral hidralazin ile nitrogliserinin infüzyonunun kombine halde kullanılabileceği bildirilmiştir. Her iki ilacın sinerjik etkisinin ortaya çıkması ile pulmoner ve sistemik arter basıncının azalmasında artış görülmüştür. Çalışmanın sonuç kısmında, kronik kalp rahatsızlığı bulunan farelerden elde edilen deneysel bulguların, nitrogliserin ile birlikte uygulanan hidralazinin sol ventrikül sol diastolik basıncının azaltılmasındaki yararlı etkileşimini işaret ettiği bildirilmiştir.

Hidralazin formülasyonunun ve dozlama aralığının etkileri, atenolol ve bir diüretigin de tedaviye dahil edildiği, günde 2 defa 100 mg hidralazin içeren geleneksel tabletlerini kullanan 20 hipertansiyonlu hastada (15 erkek, 5 kadın, ortalama yaş 52.5) incelenmiştir. Çift körlü çalışmada, 5 hafta süreyle 4 farklı tedavi uygulanmıştır; plasebo, günde 2 defa kullanılan 100 mg hidralazin içeren tablet, günde bir defa kullanılan 2 adet alınan 100 mg hidralazin içeren tablet, günde bir defa kullanılan 200 mg hidralazin içeren yavaş salım yapan tablet. Kan basıncı ve nabız sayısı ilaç

kullanımından sonra ve önce incelenmiştir. 17 hasta çalışmayı tamamlayabilmiştir. Hidralazin uygulanan deney gruplarının hepsinde hem sistolik, hem de diastolik kan basıncının düştüğü tespit edilmiştir. Geleneksel hidralazin tabletlerle yapılan tedavi, yavaş salım yapan tablet ile kıyaslanmış ve yavaş salınan hidralazinin günde 1 kez alınması ile 24 saat boyunca tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmanın sonuç kısmında ise, yavaş salım yapan günde bir defa kullanılan hidralazinin günde 2 defa kullanılan konvansiyonel hidralazin kadar etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiğinden, kullanımının daha uygun olduğundan bahsedilmiştir [2].

Lindenberg ve arkadaşları [41] Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi'ne (BCS) göre esansiyel ilaçların Dünya Sağlık Örgütü'ndeki (WHO) oral kullanımlarına bağlı olarak bir sınıflandırma yapmışlardır. Bu çalışmaya göre, hidralazin, çözünürlüğü yüksek, permeabilitesi düşük olan Sınıf 3 ilaçlar arasındadır.

Hidralazin hidroklorür içeren mukoadezif kontrollü salım yapan tablet formülasyonlarının geliştirilmesi amacıyla yapılan çalışmada biyoadezyon ve ilaç salım karakteristikleri optimize edilmek istenmiştir. Bu amaçla, hidralazin hidroklorürün farklı mukoadezif tablet formülasyonları çeşitli miktarda carbopol ve hidroksipropil metilselüloz kullanılarak hazırlanmıştır. Tabletlerde dibazik kalsiyum fosfat seyreltici, magnezyum stearat ise glidan ve lubrikan amaçla kullanılmıştır. İn vitro dissolüsyon çalışmaları pedal metodu kullanılarak, 50 rpm'de, $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'de tutulan pH'sı 6.6 olan fosfat tamponunda gerçekleştirilmiştir. Tabletlerin analizi 265 nm dalga boyunda maksimum absorbansın kaydedildiği UV spektrofotometresinde yapılmıştır. Yapılan dissolüsyon çalışmaları sonucunda, polimer düzeylerinin ilaç salımını düzenlemede oldukça önemli olduğu kanıtlanmıştır. Diğer taraftan, ilaç salım hızı eğrilerine göre, tüm formülasyonlarda birçok hidrofilik polimerin karakteristik özelliği olarak ilacın ani salım özelliği gösterdiği bildirilmiştir. İlaç salım parametreleri değerlendirildiğinde ise, tüm formülasyonların non-Fickian ilaç salım davranışı sergiledikleri görülmüştür. Çalışmada carbopol ile hidroksipropil metilselülozun konsantrasyonundaki artışın ilaç salım hızını azalttığı bildirilmektedir. Çalışmada iki polimerin seviyeleri arasındaki uygun düzenlemenin ilaç salımında maksimum uzamayı sağlamada ve yeterli biyoadezyon sağlanmasında önemli olduğu kanıtlanmıştır [42].

2.2. Tabletler Hakkında Genel Bilgiler

2.2.1. Tanımı ve Özellikleri

Bir veya daha fazla sayıda etkin madde içeren toz veya granüllerin tek zımbalı veya çok zımbalı tablet makinesi ile sıkıştırılarak şekillendirilerek, hastaya küçük bir hacim içinde verilmesini sağlayan dozaj şeklidir. Üretimi, ambalajlanması ve taşınması diğer dozaj şekillerden daha kolaydır. Sıvı ve yarı katı preparatlar ile kıyaslandığında tabletlerde ilaçların kararlılığı daha yüksektir. Diğer oral dozaj şekillerinden daha düşük üretim maliyetine sahiptir. İmalatçı açısından sayılan avantajlarının yanında, hasta açısından uyuncu, uygulanan dozun doğruluğu ve tekdüzeliği nedeniyle de dünyada en yaygın kullanılan dozaj şeklidir.

Tabletler, istenilen şekil (oblong veya yuvarlak, bombeli veya düz vb.) ve büyüklükte üretilir. Uygulamanın amacı, şekli ve yolu gibi farklı sebeplerle üretilen çok sayıda tablet çeşidi bulunmaktadır.

Tabletlerin sahip olması gereken özellikler şöyle sıralanabilir:

- Aynı seriye ait tabletler ağırlıkça ve etkin madde içeriği bakımından tekdüze olmalıdır.
- Beklenen farmakolojik etkinliği göstermelidir. İlacın biyoyararlanımını bozmamalıdır.
- Tablet bileşenleri birbiri ile ve etkin madde ile geçimli olmalıdır.
- Fiziksel ve kimyasal olarak kararlı olmalıdır.
- Patojen veya istenmeyen mikroorganizmaları taşımamalıdır.
- Farmasötik standartlara uygun özellik ve saflıkta olmalıdır.
- Basit tabletler en çok 15 dakikada, suda çözünen film kaplı tabletler en çok 30 dakikada dağılmalıdır.
- Basit tabletlerde etkin maddeler farmakopelerdeki monograflarında bildirilen çözünme süresinde tabletlerden salınmalıdır.
- Görünümü düzgün olmalıdır.
- Üretim, ambalajlama, taşıma ve kullanımı sırasında aşınmaya dayanıklı ve yeterince sağlam olmalıdır. Ufalanabilirlikleri % 1'den az olmalıdır. Her seriye ait tabletler belli bir sertlik değerine sahip olmalıdır. Sertlik değerleri kilopond (Kp), Newton (N), Stong cobb (Sc), Libre (Lb) gibi farklı sertlik birimleri ile gösterilmelidir [5, 6].

Kullanım amacına göre tablet çeşitleri şöyle sıralanabilir [5]:

- Basit tablet,
- Kaplı tablet,
- Efervesan tablet,
- Bukkal ve dilaltı tableti,
- Çiğneme tableti,
- Çok katlı tablet,
- Vajinal tablet,
- Çözünen tablet [6].

2.3. Tabletlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler

Tabletlerde etkin maddelerin yanı sıra, çeşitli amaçlarla ilave edilen bir çok yardımcı madde de yer alır. Yardımcı maddeler, etkin maddenin miktarına ve özelliklerine, hazırlama metoduna ve tabletin özelliklerine göre seçilir [6, 44]. Yardımcı maddeler;

- Fiziksel ve kimyasal olarak kararlı olmalıdır.
- İnert olmalıdır.
- Fizyolojik açıdan inert olmalıdır.
- İlacın biyoyararlanımını değiştirmemelidir.
- Patojen veya istenmeyen mikroorganizmaları taşımamalı ve standartlara uygun özellik ve saflıkta olmalıdır.
- Kolay temin edilebilir ve ekonomik olmalıdır.

Yardımcı madde tablet içinde kullanıldığı miktara bağlı olarak birden fazla sayıda farklı fonksiyona da sahip olabilir [5]. Kullanılan başlıca yardımcı maddeler:

- Dolgu maddeleri (Seyreltici maddeler)
- Bağlayıcı maddeler
- Dağıtıcı maddeler
- Kaydırıcılar
- Akış düzenleyiciler
- Renk maddeleri ve tatlandırıcılar

Ayrıca, asit-baz tamponlayıcılar, ıslanmayı sağlayıcı maddeler, kaplama maddeleri, matriks oluşturuıcı gibi maddeler de tabletlerde kullanılabilir.

2.3.1. Dolgu Maddeleri (Seyreltici Maddeler)

Etkin madde miktarının az olduğu durumlarda uygun büyüklükte bir tablet hazırlayabilmek için toz hacmini arttırmak amacıyla kütleye ilave edilen maddelerdir. Bu maddelerin genellikle renk, partikül büyüklüğü ve yoğunluk bakımından etkin maddeye yakın özellikte olması istenir.

Etkin maddenin suda az çözünen özellikte olduğu durumlarda, suda çözünen özellikte dolgu maddesi kullanılması tavsiye edilir [45].

Dolgu maddelerine örnek olarak, laktoz (α -laktoz monohidrat, susuz β -laktoz), mikrokristalize selüloz (Avicel PH 101, Avicel PH 102, Emcocel), nişasta (mısır nişastası), monobazik ve dibazik kalsiyum fosfat (Emcompress, Di-tab), kalsiyum sülfat (Delaflo), mannitol, sorbitol (Neosorb 60), inositol, basılabilir şeker (Di-Pac, Des-tab, Nu-Tab), soyum klorür ve kaolin gösterilebilir.

Her ne kadar inert olsalar da dolgu maddelerinin tabletin biyofarmasötik, fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerinde etkileri çok fazladır. Etkin maddenin miktarı düşükse, sudaki çözünürlüğüne göre dolgu maddesinin seçimi çok önemlidir. Suda az çözünen etkin maddeler için suda çözünen dolgu maddeleri seçilmelidir. Kalp glikozitleri, alkaloitler ve sentetik östrojenler gibi küçük dozlarda kullanılan ilaçlar bentonit ve kaolin gibi yüksek adsorban özelliğe sahip dolgu maddeleri ile beraber kullanılmamalıdır. Tetrasiklinler mide-barsak kanalından ilacın emilimini bozacağı için kalsiyum tuzları ile beraber formüle edilmemelidir.

2.3.2. Bağlayıcı Maddeler

Granül ve tablet hazırlarken tozların birbirine bağlanması ve tabletin kullanımı süresince fiziksel bütünlüğünü koruması için formülasyona ilave edilen maddelerdir. Granülenin huniden akışı, tablet basımı ve bitmiş ürünün ambalajlanması gibi imalat işlemlerinin sorunsuz ve standartlara uygun yürütülmesi için tozun yeterince bağlanmasını sağlamalıdır. Hastaya verildikten sonra tabletin mide-barsak kanalında dağılmasına ve ilacın salınarak çözünmesine de engel olmamalıdır [46].

Tablet hazırlama yöntemine göre bağlayıcı maddeler tablet formülasyonundaki diğer bileşenlere çözelti halinde veya kuru halde ilave edilir. Bazı bağlayıcı maddelerin yaş granülasyonda kullanılan çözeltilerinin konsantrasyonları ve kuru halde formül içindeki oranları Tablo 2-1’de verilmektedir.

Tablo 2-1: Yaygın olarak kullanılan bağlayıcı maddeler

Bağlayıcı Madde	Yaş granülasyonda kullanılan çözeltisinin konsantrasyonu (%)	Kuru halde formüldeki oranı (%)
Arap zımkı	10-25	2-5
Kitre zımkı	3-10	1-4
Jelatin	10-20	1-5
Selüloz türevleri	5-10	1-5
Nışasta	5-20	1-5
Sakkaroz	50-70	2-25
Sorbitol	10-25	2-10
Sodyum aljinat	3-5	2-5
Polivinilpirolidon	3-15	2-5

2.3.3. Dağıtıcı Maddeler

Dağıtıcı maddeler, tabletin alınmasından sonra mide-barsak kanalında parçalanmasını ve ilacın salımını kolaylaştırmak amacıyla formülasyona ilave edilen maddelerdir. Dağıtıcı maddeler sindirim sistemi sıvıları ile temasa geçtiklerinde şişerler, hacim ve şekil değiştirerek tableti dağıtırlar. Bileşenlerin özelliklerine göre granülasyon işleminden önce veya basımdan önce ilave edilirler. Bunun yanı sıra dağıtıcının bir kısmı granülasyon işleminden önce, kalanı da hazırlanan granüle ile karıştırılarak tabletin basılmasından önce de ilave edilebilir. Mısır ve patates nişastası (% 5-20), mikrokristal selüloz (% 5-15), aljinik asit (%1-15), sodyum aljinat (% 2.5-10), metil selüloz (MC), sodyum karboksimetil selüloz (Na-CMC) ve hidroksipropil metilselüloz (HPMC) (% 5-10), Veegum ve Bentonit (% 2-10) bu amaçla kullanılır [5, 6, 44].

Süper dağıtıcılar % 2-5 gibi çok daha düşük oranlarda kullanılarak aynı etkiyi gösterebilmektedir. Çapraz bağlı karboksimetil selüloz (Ac-Di-Sol®), çapraz bağlı polivinil pirolidon (Polyplasdone XL®), sodyum nişasta glikolat (Explotab®) ve prejelatinize nişasta (Starch® 1500) yaygın kullanılan süper dağıtıcılardır [6].

2.3.4. Kaydırıcılar

Bu maddeler toz partikülleri arasındaki sürtünmeyi azaltmak, kalıp duvarlarına sürtünmesini azaltıp tabletin basımını ve kalıptan atılmasını kolaylaştırmak amacıyla ilave edilir. Yapışmayı önleyici özellik de göstererek tabletin zımbalara ve kalıba yapışmasını engellerler. Bu amaçla, talk, stearik asit, magnezyum stearat, hidrojene

bitkisel yağlar ve polietilen glikol yaygın olarak kullanılır. Çoğunluğu hidrofobik özellikte olan kaydırıcı maddelerin yüksek miktarda kullanımı tabletlerin dağılmasını ve ilacın salım hızını geciktirebilir [8]. Bu nedenle, aşırı miktarlarda kullanımlarından kaçınılmalıdır. Talk haricinde çoğu kaydırıcı, % 1'den daha az oranda kullanılabilir. Tek başına kullanılıyorsa talkın oranı % 5'e kadar çıkabilir.

Kaydırıcının toz veya granüle ilave şekli de önemlidir. 60-100 mesh gözenekli naylon kumaştan veya elekten geçirildikten sonra ilave edilmelidir. Partiküllerin kaydırıcı ile kaplanmaması ve granüllerin kırılmaması için karıştırma işlemi yavaş ve kısa süreli olmalıdır [45].

Suda çözünen tabletler ve efervesan tabletlerde sodyum benzoat, sodyum asetat, sodyum klorür, lösin ve Carbowax® 4000 gibi suda çözünen kaydırıcılar kullanılır.

2.3.5. Akış düzenleyiciler

Tablet formülasyonunu oluşturan toz ve granüllerin birbiri ile olan temasında sürtünmeyi azaltmak ve yapışmalarını önlemek amacıyla formülasyona ilave edilen maddelere glidant (akış düzenleyiciler) denir. Bu maddeler karışıma kaydırıcılarla beraber son aşamada ilave edilir. En yaygın kullanılan akış düzenleyici % 1'e kadar düşük oranlarda kullanılan koloidal silisyum dioksit (Aerosil)'tir. Kaydırıcı özelliğinin yanında talk aynı zamanda akış düzenleyici özelliğe de sahiptir [45, 47].

2.3.6. Renk Maddeleri ve Tatlandırıcılar

Renk maddeleri tabletlerin görüntüsünü düzeltmek dışında, tablet yapımı sırasında üreticinin ürünü kontrol etmesini ve hastanın tableti tanımasını kolaylaştırır. İlaçlarda kullanılan bütün renk maddelerinin FDA tarafından kabul ve sertifikasının olması gerekir. FD&C listesinden seçilen bir boya veya lak kullanılmalıdır. Boya maddesi bağlayıcı çözeltisinde çözündürülerek ya da nişasta veya kalsiyum sülfata adsorbe ettirildikten sonra toz karışımına ilave edilir. Laklar ise doğrudan toza ilave edilir [45, 47].

2.4. Tablet Hazırlama Yöntemleri

2.4.1. Granülasyon Yöntemi

2.4.1.1. Yaş Granülasyon

Toz karışımlarının akış özelliklerini iyileştirmek amacıyla tozları bir bağlayıcı çözeltilisi kullanılarak granül haline getirilmesi işlemidir. Tozların akış özellikleri yığın yoğunluğunu arttırmak, partikül büyüklüğünü arttırmak, homojen partikül büyüklüğü dağılımına sahip toz kütlesi elde etmek ve ilacın basılabilme özelliklerini geliştirmek yoluyla sağlanır. En eski ve en fazla kullanılan tablet hazırlama yöntemidir. Granülasyon esnasında partiküller, moleküller arası Van der Waals kuvvetleri ve hidrojen bağları ile birbirine bağlanır. Bu yöntemle hazırlanan granüller daha iyi basılır. Ancak üretim süresinin uzun ve maliyetin yüksek olması doğrudan basımla karşılaştırıldığında en büyük dezavantajıdır. Bu yöntem nem ve ısıya hassas olan ilaçlar için uygun değildir [5, 44]

Nemli granülasyon işleminde kullanılan yöntemler kazanda granülasyon, akışkan yatak, püskürterek kurutma ve ekstrüzyon yöntemleridir [48].

2.4.1.2. Kuru Granülasyon

Kuru granülasyon, tablet bileşenleri neme ve/veya ısıya hassas ise ve yeterli seviyede bağlanma ve yapışma özelliği gösteren tablet formülasyonlarının briketleme işlemi ile granül haline getirilmesi yöntemidir. Etkin madde dolgu maddesi ve kaydırıcının bir kısmı karıştırılarak briket tablet basılır. Briket tablet normal tabletlerden daha büyüktür. Genellikle 22.2-25.4 mm çapında düz zımba kullanılır. Bu yöntemde aşama sayısı nemli granülasyona göre daha az olduğu için maliyeti de daha düşüktür. Ancak, üretim esnasında aşırı tozlanma, gürültü, depolama için daha fazla miktarda ambalaj materyali ve yere olan gereksinim ve üretim kapasitesinin düşük olması bu yöntemin dezavantajları arasında yer alır [49, 50]. Kuru granülasyon yönteminin aşamaları [48]:

- Ön karıştırma (etkin ve yardımcı maddeler)
- Tozların sıkıştırılması (briket tablet basımı)
- Kırma – öğütme / eleme
- Kaydırıcı ilavesi ve kısa süreli karıştırma
- Tablet basımı

2.4.2. Doğrudan Basım Yöntemi

Doğrudan basım yöntemi formülasyona giren etkin madde ve yardımcı maddelerin fiziksel yapısını değiştirmeden doğrudan doğruya tablet şekline getirilmesi esasına dayanır. Isı ve neme hassas maddeler ile uçucu özellik gösteren maddeler için en uygun tablet hazırlama yöntemidir. Doğrudan basım yöntemi, basit ve ekonomiktir. Yaş granülasyon yöntemi ile kıyaslandığında bazı avantajlara sahiptir. Yaş granülasyonda kullanılan bağlayıcı madde çözeltisinin viskozitesi, sıcaklığı, ilave edilme hızı, karıştırma süresi ile hızı granülün yapısını ve özelliklerini, kurutma süresi ve nem oranı ürün kalitesini etkileyebilir [5, 51]

Kaydırıcı veya dağıtıcı maddenin ilave edildiği son karıştırma işlemi, partikül büyüklüğü dağılımını değiştirebilir. Doğrudan basım yönteminin basit oluşu, bu tip sorunları ortadan kaldırır.

Etkin madde tablet ağırlığının % 25 veya daha azını oluşturuyorsa, Avicel, Starch 1500 ve laktoz gibi doğrudan basıma uygun yardımcı maddelerle karıştırıldıktan sonra basım aşamasına geçilir. Doğrudan basım yönteminde kullanılacak yardımcı maddelerin iyi akış özelliklerine sahip olması ve basılabilirliğinin iyi olması gerekir. Partikül büyüklüğü kullanılan etkin maddeninkine yakın olmalıdır [49-55]. Doğrudan basım yönteminin aşamaları:

- Ön karıştırma
- Kaydırıcı eklenmesi ve kısa süreli karıştırma
- Tablet basımı

2.5. Uzun Etkili Oral İlaç Şekilleri

Geleneksel dozaj şekilleri etkin maddeyi hemen salan sistemlerdir. Bu dozaj şekillerinde etkin maddenin emilimini müteakiben maksimum kan seviyesine kısa sürede ulaşılır ve kandaki yarılanma ömrüne bağlı olarak bu seviye hızla düşer. Bu nedenle geleneksel dozaj şekillerinin günde birden fazla sayıda hastaya verilmesi gerekir. Araştırmalar son yıllarda tedavide sağladığı yararlarından dolayı geleneksel dozaj şekillerine kıyasla etkin maddeyi yavaş ve kontrollü bir hızla salan uzun etkili sistemlerin geliştirilmesine yönelmiştir. Bu sistemler uzun süreli salım sağlayan polimer ile tablet şeklinde hazırlanabilmektedir. Uzun etkili tabletler, geleneksel tabletlerin

imalat ve hastaya yönelik avantajlarını da taşımaktadır. Uzun etkili dozaj şekillerinin tedavide sağladığı yararlar şöyle sıralanabilir;

- İlaçların biyoyararlanımı artar.
- Yarılanma ömrü kısa olan ilaçların kan seviyesinin terapötik sahada daha uzun süre kalması sağlanır. Böylece tedavinin etkinliği artar.
- Kronik kullanımda ilacın kullanımı en aza indirilir. Günde uygulanan toplam ilaç miktarı azalır.
- Hastaya verilen ilaç miktarının az ve ilacın sistemik dolaşımında kalış süresinin daha uzun olması nedeniyle sistemik yan etkilerin görülme sıklığı en aza indirilir.
- Dozlama sıklığı azalacağı için hastanın ilacını almayı unutması ve gece uyanamaması gibi durumlar söz konusu olmaz. Hastanın tedaviye uyuncu artırılır. Üretim açısından ise;
- Daha az etkin madde kullanıldığı için daha ekonomiktir [56].

Uzun etkili oral ilaç şekilleri, ilacın gün içerisinde hastaya uygulanması gereken zaman, şekil ve ilacın salımının sindirim sisteminin hangi bölgesinde olacağı gibi bir çok etken nedeni ile farklı salım mekanizmalarına göre hazırlanabilir. Ayrıca ilacın özellikleri, dozu, amaç ve fizyolojik faktörler de hazırlanmalarında göz önünde bulundurulmalıdır [7, 57].

Bu sistemler, Amerikan Farmakopesinde (USP 32) “Değiştirilmiş Salım Sistemleri” başlığı altında toplanmıştır. Buna göre, değiştirilmiş salım sistemleri; geciktirilmiş salım sistemleri ve uzatılmış etkili salım sistemleri (kontrollü salım sistemleri, sürekli etkili salım sistemleri) olarak sınıflandırılmıştır [10].

Geciktirilmiş salım sistemleri:

Etkin maddenin ilaç şeklinden salımı belli bir bölgede olur. Genellikle enterik kaplı tabletler için kullanılır [7].

Uzatılmış etkili salım sistemleri:

Etkin maddeyi derhal değil, yavaş yavaş salan sistemlerdir [7, 8, 31].

Kontrollü salım sistemleri:

Etkin maddeyi hemen salan geleneksel dozaj şekillerine karşın, salım işlemini daha uzun bir sürede yapan ve salım hızlarının önceden planlandığı sistemlerdir. Bu şekilde uzun süreli etki oluşur [56].

Sürekli etkili salım sistemleri:

Geleneksel preparatların birkaç defa alınması ile elde edilen etkiyi daha az doz olarak temin etmek amacı ile geliştirilen uzun süre tedavi düzeyini sürdürebilen şekillerdir [58].

2.6. Uzun Etkili Oral İlaç Şekillerinin Salım Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması

2.6.1. Membran Kontrollü Sistemler

Bu tip preparatlarda etkin madde bir polimer membran ile kaplı olup, salım bu polimerden pasif difüzyonla olur. Membran suda çözünebilen özelliğe sahip, gözenekli veya gözeneksiz yapıda olabilir. Membran kontrollü sistemlerde birçok polimer kullanılır. Bu polimerlere etil selüloz (EC), jelatin, polihidroksi metakrilat, hidroksipropil selüloz (HPC), polivinil asetat (PVA), polivinil klorür (PVC), EC-hidroksi etil selüloz (HEC)-jelatin-sodyum sülfat karışımları, selüloz asetat ftalat örnek verilebilir [59]. Membran sistemler ile mikrokapsül, kaplı tablet, kaplı granül ve pelletler hazırlanabilir. Membrandan difüzyonla salımı kontrol eden sistemlerde sıfırıncı derecede hız kinetiği ile etkin madde salımı gerçekleşir [60].

2.6.2. Matriks Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde etkin madde polimer içinde çözündürülmüş ya da dağıtılmış haldedir. Genellikle tablet şeklinde hazırlanan bu sistemlerde etkin madde toz halindeki polimerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyondan sonra veya polimer ile katı dispersiyonu hazırlandıktan sonra basılır. Matriksi çevreleyen sıvı, gözenekler ve granüller arası boşluklardan içeriye girerek ilacın difüzyonla dışarı çıkmasını sağlar. Bu nedenle, salım çoğunlukla Higuchi kinetiğine göre olur [59,61]. Etkin maddenin matriks kontrollü sistemlerden salımı sıfırıncı derece kinetiğe uymaz. Mide barsak kanalında ilerlerken etkin maddeyi salan matriks değişime uğramadan feçesle atılır [62].

PVP, PVC, EC, kitozan, polioksan, poliamid akrilik asit ve metakrilik asit polimer ve kopolimerleri, etilenvinilasetat kopolimeri gibi polimerler matriks materyali olarak kullanılan maddeler arasında yer alır. Bu sistemlerin hazırlanmasında gliseril behenat, setil alkol, gliseril palmitostearat ile palmitik ve behenik asitler gibi katı yağlar,

balmumu ve karnauba mumu gibi mumlar da kullanılır. Bu sistemler ilk dozu verecek şekilde etkin maddenin bir kısmını içeren bir kaplama ile de kaplanabilir. Matriks sistemler tablet, mikroküre, mikropellet, mikroboncuk ve nanopartikül şeklinde olabilir [63-65].

2.6.3. Vücutta Çözünen veya Aşınan Sistemler

Bu sistemlerde etkin madde vücutta aşınan özellikteki bir matriks içinde dağıtılmıştır. İlacın salımı difüzyon ile değil, sistemin yüzeyden yavaş yavaş çözünmesi veya aşınması ile gerçekleşir. Kullanılan polimerlere örnek olarak polilaktik asit, polilaktik-glikolik asit kopolimeri, poli-kaprolaktan verilebilir [66, 67].

2.6.4. Şişme Kontrollü Sistemler

Etkin madde bir polimer çözeltisi içinde çözünmüş veya dağıtılmıştır. Preparat alındıktan hemen sonra yüzeydeki etkin madde salınır ve polimer şişerek sistemin yüzeyinde bir jel oluşturur. İlacın salımı bu jelden pasif difüzyonla devam eder [68, 69]. PVA, HPC, HPMC, HEC gibi selüloz türevleri, pektin, karagen ve sodyum aljinat kullanılan polimerlere örnek olarak verilebilir [57, 70].

2.6.5. Osmotik Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde sistem içine giren sıvının yarattığı osmotik basınç etkin maddenin sabit bir hızla salımını sağlar. Etkin madde rezervuarı, bir çıkış deliği bulunan yarı geçirgen bir membranla çevrilmiştir. Sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde su yarı geçirgen zardan içeri girer ve etkin maddeyi çözer. Etkin madde çözelti haline geçince oluşan osmotik basınç ile delikten dışarı çıkmaya başlar. Bu sistemlerde selüloz triasetat, PVA, EC ve PVC gibi polimerler kullanılabilir [68].

2.6.6. Zaman Kontrollü Sistemler

Zamana bağlı ilaç kullanımı gerektiğinde, etkin maddenin mide barsak kanalında istenilen bölgeye hedeflendirilmesinde (örn. kolon), etkin maddenin farklı hızlarda salım yapan formülasyonları aynı dozaj şekli ile verilmek istendiğinde bu sistemlerden yararlanılır [57,67]. Enterik kaplı tabletler, pellet, kapsül gibi dozaj şekilleri

hazırlanabilir. Birden fazla doz içerebilirler ve bu dozlar farklı zaman ve hızda salınabilir.

2.6.7. Midede Tutulan Sistemler

Oral yolla kullanılan kontrollü salım sistemleri hazırlanırken bazı durumlarda ilacın midede uzun süre kalması istenir. Özellikle barsak pH'sında çözünmeyen, midede etki göstermesi istenen, belli bir bölgede emilebilen, emilim hızı düşük ve mide barsak kanalı sıvılarında az çözünen ilaçların geçiş süresinin ya da midede kalış süresinin uzatılması çözünme, emilim ve biyoyararlanımları açısından daha etkili olur [71].

Midede tutulan sistemlerin, midede yüzen düşük yoğunluklu sistemler, mukoza yüzeyine yapışan biyoadezif sistemler, midede şişerek büyüklüğü pilordan geçemeyecek kadar artan sistemler ve manyetik sistemler olmak üzere değişik şekilleri geliştirilmiştir. Hazırlanmalarında HPMC, NaCMC, Carbopol ve sodyum aljinat gibi polimerler kullanılabilir [72].

2.7. Uzun Etkili Oral İlaç Şekillerinin Salım Kinetikleri

2.7.1. Sıfırıncı Derece Kinetik

Salım hızı zamandan bağımsız dozaj şekilleri için geçerlidir. Belli zamanda belli miktar etkin maddenin salınır [67, 73]

$$C = C_0 - k_0 t$$

C_0 : Başlangıçtaki etkin madde miktarı

C : Herhangi bir t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı

k_0 : Sıfırıncı derece çözünme hız sabiti

t : Zaman

2.7.2. Birinci Derece Kinetik

Etkin maddenin salımı önce bir süre sabit bir hızla yürür, sonra hız artar veya azalır [74].

$$\ln (C / C_0) = - k t \text{ veya } \log (C / C_0) = - k t / 2.303$$

C_0 : Başlangıçtaki etkin madde miktarı

C : Herhangi bir t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı

k : Sıfırıncı derece çözünme hız sabiti

t : Zaman

2.7.3. Higuchi Kinetiği

Matriks tabletten etkin maddenin salımı ilk defa Higuchi tarafından tanımlanmıştır. Bu eşitlikte salınan etkin madde miktarı zamanın karekökü ile orantılıdır. Bu model salım kinetiğine göre, tabletin yüzeyinde bulunan etkin madde önce çözünerek tableti terkeder. Ardından, etkin maddenin kalanı matriks tabletten difüze olarak salınır. Higuchi kinetiği düz yüzeyli matriks tabletin homojen veya heterojen olmasına göre iki farklı eşitlikle açıklanır [67, 75].

Homojen matriks tabletler için,

$$Q = [D t (2A - C_s) C_s]^{1/2}$$

Heterojen matriks tabletler için,

$$Q = [D \frac{\varepsilon}{\tau} t (2A - C_s) C_s]^{1/2}$$

Q : Birim yüzeyden t zamanında salınan etkin madde miktarı

D : Difüzyon katsayısı

t : Zaman

C_s : Etkin maddenin çözünürlüğü

A : Birim hacimdeki etkin madde miktarı

ε : Gözeneklilik (porozite)

τ : Etkin maddenin sistemden salımı için izlemesi gereken yol, bükümlülük (tortozite)

2.8. Bu Çalışmada Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Bilgiler

2.8.1. Compritol® ATO 888

Compritol ATO 888 (gliseril dibehenat), zayıf kokulu beyaz atomize toz veya mumsu pelletlerdir.

Compritol ATO® 888, çoğunluğu dibehenoilgliserol olmak üzere diaçilgliseroller ile farklı miktarlardaki mono ve triaçilgliserollerin karışımıdır. Amerikan Ulusal Farmakopesi ise gliseril behenatı temel olarak behenik asitlerin oluşturduğu yağ asidi asitlerinin gliserit karışımı olarak tanımlamaktadır. Compritol® 888 ATO, behenik asidin gliserin ile esterleştirilmesi ve esterin püskürtülerek kurutulması ile hazırlanır.

Sıcakta kloroform ve diklorometanda çözünür. Pratikte etanol (%95), heksan, mineral yağ ve suda çözünmez. Erime derecesi 65-77°C'dir.

Compritol ATO® 888, tablet ve mikropartiküler dozaj şekillerinde bağlayıcı, kaydırıcı (% 1-3), silikon jel ve emülsiyonlarda viskozite arttırıcı (% 1-15) olarak kullanılmaktadır. Kontrollü salım sistemlerinde lipofilik matriks ya da kaplama maddesi (> % 10) olarak da kullanılmaktadır [43, 76, 77].

Compritol ATO® 888, 35°C'nin altında sıkıca kapatılmış ambalaj materyalinde saklanmalıdır.

Brubach ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada [43] farmasötik uygulamalarda sürekli salım matrisi olarak kullanılan gliseril behenatın (Compritol 888 ATO) fiziksel ve termal özelliklerini incelemişlerdir. Compritol 888 ATO (gliseril behenat, gliserol mono-, di- ve tribehenatın atomize edilmiş karışımı) ilk olarak tablet formülasyonlarında katı faz lubrikant olarak kullanılmıştır. Bu eksipiyen gliserolün mono-, di- ve tribehenatının karışımından (sırasıyla ağırlıkça % 18, % 52 ve % 28) oluşur ve erime noktası 69°C ila 74°C arasında değişen, hidrofilik-lipofilik balansı 2 olan bir maddedir. Son zamanlarda gliseritlerin bu karışımı ilaçların sürekli salım yapması amacıyla kullanılmaktadır. Bu şekildeki bir salım saf di- veya trigliseritler aracılığıyla sağlanamaz. Bu sebeple son 10 yıl içerisinde gliseril behenat kontrollü salım uygulamalarında direkt basın ajanı olarak ve sıcak-eritme (hot-melt) kaplamasında kullanılmaktadır. Diğer taraftan bu gliserit karışımının, kristalizasyon derecesi ve saklanma sıcaklığı gibi parametrelere bağlı olarak kompleks bir biçimde polimorfizm gösterdiği bilinmektedir. Çünkü ilaç salımı oluşan kristal yapıların stabilitesine bağlıdır ve yardımcı maddenin yapısal değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir. Çalışmanın sonuç kısmında, X ışını kırınımı (XRD) ve diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) kullanılarak yapılan çalışmalar ile Compritol 888 ATO'nun tüm polimorflarının karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. İlaç salım kontrolü maddenin yapısı ile sağlandığından bu yardımcı maddenin polimorflarının tanımlanması oldukça önemlidir. Farklı faz oluşumlarının termal yapı ve örnek bileşimi ile ilişkili olduğu çalışmada kanıtlanmıştır. Örneğin kristalizasyon derecesi değiştirilerek farklı polimorfların oluşumu sağlanmıştır. Gliseril behenatın hızlı bir şekilde soğutulması ile tek metastabl form ortaya çıkarılmıştır ve bu yapı kontrollü salım çalışmalarında kullanılabilir.

2.8.2. Setil Alkol

Setil alkol, beyaz pul veya granül yapısındadır. Kalıplar şeklinde de piyasada bulunmaktadır. Zayıf karakteristik koku ve tatlı lezzete sahiptir.

Setil alkol, yağ asitlerinin esterifikasyonu veya hindistan cevizi yağından elde edilen trigliseridlerin katalitik hidrojenasyonu ile üretilir. Kristalizasyon veya distilasyon ile saflaştırılır. Setil alkolün erime derecesi 47-53°C'dir. İlaç ve kozmetiklerin üretiminde kullanılan setil alkol (1-heksadekanol), katı alifatik alkollerinde içerir. Amerikan Ulusal Farmakopesi setil alkol içeriğinin % 90'dan az olmaması şartını getirmiştir.

Setil alkol, etanol (% 95), eterde ve apolar çözücülerin büyük kısmında kolay çözünür. Pratikte suda çözünmez.

Setil alkol, tablet ve mikropartiküler dozaj şekillerinde kaplama maddesi, çok fazlı sistemlerde emülsifiye edici (% 2-5), formülasyonlarda sertleştirici (%2-10) ve kıvam verici (% 2-5) olarak kullanılmaktadır. Kontrollü salım sistemlerinde matriks materyali olarak da yaygın kullanılmaktadır [77].

Setil alkol, asit, alkali, ışık ve oksidasyona dayanıklıdır. Ancak, kuvvetli oksidan maddeler ile geçimli değildir. Oda sıcaklığında ağzı sıkıca kapatılmış ambalajlarda saklanmalıdır.

2.8.3. Methocel® K15 Premium EP

Methocel® K15M (hidroksipropil metilselüloz) kokusuz, lezzetsiz beyaz veya krem rengi lif şekilli veya granüler higroskopik tozudur.

Methocel® K15M'in elde edilmesinde pamuk artıkları veya ağaç hamurundan elde edilen saf selüloz kullanılır. Saf selülozun sodyum hidroksit çözeltisi ile muamelesinden oluşan alkali selülozun klormetan ve propilen oksit ile reaksiyonu sonucu elde edilir. Selülozun metilhidroksipropil eteridir [78-80]

Soğuk suda viskoz koloidal bir çözelti oluşturur. Kloroform, etanol ve eterde çözünmez. Etanol ve diklorometan, metanol ve diklorometan, su ve alkol karışımlarında çözünür. % 2'lik (a/a) sulu çözeltisinin 20°C'de viskozitesi 11.250-21.000 cps'dir.

Tabletlerde nemli ve kuru granülasyon bağlayıcısı, kaplama ve film oluşturucu madde, süspansiyonlarda kıvam verici ve süspansiyon yapıcı, viskozite arttırıcı madde

olarak kullanılır. Kontrollü salım sistemlerinde ilacın salım hızını kontrol eden polimer olarak da kullanılmaktadır [81, 82].

Methocel K15M, toz halde karalıdır. Çözeltileri pH 3-11 arasında stabildir. Ağzı sıkıca kapatılmış kaplarda, ılık, kuru yerlerde saklanmalıdır. Methocel K15M, bazı okside edici maddelerle geçimsizdir. Metalik tuzlarla ya da iyonik organik maddelerle, noniyonik özelliğinden dolayı kompleks oluşturmaz ve çözünmeyen çökelti yapmaz.

2.8.4. Carbopol® 971P NF

Carbopol® 971P NF, beyaz renkli, yumuşak, zayıf karakteristik kokuya sahip higroskopik tozdur. Nem içeriği % 2'ye kadardır. Partikül büyüklüğü ortalama 0.2 mm'dir ve doğrudan basım ile tablet hazırlanmasına uygundur.

Carbopol olarak isimlendirilen yapılar, ya allil sükroz veya pentaeritrolün allil eterleri ile çapraz bağlanmış akrilik asidin sentetik yüksek molekül ağırlıklı polimerleridir. Akrilik asidin tekrarlayan monomerlerinden oluşmaktadırlar. Carbopol türevlerinin polimerizasyonunda benzen, etil asetat veya sikloheksan:etil asetat karışımı kullanılır.

Carbopol® 971P NF, suda şişerek çözünür. 25 °C'de 4000-11000 mPa s viskozite değerine sahiptir. Asidik özelliğinden dolayı nötralize edildikten sonra etanol (% 95) ve gliserinde çözünür. 260°C'de bozunarak erir. Sudaki % 1'lik (a/h) çözeltisinin pH'sı 2.5-3.0'dür [22, 83, 84]

Carbopol® 971P NF, uzun etkili tabletlerde doğrudan basıma yönelik polimer madde olarak son yıllarda kullanılmaktadır. Geleneksel preparatlarda ve kontrollü salım sistemlerinde biyoadeziv, emülsifiye edici (%0.1-0.5), süspansiyon yardımcısı (% 0.5-1), ilaç salımını kontrol eden polimer, tabletlerde bağlayıcı (% 5-10), topikal jellerde taşıyıcı (% 0.5-2), viskozite arttırıcı ve kıvam verici madde olarak da kullanılmaktadır [22].

Carbopol® 971P NF, toz halde ışık ve oksidasyona dayanıklıdır. Ancak, kuvvetli oksidan maddeler ile geçimli değildir. Oda sıcaklığında ağzı sıkıca kapatılmış korozyona dirençli ambalajlarda saklanmalıdır. Carbopol® 971P NF içeren özellikle yarı katı formülasyonların saklanması için cam, plastik veya reçine içeren kapların kullanılması tavsiye edilmektedir. Carbopol® 971P NF, fenol, katyonik polimerler, kuvvetli asitler, bazı durumlarda alkali ve elektrolitler ile geçimsizdir [85].

2.8.5. Sodyum Aljinat

Sodyum aljinat, kokusuz, tatsız ve sarımsı beyaz renkte tozudur.

Kahve rengi deniz yosunlarından ekstre edilen aljinik asidin, sodyum bikarbonatla nötralizasyonu sonucu elde edilir.

Tablet formülasyonlarında, bağlayıcı veya dağıtıcı olarak, kapsül formülasyonlarında seyreltici olarak kullanılır. Uzatılmış salım profiline sahip oral ilaçlarda da ilacın salımını geciktirmek amacıyla kullanılır. Birçok topikal ilaç formülasyonunda da süspansiyon ajanı olarak kullanılır.

Sodyum aljinatın piyasada farklı viskozite değerlerinde çeşitleri bulunmaktadır. 20 °C’de % 1’lik (a/h) sulu çözeltisi 20-400 cP değerinde viskoziteye sahiptir [77, 86].

2.8.6. Ksantan Zamkı

Ksantan zımkı, krem veya beyaz renkli, kokusuz ve ince yapılı tozudur.

Karbohidratın oksijenli fermantasyonu ile üretilen polisakkaritin, saflaştırılması ve kurutulması işlemlerinden sonra elde edilir.

Ksantan zımkı, genellikle oral ve topikal dozaj şekillerinde, stabilite ve viskozite artırıcı madde olarak kullanılır. Toksik olmayışı, yardımcı maddelerin büyük kısmıyla geçimli oluşu ve viskozite özelliklerinin geniş bir pH-sıcaklık aralığında stabil olması nedenleriyle tercih edilir. 25 °C’de % 1’lik (a/h) sulu çözeltisi 1200-1600 cP değerinde viskoziteye sahiptir [78, 87, 88].

2.8.7. Natrosol® 250 HHR

Natrosol® 250 HHR (hidroksietil selüloz), açık krem renkli, kokusuz, tatsız, nem çekici ve suda çözünür yapıda tozudur.

Oftalmik ve topikal formülasyonlarda kıvam verici madde olarak kullanılır. Tabletlerde bağlayıcı, viskozite artırıcı ve film kaplama maddesi olarak da kullanılır.

Hidroksietil selülozun geniş viskozite aralığındaki viskozite değerlerinde çeşitleri bulunmaktadır. Artan sıcaklık, hidroksietil selüloz çözeltisinin viskozitesini azaltıcı rol oynamaktadır.

Hidroksietil selüloz tozu, serin ve kuru yerde, ağzı kapalı ambalajlarda saklanmalıdır [89].

2.8.8. Aerosil® 200

Aerosil® 200 (kolloidal silikon dioksit), yaklaşık 15 nm partikül büyüklüğündeki, ince, mavimsi beyaz renkte, kokusuz, tatsız, amorf yapıda ve nem çekici tozdur.

Hidrojen-oksijen alevi kullanılarak 1800°C'de silikon tetraklorür gibi klorosilanların hidrolizi sonucu elde edilir.

Formülasyondaki kullanım yüzdesine bağlı olarak akış düzenleyici, tabletlerde dağıtıcı, süspansiyon ve emülsiyonu stabilize eden madde olarak kullanılır.

Kolloidal silikon dioksit tozu, nem çekici özelliğinden dolayı ağzı sıkıca kapalı ambalajlarda saklanmalıdır [77].

2.8.9. Avicel® PH 101

Avicel® PH 101 (mikrokristal selüloz), beyaz, lezzetsiz ve kokusuz gözenekli partiküllü tozdur.

Lifli bitkilerden elde edilen α - selülozun seyreltik mineral asit çözeltileri ile kontrollü hidrolizinden üretilir.

Düşük kuvvet ile basılabilen, düşük yoğunluğu nedeni ile yüksek seyreltme potansiyeline sahiptir. Bu özelliklerinden ve dağıtıcı özelliklerinden dolayı çok kullanılan bir yardımcı maddedir. Toz karışımına yüksek sıkışabilme ve iyi akış özelliği kazandırır. Kimyasal olarak inertsdir. Akışkanlığını arttırmak amacıyla laktoz veya dikalsiyum fosfat dihidrat ile karışımları kullanılabilir. Avicel® PH 101'in partikül büyüklüğü 50 μ m'dir [73, 87]. Partikül büyüklüğünün basılabilirliği üzerine etkisi çok düşüktür [61, 69]. Magnezyum stearat (% 0.5) ile ve tek başına iyi tabletler basıldığı kayıtlıdır [90].

2.8.10. Laktoz monohidrat

Beyaz, kristal yapıda partikül veya toz halindedir. Kokusuz ve lezzeti hafif tatlıdır.

Peynir üretiminde yan ürün olan peyniraltı suyundan kristallendirme ile elde edilir. Laktozun değişik fiziksel özelliklere sahip ticari şekilleri bulunur. Püskürtülerek kurutulmuş laktoz, α - laktoz monohidrat, susuz α - laktoz, susuz β - laktoz direkt basım yönteminde, laktoz monohidrat ise yaş granülasyon yönteminde kullanılır. Tabletlerde, kapsüllerde, liyofilize ürünlerde ve bebek mamalarında dolgu maddesi olarak kullanılır. Ayrıca tabletlerin şeker kaplama çözeltilerinde de kullanılır [77].

2.8.11. Magnezyum Stearat

İnce partiküllü, beyaz, çöktürülmüş veya öğütülmüş, düşük yığın yoğunluğuna sahip, hafif karakteristik lezzeti ve kokusu olan bir tozdur.

Yüksek ısıda magnezyum klorürün sudaki çözeltisinin sodyum stearat ile reaksiyonu ya da magnezyum oksitin, hidroksitin veya karbonatın stearik asit ile reaksiyonu sonucu elde edilir.

Tabletlerde ve kapsüllerde en çok kullanılan kaydırıcıdır. Hidrofobik olması nedeniyle katı dozaj formlarından etkin maddenin açığa çıkışını geciktirir. Bu nedenle % 0.1-1 oranında tablet formülasyonlarına girer [77].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇ

Kullanılan Kimyasal Maddeler

Hidralazin Hidroklorür (Novartis İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş)

Methocel® K15 Premium EP (Colorcon)

Carbopol® 971 PNF (Noveon Inc.)

Compritol® 888 ATO (Gattefossé)

Setil alkol (Cognis)

Sodyum Aljinat (Colorcon)

Ksantan zımkı (Colorcon)

Natrosol® 250 HHR (Hercules)

Mikrokristalize Selüloz - Avicel® PH-101 (Selectchemie AG)

Magnesium Stearat (Prever)

Aerosil® 200 (Degussa).

Laktoz monohidrat (Merck)

Hidroklorik asit (Merck)

Potasyum dihidrojen fosfat (Merck)

Potasyum klorür (Merck)

Sodyum hidroksit (Merck)

Kullanılan Aletler

Dissolüsyon Cihazı (Sotax AT-7)

Terazi (Denver Instruments TB Series)

Distile Su Cihazı (Elga Purelab Option)

UV-VIS Spektrofotometresi (Shimadzu UV-1700 Spectrophotometer)

FT-IR Spektrofotometresi (Perkin Elmer 100 FTIR)

Erime Derecesi Tayin Cihazı (Buchi B-540)

pH metre (Schott Gerade CG-809)

Ultrasonik Banyo (Bersonic)

Tablet Sertlik Cihazı (DrSchleuniger)

Çap/Kalınlık Tayin Cihazı (Sukuti)

Tablet Dağılma Testi Cihazı (Erweka ZT-324)

Friabilitör (Erweka TA-220)

Hidrolik Baskı Makinası (Yeniyurt)

Kübik Karıştırıcı (Aymes)

Su Banyosu (Polyscience)

Orbital Shaker (Thermo Electron Corporation Forma Orbital Shakers)

Sıkıştırılmış Yoğunluk Testi Aleti- Tapped volume cihazı (Erweka SVM 202)

YÖNTEM

3.1. Hidralazin Hidroklorür Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.1.1. Teşhis

3.1.1.1. FT-IR Spektrumu

Toz halde hidralazin hidroklorür alete yerleştirildi ve 100 N kuvvet uygulanarak $4000-650\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında, 4 cm^{-1} çözünürlükle spektrumu alındı. Sistem transmisyon modunda çalıştırıldı.

3.1.1.2. UV Spektrumu

Hidralazin hidroklorür'ün UV spektrumu distile suda, pH 1.2 HCl çözeltisinde ve pH 7.2 fosfat tamponunda spektrofotometre kullanılarak tespit edildi. Bunun için, 40 mg hidralazin hidroklorür hassas olarak tartıldı. 25 ml tampon çözeltisi içinde ultrasonik banyoda tutularak çözündürüldü ve balon jojede 100 ml'ye tamamlandı. Bu çözeltiden 0.2 ml alınarak tampon çözelti ile balon jojede 10 ml'ye tamamlandı ve spektrofotometrede 200 - 350 nm dalga boyu aralığında UV spektrumu alınarak maksimum absorbans değeri saptandı.

Bu çalışma pH 1.2 HCl çözeltisinde ve pH 7.2 fosfat tamponunda tekrar edildi.

3.1.1.3. Erime Derecesi Tayini

Hidralazin hidroklorürün erime derecesi, kuru halde kılcal bir tüp içine yerleştirilerek erime derecesi tayini aleti ile tespit edildi.

3.1.2. Miktar Tayini

Hidralazin hidroklorürün miktar tayini spektrofotometrik olarak yapıldı. Farklı ortamlardaki çözünürlüğünün tayininde ve çözünme hızı (dissolüsyon) testinde kullanılmak üzere distile suda, pH 1.2 HCl çözeltisinde ve pH 7.2 fosfat tamponunda en yüksek absorbans verdiği dalga boyu tespit edildi.

3.1.3. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

Belirli koşullar altında kesin ve doğru bir şekilde, sürekli olarak bekleneni gerçekleştirmesinin ispatlanması o analitik yöntemin validasyonudur. Hidralazin Hidroklorür miktar tayininin validasyonu için doğrusallık, kesinlik, doğruluk ve seçicilik çalışması yapıldı [91, 92].

3.1.3.1. Doğrusallık

Hidralazin hidroklorürün 40 mg/100 ml konsantrasyonda distile sudaki stok çözeltisinden 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25 ve 0.3 ml alınarak, 10 ml'lik balonjojelerde distile su ile hacmine tamamlandı. Hazırlanan 2-12 mcg/ml konsantrasyon aralığındaki çözeltiler hidralazin hidroklorürün en yüksek absorbands verdiği dalga boyunda spektrofotometrede 260 nm'de suya karşı okundu. Her konsantrasyon için okunan absorbands değerleri kullanılarak standart eğri çizildi. Doğrunun denklemi, korelasyon katsayısı, determinasyon katsayısı ve eğrinin eksenini kestiği nokta hesaplandı. Standart eğrinin çiziminde her konsantrasyon için 10'ar adet stok çözeltiden hareketle ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı.

Bu çalışma pH 1.2 HCl çözeltisinde 318 nm'de ve pH 7.2 fosfat tamponunda 262 nm'de tekrarlanarak standart eğriler elde edildi.

Standart eğriler kullanılarak, tabletlerde etkin madde miktar tayini ve çözünme hızı tayinine ait bulgular değerlendirildi.

3.1.3.2. Kesinlik ve Doğruluk

Kesinlik, analitik yöntemin tekrar edilebilir ve tekrar elde edilebilir olduğunu gösterir. Elde edilen sonuçların gerçek değere yakın olduğunu tespit etmek amacıyla yapılmaktadır. Kesinlik, standart sapma ($\pm$ SD) ve % 2'den küçük relatif standart sapma (% RSD) değeri ile ifade edilir. Doğruluk, ortalama relatif hata (% RME) üzerinden hesaplanır.

Gün içi kesinlik:

Aynı gün içinde hidralazin hidroklorürün 1-3 mg/ml aralığında 5 farklı konsantrasyonda distile sudaki stok çözeltileri hazırlandı. Stok çözeltilerden 3, 6, 9 ve 12 µg/ml konsantrasyonda 4 adet örnek hazırlandı. Çözeltilerin absorbandsı 260 nm de

UV spektrofotometrede ölçüldü. Bulunan absorbanların hangi konsantrasyonlara karşılık geldiği Yöntem 3.1.3.1. de anlatıldığı şekilde çalışılarak hazırlanan eğri denklemi kullanılarak saptandı. Deney 6 kez tekrarlandı.

Bu çalışma pH 1.2 HCl çözeltisinde 318 nm’de ve pH 7.2 fosfat tamponunda 262 nm’de tekrarlandı.

Günler arası kesinlik:

2 hafta içinde 3 farklı günde 1-3 mg/ml aralığında 5 farklı konsantrasyonda distile sudaki stok çözeltilerden 3, 6, 9 ve 12 µg/ml konsantrasyonda 4 adet örnek hazırlandı. Çözeltilerin absorbanı 260 nm de UV spektrofotometrede ölçüldü. Bulunan absorbanların hangi konsantrasyonlara karşılık geldiği Yöntem 3.1.3.1. de anlatıldığı şekilde çalışılarak hazırlanan eğri denklemi kullanılarak saptandı. Deney 6 kez tekrarlandı.

Bu çalışma pH 1.2 HCl çözeltisinde 318 nm’de ve pH 7.2 fosfat tamponunda 262 nm’de tekrarlandı.

3.1.3.3. Geri Kazanma

1-3 mg/ml aralığında 5 farklı konsantrasyonda distile sudaki stok çözeltilerden 3, 6, 9 ve 12 µg/ml konsantrasyonda 4 adet örnek hazırlandı. Çözeltilerin absorbanı 260 nm de UV spektrofotometrede ölçüldü. Bulunan absorbanların hangi konsantrasyonlara karşılık geldiği Yöntem 3.1.3.1. de anlatıldığı şekilde çalışılarak hazırlanan eğri denklemi kullanılarak saptandı. Böylece teorik konsantrasyon ile tayin edilen konsantrasyon dikkate alınarak yapılan hesaplamada % geri kazanım değerleri elde edildi. Deney 6 kez tekrarlandı.

Bu çalışma pH 1.2 HCl çözeltisinde 318 nm’de ve pH 7.2 fosfat tamponunda 262 nm’de tekrarlandı.

3.1.3.4. Seçicilik

Tabletlerde yer alan yardımcı maddelerin etkin maddenin en yüksek absorban gösterdiği dalga boyundaki pikine girişim yapıp yapmadığını tespit etmek için % 40 oranında polimer madde ve lipit (Compritol® ATO 888, setil alkol, methocel K15 premium EP, carbopol 971P NF, sodyum aljinat, ksanthan zambkı, natrosol) ile hazırlanan etken madde içermeyen tabletler kullanıldı. Bu amaçla 10 adet tablet toplu halde havanda toz edildi. Bu tozdan 120 mg toz 100 ml’lik balonjojeye tartıldı. Üzerine

50 ml distile su ilave edildi ve 5 dakika ultrasonik banyoda tutulduktan sonra hacmine tamamlandı. Bu süspansiyon S&S⁵⁸⁹³ tipi mavi bantlı filtre kağıdından süzüldü. Süzüntüden 0.2 ml alındı ve 10 ml'lik balonjojede distile su ile hacmine tamamlandı. 200-400 nm dalga boyundaki spektrumları alınarak, hidralazin hidroklorürün en yüksek absorbands verdiği 260 nm'de suya karşı okundu.

Aynı işlemler pH 1.2 HCl çözeltisi ve pH 7.2 fosfat tamponu kullanılarak tekrar edildi. Ele geçen süzüntülerin, hidralazin hidroklorürün pH 1.2 HCl çözeltisi ve pH 7.2 fosfat tamponunda en yüksek absorbands verdiği 318 nm'de ve 262 nm'de absorbands değerleri okundu. Her seri için deney 2 kez tekrar edildi.

3.1.4. Hidralazin Hidroklorürün Farklı Ortamlarda Çözünürlüğünün Tayini

Hidralazin hidroklorürün distile su, pH 1.2 HCl çözeltisi ve pH 7.2 fosfat tamponundaki çözünürlüğü tayin edildi. Bunun için 4 adet 25 ml'lik kapaklı erlene 15 ml çözücü ve çözünmesi beklenenden daha fazla miktarda Hidralazin Hidroklorür kondu. Erlenlerin biri 30°C'ye ısıtıldıktan sonra hepsi 25°C'lik çalkalayıcı su banyosuna yerleştirildi ve 24 saat boyunca 200 devir/dakika hızla çalkalandı. Sürenin sonunda çözeltiler mavi bantlı süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntüden 0.02 ml alındı ve balonjojede 100 ml'ye tamamlandı. Çözeltilerdeki hidralazin hidroklorürün miktar tayini spektrofotometrik olarak yapıldı.

3.2. Hidralazin Hidroklorür İçeren Tabletlerin Hazırlanması İçin Ön Çalışmalar

Tabletler doğrudan basım yöntemi ile hidrolik baskı aleti kullanılarak basıldı. Farmakopelerde bildirilen fiziksel özelliklere sahip tabletler hazırlayabilmek için, matriks yapıyı oluşturacak polimer ve katı lipit olarak Methocel[®] K15 Premium EP (HPMC), Natrosol[®] 250HHR (HEC), ksantan zamkı, sodyum aljinat, Carbopol[®] 971P NF, Compritol[®] 888 ATO ve setil alkol; dolgu maddesi olarak avicel ve laktoz; kaydırıcı ve akış düzenleyici olarak magnezyum stearat ve aerosil değişik oranlarda kullanılarak denendi. Toz karışımları ve bu karışımlardan basılan tabletlerin fiziksel özellikleri kontroller yapılarak değerlendirildi [90]. Tabletlerin basılmasında, 10342-20684 kPa aralığında farklı basım kuvvetleri denendi. Hazırlanan tabletlerde yapılan sertlik ve dağılma ve çözünme hızı testleri sonuçları değerlendirilerek en uygun ve en

dayanıklı formülasyonlar seçildi [20, 21, 42, 93]. Bu formülasyonlar kullanılarak çalışmalara devam edildi (Tablo 3-1 ve Tablo 3-2).

3.3. Tabletlerin Hazırlanması

3.3.1. Etkin Madde İçermeyen Tabletlerin Hazırlanması

Tabletler doğrudan basım yöntemiyle hazırlandı. Uzun etkili tabletler hazırlamak için katı yağlar (Compritol® 888 ATO ve setil alkol) ve polimerler (HPMC ve Carbopol® 971P NF) değişik oranlarda kullanıldı. Dolgu maddesi olarak Avicel® PH-101, akış düzenleyici olarak Aerosil® 200, kaydırıcı olarak ise magnezyum stearat kullanıldı. Toz karışımları 10 dakika kübik karıştırıcıda karıştırıldı. Tabletler, 350 mg ağırlığında ve 10342 kPa basım kuvveti uygulanarak hidrolik baskı aleti ile basıldı.

Tablo 3-1: Etkin madde içermeyen tabletlerin formülasyonları

Formülasyon kodu	% Polimer / Lipit içeriği				Avicel® PH-101 (mg)
	Compritol® ATO 888	Setil Alkol	Methocel® K15 Premium EP	Carbopol® 971P NF	
PCO1	30	-	-	-	234,5
PCO2	40	-	-	-	199,5
PCO3	50	-	-	-	164,5
PCO4	68,43	-	-	-	100,0
PCE1	-	30	-	-	234,5
PCE2	-	40	-	-	199,5
PCE3	-	50	-	-	164,5
PCE4	-	68,43	-	-	100,0
PH1	-	-	30	-	234,5
PH2	-	-	40	-	199,5
PH3	-	-	50	-	164,5
PCA1	-	-	-	20	269,5
PCA2	-	-	-	30	234,5
PCA3	-	-	-	40	199,5
PCA4	-	-	-	50	164,5

Formülasyonlarda % 2 oranında magnezyum stearat ve % 1 oranında Aerosil® 200 bulunmaktadır.

3.3.2. Etkin Madde İçeren Tabletlerin Hazırlanması

Doğrudan basım yöntemiyle her tablette 100 mg etkin madde (hidralazin hidroklorür) olacak şekilde metot 3.3.1.'de anlatıldığı şekilde, 350 mg'lık tabletler hidrolik baskı aleti ile basıldı.

Tablo 3-2: Etkin madde içeren tabletlerin formülasyonları

Formülasyon kodu	Hidralazin Hidroklorür (mg)	% Polimer / Lipit içeriği				Avicel® PH-101 (mg)
		Compritol® ATO 888	Setil Alkol	Methocel® K15 Premium EP	Carbopol® 971P NF	
CO1	100	30	-	-	-	134,5
CO2	100	40	-	-	-	99,5
CO3	100	50	-	-	-	64,5
CO4	100	68,43	-	-	-	-
CE1	100	-	30	-	-	134,5
CE2	100	-	40	-	-	99,5
CE3	100	-	50	-	-	64,5
CE4	100	-	68,43	-	-	-
H1	100	-	-	30	-	134,5
H2	100	-	-	40	-	99,5
H3	100	-	-	50	-	64,5
CA1	100	-	-	-	20	169,5
CA2	100	-	-	-	30	134,5
CA3	100	-	-	-	40	99,5
CA4	100	-	-	-	50	64,5

Formülasyonlarda % 2 oranında magnezyum stearat ve % 1 oranında Aerosil® 200 bulunmaktadır.

3.4. Hidralazin Hidroklorür İçermeyen ve İçeren Tabletlerin Hazırlanmasında Kullanılan Toz Karışımlarda Yapılan Tayinler

Tablo 3-1 ve 3-2'de verilen formülasyonlara göre hazırlanan toz karışımlarında aşağıdaki tayinler yapıldı.

3.4.1. Ağırlık Sapması Tayini

25 ml'lik bir mezüre 10 ml toz karışımı konuldu ve tartıldı. Bu çalışma her formülasyon için 10'ar defa yapıldı. Ortalama ağırlık, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri hesaplandı.

3.4.2. Yığın Yoğunluk, Sıkıştırılmış Yoğunluk ve % Sıkışabilme Değeri (Carr İndeksi) Tayini

25 ml'lik mezüre 10 g toz doldurularak kapladığı hacim tespit edildi ve her bir formülasyon için 10 ayrı deneme yapıldı. Formül 1'e göre ortalama yığın yoğunluk değerleri hesaplandı [94].

$$\text{Tozun yığın yoğunluğu} = \frac{\text{Toz ağırlığı (g)}}{\text{Toz hacmi (ml)}}$$

Formül 1

Sıkıştırılmış yoğunluk aleti ile 1250 vuruş yaptırdıktan sonra tozun yeni hacmi tespit edildi. Formül 2'ye göre sıkıştırılmış yoğunluk değerleri hesaplandı.

$$\text{Sıkıştırılmış yığın yoğunluğu} = \frac{\text{Toz ağırlığı (g)}}{\text{Tozun sıkıştırılmış hacmi (ml)}}$$

Formül 2

Tozların % sıkışabilme değerinin tayininde sıkıştırılmış yoğunluk ve yığın yoğunluk değerleri Formül 3'e göre uygulandı.

$$\% \text{ Sıkışabilme} = \frac{\text{Sıkıştırılmış toz yoğunluğu} - \text{Tozun yığın yoğunluğu}}{\text{Sıkıştırılmış toz yoğunluğu}} \times 100$$

Formül 3

3.5. Hidralazin Hidroklorür İçermeyen ve İçeren Tabletlerde Yapılan Tayinler

Tablo 3-1 ve 3-2'de verilen formülasyonlara göre hazırlanan tabletlerde aşağıdaki tayinler yapıldı.

3.5.1. Yardımcı Maddelerin Hidralazin Hidroklorür İle Geçimliliğinin Araştırılması

% 50 oranında lipit/polimer ve etkin madde içeren tabletler agat havanda toz edildi ve yardımcı maddelerin hidralazin hidroklorür ile geçimliliği FT-IR yöntemi kullanılarak araştırıldı. Toz numune alete yerleştirildi ve 100 N kuvvet uygulanarak $4000-650\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında, 4 cm^{-1} çözünürlükle spektrumu alındı. Sistem transmisyon modunda çalıştırıldı.

3.5.2. Ağırlık Sapması Tayini

Her bir formülasyona ait 10 adet tablet tek tek hassas terazi ile tartıldı ve ortalama ağırlık, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri hesaplandı.

3.5.3. Çap- Kalınlık Tayini

Her bir formülasyona ait 10'ar adet tabletin çap ve kalınlıkları kumpas yardımıyla ölçüldü. Ortalama çap ve tablet yüksekliği ile bu değerlere ait standart sapma ve relatif standart sapma değerleri hesaplandı [95].

3.5.4. % Ufalanabilirlik Tayini

Her bir formülasyona ait 20 adet tablet tartıldı ve friabilitöre yerleştirildi. Alete 100 devir yaptırıldıktan sonra tabletler tekrar tartıldı ve ağırlık farkından % ağırlık kayıpları hesaplandı.

3.5.5. Kırılma Kuvveti Tayini

Her bir formülasyona ait 10 adet tablet tek tek sertlik aletine yerleştirilerek kırıldı ve kırılma kuvveti Newton (N) olarak okundu. Buna göre ortalama kırılma kuvveti, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri hesaplandı [10, 94, 96, 99]

3.5.6. Dağılma Testi

Her bir formülasyona ait tabletler için tekrarlanan bu çalışmada dağılma testi aleti ile 6 adet tabletin dağılma süresi testi aleti ile $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de 900 ml distile su içinde

tain edildi. Tabletlerin ortalama dağılma süresi, standart sapma ve relatif standart sapma değeri hesaplandı [10, 97].

3.5.7. Tabletlerde Hidralazin Hidroklorür Miktar Tayini

Bu çalışma hidralazin hidroklorür içeren tabletlerde yapıldı. 10 tablet tek tek tartıldı ve toplu halde havanda toz edildi. Bu tozdan 40 mg hidralazin hidroklorür içerecek miktarda toz 100 ml'lik balonjojeye tartıldı. Üzerine 50 ml distile su ilave edildi ve 5 dakika ultrasonik banyoda tutulduktan sonra hacmine tamamlandı. Bu süspansiyon mavi bantlı filtre kağıdından süzöldü. Süzöntüden 2 ml alındı ve 100 ml'ye distile su ile tamamlandı. Bu çözeltinin absorbansı 260 nm'de suya karşı okundu. Suda çizilen standart eğri denklemi kullanılarak tek bir tabletteki hidralazin hidroklorür miktarı hesaplandı. Her seri için deney 5 defa tekrar edildi. Aritmetik ortalama, standart sapma ve relatif standart sapma değeri hesaplandı.

3.5.8. Çözünme Hızı Testi

Metot bölümü 3.3.2'de anlatıldığı şekilde hazırlanan etkin madde içeren tabletler 6'şar adet kullanılarak USP 32'de Metot II'ye göre çözünme hızı testi yapıldı. Çözünme ortamı olarak distile su, pH 1.2 HCl çözeltisi ve pH 7.2 fosfat tamponu kullanıldı. Dissolüsyon aletinin tankına 900 ml çözünme ortamı konularak, sıcaklık $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye getirildi. Ağırlığı belli tabletler tankların içine bırakıldı ve palet hızı 50 devir/dakika olacak şekilde ayarlandı. 0.5., 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7. ve 8. saatlerde paletin üst kenarının 1 cm yukarısından ve tank duvarının 1 cm uzağından olmak üzere hep aynı noktadan 0.8 ml örnek alındı. 10 ml'lik balonjojede çözünme ortamı ile hacmine tamamlandı. Çözelti S&S⁵⁸⁹³ tip mavi bantlı filtre kağıdından süzöldü. Kullanılan çözünme ortamına göre çözeltinin spektrofotometrede 260 nm'de suda, 318 nm'de pH 1.2 HCl çözeltisinde ve 262 nm'de pH 7.2 fosfat tamponunda verdiği absorbans okundu. Yöntem 3.5.6.'da anlatıldığı şekilde çizilen standart eğriler kullanılarak % çözünen etkin madde miktarının zamana karşı grafiğı çizildi. Toplanan veriler kullanılarak ilacın üç çözünme ortamındaki salım kinetikleri (sıfırıncı derece, birinci derece ve Higuchi) tespit edildi [98, 100, 101].

3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmalarda elde edilen tüm bulgular tek yönlü varyans analizini (ANOVA) çoklu karşılaştırma testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

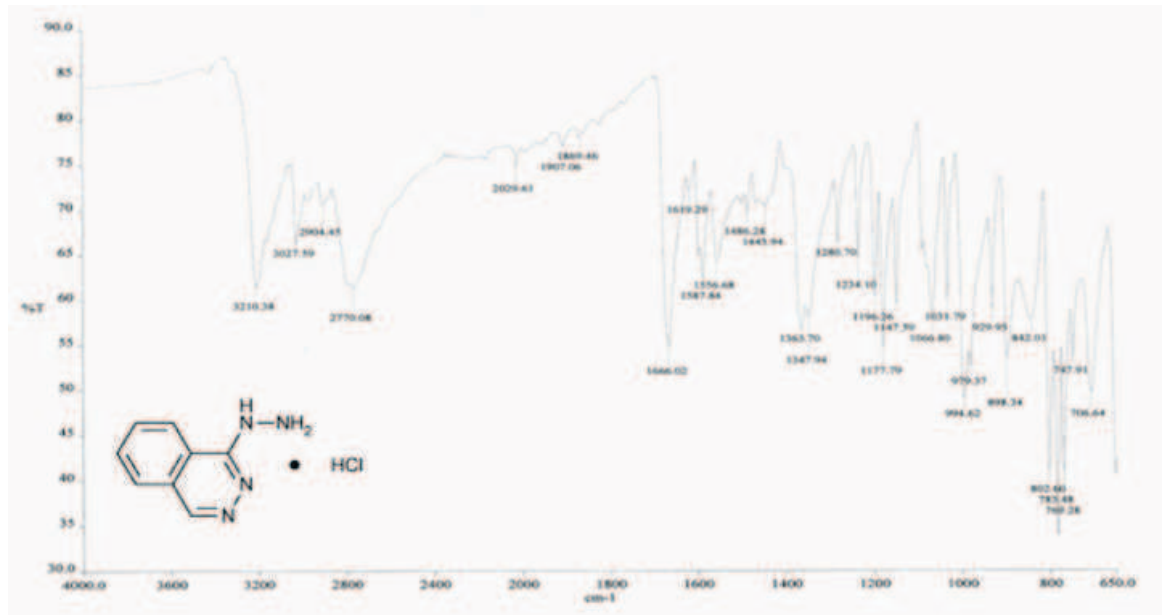
4. BULGULAR

4.1. Hidralazin Hidroklorür Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

4.1.1. Teşhis

4.1.1.1. FT-IR Spektrumu

Yöntem 3.1.1.1.'de anlatıldığı şekilde yapılan çalışmada elde edilen hidralazin hidroklorüre ait FT-IR spektrumu Şekil 4-1'de görülmektedir.



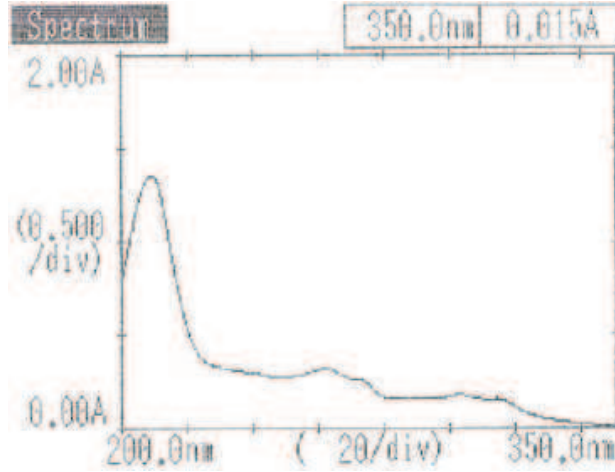
Şekil 4-1: Hidralazin hidroklorürün FT-IR spektrumu

Hidralazin hidroklorürün FT-IR spektrumunda tespit edilen absorpsiyon bantlarının yerleri:

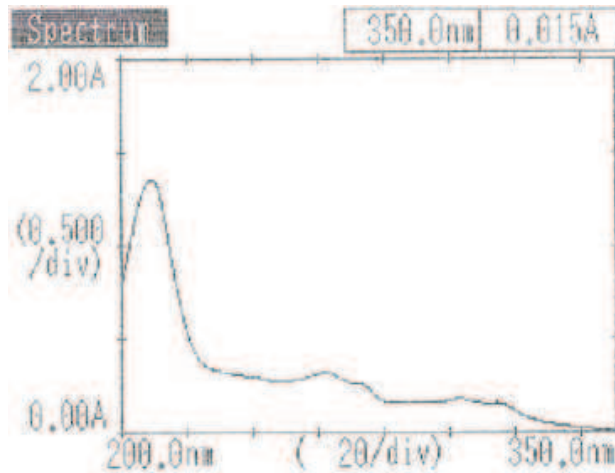
- | | |
|----------------------------------|--|
| 3210.38 cm ⁻¹ | : N-H'a ait gerilme bandı |
| 3027.59 cm ⁻¹ | : Aromatik C-H gerilme bandı |
| 2770.08 cm ⁻¹ | : NH ₂ gerilme bandı |
| 2029.61-1869.49 cm ⁻¹ | : Aromatik C-H eğilme bantları |
| 1666.02 cm ⁻¹ | : Heteroaromatik C=C gerilme bandı |
| 1587.84-1556.68 cm ⁻¹ | : N-H eğilme bantları |
| 1486.28-1445.94 cm ⁻¹ | : C-H ait asimetric düzlem içi eğilme bantları |
| 1347.94-1363.7 cm ⁻¹ | : C-N gerilme bantları |

4.1.1.2. UV Spektrumu

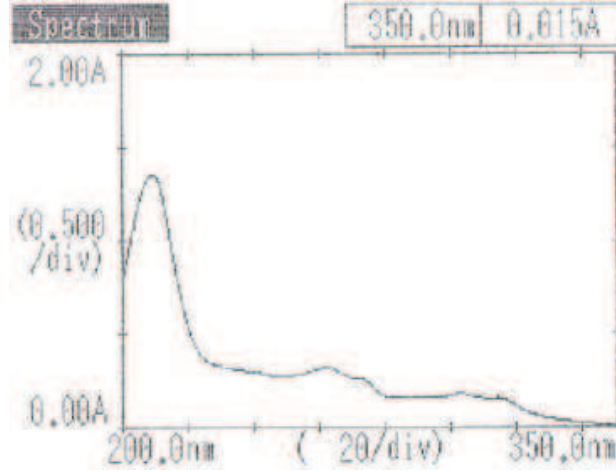
Yöntem 3.1.1.2’de anlatıldığı gibi çalışılarak hidralazin hidroklorürün distile suda, pH 1.2 HCl çözeltisi ve pH 7.2 fosfat tamponunda UV spektrumu alındı. Distile su için 260 nm, pH 1.2 HCl asit çözeltisi için 318 nm ve pH 7.2 fosfat tamponu için 262 nm’de en yüksek absorpsanları gösterdiği saptandı (Şekil 4-2, 4-3, 4-4).



Şekil 4-2: Hidralazin hidroklorürün distile sudaki UV spektrumu



Şekil 4-3: Hidralazin hidroklorürün pH 1.2 HCl çözeltisindeki UV spektrumu



Şekil 4-4: Hidralazin hidroklorürün pH 7.2 fosfat tamponundaki UV spektrumu

4.1.1.3. Erime Derecesi Tayini

Yöntem 3.1.1.3.'te anlatıldığı şekilde çalışılarak Hidralazin Hidroklorür'ün erime derecesi 276-278 °C olarak bulundu.

4.1.2. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

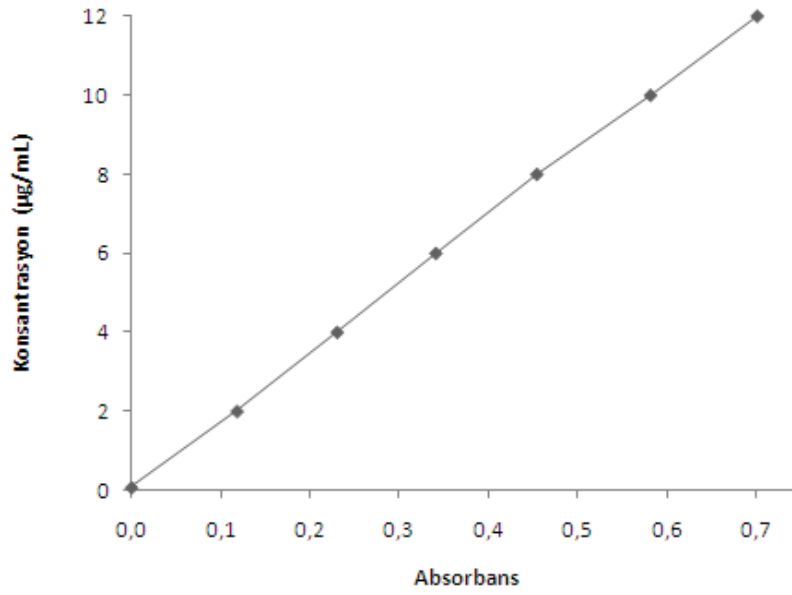
4.1.2.1. Doğrusallık

Hidralazin Hidroklorürün Distile Suda Çizilen Standart Eğrisine Ait Sonuçlar:

Metot bölümü 3.1.3.1'de anlatıldığı şekilde distile su çözeltisinde yapılan çalışma sonucunda en yüksek absorbansı 260 nm'de verdiği tespit edilmiştir. Elde edilen ortalama absorbans, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri Tablo 4-1'de, bu değerlerden hareketle çizilen standart eğri Şekil 4-5'de verilmiştir.

Tablo 4-1: Hidralazin hidroklorürün distile sudaki çözeltilerinden hareketle çizilen standart eğriye ait bulgular (n=10)

Konsantrasyon (mcg/ml)	Absorbans (Ortalama)	SD (±)	% RSD
2	0,118	0,002	1,695
4	0,230	0,002	0,869
6	0,341	0,001	6,199
8	0,454	0,003	0,293
10	0,582	0,005	0,859
12	0,701	0,002	0,285



Şekil 4-5: Hidralazin hidroklorürün distile suda çizilen standart eğri grafiği

$$y = 17,128477 x - 0,074385$$

$$r = 0,9996$$

$$r^2 = 0,9993$$

$$y = \text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/ml})$$

$$x = \text{Absorbans}$$

$$r = \text{Korelasyon katsayısı}$$

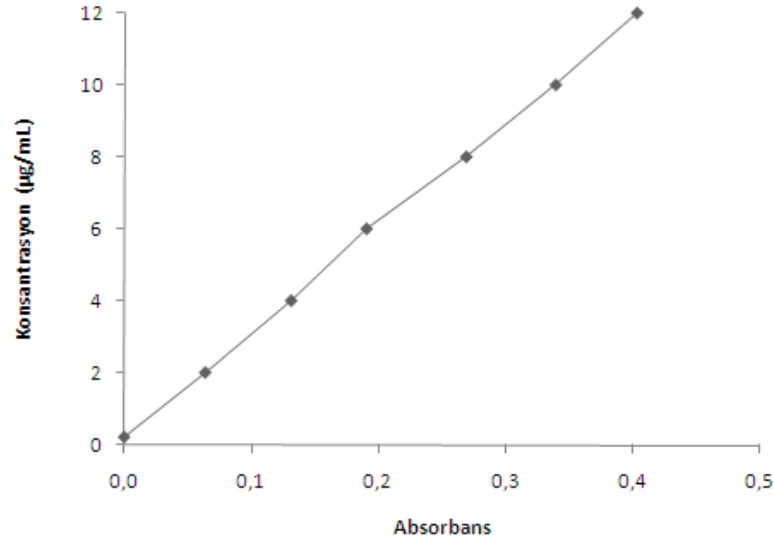
$$r^2 = \text{Determinasyon katsayısı}$$

Hidralazin Hidroklorürün pH 1.2 HCl Çözeltisinde Çizilen Standart Eğrisine Ait Sonuçlar:

Metot bölümü 3.1.3.1’de anlatıldığı şekilde pH 1.2 HCl çözeltisinde yapılan çalışma sonucunda en yüksek absorbansı 318 nm’de verdiği tespit edilmiştir. Elde edilen ortalama absorbans, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri Tablo 4-2’de, bu değerlerden hareketle çizilen standart eğri Şekil 4-6’da verilmiştir.

Tablo 4-2: Hidralazin hidroklorürün pH 1.2 HCl çözeltilerinden hareketle çizilen standart eğriye ait bulgular (n=10)

Konsantrasyon (mcg/ml)	Absorbans (Ortalama)	SD (±)	% RSD
2	0,064	0,001	1,563
4	0,131	0,005	3,572
6	0,191	0,005	2,420
8	0,269	0,006	2,378
10	0,339	0,008	2,504
12	0,403	0,005	1,241



Şekil 4-6: Hidralazin Hidroklorürün pH 1.2 HCl çözeltisinde çizilen standart eğri grafiği

$$y = 29,174485 x - 0,207207$$

$$r = 0,9995$$

$$r^2 = 0,9990$$

$$y = \text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/ml})$$

$$x = \text{Absorbans}$$

$$r = \text{Korelasyon katsayısı}$$

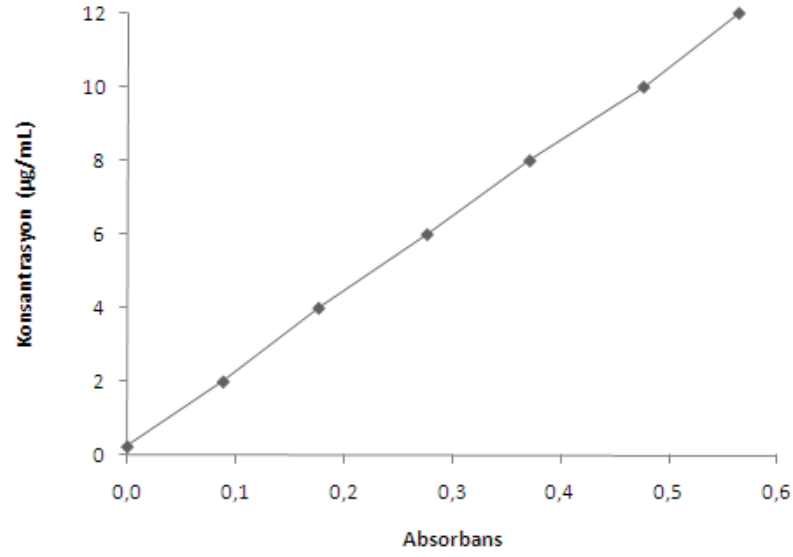
$$r^2 = \text{Determinasyon katsayısı}$$

Hidralazin Hidroklorürün pH 7.2 Fosfat Tamponunda Çizilen Standart Eğrisine Ait Sonuçlar:

Metot bölümü 3.1.3.1’de anlatıldığı şekilde pH 7.2 fosfat tamponunda yapılan çalışma sonucunda en yüksek absorbansı 262 nm’de verdiği tespit edilmiştir. Elde edilen ortalama absorbans, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri Tablo 4-3’de, bu değerlerden hareketle çizilen standart eğri Şekil 4-7’de verilmiştir.

Tablo 4-3: Hidralazin hidroklorürün pH 7.2 fosfat tamponundan hareketle çizilen standart eğriye ait bulgular (n=10)

Konsantrasyon (mcg/ml)	Absorbans (Ortalama)	SD (±)	% RSD
2	0,089	0,007	7,864
4	0,177	0,005	3,010
6	0,277	0,006	2,123
8	0,372	0,003	0,703
10	0,477	0,004	0,867
12	0,565	0,005	0,943



Şekil 4-7: Hidralazin Hidroklorürün pH 7.2 tamponunda çizilen standart eğri grafiği

$$y = 20,729833 x - 0,238619$$

$$r = 0,9997$$

$$r^2 = 0,9994$$

$$y = \text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/ml})$$

$$x = \text{Absorbans}$$

$$r = \text{Korelasyon katsayısı}$$

$$r^2 = \text{Determinasyon katsayısı}$$

4.1.2.2. Kesinlik ve Doğruluk

Yöntem 3.1.3.2.'de belirtildiği şekilde distile suda, pH 1.2 HCl çözeltisi ve pH 7.2 fosfat tamponunda çalışılarak elde edilen hidralazin hidroklorür miktar tayini yönteminin gün içi ve günler arası kesinliği ve doğruluğuna ait bulgular Tablo 4-4, Tablo 4-5 ve Tablo 4-6'da gösterilmiştir.

Tablo 4-4: Hidralazin hidroklorürün distile sudaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin gün içi kesinlik ve doğruluk bulguları (n=6)

Metot	Teorik konsantrasyon (mcg/ml)	Tayin edilen konsantrasyon (mcg/ml)	% RSD	% RME
Gün içi	3.0	3.04	0.87	1.33
	6.0	6.06	0.34	0.95
	9.0	9.05	0.39	0.52
	12.0	12.18	1.03	1.53
Günlerarası	3.0	3.03	0.53	0.93
	6.0	6.06	0.36	0.93
	9.0	9.01	0.94	0.13
	12.0	12.32	2.01	2.63

Tablo 4-5: Hidralazin hidroklorürün pH 1.2 HCl çözeltisindeki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin gün içi kesinlik ve doğruluk bulguları (n=6)

Metot	Teorik konsantrasyon (mcg/ml)	Tayin edilen konsantrasyon (mcg/ml)	% RSD	% RME
Gün içi	3.0	3.01	2.01	0.37
	6.0	6.06	0.69	0.92
	9.0	9.0	0.47	0.04
	12.0	12.03	0.21	2.42
Günlerarası	3.0	3.06	1.39	1.87
	6.0	6.03	0.75	0.48
	9.0	9.03	0.48	0.38
	12.0	12.05	0.35	0.43

Tablo 4-6: Hidralazin hidroklorürün pH 7.2 fosfat tamponundaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin gün içi kesinlik ve doğruluk bulguları (n=6)

Metot	Teorik konsantrasyon (mcg/ml)	Tayin edilen konsantrasyon (mcg/ml)	% RSD	% RME
Gün içi	3.0	3.04	1.54	1.43
	6.0	6.04	1.17	0.62
	9.0	9.02	1.01	0.26
	12.0	12.06	0.47	0.47
Günlerarası	3.0	3.03	1.94	1.07
	6.0	5.98	1.95	0.35
	9.0	9.01	0.71	0.16
	12.0	12.03	0.87	0.21

4.1.2.3. Geri kazanma

Yöntem 3.1.3.3.'de belirtildiği şekilde distile suda, pH 1.2 HCl çözeltisi ve pH 7.2 fosfat tamponunda çalışılarak elde edilen hidralazin hidroklorür miktar tayini yönteminin geri kazanırlılığına ait bulgular Tablo 4-7, Tablo 4-8 ve Tablo 4-9'da gösterilmiştir.

Tablo 4-7: Hidralazin hidroklorürün distile sudaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin geri kazanma çalışmasına ait bulgular (n=6)

Teorik konsantrasyon (mcg/ml)	Tayin edilen konsantrasyon (mcg/ml)	% Geri kazanma $\pm$ SD
3.0	3.07	102.00 $\pm$ 0.52
6.0	6.05	100.90 $\pm$ 0.76
9.0	9.09	100.94 $\pm$ 0.31
12.0	12.23	101.88 $\pm$ 0.48

Tablo 4-8: Hidralazin hidroklorürün pH 1.2 HCl çözeltisindeki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin geri kazanma çalışmasına ait bulgular (n=6)

Teorik konsantrasyon (mcg/ml)	Tayin edilen konsantrasyon (mcg/ml)	% Geri kazanma $\pm$ SD
3.0	3.03	100.87 $\pm$ 0.39
6.0	6.02	100.30 $\pm$ 0.12
9.0	9.06	100.66 $\pm$ 0.54
12.0	12.05	100.45 $\pm$ 0.63

Tablo 4-9: Hidralazin hidroklorürün pH 7.2 fosfat tamponundaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin geri kazanma çalışmasına ait bulgular (n=6)

Teorik konsantrasyon (mcg/ml)	Tayin edilen konsantrasyon (mcg/ml)	% Geri kazanma $\pm$ SD
3.0	3.09	102.00 $\pm$ 0.96
6.0	6.03	100.47 $\pm$ 0.57
9.0	9.02	100.46 $\pm$ 0.56
12.0	12.09	100.73 $\pm$ 0.23

4.1.2.4. Seçicilik

Yöntem 3.1.3.4'te belirtildiği gibi yapılan çalışmalar sonucunda formülasyonlarda kullanılan polimerler ve yardımcı maddelerin hidralazin hidroklorürün en yüksek absorbanı verdiği nanometre değerlerinde absorbanı vermediği saptandı.

4.1.3. Hidralazin Hidroklorürün Farklı Ortamlarda Çözünürlüğünün Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.1.4'te belirtildiği şekilde çalışılarak elde edilen sonuçlar Tablo 4-10'da gösterilmiştir.

Tablo 4-10: Hidralazin hidroklorürün distile suda, pH 1.2 HCl çözeltisinde ve pH 7.2 fosfat tamponunda çözünürlük tayinine ait bulgular ve bu bulgulara ait standart sapma (SD) değerleri (n=4)

Çözünme ortamı (25 °C)	Hidralazin hidroklorürün çözünürlüğü (mg/ml)	SD ($\pm$)
Distile su	31.139	0.834
pH 1.2 HCl çözeltisi	42.172	1.629
pH 7.2 fosfat tamponu	38.740	1.183

4.2. Hidralazin Hidroklorür İçermeyen ve İçeren Tabletlerin Hazırlanmasında Kullanılan Toz Karışımlarında Yapılan Tayinlere Ait Bulgular

4.2.1. Ağırlık Sapması Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.4.1.'de belirtildiği şekilde toz karışımlarda yapılan ağırlık sapması tayinine ait bulgular Tablo 4-11 ve 4-12'de verilmiştir.

Tablo 4-11: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarda yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Ortalama ağırlık (g)	SD ($\pm$)	% RSD
PCO1	353	0,27	0,08
PCO2	350	0,49	0,14
PCO3	348	0,76	0,22
PCO4	347	0,93	0,27
PCE1	347	0,85	0,24
PCE2	354	0,92	0,26
PCE3	349	1,21	0,35
PCE4	347	0,86	0,25
PH1	353	1,09	0,31
PH2	353	0,34	0,10
PH3	344	0,71	0,21
PCA1	357	0,32	0,09
PCA2	351	1,13	0,32
PCA3	350	0,19	0,05
PCA4	350	1,01	0,29

Tablo 4-12: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarda yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Ortalama ağırlık (g)	SD (±)	% RSD
CO1	350	0,13	0,04
CO2	351	0,66	0,19
CO3	349	0,72	0,21
CO4	352	0,89	0,25
CE1	347	0,91	0,26
CE2	353	1,02	0,29
CE3	351	0,33	0,09
CE4	355	1,18	0,33
H1	350	1,39	0,40
H2	352	0,28	0,08
H3	346	0,83	0,24
CA1	356	1,33	0,37
CA2	351	0,41	0,12
CA3	350	0,61	0,17
CA4	355	1,05	0,30

4.2.2. Yığın Yoğunluk, Sıkıştırılmış Yoğunluk ve % Sıkışabilme Değeri (Carr İndeksi) Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.4.2.'de belirtildiği şekilde toz karışımlarında yapılan yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve % sıkışabilme değeri (Carr indeksi) tayinine ait bulgular Tablo 4-13 ve 4-14'de verilmiştir.

Tablo 4-13: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarında yapılan yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve % sıkışabilme değerinin tayinine ait bulgular (n=6)

Formülasyon Kodu	Yığın yoğunluk (g/ml)	Sıkıştırılmış yoğunluk (g/ml)	% Sıkışabilme
PCO1	0,33	0,42	21,43
PCO2	0,37	0,47	21,05
PCO3	0,47	0,60	21,67
PCO4	0,44	0,54	18,75
PCE1	0,39	0,54	27,78
PCE2	0,35	0,57	38,60
PCE3	0,31	0,55	43,64
PCE4	0,38	0,63	39,68
PH1	0,51	0,68	25,00
PH2	0,48	0,62	22,58
PH3	0,38	0,48	21,05
PCA1	0,29	0,41	29,27
PCA2	0,20	0,33	39,39
PCA3	0,22	0,38	42,11
PCA4	0,23	0,41	43,90

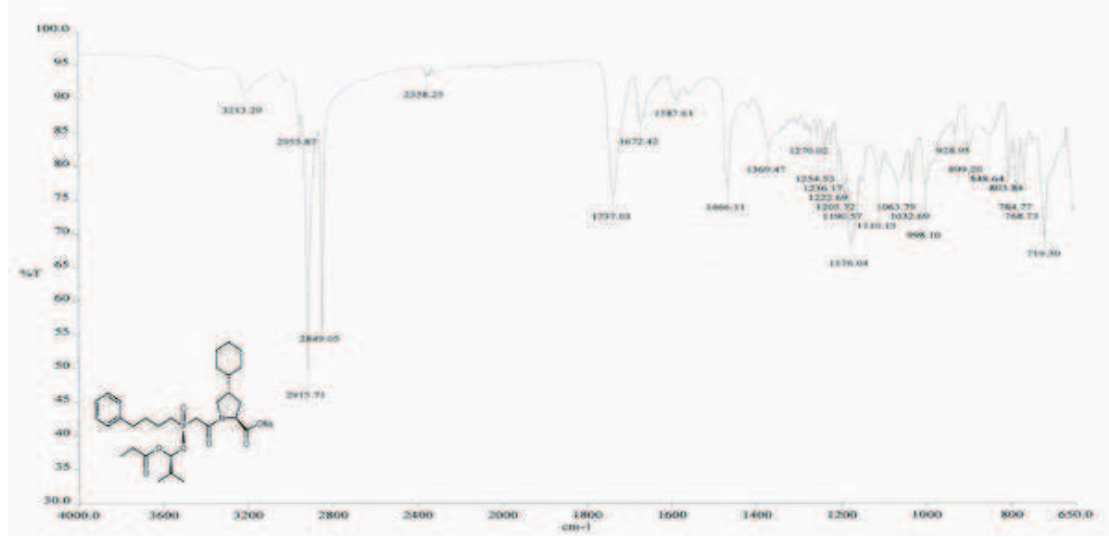
Tablo 4-14: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarında yapılan yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve % sıkışabilme değerinin tayinine ait bulgular (n=6)

Formülasyon Kodu	Yığın yoğunluk (g/ml)	Sıkıştırılmış yoğunluk (g/ml)	% Sıkışabilme
CO1	0,51	0,63	19,05
CO2	0,48	0,54	11,11
CO3	0,46	0,56	18,18
CO4	0,47	0,59	20,00
CE1	0,43	0,54	20,37
CE2	0,35	0,47	25,53
CE3	0,48	0,61	21,31
CE4	0,37	0,49	24,49
H1	0,39	0,54	27,27
H2	0,46	0,54	14,81
H3	0,42	0,53	20,00
CA1	0,33	0,45	26,67
CA2	0,25	0,34	26,47
CA3	0,27	0,44	38,64
CA4	0,29	0,49	40,82

4.3. Hidralazin Hidroklorür İçermeyen ve İçeren Tabletlerde Yapılan Tayinlere Ait Bulgular

4.3.1. Yardımcı Maddelerin Hidralazin Hidroklorür İle Geçimliliğinin Araştırılmasına Ait Bulgular

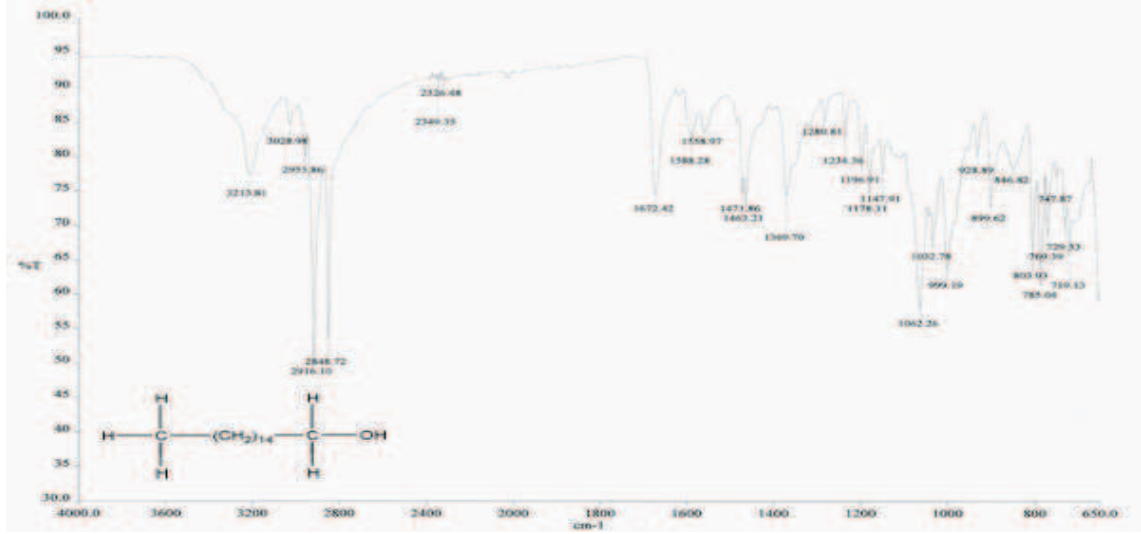
Yöntem 3.5.1’de anlatıldığı şekilde yapılan çalışmada elde edilen hidralazin hidroklorür içeren tabletlere ait FT-IR spektrumu Şekil 4-8 – 4-11’de görülmektedir.



Şekil 4-88: %50 oranında Compritol® ATO 888 içeren hidralazin hidroklorür tabletin (CO3) FT-IR spektrumu

Hidralazin hidroklorür ve %50 oranında Compritol® ATO 888 içeren tabletlerin FT-IR spektrumunda tespit edilen absorpsiyon bantlarının yerleri:

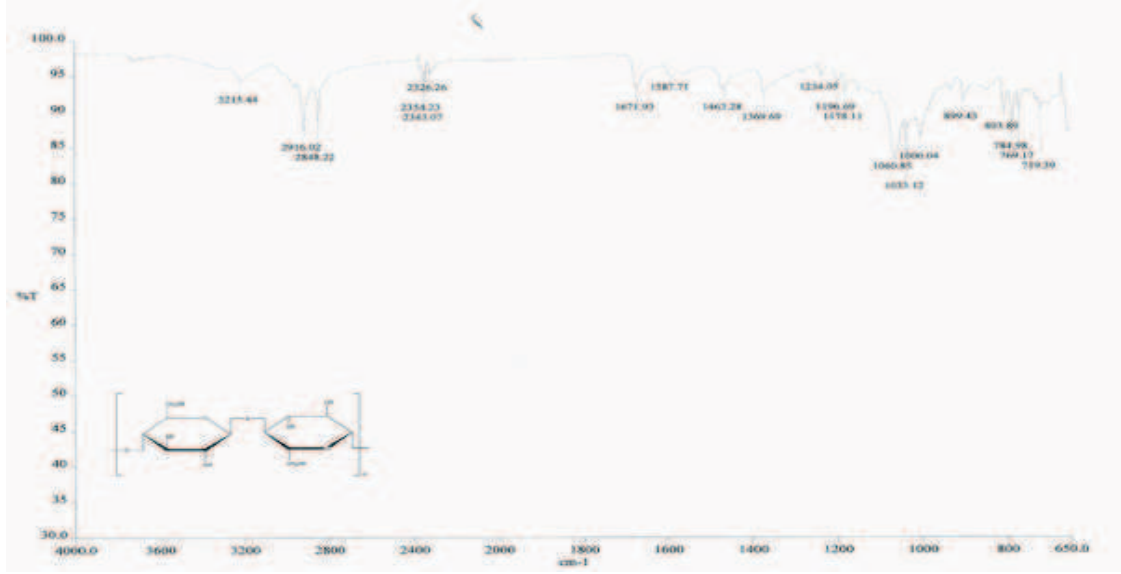
- | | |
|-----------------------------------|---|
| 3213.29 cm ⁻¹ | :Hidralazin hidroklorür N-H gerilme bandı |
| 2955.87–2915.15cm ⁻¹ , | |
| 2849.05 cm ⁻¹ | : Alifatik C-H gerilim ilaca ve özellikle compritole ait gerilme bantları |
| 2358.25 cm ⁻¹ | : Compritole ait bantlar. |
| 1737.03 cm ⁻¹ | : Compritol karbonil C=O gerilme bandı |
| 1672.42 cm ⁻¹ | : Hidralazin hidroklorür heteroaromatik C=C gerilme bandı |
| 1587.61 cm ⁻¹ | : Hidralazin hidroklorür N-H eğilme bandı |
| 1466.11 cm ⁻¹ | : Hidralazin hidroklorür C-H asimetric düzlem içi eğilme bandı |
| 1369.47 cm ⁻¹ | : Hidralazin hidroklorür C-N ait gerilme bandı |
| 1270.02 cm ⁻¹ | : Compritol C-O ester bağına ait gerilme bandı |



Şekil 4-9: %50 oranında setil alkol içeren hidralazin hidroklorür tabletin FT-IR spektrumu

Hidralazin hidroklorür ve %50 oranındasetil alkol içeren tabletlerin FT-IR spektrumunda tespit edilen absorpsiyon bantlarının yerleri:

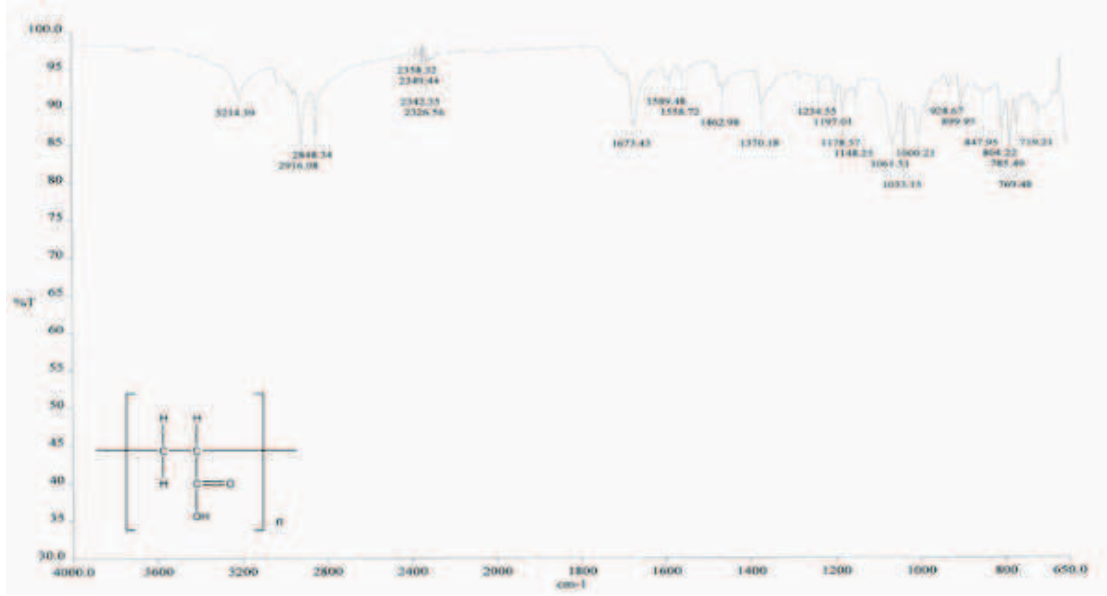
- 3213.81 cm⁻¹ : Hidralazin hidroklorür N-H gerilme bandı
- 3028.98 cm⁻¹ : Hidralazin hidroklorür aromatik C-H gerilme bandı
- 2955.86-2916.15 cm⁻¹,
2848.72 cm⁻¹ : Hidralazin hidroklorür ve setil alkol C-H gerilme bantları
- 2349.35-2326.48 cm⁻¹ : Setil alkole ait bantlar
- 1672.42 cm⁻¹ : Hidralazin hidroklorür heteroaromatik C=C gerilme bandı
- 1588.28-1558.97 cm⁻¹ : Hidralazin hidroklorür N-H eğilme bantları
- 1471.86-1463.21 cm⁻¹ :Hidralazin hidroklorür C-H asimetrik düzlem içi eğilme bantları
- 1369.70 cm⁻¹ : Hidralazin hidroklorür C-N gerilme bandı
- 1280.81 cm⁻¹ : Setil alkol C-O ester bağına ait gerilme bandı



Şekil 4-10: %50 oranında Methocel® K15 Premium EP içeren hidralazin hidroklorür tabletin FT-IR spektrumu

Hidralazin hidroklorür ve %50 oranında Methocel® K15 Premium EP içeren tabletlerin FT-IR spektrumunda tespit edilen absorpsiyon bantlarının yerleri:

- 3215.44 cm^{-1} : Hidralazin hidroklorür N-H gerilme bandı
- 2916.02 ve 2848.22 cm^{-1} : Hidralazin hidroklorür ve HPMC'ye ait alifatik C-H gerilme bantları
- 2354.23-2343.07 cm^{-1} : HPMC'ye ait gerilme bantları
- 1671.93 cm^{-1} : Hidralazin hidroklorür heteroaromatik C=C gerilme bandı
- 1587.71 cm^{-1} : Hidralazin hidroklorür N-H eğilme bandı
- 1463.28 cm^{-1} : Hidralazin hidroklorür C-H asimetrik düzlem içi eğilme bandı
- 1369.69 cm^{-1} : Hidralazin hidroklorür C-N gerilme bandı



Şekil 4-11: %50 oranında Carbopol® 971P NF içeren hidralazin hidroklorür tabletin FT-IR spektrumu

Hidralazin hidroklorür ve %50 oranında Carbopol® 971P NF içeren tabletlerin FT-IR spektrumunda tespit edilen absorpsiyon bantlarının yerleri:

- 3214.39 cm^{-1} : Hidralazin hidroklorür N-H gerilme bandı
- 2916.08- 2848.34 cm^{-1} : Hidralazin hidroklorür ve Carbopol'e ait C-H gerilme bantları
- 2358.32-2326.56 cm^{-1} : Carbopol'e ait gerilme bantları
- 1673.43 cm^{-1} : Carbopole ait heteroaromatik C=O ve C=C gerilme bandı
- 1589.48-1558.72 cm^{-1} : Hidralazin hidroklorür N-H eğilme bandı
- 1462.98 cm^{-1} : Hidralazin hidroklorür C-H asimetrik düzlem içi eğilme bandı
- 1370.18 cm^{-1} : Hidralazin hidroklorür C-N gerilme bandı

4.3.2. Ağırlık Sapması Tayinine Ait Bulgular

Hazırlanan tabletlerde Yöntem 3.5.2.'de belirtildiği şekilde yapılan ağırlık sapması tayinine ait sonuçlar Tablo 4-15 ve 4-16'da verilmiştir.

Tablo 4-15: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerde yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık (mg), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Ortalama ağırlık (mg)	SD (±)	% RSD
PCO1	355	1,95	0,55
PCO2	341	1,88	0,55
PCO3	347	2,03	0,59
PCO4	351	1,85	0,53
PCE1	360	1,68	0,47
PCE2	351	1,72	0,49
PCE3	355	2,11	0,59
PCE4	353	1,91	0,54
PH1	357	1,13	0,32
PH2	351	1,22	0,35
PH3	350	1,6	0,46
PCA1	358	1,93	0,54
PCA2	359	2,01	0,56
PCA3	353	2,54	0,72
PCA4	354	2,91	0,82

Tablo 4-16: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerde yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık (mg), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Ortalama ağırlık (mg)	SD (±)	% RSD
CO1	351	1,47	0,42
CO2	344	1,80	0,52
CO3	344	1,91	0,56
CO4	353	1,76	0,50
CE1	356	1,52	0,43
CE2	352	1,91	0,54
CE3	352	1,94	0,55
CE4	359	2,11	0,59
H1	356	1,02	0,29
H2	354	1,69	0,48
H3	355	1,07	0,30
CA1	361	2,99	0,83
CA2	358	2,43	0,68
CA3	360	4,15	1,15
CA4	359	3,58	1,00

4.3.3. Çap -Kalınlık Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.5.3.' de belirtildiği şekilde yapılan çap-kalınlık tayinine ait bulgular Tablo 4-17 ve 4-18'de verilmiştir.

Tablo 4-17: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerde çap-kalınlık tayinine ait ortalama kalınlık (mm) ve çap (mm), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Kalınlık (mm)	SD (±)	%RSD	Çap (mm)	SD (±)	% RSD
PCO1	3,53	0,03	0,85	10,10	0,03	0,30
PCO2	3,50	0,05	1,43	10,12	0,02	0,20
PCO3	3,62	0,04	1,10	10,11	0,02	0,20
PCO4	3,82	0,02	0,52	10,08	0,03	0,30
PCE1	3,69	0,04	1,08	10,14	0,03	0,30
PCE2	3,71	0,03	0,81	10,14	0,02	0,20
PCE3	3,85	0,03	0,78	10,16	0,01	0,10
PCE4	3,77	0,04	1,06	10,12	0,02	0,20
PH1	3,39	0,02	0,59	10,13	0,01	0,10
PH2	3,46	0,03	0,87	10,11	0,04	0,40
PH3	3,65	0,03	0,82	10,10	0,01	0,10
PCA1	3,47	0,04	1,15	10,13	0,01	0,10
PCA2	3,49	0,02	0,57	10,15	0,02	0,20
PCA3	3,56	0,03	0,84	10,11	0,01	0,10
PCA4	3,61	0,05	1,39	10,11	0,03	0,30

Tablo 4-18: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerde çap-kalınlık tayinine ait ortalama kalınlık (mm) ve çap (mm), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Kalınlık (mm)	SD (±)	% RSD	Çap (mm)	SD (±)	% RSD
CO1	3,47	0,02	0,58	10,21	0,02	0,20
CO2	3,62	0,04	1,10	10,23	0,01	0,10
CO3	3,63	0,02	0,55	10,24	0,01	0,10
CO4	3,65	0,03	0,82	10,23	0,02	0,20
CE1	3,68	0,03	0,82	10,26	0,01	0,10
CE2	3,84	0,07	1,82	10,26	0,02	0,19
CE3	3,87	0,01	0,26	10,24	0,01	0,10
CE4	3,91	0,01	0,26	10,25	0,01	0,10
H1	3,8	0,04	1,05	10,25	0,01	0,10
H2	3,82	0,05	1,31	10,26	0,01	0,10
H3	3,83	0,02	0,52	10,27	0,02	0,19
CA1	3,38	0,04	1,18	10,25	0,02	0,20
CA2	3,34	0,03	0,90	10,26	0,01	0,10
CA3	3,35	0,02	0,60	10,26	0,02	0,19
CA4	3,36	0,04	1,19	10,26	0,01	0,10

4.3.4. % Ufalanabilirlik Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.5.4.'de belirtildiği şekilde yapılan ufalanabilirlik tayinine ait bulgular Tablo 4-19 ve 4-20'de verilmiştir.

Tablo 4-19: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerde % ufalanabilirlik tayinine ait bulgular (n=20)

Formülasyon Kodu	% Ufalanabilirlik
PCO1	0,2
PCO2	0,3
PCO3	0,3
PCO4	0,5
PCE1	0,6
PCE2	0,4
PCE3	0,6
PCE4	0,7
PH1	0,4
PH2	0,6
PH3	0,7
PCA1	0,4
PCA2	0,5
PCA3	0,1
PCA4	0,2

Tablo 4-20: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerde % ufalanabilirlik tayinine ait bulgular (n=20)

Formülasyon Kodu	% Ufalanabilirlik
CO1	0,1
CO2	0,2
CO3	0,2
CO4	0,1
CE1	0,3
CE2	0,3
CE3	0,6
CE4	0,5
H1	0,5
H2	0,6
H3	0,5
CA1	0,3
CA2	0,2
CA3	0,1
CA4	0,1

4.3.5. Kırılma Kuvveti Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.5.5.'te anlatıldığı şekilde yapılan kırılma kuvveti tayinine ait sonuçlar Tablo 4-21 ve 4-22'de verilmiştir.

Tablo 4-21: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerde yapılan kırılma kuvveti tayinine ait ortalama kırılma kuvveti (N), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Kırılma kuvveti (N)	SD (±)	% RSD
PCO1	171	4,09	2,39
PCO2	140	3,54	2,53
PCO3	143	3,1	2,17
PCO4	98	4,08	4,16
PCE1	160	3,27	2,04
PCE2	153	3,88	2,54
PCE3	136	1,21	0,89
PCE4	166	4,11	2,48
PH1	201	2,19	1,09
PH2	157	1,55	0,99
PH3	145	3,93	2,71
PCA1	347	2,77	0,80
PCA2	313	3,02	0,96
PCA3	407	2,78	0,68
PCA4	399	3,25	0,81

Tablo 4-22: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerde yapılan kırılma kuvveti tayinine ait ortalama kırılma kuvveti (N), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Kırılma kuvveti (N)	SD (±)	% RSD
CO1	113	3,15	2,79
CO2	86	2,5	2,91
CO3	85	2,88	3,39
CO4	51	3,12	6,12
CE1	86	2,39	2,78
CE2	92	4,16	4,52
CE3	94	3,78	4,02
CE4	105	4,20	4,00
H1	33	2,16	6,55
H2	37	1,30	3,51
H3	38	2,11	5,55
CA1	317	3,29	1,04
CA2	343	4,02	1,17
CA3	387	4,10	1,06
CA4	392	3,98	1,02

4.3.6. Dağılma Testine Ait Bulgular

Yöntem 3.5.6.'da belirtildiği şekilde yapılan dağılma tayinine ait bulgular Tablo 4-23 ve 4-24'de verilmiştir.

Tablo 4-23: Hidralazin hidroklorür içermeyen tabletlerin distile suda dağılma testine ait ortalama dağılma süresi (saat), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=6)

Formülasyon Kodu	Dağılma süresi (saat)	SD ($\pm$)	% RSD
PCO1	> 8 sa	0	0
PCO2	> 8 sa	0	0
PCO3	> 8 sa	0	0
PCO4	> 8 sa	0	0
PCE1	> 8 sa	0	0
PCE2	> 8 sa	0	0
PCE3	> 8 sa	0	0
PCE4	> 8 sa	0	0
PH1	> 8 sa	0	0
PH2	> 8 sa	0	0
PH3	> 8 sa	0	0
PCA1	> 8 sa	0	0
PCA2	> 8 sa	0	0
PCA3	> 8 sa	0	0
PCA4	> 8 sa	0	0

Tablo 4-24: Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerin distile suda dağılma testine ait ortalama dağılma süresi (saat), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=6)

Formülasyon Kodu	Dağılma süresi (saat)	SD ($\pm$)	% RSD
CO1	> 8 sa	0	0
CO2	> 8 sa	0	0
CO3	> 8 sa	0	0
CO4	> 8 sa	0	0
CE1	> 8 sa	0	0
CE2	> 8 sa	0	0
CE3	> 8 sa	0	0
CE4	> 8 sa	0	0
H1	> 8 sa	0	0
H2	> 8 sa	0	0
H3	> 8 sa	0	0
CA1	> 8 sa	0	0
CA2	> 8 sa	0	0
CA3	> 8 sa	0	0
CA4	> 8 sa	0	0

4.3.7. Miktar Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.5.7.'de belirtildiği şekilde tabletlerde yapılan hidralazin hidroklorür miktar tayinine ait bulgular Tablo 4-25'de verilmiştir.

Tablo 4-25: Etkin madde içeren tabletlerde miktar tayinine ait hidralazin hidroklorür miktarı (mg), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=5)

Formülasyon Kodu	Hidralazin hidroklorür (mg)	SD (±)	% RSD
CO1	99,618	0,89	0,89
CO2	101,043	1,26	1,25
CO3	100,213	1,77	1,77
CO4	100,430	2,48	2,47
CE1	99,864	2,33	2,33
CE2	102,069	3,71	3,63
CE3	101,161	2,96	2,93
CE4	100,004	2,99	2,99
H1	100,912	1,44	1,43
H2	99,881	0,79	0,79
H3	99,202	1,91	1,93
CA1	101,011	1,23	1,22
CA2	102,100	1,66	1,63
CA3	99,910	2,21	2,21
CA4	99,010	1,99	2,01

4.3.8. Çözünme Hızı Testine Ait Bulgular

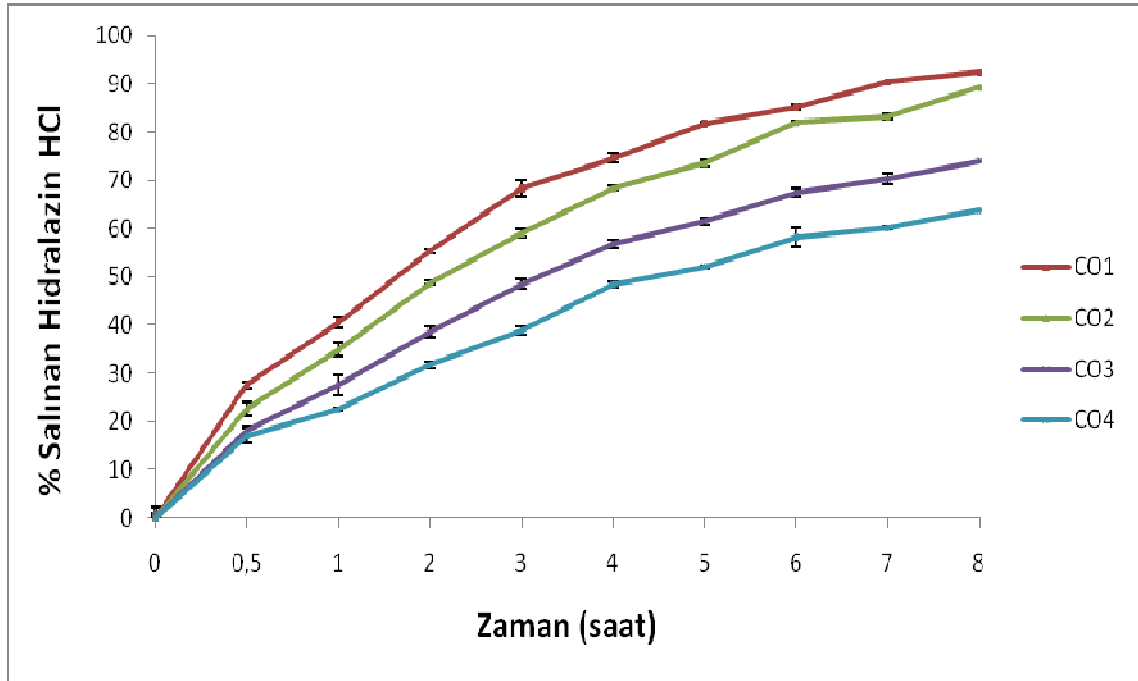
Yöntem 3.5.8.'de belirtildiği şekilde tabletlerin distile suda, pH 7.2 fosfat tamponunda ve pH 1.2 HCl çözeltisinde yapılan çözünme hızı tayinine ait sonuçlar Tablo 4-26 – 4-37'de ve karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri Şekil 4-12 - 4-23'de verilmiştir.

Tablo 4-26: Formülasyon CO1, CO2, CO3 ve CO4'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	CO1			CO2		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	27,52	0,68	2,47	22,62	2,26	9,99
1	40,63	0,29	0,71	35,00	1,47	4,20
2	55,30	0,73	1,32	48,78	1,35	2,77
3	68,34	1,10	1,61	59,06	0,46	0,78
4	74,61	0,45	0,60	68,45	0,72	1,05
5	81,79	1,70	2,08	73,54	0,49	0,67
6	85,17	0,89	1,05	82,03	0,80	0,98
7	90,44	0,35	0,39	83,32	0,35	0,42
8	92,43	0,66	0,71	89,32	0,58	0,65

Zaman (saat)	CO3			CO4		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	17,98	0,79	4,39	17,08	1,10	6,44
1	27,60	0,92	3,33	22,55	1,61	7,14
2	38,61	2,09	5,41	31,77	0,20	0,63
3	48,52	1,05	2,16	38,88	0,66	1,70
4	56,95	0,88	1,55	48,41	0,71	1,47
5	61,46	0,83	1,35	52,16	0,49	0,94
6	67,46	0,71	1,05	58,24	0,27	0,46
7	70,26	0,77	1,10	60,17	1,90	3,16
8	74,07	1,18	1,59	63,82	0,32	0,50

Salım profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması; CO4-CO3 ($p<0.05$), CO4-CO2, CO1 ($p<0.001$), CO3- CO2, CO1 ($p<0.001$), CO2-CO1 ($p<0.05$).



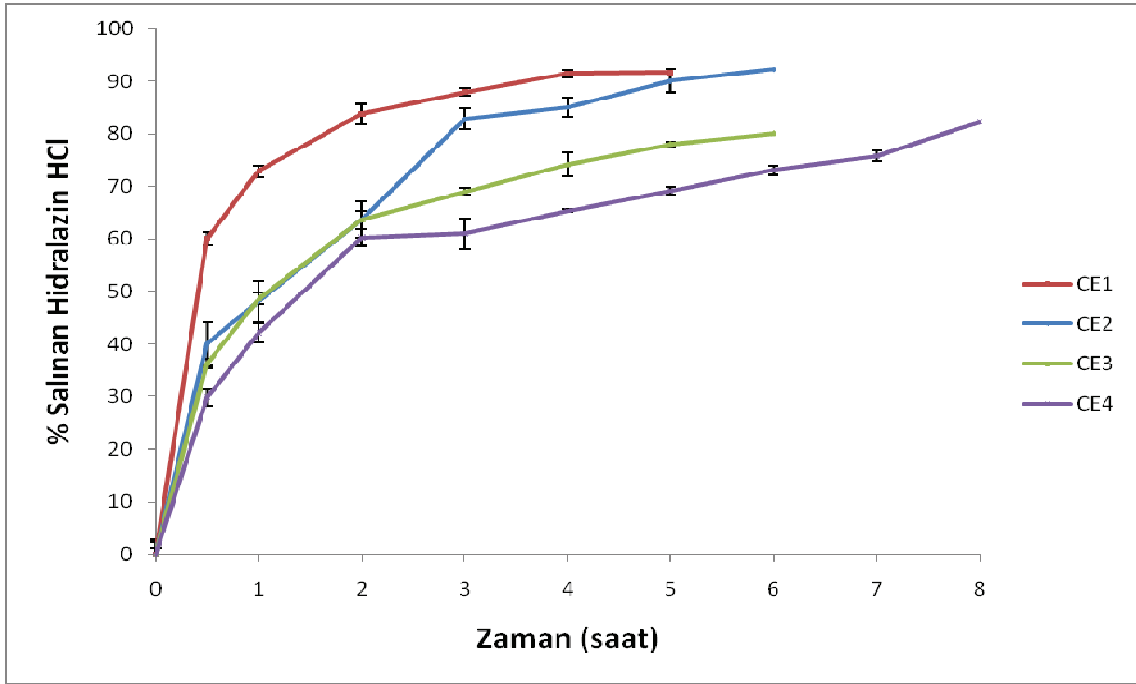
Şekil 4-9: CO1, CO2, CO3 ve CO4'e ait distile sudaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-27: Formülasyon CE1, CE2, CE3 ve CE4'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	CE1			CE2		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	60,12	2,25	3,74	40,02	2,30	5,75
1	72,91	1,19	1,63	48,12	4,16	8,65
2	83,79	1,13	1,35	63,71	3,90	6,12
3	88,02	1,99	2,26	82,90	3,39	4,09
4	91,48	0,78	0,85	85,14	2,01	2,36
5	91,70	0,65	0,71	90,10	1,81	2,01
6	-	-	-	92,30	2,16	2,34
7	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-

Zaman (saat)	CE3			CE4		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	36,35	1,03	2,83	29,83	2,77	9,29
1	48,64	0,97	1,99	42,11	1,65	3,92
2	63,60	1,12	1,76	60,27	1,89	3,14
3	69,03	1,70	2,46	61,00	1,53	2,51
4	74,18	0,68	0,92	65,37	2,99	4,57
5	78,08	2,23	2,86	69,16	0,33	0,48
6	80,08	0,39	0,49	73,12	0,79	1,08
7	-	-	-	75,78	0,93	1,23
8	-	-	-	82,30	1,05	1,28

Salım profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması; CE4-CE3 ($p<0.05$), CE4-CE2 ($p<0.01$), CE4-CE1 ($p<0.001$), CE3- CE2 ($p<0.05$), CE3- CE1 ($p<0.001$), CE2-CE1 ($p<0.01$).



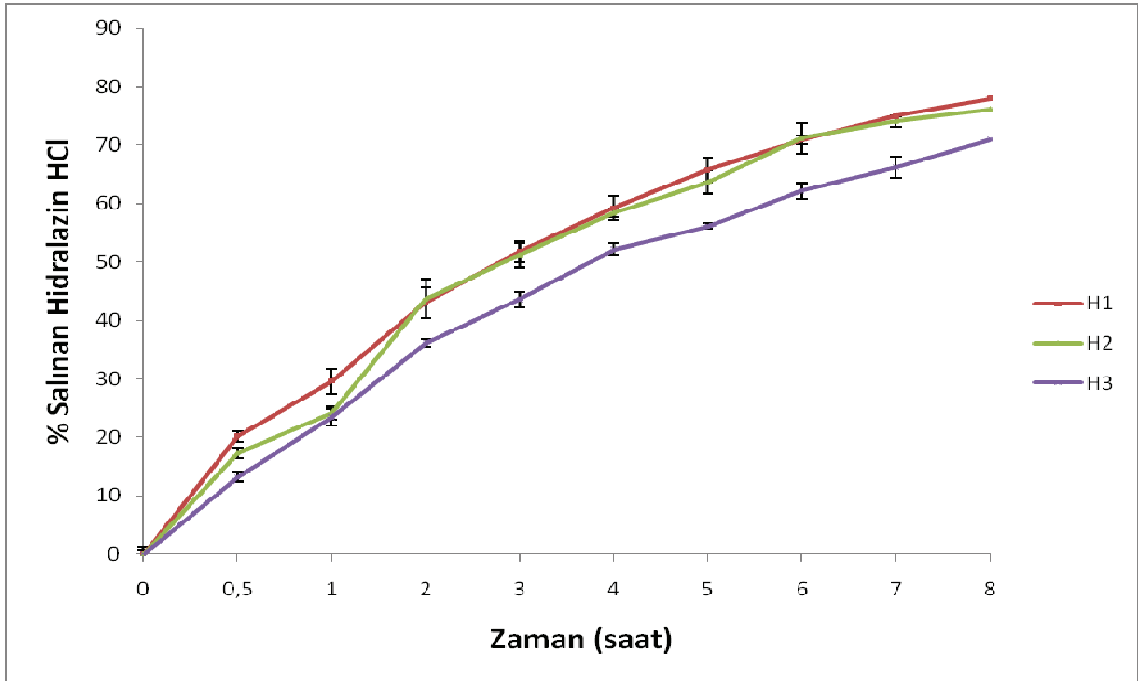
Şekil 4-10: CE1, CE2, CE3 ve CE4'e ait distile sudaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-28: H1, H2 ve H3'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	H1		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	20,18	1,19	5,90
1	29,57	0,93	3,15
2	43,03	2,16	5,02
3	51,74	2,59	5,01
4	59,29	1,81	3,05
5	65,77	2,11	3,21
6	70,91	2,03	2,86
7	74,97	0,75	1,00
8	77,97	0,14	0,18

Zaman (saat)	H2			H3		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	17,33	0,58	3,35	13,14	0,63	4,79
1	24,12	0,88	3,65	23,40	0,79	3,38
2	43,67	1,12	2,56	36,13	1,42	3,93
3	51,18	3,31	6,47	43,54	0,67	1,54
4	58,45	2,10	3,59	52,19	1,43	2,74
5	63,66	0,75	1,18	56,17	0,96	1,71
6	71,19	2,05	2,88	62,18	0,45	0,72
7	74,11	2,64	3,56	66,18	1,39	2,10
8	76,17	0,99	1,30	70,91	1,83	2,58

Salım profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması; H3-H2, H1 (p<0.05), H2-H1 (p<0.05).



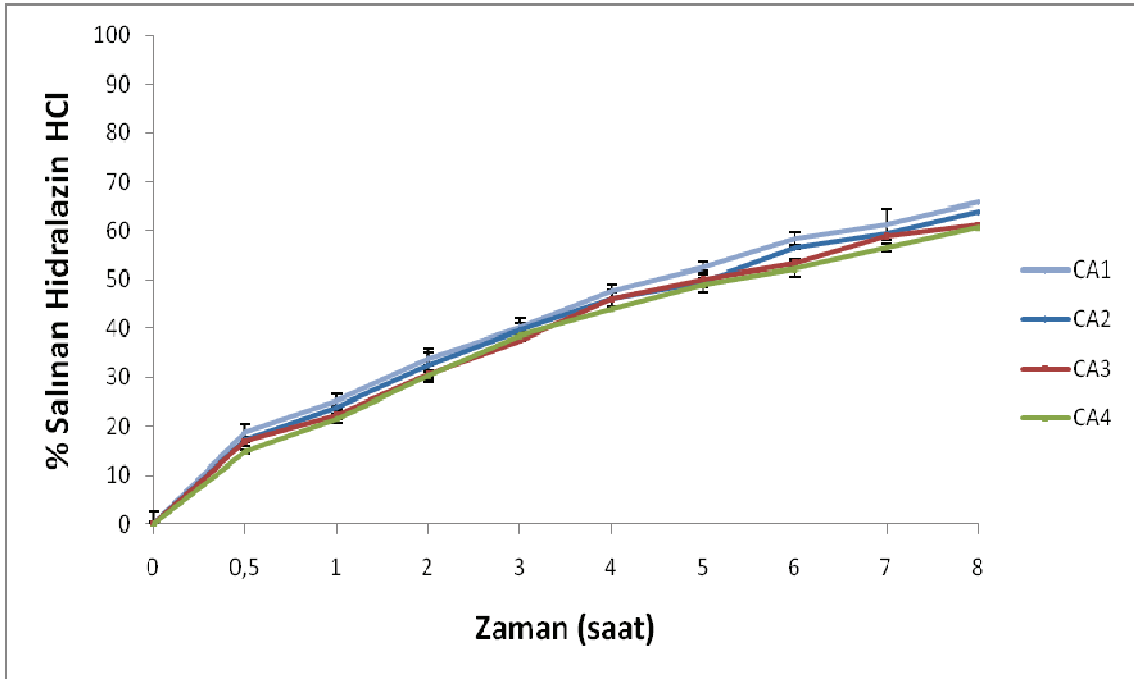
Şekil 4-11: H1, H2 ve H3'e ait distile sudaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-29: Formülasyon CA1, CA2, CA3 ve CA4'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	CA1			CA2		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	18,77	0,45	2,40	17,32	3,21	18,54
1	25,23	1,76	6,98	23,94	2,48	10,36
2	33,79	1,45	4,29	32,49	0,59	1,82
3	40,32	1,23	3,05	39,78	0,24	0,60
4	47,65	1,88	3,95	46,11	3,37	7,31
5	52,37	1,49	2,85	49,47	1,14	2,30
6	58,32	1,32	2,26	56,47	1,97	3,49
7	61,22	1,37	2,24	59,36	0,32	0,54
8	65,73	3,19	4,85	63,96	0,34	0,53

Zaman (saat)	CA3			CA4		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	16,86	0,81	4,80	14,74	0,19	1,29
1	22,34	0,53	2,37	21,60	0,37	1,71
2	30,69	1,69	5,51	30,34	0,89	2,93
3	37,65	3,20	8,50	38,62	0,92	2,38
4	45,96	0,97	2,11	44,03	0,74	1,68
5	50,12	1,03	2,06	48,96	0,13	0,27
6	53,31	1,88	3,53	52,15	1,41	2,70
7	58,91	1,61	2,73	56,59	1,59	2,81
8	61,24	1,43	2,34	60,66	0,79	1,30

Salım profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması; Formülasyon CA1, CA2, CA3 ve CA2'e ait salım profilleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$).



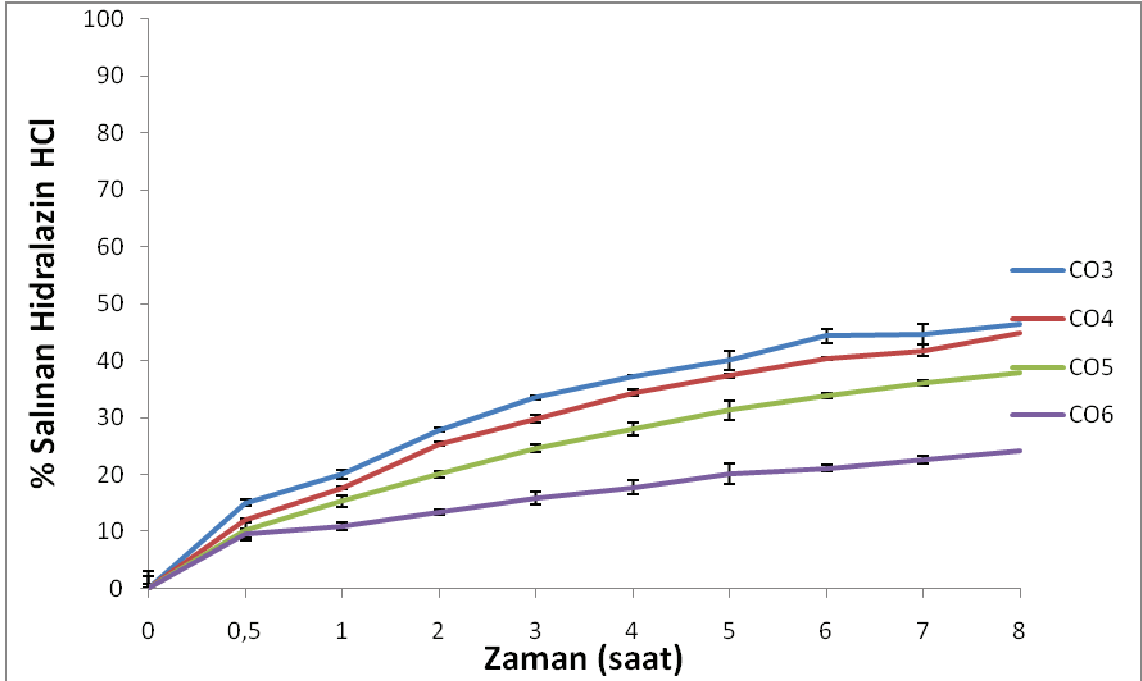
Şekil 4-12: Formülasyon CA1, CA2, CA3 ve CA4'e ait distile sudaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-30: Formülasyon CO1, CO2, CO3 ve CO4'ün pH 1.2 HCl çözeltisindeki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	CO1			CO2		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	15,00	0,67	4,47	11,99	0,15	1,25
1	20,01	0,60	3,00	17,59	0,33	1,88
2	27,87	0,79	2,84	25,33	0,23	0,91
3	33,55	0,27	0,80	29,78	0,36	1,21
4	37,23	0,34	0,91	34,39	0,59	1,72
5	40,07	0,13	0,32	37,36	0,48	1,28
6	44,29	1,65	3,73	40,32	0,38	0,94
7	44,58	1,17	2,62	41,80	0,29	0,69
8	46,42	1,83	3,94	44,77	0,98	2,19

Zaman (saat)	CO3			CO4		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	10,33	2,10	20,33	9,51	3,01	31,67
1	15,35	1,43	9,32	10,88	0,99	9,10
2	20,02	1,02	5,10	13,43	0,76	5,66
3	24,68	0,57	2,31	15,82	0,42	2,65
4	27,97	0,65	2,32	17,70	1,19	6,72
5	31,26	1,13	3,62	20,09	1,23	6,12
6	33,85	1,78	5,26	21,11	1,80	8,53
7	36,10	0,44	1,22	22,65	0,50	2,21
8	37,82	0,49	1,30	24,18	0,71	2,94

Salım profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması; CO4-CO3, CO2, CO1 ($p < 0.001$), CO3-CO2, CO1 ($p < 0.001$), CO2 - CO1 ($p > 0.05$).



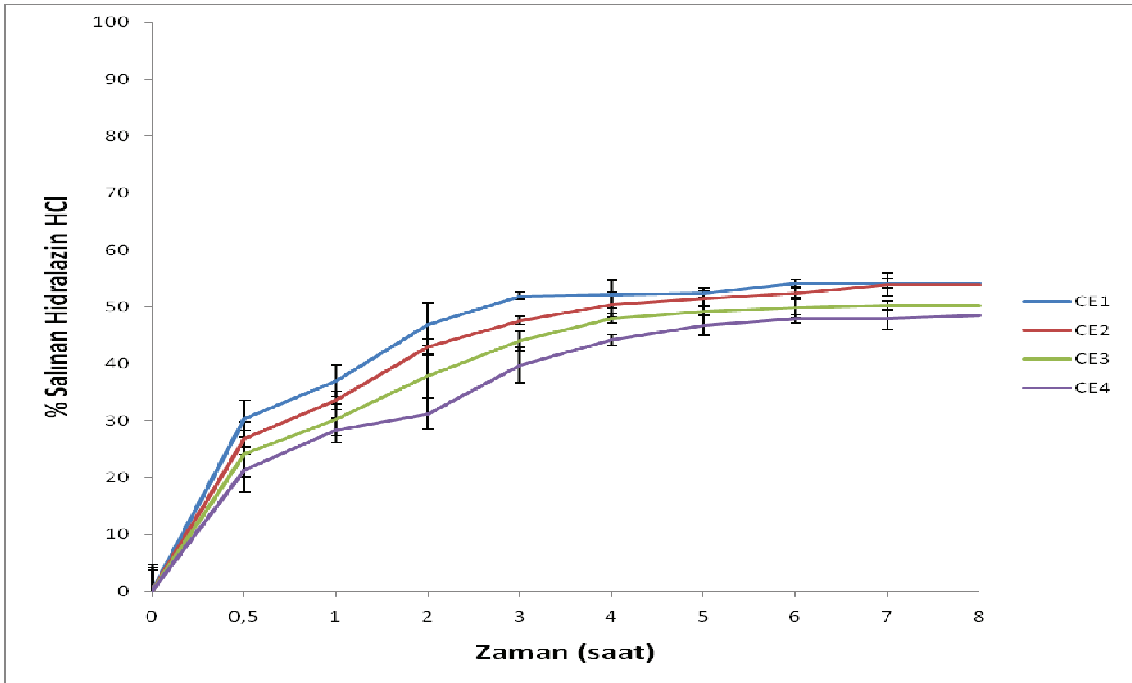
Şekil 4-13: Formülasyon CO1, CO2, CO3 ve CO4'e ait pH 1.2 HCl çözeltisindeki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-31: Formülasyon CE1, CE2, CE3 ve CE4'ün pH 1.2 HCl çözeltisindeki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	CE1			CE2		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	30,32	4,18	13,79	26,87	3,76	14,00
1	36,96	3,19	8,63	33,55	2,88	8,58
2	46,92	2,78	5,93	42,91	1,63	3,80
3	51,89	3,66	7,05	47,59	1,41	2,96
4	52,17	0,63	1,21	50,43	0,77	1,53
5	52,37	2,47	4,72	51,44	2,19	4,26
6	54,08	0,96	1,78	52,44	1,38	2,63
7	54,15	0,74	1,37	53,93	1,07	1,98
8	-	-	-	53,93	2,01	3,73

Zaman (saat)	CE3			CE4		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	24,16	4,63	19,17	21,32	3,66	17,17
1	30,16	4,11	13,63	28,29	3,97	14,03
2	37,89	2,77	7,31	31,18	2,17	6,96
3	44,07	3,86	8,76	39,81	2,79	7,01
4	48,01	1,76	3,67	44,19	3,16	7,15
5	49,22	0,86	1,75	46,72	0,93	1,99
6	49,90	2,44	4,89	47,90	1,73	3,61
7	50,25	1,79	3,56	48,01	0,79	1,65
8	50,25	0,79	1,57	48,53	1,93	3,98

Salım profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması; CE4-CE3 ($p>0.05$), CE4-CE2 ($p<0.05$), CE4-CE1 ($p<0.01$), CE3- CE2, CE1 ($p<0.05$), CE2-CE1 ($p>0.05$).

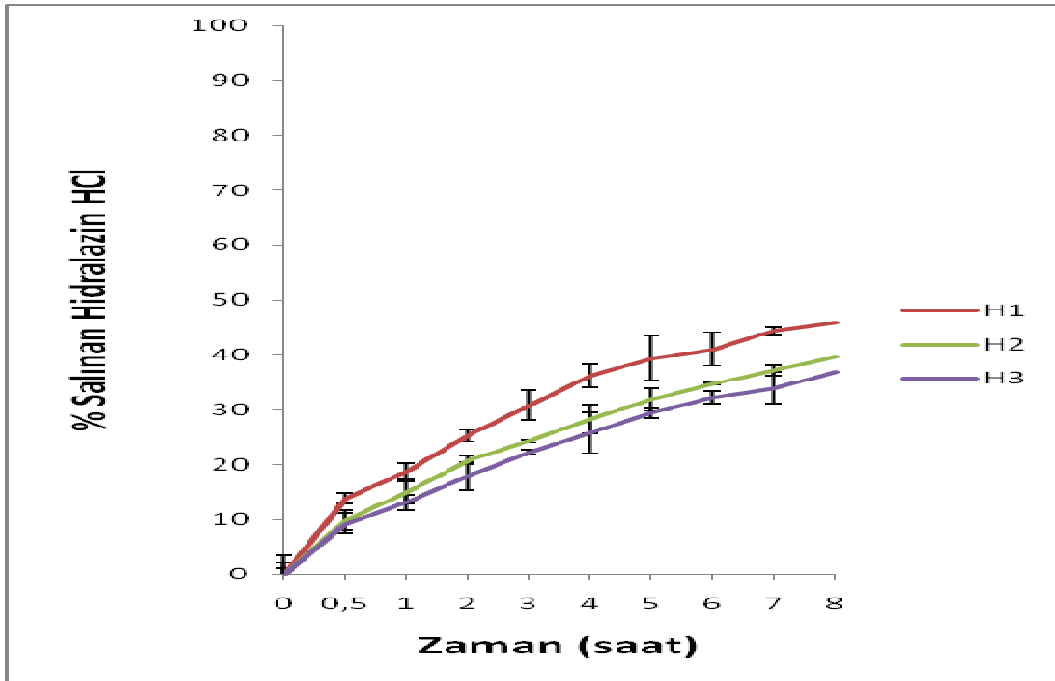


Şekil 4-14: Formülasyon CE1, CE2, CE3 ve CE4'e ait pH 1.2 HCl çözeltisindeki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-32: Formülasyon H1, H2 ve H3'ün pH 1.2 HCl çözeltisindeki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	H1			H2			H3		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	13,81	3,41	24,69	9,86	1,18	11,97	9,26	2,12	22,91
1	18,81	0,97	5,16	14,90	1,86	12,49	13,14	1,92	14,61
2	25,32	1,49	5,88	20,77	2,05	9,87	17,88	1,40	7,83
3	30,83	1,08	3,50	24,30	0,77	3,17	22,28	2,57	11,54
4	36,17	2,70	7,46	28,33	0,28	0,99	25,83	0,40	1,55
5	39,34	2,13	5,41	31,85	2,59	8,13	29,38	3,70	12,60
6	41,01	4,05	9,88	34,71	2,01	5,79	32,25	0,86	2,67
7	44,35	3,03	6,83	37,22	0,11	0,30	33,95	1,13	3,33
8	45,85	0,75	1,64	39,57	1,02	2,58	36,82	2,88	7,82

Salım profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması; H3-H2 ($p>0.05$), H3-H1 ($p<0.05$), H2-H1 ($p<0.05$).



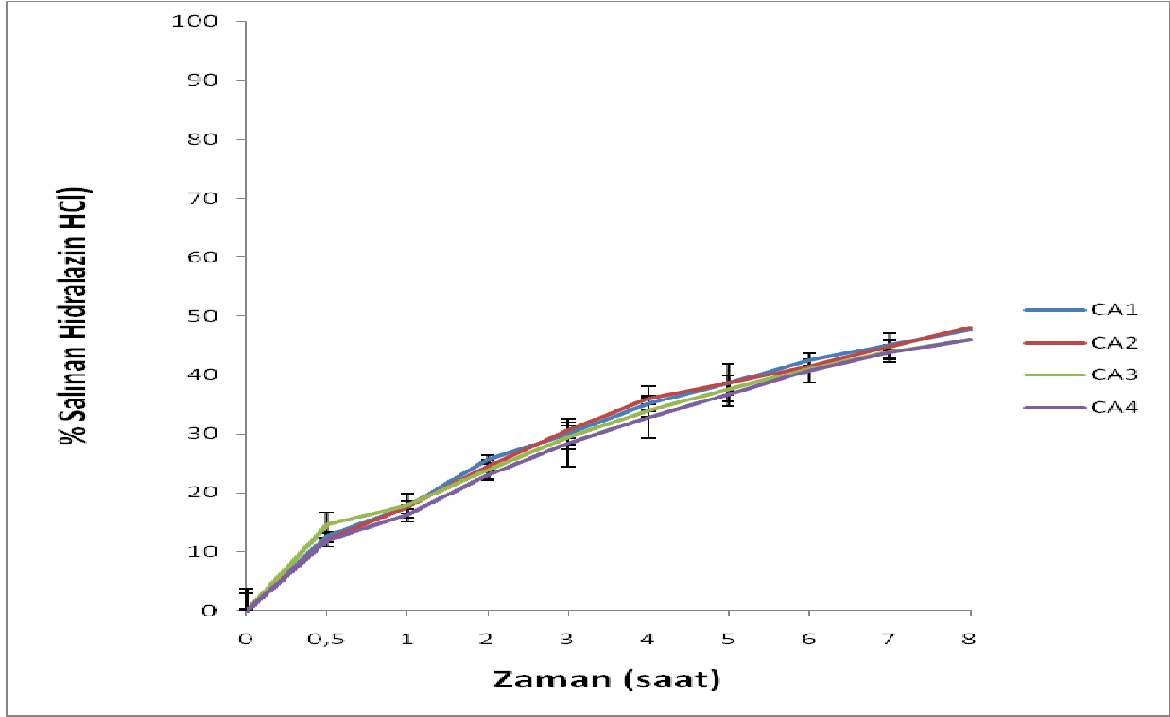
Şekil 4-15: Formülasyon H1, H2 ve H3'e ait pH 1.2 HCl çözeltisindeki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-33: Formülasyon CA1, CA2, CA3 ve CA4'ün pH 1.2 HCl çözeltisindeki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	CA1			CA2		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	12,79	0,17	1,33	12,10	0,43	3,56
1	17,56	0,33	1,88	17,51	0,37	2,11
2	25,62	0,29	1,13	24,40	1,03	4,22
3	30,06	0,79	2,63	30,63	0,69	2,25
4	35,16	1,92	5,46	35,99	1,30	3,61
5	38,62	1,26	3,26	38,67	2,07	5,35
6	42,57	1,21	2,84	41,46	3,26	7,86
7	45,20	1,08	2,39	44,90	0,23	0,51
8	47,67	0,88	1,85	48,02	2,16	4,50

Zaman (saat)	CA3			CA4		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	14,57	3,72	25,53	12,06	2,82	23,39
1	17,90	2,17	12,12	16,19	1,18	7,29
2	23,89	2,06	8,62	22,99	1,13	4,92
3	29,37	1,69	5,75	28,46	0,83	2,92
4	34,03	1,91	5,61	32,76	4,01	12,24
5	37,68	1,06	2,81	36,74	3,44	9,36
6	41,00	1,08	2,63	40,72	1,95	4,79
7	43,99	0,11	0,25	43,87	1,99	4,54
8	45,99	1,84	4,00	46,02	1,23	2,67

Salım profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması; Formülasyon CA4, CA3, CA2 ve CA1'e ait salım profilleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$).



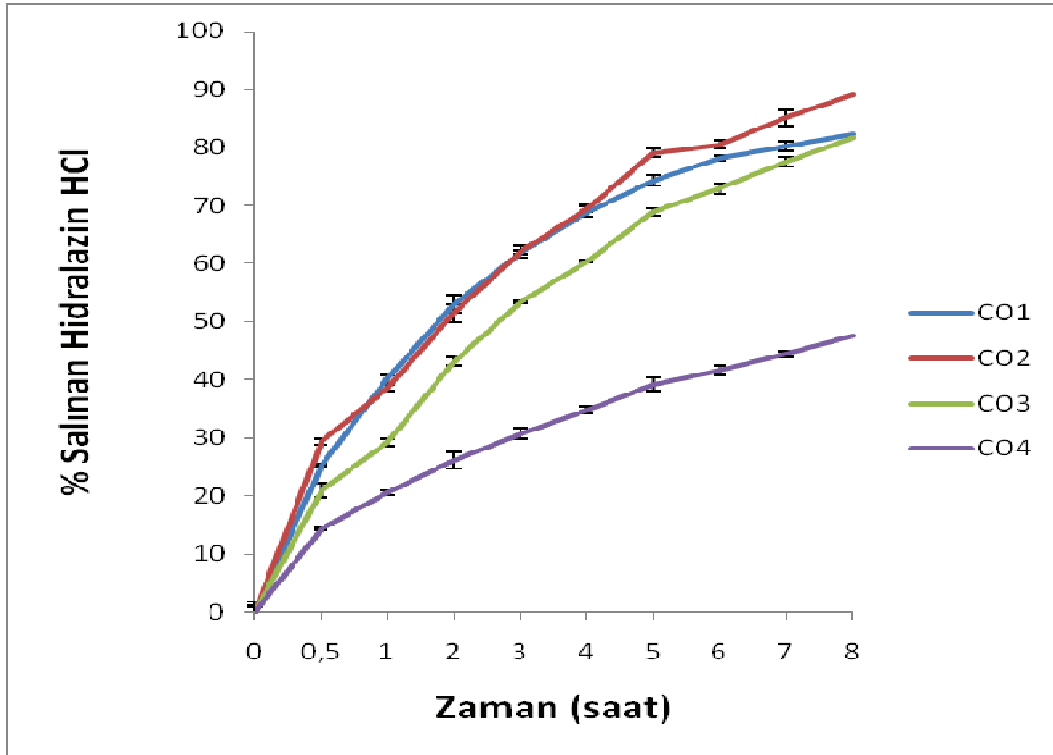
Şekil 4-16: Formülasyon CA1, CA2, CA3 ve CA4'e ait pH 1.2 HCl çözeltisindeki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-34: Formülasyon CO1, CO2, CO3 ve CO4'ün pH 7.2 fosfat tamponundaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	CO1			CO2		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	25,31	1,12	4,42	29,33	0,92	3,14
1	40,08	0,15	0,37	38,52	0,44	1,14
2	53,03	0,75	1,41	51,48	0,51	0,99
3	61,89	1,60	2,59	62,09	1,55	2,50
4	68,94	0,33	0,48	69,52	1,05	1,51
5	74,28	0,98	1,32	79,07	0,77	0,97
6	78,14	0,93	1,19	80,48	0,81	1,01
7	80,19	0,46	0,57	85,08	0,66	0,78
8	82,23	0,78	0,95	89,00	1,39	1,56

Zaman (saat)	CO3			CO4		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	21,00	1,77	8,43	14,41	0,86	5,97
1	29,12	1,21	4,16	20,54	0,18	0,88
2	43,13	0,61	1,41	26,11	0,39	1,49
3	53,33	0,73	1,37	30,65	1,37	4,47
4	60,46	0,23	0,38	34,74	0,93	2,68
5	68,82	0,19	0,28	39,17	0,64	1,63
6	72,88	0,62	0,85	41,56	1,12	2,70
7	77,55	1,02	1,32	44,40	0,79	1,78
8	81,61	0,88	1,08	47,58	0,44	0,92

Salım profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması; CO4-CO3, CO2, CO1 ($p<0.001$), CO3-CO2, CO1 ($p<0.05$), CO2-CO1 ($p>0.05$).



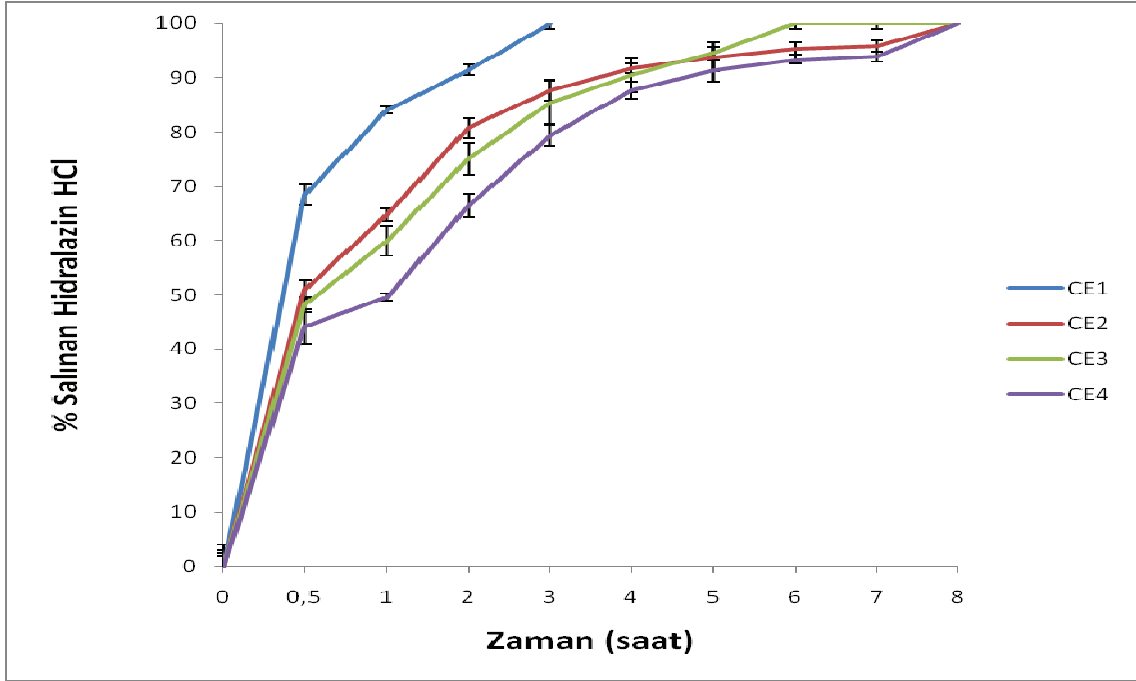
Şekil 4-17: Formülasyon CO1, CO2, CO3 ve CO4'e ait pH 7.2 fosfat tamponundaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-35: Formülasyon CE1, CE2, CE3 ve CE4'ün pH 7.2 fosfat tamponundaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	CE1			CE2		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	68,48	2,33	3,40	50,90	2,90	5,70
1	84,05	1,97	2,34	64,74	1,77	2,73
2	91,43	0,72	0,79	80,71	1,12	1,39
3	-	-	-	87,63	1,79	2,04
4	-	-	-	91,69	1,81	1,97
5	-	-	-	93,83	0,84	0,90
6	-	-	-	95,38	2,64	2,77
7	-	-	-	95,86	1,11	1,16
8	-	-	-	-	-	-

Zaman (saat)	CE3			CE4		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	48,21	1,88	3,90	44,12	3,90	8,84
1	59,93	1,43	2,39	49,56	3,15	6,36
2	75,03	2,79	3,72	66,43	0,73	1,10
3	85,51	2,90	3,39	79,44	2,18	2,74
4	90,51	4,03	4,45	87,73	1,93	2,20
5	94,73	3,12	3,29	91,28	1,54	1,69
6	-	-	-	93,31	2,05	2,20
7	-	-	-	93,90	0,78	0,83
8	-	-	-	-	-	-

Salım profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması; CE4-CE3, CE2 (p>0.05), CE4-CE1 (p<0.001), CE3- CE2 (p>0.05), CE3-CE1 (p<0.001), CE2-CE1 (p<0.01).

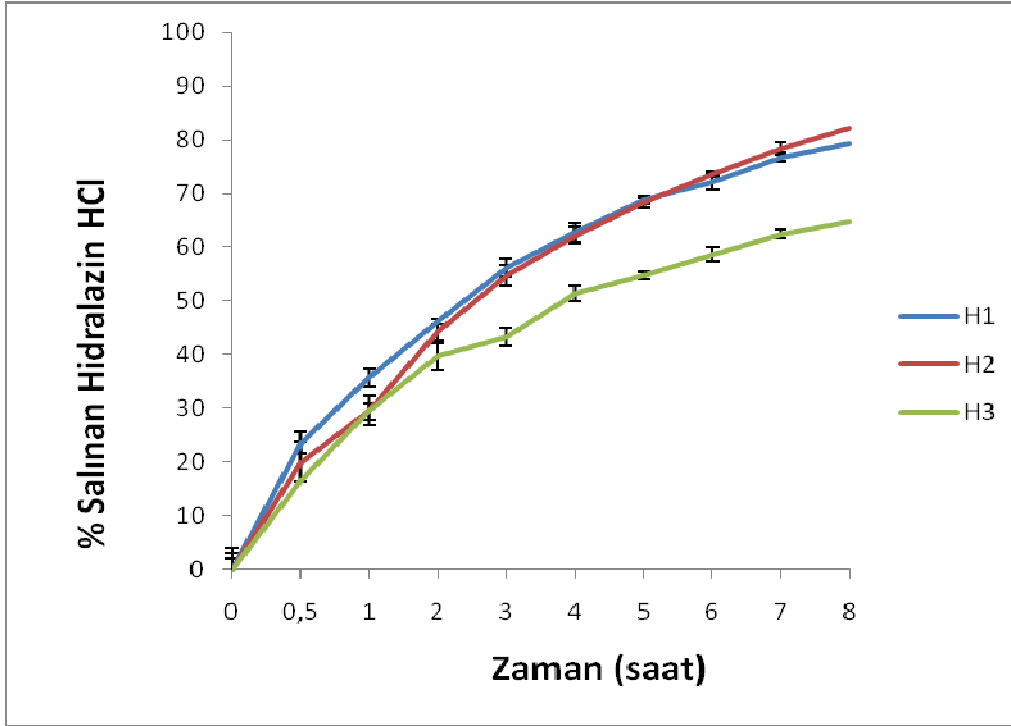


Şekil 4-18: Formülasyon CE1, CE2, CE3 ve CE4'e ait pH 7.2 fosfat tamponundaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-36: Formülasyon H1, H2 ve H3'ün pH 7.2 fosfat tamponundaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	H1			H2			H3		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	23,61	3,99	16,90	20,04	3,14	15,67	16,68	1,99	11,93
1	35,65	2,04	5,72	29,60	3,66	12,37	29,40	0,05	0,17
2	46,22	1,59	3,44	44,17	2,67	6,05	39,63	1,51	3,81
3	56,10	0,48	0,86	54,80	1,48	2,70	43,26	2,48	5,73
4	62,80	1,68	2,68	62,20	1,85	2,97	51,44	1,66	3,23
5	68,82	1,74	2,53	68,29	1,49	2,18	54,74	1,42	2,59
6	72,12	0,68	0,94	73,55	1,00	1,36	58,60	0,68	1,16
7	76,78	1,36	1,77	78,33	0,44	0,56	62,46	1,32	2,11
8	79,39	0,81	1,02	82,15	1,25	1,52	64,73	0,83	1,28

Salım profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması; H3-H2, H1 ($p < 0.01$), H2-H1 ($p > 0.05$).



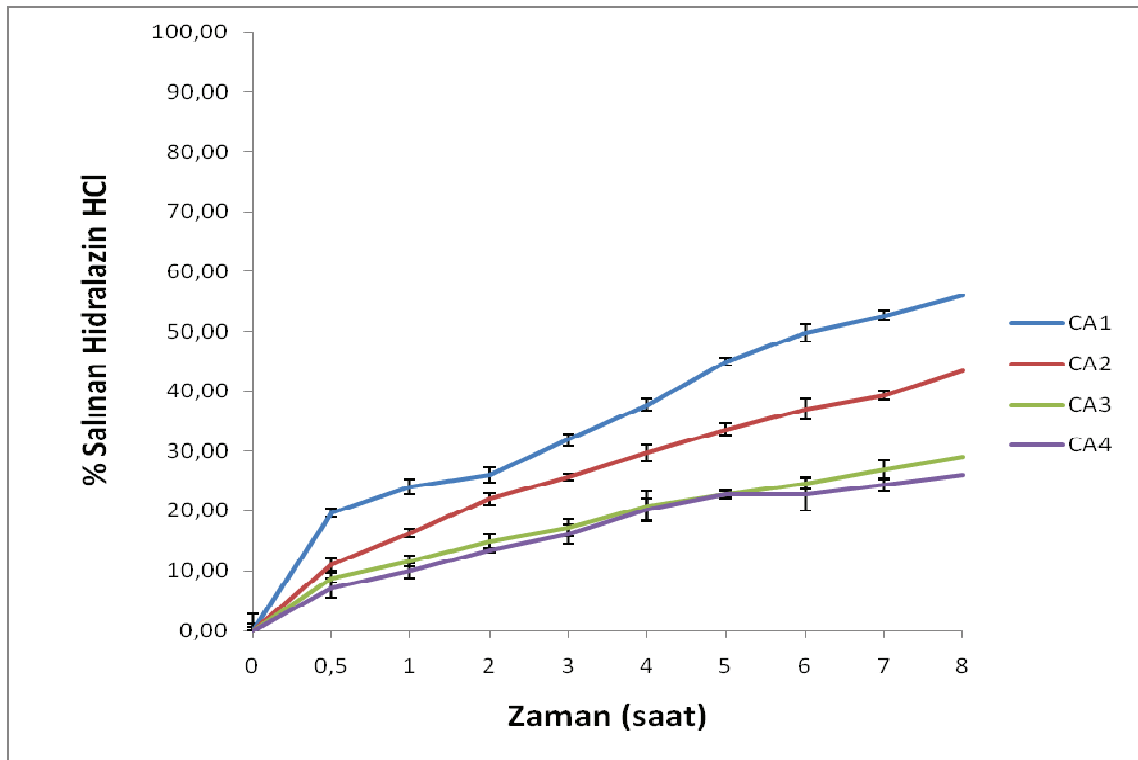
Şekil 4-19: Formülasyon H1, H2 ve H3'e ait pH 7.2 fosfat tamponundaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-37. Formülasyon CA1, CA2, CA3 ve CA4'ün pH 7.2 fosfat tamponundaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	CA1			CA2		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	19,69	1,27	6,45	11,03	0,19	1,72
1	24,06	0,77	3,20	16,27	1,05	6,45
2	25,95	1,28	4,93	21,96	0,76	3,46
3	31,85	1,27	3,99	25,61	1,04	4,06
4	37,75	0,94	2,49	29,71	0,57	1,92
5	44,95	1,03	2,29	33,58	1,34	3,99
6	49,67	0,58	1,17	37,00	1,02	2,76
7	52,63	1,43	2,72	39,28	1,67	4,25
8	56,00	0,78	1,39	43,38	0,74	1,71

Zaman (saat)	CA3			CA4		
	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)	% Salınan Hidralazin HCl	SD (±)	RSD (%)
0,5	8,83	0,59	6,68	7,13	2,81	39,39
1	11,58	0,88	7,60	9,97	1,63	16,34
2	14,83	0,92	6,20	13,50	1,29	9,56
3	17,22	1,29	7,49	16,11	0,36	2,23
4	20,82	1,48	7,11	20,20	1,65	8,17
5	22,73	2,50	11,00	22,70	1,79	7,89
6	24,65	0,70	2,84	22,68	0,51	2,25
7	26,97	1,01	3,75	24,38	2,70	11,08
8	29,13	1,63	5,60	25,91	1,10	4,25

Salım profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması; CA4-CA3 ($p>0.05$), CA4-CA2, CA1 ($p<0.001$), CA3-CA2, CA1 ($p<0.001$), CA2-CA1 ($p<0.001$).



Şekil 4-20: Formülasyon CA1, CA2, CA3 ve CA4'e ait pH 7.2 fosfat tamponundaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-38 Formülasyonların distile sudaki salım hız kinetiklerine ait bulgular

Formülasyon Kodu	0. derece		1. derece		Higuchi	
	k	r ²	k	r ²	k	r ²
CO1	8.213	0.908	0,140	0.807	30.700	0.979
CO2	8.410	0.938	0,159	0.830	31.118	0.991
CO3	7.226	0.942	0,166	0.836	26.699	0.993
CO4	6.274	0.961	0,166	0.884	22.965	0.994
CE1	6.465	0.813	0,083	0.775	20.272	0.909
CE2	9.771	0.894	0,150	0.851	32.254	0.958
CE3	7.405	0.872	0,127	0.802	24.704	0.954
CE4	5.844	0.864	0,107	0.764	21.955	0.941
H1	7.467	0.942	0,159	0.839	27.604	0.994
H2	7.735	0.921	0,177	0.804	28.757	0.982
H3	7.242	0.947	0,189	0.808	26.719	0.995
CA1	6.117	0.975	0,152	0.899	22.285	0.999
CA2	6.003	0.973	0,157	0.890	21.893	0.998
CA3	5.912	0.968	0,159	0.891	21.595	0.996
CA4	5.861	0.960	0,168	0.860	21.508	0.998

r²: Determinasyon katsayısı, k: Salım hız sabitesi (0. derece için mg.saatt⁻¹; 1. derece için saat⁻¹; Higuchi için mg.cm².saat^{-0.5})

Tablo 4-39: Formülasyonların pH 1.2 HCl çözeltisindeki salım hız kinetiklerine ait bulgular

Formülasyon Kodu	0. derece		1. derece		Higuchi	
	k	r ²	k	r ²	k	r ²
CO1	4.074	0.922	0,136	0.836	15.159	0.984
CO2	4.119	0.937	0,152	0.832	15.254	0.992
CO3	3.529	0.959	0,154	0.865	12.956	0.998
CO4	1.952	0.985	0,122	0.943	7.063	0.995
CE1	3.255	0.734	0,076	0.693	11.962	0.858
CE2	3.251	0.793	0,078	0.733	12.522	0.908
CE3	3.282	0.794	0,088	0.742	12.633	0.908
CE4	3.544	0.857	0,099	0.803	13.369	0.941
H1	4.182	0.944	0,145	0.861	15.436	0.993
H2	3.784	0.966	0,161	0.865	13.848	0.999
H3	3.573	0.974	0,168	0.888	13.023	0.999
CA1	4.533	0.962	0,159	0.870	16.625	0.998
CA2	4.584	0.957	0,164	0.859	16.843	0.997
CA3	4.228	0.974	0,147	0.910	15.406	0.998
CA4	4.502	0.974	0,166	0.891	16.417	0.999

r²: Determinasyon katsayısı, k: Salım hız sabitesi (0. derece için mg.saatt⁻¹; 1. derece için saat⁻¹; Higuchi için mg.cm².saat^{-0.5})

Tablo 4-40: Formülasyonların pH 7.2 fosfat tamponundaki salım hız kinetiklerine ait bulgular

Formülasyon Kodu	0. derece		1. derece		Higuchi	
	k	r ²	k	r ²	k	r ²
CO1	6.970	0.881	0,131	0.770	26.261	0.965
CO2	7.747	0.937	0,136	0.859	28.663	0.990
CO3	7.915	0.950	0,164	0.853	29.165	0.995
CO4	4.167	0.966	0,140	0.882	15.243	0.998
CE1	14.169	0.853	0,177	0.829	31.484	0.912
CE2	6.194	0.782	0,083	0.727	22.557	0.897
CE3	10.107	0.923	0,143	0.876	30.883	0.981
CE4	7.986	0.879	0,115	0.834	28.299	0.955
H1	7.006	0.928	0,140	0.826	26.022	0.988
H2	7.975	0.941	0,166	0.832	29.502	0.993
H3	5.795	0.914	0,147	0.781	21.573	0.978
CA1	5.022	0.988	0,140	0.964	17.890	0.968
CA2	4.049	0.978	0,159	0.888	14.721	0.997
CA3	2.616	0.985	0,147	0.923	9.465	0.995
CA4	2.451	0.943	0,157	0.862	9.025	0.986

r²: Determinasyon katsayısı, k: Salım hız sabitesi (0. derece için mg.sa⁻¹; 1. derece için sa⁻¹; Higuchi için mg.cm².sa^{-0.5})

5. TARTIŞMA

Hidralazin hidroklorür damar düz kaslarına etki ederek kan basıncını düşüren antipertansif bir ilaçtır. Başta Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa Birliği Ülkeleri ve İsrail olmak üzere dünyada yaygın olarak tek başına veya diğer antihipertansif ilaçlarla beraber kullanılmaktadır. Ancak, hidralazin hidroklorürün hipertansiyon tedavisindeki birçok yararının yanında taşikardi, ortostatik hipotansiyon, palpitasyon, anjina pectoris, ödem, kilo artışı, deri tüberkülozu, baş ağrısı, iştahsızlık, kusma ve diare gibi sistemik yan etkileri de bildirilmiştir [3]. Bu çalışmada, plazma yarılanma ömrü 3-4 saat olan hidralazin hidroklorürün yan etkilerini en aza indirmek, sistemik dolaşımda kalış süresini uzatmak ve biyoyararlanımını arttırmak amacıyla uzun etkili tabletlerinin hazırlanması amaçlanmıştır. Böylelikle, hastanın tedaviye uyuncu da arttırılabilecektir. Uzun etkili tabletler, geleneksel tabletlerin imalat ve hastaya yönelik avantajlarını da taşımaktadır.

Bu çalışmanın başında hidralazin hidroklorürün teşhisine yönelik çalışmalar yapıldı. FT-IR ve UV spekturumu alınarak ve erime derecesi tayini yapılarak literatür verileri ile karşılaştırıldı. FT-IR spektrumunda elde edilen pikler ve UV spekturumu literatür verileri ile uyumludur [10, 12]. Farklı kaynaklarda 270-280°C’de bozularak eridiği bildirilen hidralazin hidroklorürün erime derecesi 276-278°C olarak tespit edildi [14-22].

Hidralazin hidroklorürün hazırlanan tabletlerden salım profillerini elde etmek için UV spektroskopisi kullanılarak çözünme ortamlarında (distile su, pH 1.2 HCl çözeltisi ve pH 7.2 fosfat tamponu) miktar tayini yöntemi belirlendi. Doğrusallık, gün içi ve günlerarası kesinlik, doğruluk, geri kazanma ve seçicilik parametreleri çalışılarak miktar tayini yönteminin validasyonu yapıldı [92]. Buna göre, hidralazin hidroklorürün UV spekturumu alındı ve distile suda 260 nm’de, pH 1.2 HCl çözeltisinde 318 nm’de ve pH 7.2 fosfat tamponunda 262 nm’de en yüksek absorbans değerleri verdiği tespit edildi (Şekil 4-2 – 4-4). Doğrusallık çalışmasında hidralazin hidroklorürün her bir çözünme ortamında elde edilen 6 noktalı standart eğrilerin sırasıyla 0.9993, 0.9990 ve 0.9994 determinasyon katsayısı verdiği tespit edildi.

Hidralazin hidroklorürün gün içi ve günlerarası (2 hafta içinde, 3 farklı günde) kesinliği,

standart eğrinin içinde kalacak 4'er adet konsantrasyondaki çözeltileri ile yapıldı. Ele geçen değerlerin relatif standart sapma değerleri, doğruluğu ifade edecek şekilde, % 2'nin altında idi (Tablo 4-4 – 4-6). Bu çalışmada doğruluk, ortalama relatif hata üzerinden hesaplandığında, ele geçen değerlerin yine % 2'nin altında kaldığı görüldü. Çalışmanın devamında % geri kazanma değerleri % 100.30 ± 0.12 ve % 102.33 ± 0.52 arasında elde edildi (Tablo 4-7 – 4-9). Seçicilik çalışmasında, her bir lipit ve polimer için tüm tablet bileşenlerini içeren etkin madde içermeyen tabletler (Formülasyon PCO3, PCE2, PH3 ve PCA3) kullanıldı (Tablo 3-1). Bu çalışma neticesinde kullanılan katı lipit, polimer ve yardımcı maddelerin hidralazin hidroklorürün en yüksek absorbans verdiği nm değerlerinde absorbans vermediği, miktar tayini yönteminin etkin madde için seçici olduğu saptandı. Böylece, miktar tayini yönteminin, belirli koşullar altında kesin ve doğru şekilde, sürekli olarak bekleneni gerçekleştirmesi ispatlandı.

Miktar tayini yönteminin validasyonunu takiben, hidralazin hidroklorürün çözünme ortamlarında çözünürlüğü tayin edildi [98]. Hidralazin hidroklorürün 25⁰C'de distile su, pH 1.2 HCl çözeltisi ve pH 7.2 fosfat tamponu çözeltisinde sırasıyla 31.39 ± 0.834 mg/ml, 42.172 ± 1.629 mg/ml ve 38.740 ± 1.183 mg/ml olarak tespit edildi. Çözünürlük değerlerinin literatürde distile su için bildirilen değerlere uygun olduğu tespit edildi [12].

Bu çalışmaların ardından uzun etkili tabletlerin hazırlanmasına yönelik olarak farklı etkin maddenin uzun süreli salımını sağlaması için lipofilik özelliğe sahip katı lipitler (Compritol[®] ATO 888 ve setil alkol) ve hidrofilik polimerler (Methocel[®] K15 premium EP, Carbopol[®] 971P NF, sodyum aljinat, ksantan zambkı ve Natrosol[®] 250 HHR) farklı oranlarda (% 10, 20, 30, 40, 50) denenerek ön çalışmalar yapıldı. Dolgu maddesi olarak Avicel[®] PH101 ve laktoz denendi. Toz karışımlarının akış özelliklerinin geliştirilmesi için % 2 oranında magnezyum stearat ve %1 oranında Aerosil[®] 200 kullanılmasına karar verildi. 10342 kPa ve 20684 kPa aralığında farklı basım kuvvetleri denenerek hidrolik baskı aleti ile ve doğrudan basım yöntemi ile önce etkin madde içermeyen tabletler basıldı. Basılan tabletlerin basılabilirlikleri, görsel özellikleri (kapak atma, yapışma v.b.), sertlikleri ve distile suda dağılma süreleri tayin edildi. Dolgu maddesi olarak Avicel[®] PH101'nin bağlayıcı özelliğinin de ortaya çıkması ile, laktoz içeren tabletlerden görsel açıdan ve tabletlerin basılabilirliği açısından daha üstün olduğu gözlemlendi. Ayrıca, katı lipitler ile hazırlanan tabletlerin laktoz ile basımı mümkün

olamadı. Bu nedenle Avicel® PH 101'in dolgu maddesi olarak kullanılmasına karar verildi. Basım kuvveti arttıkça tabletlerin sertliğinde de artış gözlemlendi. Ancak, tabletlerin sertliğindeki artış tabletlerin dağılma sürelerine etki etmedi. Bu nedenle, 50 N ve 399 N aralığında sertlik değerleri veren 10342 kPa basım kuvvetinin kullanılmasına karar verildi. Tabletlerin distile suda dağılma süreleri tayin edildiğinde sodyum aljinat, ksantan zımkı ve Natrosol® 250 HHR içeren bütün tabletlerin 1 saat içinde dağıldığı görüldü. Compritol® ATO 888 (% 30, 40, 50), setil alkol (% 30, 40, 50), Methocel® K15 premium EP (% 30, 40, 50) ve Carbopol® 971P NF (% 20, 30, 40, 50) içeren tabletlerin 8 saat süresince dağılmadığı gözlemlendi. Toplanan bu veriler dikkate alındığında bu katı lipitler ve polimerler kullanılarak çalışmalara devam edilmesine karar verildi. Ayrıca, hidralazin hidroklorür suda iyi çözündüğü için Compritol® ATO 888 ve setil alkol olmak üzere sadece katı lipit içeren tabletlerin (% 68.43 oranında) basılmasına da karar verildi (Tablo 3-1). Çalışmanın devamında aynı oranlarda katı lipitler kullanılarak 100 mg hidralazin hidroklorür içeren tabletler aynı metot kullanılarak basıldı (Tablo3-2).

Hidralazin hidroklorür içermeyen ve içeren tabletler ve basımdan önce bu tabletlerin toz karışımlarında fiziksel tayinler yapıldı [10, 94-96]. Toz karışımlarında ağırlık sapması, % sıkışabilme tayinleri; tabletlerde ağırlık sapması, çap-kalınlık, % ufalanabilirlik, sertlik ve dağılma süresi tayinleri yapıldı. Ayrıca, etkin madde içeren tabletlerde tablet bileşenlerinin hidralazin hidroklorür ile geçimliliği FT-IR yöntemi ile araştırıldı ve tabletlerin hepsinde etkin madde miktar tayini yapıldı.

Etkin madde içermeyen ve içeren toz karışımlarında yapılan ağırlık sapması tayininde en yüksek standart sapma ve relatif standart sapma değerinin ± 1.39 ve % 0.40 olduğu tespit edildi (Tablo 4-11 ve Tablo 4-12). Bu değerlerin Avrupa Farmakopesi ve Amerikan Farmakopesi'nde etkin madde içeriğinin $\pm$ % 15 oranında sapma sınırları içinde kalacak şekilde ağırlığının saptığı tespit edildi. Toz karışımlarının sınırların içinde sapma göstermesi büyük çaplı üretimde tekdüze tablet ağırlığına ulaşılmasında önemli parametrelerden biridir [6].

Etkin madde içermeyen ve içeren toz karışımlarında yapılan yığın yoğunluk ve sıkıştırılmış yoğunluk üzerinden tayin edilen % sıkışabilme değeri (Carr İndeksi) tayininde elde edilen bulgular, hidralazin hidroklorür ilavesinin tozların genel olarak basılabilirliğini arttırdığını göstermiştir. Carr tarafından bildirilen % sıkışabilme

değerlerine göre toların akış özelliklerinin değerlendirildiği sınıflandırmada Compritol® ATO 888 ve Methocel® K15 premium EP içeren hidralazin hidroklorür tabletlerine ait toz karışımlarının akış özelliklerinin orta seviyede veya mükemmel akış özelliği gösterdiği; setil alkol içeren hidralazin hidroklorür tabletlerine ait toz karışımlarının genellikle orta seviyede olmak kaydıyla daha zayıf akış özelliği tespit edildi (Tablo 4-13 ve 4-14). Böylece, büyük çaplı üretimde tabletlerin basımı esnasında sorun çıkma olasılığı da düşük olacaktır. Bu toz karışımlarında düşük ağırlık sapması değerlerinin de gösterdiği şekilde etkin madde içeriğinin tekdüzeliği de sağlanacaktır. Halbuki, Carbopol® 971P NF içeren hidralazin hidroklorür tabletlerinin toz karışımlarının ise zayıf akış özellikleri gösterdiği saptandı.

Yardımcı maddelerin hidralazin hidroklorür ile geçimliliği toz edilen etkin madde içeren tabletlerin FT-IR spektrumları elde edilerek araştırıldı (Şekil 4-8 – 4-11). Hidralazin hidroklorürün teşhisi amacıyla elde edilen FT-IR spektrumunda (Şekil 4-1) gözlenen pikler tabletlerde de gözlemlendi. Matriks yapılardan beklendiği üzere pikler daha düşük şiddette aynı bölgelerde tespit edildi [8]. Bu bulgular hidralazin hidroklorürün tablet bileşenleri ile kimyasal olarak geçimli olduğunu göstermektedir.

Etkin madde içermeyen ve içeren 350 mg ağırlığında basılması amaçlanan tabletlerde yapılan ağırlık sapması tayinine göre ortalama ağırlık değerlerinin 341 mg ile 360 mg arasında; en yüksek standart sapma ve relatif standart sapma değerlerinin ± 4.15 ve % 1.15 olduğu tespit edildi (Tablo 4-15 ve Tablo 4-16). Ortalama 360 mg ve 341 mg ise 350 mg'dan % 2.857 ve % 2.571 oranında sapmaktadır. Bu nedenle, etkin madde içermeyen ve içeren tabletlerin Amerikan Farmakopesi ve Avrupa Farmakopesi'nde etkin madde içeriğinin $\pm$ % 15 oranında sapma sınırları içinde ağırlıklarının saptığı tespit edildi. Bu parametre, tabletlerde etkin madde içeriğinin tekdüzeliğini belirler.

Etkin madde içermeyen ve içeren tabletlerde çap ve kalınlık değerleri Amerikan Farmakopesi'nde bildirilen standartlara uygundur (Tablo 4-17 ve Tablo 4-18). Ortalama değerlerin birbirine olan yakınlığı ve ortalamadan sapmaların çok düşük olması, tablet ağırlığının ve dolayısıyla etkin madde içeriğinin tekdüze olmasını sağlar.

Etkin madde içermeyen ve içeren tabletlerin % ufalanabilirlik değerleri farmakopelerde bildirilen ağırlık kaybının % 1'in altında olması şartına uygundur (Tablo 4-19 ve Tablo 4-20). Tespit edilen en yüksek değer % 0.7'dir. Hidralazin

hidroklorür ilavesinin tabletlerin genel olarak % ufalanabilirlik değerini düşürdüğü tespit edildi. % 1'in altındaki ufalanabilirlik değeri tabletlerin mekanik dayanıklılığını gösterir. Tabletlerin üretim aşamasından, ambalajlamaya ve nakliyesine kadar olan süreçte ve hastanın kullanımı süresince tabletlerin fiziksel bütünlüğünü koruması için mekanik dayanıklılığının teyid edilmesi gerekir [5].

Tabletlerde sertlik tayinine ait bulgular hidralazin hidroklorür ilavesinin tablet sertliğinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Tablo 4-21 ve Tablo 4-22). Methocel® K15 premium EP içeren hidralazin hidroklorür tabletlerinin en düşük sertlik değerlerini gösterdiği tespit edildi (ortalama 33N-38N). Ancak, bu tabletlerin % ufalanabilirlik değerlerinin % 0.5-0.6 olması mekanik dayanıklılığı açısından ortalama 33N-38N sertlik değerlerinin bir sorun teşkil etmediğini göstermektedir.

Etkin madde içermeyen ve içeren tabletlerin distile suda yapılan çalışmada 8 saat süresince dağılmadığı gözlenmiştir (Tablo 4-23 ve Tablo 4-24). Tabletlerin vücut sıcaklığında ($37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$) dağılmadan 8 saat süresince kalması, Compritol® ATO 888 ve setil alkol içeren tabletlerden etkin maddenin difüzyon ile salınacağını; Methocel® K15 premium EP ve Carbopol® 971P NF içeren tabletlerden ise tabletlerin yüzeyinde oluşan ve devamlı olarak yenilenen jel tabakasından yine difüzyonla salınacağını işaret etmiştir.

Tabletlerde yapılan hidralazin hidroklorür içeriğinin tayini sonucunda etkin madde içeriğinin ortalamadan en fazla % 2.93 oranında saptığı, bu değer American Farmakopesi ve Avrupa Farmakopesi'nde bildirilen ortalamadan % 85 ve % 115 arasında sapma şartına uyduğu görüldü (Tablo 4-25).

Hidralazin hidroklorür içeren tabletlerin distile su, pH 1.2 HCl çözeltisi ve pH 7.2 fosfat tamponunda çözünme hızı testi yapılarak, ilacın tabletlerden salım profilleri istatistiksel olarak (tek yönlü varyans analizi-ANOVA) karşılaştırıldı. Hidralazin hidroklorürün 8 saat süresince distile su, pH 1.2 HCl çözeltisi ve pH 7.2 fosfat tamponunda yapılan çözünme hızı testleri sonucunda formülasyonda katı lipid ve polimer oranının artışı ilacın salım hızını yavaşlattığı gözlemlendi (Tablo 4-26 – 4-37, Şekil 4-12 - 4-23). Beklenen uzun süreli ilaç salımı yaptığı tespit edilen formülasyonlardan % 50 ve 68 Compritol® ATO 888 içeren tabletlerin (Formülasyon CO3 ve CO4) distile suda 8. saatte ilacın 74.07 ± 1.18 ve 63.82 ± 0.32 'sini saldığı ($p < 0.05$); % 68 setil alkol içeren tabletlerin (Formülasyon CE4) 82.30 ± 1.05 'ini

saldığı; % 50 Methocel® K15 premium EP içeren tabletlerin (Formülasyon H3) % 70.91 ± 1.83 'ünü saldığı tespit edildi (Tablo 4-26 - 4-28, Şekil 4-12 - 4-14). % 20, 30, 40 ve 50 Carbopol® 971P NF içeren tabletlerin salım profilleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4-29, Şekil 4-15). % 20 oranında Carbopol® 971P NF içeren tabletlerin (Formülasyon CA1) 8. saatte hidralazin hidroklorürün % 65.73 ± 3.19 'unu saldığı tespit edilmiştir. % 50 ve 68 Compritol® ATO 888 içeren aynı tabletler (Formülasyon CO3 ve CO4) pH 1.2 HCl çözeltisinde 8. saatte ilacın % 37.82 ± 0.49 ve % 24.18 ± 0.71 'sini salmış ($p<0.001$); % 68 setil alkol içeren tabletler (Formülasyon CE4) % 48.53 ± 1.93 'ünü salmış; % 50 Methocel® K15 premium EP içeren tabletler (Formülasyon H3) % 36.82 ± 2.88 'ini salmıştır (Tablo 4-30 – 4-32, Şekil 4-16 – 4-18). Distile sudaki salım profillerine benzer şekilde % 20, 30, 40 ve 50 Carbopol® 971P NF içeren tabletlerin salım profilleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4-33, Şekil 4-19). pH 1.2 HCl çözeltisinde de % 20 oranında Carbopol® 971P NF içeren tabletlerin (Formülasyon CA1) 8. saatte hidralazin hidroklorürün % 46.02 ± 1.23 'ünü saldığı tespit edildi. pH 7.2 fosfat tamponunda ise % 50 ve 68 Compritol® ATO 888 içeren tabletler (Formülasyon CO3 ve CO4) 8. saatte ilacın % 81.61 ± 0.49 ve % 47.58 ± 0.44 'ini salmış ($p<0.001$); % 68 setil alkol içeren tabletler (Formülasyon CE4) % 100'ünü salmış; % 50 Methocel® K15 premium EP içeren tabletler (Formülasyon H3) % 64.73 ± 0.83 'ünü; % 20 oranında Carbopol® 971P NF içeren tabletler (Formülasyon CA1) % 56.00 ± 0.78 'ini salmıştır (Tablo 4-34 – 4-37, Şekil 4-20 – 4-23). Genel olarak 8. Saate kadar salınan hidralazin hidroklorür değerleri dikkate alındığında Avicel® PH101'in, pH 1.2 HCl çözeltisinde çok güçlü jelleştiğı ve ilaç salımını yavaşlattığı düşünülmektedir. Ayrıca, pH artışı ile Avicel® PH101'in çözünürlüğünün de çok az miktarda arttığı da raporlanmıştır [77]. Avicel® PH101 içermeyen formülasyonlarda ise (Formülasyon CO4 ve CE4) 100 mg etkin madde ve %2 magnezyum stearat ile %1 Aerosil® 200 dışında % 68.43 oranında katı lipit bulunduğu için, katı lipit ilaç partiküllerinin etrafını sararak salımını yavaşlatmıştır.

Sonuç olarak, hipertansiyon tedavisinde birçok ülkede yıllardır yaygın olarak kullanılan hidralazin hidroklorürün katı lipidler, polimerler ve diğer tablet bileşenleri kullanılarak uzun etkili tabletleri hazırlanmıştır. Elde edilen bulgular özellikle tablet içerisinde % 50 ve % 68 oranında Compritol® ATO 888, % 68 oranında setil alkol ve % 50 oranında Methocel® K15 premium EP kullanılarak hazırlanan hidralazin hidroklorür tabletlerinin büyük çaplı üretime uygun özellikler taşıdığı tespit edilmiştir. Uzun süreli ilaç salımı vermesine rağmen, % 20 oranında Carbopol® 971P NF içeren tabletlerin ise akış özelliklerinin nispeten zayıf olması büyük saha üretim açısından düşündürücüdür. Uygun bulunan formülasyonların hasta tarafından alınan günlük ilaç miktarını azaltarak literatürde hidralazin hidroklorür ile alakalı olarak bildirilen sistemik yan etkilerin ortaya çıkma olasılığını en aza indirmek ve tedavinin maliyetini düşürmek, ilacın sistemik dolaşımında kalış süresini uzatarak biyoyararlanımını arttırmak, hastanın tedaviye uyuncunu arttırmak gibi avantajlar sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Flynn, J. Pediatric Use of Antihypertensive Medications: Much More to Learn. *Curr Thera Res* 2001; 62 (4): 314-328.
2. Silas, J. H., Ramsay, L. E., Freestone, S. Hydralazine once daily in hypertension. *Bri Med J* 1982; 284: 1602-1604.
3. Antonov, D., Kazandjieva, J., Etugov, D., Gospodinov, D., Tsankov, N. Drug-Induced Lupus Erythematosus. *Clin in Derm* 2004; 22: 157-166.
4. Larrey, D. Drug-induced liver diseases. *J Hepato* 2000; 32 (1): 77-88.
5. Geçgil Ş. *Farmasötik Teknolojiye Başlangıç*. İstanbul, Kare Ajans; 1991.
6. Lieberman HA., Lachman L., Schwats JB. *Pharmaceutical Dosage forms. Tablets*. Volume I. 2.ed. New York: Marcel Dekker; 1989.
7. J. Fan, K. Wang, M. Liu, Z. He. In vitro evaluations of konjac glucomannan and xanthan gum mixture as the sustained release material of matrix tablet. *Carbohydrate Polymers*, 73, 241-247 (2008)
8. Özdemir-Kaynar N., Ağabeyioğlu İ. Sürekli Etkili Preparatlarda Doz Tasarımı I. *FABAD Farm Bil Der* 1987; 12:115-125.
9. Martindale The Extra Pharmacopeia. 31st Edition. Royal Pharmaceutical Society, London (1996)
10. United States Pharmacopeia 26. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc; 2003.
11. *Merck Index*. 31th. ed. USA: Merckand Co Inc; 2003
12. Orzech, C.E., Nash, N. G., Daley, R.D., *Hydralazine Hydrochloride*. Analytical Profiles of Drug Substances 8. Academic Press; 1979
13. Maggi L., Machiste E.O., Torre M.L., Conte U. Formulation of biphasic release tablets containing slightly soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm* 1999; 48: 37
14. Reymond, F., Chopineaux-Courtois, V., Steyaert, G., Bouchard, G., Carrupt, P. A., Testa, B., Girault, H. H. Ionic partition diagrams of ionisable drugs: pH-

- lipophilicity profiles, transfer mechanisms and charge effects on solvation. *J Electroanal Chem* 1999; 462: 235-250.
15. Balaguru, D., Auslender M. Vasodilators in the treatment of pediatric heart failure. *Prog Ped Cardio* 2000; 12: 81-90.
 16. Glass, B. D., Haywood, A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Sci* 2006; 9 (3): 398-426
 17. Magee L. A., Von Dadelszen., P. The Management of Severe Hypertension. *Sem Per* 2009; 33: 138-142.
 18. Gheorghiade, M., Cody, R. J., Francis, G. S., McKenna, W., J., Young, J. B., Bonow, R. O. Current medical therapy for advanced heart failure. *Am Heart J* 1998; 135: S231-48.
 19. Abraham, W. T., Wagoner L. E. Medical Management of Mild-to-Moderate Heart Failure Before the Advent of Beta Blockers. *The Am J Med* 2001; 110 (7A): 47S-62S.
 20. Krishnamoorthy, R., Mitra, A. K. Prodrugs for nasal drug delivery. *Adv Drug Del Rev* 1998; 29: 135-146.
 21. Standing, J. F., Tuleu, C. Paediatric formulations-Getting to the heart of the problem. *Inter J Pharm* 2005; 300: 56-66.
 22. Park, S. H., Chun, M, K., Choi, H. K. Preparation of an extended-release matrix tablet using chitosan/Carbopol interpolymer complex. *Inter J Pharm* 2008; 347: 39-44.
 23. Brodie, H., Malinow, M. Anesthetic management of preeclampsia/eclampsia. *Inter J Obstetric Anesth* 1998; 8: 110-124
 24. Walker, J. R. Antihypertensive Agents. *J PeriAnest Nur* 1999; 14 (5): 278-283
 25. Vandenburg, M. J., Sharman, V. L., Wright, P., Drew, P. J., Barnes, J. N. Hydralazine and Prazosin in the Treatment of Hypertension. *Bri J Clin Pharm* 1983; 16: 537-542

26. Rosendorff, C. The Renin-Angiotensin System and Vascular Hypertrophy. *J Am Coll Cardio* 1996; 28 (4): 803-812
27. Lemmer B. Circadian rhythms and drug delivery. *J Contr Rel* 1991; **16** : 63-74
28. Fung, H. L., Booth, B. P., Bauer, J. A. Pharmacodynamics of In Vivo Nitrate Action. *Am J Cardio* 1998; 81 (1A): 15A-20A
29. R. Kirsten, K. Nelson, D. Kirsten, B. Heintz. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II. *Clin. Pharmacokinet.* 35(1), 9-36 (1998)
30. Y. Song, C. Zhang, Hydralazine inhibits human cervical cancer cell growth in vitro in association with APC demethylation and re-expression, *Cancer Chemo. Pharmacol.* 63 (2009) 605-613.
31. L. Estrada Flores, A. Duenas Gonzalez, A. Borbolla Garcia, R. Serna Martinez, A. Rivera Hernandez, A. Mohar Betancourt, Pharmaceutical composition for the sustained release hydralazine and use thereof as a asupport for cancer treatment, EP 1 803 447 A1 (2007)
32. Güven K.C. *Tıbbi Formüller*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006
33. Cheng, J. W. M. A Review of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in the Management of Heart Failure in Black Patients, with a Focus on a New Fixed-Dose Combination. *Clin Ther* 2006; 28 (5): 666-678.
34. Marik, P. E., Varon, J. Perioperative hypertension: a review of current and emerging therapeutic agents. *J Clin Anesth* 2009; 21: 220-229.
35. Rubin, R. L. Drug-induced lupus. *Toxi* 2005; 209: 135-147
36. D'Cruz, D. Autoimmune diseases associated with drugs, chemicals and environmental factors. *Toxic Let* 2000; 112–113: 421-432
37. Brambilla, G., Martelli A. Genotoxicity and carcinogenicity studies of antihypertensive agents. *Mutation Res* 2006; 612: 115-149.
38. Strain, J. J., Caliendo, G., Alexis, J. D., Owe, R. S., Karim, A., Loigman, M. Part II: Cardiac Drug and Psychotropic Drug Interactions: Significance and Recommendations. *Gen Hosp Psych* 1999; 21 (6): 408-429
39. British Pharmacopoeia 1999; British Pharmacopoeia Commision, London

40. rxlist (<http://www.rxlist.com/apresoline-drug.htm>)
41. Lindenberg, M., Kopp, S., Dressman, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 58: 265-278.
42. Singh, B., Pahuja, S., Kapil, R., Ahuja, N. Formulation development of oral controlled release tablets of hydralazine: Optimization of drug release and bioadhesive characteristics. *Acta Pharm* 2009; 59: 1-13.
43. Brubach, J. B., Jannin, V., Mahler, B., Bourgaux, C., Lessieur, P., Roy, P., Ollivon, M. Structural and thermal characterization of glyceryl behenate by X-ray diffraction coupled to differential calorimetry and infrared spectroscopy. *Inter J Pharm* 2007; 336: 248-256.
44. Shotton E., Ridgway K. *Physical Pharmaceutics: Pharmaceutical Preparations*. Oxford: Clarendon Press; 1974.
45. Carstensen J.T. *Pharmaceutical principles of solid dosage forms*. USA. Technomic Publishing Company, Inc, 1993.
46. Mattsson S. *Pharmaceutical binders and their function in directly compressed tablets*. Comprehensive Summaries of Upsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy 238, Upsala University: 2000
47. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: Methodology (CPMP/ICH/281/95), 1995
48. Parikh DM. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology Volume 81*. New York: Marcel Dekker; 1997.
49. Murat Türkoğlu. Tabletler. İçinde Gürsoy A.Z., editor. *Farmasötik Teknoloji: Temel Konular ve Dozaj Şekilleri*. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını; 2004. (2)26.
50. Marshall K., Rudric E.M. Tablet Dosage Forms. İçinde Banker G.S., Rhodes C.T., editor. *Modern Pharmaceutics*. 2nd ed. New York, USA: Marcel Dekker Inc.; 1990. pp. 325-425.

51. Aulton E.M. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. New York, USA: 1988; 304-321.
52. Shalanta S., Milosovich G. Compression of pharmaceutical powders I: Theory and Instrumentation. *J Pharm Sci* 1964; **53**(5): 562-564.
53. Jivraj M., Martini L.G., Thomson C.M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *PSTT*. 2000; **3**(2).
54. Okafor I.S., Ofoefule S.I., Udeala O.K. A comparative study of modified starches in direct compression of a poorly water soluble drug (hydrochlorothiazide). *Boll Chim Farm* 2001; **140**(1): 36-39.
55. Roberts R.J., Rowe R.C. The effect of the relationship between punch velocity and particle size on the compaction behaviour of materials with varying deformation mechanisms. *J Pharm Pharmacol* 1986; **38**: 567-571
56. Y. Çapan. Kontrollü salım sağlayan tabletlerin özellikleri ve değerlendirilmesi. *FABAD Farm. Bil. Derg.*, 18, 27-39 (1993)
57. M.D. Chavanpatil, P. Jain, S. Chaudhari, R. Shear, P.R. Vavia. Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin. *Int. J. Pharm.*, 316, 86-92 (2006)
58. Savaşer A., Özkan Y., Işimer A. Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablet formulations of diclofenak sodium. *Il Farmaco* 2005; **60**: 171-177.
59. Çelebi, N., Ünlü G. Formulation and evaluation of hydrophilic matrix tablets of diltiazem using factorial design based studies. *Pharm* 1999; **54**: 910-914.
60. M. Üner, T. Altinkurt, Evaluation of honey locust (*Gleditsia triacanthos* Linn.) gum as sustaining material in tablet dosage forms, *Il Farmaco* 59 (2004) 567-573.
61. Colombo P., Conte U., Gazzaniga A., et.al. Drug release modulation by physical restrictions of matrix swelling. *Int J Pharm* 1990; **63**:43-48.
62. M.L. Vueba, L.A.E. Batista de Carvalho, F. Veiga, J.J. Sousa, M.E. Pina, Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58 (2004) 51-59.

63. Conaghey, O. M., Corish, J., Corrigan, O.I. The release of nicotine from a hydrogel containing ion exchange resins. *Inter J Pharm* 1998; 170: 215-224.
64. Gren, T., Nyström, C. Porous cellulose matrices containing lipophilic release modifiers-a potential oral extended-release system. *Inter J Pharm* 1999; 184: 7-19.
65. R.W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri, N.A. Peppas, Mechanisms of potassium chloride release from compressed, hydrophilic, polymeric matrices: effect of entrapped air, *J. Pharm. Sci.* 72 (10) (1983)1189-1191.
66. Costa, P., ve Lobo, J. M. S. Modeling and Comparison of Dissolution Profiles. *Eur J Pharm Sci* 2001; 13: 123-33.
67. Longer M.A., Robinson J.R., Sustained-Release Drug Delivery Systems. Gennaro A., editor. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 18th Ed. Easton: Mack Publishing Co.; 1990. pp. 1676-1693.
68. Brazel, C.S. ve Peppas, N. A. Modeling of drug release from swellable polymers. *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 49: 47-58.
69. El-Maradny H.A. Modulation of a pulsatile release drug delivery system using different swellable/rupturable materials. *Drug Deliv* 2007; 14: 539-546.
70. Bravo S.A., Lamas M.C., Salomon C.J. Swellable matrices for the controlled release of diclofenac sodium: Formulation and in-vitro studies. *Pharm Dev Technol* (2004) 9: 75-83
71. Gennaro AR. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 19th Edition. Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1995)
72. C.R. Young, C. Dietzsch, M. Cerea, T. Farrell, K.A. Fegely, A. Rajabi-Siahboomi, J.W. McGinity. Physicochemical characterization and mechanisms of release of theophylline from melt-extruded dosage forms based on a methacrylic acid copolymer. *Int. J. Pharm.*, 301, 112-120 (2005)
73. Ağabeyoğlu İ. Kontrollü Salımın Farmakokinetik Temelleri. Gürsoy A.Z., editor. *Kontrollü Salım Sistemleri*. İstanbul: Elma Bilgisayar ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti.; 2002. Bölüm 1.

74. Khan G. M., Zhu J.B. Studies on drug release kinetics from ibuprofencarbomer hydrophilic matrix tablets: influence of co-excipients on release rate of the drug. *J Control Release* 1999; 57: 197-203.
75. Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication, Theoretical analysis of rate of release of solid dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci* 1963; **52**(12): 1145-1149.
76. N'Diaye, A., Jannin, V., Berard, V., Andres, C., Pourcelot, Y. Comparative study of the lubricant performance of Compritol[®]HD5 ATO and Compritol[®] 888 ATO: effect of polyethylene glycol behenate on lubricant capacity. *Inter J Pharm* 2003; 254: 263-269.
77. *Pharmaceutical Excipients*; Pharmaceutical Press. London: Electronic version, 2006
78. Talukdar, M. M., Michoel, A., Rombaut, P. ve Kinget, R. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behaviour. *Inter J Pharm* 1996; 129 (1-2): 233-241.
79. Siepmann, J., Peppas N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Del Rev* 2001; 48: 139-57.
80. Gustafsson, C., Bonferoni M. C., Caremalla, C., Lennholm, H., Nyström, C. Characterisation of particle properties and compaction behavior of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. *Eur J Pharm Sci* 1999; 9: 171-84.
81. Hogan J.E. Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology. *Drug Dev Ind Pharm* 1989; 15: 975-999.
82. Hardy et.al. Modulation of drug release kinetics from hydroxypropyl methyl cellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone. *Int J Pharm* 2007; 337:246–253.

83. Albarran, M. T., Robles, L. V. Assay of amoxicillin sustained release from matrix tablets containing different proportions of Carbopol 971P NF. *Inter J Pharm* 2004; 273: 121–127.
84. Petrovic¹A., Cvetkovic¹N., S. Trajkovic¹, Ibric S., Popadic D., Djuric Z. Mixture design evaluation of drug release from matrix tablets containing carbomer and HPMC. *J Control Release* 2006; 116(2): 104-106.
85. Khan G.M., Jiabi Z. Formulation and in-vitro evaluation of ibuprofen carbopol® 974P-NF controlled release matrix tablets III: Influence of coexcipients on release rate of the drug. *J Control Release* (1998) 54: 185-190
86. P. Sriamornsak, N. Thirawong, K. Korkerd, Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm* 66 (2007) 435-450.
87. Talukdar, M. M., Mooter, G. V., Augustijns, P., Tjandra-Maga, T., Verbeke, N., Kinget, R. In vivo evaluation of xanthan gum as a potential excipient for oral controlled-release matrix tablet formulation. *Inter J Pharm* 1998; 169: 105-113
88. Verhoeve E., Vervaet C., Remon J.P. Xanthan gum to tailor drug release of sustained-release ethylcellulose mini-matrices prepared via hot-melt extrusion: in vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 63: 320-330.
89. Gönüllü Ü. Preparation of diclofenac sodium matrix tablets by using hydroxyethylcellulose polymer. *Acta Pharmaceutica Turcica* 1999; XLI(3): 101-105.
90. Mehrgan H., Mortazavi S.A. The Release Behavior and Kinetic Evaluation of Diltiazem HCl from Various Hydrophilic and Plastic Based Matrices. *Iranian J Pharm Research* 2005; 3:137-146
91. Green J.M. A practical guide to analytical method validation. *Analchem.* 1996; 68: 305A-309A
92. S. Sağlık, S. Tatar Ulu, *Anal. Biochem.* 352 (2006) 260.
93. M.P. Summers, R.P. Enever, J.E. Carless, Influence of crystal form on tensile strength of compacts of pharmaceutical materials, *J. Pharm. Sci.* 66 (8) (1977) 1172-1175.

94. C.D. Ellison, B.J. Ennis, M.L. Hamad, R.C. Lyon. Measuring the distribution of density and tableting force in pharmaceutical tablets by chemical imaging. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 48, 1-7 (2008)
95. Ford J.L., Rubinstein M.H., McCaul F., Hoagan J.E., Edgar P.J. Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Int J Pharm* 1987; 40: 223-234.
96. McKenna A., McCafferty D.F. Effect of particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34: 347–351.
97. Rudnic E.M., Rhodes C.T., Welch S., Bernardo P. Evaluations of the mechanism of disintegrant action. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; **8**: 87-109.
98. Levy G., Guntow R.H. Effect of certain formulation factors on dissolution rate of the active ingredient III: tablet lubricants. *J Pharm Sci* 1963; 52: 1139-1144.
99. Carstensen J.T. *Solid Pharmaceuticals. Mechanical Properties and Rate Phenomena*. London: Academic Press; 1980. pp. 135-171.
100. Davies P., Oral Solid Dosage Forms. İçinde Gibson M., editor. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*. USA: Interpharm/CRC; 2004.
101. Niazi S.K. Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: compressed solid products. USA: CRC Press LLC, 2004.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Benek	Soyadı	Çelebi
Doğ.Yeri	Kars	Doğ.Tar.	18.05.1985
Uyruğu	Türk	TC Kim No	47662376326
Email	benekcelebi@hotmail.com	Tel	0505 523 02 19- 0530 668 47 54

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2007
Lise	Kadıköy Osmangazi Anadolu Lisesi	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Farmasötik Teknoloji Lideri (Üretim)	Novartis İlaç Sanayi	2010- _
2.	Proses Uzmanı (Üretim)	Novartis İlaç Sanayi	2007-2010
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	80	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	80.573	79.614	78.258
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi
Minitab	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

“IQP Operational Silver Certification (Lean & Six Sigma)”, Haziran-Temmuz 2010, Novartis, Carmen Doran (TechOps Global IQP Champion)

“First aid applier”, 18-19 Nisan 2009, Medline & The Johanniter Akademi (2012’ye kadar geçerli)

“PAT/QbD, Novartis QbD/PAT pilot proje eğitimi”, Marc Goeller, 11-13 Aralık, 2008, İstanbul

“GAMP 5” Sempozyumu, ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering), İstanbul Sanayi Odası, 28 Mart 2008

“Qualification of Pharmaceutical Process and Analytical Equipment”, MK Danışmanlık, 7 Mart 2008

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Yüzme, tüplü dalış, rüzgar sörfü, fotoğraf çekmek, kayak