

**SİNNARİZİN  
KATI DİSPERSİYONLARININ  
FORMÜLASYONU ve İN VİTRO  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ecz. Bahar Selen KALAVA  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**SİNNARİZİN KATI DİSPERSİYONLARININ  
FORMÜLASYONU ve İN VİTRO  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ecz. Bahar Selen KALAVA**

Anadolu Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği uyarınca  
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
olarak hazırlanmıştır.

**Danışman: Yard.Doç.Dr. Müzeyyen DEMİREL**

Eylül-2001

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

**Bahar Selen KALAVA'nın SİNNARİZİN KATI DİSPERSİYONLARININ FORMÜLASYONU ve İN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ** başlıklı Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalındaki, Yüksek Lisans tezi 18.09.2001 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

**Adı-Soyadı**

**İmza**

**Üye (Tez Danışmanı) : Yrd.Doç.Dr.Müzeyyen DEMİREL**

**Üye : Doç.Dr.Yıldız ÖZSOY**

**Üye : Yrd.Doç.Dr.Lütfi GENÇ**

**Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun**  
**03.09.2001** tarih ve .....19..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

**Enstitü Müdürü**

**\*T.C.\***  
**Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK**

## ÖZET

Çalışmanın amacı, sudaki çözünürlüğü düşük ve oldukça kısa eliminasyon yarı ömre sahip kalsiyum antagonisti bir etkin madde olan sinnarizinin çözünme hızını, biyoyararlanımını yükseltmeye yönelik olarak arttırmak, kullanım sıklığını azaltmaya yönelik olarak da kontrol altında tutmaktır. Bu amaçla, konvensiyonel katı dozaj şekillerinden etkin maddenin çözünme oranının oluşan katı partiküllerin büyüklüğü ile sınırlı kalması ve laboratuvar şartlarında hazırlama kolaylığı nedeniyle taşıyıcı sistem olarak katı dispersiyon sistemi seçilmiştir.

Katı dispersiyonlar, etkin maddenin taşıyıcı madde ile tamamen karışabilmesi ve pratik olması nedenleriyle, eritme yöntemi ile, gastrointestinal sıvıda çözünebilen (Gelucire 44/14<sup>®</sup>) ve çözünmeyen (Compritol<sup>®</sup>) iki farklı lipit taşıyıcı kullanılarak hazırlanmıştır. Hazırlanan dispersiyonlar selüloz kaynaklı sert kapsüllere elle doldurulmuştur. Çalışma sırasında, çözünme hızına etkisini incelemek amacıyla, farklı etkin madde-lipit oranları denenmiş ve bu parametrenin etkili olduğu görülmüştür.

Formülasyonların *in vitro* çözünme hızı, saf etkin madde ve piyasa tableti ile karşılaştırılmış ve kinetik olarak değerlendirilmiştir. *In vitro* çözünme deneylerinde, USP XXIV'de tanımlanan basket yöntemi ile birlikte UV-spektrofotometrik miktar tayini yöntemi kullanılmıştır. Yapılan çözünme hızı karşılaştırmalarında, Gelucire 44/14<sup>®</sup> ile hazırlanan formülasyonlarda çözünme hızının arttığı, Compritol<sup>®</sup> ile hazırlanan formülasyonlarda ise kontrol edilebildiği görülmüştür.

Sinnarizinin katı dispersiyonlardan salım kinetiği incelendiğinde, Gelucire 44/14<sup>®</sup> ile hazırlanan formülasyonlarda bilinen matematiksel modellerden hiçbirine uyum saptanamazken, Compritol<sup>®</sup> ile hazırlanan formülasyonlardan birinin zamanın kare kökü kinetiğine, diğerinin ise RRSBW kinetiğine uyum gösterdiği saptanmıştır.

Sonuç olarak, geliştirmek istediğimiz sinnarizin katı dispersiyonlarının *in vitro* değerlendirmelerinde, çözünme hızının farklı taşıyıcılar ve oranlar kullanılarak modifiye edilebileceği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Katı dispersiyon, Sinnarizin, Çözünme Hızı

## ABSTRACT

The purpose of the study was increasing the dissolution rate and thus the enhancement of the bioavailability of a calcium antagonist active material cinnarizine which has a low aqueous solubility and short elimination half life and also to control the dissolution rate for decreasing the frequency of its administration. For this purpose, solid dispersion system has been selected because of its simple preparation at laboratory conditions and since the dissolution ratio from conventional solid dosage forms is limited with the particle size formed.

Solid dispersions have been prepared by melting method due to the complete dispersion ability of active materials, using two different lipid carriers, of which one has a gastric solubility (Gelucire 44/14<sup>®</sup>) and the other does not (Compritol<sup>®</sup>). The dispersions prepared were filled into cellulose based hard capsules by hands. Within the scope of the study, various active material-lipid ratios were tested to investigate the influence on dissolution rates and this parameter has been found to be effective.

*In vitro* dissolution rates of the formulations were compared with the pure active material and the commercially available tablets and evaluated kinetically. The basket method defined in USP XXIV together with UV-spectrophotometric quantification method have been used in *in vitro* dissolution experiments. According to the comparison of the dissolution rates, it has been observed dissolution rates from the formulations prepared by Gelucire 44/14<sup>®</sup> increased while from the formulations prepared by Compritol<sup>®</sup> could be controlled.

When the release kinetics of cinnarizine from solid dispersions were investigated, no fit to any mathematical models known were determined for the formulations prepared by Gelucire 44/14<sup>®</sup> while one of the formulations prepared by Compritol<sup>®</sup> was found to fit the Q-Square Root of Time kinetics, where as the other one was found to fit the kinetics of RRSBW.

As a conclusion, in the *in vitro* evaluations of solid dispersions of cinnarizine, planned to be developed the dissolution rate was found to be modified by using different carriers with different ratios.

Key Words: Solid dispersion, Cinnarizine, Dissolution Rate

## TEŞEKKÜR

Bana tüm bu çalışmam boyunca her türlü olanağı sağlayan, bilgi yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sonsuz bir anlayış ve iyi niyet göstererek çalışmamın her safhasında benimle aynı heyecanı paylaştığını hissettiğim danışman hocam Yard. Doç. Dr. Sayın Müzeyyen DEMİREL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarım sırasında her zaman değerli bilgilerinden yararlandığım, anlayış ve iyi niyet göstererek yardımcı olan Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sayın Yasemin YAZAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yardımlarından dolayı, Eczacılık Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Sayın Ümit UÇUCU'ya teşekkür ederim.

Bizlere her konuda yardımcı olan Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Sayın Yusuf ÖZTÜRK'e teşekkür ederim.

İnce Tabaka Kromatografisi analizlerindeki yardımlarından dolayı, Yard. Doç. Dr. Sayın Zeynep TUNALIER'e teşekkür ederim.

Yardımlarımı benden esirgemeyen Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sayın Şeref DEMİRAYAK'a teşekkür ederim.

X-Işını Kırınım Analizlerinde, yardımlarını benden esirgemeyen Anadolu Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Seramik Mühendisliği Bölümü Başkan Yardımcısı Doç. Dr. Sayın Hasan MANDAL'a ve Teknisyen Sayın Havva ÜNLÜCE'ye teşekkür ederim.

İnfrared Spektroskopisi analizlerinde yardımını benden esirgemeyen Osmangazi Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümünden Araş. Gör. Sayın Levent HOŞGÖN'e teşekkür ederim.

Araştırmamda kullandığım maddelerin ve bazı yayınların temininde yardımcı olan Nobel İlaç Sanayi Firması'na ve Fransa Gattefosse'ye içten teşekkürlerimi iletmek isterim.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgilerini ve yardımlarını gördüğüm bölüm arkadaşlarım, Araş. Gör. Uzm. Ecz. Gülay BÜYÜKKÖROĞLU'na, Araş. Gör. Ecz. Ebru CENGİZ'e, Araş. Gör. Ecz. E. Dilek HÜNER'e ve Kimyager Sefa AVCIER'e çok teşekkür ederim.

Beni her zaman destekleyen, yüreklendiren ve bana maddi manevi her türlü desteği sağlayan fedakar aileme sonsuz teşekkürlerimi iletirim.

Bahar Selen Kalava

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	3
2.1. KATI DİSPERSİYONLAR	3
2.1.1. Katı Dispersiyon Hazırlamada Kullanılan Maddeler	6
2.1.2. Katı Dispersiyon Hazırlama Yöntemleri	9
2.1.2.1. Eritme (Füzyon) Yöntemi	9
2.1.2.2. Çözme Yöntemi	10
2.1.2.3. Eritme-Çözme Yöntemi	10
2.1.2.4. Dökme-Kurutma Yöntemi	11
2.1.2.5. Püskürterek Kurutma Yöntemi	11
2.1.2.6. Mekanik Aktivasyon Yöntemi	11
2.1.3. Katı Dispersiyonların Karakterizasyonu	11
2.1.4. Katı Dispersiyonların Veriliş Yolları	12
2.1.5. Katı Dispersiyon Sistemlerinden Etkin Madde Çözünmesi	13
2.2. SİNNARİZİN	15
2.2.1. Tarihçesi	15
2.2.2. Yapısı ve Fizikokimyasal Özellikleri	15
2.2.3. Tanınması	16
2.2.4. Kararlılığı	17
2.2.5. Kullanım Şekli ve Dozajı	17
2.2.6. Analiz Yöntemleri	18
2.2.7. Farmakolojik Özellikleri	20

2.2.7.1.	Etki Mekanizması	21
2.2.7.2.	Biyoyararlanım ve Farmakokinetiği	22
2.2.7.3.	Yan Etkileri ve Toksisitesi	23
2.3.	LAURİL MAKROGOL-32 GLİSERİTLERİ (GELUCIRE 44/14®)	24
2.4.	GLİSERİL BEHENAT (COMPRITOL 888 ATO®)	26
3.	GEREÇ ve YÖNTEMLER	28
3.1.	GEREÇLER	28
3.1.1.	Kullanılan Cihazlar	28
3.1.2.	Kullanılan Maddeler	28
3.2.	YÖNTEMLER	29
3.2.1.	Çalışılan Maddelerle Yapılan Tayinler	29
3.2.1.1.	Sinnarizin ile Yapılan Çalışmalar	29
3.2.1.1.1.	Spektrofotometrik ve Kromatografik Çalışmalar	29
3.2.1.1.1.1.	UV-Spektrumu	29
3.2.1.1.1.2.	IR-Spektrumu	29
3.2.1.1.1.3.	İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)	30
3.2.1.1.2.	Partikül Boyut Analizi	30
3.2.1.1.3.	Erime Derecesi Tayini	30
3.2.1.1.4.	Termal Analiz	30
3.2.1.1.5.	X-Işını Kırınım Analizi	30
3.2.1.1.6.	Sinnarizinin Miktar Tayini	30
3.2.1.1.6.1.	UV-Spektrofotometri için Validasyon Çalışmaları	31
3.2.1.1.6.1.1.	Doğrusallık	31
3.2.1.1.6.1.2.	Kesinlik	31
3.2.1.1.6.1.3.	Doğruluk	31
3.2.1.1.6.1.4.	Seçicilik	31
3.2.1.1.6.1.5.	Duyarlılık	32
3.2.1.1.6.1.6.	Kararlılık	32
3.2.1.1.6.1.6.1.	Işık Ortamındaki Kararlılık	32
3.2.1.1.6.1.6.2.	Formülasyon Hazırlanışı Sırasındaki Kararlılık	32
3.2.1.1.6.1.6.3.	Çözünme Ortamındaki Kararlılık	33



3.2.1.1.6.2.	Kullanılan Filtre Materyalinin Etkin Maddeyi Adsorbsiyonu	33
3.2.1.1.6.3.	Çözünürlük Tayini	33
3.2.1.1.6.3.1.	pH 1.2 Ortamındaki Çözünürlük Tayini	33
3.2.1.1.6.3.2.	Kullanılan Taşıyıcılar İçindeki Çözünürlük Tayini	34
3.2.1.1.6.4.	Sinnarizin Piyasa Tabletinde Miktar Tayini	34
3.2.1.2.	Gelucire 44/14 <sup>®</sup> ile Yapılan Çalışmalar	34
3.2.1.2.1.	IR-Spektrumu	34
3.2.1.2.2.	Erime Derecesi Tayini	34
3.2.1.2.3.	Termal Analiz	35
3.2.1.2.4.	X-Işını Kırınım Analizi	35
3.2.1.3.	Compritol <sup>®</sup> ile Yapılan Çalışmalar	35
3.2.1.3.1.	IR-Spektrumu	35
3.2.1.3.2.	Erime Derecesi Tayini	35
3.2.1.3.3.	Termal Analiz	35
3.2.1.3.4.	X-Işını Kırınım Analizi	35
3.2.2.	Katı Dispersiyonlar ile Yapılan Çalışmalar	36
3.2.2.1.	Formülasyonları	36
3.2.2.2.	Hazırlanışları	36
3.2.2.3.	Katı Dispersiyonların Özelliklerine ait Çalışmalar	37
3.2.2.3.1.	IR Analizleri	38
3.2.2.3.2.	Termal Analizleri	38
3.2.2.3.3.	X-Işını Kırınım Analizleri	38
3.2.2.3.4.	Katı Dispersiyonlarda Sinnarizin Miktar Tayini	38
3.2.2.3.4.1.	Gelucire 50/13 <sup>®</sup> ve Gelucire 53/10 <sup>®</sup> 'lu Katı Dispersiyonlarda Sinnarizin Miktarı	38
3.2.2.3.4.2.	Gelucire 44/14 <sup>®</sup> 'lü Katı Dispersiyonlarda Sinnarizin Miktarı	39
3.2.2.3.4.3.	Compritol <sup>®</sup> 'lü Katı Dispersiyonlarda Sinnarizin Miktarı	39
3.2.2.4.	Katı Dispersiyonlar ile Yapılan <i>In Vitro</i> Çözünme Çalışmaları	39
3.2.2.5.	Kinetik Değerlendirme Çalışmaları	40

4.	SONUÇ ve TARTIŞMA	41
4.1.	SONUÇLAR	41
4.1.1.	Çalışılan Maddelerle Yapılan Tayinlere ait Sonuçlar	41
4.1.1.1.	Sinnarizin ile Yapılan Çalışmalara ait Sonuçlar	41
4.1.1.1.1.	Kromatogram ve Spektrumlar	41
4.1.1.1.1.1.	UV-Spektrumu	41
4.1.1.1.1.2.	IR-Spektrumu	41
4.1.1.1.1.3.	İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)	42
4.1.1.1.2.	Partikül Boyut Analizi	43
4.1.1.1.3.	Erime Derecesi Tayini	43
4.1.1.1.4.	Termal Analiz	43
4.1.1.1.5.	X-Işını Kırınım Analizi	44
4.1.1.1.6.	Sinnarizinin Miktar Tayini	44
4.1.1.1.6.1.	UV-Spektrofotometre ile Validasyon Çalışmaları	44
4.1.1.1.6.1.1.	Doğrusallık	44
4.1.1.1.6.1.2.	Keskinlik	45
4.1.1.1.6.1.3.	Doğruluk	45
4.1.1.1.6.1.4.	Seçicilik	45
4.1.1.1.6.1.5.	Duyarlılık	46
4.1.1.1.6.1.6.	Sinnarizinin Kararlılığı	46
4.1.1.1.6.1.6.1.	Işık Ortamındaki Kararlılık	46
4.1.1.1.6.1.6.2.	Formülasyon Hazırlanışı Sırasındaki Kararlılık	46
4.1.1.1.6.1.6.3.	Çözünme Ortamındaki Kararlılık	46
4.1.1.1.6.2.	Kullanılan Filtre Materyalinin Etkin Maddeyi Adsorbsiyonu	47
4.1.1.1.6.3.	Çözünürlük Tayini	47
4.1.1.1.6.3.1.	pH 1.2 Ortamındaki Çözünürlük Tayini	47
4.1.1.1.6.3.2.	Kullanılan Taşıyıcılar İçindeki Çözünürlük Tayini	47
4.1.1.1.6.4.	Sinnarizin Piyasa Tabletinde Miktar Tayini	47
4.1.1.2.	Gelucire 44/14® ile Yapılan Çalışmalara ait Sonuçlar	47
4.1.1.2.1.	IR Spektrumu	47
4.1.1.2.2.	Erime Derecesi	47
4.1.1.2.3.	Termal Analiz	47

4.1.1.2.4.	X-Işını Kırınım Analizi	47
4.1.1.3.	Compritol® ile Yapılan Çalışmalara ait Sonuçlar	50
4.1.1.3.1.	IR-Spektrumu	50
4.1.1.3.2.	Erime Derecesi	50
4.1.1.3.3.	Termal Analiz	51
4.1.1.3.4.	X-Işını Kırınım Analizi	51
4.1.2.	Katı Dispersiyonlar ile Yapılan Çalışmalara ait Sonuçlar	51
4.1.2.1.	Formülasyonları	51
4.1.2.2.	Katı Dispersiyonların Özelliklerine ait Sonuçlar	52
4.1.2.2.1.	IR Analizleri	52
4.1.2.2.2.	Termal Analizler	52
4.1.2.2.3.	X-Işını Kırınım Analizleri	52
4.1.2.2.4.	Katı Dispersiyonlarda Sinnarizin Miktar Tayini	52
4.1.2.2.4.1.	Gelucire 50/13® ve Gelucire 53/10®'lu Katı Dispersiyonlarda Sinnarizin Miktarı	52
4.1.2.2.4.2.	Gelucire 44/14®'lü Katı Dispersiyonlarda Sinnarizin Miktarı	52
4.1.2.2.4.3.	Compritol®'lü Katı Dispersiyonlarda Sinnarizin Miktarı	52
4.1.2.3.	Katı Dispersiyonlar ile Yapılan <i>In Vitro</i> Çalışmalara ait Sonuçlar	53
4.1.2.4.	Kinetik Değerlendirme Çalışmalarına ait Sonuçlar	53
4.2.	TARTIŞMA	65
4.2.1.	Çalışılan Maddelere ait Değerlendirmeler	65
4.2.1.1.	Sinnarizin	65
4.2.1.2.	Gelucire 44/14®	70
4.2.1.3.	Compritol®	70
4.2.2.	Katı Dispersiyonlara ait Değerlendirmeler	70
4.2.2.1.	Formülasyonları	70
4.2.2.2.	Hazırlanışları	71
4.2.2.3.	Özellikleri	71
4.2.2.3.1.	IR Analizleri	71
4.2.2.3.2.	Termal Analizler	72
4.2.2.3.3.	X-Işını Kırınım Analizleri	72
4.2.2.4.	Katı Dispersiyonlarda Sinnarizin Miktar Tayinleri	72

4.2.2.5.	Katı Dispersiyonlarla Yapılan <i>İn Vitro</i> Çalışmaların Değerlendirilmesi	73
5.	KAYNAKLAR	76
	ÖZGEÇMİŞ	83

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

2.1.	Katı Dispersiyon Formülasyonunun Klasik Tablet ve Kapsül Formülasyonuna Karşı Üstünlüklerinin Şematik Gösterimi	4
2.2.	Sert Jelatin Kapsüllere Doldurulan Katı Dispersiyonlarda, Taşıyıcı Olarak Kullanılan Yüzey Etkin Ajanın, Yüzey Etkin Olmayan Ajana Göre Üstünlüğünü Gösteren Şema	14
2.3.	Sinnarizinin Kimyasal Yapısı	16
3.1.	Eritme Yöntemi ile Sinnarizin Katı Dispersiyonlarının Hazırlanma Aşamaları	37
4.1.	Sinnarizinin pH 1.2 Ortamındaki UV-Spektrumu	41
4.2.	Sinnarizinin IR-Spektrumu	42
4.3.	Sinnarizinin Partikül Boyut Dağılımı	43
4.4.	Sinnarizinin DSC Termogramı	43
4.5.	Sinnarizinin X-Işını Kırınım Profili	44
4.6.	Sinnarizinin pH 1.2 Ortamındaki Standart Eğrisi	44
4.7.	Sinnarizinin Çözünme Hızı Deney Koşullarındaki İnce Tabaka Kromatogramı	46
4.8.	Filtre Materyallerinin pH 1.2 Ortamında Adsorbsiyon Testi Profilleri	48
4.9.	Farklı Oranlarda Gelucire 44/14 <sup>®</sup> , Compritol <sup>®</sup> ve Sinnarizin İçeren Karışımların DSC Termogramları	49
4.10.	Gelucire 44/14 <sup>®</sup> 'ün IR-Spektrumu	49
4.11.	Gelucire 44/14 <sup>®</sup> 'ün DSC Termogramı	49
4.12.	Gelucire 44/14 <sup>®</sup> 'ün X-Işını Kırınım Profili	50
4.13.	Compritol <sup>®</sup> 'ün IR-Spektrumu	50
4.14.	Compritol <sup>®</sup> 'ün DSC Termogramı	51
4.15.	Compritol <sup>®</sup> 'ün X-Işını Kırınım Profili	51
4.16.	Hazırlanan Katı Dispersiyonların IR Spektrumları	54
4.17.	Hazırlanan Katı Dispersiyonların DSC Termogramları	55
4.18.	Hazırlanan Katı Dispersiyonların X-Işını Kırınım Profilleri	56
4.19.	Ön Formülasyonların pH 1.2 Ortamındaki Yığılmalı Çözünme Profilleri	57
4.20.	Etkin Madde, Piyasa Tableti ve Ana Formülasyonların pH 1.2 Ortamındaki Yığılmalı Çözünme Profilleri	59

4.21.	Etkin Madde, Piyasa Tableti ve Katı Dispersiyonlarının pH 1.2 Ortamındaki Çözünme Hızı Profilleri	61
4.22.	pH 1.2 Ortamındaki Modifiye Hixson-Crowell Kinetiğine ait Eğri	64
4.23.	pH 1.2 Ortamındaki Zamanın Kare Kökü Kinetiğine ait Eğri	64
4.24.	pH 1.2 Ortamındaki RRSBW Kinetiğine ait Eğri	64

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
2.1. Sinnarizinin Farklı Çözücülerdeki Çözünürlük Yüzdeleri	16
3.1 Katı Dispersiyon Formülasyonlarının Kodları	36
4.1. İnce Tabaka Kromatografisi Çalışma Koşullarına ait Sonuçlar	42
4.2. Sinnarizinin Partikül Boyutu Dağılım Bulguları	43
4.3. UV-Spektrofotometrik Yönteme ait Kesinlik Sonuçları	45
4.4. UV-Spektrofotometrik Yönteme ait Doğruluk Sonuçları	45
4.5. Etkin Madde, Piyasa Tableti ve Katı Dispersiyonlarının pH 1.2 Ortamında Yığılmalı Çözünme Yüzdeleri ve Standart Hataları	58
4.6. Toz Sinnarizin, Piyasa Tableti ve Katı Dispersiyonlarının pH 1.2 Ortamındaki Çözünme Hızları ve Standart Hataları	60
4.7. pH 1.2 Ortamındaki Yüzde Yığılmalı Çözünme Profillerinin Matematiksel Modellere Uyum Çalışmalarının Bulguları	62
4.8. Modifiye Hixson-Crowell Kinetiğine ait Değerler	63
4.9. Zamanın Kare Kökü Kinetiğine ait Değerler	63
4.10. RRSBW Kinetiğine ait Değerler	63

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

UV	: Ultra-Viyole
IR	: İnfrared
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
GK	: Gaz Kromatografisi
GSK	: Gaz Sıvı Kromatografisi
YBSK	: Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
EAA	: Eğri Altındaki Alan
C <sub>maks</sub>	: Doruk Plazma Konsantrasyonu
t <sub>maks</sub>	: Doruk Plazma Konsantrasyonuna Ulaşma Süresi
HLB	: Hidrofil Lipofil Balans
β-CD	: Beta-Siklodekstrin
PEG	: Polietilen glikol
PG	: Poliglikol
PVC	: Polivinil klorür
HPC	: Hidroksipropil selüloz
POE	: Polietilenoksit
PVP	: Polivinil pirolidon
PVP-Cl	: Polivinil pirolidon klorür (Krospovidon)
PVP/VA	: Polivinilpirolidon / Vinilasetat
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetri
XRD	: X- Işını Kırınımı
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
FTIR	: Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrofotometresi
AIC	: Akaike Değeri
r <sup>2</sup>	: Belirtme Katsayısı
WSSD	: Sapma Kareleri Toplamı



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Farmasötik teknolojinin gelişmesiyle birlikte, konvensiyonel ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanımlarından doğan sıkıntıları azaltmaya yönelik yapılan çalışmalar yoğunluk kazanmaktadır. Oral ilaç formülasyonlarında, etkin maddenin intestinal membrana geçememe, kimyasal-biyolojik kararsızlık ve suda çözünememe gibi özellikleri, çoğu kez, oral verilişten sonra çok düşük ve değişken biyoyararlanıma neden olmaktadır. Bundan dolayı, oral ilaç formülasyonlarının geliştirilmesindeki başarının anahtarı, gelişmenin ilk aşamasında yüksek emilim potansiyeli ve farmakolojik etkenliğin her ikisine de sahip olan etkin maddeleri seçmektir (1).

Son derece lipofilik ve genelde suda az çözünen (sinnarizin gibi) bileşiklerin klinik yararı, bunların düşük ve kararsız peroral biyoyararlanımı ile sınırlıdır (2). Suda güç çözünen ve güç ıslanan bileşiklerin çözünme hızlarını arttırmak, oral biyoyararlanımını iyileştirmeye yönelik yaygın bir kanıdır. Farklı formülasyon yaklaşımlarında ilk olarak bu problemin üstesinden gelmenin yolları araştırılmaktadır (3). Suda güç çözünen etkin maddelerin çözünme hızlarını ve buna bağlı olarak biyoyararlılıklarını arttırmak için çok farklı yöntemler ortaya atılmıştır (4). Böyle bileşikler, lipitler, lipidik eksipyanlar ve/veya yağlı yiyeceklerle birlikte verildiğinde biyoyararlanımları çoğu kez düzeltilebilir (2). Ayrıca, bu etkin maddelerin biyoyararlanımını düzeltmek için, tuz formlarını ve etkin maddenin amorf / yüksek enerjili formunu oluşturmak, partikül boyutunu ufaltmak, emülsiyon ve lipozomlar gibi lipit dispersiyon sistemleri içinde vermek düşünülebilir (5, 6).

Bu sistemlere bir alternatif olan katı dispersiyon teknolojisi, suda az çözünen etkin maddelerin *in vitro* ve *in vivo* çözünme özelliklerini geliştirmek ve suda tamamen çözünen etkin maddelerin çözünme oranını kontrol etmek için kullanılabilir (7). Klasik kapsül ve tablet formülasyonlarından etkin maddenin çözünme oranı, dozaj şeklinin dağılmasından sonra oluşan katı partiküllerin büyüklüğü ile sınırlıdır. Katı dispersiyon kullanıldığında ise, etkin maddenin bir kısmı gastrointestinal sıvıyı doyumak için hemen, geri kalan etkin madde ise ya kolloidal partiküller ya da çok küçük yağlı globüller olarak daha sonra çözünür. Böylece, klasik katı dozaj şekillerine kıyasla daha yüksek çözünme oranı ve biyoyararlanım sağlanır (8).

Katı dispersiyonlar genellikle eritme, çözme ve eritme-çözme gibi tekniklerle hazırlanırlar. Özellikle çözme işleminin kullanıldığı tekniklerde toksik bozunma

ürünleri ve çözücü artıkları tamamen uzak tutulamamaktadır. Bunun sonucunda hazırlama yönteminden gelebilecek kontaminasyon riski vardır (9, 10). Çalışmamızda, çözücü artıklarından kaçınmak amacıyla, hazırlama aşamalarında organik bir çözücüye gereksinim göstermeyen ve teknolojik olarak en pratik yöntem olan eritme yöntemi kullanılmıştır (11).

Formülasyonları düşünülen dispersiyonlarda, etkin madde olarak kalsiyum antagonisti, etkili bir madde olan sinnarizin seçilmiştir (12, 13). Sinnarizin, çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde belirgin iyileşmeler sağlamakta ancak, suda az çözünmesi nedeniyle, değişken çözünme, düşük biyoyararlanım ve kısa eliminasyon yarı ömrü nedeniyle sık sık ilaç kullanımı gerekmektedir (14-16). Bu nedenle etkin maddenin gastrointestinal sıvıdaki çözünürlüğünü arttırmak, dolayısıyla sık ilaç alımını ortadan kaldırmak ve uzun süreli etki elde etmek bu çalışmadaki hedeflerimiz arasındadır.

Hazırlamayı planladığımız katı dispersiyonlarda taşıyıcı olarak, yarı katı formülasyon ile suda az çözünen etkin maddelerin çözünürlüğünü arttırmakta kullanılan, hiçbir toksik etkisi olmayan lauril makrogol-32 gliseritleri (Gelucire 44/14<sup>®</sup>) ile inert, yüksek dozlarda dahi yan etkileri sınırlı ve uzatılmış salım sağlama potansiyeli olan gliseril behenat (Compritol 888 ATO<sup>®</sup>) tercih edilmiştir (16-21). Gelucire 44/14<sup>®</sup>, mono-di ve tri-gliseritler ile polietilenglikolün mono-ve di-yağ asidi esterlerinin karışımı olup, ana yapısı laurik asittir (16-18). Compritol<sup>®</sup> de, yağ asitleri ve gliseritlerinin bir karışımı olup, ana yapısı behenik asittir (16, 22). Her iki taşıyıcı da son zamanlarda, dikkate değer ayrıcalıkları ile sıkça kullanılan bileşenlerdir.

Farklı taşıyıcılar ve farklı etkin madde-lipit oranlarında aynı yöntem ile hazırlanacak dispersiyonlarda yapılacak *in vitro* çalışmalarla sinnarizinin çözünme hızı saptanacak, sonuçlar etkin madde ve piyasa tableti ile karşılaştırılacaktır. Bu çalışmalara başlamadan önce, kullanılacak etkin madde ve taşıyıcıların spesifikasyonlara uygunlukları tespit edilecek, etkin maddenin *in vitro* miktar tayini için seçilen yöntemin validasyonu gerçekleştirilecektir. Böylece, lipofilik bir etkin madde olan sinnarizinin lipit taşıyıcı sistem içinde katı dispersiyonlarının geliştirilmesi ile çözünen madde miktarı ve çözünme hızına ne oranda katkıda bulunabileceğimiz araştırılacaktır.

## 2. KAYNAK BİLGİSİ

### 2.1. KATI DİSPERSİYONLAR

Suda az çözünen bir etkin maddenin biyoyararlanımının, bu etkin maddenin gastrointestinal alandaki çözünme oranından etkilendiği bilinmektedir. Bu özellik, sıklıkla etkenlik ve güvenlik ile ilgili problemleri de beraberinde getirmektedir (14). Bu nedenle, farmasötik alandaki araştırmalar, bu problemlere ortak çözüm sağlamak amacıyla, bu bileşiklerin çözünme oranlarını arttırmaya yönelik çalışmalar üzerinde yoğunlaşmıştır.

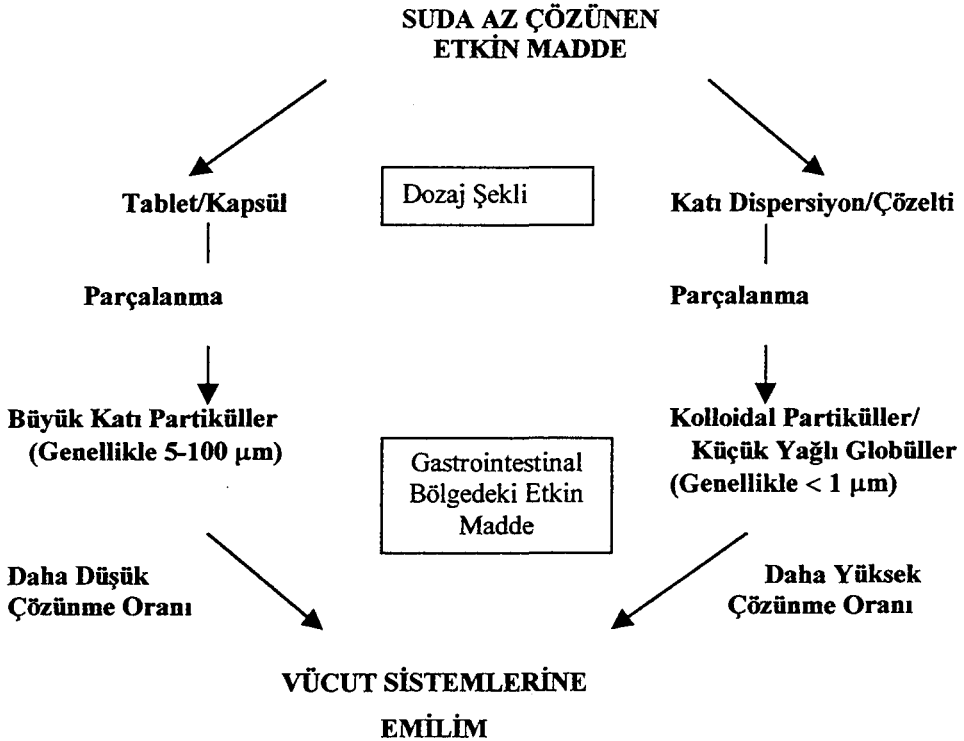
Bileşiklerin çözünürlük/çözünme oranını geliştirmek için birkaç yaklaşım vardır. Bunlar tuz formları, partikül boyutunun küçültülmesi, etkin maddenin amorf/yüksek enerji formu, çözünebilen komplekslerin oluşumu ve kendi kendine emülsifiye edici özellikteki sistemlerdir (6). Gastrointestinal alandaki zayıf çözünme hızı ve etkin madde emilimini, bunlara bağlı olarak da oral biyoyararlanım ve klinik yararın boyutunu, genel olarak moleküllerin fizikokimyasal özellikleri belirlediğinden (24), tüm bu yaklaşımlar etkin madde molekülünün özelliklerine bağlı olarak değerlendirilmektedir. Ancak, basit teknolojiler karmaşık olanlar uygulanmadan önce gözönünde tutulmalıdır (6).

Suda az çözünebilen etkin maddelerin oral emilimini ve biyoyararlanımını artırma amacına yönelik olarak kullanılan en yaygın teknik, kütle büyüklüğünü azaltmaktır. Ancak kütle büyüklüğünü azaltmak için kullanılan kristalizasyon, öğütme, işleme gibi yöntemler pratik olarak uygulanışı zor yöntemlerdir. Katı dispersiyon sistemleri, kütle büyüklüğünü mikrokristalin ve kolloidal hale getirmek için pratik bir yonteme olan gereksinimden dolayı, 1961 yılında keşfedilmiştir. Bu çalışma, katı bir dispersiyondaki tüm etkin maddelerin mikrokristalin bir halde bulunmasının gerekli olmayabileceğini de göstermiştir (8).

Katı dispersiyon, literatürde **“inert bir taşıyıcı veya matris içinde bir veya daha fazla etkin maddenin dispersiyonu”** olarak tanımlanmaktadır (8). Bir katı dispersiyon içindeki etkin maddenin tümünün, mikrokristalin şekilde kalması zorunlu değildir. Etkin maddenin bir kısmı katı matris içindeki çözeltide de kalabilir ve böylece katı matris içindeki etkin madde konsantrasyonu etkin maddenin çözünürlük sınırları içinde ise **“katı çözelti”** şekillenebilir. Hazırlanan katı dispersiyonlarda, genellikle

taşıyıcı olarak gastrointestinal sıvıda çözünebilen hidrofilik maddeler tercih edilmektedir. Bunun nedeni, etkin maddelerin gastrointestinal sıvıda parçalanmış halde serbest bırakılabilmeleridir.

Suda az çözünebilen bir etkin madde, ya tablet ve kapsül gibi klasik katı dozaj şeklinde ya da katı bir dispersiyon olarak formüle edilebilir. Klasik kapsül ve tablet formülasyonlarından etkin maddenin çözünme oranı, dozaj şeklinin parçalanmasından sonra oluşan katı partiküllerin büyüklüğü ile sınırlıdır ve genellikle ortalama partikül boyutunun alt sınırı 5  $\mu\text{m}$ 'dir. Katı dispersiyon veya katı çözelti kullanıldığında, etkin maddenin bir kısmı gastrointestinal sıvıyı doyurmak için hemen, geri kalan etkin madde ise ya koloidal partiküller ya da çok küçük yağlı globüller olarak daha sonra çözünür. Katı dispersiyon ve/veya katı çözeltilerde, partikül boyutunun mikron-altı seviyelere kadar indirilmesi mümkündür. Bu yolla elde edilen büyük miktardaki yüzey alan, klasik katı dozaj şekillerine kıyasla daha yüksek çözünme oranı ve biyoyararlanım sağlar (Şekil 2.1.) (8).



Şekil 2.1. Katı Dispersiyon Formülasyonunun Klasik Tablet ve Kapsül Formülasyonuna Karşı Üstünlüklerinin Şematik Gösterimi (8)

Suda az çözünen etkin maddelerin biyoyararlanımını arttırmada oldukça verimli bir yöntem olmasına rağmen, katı dispersiyonların ticari uygulama alanları oldukça sınırlıdır. Bunun en önemli nedeni, formülasyon ve ölçek büyütmedeki güçlüklerdir. Formülasyonda karşılaşılan problemlerden ilki dispersiyonu katılaştırma sırasında ortaya çıkmaktadır. İlk olarak 1961 yılında yapılan bir çalışmada, laboratuvar şartlarında katı dispersiyon hazırlanmış ve karışımı katılaştırmak için şiddetli karıştırma ve buz banyosu içinde hızlı soğutma yapılmıştır. Başka bir katı dispersiyon çalışmasında da griseofulvin-PEG 6000 dispersiyonunu paslanmaz çelik tablaya yaydıktan sonra soğuk hava üfleyen bir desikatör içinde birkaç gün saklayarak katılaştırılmıştır. Pirimidon ve sitrik asit katı dispersiyonlarını hazırlayan bir gurup araştırmacı eriyiği petri kutusuna yayıp desikatör içinde soğuttuktan sonra, 60°C'lik bir desikatörde birkaç gün bekletmişlerdir. Bu çalışmalar dispersiyonların katılaştırılmasını laboratuvar ölçeğinde kolaylaştırırsa da yöntemleri her zaman ticari ölçeğe geçirmek oldukça zordur (8).

Katı dispersiyon hazırlamada başka bir sınırlayıcı unsur, kullanılan taşıyıcının yapısının yüksek sıcaklıklarda parçalanmasıdır. Bu olumsuzluk, etkin madde ve taşıyıcısının nispeten düşük kaynama sıcaklığı olan ortak bir organik çözücüde çözüldürüldüğü çözücü yöntemi kullanılarak ve daha sonra çözücünün düşük basınçta, oda sıcaklığında buharlaştırılmasıyla engellenebilmiştir. Ancak, bir çok farmasötik ürün geliştirme ve üretim mekanizmaları, bu yöntem için gerekli olan, yüksek hacimli, uçucu ve sıklıkla da yanıcı olan bu çözücülerini kontrol altında tutmak için yeterli donanıma sahip değildir. Polietilenglikoller gibi düşük erime dereceli taşıyıcıların kullanımı, sıcaklığa duyarlı etkin maddelerin parçalanmasını en aza indirmekte yararlıdır. Oysa, bu tip taşıyıcıların yumuşak ve yapışkan oluşları, üretilen katı dispersiyonların toz hale getirilmiş şekillerinin, yüksek hızlı kapsül ve tablet makinalarında kullanımına olanak tanımamaktadır. Bu tip taşıyıcıların akış ve sıkıştırma özellikleri yaş granülasyona da uyumlu değildir, çünkü suyun varlığında katı dispersiyonların yapısı bozulmakta ve etkin madde çökmektedir. Bazı araştırmacılar, bu taşıyıcıları toz ekspiyanlarla karıştırarak katı dispersiyonu bağlayıcı bir ajan olarak kullanmış ve granüeller hazırlamışlardır. Ancak, bu yaklaşımda da pratik güçlükler ortaya çıkmıştır. Örneğin, karıştırmayı kolaylaştırmak için eklenen toz ekspiyanların sıcaklığını, dispersiyonunkine yakın tutabilmek için ceketli bir karıştırıcı ile karıştırmak

gerekmektedir. Aksi takdirde dispersiyonlar toz yatağında büyük kütleler halinde katılaşmaktadır. Diğer bir problem de, büyük miktarda eksipiyen içeren katı dispersiyon granüllerinin kapsüllere doldurulma veya tablet şekline sıkıştırılmaları aşamasında görülmektedir. Bu aşamada, toz veya granüllerin iyi akmasını sağlamak için lubrikan maddeler eklemek gerekir ki bu da kapsül veya tabletlerin hacmini arttırmaktadır (8).

Bir katı dispersiyon formülasyonunun farklı üretim aşamalarının optimizasyonu ve validasyonu da ayrıca zorluk taşımaktadır. Eritme yöntemiyle hazırlanan katı dispersiyonlarda, ısıtma sıcaklığı oranı, soğutma sıcaklığı oranı; çözücü yöntemiyle hazırlanan katı dispersiyonlarda, çözücü kompozisyonu, kristalizasyon veya çökeltme koşulu, kurutma yöntemi, toz hale getirme yöntemi gibi faktörler optimizasyon ve validasyon gerektirir. Dispersiyonun kararlı ve piyasaya sürülebilir dozaj şekline dönüşümü demek olan ölçek büyütme ise, optimize ve valide edilmesi en zor olan aşamadır (8).

### **2.1.1. Katı Dispersiyon Hazırlamada Kullanılan Maddeler**

Katı dispersiyon hazırlamada en çok kullanılan taşıyıcı gurubu, polietilenglikol türevleridir. Polietilenglikol türevleri, suda kolay çözünen, erime dereceleri düşük (34-65°C) bileşiklerdir. Polietilenglikol matrislerinin, etkin maddenin çözünürlük ve çözünme oranlarında artış sağladığı da bilinmektedir (9, 25). Mefenamik asit tabletleri ile polietilenglikollü katı dispersiyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; mefenamik asit katı dispersiyonları PEG 3350 ile ikili sistemde, PEG ve Tween 20<sup>®</sup> ile üçlü sistemde eritme yöntemiyle hazırlanmıştır. Sonuçta, katı dispersiyondan mefenamik asit biyoyararlanımı, toz haldeki etkin maddeye oranla artmıştır. Ancak, polietilenglikol türevlerinin molekül ağırlık ve ağırlık fraksiyonları arttıkça, çözünme oranlarında azalmayla sonuçlanan tozlaşma ve yaşılanmaya neden oldukları bilinmektedir (9, 25).

Son yıllarda, katı dispersiyon hazırlamada yaygın olarak kullanılan taşıyıcı guruplarından birisi de, yüzey etkin ve kendi kendine emülsifiye edebilen özelliklere sahip doymuş poligliserolize gliseritlerdir (Gelucire 44/14<sup>®</sup>, Gelucire 50/13<sup>®</sup>, Gelucire 53/10<sup>®</sup> v.b.) (8). Gelucire<sup>®</sup> ler erime dereceleri düşük (33-62°C), hidrojene doğal katı ve sıvı yağlardır ve 1'den 14'e kadar değişen HLB değerleri ile suda dağılılabilmeyi sağlarlar (9). Böyle bir taşıyıcı ile hazırlanan katı dispersiyon, oral yolla alındıktan sonra, suda az çözünen etkin maddeyi içeren katı kütle, gastrointestinal sıvı ile etkileşecek ve taşıyıcı etkin maddeye oranla daha hızlı çözünecektir. Yüzey etkin

özelliğinde olmayan bir taşıyıcı kullanıldığında ise, bu kütlenin çevresinde, etkin madde açısından zengin bir faz meydana gelecek ve bu faz etkin maddenin katı dispersiyondan çözünmesini geciktirecek veya engelleyecektir. Oysa, yüzey etkin veya kendi kendine emülsifiye edici özelliği bir taşıyıcı kullanıldığında, bu taşıyıcı, serbest kalmış etkin madde için bir dağıtıcı veya emülsifiye edici ajan olarak davranacak ve etkin maddece zengin bir faz oluşmayacaktır. Bu da, kütlenin devamlı aşınmasına, etkin maddenin katı dispersiyondan tam olarak serbest kalmasına olanak sağlayacak ve böylece etkin maddenin çözünme oranı ve biyoyararlanımı artırılmış olacaktır. Gerçekten, pentil-3-(2-kinolin-metoksi) benzen metanol (REV 5901)'ün çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını arttırmak için, yüzey etkin olan Gelucire 44/14<sup>®</sup> ile yüzey etkin olmayan PEG 1000, PEG 1450, PEG 3350, PEG 8000 taşıyıcılarının karşılaştırıldığı katı dispersiyon çalışmasında elde edilen sonuçların tümü bu bilgileri desteklemiştir (8).

Bu iki grup taşıyıcının karşılaştırıldığı bir araştırmada, triamteren ve temazepamın, polietilenglikollü ve Gelucire 44/14<sup>®</sup>'lü katı dispersiyonları incelenmiştir (9). Yapılan bu çalışmada, polietilenglikolün yaşlanma etkilerini azaltmak ve dolayısıyla etkin maddenin çözünme oranını arttırmak için düşük molekül ağırlıklı türevler (PEG 1000, PEG 1500) tercih edilmiştir. Bu taşıyıcılar ile hazırlanan katı dispersiyonlardan her iki etkin maddenin çözünme oranı, yüksek molekül ağırlıklı polietilenglikollerle hazırlananlara oranla artmıştır. Sonuçta, Gelucire 44/14<sup>®</sup> ve PEG 1500'ün yüksek molekül ağırlıklı PEG'lerden daha iyi taşıyıcılar olduğu görülmüştür. Bu taşıyıcılarla hazırlanan katı dispersiyonlar etkin maddenin çözünme oranını sırasıyla 4 ve 3 kat arttırmıştır (9).

Diğer bir çalışmada, inert taşıyıcılar olan Eudragit RS30D<sup>®</sup> ve Eudragit RL30D<sup>®</sup>'nin sulu polimerik dispersiyonları kullanılarak katı dispersiyonlar hazırlanmıştır. Çeşitli nonsteroidal antiinflamatuar etkin maddelerin uzatılmış salımlı katı dispersiyonlarının elde edildiği bu çalışmalarda, değişik polimer oranları kullanılarak ve partikül boyutu modifiye edilerek çözünme oranlarının artırılacağı gözlenmiştir (26).

Diğer araştırmacılar, suda az çözünen flurbiprofen (FP)'in suda çok çözünen hidroksipropil selüloz (HPC) veya polietilenoksit (PEO) ile katı dispersiyonlarını hazırlamış ve etkin madde ile taşıyıcı arasındaki etkileşimi incelemişlerdir (27). FP'in,

FP-PEO sisteminden çözünmesi, FP tozundan ve FP-HPC sisteminden belirgin olarak yüksek olmuştur. Bu sonuç, muhtemelen PEO'in artan yüzdesine paralel olarak PEO ile FP arasında oluşan hidrojen bağlarındaki artıştan kaynaklanmıştır (27).

Mikroküre, granüle ve tablet gibi katı dozaj şekillerinden güç çözünen etkin maddelerin çözünme ve çözünürlüğünü modifiye etmek için kullanılan povidon (PVP) ve krosppovidon (PVP-Cl) taşıyıcıları, katı dispersiyonlarda da aynı amaçlar için yaygın olarak kullanılmışlardır. Özellikle PVP-Cl, yüksek hidrofilik özelliği, hızlı su tutma yeteneği ve iyi şişme özelliklerinden dolayı, katı dispersiyon amacına oldukça uygundur. Buna ek olarak, literatürde, polivinilprolidon/vinil asetat (PVP/VA) kopolimeri de, suda çözünebilen bir taşıyıcı olması nedeniyle katı dispersiyonlarda kullanılmıştır (28).

Atenolol tabletleri ile PVP, PVP-Cl, PVP/VA ve Eudragit E<sup>®</sup>'li katı dispersiyonlarının çözünmelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonucunda, PVP ile hazırlanan dispersiyonların atenolol çözünmesini arttırdığı gözlenmiştir ki, bu, içeriğin % 50'den fazlasını polimerin oluşturduğu katı dispersiyonlarda etkin maddenin amorf halde bulunmasına bağlanabilir. Etkin maddenin hiçbir tamamlanmış amorfizasyonu elde edilmemiş olsa da, PVP-Cl kullanılarak hazırlanan katı dispersiyonlarda çözünme oranında artış görülebilir. PVP/VA ve Eudragit E<sup>®</sup>'li dispersiyonlardan atenololün çözünmesi ise, referansdan yavaş olmuş ve bu etki polimer içeriği arttırıldığında daha da artmıştır (28).

Bilindiği üzere, sodyum dodesil sülfat (SDS) ve polisorbattlar (Tweenler) gibi yaygın olarak kullanılan yüzey etkin maddeler, miseller çözüldürme ve ıslanmayı geliştirme ile etkin maddelerin çözünme oranında artış sağlarlar (11). Kullanılan taşıyıcının yüzey etkin veya kendi kendine emülsifiye edici özellikte olduğu katı dispersiyonlarda, bu etki kendiliğinden oluşmaktadır. Ancak, bu özelliklere sahip olmayan taşıyıcılar kullanıldığında ayrıca yüzey etkin madde ilavesine ihtiyaç görülmektedir. Örnek olarak, PEG 3000'de griseofulvinin dispersiyonu ile oluşturulan polimer fazdaki katı çözeltiye, anyonik yüzey etkin madde olan SDS eklenmiştir. Bu örnekte olduğu gibi, polimerik çözeltiye yüzey etkin madde eklenmesiyle sağlanan etkin madde çözünürlüğündeki artış, yüzey etkin madde misellerinin hidrofobik kısmına etkin maddenin bağlanmasından kaynaklanmıştır. Yüzey etkin maddenin zıt yüküne ve



polimerin molekül ağırlığına bağlı olarak, katı çözelti oluşturmak için farklı kritik misel konsantrasyonları gerektiği de unutulmamalıdır (11).

### **2.1.2. Katı Dispersiyon Hazırlama Yöntemleri**

Katı bir dispersiyon, multipartiküler bir dağıtım sistemidir ve eritme, çözme veya eritme-çözme yöntemleriyle hazırlanır (9, 26). Hazırlama yöntemleri birkaç grupta toplanabilir.

#### **2.1.2.1. Eritme (Füzyon) Yöntemi**

Eritme yöntemi teknolojik olarak en az güçlük çıkaran yöntemdir. Etkin madde, taşıyıcı eriyik içinde tamamen karışmıştır. Eritme yönteminin yaygın olarak kullanılmasının nedeni, pratik oluşu ve çözücü yöntemi ile karşılaştırıldığında birçok dispersiyon serilerinin daha kısa zamanda hazırlanabilmesidir. Bununla birlikte, hazırlama sırasında etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerinin değişmesi sonucunda istenmeyen durumlar ortaya çıkabilir. Özellikle termal bozunmanın var olduğu durumlarda bu yöntemin kullanımı imkansızdır. Bu istenmeyen olayların önüne geçebilmek için, bileşenler, dispersiyondaki bileşenlerden en yüksek erime sıcaklığına sahip olan dikkate alınarak, bu sıcaklığın birkaç derece üstündeki sıcaklıkta eritilir. Eritilmiş dispersiyonun katılaştırılması için, püskürterek pıhtılaştırma, hızlı soğutma, oda sıcaklığında soğutma veya kontrollü soğutma yapılabilir (10, 25).

Eritme yöntemi kullanılarak hazırlanan katı dispersiyonlara örnek olarak verilebilecek çalışmalardan birinde, Perng ve arkadaşları (3) PEG 8000'i 105°C'ye ısıtmış ve tekdüze erime sağlamak için etkin maddenin gereken miktarını karışıma eklemişlerdir. Bu eriyik, katılaşma olana kadar soğuk su içine yerleştirilmiş çelik bir beherde bekletilmiştir. Elde edilen katı kütle havanda havan eli ile öğütülerek ezilmiştir. Wulff ve arkadaşlarının (11) bir çalışmasında, üç farklı taşıyıcı içinde griseofulvinin, yüzey etkin maddeli ve yüzey etkin maddesiz olarak PEG 3000 için 170°C'de, PEG 6000 ve PEG 20000 için 190°C'de eritme yöntemi ile dispersiyonu hazırlanmıştır. Dispersiyon hızlı soğutma ile oda sıcaklığına getirilip, 24 saat sonra havanda toz edilmiş ve 300-500 µm'lik fraksiyonlar elde etmek için elenmiştir.

Son literatürlerde ikili ve üçlü sistem başlığı altında hazırlanan dispersiyonlar mevcuttur. Bu sistemler, hazırlama yöntemi açısından eritme yöntemi altında incelenebilir. İkili ve üçlü sistemler arasındaki tek fark ise, üçlü sistemlerde ikili sistemlerdekine ek olarak, üçüncü bir bileşen (yüzey etkin madde) kullanılmasıdır.

*İkili sistem* ile katı dispersiyon hazırlanması için, etkin maddenin farklı miktarları üzerine eşit miktarlarda PEG eklenmiş ve karışımlar etkin maddenin erime noktasının biraz üstündeki sıcaklığa ayarlanmış sıcak plak üzerinde eritilmiştir. Eriyikler daha sonra çevresel olarak kontrollü bir odada 24 saat soğutulduktan sonra oluşan katı dispersiyonlar toz edilip standart bir elekten geçirilmiştir (25).

*Üçlü sistemde* ikili sistemden farklı olarak etkin madde ve PEG'lere hem ayrı ayrı ve hem de etkin madde-PEG karışımına Tween 20<sup>®</sup> eklenmiştir. Bu örnekler, ikili sistemde olduğu gibi sıcak plaklarda eritilmiş ve kontrollü bir odada soğutulmuştur. Üçlü sistemle hazırlanan katı dispersiyonların çözünme oranı ikili sistemlerden daha yüksek olmuştur (25).

#### **2.1.2.2. Çözme Yöntemi**

Çözme yöntemi, çok uzun yıllardan beri organik veya inorganik kristal karışımları hazırlamakta kullanılmış olmasına rağmen, katı dispersiyon hazırlama yöntemi olarak, 1965 yılında ilk kez denenmiştir. Bu amaçla, etkin madde ve taşıyıcı fiziksel karışımı, organik bir çözücüde çözülür ve çözücü buharlaştırılarak uçurulur. Organik çözücü, düşük sıcaklıkta uçurulduğunda, termal parçalanma olasılığı ortadan kalkar. Pahalı olması, organik çözücünün tamamen uzaklaştırılmasındaki, uygun uçucu çözücü seçimindeki ve aynı kristal şeklinin hazırlanabilmesindeki güçlükler yöntemin eleştirilen yönleridir (10). Bu sakıncalarından dolayı, eritme yöntemi ile kombine edilmesi dışında pek tercih edilen bir yöntem değildir (9). Yapılan bir çalışmada (3), PVP K30 ve etkin maddenin gerekli miktarları yuvarlak dipli bir balon içinde, diklorometan-etanol (40:60) karışımının az miktarında çözüldürülmüştür. Çözücü 55°C'de döner buharlaştırıcı kullanılarak uçurulmuştur. Elde edilen artık, vakum altında, oda sıcaklığında en az 24 saat kurutulmuştur.

#### **2.1.2.3. Eritme-Çözme Yöntemi**

Eritme-çözme yöntemi, eritme ve çözme yöntemlerinin yararlarını birlikte taşır. Polietilenglikoller, fiziksel şekillerinde değişme olmadan % 5-10 (a/a) oranında sıvı ile karıştırılabilir. Bu niteliklerinden yararlanılarak katı dispersiyon hazırlanabilir. Etkin madde önce uygun çözücüde çözülür, daha sonra bu çözelti 70°C civarında eritilmiş polietilenglikol ile karıştırılır; toz edildikten sonra çözücü uçurulur. Ancak, etkin maddenin polimorfik niteliklerinde kullanılan çözücüye göre farklılıklar olabileceği unutulmamalıdır (10).

#### **2.1.2.4. Dökme-Kurutma Yöntemi**

Bu yöntemin kullanıldığı bir çalışmada, plastize edici olarak kullanılan tributilsitrat ve etkin madde taşıyıcısı (Eudragit RS30D<sup>®</sup> ve Eudragit RL30D<sup>®</sup>) karışımları, teflon bir sac üzerine döküldükten sonra 65°C'ye ayarlanmış bir fırında kurutulmuştur. Elde edilen kuru kütle öğütülmüş, oluşan katı dispersiyonların yapışkanlığını elimine etmek için, mikrokristalin selüloz ve nişasta eksipiyenları ile karıştırılmıştır (26). 2:1 polimer-etkin madde ağırlık oranlarında çalışılan bir başka çalışmada da, katı dispersiyonları hazırlamak için dökme-kurutma yöntemi kullanılmıştır. Oda sıcaklığında, distile su içinde polimer çözeltiler hazırlanmış ve etkin madde bu çözeltilerde direkt olarak dağıtılmıştır. Bir başka formülasyonda da, etkin madde küçük hacimdeki etanol-su karışımında çözündürülmüş ve sulu polimer çözeltilisine eklenmiştir. Her iki formülasyon ile hazırlanan etkin madde-polimer çözeltileri cam petri kutularına yayılmış ve çözücü uçurulmuştur. Elde edilen film ezilerek toz edilip standart eleklerden elenmek suretiyle katı dispersiyon hazırlanmıştır (29).

#### **2.1.2.5. Püskürterek Kurutma Yöntemi**

Değişik oranlardaki polimer ve etkin madde tozlarının karışımı kloroform-metanol (4:1) çözeltilinde çözündürülüp, bu çözelti püskürterek kurutma cihazı içine peristaltik bir pompa yardımıyla verilmiş ve katı dispersiyonlar hazırlanmıştır (7).

#### **2.1.2.6. Mekanik Aktivasyon Yöntemi**

Bu yöntemin denendiği bir çalışmada, PEG 8000 ve etkin maddenin gerekli miktarları, titreşimli bir bilya değirmeni içinde 2 tane 1 cm'lik metal bilyalar kullanılarak 4 saat öğütülmüştür. Ön çalışmalar, 30 dakika veya 4 saat öğütmenin çözünme hızında fazlaca etkili olmadığını göstermiştir (3).

#### **2.1.3. Katı Dispersiyonların Karakterizasyonu**

Katı haldeki inert bir taşıyıcı içinde, etkin maddenin dağıtılması yoluyla oluşturulan katı dispersiyonlarda, maddeler arasındaki etkileşmelerden ve hazırlama yöntemindeki aşamalardan dolayı, etkin maddenin fiziksel özelliklerinde değişim görülebilir (3). Etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerinin değişmesi sonucu ortaya çıkabilecek olaylardan bazıları, termal bozunma, süblimasyon ve polimorfik transformasyondur.

Katı dispersiyonlar hem bu nedenler, hem de tanınma ve yapılarının aydınlatılması amaçları ile farklı cihazlarla analiz edilmektedir. Yapılan birçok çalışmada, katı dispersiyonların fiziksel özellikleri, X-ışını kırınımı (XRD), diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC), ayarlanmış DSC, düşük frekanslı dielektrik spektroskopisi, sıcak aşamalı mikroskopi, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve kütle boyut analizi kullanılarak saptanmıştır (9, 11, 17, 28, 30).

Katı dispersiyon formülasyonuna yüzey etkin madde eklenmesinin etkin maddenin çözünmesine etkisinin incelendiği çalışmalarda ise, katı dispersiyonların fiziksel karakteristikleri, X ışını toz kırınımı (3, 7, 26, 28), Fourier dönüşümlü infrared spektrofotometresi (FTIR) (3, 27), infrared spektrofotometresi (27), DSC (28) ve SEM (25) ile araştırılmıştır.

#### **2.1.4. Katı Dispersiyonların Veriliş Yolları**

Katı dispersiyonların hastaya verilebilmesi için, mumsu özelliklerinin tabletlere uygulanmasındaki güçlük nedeniyle kapsüllere doldurulmaları düşünülmüştür (9). Böylece, dispersiyonların sert ve yumuşak jelatin kapsüllere doldurulması sonucu, suda az çözünen etkin maddelerin katı dispersiyonlarının formülasyonu ve üretiminde önemli gelişmeler ortaya çıkmıştır (8).

Kapsül taşıyıcısı kullanarak katı dispersiyon hazırlama işlemi, taşıyıcı sıcaklığını erime derecesinin üzerine yükselterek eritme, etkin maddeyi eriyik içinde dağıtma ve sıcak dispersiyonu sert jelatin kapsüllere doldurmaktan ibarettir. Karışım oda sıcaklığına soğutulduğunda, kapsül içinde katı bir kütle oluşturur. Ancak, eriyik sıcaklığı, sert jelatin kapsüller için maksimum kabul edilebilir sıcaklık olan 70°C'yi geçmemelidir (17). Örnek bir çalışmada, etkin madde ve taşıyıcı karışımları 15 dakika 100°C'de ısıtılmış ve karışım uygun sıcaklığa geldikten sonra pipetler yardımıyla sert jelatin kapsüllere doldurulmuştur (9).

Eritme yöntemi ile eriyik halinde elde edilen dispersiyonların kapsüllere doldurulabilmesi yanında, değişik yöntemlerle toz halde elde edilen katı dispersiyonların da kapsüllere doldurulabilmesi mümkündür. Hatta, bu şekildeki dispersiyonların kapsüllere doldurulması, diğerlerine oranla daha az güçlük taşır. Erimiş haldeki karışımı doldurma sırasında, etkin madde çözünmemiş halde ise çökeltme, ağırlık ve dozun ayarlanması, ani katılaşmalarda ise doldurma güçlükleri mevcuttur.

### 2.1.5. Katı Dispersiyon Sistemlerinden Etkin Madde Çözünmesi

Genel olarak katı dispersiyon olarak hazırlanan formülasyonların etkin madde çözünme çalışmalarında, etkin maddenin çözünme oranında artış görülmüştür (3, 7, 14, 31, 32).

Katı dispersiyonlardan etkin maddenin istenilen çözünme özelliklerini elde etmek için genel olarak şu etmenler göz önünde tutulmaktadır: Hazırlama yöntemi, Taşıyıcı maddenin çeşidi, miktarı ve molekül ağırlığı, Etkin maddenin fizikokimyasal özelliği, molekül ağırlığı ve konsantrasyonu, yardımcı maddelerin seçimi, çözünme ortamı ve koşulları, saklama şartları (30).

Tüm bu koşulların birlikte incelendiği bir çalışmada, nifedipinin çitosan içinde farklı karışımları hazırlanmış, nifedipinin çözünme artışına çitosanın anlamlı bir etkisi olduğu bulunmuştur. Bu etki, polimer-etkin madde karışımının ağırlık oranına, çitosan tipine ve polimer içinde etkin maddeyi dağıtmak için kullanılan yöntemle bağlıdır. Test edilen farklı çitosanlar ile anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Etkin madde çözünmesine gelişime göre, farklı çitosan-nifedipin katı karışımları şu şekilde sıralanmıştır: **katı dispersiyon > yoğurulmuş karışım > birlikte öğütülmüş karışım > fiziksel karışım**. Bu çalışmada, etkin madde çözünmesinin artırılması, madde kristalliliğinin ve partikül boyutunun azalmasına ve polimerin ıslatma etkisine bağlanmıştır (29).

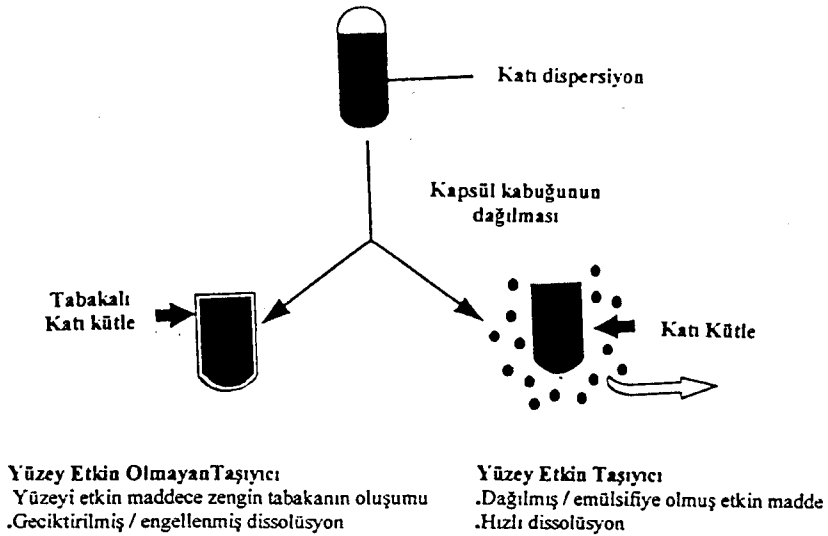
Etkin maddenin çözünmesine, hazırlama yönteminin etkisinin incelendiği bir çalışmada, PVP içeren dispersiyonlar için çözücü yöntemi, PEG 8000 içeren dispersiyonlar için eritme ve mekanik aktivasyon yöntemleri kullanılmıştır. Hazırlanan katı dispersiyonlardan etkin maddenin çözünmesi araştırıldığında, yüzey etkin madde içeren formülasyonlardan anlamlı olarak yüksek hızlar bulunmuştur (3). Buna karşılık, PEG 8000 dispersiyonları ile gözlenen artışlar kullanılan hazırlama tekniğinden bağımsızdır.

Bir katı dispersiyon çalışmasında, etkin madde ve bunun fiziksel karışımları ile ilgili olarak, çözünme oranındaki artış, PVP'li katı dispersiyonların çözünme profilleri ile gösterilmiştir (28). Bu artışın nedeni, % 50'den fazla polimer içeren katı dispersiyonlardaki etkin maddenin amorf haline ve taşıyıcının hidrofilik karakterine bağlanmıştır. Aynı çalışmada, atenololün, pH 1.2 içinde, pH 7.4'den daha hızlı çözüldüğü gözlenmiş, bu sonuç, büyük olasılıkla etkin maddenin fizikokimyasal özellikleriyle ilgili olarak mide sıvısındaki iyi çözünürlüğünden kaynaklanmıştır. Ayrıca

bu çalışmanın sonunda, atenololün *in vitro* çözünme oranını iyileştirmek için, PVP ve PVP-Cl'ün optimum taşıyıcılar olduğu da belirtilmiştir (28).

Taşıyıcı madde tipinin çözünme hızına etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, nifedipin çözünmesini arttırmak için, PEG, üre, laktoz ve PVP ile katı dispersiyonların hazırlanması veya siklodekstrinler ile kompleksler oluşturulması yoluna gidilmiştir. Sonuçta, hazırlanan katı dispersiyonlardan en yüksek etkin madde çözünmesinin siklodekstrinli komplekslerden olduğu bulunmuştur. Olumlu sonuçlar elde edilmesine rağmen, bu sistemlerin pratik olarak uygulanabilirliği, bunların katı dozaj formlarına katılmalarından kaynaklanan güçlüklerden dolayı sınırlı kalmıştır (29).

Sert jelatin kapsüllere doldurulan katı dispersiyonlar için kullanılan yüzey etkin bir taşıyıcının, yüzey etkin olmayan bir taşıyıcıya göre üstünlüğünü gösteren Şekil 2.2., taşıyıcı madde çeşidinin çözünme özellikleri üzerine etkisini göstermesi açısından oldukça önemlidir (8).



**Şekil 2.2. Sert Jelatin Kapsüllere Doldurulan Katı Dispersiyonlarda, Taşıyıcı Olarak Kullanılan Yüzey Etkin Ajanın, Yüzey Etkin Olmayan Ajana Göre Üstünlüğünü Gösteren Şema (8).**

Yardımcı madde eklenmesinin incelendiği çalışmalarda, etkin maddenin katı dispersiyonları içine SDS veya Tween 40® gibi yaygın olarak kullanılan yüzey etkin maddelerin nispeten düşük miktarlarının (% 0.5 a/a) katılması ile çözünme oranının arttırabileceği gösterilmiştir (3).

Katı dispersiyonları saklama koşullarının, etkin maddenin çözünme oranına etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, PEG dispersiyonundaki etkin maddenin çözünme oranı 25°C ve % 60 rölatif nemde 1 yıl saklamanın ardından anlamlı olarak yavaşlamış; buna karşılık, PVP dispersiyonundaki etkin maddenin çözünme oranı 25°C ve % 60 rölatif nemde 1 yıl saklamanın ardından değişmemiştir. Bu sonucun, saklama sırasında amorf halde kalabilen etkin madde ve PVP ile arasında meydana gelen hidrojen-bağı etkileşmelerine bağlanabileceği, araştırmacılarca belirtilmiştir (3).

Amacı katı dispersiyon sistemlerinin oluşumu sonucu mefenamik asitin çözünürlüğünü arttırmak ve formüle edilmemiş dispersiyonlar ve tabletler ile çözünürlüğünün karşılaştırılması olan bir çalışmada, etkin maddenin çözünme hızının tablet halinde formüle edilmiş katı dispersiyonlardan azalmadığı bulunmuştur (25). Bu bulgu, katı dispersiyonların tablet halinde formülasyonu ile suda çözünmeyen etkin maddelerin tablet içindeki dozunun azaltılabileceğini göstermesi açısından önem taşımaktadır.

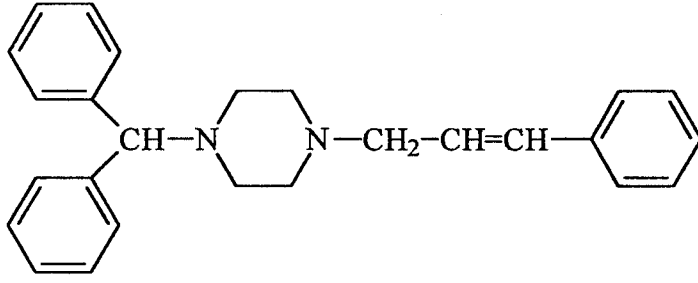
## 2.2. SİNNARİZİN

### 2.2.1. Tarihçesi

Sinnarizin, ilk kez 1958'de antihistaminik olarak sentezlenen, piperazin türevi bir bileşiktir. Kalsiyum antagonistidir ve bu terim ilk defa 1969'da kalp ve düz kas içine kalsiyum girişini sağlayan özel inhibitörler için bir grup ismi olarak sunulmuştur (13). Daha sonraları, sinnarizinin bir periferik antivazokonstriktör olduğu kadar, labirent sedatifi de olduğu bulunmuştur. Sinnarizin içeren bazı kalsiyum antagonistlerinin anti-peroksidan olarak membran koruyucu etkiler gösterdiğini belirtmiş ve bu özelliğin farmakolojik etkilere katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca sinnarizin kullanımının, Parkinson hastalığının şiddetini arttırdığı belirlenmiştir; ancak bu etkinin mekanizması hala bilinmemektedir (33).

### 2.2.2. Yapısı ve Fizikokimyasal Özellikleri

Sinnarizin, antialerjik ve antivazokonstriktör etkili kalsiyum kanal blokörü bir etkin maddedir (12). Açık formülü, 1-sinnamil-4-benzhidrilpiperazin'dir ve kimyasal yapısı Şekil 2.3.'de gösterilmiştir (12, 16, 34). Kapalı formülü  $C_{26}H_{28}N_2$ , molekül ağırlığı 368.5'tir (12, 16, 34, 35). Erime derecesi 118-122°C'dir (16, 34, 35).



**Şekil 2.3. Sinnarizinin Kimyasal Yapısı (36)**

Beyaz veya açık sarı renkte kristalize tozdur. Pratik olarak suda çözünmez; metanol ve alkolde az çözünür; aseton, seyreltik hidroklorik asit ve eterde çözünür; metilen klorürde ise serbestçe çözünür (37-40). Yağlı çözücülerdeki çözünürlüğü oldukça yüksektir. Özellikle oleik ve linoleik asitlerde çok iyi çözüldüğü bulunmuştur (Çizelge 2.1) (14). Sinnarizin hidroklorür tuzu ( $C_{26}H_{29}ClN_2$ )'nun sudaki çözünürlüğü ise  $2 \text{ mg} \cdot 100 \text{ mL}^{-1}$ 'dir (12, 41). Sinnarizin zayıf bazik özellik gösterir ( $pK_{a1} = 1.94$  ve  $pK_{a2} = 7.47$ ) (14). Işıktan korunmalıdır (16, 34, 38).

**Çizelge 2.1. Sinnarizin Farklı Çözücülerdeki Çözünürlük Yüzdeleri (14)**

Çözücü	Çözünürlük (% a/a)
Sorbitan seskioleat	2.1
Polioksietilen sorbitan monooleat	0.9
Skualen	1.7
Pamuk çekirdeği yağı	1.2
Oleik asit	23.7
Oktildesil trigliserit	1.8
Propilen glikol	1.9
Linoleik asit	21.3

### 2.2.3. Tanınması

Sinnarizin, 0.1 N hidroklorik asit çözeltisi içinde maksimum absorbanstaki dalga boyu  $254 \text{ nm}$ 'dir (38). Sinnarizin 0.1 N sülfirik asit çözeltisi içindeki UV spektrumunda ise maksimum absorbanstaki dalga boyları  $227.5$ ,  $254$  ve  $291.5 \text{ nm}$ 'dedir (41). IR spektrumu potasyum bromür (KBr) tabletler içinde çekilmiş ve karakteristik pikler  $702$ ,



691, 1138, 964, 740 ve 1000  $\text{cm}^{-1}$  de görülmüştür (38). Sinnarizin 0.1 N hidroklorik asit çözeltisi içinde, Dragendorff belirteci ile, turuncu renkli çökelti vermiştir (38). İTK ile tanınmasında ise; potasyum hidroksit in metanoldeki çözeltisi ile muamele edilmiş Silikajel G adsorbanı kullanıldığında, metanol-derişik amonyak çözeltisi (% 25) (100:1.5), sikloheksan-toluen-dietilamin (75:15:10) ve kloroform-metanol (90:10) çözücü sistemleri ve asitli iyodoplatinat belirteci ile, sinnarizine ait  $R_f$  değerlerinin, sırasıyla, 0.76, 0.51 ve 0.78 olduğu bulunmuştur (38).

#### 2.2.4. Kararlılığı

Sinnarizinin sulu çözeltisinin kararlılığı, farklı pH değerlerinde ve dört farklı sıcaklıkta incelenmiştir (37). Sonuçta, bozunmanın psödo 1. derece reaksiyon ile olduğu gözlenmiştir. pH'nın 3.0'den 1.0'e azalmasıyla sinnarizinin bozunması artmıştır, ancak pH 3.0'ün üzerinde ve pH 1.2'nin altında kararlı kalmıştır. 60, 70, 80, 90°C'lerdeki sıcaklıklarda, sinnarizinin sulu çözeltisinin pH 1.2 içindeki psödo 1. derece bozunma hız sabiteleri, sırasıyla,  $1.85 \times 10^{-5}$ ,  $1.05 \times 10^{-4}$ ,  $4.07 \times 10^{-4}$  ve  $1.94 \times 10^{-3}$  olarak bulunmuştur. pH 1.2'deki bozunmanın aktivasyon enerjisi  $36.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. Sinnarizinin aktivasyon enerjisinin yüksek olması nedeniyle, bozunmasının düşük sıcaklıktaki asidik çözeltilerde kolayca oluşmayacağı sonucuna varılabilir. Daha önce açıklandığı üzere, sinnarizinin pH 3.0'ün altındaki sulu çözeltilerindeki bozunması sıcaklık ile ilişkilidir ve bozunma hızı, sıcaklık arttığı ve pH azaldığı zaman yükselmiştir. Ancak, sinnarizinin asidik sulu çözeltileri oda sıcaklığında oldukça kararlı görünmektedirler (37).

#### 2.2.5. Kullanım Şekli ve Dozajı

Önerilen başlangıç dozu günde üç kez bir tablettir (25 mg). Devam dozu hastanın durumuna göre günde iki veya üç kez bir tablettir (25 mg). Gerektiğinde doz günde 1-3 kez 75 mg'a kadar arttırılabilir (16).

Vertigo ve vestibüler hastalıklar için alışılmış oral doz, günde üç kez 30 mg'dır. Serebrovasküler hastalıklar için günde, 1-3 kez, periferik vasküler hastalıklar için günde 2-3 kez, 75 mg'lık dozlarda verilebilir. Taşıt tutması için yola çıkmadan 2 saat önce, 30 mg'lık bir doz ve yolculuk sırasında her saatte bir 15 mg'lık bir doz alınmalıdır. 5-12 yaş arası çocuklara her iki endikasyon için yetişkinlerin yarı dozu verilebilir (16).

Periferik arter hastalıkları tedaviye yavaş cevap veren hastalıklardır. Hastalar ancak birkaç haftalık tedaviden sonra fayda görürler. Belirgin düzelme ise genellikle bir

aylık tedaviden sonra gözlenir (16). Bu bilgiler gözönüne alındığında, sinnarizinin ne kadar sık ve tekrarlanan aralar ile alınması gerektiği açıktır.

### 2.2.6. Analiz Yöntemleri

Sinnarizinin kullanımının ve klinikte reçete edilmesinin yirmi yıllık bir geçmişi olmasına karşın, henüz analizi ile ilgili hiçbir farmakope yöntemi bulunmamaktadır (39). Buna karşın, sinnarizin, spektrofotometrik, potansiyometrik, titrimetrik, kolorimetrik ve kromatografik yöntemler ile kolayca analiz edilebilmektedir.

Sinnarizin tabletlerinde sinnarizin tayini, susuz etanollü çözeltilisinin 250 nm'deki absorbanı UV spektrofotometre ile ölçülerek yapılmıştır (36). Ling'in (40) bir çalışmasında ise, sinnarizin tabletleri 0.1 M hidroklorik asit çözeltilisinde çözündürülmüş ve 252 nm'de tayin edilmiştir.

Sinnarizinin spektrofotometrik miktar tayini, direkt olarak yapılabildiği gibi kompleks oluşumu ile de yapılabilir (42). 1-donör olan sinnarizinle  $\delta$ -akseptör iodin veya  $\pi$ -akseptörü 2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon (DDQ) arasındaki yük transferi sonucu oluşan kompleks, bu oluşuma örnek gösterilebilir. Bu komplekslerin 295-460 nm'deki absorbanlarının ölçülmesi ile miktar tayini yapılabilmektedir (42). Bir başka miktar tayini çalışmasında, sinnarizin, nitrobenzenle ekstre edildikten sonra, ya 652 nm'de spektrofotometre ile direkt olarak, ya da elde edilen ekstre kobaltın 242.5 nm'deki atomik absorpsiyon spektrofotometrik görüntünün eldesi için asetilen alevinde nebülize edildikten sonra analiz edilmiştir (43). Bu yöntemin esası, sinnarizinyum kationunun Co-tetrasiyanat anyonu ile reaksiyonunu temel almaktadır (43). El-Sattar, sinnarizin ve pirasetam karışımından oluşan sinnaretam kapsüllerinde türev ve diferansiyel UV spektrofotometri yöntemlerini kullanarak, sinnarizin miktar tayinini hiçbir girişim olmaksızın yapmışlardır (44).

Sinnarizinin miktar tayininde potansiyometrik yöntemler de kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada, 2-nitro-fenil-oktili plastize bir PVC membranında disperse edilmiş ve sinnarizinin potansiyometrik tayininde sensör olarak kullanılmıştır (43). Morait ve Nedelcu (45), heteropoliasitlerle (silikovolframik asit, fosfovulframik asit, fosfomobildenik asit) sinnarizinin çöktürme reaksiyonları sonrasında potansiyometrik yöntemlerle tayinini yapmışlardır. Bir diğer çalışmada, sinnarizinyum kationuna duyarlı olan tetrafenil borat, flavinat, raynekat ve 12-molibdatofosfat gibi zıt anyonlar, plastize edilmiş PVC matrislerinde iyon değişim bölgeleri olarak kullanılmış ve

sinnarizinin potansiyometrik tayinine yardımcı olmuşlardır (39). Bu sensörler çeşitli dozaj formlarındaki sinnarizinin tayininde, tablet çözünme oranlarını göstermede ve tabletlerin birbirine benzerliklerini test etmede yararlılık göstermiştir.

Titrimetri ve kolorimetri de sinnarizin analizinde kullanılan yöntemlerdir. Popa ve arkadaşları (46), sodyum lauril sülfatın  $10^{-2}$  M'lık çözeltisi ile sinnarizini titre etmişler ve bu çalışmada diprotik bazik bir bileşik gibi davranan sinnarizinin titrimetri ile miktar tayinini yapmışlardır. Bu yöntem sinnarizin içeren tabletlerin analizinde kullanılmıştır. Kolorimetrik tayin ile ilgili bir çalışmada ise, sinnarizin, yükseltelen sıcaklıklarda 1,4-dioksandaki p-kloroanil ile reaksiyon vermiş ve oluşan mor renk UV-spektrofotometrik yöntemle 546 nm'de tayin edilmiştir (47).

Sinnarizin analizinde, gaz-sıvı kromatografisi (GSK), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK), gaz kromatografisi (GK) ve ince tabaka kromatografisinin de (İTK) dahil olduğu bazı kromatografik yöntemler kullanılmıştır. İnsan plazmasındaki sinnarizin miktarının saptanması için, YBSK ile yapılan bir çalışmada, sinnarizin asitlenmiş plazmadan (pH 4.7), karbontetraklorür ile ekstre edildikten sonra organik faz buharlaştırılmıştır (48). Ürünler,  $C_{18}$  mikrosfer kolonda (3  $\mu$ m), pH'sı ortofosforik asit ve asetonitrille (20:80 h/h) 4.2'ye ayarlanmış % 0.04 trietilamin içeren 0.1 M amonyum dihidrojenfosfat hareketli fazı ile 40°C de 1 mL.dk<sup>-1</sup> akış hızı kullanılarak ayrılmıştır. Ayrılan ürünler floresans dedektör kullanılarak saptanmış ve saptama sınırı 0.5 ng.mL<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmada, kalibrasyon eğrisi, çalışılan konsantrasyon aralığında doğrusal bir yapı gösterirken, denenen yöntemin sinnarizinin insanlardaki farmakokinetik çalışması için uygulanabilir olduğu gösterilmiştir (48). Bir başka YBSK çalışmasında, Puttemans ve arkadaşları (49), kan ve plazmadaki sinnarizin tayini için ters fazlı YBSK yöntemini kullanmışlardır. Örnekler, kloroform-hekzan (2:3 h/h) karışımı ile ekstre edildikten sonra organik faz uçurulmuş ve kalıntı metanolde çözündürülmüştür. Hareketli faz olarak, fosfat tamponu (pH 7.0)-metanol (1:9 h/h) karışımının ve kolon olarak RP-18'in kullanıldığı çalışmanın saptama sınırı 2 ng.mL<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur.

Wahbi ve arkadaşlarının (50) çalışmasında, asit içeren bozunma ürünlerinin varlığında sinnarizinin tayini için, YBSK ve İTK birlikte kullanılmıştır. YBSK analizinde  $C_{18}$  geri çeviren kolon, metanol-0.01 M dibazik sodyumfosfat'dan oluşan

hareketli faz kullanılmış ve % 0.2 trietanolamin ile pH 7.0'a ayarlanmıştır. İTK'da ise Silikajel F<sub>254</sub> plakları ve metanol-amonyak (100:1 h/h) hareketli fazı kullanılmış, UV ışığı altında gözlenen lekeler yardımıyla ve 2. türev spektrofotometresi kullanılarak sinnarizin tayini yapılmıştır.

Duyarlı bir yöntem olan GK'da insan ve hayvanlardan alınan idrar, süt ve plazma örneklerindeki sinnarizin tayininde kullanılmıştır (51). Saptama sınırlarının 2 ng.mL<sup>-1</sup>'e kadar değişkenlik gösterdiği bu çalışmada, analizler azot seçici özel dedektör kullanılarak yapılmıştır. Etkin maddenin ekstraksiyon işleminde, hem verimli ve hem de kromatografik aşamada girişimi minimum olan heptan-izoamilalkol (98.5:1.5 h/h) çözücü sistemi seçilmiştir. Denenen farklı bazik tampon sistemlerinden pH 8.5'de ise maksimum ekstraksiyon verimliliği belirlenmiştir.

Burada anlatılan yöntemlerden bazıları, farklı organik bileşenler ve karmaşık aletler gerektirirler, aynı zamanda, düşük etkin madde konsantrasyonlarının saptanması için de uygulanabilir değildirler. Örnek olarak, GSK, yüksek saptama sınırları (10 ng.mL<sup>-1</sup>) ve uzun zaman alan ekstraksiyon işlemi nedeniyle sinnarizin tayininde en az sıklıkla kullanılan yöntem olmuştur (39).

### 2.2.7. Farmakolojik Özellikleri

Sinnarizin, histamin H<sub>1</sub> reseptörü ve kalsiyum kanalını bloke etme özelliği olan bir piperazin türevidir. Önceleri seçici bir kalsiyum giriş blokeri olarak tanınmış olmasına rağmen, şimdi seçici olmayan kalsiyum kanal antagonistleri gurubundadır (15). Bu gurup, çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan önemli bir terapötik guruptur (15). Sinnarizin, farmakolojik olarak antivazokonstriktör özellikleri ile nitelendirilir.

Meniere hastalığından dolayı ortaya çıkan mide bulantısı, baş dönmesi, taşıt tutması ve diğer vestibüler hastalıkların semptomatik tedavisinde kullanılır (16). Sinnarizin benzeri antihistaminiklerin, taşıt tutması tedavisinde kullanılan temel maddeler arasında olduğu ve baş dönmesinin tedavisindeki en büyük destekleyiciler oldukları bilinmektedir. Sinnarizin, antimuskarinik hiyosinden daha az etkilidir, ancak genelde daha iyi tolere edilebilir. Bu bilgilere paralel olarak, sinnarizinin labirent ve vertigo üzerine olan etkisinin incelendiği bir çalışmada baş dönmesi semptomlarının azaldığı görülmüştür (52).

Yapılan bir başka çalışmada, sinnarizinin antioksidan etkisi, bu maddenin etkilerinin bazılarını açıklamaya katkıda bulunmaktadır (33,53). Sinnarizinin, sıçan karaciğeri homojenatlarındaki spontan lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gözlemlenmiştir (53). Bir başka çalışmada, insan plazmasında ve alyuvarlarındaki bakır ve hidrojenperoksit nedenli lipid peroksidasyonunu düzelttiği görülmüştür. Bakır nedenli alyuvar lipid peroksidasyonu, 5 µM'lık az bir miktar sinnarizin tarafından % 85 oranında inhibe edilmiştir. Bu özellikleri ve olası psikotropik etkilerinden dolayı, birçok ülkede çoğunluğu yaşlı insanlar tarafından olmak üzere yaygın kullanımı vardır. Hem bir kalsiyum antagonisti, hem de lipid peroksidasyonunun inhibitörü olan sinnarizin, alyuvar deformasyonunu düzenleyerek vasküler rahatsızlıklara sahip hastalardaki kan viskozitesini de düşürmektedir (33).

Bu etkilerinin yanı sıra, sinnarizinin periferik arterlerdeki çeşitli vazodilatör ajanların (histamin, serotonin, bradikinin) vazokonstriktör etkilerini inhibe ettiği görülmüştür. Sinnarizin, bir 5-hidroksitriptamin antagonistidir ve bu nedenle iltihabın kimyasal medyatörlerinin ödem oluşturucu etkilerini inhibe ettiği, artan cilt kapileri geçirgenliğini azalttığı görülmüştür. Yapılan hayvan deneylerinin sonucunda, sinnarizinin farelerdeki kulak ve arka ayak ödeminin ilk tedavisinde belirgin şekilde etkili olduğu görülmüştür (53).

Sinnarizin serebrovasküler bozukluklara bağlı semptomların kontrolünde, periferik vasküler hastalıklar ve hareket hastalığının tedavisinde de kullanılmıştır. Bacaklardaki damar sertliğinden kaynaklanan düzensiz topallamanın tedavisinde sinnarizin verimliliğini incelemek için yapılan bir çalışmada, onsekiz hasta üzerinde sinnarizin denenmiş ve denemeden sonra topallamanın etki alanı ve şiddetindeki değişiklikler klinik olarak tayin edilmiştir. Sonuçta, tedavi edilen dokuz hastadan dördünde sinnarizinin faydalı olduğu görülmüştür. Bu iyileşmenin ise, bacak kasındaki arttırılmış kan akış oranı ile bağlantılı olduğu dikkati çekmiştir (54).

#### **2.2.7.1. Etki Mekanizması**

Sinnarizin kalsiyum kanal blokeridir ve kalsiyum antagonisti olan diğer maddeler gibi hücreye kalsiyum girişini inhibe ederek sitosolik  $Ca^{++}$  konsantrasyonunu düşüren ve/veya kalsiyum bağlanmış sitosolik proteinlere etki ederek kalsiyumun etkisini bloke eden bir maddedir. Sinnarizin benzeri kalsiyum kanal blokerlerinin inhibitör etkileri, zamana ve kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır ve geri dönüşümlü

değildir; etki için predominant intraselüler alan önerilmektedir (13). Kalsiyum kanallarını bloke ederek düz damarlardaki kas hücreleri içine ve eritrositlere kalsiyum girişini engeller. Ayrıca, iskemik bölgenin çevresindeki kolaterleri de açarak kan akımını artırır. Sinnarizinin labirent üzerine güçlü sedatif etkisi, vestibüler afferent sinirler ile beyin sapındaki vestibüler çekirdekte bulunan nöronlar arasındaki sinapsları bloke etmesine bağlıdır (16).

Sinnarizinin alyuvarlardaki lipit peroksidasyonunu azaltma etkisi, oksidan sistemlerden (hava, bakır, peroksite maruz kalma) bağımsızdır. Alyuvarlardaki anti-peroksidan aktivitesi bozunmamış hücrelerde de etkili olması alyuvar deformasyonunun engellenmesi mekanizmalarında sinnarizinin etkili olabileceğini açıkça göstermiştir (33).

Sinnarizinin gastrointestinal bölgedeki emilimini arttırmak için yapılan bir çalışmada, sinnarizin oleik asit içinde çözündürülmüştür. Oleik asit, gastrointestinal bölgedeki safra tuzlarıyla misel oluşturarak sinnarizin emilimini arttırmıştır. Bununla birlikte, oleik asitin sinnarizin emilimi üzerindeki etkisini açıklamak için, çeşitli psikolojik mekanizmalar da öne sürülmüştür. Örneğin, düzenlenmiş gastrointestinal motilite, arttırılmış safra akışı ve madde çözünebilirliği, arttırılmış mukozal geçirgenlik, arttırılmış mezenterik lenf akışı, arttırılmış lenfatik absorpsiyon gibi (14).

Sinnarizin, iskemik eritrositlere kalsiyum girişini engelleyerek eritrositlerin esnekliğini korur ve buna bağlı olarak kaslardaki periferik kan akımını artırır. Bu etki mekanizması ise sinnarizinin periferik damar hastalıklarında kullanılmasını sağlamıştır (16).

#### **2.2.7.2. Biyoyararlanım ve Farmakokinetiği**

Sinnarizin oral yolla alındıktan sonra, gastrointestinal sistemde emilir. Doruk plazma konsantrasyonu alınıştan 2-4 saat sonra oluşur; bu zaman sonunda metabolize olur; ve 3-6 saatlik bir yarı ömrü vardır. Sinnarizin feçeste genellikle değişmemiş madde olarak, idrarda ise baskın olarak metabolitler şeklinde atılmaktadır (16).

Sinnarizin suda az çözünebilen lipofilik bir madde olması nedeniyle konvensiyonel tablet şeklinin biyoyararlanımı oldukça düşüktür. Emilimini ve dolayısıyla biyoyararlanımını arttırmak için yapılan bir çalışmada, oleik asit içinde çözündürülen sinnarizin, sert kapsüllere doldurulmuş ve oral olarak av köpeklerine verilmiştir. Bu kapsüllerin biyoyararlanımı tabletlerle karşılaştırıldığında, oldukça

yüksek bulunmuştur. Eğri altındaki alanın (EAA) 4.0 kat fazla bulunduğu bu çalışmada, doruk plazma konsantrasyonudur ( $C_{maks}$  2.9), doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi ( $t_{maks}$ ) değeri ise değişmemiştir (14).

Sinnarizinin çözünme oranını ve biyoyararlanımını arttırmak için kullanılan yöntemlerden biri de,  $\beta$ -siklodekstrin ile klatrat bileşiklerini oluşturmaktır. Bu işlem, klatrat bileşiği ve rakip bir ajanı aynı anda vererek de yapılabilir (14). Bununla ilgili olarak yapılan bir çalışmada, sinnarizin ve  $\beta$ -siklodekstrin ( $\beta$ -CD) kompleksinin L-lösin ve L-izolösin rakip ajanlarıyla birlikte verilmesinin ardından biyoyararlanımları incelenmiştir (32). Rakip ajan olarak L-lösin ve L-izolösin'in yeterliliği, bir Sartorius emilim similatörü kullanılarak ölçülmüş ve sinnarizinin penetrasyon oranının uygun olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda sinnarizin-( $\beta$ -CD) klatrat bileşiğinin kararlılık problemi de rakip ajanla birlikte verilmesiyle ortadan kalkmıştır. Klatrat bileşiğinin rakip ajanla birlikte verilmesiyle elde edilen  $C_{maks}$  değerinin, sinnarizin-( $\beta$ -CD) kompleksi ve sinnarizinkinden, sırasıyla, 1.9 ve 2.7 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmadaki *in vivo* veriler, *in vitro* verilerle de uyumlu bulunmuştur (32).

### 2.2.7.3. Yan Etkileri ve Toksisitesi

Sinnarizinin başlıca yan etkileri, ışığa karşı duyarlılık, baş ağrısı, bulantı, diyare, uyku hali, yorgunluk ve çok nadir olarak derideki aşırı duyarlılıktır (16). İnsanlardaki tahmin edilen öldürücü dozu  $100-500 \text{ mg.kg}^{-1}$  dir (41).

Antimuskarinik etkileri önemli bir sorun oluşturmamasına karşın, ekstrapiramidal semptomları dikkat çekmektedir (16). Bu ekstrapiramidal rahatsızlıklardan bazıları şöyle açıklanabilir: Sinnarizin kullanımının ardından aşırı kaşıntı ve pigmentli lezyonların reaktivasyonu meydana gelmiştir. Ayrıca, diğer kalsiyum kanal blokerleri gibi sinnarizinin de kulak çınlaması yaptığı Dünya Sağlık Örgütü'ne gelen raporlarda görülmüştür. 1-2 yıl süresince sinnarizin kullanmış dört hastada kilo artışı görülmüş ve bu vakalardaki kilo artışının nedeninin artan iştahla ilgili olduğu düşünülmüştür (16). Deering ve arkadaşlarının (55) yaptığı bir çalışmada, vertigo hastalığının tedavisinde kullanılan sinnarizinin, hastalarda uyuklama ve uyuşukluk şikayetlerine neden olduğu görülmüştür. Bunun nedeni güçlü sedatif etkisidir ve bu yan etkiden dolayı tedavi kesilmiştir. Ekstrapiramidal semptomlarıyla ilgili olarak onbeş hasta ile yapılan çalışma sonunda, kalıcı hiperaktivite problemi olan onbir

hastada, Parkinsonizm, bir hastada yüz tremoru, birer hastada akut hiperaktivite ve akut distonik reaksiyona ve yedi hastada tedavi sırasında depresyona rastlanmıştır. İlaç tedavisi kesildiğinde, hastalardan biri hariç tümü iyileşmiştir. Bu nedenle, sinnarizinin depresyona ve ekstrapiramidal reaksiyonlara neden olan potansiyel maddelerden biri olduğu söylenebilir (56).

### 2.3. LAURİL MAKROGOL-32 GLİSERİTLERİ (GELUCIRE 44/14®)

Gelucire 44/14®, mono-, di-ve-tri-gliseritler ile polietilenglikolün mono- ve di-yağ asidi esterlerinin karışımları olarak tanımlanır. Esasını laurik asit oluşturur (C12) (8, 17, 18). Zincir uzunluğunun % 15'den azını C8 ve C10, % 70'den fazlasını C12 ve C14, % 25'den azını C16 ve C18 oluşturur (17). Hafif kokulu, açık sarı, balmumumsu katı bir maddedir (18, 35). Erime derecesi yaklaşık 44°C'dir (42.0-46.0). HLB değeri 14'dür (8, 17, 18). Sıcak suda dağılıbilir ve metilen klorürde serbestçe çözünür (35).

Gelucire 44/14®, ısıyla geri dönüşümlü olarak eriyebilen bir ekspiyanıdır ve yarı katı formülasyonların üretiminde kullanılmıştır. Suda az çözünen etkin maddelerin çözünürlüğünü arttırmak ve biyararlanımını geliştirmekte yararlanılmıştır (17, 18). Etki mekanizması, etkin maddenin miseller yoluyla çözünürlüğünü, ayrıca gastrointestinal duvar düzeyinde olası emilimini arttırmaktır. Gelucire 44/14®, kapsül formülasyonları, madde çözücülerini ve yapı polimerlerini ile kombine olarak kullanılabilir (18). Akut oral alınışından sonra toksik değildir. Yapılan çeşitli genotoksisite ve subkronik toksisite testlerinde Gelucire 44/14®'ün hiçbir toksik etkisi olmadığı bulunmuştur (19).

Gelucire 44/14®, amfililik doğasından dolayı emülgatör yapıya benzer spesifik özelliklere sahip, farklı kimyasal bileşenlerden oluşmuş bir karışımdır. Gelucire 44/14® yapısını oluşturan, tri-ve di-gliseritlerin yağlı faz rolü oynadığı, monogliseritler ve PEG esterlerinin yüzey etkin madde rolü oynadığı kabul edilebilir (17). Bundan dolayı, çözünürlüğün artırılmasında önemli etkisi olan emülsiyon yapma ve misel oluşturma yeteneğine sahiptir. Yağ asitleri de bu özel kompozisyonda kritik öneme sahiptir. C12 ve C14'ün çoğunluğu biyoyararlanımı arttırmada etkili olmuştur ve bu tip zincir uzunluklarının emilim mekanizmasında büyük etki sahibi olduğu kanıtlanmıştır (17).

Birçok araştırmacı, Gelucire 44/14®'ü kullanarak *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar yürütmüş, bu ekspiyanın performansı hakkında yorumlar yapmıştır. Bir HIV proteaz inhibitörü olan DMP 323'ün sudaki çözünürlüğünü arttırmak için farklı ekspiyanların



artan konsantrasyonlardaki sulu çözeltilerinde, etkin maddenin çözünürlüğünü ölçülmüştür. Gelucire 44/14<sup>®</sup> ve PEG 400'ün benzer konsantrasyonlarda etkin maddeye eklenmesi karşılaştırılmış ve Gelucire 44/14<sup>®</sup> DMP 323'ü belirgin bir şekilde çözerken, PEG 400'ün etkin madde üzerinde herhangi bir çözücü etkisine rastlanmamıştır. DMP 323 ile yapılan bir başka çalışmada da, etkin maddenin tamamen çözüldüğü çeşitli taşıyıcılar kullanılarak köpeklerdeki etkin madde plazma konsantrasyonu ölçülmüştür (17). Etkin maddenin Gelucire 44/14<sup>®</sup>'lü bileşiğinin oral biyoyararlanımının, diğer sıvı ve yarı katı taşıyıcılara (PEG-PG çözeltisi, yarı katı PEG-PG) oranla daha fazla olduğu görülmüştür. Burada, Gelucire 44/14<sup>®</sup>'ün miselizasyon özelliğinden dolayı etkin maddenin biyoyararlanımı artmıştır (17).

Yine başka bir çalışmada, suda az çözünen bir etkin madde olan REV 5901 (a-pentil-3-(2-kinolinmetoksi)benzenmetanol)'ün farklı PEG'ler (PEG1000, PEG1450, PEG8000) ve Gelucire 44/14<sup>®</sup> içeren katı dispersiyonlar hazırlamış ve sert jelatin kapsüllere doldurulmuştur. Daha sonra, bu etkin maddenin suda disperse olan miktarı ve mide ortamındaki çözünmesi sonucu açığa çıkan etkin madde miktarları farklı formülasyonlar için ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır. PEG 'li formülasyonlardaki etkin madde miktarı, dissolüsyonda da, dispersiyonda da az miktardayken, Gelucire 44/14<sup>®</sup>'de her iki şekilde de maddenin tamamı açığa çıkmıştır. Etkin maddenin *in vitro* çözünme profilleri incelendiğinde ise, PEG'li formülasyonların dissolüsyonu ve dispersiyondan çözünen etkin madde miktarları farklılık gösterirken, Gelucire 44/14<sup>®</sup> için çok benzer bir profil oluşturmuştur. Daha sonra REV 5901'in konvensiyonel tabletleri ile Gelucire 44/14<sup>®</sup> ile hazırlanan katı dispersiyonları, yemekten önce ve sonra olmak üzere oral yolla insanlara verilmiş ve plazmadaki etkin madde miktarları incelenmiştir (8). Gelucire 44/14<sup>®</sup> içeren katı dispersiyon kapsüllerinin belirgin olarak daha üstün biyoyararlanım gösterdiği görülmüştür. Yemekten sonra alınan tabletlerin biyoyararlanımı, önce alınana göre iki kat artmışken, Gelucire 44/14<sup>®</sup> içeren katı dispersiyonların yemekten önce veya sonra alınması biyoyararlanımında belirgin bir fark ortaya çıkarmamıştır (8, 17).

Gelucire 44/14<sup>®</sup>'in kararlılığı ile ilgili yapılan bir çalışmada, suda az çözünen ketoprofen ve asetaminofen ile suda kolay çözünen askorbik asitin, Gelucire 44/14<sup>®</sup> ile

katı dispersiyonları hazırlanmış ve sert jelatin kapsüllere doldurulmuştur (17). Bu formülasyonlara farklı fiziksel karakterizasyon testleri uygulanmış (DSC, XRD, Dielektrik Spektroskopisi, Sıcak Aşamalı Mikroskop ve SEM) ve daha sonra çeşitli sıcaklıklarda (5°C, 25°C, 30°C, 30°C-% 60 RN) ve zamanlarda (7 gün, 10 gün, 2 ay'a kadar) bekletildikten sonra meydana gelen değişimler incelenmiştir. Sıcaklık ve saklamanın etkin maddeler ve Gelucire 44/14® üzerinde herhangi bir olumsuz etki oluşturmadığı, yani fiziksel yapılarında hiçbir değişim yapmadığı görülmüştür. Bunların sonucunda, bekletmelerden sonraki çözünme çalışmalarında da herhangi bir olumsuz sonuca rastlanmamıştır. Deneysel parametreler değiştiğinde, Gelucire 44/14® içeren kapsüllerin ve etkin maddenin çözünme profilinde bir etki gözlenmemiştir (17).

Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, Gelucire 44/14® benzersiz kompozisyonu ve emülgatör özelliği ile, etkin maddenin iyi kapasitede çözünürlüğünü ve miselizasyonunu sağlamış ve böylece suda az çözünen etkin maddelerin biyoyararlanımını arttırmıştır (8, 17, 18). Fiziksel karakterizasyonu ile davranışları iyi bir uzlaşma ve korelasyon sergilemektedir ve tüm bu anlatılan üstünlükler nedeniyle Gelucire 44/14®, birçok oral yarı katı formülasyon için umut verici bir madde olarak ortaya çıkmaktadır (8, 17).

#### **2.4. GLİSERİL BEHENAT (COMPRITOL 888 ATO®)**

Gliseril behenat, yağ asitleri ve gliseritlerin bir karışımı olup, esasını behenik asit oluşturur. Az kokulu akıcı bir tozdur. Erime derecesi yaklaşık 70°C'dir. Pratik olarak suda ve alkolde çözünmez, kloroformda çözünür. 35°C'yi aşmayan sıcaklıkta, hava geçirmez kaplarda saklanır (17, 24).

Gliseril behenat, pratik olarak inerttir. Bu nedenle, formülasyonlardaki etkin bileşenlerin kararlılığına katkı sağlayabilir. Gliseril behenat, son derece yüksek dozlarda uygulandığında bile yan etkileri sınırlıdır (20, 23). Üstün özelliklerinden dolayı birçok uygulamada rahatlıkla kullanılmaktadır. Örneğin, direkt basım, yağ granülasyon, sıcak eritme/kaplama, emülsiyon yöntemi ile kaplama, püskürterek dondurma, pelletler, mini tabletler, boncuklar (21) Gliseril behenat, tablet yapımında bağlayıcı ve lubrikan olarak da kullanılır (17). Kullanımı sırasında 80°C'den yüksek sıcaklıkta eritilemez ve karıştırılmaz (24).

Gliseril behenat, dikkate değer ayrıcalıkları ile sürekli etkili formülasyonlarda sıkça kullanılan bir bileşendir. Tüm çalışmalarda, gliseril behenat miktarı arttıkça etkin

madde çözünme hızının azaldığı belirlenmiştir. Bu nedenle, yapılan çalışmalarda benzer çözünme hızı profilleri elde edilmektedir. Formülasyonlarda, etkin maddenin uzatılmış çözünme hızı elde edilmiş ve tabletler *in vitro* çözünme hızı testi boyunca bozulmamış olarak kalmışlardır (21). % 20 gliseril behenat ile hazırlanmış teofilinin sürekli etkili formülasyonu tavşanlara oral olarak verildiğinde, *in vitro* uzatılmış çözünmeyi destekleyen *in vivo* uzatılmış emilim elde edilmiştir (21).

Gliseril behenatın uzatılmış çözünme sağlama potansiyeli çeşitli çalışmalarla belgelenmiştir. Örneğin, El-Sayed ve arkadaşları (57) yapmış oldukları bir çalışmada, teofilin tabletlerini üç farklı geciktirilmiş çözünme ajanı (Compritol 888<sup>®</sup>-gliseril behenat, Klucel HXF<sup>®</sup>-hidroksipropil selüloz, ve Carbopol 934<sup>®</sup>-P-poliakrilik asit) ile hazırlayarak, bunların çözünme kinetiklerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, gliseril behenat tabletlerinin çözünme profillerinin diğer ajanlardan daha iyi olduğu bulunmuştur. Ayrıca, çözünme profillerine çözünme ortamının pH'sının etkisi de incelenmiş ve yine gliseril behenat tabletlerinden 0.1 N HCl'de ve pH 7.2 fosfat tamponunda benzer çözünme davranışları yani geciktirilmiş çözünme elde edilmiştir (57). Aynı araştırmacıların bir başka çalışmasında, yine aynı ajanların *in vivo* çözünme kinetikleri ve biyoyararlanımları karşılaştırılmıştır (58). Uzatılmış çözünme ajanı içeren tabletler, kontrol tabletlerinden daha yavaş *in vivo* etkin madde çözünmesi sağlamıştır. Bu etki, gliseril behenat formülasyonlarında yüksek, hidroksipropil selülozda düşüktür. Gliseril behenat tabletlerinin çözünme profilleri, difüzyon kontrollü mekanizma içeren, zamanın kare kökü kinetiği ile tanımlanmıştır (58).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

#### 3.1. GEREÇLER

##### 3.1.1. Kullanılan Cihazlar

Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC)	Shimadzu-DSC 60	Japonya
Dissolüsyon Aleti	Aymes	Türkiye
Erime Derecesi Tayin Cihazı	Gallenkamp	İngiltere
Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometresi (FTIR)	Mattson 1000	USA
Hassas Terazı	Libror	Japonya
Mekanik Karıştırıcı	Heidolph RZR 2051	Almanya
Partikül Boyut Dağılım Cihazı	Malvern Mastersizer Hydro 2000-S	İngiltere
pH Metre	Profi-Lab WTW 597	Almanya
Sert Selüloz Kapsül	GS Technologies Inc.	ABD
Ultrasonik Banyo	Elma Transsonic 470/H	Almanya
Ultraturrak	Janke&Kunkel İKA LaborTechnik	Almanya
UV Spektrofotometresi	Shimadzu-160 A	Japonya
UV Lamba	Camag Universal UV-Lampe	İsviçre
X-Işın Kırınım Cihazı	Rikagu	Japonya

##### 3.1.2. Kullanılan Maddeler

Compritol 888 ATO <sup>®</sup> (Gliseril behenat)	Gattefosse	Fransa
Diklorometan (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	E. Merck	Almanya
Derişik Amonyak Çözeltisi (NH <sub>3</sub> )	E. Merck	Almanya
Gelucire 44/14 <sup>®</sup> (Lauril makrogol gliseritleri)	Gattefosse	Fransa
Gelucire 50/13 <sup>®</sup> (Stearil makrogol 32 gliseritleri)	Gattefosse	Fransa

Gelucire53/10 <sup>®</sup>	Gattefosse	Fransa
Hidroklorik asit (HCl)	E. Merck	Almanya
Metanol (CH <sub>3</sub> OH)	E. Merck	Almanya
Nujol	Graseby Specac Ltd.	İngiltere
Sefal <sup>®</sup> Tablet (Seri no:129 055 11 / 9901)	Nobel İlaç Sanayi. ve Ticareti A.Ş.	Türkiye
Silikajel 60 GF 254	E. Merck	Almanya
Silikajel 60 G	E. Merck	Almanya
Sinnarizin	Nobel İlaç Sanayi. ve Ticareti A.Ş.	Türkiye
Potasyum Klorür (KCl)	J. T. Baker	ABD

### 3.2. YÖNTEMLER

Bu bölümde, katı dispersiyon formülasyonlarında kullanılan etkin madde ile taşıyıcı maddelerin fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi, kullanılan miktar tayini yönteminin validasyon çalışmaları, formülasyonların hazırlanışı ve bu formülasyonlar üzerinde yapılan *in vitro* çalışmalar anlatılacaktır.

#### 3.2.1. Çalışılan Maddelerle Yapılan Tayinler

##### 3.2.1.1. Sinnarizin ile Yapılan Çalışmalar

Sinnarizinin özelliklerinin ve standartlara uygunluğunun incelenmesini ve analitik saflığını saptamak için aşağıdaki çalışmalar yapılmıştır.

##### 3.2.1.1.1. Spektrofotometrik ve Kromatografik Çalışmalar

###### 3.2.1.1.1.1. UV-Spektrumu

Sinnarizinin pH 1.2 içinde  $4 \mu\text{g.mL}^{-1}$  konsantrasyondaki çözeltisinin UV-spektrumu, 400-200 nm dalga boylarında UV-spektrofotometresi kullanılarak alınmış,  $\lambda_{\text{maks}}$  ve  $\lambda_{\text{min}}$  değerleri belirlenmiştir. pH 1.2, *in vitro* çözünme çalışmalarında çözünme ortamı olarak kullanılacağından seçilmiştir. Sinnarizinin yüksek pH'larda çözünmemesi nedeniyle, bu pH'larda UV-spektrumu alınamamıştır.

###### 3.2.1.1.1.2. IR-Spektrumu

Sinnarizinin IR-spektrumu, FTIR spektrofotometresinde  $4000-400 \text{ cm}^{-1}$  aralığında, potasyum bromür ile hazırlanan diski kullanılarak alınmıştır.

### 3.2.1.1.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Sinnarizinin İTK ile tanınması ve *in vitro* çözünme çalışmalarındaki kararlılığını incelemek için, farklı kaplama materyali ve oranları ile hazırlanmış plaklar ile farklı hareketli fazlar denenerek İTK çalışmaları yapılmıştır. Herbir çalışmada,  $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$  konsantrasyondaki sinnarizin çözeltileri, hazırlanan plaklara uygulanmış ve plaklar hareketli faz ile 2 saat doyurulmuş olan tanklara yerleştirilmiştir. Hareketli faz, uygulama noktasından itibaren 10 cm yürütülmüş, plaklar oda sıcaklığında kurutulduktan sonra lekeler 254 nm'lik UV-lambası altında incelenmiştir. Elde edilen lekeler yardımıyla  $R_f$  değerleri hesaplanmıştır (41).

### 3.2.1.1.2. Partikül Boyut Analizi

Sinnarizinin partikül boyut dağılımı, çözünmediği bir ortam olan distile su kullanılarak, lazer taramalı cihaz ile saptanmıştır.

### 3.2.1.1.3. Erime Derecesi Tayini

Sinnarizinin erime derecesi, kılcal tüp içerisine 1-2 mm yüksekliğinde toz sinnarizin yerleştirilerek erime derecesi tayin cihazında saptanmıştır. İşlem üç kez tekrarlanmıştır.

### 3.2.1.1.4. Termal Analiz

Sinnarizinin termal analizinde, diferansiyel taramalı kalorimetre kullanılmıştır. 3.7 mg sinnarizin, alüminyum örnek kabında hassas olarak tartılmış, kapak basınç yardımıyla kapatılıp, sıkıştırılmıştır. Termal analiz işlemi, alüminyum referans kullanılarak, örneğe,  $10^\circ\text{C.dak}^{-1}$  sıcaklık artışı ve  $50 \text{ mL.dak}^{-1}$  azot gazı akış hızında,  $50-150^\circ\text{C}$  sıcaklıklar arasında bir ısıtma ve bir soğutma basamağı uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

### 3.2.1.1.5. X-Işını Kırınım Analizi

Sinnarizinin X-ışını kırınım analizi,  $5-40^\circ\text{C}$  aralığında, 40 kV voltaj, 30 mA akım şiddeti ve  $2^\circ.\text{dak}^{-1}$  ilerleme hızında, Rikagu jeneratör yardımıyla yapılmıştır.

### 3.2.1.1.6. Sinnarizin Miktar Tayini

Hazırlanan formülasyonlardaki miktar tayinlerinde ve *in vitro* çözünme hızı testlerinde, UV-spektrofotometri yöntemi kullanıldığından, yöntemin güvenilirliğinin saptanması için validasyon çalışmaları yapılmıştır. Yapılan tüm tayinlerde, çözünme ortamı olarak, USP XXIV'de belirtilen formül ve oranlar kullanılarak hazırlanmış olan pH 1.2 tamponu kullanılmıştır (22).

### 3.2.1.1.6.1. UV-Spektrofotometri için Validasyon Çalışmaları

#### 3.2.1.1.6.1.1. Doğrusallık

Sinnarizinin standart eğrisinin belirlenmesi için, pH 1.2 içindeki  $400 \mu\text{g.mL}^{-1}$  konsantrasyondaki stok çözeltisinin seyreltilmesi ile 4, 6, 8, 10, 12, 14 ve  $16 \mu\text{g.mL}^{-1}$  konsantrasyonlarında sinnarizin çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbanları, sinnarizinin çalışılan çözünme ortamında (pH 1.2), daha önceden belirlenmiş olan maksimum dalga boyu olan 252 nm'de ölçülmüştür. Konsantrasyonlara karşılık gelen absorban değerlerinden, lineer regresyon programı yardımıyla doğru denklemi ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Her konsantrasyon değeri için deney üç kez tekrarlanmıştır.

#### 3.2.1.1.6.1.2. Kesinlik

Çözünme ortamı olarak kullanılan pH 1.2 ortamında sinnarizinin üç farklı konsantrasyonda ( $5, 10$  ve  $15 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ) çözeltileri hazırlanmıştır. Çözeltilerin absorbanları, çalışılan çözücüde 252 nm'de UV-spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Her konsantrasyon değeri için deney altı kez yapılmış, 1. gün için yapılan tüm bu çalışmalar 2. ve 3. günlerde de tekrarlanmıştır ( $k=3$ ) (59). Üç gün boyunca elde edilen sonuçlardan gerekli formüller yardımıyla, yöntemin kesinlik değerleri hesaplanmıştır (60).

#### 3.2.1.1.6.1.3. Doğruluk

Kullanılan analitik yöntemin doğruluğunu saptamak için, çözünme ortamı olan pH 1.2 ile, üç farklı miktarda ( $12.5 \text{ mg.}25 \text{ mL}^{-1}$ ,  $25 \text{ mg.}25 \text{ mL}^{-1}$ ,  $37.5 \text{ mg.}25 \text{ mL}^{-1}$ ) sinnarizin içeren çözeltiler hazırlanmıştır. Daha sonra, gerekli seyreltmeler yapılarak maksimum dalga boyu olan 252 nm'de absorbanları okunmuştur. Herbir konsantrasyon için deney altı kez tekrarlanmış ve ortalama absorbanlar hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlardan doğru denklemi yardımıyla, çözeltilerdeki sinnarizin miktarı bulunmuş ve ilk hazırlanan çözeltilerdeki sinnarizin miktarları ile karşılaştırılarak, yöntemin doğruluğu yüzde olarak hesaplanmıştır.

#### 3.2.1.1.6.1.4. Seçicilik

Yöntemin seçiciliğini araştırmak amacı ile, çalışmada kullanılan taşıyıcılar temel alınarak, biri Gelucire 44/14®'lü diğeri Compritol®'lü olmak üzere iki tane etkin maddesiz (plasebo) formülasyon hazırlanmıştır. Formülasyonların hazırlanışı sırasında uygulanan tüm parametreler etkin maddeli formülasyonlarla aynıdır, farklı olarak

plasebo formülasyonlara sadece etkin madde eklenmemiştir. Her iki formülasyondan da etkin maddeli bir kapsülde bulunan miktarları kadar örnekler tartılıp, oda sıcaklığında 50 mL pH 1.2 içinde çözündürülmüş ve gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra absorbansları ölçülmüştür. Herbir formül için deney 7 kez tekrar edilmiştir. Daha sonra her iki formülasyondan *in vitro* çözünme çalışmalarında kullanılan miktarlarda alınıp sert kapsüllere doldurulduktan sonra pH 1.2 ortamında üçer çözünme çalışması yapılmıştır. Etkin maddeli kapsüllerin *in vitro* çözünme çalışmalarında kullanılan koşullarda çalışılarak, alınan örneklerin absorbansları UV-spektrofotometre ile 252 nm’de ölçülmüştür. Böylece yöntemin seçiciliği hem oda sıcaklığında hem de *in vitro* deney şartlarında araştırılmıştır.

#### **3.2.1.1.6.1.5. Duyarlılık**

Kullanılan analitik yöntemin, derişimdeki küçük değişimleri kaydetme kapasitesinin veya düşük konsantrasyonları saptayabilme yeteneğini saptamak için, saptama sınırı (limit of detection-LOD) ve tayin sınırı değerleri (limit of quantitation-LOQ) hesaplanmıştır.

#### **3.2.1.1.6.1.6. Kararlılık**

Sinnarizinin spesifikasyon ve literatürlerindeki “ışıktan korunmalıdır” uyarısı dikkate alınarak ışık ortamındaki, formülasyonların hazırlanması sırasında maruz kaldığı sıcaklıklar ve taşıyıcılar ile etkileşimleri düşünülerek formülasyon hazırlanışındaki, *in vitro* çözünme çalışmalarında kullanılan sulu bir ortam olan pH 1.2 tamponundaki ve 37°C sıcaklığındaki, fiziksel ve kimyasal kararlılığı farklı yöntemlerle araştırılmıştır.

#### **3.2.1.1.6.1.6.1. Işık Ortamındaki Kararlılık**

pH 1.2 içinde üç farklı konsantrasyonda (5, 10 ve 15  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) hazırlanan sinnarizin çözeltileri oda sıcaklığında ve gün ışığında bekletilmiştir. Belirli zamanlarda (5., 10., 15., 30., 45., 60., 90. dak, 2., 3., 4., 5. saat) alınan örneklerin absorbansları maksimum dalga boyu olan 252 nm’de belirlenmiştir.

#### **3.2.1.1.6.1.6.2. Formülasyon Hazırlanışı Sırasındaki Kararlılık**

Formülasyonların hazırlanışı sırasında sinnarizinin kararlılığını incelemek için, hazırlanan tüm formülasyonlarda termal analiz, X-ışını kırınım analizleri yapılmış ve herbir formülün infrared spektrumu alınmıştır. Elde edilen termogram, spektrum ve analiz değerleri saf etkin madde ve taşıyıcı değerleri ile karşılaştırılmıştır.



### 3.2.1.1. 6.1.6.3. Çözünme Ortamındaki Kararlılık

*In vitro* çözünme çalışmalarında kullanılan 25 mg saf sinnarizin, basket içine yerleştirildikten sonra 500 mL pH 1.2 içerisinde, şartlara uygun olarak,  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de 100 devir.dakika<sup>-1</sup> hız ile karıştırılmıştır. Hazırlanan formülasyonların çözünme çalışmalarında izlenen en uzun süreler dikkate alınarak 4., 5., 96. ve 216. s'lerde alınan örnekler standart iki örnek ile birlikte İTK çalışmaları sonuçlarına göre seçilen 0.25 mm kalınlığında Silikajel G ve Silikajel GF karışımı ile kaplanmış 15×20 cm ebadındaki cam plağa uygulanmış, metanol-diklorometan hareketli fazında yürütülmüş ve Bölüm 3.2.1.1.1.3'de açıklanan şekilde çalışılmıştır.

### 3.2.1.1.6.2. Kullanılan Filtre Materyalinin Etkin Maddeyi Adsorbsiyonu

Filtre materyalinin etkin maddeyi adsorbe edip etmediğini araştırmak için, çözünme ortamı olarak kullanılan pH 1.2 içinde, sinnarizinin 3 farklı konsantrasyonda (62.5, 187.5 ve 250  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) çözeltileri hazırlanmıştır. Bu konsantrasyonlar, çözünme ortamına konulan, bilinen miktardaki sinnarizinin belirli yüzdelerinin çözünmesi sonucu belirli zaman aralıklarında çözünme ortamından alınacak örneklerde karşılaşılabilecek konsantrasyonlar gözönüne alınarak seçilmiştir. Seçilen konsantrasyonlarda etkin madde içeren çözeltilerin 5 mL'si üç farklı filtre materyalinden (selüloz asetat, selüloz nitrat, poliamid) süzülmüştür. Tüm filtratların 1., 2., 3., 4. ve 5. mL'leri ayrı ayrı alınarak, her mL'deki etkin madde miktarı, UV-spektrofotometrede 252 nm'de ölçülen absorbans değerleri yardımıyla hesaplanmıştır. Böylece filtre materyallerinin etkin maddeyi hangi ölçüde adsorbe ettikleri belirlenebilmiştir. Her konsantrasyon değeri için deney üç kez yapılmıştır. Kullanılan tüm filtrelerin por çapı 0.2  $\mu\text{m}$ 'dir.

### 3.2.1.1.6.3. Çözünürlük Tayini

#### 3.2.1.1.6.3.1. pH 1.2 Ortamındaki Çözünürlük Tayini

Sinnarizinin pH 1.2 'deki çözünürlük oranının tayini için, sinnarizin, oda sıcaklığında pH 1.2 içinde ultrasonik banyoda 15 dakika çalkalanarak doymuş çözeltisi hazırlanmıştır. Çözelti, Whatman No: 42 süzgeç kağıdından süzülerek çözünmeyen kısım ayrılmış ve süzüntü pH 1.2 ile gerekli oranda seyreltilerek UV-spektrofotometre ile 252 nm'de absorbansı ölçülmüştür. Çözünebilen sinnarizin miktarı kalibrasyon denklemi yardımıyla hesaplanmıştır. Bu deney yedi kez tekrarlanarak ortalaması alınmıştır.

### 3.2.1.1.6.3.2. Kullanılan Taşıyıcılar İçindeki Çözünürlük Tayini

Sinnarizinin Gelucire 44/14<sup>®</sup> ve Compritol<sup>®</sup> içindeki çözünürlüğünü saptamak amacıyla, formülasyonlarda kullanacağımız oranlarda sinnarizin içeren lipit-etkin madde karışımları hazırlanmıştır. Bu karışımlar alüminyum örnek kaplarına konularak, kapların kapakları basınçla sıkıştırılmıştır. Örneklere, diferansiyel taramalı kalorimetre ile 10°C.dak<sup>-1</sup> sıcaklık artışı ve 50 mL.dak<sup>-1</sup> azot akış hızında termal analiz uygulanmıştır. Gelucire 44/14<sup>®</sup> içeren karışımlarda, 30-150°C aralığında; Compritol<sup>®</sup> içeren karışımlarda ise 50-150°C aralığında bir ısıtma ve bir soğutma programı izlenmiştir.

### 3.2.1.1.6.4. Sinnarizin Piyasa Tabletinde Miktar Tayini

Hazırlanan formülasyonların *in vitro* çözünme profillerini, piyasa preparatı ile karşılaştırmak için, Türkiye'deki sinnarizin içeren tek ticari tablet olan Sefal<sup>®</sup> kullanılmış ve içerdiği etkin madde miktarı saptanmıştır. Bu amaçla, 10 adet tablet hassas terazide tek tek tartılmış ve ortalama tablet ağırlığı hesaplanmıştır. Tüm tabletler havanda toz haline getirilip, bu kütleden bir tablet ağırlığı kadar toz örneği tartılıp balonjojede pH 1.2 ile 25 mL'ye tamamlanmış, ultrasonik banyoda 15 dakika çalkalanmıştır. Karışım, Whatman No. 42 pilili süzgeç kağıdından süzülerek ayrılmış ve süzüntü çözünme ortamı ile seyreltilerek UV-spektrofotometresiyle 252 nm'de absorbansı ölçülmüştür. Herbir tabletteki sinnarizin miktarı kalibrasyon denkleminde hesaplanmıştır. Deney dokuz kez tekrarlanarak ortalaması bulunmuştur.

### 3.2.1.2. Gelucire 44/14<sup>®</sup> ile Yapılan Çalışmalar

Gelucire 44/14<sup>®</sup>'ün özelliklerini ve firma spesifikasyonlarına uygunluğunu saptamak amacı ile erime derecesi, IR spektrumu, termal analiz ve X-ışını kırınım çalışmaları yapılmıştır.

#### 3.2.1.2.1. IR-Spektrumu

Gelucire 44/14<sup>®</sup>'ün IR-spektrumu, FTIR-spektrofotometresinde 4000-400 cm<sup>-1</sup> arasında nujol kullanılarak alınmıştır.

#### 3.2.1.2.2. Erime Derecesi Tayini

Gelucire 44/14<sup>®</sup>'ün erime derecesi, kılcal tüp içerisinde, erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. İşlem üç kez tekrarlanmıştır.

### 3.2.1.2.3. Termal Analiz

Gelucire 44/14<sup>®</sup>, alüminyum örnek kabında, 1.8 mg ağırlığında tartılmış, alüminyum kapak ile kapatılmış ve kapak basınç ile sıkıştırılmıştır. Analiz, alüminyum referansına karşı, 50 mL.dak<sup>-1</sup> azot gazı akış hızı, 10°C.dak<sup>-1</sup> sıcaklık artışında, 30-150°C aralığında bir ısıtma ve bir soğutma programı ile diferansiyel taramalı kalorimetre cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

### 3.2.1.2.4. X-Işını Kırınım Analizi

Analiz, 5-40°C aralığında, 40 kV voltaj ve 30 mA akım şiddeti ve 2°.dak<sup>-1</sup> ilerleme hızında Rikagu jeneratör yardımı ile yapılmıştır.

### 3.2.1.3. Compritol<sup>®</sup> ile Yapılan Çalışmalar

Compritol<sup>®</sup>'ün özelliklerini ve firma spesifikasyonlarına uygunluğunu saptamak amacı ile erime derecesi, IR spektrumu, termal analiz ve X-ışını kırınım çalışmaları yapılmıştır.

#### 3.2.1.3.1. IR-Spektrumu

Compritol<sup>®</sup>'ün IR-spektrumu, FTIR-spektrofotometresinde 4000-400 cm<sup>-1</sup> arasında potasyum bromür ile hazırlanan disk kullanılarak alınmıştır.

#### 3.2.1.3.2. Erime Derecesi Tayini

Compritol<sup>®</sup>'ün erime derecesi, kılcal tüp içerisinde, erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. İşlem üç kez tekrarlanmıştır.

#### 3.2.1.3.3. Termal Analiz

Compritol<sup>®</sup>, alüminyum örnek kabında, 2.3 mg ağırlığında tartılmış, alüminyum kapak ile kapatılmış ve kapak basınç ile sıkıştırılmıştır. Analiz, alüminyum referansına karşı, 50 mL.dak<sup>-1</sup> azot gazı akış hızı, 10°C.dak<sup>-1</sup> sıcaklık artışında 50-150°C aralığında bir ısıtma ve bir soğutma programı ile diferansiyel taramalı kalorimetre cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

#### 3.2.1.3.4. X-Işını Kırınım Analizi

Analiz, 5-40°C aralığında, 40 kV voltaj ve 30 mA akım şiddeti ve 2°.dak<sup>-1</sup> ilerleme hızında Rikagu jeneratör yardımı ile yapılmıştır.

### 3.2.2. Katı Dispersiyonlar ile Yapılan Çalışmalar

#### 3.2.2.1. Formülasyonları

Katı dispersiyonlar, iki farklı lipit taşıyıcı kullanılarak eritme (füzyon) yöntemiyle hazırlanmıştır. Tüm formülasyonlarda taşıyıcı cinsi ve oranının çözünme profiline etkisini araştırmak için tek bir yöntem ve tek bir etkin madde oranı kullanılmıştır.

Yapılan ön çalışmalarda Gelucire 44/14<sup>®</sup>, Gelucire 50/13<sup>®</sup>, Gelucire 53/10<sup>®</sup> ve Compritol<sup>®</sup> ile değişik oranlarda ön formülasyonlar (f1,f2,f3,f4) hazırlanmış ve daha sonra ana formülasyonlara (F1,F2,F3,F4) geçilmiştir. Gelucire 44/14<sup>®</sup>'lü ana formülasyonların formüllerindeki Gelucire 44/14<sup>®</sup> oranları literatürlere uygun olarak seçilmiş olup, Compritol<sup>®</sup>'lü formüllerde de karşılaştırma yapabilmek için aynı oranlar denenmiştir. Compritol<sup>®</sup>'lü formüllerde 1:5 ve 1:10 ile başlamış olan çalışma oranlarımız, elde edilen sonuçlar ve amaçlar doğrultusunda 1:1 ve 1:0.5'e kadar düşmüştür. Kullanılan bu oranlar, aynı zamanda etkin maddenin kullanılan lipitlerde çözünmediği ve disperse halde kaldığı oranlardır. Hazırlanan formülasyonların kodları Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

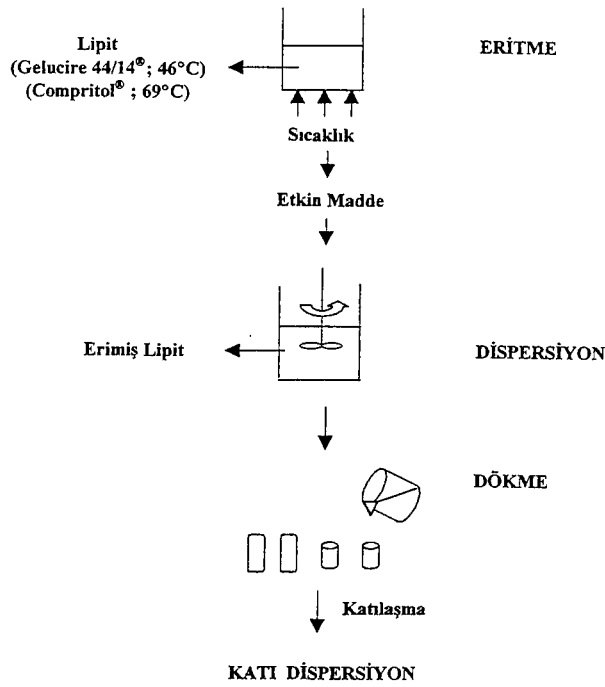
Çizelge 3.1. Katı Dispersiyon Formülasyonlarının Kodları

Sinnarizin (g)	Gelucire44/14 (g)	Gelucire50/13 (g)	Gelucire53/10 (g)	Compritol (g)	Etkin Madde:Lipit Oranı	Kod
1	10	-	-	-	1:10	f1
2	-	10	-	-	1:5	f2
2	-	-	10	-	1:5	f3
2	-	-	-	10	1:5	f4
2	10	-	-	-	1:5	F1
5	5	-	-	-	1:1	F2
5	-	-	-	5	1:1	F3
5	-	-	-	2.5	1:0.5	F4

#### 3.2.2.2. Hazırlanışları

Taşıyıcılar, termostatlı su banyosunda bir beher içerisinde erime sıcaklığının birkaç derece üzerine ısıtılarak eritilmiştir. Isıtma işleminde 70 °C'nin üstüne çıkmamaya dikkat edilmiştir. Etkin madde, eritilmiş taşıyıcı içerisine eklendikten sonra, aynı sıcaklıkta mekanik karıştırıcı ile 400 devir.dak<sup>-1</sup>'da 5 dakika karıştırılarak tekdüze

dağılması sağlanmıştır. Herbir kapsüle, 25 mg (piyasa tabletinde bulunan sinnerizin miktarı) sinnerizin girecek şekilde hesap yapılmış, hazırlanan dispersiyonlar sıcakken 0 numaralı sert kapsüllere hassas şekilde tartılarak elle doldurulmuştur. Doldurulma sırasında kütlenin donmaması, etkin maddenin dipte toplanmaması için zaman zaman ısıtma ve karıştırma işlemine geri dönmüştür. Hazırlama aşamaları Şekil 3.1.'de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Eritme Yöntemi ile Sinnerizin Katı Dispersiyonlarının Hazırlanma Aşamaları

### 3.2.2.3. Katı Dispersiyonların Özelliklerine ait Çalışmalar

Hazırlanan formülasyonların yapılarını aydınlatılabilmek, kullanılan taşıyıcıdan gelen farklılıkları izleyebilmek, hazırlama aşamalarından gelebilecek olumsuzlukları ve etkin madde ile taşıyıcılar arasındaki etkileşim ve geçimsizlikleri araştırmak üzere bir seri analizler yapılmıştır. Bunlar, IR analizleri, termal analizler ve X-ışını kırınım analizleridir. Ancak analiz koşullarının sınırlı olması nedeni ile analizler sadece ana formülasyonlar (F1, F2, F3 ve F4) üzerinde yapılabilmektedir. Bu analizler daha sonra saf etkin madde ve taşıyıcıların analizleri ile karşılaştırılacaktır.

### 3.2.2.3.1. IR Analizleri

Gelucire 44/14<sup>®</sup> ile hazırlanan F1 ve F2 formüllerinin infrared spektrumu nujol ile, Compritol<sup>®</sup> ile hazırlanan F3 ve F4 formüllerinin infrared spektrumu potasyum bromür ile hazırlanan diskleri kullanılarak, FTIR spektrofotometresinde 4000-400 cm<sup>-1</sup> aralığında alınmıştır.

### 3.2.2.3.2. Termal Analizleri

Hazırlanan sinnarizin katı dispersiyonlarının termal analizleri diferansiyel taramalı kalorimetre ile yapılmıştır. ~ 4 mg ağırlığındaki katı dispersiyon örnekleri alüminyum örnek kaplarında hassasiyetle tartıldıktan sonra, kapaklar sıkıştırılarak termal analize tabi tutulmuştur. Analizler sırasında tüm formülasyonlara 10 °C.dak<sup>-1</sup> hızda sıcaklık artışı ve 50 mL.dak<sup>-1</sup> hızda azot gazı akışı uygulanırken; Gelucire 44/14<sup>®</sup> içeren F1, F2 formüllerinde 30-150°C sıcaklık aralığında, Compritol<sup>®</sup> içeren F3, F4 formüllerinde ise 50-150°C sıcaklık aralığında bir ısıtma ve bir soğutma programı uygulanmıştır.

### 3.2.2.3.3. X-Işını Kırınım Analizleri

Hazırlanan sinnarizin katı dispersiyonlarının X-ışını kırınım analizleri 5-40°C aralığında, 40 kV voltaj ve 30 mA akım şiddeti ve 2°.dak<sup>-1</sup> ilerleme hızında Rikagu jeneratör yardımı ile yapılmıştır.

### 3.2.2.3.4. Katı Dispersiyonlarda Sinnarizin Miktar Tayini

#### 3.2.2.3.4.1. Gelucire 50/13<sup>®</sup> ve Gelucire 53/10<sup>®</sup>'lu Katı Dispersiyonlarda Sinnarizin Miktarı

Gelucire 50/13<sup>®</sup> ve Gelucire 53/10<sup>®</sup> ile hazırlanan formülasyonlardan hassas olarak tartılan 1 kapsül içeriği ağırlığındaki (f2 için 150 mg, f3 için 150 mg) örnek, havanda bir miktar pH 1.2 içerisinde ezilmiş ve balonjojeye aktarılmıştır. Daha sonra havan pH 1.2 ile porsiyonlar halinde yıkanarak balonjojedeki çözelti 50 mL'ye tamamlanmıştır. Karışım 15 dakika ultrasonik banyoda çalkalanmış ve Whatman No. 42 ile hazırlanmış pilili süzgeç kağıdından süzölmüştür. Ayrılan süzöntüdeki sinnarizin miktarı, UV-spektrofotometresi ile 252 nm'de ölçülen absorbans değeri ile hesaplanmıştır. Her deney yedi kez tekrarlanmıştır.

#### 3.2.2.3.4.2. Gelucire 44/14<sup>®</sup> 'lü Katı Dispersiyonlarda Sınnarizin Miktarı

Gelucire 44/14<sup>®</sup> ile hazırlanan formülasyondan hassas olarak tartılan 1 kapsül içeriği ağırlığındaki (F1 için 150 mg, F2 için 50 mg) örnek, havanda bir miktar pH 1.2 içerisinde ezilmiş ve balonjojeye aktarılmıştır. Daha sonra havan pH 1.2 ile porsiyonlar halinde yıkanarak balonjojedeki çözelti 50 mL'ye tamamlanmıştır. Karışım 15 dakika ultrasonik banyoda çalkalanmış ve Whatman No. 42 ile hazırlanmış pilili süzgeç kağıdından süzölmüştür. Ayrılan süzöntüdeki sınnarizin miktarı, UV-spektrofotometresi ile 252 nm'de ölçölen absorbens değeri ile hesaplanmıştır. Her deney yedi kez tekrarlanmıştır.

#### 3.2.2.3.4.3. Compritol<sup>®</sup> 'lü Katı Dispersiyonlarda Sınnarizin Miktarı

Compritol<sup>®</sup> ile hazırlanan formülasyondan hassas olarak tartılan 1 kapsül içeriği ağırlığındaki (F3 için 50 mg, F4 için 37.5 mg) örnek, havanda bir miktar pH 1.2 içersinde ezilmiş ve balonjojeye aktarılmıştır. Daha sonra havan pH 1.2 ile porsiyonlar halinde yıkanarak balonjojedeki çözelti 50 mL'ye tamamlanmıştır. Karışım 15 dakika ultraturaks kullanılarak 8000 devir.dakika<sup>-1</sup>'da 15 dakika çalkalanmıştır. Whatman No. 42 ile hazırlanmış pilili süzgeç kağıdından süzölerek ayrılan süzöntüdeki sınnarizin miktarı, UV-spektrofotometresi ile 252 nm'de ölçölen absorbens değeri ile hesaplanmıştır. Her deney yedi kez tekrarlanmıştır.

#### 3.2.2.4. Katı Dispersiyonlar ile Yapılan *In vitro* Çözünme Çalışmaları

Bu çalışmalar, dispersiyonların pH 1.2 ortamında *in vitro* davranışları hakkında fikir edinebilmek için yapılmıştır. *In vitro* koşullarda katı dispersiyonlardan sınnarizin çözünmesini değerlendirme çalışmalarında, USP XXIV'de tanımlanan basket yöntemi kullanılmıştır (22).

Bölüm 3.2.2.2.'de anlatılan şekilde hazırlanan ve sert kapsüllere doldurulan katı dispersiyon örneklerinden ön formülasyon için hazırlananların (f1, f2, f3, f4) çözünme hızı çalışmaları, 500 mL çözünme ortamında (pH 1.2), 37±0.5°C'de, 100 devir.dakika<sup>-1</sup> kullanılarak yapılmıştır. Çözünme ortamından belirli zamanlarda enjektör yardımı ile alınan 5 mL'lik örnekler, filtre materyalinin etkin maddeyi adsorbsiyonu testine göre seçilmiş olan 0.2 µm'lik poliamid filtre ile süzöldükten sonra, UV-spektrofotometresinde 252 nm'de absorbensları ölçölmüştür. Absorbans değerlerine göre çözönen sınnarizin miktarı ve çözünme hızı hesaplanmıştır. Alınan örnek hacmi

kadar taze ortam sıvısı her seferinde yerine konulmuştur. Herbir çalışma altı kez tekrarlanmıştır.

Yapılan bu ön çalışmaların sonuçlarına göre hazırlanan ana formülasyonlar ile etkin maddeyi karşılaştırmak amacıyla benzer deneyler F1, F2, F3 ,F4 ve etkin madde (EM) için de altışar kez yapılmıştır. Etkin maddenin *in vitro* çözünme çalışmalarında da, piyasa tabletindeki (PT) ve katı dispersiyon ile hazırlanan kapsüllerde bulunan miktarda madde (25 mg) kullanılmıştır.

Formülasyonların *in vitro* çözünme sonuçlarını etkin maddenin piyasa tableti ile karşılaştırmak için, aynı çalışmalar sinnarizinin ticari preparatı (Sefal®) üzerinde etkin madde miktar tayini yapıldıktan sonra, 500 mL çözünme ortamında (pH 1.2)  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de, 100 devir.dakika<sup>-1</sup>'da basket yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Çözünme ortamından 5. dk ,15. dk, 30. dk, 45. dk, 1. s'lerde enjektör yardımıyla alınan 5 mL'lik örnekler, 0.2 µm'lik poliamid filtre ile süzöldükten sonra, UV-spektrofotometresinde 252 nm'de absorbansları ölçölmüştür. Absorbans değerlerine göre çözünen sinnarizin miktarı ve çözünme hızı hesaplanmıştır. Alınan örnek hacmi kadar taze ortam sıvısı her seferinde yerine konulmuştur. Herbir çalışma altı kez tekrarlanmıştır.

#### 3.2.2.5. Kinetik Değerlendirme Çalışmaları

*In vitro* çözünme çalışmalarından elde edilen sonuçlar, bu amaç için yazılmış bir bilgisayar programı kullanılarak, yüzde yığılmalı çözünen madde profillerinin matematiksel modellere uyumu incelenmiştir.



## 4. SONUÇ ve TARTIŞMA

### 4.1. SONUÇLAR

Bu bölümde Sinnarizin, Gelucire 44/14<sup>®</sup> ve Compritol<sup>®</sup>'ün fizikokimyasal özelliklerine ait sonuçlar ile katı dispersiyon formülasyonları üzerinde yapılan *in vitro* çalışmaların sonuçları verilecektir.

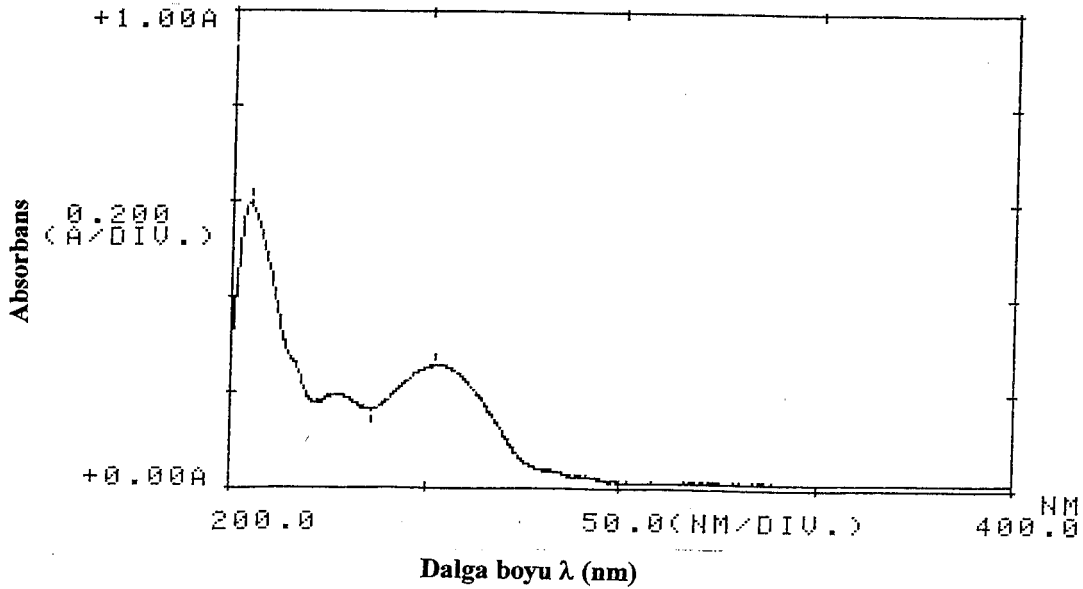
#### 4.1.1. Çalışılan Maddelerle Yapılan Tayinlere ait Sonuçlar

##### 4.1.1.1. Sinnarizin ile Yapılan Çalışmalara ait Sonuçlar

###### 4.1.1.1.1. Kromatogram ve Spektrumlar

###### 4.1.1.1.1.1. UV- Spektrumu

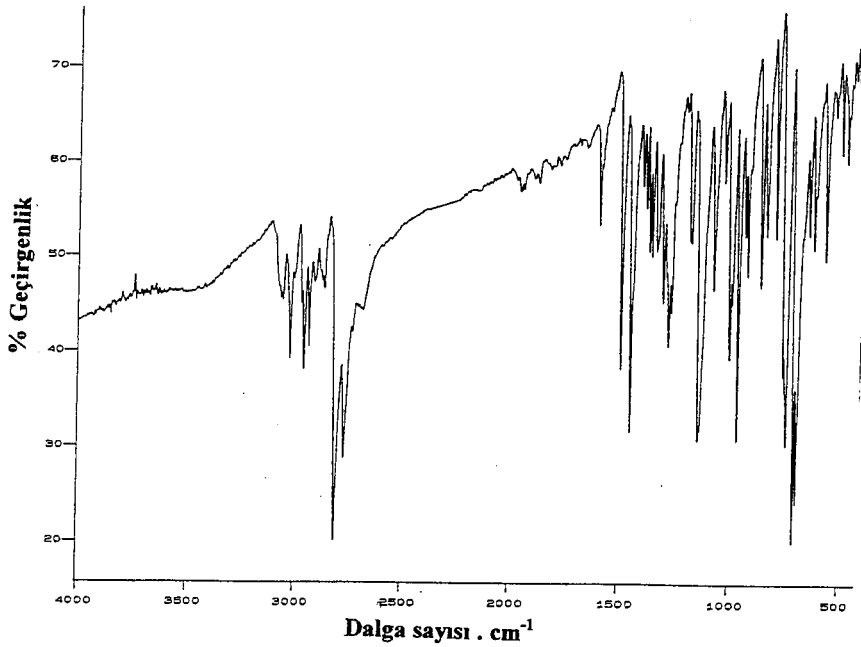
Sinnarizinin pH 1.2'deki spektrumu, UV-Spektrofotometresi ile Bölüm 3.2.1.1.1.1'de açıklandığı şekilde alınmıştır. Maksimum ve minimum absorbanlarına ait dalga boyları ( $\lambda_{\text{maks}}$  ve  $\lambda_{\text{min}}$ ), sırasıyla 252.4 ve 204.4 nm olarak bulunmuş ve saptanan UV-spektrumu Şekil 4.1.'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Sinnarizinin pH 1.2 Ortamındaki UV-Spektrumu

###### 4.1.1.1.1.2. IR-Spektrumu

Sinnarizinin potasyum bromür diski ile elde edilen IR spektrumu Şekil 4.2.'de gösterilmiştir. Bu spektrumda 3022  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik C-H, 2957-2808  $\text{cm}^{-1}$ 'de alifatik C-H, 2800-2500  $\text{cm}^{-1}$ 'de N<sup>+</sup>-H ve 1600-1449  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=C bandları görülmüştür.



Şekil 4.2. Sinarizinin IR Spektrumu

#### 4.1.1.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Sinarizinin İTK incelemeleri için Bölüm 3.2.1.1.3.'de anlatılan yöntem ile çalışılmış, denenen koşullar ve bu koşullarda 254 nm'deki UV lambasında gözlenen lekelerin Rf değerleri Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. İnce Tabaka Kromatografisi Çalışma Koşullarına ait Sonuçlar

Kaplama Materyali *	Uygulama Hacmi (µL)	Çözücü Sistemi	Rf Değeri
Silikajel G	10	Metanol : Derişik Amonyak Çöz. (%25) (100:1.5)	0.70
Silikajel G	5	Aseton (100)	0.75
Silikajel G : Silikajel GF (15:15)	5	Metanol : Derişik Amonyak Çöz. (%25) (100:1.5)	0.73
Silikajel G : Silikajel GF (15:15)	5	Aseton (100)	0.76
Silikajel G : Silikajel GF (15:15)	5	Aseton : Metanol (50:50)	0.68
Silikajel G : Silikajel GF (15:15)	5	Diklorometan (100)	**
Silikajel G : Silikajel GF (15:15)	5	Metanol : Diklorometan (30:70)	0.84
Silikajel G : Silikajel GF (15:15)	5	Metanol : Diklorometan (70:30)	0.81
Silikajel G : Silikajel GF (15:15)	5	Metanol : Diklorometan (50:50)	0.85
Silikajel G : Silikajel GF (15:15) ***	5	Metanol : Diklorometan : Derişik Amonyak Çöz. (%25) (50:50:2)	0.85

\*Tüm deneylerde kaplama kalınlığı 0.25 mm olarak sabit tutulmuştur.

\*\*Hiçbir leke bulunamamıştır.

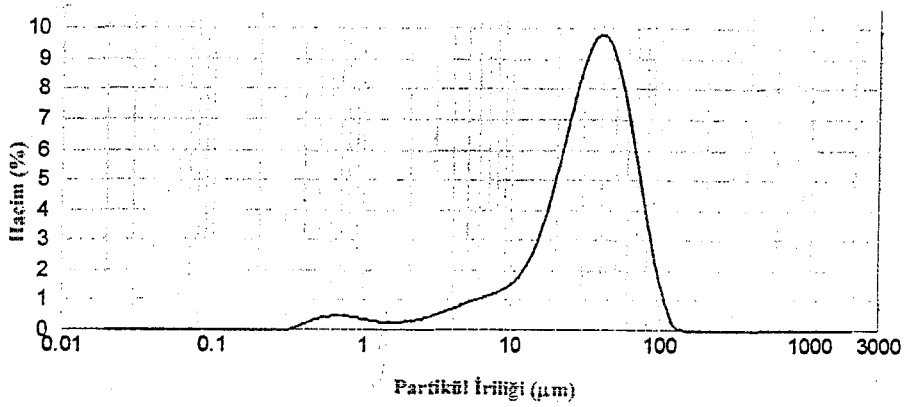
\*\*\*Seçilen Sistem.

#### 4.1.1.1.2. Partikül Boyut Analizi

Sinnarizinin partikül boyut analizi Bölüm 3.2.1.1.2.'de de açıklandığı gibi lazer tarama cihazı ile yapılmış ve dağılım profili Şekil 4.3.'de, dağılım bulguları Çizelge 4.2.'de gösterilmiştir. Partiküllerin spesifik yüzey alanı  $0.558797 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$  olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.2. Sinnarizinin Partikül Boyutu Dağılım Bulguları

d(v,%10)	d(v,%50)	d(v,%90)	d(v,%100)
7.839	33.746	68.077	138.038



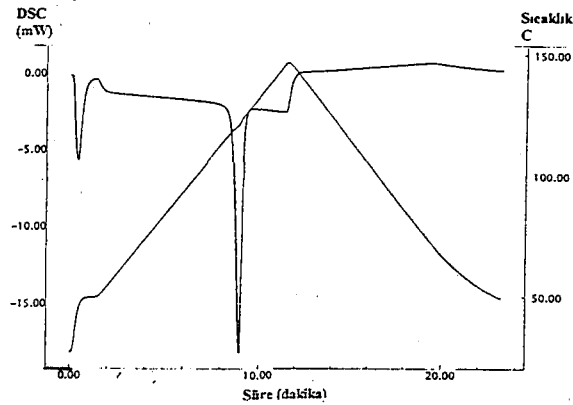
Şekil 4.3. Sinnarizinin Partikül Boyut Dağılımı

#### 4.1.1.1.3. Erime Derecesi Tayini

Erime derecesi tayin cihazında yapılan testler sonucunda sinnarizinin erime derecesinin  $121^\circ\text{C}$  olduğu bulunmuştur ( $n=3$ ).

#### 4.1.1.1.4. Termal Analiz

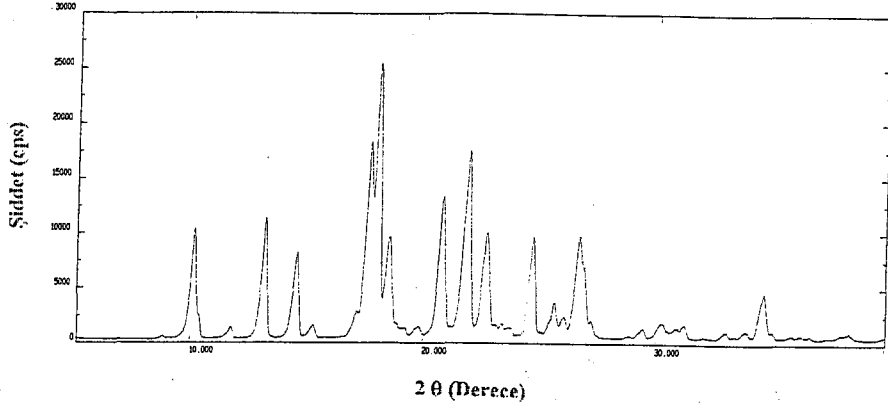
Sinnarizinin termal analizi Bölüm 3.2.1.1.4.'de açıklandığı şekilde yapılmış ve profili Şekil 4.4.'de verilmiştir.



Şekil 4.4. Sinnarizinin DSC Termogramı

#### 4.1.1.1.5. X-Işını Kırınım Analizi

Sinnarizinin X-ışını kırınım analizi Bölüm 3.2.1.1.5.'de açıklandığı şekilde yapılmış ve profili Şekil 4.5.'de verilmiştir.



Şekil 4.5. Sinnarizinin X-Işını Kırınım Profili

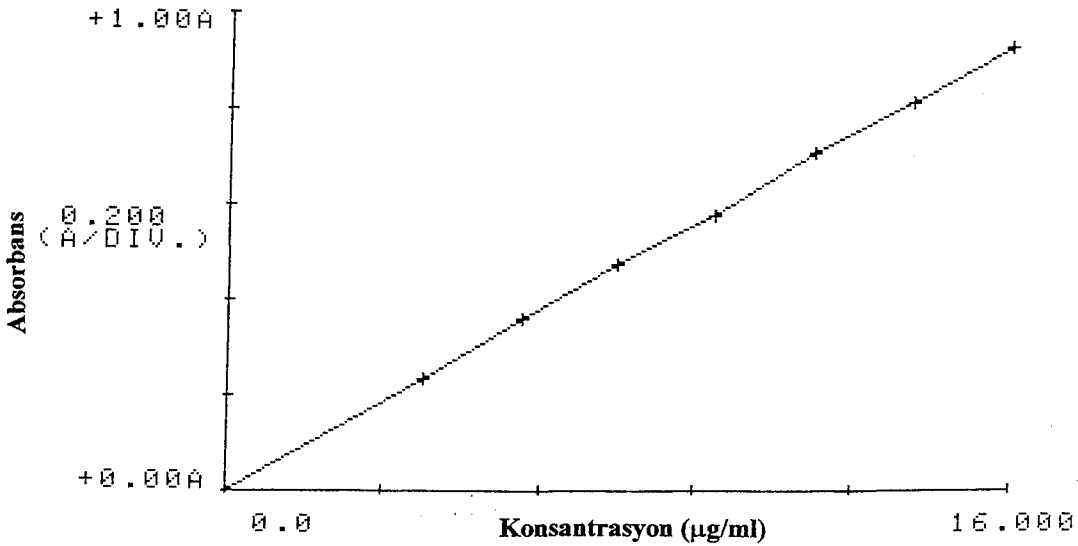
#### 4.1.1.1.6. Sinnarizinin Miktar Tayini

##### 4.1.1.1.6.1. UV-Spektrofotometre ile Validasyon Çalışmaları

Validasyon çalışmalarının tümünde, UV-spektrofotometre ile absorbans ölçümünde, spektrumdan elde edilen  $\lambda_{maks}$  değeri olan 252.0 nm kullanılmıştır.

##### 4.1.1.1.6.1.1. Doğrusallık

Bölüm 3.2.1.1.6.1.1.'de açıklandığı şekilde pH 1.2 ortamında eşit aralıklarla hazırlanmış yedi farklı konsantrasyondaki sinnarizin çözeltilerinin konsantrasyona karşı absorbans grafiği çizilmiş ve bu veriler yardımıyla eğri denklemini hesaplanmıştır. Bu eğriye ait eğim değeri 0.05713, kesişim noktası 0.01432, korelasyon katsayısı 0.999'dur ve eğri Şekil 4.6.'da verilmiştir.



Şekil 4.6. Sinnarizinin pH 1.2 Ortamındaki Standart Eğrisi

#### 4.1.1.1.6.1.2. Kesinlik

Bölüm 3.2.1.1.6.1.2.'de anlatıldığı şekilde 3 farklı konsantrasyon ile çalışılarak, 3 gün boyunca (k=3) tüm çözeltilerin absorbansları UV-spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Bu veriler ve literatürlerdeki formüller yardımıyla kesinlik değerleri hesaplanmıştır. Bulunan değerler Çizelge 4.3.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. UV-Spektrofotometrik Yönteme ait Kesinlik Sonuçları

Konsantrasyon ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )	RSD (rölatif standart sapma)	
	Tekrarlanabilirlik	Tekraredilebilirlik
5	1.7228	1.5874
10	0.6891	1.2426
15	0.7014	1.4943

k=3 n=6

#### 4.1.1.1.6.1.3. Doğruluk

Bölüm 3.2.1.1.6.1.3'de anlatıldığı şekilde üç farklı miktarda sinnerizin ile çalışılarak pH 1.2 içinde çözeltileri hazırlanmış, üç çözeltinin de absorbansları UV-spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Standart eğri denklemi ile bulunan miktarlar, gerçek miktarlar ile karşılaştırılarak yöntemin doğruluk değerleri yüzde olarak hesaplanmıştır. Bulunan değerler Çizelge 4.4.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. UV-Spektrofotometrik Yönteme ait Doğruluk Sonuçları

Konsantrasyon	Doğruluk (%)
12.5 mg/25mL	93.40±1.74
25 mg/25mL	98.32±2.10
37.5 mg/25mL	100.1±1.20

n=3

#### 4.1.1.1.6.1.4. Seçicilik

Bölüm 3.2.1.1.6.1.4'de açıklanan çalışmalar yapıldığında hazırlanan plasebo formülasyonların pH 1.2 ortamında oda sıcaklığında dikkate değer bir absorbansı gözlenmemiştir. Ancak plasebolarla yapılan çözünme hızı çalışmalarında alınan örneklerin absorbansları oldukça yüksek bulunmuştur.

#### 4.1.1.1.6.1.5. Duyarlılık

Kullanılan analitik yöntemin saptama ve tayin sınırı formüller yardımıyla hesaplanmış, saptama sınırı (LOD)  $0.3425 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , tayin sınırı (LOQ) ise  $1.0380 \mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak bulunmuştur.

#### 4.1.1.1.6.1.6. Sinnarizinin Kararlılığı

##### 4.1.1.1.6.1.6.1. Işık Ortamındaki Kararlılık

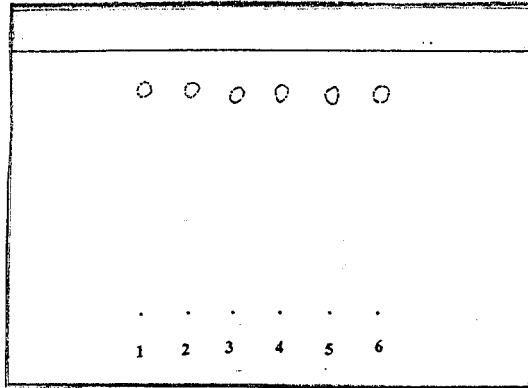
Bölüm 3.2.1.1.6.1.6.1'de açıklandığı gibi, üç farklı konsantrasyonda gün ışığında bekletilen sinnarizin çözeltilerinin 252.0 nm'deki absorbanları arasında 5. dakika ve 5.saat aralığında oldukça yüksek değişimler görülmüştür. Başlangıç saatinden, 5.saate kadarki absorbanlarda önemli düşüşler meydana gelmiştir. Bu nedenle, tüm çalışmalarda sinnarizin ışıktan korunmuştur.

##### 4.1.1.1.6.1.6.2. Formülasyon Hazırlanışı Sırasındaki Kararlılık

Bölüm 3.2.1.1.1.6.1.6.2'de adı geçen analizler yapılmış, analiz sonuçları ise "Katı Dispersiyonların Özelliklerine ait Sonuçlar" başlığı altında sıra ile verilecektir. Bu analizlerin sonuçlarına ilişkin yorumlar tartışma bölümünde sunulacaktır. Yapılan analizlerin sayısal bir değeri olmadığından, birçok analiz birlikte değerlendirilerek tartışılacaktır.

##### 4.1.1.1.6.1.6. 3. Çözünme Ortamındaki Kararlılık

Bu araştırma için kolay uygulanabilir ve  $R_f$  değerinin herbir madde için ayırt edici olması nedeniyle İTK ile çalışılmıştır. Bölüm 3.2.1.1.6.1.6.3.'de anlatılan şekil ve yöntemde çalışılarak elde edilen kromatogram Şekil 4.7.'de verilmiştir.



Şekil 4.7. Sinnarizinin Çözünme Hızı Deney Koşullarındaki İnce Tabaka Kromatogramı

- 1: Sinnarizinin Diklorometan İçindeki Çözeltisi
- 2: Sinnarizinin pH 1.2 İçindeki Çözeltisi
- 3: Sinnarizinin Çözünme Deney Koşullarında 4 saat Bekletilmiş Çözeltisi
- 4: Sinnarizinin Çözünme Deney Koşullarında 5 saat Bekletilmiş Çözeltisi
- 5: Sinnarizinin Çözünme Deney Koşullarında 96 saat Bekletilmiş Çözeltisi
- 6: Sinnarizinin Çözünme Deney Koşullarında 216 saat Bekletilmiş Çözeltisi

#### 4.1.1.1.6.2. Kullanılan Filtre Materyalinin Etkin Maddeyi Adsorbsiyonu

Filtre materyalinin adsorbsiyon testi çalışmaları, Bölüm 3.2.1.1.5.2.'de açıklandığı şekilde yapılmıştır. Deney bulguları Şekil 4.8.'de verilmiştir.

#### 4.1.1.1.6.3. Çözünürlük Tayini

##### 4.1.1.1.6.3.1. pH 1.2 Ortamındaki Çözünürlük Tayini

Bölüm 3.2.1.1.6.3.3'de açıklandığı şekilde pH 1.2 tamponu içinde yapılan deneylerde sinnarizinin çözünürlük oranı ortalaması ve standart hatasının  $0.0058 \pm 1.17$  g.mL<sup>-1</sup> olduğu bulunmuştur (n=7).

##### 4.1.1.1.6.3.2. Kullanılan Taşıyıcılar İçindeki Çözünürlük Tayini

Bölüm 3.2.1.1.6.3.2'de açıklandığı şekilde yapılan termal analizlerde, incelenen tüm karışım ve oranlara ait termogramlarda, hem taşıyıcıların hem de sinnarizinin erime sıcaklığında gelen pikler gözlenmiştir. Bu çalışmalara ait termogramlar Şekil 4.9.'da verilmiştir.

##### 4.1.1.1.6.4. Sinnarizin Piyasa Tabletinde Miktar Tayini

Bölüm 3.2.1.1.6.4'de açıklandığı şekilde, sinnarizinin piyasa tableti olan Sefal<sup>®</sup> tablette miktar tayini yapılmıştır. Tabletlerdeki ortalama sinnarizin miktarının ve standart hatasının  $23.33 \pm 1.06$  mg olduğu bulunmuştur (n=9).

#### 4.1.1.2. Gelucire 44/14<sup>®</sup> ile Yapılan Çalışmalara ait Sonuçlar

##### 4.1.1.2.1. IR-Spektrumu

Gelucire 44/14<sup>®</sup>'ün nujol kullanılarak çekilen IR spektrumu Şekil 4.10.'da gösterilmiştir. Elde edilen spektrumda, 1750 cm<sup>-1</sup>'de C=O ve 1115 cm<sup>-1</sup>'de C-O bandları görülmüştür.

##### 4.1.1.2.2. Erime Derecesi

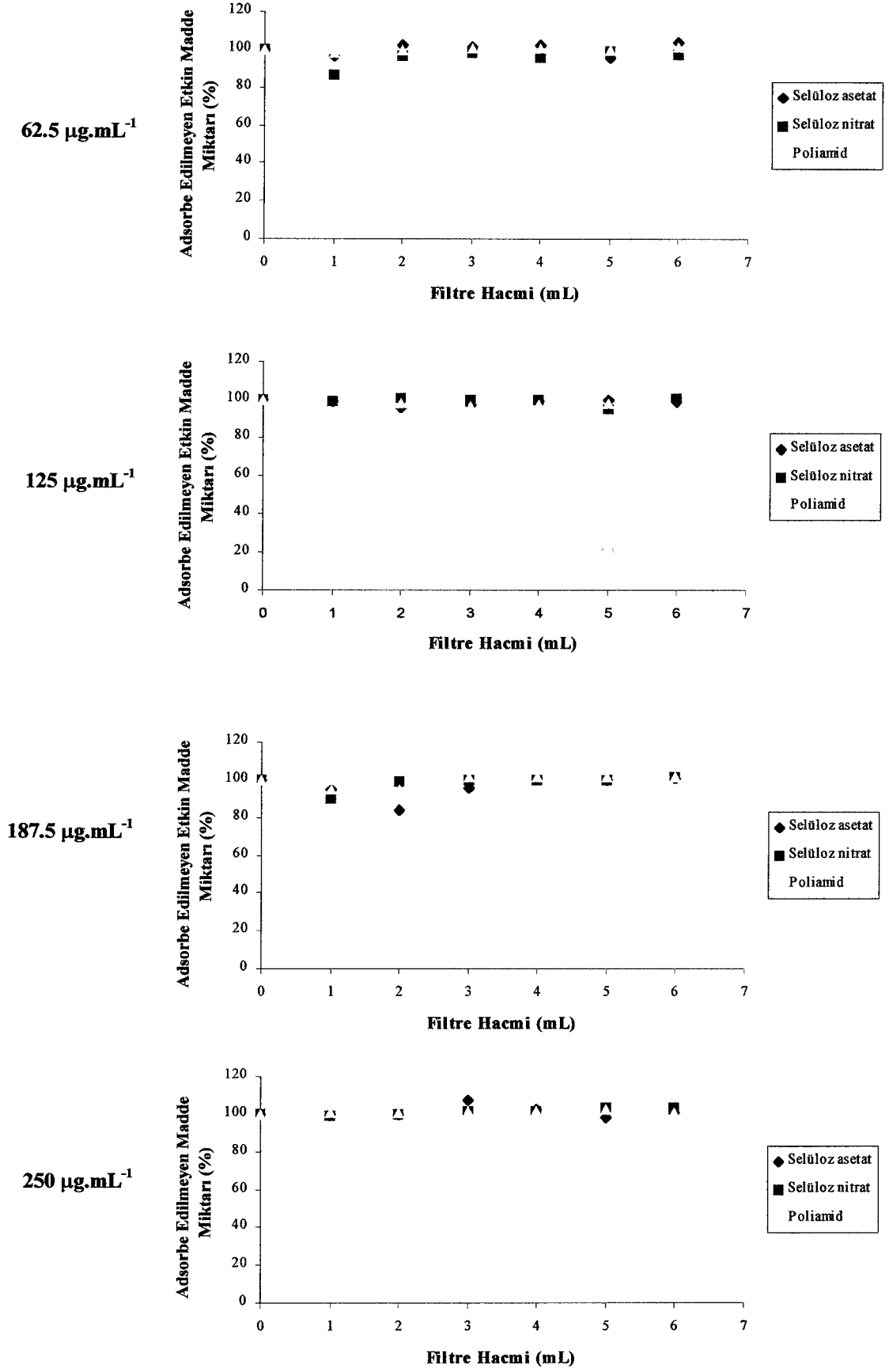
Erime derecesi tayin cihazında yapılan analiz sonucunda Gelucire 44/14<sup>®</sup>'ün erime derecesi  $42.6 \pm 0.67$  °C olarak bulunmuştur (n=3).

##### 4.1.1.2.3. Termal Analiz

Gelucire 44/14<sup>®</sup>'ün termal analizi Bölüm 3.2.1.2.3.'de açıklandığı şekilde yapılmış ve profili Şekil 4.11.'de verilmiştir.

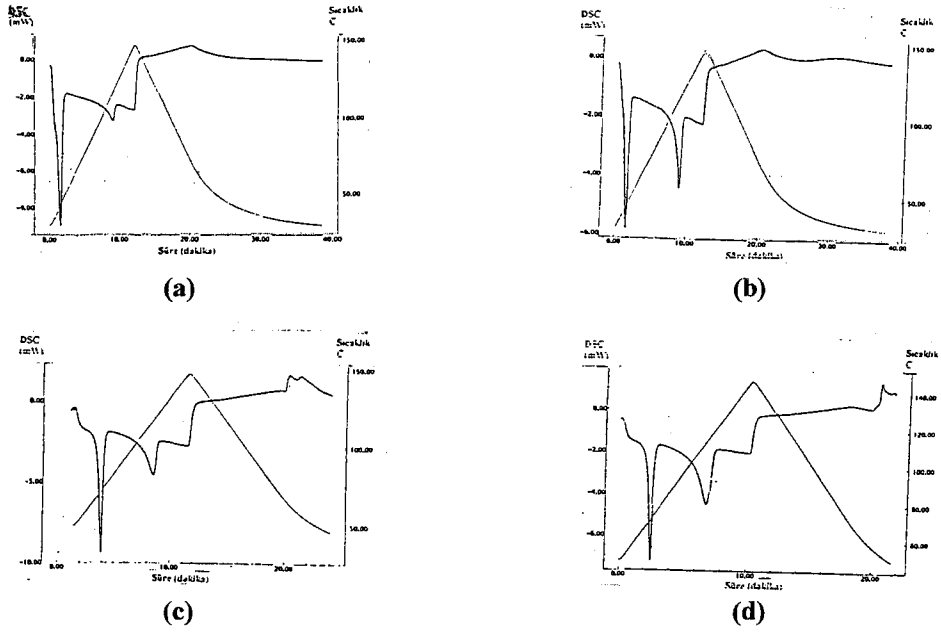
##### 4.1.1.2.4. X-Işını Kırınım Analizi

Gelucire 44/14<sup>®</sup>'ün X-ışını kırınım analizi, Bölüm 3.2.1.2.4'de açıklandığı şekilde yapılmış ve profili Şekil 4.12.'de verilmiştir.



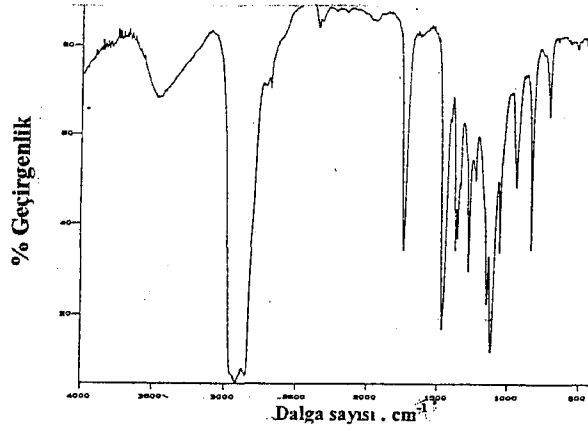
Şekil 4.8. Filtre Materyallerinin pH 1.2 Ortamında Adsorbsiyon Testi Profilleri



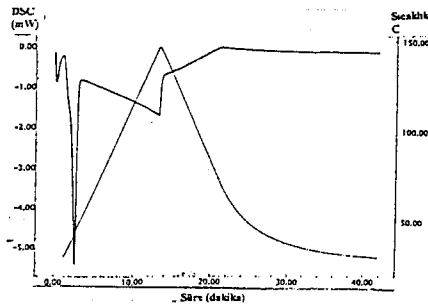


**Şekil 4.9. Farklı Oranlarda Gelucire 44/14<sup>®</sup>, Compritol<sup>®</sup> ve Sinnarizin İçeren Karışımların DSC Termogramları**

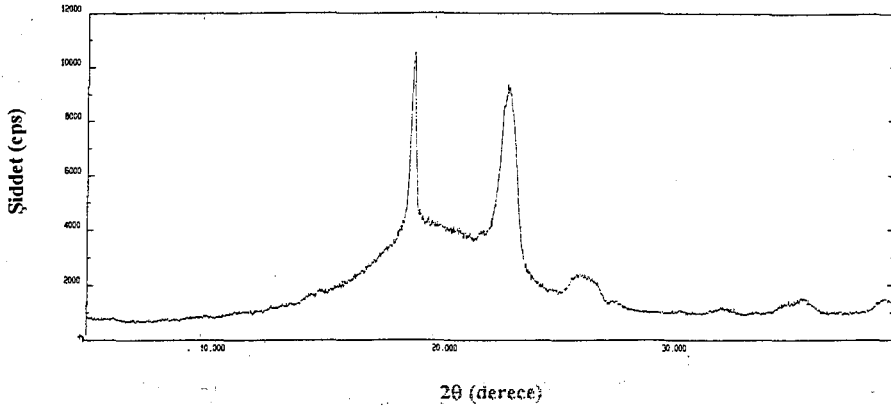
- (a) 1:5 Oranında Sinnarizin:Gelucire 44/14<sup>®</sup> Karışımı
- (b) 1:1 Oranında Sinnarizin:Gelucire 44/14<sup>®</sup> Karışımı
- (c) 1:1 Oranında Sinnarizin:Compritol<sup>®</sup> Karışımı
- (d) 1:0.5 Oranında Sinnarizin:Compritol<sup>®</sup> Karışımı



**Şekil 4.10. Gelucire 44/14<sup>®</sup>'ün IR-Spektrumu**



**Şekil 4.11. Gelucire 44/14<sup>®</sup>'ün DSC Termogramı**

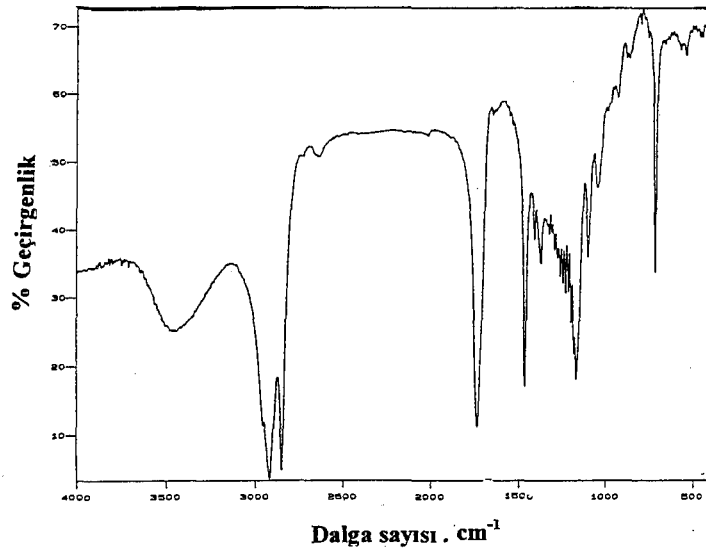


Şekil 4.12. Gelucire 44/14<sup>®</sup>'ün X-Işını Kırınım Profili

#### 4.1.1.3. Compritol<sup>®</sup> ile Yapılan Çalışmalara ait Sonuçlar

##### 4.1.1.3.1. IR-Spektrumu

Compritol<sup>®</sup>'ün potasyum bromür diski ile çekilen IR-spektrumu Şekil 4.13.'de gösterilmiştir. Elde edilen spektrumda, 3481  $\text{cm}^{-1}$  'de O-H, 2956-2918  $\text{cm}^{-1}$  'de alifatik C-H, 1739  $\text{cm}^{-1}$  de C=O ve 1380-1191  $\text{cm}^{-1}$ 'de C-O bandları görülmüştür.



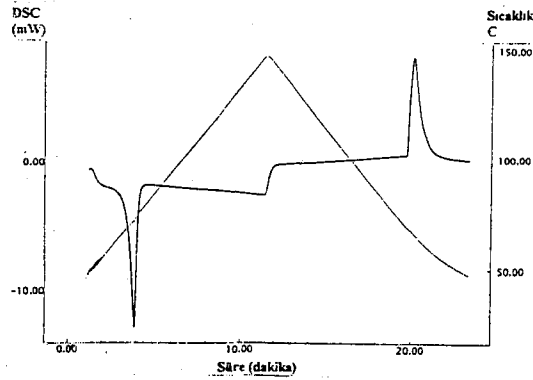
Şekil 4.13. Compritol<sup>®</sup>'ün IR-Spektrumu

##### 4.1.1.3.2. Erime Derecesi

Erime derecesi tayin cihazında yapılan analiz sonucunda, Compritol<sup>®</sup>'ün erime derecesi  $68 \pm 0.57$  °C olarak bulunmuştur (n=3).

#### 4.1.1.3.3. Termal Analiz

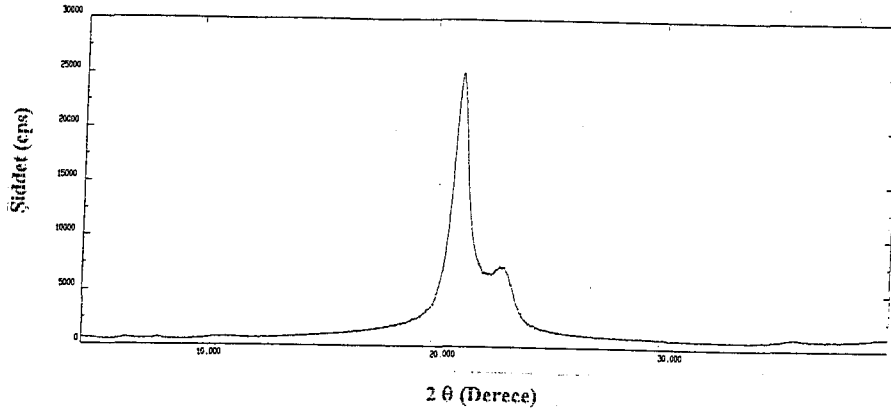
Compritol®'ün termal analizi Bölüm 3.2.1.3.3.'de açıklandığı şekilde yapılmış ve profili Şekil 4.14.'de verilmiştir.



Şekil 4.14. Compritol®'ün DSC Termogramı

#### 4.1.1.3.4. X-Işını Kırınım Analizi

Analiz, Bölüm 3.2.1.3.4'de açıklandığı şekilde yapılmış ve profili Şekil 4.15.'de verilmiştir.



Şekil 4.15. Compritol®'ün X-Işını Kırınım Profili

### 4.1.2. Katı Dispersiyonlar ile Yapılan Çalışmalara ait Sonuçlar

#### 4.1.2.1. Formülasyonları

Katı dispersiyonlar Bölüm 3.2.2.2.'de açıklandığı şekilde eritme (füzyon) yöntemiyle hazırlanmıştır. f2 ve f3 ön formülasyonlarının hazırlanışı sırasında aşırı miktardaki köpüklenme gözlenmiştir

#### 4.1.2.2. Katı Dispersiyonların Özelliklerine ait Sonuçlar

##### 4.1.2.2.1. IR Analizleri

Bölüm 3.2.2.3.1.'de açıklanan yöntemlerle elde edilen spektrumlar Şekil 4.16'da verilmiştir. Elde edilen spektrumlarda, F1 için, 3450  $\text{cm}^{-1}$ 'de O-H, 1739  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O, 1346-1116  $\text{cm}^{-1}$ 'de C-O bandları, F2 için, 3450  $\text{cm}^{-1}$ 'de O-H, 1739 $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O, 1116  $\text{cm}^{-1}$ 'de C-O bandları, F3 için, 3450  $\text{cm}^{-1}$ 'de O-H, 3021  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik C-H, 2956-2849  $\text{cm}^{-1}$ 'de alifatik C-H, 2700-2500  $\text{cm}^{-1}$ 'de N<sup>+</sup>-H, 1738  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O, 1140  $\text{cm}^{-1}$ 'de C-O bandları, F4 için, 3021  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik C-H, 2957-2916  $\text{cm}^{-1}$ 'de alifatik C-H, 2700-2500  $\text{cm}^{-1}$ 'de N<sup>+</sup>-H, 1737  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O, 1140  $\text{cm}^{-1}$ 'de C-O bandları görülmüştür.

##### 4.1.2.2.2. Termal Analizler

Bölüm 3.2.2.3.2.'de açıklanan yöntemlerle elde edilen spektrumlar Şekil 4.17.'de verilmiştir.

##### 4.1.2.2.3. X-Işını Kırınım Analizleri

Hazırlanan katı dispersiyonlardan, F1, F2 , F3 ve F4 formüllerinin X-ışını kırınım analizleri Bölüm 3.2.2.3.3.'de açıklandığı şekilde yapılmıştır. Elde edilen profiller Şekil 4.18.'de verilmiştir.

##### 4.1.2.2.4. Katı Dispersiyonlarda Sinnerizin Miktar Tayini

###### 4.1.2.2.4.1. Gelucire 50/13<sup>®</sup> ve Gelucire 53/10<sup>®</sup>'lu Katı Dispersiyonlarda Sinnerizin Miktarı

Taşıyıcı olarak Gelucire 50/13<sup>®</sup> ve Gelucire53/10<sup>®</sup>'un kullanıldığı f<sub>2</sub> ve f<sub>3</sub> kodlu formülasyonlarda, Bölüm 3.2.2.3.4.1.'de anlatılan şekilde, sinnerizin miktar tayini yapılmıştır. Bu tayinler sonucunda f<sub>2</sub>'de 21.90±0.87 mg, f<sub>3</sub>'de 22.45±0.87 mg sinnerizin bulunmuştur (n=7).

###### 4.1.2.2.4.2. Gelucire 44/14<sup>®</sup>'lü Katı Dispersiyonlarda Sinnerizin Miktarı

Taşıyıcı olarak Gelucire 44/14<sup>®</sup>'ün kullanıldığı F1 ve F2 kodlu formülasyonlarda, Bölüm 3.2.2.3.4.2.'de anlatılan şekilde, sinnerizin miktar tayini yapılmıştır. Bu tayinler sonucunda F1'de 24.59±0.47 mg, F2'de 24.09±0.31 mg sinnerizin bulunmuştur (n=7).

###### 4.1.2.2.4.2. Compritol<sup>®</sup>'lü Katı Dispersiyonlarda Sinnerizin Miktarı

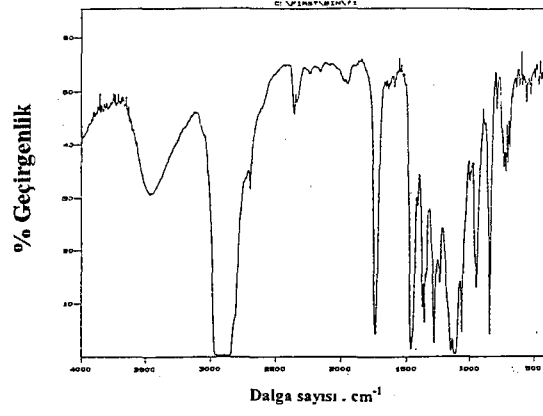
Taşıyıcı olarak Compritol<sup>®</sup>'ün kullanıldığı F3 ve F4 kodlu formülasyonlarda, Bölüm 3.2.2.3.4.2.'de anlatılan şekilde, sinnerizin miktar tayini yapılmıştır. Bu tayinler sonucunda F3'de 21.25±0.45 mg, F4'de 26.14±0.76 mg sinnerizin bulunmuştur (n=7).

#### 4.1.2.3. Katı Dispersiyonlar ile Yapılan *İn vitro* Çalışmalara ait Sonuçlar

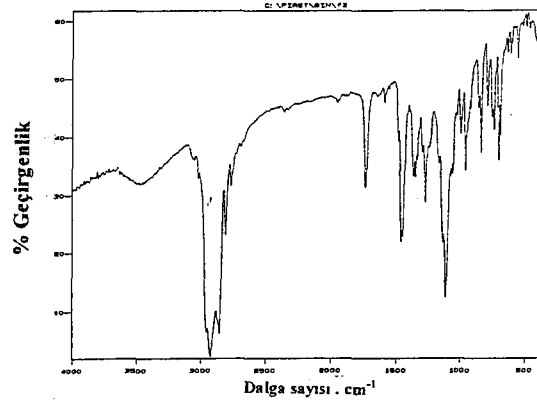
Hazırlanan tüm formülasyonlarda, pH 1.2 ortamında Bölüm 3.2.2.4'de açıklanan yöntem ile çözünme hızı deneyleri yapılmıştır. Hazırlanan ön formülasyonlara ait çözünme profilleri( $f_1, f_2, f_3, f_4$ ) Şekil 4.19.'da; ana formülasyonlar(F1,F2,F3,F4), etkin madde (EM) ve piyasa tabletinin (PT) çözünme çalışmalarının sonucunda elde edilen yığılmalı yüzde çözünen miktarları Çizelge 4.5.'de, çözünme profilleri Şekil 4.20.'de, yüzde yığılmalı çözünen miktarlar yardımıyla hesaplanan çözünme hızları Çizelge 4.6.'da ve çözünme hızı profilleri ise, Şekil 4.21.'de verilmiştir.

#### 4.1.2.4. Kinetik Değerlendirme Çalışmalarına ait Sonuçlar

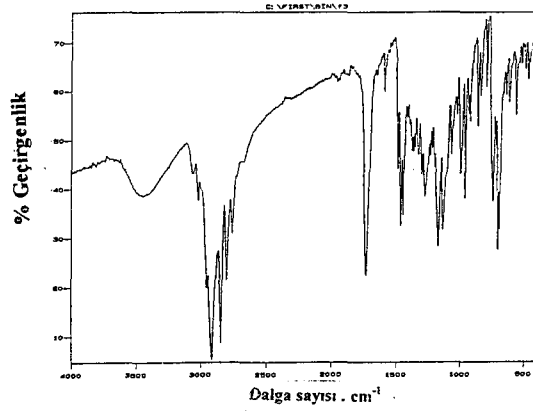
Bölüm 3.2.2.5'de anlatıldığı şekilde yapılan incelemede, çözünme verilerinin Modifiye Hixson-Crowell, birinci derece, sıfır derece, Hixson-Crowell (sink), RRSBW, Zamanın Kare Kökü, Hopfenberg küresel, Hopfenberg silindir ve Hopfenberg slab kinetik modellerine uygulanması ile elde edilen Akaike değerleri (AIC), belirtme katsayıları ( $r^2$ ) ve sapma kareleri toplamları (WSSD) Çizelge 4.7.'de verilmiştir. Akaike değerleri, belirtme katsayıları ve sapma kareleri toplamlarına göre incelenen verilerden, etkin madde ve piyasa tabletinde Modifiye Hixson Crowell'in, F3 formülasyonunda zamanın karekökü F4 formülasyonunda RRSBW'nin uygun kinetik model olacağına karar verilmiş ve bu kinetiklere ait eğriler Şekil 4.22., 4.23. ve 4.24.'de ve değerler Çizelge 4.8., 4.9. ve 4.10.'da gösterilmiştir. F1 ve F2 formülasyonlarında hiçbir kinetik modele uyum gözlenememiştir.



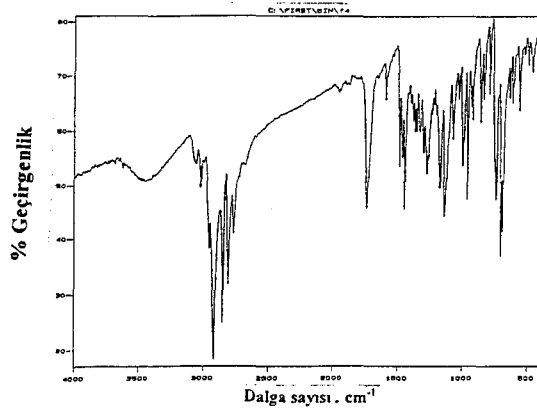
F<sub>1</sub>



F<sub>2</sub>

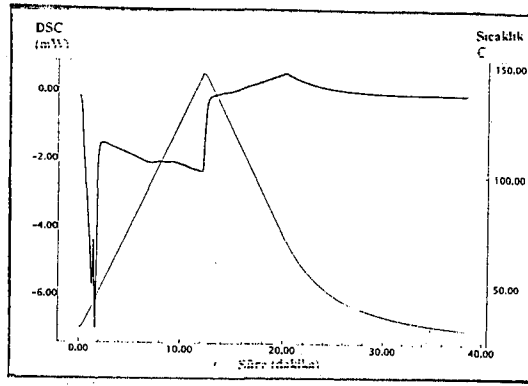


F<sub>3</sub>

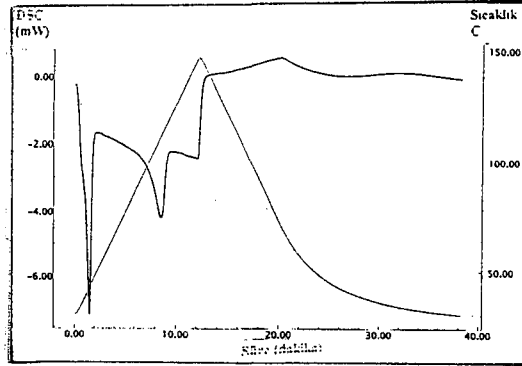


F<sub>4</sub>

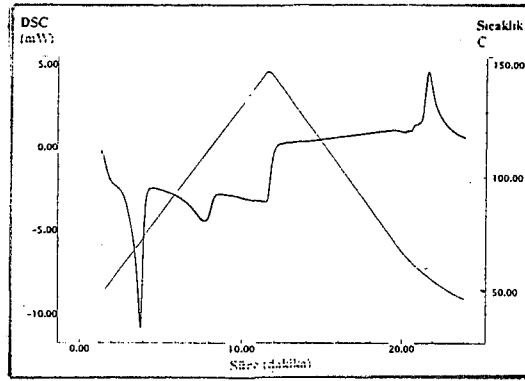
Şekil 4.16. Hazırlanan Katı Dispersiyonların IR-Spektrumları



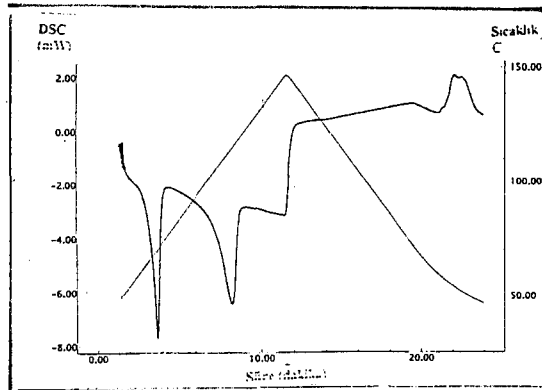
F<sub>1</sub>



F<sub>2</sub>

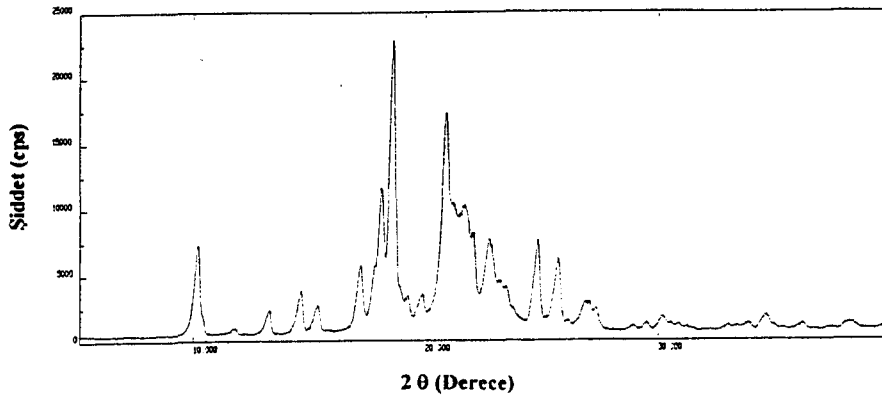
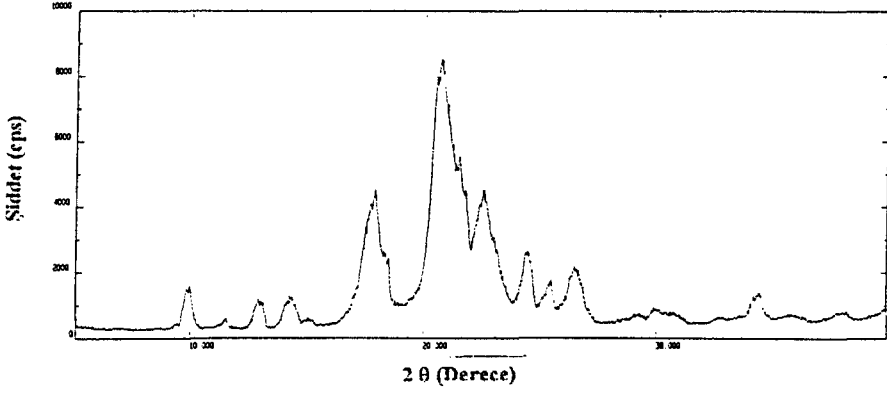
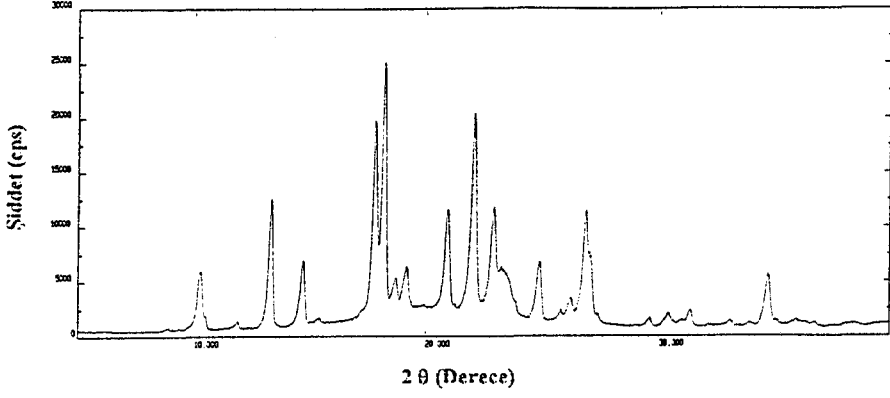
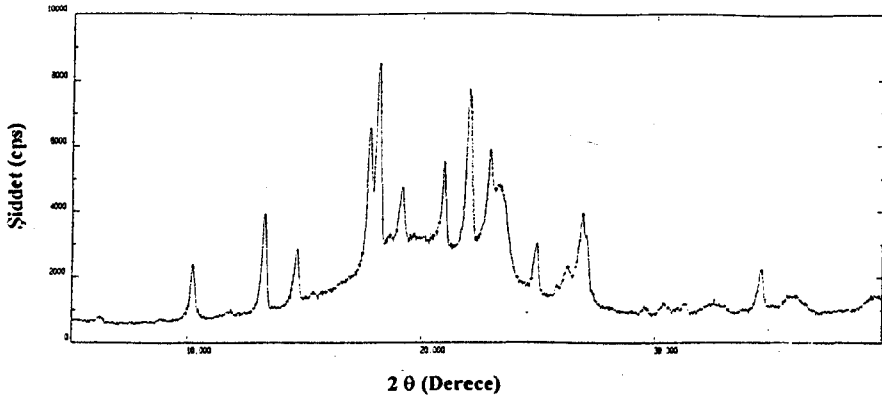


F<sub>3</sub>



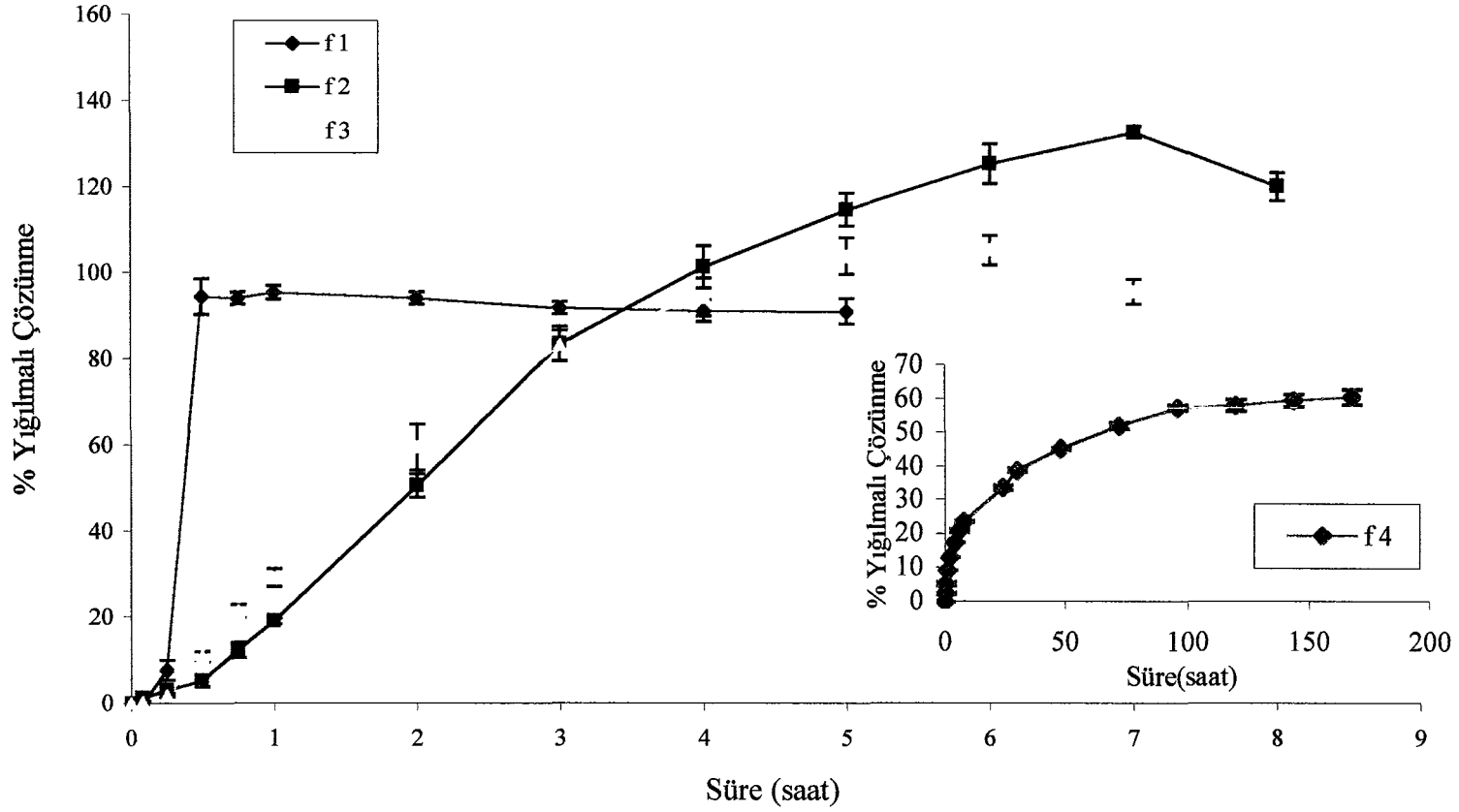
F<sub>4</sub>

Şekil 4.17. Hazırlanan Katı Dispersiyonların DSC Termogramları



Şekil 4.18. Hazırlanan Katı Dispersiyonların X-Işını Kırınım Profilleri





Şekil 4.19. Ön Formülasyonların pH 1.2 Ortamındaki Yiğilmalı Çözünme Profilleri

f1: Sinarizin:Gelucire 44/14® (1:10)

f3: Sinarizin:Gelucire 53/10® (1:5)

f2: Sinarizin:Gelucire 50/13® (1:5)

f4: Sinarizin:Compritol® (1:5)

**Çizelge. 4.5. Etkin Madde, Piyasa Tableti ve Katı Dispersiyonlarının pH 1.2 Ortamında Yığılmalı Çözünme Yüzdeleri ve Standart Hataları**

Süre (saat)	EM	PT	F1	F2	F3	F4
0.083	1.95±0.36	73.80±7.68	0.03±0.03	-	-	-
0.166	-	-	-	5.96±1.97	-	-
0.250	14.26±6.02	92.04±4.91	7.64±2.26	11.00±4.19	0.17±0.14	2.75±1.12
0.333	-	-	-	26.15±5.58	-	-
0.416	-	-	-	34.68±6.56	-	-
0.5	44.05±5.61	97.59±2.01	92.95±4.02	51.63±7.20	2.97±0.43	7.07±0.90
0.75	65.49±4.03	96.05±1.43	92.61±1.43	75.64±2.57	-	-
1	76.94±2.67	99.27±1.99	93.84±1.54	85.49±2.27	6.56±0.62	15.07±1.81
2	88.42±6.04	-	92.54±1.42	91.16±1.31	10.49±0.84	23.80±2.58
3	94.95±3.18	-	90.28±1.41	88.17±3.04	-	-
4	98.88±3.65	-	89.64±2.49	92.59±2.17	15.36±1.11	33.73±3.24
5	97.16±2.12	-	89.49±2.92	-	-	-
6	87.69±2.60	-	-	-	18.34±1.41	41.22±3.87
12	-	-	-	-	25.29±1.53	50.11±4.84
24	-	-	-	-	32.04±1.05	64.27±5.21
36	-	-	-	-	36.57±1.15	68.57±4.59
48	-	-	-	-	39.85±2.36	73.98±4.13
72	-	-	-	-	46.15±2.74	78.37±2.50
96	-	-	-	-	49.11±2.57	74.06±3.53
120	-	-	-	-	53.82±4.15	-
144	-	-	-	-	55.36±4.43	-
168	-	-	-	-	57.25±4.32	-
192	-	-	-	-	56.48±4.70	-
216	-	-	-	-	61.47±5.86	-

n= 6

EM= Etkin Madde

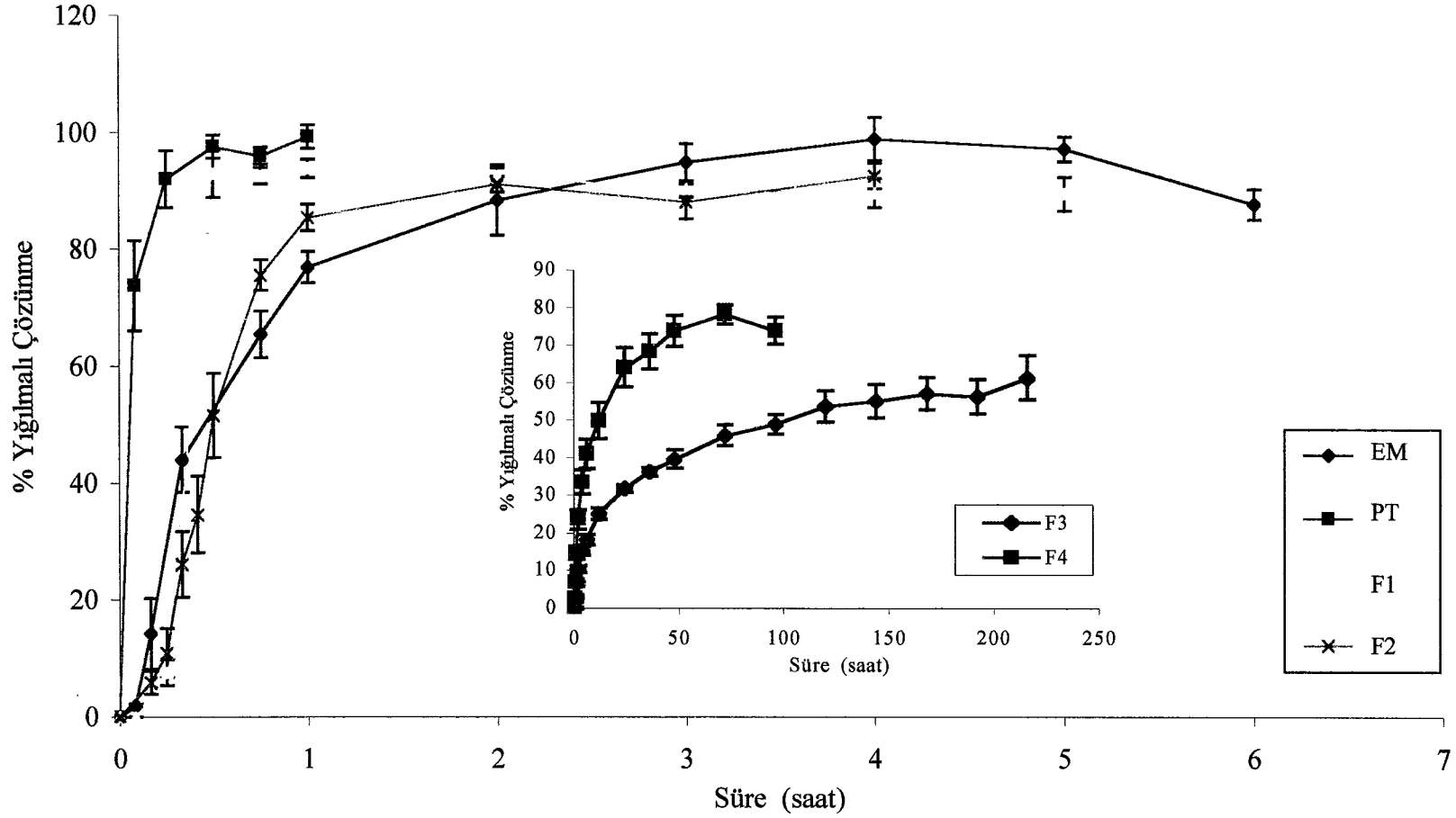
F1.= Sınnarizin : Gelucire 44/14® (1:5)

F3.= Sınnarizin : Compritol® (1:1)

PT = Piyasa Tableti

F2.= Sınnarizin : Gelucire 44/14® (1:1)

F4.= Sınnarizin : Compritol® (1:0.5)



Şekil 4.20. Etkin Madde, Piyasa Tableti ve Ana Formülasyonların pH 1.2 Ortamındaki Yığılmalı Çözünme Profilleri

EM : Etkin Madde

F2 : Sınarizin:Gelucire 44/14® (1:1)

PT : Piyasa Tableti

F3 : Sınarizin:Compritol® (1:1)

F1 : Sınarizin:Gelucire 44/14® (1:5)

F4 : Sınarizin:Compritol® (1:0.5)

**Çizelge 4.6. Etkin Madde, Piyasa Tableti ve Katı Dispersiyonlarının pH 1.2 Ortamındaki Çözünme Hızları ve Standart Hataları**

Süre (saat)	EM	PT	F1	F2	F3	F4
0.083	5.88±1.08	207.41±21.56	-	-	-	-
0.166	-	-	-	5.73±3.00	-	-
0.250	18.50±8.99	24.57±5.88	7.64±2.26	22.01±7.21	1.09±0.22	4.45±1.44
0.333	-	-	-	51.81±9.55	-	-
0.416	-	-	-	31.06±6.63	-	-
0.5	29.57±3.29	17.16±1.02	85.25±3.26	48.25±7.46	2.41±0.29	4.60±1.14
0.75	21.08±4.29	7.00	9.96±0.51	22.72±5.51	-	-
1	10.79±2.88	2.44	-	9.04±2.42	1.60±0.17	4.26±0.75
2	3.62±0.74	-	-	1.24±0.39	0.85±0.07	2.37±0.20
3	1.66±0.41	-	-	-	-	-
4	1.05±0.28	-	-	-	0.51±0.05	1.32±0.12
5	0.77±0.14	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	0.36±0.06	0.89±0.11
12	-	-	-	-	0.22±0.02	0.39±0.06
24	-	-	-	-	0.15±0.02	0.31±0.02
36	-	-	-	-	0.07±0.01	0.11±0.01
48	-	-	-	-	0.08±0.02	0.14±0,02
72	-	-	-	-	0.05±0.01	0.10±0.004
96	-	-	-	-	0.02±0.004	-
120	-	-	-	-	0.05±0.01	-
144	-	-	-	-	0.03±0.004	-
168	-	-	-	-	0.02±0.004	-
192	-	-	-	-	0.01	-
216	-	-	-	-	0.03±0.01	-

n= 6

EM= Etkin Madde

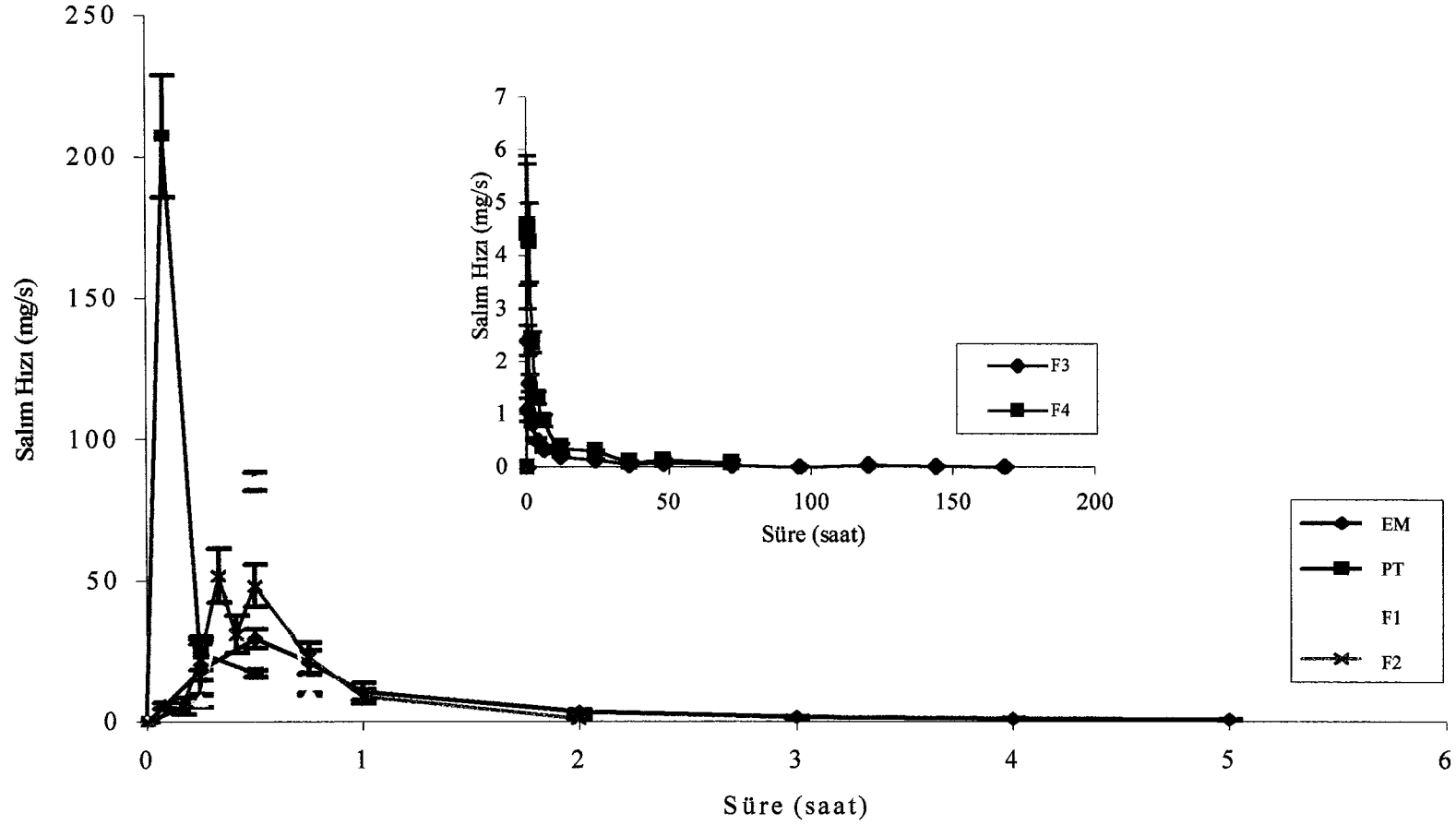
F1.= Sınnarizin : Gelucire 44/14<sup>®</sup> (1:5)

F3.= Sınnarizin : Compritol<sup>®</sup> (1:1)

PT = Piyasa Tableti

F2.= Sınnarizin : Gelucire 44/14<sup>®</sup> (1:1)

F4.= Sınnarizin : Compritol<sup>®</sup> (1:0.5)



Şekil 4.21. Etkin Madde, Piyasa Tableti ve Katı Dispersiyonlarının pH 1.2 Ortamındaki Çözünme Hızı Profilleri

EM : Etkin Madde

F2 : Sınarazin:Gelucire 44/14® (1:1)

PT : Piyasa Tableti

F3 : Sınarazin:Compritol® (1:1)

F1 : Sınarazin:Gelucire 44/14® (1:5)

F4 : Sınarazin:Compritol® (1:0.5)

**Çizelge 4.7. pH 1.2 Ortamındaki Çözünme Hızı Kinetiklerinin Matematiksel Modellere Uyum Çalışmalarının Bulguları**

EŞİTLİK/KOD		EM	PT	F1	F2	F3	F4
Hixson-Crowell (Modifiye)	WSSD	-0.367	0.408	-0.528	0.187	0.336	0.514
	AIC	-13.084	-27.220	26.284	-10.858	-33.288	-27.712
	r <sup>2</sup>	0.894	0.927	0.633	0.790	0.827	0.924
Birinci Derece	WSSD	0.245	0.808	0.307	0.104	0.452	0.839
	AIC	-19.068	-2.527	8.967	-3.678	-15.131	-3.841
	r <sup>2</sup>	0.898	0.844	0.185	0.718	0.882	0.778
Sıfır Derece	WSSD	0.820	0.135	0.225	0.130	0.543	0.154
	AIC	2.588	4.111	10.451	6.609	-9.647	1.852
	r <sup>2</sup>	0.654	0.635	0.262	0.557	0.804	0.670
Hixson-Crowell (Sink)	WSSD	0.165	0.307	0.284	0.144	0.368	0.870
	AIC	-10.571	-2.545	3.756	-3.644	-19.615	-6.110
	r <sup>2</sup>	0.856	0.798	0.219	0.664	0.858	0.745
RRSBW	WSSD	0.703	0.675	0.924	0.104	0.205	0.228
	AIC	-17.451	-19.842	5.656	-13.396	-39.182	-32.587
	r <sup>2</sup>	0.933	0.926	0.636	0.820	0.840	0.939
Zamanın Kare Kökü	WSSD	0.351	0.131	0.580	-0.654	0.105	0.361
	AIC	-12.370	-3.722	0.818	-8.681	-46.074	-18.749
	r <sup>2</sup>	0.821	0.767	0.414	0.704	0.950	0.870
Hopfenberg Küresel	WSSD	0.810	0.194	0.344	0.154	0.535	0.103
	AIC	-5.836	2.828	10.453	1.973	-12.207	-1.105
	r <sup>2</sup>	0.856	0.798	0.219	0.664	0.858	0.745
Hopfenberg Silindir	WSSD	0.114	0.254	0.363	0.181	0.579	0.112
	AIC	-2.020	4.768	11.108	4.144	-10.819	0.133
	r <sup>2</sup>	0.810	0.759	0.233	0.637	0.845	0.727
Hopfenberg Slab	WSSD	0.219	0.368	0.412	0.262	0.725	0.143
	AIC	5.090	7.864	12.745	9.086	-6.919	3.396
	r <sup>2</sup>	0.654	0.635	0.262	0.557	0.804	0.670

AIC= Akaike Değeri, r<sup>2</sup>= Belirtme Katsayısı, WSSD= Sapma Kareleri Toplamı

EM= Etkin Madde

PT = Piyasa Tableti

F1.= Sinnarizin : Gelucire 44/14<sup>®</sup> (1:5)

F2.= Sinnarizin : Gelucire 44/14<sup>®</sup> (1:1)

F3.= Sinnarizin : Compritol<sup>®</sup> (1:1)

F4.= Sinnarizin : Compritol<sup>®</sup> (1:0.5)

**Çizelge 4.8. Modifiye Hixson-Crowell Kinetiğine ait Değerler**

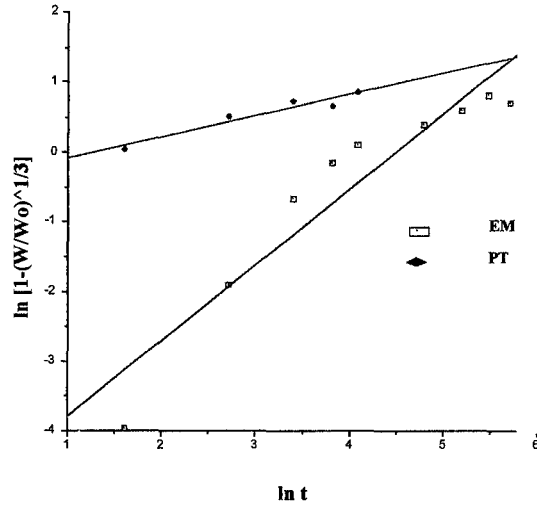
ln t	ln [1-( W/W <sub>0</sub> ) <sup>1/3</sup> ]	
	EM	PT
1.61	-3.96	0.05
2.71	-1.90	0.51
3.40	-0.67	0.73
3.81	-0.14	0.66
4.09	0.12	0.86
4.79	0.41	-
5.19	0.61	-
5.48	0.82	-
5.70	0.71	-

**Çizelge 4.9. Zamanın Kare Kökü Kinetiğine ait Değerler**

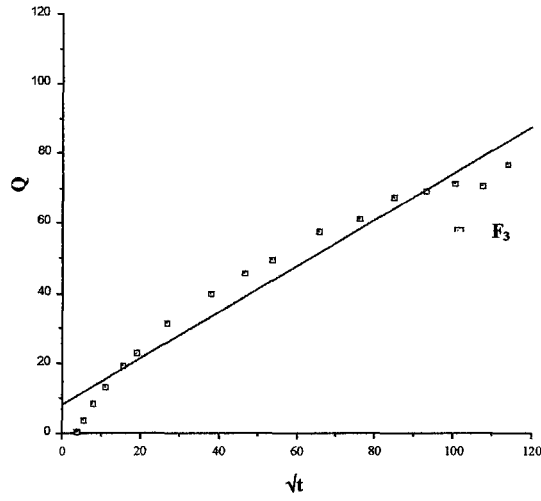
√t	Q
	F3
3.87	0.21
5.48	3.71
7.75	8.20
10.95	13.11
15.49	19.20
18.97	22.93
26.83	31.61
37.95	40.05
46.48	45.71
53.67	49.81
65.73	57.69
75.89	61.39
84.85	67.28
92.95	69.20
100.40	71.56
107.33	70.60
113.84	76.84

**Çizelge 4.10. RRSBW Kinetiğine ait Değerler**

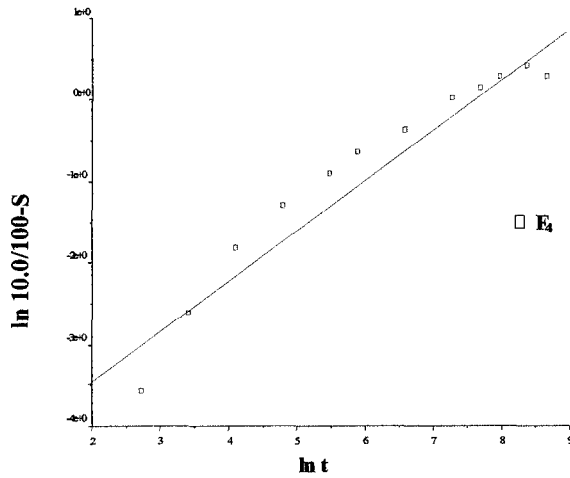
ln t	ln[10.0/100-S]
	F4
2.71	-3.58
3.40	-2.61
4.09	-1.81
4.79	-1.30
5.48	-0.89
5.89	-0.63
6.58	-0.36
7.27	0.03
7.68	0.15
7.97	0.30
8.37	0.43
8.66	0.30



Şekil 4.22. pH 1.2 Ortamındaki Modifiye Hixson-Crowell Kinetiğine ait Eğri



Şekil 4.23. pH 1.2 Ortamındaki Q-Square Root of Time-Kinetiğine ait Eğri



Şekil 4.24. pH 1.2 Ortamındaki RRSBW Kinetiğine ait Eğri



## 4.2. TARTIŞMA

Bu bölümde, formülasyonlarda kullanılan etkin ve taşıyıcı maddelerin fizikokimyasal özelliklerine ait bulgular ile katı dispersiyonlar üzerinde gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalara ait bulgular tartışılacaktır.

### 4.2.1. Çalışılan Maddelere ait Değerlendirmeler

#### 4.2.1.1. Sinnarizin

Sinnarizinin 0.1 N hidroklorik asit çözeltisi içinde UV-spektrumu incelendiğinde  $\lambda_{maks}$ 'ının 252.4 nm'de olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.1.). Farmakope ve kitaplarda bu değer 254 nm'dir (34, 41). Bununla birlikte çalışmamızda olduğu gibi 252 nm'de çalışmış olan araştırmacılarda mevcuttur (40). Bu küçük farkın alet, kullanılan kimyasal maddeler ve sinnarizinin saflığından kaynaklandığı düşünülebilir.

IR-spektrumunda sinnarizinin kimyasal yapısına bağlı olarak karakteristik pikler görülmüştür (Şekil 4.2.). Yapılan literatür araştırmasında, hiçbir farmakopede, sinnarizinin IR-spektrum ve piklerine rastlanamamış; bu nedenle elde edilen spektrum 1996 yılında yapılmış olan bir doktora tezindeki spektrum ile karşılaştırılabilmıştır (38). Elde edilen spektrum ve pikler bu kaynaktaki veriler ile uyumludur.

İTK çalışmalarımızın ön deneylerinde, sinnarizinin tanınması için literatürde verilen, plak kaplama maddesi, çözücü sistemi ve uygulama hacmi denenmiştir (41). Sinnarizin diklorometan içinde çözüldürüldüğünde literatürdeki  $R_f$  değeri, elde edilmiş; fakat çalışmamız süresince çözücü olarak kullandığımız pH 1.2 ile çalışıldığında, aynı değer elde edilmiş olmasına karşın, lekenin kuyruklu ve çok belirgin olmadığı görülmüştür. Bu olumsuzluklara, pH 1.2 tamponunun hazırlanmasında kullanılan ve plağa uygulanan örneğin uçurulmasından sonra sinnarizin ile birlikte startta kalan kimyasalların, sinnarizin ile birlikte plakta sürüklenmesinin neden olabileceği düşünülmüştür. Bu düşünce ile, sinnarizini tek başına görebileceğimiz veya görmek istemediğimiz maddeleri startta tutabilmek için farklı kaplama maddeleri, karışım ve oranları, farklı çözücü sistemleri ve uygulama hacimleri denenerek, pH 1.2 ile çalışmamıza uygun bir sistem araştırılmıştır. Denenen birçok yöntem sonunda, asidik karakterde bir karışım olan pH 1.2'nin, bazik karakterde bir karışım ile startta tutulmasına yönelik çalışmada sinnarizin için ideal bir sürüklenme ve leke görülmüştür. 15 : 15 oranında Silikajel G : Silikajel GF kaplama materyali ve 50 : 50 : 2 oranında Metanol-Diklorometan-Derişik Amonyak Çözeltisi (%25)'den oluşan hareketli faza

sahip, tarafımızca modifiye edilen İTK yöntemi, 0.85 R<sub>f</sub> değeri ile sinnarizinin çözünme deney koşullarındaki kararlılığının incelenmesine uygun bulunmuştur.

Sinnarizinin çözünme hızı kinetiği ile partikül boyutu arasında bir ilişki kurmak amacıyla yapmış olduğumuz partikül boyut analizinde heterojen bir dağılım gösterdiği bulunmuştur. Madde firmadan temin edildiği şekilde, öğütme ve eleme gibi işlemler uygulanmadan kullanıldığından böyle bir dağılım beklenen bir durumdur. Ayrıca, maddenin lipofilik ve hatta suda dağılmasının bile güç olduğu gözönüne alındığında, analiz sırasında uygulanan ultrasonik karıştırma sırasında da aglomere olmuş bazı partiküllerin ayrılmayacağı veya su ile temasla aglomere olmuş olabileceği açıktır.

Erime derecesi tayin cihazı ve diferansiyel taramalı kalorimetre ile yapılan analizlerde, sinnarizinin erime derecesi sırasıyla 121 ve 118°C olarak saptanmış, bu bulgu literatür ile uyumludur (34, 35). Cihazlar arası gözlenen bu farkın değişik araştırmacılarca kullanılan erime derecesi tayin cihazının yakın zamanda kalibre edilmemiş olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Böylece, maddelerin saflık araştırmalarında temel bir analiz olan erime derecesi tayini çalışmamız süresince bizlere ışık tutmuştur (61).

Yapılan termal analizde, maddenin amorf yapıda olduğu belirlenmiştir. Literatürde amorf şekil, bir etkin maddenin kristal yapıya sahip olmayan katı materyali olarak tarif edilmektedir (6). Maddelerin amorf şeklini hazırlama, çözünürlüğü düşük ilaçların çözünürlük oranlarını düzeltmek, ürünün raf ömrü sırasında dozaj formundaki kararlılığı korumak için kullanılan bir yöntemdir.

Sinnarizin üzerinde, hazırlama yönteminden gelebilecek değişiklikleri izlemek amacıyla yapılan X-ışını kırınım analizinde karakteristik pikler görülmüştür.

Sinnarizinin miktar tayininde kullandığımız UV-spektrofotometrik yöntem için yapılan validasyon çalışmalarında, analitik validasyon parametrelerinden **doğrusallık**, **kesinlik**, **doğruluk**, **seçicilik**, **duyarlılık** ve **kararlılık** incelenmiş olup, deneylerinin farklı alet, farklı analist ve farklı laboratuvar gerektirmesi nedeniyle **tutarlılık** parametresi incelenememiştir (62-65).

Bir analiz yönteminin doğrusallığı, belli bir aralık içerisinde örnekte incelenen maddenin derişimi (miktarı) ile doğrudan orantılı sonuçların elde edilebilme kapasitesidir. Doğrusallıktan sapma, yöntemin o konsantrasyondaki örnekler için iyi sonuç vermediğini gösterir. Yapılan deneylerde, yöntemin doğrusallığının 4-16 µg.mL<sup>-1</sup>

konsantrasyon aralığında yüksek olduğu 0.999 değerindeki korelasyon katsayısı ile tespit edilmiştir.

Kesinlik, yeterli sayıda çalışılan örneğin test sonuçlarının aralarındaki uygunluğun ölçüsüdür. Analitik yöntemin kesinliği, rölatif standart sapma RSD (CV) ile tanımlanır. Ayrıca, kesinlik, normal işlem koşulları altında analitik yöntemin tekrarlanabilirlik ve tekraredilebilirlik sonuçlarını alabilme ölçüsüdür. Kullandığımız UV-spektrofotometrik yöntemin kesinliği, tekrarlanabilirlik ve tekraredilebilirliğe ait % 2'den küçük RSD değerleri ile literatürlere uygun bulunmuştur. Çünkü literatürlerdeki değerler tekrarlanabilirlik için RSD < % 2, maksimum < % 3, tekraredilebilirlik için RSD < % 5'dir (65).

Test sonuçlarının gerçek değere yakınlığı olan doğruluk, genelde bilinen miktarda analiz edilen maddenin geri kazanılan yüzdesi olarak ifade edilir. Yüzde olarak bulunan bu değer, literatürlere göre tüm konsantrasyonlar için % 98-102 arasında olmalıdır (65). Çalışılan iki konsantrasyon için bulunan değerler (% 98.32, % 100.1) buna uygundur.

Seçicilik, analitik yöntemin yalnızca amaçlanan bileşen veya bileşenleri tayin edebilme yeteneğidir ve sayısal bir değeri yoktur (65). Kullandığımız yöntemin seçiciliğini araştırmak için, aynı hazırlama yöntemi ile etkin maddesiz formülasyonlar hazırlanmış ve bu formülasyonların formülasyonlarda yapılan etkin madde miktar tayinine yönelik olarak oda sıcaklığında ve çözünme deneylerine yönelik olarak 37°C sıcaklıkta, kullanılan ortam ve dalga boyundaki davranışları incelenmiştir. Yapılan bu çalışmalar sonucunda, plasebo Gelucire 44/14®'lü formülasyonun yalnızca çözünme deneyi sıcaklığında ve çalışılan dalga boyunda girişim yaptığı gözlenmiştir. Bu nedenle, Gelucire 44/14® içeren F1 ve F2 formülasyonlarının tüm çözünme deneylerinde, tüm zamanlarda, plasebo formülasyonlar incelenmiş ve absorbanlar etkin maddeli sonuçlardan çıkartılarak hesaplamalar yapılmıştır. Araştırma laboratuvarımızda tek bir analitik cihaz olması nedeniyle tüm çalışma için seçici bir yöntemle geçilememiştir.

Analitik yöntemin düşük konsantrasyonları saptayabilme yeteneğini (duyarlılık), gösteren saptama ve tayin sınırları sırasıyla 0.3425 ve 1.0380  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak bulunmuştur. Yapılan literatür araştırmalarında sadece tayin sınırı için bir limite rastlanmıştır. Bulduğumuz konsantrasyonun bu literatüre göre etkin maddenin rölatif değerinin % 0.1'den daha düşük olması nedeniyle literatüre uyumludur (65).

Sinnarizinin kararlılığı ile ilgili olarak yapılan literatür araştırmasında, sinnarizinin sulu çözeltilerinin farklı pH'lardaki ve sıcaklıklardaki kararlılığının incelendiği tek bir literatüre rastlanmıştır (37). Bu konu ile ilgili yeterli literatür bulunmadığından ve farmakopeler dışında hiçbir kaynaktan ışıkta korunması ile ilgili bir uyarıya rastlanmadığından basit bir inceleme yapılmıştır. Sinnarizinin çalışma koşullarındaki kararlılığını incelemek amacıyla ışık ortamında yapılan deneylerde gözlenen absorbans değişimi nedeniyle ve ışıkta korumanın çalışmamız açısından bir olumsuzluk taşımayacağı düşüncesiyle, tüm analizler sırasında sinnarizin çözeltileri ışıkta korunmuştur. Formülasyonların hazırlanışı sırasında ise, etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerinin değişmesi sonucunda kararlılık açısından istenmeyen durumlar ortaya çıkabilmektedir. Özellikle termal bozunmanın mevcut olduğu durumlarda kullanımı imkansız olan eritme yöntemini kullanmış olduğumuzdan, hazırlanan formülasyonlarda IR ve X-ışını kırınım analizlerine ek olarak termal analizler de yapılmıştır (10, 25). Böylece hem kullanılan maddeler arasındaki kimyasal etkileşimler hem de termal bozunmanın incelenmesi amaçlanmıştır. Termal bozunmayı engelleyebilmek için taşıyıcıların erime derecesinin birkaç derece üstünde çalışmaya dikkat gösterilmesine rağmen, doldurma işlemleri sırasındaki ani katılaşmalar nedeniyle formülasyonların bu sıcaklıkta kalma süreleri istenmeden uzamıştır. Gelucire 44/14® 42.6 °C'lik erime noktası ile termal açıdan fazla riskli olmamasına karşın, Compritol® 68 °C'lik erime noktası ile düşündürücüdür. Bu konuda daha ayrıntılı tartışma katı dispersiyonların özelliklerinde yeniden gözden geçirilecektir. Hazırlanan formülasyonların çözünme deneyleri süresinde 37 °C'de pH 1.2 içinde kalacağı düşünüldükçe, sinnarizinin çözünme ortamında ve çözünme deney koşullarında kararlılığının incelenmesi gerekli görülmüştür. Formülasyon hazırlama sırasındaki kararlılığı incelemek üzere, bu deneylerde saf sinnarizin ile tüm çözünme deney koşullarının aynısı sağlanarak, F1, F2, F3 ve F4 formüllerinin bu ortamda en uzun kaldığı süreler kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Dört farklı sürede alınan örnekler ve iki referans çözelti, İTK çalışmalarımıza göre seçilen sisteme uygulanmıştır (Şekil 4.7.) 1. referans nokta sinnarizinin diklorometandaki çözeltisi, 2. referans nokta sinnarizinin pH 1.2'deki çözeltisidir. Bu iki noktanın R<sub>f</sub> değerlerinin aynı olması sistemimizin güvenilirliğini, diğer dört noktanın R<sub>f</sub> değerlerinin de bunlara yakın olması sinnarizinin kararlı kaldığını göstermiştir. Zaten sinnarizinin pH 1.2'deki aktivasyon enerjisinin

yüksek olması ( $36.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) nedeniyle, bozunmasının düşük sıcaklıktaki asidik çözeltilerde kolayca oluşmayacağı sonucunu literatür bize vermektedir (37).

Kullanılacak olan filtre materyalinin sinnarizini adsorbe edip etmediğinin incelendiği, dört farklı konsantrasyon ve üç farklı filtre materyali ile yapılan çalışmalar sonunda elde edilen grafikler ilk bakışta birbirine çok benzer görünmektedir. Ancak tüm konsantrasyonlarda ve tüm filtre hacimlerinde, etkin maddeyi adsorbe etmemesi yanında kendinden de absorban vermeyen en ideal materyal olan poliamid seçilmiştir. Bu filtre materyali oldukça pahalı olması ve büyük miktarda sinnarizin içeren analizlerde kolay bulunan materyallerle sonucun fazlaca değişmeyeceği nedeniyle, yalnızca çözünme deneyleri gibi hassas deneylerde kullanılmıştır. Diğer deneylerde, süzme veya ayırma işlemleri için, Whatman No. 42 kağıdı tercih edilmiştir.

Sinnarizinin sıvı ortamlardaki çözünürlük oranının saptanması için gerçekleştirilen çalışmalarda, sadece kuvvetli asit ortamda (pH 1.2) çözüldüğü saptanmıştır ( $0.0058 \text{ g.mL}^{-1}$ ). Çözünürlük oranı farmakopeye göre değerlendirildiğinde güç çözünür olarak belirlenmiştir ve literatür bilgileri ile uyumludur (22). Ancak, nötr ve nötre yakın ortamlarda hiç çözünmediğinden, distile su, serum fizyolojik, pH 7.4 ve farklı vücut pH'larında çözünme oranı araştırılamamıştır (16, 34, 35).

Sinnarizinin kullanılan lipit taşıyıcılar içindeki çözünürlüğünü saptamak için, sinnarizin-Gelucire 44/14<sup>®</sup> ve sinnarizin-Compritol<sup>®</sup> karışımlarının termal analizinde, tüm termogramlarda tüm erime pikleri görülmüştür. Termogramlardaki 1. pikler lipit taşıyıcıların erime pikleri, 2. pikler ise sinnarizinin erime pikidir. Böylece sinnarizinin kullanılan lipitler ve oranlar içinde çözünmemiş olduğuna karar verilmiştir (Şekil 4.9.). Piklerin büyüklüğü çözünme ile değil analizlerde kullanılan madde miktarları ile ilgilidir. Literatürde maddenin lipofilik olduğu açık olarak belirtilmiştir, ancak kullanılan oranlar maddenin çözünmesi imkan dahilinde olmadığı miktarlardır. Bu tarafımızca beklenen bir sonuçtur. Diğer taraftan bu termogramlar, hazırladığımız formülasyonların katı çözelti şeklinde olmayıp katı dispersiyon olduğunu kanıtlaması nedeniyle dikkate değerdir.

Sinnarizinin piyasa tabletinde yapılan miktar tayini sonucunda, bir tabletteki ortalama sinnarizin miktarının  $23.33 \pm 1.06 \text{ mg}$  olduğu bulunmuştur. Bulunan değer, teorik miktar (25 mg) ile karşılaştırıldığında yüzde olarak literatürdeki sapma limitleri içindedir (34).

#### 4.2.1.2. Gelucire 44/14®

Gelucire 44/14®'ün fizikokimyasal özellikleri, IR-spektrumu, erime derecesi tayini, termal analiz ve X-ışını kırınım analizleri ile incelenmiştir.

Yapılan IR analizinde karakteristik Gelucire 44/14® pikleri gözlenmiştir (Şekil 4.10.). Kaynaklarda Gelucire 44/14®'e ait bir IR-spektrumuna rastlanmadığından karşılaştırma yapılamamış, elde edilen spektrum formülasyonlara bir referans olarak değerlendirilmiştir. Gelucire 44/14®'ün erime derecesi, erime derecesi tayin cihazı ile 42.6°C, termal analiz ile 36°C bulunmuştur. Erime derecesi tayin cihazı ile bulunan değer firma spesifikasyonları olan 42.0-46.0°C ile uyumludur (8,17,18). Termal analiz ile bulunan değer cihazda sıvı azot apareyinin olmaması nedeniyle soğutma yapılamadığından, analizin erime noktasına çok yakın bir sıcaklıktan başlamasından kaynaklanmıştır. Gelucire 44/14®'ün termal analizinde bir erime piki, X-ışını kırınım analizinde ise karakteristik pikler gözlenmiştir. Bu pikler literatür ile uyumludur (17).

#### 4.2.1.3. Compritol®

Compritol®'ün fizikokimyasal özellikleri, IR-spektrumu, erime derecesi tayini, termal analiz ve X-ışını kırınım analizleri ile incelenmiştir.

IR, termal ve X-ışını kırınım analizlerinde gözlenen pikler, literatür ile karşılaştırma imkanı bulunamadığından, formülasyon analizlerine referans olarak kullanılmıştır. Compritol®'ün erime derecesi, erime derecesi tayin cihazı ve termal analizlerle 68°C olarak bulunmuştur. Saptanan değer, 68-74°C olan firma spesifikasyonları ile uyumludur (66). Katı bir lipit olan Compritol®'ün termal analizinde, erime pikine ek olarak soğutma aşamasında yine aynı sıcaklıkta gelen kristallenme pikine rastlanmıştır.

### 4.2.2. Katı Dispersiyonlara ait Değerlendirmeler

#### 4.2.2.1. Formülasyonları

Suda çözünürlüğü düşük olan etkin maddeyi lipidik ve aynı zamanda yüzey etkin özelliğe sahip bir taşıyıcı ile vererek, çözünürlüğünü arttırmak amacıyla, ön formülasyonlarda (f1, f2, f3) bu iki özelliği de taşıyan Gelucire 44/14®, Gelucire 50/13®, Gelucire 53/10® denenmiştir. Gelucire 50/13® ve Gelucire 53/10®'lu formüllerde sinnarizinin çözünme hızında kontrolsüz bir artış, miktar tayinlerinde yüksek girişimler ve formülasyonlarda köpüklenme görüldüğünden bu taşıyıcılar terkedilmiştir. Gelucire 44/14®, literatürlerde de katı dispersiyon ve sürekli etkili

formülasyon hazırlamak için tercih edilen taşıyıcılar arasında sıkça yer almaktadır (6, 8, 9). Gelucire 44/14<sup>®</sup> ile hazırlanan formülasyonlarda kullanılan taşıyıcının yüzey etkin özellikte olması nedeniyle, ayrıca yüzey etkin madde kullanılmamıştır. İlk önce, literatürdeki oranlar olan 1:10 ve 1:5 kullanılmış, daha sonra taşıyıcı tipi ve çözünme profilleri dikkate alınarak azaltılmıştır. Tüm formülasyonlarda, etkin madde oranı, karşılaştırma yapabilmemiz için aynı tutulmuştur.

#### 4.2.2.2. Hazırlanışları

Çalışmamızda, diğer katı dispersiyon hazırlama yöntemlerinden gelebilecek organik atıklardan kaçınmak ve teknolojik olarak en pratik yöntem olan eritme yöntemi seçilmiştir (9-11). Bu yöntem, etkin maddenin taşıyıcı içinde homojen olarak karışmasına da imkan tanımaktadır (25).

Yapılan ön formülasyonlarda, lipit, manyetik karıştırıcı üzerinde eritilip etkin madde ile karıştırılmış, ancak bu işlemin hem uzun zaman alması hem de sıcaklığın korunmasının güçlüğü nedeniyle termostatlı su banyosu kullanılmıştır. Böylece, hem karışımın yüksek sıcaklıklarda kalma süresi kısaltılmış, hem de hazırlanan formülasyonların sert kapsüllere doldurulma aşamasında sıcaklıkları korunmuştur. Eritilmiş lipit içerisinde etkin maddenin dispersiyonu için kullanılan mekanik karıştırıcı, yüksek devirlerde çok fazla hava kabarcığı ve köpük oluşturması nedeniyle en düşük devirde (400 devir.dak<sup>-1</sup>) çalıştırılmıştır.

#### 4.2.2.3. Özellikleri

Katı dispersiyonların karakteristik incelemeleri literatürlerde sıkça rastlanan yöntemlerle yapılmıştır: IR analizi (3, 27), termal analiz (9, 11, 17, 28, 30), X-ışını kırınım analizi (9, 11, 17, 28, 30).

##### 4.2.2.3.1. IR Analizleri

Yapılan analizler sonucunda, F3 ve F4'e ait IR-spektrumlarının her ikisinde de sinnarizine ait 3022 cm<sup>-1</sup>'de aromatik C-H, 2957-2808 cm<sup>-1</sup>'de alifatik C-H ve 2700-2500 cm<sup>-1</sup>'de N<sup>+</sup>-H bandları ile Compritol<sup>®</sup>'e ait 1739 cm<sup>-1</sup>'de C=O, 1140 cm<sup>-1</sup>'de C-O bandları görülmüştür. F1 ve F2'ye ait IR-spektrumlarında ise Gelucire 44/14<sup>®</sup>'e ait 1739 cm<sup>-1</sup>'de C=O ve 1116 cm<sup>-1</sup>'de C-O bandları görülmesine karşın, sinnarizine ait pikler görülememiştir. Tüm spektrumlarda etkin madde ve lipit konsantrasyonuna bağlı olarak pik uzunlukları değişmiştir. Katı dispersiyonlarda bazı karakteristik piklerin

belirginliğini kaybetmesi ve oluşan yeni bağlarla yer değiştirmesi literatürde gözlenen durumlardır (3, 27).

#### 4.2.2.3.2. Termal Analizler

Kullanılan madde ve hazırlanan formülasyonların termal incelemelerinde, diğer termal analiz yöntemlerine pek çok üstünlükleri olan diferansiyel taramalı kalorimetre kullanılmıştır (67).

Termogramlardan görüleceği üzere tüm analizlerde bir ısıtma ve bir soğutma uygulanmıştır. Daha önce sinnarizin, Gelucire 44/14<sup>®</sup> ve Compritol<sup>®</sup> termogramlarında görülen erime veya kristallenme pikleri, F2, F3 ve F4 termogramlarında da görülmüştür. F1 termogramında ise, hem sinnarizinin erime piki görülememiş hem de Gelucire 44/14<sup>®</sup> piki ile çakışan yeni bir pik ortaya çıkmıştır. Bu, hazırlama yönteminden kaynaklanabilecek termal bir bozunmayı düşündürmektedir. Termal analizlerde endotermik veya ekzotermik bir pikin kaybolması veya yeni bir pik ortaya çıkması etkileşme ve geçimsizlik olarak değerlendirilmektedir (68). Bunun yanısıra, genel olarak F3 ve F4 termogramlarında gözlenen ekzotermik piklerin erime derecelerinin endotermik piklere göre düşük olması, maddenin amorf hale geçtiğini düşündürmektedir.

#### 4.2.2.3.3. X-Işını Kırınım Analizleri

Aynı parametreler kullanılarak yapılan analizlerin herbirinde sinnarizin, Gelucire 44/14<sup>®</sup> ve Compritol<sup>®</sup>'e ait karakteristik pikler görülmüştür. Bununla birlikte bu analiz, katı dispersiyon formülasyonlarının değerlendirilmesinde tek başına yeterli olamaz.

#### 4.2.2.4. Katı Dispersiyonlarda Sinnarizin Miktar Tayinleri

Herbir formülasyon için yedişer kez yapılan bu deneylerde, teorik olarak sinnarizinin piyasa tabletindeki miktarda (25 mg) sinnarizin konulan kapsüllerde, amacımıza ne denli ulaştığımız ve çözünme deneyleri hesaplamalarında esas alacağımız miktar araştırılmıştır. Oda sıcaklığında yapılan bu deneylerde, Compritol<sup>®</sup>'ün erime derecesinin Gelucire 44/14<sup>®</sup>'e göre daha yüksek ve katı bir lipit olması nedeniyle, etkin maddenin tamamına ulaşabilmek için ultrasonik banyo yerine ultraturraks kullanılmıştır.

F1 ve F2 formülasyonlarında yapılan miktar tayini, örnek kütledeki sinnarizin miktarına tam olarak ulaşıp ulaşılamadığını araştırmak amacıyla ultraturraks kullanılarak tekrarlanmıştır. Yapılan bu deneylerde, tüm aşamalar önceki ile aynıdır,



ancak ultrasonik banyo yerine karışım ultratıraks ile 8000 devir.dak<sup>-1</sup>'da 15 ve 30 dakika karıştırılmıştır. Deney sonuçları arasında fark bulunamadığından ultrasonik banyo ile karıştırmak yeterli görülmüş ve tüm deneylerde bu yöntem kullanılmıştır.

Bulunan sinnarizin miktarlarına bakıldığında, F1 ve F2, sırasıyla 24.59 mg ve 24.09 mg ile teorik olarak hedeflenen miktara oldukça yakındır. F3'de bulunan miktar (21.25 mg), formülasyonun etkin madde-lipit oranı gözönüne alındığında (1:1), katı bir lipit olan Compritol®'den sinnarizinin tam olarak ayırlamadığını düşündürmüştür. F4 için bulunan miktar ise (26.14 mg) teorik miktardan biraz yüksektir. Ancak, tüm sonuçlar sinnarizin piyasa tabletinde bulunan miktar ile karşılaştırıldığında, laboratuvar ölçeğinde ve çok küçük bir hacimde çalışmamıza rağmen oldukça başarılıdır. Oldukça viskoz, erimiş bir lipit içerisinde, disperse edilen etkin madde karışımının tartım için karıştırıcı ve ısıtıcıdan uzaklaştırılması anında etkin madde dibe çökme eğilimi göstermektedir. Dolayısıyla sonuçların teorik değere çok daha yakın bulunamamasının bir diğer nedeninin de bu olduğu düşünülmüştür.

#### 4.2.2.5. Katı Dispersiyonlarla Yapılan *İn vitro* Çalışmaların Değerlendirilmesi

Eritme yöntemi ile hazırlanan katı dispersiyonların pH 1.2 ortamında yapılan çözünme çalışmalarında, kullanılan taşıyıcı cinsinin ve etkin madde-lipit oranının çözünme hızına etkili olduğu görülmüştür. Literatürde aynı etkilerin vurgulandığı birçok katı dispersiyon çalışmasına rastlanmıştır. Bu çalışmalardan birinde, nifedipinin çözünme ortamında çözünen miktarı taşıyıcı cinsine ve taşıyıcı etkin madde oranına bağlı olarak değişmiştir (29). Benzer şekilde, diğer bir literatürde, atenolol'ün çözünürlüğünü zenginleştirme çalışmalarında, katı dispersiyondan atenololün çözünürlük ve çözünme hızı saf etkin madde ile karşılaştırılmış, PVP ve PVP-Cl ile izlenen özelliklerde gelişme elde edilmiştir (28). Bazı literatürlerde ise, katı dispersiyonda kullanılan taşıyıcının molekül ağırlığının dahi etkin maddenin çözünme profilinde etkili olduğu belirtilmiştir (30). Bu örnekleri çoğaltmak mümkündür.

F1 ve F2 formülasyonlarında, etkin maddenin kapsül içinde olduğu ilk beş dakikalık zamanlar dikkate alınmazsa, başlangıç zamanlarında etkin maddeye oranla hızlı çözünme gözlenmiştir (Şekil 4.20). Bu durum iki nedenden ileri gelmiş olabilir: Birincisi; etkin maddenin çözünme hızında hazırlama aşamalarından kaynaklanabilecek bir gelişme olmuştur. İkincisi; yüzey etkin karakterde olan taşıyıcı, özellikle yüzeye yakın ve yüzeydeki sinnarizinin çözünme ortamı içinde hızla çözünmesine neden

olmuştur. Gelucire 44/14<sup>®</sup>'ün yapısında yer alan monogliseritler ile PEG esterlerinin yüzey etkin madde rolü oynadığı ve bundan dolayı çözünürlüğün arttırılmasında önemli etkisi olan emülsiyon yapma ve misel oluşturma yeteneğine sahip olduğu literatürde sıkça vurgulanmaktadır (17). Bu üstün özelliği nedeniyle, Gelucire 44/14<sup>®</sup>, son yıllarda başta kapsül formülasyonları olmak üzere katı dispersiyon sistemlerinde sıkça kullanılmaktadır (8,18). Katı dispersiyonlardan etkin maddenin salımı üzerine yüzey etkin maddelerin etkisinin açık olduğu literatürde belirtilmiştir (9,25).

F3 ve F4 formülasyonları etkin madde ile karşılaştırıldığında kontrollü bir çözünme profili göstermektedir (Şekil 4.20.). Bunun nedeni ise, hidrofobik karakterli, katı bir lipit olan taşıyıcının uzatılmış çözünme sağlama potansiyelidir. Compritol<sup>®</sup> literatürlerinde sıkça karşımıza çıkan bu özelliği sayesinde, sürekli etkili formülasyonlarda çok kullanılan bir bileşendir (57).

Ön formülasyonların yığılmalı çözünme profilleri incelendiğinde, etkin maddeye göre olumlu ve olumsuz yanları tartışılabilir. Ancak, bu formülasyonlar önceden de belirtildiği gibi, hazırlama sırasında gözlenen istenmeyen özellikler sonucu terkedilmiştir (Şekil 4.19).

Şekil 4.20.'ye bakıldığında, piyasa tabletinin çözünme profilinin etkin maddeye göre hızlı olduğu dikkati çekmektedir. Buna neden, sinnarizinin gastrointestinal sıvılarla geçimsizliği düşünülerek formülasyona katılan tablet yardımcı maddeleridir. Çalışmamızın amacı hatırlandığında etkin maddenin, piyasadaki tablet formülasyonu ile çözünürlük probleminin olmadığı düşünülebilir. Ancak, geliştirmiş olduğumuz formülasyonlar sadece çözünürlük oranına yönelik değil aynı zamanda çözünme deneylerindeki kararsızlığı yani deneyler arasındaki büyük farkları kaldırmaya yöneliktir. Ticari farmasötik preparatlar arasında, sinnarizinin çözünme oranı açısından fark olduğu ve bu farkın oral verilişten sonra sinnarizin emilimini etkilediği literatürde belirtilmiştir (14). Bu kararsızlığın hazırladığımız formülasyonlar ile nispeten düzeltilmiş olduğu Çizelge 4.5.'deki standart hatalardan görülmektedir. Ayrıca, F3 ve F4 formülasyonlarının çözünme çalışmaları sonunda, kullanılan lipitin özelliğinden dolayı, dispersiyonların ilk görünüşleri bozulmamış, değişmeden kalmıştır. Bu durum, etkin maddenin difüzyon mekanizması ile salındığını belirtmektedir. Literatürde de benzer sonuçlar verilmektedir (21). Hazırladığımız F3 ve F4 formülasyonları hidrofobik

karakterli olduğundan, hidrofilik taşıyıcı F1 ve F2'ye göre sulu çözünme ortamında oldukça kararlıdır. Bu durum farklı çalışmalarda da öne sürülmüştür (69).

Çözünme deneyleri, tablet ve kapsül şeklindeki katı dozaj şekillerinin çok önemli deneylerinden biridir. Etkin maddenin zaman karşı yığılmalı çözünen veya salınan miktarı grafiğe geçirildiğinde daha ayrıntılı bilgi elde edilebilir ve bu sınırlar farmakopelerde kendi monograflarında verilmiştir. Bu grafiklemelerde, grafikteki veri noktaları, terminal faza doğru yığılmalıdır ve bu nedenle yığılmalı olarak artan hata içerir (70). Bu hata dezavantajını gidermek için yığılmalı çözünen madde miktarlarından çözünme hızları hesaplanarak zamana karşı grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.21.). Bu grafiklemenin sonucunda, çalışmamızda kullandığımız taşıyıcıların özelliklerine uygun olarak, F1 ve F2 formüllerinde taşıyıcı miktarı arttıkça etkin madde çözünme hızı artmış, F3 ve F4 formüllerinde taşıyıcı miktarı arttıkça etkin madde çözünme hızı azalmıştır. Bu özellik Compritol® için literatürde belirtilmektedir (21).

Elde edilen çözünme deney sonuçları bu amaç için yazılmış bir bilgisayar programı ile bilinen kinetik modellere uygulanmıştır (71). Akaike değerleri, belirtme katsayıları ve sapma kareleri toplamlarına göre yapılan incelemede F1 ve F2 için hiçbir kinetik modele uyum gözlenemezken, etkin madde ve piyasa tableti için Modifiye Hixson-Crowell, F3 için zamanın kare kökü ve F4 için RRSBW kinetiğinin en uygun kinetik model olacağına karar verilmiştir. Literatürde Compritol® ile hazırlanan tabletlerin çözünme profilleri, difüzyon kontrollü mekanizma içeren zamanın kare kökü kinetiği ile tanımlanmış olduğundan, F3 ile ilgili bulgularımız literatüre uyumludur (58). Küp-kök yasasının ise yakın irilikteki tozlarda ve özellikle az çözünen etkin maddelerde geçerli olduğu bilgisi, elde ettiğimiz sonuçlar ile bir kez daha desteklenmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamız F3 ve F4 formülasyonları ile gözlenen *in vitro* çözünme profili ile uzun süreli etki elde edilebileceği ve buna paralel olarak sık ilaç kullanımının ortadan kalkabileceği yönünde ümit verici olmuştur. Çözünme hızını arttırmaya yönelik amacımızın ise, hem termal olarak kararlı, hem de yüzey etkin özelliklerin ikisine birden sahip olan taşıyıcılar ile gerçekleştirilebileceği anlaşılmıştır.

## 5. KAYNAKLAR

1. DEMİREL, M., *Piribedil Katı Lipit Partiküllerinin Formülasyonu ve İn Vitro-İn Vivo Değerlendirilmesi*, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir (1999).
2. CHARMAN, W.N., *Lipids and Oral Bioavailability: Are There Yet-to-be Relaxed Opportunities*, Bul. Tech. Gattefossê, s. 55-63, (1998).
3. PERNG, C.Y., KEARNEY, A.S., PATEL, K., PALEPU, N.R. ve ZUBER, G., *Investigation of Formulation Approaches to Improve the Dissolution of SB-210661 a Poorly Water Soluble 5-Lipoxygenase Inhibitor*, Int. J. Pharm., **176**, s. 31-38, (1998).
4. ŞUMNU, M., *Katı Dispersiyonlar II. Katı Çözelti Kinetiği*, FABAD J. Pharm. Sci., **10**, s. 254-260, (1985).
5. YAMASHITA, S. ve FURUBAYASHI, T., *In Vitro-In Vivo Correlations: Application to Water Insoluble Drugs*, Bul. Tech. Gattefossê, s. 25-31, (1998).
6. MEHTA, S.C., *Issues and Approaches for Improving the Solubility and Bioavailability of Poorly Water Soluble Compounds*, Bul. Tech. Gattefossê, s. 65-72, (1998).
7. OTSUKA, M., ONOE, M. ve MATSUDA, Y., *Hygroscopic Stability and Dissolution Properties of Spray-Dried Solid Dispersions of Furosemide with Eudragit*, J. Pharm. Sci., **82(1)**, s. 32-38, (1993).
8. SERAJUDDIN, Abu T. M., *Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs By Solid Dispersion in Surface Active and Self-Emulsifying Vehicles*, Bul. Tech. Gattefossê, s. 43-50, (1997).
9. DORDUNOO, S.K., FORD, J.L. ve RUBINSTEIN, M.H., *Preformulation Studies on Solid Dispersions Containing Triamterene of Temazepam in Polyethylene Glycols or Gelucire44/14® for Liquid Filling of Hard Gelatin Capsules*, Drug Dev. Ind. Pharm., **17(12)**, s. 1685-1713, (1991).
10. ŞUMNU, M., *Katı Dispersiyonlar I. Teorik İnceleme*, FABAD J. Pharm. Sci., **9**, s. 231-245, (1984).

11. WULFF, M., ALDEN, M. ve CRAIG, D.Q.M., *An Investigation into the Critical Surfactant Concentration for Solid Solubility of Hydrophobic Drug in Different Polyethylene Glycols*, Int. J. Pharm., **142**, s. 189-198, (1996).
12. The Merck Index, Twelfth Edition, Merck & Co. Inc. N.J., USA, (1996).
13. CORTIJO, J., FOSTER, R.M., SMALL, R.C. ve MORCILLO, E.J., *Calcium Antagonist Properties of Cinnarizine Trifluoperazine and Verapamil in Guinea-pig Normal and Skinned Trachealis Muscle*, J. Pharm. Pharmacol., **42**, s. 405-411, (1989).
14. TOKUMURA, T., TSUSHIMA, Y., TATSUISHI, K., KAYANO, M., MACHIDA, Y. ve NAGAI, T., *Enhancement of the Oral Bioavailability of Cinnarizine in Oleic Acid in Beagle Dogs*, J. Pharm. Sci., **76(4)**, s. 286-288, (1987).
15. FARRE, A.J., COLOMBO, M., FORT, M., ve GUTIERREZ, B., *Differential Effects of Various Ca<sup>+2</sup> Antagonists*, Gen. Pharmac., **22(1)**, s. 177-181, (1991).
16. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 31 th Edition, London Royal Pharmaceutical Society, England, (1996).
17. ROUSSIN, P. ve LAFORET, J.P., *Gelucire 44/14<sup>®</sup>: A High- Performance System to Enhance Bioavailability of Poorly Water Soluble Drugs*, Bul. Tech. Gattefossé, s. 51-57, (1997).
18. Gelucire 44/14<sup>®</sup>, <http://www.gattefosse.com/pharma/products/gelu4414.htm>.
19. Gelucire<sup>®</sup> Technical Dossier, Gattefossé 1<sup>st</sup> Edition June, (1996).
20. WEYHERS, H., EHLERS, S., MEHNERT, W., HAHN, H. ve MÜLLER, R.H., *Solid Lipid Nanoparticles Determination of In Vivo Toxicity*, Proceeding of the 1<sup>st</sup> World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics Pharmaceutical Technology APGI/APV, 9-11 May 1995, Budapest, s. 489-490, (1995).
21. BARTHÉLÉMY, P., FARAH, N. ve LAFORET, J.P., *A New Wax Matrix Excipient for Sustained Release Formulations in Tablet or Capsules*, Gattefossé, s.2-9, (1995).
22. U. S. Pharmacopeia National Formulary, USP XXIV / NF XIX, Mack Printing Company, Easton, USA, (2000).

23. DEMİREL, M., YAZAN, Y., MÜLLER, R.H., KILIÇ, F. ve BOZAN, B., *Formulation and In Vitro-In Vivo Evaluation of Piribedil Solid Lipid Micro- and Nanoparticles*, J. Microencapsulation, **18 (3)**, s. 359-371, (2001).
24. PORTER, C.J.H., *Lipids, Gastrointestinal Uptake and Drug Absorption: In Vivo and In Vitro Model Selection*, Bul. Tech. Gattefossê, s. 21-29, (1999).
25. OWUSU-ABABIO, G., EBUBE, N.K., REAMS R. ve HABIB, M., *Comparative Dissolution Studies for Mefenamic Acid-Polyethylene Glycol Solid Dispersion Systems and Tablets*, Pharm. Dev. Technology, **3(3)**, s. 405-412, (1998).
26. HO, C. ve CHIAW-CHI HWANG, G. *Development of Extended-Release Solid Dispersions of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs with Aqueous Polymeric Dispersions: Optimization of Drug Release Via a Curve-Fitting Technique*, Pharm. Res., **9(2)**, s. 206-210, (1992).
27. OZEKI, T., YUASA, H. ve KANAYA, Y., *Application of the Solid Dispersion Method to the Controlled Release of Medicine IX. Difference in the Release of Flurbiprofen from Solid Dispersions with Poly (Ethylene Oxide) and Hydroxypropylcellulose and the Interaction Between Medicine and Polymers*, Int. J. Pharm., **155**, s. 209-217, (1997).
28. MONEGHINI, M., CARCANO, A., ZINGONE, G. ve PERISSUTTI, B., *Studies in Dissolution Enhancement of Atenolol Part I.*, Int. J. Pharm., **175**, s. 177-183, (1998).
29. PORTERO, A., REMUNAN-LOPEZ, C. ve VILA-TATO, J.L., *Effect of Chitosan and Chitosan Glutamate Enhancing the Dissolution Properties of the Poorly Water Soluble Drug Nifedipine*, Int. J. Pharm., **175**, s. 75-84, (1998).
30. OZEKI, T., YUASA, H. ve KANAYA, Y., *Control of Medicine Release from Solid Dispersion Composed of the Poly (Ethylene Oxide)-Carboxyvinylpolymer Interpolymer Complex by Varying Molecular Weight of Poly (Ethylene Oxide)*, J. Control. Rel., **58**, s. 87-95, (1995).
31. LLOYD, G.R., CRAIG, D.Q.M. ve SMITH, A., *A Colorimetric Investigation into the Interaction Between Paracetamol and Polyethylene Glycol 4000 in Physical Mixes and Solid Dispersions*, Eur. J. Pharm. Biopharm., **48**, s. 59-65, (1999).

32. TOKUMURA, T., TSUSHIMA, Y., TATSUISHI, K., KAYANO, M., MACHIDA, Y. ve NAGAI, T., *Enhancement of the Bioavailability of Cinnarizine from its  $\beta$ -Cyclodextrin Complex on Oral Administration with L-Isoleucine as a Competing Agent*, Chem. Pharm. Bull., **34(3)**, s. 1275-1279, (1986).
33. FERNANDEZ, A.C., FILIPE, P.M., COELHO, H. ve MANSO, C.F., *The Inhibition of Lipid Peroxidation by Cinnarizine*, Biochem. Pharmacol., **41(5)**, s. 709-714, (1991).
34. British Pharmacopoeia 1, The Stationery Office, England, (1998).
35. European Pharmacopoeia, Council of Europe Strasbourg, Fransa, (1999).
36. CAI, H. ve YANG, X., *Ultraviolet Spectrophotometric Determination of Cinnarizine in Tablets*, Yaowu Fenxi Zazhi, **6(1)**, s. 31-32, (1986), E. Pharmaceutical Chemistry, s. 1205, November, (1986).
37. TADAKAZU, T., TAKAHARU, I., NOBUYUKI, S., KIMIO, T., MASANORI, YOSHIHARU, M., HARUHIKO, H. ve TUSUNEJI, N., *Kinetics of Degredation of Cinnarizine in Aqueous Solution*, Chem. Pharm. Bull., **33(5)**, s. 2069-2072, (1985).
38. TUĞ, E.E., *Sürekli Etkili Sinnerizin Mikrokürelerinin Hazırlanması Üzerine Araştırmalar*, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul (1996).
39. HASSAN, S.S.M., ABDEL-AZIZ, R.M. ve ABBAS, A.B., *Potentiometric Membrane Sensors for the Selective Determination of Cinnarizine in Pharmaceutical Preparations*, Analytica Chimica Acta, **321**, s. 47-52, (1996).
40. LING, S., *Determination of Cinnarizine Tablets by UV Spectrophotometry*, Zhongguo Yiyuan Yaoxue Zazhi, **13(4)**, s. 165-166, (1993), C.A. v. 119, s. 515 (1993).
41. CLARKE, E.G.C., *Isolation and Identification of Drugs*, The Pharmaceutical Press, London, s. 263-264, (1978).
42. SALEH, G.A. ve ASKAL, H.F., *Spectrophotometric Analysis of Cinnarizine via Charge-Transfer Complexation Reaction*, Pharmazie, **45**, H.3, s. 220, (1990).

43. HASSAN S.S.M., ABBAS A.B. ve. EL-MOSALLAMY, M.A.F., *Determination of Cinnarizine in Pharmaceutical Preparations by Spectrophotometry, and Atomic Absorption Spectrometry and Potentiometry*, Mikrochim. Acta, **128(1-2)**, s. 69-74, (1998), C.A. v. 128, No.6, s.981, (1998).
44. EL-SATTAR, O.A., *High-Performance Liquid Chromatographic and Derivative and Differential UV Spectrophotometric Determination of Cinnarizine and Piracetam Mixture in Cinaretam Capsules*, Al-Azhar J. Pharm. Sci., **19**, s. 94-107, (1997), C.A. v. 129, s. 1098-1099, (1998).
45. MORAIT, G. H. ve NEDELCU, A., *Analytical Study of Cinnarizine New methods for Quantitative Determination Using Cinnarizine Reactions with Heteropolyacids Note I*, Farmacia (Bucharest), **46(5)**, s. 37-45, (1998); C.A. v. 130, s. 1145, (1999).
46. POPA, C-M., NEDELCU, A., ARAMA, C. ve NEAGU, A., *Quantitative Determination of Dipyridamole and Cinnarizine Note I. New Titrimetric Methods*, Farmacia (Bucharest), **46(2)**, s. 29-34, (1998); C.A. v.129, No: 20, s. 1225, (1998).
47. PATIL, S.B., NEMADE, S.P., CHAUDHARI, G.N. ve KOLTE, H.V., *A Colorimetric Method for the Determination of Cinnarizine in Pharmaceuticals*, Indian Drugs, **30(9)**, s.438-440, (1993); C.A. v. 119, s. 574, (1993).
48. ROSSEEL, M.T. ve LEFEBVRE, R.A., *Sensitive Determination of Cinnarizine in Human Plasma by High Performance Liquid Chromatography and Fluorescence Detection*, Chromatographia, **36**, s. 356-358, (1993).
49. PUTTEMANS, M., BOGAERT, M., HOOGEWIJS, G., DRYON, L., MASSART, D.L. ve VANHAELST, L., *Determination of Cinnarizine in Whole Blood and Plasma by Reversed-Phase H.P.L.C. and its Application to a Pharmacokinetic Study*, J. Liq. Chromatogr., **7(11)**, s. 2237-2251, (1984).
50. WAHBI, A-A. M., EL-WALILY, A., BEDAIR, M. ve EL-GENDY, A., *Determination of Cinnarizine in the Presence of its Degredation Products*, Egypt. J. Pharm. Sci., **34(1-3)** s. 35-46, (1993); C.A. v. 121, s. 566 (1994).
51. WOESTENBORGHES, R., MICHELSEN, L., LORREYNE, W. ve HEYKANTS, J., *Sensitive Gas Chromatographic Method for the Determination of Cinnarizine and Flunarizine in Biological Samples*, J. Chromotogr., **232**, s. 85-91, (1982).



52. PHILIPSZOON, A.J., *Influence of Cinnarizine on the Labyrinth and on Vertigo*, Clin. Pharmacol. Therap., **3(2)**, s. 184-190, (1962).
53. BLAZSO, G., RAZGA, Z. ve GÁBOR, M., *Effects of Cinnarizine on Different Experimentally Induced Oedemas*, Fundam. Clin. Pharmacol., **13**, s. 91-95, (1999).
54. ADRIAENSEN, H., *The Treatment of Intermittent Claudication A Randomized Double-Blind Trial of Cinnarizine (Stugeron)*, Clinical Trials Journals. 191-193, August (1960).
55. DEERING, R.B., PRESCOTT, P., SIMMONS, R.L. ve DOWNEY, L.J., *A Double-blind Crossover Study Comparing Betahistine and Cinnarizine in the Treatment of Recurrent Vertigo in Patients in General Practice*, Current Medical Research and Opinion, **10(4)**, s. 209-214, (1986).
56. MICHELI, F., PARDAL, M.F., GATTO, M., TORRES, M., PARADISO, G., PARERA, I.C. ve GIANNAULA, R., *Flunarizine and Cinnarizine Induced Extrapramidal Reactions*, Neurology, **37**, s. 881-884, (1987).
57. EL-SAYED, G., EL- SAID, Y., MESHALI, M. M. ve SCHWARTZ, J.B., *Kinetics of Theophylline Release from Different Tablet Matrices*, S.T.P. Pharma Sci., **6(6)** s. 390-397, (1996).
58. EL-SAYED, G., EL- SAID, Y., MESHALI, M. M. ve SCHWARTZ, J.B., *Comparative Bioavailability of Theophylline from Tablets with Different Sustained Release Kinetics*, S.T.P. Pharma Sci, **6 (6)**, s. 398-402, (1996).
59. FOTZING, L., FILLET, M., BECHET, I., HUBERT, Ph. ve CROMMEN, J., *Determination of Six Water-Soluble Vitamins in a Pharmaceutical Formulation by Capillary Electrophoresis*, J. Pharma. Biomed. Anal., **15**, s. 1113-1123, (1997).
60. CAPORAL-GAUTIER, J., NIVET, J.M., ALGRANTI, P., CUILLOTEAU, M., HISTE, M., LALLIER, M., N'GUYEN-HUU, J.J. ve RUSSOTTO, R., S.T.P. Pharma Prat., **2**, s. 202-226, (1992).
61. ERGENÇ, N., GÜRSOY, A. ve ATEŞ, Ö., *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*, İstanbul Üniversitesi Yayınları No: 3185, Oğul Matbaacılık, İstanbul, s. 1, (1984)

62. *Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik*, Resmi Gazete, Sayı: 21942, s. 23, 27 Mayıs 1994.
63. RILEY, C.M., ROSANSKE, T.W., *Development and Validation of Analytical Methods*, Elsevier Science Ltd., England, s. 180-182,(1996).
64. BEUVING, G., *Validation of Analytical Methods*, Validasyon Semineri, s.1-29, İstanbul, 31 Mayıs-1 Haziran (2001).
65. Eds. ÖNER, L., ŞUMNU, M. ve HINCAL, A.A., *Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Genel İlkeler*, A. Yeşilada, "Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Kullanılan Analitik Yöntemler ve Bu Yöntemlerin Validasyonu", Ankara, s. 171-183, (1995).
66. Specifications Sheet Compritol® 888 ATO, Gattefosse, (1996).
67. SHAH, V.P., MIDHA, K.K., DIGHE, I.J., MCGILVERAY, J.P., SKELLY, A., YACOBI, T. ve LAYLOFF, C.T., Vismanathan, *Analytical Methods Validation: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies*, Conference Report, December 31 (1990).
68. BULUT, P., DİNÇOL, F., *Oksolamin Sitrat ile Tablet Yardımcı Maddeleri Arasındaki Geçimsizliğin Diferansiyel Tarama Kalorimetresi ile Araştırılması*, FABAD J. Pharm. Sci., 16, s. 209-214, (1991).
69. OCAK, Ö.H., *Bleomisinin Manyetik Albümin Mikroküreleri ile Hedeflendirilmesi*, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, (1992).
70. COŞKUN, Ö., AĞABEYOĞLU, İ. ve AKSOY, G., *Release Rate Versus Time Plotting for the Release / Dissolution Assessment*, FABAD J. Pharm. Sci., 24, s. 83-88, (1999).
71. AĞABEYOĞLU, İ., *Un programme dans la langue basique de microcomputer pour la determination des donnees de dissolution*, XVIII'eme Semaine Medicale Balcanique Resumes II, s. 327 İstanbul 30 Aout/4 Septembre (1984).