

**KLARİTROMİSİN'İN MATRİKS  
TABLET FORMÜLASYONLARI  
ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

**Ecz. A. Muhittin KIRAN**

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

A. Muhittin KIRAN'ın YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırladığı "KLARİTROMİSİN'İN MATRİKS TABLET FORMÜLASYONLARI ÜZERİNE ÇALIŞMALAR" başlıklı bu çalışma, Jürimizce Lisansüstü öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

19 / 07 / 2001

Adı - Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : Yardı. Doç. Dr. Lütfi GÖNÜL

Üye

Doç. Dr. Sema ÇALIŞ

Üye

Yardı. Doç. Dr. Merveysen Demirel

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

02 / 07 / 2001 Gün ve 16 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



**ÖZET****Yüksek Lisans Tezi****KLARİTROMİSİN'İN MATRİKS TABLET FORMÜLASYONLARI  
ÜZERİNE ÇALIŞMALAR****A. Muhittin KIRAN****Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü****Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı****Danışman: Yrd. Doç. Dr. Lütfi GENÇ****2001**

Klaritromisin yarı-sentetik makrolid grubu bir antibiyotiktir. Antibakteriyel etkisini; duyarlı bakterilerin 50S ribozomal alt ünitelerine bağlanarak ve protein sentezini inhibe ederek gösterir. Lepra (cüzzam), mikrobial enfeksiyonlar, solunum yolu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Ağız yoluyla günde iki defa 250 mg verilir, eğer gerekli olursa günde iki defa 500 mg'a çıkarılır. Oral uygulamayı takiben gastrointestinal kanaldan hızla absorbe edilir ve ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Biyoyararlılığı yaklaşık %55'tir.

Bu çalışmada, Eudragit RL/PO, Karbopol 934, ve HPMC gibi farklı polimerler kullanılarak direk basım tekniği ile klaritromisin sürekli etkili matriks tabletleri hazırlanmıştır. Bu formülasyonların kalite kontrolleri için; ağırlık sapması, sertlik, friabilite, yükseklik/çap oranı, etken madde içerik düzgünlüğü ve in vitro çözünme hızı kontrolü yapılmıştır. Klaritromisinin miktar tayini için Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (YBSK) kullanılmıştır. Miktar tayini metodu valide edilmiştir. Tabletlerin çözünme hızı profilleri çizilmiş ve kinetik olarak değerlendirilmiştir. Böylece, polimer tipinin ve konsantrasyonunun ilaç salımına etkisi 2<sup>3</sup> faktoriyel denemeyele araştırılmıştır.

Anahtar kelimeler; Klaritromisin, matriks tablet, Eudragit RL/PO, Karbopol 934, HPMC, faktoriyel deneme

**ABSTRACT****Master of Science Thesis****STUDIES ON FORMULATION OF MATRIX TABLETS OF  
CLARITROMYCIN****A. Muhittin KIRAN****Anadolu University****Institute of Health Sciences Pharmaceutical Thecnology Department****SUPERVISOR: Assistant Prof. Dr. Lütfi GENÇ****2001**

Clarithromycin is a semi-synthetic macrolide antibiotic. It exerts its antibacterial action by binding to the 50s ribosomal subunit of susceptible organisms and inhibiting protein synthesis. It is also used in the treatment of leprosy, upper tunistic mycobacterial infections, respiratory –tract, skin and soft- tissue infections. It is given 250 mg twice daily by mouth, increased to 500 mg twice daily if required. It is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract following oral adminstration and undergoes first-pass metabolism. Its bioavailability is about 55%.

In this study, sustained release matrix tablets of Clarithromycin were prepared using different polymers as Eudragit RL/PO, Carbopol 934 and Hydroxy Propyl Methyl Cellulose by direct compresion technique. For the quality control of these formulations, weight deviation, hardnes, friability, diameter-height ratio, content uniformity of the active substance and in vitro dissolution technique were performed. HPLC was used for the assay of Clarithromycin and assay method was validated. Dissolution profiles of the tablets were plotted and evaluated kinetically. The effects of drug release of polymer type and concentrations were investigated by 2<sup>3</sup> factorial design.

**Key words:** Clarithromycin, Matrix tablets, Eudragits RL/PO, Carbopol 934, HPMC, Factorial designe.

**TEŞEKKÜR**

Bilgi ve deneyimiyle tezime başladığım zamandan bu güne kadar büyük bir anlayış içinde beni yönlendiren danışman hocam Yard.Doç.Dr. Sayın Lütfi GENÇ'e

Farmasötik Teknoloji Bölüm Başkanı Prof.Dr. Sayın Erden GÜLER'e,  
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Sayın Yasemin YAZAN'a,  
Farmasötik Teknoloji Bölümündeki arkadaşlarıma,  
Bana her konuda destek olan aileme, teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜRLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. KURAMSAL KISIM</b> .....	<b>3</b>
2.1. Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemler.....	3
2.1.1. Genel bilgiler.....	3
2.1.2. Polimerler.....	6
2.1.3. Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemlerin sınıflandırılması.....	7
2.1.4. Kontrollü serbestleştirilen sistemlerde salım mekanizmaları.....	10
2.1.5. Uzayan etki gösteren preparatların kontrolleri.....	11
2.2. 2 <sup>2</sup> faktoriyel denemeler.....	12
2.3. Klaritromisin hakkında genel bilgiler.....	15
2.3.1. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri.....	15
<b>3. DENEYSEL KISIM</b> .....	<b>19</b>
3.1. Araç ve Gereçler.....	19
3.1.1. Kullanılan maddeler.....	19
3.1.2. Kullanılan aletler.....	19
3.2. Yöntemler ve Deneyler.....	20
3.2.1. Klaritromisin'in tanınması.....	20
3.2.1.1. IR spektrumu.....	20
3.2.1.2. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi.....	20
3.2.1.3. Erime derecesi.....	21

3.2.1.4. Çözünürlüğünün saptanması.....	21
3.2.2. Klaritromisin'in stabilitesi.....	21
3.2.3. Klaritromisin'in miktar tayini.....	22
3.2.4. YBSK için validasyon çalışmaları.....	23
3.3. Klaritromisin'den matriks tablet hazırlanması.....	24
3.4.1. Matriks tabletlerde yapılan kontroller.....	26
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
4.1.Klaritromisin'in tanınması.....	29
4.1.1. IR spektrumu.....	29
4.1.2. YBSK.....	30
4.1.3. Erime derecesi.....	31
4.1.4. Klaritromisin'in çözünürlüğünün saptanması.....	31
4.2. Klaritromisin'in stabilitesi .....	31
4.3. Klaritromisin'in miktar tayini.....	31
4.4. YBSK ile miktar tayini için validasyon sonuçları.....	33
4.5. Klaritromisin'in matriks tablete ait bulgular.....	35
<b>5. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR.....</b>	<b>47</b>
5.1. Klaritromisin'in tanınması.....	47
5.2. Miktar tayini.....	47
5.3. Klaritromisin matriks tabletlerin hazırlanması ve kontrolleri.....	48
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>50</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>57</b>

**ÇİZELGELER DİZİNİ**

2-1. İki faktöre göre deneme kombinasyonları ( $2^3$ ).....	13
2-2. $2^3$ Faktoriyel denemesinde kullanılan formülasyon etkilerinin katsayıları...	14
2-3. $2^3$ Faktoriyel denemesinde toplam etkilerin hesaplanması.....	14
3-1. $2^3$ düzenindeki etkenler ve düzeyleri.....	24
3-2. $2^3$ Faktoriyel denemedeki etkenlerin katsayıları.....	24
3-3. Yaptığımız çalışmamıza göre deneme kombinasyonları.....	25
3-4. Klaritromisin matriks tablet formülasyonları.....	25
4-1. Klaritromisin çözeltilerinin stabiliteleri.....	31
4-2. Kalibrasyon için 5 seri çözeltiden elde edilen alanların ortalamaları.....	33
4-3. YBSK ile miktar tayinine ait tekrarlanabilirlik ve kesinlik sonuçları.....	33
4-4. Klaritromisin matriks tabletlerine ait spesifikasyonlar.....	36
4-5. Klaritromisin matriks formülasyonlarının çözünme hızı sonuçları.....	37
4-6. Klaritromisin tabletlerinin çözünme hızı kinetik sonuçları.....	44
4-7. Klaritromisin tabletlerinin çözünme hızı kinetik sonuçları .....	45
4-8. Etkin maddenin çözünmesi için (%63.2) geçen sürele ilişkin . $2^3$ faktoriyel denemesinin varyans analizleri.....	46



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Şekil

2-1. Konvansiyonel dozaj şekillerinin sistemik dolaşımdaki ilaç konsantrasyon profillerinin , ideal ilaç konsantrasyon profilleri ile karşılaştırılması.....	5
4-1. Klaritromisin'in IR spektrumu.....	29
4-2. Klaritromisin'in YBSK ile elde edilen kromotogramları.....	30
4-3. Klaritromisinin kalibrasyon eğrisi.....	32
4-4. 1., 2. ve 3. Gün'e ait kalibrasyon doğru denklemleri.....	34
4-5. F1'in çözünme hızı profilleri.....	38
4-6. F2'nin çözünme hızı profilleri.....	38
4-7. F3'ün çözünme hızı profilleri.....	39
4-8. F4'ün çözünme hızı profilleri.....	39
4-9. F5'in çözünme hızı profilleri.....	40
4-10. F6'nın çözünme hızı profilleri.....	40
4-11. F7'nin çözünme hızı profilleri.....	41
4-12. F8'in çözünme hızı profilleri.....	41
4-13. F1,F2,F3,F4'in çözünme hızı profilleri.....	42
4-14. F5,F6,F7,F8'in çözünme hızı profilleri.....	42
4-15.F8'in Higuchi kinetiği ile salımını gösteren uyum grafiği.....	43

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çağımızda endüstrinin hızla gelişmesi yeni farmasötik şekillerin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Konvansiyonel dozaj şekilleri, bir takım sakıncalara sahip olduğu için, uzun etkili preparatlar geliştirilmiştir. Çünkü bunların terapötik üstünlüklerinin yanında ticari üstünlükleri de vardır. 15-20 yıllık geçmişe sahiptir. Konvansiyonel dozaj şekilleri, etkin maddeyi aniden ve birinci dereceden salıveren sistemlerdir. Bunlarla kısa zamanda maksimum plazma düzeyi sağlanır ve daha sonra plazma düzeyi hızla düşmeye başlar. Bu iniş ve çıkışlar tedavide kesilmelere veya toksik etki görülmesine neden olabilir. Kontrollü salıveren sistemlerin kullanılması; kan düzeyinde konvansiyonel dozaj sistemleri ile ortaya çıkan dalgalanmaları ortadan kaldırır. Özellikle dar terapötik indekse sahip etkin maddeler için uzun etkili preparatlar uygun farmasötik şekillerdir.

Klaritromisin makrolid grubu bir antibiyotiktir. Antibakteriyal etkisini, duyarlı bakterilerin 50S ribozom alt ünitelerine bağlanarak ve protein sentezini inhibe ederek gösterir. Klaritromisin in vitro olarak bir çok aerob, anaerob gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara karşı etkilidir. Lepra (cüzam), mikrobial enfeksiyonlar, solunum yolu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılır. Günlük dozu; ağız yoluyla günde iki defa 250 mg'dır. Şiddetli enfeksiyonlarda günde iki defa 500 mg kullanılabilir. Biyoyararlılığı yaklaşık %55 olan klaritromisin oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızla absorbe edilir. Klaritromisin ve aktif metaboliti 14-hidroksi Klaritromisin'in farmakokinetik parametreleri gönüllülerde incelenmiş, maksimum plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ) tek doz 250 mg için 0.62-0.84 mg/L olarak bulunmuştur. 500 mg tek doz için 1.77-1.89 mg/L olarak bulunmuştur.  $t_{1/2}$  çalışmalarında 3 saat,  $t_{maks}$  2.2-2.3 saat olarak saptanmıştır.

Piyasada süspansiyon formu, 250, 500 mg klasik tablet formu, 250 mg, 500 mg uzun etkili tablet formu bulunmaktadır. Bu uzun etkili form, matriks tablet şeklinde hazırlanmış olup, polimer olarak, aljinik asit kullanılmıştır. Aljinik asit kontrollü etkin madde serbestleştirici etkisini, asit ve nötr pH'da şişip jelleşerek içinde bulunan etkin maddeyi zaman içerisinde ortama salarak gösterir. Aljinik asit bazik pH'da çözünür ve jelleşme yeteneğini kaybeder, doğal olarak, aljinik

asit pH'ya bağlı kontrollü etkin madde serbestleştiren bir ajandır. Bu sebeple etkin madde ince barsağa gelince aljinik asit çözüneceğinden kontrollü serbestleşme özelliğini kaybedecektir. Buda ilacın plazma konsantrasyonunun maksimum etkili konsantrasyonunun üstüne çıkmasına (toksik seviyeye ulaşmasına) sebep olacaktır. Çalışmanın birinci amacı bu olumsuzluğu ortadan kaldırmaktır.

Çalışmalarımızda pH'ya bağımlı olmadan kontrollü etkin madde salıveren polimerler kullanılarak sürekli etkili matriks tabletler hazırlanmıştır. Bu amaçla HPMC, Eudragit RL/PO ve Carbopol 934 denenmiştir. Çabuk ve ekonomik bir şekilde hedefe ulaşabilmek için 2<sup>3</sup> faktoriyel tasarım uygulanmıştır. Hem, zaman, maliyet ve efor kaybı azaltılmaya, hem de istenen sonuca yeterli en az sayıda deneyle ulaşmaya çalışılmıştır. Bu şekilde polimer cinsinin ve konsantrasyonunun Klaritromisin salımına nasıl etki ettiği araştırılmıştır. Buda çalışmamızın ikinci amacıdır. Direkt basım tekniği uygulanarak tabletler hazırlanmıştır. Kaydırıcı olarak magnezyum stearat seçilmiştir. Polimerlerin etkin madde salımına etkisini açıkça görmek için bir formülasyon polimersiz olarak hazırlanmıştır. Tabletlerin fiziksel özellikleri (sertlik, yükseklik-çap kontrolü, ağırlık sapması, friabilite kontrolü, içerik düzgünlüğü, etkin madde miktarı) incelenmiştir. İn vitro çözünürlük çalışmaları yapılmış ve çözünme hızı profilleri çizilmiştir. Ayrıca piyasada bulunan matriks tabletlerinin gerekli kontrolleri yapılarak bizim hazırladığımız formüllerle mukayesesi yapılmıştır. Bilgisayar programı kullanılarak salım hızı en iyi olan formülasyonun, çözünme hızı kinetikleri hesaplanmış ve etkin madde salımının, hangi kinetiğe uyduğu tespit edilmiştir. Klaritromisin'in miktar tayininde Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (YBSK) yöntemi kullanılmıştır. Miktar tayini yöntemi valide edilmiştir.

Yarılanma ömrü 3-4 saat ve ilk normal dozu 250 mg, olan Klaritromisin'in sürekli salım yapan matriks tabletleri 470 mg etkin madde taşımaktadır. Polimer içeren formülasyonlardan başka bir formülasyonda polimersiz olarak hazırlanmıştır. Bu tür formülasyonların spesifikasyonları ve çözünme hızı sonuçları karşılaştırılarak polimer tipinin ve konsantrasyonunun etkin madde salımını nasıl etkilediği ve piyasa tabletlerine göre üstünlük ve sakıncalarının ne olduğu araştırılmıştır.

## 2. KURAMSAL KISIM

### 2.1. KONTROLLÜ İLAÇ SERBESTLEŞTİREN SİSTEMLER

#### 2.1.1. Genel bilgiler

Konvansiyonel etkin maddelerin kullanımında ortaya çıkan sorunlar kontrollü etkin madde serbestleştirilen sistemlere ilginin artmasına sebep olmuştur. Kontrollü etkin madde salıveren ilk çalışmalar muhtemelen İsrail Lipowski'nin 1938 deki patentli çalışmasını takip etmiştir. Bu çalışma kaplı pelletlerin uzun süreli etkin madde salımını içermektedir. 1950'lerdeki çalışmaların bir numaralı stratejisi kandaki etkin madde seviyelerinin süresini uzatmak olmuştur. Etkin maddelerin katı polimer taşıyıcılarla birlikte kullanılması çalışmalarına 1950'lerde tarım ilaçlarıyla başlanmıştır. 1960'ların ortalarında bu denemeler tıp alanına da girmiştir. Kontrollü salıverilen sistemlerin kullanılması; kan düzeyinde konvansiyonel dozaj şekilleri ile ortaya çıkan dalgalanmaları ortadan kaldırır. Bunlar özellikle dar terapötik indekse sahip etkin maddeler için uygun bir dozaj formu olabilirler(1, 2).

#### Uzun etkili preparatların üstünlükleri (3-6);

- 1- Hasta sık sık ilaç alma zahmetinden kurtulur ve günlük ilaç gideri azalmış olur.
- 2- Konvansiyonel olarak hazırlanan ilaçların alınımının unutulması ilacın etkisinin azalması veya unutulması mükerrer ilaç alımı sonucunda istenmeyen etkilerde artış olması ihtimali azalır.
- 3- Terapötik dozu istenilen hızda, kontrollü olarak vermek mümkündür.
- 4- Dozlama sıklığını en aza indirerek, hasta uyuncunu arttırmak ve lokal gastrik yan etkilerini azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak.
- 5- Tekrarlanan konvansiyonel dozaj şekilleri ile elde edilenden daha sabit kan düzeyini sağlamak (dalgalanma olmaz).
- 6- Terapötik aralıkta dalgalanmaların azaltılmasına bağlı olarak daha iyi ve tekdüze bir etki sağlamak.
- 7- İlacın yan etkilerini azaltmak.

8- İyi bir tıbbi kontrolün bulunmadığı az gelişmiş bölgelerde ilaç kullanımı düzeltebilmek ve kolaylaştırmak.

**Uzun etkili preparatların sakıncaları (4, 6, 7);**

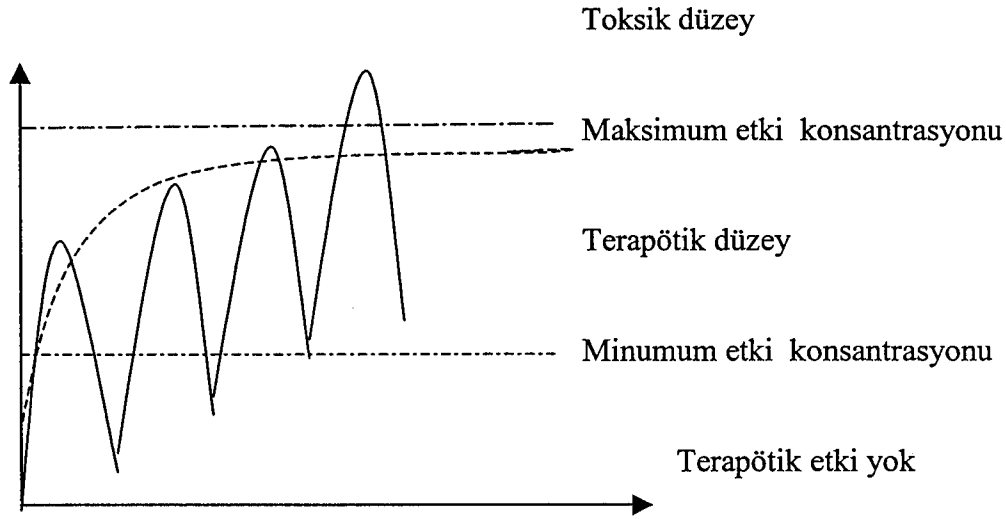
- 1- Total dozun normal dozdan 2-3 misli fazla olması dolayısıyla dozajın dikkatle yapılması lazımdır.
- 2- İstenildiği anda ilacın kesilmesi mümkün değildir.
- 3- Zor çözünür etkin maddelerin bu tür farmasötik şekli hazırlanamaz
- 4- Uzun süre sindirim sisteminde kalacağından bu sistemde stabil olmayan etkin maddeler bozulabilir.
- 5- İlaçların yanlılıkla çiğnenmesi durumunda aniden etkin madde salıverilmesi sonucu bazı ciddi zehirlenme v.b. durumlar olabilir
- 6- Bireyler arasında biyoyararlanım farkı görülebilir.
- 7- Kullanılan polimer maddenin toksikliği veya biyolojik açıdan uyumsuzluğu olabilir. Vücutta aşınan tip polimerlerden zararlı yan ürünler oluşabilir.
- 8- Vücutta uygun bölgeye cerrahi operasyon ile yerleştirilen kontrollü etkin madde serbestleştiren sistemlerin neden olduğu ağrılar, operasyonların verdiği acılar, zorluklar.
- 9- Biyolojik yarı ömrü uzun olan etkin maddeler ve yüksek dozda etkili olan etkin maddelerin uzun etkili preparatı hazırlanamaz (4, 6, 7).

**Kontrollü salım sağlayan sistemlere aday etkin maddelerin özellikleri:**

- 1- Etkin maddenin biyolojik yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ) çok kısa veya çok uzun olmamalı (4 saat civarında).
- 2- Dozu büyük olmamalı.
- 3- Etkin maddenin absorpsiyonu çözünme hızı ile sınırlı ise veya gastrointestinal kanalın belirli bir bölgesinden absorbe oluyorsa bu tip etkin maddeler kontrollü salım için uygun aday değildirler.
- 4- Kan konsantrasyonları ile farmakolojik etkileri arasında direkt ilişki bulunmalıdır(7).

Klasik ilaç şekillerinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar göz önüne alınırsa, kontrollü etkin madde serbestleştiren polimer sistemlere ilginin son yıllarda önemli oranda artmasının nedeni anlaşılabilir. Halen ilaçların

verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerin çoğunda sık ve tekrarlanan dozlar gerekmektedir. Bu tür uygulamalarda plazmadaki etkin madde düzeyinin zamana karşı değişimini gösteren grafik Şekil 2-2'de verilmiştir. Görüldüğü gibi konsantrasyon başlangıçta bir süre artar. Daha sonra konsantrasyonun düştüğü süre vardır. Bu süre etkin maddenin metabolize edilme, parçalanma veya etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. Şekilde görüldüğü gibi, etkin madde plazma konsantrasyonu etkin düzeyin altına düşebilir veya güvenilir düzeyin (toksik sınır) üstüne çıkabilir. Bu bölgeler boşa harcanmış etkin madde miktarını ifade eder ve hasta için istenmeyen durumlar yaratabilir(1, 4).



Şekil 2-1. Konvansiyonel dozaj şekillerinin ardarda alınımından sonra elde edilen sistemik dolaşımdaki etkin madde konsantrasyon profillerinin, ideal etkin madde konsantrasyon profilleri ile karşılaştırılması. (4)

Kontrollü etkin madde salımını etkileyen faktörler; fizikokimyasal ve biyolojik olarak iki gruba toplanabilir. Fizikokimyasal faktörler; doz büyüklüğü, partisyon katsayısı, sudaki çözünürlülüğü, ilacın stabilitesi, pKa, molekül ağırlığı ve büyüklüğüdür. Biyolojik faktörler ise; ilacın absorpsiyonu, dağılımı, proteinlere bağlanması, metabolizması, etki süresi, yan etkileri, terapötik indeksi  $t_{1/2}$ 'si şeklindedir. Bu iki gruba girmeyen hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık durumu, biyoritmi, tedavinin akut veya kronik olması, hastalığın patolojisi gibi faktörleride fizyolojik özellikleri içerisinde toplanabilir(8).

Bunlardan biyolojik parametrelerle ilgili olanlar, kontrollü salım sağlayan dozaj şekillerini konvansiyonel dozaj şekillerinden daha fazla etkiler. Kontrollü salım sağlayan dozaj şekillerinde bireyler arası ve aynı bireyde değişik zamanlarda farklılığa neden olan biyolojik parametreler, kontrollü salım yapan dozaj şeklinin performansı etkilemektedir. Bu faktörler; gastrointestinal motilite ve geçiş süresi, kan akışı, gastrointestinal kanalla ilgili olarak luminal içerik ve pH, mukus, flora içeriği ve gastrointestinal kanal immünolojisidir (8).

Kontrollü salım sağlayan dozaj şekilleri birbirinden etki sürelerine ve salım mekanizmalarına göre farklılık göstermektedir. Bu farklılığa örnek olarak; sürekli salım, uzatılmış etki, yavaş salım, kontrollü salım v.b. gösterilebilir. Bunları kısaca tanımlayacak olursak (4, 6);

Geciktirilmiş salım (delayed release): İlaç alındıktan hemen sonra etkin madde salımı başlamaz. Bir müddet gecikmeyle etkin madde salınır.

Tekrarlanan etkili (Repeat action): İlaç verilmesini takiben belli zaman aralıklarında küçük miktarlarda salıverilir. Uzun etki sağlamak için kullanım kolaylığı sağlarlar.

Sürekli Salım (Sustained release): Bu farmasötik şekiller alındıktan hemen sonra kanda belirli bir etkin madde düzeyi sağlarlar ki bu ilk dozdur. Daha sonra idame dozu denilen ikinci kısım etkin maddeyi yavaş yavaş yani organizmadan ilacın atılım hızına eşit hızda salıverirler. Etki süresi en fazla 24 saattir ve salım hızı önceden belirlenemez.

Kontrollü Salım (Controlled release): Etkin maddeyi zaman ve salındığı yer açısından kontrol eden dozaj şekilleridir. İlaç sabit bir hızla salınır ve sistem verilmesinden sonra sağlanan etkin madde konsantrasyonu, zamanla sabittir. Etki süresi bir haftadan bir yıla kadar çıkabilmektedir(4, 6).

### 2.1.2 . Polimerler

Kontrollü ilaç serbestleştirici sistemlerde taşıyıcı matriksin oluşturulması için genellikle doğal ve sentetik polimerler kullanılır. Polimerler en basit tanımıyla, çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla, az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli başka bir ifadeyle yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir(1).

Polimerlerin molekül ağırlığı ve dağılımı polimerin özelliğini çok etkiler. Genellikle molekül ağırlığının artmasıyla yapıda karmaşa ve moleküller arası çekim kuvvetleri artar, bu da polimer yapının mekanik ve ısı özellikleri, işlenebilirliği, elektriksel, optik ve kimyasal özelliklerini önemli oranda değiştirir. Bir polimer çok farklı uzunluklarda polimer zincirlerden oluşur. Polimerler sıvılarla temasa geçince gerçek çözünme veya jel oluşumu gözlenir. Bir polimerin çözücünde çözünebilmesi için polimer- çözücü (P-Ç) etkileşiminin polimer-polimer (P-P) etkileşiminden güçlü olması gerekir. P-Ç etkileşimi P-P etkileşiminden ne kadar güçlü ise çözücünün o polimeri çözme gücü o kadar fazladır denir(1).

### **2.1.3. Kontrollü etkin madde serbestleştirilen sistemlerin sınıflandırılması**

İlaç serbestleştirilen sistemler, serbestleştirmeyi kontrol eden mekanizma ve uygulama alanları göz önünde bulundurularak iki farklı sistemle incelenirler. İlaç serbestleşmesini kontrol eden mekanizma serbestleşme işleminde hız sınırlayıcı basamak ilacın difüzyonu (difüzyon kontrollü sistemler), polimer ile çözünme ortamı ara yüzeyinde katı fazın parçalanmasına yol açan kimyasal reaksiyon (kimyasal kontrollü sistemler), polimer ortamına çözünme ortamının girmesiyle yapının şişmesi ve ters yönde etkin madde difüzyonu (şişme kontrollü sistemler) şeklinde sıralanabilir. İkinci sistemle sıralanmada da uygulama yerine göre; oküler, nazal, oral, bukal, transdermal, implant, vajinal, servikal, intrauterin ve rektal sistemler şeklindedir (1).

### **Matriks sistemler**

Difüzyon kontrollü matriks sistemler çözünmeyen bir matriks içinde homojen şekilde dağıtılmış etkin madde ihtiva ederler. Difüzyon kontrollü matriks sistemler bir kaç şekilde olabilir; etkin madde matriks içinde çözünebilir, gözeneksiz bir matriks içinde dağıtılmış olabilir yada gözenekli matriks içine dağıtılabilir (9).

Matriks sistemlerin hazırlanmasında etkin madde toz haldeki çözünmeyen polimerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyondan sonra tablet haline getirilir. Granülasyonda bilinen bağlayıcı madde veya polimerin çözüldüğü fakat etkin



maddenin çözünmediği çözücüler kullanılır. Tablet basımı sırasında, partiküller ve granüller basınçla birbirine kaynar ve etkin maddeyi suspande halde taşıyan gözeneksiz bir matriks oluşur. Tablet yüzeyinde bulunan etkin madde hemen çözünerek başlangıç dozunu verir. İç bölümlerdeki ise zamanla matriksin içine çözünür yüzeye difüze olur (9).

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

Matriks sistemlerde maddenin difüzyonu Fick yasasına uygun yürür. Maddenin serbestleşmesi çözücünün matrikse giriş hızıyla çözünen ilacın matriksten çıkış hızına bağlıdır. Ayrıca, matrikse giren sıvı miktar sistemdeki etkin madde/ matriks materyali oranına göre değişir. Etkin madde arttıkça serbestleşme artar. Serbestleşme ayrıca matriksteki kanal ve boşlukların miktarına, dolayısıyla matriksi oluşturan maddelere ve kullanılan hazırlanma tekniğine de bağlıdır. Bu faktörler değiştirilerek etkin madde serbestleşmesi ayarlanabilir(9).

Literatürlerde matriks tabletlerle ilgili pek çok çalışmaya rastlanmıştır.

Valesco ve arkadaşları (10), metil metakrilat ve değişik karbohidratların kopolimerizasyonu ile yeni polimerler hazırlamışlardır. Bu polimerlerle hazırladıkları matriks formülasyonların in vitro araştırmalarını yapmışlardır

Gao ve arkadaşları (11), hazırladıkları matris formülasyonlarındaki (%80 HPMC, %17 laktoz ve %2.5 adinazolam mesilat) polimerin şişme özelliğini araştırmışlar. Bir başka çalışmada, HPMC / laktoz kullanarak matris tablet hazırlamışlar. %20-80 arasında ve 4 değişik viskozitede hazırlanan farklı formülasyonlardaki tabletlerin salım hızı ve matrisin şişmesinin mekaniksel açıdan araştırmalarını yapmışlardır (12).

Model bir matris ilacın salım hızındaki değişik polimer (HPMC) oranlarının ve viskozite derecelerinin etkileri, Sung ve arkadaşları (13) tarafından araştırılmıştır.

Çelebi ve arkadaşları (14), HPMC kullanarak hazırladıkları diltiazem matris tabletlerindeki polimerin cinsi ve oranının ilaçtaki etkisini ve bunlara bağlı salımdaki  $t_{1/2}$ 'yi  $2^3$  faktoriyel denemeleri ile araştırmışlardır.

Ebube ve arkadaşları (15), hazırladıkları asetaminofen matris tabletlerdeki polimerleri (HPMC / polivinil piroolidin), polimer oranlarını ve psödoefedrin'in bu formülasyondaki etkilerini araştırmışlardır.

Gohel ve arkadaşları (16), Hidofilik matris ajanı olarak alkali guar zıncığı kullanarak diltiazem HCl'in matris tabletlerini hazırlamışlardır. Ayrıca, guar zıncığının şişmesinde, NaOH konsantrasyonunun, zaman ve sıcaklıktan daha fazla etkili olduğunu ortaya çıkarmışlardır.

İkinci ve arkadaşları (17), değişik konsantrasyonlarda HPMC kullanarak karbamazepin'in matris tabletlerini hazırlamışlardır. Ayrıca, hazırlanan yeni formülasyonun in vitro ve in vivo deneylerini de yapmıştır.

Kontrolü salım formülasyonlarındaki heterodispers polisakkaritlere dayalı şişebilen hidofilik materyallerin porozitesi, Kelly ve arkadaşları (18) tarafından araştırılmıştır.

Kojima ve arkadaşları (19), HPC'ün düşük salım özelliğini yükseltmek için Mikronize HPC ( LH 41) ve akışkan yatak garnülasyon tekniği kullanmışlardır.

Yüksek viskoziteye sahip üç çeşit HPMC'nin fiziksel ve fizikokimyasal özellikleri ve bu üç polimerle hazırlanan değişik formülasyonlardaki teofilin matris tabletlerinin salım hızları, Lorenzo ve arkadaşları (20) tarafından araştırılıp karşılaştırılmıştır.

Tarconis ve arkadaşları (21), %10'luk konsantrasyonda HPMC kullanarak metronidazol'un matriks tabletlerini hazırlamışlardır ve %1, %3, %5, %7, %9, %10, %30 ve %50'lik konsantrasyonlarda CMC kullanarak aynı maddenin değişik formülasyonlarını hazırlamışlardır.

Iglesias ve arkadaşları (22), furosemid ve triamteren maddelerinin kombine halde oluşan problemleri gidermek amacıyla bu maddeleri belirli viskozitelerdeki HPMC'de disperse ederek yeni matriks formülasyonlar hazırlamışlardır.

#### 2.1.4. Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemlerde salım mekanizmaları:

Farmasötik dozaj şeklinden etkin madde salımı sıfıncı dereceden olmalıdır. Salım hızı:

$$dC/dt = Kr^0 \quad \text{eşitlik 1}$$

şeklinde. Sıfıncı dereceden salım hızını elde etmek için değişik yöntemler söz konusudur (23).

**Difüzyon:** Sürekli salım sağlayan dozaj şekillerinin büyük kısmında etkin madde salımı, difüzyonla kontrol edilir. Suda çözünmeyen bir membran bu amaçla kullanılır. Salım hızı

$$dC/dt = ADK\Delta C/l \quad \text{eşitlik 2}$$

$dC/dt$ : salım hızı, A: alan, D: difüzyon katsayısı, K: ilacın membrandan dağılma katsayısı, l: film tabakasının kalınlığı,  $\Delta C$ : membranın iki yüzü arasındaki konsantrasyon farkıdır. Sabit bir salım hızının elde edilmesi için, 2 no'lu eşitliğin sağındaki parametreler sabit tutulmalıdır. Genelde bu parametrelerden bir veya birkaçı değişeceğinden salım hızında sıfıncı dereceden uzaklaşacaktır (6, 23).

**Çözünme hızı:** Etkin madde veya ilaç molekülü polimerik bir materyal içine yerleştirilmiştir. Polimerlerin çözünme hızı ilacın salım hızını belirler. Salım hızı çözünme hızı veya erozyonla belirleniyorsa :

$$dC/dt = A \cdot dX/dt \cdot f(C) \quad \text{eşitlik 3}$$

Burada  $dX/dt$ : erozyon hızı,  $f(C)$ : matriks içindeki konsantrasyon profili, A ise alanı göstermektedir (23).

**Osmoz:** Tabletten veya partikülün etrafı yarı geçirgen bir membranla kaplanır. Yarı geçirgen membrandan sadece su geçebilir, etkin madde geçemez.

Membrandan penetre olan su osmotik tablet içeriğini çözerek bir osmotik basınç yaratır. Oluşan osmotik basınç yaratır. Oluşan osmotik basınç etkin madde çözeltisini delikten belirli hızda dışarı pompalar. Salım hızı  $dV/dt$  aşağıdaki eşitlikle verilir.

$$dV/dt = k \cdot A / l \cdot (\Delta\Pi) \quad \text{eşitlik 4}$$

3 no'lu eşitliğin sağ tarafı sabit tutulduğunda salım hızı sıfırıncı dereceden olacaktır. Bu eşitlikte, k: membranın geçirgenliğini, A: alan ve l: membranın kalınlığını göstermektedir.  $\Delta\Pi$  ise osmotik basınç farkını göstermektedir (6, 23).

### 2.1.5. Uzayan etki gösteren preparatların kontrolü

Uzatılmış etki sağlayan sistemlerin kontrolü; çözünme hızı testi ile in vitro; kan verilerinden yararlanılarak in vivo olarak yapılır. İlacın kan konsantrasyonu ve absorpsiyonu, ilacın çözünme hızı ile yakından ilgilidir. Çözünme hızı basamağı absorpsiyondan önce geldiği için çözünme hızını etkileyen herhangi bir faktör absorpsiyon hızını da etkilemektedir. Çözünme hızının genel bağıntısını ilk olarak Noyes ve Whitney ortaya koymuşlardır. Noyes-Whitney denklemi aşağıda verilmiştir (5, 9).

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

Burada;  $dC/dt$  : Çözünme hızı,  $k$  : Çözünürlük hız sabitesi

$S$  : Çözünen katının yüzey alanı

$C_s$  : İlacın çözünürlüğünü gösteren değer

$C$  : t zamanında çözücüdeki maddenin konsantrasyonu

#### 2.1.5.1. İn vitro kontrol :

İn vitro çözünme hızı deneylerinde döner sepet, palet (24-26), döner şişe (25) ve sürekli akış hücresi (25, 27) yöntemleri kullanılmaktadır.

Palet Yöntemi: Sistem cam yada inert, transparan materyal veya borosilikat camından yapılmış silindirik bir kap, motor, metalik shaft ve döner paletten ibarettir. Kap bir su banyosu içinde içerdiği vasatı test esnasında  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'de tutmaya ve yavaş bir şekilde çalkalanmasına elverişli olarak hazırlanmıştır. Karıştırıcı olarak palet (pervane) kullanılır. Yine shaft ve palet pasalanmaz çelikten yapılmıştır. Paletin alt kenarı ile kabın ortası arasında  $2.5 \pm$

0.2 cm uzaklık bulunmaktadır. Tablet veya kapsül, yüzmemesi için küçük bir tel spiral ile birlikte kabın dibine konur (24, 27).

### 2.1.5.2. İn vivo kontrol :

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

Kontrollü etkin madde serbestleştiren sistemlerin gelişiminde, iyi bir in vitro-in vivo korelasyon çok önemlidir. Korelasyonun sağlandıktan sonra zaman zaman sadece in vitro çözünme deneyleri yapılarak preparat hakkında bilgi edinilebilir. in vitro çözünme deneyi bulguları kullanılarak seriler arası varyasyon, ürün raf ömrü, minör formülasyon ve proses değişimleri saptanabilir (5,28).

## 2.2. FAKTÖRİYEL DENEMELER

Araştırmalarda farklı etkenlerin veya koşulların deney sonuçları üzerindeki etkilerini açıklamada yardımcı olur. Bu denemeler çeşitli etkenlerin ve bunlar arasındaki etkileşmelerin aynı zamanda bir arada tayini için tercih edilir. Preformülasyon çalışmaları için faktöriyel denemeler önemli bir seçici araçtır, zaman, maliyet ve efor kaybı önlenir. Birden fazla değişkenin olabilecek en az sayıda deneyle, incelenen olaydaki etkileri araştırılabilir (29-31).

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

1. İşlemler basittir,
2. İstenilen sonuca az sayıda deneyle ulaşılabilir,
3. Sonuçlar yüksek hassasiyettedir,
4. Çok boyutlu bir tasarımdır ve değişkenlerin değişiminden doğacak etki önceden tahmin edilebilir,
5. Deneysel hata deney sırasında belirlenebilir,
6. Daha karmaşık modeller gerektiğinde önceden bulunmuş deney sonuçları sonraki deney sonuçları ile birleştirilebilir,
7. Deney içindeki herbir test kümelerine ayrılabilir, böylece deney sonuçlarının değerlendirilmesinde hata yapma ihtimali azalır,

8. Tek etkenli deneylerden daha güvenilirdir,  
9. Etkenlerin hesabında bütün veriler kullanılır.

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

Faktöriyel denemelerin en basiti olan bu denemelerde, herbiri iki düzeyli olan iki etken denenmektedir. İki düzeyli A ve B etkenlerinde deneme kombinasyonları; (1) a, b, ve ab'dir. Bu deneme kombinasyonları düşük ve yüksek düzeylerine göre oluşturulan tablodan etkilerin katsayılarına göre bulguların analizi yapılır (26, 27). Çizelge 2-5'de görüldüğü gibi faktöriyel etki, iştirak ettiği veya yüksek düzeydeki konu kombinasyonu için (+), iştirak etmediği veya düşük düzeydeki konu kombinasyonu için (-) işareti almıştır. Örnek olarak A faktöriyel etkisini ele alacak olursak, birinci dereneme kombinasyonuna yani (1)'e A faktöriyel etkisi iştirak etmemektedir veya düşük düzeydedir. Buna bağlı olarak işareti (-)'dir. İkinci kombinasyon kendisidir veya yüksek düzeydedir ve işareti (+)'dır. AB etkileşimi için aynı sütundaki A ve B'nin işaretlerinin çarpımı ile işaretler bulunur. (a) ve (b) değişkene ait temel etkiyi, (ab) ise değişkenler arasında iç etkileşimin olup olmadığını gösterir. Bu diğer 2<sup>n</sup> faktöriyel denemeleri için de geçerlidir (29, 30).

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

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

Çizelge 2-1. İki faktöre göre deneme kombinasyonları(2<sup>2</sup>) (29, 30).

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

Çizelge 2-2. 2<sup>3</sup> Faktöriyel Denemesinde Kullanılan Formülasyon ve Etkilrin Katsayıları (29, 30).

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

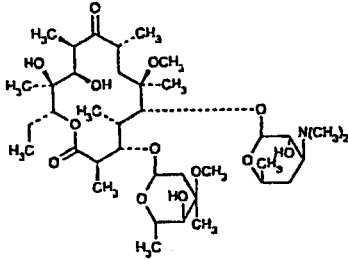
Çizelge 2-3. 2<sup>3</sup> Faktöriyel Denemesinde Toplam Etkilrin Hesaplanması (29, 30).

### 2.3. KLARİTROMİSİN HAKKINDA GENEL BİLGİLER

**Kimyasal formülü:**  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  **Molekül ağırlığı:** 748

Eritromisin, 6-O- metil, 6-O-metileritromisin

Açık formülü



**Madde miktarı:** her 1 mg klaritromisin kuru madde üzerinden 960µg dan az ve 1040µg fazla olmayacak şekilde  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  içermelidir.

**Paketleme ve saklama:** sıkı kapalı kaplarda saklanır.

**PH'sı** 7.5 ile 10.0 arasındadır.19 kısım su ve 1 kısım metanol karışımının 500 kısmında 1 kısım klaritromisin süspansiyon haline getirilir ve pH ölçümü yapılır.

**Nem içeriği:** %2 den az olmalıdır.

**Yakma bakiyesi:** %0.3 ten fazla olmamalıdır.

**Ağır metaller:** %0.002 den fazla olmamalıdır (32-34).

#### 2.3.1. Farmakolojik ve Farmakokinetik özellikleri

Klaritromisin; makrolid grubu yarı sentetik bir antibiyotik maddedir. Antibakteriyal etkisini, duyarlı bakterilerin 50S ribozom alt ünitelerine bağlanarak ve protein sentezini inhibe ederek gösterir. Klaritromisin in vitro olarak bir çok aerob, anaerob gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara karşı etkilidir. İlave olarak, 14-OH Klaritromisin metaboliti de klinik olarak antibakteriyal aktiviteye sahiptir. *H.influenzaya* karşı 14-OH Klaritromisin metaboliti 2 kat daha fazla etkiye sahiptir. Bununla birlikte izole edilmiş *Mycobacterium avium* Kompleks (MAC) mikroorganizmalarına 14-OH klaritromisin metaboliti, klaritromisine kıyasla 4-7 kere daha az etkilidir. MAC'a karşı bu aktivitenin klinik önemi bilinmemektedir. Betalaktamaz salgılanmasının Klaritromisin'in aktivitesine herhangi bir etkisi yoktur (35, 36).



Klaritromisin'in in vivo etkili olduğu mikroorganizmalar; Gram pozitif bakteriler; *Stafilococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Alpha-hemolytic Streptococci*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, Gram negatif bakteriler; *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella*, *Neisseria gonorrhoea*, *Legionella pneumophilla*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*. Mycoplazma; *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*. Diğer mikroorganizmalar ; *Chlamidia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *mycobacterium kansasii*, *mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intra cellulare*. Anaeroblar; *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*, *Propioni bacterium acnes*. (37).

Klaritromisin'in gram (+) ve gram (-) bakteriler, mikoplazma, *Clamidy'a* ya karşı in vitro ve in vivo antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Klaritromisin'in insanlarda enbüyük metaboliti olan 14 hidroksi klaritromisin klaritromisin kadar bu mikroorganizmalara karşı etkilidir. Fakat en yüksek aktiviteyi *H. İnfluenza*'da gösterir. Eritromisine karşı dirençli olan mikroorganizmalar, klaritromisine de dirençlidir. Bununla birlikte Klaritromisin atipikal mikobakteriuma karşı in-vivo, in vitro aktiviteye sahiptir (38).

Klaritromisin gibi yeni makrolid grubu antibiyotiklerin spektrumu gelecekte daha yeni makrolidlerin kullanılması için bir dizi yeniliğe götürmektedir. Klaritromisinle yapılan uygun klinik ve bakteriyolojik cevaplar çocuklardaki akut pnömonilerde görülmüştür. Bu etkin maddelerin cevap oranı, tüm hasta popülasyonlarında mikoplazma pnömoni ve klamidy pnömoni enfekte edilmiş hastalarda artmıştır. Ayrıca bu iki bakteriye AIDS'li hastalarda karşılaşılması Klaritromisin'in önemini arttırmaktadır (39).

Klaritromisin'in farmakokinetik parametreleri ve anne sütüne geçişinin incelenmesinde; 12 lohusa devresindeki enfeksiyonlu hastaya (24-38 yaşlarında, 44-83 kg arası) günde iki defa 250 mg Klaritromisin uygulanmıştır. Kan numuneleri ve anne sütü belli aralıklarla alınmıştır. Klaritromisin ve aktif metaboliti 14- hidroksi Klaritromisin, YBSK ve elektrokimyasal saptama ile tayin edilmiştir. İncelemelerde hastalarda Klaritromisin'in serum konsantrasyonu

sağlıklı gönüllülerden daha yüksek çıkmıştır. Klaritromisin ve 14 – hidroksi Klaritromisin'in anne sütündeki ana pik konsantrasyonlarının serumdaki konsantrasyonlarıyla sırasıyla karşılaştırılmış ve %25'e %75 olarak bulunmuştur. Tüm hastalarda 2-4 gün ilaca bağlı olmayan yan etkiler kontrol edilmiş. Klaritromisin lohusalık dönemi enfeksiyonlarında kullanılmak üzere uygun bir antibiyotik olarak görülmüştür. Bunun sebebi ise anne sütünde tolere edilebilen oranlarda bulunmasıdır (40).

Klaritromisin oral uygulamadan sonra hızla absorblanır, 250 mg'lık tabletlerde biyoyararlanım yaklaşık olarak %55'dir. Yetişkinlerde tablet ve süspansiyon biyoyararlanımı eşit dozlarda benzerdir. Yiyecekler absorpsiyonu hafifçe geciktirir ve aktif metabolitin oluşma süresini uzatır. Fakat biyoyararlanım miktarını yani absorpsiyon derecesini etkilemez. Yetişkinlere 250 mg süspansiyon, oral olarak gıdalarla beraber verildiğinde; Klaritromisin'in plazma konsantrasyonu %23 kadar azalmaktadır (35).

Klaritromisin'in metabolitlerinden olan 14- hidroksi klaritromisin aktiftir. Bu metabolit karaciğerde Klaritromisin'in hidroksillenmesiyle oluşmaktadır. Oral uygulama sonucu elde edilen pik alanı intravenöz uygulamaya kıyasla daha büyüktür. Klaritromisin'in asidik şartlarda çok iyi bir stabiliteye sahip yeni bir makrolid grubu antibiyotiktir. Klaritromisin'in eritromisine göre daha yüksek farmakokinetik özelliğe sahiptir. Bunun sebebi olarakta gastrik pH'daki stabilitesinin yüksekliği gösterilmiştir, buna delil olarak da yüksek plazma seviyeleri yüksek doku afiniteleri (özellikle akciğerler) gösterilmiştir (41).

#### **Gıda ve etkin maddelerle etkileşimleri**

Yiyecekler Klaritromisin'in absorpsiyonunu hafifçe geciktirir ve aktif metabolitin oluşma süresini uzatır. Yetişkinlere 250 mg Klaritromisin süspansiyon oral olarak yiyeceklerle beraber verildiğinde; plazma konsantrasyonu %23 oranında azaltmaktadır. Bu nedenle aç karnına alınmasını tavsiye edilir (35).

#### **Dokuya dağılımı**

Lipofilik olan klaritromisin'in, dokulardaki konsantrasyonu serumdaki konsantrasyonuna göre 10 kat daha fazladır. Serum proteinlerine geri dönüşümlü ve zayıf olarak bağlanır (38).

### **Atılım**

2 günlük dozlamayla (günde 2 defa) yapılan çalışmalarda; 250 mg için idrarda %15-20 değişmemiş ilaca rastlanır. 500 mg için ise yaklaşık olarak %36 değişmemiş ilaca rastlanır. 14- hidroksi klaritromisin idrardaki major metabolittir (yaklaşık olarak verilen dozun %10-15 kadar ). Kalan etkin madde safra salgısıyla ve feçesle atılır. %10-15 kadar etkin madde feçesten tekrar emilir (37).

### **Metabolizma**

Klaritromisin oral uygulamadan sonra Gastrointestinal kanaldan hızlı ve iyi absorblanır. Mikrobiyolojik olarak aktif metaboliti olan 14-hidroksi klaritromisine ilk geçiş etkisiyle metabolize olur. Klaritromisin'in farmakokinetiği nonlineerdir. Klaritromisin %80 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Klaritromisin mide dokusu ve mukozasına da penetre olur. Omeprazole birlikte alındığında mide dokusuna ve mukozasına bağlanma daha fazla olur (37).

Klaritromisin, batılı gönüllülerde denenmiş ve metabolizma çalışması yapılmıştır. Metabolizma esnasında oluşan en büyük metabolit lakton halkasının 14. pozisyonundan oksidatif N- demetilasyon ve hidroksilasyon olmasıdır. Lakton halkasının 14. pozisyonunda hidroksilasyonla ortaya çıkan ana metabolit, 14-hidroksi klaritromisindir. 14- hidroksi (R) klaritromisin, 14 -hidroksi (S) klaritromisine kıyasla daha yüksek miktarlarda oluşur. Bunun yanında ikinci bir metabolite feçes ve idrarda rastlanmıştır (41).

### **Yan etkiler**

Klaritromisin'in yetişkin hastalarda en sık kaydedilen yan etkileri; diyare, mide bulantısı, tat almada anormallik (%3), dispepsi, karın ağrısı ve baş ağrısı (%2) şeklindedir. Çocuklarda ise sıklıkla kaydedilen yan etkiler; diyare, kusma (%6), karın ağrısı, baş ağrısı (%2) ve isilik (%3) şeklindedir. Bu yan etkiler hafif ve geçici türdedir (35, 42).

### 3.DENEYSEL KISIM

#### 3.1 Araç ve gereçler

##### 3.1.1. Kullanılan Maddeler

Klaritromisin	Ambfar, Hollanda
Magnezyum stearat	E.Merck, Almanya
Hidroksipropil metilselüloz 100.000 cps	Shinetsu, Japonya
Eudragit RL/PO	RöhmPharma, Almanya
Karbopol 934	Goodrich, İngiltere
Metil alkol	E.Merck, Almanya
Kloroform	E.Merck, Almanya
Monobazik potasyum fosfat	Riedel de Haen, Almanya
Fosforik asit	E.Merck, Almanya

##### 3.1.2. Kullanılan Aletler

Kübik karıştırıcı	Erweka, Almanya
Kumpas	Somet
Karıştırıcı	Janke and Kunkel, IKA
pH metre	Orion, Shimadzu, Japonya
Çözünme hızı cihazı	Aymes, Türkiye
Friabilitör	Roche, İsviçre
Sertlik ölçme aleti	Erweka, Almanya
Tablet makinası	Korsch, Almanya
Motor	Erweka, Almanya
YBSK sistemi	Hewlett Packard HP1100, ABD
Kolon	Ultracarb C20, ABD
Spektrofotometre (IR)	Shimadzu FTIR-8300, Japonya
Erime derecesi tayin cihazı	Electrothermal Engineerin Ltd.( 6734)
Ultrasonik banyo	Transsonic T470-H, Almanya

## 3.2. Yöntemler ve deneyler

### 3.2.1. Klaritromisin'in tanınması

#### 3.2.1.1. IR spektrumu

Elektromagnetik spektrumun 0.78  $\mu\text{m}$  ile 1 mm arası infrared alan olup; bunun 0.78-2.5  $\mu\text{m}$  bölgesi yakın IR, 2.5-15  $\mu\text{m}$  bölgesi organik kimyada yararlanılan IR bölgesi ve 15 $\mu\text{m}$ -1mm bölgesi uzak IR bölgesi olarak bilinir. Klaritromisin'in referans IR spektrumunda 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ , de karakteristik gerilim bantları görülür (26).

Klaritromisin'in IR spektrumu 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  aralığında , potasyum bromür diskler arasında çekilmiş ve etkin maddenin karakteristik pikleri tespit edilmiştir.

#### 3.2.1.2. Yüksek basınçlı Sıvı Kromatografisi (YBSK)

Klaritromisin'in miktar tayini YBSK ile yapılmıştır.

Kolon: Ultracarb C20 (phenomenex, 250 x 4.8 mm, 5  $\mu\text{m}$ )

Mobil faz: 0.067 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  :  $\text{CH}_2\text{OH}$  ) (350 : 650)

Gradient akış hızı: 1 mL/dak

Dedektör: HP-DAD 1100

Dalga boyu: 210 nm

Enjektör: Hamilton enjektör (10  $\mu\text{L}$ )

Enjeksiyon hacmi: 20  $\mu\text{L}$

Gradient süresi: 7 dakika

Kolon sıcaklığı: 50°C

Mobil faz: Metanol ve 0.067 M monobazik potasyum fosfat (650:350) karışımı şeklinde hazırlanır. Fosforik asit ile pH 4.0'a ayarlanır. Por çapı 0.5  $\mu\text{m}$  veya daha ince olan filtreden (milipor filtre 0.5  $\mu\text{m}$ ) geçirilir. Mobil fazdan gelebilecek hava kabarcıklarının kolonu tıkamaması için 20 dakika ultrasonik ses banyosunda bekletilerek mobil faz içerisindeki hava kabarcıklarının uzaklaşması sağlanır.

Standart çözelti olarak USP'de belirtilen çözelti kullanılır.

**Numune çözeltisi hazırlama:** Tam olarak tartılmış 65 mg klaritromisin 100 mL'lik balonjojeye aktarılır, metanolde çözündürülür ve 100 mL'ye metanolla tamamlanır. Bu çözeltiden 10 mL, 50mL'lik balonjojeye aktarılır, mobil faz ile 50 mL'ye tamamlanır, karıştırılır ve por çapı 0.5 $\mu$  veya daha ince olan bir filtreden (milipor filtre 0.5  $\mu$ m) geçirilir. Numune çözeltisinden gelebilecek hava kabarcıklarının kolonu tıkamaması için 20 dakika ultrasonik ses banyosunda bekletilerek numune çözeltisi içerisindeki hava kabarcıklarının uzaklaşması sağlanır. Bu filtrat numune çözeltisi olarak kullanılır.

**Kromatografik sistem:** Likid kromatografi 210 nm'lik bir dedektör ve analitik kolon: 4.6 mm x 15 cm dolgu maddesi: L1, kolon sıcaklığı 50°C, akış hızı 1mL/dakikadır. Kromatogramların pik alanları kaydedilir, kolon performansı klaritromisin piki ile tespit edilir (32-34,44-46).

Enjeksiyon hacmi 20 $\mu$ L ve akım hızı da 1mL/dak olarak ayarlanmıştır. Hazırlanan numune çözeltisi ve bundan elde edilen major pikle Klaritromisin'in standart çözeltisinden elde edilen major pikler karşılaştırılmıştır. Numune çözeltisinden elde edilen major pikle standart çözeltiden elde edilen major pik alıkonma zamanları karşılık gelir (32-34, 44-46).

### 3.2.1.3. Erime derecesi tayini

Kılcal tüp içine yerleştirilmiş Klaritromisin'in erime derecesi tayin cihazı ile erime derecesi tayin edilmiştir.

### 3.2.1.4. Çözünürlüğün saptanması

Klaritromisinin distile suda ve 0.1 M sodyum asetat tamponunda (pH 5) çözünürlüğünü bulabilmek için aşırı doymuş çözeltileri hazırlanmış ve ultrasonik banyoda 15-20 dakika karıştırılmıştır. Çözeltiler süzgeç kağıdından (whatman-siyah bantlı), süzülerek çözünmemiş maddelerden kurtarılmıştır. Süzüntüde gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra YBSK ile miktar tayini yapılmıştır.

### 3.2.2. Klaritromisin'in stabilitesi

Stabilite çalışması için Klaritromisin'in metanol, pH 5 Asetat tamponu ve distile sudaki 1mg/mL'lik çözeltileri hazırlandıktan sonra hemen sonra, 1. ve 2.

günlerde Klaritromisin miktarları YBSK yöntemi ile tayin edilmiştir (çözeltiler oda sıcaklığında ve buzdolabında bekletildi). Elde edilen sonuçlara göre etkin maddenin çalışma şartlarından etkilenip etkilenmediği gösterilmiştir.

### 3.2.3. Klaritromisin'in miktar tayini

Klaritromisinin miktar tayini için USP 24 teki miktar tayini yöntemi kullanılmıştır.

Mobil faz: Metanol ve 0.067 M monobazik potasyum fosfat(650:350) karışımı olarak hazırlanır. Fosforik asit ile pH 4.0'a ayarlanır. Por çapı 0.5 µm veya daha ince olan filtreden (milipor filtre 0.5 µm) geçirilir. Mobil fazdan gelebilecek hava kabarcıklarının kolonu tıkamaması için 20 dakika ultrasonik ses banyosunda bekletilerek mobil faz içerisindeki hava kabarcıklarının uzaklaşması sağlanır. Standart çözelti olarak USP'de belirtilen çözelti kullanılır.

Numune çözeltisi hazırlama: Tam olarak tartılmış, 65 mg klaritromisin 100 mL'lik balonjojeye aktarılır, metanolde çözündürülür ve 100 mL'ye tamamlanır. Bu çözeltiden 10 mL, 50 mL'lik balonjojeye aktarılır, mobil faz ile 50 mL'ye tamamlanır, karıştırılır ve por çapı 0.5µ veya daha ince olan bir filtreden (milipor filtre 0.5 µm) geçirilir. Bu filtrat numune çözeltisi olarak kullanılır.

Kromatografik sistem: 210 nm'lik bir dedektör (HP- DAD 1100 ) ve analitik kolon (Ultracarb C20 -Phenomenex, 250 x 4.6 mm, 5µ) monte edilmiş sıvı kromatografi sistemi kullanılmıştır: 4.6 mm x 15 cm dolgu maddesi: L1, kolon sıcaklığı 50°C, akış hızı 1mL/dakikadır. Kromatogramların pik alanları kaydedilir, kolon performansı klaritromisin piki ile tespit edilir. Enjeksiyon hacmi 20 µL olarak uygulanmıştır (32-34,44-46).

49.8 mg Klaritromisin 10 mL mobil fazda çözündürülmüş ve 4.98 mg/mL'lik stok çözelti hazırlanmıştır. Stok çözeltiden 0.1 mL, 0.2 mL, 0.5 mL, 1.0 mL, 2.0 mL, 5.0 mL alınarak ayrı ayrı 10 mL'lik balon jelerde mobil faz ile 10 mL'ye tamamlanmış ve 0.0498, 0.0996, 0.249, 0.498, 0.996 ve 0.249 mg/mL'lik seri halde çözeltiler hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin yukarıda belirtilen şartlarda YBSK ile pik alanları ölçülmüştür. Elde edilen kromatogramların pik alanlarından ve konsantrasyon değerlerinden yararlanılarak kalibrasyon eğrisi çizilmiş, doğru denklemi ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Hazırlanan stok

çözeltileri ile kalibrasyon eğrisi hazırlanır, bu eğri miktar tayini hesaplamalarında kullanılır. 49,8 mg Klaritromisin hareketli fazda çözülerek 10 mL'ye tamamlanır, bu çözeltiden 0.0498-4.98 mg/mL konsantrasyon aralığında seyreltmeler yapılarak kalibrasyon eğrisi çizilmiş korelasyon katsayısı ve doğru denklemi hesaplanmıştır.

### 3.2.4. YBSK için validasyon çalışmaları

Validasyon, bir analiz yöntemini performans özelliklerini istenilen analitik uygulamada, belirlenen koşullarda sağlandığını göstermek için yapılan işlemlerdir. Yani, yöntemin geçerliliği, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliğinin kanıtlanmasıdır. Bunu göstermek için kullanılan analitik parametreler doğrusallık (linearity), doğruluk (accuracy), kesinlik (precision), özgürlük (specificity), seçicilik (selectivity), tutarlık (ruggedness) ve stabilite (stability) dir.

Kesinlik: deney sonucu elde edilen değerlerin gerçeğe yakınlığını ifade eder. Yeniden yapılabilirlik (reproducibility), farklı koşullarda aynı yöntemle hazırlanan örneklerden elde edilen sonuçların uyumu, tekrarlanabilirlik (repeatability) ise aynı örnekten kısa zaman aralıkları ile elde edilen sonuçların uyumunu ifade eder (26).

İn vitro çözünme hızı çalışmalarının yapıldığı 0.1 M sodyum asetat tamponunda Klaritromisin'in 0.0498 mg/mL, 0.498 mg/mL ve 4.98 mg/mL'lik kalibrasyon eğrisini hazırladığımız konsantrasyon aralıklarında çözeltileri hazırlanmıştır. Çözeltilerin kromatogram alanları 210 nm'de ölçülmüştür (n=6). Bu işlem birbirini takip eden üç gün boyunca 3 defa tekrar edilmiştir. Standart sapma (SS) ve varyans katsayıları hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre gün içi ve günler arası kesinlik değerleri hesaplanmıştır (47-49).

Doğrusallık: Kalibrasyon sınırları içinde olmak üzere Klaritromisin'in 4.98 mg/mL'lik seyreltmeyle 0.0498-4.98 mg/mL'lik konsantrasyonlarda seri çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin kromatogram alanları 210 nm'de belirlenmiştir. Bu değerlerden yararlanarak doğru denklemi ve korelasyon katsayısı hesaplanarak yöntemin doğrusallığı hakkında bilgi edinilmiştir (n=3).





Çizelge 3-3: Çalışmanın deneme kombinasyonları.

	HPMC	Karbopol 934	Eudragit RL/PO
(1)	-	-	-
a	%10	-	-
b	-	%10	-
ab	%5	%5	-
c	-	-	%10
bc	-	%5	%5
ac	%5	-	%5
abc	%3.33	%3.33	%3.33

Her deneme kombinasyonu için klaritromisin ve magnezyum stearat miktarı sabit tutulmuştur.

Yapılan 8 çalışmaya ait formüller aşağıdaki gibidir.

Çizelge 3-4. Klaritromisinin matris tablet formülasyonları.

Tablet içeriği (mg)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Klaritromisin	470	470	470	470	470	470	470	470
HPMC 100.000cps	-	47	-	23.5	-	23.5	-	15.67
Karbopol 934	-	-	47	23.5	-	-	23.5	15.67
Eudragit RL/PO	-	-	-	-	47	23.5	23.5	15.67
Magnezyum stearat	13	13	13	13	13	13	13	12

Aşağıdaki eşitliklerden yararlanarak sürdürme dozu hesaplanmıştır (50, 51).

$$Dt = Dn + Ds,$$

$$Ds = Dn K t,$$

$$Dt = Dn + Dn K t,$$

$$Dt = Dn (1 + K t), \quad Dt = Dn (1 + 0.693 t / t_{1/2})$$

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

$$Dn = \text{Normal doz},$$

$$Ds = \text{Sürdürme dozu},$$

$$t_{1/2} = \text{İlacın biyolojik yarı ömrü},$$

$$K = \text{İlacın salıverilme hız sabiti},$$

$$t = \text{Tedavi süresi},$$

### 3.4.1.5. Kırılabilirlik (Ufalanma - aşınma) kontrolü

Her bir formülasyon için tozlarından kurtarılan 5 tablet hassas terazide tartılmış ve friabilitöre yerleştirilmiştir. Friabilitör dakikada 25 devirle 4 dakika döndürüldükten sonra tozlardan kurtarılan tabletleri yeniden tartılmış aradaki fark bulunarak yüzde friabilite (ufalanma- aşınma) hesaplanmıştır.

### 3.4.1.6. İn vitro çözünme hızı kontrolü

Hazırlanan tabletlerde in vitro koşullarda etkin maddenin salınımı incelenmiştir. İn vitro çözünme hızı deneylerinde, USP XXIV'te tanımlanan palet yöntemi kullanılmıştır.

**Ortam :** 0.1 M sodyum asetat tamponu; 900 mL 0.1 M sodyum asetat tamponu: 13.61 g sodyum asetat trihidrat 1 L'lik balonjojeye aktarılır. Su ile çözülür ve hacme tamamlanır, ve karıştırılır. 0.1 M asetik asitle pH 5.0 ayarlanır.

**Devir:** 50 rpm

**Yöntem:** Palet yöntemi

**Sıcaklık:** 37±0.5 °C

Çözünme hızı deneyi 8 saat boyunca sürmüştür. 30 dakikada bir numune alınıp çözünen klaritromisin miktarı YBSK yöntemiyle ölçülmüş ve doğru denklemden yararlanarak etkin madde miktarı ve % salım hesaplanmıştır. Ortalamalar alınarak zamana karşı yüzde Salım değerlerinden hareketle çözünme hızı profilleri çizilmiştir. Bizim deney sonuçlarımıza göre en ideal olabilecek formülasyona ait çözünme hızı sonuçlarının, bilgisayar programı uygulanarak, çözünme hızı kinetikleri incelenmiştir. Veriler 0. Derece ( $Kr^0$  : sıfırıncı derece Salıverme hız sabiti), 1. Derece ( $Kr^1$  : birinci derece salıverilme (serbestleşme) hız sabiti), Hixon-Crowel (sink) (K: çözünme hızı hız sabiti), RRSBW (T: ilacın %63.20'sinin çözünmesi için geçen süre, B: uyum (durum) faktörü, Q. Squar root of time (k: hız sabitesi), Higuchi ve Hopfenberg (Küresel;  $k'$ , silindirik;  $k''$  ve slab;  $k'''$  hız sabiteleri) kinetiklerine uygulanmıştır. Elde edilen bulgular determinasyon katsayılarına ( $r^2$ ), sapmaların karelerinin bağıl toplamına (WSSD: Weighted sum of squared deviations) ve Akaike kriterlerine göre değerlendirilmiştir (53).

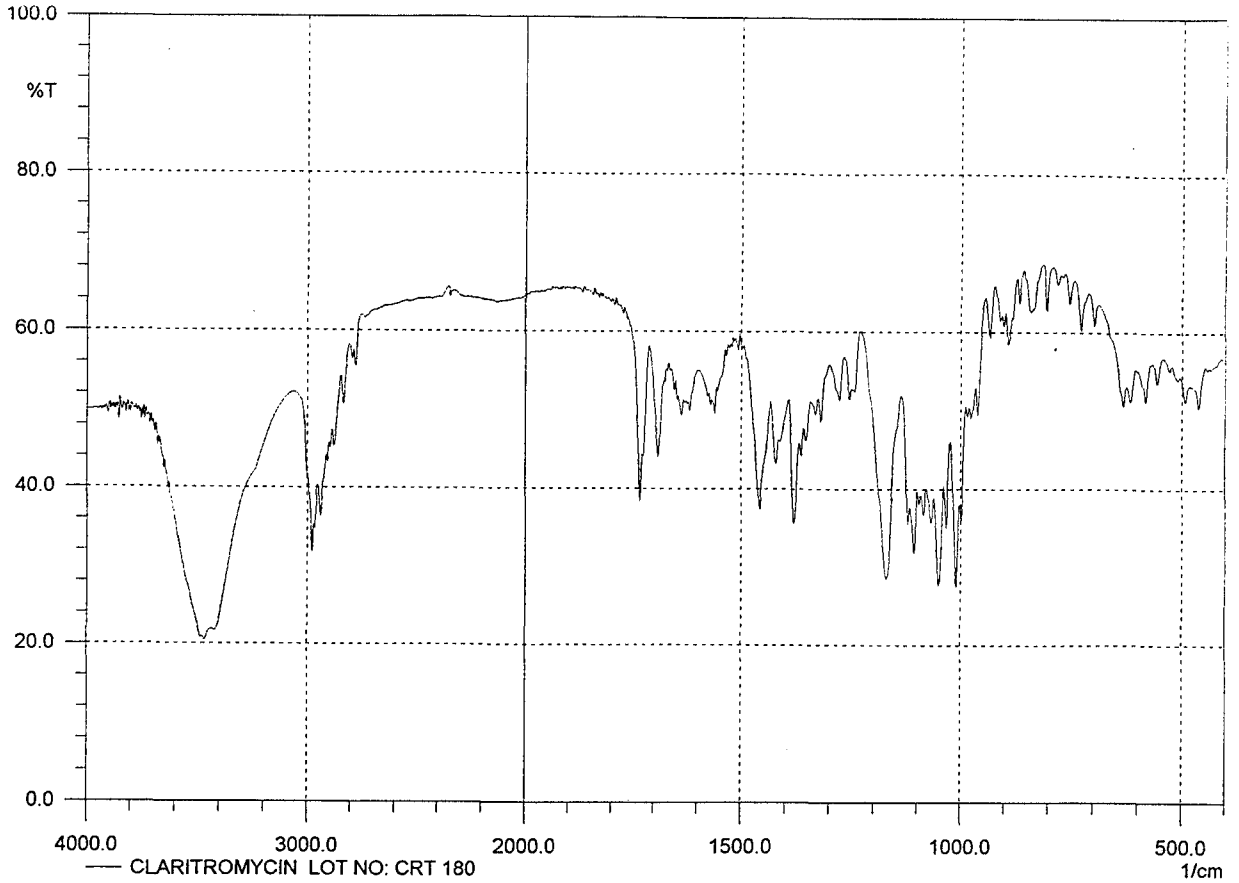
Miktar tayini çalışması, Metanol ve 0.067 M monobazik potasyum fosfat(650:350) karışımında (Fosforik asit ile pH 4.0'a ayarlanır), çözünme hızı çalışmaları ise 0.1 M sodyum asetat tamponunda (pH 5.0) yapılmıştır. Bu değişikliğin miktar tayinine nasıl yansıtacağını araştırmak amacıyla; her iki çözücü sisteminde ayrı ayrı 0.498 mg/mL'lik klaritromisin çözeltileri hazırlanmış, aynı şartlarda YBSK ile pik alanları ve gradient süreleri kontrol edilmiştir. Bu değişikliğin pik alanlarını ve gradient süresini etkileyip etkilemediği araştırılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klaritromisin'in tanınması

#### 4.1.1. Klaritromisin'in IR spektrumu:

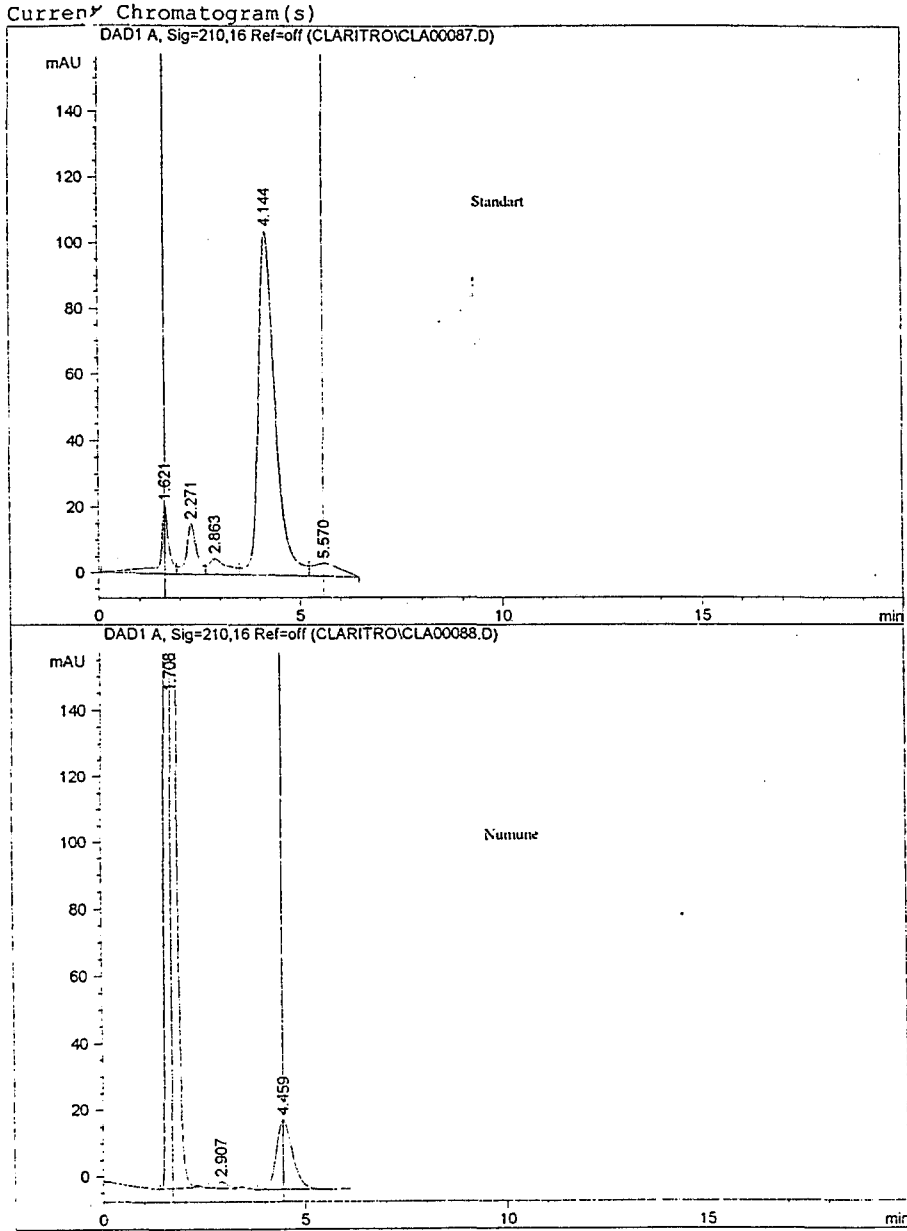
Klaritromisin'in potasyum bromür diskle IR spektrumu alınmış ve 3400-3600  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde O-H gerilim bandı, 2900-2980  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde C-H gerilim bandı, yaklaşık 1745-1725  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde esterlerdeki C=O gerilim bandı, yaklaşık 1720-1710  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde ketonlardaki C=O gerilim bandı, 1370-1385  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde -CH<sub>3</sub> grubu gerilim bandı, 1170  $\text{cm}^{-1}$  bölgesi civarında esterlerdeki C-O gerilim bandı, 2850  $\text{cm}^{-1}$  bölgesi civarında O-CH<sub>3</sub> gerilim bandı 1050-1100  $\text{cm}^{-1}$  bölgesi civarında N-C gerilim bandı tespit edilmiştir. Bu gerilim bandları, standart Klaritromisin'in gerilim bandları ile hemen hemen aynı olduğu için çalışmamızda kullandığımız maddenin, standartlara uygun olduğunu göstermektedir.



Şekil 4-1: Klaritromisin'in IR spektrumu

#### 4.1.2. YBSK

Bölüm 3.2.1.2'de anlatıldığı gibi Klaritromisin'in YBSK ile analizi yapılmıştır ve numune çözeltisinden elde edilen major pikle standart çözeltiden elde edilen major pik alıkonma zamanları aynı bulunmuştur (Şekil 4-2).



Şekil 4-2: Klaritromisin'in YBSK ile elde edilen kromatogramı

### 4.1.3. Erime derecesi

Klaritromisin'in erime derecesi  $220 \pm 2.674^{\circ}\text{C}$  olarak saptanmıştır. Bu değer farmakope bilgileri ile uyum göstermektedir.

### 4.1.4. Klaritromisinin çözünürlüğünün saptanması

3.2.1.4'deki yöntem kullanılarak, Klaritromisin'in çözünürlüğü tayin edilmiş ve sonuçlar distile suda 0.078 mg/mL, 0.1M sodyum asetat tamponunda 3.8 mg/mL olarak bulunmuştur.

### 4.2. Klaritromisin'in stabilitesi

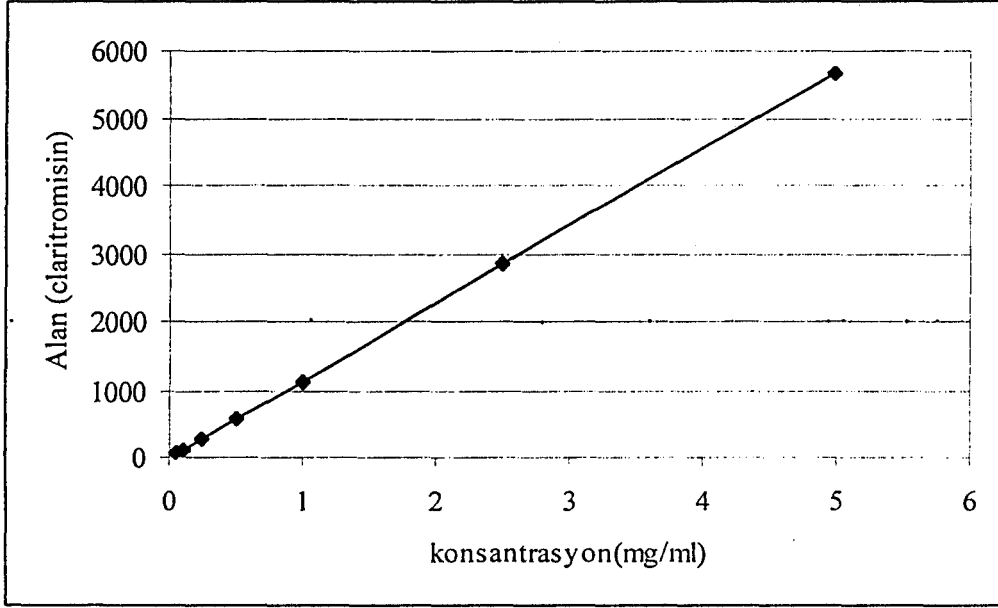
Bölüm 3.2.2'de anlatıldığı gibi yapılan stabilite deneyinin bulguları Çizelge 4.1 de verilmiştir. Distile su, metanol ve 0.1 M Asetat tamponunda taze hazırlanmış 1mg/mL konsantrasyonunda Klaritromisin çözeltileriyle bu çözeltilerin  $+4^{\circ}\text{C}$  (buz dolabı şartları) ve oda sıcaklığında 3 gün süreyle bekletildikten sonraki Klaritromisin konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark görülememiştir.

Çizelge 4-1: Klaritromisin çözeltilerinin stabilitesi

	Klaritromisin miktarı mg/ml		
	Distile su	0.1 M Asetat tamponu	Metanol
Başlangıç	0.078	0.98	0.70
3 gün sonra (oda sıcaklığı $25^{\circ}\text{C}$ )	0.078	0.99	0.76
3 gün sonra (buzdolabı $4^{\circ}\text{C}$ )	0.078	0.99	0.79

### 4.3 Klaritromisin'in miktar tayini

Bölüm 3.2.3.'de anlatıldığı gibi yapılan deneyler sonucu elde edilen bulgulardan standart eğrisi çizilmiştir. Korelasyon katsayıları ve doğru denklemi hesaplanmıştır. Standart eğri Şekil 4-3.'de , verilmiştir.



Şekil 4-3.: Klaritromisinin kalibrasyon eğrisi

Doğru denklemi:  $y=1139,67 x -5,73$

Korelasyon katsayısı,  $r=0,9999$

Bölüm 3.3.1. a'daki gibi tabletlerde klaritromisin tayini yapılmıştır. Sonuçlar Çizelge 4-2. de verilmiştir.

49.8 mg klaritromsin 10mL mobil fazda çözündürüldü. 4.98 mg/mL'lik stok çözelti hazırlanmıştır.

1- 0.1 mL stok çöz. +mobil faz k.m. 10 mL → 0.0498 mg/mL

2- 0.2 mL stok çöz. + mobil faz k.m. 10 mL → 0.0996 mg/mL

3- 0.5 mL stok çöz. + mobil faz k.m. 10 mL → 0.249 mg/mL

4- 1 mL stok çöz. + mobil faz k.m. 10 mL → 0.498 mg/mL

5- 2 mL stok çöz. + mobil faz k.m. 10 mL → 0.996 mg/mL

6- 5 mL stok çöz. + mobil faz k.m. 10 mL → 2.49 mg/mL

7- aynı oranda stok çözelti → 4.98 mg/mL



Çizelge 4-2: Kalibrasyon için 5 seri çözeltilerden elde edilen alanların ortalamaları.

Konsantrasyonlar	Pik alanları					Ortalama $\pm$ ss
0.0498 mg/mL	54	52	56	50	53	53 $\pm$ 3.678
0.0996 mg/mL	115	112	109	118	114	113.6 $\pm$ 10.234
0.249 mg/mL	301	272	286	297	274	286 $\pm$ 2.699
0.498 mg/mL	578	541	563	557	561	560 $\pm$ 8.447
0.996 mg/mL	1170	1094	1082	1106	1132	1106.8 $\pm$ 39.08
2.49 mg/mL	2801	2871	2834	2852	2832	2839.6 $\pm$ 26.33
4.98 mg/mL	5687	5652	5701	5619	5691	5670 $\pm$ 51.222

#### 4.4. YBSK ile miktar tayini için validasyon sonuçları

##### 4.4.1. Tekrarlanabilirlik ve kesinlik

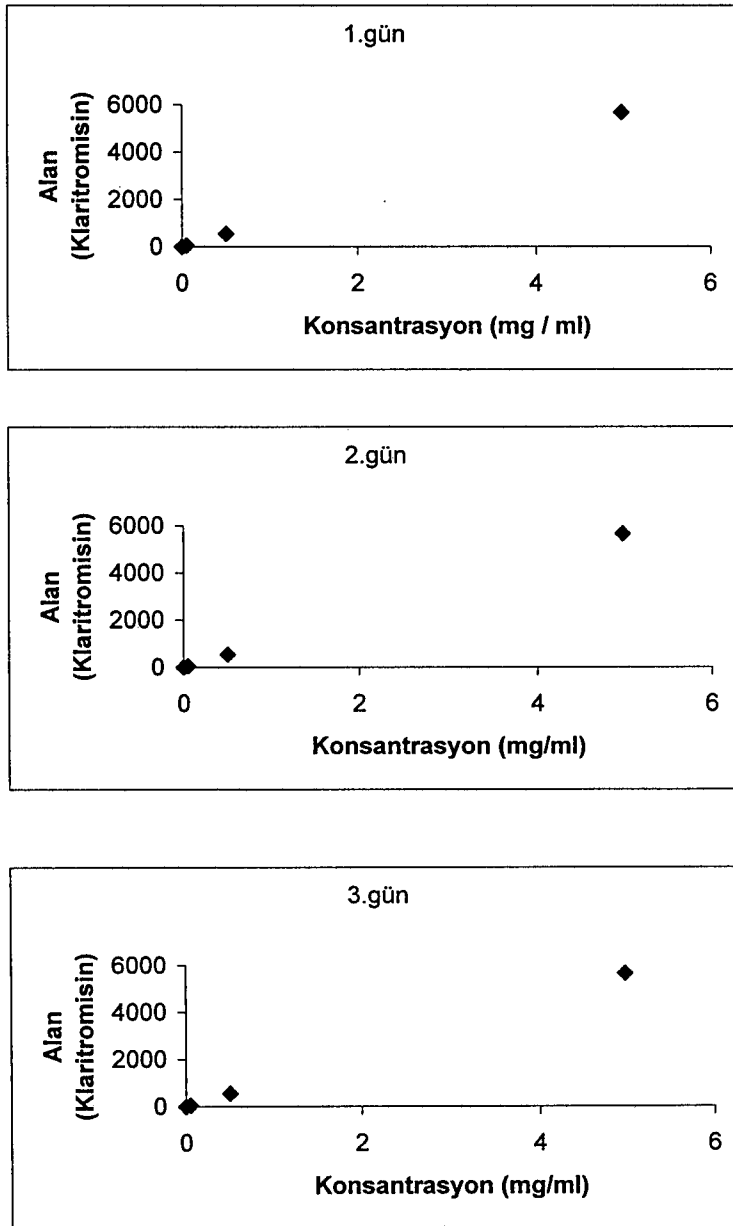
Bölüm 3.2.4.'te anlatıldığı gibi Klaritromisin'in üç farklı konsantrasyonu ile ayrı ayrı üç gün ( $k=3$ ) çalışılmış ve çözeltilerin YBSK yöntemi ile kromatogramları alanları ölçülmüş ve bu verilerden hareketle standart sapma (SS), rölatif standart sapma (RSS) (varyans katsayısı) hesaplanmıştır. Sonuçlar çizelge 4-3'te verilmiştir (32, 47-49).

Çizelge 4-3. YBSK ile miktar tayinine ait tekrarlanabilirlik ve kesinlik sonuçları.

Konsantrasyon (mg/mL)	0.1 M sodyum Asetat tamponu
Tekrarlanabilirlik	
0.0498	16.08
0.498	32.6
4.98	13.69
Kesinlik	
0.0498	16.09
0.498	32.6
4.98	17.6

#### 4.4.2. Doğrusallık

Bölüm 3.2.4'te anlatıldığı gibi 4.98 mg/mL'lik stok çözeltilerden 0.0498-4.98 mg/mL'lik konsantrasyonlarda seriler halinde çözeltiler hazırlanmış ve YBSK ile bu çözeltilerin 210 nm'deki kromatogram alanları bulunmuştur. Konsantrasyona karşı alan grafiği çizilerek kalibrasyon eğrisi elde edilmiş, korelasyon katsayısı ve doğru denklemi hesaplanmıştır. Sonuçlar Şekil 4-4'de verilmiştir.



Şekil 4-4. 1., 2. ve 3. Gün'e ait doğru denklemleri

1.gün → doğru denklemi  $y= 1139.633 X - 5.555$ ,  $r= 0.9999$

2. gün→ doğru denklemi  $y= 1137.623 X - 3.873$ ,  $r= 0.9999$

3. gün→ doğru denklemi  $y= 1137.402 X - 5.444$ ,  $r= 0.9999$

#### **4.5. Klaritromisin matriks tabletlerine ait bulgular**

##### **4.5.1. Tabletlerde yapılan kontroller**

###### **4.5.1.1. Etkin madde miktarının saptanması**

Etkin madde miktar tayini YBSK yöntemiyle bölüm 3.3.1. a' da anlatıldığı gibi yapılmıştır. Sonuçlar Çizelge 4-4'te verilmiştir.

###### **4.5.1.2. Yükseklik ve çap kontrolü**

Bölüm 3.3.1.b'de anlatıldığı gibi yapıldı ve sonuçlar Çizelge 4-4'te verilmiştir.

###### **4.5.1.3. Ağırlık sapması kontrolü**

Bölüm 3.3.1.c'de anlatıldığı şekilde yapıldı ve sonuçlar Çizelge 4-4'te verilmiştir.

###### **4.5.1.4.Sertlik kontrolü**

Bölüm 3.3.1.c'de anlatıldığı şekilde yapıldı ve sonuçlar Çizelge 4-4'te verilmiştir.

###### **4.5.1.5.. Friabilite kontrolü**

Bölüm 3.3.1.c'de anlatıldığı şekilde yapıldı ve sonuçlar Çizelge 4-4'te verilmiştir.

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

Hazırlanan bütün tablet formülasyonlarında in vitro koşullarda etkin maddenin salınımı incelenmiştir. Deneylerde USP XXIV palet yöntemi kullanılmış ve çözünme hızı bölüm 3.3.1.f'de anlatıldığı gibi yapılmıştır.

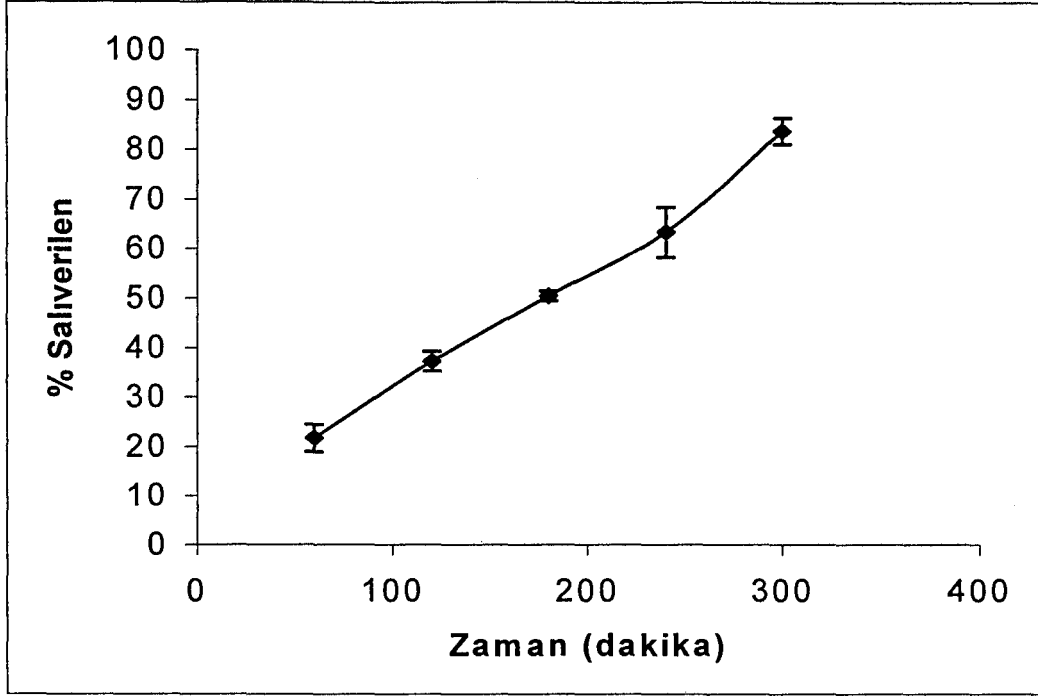
Çözümme hızı deneyi sonuçları Çizelge 4-5'te verilmiştir. Çözümme hızı sonuçlarına göre % salıverilen etkin madde miktarı hesaplanmıştır. Daha sonra zamana karşı % salıverilen klaritromisin miktarları grafiğe geçirilerek çözümme hızı profilleri elde edilmiştir. Profiller Şekil 4-5 - 4-14'de verilmiştir.

Çizelge 4-4.: Klaritromisin matris tabletlerine ait spesifikasyonlar. n=5 (S.S)

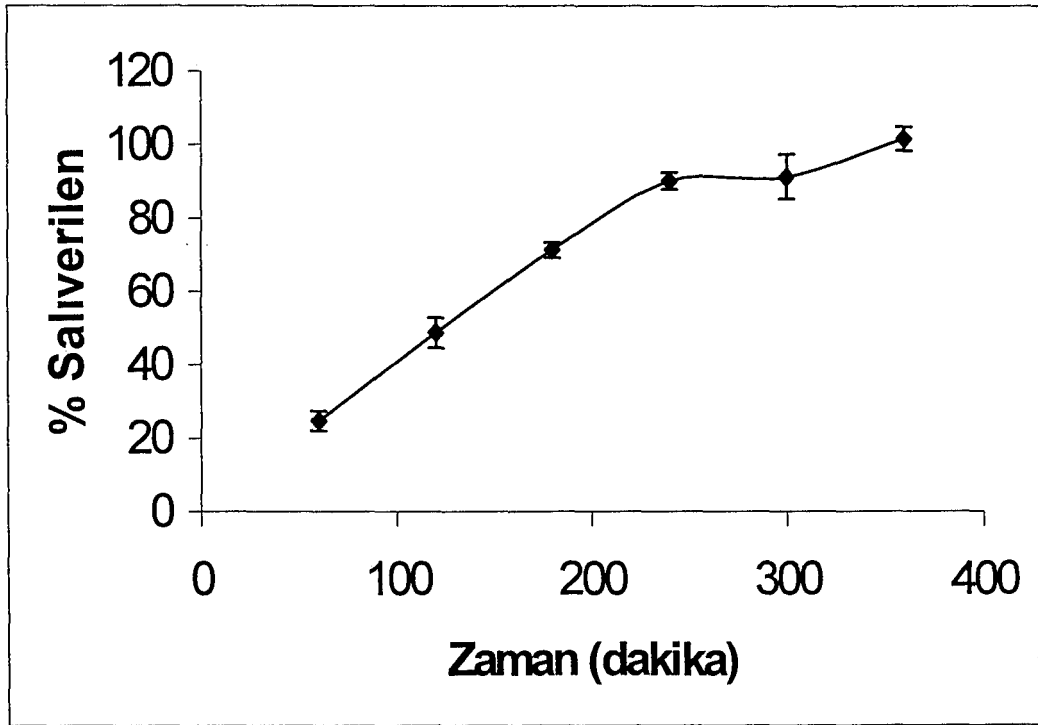
Tablet Spesifikasyonları	F1 polimersiz	F2 %10 HPMC	F3 %10Karbopol	F4 %5 HPMC +%5 Kar.	F5 %10 Eudragit	F6 %5 HPMC +%5 Eudr.	F7 %5 Kar + %5 Eud.	F8 %3.33 HPMC +%3.33 Eud + %3.33 Kar.
Klaritromisin Miktarı (mg)	544.77 ±12,571	439.48 ±23,087	544.77 ±16,114	485.81 ±8,047	557.41 ±13,088	441.16 ±17,663	508.55 ±10,101	585.21 6,089
Sertlik (kg)	5 ±2,606	10 ±1,541	5 ±0	4 ±0,211	4 ±1,063	6 ±0	6 ±0,01	4 ±0,981
Friabilite (%)	0.6	0.3	0.7	0.7	0.8	0.5	0.6	0.9
Yük. /çap (d/h) (cm)	3.43 ±0,16	3.38 ±0,66	3.41 ±0,2	3.47 ±0,44	3.5 ±0,19	3.43 ±0,28	3.44 ±0,26	3.45 ±0,46
Ort.tablet ağırlığı (mg)	525.8 ±5,87	527.61 ±1,4	524.58 ±0,5	523.56 ±0,92	523.04 ±0,4	522.25 ±1,39	527.55 ±0,63	481.3 ±1,4

Çizelge 4-5. Klaritromisin matris formülasyonlarının çözünme hızı sonuçları (%olarak) ve standart hataları (n =6)

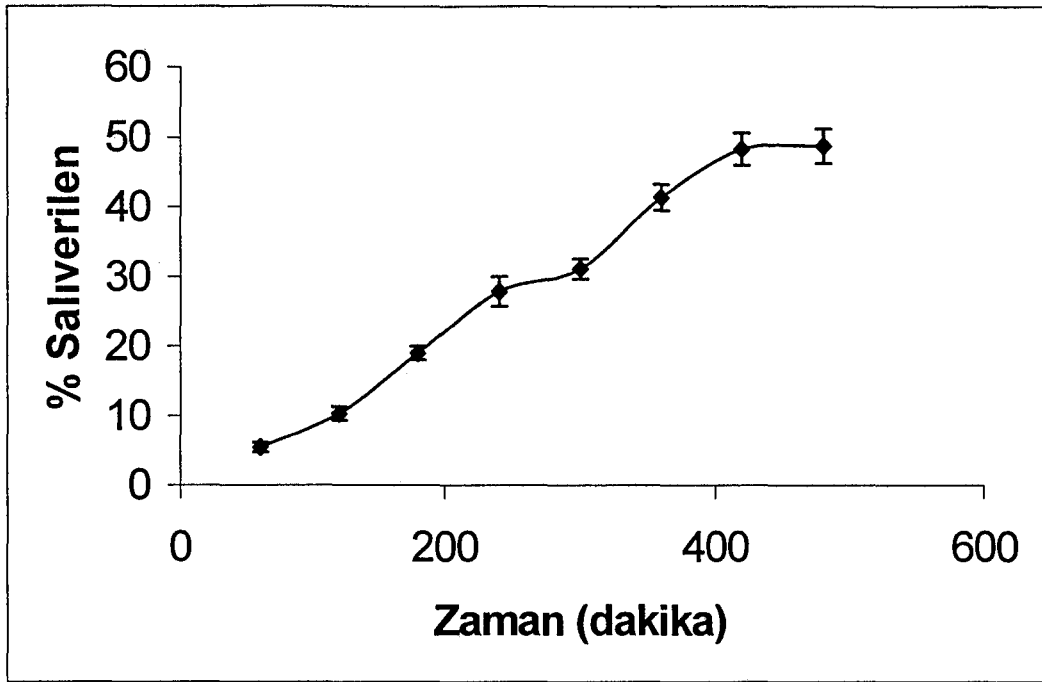
Zaman (Dakika)	F1 Polimersiz	F2 %10 HPMC	F3 %10 Karbopol	F4 %5 HPMC %5 Karbopol	F5 %10 Eudragit	F6 %5 HPMC %5 Eudragit	F7 %5 Eudragit %5 Karbopol	F8 %3.33 HPMC %3.33 Eudragit %3.33 Karbopol
30	13.32 ±1.576	16.26 ±3.114	1.02 ±0.453	7.09 ±1.234	11.70 ±3.761	11.57 ±1.806	9.30 ±2.643	4.52 ±0.864
60	21,71 ±2.781	24,73 ±2.663	5,48 ±0.671	13,88 ±4.089	20,64 ±4.663	23,10 ±3.673	16,83 ±1.423	13,01 ±3.651
90	30.66 ±3.44	38.18 ±6.400	9.52 ±1.243	19.87 ±2.869	31.45 ±7.032	25.92 ±1.089	28.02 ±0.999	22.61 ±1.293
120	37,29 ±1.987	48,75 ±4.066	10,3 ±0.998	24,04 ±3.561	36,53 ±1.764	55,51 ±2.561	41,20 ±3.769	32,42 ±2.762
150	43.83 ±2.642	61.74 ±0.767	11.61 ±1.236	31.96 ±0.786	47..05 ±5.423	58.02 ±5.033	68.07 ±7.036	41.51 ±4.032
180	50,53 ±0.985	71,32 ±2.112	19,00 ±1.008	35,55 ±3.088	52,80 ±4.089	67,49 ±4.567	68,12 ±2.671	50,32 ±1.573
210	54.34 ±4.325	82.23 ±1.455	22.96 ±1.784	39.04 ±2.409	59.42 ±2.347	73.28 ±1.872	71.12 ±4.088	57.87 ±2.725
240	63,40 ±5.088	90,12 ±2.336	27,94 ±2.115	41,36 ±5.184	67,74 ±6.077	78,17 ±2.481	80,00 ±3.568	62,98 ±5.079
270	68.89 ±3.341	96.59 ±3.988	28.14 ±0.887	44.17 ±1.653	70.42 ±5.764	79.73 ±5.004	88.12 ±1.765	74.12 ±2.776
300	83,80 ±2.666	91,31 ±6.118	31,16 ±1.468	47,19 ±1.249	77,24 ±2.888	83,26 ±3.811	94,33 ±0.588	81,52 ±2.009
330	85.20 ±1.747	99.00 ±4.346	37.72 ±2.222	49.57 ±3.099	79.65 ±3.089	83.08 ±2.569	98.84 ±2.410	87.30 ±3.661
360	-	105,06 ±3.221	41,45 ±1.860	54,09 ±2.669	82,86 ±4.321	86,17 ±1.664	104,38 ±3.076	93,73 ±1.571
390	-	101.59 ±2.656	44.33 ±1.701	56.25 ±1.542	81.87 ±2.860	86.28 ±4.077	-	95.67 ±0.907
420	-	-	48,41 ±2.309	59,49 ±0.886	84,99 ±5.069	86,28 ±2.336	-	98,12 ±2.077
450	-	-	55.40 ±3.592	66.91 ±4.332	83.50 ±1.683	90.05 ±2.906	-	98.62 ±1.425
480	-	-	48,89 ±2.444	60,88 ±7.055	82,71 ±4.007	108,88 ±1.811	-	98.45 ±2.033



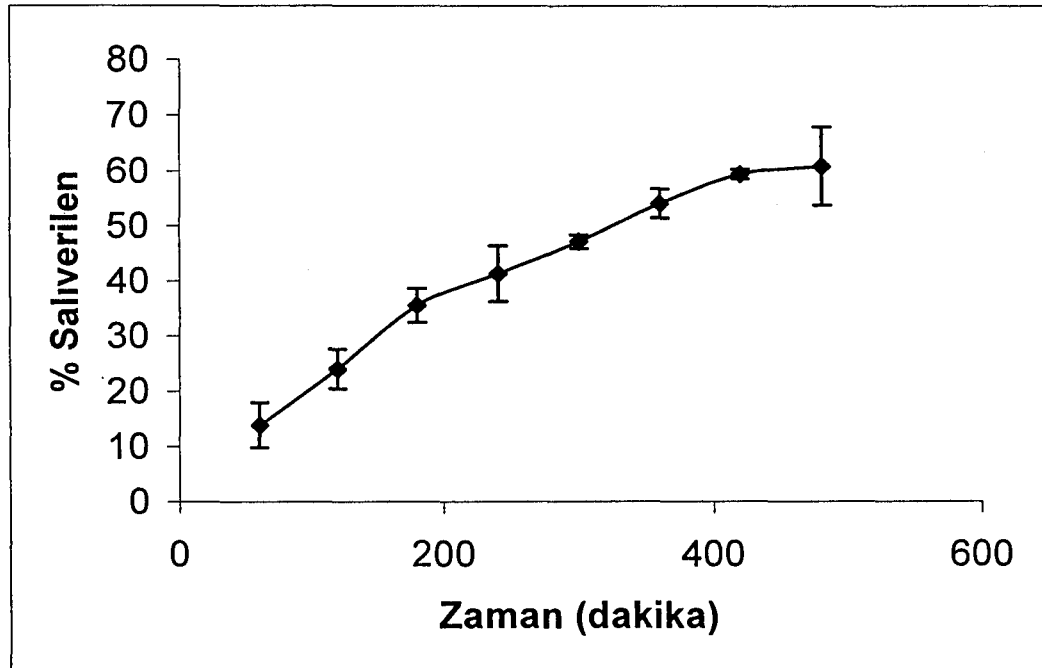
Şekil 4-5. F1'in (Polimersiz) 0.1 M sodyum asetat tamponu'ndaki (pH:5) çözünme hızı profili



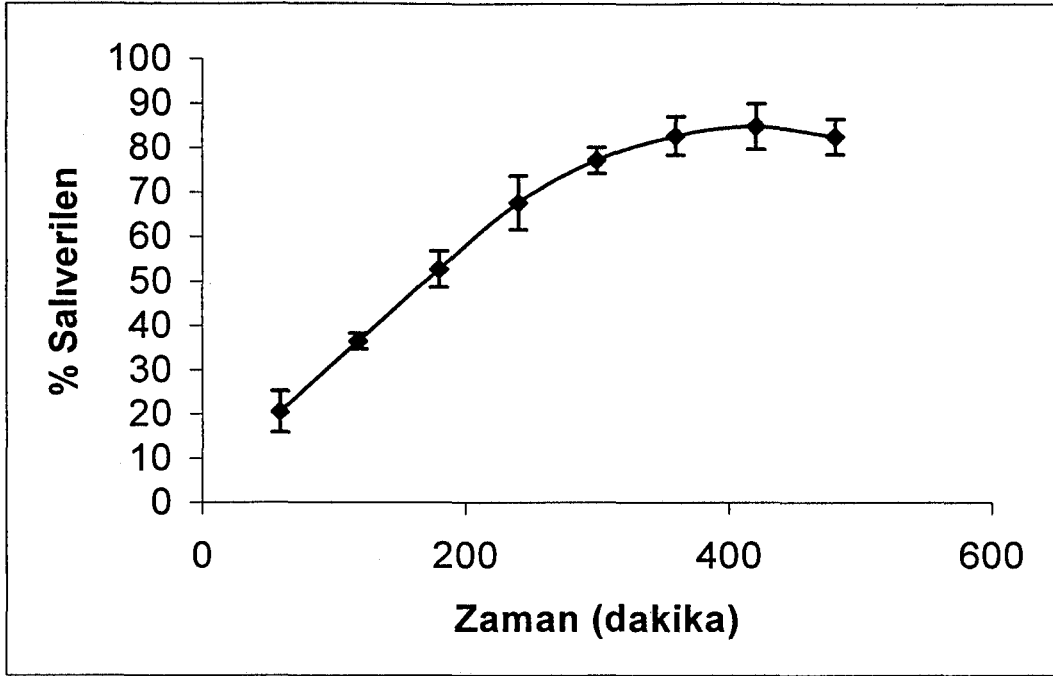
Şekil 4-6. F2'nin (%10 HPMC) 0.1 M sodyum asetat tamponu'ndaki (pH:5) çözünme hızı profili.



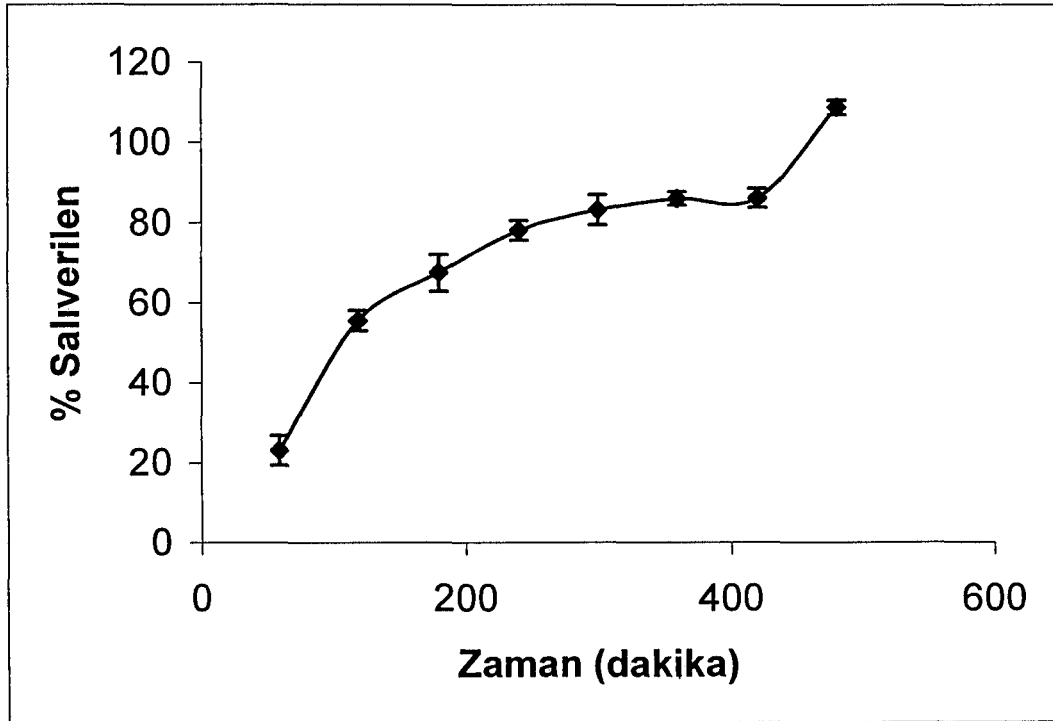
Şekil 4-7. F3'ün (%10 Karbopol) 0.1 M sodyum asetat tamponu'ndaki (pH:5) çözünme hızı profili.



Şekil 4-8. F4'ün (%5 HPMC + %5 Karbopol) 0.1 M sodyum asetat tamponu'ndaki (pH:5) çözünme hızı profili

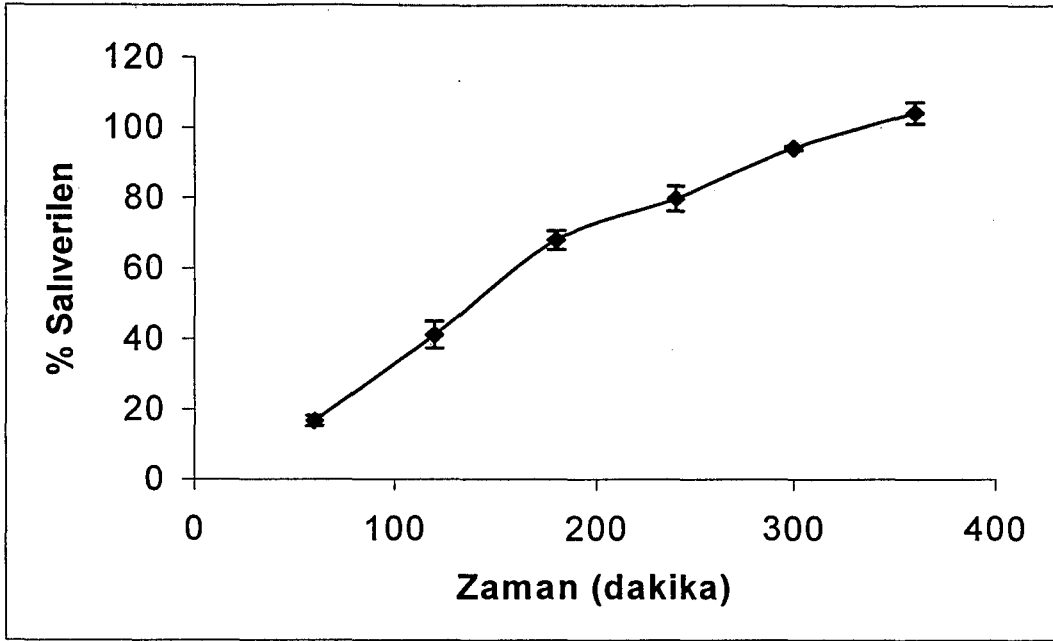


Şekil 4-9. F5'in (%10 Eudragit) 0.1 M sodyum asetat tamponu'ndaki (pH:5) çözünme hızı profili.

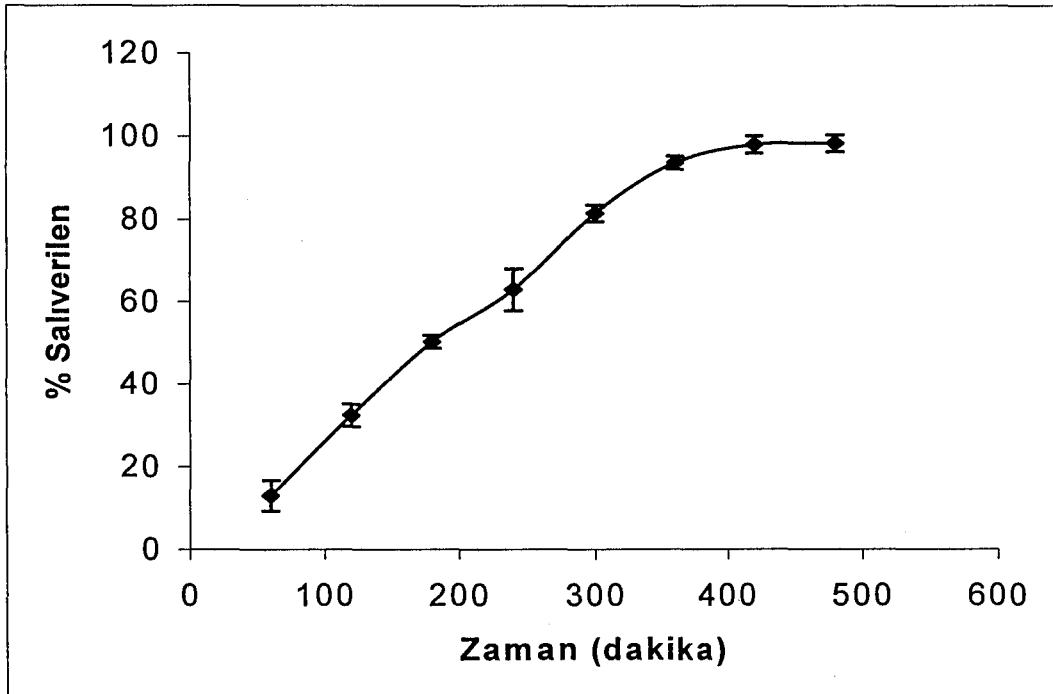


Şekil 4-10. F6'nin (%5 HPMC + %5 Eudragit) 0.1 M sodyum asetat tamponu'ndaki (pH:5) çözünme hızı profili.

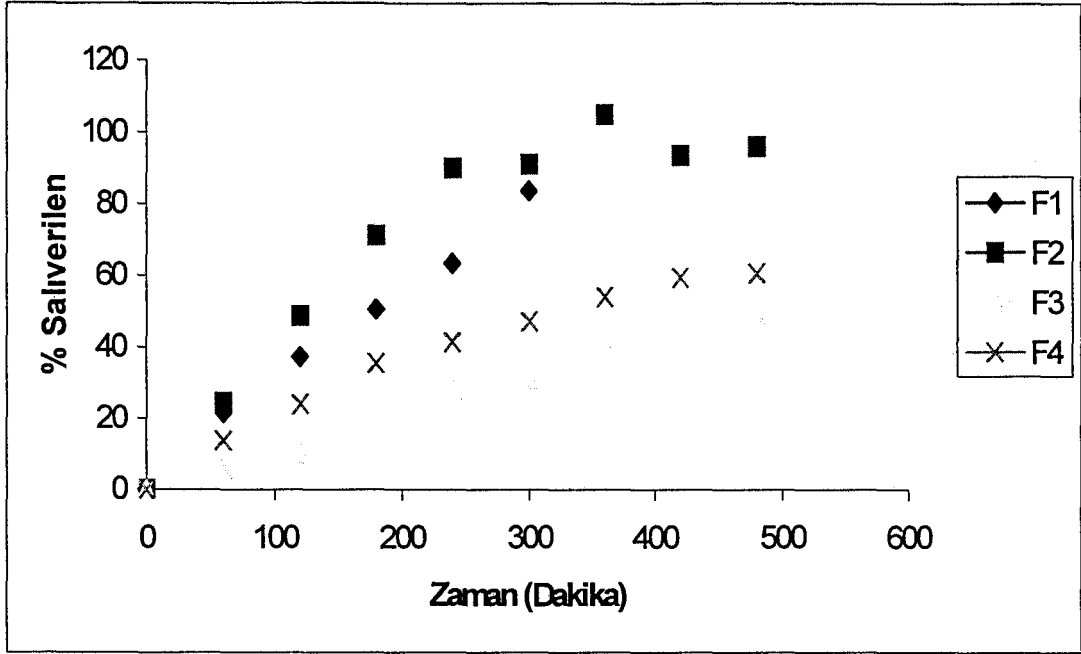




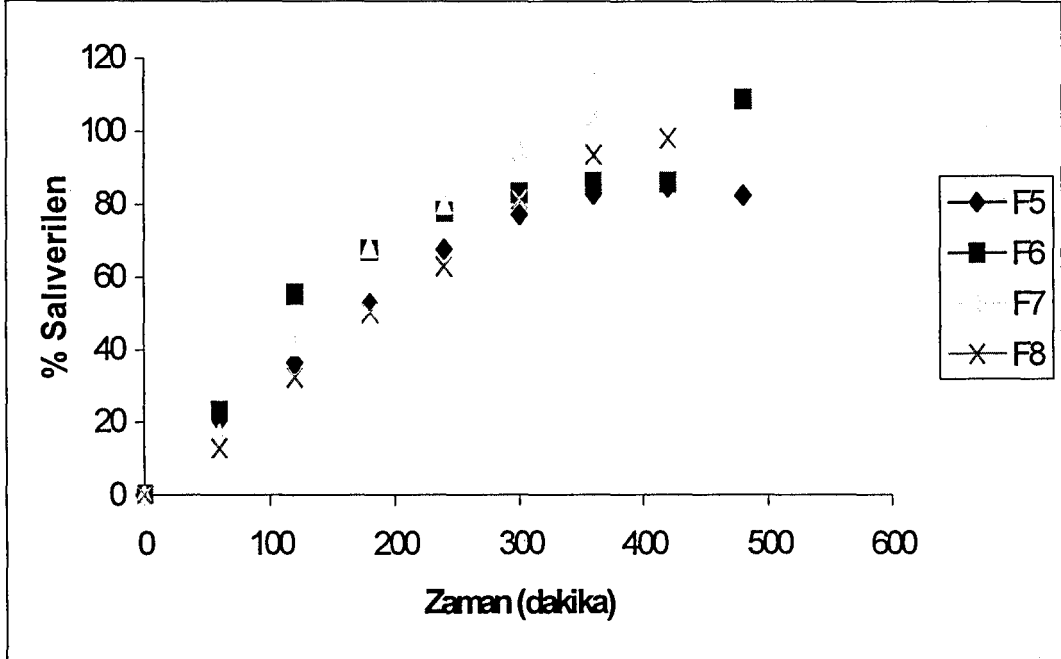
Şekil 4-11. F7'nin ( %5 Eudragit + %5 Karbopol) 0.1 M sodyum asetat tamponu'ndaki (pH:5) çözünme hızı profili



Şekil 4-12. F8'in (% 3.33 HPMC + %3.33 Eudragit + %3.33 Karbopol) 0.1 M sodyum asetat tamponu'ndaki (pH:5) çözünme hızı profili



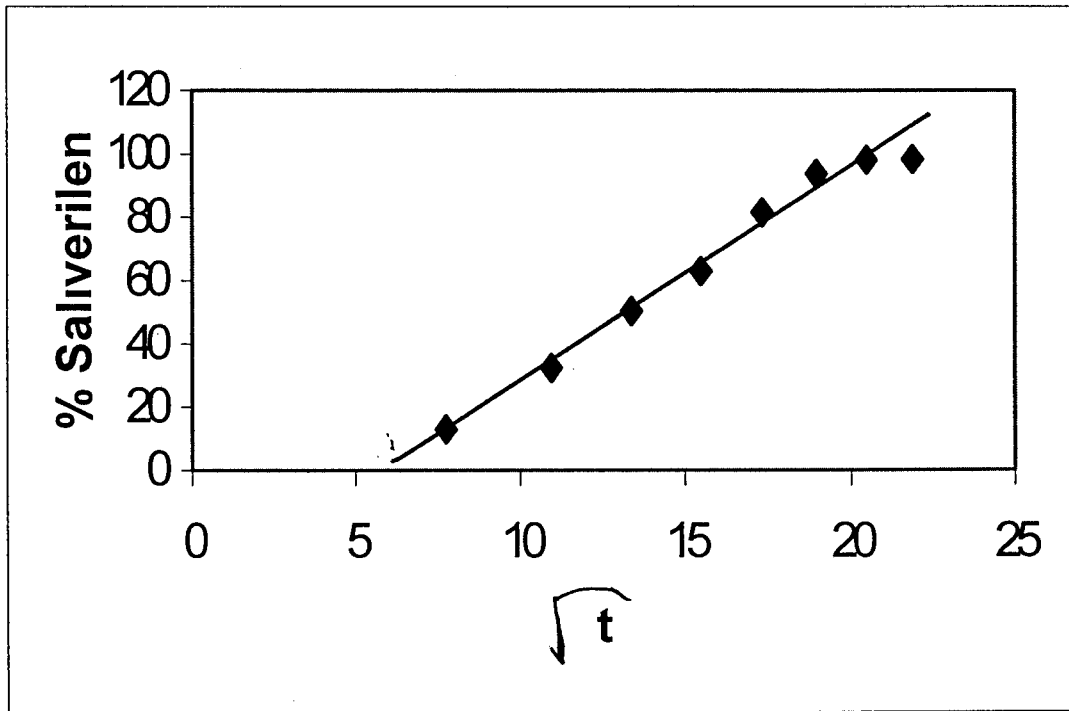
Şekil 4-13. F1, F2, F3 ve F4'ün 0.1 M sodyum asetat tamponu'ndaki (pH:5) çözünme hızı profilleri.



Şekil 4-14. F5, F6, F7 ve F8'in 0.1 M sodyum asetat tamponu'ndaki (pH:5) çözünme hızı profilleri.

#### 4.4.7. Çözünme hızı kinetikleri

Dozaj şekillerinden etkin madde salımı, dozaj şeklinin; ıslanabilmesine, çözünme ortamının dozaj şekline girebilmesine, şişme yeteneğine , dağılma ve topakların açılmasına ve çözünmesine bağlı olarak farklı çözünme hızı kinetikleri gösterirler. Çözünme hızı kinetikleri Ağabeyoğlu'nun (51) kompüter programına göre incelenmiştir. Hixson-Crowel, modifiye Hixson-Crowel, birinci derece, sıfırıncı derece, RRSBW, Q-square root of time, Higuchi, Hopfenberg (küresel), Hopfenberg (silindir) ve Hopfenberg slab kinetiklerine göre elde edilen kinetik parametreleri Çizelge 4-6 ve 4-7'de verilmiştir. Elde edilen kinetik parametrelerine (Determinasyon katsayıları, Akaike kriterleri) göre ilacın serbestleşmesi Higuchi kinetiğine uymaktadır. Uygun grafiği Şekil 4-15 'da verilmiştir (54).



Şekil 4-15. F8'ün Higuchi kinetiği ile salımını gösteren uyum grafiği

Çizelge 4-6 . Klaritromisinin matris tabletlerin çözünme hızı kinetik sonuçları

Kinetikler	Parametreler	F1	F2	F3	F4
		Polimersiz	%10 HPMC	%10 Karbopol	%5 HPMC %5 Karbopol
Modifiye Hixson- Crowell	r <sup>2</sup>	0.9789	0.9417	0.9906	0.9692
	A	1.0652	1.2620	1.2109	1.1976
	B	1.4153×10 <sup>-3</sup>	2.4083×10 <sup>-3</sup>	5.9384×10 <sup>-4</sup>	1.8513×10 <sup>-3</sup>
	AIC	-25.0732	-29.8941	-42.3787	-30.456
	WSSD	0.0277	0.0731	5.3421×10 <sup>-3</sup>	0.0806
1. derece	r <sup>2</sup>	0.9387	0.6802	0.9810	0.8870
	Kr <sup>1</sup>	0.3881 saat <sup>-1</sup>	1.4576 saat <sup>-1</sup>	9.62×10 <sup>-2</sup> saat <sup>-1</sup>	1.0124 saat <sup>-1</sup>
	AIC	-11.9874	-1.3497	-29.3569	-7.2524
	WSSD	0.3057	25.007	0.0293	14.0079
	0. derece	r <sup>2</sup>	0.9925	0.9176	0.9814
Kr <sup>0</sup>		68.374 mg/saat	70.351 mg/saat	31.679 mg/saat	29.124 mg/saat
AIC		-22.804	-10.9567	-39.8358	-15.9242
WSSD		0.0262	0.0869	0.7178×10 <sup>-2</sup>	0.0215
Hixson- crowell (sink)		r <sup>2</sup>	0.9664	0.9349	0.9826
	Slope	1.52×10 <sup>-3</sup>	2.6596×10 <sup>-3</sup>	4.3268×10 <sup>-4</sup>	1.7781×10 <sup>-3</sup>
	Rate	0.4260 mg/saat/cm <sup>2</sup>	0.6940 mg/saat/cm <sup>2</sup>	0.1338 mg/saat/cm <sup>2</sup>	0.3841 mg/saat/cm <sup>2</sup>
	AIC	-24.3046	-18.5419	-39.8255	21.4433
	WSSD	3.747×10 <sup>-2</sup>	0.1543	0.7596×10 <sup>-2</sup>	1.9088×10 <sup>-2</sup>
RRSBW	r <sup>2</sup>	0.9660	0.9109	0.9903	0.9629
	T%63.2	210.634 dakika	140.898 dakika	619.220 dakika	102.443 dakika
	B	1.2178	1.7252	1.2629	1.7004
	AIC	-23.0102	-22.2006	-43.3896	-19.4056
	WSSD	0.0370	0.1901	0.4560×10 <sup>-2</sup>	0.0125
Q-Square Root of Time	r <sup>2</sup>	0.9792	0.9663	0.9753	0.9770
	Kr	401997.709	6008272.531	851756.0327	3010476.305
	AIC	-16.9176	-17.2186	-23.6067	-22.0294
	WSSD	0.1132	0.1175	0.0566	0.3357
	Higuchi (Het. pellet)	r <sup>2</sup>	0.9112	0.9451	0.9374
Slope		1.7337×10 <sup>-3</sup>	0.0031	2.7744×10 <sup>-4</sup>	2.7419×10 <sup>-3</sup>
Hopfenberg Küresel	r <sup>2</sup>	0.9654	0.9349	0.9826	0.9644
	Kr'	-1.52007×10 <sup>-3</sup>	2.6596×10 <sup>-3</sup>	4.7326×10 <sup>-4</sup>	1.0836×10 <sup>-3</sup>
	AIC	-18.5438	-12.1871	-33.0115	-15.2256
	WSSD	9.0253×10 <sup>-2</sup>	1.1196	1.9036×10 <sup>-2</sup>	2.7022×10 <sup>-3</sup>
	Hopfenberg Silindir	r <sup>2</sup>	0.9759	0.9749	0.9829
Kr		1.9304×10 <sup>-3</sup>	2.7487×10 <sup>-3</sup>	6.6844×10 <sup>-4</sup>	2.6022×10 <sup>-3</sup>
AIC		-24.2085	-24.7816	-35.0735	-15.0251
WSSD		0.0378	0.1222	0.0150	0.4077
Hopfenberg Slab		r <sup>2</sup>	0.9925	0.9176	0.9816
	Kr	2.4199×10 <sup>-3</sup>	2.4894×10 <sup>-3</sup>	1.1210×10 <sup>-3</sup>	2.7930×10 <sup>-3</sup>
	AIC	-18.1022	-6.4106	-40.8471	0.3073
	WSSD	0.0909	0.6314	0.8325×10 <sup>-2</sup>	1.8503

Çizelge 4-7 . Klaritromisinin matris tabletlerin çözünme hızı kinetik sonuçları

Kinetikler	Parametreler	F5	F6	F7	F8
		%10 Eudragit	%5 HPMC %5 Eudragit	%5 Karbopol %5 Eudragit	%3.33 HPMC %3.33 Karbopol %3.33 Eudragit
Modifiye Hixson- Crowell	r <sup>2</sup>	0.9760	0.9687	0.9396	0.9906
	A	1.8189	1.1961	1.0235	1.4202
	B	1.0282×10 <sup>-2</sup>	1.0522×10 <sup>-3</sup>	2.8312×10 <sup>-3</sup>	1.8611×10 <sup>-3</sup>
	AIC	-31.5799	-32.0242	-34.6743	-35.7447
1. derece	WSSD	0.0790	1.6418×10 <sup>-2</sup>	0.0494	1.5696
	r <sup>2</sup>	0.9319	0.9274	0.7802	0.9049
	Kr <sup>1</sup>	0.2531 saat <sup>-1</sup>	0.9249 saat <sup>-1</sup>	0.1178 saat <sup>-1</sup>	0.6159 saat <sup>-1</sup>
	AIC	-34.6149	-23.1246	-12.6021	-3.2349
0. derece	WSSD	0.04252	1.0975	1.3329	2.8719
	r <sup>2</sup>	0.8773	0.9438	0.9804	0.9794
	Kr <sup>0</sup>	43.537 mg/saat	8.7256 mg/saat	23.892 mg/saat	68.6787mg/saat
	AIC	-10.6805	-19.2759	-17.8154	-25.6697
Hixson- crowell (sink)	WSSD	0.5300	0.0885	0.0449	0.0690
	r <sup>2</sup>	0.9209	0.9702	0.9534	0.9738
	Slope	9.8521×10 <sup>-4</sup>	1.8237×10 <sup>-3</sup>	2.3904×10 <sup>-3</sup>	1.9339×10 <sup>-3</sup>
	Rate	0.3489 mg/saat/cm <sup>2</sup>	0.2903 mg/saat/cm <sup>2</sup>	0.4346 mg/saat/cm <sup>2</sup>	0.4797mg/saat/cm <sup>2</sup>
RRSBW	AIC	-30.1728	-16.4453	-19.6123	-17.2460
	WSSD	0.0933	0.8902	0.6163	0.1763
	r <sup>2</sup>	0.9791	0.9345	0.9247	0.9820
	T%63.2	232.658 dakika	104.301 dakika	94.970 dakika	208.9064 dakika
Q-Square Root of Time	B	1.0710	0.2711	1.0842	1.6799
	AIC	-34.7928	-5.6456	-14.0209	-27.7514
	WSSD	0.0457	1.1287	0.0925	0.0498
	r <sup>2</sup>	0.9447	0.9236	0.9428	0.9931
Higuchi (Het. pellet)	Kr	3666843.326	17705.052	1844.1168	4179917.3039
	AIC	-25.2882	-6.0817	-13.1314	-14.2030
	WSSD	0.1042	1.0641×10 <sup>-2</sup>	0.0824	0.2917
	r <sup>2</sup>	0.9309	0.9769	0.9178	0.9945
Hopfenberg Küresel	Slope	1.1442×10 <sup>-2</sup>	1.8874×10 <sup>-3</sup>	3.1348×10 <sup>-3</sup>	2.3596×10 <sup>-3</sup>
	r <sup>2</sup>	0.9209	0.9377	0.9536	0.9738
	Kr'	9.8521×10 <sup>-4</sup>	1.6413×10 <sup>-3</sup>	2.1934×10 <sup>-3</sup>	1.9339×10 <sup>-3</sup>
	AIC	-21.3464	-5.2200	-10.8170	-9.6048
Hopfenberg Silindir	WSSD	0.1479	4.6521	0.5637	0.8660
	r <sup>2</sup>	0.9125	0.9623	0.9761	0.9899
	Kr	1.2463×10 <sup>-3</sup>	1.4635×10 <sup>-3</sup>	2.4072×10 <sup>-3</sup>	2.2648×10 <sup>-3</sup>
	AIC	-15.8308	-7.2566	-24.1684	-14.7259
Hopfenberg Slab	WSSD	0.2549	1.542	0.8304	0.4498
	r <sup>2</sup>	0.8773	0.9211	0.9544	0.9794
	Kr	1.5406	1.3819×10 <sup>-3</sup>	2.6234×10 <sup>-3</sup>	2.4354×10 <sup>-3</sup>
	AIC	-4.8801	-19.3241	-24.2267	-25.3534
Hopfenberg Slab	WSSD	0.7848	0.5134	0.0438	-0.0054

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

2<sup>3</sup> faktöriyel denemesinin varyans analizi sonucunda bulunan özel seçim F değerleri, etkenlerin ve düzeylerinin rastgele değil de çalışma sırasında saptanmıştır. Sonuçlar Çizelge 4-9'da verilmiştir.

Çizelge 4-8. Etkin maddenin çözünmesi için (yaklaşık % 63.2) geçen sürelerle ilişkin 2<sup>3</sup> faktöriyel denemesinin varyans analizleri

Varyasyon Kaynakları	T değerleri			Serbestlik derecesi	Kareler toplamı	Kareler Ortalaması	F
	1. Bulgu	2. Bulgu	3. Bulgu				
(1)	239,242	241,534	236,973	-	-	-	-
a	153,547	150,444	154,091	1	5703,4884	5703,4884	700,9489
b	513,357	504,333	511,684	1	107797,38	107797,38	13248,1132
ab	423,048	427,563	424,116	1	9890,4848	9890,4848	1215,5236
c	223,359	226,415	224,079	1	112913,41	112913,41	13876,8645
ac	168,558	166,951	169,418	1	17856,943	17856,943	2194,5876
bc	139,268	140,258	143,327	1	113723,54	113723,54	13976,4281
abc	240,838	249,763	243,514	1	9328,664	9328,6648	1146,4769
Hata				16	130,189	8,13681	
Toplam				23	377474,29		

## 5. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

### 5.1. Klaritromisin'in tanınması

Klaritromisin'nin tanınması için yapılan deney sonuçları (IR spektrumu, çözünürlüğü ve erime derecesi), formülasyonlarda kullanılan etkin maddenin standart klaritromisin ile uyum içindedir. Matriks tabletleri hazırlamada kullanılan klaritromisin'in IR spektrumundan elde edilen gerilim bandları standart ile hemen hemen aynıdır. Bu bulgular literatür ve farmakope bilgileri ile uyum göstermektedir (13-15,24-26).

### 5.2. Miktar tayini

Klaritromisin'in miktar tayininde USP XXIV'te kayıtlı Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi (YBSK) yöntemi kullanılmıştır. Standart çözelti olarak USP'de belirtilen çözelti kullanılmıştır.

49.8 mg Klaritromisin 10mL mobil fazda çözündürülmüş ve 4.98 mg/mL'lik stok çözelti hazırlanmış ve bu stok çözeltilerden 0.0498-4.98 mg/mL'lik seri halde çözeltiler hazırlanmıştır. Bu çözeltilerden elde edilen kromatogramların pik alanlarından ve konsantrasyon değerlerinden yararlanılarak kalibrasyon eğrisi çizilmiş, doğru denklemi ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

Yöntemin geçerliliği, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliğinin kanıtlamak için validasyonu yapılmıştır (13-15,24-26). Kesinlik: deney sonucu elde edilen değerlerin gerçeğe yakınlığını ifade eder. Yeniden yapılabilirlik (reproducibility), farklı koşullarda aynı yöntemle hazırlanan örneklerden elde edilen sonuçların uyumu, tekrarlanabilirlik (repeatability) ise aynı örnekten kısa zaman aralıkları ile elde edilen sonuçların uyumunu ifade eder. Çizelge 4-3'te verilen Tekrarlanabilirlik ve kesinlik sonuçları [ ( Standart sapma, Rölatif standart sapma (varyans katsayısı) ], YBSK yönteminin klaritromisin'in miktar tayini için uygun olabileceğini göstermektedir. Aynı şekilde yöntemin doğrusallığını kanıtlamak için yapılan çalışma sonuçlarında görüldüğü gibi (Şekil 4-4), hem kalibrasyon

eğrileri hemde korelasyon katsayıları ( $r = 0.9999$ ) yöntemin doğrusallığı kanıtlanmıştır.

Miktar tayini çalışması, Metanol ve 0.067 M monobazik potasyum fosfat(650:350) karışımında (Fosforik asit ile pH 4.0'a ayarlanır), çözünme hızı çalışmaları ise 0.1 M sodyum asetat tamponunda (pH 5.0) yapılmıştır. Bu değişikliğin miktar tayinine nasıl yansıtacağını araştırmak amacıyla; her iki çözücü sisteminde ayrı ayrı 0.498 mg/mL'lik klaritromisin çözeltileri hazırlanmış, aynı şartlarda YBSK ile pik alanları ve gradient süreleri kontrol edilmiştir. Her iki çözücü sisteminde de bu parametreler değişmemiştir yani pik alanları ve gradient süresi etkilenmemiştir.

### 5.3. Klaritromisin matriks tabletlerin hazırlanması ve kontrolleri

Klaritromisin'in piyasada bulunan uzun etkili preparat şekli aljinik asit içermektedir. Aljinik asit kontrollü etkin madde serbestleştirici etkisini, asit ve nötr pH'da şişip jelleşerek göstermektedir. Aljinik asit bazik pH'da çözünür ve jelleşme yeteneğini kaybeder, doğal olarak, aljinik asit pH'ya bağlı kontrollü etkin madde serbestleştirici bir ajandır. Bu sebeple etkin madde ince barsağa gelince aljinik asit çözüneceğinden kontrollü serbestleşme özelliğini kaybedecektir. Bu da ilacın plazma konsantrasyonunun maksimum etkili konsantrasyonunun üstüne çıkmasına (toksik seviyeye ulaşmasına) sebep olacaktır. Bu sebeple, bu çalışmada pH'ya bağımlı olmadan kontrollü etkin madde salıveren polimerler kullanılarak sürekli etkili matriks tabletler hazırlanmıştır. Bu amaçla HPMC, Eudragit RL/PO ve Carbopol 934 tercih edilmiştir. Çabuk ve ekonomik bir şekilde hedefe ulaşabilmek için  $2^3$  faktoriyel tasarım uygulanmıştır (30,31). Bu şekilde polimer cinsinin ve konsantrasyonunun Klaritromisin salımına nasıl etki ettiği araştırılmıştır. Direkt basım tekniği uygulanarak tabletler hazırlanmıştır. Tabletlerin fiziksel özellikleri (sertlik, yükseklik-çap kontrolü, ağırlık sapması, friabilite kontrolü, içerik düzgünlüğü, etkin madde miktarı) incelenmiştir (Çizelge 4-4). HPMC ile daha sert tabletler hazırlanmış, fakat bu etkin madde salımını geciktirmemiştir. % 10 Karbopol 934 içeren formülasyondan (F3) etkin madde salımı gecikmiştir, yaklaşık 8 saatin sonunda % 50 klaritromisin salıverilmiştir.



Eudragit RL/PO ile hazırlanan fomüllerde etkin madde salımı Karbopol içerenlere göre daha hızlı, HPMC içerenlere görede daha yavaştır. En uygun salım profilini (Şekil 4-5, 4-6) her üç polimeride % 3.33 oranında içeren F8 formülasyonu göstermiştir. Bilgisayar programı kullanılarak salım hızı en iyi olan F8'in, çözünme hızı kinetikleri hesaplanmış ve etkin madde salımının, hangi kinetiğe uyduğu tespit edilmiştir (33). Elde edilen kinetik parametreleri Çizelge 4-6'da verilmiştir. Determinasyon katsayıları ve Akaiki kriterlerine göre değerlendirdiğimizde, F8 (% 3.33 HPMC + % 3.33 Karbopol 934 + % 3.33 Eudragit RL/PO içeren matriks tablet )'ten etkin madde salımı Higuchi kinetiğine uymaktadır (34). Şekil 4-7'de verilen uyum grafiği de bunu göstermektedir.

Sonuç olarak direkt basım yöntemi kullanılarak % 3.33 HPMC + % 3.33 Karbopol 934 + % 3.33 Eudragit RL/PO karışımı ile hazırlanabilecek matriks tabletler, Klaritromisin'in kontrollü serbestleştirilmesi için uygun bir farmasötik şekil olabilir. Piyasa tableti ile mukayase yapılması için üreticilerinden Orijinal preparatın çözünme hızı analiz yöntemleri istenmiştir. Üretici tarafından çözünme hızı analiz yöntemi verilmediği için; çalışmalarımızda kullandığımız USP 24'ten alınma çözünme hızı analiz metodu kullanılarak orijinal tabletlerin çözünme hızı profilleri incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda 1. saat sonucunda orijinal ilacın %13 etkin madde salıverdiği ve 7. Saat sonucunda salıverilen madde miktarında bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Orijinal üründe polimer olarak Aljinik asit kullanıldığından, USP 24'teki çözünme hızı analiz yöntemlerinin bu polimerle yapılan matriks tabletlerin çözünme hızı analizlerine uygun olmadığı düşünülmüştür. Yapıtığımız 8 formülasyonun spesifikasyonları, piyasa tabletinden üstün bulunmuştur (bizim çalışma şartlarımıza göre). F8 çalışmamızda 8. saat sonunda salıverilen madde miktarı %98'dir. Bu değer çalışmanın hedefine ulaştığını göstermektedir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

1. GÜRSOY, A., DORTUNÇ, B., PİŞKİN, E., PEPPAS, N. A., *Kontrollü Etkin Madde Serbestleştirilen Sistemler*. Marmara Üni. Ecz. F. Yayınları- İstanbul. 1989
2. GEÇGİL, Ş.: *Farmasötik Teknolojiye Başlangıç*. Cihan matbaası- İstanbul, s.420-427, 1991
3. CONRAD, J. M. and ROBINSON, J. R.: Sustained Drug release from tablets and particles Through coating. *Pharmaceutical Dosage Form*, Newyork, s.149-201, 1983
4. LONGER, M.A. and ROBINSON, J.: Sustained release drug deliver systems, *Remington's Pharm. Sci.* 18 mack publishing comp. Pennsylvania; 1676-1685, 1990
5. ÇAPAN, Y.: Sürekli salım sağlayan tabletlerin özellikleri ve değerlendirilmesi. *FABAD Farm. Bil. Der.* 18,27-39 (1993)
6. *The Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup> Edition*, Editör: Walter Lund, The Pharmaceutical Press, London, s.208-218, 1994
7. ÇAPAN, Y.: Kontrollü salım sağlayan oral katı dozaj şekilleri. *Posyon*, 5 (4), 117-124 (1996)
8. GIBALDİ M.: *Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik* (çev. AYANOĞLU, G.). İstanbul, s. 30- 31, 1981
9. KAYNAR, M., AĞABEYOĞLU, İ. Difüzyon katsayısı, eczacılıktaki önemi ve tayin yöntemleri, *Doğa Bilim Dergisi*. 9 (1) 79-85 (1985)

10. VALESCO, M.V., MUNOZ, A., JIMENEZ-CASTELLONAS, M.R., CASTELLANO, I., GANI, I. and GURRUCHEGA, M. : *In vitro* evaluation of sustained- release matrix tablets prepared with new modified polymeric carbohydrates. *Int. J.Pharm.* 136, 107-115 (1996)
11. GAO, P., SKOUNG, J.W., NIXON, P.R., JU, T.R., STEMM, N.L. AND SUNG, K.C.: Swelling of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. 1. Characterization of swelling using a novel optical imaging method. *J. Pharm. Sci.* 85 (7), 725-731 (1996)
12. GAO, P., SKOUNG, J.W., NIXON, P.R., JU, T.R., STEMM, N.L. and SUNG, K.C.: Swelling of Hydroxypropyl Methyl Cellulose matrix tablets. Mechanistic study of influence of formulation variables on matrix performance and drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 85 (7), 732-740 (1996)
13. SUNG, K.C., NIXON, P.R., SKOUNG, J.W., JU, T.R., GAO, P., TOPP, E.M. and PATEL, M.V.: Effect of formulation variables on drug and polymer release from HPMC- based matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 142, 53-60 (1996)
14. ÇELEBİ, N. and ÜNLÜ, G.: Formulation and evaluation of hydrophilic matrix tablets of diltiazem using factorial design studies. *Pharmazie* 54, 910-914 (1999)
15. EBUBE, N.K., HİKAL, A.H., WYANDT, C.M., BEER, D.C., MILLER, L.G. and JONES, A.B.: Sustained release of acetaminophen from heterogeneous matrix tablets: Influence of polymer ratio, polymer loading, and co-active on drug release. *Pharm. Development and Technology* 2 (2), 161-171 (1997)

16. GOHEL, M.C. and PANCHAL, M.K.: Formulation optimization of diltiazem HCl matrix tablets containing modified guar gum using a central composite design. *Pharm. Pharmacol. Commun.* 10, 331-338 (1999)
17. İKİNCİ, G., ÇAPAN, Y., ŞENEL, S., DALKARA, T. and HINCAL, A.A. : Formulation and in vitro/ in vivo investigation of carbamazepine controlled release matrix tablets. *Pharmazie* 54 (2), 139-141 (1999)
18. KELLY, M.L., TOBYN, M.J. and STANIFORD, J.N.: Tablet and capsule Hydrophilic matrices based on hetero disperse polysaccharids having porosity in depend in vitro release profiles. *Pharm. Develop.Tech.* 5 (1), 59-66 (2000)
19. KOJIMA, M. and NAKAGAMI, H.: Prepration of controlled release matrix tablets of theophylline with micronized low- sustained Hydroxypropyl Cellulose by a fluidized hot melt granulation metod. S.T.P. *Pharm. Sci.* 11(2), 145-150 (2001)
20. LORENZO, C.A., CASTRO, E., AMOZA, J. L.G., PACHEO, R.M., SOUTO, C. And CONCHERIO, A.: intersupplier and interlot variability in Hydroxypropyl Cellulose : implication for theophylline release from matrix tablets. *Pharmaceutica Acta Helvetia* 73, 113-120 (1998)
21. TRACONÍS, N., RODRÍGUES, R., CAMPOSE, M.E. and VILLAFURTE, L.: Influence of admixed polymers on the metronidazole release from Hydroxypropyl Methylcellulose matrix tablets. *Pharmaceutica Acta Helvetia* 72, 131-138 (1997)
22. IGLESIAS, R., TABOADA, C., JUSTO, M.E.G., SOUTO, C., PACHECO, R.M., AMOZDA, J.L.G. and CONCHEIRO, A.: Development of controlled release bilayer tablets for the joint delivey of furosemid and triameterene. *Pharmazie* 53 (4), 257-260 (1998)

23. CONRAD, J.M., ROBINSON, J.R.: Sustained drug release from tablets and particles through coating. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets vol. III*. LIEBERMAN L. Edit. Marcel dekker inc. Newyork, Basel, 1982
24. *British Pharmacopeia II*: Londra, p.A-143, 1988
25. *European Pharmacopoeia*, Third Edition, Pharmeuropa Quarterly Forum Publication, Council of Europe, Strasbourg, s.127-130, 1996
26. *United States Pharmacopoeia XX*, The United States Pharmacopoeial Conv., Rockville, p.959, 1980
27. HANSON, W.E., *Handbook of Dissolution Testing*, Aster Publishing Corporation Eugene, Oregon, s.28-45 (1990)
28. YIE W. CHIEN. *Novel Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York 1982
29. BULUT, P. and ÖZER, A.Y. : Bir deney planlama yöntemi: Faktöriyel tasarım. *FABAD* 16, 89-97(1991)
30. ÖNER, L. and ALPAR, R. : Faktöriyel denemeler. *FABAD* 16, 185-190 (1991)
31. HICKS, C.R., *Deneysel Düzenlemede İstatiksel Yöntemler*, çevirenler Toktamış, Ö., KURT, S., KARAAĞAOĞLU, E. Akademi Matbaası- Ankara 73-93, 1985
32. *United States Pharmacopoeia 24*, The United States Pharmacopoeial Conv., Rockville, p 424-426, 2000

33. *Martindale the Extra Pharmacopoeia Thirty-first Edition*, Royal Pharmaceutical Society, London, 210-211, 1996
34. *The Merck index Twelfth Edition*, Merck&Co. Inc. New Jarsey, 2404, 1996
35. *Drug Facts And Comparisons*, Editör: Facts and Comparisons, Missouri, 2189, 1997
36. DÖKMECİ İ.; Absorbsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon.; *Farmakoloji, Etkin Madde Uygulamalarında Temel Kavramlar*. Nobel K.E.; 47-89, 1992
37. *ABPI Compendum Of Data Sheets*, William Cloves Limited, London, 590 1996- 1997
38. HARDY DWIGHT J., PHD: Extent and Spectrum of the Antimicrobial Activity of Clarithromycin: *Pediatr Infect Dis J*:12,99-105, (1993).
39. TARLOW MICHAEL J., FRCP M.B., STAN L., BLOCK, MD, HARRIS JOANN, MD and KOLOKATHIS ANTONIA, MD: Future Indications for macrolides: *Pediatr Infect Dis J*. 16.457-62, (1997).
40. ERAH, P.O., BARRETT, D.A., SHAW, P.N.: Ion-Pair High -Perfonmance Liquid Chromatographic assay method for theAssesment of Clarythromycin Stability in aqueous solution and gastric juice. *J. Chromotogr. B. Biomed Appl*, 682,1, 73-78, (1996).
41. KOHNO Yoshiro, YOSHIDO Hideo, SUWA Toshio, SUGA Tetsuya.: Comparative Pharmacokinetics of Claritromycin, Anew Macrolide Antibiyotic, And Erytromycin in rats. *Ant. Mic. Agents and Chem*. May, 751-756, (1989).

42. PETERS David H. and CLISSOLD Stephen P. : Clarithromycin ; a review of its antimicrobial activity, Pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drug Evaluation* 139-140, (1992)
43. ERAH PO, GODDARD AF, BARRET DA, SHAW PN, SPILLER RC.: Stability of Amoxicillin, Clarithromycin and Metronidazole in gastric Juice: relevance to the treatment of Helicobacter Pylori Infection.: *J. Antimicrob Chemoter*, 39, 1,5-12,1997
44. LAWRENCE Sou- Yie Chu, SENELLO T. and ROBERT C. Sonders, ; simulleneous determination of Clarithromycin and 14 (R) Hydroxy Clarithromycin in plasma and urine using HPLC system with electrochemical detection; *J. Chrom.*, 571, 199-208, (1991)
45. DANA K. Morgan, BROWN David M., ROTSCH Terry D. And PLANSZ Andrew C.; A reversed phase HPLC method for the determination and idendification of Clarithromycin as the drug substance and in various dosage forms. *J. Pharm. and Biomed. Anal.* Vol. 9 (3), s. 261-269 (1991)
46. ROTSCH Terry D., SPONTAN Meredith, CUGIER Phyllis, and PLANSZ Andrew C. Determination of Clarithromycin as a contaminant on surfaces by HPLC using Electrochemical detection ; *Pharm. Res.*, vol. 8,8, (1991)
47. REILEY, C.M. and FELL, F. : Development and validation of analitical methods. *Progress in Pharm. and Biomedical Analysis*, Volume 3, 20-22 (1996)
48. FOTSING, L., FILLET, M., BECHET, I., HABERT, PH. and CROMMEN, J.: Determination of fix water soluble vitamins in a pharmaceutical by capillary electrophoresis. *J. Pharm. and Biopharm. Analysis* 15, 1113-1123 (1997)

49. CAPORAL – GOUTIER, J. , L., NIVET, J.M., ALGRANTI, P.,  
GUÏLLOTEAU, M., HÏSTE, M., LALLIER, M., N'GAYEN - HUU, J.J. and  
RUSSOTTO, R : Guide de validation analytique Rapport d'un lomission  
SFSTP 1. Methodologie. *S.T.P Pharma Pratiques* 2(4), 205-226 (1991)
50. İZGÜ, E.: *Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji* I. Ank. Üni. Yayınları:  
52,279, 1981
51. KAYNAR- ÖZDEMİR, N., AĞABEYOĞLU, İ: Sürekli etkili preparatlerde  
doz tasarımı. *FABAD* 12 (2), 115-125 (1987)
52. *Türk Farmakopesi*. İstanbul, s.177-178, 1974
53. AĞABEYOĞLU, T.İ.Dissol. : A basic computer program for the kinetic  
assesment of dissolution data. Presented at National Pharm. Congress,  
İstanbul, 1984
54. HIGUCHI, T. : Mechanism of sustained-action medication. University of  
Wisconsin, Madison, N.Y.,1145-1149 (1963)