



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ANOREKTAL UYGULAMA İÇİN NİFEDİPİN İÇEREN
YARI KATI PREPARATLARIN GELİŞTİRİLMESİ VE
İN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ**

Nuray BAĞCI

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nilüfer YÜKSEL**

2013- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANOREKTAL UYGULAMA İÇİN NİFEDİPİN İÇEREN
YARI KATI PREPARATLARIN GELİŞTİRİLMESİ VE
İN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ**

Nuray BAĞCI

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nilüfer YÜKSEL**

2013- ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Teknoloji Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09/10/2013



Prof.Dr. Nilüfer TARIMCI

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Jüri Başkanı



Prof.Dr. Nilüfer YÜKSEL

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



Prof.Dr. Figen TIRNAKSIZ

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



Doç.Dr. Ayşegül KARATAŞ

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



Yard. Doç.Dr. Müge KILIÇARSLAN

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	x
Simgeler ve Kısaltmalar	xi
Şekiller	xii
Çizelgeler	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Anal Fisür Tanımı	1
1.1.1. Anal Kanalın Anatomisi	1
1.1.2. Anal Kanal Kas Yapısı ve Fizyolojisi	3
1.1.3. Rektum ve Anal Kanalın Damar Yapısı	4
1.1.4. Anal Fisürde Etiyoloji ve Patogenez	5
1.1.5. Anal Fisürde Tedavi	7
1.2. Yarıkatı İlaç Şekilleri ile İlgili Genel Bilgiler	12
1.2.1. Yarıkatıların Sınıflandırılması	13
1.2.2. Merhemler ve Kremler	15
1.2.2.1. Yarıkatı Preparatlarda Kullanılan Sıvağlar	16
1.2.2.2. Merhem Sıvağlarından Etkin Maddenin Salımına Etki Eden Faktörler	19
1.2.2.3. Merhem ve Kremlerde Stabilite	21
1.2.3. Jeller	23
1.2.3.1. Karbomerler	24
1.2.3.2. Hidroksipropil Metil Selülozlar	28
1.2.3.3. Polietilen Glikoller	30
1.2.4. Yarıkatı Preparatlar Üzerinde Yapılan Kontroller	30
1.2.4.1. Viskozite	31
1.2.4.2. Yapı Analizi	32
1.2.4.3. Etkin Madde Salımı	34
1.3. Nifedipin	38
1.3.1. Yapısı ve Özellikleri	38
1.3.2. Kullanım Alanları	39

1.3.3. Farmakokinetik Özellikleri	40
1.3.4. Yan Etkileri	41
1.3.5. Etkileşimi	41
1.3.6. Miktar Tayini Yöntemleri	41
2. GEREÇ VE YÖNTEM	42
2.1. Kullanılan Alet ve Maddeler	42
2.1.1. Kullanılan Aletler	42
2.1.2. Kullanılan Madde ve Malzemeler	43
2.2. Yöntem	44
2.2.1. Etkin Madde	44
2.2.1.1. Fiziksel Özellikleri	44
2.2.1.2. Polimorfik Saflığı	44
2.2.1.2.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Analizi	45
2.2.1.3. Ultraviyole (UV) Analizi	45
2.2.1.3.1. Nifedipinin UV Spektrofotometrik Yöntemle Kalibrasyon Doğrularının Hazırlanması	45
2.2.1.3.2. UV Spektrofotometri Yönteminin Analitik Validasyonu	46
2.2.1.3.2.1. Analitik Yöntemin Doğruluğu ve Geri Eldesi	46
2.2.1.3.2.2. Analitik Yöntemin Kesinliği	46
2.2.1.3.2.3. Analitik Yöntemin Teşhis ve Tayin Alt Sınırı	47
2.2.2. Formülasyon Çalışmaları	48
2.2.2.1. Merhem Formülasyonları	48
2.2.2.2. Krem Formülasyonları	50
2.2.2.3. Jel Formülasyonları	51
2.2.2.3.1. Lipofilik Jel Formülasyonları	51
2.2.2.3.2. Hidrofilik Jel Formülasyonları	52
2.2.3. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Kontroller	55
2.2.3.1. Dondurma-Eritme Döngüsü	55
2.2.3.2. Organoleptik Kontroller	56
2.2.3.3. pH Ölçümü	56
2.2.3.4. Etkin Madde Miktar Tayini	56
2.2.3.5. Viskozite	57

2.2.3.6. Yapı Analizi Tayini	57
2.2.4. Formülasyon Seçimi	59
2.2.4.1. Salım Hızı Testinin Yapılışı	59
2.2.5. Stabilite Çalışmaları	61
2.2.5.1. Uzun Süreli Stabilite Testi	61
2.2.5.2. Hızlandırılmış Stabilite Testi	61
2.2.5.3. Mikrobiyolojik Kontroller	61
3.BULGULAR	63
3.1. Nifedipin ile İlgili Yapılan Çalışmalara İlişkin Bulgular	63
3.1.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) ile Analizi	63
3.1.1. Nifedipinin UV Spektrumunun Belirlenmesi	63
3.1.2. Nifedipinin UV Spektrofotometrik Yöntemle Hazırlanan Kalibrasyon Doğrularına İlişkin Bulguları	65
3.1.3. Farklı Ortamlardaki Kalibrasyon Doğrularının Analitik Validasyon Bulguları	66
3.1.3.1. Doğruluk ve Geri Elde	66
3.1.3.2. Kesinlik	68
3.1.3.3. Teşhis ve Tayin Sınırları	72
3.2. Formülasyon Çalışmaları ve Dondurma-Eritme Döngüsü İncelemesine İlişkin Bulgular	72
3.2.1. Merhem Formülasyonunda İlişkin Bulgular	72
3.2.1.1. Merhem Formülasyonunda Organoleptik Kontrollere İlişkin Bulgular	72
3.2.1.2. Merhem Formülasyonunda Miktar Tayinine İlişkin Bulgular	73
3.2.1.3. Merhem Formülasyonunda Viskozite Ölçümüne İlişkin Bulgular	74
3.2.1.4. Merhem Formülasyonunda Yapı Analizi Tayinine İlişkin Bulgular	76
3.2.2. Krem Formülasyonlarına İlişkin Bulgular	76
3.2.2.1. Krem Formülasyonlarında Organoleptik Kontrollere İlişkin Bulgular	76
3.2.2.2. Krem Formülasyonlarında Miktar Tayinine İlişkin Bulgular	77
3.2.2.3. Krem Formülasyonlarında Viskozite Ölçümüne İlişkin Bulgular	77
3.2.2.4. Krem Formülasyonlarında Yapı Analizi Tayinine İlişkin Bulgular	78
3.2.3. Jel Formülasyonlarına İlişkin Bulgular	79
3.2.3.1. Lipofilik Jel Formülasyonlarına İlişkin Bulgular	79

3.2.3.1.1. Lipofilik Jel Formülasyonlarında Organoleptik Kontrollere İlişkin Bulgular	79
3.2.3.1.2. Lipofilik Jel Formülasyonlarında Miktar Tayinine İlişkin Bulgular	80
3.2.3.1.3. Lipofilik Jel Formülasyonlarında Viskozite Ölçümüne İlişkin Bulgular	80
3.2.3.1.4. Lipofilik Jel Formülasyonlarında Yapı Analizi Tayinine İlişkin Bulgular	83
3.2.3.2. Hidrofilik Jel Formülasyonlarına İlişkin Bulgular	83
3.2.3.2.1. PEG İçeren Jel Formülasyonlarına İlişkin Bulgular	83
3.2.3.2.1.1. PEG İçeren Jel Formülasyonlarında Organoleptik Kontrollere İlişkin Bulgular	83
3.2.3.2.1.2. PEG İçeren Jel Formülasyonlarında pH Ölçümüne İlişkin Bulgular	84
3.2.3.2.1.3. PEG İçeren Jel Formülasyonlarında Miktar Tayinine İlişkin Bulgular	84
3.2.3.2.1.4. PEG İçeren Jel Formülasyonlarında Viskozite Ölçümüne İlişkin Bulgular	85
3.2.3.2.1.5. PEG İçeren Jel Formülasyonlarında Yapı Analizi Tayinine İlişkin Bulgular	87
3.2.3.2.2. HPMC İçeren Jel Formülasyonlarına İlişkin Bulgular	87
3.2.3.2.2.1. HPMC İçeren Jel Formülasyonlarında Organoleptik Kontrollere İlişkin Bulgular	87
3.2.3.2.2.2. HPMC İçeren Jel Formülasyonlarında pH Ölçümüne İlişkin Bulgular	88
3.2.3.2.2.3. HPMC İçeren Jel Formülasyonlarında Miktar Tayinine İlişkin Bulgular	89
3.2.3.2.2.4. HPMC İçeren Jel Formülasyonlarında Viskozite Ölçümüne İlişkin Bulgular	89
3.2.3.2.2.5. HPMC İçeren Jel Formülasyonlarında Yapı Analizi Tayinine İlişkin Bulgular	90
3.2.3.2.3. Carbopol® İçeren Jel Formülasyonlarına İlişkin Bulgular	91
3.2.3.2.3.1. Carbopol® İçeren Jel Formülasyonlarında Organoleptik Kontrollere	

İlişkin Bulgular	91
3.2.3.2.3.2. Carbopol® İçeren Jel Formülasyonlarında pH Ölçümüne İlişkin Bulgular	91
3.2.3.2.3.3. Carbopol® İçeren Jel Formülasyonlarında Miktar Tayinine İlişkin Bulgular	92
3.2.3.2.3.4. Carbopol® İçeren Jel Formülasyonlarında Viskozite Ölçümüne İlişkin Bulgular	93
3.2.3.2.3.5. Carbopol® İçeren Jel Formülasyonlarında Yapı Analizi Tayinine İlişkin Bulgular	95
3.2.4. Dondurma-Eritme Döngüsü Sonrası Salım Hızı Çalışmalarına İlişkin Bulgular	95
3.3. Uzun Süreli Stabilite Çalışmalarına İlişkin Bulgular	97
3.3.1. Organoleptik Kontrollere İlişkin Bulgular	97
3.3.2. pH Tayinine İlişkin Bulgular	100
3.3.3. Miktar Tayinine İlişkin Bulgular	100
3.3.4. Viskozite Ölçümüne İlişkin Bulgular	102
3.3.5. Yapı Analizi Tayinine İlişkin Bulgular	105
3.3.6. Salım Hızı Çalışmalarına İlişkin Bulgular	105
3.3.7. Mikrobiyolojik Kontrollere İlişkin Bulgular	111
3.4. Hızlandırılmış Stabilite Çalışmalarına İlişkin Bulgular	111
3.4.1. Organoleptik Kontrollere İlişkin Bulgular	112
3.4.2. pH Tayinine İlişkin Bulgular	114
3.4.3. Miktar Tayinine İlişkin Bulgular	114
3.4.4. Viskozite Ölçümüne İlişkin Bulgular	116
3.4.5. Yapı Analizi Tayinine İlişkin Bulgular	118
3.4.6. Salım Hızı Çalışmalarına İlişkin Bulgular	118
4. TARTIŞMA	122
4.1. Nifedipin Üzerinde Yapılan Çalışmalara İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	122
4.1.1. Nifedipinin Diferansiyel Taramalı Kalorimetri Analizine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	122
4.1.2. Nifedipinin Ultraviyole Spektrofotometre Analizine İlişkin Bulguların	

Değerlendirilmesi	123
4.1.3. Nifedipinin Analitik Yöntem Validasyonuna İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	123
4.2. Formülasyon Çalışmaları ve Dondurma-Eritme Döngüsü İncelemesine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	124
4.2.1. Organoleptik Kontrollere İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	126
4.2.2. pH Tayinine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	127
4.2.3. Etkin Madde Miktar Tayinine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	128
4.2.4. Formülasyonların Viskozite Ölçümlerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	129
4.2.5. Formülasyonların Yapı Analizine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	135
4.2.6. İn Vitro Salım Testine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	138
4.3. Stabilite Testlerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	139
4.3.1. Uzun Süreli Stabilite Testlerinden Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi	140
4.3.1.1. Organoleptik Kontroller	141
4.3.1.2. pH Tayini	141
4.3.1.3. Etkin madde miktar tayini	141
4.3.1.4. Viskozite	141
4.3.1.5. Yapı analizi	142
4.3.1.6. İn vitro salım testi	143
4.3.1.7. Mikrobiyolojik kontroller	144
4.3.2. Hızlandırılmış Stabilite Testlerinden Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi	145
4.3.2.1. Organoleptik Kontroller	145
4.3.2.2. pH Tayini	145
4.3.2.3. Etkin madde miktar tayini	146
4.3.2.4. Viskozite	146
4.3.2.5. Yapı analizi	147
4.3.2.6. İn vitro salım testi	147
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	149

ÖZET	151
SUMMARY	152
KAYNAKLAR	153
ÖZGEÇMİŞ	160

ÖNSÖZ

Bu çalışmada anal fisür tedavisi için anorektal uygulamada gliseril trinitrat içeren piyasa preparatına göre yan etkileri daha az olan nifedipin içeren yarıkatı farmasötik preparatların hazırlanması amaçlanmıştır. Türkiye ilaç piyasasında aynı etkin maddeyi içeren benzer bir preparat bulunmamaktadır. Anal kanalda meydana gelen fisürün tedavisinde hedef, bölgedeki basıncı azaltarak iyileşmeyi hızlandırmaktır. Bu amaçla merhem, krem ve jel formülasyonları hazırlanmıştır. Bu formülasyonlara yarıkatılarda uygulanması gereken testler yapılmıştır. Uygun formülasyonlar seçildikten sonra stabilite testlerine alınmıştır. Sonuçta anal fisür için mevcut piyasa preparatına farmasötik alternatif olabilecek en uygun formülasyonlar önerilmiştir. Anorektal uygulama için nifedipin içeren yarıkatı preparatların geliştirilmesi ve in vitro değerlendirilmesini içeren bu çalışma Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Yüksek lisans eğitimim ve çalışmam süresince bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum, göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nilüfer Yüksel'e,

Çalışmam boyunca yardımlarını benden esirgemeyen sayın hocalarım Prof.Dr. Nurten Altanlar, Dr. Ecz. Özge İnal ve Dr. Ecz. Zerrin Sezgin Bayındır'a,

Çalışmam esnasında bana ihtiyacım olan ortamı sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı'ndaki Sayın Hocalarıma,

Tez çalışmamda kullandığım maddelerin teminindeki maddi desteklerinden dolayı FarmaFactor İlaç Firmasına,

Yaşamım süresince maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

BSS	Bağıl standart sapma
C	Konsantrasyon
D	Difüzyon katsayısı
dC/dx	Konsantrasyon gradyanı
DSC	Diferansiyel tarama kalorimetrisi
EAS	Eksternal anal sfinkteri
EP	Avrupa Farmakopesi
GTN	Gliseril trinitrat
HPMC	Hidroksipropil metil selüloz
IAS	İnternal anal sfinkteri
ISDN	İzosorbit dinitrat
J	Akı
k_1	Birinci derece hız sabiti
k_0	Sıfır derece hız sabiti
LOD	Teşhis sınırı (Limit of Detection)
LOQ	Tayin sınırı (Limit of Quantitation)
PEG	Polietilen glikol
Q	Salınan ya da çözünen etkin madde miktarı
Q_0	Çözeltide başlangıçtaki etkin madde miktarı
r^2	Determinasyon katsayısı
SH	Standart hata
SS	Standart sapma
SUPAC SS	Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation
t	Zaman
USP	Amerika Farmakopesi
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Anal kanalın anatomisi	2
Şekil 1.2.	Defekasyon sırasında internal anal sfinkterin gevşeyerek dışarı doğru açılması	4
Şekil 1.3.	Anal kanal mukozası altında yerleşmiş internal hemoroidal damar pleksusu	4
Şekil 1.4.	Anal fisürün olduğu bölge	6
Şekil 1.5.	Karbomer polimerinin genel yapısı	24
Şekil 1.6.	Karbomer polimerindeki çapraz bağlar	25
Şekil 1.7.	Nötralize edilmemiş karbomer	26
Şekil 1.8.	Nötralize karbomer	27
Şekil 1.9.	pH 6'da %1 lik Carbopol® 974P, 971P ve 974P polimer dispersiyonunun viskozitesi üzerine tuzun etkisi	27
Şekil 1.10.	Hidroksipropil metil selülozun molekül yapısı	29
Şekil 1.11.	Franz difüzyon hücresi	34
Şekil 1.12.	Nifedipinin molekül yapısı	38
Şekil 2.1.	Yapı analizi cihazı ve problemleri	58
Şekil 2.2.	Yapı analizi grafiğinin şematik gösterimi	59
Şekil 3.1.	Nifedipine ait DSC termogramı	63
Şekil 3.2.	Nifedipinin metanol ortamındaki UV spektrumu	64
Şekil 3.3.	Nifedipinin çözünme ortamındaki UV spektrumu	64
Şekil 3.4.	Metanol ortamındaki nifedipinin kalibrasyon doğrusu	65
Şekil 3.5.	Salım ortamındaki (% 0,9 NaCl: PEG 400) nifedipinin standart doğrusu	65
Şekil 3.6.	Merhem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi (İLK) ve sonrasında (SON) elde edilen reogramları	76

Şekil 3.7.	Krem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi (İLK) ve sonrasında (SON) elde edilen reogramları	79
Şekil 3.8.	Dondurma-eritme döngüsü esnasında bozulan yağlı jellerin görüntüsü (Soldan sağa FLJ ₂ , FLJ ₃ , FLJ ₄)	80
Şekil 3.9.	Lipofilik jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi (İLK) ve sonrasında (SON) elde edilen reogramları	83
Şekil 3.10.	PEG içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi (İLK) ve sonrasında (SON) elde edilen reogramları	87
Şekil 3.11.	Dondurma-eritme döngüsü esnasında bozulan HPMC içeren jellerin görüntüsü (Soldan sağa FHJ ₄ , FHJ ₅)	89
Şekil 3.12.	HPMC içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi (İLK) ve sonrasında (SON) elde edilen reogramları	91
Şekil 3.13.	Carbopol® 974P jel içeren formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi (İLK) ve sonrasında (SON) elde edilen reogramları	95
Şekil 3.14.	Seçilen merhem, krem ve jel formülasyonlarının in vitro salım hızı çalışmalarına ait profiller (% cinsinden)	97
Şekil 3.15.	Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların 1.serisine ait reogramlar	103
Şekil 3.16.	Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların 2.serisine ait reogramlar	104
Şekil 3.17.	Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların 1.serisinin in vitro salım hızı çalışmalarına ait profiller (%)	107
Şekil 3.18.	Uzun süreli stabilite testi süresince fomülasyonların 2.serisinin in vitro salım hızı çalışmalarına ait profiller (%)	108
Şekil 3.19.	Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonların reogramları	117
Şekil 3.20.	Hızlandırılmış stabilite testleri süresince formülasyonların in vitro salım hızı çalışmalarına ait profiller (%)	119

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Yarıkatı formülasyonlarda yer alan yardımcı maddeler	14
Çizelge 1.2.	Çeşitli solvanlarda 20°C’de HPMC* çözeltilerine ait Dinamik Viskozite değerleri (mPa.sn)	29
Çizelge 1.3.	Nifedipinin çeşitli ortamlardaki çözünürlük değerleri	38
Çizelge 2.1.	Merhem formülasyonlarının bileşimleri	49
Çizelge 2.2.	Krem formülasyonlarının bileşimleri	51
Çizelge 2.3.	Lipofilik jel formülasyonlarının bileşimleri	52
Çizelge 2.4.	PEG içeren jel formülasyonlarının bileşimleri	53
Çizelge 2.5.	HPMC içeren jel formülasyonlarının bileşimleri	53
Çizelge 2.6.	Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının bileşimleri	55
Çizelge 2.7.	Yapı analizi testine ait deney şartları	58
Çizelge 3.1.	Nifedipinin farklı ortamlarda elde edilen kalibrasyon doğrularına ait parametreler	66
Çizelge 3.2.	Nifedipinin metanol ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen doğruluk ve geri elde sonuçları	67
Çizelge 3.3.	Nifedipinin çözünme ortamında (% 0,9 NaCl: PEG 400) ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen doğruluk ve geri elde sonuçları	67
Çizelge 3.4.	Nifedipinin metanol ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen tekrarlanabilirlik sonuçları	68
Çizelge 3.5.	Nifedipinin çözünme ortamında (% 0,9 NaCl: PEG 400) ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen tekrarlanabilirlik sonuçları	68
Çizelge 3.6.	Nifedipinin metanol ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen farklı günlere ait ara kesinlik sonuçları	69

Çizelge 3.7.	Nifedipinin (% 0,9 NaCl: PEG 400) ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen farklı günlere ait ara kesinlik sonuçları	70
Çizelge 3.8.	Nifedipinin metanol ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen farklı analistlere ait ara kesinlik sonuçları	71
Çizelge 3.9.	Nifedipinin salım ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen farklı analistlere ait ara kesinlik Sonuçları	71
Çizelge 3.10.	Nifedipinin metanol ve salım ortamlarındaki miktar tayini yönteminin teşhis ve tayin sınırları	72
Çizelge 3.11.	Merhem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü başlangıcında ve sonrasında belirlenen organoleptik özellikleri	73
Çizelge 3.12.	Merhem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü Başlangıcında ve sonrasında belirlenen etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3)	73
Çizelge 3.13.	Merhem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü başlangıcında ve sonrasında 25 °C sıcaklıkta ve 20 rpm'de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri	74
Çizelge 3.14.	Merhem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi (İLK) ve sonrasında (SON) belirlenen yapı analizi bulguları	76
Çizelge 3.15.	Krem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü başlangıcında ve sonrasında belirlenen organoleptik özellikleri	76
Çizelge 3.16.	Krem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü başlangıcında ve sonrasında belirlenen etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3)	77
Çizelge 3.17.	Krem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında 25 °C sıcaklıkta ve 20 rpm'de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri	77
Çizelge 3.18.	Krem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesinde (İLK) ve sonrasında (SON) belirlenen yapı analizi bulguları	78
Çizelge 3.19.	Lipofilik jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen organoleptik özellikleri	80
Çizelge 3.20.	Lipofilik jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen etkin madde miktar tayini ve standart	

hata değerleri (n=3)	80
Çizelge 3.21. Lipofilik jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında 25 °C sıcaklıkta ve 20 rpm’de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri	81
Çizelge 3.22. Lipofilik formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesinde (İLK) ve sonrasında (SON) belirlenen yapı analizi bulguları	83
Çizelge 3.23. PEG içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen organoleptik özellikleri	84
Çizelge 3.24. PEG içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen pH değerleri	84
Çizelge 3.25. PEG içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3)	85
Çizelge 3.26. PEG içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında 25 °C sıcaklıkta ve 20 rpm’de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri	85
Çizelge 3.27. PEG içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesinde (İLK) ve sonrasında (SON) belirlenen yapı analizi bulguları	87
Çizelge 3.28. HPMC içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen organoleptik özellikleri	88
Çizelge 3.29. HPMC içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen pH değerleri	88
Çizelge 3.30. HPMC içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3)	89
Çizelge 3.31. HPMC içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında 25 °C sıcaklıkta ve 20 rpm’de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri	90
Çizelge 3.32. HPMC içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesinde (İLK) ve sonrasında (SON) belirlenen yapı analizi bulguları	90

Çizelge 3.33. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen organoleptik özellikleri	91
Çizelge 3.34. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen pH değerleri	92
Çizelge 3.35. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3)	92
Çizelge 3.36. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında 25 °C sıcaklıkta ve 20 rpm'de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri	93
Çizelge 3.37. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesinde (İLK) ve sonrasında (SON) belirlenen yapı analizi bulguları	95
Çizelge 3.38. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların 1.serisine ait organoleptik özellikler	98
Çizelge 3.39. Uzun süreli stabilite testi içsüresince formülasyonların 2.serisine ait organoleptik özellikler	99
Çizelge 3.40. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların her iki serisine ait pH değerleri	100
Çizelge 3.41. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların her iki serisine ait etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3)	101
Çizelge 3.42. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların her iki serisine ait 25 °C sıcaklıkta ve 20 rpm'de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri	102
Çizelge 3.43. Uzun süreli stabilite süresince formülasyonların her iki serisine ait yapı analizi değerleri	105
Çizelge 3.44. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların her iki serisine ait k değerleri	109
Çizelge 3.45. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların her iki serisine ait r ² verileri	110
Çizelge 3.46. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların her iki serisine ait akı değerleri	111
Çizelge 3.47. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonlara ait f ₂ benzerlik	

faktörü değerleri	111
Çizelge 3.48. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait organoleptik özellikler	113
Çizelge 3.49. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonların pH değerleri	114
Çizelge 3.50. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3)	115
Çizelge 3.51. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait 25 °C sıcaklıkta ve 20 rpm'de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri	116
Çizelge 3.52. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait yapı analizi değerleri	118
Çizelge 3.53. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait k verileri	120
Çizelge 3.54. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait r ² verileri	120
Çizelge 3.55. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait akı değerleri	120
Çizelge 3.56. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait f ₂ benzerlik faktörü değerleri	121

1. GİRİŞ

Anal kanalın çeşitli patolojilerine oldukça sıklıkla rastlanmaktadır. Popülasyonun %30-40'ının yaşam süreçlerinde en azından bir kez de olsa proktolojik patolojilerden sıkıntı yaşadıkları belirtilmektedir. Proktolojik hastaların yaklaşık %10-15'inde anal fisür mevcuttur (Dhavwan ve Chopra, 2007). Anal fisür tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte özellikle genç yetişkinler arasında daha genel olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tez çalışmasının konusu anal fisür tedavisinde lokal uygulama için nifedipin içeren yarıkatı preparat formülasyonlarının hazırlanmasıdır.

Genel olarak literatür bulguları değerlendirildiğinde, akut anal fisürlerde hastalığın ilerlemesini önleyecek ve kronik olgularda cerrahi gerektirmeksizin tedavi sağlayacak ilaçların piyasada bulunması ve çeşitlendirilmesi önemlidir. Türkiye'de sadece gliseril trinitrat içeren bir merhem (yağlı baz) preparatı mevcuttur. Ancak bu ilacın anorektal olarak uygulandığı hastalarda baş ağrısı ve taşikardi gibi yan etkilerinin sıklıkla görüldüğü anlaşılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda anal fisür tedavisi için nifedipin içeren topikal yarıkatı formülasyonların geliştirilmesi ve farmasötik alternatif bir ilaç olarak sunulması hedeflenmektedir.

Öncelikle anal kanalın anatomi ve fizyolojisi, anal fisür hastalığının etiyolojisi, teşhis ve tedavi yöntemlerinden kısaca bahsetmek uygun olacaktır.

1.1. Anal Fisür Tanımı

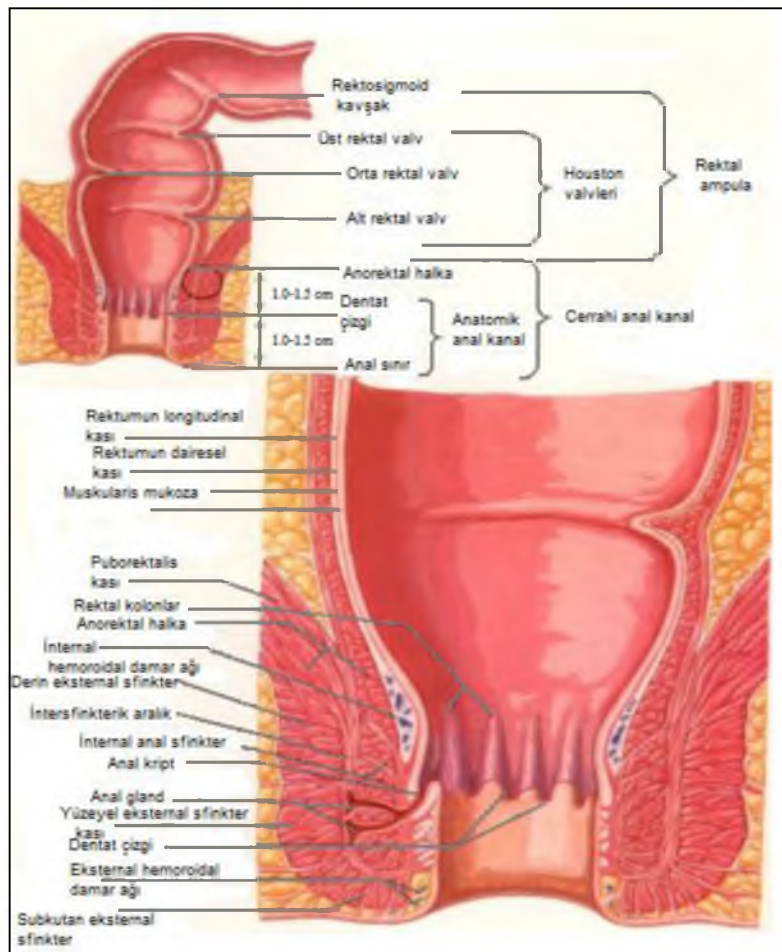
1.1.1. Anal Kanalın Anatomisi

Anal kanal, anatomik ve cerrahi anal kanal olmak üzere iki farklı şekilde tanımlanmaktadır (Şekil 1.1). Anatomik anal kanal (anoderm), anüsü çevreleyen deri (perianal deri) ile anal kanalın birleştiği yer olan anal verj (anal sınır) ve kolorektal mukoza ile anal mukozanın birleştiği yer olan linea dentata (mukokütan birleşim yeri

/ dentat çizgi) arasında kalan 1,0-1,5 cm uzunluğundaki kısımdır. Cerrahi anal kanal ise anal verj ile anorektal halka arasında kalan 2-3 cm'lik bölümdür (Demirca, B., 2005; Doherty, 2010; Witmer, 2010). Anal kanal, organ ve dokuları oluşturan üç tabakadan biri olan en dıştaki ektodermal dokunun invajasyonu ile oluşmuştur (Doherty, 2010).

Anal kanalda deri ve mukoza yüzeyini örten hücrelerin oluşturduğu epitelyum tabakası 3 kısımdan oluşur (Doherty, 2010):

- i. Gövdeye yakın olan kısmın 2-3 cm lik bölümündeki kolorektal mukoza.
- ii. Linea dentata ve üzerinde bulunan geçiş epitelyumu.
- iii. Linea dentatanın aşağısında kalan, sinir liflerince zengin pul şeklinde yassı hücrelerle örtülü skuamöz mukozanın yer aldığı anoderm.



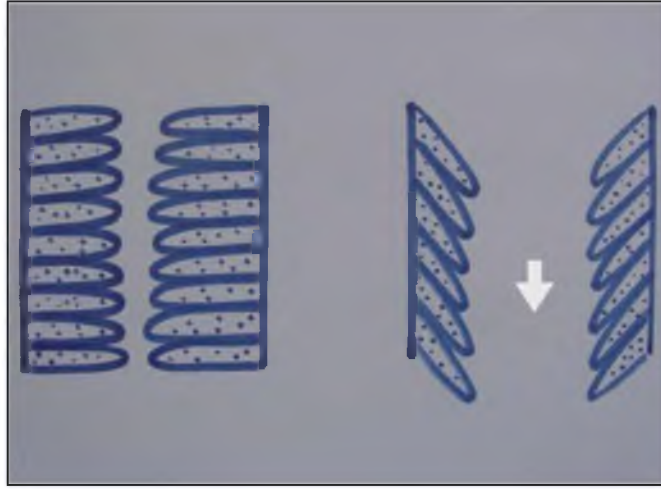
Şekil 1.1. Anal kanalın anatomisi (Witmer, 2012).

Anal mukozada kıl folikülü veya ter bezi bulunmamaktadır. Bu deriye pekten adı verilmektedir. Anal verjde anoderm incelik ve yapısında kıl folikülü ve diğer kutanöz uzantılar bulunur (Reihman ve Simon, 2004; Burgess, 2011; Demirca, 2005). Mukoza örtüsü renk değişiklikleriyle de ayırt edilebilmektedir. Rektum mukozası pembe renk iken, linea dentatanın üzerindeki transizyonel bölge mukozası koyu mor rengindedir. Linea dentata altındaki kısım ise soluk, ince, gergin ve düzgün görünümlüdür (Buğra, 2011).

Rektumun anal kanala doğru huni şeklinde daraldığı bilinmektedir. Daralmadan dolayı mukozada 8-14 adet civarında dikey halde kabarıklıklar meydana gelmektedir, bu kabarıklıklara rektal kolonlar veya Morgagni kolonları adı verilmektedir (Neşşar, 2008). Morgagni kolonları yaklaşık 1-3 cm derinliğindedir (Burgess, 2011). Bu kolonlar üzerinde anal papilla ve kript (sinüs) denen kısımlar bulunmaktadır. Anal papilla, dentat çizgi hizasına gelen alt kısımlarda oluşan kabarıklıklardır. Kript veya sinüs ise bunların arasındaki kanallardır (Şekil 1.1) (Neşşar, 2008).

1.1.2. Anal Kanal Kas Yapısı ve Fizyolojisi

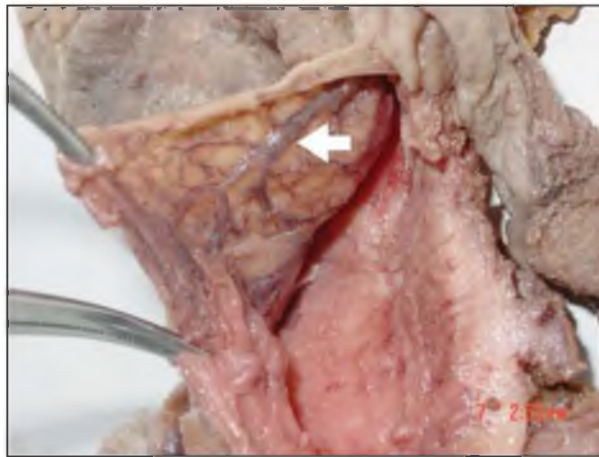
Anal kanalın kas tabakası, internal ve eksternal sfinkterlerden oluşan anal sfinkter mekanizmasından meydana gelmektedir (Şekil 1.1). Rektumun halka biçimindeki sirküler düz kası ve dikey kas lifleri internal anal sfinkteri (IAS) oluşturmaktadır (Yılmaz, 2007). Bu düz kas sfinkteri santral sinir sistemi, enterik sinir sistemi ve özel düz kas hücrelerinin miyojenik özellikleri arasındaki karmaşık etkileşimlerle kontrol edilmektedir (Rattan ve Tamura, 1998). Şekil 1.2'de görüldüğü üzere dikey kas liflerinin hareketi ile anal kanalın hareketi sağlanarak defekasyon düzenlenmektedir. Eksternal anal sfinkteri (EAS) meydana getiren kaslar, istemli çalışan kaslar olup subkütan, yüzeysel ve derin olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır (Şekil 1.1). Puborektalis kası ise levator ani kas kompleksini oluşturan kaslardandır (Doherty, 2010). Levator ani ve EAS, anal kanalı kapatan kaslardır. Puborektalis kası ise normalde kasılı halde durarak kontinansa (defekasyon kontrolü), gevşeme esnasında ise defekasyona yardımcı olmaktadır (Neşşar, 2008).



Şekil 1.2. Defekasyon sırasında internal anal sfinkterin gevşeyerek dışarı doğru açılışı (Neşşar, 2008).

1.1.3. Rektum ve Anal Kanalın Damar Yapısı

Anal kanal mukozasının iç kısmı incelendiğinde hemoroidal (rektal) damar pleksusu (ağı) görülmektedir. Üst hemoroidal arter ile alt ve orta hemoroidal arter ve venin uç dalları birleşerek bu damar ağını oluşturmaktadır (Şekil 1.3).

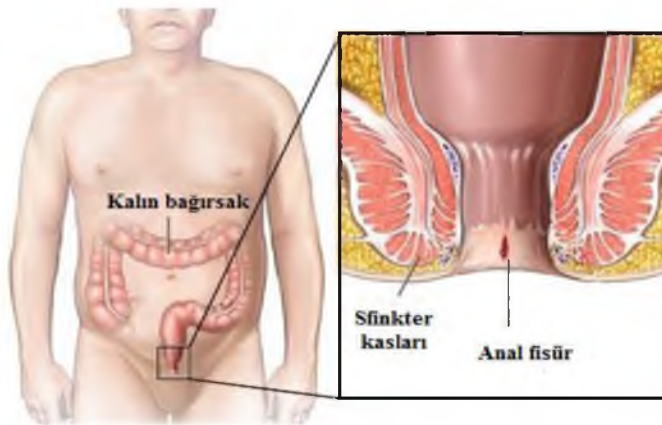


Şekil 1.3. Anal kanal mukozası altında yerleşmiş internal hemoroidal damar pleksusu (Neşşar, 2008).

1.1.4. Anal Fisürde Etiyoloji ve Patogenez

Anal fisür, linea dentata ile anal verj arasında, çok katlı yassı (skuamoz) epitelyum örtüsünde (anoderm) gelişen, internal sfinkter çevresinde oluşan doğrusal bir yırtıktır. Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte, anal fisür en çok 30-40'lı yaş gruplarında gözlenir ve her iki cinste görülme sıklığı eşittir (Kartal, 2002; Leong, 2003; Ersan ve ark., 2004; Demirca, 2005).

Anal fisür genelde anal kanalın arka orta hattında (posterior midline) oluşmaktadır (Kocher ve ark, 2002; Leong, 2003; Steele ve Madoff, 2006; Bhardwaj ve Parker, 2007; Buğra, 2011). %10-15 oranında ön orta hatta (anterior midline) ve %1'den daha az oranda ise orta hat dışında görülmektedir (Lund ve Scholefield, 1997; Menteş ve ark., 2004; Steele ve Madoff, 2006). Epitel yırtılmalarının büyük sıklıkla posterior orta hatta görülmesi, anal kanal içinde bu bölgede anatomik olarak daha zayıf doku olan desteği ile ilişkilendirilmektedir. Diğer bir teori bu hattın anal kanalda en az kanlanma olan bölümü olduğudur. Anterior yerleşimli anal fisürler kadınlarda 10 kat fazla olup bu durum hamilelikle ilişkilendirilmektedir. Diğer anal fisürler atipik veya sekonder fisürler olarak değerlendirilip belirli hastalıklara (Crohn hastalığı, tüberküloz, frengi veya HIV gibi) bağlı olarak ortaya çıkmakta ve altta yatan hastalık tanımlanarak tedavi edilebilmektedir (Demirca, 2005; Bhardwaj ve Parker, 2007). Çoklu fisürlerde, lateral pozisyonadaki fisürlerde ve konvansiyonel tedaviye direnen fisürlerde gerçek sebebin, enflamatuvar bağırsak hastalığı, tüberküloz, frengi, lökoplazi, AIDS, geçirilmiş anal ameliyatlar, anal tümör olabileceği unutulmamalıdır (Ersan ve ark, 2004).



Şekil 1.4. Anal fisürün oluştuğu bölge (Dekalb Surgical Associates, 2012).

Anal fisür, çoğunlukla tanımlanamayan, idiyopatik bir hastalık durumudur (Kocher ve ark, 2002; Bhardwaj ve Parker, 2007). Kabızlık ve lif açısından yetersiz beslenme ile etkilenmekle birlikte hastalığın ortaya çıkışını açıklamak için üzerinde birleşilmiş basit bir teori mevcut değildir (Bhardwaj ve Parker, 2007). Bununla birlikte mevcut teoriler, başlangıç travmatik bir yırtığın, anal kanalda yüksek basınç oluşumu ve anal mukozanın sekonder iskemisine yol açan internal anal sfinkter kasının spazmı nedeniyle iyileşememesini ileri sürmektedir (Katsinelos ve ark, 2006). Sebebi kesin olarak bilinmeyen bu hastalığın oluşumuna konstipasyon, diyare, anal cerrahi girişimler ve endoskopik girişimler gibi mekanik travmalar, anal kanal anatomisi, sfinkter işlev bozukluğu ve iskemi de katkıda bulunabilmektedir (Kartal, 2002; Demirca, 2005).

Anal fisürler akut ve kronik anal fisür olmak üzere ikiye ayrılır. Akut anal fisür, kısa süreli ve yüzeysel lezyonlar şeklindedir. Lezyon derin olmayıp etrafında da herhangi bir enflamasyon yoktur. Bebekler dahil her yaş grubunda konstipasyon sonrası oluşabilmekte ve kendiliğinden veya uygun tedaviyle 4-6 haftada iyileşebilmektedir (Buğra, 2011; Lindsey ve Jones, 2004).

Kronik anal fisürler ise derin ve inatçı lezyonlar olup yırtığın tabanında internal anal sfinkterin lifleri görülebilmektedir ve lezyon çevresi inflamasyon/skarlaşmadan dolayı kabarıktır; 6-8 haftadan daha uzun süren ağrı semptomu ile birlikte bu durumlar kronik anal fisürü işaret etmektedir (Buğra, 2011; Lindsey, 2010). Akut anal fisür, anal

kanal skuamoz epitelinde bir yırtık şeklindeyken, kronik anal fisür, proksimalindeki hipertrofik papilla ve distalindeki nöbetçi pili ile birlikte bir üçlü olarak ortaya çıkmaktadır (Kartal, 2002). Fisürler, genellikle defekasyon süresince anal kanalın açılmasını zorlaştırmaktadır. Anoderm zarar görmekte ve internal sfinkter kası görünür hale gelmektedir. Bunun yanı sıra kas kasılmakta, ama gevşeyememektedir (barsak hareketi). Kalıcı kas spazmı anodermin üzerini örten kısımda iskemiye yol açarak iyileşmeyi engellemektedir (Menteş ve ark., 2004).

Kronik anal fisürün patogenezinde önemli iki unsur; IAS hipertonisitesi ve posterior orta hattaki relatif kanlanma azlığıdır. Anal fisürde tanı amacıyla anal manometri ile ölçüm yapıldığında, dinlenme halinde 90 cmH₂O olan anal kanal basıncının fisürlü hastalarda artığı gözlenmektedir. Doppler lazer debi ölçer (laser flowmeter) ile anal kanalın arka orta hattında, anodermde, diğer kısımlara oranla daha az kan akımı olduğu görülmektedir. Basınç artışı ile kanlanmanın azalması doğrudan ilişkilidir. Bu iki faktör fisürün şiddetini arttırıp durumu kronikleştirmektedir (Kartal, 2002; Lindsey ve Jones, 2004; Buğra, 2011).

Yukarıda sayılan etkinlerle birlikte, anal fisür oluştuktan sonra hastaların ağrı korkusuyla defekasyondan kaçınmaları, kontipasyon ve IAS'nin aşırı aktivitesi (spazmı) ile birlikte durum gittikçe ciddileşmektedir (Ersan ve ark, 2004).

1.1.5. Anal Fisürde Tedavi

Anal fisürü iyileştirmek, acıyı hafifletmek, inkontinansı önlemek ve sfinkter sızıntısını engellemek için yıllarca yeni ve çoklu tedavi yöntemleri geliştirilmiştir (Lindsey ve ark., 2004). Anal fisürlerin tedavisinde esas amaç IAS spazmını azaltmak, anal kanalı dilate etmek veya sfinkterotomidir (Dhavwan ve Chopra, 2007).

Anal fisürlerin tedavisinde başlangıç yaklaşım, cerrahi dışında yöntemlerdir. Akut anal fisürler, ılık su banyoları, dışkı yumuşatıcılar ve diyet uygulanması, laksatifler, analjezikler, topikal anestezipler ve steroidler gibi medikal tedavilerle

iyileştirilebilmektedir (Jensen, 1986; Steele ve Madoff, 2006; Lindsey, 2010). Kronik anal fisürlerde artan dinlenme halindeki anal basıncın azaltılması ve fisür alanında kan desteğinin artırılması için cerrahi yöntemler söz konusudur. Bunlar anal dilatasyon, internal anal sfinkterotomi, cilt kapakları (anal advancement flap) ile fisürektomi veya fisürektomi ve sfinkterotomi, lazerle fisürün yakılması, radyofrekans ile anal çatlağın yakılması, kriyoterapi ile sfinkterotomi gibi. Bu klasik cerrahi tekniklerin önemli bir komplikasyonu anal sfinkteri kalıcı bir şekilde zayıflatması ile ilişkili olarak inkontinans gözlenmesidir. Ayrıca enfeksiyon, anal fistül oluşumu, anal kanama ve anal yırtığın yeniden oluşması da cerrahi sonrası gözlenebilecek komplikasyonlardır (Bhardwaj ve Parker, 2007; Taviloğlu, 2010).

Tedavide diğer bir yaklaşım kimyasal sfinkterotomidir. Kimyasal sfinkterotomi, cerrahiye alternatif bir yaklaşım olarak anal sfinkter tonüsünün farmakolojik olarak yani ilaçla manipülasyonunu ifade etmektedir. IAS tonüsünün azaltılması, düz kas hücreleri üzerine doğrudan etki edilerek IAS gevşemesinin artırılması ile sağlanmaktadır. Bu mekanizmalar, sfinkter kasılmasından sorumlu intraselüler Ca^{++} iyonlarının azaltılmasına yardım etmektedir.

Kalsiyum kanal blokerlerinin oral yolla verilmesinin IAS'yi gevşeterek dinlenme halinde anal basıncı düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak oral verilişte, tedavide hasta uyuncunu azaltan hipotansiyon ve cilt kızarması gibi yan etkiler oluşmaktadır. Bu nedenle kalsiyum antagonistlerinin topikal uygulamasının, önemli derecede azalan yan etkiler yanısıra anal fisürün etkin tedavisini sağladıkları kaydedilmiştir (Jonas ve Ark., 2001; Lindsey ve Ark., 2004). Bu kapsamda topikal uygulama için çalışılmakta olan etkin maddeler, gliseril trinitrat, izosorbit dinitrat gibi nitrik oksit donörleri; nifedipine, diltiazem ve lasidipin gibi kalsiyum antagonistleridir. Betanakol, indoramin gibi muskarinik agonistler ve sempatik nöromodülatörler çalışılan diğer etkin maddelerdir (Jonas ve ark., 2001; Leong, 2003; Lindsey ve ark., 2004; Demirca, 2005; Katsinelos ve ark., 2006; Bhardwaj ve Parker, 2007; Dhavwan ve Chopra, 2007; Golfam ve ark., 2009). Ayrıca, internal veya eksternal anal sfinkter içine enjekte edilen botulinum toksininin sempatik sinir sistemini etkileyerek internal sfinkter tonüsünü azalttığı belirtilmektedir (Leong, 2003; Bhardwaj ve Parker, 2007).

Gliseril trinitrat (GTN): Presinaptik hücrelerden salgılanan, internal anal sfinkterin gevşemesinde aracılık eden nitrik oksitin donörüdür. Topikal uygulama için %0,2-0,8 a/a oranında GTN içeren yarıkatı dozaj şekillerinin günde 2-4 defa ortalama 8 hafta boyunca kullanılması önerilmektedir (Ersan ve ark, 2004;). Anal fisür için oldukça yaygın kullanılan etkin maddelerden biridir. IAS' ı gevşeterek ve bölgedeki kan akışını artırarak etki etmektedir. Yapılan klinik araştırmalarda kronik anal fisürün tedavisinde %80-86'lara ulaşan oranlarda umut verici sonuçlar görülmektedir. Anal fisür tedavisi için GTN'nin %0,4 a/a konsantrasyonda yarıkatı preparatı ticari olarak mevcuttur ve İngiltere dahil pek çok ülkede ruhsatlandırılmıştır (Buğra, 2011). Türkiye ilaç piyasasında da bugün yalnızca %0,4 a/a GTN içeren Rectogesic %0,4 Rektal Merhem bulunmaktadır. Bu ilacın prospektüsünde verilen en yaygın görülen yan etki/advers etki doza bağımlı olarak ortaya çıkan baş ağrısıdır (Rectogesic® prospektüs). Klinik çalışmalarda daha az görülen advers etkiler arasında ağrı, bulantı, rektal kanama, rektal rahatsızlıklar ve baş dönmesi yer almaktadır.

Yapılan klinik çalışmaların derlendiği bir yayında aşağıdaki bulgular yer almaktadır (Rahman ve Hoda, 2002):

- Gliseril trinitratın (nitrogliserin, izosorbit dinitrat) anorektal uygulaması ile ilgili literatür araştırmalarında da en genel yan etkinin baş ağrısı olduğu belirtilmektedir. Günlük 3 mg dozda uygulanan %0,4 nitrogliserin merhemi hastaların yaklaşık olarak %50'sinde baş ağrısı oluşturmuş ve bu baş ağrısının her tekrarlanan dozda yeniden oluşabileceği belirtilmiştir. Hastaların %20,4'ünde baş ağrısının ciddi düzeyde ancak geçici olduğu ve hastaların %10'unun tedaviden çekildiği belirtilmiştir.
- Baş ağrısı verileri, kronik anal fisür iyileşmesinde daha düşük bir nitrogliserin merhem dozunun (220 mg %0,1-0,4 nitrogliserin) ölçüldüğü randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, 8-haftalık doz bulgusu denemesinde de mevcuttur.
- %0,4 nitrogliserin merheminin klinik deneylerinde gözlenen lokal advers etkiler, rektal kanama, rektal hastalık, anal yanma ve kaşınmadır. Tedavi ile gözlenen

sistemik durumlar, ağrı, bulantı, kusma, baş dönmesi ve refleks taşikardiye içermektedir.

Tedavi kesildikten 3 ay sonra internal sfinkter aktivitesi ve dolayısıyla anal basınç değerleri eski değerlerine dönmektedir. Bu nedenle hastalığın nüksetme olasılığı yüksektir. Buna karşı en doğru profilaksi sıcak oturma banyoları, lifli besinlerle beslenme ve dışkı yumuşatıcılarıdır (Ersan ve ark, 2004).

İzosorbit dinitrat (ISDN): Presinaptik hücrelerden salgılanan, IAS'nin gevşemesinde aracılık eden nitrik oksitin donörüdür (Lysy ve Sestiere-Ittah, 1998; Ersan ve ark, 2004). İzosorbit dinitrat spreyn topikal olarak uygulandığı bir klinik araştırmada kronik anal fisürü olan 41 hasta incelenmiştir. ISDN, 1,25 mg ve 2,5 mg dozlarda, günde üç defa olmak üzere dört hafta boyunca uygulanmıştır. Önce 1,25 mg ISDN dozu verilerek anal basınç ölçülmüş; herhangi bir baş ağrısı oluşmadığı takdirde dozu 2,5 mg'a çıkarılmıştır. Sonuçta hastaların sadece 15'inde doz yükseltilebilmiştir. Bir ay sonunda hastaların %83'ünün iyileştiği gözlenmiştir. Yan etki olarak spreyn içeriğindeki alkolden kaynaklanan uygulama yerindeki yanma ve etkin maddeden kaynaklanan baş ağrısı kaydedilmiştir. Aşamalı olarak doz yükseltildiğinde baş ağrısı probleminin çözülebildiği belirtilmiştir (Lysy ve Sestiere-Ittah, 1998).

Diltiazem: Diltiazem bir kalsiyum kanal blokörüdür. Vasküler düz kaslarda gevşeme ve vazodilatasyon oluşturmaktadır. Klinikte antihipertansif ve antianjinal terapide, birtakım yan etkileri olmasına rağmen, oldukça yaygın ve güvenli olarak kullanılmaktadır. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda oral ve topikal uygulanan diltiazemin IAS'de gevşemeye yol açarak dinlenme anındaki anal basıncı düşürdüğü görülmüştür (Carapeti ve ark., 2000 Jonas ve ark., 2001; Ersan ve ark., 2004). Topik uygulanan GTN ile karşılaştırıldığında daha az yan etki gözlenmiştir (Lindsey, 2010). GTN ile başarı sağlanamamış hastaları kapsayan iki ayrı çalışmada diltiazem jel kullanılmıştır. Sonuç olarak bir çalışmada %70 diğer çalışmada ise %75 başarı elde edilmiştir (Ersan ve ark., 2004).

Kronik anal fisür hastalığı olan elli kişinin yer aldığı bir çalışmada oral yolla ve topikal uygulanan diltiazemin, hastalığın iyileştirilmesindeki etkinliği araştırılmıştır. Hastaların 24'üne oral yolla 60 mg diltiazem tablet verilirken 26'sına topikal olarak %2 a/a diltiazem jel günde iki defa 8 hafta boyunca uygulanmıştır. Diltiazem jel kullanan hastaların %65'i iyileşirken diğer grupta sadece %35 iyileşme gözlenmiştir. Topik uygulanan diltiazemin, oral verilenden daha etkili olduğu ve yan etkilerin görülmediği belirtilmiştir. Bu açıdan GTN'den daha avantajlı görünmektedir (Jonas ve ark., 2001).

Nifedipin: Kalsiyum kanal blokörüdür. IAS'nin dinlenme halindeki basıncını düşürmektedir. Aynı zamanda vasküler düz kaslarda dilatasyon da yapmaktadır. Anal fisürlü hastalarda oral veya topikal olarak uygulandığı çalışmalar mevcuttur (Ersan ve ark, 2004). Nifedipinin oral yolla uygulanmasında iyileşme oranının düşük olduğu ve yan etkilerin daha fazla olduğu görülmüştür (Carapeti ve ark., 2000; Ahmed, 2010). Nifedipinin nitratlardan daha stabil ve daha uzun raf ömrüne sahip olması da diğer bir avantajıdır (Antropoli ve ark., 1999).

Akut anal fisürün iyileştirilmesi ve kronikleşmesinin önlenmesi amacıyla, %0,5 a/a nifedipin içeren bir merhem preparatı, 8 hafta boyunca, 31 hastaya uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda %85,2 oranında iyileşme gözlenmiş; migren hastalığına sahip iki denekte görülen baş ağrısı parasetamol ile tedavi edilmiştir. Diğer hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir (Katsinelos ve ark, 2006).

Anal fisürlü hastalar üzerinde yapılan diğer bir klinik araştırmada, 32 deneğe %0,5 a/a nifedipin içeren merhem uygulanmış ve 32 deneğe ise cerrahi bir yöntem olan lateral sfinkterotomi yapılmıştır. Cerrahi yöntemde hastaların hepsi iyileşirken, nifedipin kullanılan deneklerden sadece birisinde iyileşme olmamıştır. Topikal nifedipin kullanan deneklerin 5'inde baş ağrısı, 5'inde yüz kızarması, 6'sında ise anal irritasyon görülmüş olmasına rağmen bunların tolere edilebilir yan etkiler olduğu belirtilmiştir. Hiçbir hasta bu yan etkilerden dolayı tedaviyi yarım bırakmamıştır. Diğer grupta ise 6 denekte kabızlık ve 2 denekte anal irritasyon gözlenmiştir. Sonuç

olarak alternatif bir tedavi olarak %0,5 a/a nifedipin içeren merhem oldukça etkili bulunmuştur (Katsinelos ve ark., 2006).

Anal fisür tedavisinde GTN ile kalsiyum kanal blokerlerinin karşılaştırmalı etkinliğinin incelendiği bir çalışmada nifedipin (% 0,2 jel, günde dört kez 1g uygulama) % 89 gibi yüksek iyileşme hızlarına ulaşılmıştır. İstenmeyen etki sıklığı GTN (% 0,2 merhem, günde dört kez 1 g uygulama) ile karşılaştırıldığında çok daha düşük olmuştur (% 5'e karşılık % 40) (Ezri ve Susmallian, 2003).

Botulinum toksini: Clostridium Botulinum'dan elde edilen letalitesi en yüksek toksinlerden biridir. Bir nörotoksin olup presinastik kolinerjik sinir uçlarına bağlanmakta ve nöromüsküler bileşkedeki asetilkolin salgısını inhibe etmektedir. Anal fisür hastalarında haftalar süren parezi oluşturarak ülseri iyileştirmektedir (Kartal, 2002; Ersan ve ark., 2004; Demirca, 2005). Dozu, uygulama bölgesi ve enjeksiyon sayısı açısından halen tam bir uzlaşma sağlanamamıştır (Perry ve ark., 2010). Yapılan araştırmalarda 50 üniteye kadar dozun verilebildiği ve % 85 düzeylerinde başarı sağlandığı görülmüştür (Dhavwan ve Chopra, 2007). Toksin, IAS veya EAS'ye, anüsün iki kenarından insülin enjektörleri ile bilateral olarak enjekte edilebilmektedir. Topikal nitratlar ve konservatif tedavilerle karşılaştırıldığında herhangi bir avantajı görülmemiştir (Lindsey ve ark., 2004). Pahalı bir yöntem olması, geçici inkontinans, enjeksiyon sırasında ağrı, septisemi ve perianal tromboz gibi komplikasyonlar görülmesi dezavantajdır. Bu problemler, etkinliğini destekleyen bulgulara rağmen botulinum toksininin yaygın kullanımını engellemektedir (Kartal, 2002; Leong, 2003). Bilinen sistemik bir yan etkisi yoktur (Buğra, 2011).

1.2. Yarıkatı İlaç Şekilleri ile İlgili Genel Bilgiler

Yarıkatı preparatlar deriye veya ulaşılabilir müköz membranlara uygulanmaktadır. Amaç, o bölgedeki patolojik durumu iyileştirmek veya hafifletmektir. Koruma ve kozmetik amaçlı kullanılan yarıkatı preparatlar da mevcuttur. Belli bir süre deri veya

müköz membrana tutunarak koruma ve oklüzyon yoluyla terapötik etkilerini göstermektedirler (Gohel ve ark., 2008).

Yarıkatı ilaçlar genellikle lokal etki için kullanılmakla birlikte bazı etkin maddelerin sistemik verilişi için de kullanılmaktadır. Yarıkatı preparatlar farmasötik dozaj şekilleri arasında önemli bir oranda yer tutmaktadır. Deri, kornea, rektal doku, nazal mukoza, vajina, ağız mukozası ve dış kulak yolu uygulama alanlarıdır (Gohel ve ark., 2008; Divani ve ark., 2012).

1.2.1. Yarıkatıların Sınıflandırılması

Yarıkatı preparatlar birkaç gruba ayrılabilir (EP 6.0; Değim, 2007):

- *Merhemler*
- *Kremler*
- *Losyonlar*
- *Jeller*
- *Patlar (pastalar)*
- *Seralar*
- *Yakılar*
- *İlaçlı flasterler*

Yarıkatı preparatlar, uygulama yeri ve kullanım amacına da bağlı olmakla birlikte, çoğunlukla merhemler, kremler ve jeller şeklindedir. Bu tip formülasyonların tipik bileşenleri Çizelge 1.1’de yer almaktadır.

Çizelge 1.1. Yarıkatı formülasyonlarda yer alan yardımcı maddeler (Walters ve Brain, 2010)

GÖREV	ÖRNEK YARDIMCI MADDE	
Polimerik viskozite arttırıcılar	Zamklar	Arap zamkı, aljinat, karrajenan, kitozan, kollajen, kitre zamkı, ksantan
	Selülozlar	Sodyum karboksimetil, hidroksietil, hidroksipropil, hidroksipropil metil selülozlar
	Akrilik asit	Karbomer, polikarbofil
	Kolloidal katılar	Silika, kil, mikrokristalin selüloz
	Hidrojeller	Polivinil alkol, polivinil piroolidon
	Termoreversibl polimerler	Poloksamer
Yağ fazı	Mineral yağlar, vazelin, balmumu, stearil alkol, setil alkol, setostearil alkol, stearik asit, oleik asit, izopropil miristat, izopropil palmitat, kastor yağı, kanola yağı, pamuk yağı, jojoba yağı, fıstık yağı, lanolin ve türevleri, silikon yağları	
Yüzey etkin maddeler (Sümfaktanlar)	Noniyonik	Sorbitan esterleri, polisorbitatlar, polietilen alkil eterler, polietilen alkil esterler, polioksietilen aril eterler, gliserol esterleri, kolesterol
	Anyonik	Sodyum dodesil sülfat
	Katyonik	Setrimid, benzalkonyum klorür
Çözücüler	Polar	Su, propilen glikol, gliserol, sorbitol, etanol, polietilen glikol, triasetin
	Apolar	İzopropil alkol
Koruyucu	Antimikrobiyal	Benzalkonyum klorür, benzoik asit, benzil alkol, bronopol, klorheksidin, klorokresol, imidazolidinil üre, paraben esterleri, fenol, fenoksietanol, potasyum sorbat, sorbik asit
	Antioksidanlar	Alfa-tokoferol, askorbik asit, askorbil palmitat, bütillenmiş hidroksianisol, bütillenmiş hidroksitoluen, sodyum askorbat, sodyum metabisülfid
	Şelatlayıcı ajanlar	Sitrik asit, edetik asit
pH ayarlayıcılar	Dietanolamin, laktik asit, monoetanolamin, sodyum hidroksit, sodyum fosfat, trietanolamin.	

1.2.2. Merhemler ve Kremeler

Merhemler, deri veya muköz membranlara haricen uygulamak için tasarlanan, genellikle etkin madde içeren bazen de içermeyen, tek fazlı ve yağlı yarıkatı preparatlardır (USP 30 NF 25; Gennaro, 2000). Merhemler, çözünmeyen veya yağda çözünen maddelerin uygulanmasında kullanılmaktadır. Derinin üzerinde yağlı bir tabaka bırakarak derinin nem kaybını önlemekte ve keratin tabakasının hidrasyonunu kuvvetlendirmektedir (Atwood ve Florence, 2008). Kuru lezyonlar üzerine uygulanmak için oldukça uygun preparatlardır (Williams, 2003). Formülasyonlarında kullanılan sıvağlara bağlı olarak merhemler,

- Hidrofobik merhemler
- Su tutabilen merhemler
- Hidrofilik merhemler

şeklinde sınıflandırılmaktadır (EP 6.0). Hidrofobik merhemler tamamen anhidr sıvağlardan oluşurken, hidrofilik olanlar suda çözünen sıvağları içermektedir. Su tutabilen merhemler ise, absorpsiyon sıvağlarını içermektedir.

Kremler, su içinde yağ (y/s) veya yağ içinde su (s/y) tipinde hazırlanabilen iki fazlı yarıkatı emülsiyon sistemleridir (Banker ve Rhodes, 1974; Gennaro, 2000). Emülsiyonun dış fazına bağlı olarak lipofilik ve hidrofilik kremler şeklinde sınıflandırılmaktadır (EP 6.0). Kremlerin içine, uygun fazda çözünmesi veya dağılması sağlanarak, bir veya daha fazla etkin madde ilave edilmesi mümkündür (USP 30 NF 25). Kremler merhemlerden daha az yağlıdır. Deri içine etkin maddenin penetrasyonu veya yüzeysel etki için kullanılabilir (Winfield ve Richards, 2004). Kıvamı ve reolojik özellikleri kremin y/s veya s/y olmasına göre değişebilmektedir (Divani ve ark., 2012). Emülgatörler, birbiri ile karışmayan iki faz arasındaki ara yüzeyi stabilize etmek için kullanılırlar. Bunlar sürfaktanlar, polimerler veya bunların karışımları olabilmektedir. Emülgatör sistemlerinin kullanımında hidrofilik-lipofilik denge (HLB) değerlerine bağlı olarak uygun sürfaktanlar, bileşim oranları ve kullanılacak miktarları belirlenmektedir.

1.2.2.1. Yarıkatı preparatlarda kullanılan sıvağlar

Etkin maddeleri taşıyıcı olarak kullanılan merhem/krem sıvağlarının hem etkin maddenin en iyi düzeyde penetrasyonunu sağlayacak, hem de emoliyan etki gibi tedavi-benzeri diğer özellikleri yapısında barındıracak şekilde seçilmesi ve tasarlanması gerekmektedir. Teorikte ideal preparatı (ideal sıvağ, ideal taşıyıcı vb. gibi) hazırlamaya yönelik bir gayret vardır. Fakat pratikte buna ulaşmak zordur (Gennaro, 2000). Bir merhem sıvağı, bütün etkin maddeler, bütün deri çeşitleri ve bütün durumlar için uygun olamayacaktır. Spesifik bir etkin madde veya spesifik deri durumu-hastalık temelinde, ilaç taşıyıcısı olarak merhem sıvağının optimize edilmesi gerekmektedir. İdeal bir merhem sıvağının taşınması gerekli özellikler şöyle sıralanabilir (Gennaro, 2000; Baykara ve ark., 2007; Değim, 2007):

- Etkin madde ile geçimli olmalıdır.
- Kolay hazırlanabilmelidir.
- Erime noktası vücut sıcaklığına yakın olmalıdır.
- Dayanıklı olmalıdır.
- Toksik veya iritan olmamalıdır.
- Taşıdığı etkin maddeyi uygulandığı bölgeye verebilmelidir.
- Göze uygulanan veya koruyucu merhemler hariç, penetrasyon kabiliyeti fazla olmalıdır.
- Stabil olmalı; kullanım süresince bozunmamalıdır.
- Uygulama sonrası kolay uzaklaştırılabilmelidir.
- Ucuz olmalıdır.

Sıvağlar şu şekilde sınıflandırılmaktadır (USP 30 NF 25; İzgü, 1984; Değim, 2007):

1- Hidrokarbon sıvağları (yağlı ve yağimsı sıvağlar)

2- Absorpsiyon sıvağları

a-Anhidr olup sonradan fazla miktarda su tutabilen sıvağlar

b-S/Y tipi emülsiyon sıvağları

3-Su ile yıkanıp temizlenebilen sıvağlar

4-Suda çözünebilen sıvağlar

1-Hidrokarbon sıvağları: Yağlı merhem sıvağları olarak da bilinir. Emoliyan, oklüzif, hidrofobik ve suyla kolay yıkanamayan özelliklere sahiptir. Hayvansal veya bitkisel kaynaklı yağlardan hazırlanmaktadırlar. Bu tip sıvağlara antioksidan ve diğer koruyucuların ilavesi gereklidir. Bu amaçla en çok beyaz vazelin kullanılır. Vazelin birçok etkin maddeyle kullanılabilen bir hidrokarbon sıvağdır. Oklüzif ve hidrofobik özelliğinden dolayı antibiyotikler gibi etkin maddeler için optimum düzeyde stabilite sağlamaktadır. Geniş erime sıcaklığı aralığı taşıyıcı seçiminde bazı toleranslara imkân verir. Amerikan farmakopesi sıcaklığın etkisini minimize etmek amacıyla mumlu maddelerin ilavesine izin verir. Hidrokarbon sıvağların oklüzif (kapatici, örtücü) etkileriyle yüzeyden su kaybını azaltarak hidrasyonunu artırır. Derinin hidrasyonu etkin maddenin aktivitesini artırabilmektedir. Kolaylıkla temizlenememesi ve kıyafete bulaşarak leke yapması nedeniyle hasta uyuncu açısından çok da tercih edilmeyebilir (Gennaro, 2000, Gohel ve ark., 2008, USP 30 - NF 25, Krilla ve ark., 2009). Diğer hidrokarbon sıvağları olarak sıvı parafin, bitkisel yağlar, hidrojene bitkisel yağlar, hayvansal yağlar, sentetik gliseridler, mumlar ve sıvı polialkil silikonlar sayılabilir (EP 6.0; İzgü, 1984).

2-Absorpsiyon sıvağları: Anhidr olup sonradan fazla miktarda su tutabilen sıvağlar veya S/Y tipi emülsiyon sıvağlarıdır. Anhidr sıvağlar, su/yağ emülsiyonu haline gelmek için su absorblayabilmektedir. Diğerleri ise zaten su/yağ emülsiyonudur ve su absorbe edebilme yeteneğine halen sahiptir. Susuz lanolin, lanolin alkolleri ve kolesterol, anhidr sıvağlara örnek olarak verilebilir. Susuz lanolin %30 oranında su absorbe ederek lanoline dönüşmektedir. Hidrofilik vazelin ise Amerikan Farmakopesinde (USP 30 NF 25) yer alan bir susuz absorpsiyon sıvağdır; a/a olarak %3 kolesterol, %3 stearil alkol, %8 beyaz balmumu ve %86 beyaz vazelin içermektedir. Su/yağ emülgatör özelliği içerdiği, kolesterolden gelmektedir. Stearil alkol ve beyaz balmumu ise ısıya dayanıklılık ve sertlik gibi fiziksel özellikler kazandırmaktadır. Bu formülasyon orijinal formülasyonun bir modifikasyonudur. Bu modifikasyonun nedeni, lanolinle ilgili alerji raporlarıdır. Mevcut formülasyonda lanolin yerine kolesterol eklenmiştir. Susuz absorpsiyon sıvağları, suyun varlığı

antibiyotikler gibi spesifik etkin maddelerde stabilite problemine neden olduğundan, bu etkin maddeler için sıvağ olarak kullanılabilir. S/Y emülsiyonları, emuliyandır ve bir ölçüde oklüziftirler. S/Y emülsiyonların tipik örneği kold kremidir; bir diğer örnek gül suyu merhemidir (İzgu, 1984). Absorpsiyon sıvağları yağlıdır ve deriden uzaklaştırılmaları zordur. Fakat bu iki özelliği hidrokarbon sıvağlardan daha zayıftır. Absorpsiyon sıvağları ticari ilaç üretiminde çok nadir kullanılmaktadır. Nedeni yağlı yapısından dolayı hasta tarafından çok fazla tercih edilmemesidir (USP 30 NF 25; Banker ve Rhodes, 1974; Gennaro, 2000; Gohel ve ark., 2008; Krilla ve ark., 2009).

3-Su ile yıkanıp temizlenebilen sıvağlar: Y/S emülsiyonları şeklindedir. Genellikle kremler olarak da bilinmektedir. Su ile yıkanabilirler. Deriden ve kıyafetten kolaylıkla uzaklaştırılabilirler. Su ile seyreltilirler. Yağ fazı, su fazı ve sürfaktan olmak üzere üç bölümden oluşan bu sıvağın herhangi bir fazına etkin madde ilave edilebilir. Her zaman değil ama genellikle su fazı yağ fazından hacimce fazladır. Su fazında koruyucular, suda çözünen komponentler yer almaktadır. Örnek olarak hidrofil merhem verilebilir. Bu sıvağlar kozmetik amaçlı olarak da çok fazla kullanım alanına sahiptir (USP 30 NF 25; Gennaro, 2000; Gohel ve ark., 2008; Krilla ve ark., 2009).

4-Suda çözünebilen sıvağlar: Yağsız merhem sıvağı olarak da adlandırılırlar. Sürüldüklerinde yağlı his bırakmazlar. Oklüzif değillerdir. Adından da anlaşılacağı üzere çözünebilen bileşenlerden yapılırlar ya da jelleştirilmiş sulu çözeltiler de içerebilirler. Bu grubun başlıca maddesi polietilen glikoldür. Uçucu değildir. Kimyasal olarak inerttir. Çeşitli molekül ağırlıklarında olan polietilen glikoller mevcuttur ve buna bağlı olarak sıvıdan mumsu katı yapıya doğru bir geçiş vardır. Örnek olarak polietilen glikol merhemi verilebilir. Karbomerler, selüloz türevleri, koloidal magnezyum alüminyum silikat ile hazırlanan jeller de bu tip sıvağlar içinde yer almaktadır (USP 30 NF 25; Banker ve Rhodes, 1974; Gennaro, 2000; Krilla ve ark., 2009).

1.2.2.2. Merhem sıvağlarından etkin maddenin salımına etki eden faktörler

Uygun sıvağın seçimi etkin maddenin etkinliği açısından çok önemlidir. Etkin maddenin geçişi doğrudan doğruya maddenin ortamda çözünmesi ve difüze olmasıyla gerçekleşmekte olup olay tamamen pasif difüzyona dayanmaktadır (Yüksel ve Tarımcı, 1988). Eğer etkin madde taşıyıcı içinde kısmen çözünüyorsa etkin maddenin taşıyıcıdan salımı oldukça az olacaktır. Düşük salım zayıf absorpsiyona neden olacaktır. Etkin maddenin deriden difüzyonunu etkileyerek kinetik problem ortaya çıkacaktır. Bu durum da düşük biyoyararlanımı beraberinde getirecektir. Diğer taraftan eğer etkin madde taşıyıcıda çok iyi çözünürse, sıvağ etkin madde açısından doygunluğa ulaşmadığından etkin madde taşıyıcıda kalma eğilimi gösterecektir. Bu yüksek afinite sebebiyle biyoyararlanım yine oldukça az olacaktır. Tamamen etkin madde ile doymuş veya hemen hemen doygunluğa ulaşmış bir sıvağ seçimi ile bu sorun çözülebilmektedir (Banker ve Rhodes, 1974).

Sıvağda bulunan etkin maddenin salımı esnasında perkütan absorpsiyon önem arz etmektedir. Perkütan absorpsiyonda, ilacın derinin tabakaları içine girmesinden başka, deri içerisindeki kan damarları içine girmesi de söz konusudur (Bediz-Ölçer ve Gönül, 2002; Değim, 2007). Bu nedenle perkütan emilime etki eden faktörler, etkin maddeye, sıvağa ve uygulanan bölgeye veya bireye ait faktörler olmak üzere üç grupta incelenebilir (Yüksel ve Tarımcı, 1988; Değim, 2007).

1. Etkin maddeye ait faktörler: Etkin maddenin molekül büyüklüğü, çözünürlüğü, sıvağdaki konsantrasyonu, partiyon katsayısı, ortamdaki pH farklılıkları perkütan absorpsiyonu etkilemektedir (Bediz-Ölçer ve Gönül, 2002; Değim, 2007). Partiyon kabiliyeti etkin madde molekülü üzerindeki fonksiyonel gruplar ve yapı özellikleri ile bağlantılıdır. Molekülün hidrojen bağı yapma yeteneği arttıkça ve molekül üzerindeki pozitif yük arttıkça yağda çözünürlük de artmaktadır. Yağda iyi çözünen maddeler ise lipit yapıdaki membranlardan daha kolay geçebilmektedirler (Değim, 2007).

Etkin maddenin iyonize olması pH'ya bağlıdır. Zayıf asit veya zayıf baz yapısındaki etkin maddeler pH ve pKa değerlerine bağlı olarak farklı derecelerde iyonize olmaktadır. Maddeler kendi pKa'larına yakın pH'larda daha fazla noniyonize

olmaktadır. Derinin pH'sı nötr olduğundan noniyonize formdaki moleküller hızlı bir şekilde lipid membranları geçmektedir (Yüksel ve Tarımcı, 1988; Bediz-Ölçer ve Gönül, 2002; Değim, 2007).

2. Sıvağa ait faktörler: Sıvağın cinsi ve özellikleri, sıvağın pH'sı, sıvağ ile etkin madde arasındaki kimyasal etkileşmeler ve sıvağda kullanılan yardımcı maddeler, etkin maddenin absorbe olmasını yüksek oranda etkilemektedir (Değim, 2007).

Sıvağın alerjik ve irrtian olması permeabiliteyi azaltmaktadır. Sıvağ etkin maddenin çok fazla içinde bulunmak isteyeceği özellikte seçilirse, etkin madde sıvağı kolay terk etmek istemeyecektir. Bu nedenle etkin maddenin deriye olan ilgisinin, sıvağa olan ilgisinden fazla olması istenmektedir. Ancak sıvağ, kolay ve hızla penetre olma özelliğine sahipse, birlikte etkin maddeyi de sürükleyerek onun da deriden geçişini hızlandırabilmektedir (Bediz-Ölçer ve Gönül, 2002; Değim, 2007). Katı ve sıvı yağlar gibi örtücü özellikte taşıyıcılar, deriden su kaybını azaltmakta, böylece nem içeriği yükselen deriden etkin maddenin penetrasyonu artmaktadır. Deri su ile doyurulduğunda, dokular şişerek yumuşamakta, buruşmaktadır ve böylece permeabilitesi de daha çok artmaktadır. Derinin hidrate edilmesi, tedaviyi daha etkili bir şekilde getirebilmektedir (Bediz-Ölçer ve Gönül, 2002).

Etkin maddeler noniyonize halde deriden daha fazla geçebilmektedir. Sıvağın pH' sı etkin maddenin iyonize/noniyonize dengesini etkilemekte ve permeabilitesini değiştirebilmektedir. Örneğin poliakrilik asit jelleri, nötral pH'larda ancak jel karakterindedirler ve bunlar asidik pKa'ya sahip etkin maddeler için çok uygun olmayabilirler (Değim, 2007)

Formül hazırlanırken etkin maddenin daha fazla deriden geçmesini temin etmek için formüle penetrasyon artırıcı veya etkin maddenin çözünürlüğünü artırıcı maddeler ilave edilebilmektedir. Etkin maddenin çözünürlüğünü artırmak için formülasyona ilave edilen propilen glikoller, polietilen glikoller ve alkoller perkütan penetrasyonu da arttırabilmektedir (Bediz-Ölçer ve Gönül, 2002; Değim, 2007).

3. Uygulanan bölge veya bireye ait faktörler: Yaş, derinin durumu, hidrasyon, kütan kan akımı gibi biyolojik faktörler perkütan emilimde etkilidir. Çocuklar, topikal

uygulanan ilaçların toksisite açısından yaşlı bireylere göre daha yüksek risk grubu içerisinde yer almaktadır. Bu durum, yetişkin bir insanda vücudumuzun en büyük organı olan derinin kapladığı yaklaşık 1,75 m² lik yüzey alanının ağırlığa oranının çocukta daha büyük ve derinin daha geçirgen olmasından kaynaklanmaktadır (Yüksel ve Tarımcı, 1988; Bediz-Ölçer ve Gönül, 2002). Yaşlı bireylerde derinin kalınlığı ve lipit içeriği çok farklı olduğundan geçirgenlik de oldukça yavaştır (Bediz-Ölçer ve Gönül, 2002). Değişik vücut bölgelerinde de lipit içeriği farklıdır. Derinin lipit içeriği ile preparatın geçişi ters orantılıdır. (Değim, 2007). Derinin hidrasyonu da emilimde etkili bir faktördür. Bu ya çevrenin nemi ya da ter salgısı yoluyla olmaktadır (Yüksel ve Tarımcı, 1988).

Sağlıklı bir insan derisi ile hasta bir insan derisi aynı geçirgenliği göstermemektedir. İnflamasyon, ateş, dermatit, psoriasis gibi deri hastalıkları derinin permeabilitesini değiştirmektedir. Yüksek derecede sıcaklık artışı insan derisinden ilaçların penetrasyonunu 10 kata kadar artırabilmektedir. Merhem, krem gibi farmasötik dozaj şekilleri deri gözeneklerini kapatıp deri üzerinde örtücü etki yaparak yani oklüzif özellik göstererek deri sıcaklığını artırmaktadır (Bediz-Ölçer ve Gönül, 2002). Derinin hidrasyonu ile ilacın partiyon katsayısı ve beraberinde emilimi de artmaktadır. Oklüzif maddeler de derideki endojen suyun uçmasını engellemek için stratum korneumun nemlenmesini sağlamaktadır. (Bediz-Ölçer ve Gönül, 2002)

1.2.2.3. Merhem ve kremlerde stabilite

Stabil bir merhem raf ömrü boyunca homojenitesini korumalıdır. Merhemlerde görülen en büyük stabilite problemi aşırı miktarda sıvıların ayrılması (bleeding) ve sıcaklıktaki değişikliklere veya yaşlanmaya bağlı olarak meydana gelen kıvam değişiklikleridir. Mineral yağlar gibi sıvı bileşenler merhem ana külesinden ayrıldığında üst yüzeyinde ince bir tabaka olarak gözlenebilmektedir. Bir merhemde bu olaya eğilimin olup olmayacağı tahmin edilememektedir (Gennaro, 2000). İlave olarak yarıkatılarda aglomeratlar oluşması ve kumlu bir his bırakması durumu da olabilir.

Diğer fiziksel olarak stabil olmamayı gösterecek durumlar, renk değişmesi, emülsiyon yapısının bozulması, kristal büyümesi, içerdiği suyun buharlaşması nedeniyle büzülme, mikrobiyal üreme'dir. Kokuda belirgin değişiklik de stabil olmama durumunun bir işaretidir (Gennaro, 2000; The International Pharmacopoeia, 2011).

Çok yumuşak ya da çok sert olan merhemler, sürülebilirlik açısından oldukça kullanışsızdır. Bu yüzden bir merhemın kıvamının raf ömrü boyunca rahat sürülebilir düzeyde olması gereklidir.

Merhemlerde herhangi bir reolojik kontrol yapılacaksa, hazırlandıktan sonra dengeye ulaşması için en az 48 saat bekletilmesi gereklidir. Ölçüm yaparken de sıcaklığın sabit olarak kontrol altında tutulabildiği bir ortamda gerçekleştirilmelidir. Çünkü merhemlerin sıcaklığında meydana gelebilecek bir-iki derecelik değişiklikler bile kıvamını oldukça fazla etkileyebilmektedir (Gennaro, 2000).

Yarıkatı dozaj şekillerinden kremler için faz değişimleri çok ciddi bir problemdir. Böyle bir değişimle karşılaşıldığında preparatın stabil olmadığı ve kullanılamayacağı kabul edilir. Bu olay faz ayrışması veya süspande olmuş katı fazın fiziksel özelliklerindeki değişim olarak ortaya çıkabildiği gibi buharlaşma sonucu su veya diğer uçucu maddelerin kaybı olarak da meydana gelebilmektedir. Saklama sıcaklığını arttırmak faz ayrışmasına neden olabilmektedir. Faz ayrışması meydana geldiğinde çalkalama ile yeniden homojen görümlü bir yarıkatı oluşturulamamaktadır. Partikül boyutundaki veya süspande fazın tanecikli yapısındaki değişimler çok ciddi bir problemle karşı karşıya kalındığını göstermektedir. Bu durum, kristal büyümesi veya kristalli materyalin daha stabil polimorfik yapıya dönüşme isteğinden kaynaklanmaktadır. Bütün bu kristalli yapıdaki değişimler etkin madde çıkışını ve terapötik aktiviteyi azaltmaktadır (Banker ve Rhodes, 1974).

Diğer bir faz değişikliği olan buharlaşma sonucu su veya diğer uçucu maddelerin kaybı, düşük molekül ağırlıklı maddelerin kap cidarından kendiliğinden difüzyonuna izin veren bazı plastik materyaller gibi uygun olmayan ambalaj materyalinin seçimi ile

meydana gelebilmektedir. Kap kapaklarının iyi kapatılmaması sonucu da buharlaşma olmaktadır. Böylece formülasyonun ağırlığında azalma ve preparatta sertleşme oluşmaktadır. Bu oluşum, genellikle kremlerde meydana gelmekte ve eğer ürün sıcak ve kuru ortamda saklanmaktaysa bu durumu arttırmaktadır (Banker ve Rhodes, 1974).

1.2.3. Jeller

Jeller, uygun jelleştirici ajanlar vasıtasıyla fiziksel veya bazen kimyasal çapraz bağlanmayla ile oluşan üç-boyutlu bir ağ/matriks içerisinde sıvı fazdan meydana gelen homojen, berrak veya opak, yüksek oranda çözücü içeren katı benzeri özelliklere sahip yapılarıdır (Banker ve Rhodes, 1974; Pena, 1990; The International Pharmacopoeia, 2011). Jeller, koruyucu, terapötik veya profilaktik amaçlı olmak üzere deriye veya müköz membranlara uygulanmaktadır (The International Pharmacopoeia, 2011). Jelleştirici ajanlar %10'dan daha az ve çoğunlukla % 0,5-2 gibi düşük oranlarda kullanılmaktadır. Farmasötik amaçlı jelleri hazırlamak için kollajen, jelatin gibi proteinler; aljinatlar, agar, karragen, kitozan, glisirizin, pektin gibi polisakkaritler; yarısentetik polimerler (selüloz türevleri, örneğin metil selüloz, hidroksietil selüloz, karboksimetil selüloz, hidroksiopril metil selüloz) ve sentetik polimerler poliakrilik asit ve kopolimerleri, poloksamerler ve polietilen glikoller kullanılmaktadır (Banker ve Rhodes, 1974; Walters ve Brain, 2010).

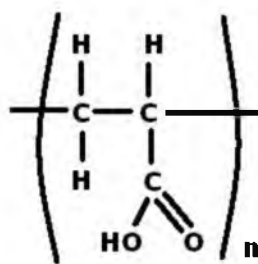
Genel olarak jeller hidrofobik ve hidrofilik jeller olmak üzere ikiye ayrılır. Çözücünün yapısı jelin ne olacağı konusunda bilgi vermektedir. Hidrofobik jeller diğer adıyla oleojeller, koloidal silika veya alüminyum veya çinko sabunlarıyla jelleştirilen, polietilen veya katı yağlar içeren sıvı parafinden oluşmaktadır. Hidrofilik jeller diğer adıyla hidrojjeller ise kitre, nişasta, selüloz türevleri, karboksivinil polimer ve magnezyum alüminyum stearat gibi uygun ajanlarla jelleştirilen su, gliserol veya propilen glikolden meydana gelmektedir (Yener, 2004; The International Pharmacopoeia, 2011; EP 6.0). Hasta açısından jellerin berraklığını koruması önemlidir. Jellerde yüksek viskozite ve yüksek beceri değeri (yield value; biçimsel değişim eşik değeri) temel özelliktir. Ancak bu yüksekliğin ne derecede olması

gerektiği, ürün uygulamasında karşılaşılan başlıca sorunlardandır. Jel bütünlüğünün korunması için jelin taşınma ve saklanma süresinde karşılaşılabileceği bütün sıcaklıklarda viskozitesini koruması gerekmektedir.

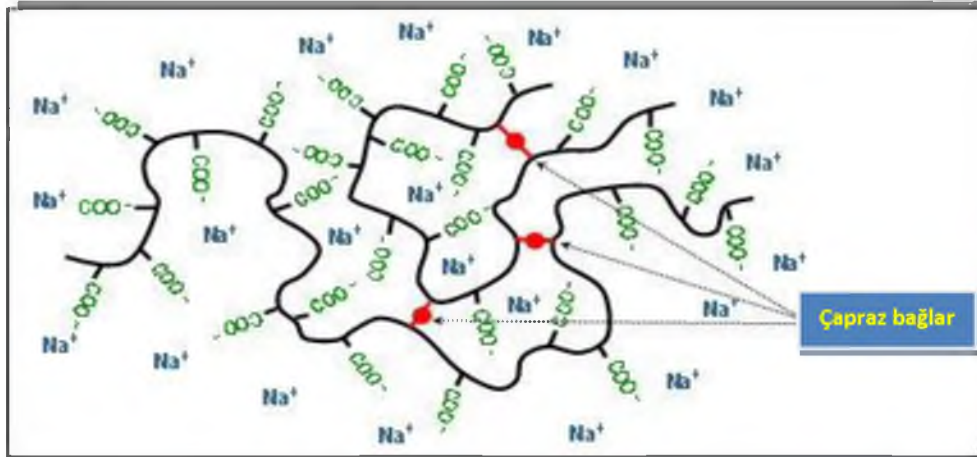
Aşağıda çalışmamızda jel tipi preparatları oluşturmak için kullandığımız polimerlerden bahsedilmektedir.

1.2.3.1. Karbomerler

Karbomer sıklıkla kullanılan jel yapıcı ajandır. Karbomerler bir jelde istenilen özelliklerin birçoğunu oluşturabilmektedir (Pena, 1990). Yüksek moleköl ağırlığına sahip, hidrofilik, anyonik sentetik polimerlerdir. Avrupa farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi, Japon Farmakopesi, İtalyan Farmakopesi gibi birçok farmakopede bulunmaktadır. En yaygın bilinen ticari adı Carbopol® dır. Karbomerler; suda çözünen ve iyonik olmayan karboksivinil veya akrilik asit polimerler grubuna girmektedir. Akrilik asit monomerinin tekrarlanmasıyla oluşur (Şekil 1.5). Akrilik asit monomerleri, şekerlerin veya polialkollerin polialkenil eterleriyle çapraz bağlanır (Şekil 1.6). Carbopoller® %56-68 civarı karboksilik ait içerir (Pena, 1990; Hosmani, 2006; EP 6.0).



Şekil 1.5. Karbomer polimerinin genel yapısı (Hosmani, 2006).



Şekil 1.6. Karbomer polimerindeki çapraz bağlar.

Carbopol[®] polimerleri çapraz bağlanma işlemiyle elde edilirler. Üretim şartları ve çapraz bağlanmanın derecesine göre farklı türevleri elde edilebilir. Farklı farmasötik dozaj şekillerine göre her birinin kullanımı mevcuttur (Hosmani, 2006).

Örnek (Hosmani, 2006):

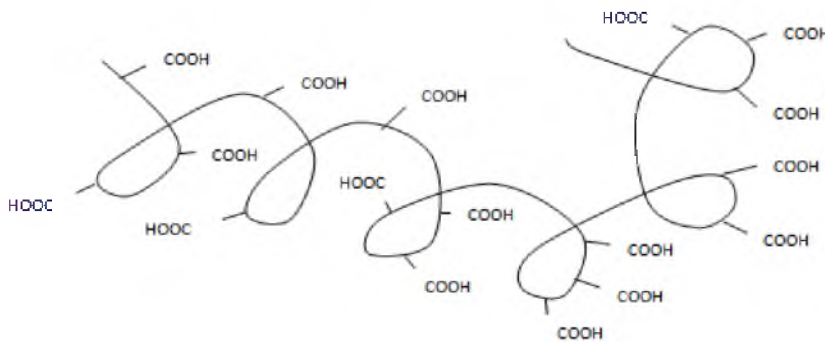
- Carbopol[®] 934 alil sükröz ile çapraz bağlanır ve benzen ile polimerize edilir.
- Carbopol[®] 71G, 971P ve 974P polimerleri alil penta eritritol ile çapraz bağlanırlar ve etil asetat ile polimerize edilir.

Bazı Carbopol[®] türevleri, kabul edilen limit değerlerinden daha fazla benzen içerebilir. Bu seviyeler etkin madde salımını etkilemez. Fakat toksisite ve kullanım güvenliği açısından önemlidir. Sonuçta benzen başta akciğer olmak üzere deri ve sindirim yoluyla toksik etki oluşturabilmektedir. EP 6' ya göre 2 ppm'den fazla benzen içermemelidirler. Fakat Carbopol[®] 934, Carbopol[®] 940 ve Carbopol[®] 941 gibi eski polimerlerde bu yeni kurala uyulamamakta; çünkü 50 senedir benzenle polimerize edilmektedir. Bu da toksisite açısından önemlidir. Bu tür Carbopol polimerlerin yerine benzen içermeyenleri kullanılarak, uzun süreli dermal terapide, benzenin perkütan absorpsiyonunu engelleyerek daha güvenli bir yol seçilmiş olacaktır (Taş ve ark., 2004).

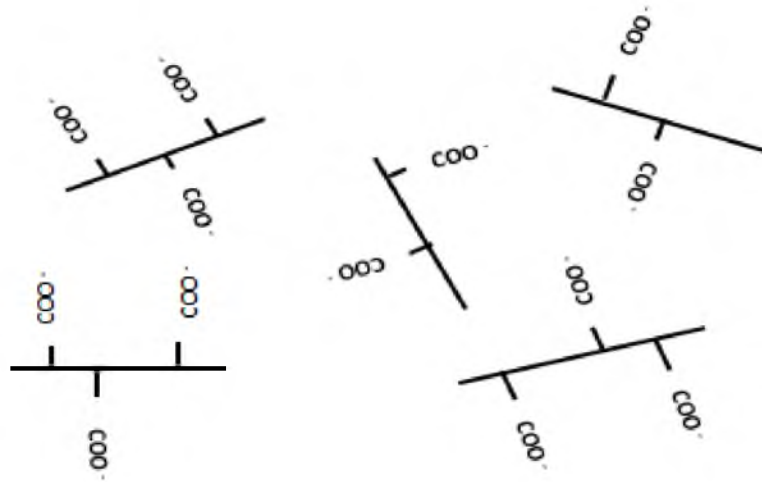
Akrilik polimerler, suda ve diğer polar çözücülerde disperse edildikten sonra şişerler (EP 6.0); çok iyi su sorbsiyonuna sahiptirler (Yüksel ve Beba, 2009). Uygun

pH'da hacimlerinin yaklaşık 1000 katına kadar şişebilirler. Kloroform, dietileter, alkanlar, aromatik hidrokarbonlar ve diğer polar olmayan çözücülerde ise çözünmezler (Hosmani, 2006). Jel oluşturma mekanizması yapısındaki karboksilik asitin nötralizasyonuna bağlıdır. Oluşan jel nötralize edildiğinde, parlak ve berrak bir jel oluşmaktadır. Poliakrilik asit polimerleri büyük miktarlarda alkolü tolere edebilmektedir. Jel viskozitesi, pH değişimlerine ve elektrolit varlığına oldukça duyarlıdır. En fazla %3 oranında elektroliti tolere edebilmektedir. Poliakrilik asit jelleri çok iyi termal stabilite göstermektedir. Viskozite ve beceri değeri sıcaklıktan etkilenmemektedir. Topikal ürün olarak optimum reolojik özellik sergilemektedir (Pena, 1990). Yapılan bir çalışmada %0,2; %0,5; %1; %1,5; %2; %3 oranında Carbopol® 934 kullanılarak jel preparatlar hazırlanmıştır. Belirli kayma hızlarında viskozite değerleri ölçülerek grafiğe geçirilmiştir. Hem aynı pH'da hem de farklı pH'larda Carbopol® oranı arttıkça viskozitede artış görülmüştür (Shin ve ark., 2000).

Kolloidal ağ yapısı ile ilgili jelleştirme mekanizması incelendiğinde karbomerlerin viskozite oluşturu etkisi kolayca anlaşılabilir. Su içindeki karbomer pH 3'te noniyonize formdadır ve gelişigüzel bir yay gibi davranış göstermektedir (Şekil 1.7). Sodyum hidroksit veya nötralize edici amin gruplarının karbomerin sulu dispersiyonuna ilave edildiğinde, iyonik denge çözünür tuz formuna doğru değiştirmektedir. Bu durum karboksilat grupların (Şekil 1.8) iyonik itmesi ile sonuçlanmakta ve dispersiyonun viskozitesi artarak polimer daha sert ve katı hale dönüşmektedir. Nötralizasyonun fazla yapılması ve tuz fazlası karbomer jelin viskozitesini azaltmaktadır ve karşı iyon etkisi ile presipitasyon meydana gelmektedir (Pena, 1990).

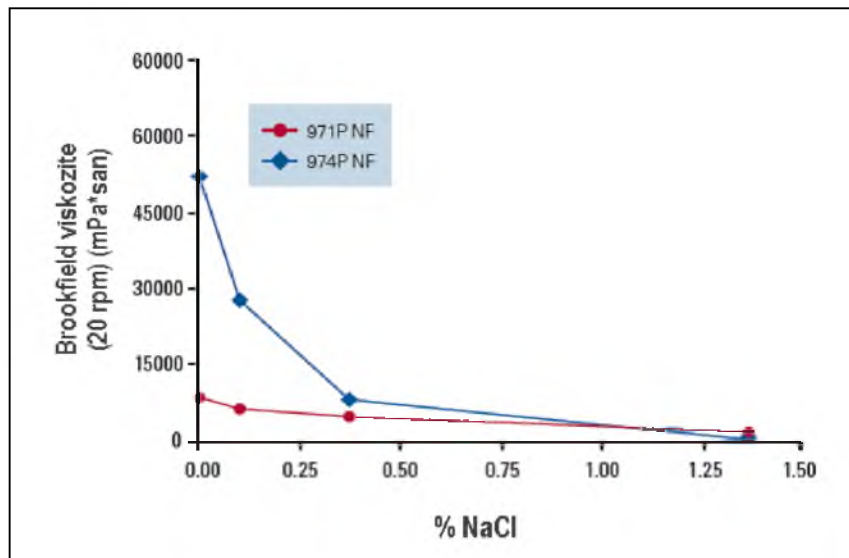


Şekil 1.7. Nötralize edilmemiş karbomer (Pena, 1990).



Şekil 1.8. Nötralize karbomer (Pena, 1990).

Şekil 1.9’ da tuz iyonlarının Carbopol® ün viskozitesine nasıl etki ettiği görülmektedir. Genellikle elektrolit sistemlerde düşük çapraz bağlı Carbopol® ler (971P) yüksek olanlardan (974P) daha az etkilenmektedir. İyonların etkisini nötrleştirmek için Carbopol® oranı arttırılabilir; farklı bir tipi seçilebilir; elektrolit veya katyoniklerin miktarı azaltılabilir; pH ayarlandıktan sonra ilave edilebilir (A-sasutjarit ve ark., 2005; Hosmani, 2006; Lubrizol, 2011).



Şekil 1.9. pH 6’ da %1 lik Carbopol® 971P ve 974P polilmer dispersiyonunun viskozitesi üzerine tuzun etkisi (Lubrizol, 2011)

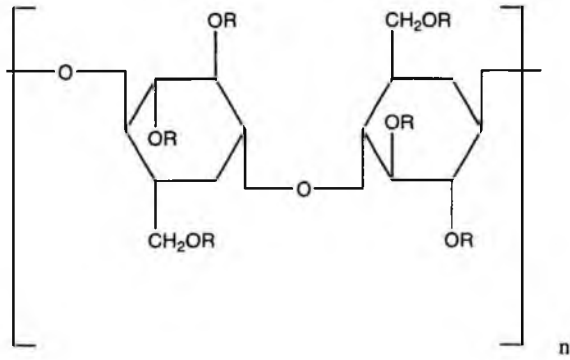
pH arttıkça ve polimerin karboksilik asit kısmı nötralize oldukça karbomer jelin viskozitesi ve berraklığı artmaktadır. Kabul edilebilir jel berraklığı ve viskozitesi, yaklaşık olarak pH 4,5-5,0 civarında gözlenmektedir. Fakat optimum viskozite ve berraklık ise pH 7'de meydana gelmektedir. Aşırı nötralizasyon viskozitede azalma meydana getirmektedir. Düşük pH'da asit ilavesi, geri dönüşü olmayan bir viskozite azalması ile sonuçlanmaktadır. Çünkü bu durum elektrolit oluşturmuştur. (Pena, 1990).

Alkol, karbomer jel formülasyonlarında fazlaca kullanılabilse de alkolün dehidratasyon etkisi hala önemli derecede mevcuttur. Formülasyondaki alkol yüzdesi arttıkça jel formülasyonunda aynı viskozite değerini elde edebilmek için karbomerin yüzde miktarını arttırmak gereklidir. Burada alkol bir nonsolvan olarak davranmaktadır. Çünkü çözücü afinitesi azaltılmakta ve partiküller arası uzaklık artmakta, çapraz bağlar sayıca azalmaktadır. Alkol yüzdesinin arttırılmasıyla, çözücü afinitesindeki azalma ve polimer yapısındaki değişim jelde bulanıklık olarak kendini göstermektedir (Pena, 1990).

Akrilik polimerler, biyoadeziv materyal, kontrollü salım ajanı, emülsifiye edici ajan, emülsiyon stabilizörü, reoloji düzenleyici, stabilize edici ajan, süspande edici ajan olarak da yaygın şekilde kullanılmaktadır (Hosmani, 2006).

1.2.3.2. Hidroksipropil metil selülozlar

Hidroksipropil metil selüloz (HPMC) (Şekil 1.10) oral ve topikal farmasötik formülasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Örneğin oral preparatlarda tablet bağlayıcı olarak, film kaplama materyali olarak ve uzatılmış salım yapan matriks tabletlerin formülasyonunda kullanılabilir. Topikal formülasyonlarda ise özellikle oftalmik preparatlarda süspande edici ajan ve viskozite arttırıcı ajan olarak tercih edilmektedir. Topikal jel ve merhemlerde emülsifiye edici, süspande edici ve stabilize edici ajan olarak kullanımı yaygındır (Weller ve Wade, 1994).



Şekil 1.10. Hidroksipropil metil selülozun molekül yapısı.

Geniş bir viskozite aralığı vardır. Çeşitli solvanlardaki viskozite değerleri Çizelge 1.2’de yer almaktadır. HPMC çözeltileri pH 3-11 arasında stabildir. Sıcaklık arttırıldığı takdirde çözeltinin viskozitesi azalmaktadır (Weller ve Wade, 1994).

Çizelge 1.2. Çeşitli solvanlarda 20°C’de HPMC* çözeltilerine ait Dinamik Viskozite değerleri (mPa.san)

Solvan	Viskozite değerleri (mPa.san)			
	%2 (a/a) HPMC*	%6 (a/a) HPMC*	%10 (a/a) HPMC*	%14 (a/a) HPMC*
Diklorometan:Etanol (50:50)	4	28	150	580
Etanol:Su (50:50)	8	32	120	350
Su	3	15	45	100

*Hidroksipropil metil selüloz

Değişik konsantrasyonlarda HPMC içeren diklofenak jel formülasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada % 0,5-1-2 lik konsantrasyonlardaki hidrojellerin viskozite ve in vitro salım deneyleri yapılmıştır. % 0,5-1-2 konsantrasyonlarda hazırlanan jellerin viskozite değerleri sırasıyla 12,8-78,3-973 mPa.san olarak ölçülmüştür. Difüzyon hücrelerinde, 37°C sıcaklıkta, selüloz asetat membran kullanılarak gerçekleştirilen salım hızı deneyleri sonucunda hesaplanan difüzyon katsayısında, artan polimer konsantrasyonu ile birlikte düşüş gözlenmiştir. Bu durumun etkin madde ve polimer ağı arasındaki etkileşimlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Pose-Vilarnovo ve ark., 2003).

1.2.3.3. Polietilen glikoller

Polietilen glikol (PEG) molekül ağırlığına bağlı olarak sıvı, yarıkatı ya da katı olabilmektedir. PEG200-PEG600 sıvı iken, PEG 1000 ve daha yukarı derecelere sahip olan polietilen glikol türleri katıdır. Polietilen glikol (PEG) parenteral, topikal, oftalmik, oral ve rektal preparatların hazırlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Merhem ve suppozituar sıvağı, tablet ve kapsül üretiminde lubrikant olarak tercih edilmektedirler (Weller ve Wade, 1994). Hidrofilik ve oldukça stabil maddelerdir. Deri üzerinde irritan değildirler. Deriden hızlıca penetre edilmemektedirler. Suda çözünebildiği için yıkama ile deriden kolaylıkla uzaklaştırılabilirler. Bu nedenle merhem sıvağları için oldukça faydalıdır (Weller ve Wade, 1994).

Polietilen glikoller ortalama molekül ağırlığına göre isimlendirilmektedir. Amerikan Farmakopesinde kayıtlı, 200 ile 8000 arasında molekül ağırlığına sahip olan çok sayıda polietilen glikol çeşidi bulunmaktadır. Bunlardan PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 540, PEG 600, PEG 900, PEG 1000, PEG 1450, PEG 1500, PEG 1540, PEG 3350, PEG 4000 ve PEG 8000 piyasaya sunulmak üzere ruhsat verilmiş topikal preparatların bileşiminde yer almaktadır (USP30 NF25, <http://www.accessdata.fda.gov>).

Oksprenolol HCl içeren PEG jel preparatlarının hazırlandığı bir çalışmada viskozite ölçümleri yapılmıştır. Artan kayma hızlarında ölçülen viskozite değerleri kullanılarak oluşturulan reogramlarda formülasyonların tiksotropik özellik gösterdiği görülmüştür (Baykara ve Yüksel, 1992).

1.2.4. Yarıkatı Preparatlar Üzerinde Yapılan Kontroller

Topikal preparatlar, diğer farmasötik şekiller gibi, terapötik olarak etkili, fiziksel ve kimyasal yönden stabil, kontamine olmamış ve iyi görünümlü olmalıdır. Raf ömrü boyunca bu özelliklerini korumalıdır. Serilerarası ve serileriçi önemli değişimler

olmamalıdır. Tekrardan aynı kalitede üretilebilirlik sağlanabilmelidir (Banker ve Rhodes, 1974; SUPAC SS).

Fiziksel, kimyasal ve biyolojik açıdan değerlendirilmesi gereken kriterler şunlardır: Görünüm, renk, koku, pH, viskozite, yapı analizi (Sertlik, kıvam, adezivlik, kohezivlik gibi), etkin maddenin stabilitesi, yardımcı madde/sıvağ stabilitesi, faz dağılımı (homojenite, faz ayrımı), su ve diğer uçucu madde kaybı, disperse fazdaki partikül boyutu, partikül kontaminasyonu, mikrobiyal kontaminasyon, salım ve biyoyararlanım (Banker ve Rhodes, 1974).

Topikal preparatlarda kimyasal bir değişme meydana geldiğinde renkte ve kokuda farkedilebilir kokular meydana gelebilmektedir. Özellikle lanolin ve yağlı maddeler kullanıldığında oksidatif reaksiyonlar sonucu sarı veya kahverengi renkler oluşabilmektedir (Banker ve Rhodes, 1974). Bu nedenle yarıkatılarda mutlaka duyuusal inceleme yapılmalıdır. Renk, koku, sürülebilirlik, homojenite ve görünüşte meydana gelebilecek bir değişim stabilite probleminin göstergesidir.

Ürünün fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik stabilitesinin takibi için yarıkatı ilaç şekillerindeki pH değişimlerinin mutlaka belirlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle pHmetre kullanılarak ölçümler gerçekleştirilmelidir.

1.2.4.1. Viskozite

Viskoelastik özellikteki yarıkatı preparatların reolojik özellikleri, materyallerin akış özellikleri, karıştırılmaları, ambalajlanmaları ve kullanım öncesinde bu ambalajlardan sıkılarak veya dökülerek alınmalarında içerilen bir faktördür. Bunun yanı sıra hasta kabul edilebilirliği, fiziksel stabilite, cilt üzerinde yayılma ve adhezyon, etkin madde salım özellikleri ve dolayısı ile biyoyararlanımı etkileyebilmektedir (Sanna ve ark., 2010; Sinko ve Singh, 2011).

Yapılan bir çalışmada % 0,5-1-2 a/a konsantrasyonlarda farklı Carbopol® türleri ile hazırlanan jellerden farklı membranlar kullanılarak in vitro ve ex-vivo yöntemlerle klorfeniramin maleat'ın salımı araştırılmıştır. Ayrıca formülasyonlar üzerinde organoleptik ve reolojik kontroller, etkin madde miktar tayini yapılmıştır. Sonuç olarak Carbopol® konsantrasyonu arttığında viskozitenin de arttığı ve bu artışın etkin maddenin salımını yavaşlattığı gözlenmiştir. Viskozite ve difüzyon arasında ters bir orantı saptanmıştır. Çünkü yüksek polimer konsantrasyonlarında aktif madde küçük polimerik ağız gözeneklerinde tutulmakta ve difüzyon öncelikle jelin içindeki kanallar yoluyla oluşmaktadır. Carbopol® konsantrasyonu arttıkça kanallar azalmış ve salım hızı düşmüştür. Permeabilite katsayısı da Carbopol® konsantrasyonu artışına bağlı olarak azalmıştır (Taş ve ark., 2004).

Farklı konsantrasyonlarda Eupatorium odoratum ekstresi içeren merhem ve jel formülasyonlarının viskozite ve yayılabilirlik (spreadability) kontrollerinin yapıldığı bir çalışmada ise viskozite ile yayılabilirlik arasında ters orantı olduğu gözlenmiştir. Viskozitedeki artışla beraber yayılabilirlikte azalma meydana gelmiştir (Ghosh ve Panda, 2010).

1.2.4.2. Yapı analizi

Deri üzerine uygulanan formülasyonlar için kabul edilebilir mekanik özellikleri sağlamaları önem taşır. Bu özellikler, uygulama kolaylığı ve uygulamaya uygun sertlik ve uygulama bölgesinde yeterince kalabilme gibi özelliklerdir. Bu amaçla formüller üzerinde yapı analizleri (tekstür analizleri) uygulanmaktadır. Bu amaçla kullanılacak cihazın analitik probu arzulanan/belirli bir derinliğe belirlenen hızda daldırılır (puncture, compression). Elde edilen kuvvet-zaman eğrisi üzerinden formülasyonun aşağıda verilen mekanik özellikleri incelenebilmektedir (Jones ve ark., 1997):

- Sertlik (Hardness/Firmness):
- Sıkıştırılabilirlik (Compressibility):
- Adezivlik

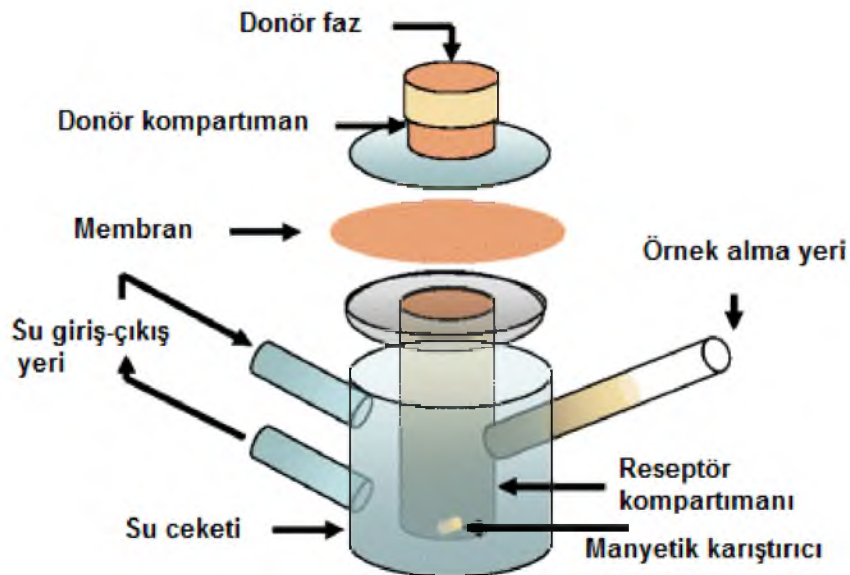
- Kohezivlik
- Viskozite indeksi

Tekstür analiz cihazında sıkıştırma (compression) metodu elastik/viskoelastik materyaller için kullanılmaktadır. Yarıkatı formülasyonlarda sertlik uygulanabilirliğini ve sıkıştırılabilirlik ise hem ürünün kaptan çıkış kolaylığını hem de sürülebilirliğini etkileyen aynı zamanda derideki hissedilebilirliğini belirleyen faktörlerdir (Jones ve ark., 1997; Cevher ve ark., 2008; Baloğlu ve ark., 2011). Düşük sertlik ve sıkıştırılabilirlik değerleri daha çok kabul görmektedir. Çünkü preparatın ambalajından kolaylıkla çıkabilmesi, müköz dokuya uygulanabilir ve yayılabilir olması gerekmektedir (Cevher ve ark., 2008; Baloğlu ve ark., 2011). Adezivlik, biyoadezyonu etkilemektedir. Kohezivlik ise kayma gerilimi uygulandıktan sonraki yapısal reformasyonun (yenilenme) boyutunu göstermektedir (Jones ve ark., 1997).

Bir çalışmada triamsinolon asetonit için farklı biyoadeziv polimerler kullanarak piyasa preparatına alternatif olacak yeni jel formülasyonları geliştirilmiş ve kullanılan polimerlerin, formülasyonların mekanik özelliklerine etkilerini incelenmiştir. Jeller, poloksamer 407, Carbopol® 934, kitozan ve HPMC kullanılarak hazırlanmıştır. Hazırlanan tüm formülasyonlar % 0,1 triamsinolon asetonit içeren piyasa preparatı (Kenacort-A Orabase®) ile karşılaştırılmıştır. Mekanik özelliklerin ölçümü, yapı analiz cihazında (TA-XT Plus texture analyzer) gerçekleştirilmiştir. Cihaza ait probun jel içerisine belirli hız ve mesafede daldırılması sağlanarak ölçümler alınmıştır; her bir formülasyon için sertlik, sıkıştırılabilirlik ve adhesivlik değerleri saptanmıştır. Bu sonuçlara göre kitozan-HPMC kombinasyonlarının düşük sertlik ve sıkıştırılabilirlik değerleri göstererek, en uygun mekanik özellikleri sağladığı bulunmuştur. Kitozan-HPMC kombinasyonlarının iyi mekanik özelliklerinden dolayı oral kavite için etkin madde sıvağı olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür (Amasya ve ark., 2012).

1.2.4.3. Etkin madde salımı

Etkili topikal formülasyonların geliştirilebilmesi için yarıkatı sıvağdan etkin madde çıkışında difüzyon özelliklerini belirlemek oldukça önemlidir. Bu durum özellikle uygulama bölgesinden etkin madde salımında sıvağdan difüzyonun hız sınırlayıcı adım olması durumunda daha fazla önem arz etmektedir. Yapılan araştırmalarda sıvağda etkin maddenin tutulması ve salımı ile uygulama sonrası terapötik etkinliği arasındaki ilişki hakkında fazla bilgi bulunmamaktadır. Birçok topikal formülasyon oldukça basit bileşimlerden oluşmasına rağmen uygulama bölgesinden etkin maddenin salım yeteneği sıvağlar, etkin madde-deri ve sıvağ-deri etkileşimleri gibi birçok faktör ile sınırlıdır (Katz and Poulsen, 1971). Etkin maddenin difüzyon katsayısı geçişin kontrolünde önemli parametrelerden biri olup birçok topikal preparatta etkin maddenin tutulması ve salımında önemli bir gösterge olarak ölçülmektedir (Lu ve Jun, 1998). Yarıkatı preparatlardan etkin maddenin salımı için kullanılan yöntemler arasında difüzyon hücresi deneyleri yer almaktadır. Dönen difüzyon hücresi ve Franz difüzyon hücresi kullanılmaktadır. Bunların içinde en yaygın kullanılan sistem Franz difüzyon hücresidir (Şekil 1.11) (Değim, 2007).



Şekil 1.11. Franz difüzyon hücresi (Gupta ve ark., 2013)

Etkin madde salımında kullanılan kinetikler

İn vitro salım hızı sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan kinetik modeller şunlardır (Ocak ve Ağabeyoğlu, 1998; Tehrani ve Mehramizi, 2000; Yüksel ve ark., 2000; Rsool ve ark., 2010; Christensen ve ark., 2011):

Sıfır derece kinetik: Sıfır derece kinetik sabit etkin madde salımına sahip ilaç taşıyıcı sistemlerini ifade etmektedir. Yani birim zamanda salınan etkin madde miktarı sabittir (Eşitlik 1.1). Bu sistemlere oral ozmotik tabletler, transdermal sistemler, düşük çözünürlükteki maddeler için matriks tabletler ve diğer ilaç taşıyıcı sistemler örnek olarak verilebilmektedir (Sinko ve Singh, 2011).

$$Q=Q_0-k_0t \quad (\text{Eşitlik 1.1})$$

Q: Salınan ya da çözünen etkin madde miktarı

Q₀: Çözeltide başlangıçtaki etkin madde miktarı

k₀: Sıfır derece hız sabiti (miktar/zaman)

t: zaman

Zamana karşı salınan etkin madde miktarları grafiğe geçirildiğinde eğimi k₀ olan bir doğru elde edilmektedir.

Birinci derece kinetik: Klasik dozaj şekilleri bu kinetiğe uyum sağlamaktadır (Eşitlik 1.2). Salım hızı etkin maddenin dozuna bağlıdır. Zamanla salınan etkin madde miktarı azalmaktadır. Poröz matris içerisinde suda çözünebilen etkin madde içeren farmasötik dozaj şekilleri için uygulanabilmektedir (Dash ve ark., 2010).

$$\ln Q_t = \ln Q_0 - \ln k_1 t \quad (\text{Eşitlik 1.2})$$

Q_t: t zamanında açığa çıkan etkin madde miktarı

Q₀: Çözeltide başlangıçtaki etkin madde miktarı

k₁: Birinci derece hız sabiti (zaman⁻¹)

t: zaman

Zamana karşı salınan etkin madde miktarlarının logaritması grafiği çizildiğinde eğimi k_1 olan bir doğru elde edilmektedir.

Higuchi kinetiği: Higuchi'nin yarıkatı sıvağdan etkin madde salımını açıklamak için geliştirdiği eşitlik, daha sonra homojen ve granüler matris sistemlerinde disperse halde bulunan katı etkin maddelerin difüzyonunu tanımlamak için de uygulanmıştır (Eşitlik 1.3). Bu eşitlik karekök kanunu olarak da bilinir. Salınan etkin madde miktarı zamanın kareköküne karşı grafiğe geçirildiğinde, etkin madde salımı difüzyon kontrollü ise, eğimi k sabitine eşit olan bir doğru elde edilir (Sinko ve Singh, 2011).

$$Q = k \cdot t^{1/2} \quad (\text{Eşitlik 1.3})$$

Q : t zamanında salınan etkin madde miktarı

k : Salım hızı sabiti (miktar/zaman^{1/2})

t : Zaman

Salınan etkin maddeye karşılık zamanın karekökü grafiğe geçirildiğinde eğimi k sabiti olan bir doğru elde edilmektedir.

Fick difüzyon kanunu (Robinson ve Lee, 1987): Etkin maddenin difüzyonla çıkışı Fick kanunu ile açıklanmaktadır. Denge durumunda difüzyon, I.Fick kanunu ile ifade edilmektedir:

$$J = -D \cdot \frac{dc}{dx} \quad \text{Eşitlik 1.4}$$

J : Akı (g/cm²/san)

D : Difüzyon katsayısı (cm²/san)

dC/dx : Konsantrasyon gradyanı

C : Konsantrasyon (g/cm³)

x : Molekülün katettiği mesafe (cm)

Eşitlik 1.4'deki eksi işareti geçişin az yoğun bölgeye doğru olduğunu göstermektedir. dC/dx , olup göstermektedir. I.Fick kanununa göre etkin maddenin yoğun buldukları ortamdan az yoğun oldukları ortama difüzyonu iki bölge arasındaki derişim gradyanı eşit oluncaya kadar devam etmektedir. Konsantrasyonun değişimi Eşitlik 1'e göre zamandan bağımsızdır. Ancak zamana bağlı olarak konsantrasyon değişirken, alınan mesafeye bağlı olarak da akı değişmektedir (Eşitlik 1.5):

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} \quad \text{Eşitlik 1.5}$$

Eşitlik 1.4 ve Eşitlik 1.5 birlikte yazıldığı taktirde Eşitlik 1.6 ortaya çıkmaktadır. Etkin maddenin membranın donör ve reseptör faz kısımlarında partisyonu (K: partiyon katsayısı) gözönüne alındığında Eşitlik 1.7 oluşmaktadır. Permeabilite katsayısı ($P = D \cdot K/x$) Eşitlik 1.7'e ilave edilirken, ve $C_1 \gg C_2$ olmak üzere Eşitlik 1.8 yazılmaktadır.

$$\frac{dM}{S \cdot dt} = D \cdot \frac{C_1 - C_2}{x} \quad \text{Eşitlik 1.6}$$

$$\frac{dM}{S \cdot dt} = \frac{DK(C_1 - C_2)}{x} \quad \text{Eşitlik 1.7}$$

$$\frac{M}{S} = C_1 \cdot P \cdot t \quad \text{Eşitlik 1.8}$$

Eşitlik 1.8, sabit etkin madde çıkışı yani sıfır derece salıma karşılık gelmektedir. Bu eşitlikten yola çıkarak akı değeri (J) hesaplanabilmektedir (Ocak ve Ağabeyoğlu, 1998).

M/S: Birim alandan (S) çıkan madde miktarı (M) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

P. C_1 : Akı (J) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{sa}$)

P:Membranın permeabilitesi

C_1 : Etkin maddenin donör fazda başlangıç konsantrasyonu ($C_1 \cong C_s$)

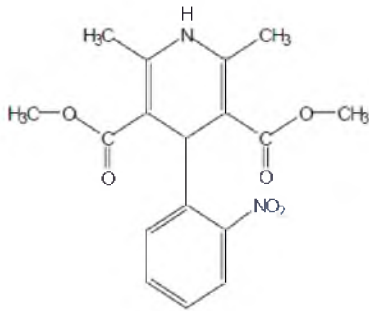
C_2 : Etkin maddenin reseptör fazda konsantrasyonu

1.3. Nifedipin

1.3.1. Yapısı ve Özellikleri (Clark's Analysis of Drugs And Poisons, 2005; USP 30 NF 25; Martindale, 2009; Sigma-Aldrich Co., 2013)

Kapalı Formülü: $C_{17}H_{18}N_2O_6$

Kimyasal formülü: 2,6-Dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat dimetilester. Çalışmamızda kullandığımız nifedipin α -polimorfudur.



Şekil 1.12. Nifedipinin molekül yapısı

Fiziksel özellikleri: Nifedipin sarı renkli kristalize bir tozdur. Pratik olarak suda çözünmez; etanolde az çözünür; aseton ve kloroformda çözünür (Çizelge1.3). Gün ışığına maruz kaldığında nitrozofenilpiridin türevine dönüşürken, ultraviyole ışığına maruz kaldığında ise nitrofenilpiridin türevi oluşmaktadır. Zayıf bazik özelliktedir; pKa değeri 3,93' tür (Gowda ve ark., 2010).

Çizelge 1.3. Nifedipinin çeşitli ortamlardaki çözünürlük değerleri (Maggi, 1995; Mcdaid, 1995; Grundy, 1996; Squillante ve ark., 1997; Squillante ve ark., 1998; Sigma-Aldrich, 2013).

ÇÖZÜNME ORTAMI	C _s * (mg/ml)	ÇÖZÜNME ORTAMI	C _s *(mg/ml)
Su	0,010	n-oktanol	14.75
Aseton	250 (20 °C)	İzopropil miristat	2,0
Metilen klorür	160 (20 °C)	Cis-Oleik asit	0.33
Kloroform	140 (20 °C)	Polietilen glikol 400	80.5
Etil asetat	50 (20 °C)	Propilen glikol	14.0
Metanol	26 (20 °C)	Nonanol	7,7
Etanol	17 (20 °C)	Dekanol	6,7
pH 4	0,0058 (37 °C)	Dodekanol	6,0
pH 7	0,0056 (37 °C)	Oleil	7.1
pH 9.0	0,0078 (37 °C)	Fosfat Tamponu (pH 7.0)	0,006
pH 13	0,006 (37 °C)	Dimetil izosorbit	84
Oktanol	8,1	Sodyum dodesil sülfat % 0.25 %0,5 %0,75 %1	(37 °C) 0,025 0,105 0,174 0,250

*C_s : Etkin maddenin ortamdaki çözünürlüğü

Saklama koşulları: Ağız sıkıca kapatılmış ve ışık geçirmeyen kaplarda 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nemden korunmalıdır. Çözeltileri karanlıkta veya 420 nm dalga boyundan daha büyük dalga boyundaki ışıktaki hazırlanmalı ve derhal kullanılmamalıdır.

Molekül ağırlığı: 346.33 g/mol

1.3.2. Kullanım Alanları

Nifedipin dihidropiridin sınıfı kalsiyum antagonistlerinin prototipidir. Bu sınıfta klinik kullanıma ilk giren ilaçtır. Vazodilatasyon etkilidir (Kayaalp, 2009; Martindale, 2009). Nifedipin, Prinzmetal anjina, hipertansiyon ve Raynaud sendromu gibi vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılır (Martindale, 2009). Kan basıncını çabuk düşüren kısa etkili bir ilaçtır. Bu özelliği nedeniyle, tekrarlanan dozlarda verildiğinde kan basıncında belirgin iniş-çıkışlar ve buna bağlı refleks kalp stimülasyonu yapmaktadır.

Bu nedenle nifedipinin hızlı salım yapan farmasötik şekilleri hipertansiyon tedavisinde tercih edilmemektedir. Belirtilen durum nedeniyle modifiye salımlı şekilleri hariç, nifedipinin hipertansiyon tedavisindeki önemi ve kullanışı azalmıştır (Kayaalp, 2009).

1.3.3. Farmakokinetik Özellikleri

Nifedipin oral verilişten sonra hızla ve tama yakın bir derecede absorbe edilmektedir. Sublingual verilişten sonra daha hızlı absorbe edildiği ileri sürülmüşse de, ağız boşluğundan hızlı absorbe edilmediği saptanmıştır (Clark's Analysis of Drugs And Poisons, 2005; Kayaalp, 2009).

Yoğun bir şekilde metabolize edilmektedir (Clark's Analysis of Drugs And Poisons, 2005; Martindale, 2009). Hızlı salım yapan formları mide-barsak kanalından absorpsiyonundan sonra karaciğerden ilk geçişteki eliminasyonundan sonra biyoyararlanım %50-70 civarındadır. İlacın etkisi alındıktan sonra yaklaşık 30 dakika ile bir saat içinde başlamakta ve doruk etki 30 dakika ile iki saat içinde görülmektedir. Bu tür preparatların farmakodinamik etki süresi yaklaşık olarak sekiz saattir. Kontrollü salım yapan formlarının bağıl biyoyararlanımı ise %68-86 civarındadır. Bu tür tabletler 24 saati aşkın bir süre ile hemen hemen sabit bir oranda nifedipin sağlayacak şekilde formüle edilmiştir. İlk dozdan sonra yaklaşık olarak 6-12 saat içinde plazma konsantrasyonu plato düzeyine ulaşmaktadır (Martindale, 2009).

Nifedipin vücutta iyi dağılmakta ve anne sütüne geçmektedir (Martindale, 2009). Proteinlere bağlanma oranı %92-98 oranındadır ve bu oran karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önemli ölçüde azalmaktadır (Clark's Analysis of Drugs And Poisons, 2005; Martindale, 2009). Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık olarak beş saattir (Kayaalp, 2009). Verilen nifedipinin %5'ten daha az bir kısmı değişmeden atılmaktadır. İnaktif metabolitleri, ana ilaçla birlikte esas olarak idrar ve az miktarda feçesle elimine edilmektedir (Martindale, 2009).

1.3.4. Yan Etkileri

Sık görülen yan etkileri, baş ağrısı, palpasyon (çarpıntı), yüzde ve bacaklarda cilt damarlarının vazodilatasyonuna bağlı olarak yanma hissi ve yüz kızarması ve ayak bileği ödemidir. Ayrıca hafif hiperkalemi yapabilmektedir. Daha seyrek görülen yan etkileri, baş dönmesi, ağız kuruluğu, bacak krampı, bulantı ve sporadik ventriküler prematür atış yapabilmektedir. Uzun süreli tedavilerde bu yan tesirlerin çoğu kendiliğinden ortadan kalkabilmekte veya azalabilmektedir (Kayaalp, 2009).

1.3.5. Etkileşimi

Nifedipin glikozidler, beta-blokörler, diüretikler, antikoagülanlar ve nitratlar dahil olmak üzere diğer ilaçlarla klinik önemi olan bir etkileşme göstermemektedir (Kayaalp, 2009).

1.3.6. Miktar Tayini Yöntemleri

Nifedipin tanıma ve tayin metodları genel olarak şunlardır (Rahman ve Azmi, 2005):

- Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC)
- Yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC)
- Gaz Kromatografisi (GC)
- Miseller elektrokinetik kromatografi
- Elektroanalitik yöntemler
- Akış enjeksiyon analizi
- Kütle spektrometresi (MS)
- UV spektrofotometri

Biyolojik sıvılarda nifedipin konsantrasyonunu belirlemek için en yaygın kullanılan yöntemler, HPLC ve GC'dir. Spektrofotometre ise hala kullanışlı ve ucuz bir yöntemdir (Rahman ve Hoda, 2002).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Alet ve Maddeler

2.1.1. Kullanılan Aletler

Cam malzemeler	İldam (Türkiye)
Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC)	Shimadzu DSC 60 (Japonya)
Etüv	Heraeus (Almanya)
Higrometre	Hygrometer (Almanya)
Franz difüzyon hücresi	İldam (Türkiye)
Hassas terazi	Sartorius, Almanya
İklim dolabı	Nüve İD 501 (Türkiye)
Manyetik karıştırıcı	Stuart SB 162-3 (İngiltere)
Membran filtre (selüloz ester, 0,8 µm)	Whatman (Almanya)
Mikropipetler (10-100 µl ve 100-1000 µl)	Rainin (ABD)
Mikropipet uçları (10-100 µl ve 100-1000 µl)	LP Italiana Spa (İtalya)
Plastik enjektör	Ayset (Türkiye)
pH metre	İnolab (İspanya)
Sirkülatörlü su banyosu	PolyScience 9002 (ABD)
SPSS Statistics Version 16.0	IBM Corp (USA)
Su arıtma sistemi	Milipor Mili-Q Gradient A10 (ABD)
Tek kullanımlık filtre	Sartorius Minisart (Almanya)
Texture Analyzer TA-XT Plus	Stable Micro Systems (İngiltere)
Texture Exponent 5.1.1.0	Stable Micro Systems (İngiltere)
Ultrasonik banyo	Ultrasonic LC 30 (Almanya)
UV Spektrofotometre	UV mini 1240 Shimadzu (Japonya)
Viskozimetre	Brookfield DV-II (ABD)

2.1.2. Kullanılan Madde ve Malzemeler

Absolü etanol	Sigma-Aldrich (Almanya)
Aerosil 200	Aklar Kimya (Türkiye)
Aerosil R972	Degussa (Almanya)
Balık nefsi	Aklar Kimya (Türkiye)
Beyaz balmumu	Aklar Kimya (Türkiye)
Beyaz vazelin	Aklar Kimya (Türkiye)
Boraks	Aklar Kimya (Türkiye)
Carbopol® 974 P NF	Parkoteks, Türkiye
Cutina	Türk Henkel (Türkiye)
Disodyum hidrojen fosfat dihidrat	Merck (Almanya)
Gliseril monostearat	Aklar Kimya (Türkiye)
Gliserin	Sigma-Aldrich (Almanya)
Hidroksipropil metil selüloz	Sigma-Aldrich (ABD)
İzopropil miristat	Sigma-Aldrich (Fransa)
İzopropil palmitat	Sigma-Aldrich (ABD)
Katı parafin	JT Baker (Hollanda)
Metanol HPLC Grade	Sigma-Aldrich (Almanya)
Metil paraben	Sigma-Aldrich (ABD)
Nifedipin	Sigma-Aldrich (ABD)
Polietilen glikol 400	Sigma-Aldrich (Belçika)
Polietilen glikol 6000	Merck (Almanya)
Polietilen glikol 10000	Merck (Almanya)
Pepton	J.D. Riedel (Almanya)
Potasyum dihidrofen fosfat	Merck (Almanya)
Propil paraben	Sigma-Aldrich (ABD)
Propilen glikol	Aklar Kimya (Türkiye)
Setil alkol	Merck (Almanya)

Sıvı parafin	Aklar Kimya (Türkiye)
Sodyum hidroksit	Sigma-Aldrich (Çek Cumhuriyeti)
Sodyum Klorür	Merck (Almanya)
Sodyum lauril sülfat	Sigma Aldrich (Almanya)
Span 80	Merck (Almanya)
Stearik asit	Merck (Almanya)
Stearil alkol	Merck (Almanya)
Susuz lanolin	BDH (İngiltere)
Trietanolamin	Merck (Almanya)
Tween 80	Merck (Almanya)

2.2. Yöntem

2.2.1. Etkin Madde

Bu çalışmada etkin madde olarak nifedipin kullanılmıştır. Çalışmalar, ışığa duyarlı bir etkin madde olan nifedipinin bozulmaması için karanlık ortamda yürütülmüştür (Nikolic ve ark., 2010; Sigma-Aldrich Co, 2013).

2.2.1.1.Fiziksel özellikleri

Nifedipin 346,33 molekül ağırlığında, sarı renkte, tatsız, kokusuz bir tozdur.

2.2.1.2.Polimorfik saflığı

Bu çalışmada α -polimorfu kullanılmıştır. Bunu doğrulamak üzere diferansiyel taramalı kalorimetri ile termal analizi yapılmıştır.

2.2.1.2.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Analizi

Yaklaşık 5mg nifedipin alüminyum bir kapsül içine konulmuş ve preslendikten sonra cihaza yerleştirilmiştir; 40-300°C sıcaklık aralığında 10°C/dak hızda, azot gazı altında termogramı elde edilmiştir.

2.2.1.3. Ultraviyole (UV) analizi

Nifedipin metanol içerisinde çözülerek 15 mg/100 ml konsantrasyonda stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bu stok çözelti, metanol ile ve etkin maddenin salım ortamı olarak kullanılacak olan 6:4 (h/h) oranında % 0,9 NaCl: PEG 400 çözeltisi ile seyreltilerek 0,0075mg/ml konsantrasyonda çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin UV spektrofotometresinde 200-400 nm aralığında UV spektrumları alınmış ve maksimum absorbans gösterdikleri dalga boyları (γ_{\max}) saptanmıştır.

2.2.1.3.1. Nifedipinin UV spektrofotometrik yöntemle kalibrasyon doğrularının hazırlanması

Metanol içerisinde nifedipinin 15mg/100ml stok çözeltisinden alınan farklı miktardaki numuneler, miktar tayini için metanol ile in vitro salım testi için çözünme ortamı ile 10'ar ml'ye tamamlanarak artan konsantrasyonlarda nifedipin içeren seri halinde çözeltiler hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbans değerleri, Bölüm 2.2.1.3'te anlatıldığı şekilde belirlenen γ_{\max} dalga boylarında okunmuştur. Elde edilen absorbans verileri ile konsantrasyona bağlı olacak şekilde doğru denklemleri oluşturulmuştur. Determinasyon katsayısı en yüksek ve artık kareler ortalaması en düşük olan seriye ait doğru denklemi salım hızı çalışmalarında kullanılmak üzere seçilmiştir (n=3) (SPSS 16.0, ABD).

2.2.1.3.2. UV spektrofotometri yönteminin analitik validasyonu

Analitik yöntem validasyonu olarak aşağıdaki işlemler yapılmıştır (Söğüt-Ertaş ve Kaya, 2005; ICH-Q(2)R(1)).

2.2.1.3.2.1. Analitik yöntemin doğruluğu ve geri eldesi

Analitik yöntemin doğruluğu, yöntem ile elde edilen deneme sonuçlarının gerçek değerlere yakınlığıdır. Bu yakınlığın tespit edilebilmesi için ilk olarak metanol ve etkin madde salım ortamında 3 farklı konsantrasyonda çözeltileri hazırlanmıştır. Her bir çözelti altı kez spektrofotometrede ölçülmüştür. Kalibrasyon doğru denklemlerinden hesaplanan konsantrasyon değerlerinden hareketle % geri elde değerleri bulunmuştur. Sonuçlar % geri elde değerlerinin ortalaması, standart sapması ve % bağıl standart sapması şeklinde verilmiştir.

2.2.1.3.2.2. Analitik yöntemin kesinliği

Bir yöntemin kesinliği, herhangi bir değer in tekrarlanabilme kabiliyetidir. Kesinlik üç başlık altında değerlendirilmektedir: Tekrarlanabilirlik, ara kesinlik ve tekrar elde edilebilirlik.

Tekrarlanabilirlik, aynı kişi tarafından aynı şartlarda kısa zaman zarfında sabit bir örneğin belli bir yöntem kullanılarak gerçekleştirilen işlemlerinin kesinliğidir. Aynı analist tarafından yüksek, orta ve düşük konsantrasyondan etkin maddeye ait çözelti hazırlanarak bu çözeltilerden altışar okuma yapılmış ve kalibrasyon denkleminde yerine konarak konsantrasyonlar hesaplanmış ve yüzde bağıl standart sapma (% BSS) değerleri bulunmuştur.

Tekrar elde edilebilirlik, laboratuvarlar arasındaki kesinlik değerini belirtmektedir. Objektif olan sonuç, yöntemin farklı laboratuvarlarda da aynı sonuçları vermesine bağlıdır.

Ara kesinlik ise ölçüm sürecinde laboratuvar içindeki çeşitlilikleri ifade etmektedir: Farklı günler, farklı analistler, farklı ekipmanlar gibi. Etkin maddenin miktar tayininde kullanılmak için yapılan kalibrasyonlarda farklı günlerdeki ara kesinliğin tayini için analist tarafından yüksek, orta ve düşük konsantrasyonda çözeltiler hazırlanarak spektrofotometrede üç gün ardı ardına altışar okuma yapılmıştır. Okunan değerler standart doğru denkleminde yerine konularak konsantrasyonlar ve elde edilen sonuçlara ait % BS değerleri hesaplanmıştır. Farklı analistlere ait ara kesinliğin tayininde ise UV-spektrofotometresinde farklı ortamlarda 0,009 mg/ml teorik konsantrasyonundan hareketle çözeltiler hazırlanarak altışar okuma yapılmış ve elde edilen absorbanslar kalibrasyon doğru denkleminde yerine konularak konsantrasyonlar ve bunlara ait % BS değerleri hesaplanmıştır.

2.2.1.3.2.3. Analitik yöntemin teşhis ve tayin alt sınırı

Bir analitik işlemin teşhis sınırı (Limit of Detection-LOD) bir numunede kesin bir değer olarak tayin etmeden sadece teşhis edilebilecek en düşük analit miktarıdır. Tayin sınırı (Limit of Quantification-LOQ) ise bir numunede uygun kesinlik ve doğrulukla kantitatif olarak tayin edilebilecek en düşük analit miktarıdır.

Herbir ortam için üç paralel kalibrasyonun en düşük değerindeki absorbanslarından standart sapma değerleri hesaplanmış ve bu değerlerin ortalaması, seçilen kalibrasyon doğrusunun eğimine bölünmüştür. Bu değer 3,3 ile çarpılarak teşhis sınırı (LOD), 10 ile çarpılarak da tayin sınırı (LOQ) belirlenmiştir.

2.2.2. Formülasyon Çalışmaları

Bu çalışmada etkin maddenin merhem, krem, hidrofilik ve lipofilik jeller şeklinde çeşitli yarıkatı preparatları hazırlanmıştır. Öncelikle tüm formülasyonlar belli bir süre boyunca dondurma-eritme (freze-thaw) döngüsüne tabi tutulmuştur. Bu işlem öncesinde ve sonrasında formülasyonlar organoleptik, pH, viskozluk, yapı analizi ve etkin madde miktar tayini testleri ile değerlendirilmiştir. Dondurma-eritme (freze-thaw) döngüsü devam ederken formülasyonlar sadece fiziksel görüntü olarak (faz, ayrışması, kremalaşma, faz dönüşümü) incelenmiştir. Bu açıdan döngüyü geçemeyen ve akışkanlığı fazla olan formülasyonlar elendikten sonra kalan formülasyonlar üzerinde in-vitro salım testleri yapılmıştır. Sonuçlar değerlendirilerek en son aşamada farklı yapılarda dört yarıkatı formülasyonu seçilerek hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testlerine alınmıştır. Çalışmanın bu gidişatındaki yöntemler ve detayları aşağıda verilmektedir.

2.2.2.1. Merhem formülasyonları

Merhem formülasyonlarına ait bileşimler Çizelge 2.1'de verilmektedir. Merhem formülasyonları aşağıda anlatıldığı şekilde hazırlanmıştır:

- *FM₁ formülasyonu*: Nifedipinin PEG400 içerisinde çözünmesi sağlanmıştır. Cam havana bir miktar lanolin alındıktan sonra üzerine azar azar nifedipin çözeltisi ilave edilerek havan eli yardımıyla karıştırılmıştır. Sıvının tamamı lanoline absorbe ettirilene kadar bu işlem sürdürülmüştür.
- *FM₂ formülasyonu*: Yağ fazı (Stearil alkol, beyaz vazelin ve propil paraben) ve su fazı (propilen glikol, sodyum lauril sülfat, metil paraben ve su) ayrı ayrı kaplarda 70-72°C' ye kadar ısıtılmıştır. Nifedipin su fazına ilave edilmiştir. Su fazı yağ fazının üzerine yavaşça ilave edilerek soğuyana kadar karıştırılmıştır.
- *FM₃ formülasyonu*: FM₂ formülasyonu gibi hazırlanmıştır. Etkin madde bu merheme porsiyonlar halinde ilave edilmiştir. Homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılmıştır.

- *FM₄ formülasyonu*: Setostearil alkol, eşit miktarlardaki setil ve stearyl alkolün bir kapsülde su banyosu üzerinde eritilip karıştırılması ile hazırlanmıştır. Daha sonra kalan maddeler de beraberce eritilerek pat kıvamını alıncaya kadar karıştırılmıştır. Katılaşmaya yakın nifedipin porsiyonlar halinde ilave edilmiştir.
- *FM₅ formülasyonu*: Yağ fazı (setil alkol, stearyl alkol ve beyaz vazelin) 70°C'ye kadar ısıtılmıştır. Suyun üçte birine sodyum lauril sülfat, propilen glikol ilave ederek su banyosu üzerinde aynı sıcaklıkta (70°C) ısıtılmıştır. Geri kalan suda metil paraben çözülüp bu çözelti de 70°C'ye kadar ısıtılmıştır. Su fazları bir araya getirilerek yağ fazının üzerine ilave edilmiştir. Bir süre karıştırıldıktan sonra nifedipin porsiyonlar halinde eklenerek soğuyana kadar karıştırma işlemine devam edilmiştir.

Çizelge 2.1. Merhem formülasyonlarının bileşimleri.

MERHEM FORMÜLASYON BİLEŞİMLERİ					
MADDELER	FM₁	FM₂	FM₃	FM₄	FM₅*
Nifedipin	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g
SIVAĞLAR (% a/a)					
Susuz lanolin	12,47	-	-	5	-
Beyaz vazelin	80,78	25	25	85	20
PEG 400	6,74	-	-	-	-
Stearyl alkol	-	25	25	-	5
Propilen glikol	-	12	12	-	8
Sodyum lauril sülfat	-	1	1	-	1
Su	-	37	37	-	61
Setostearil alkol	-	-	-	5	-
Katı parafin	-	-	-	5	-
Setil alkol	-	-	-	-	5
KORUYUCU (gram)					
Metil paraben	-	0,025	0,025	-	0,15
Propil paraben	-	0,015	0,015	-	-

*FM₅ formülasyonu endüstriyel merhem adıyla refere edildiğinden dolayı merhemler grubunda incelenmiştir (Baykara ve ark., 2007).

2.2.2.2. Krem formülasyonları

Krem formülasyonlarının bileşimleri Çizelge 2.2'de verilmekte ve hazırlanışları aşağıda anlatılmaktadır.

- *FK₁ formülasyonu*: Balık nefsi ve beyaz balmumu küçük parçalara bölünerek bir kapsüle alınmıştır. Üzerine sıvı parafin ilave edilerek 70-72°C'ye kadar ısıtılmıştır. Küçük bir behere alınan boraks artılmış suda çözülüp su banyosunda 70-72°C'ye kadar ısıtılmıştır. Bu çözelti aynı sıcaklıktaki önceki erimiş karışım üzerine yavaş yavaş ve hızla karıştırılarak ilave edilmiştir. Soğuyuncaya kadar devamlı karıştırılmıştır. Katılaşmaya yakın nifedipin ilave edilmiştir.
- *FK₂ formülasyonu*: Setil alkol, stearil alkol ve beyaz vazelin bir kapsül içinde su banyosu üzerinde 70°C'ye kadar ısıtılmıştır. Bir beherde, artılmış suyun üçte birine sodyum lauril sülfat, propilen glikol ilave ederek su banyosu üzerinde aynı sıcaklıkta (70°C) ısıtılmıştır. Geri kalan su, metil paraben ilave edilerek 70°C'ye ısıtılmıştır. Sulu fazlar biraraya getirilmiştir. Yağlı fazın üzerine, karıştırılarak, ilave edilmiştir. Soğuyuncaya kadar devamlı karıştırılmıştır. Katılaşmaya yakın nifedipin azar azar ilave edilmiştir.

Çizelge 2.2. Krem formülasyonlarının bileşimleri.

KREM FORMÜLASYON BİLEŞİMLERİ		
MADDELER	FK₁	FK₂
Nifedipin	0,5 g	0,5 g
SIVAĞLAR (% a/a)		
Stearik asit	-	2
Su	19	63
Balık nefsi	12,5	-
Sıvı parafin	56	16
Boraks	0,5	-
Beyaz balmumu	12	-
Gliseril monostearat	-	2
Gliserin	-	9
Setil alkol	-	4
Tween 80	-	3,16
Span 80	-	0,84
KORUYUCU (gram)		
Metil paraben	-	0,18
Propil paraben	-	0,02

2.2.2.3. Jel formülasyonları

2.2.2.3.1. Lipofilik jel formülasyonları

Lipofilik jel formülasyonlarına ait bileşimler Çizelge 2.3'te verilmekte ve hazırlanışları aşağıda anlatılmaktadır.

- *FLJ₁ formülasyonu*: 19,55 mg izopropil miristata nifedipin ilave edilerek çözünmesi sağlanmıştır. Geri kalan maddeler sıcak su banyosunun üzerinde bir porselen kapsül içinde karıştırılmıştır. Bir süre sonra nifedipinin izopropil miristattaki karışımı yavaşça ve karıştırma işlemine devam edilerek kapsüle ilave edilmiştir. Soğuyuncaya kadar devamlı karıştırılmıştır.
- *FLJ₂ formülasyonu*: Aerosil 200 ve 80g izopropil palmitat sıcak su banyosunun üzerinde karıştırılmıştır. Nifedipin kalan 9,95g izopropil palmitata

ilave edilerek iyice karıştırılmıştır. İki ayrı karışım birleştirilmiştir. Sıcak su banyosunun üzerinden alınarak soğuyuncaya kadar karıştırma işlemine devam edilmiştir.

- *FLJ₃ ve FLJ₄ formülasyonları*: Yardımcı maddeler sıcak su banyosunda önce homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılmıştır. Sıcak su banyosunun üzerinden alınarak soğuyuncaya kadar karıştırma işlemine devam edilmiştir. Katılaşmaya yakın nifedipin azar azar ilave edilmiştir.

Çizelge 2.3. Lipofilik jel formülasyonlarının bileşimleri.

LİPOFİLİK JEL FORMÜLASYON BİLEŞİMLERİ				
MADDELER	FLJ₁	FLJ₂	FLJ₃	FLJ₄
Nifedipin	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g
SIVAĞLAR (% w/w)				
İzopropil miristat	90	-	-	-
Aerosil 200	10	10	-	4
İzopropil palmitat	-	90	-	-
Aerosil R 971	-	-	4	-
Cutina	-	-	3	3
Sıvı parafin	-	-	93	93

2.2.2.3.2. Hidrofilik jel formülasyonları

PEG içeren jel formülasyonları

PEG içeren jel formülasyonlarına ait bileşimler Çizelge 2.4'te verilmektedir.

Formülasyonların hazırlanışı: 7,5 g PEG 400 içerisinde nifedipinin iyice çözünmesi sağlanmıştır. Ayrı bir yerde formülasyonda yer alan PEG 6000 veya 10000 sıcak su banyosunun üzerinde bir kapsül içinde eritilmiş ve koruyucu ilave edilmiştir. Sonra kalan PEG 400 bu karışımlara ilave edilmiştir. FHJ₃ formülasyonunda yer alan Aerosil bu aşamadan sonra dahil edilmiş ve karışım sıcakken çözünmesi sağlanmıştır. Son olarak da nifedipinin PEG 400 içindeki çözeltisi yavaşça eklenmiştir. Soğuyana kadar karıştırma işlemine devam edilmiştir.

Çizelge 2.4. PEG içeren jel formülasyonlarının bileşimleri

PEG İÇEREN FORMÜLASYON BİLEŞİMLERİ			
MADDELER	FHJ₁	FHJ₂	FHJ₃
Nifedipin	0,5 g	0,5 g	0,5 g
SIVAĞLAR (% a/a)			
PEG 400	95	92	92
PEG 6000	5	5	-
PEG 10000	-	-	5
Aerosil R971	-	3	3
KORUYUCU (gram)			
Metil paraben	0,1	0,1	0,1

HPMC içeren jel formülasyonları

HPMC içeren jel formülasyonlarına ait bileşimler Çizelge 2.5'te verilmektedir. Kullanılan HPMC' un molekül ağırlığı 26000' dir.

Formülasyonların hazırlanışı: HPMC yavaşça suya ilave edilmiştir. Bir gece bekletilmiştir. Parabenler etanolde çözülmüştür. Nifedipin propilen glikol içerisinde disperse edilmiştir. Bu karışıma parabenli çözelti eklenmiştir. Oluşan jele nifedipinli karışım ilave edilerek iyice karıştırılmıştır.

Çizelge 2.5. HPMC içeren jel formülasyonlarının bileşimleri.

HPMC İÇEREN JEL FORMÜLASYON BİLEŞİMLERİ		
MADDELER	FHJ₄	FHJ₅
Nifedipin	0,5 g	0,5 g
SIVAĞLAR (% a/a)		
HPMC	3,015	6,030
Propilen glikol	10,050	10,050
Mutlak etanol	10,050	10,050
Su	76,885	72,97
KORUYUCU (gram)		
Metil paraben	0,18	0,18
Propil paraben	0,1	0,1

Carbopol® 974P içeren jel formülasyonları

Carbopol® 974P içeren formülasyonlara ait bileşimler Çizelge 2.6'da verilmektedir. Bu formülasyonların tamamında etken madde moleküler düzeyde çözünmüş haldedir.

- *FHJ6 formülasyonunun hazırlanışı:* 74,55 g suya Carbopol® 974P ilave edilmiş ve bir gece bekletilerek tam olarak çözünmesi sağlanmıştır. Parabenler etanolde çözülmüştür. Nifedipin, propilen glikol ve etanol-paraben çözeltisi ile birleştirilmiştir. Bu çözelti, polimer çözeltisine ilave edilmiştir. Oluşan jelin pH'sı, trietanolamin çözeltisi ile ayarlanmıştır.
- *FHJ7 formülasyonunun hazırlanışı:* 67,66 g suya Carbopol® 974P ilave edilmiş ve bir gece bekletilerek tam olarak çözünmesi sağlanmıştır. Propilen glikol, gliserol ve nifedipin karıştırılmış ve bu çözelti yavaşça karıştırılarak polimerik jele ilave edilmiştir. Jelin pH ayarı trietanolamin ile yapılmıştır.
- *FHJ8, FHJ9, FHJ10 ve FHJ11 formülasyonlarının hazırlanışı:* Propilen glikole Carbopol® 974P ilave edilmiş ve bir gece bekletilerek tam olarak çözünmesi sağlanmıştır. Nifedipinin PEG 400'deki çözeltisi hazırlanmıştır. Oluşan jele, bu çözelti yavaşça karıştırılarak ilave edilmiştir. pH ayarı trietanolamin çözeltisi ile yapılmıştır.

CARBOPOL® İÇEREN JEL FORMÜLASYON BİLEŞİMLERİ						
MADDELER	FHJ₆	FHJ₇	FHJ₈	FHJ₉	FHJ₁₀	FHJ₁₁
Nifedipin	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g
SIVAĞLAR (% a/a)						
Propilen glikol	10,050	30	92,5	92	91	89
Absolü etanol	10,050	-	-	-	-	-
Carbopol® 974 P NF	1,005	0,5	0,5	1	2	4
PEG 400	-	-	7	7	7	7
Gliserin	-	1	-	-	-	-
Su	78,895	68,5	-	-	-	-
KORUYUCU (gram)						
Metil paraben	0,18 g	-	-	-	-	-
Propil paraben	0,1 g	-	-	-	-	-
pH AYARLAYICI (gram)						
Trietanolamin çözeltisi (%50 a/a)	3,67 (3,5 ml)	-	-	0,52 (0,5mL)	1,47 (1,4 mL)	3,67 (3,5 ml)
Trietanolamin	-	0,4975	-	-	-	-

Çizelge 2.6. Carbopol® içeren jel formülasyonlarının bileşimleri

2.2.3. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Kontroller

Aşağıda verilen kontroller, preparatın üretiminden sonraki 24. saatte başlangıç ölçümler olarak yapılmıştır. Sonrasında preparat dondurma-eritme döngüsüne alınmıştır.

2.2.3.1.Dondurma-eritme döngüsü

Bu döngüde dondurma sıcaklığı $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ve eritme sıcaklığı ise $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ olarak belirlenmiştir. Hazırlanan preparatlar başlangıç kontrolleri takiben, bir gün süre ile derin dondurucuda ve takiben bir gün süre ile iklim dolabında kalmak koşuluyla toplam 7 gün boyunca bu teste tabi tutulmuştur. Preparatların yerleri her gün aynı saatte değiştirilmiş ve her günün sonunda yeri değiştirilmeden önce preparatlarda bir

fiziksel değişiklik olup olmadığı görsel olarak kontrol edilmiştir. Böyle bir değişiklik olması durumunda formülasyon elenmiştir. Yedinci gün sonunda bu işleme fiziksel olarak dayanıklı kalan formülasyonlara aşağıda verilen tüm kontroller uygulanmıştır.

2.2.3.2. Organoleptik kontroller

Formülasyonların oda sıcaklığında, renk, homojenite, koku, sürülebilirlik özellikleri incelenmiştir.

2.2.3.3. pH ölçümü

PEG, HPMC ve Carbopol® 974P jel formülasyonlarının pH değerleri, bir pHmetre ile ölçülmüştür. Lipofilik jel, merhem ve krem formülasyonlarının pH ölçümü ise yağlı yapıda oldukları için yapılmamıştır.

2.2.3.4. Etkin madde miktar tayini

Etkin madde miktar tayini için merhem ve krem formülasyonlarından 250 mg'lık kütleler bir beher içine tartılarak alınmıştır. Su banyosu üzerinde bu preparatların erimesi sağlandıktan sonra metanol ilave edilmiştir; böylece etkin maddenin metanole geçmesi sağlanmıştır. Bu çözelti balonjode 50 mL'ye tamamlanmıştır. Oluşan dispersiyon 0,45 µm'lik membran filtreden süzölmüştür. Süzöntü, metanolla seyreltilerek UV spektrofotometresinde okunmuştur.

Jellerin etkin madde miktar tayini yönteminde ise daha farklı bir yöntem kullanılmıştır. Jelerde kullanılan maddeler metanolde rahatça çözünebildiği için, 250 mg olarak tartılan jelle ısı ile eritme işlemi uygulamaksızın, doğrudan yaklaşık olarak 30ml metanol ilave edilmiştir. Bu karışım, manyetik karıştırıcı üzerinde 500rpm'de yaklaşık olarak 30 dakika süre ile karıştırılmıştır. Bu karışım, balonjode 50ml'ye

tamamlandıktan sonra 0,45µm'lik membran filtreden süzölmüştür. Süzöntü, metanolla seyreltilerek UV spektrofotometresinde okunmuştur.

Okunan absorbans değerleri, metanol için saptanan kalibrasyon doğru denkleminde yerine konularak yüzde etkin madde miktarı hesaplanmıştır.

Hem merhem ve krem formölasyonları hem de jel formölasyonlarının etkin madde miktar tayini hesaplanırken üçer paralel çalıştırılmıştır.

2.2.3.5. Viskozite

Hazırlanan formölasyonların viskozite ölçömlerinde Brookfield SD II viskozimetresi kullanılmıştır. Krem ve merhem formölasyonları için TF 96, jeller için ise L4 kodlu mil (spindle) tercih edilmiştir. Bütün ölçömler oda sıcaklığında yapılmıştır. Viskozimetrenin, her hızda 10'ar san bekletilmek üzere sekiz farklı hızında (0,5-1-2,5-5-10-20-50-100 rpm) ölçölen viskozite değerleri (cp-centipoise) kaydedilmiştir. Her ölçüm, artan hızları takiben 100 rpm' den geriye doğru azalan hızlarda da yapılmıştır.

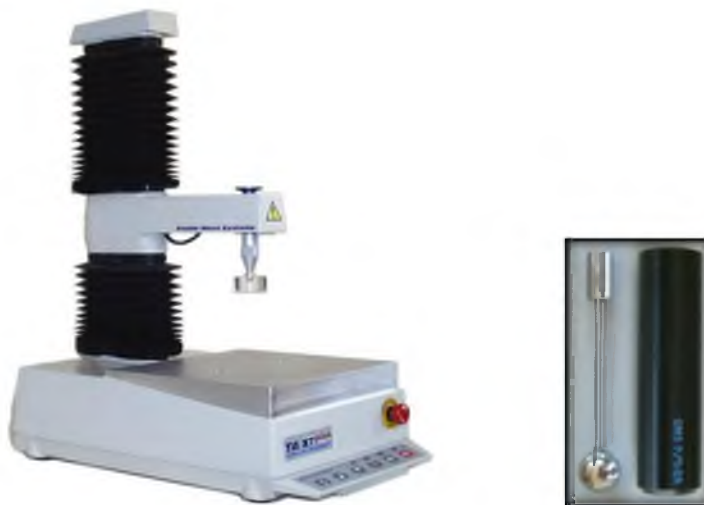
2.2.3.6. Yapı analizi tayini

Jellerin mekanik özelliklerini ve hızlandırılmış ve/veya uzun süreli stabilite testinin mekanik özellikler üzerine etkisini incelemek amacıyla, yapı analiz cihazı kullanılmıştır. Elde edilen formöller üzerinde üretimlerini takiben 24 saat sonra (İLK) ve dondurma-eritme döngüsü uygulandıktan sonra (SON) gerçekleştirilen testler için Çizelge 2.7'de gösterilen deney şartları uygulanmıştır.

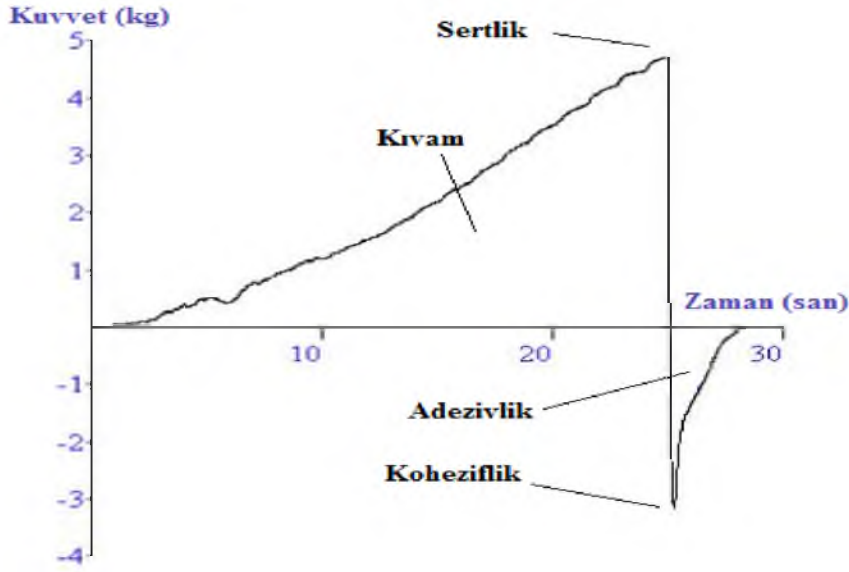
Çizelge 2.7. Yapı analizi testine ait deney şartları.

Deney şartları	Jel tipi formülasyonlar	Yarıkatı formülasyonlar
Test metodu	Sıkıştırma ile kuvvet ölçümü	Sıkıştırma ile kuvvet ölçümü
Mod	Başlangıca geri dönüş modu	Başlangıca geri dönüş modu
Analitik prob tipi	Perspex (Delrin) prob, P/0.5R	Çelik sferik prob, P/1S
Trigger kuvveti	5 g	10 g
Test öncesi hız	0.5 mm/sn	1 mm/sn
Test hızı	0.5 mm/sn	1 mm/sn
Test sonrası hız	0.5 mm/sn	1 mm/sn
Jele batma mesafesi	5 mm	15 mm
Hedef modu	Kuvvet	kuvvet
Yük hücre kapasitesi	5 kg	5 kg
Veri hızı	200 pps	200 pps
Sıcaklık	Oda sıcaklığı	Oda sıcaklığı
Ölçüm kabı	-	-

Test, jellerin içinde bulunduğu 100 ml'lik kavanozlar içinde uygulanmıştır. Cihazın probu, jelin içerisine önceden belirlenen hızla ve önceden belirlenen derinliğe kadar daldırılmış ve sonra aynı hızla jelin yüzeyine geri çekilmiştir (Çizelge 2.7). Elde edilen güç-zaman eğrisine ait tepe noktası ve eğri altında kalan alan kullanılarak jelin mekanik özellikleri (jel sertliği, sıkıştırılabilirliği, adezivliği gibi parametreler) alete ait Texture Exponent 5.1.1.0. yazılım paket programı ile belirlenmiştir.



Şekil 2.1. Yapı analizi cihazı ve proble



Şekil 2.2. Yapı analizi grafiğinin şematik gösterimi.

2.2.4. Formülasyon Seçimi

Dondurma-eritme döngüsü sonrasında fiziksel olarak dayanıklı kalan, akışkan olmayan ve sürülebilirlik açısından uygun olan formülasyonlar, bir sonraki teste tabi tutulmak üzere oda sıcaklığında bekletilmiştir. Merhem formülasyonlarından FM₁, FM₄ ve FM₅, krem formülasyonlarından FK₁ ve FK₂, lipofilik jellerden FLJ₁, hidrofilik jellerden ise FHJ₆, FHJ₇, FHJ₉, FHJ₁₀ ve FHJ₁₁ formülasyonları seçilmiştir.

2.2.4.1. Salım hızı testinin yapılışı

Salım Hızı Testinde Kullanılan Ortam: Salım hızı testinde kullanılan 6:4 (v/v) oranında % 0,9 NaCl : PEG 400 çözeltisi aşağıdaki gibi hazırlanmıştır (Squillante ve ark., 1998)

Formülü:

NaCl.....	2,7 g
PEG 400.....	200 ml
Distile su.....y.m	300 ml

Hazırlanışı: Sodyum klorür 300 ml distile suda çözülür ve üzerine yavaşça PEG 400 ilave edilir.

Salım hızı testinin yapılışı: Yarıkatı formülasyonlardan etkin maddenin salımı için modifiye Franz hücresi kullanılmıştır. Franz hücresinin reseptör faz hacmi 28 ml ve çıkışın gerçekleştiği yüzey alanı ise 3,58 cm²'dir. Reseptör fazda ortam sıvısı olarak % 0,9 NaCl: PEG 400 çözeltisi (6:4, v/v) ve ortam sıvısı ile hidrate edilmiş selüloz ester membran (0,8 µm) kullanılmıştır. Yarıkatı preparat, donör kompartmana bir ucu kapalı cam bir boruya sürülerek yerleştirilmiştir. Reseptör fazın sıcaklığı 37 ± 0,5 °C'ye ayarlanmıştır. Manyetik karıştırıcı üzerinde konumlandırılmış hücreler 300 rpm hızda karıştırılmıştır. Reseptör fazdan 1/2, 1, 2, 4, 6 ve 8. saatlerde 1 ml hacimde örnekler alınmıştır. Reseptör faza aynı sıcaklıkta, alınan örnek hacmine eşit hacimde saf salım ortamından ilave edilmiştir. Alınan numuneler UV spektrofotometrede 238 nm'de dalga boyunda ölçülmüştür.

Zamana karşı % salınan miktarlar hesaplanmıştır. Bu bulgular Bölüm 1.2.4.3'te verilen kinetiklere uyarlanarak salım hızı mekanizması belirlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca stabilite çalışmalarında salım profillerinde bir değişiklik olup olmadığını gözlemek için f₂ benzerlik faktörü hesaplanmıştır (Eşitlik 1.9) (Yüksel ve ark., 2000).

$$f_2 = 50 \log \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{-0.5} \times 100 \quad (\text{Eşitlik 1.9})$$

f₂ : Benzerlik faktörü

R_t : Referans formülün t anındaki çözünme yüzdesi

T_t : Test formülün t anındaki çözünme yüzdesi

n : Çözünme sırasında numune alma zamanlarının sayısı

2.2.5. Stabilite Çalışmaları

Gerçekleştirilen tüm kontroller ve salım hızı testi sonrasında sonuçlar değerlendirilerek formülasyonlar seçilmiştir. Lipofilik bir jel (FLJ₁), hidrofilik bir jel (FHJ₁₀), yağ içinde su tipi krem (FK₁) ve su içinde yağ tipi krem (FM₅) olmak üzere dört adet formülasyon tercih edilmiştir. Bu formülasyonlardan ikişer seri (100'er gram) daha hazırlanmıştır. Hazırlanan preparatlar stabilite çalışmalarında kullanılmıştır. Organoleptik özellikler, pH, viskozite, yapı analizi ölçümleri, etkin madde miktar tayini, in vitro salım hızı ve mikrobiyolojik kontroller yapılmıştır.

2.2.5.1. Uzun süreli stabilite testi

Seçilen formülasyonlarla hazırlanan yarıkatı 25 ± 2 °C' de 60 ± 5 RH' de saklanmıştır. Uzun süreli stabilite testi için hazırlanan her bir seri için 0, 3, 6, 9 ve 12. aylarda rutin kontroller yapılmıştır (ICH Q1A(R2)).

2.2.5.2. Hızlandırılmış stabilite testi

Bir seri ise 40 ± 2 °C' de 75 ± 5 RH' de hızlandırılmış stabilite testine tabi tutulmuştur. Hızlandırılmış stabilite testleri ise 0, 3 ve 6. aylarda gerçekleştirilmiştir (ICH Q1A(R2)).

2.2.5.3. Mikrobiyolojik kontroller

Formülasyonların mikrobiyolojik kontrolleri, Avrupa Farmakopesine (EP 6.0) uygun olarak yapılmıştır. Belirli zaman aralıklarında (başlangıç, 3., 6., 9. ve 12. ay) gerçekleştirilen mikrobiyolojik kontroller için dört formülasyondan alınan örnekler aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır:

Örneklerin hazırlanması: Preparattan 10 g miktarda örnekler rastgele olarak alınmıştır.

- ❖ Suda çözünen preparatlar: Karbopol jel içeren preparattan (FHJ₁₀) alınan örnek pH'sı 7,0 olan tamponlu sodyum klorür-pepton çözeltisinde 1/10 oranında seyreltilmiştir.
- ❖ Yağlı ürünler: Merhem (FM₅), krem (FK₁) ve lipofilik jel (FLJ₁) formülasyonlarından alınan örnekler ağırlığının yarısından fazla olmamak koşulu ile steril polisorbitat 80, yüzey etkin madde olarak ilave edilerek homojenize edilmiştir. 40°C'yi aşmamak koşuluyla ısıtılarak dikkatlice karıştırılmıştır. Alınan örneğin 1/10 oranında seyreltilmesi için, önceden ısıtılmış pH'sı 7,0 olan, sodyum klorür-pepton çözeltisi eklenmiştir. Emülsiyonun en kısa zamanda oluşması için sıcaklık korunurken, dikkatlice yaklaşık 30 dakika süre ile karıştırma işlemi yapılmıştır.

Örneklerin incelenmesi: Hazırlanan örnekler incelenirken yüzeye yayma yöntemi uygulanmıştır. Bu amaçla bakteriler için soya fasulyesi kazein ekstresi besiyeri, mantarlar için Antibiyotikli Sabouraud-glikoz agar kullanılmıştır.

Besi yerinin hazırlanışı: Soya fasulyesi kazein ekstresi besiyeri istenen miktarda hazırlanıp pH 7,3 olacak şekilde ayarlandıktan sonra otoklavda 121°C'de 15 dakika süre ile sterilize edilmiştir.

Antibiyotikli Sabouraud-glikoz agar besiyeri hazırlandıktan sonra pH'sı 5,6'ya ayarlanıp, otoklavda 121°C'de 15 dakika süre ile sterilize edilmiştir. Kullanımdan önce her bir litre ortama 0,1 g steril benzil penisilin sodyum ve 0.1 g steril tetrasiklin çözeltileri ilave edilmiştir. Hazırlanan besiyerleri otoklavdan alındıktan sonra sıcaklığının yaklaşık olarak 45°C'ye düşmesi beklenmiş ve sonra 9 mm çaplı petrilere yaklaşık 15-20 ml miktarda dökülmüştür. Bir süre besiyerinin katılaşması için petri banko üzerinde bekletilmiştir.

Daha önce hazırladığımız numunelerden 1'er ml alınarak besiyeri üzerine steril eküviyonla yayılmıştır. Her seyreltilmiş numune için 2 petri kutusu kullanılmıştır. Petri, bakteriler için 30-35°C'de; mantarlar ve mayalar için 20-25°C'de en az 5 gün süre ile inkübe edilmiştir.

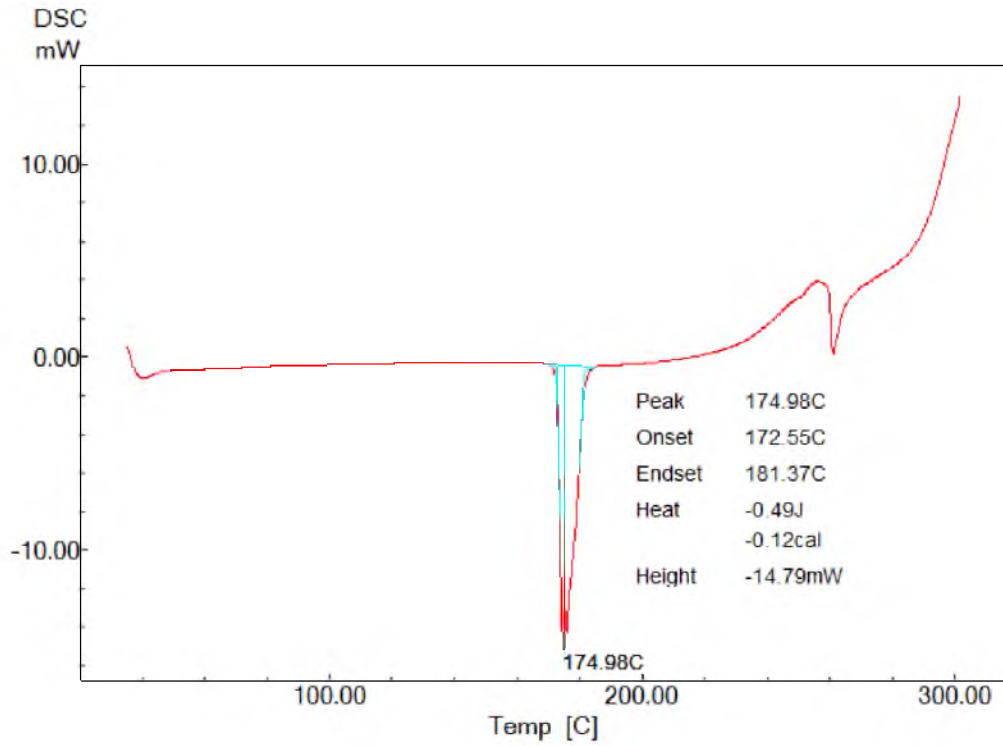
Koloni sayımı için ön koşul, petrilere bakteriler için 30-300 arası koloni sayısı ve mantarlar için ise en fazla 100 koloni oluşumudur. Bu durumlar dikkate alınarak sayım işlemi yapıp seyreltme faktörü ile çarpılarak 1 g veya 1 ml'deki koloni oluşturan ünite sayısı belirlenmiştir (ml'deki CFU sayısı).

3.BULGULAR

3.1. Nifedipin İle İlgili Yapılan Çalışmalara ait Bulgular

3.1.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) ile Analizi

Nifedipinin DSC kullanılarak yapılan termal analizi sonucu elde edilen termogram Şekil 3.1’de verilmiştir. Buna göre etkin madde kristal yapıda olup erime noktası 174,9°C’dir.

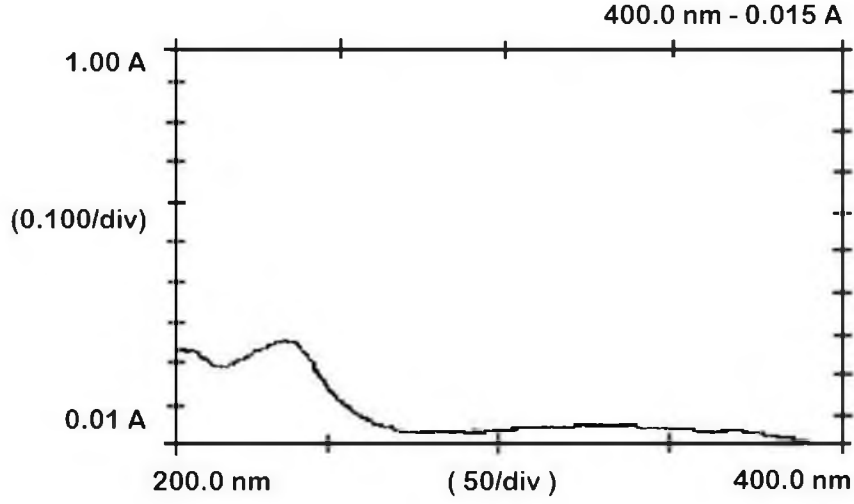


Şekil 3.1. Nifedipine ait DSC termogramı

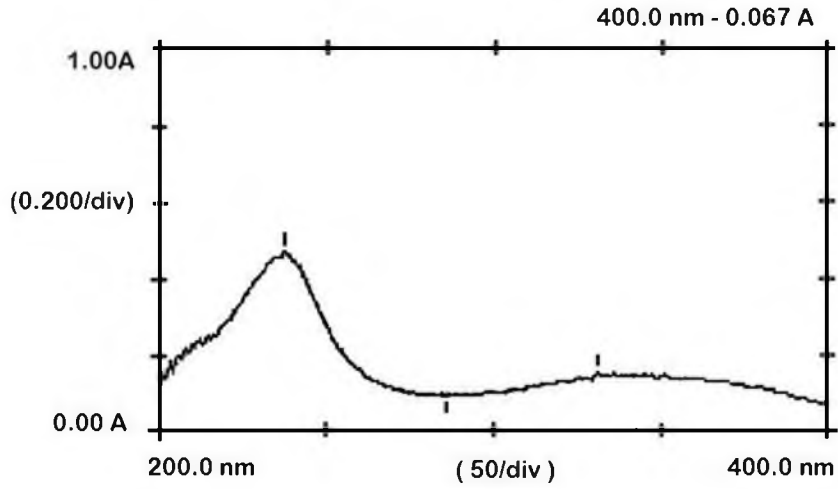
3.1.1. Nifedipinin UV Spektrumunun Belirlenmesi

Bölüm 2.2.1.3’te anlatıldığı şekilde etkin maddenin metanol ve salım ortamında (% 0,9 NaCl: PEG 400 h/h) hazırlanan çözeltilerinden elde edilen UV spektrumları Şekil

3.2 ve 3.3'te gösterilmiştir. Buna göre nifedipinin maksimum absorbans verdiği dalga boyları metanol ortamı için 236nm, salım ortamı için 238nm olarak belirlenmiştir.



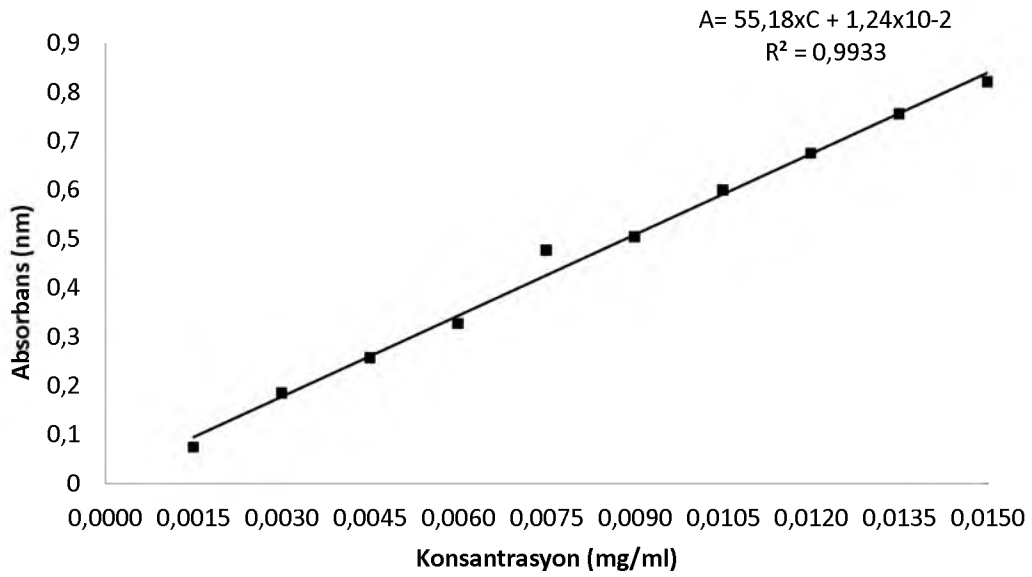
Şekil 3.2. Nifedipinin metanol ortamındaki UV spektrumu.



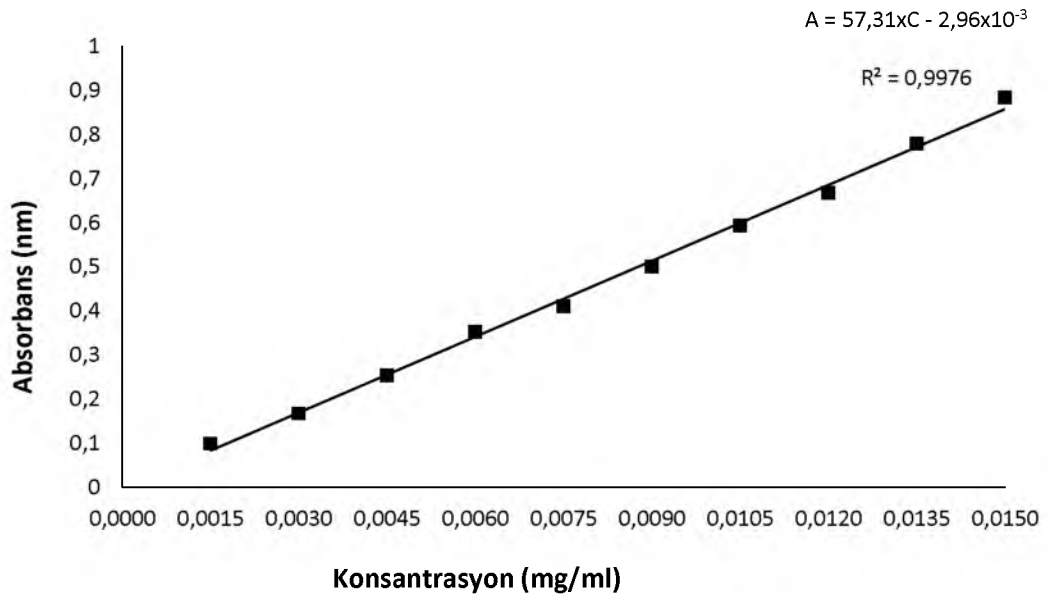
Şekil 3.3. Nifedipinin salım ortamındaki UV spektrumu.

3.1.2. Nifedipinin UV Spektrofotometrik Yöntemle Hazırlanan Kalibrasyon Doğrularına ait Bulgular

Bölüm 2.2.1.3.1'de anlatıldığı şekilde yapılan ölçümler sonucunda oluşturulan nifedipine ait kalibrasyon doğruları Şekil 3.4 ve Şekil 3.5'te; kalibrasyon doğrularına ait parametreler Çizelge 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.4. Metanol ortamındaki nifedipinin kalibrasyon doğrusu.



Şekil 3.5. Salım ortamında (% 0,9 NaCl : PEG 400 h/h) nifedipinin kalibrasyon doğrusu.

Çizelge 3.1. Nifedipinin farklı ortamlarda elde edilen kalibrasyon doğrularına ait parametreler.

ORTAM	METANOL	% 0,9 NaCl: PEG 400 (6:4, h/h)
Eğim (m)	55,18	57,31
Standart Hatası	1,604	0,9355
Güven Sınırları (%95)	Alt sınır: 51,48 Üst sınır: 58,87	Alt sınır: 55,19 Üst sınır: 59,43
Kesişim (n)	$1,240 \times 10^{-2}$	$-0,2963 \times 10^{-2}$
Standart hatası	$1,492 \times 10^{-2}$	$0,9517 \times 10^{-2}$
Güven Sınırları (%95)	Alt sınır: $-2,201 \times 10^{-2}$ Üst sınır: $4,681 \times 10^{-2}$	Alt sınır: $-2,449 \times 10^{-2}$ Üst sınır: $1,856 \times 10^{-2}$
Determinasyon Katsayısı (r^2)	0,9932	0,9976
Artık Kareler Ortalaması (RMS)	$4,773 \times 10^{-4}$	$2,166 \times 10^{-4}$

3.1.3. Farklı Ortamlardaki Kalibrasyon Doğrularının Analitik Validasyon Bulguları

3.1.3.1. Doğruluk ve geri elde

Nifedipine ait metanol ve salım ortamındaki (% 0,9 NaCl : PEG 400 h/h) miktar tayini yönteminin Bölüm 2.2.1.3.2.1' de anlatıldığı şekilde gerçekleştirilen doğruluk ve geri elde verileri Çizelge3.2 ve Çizelge 3.3'te yer almaktadır.

Çizelge 3.2. Nifedipinin metanol ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen doğruluk ve geri elde sonuçları.

1. konsantrasyon			2. Konsantrasyon			3. Konsantrasyon		
(3,000 µg/mL)			(9,000 µg/mL)			(12,00 µg/mL)		
Abs.*	C ** (µg/mL)	% Geri Elde	Abs.	C (µg/mL)	% Geri Elde	Abs.	C (µg/mL)	% Geri Elde
0,180	3,045	101,5	0,509	9,007	100,1	0,693	12,34	102,9
0,182	3,081	102,7	0,510	9,025	100,3	0,692	12,32	102,7
0,181	3,063	102,1	0,512	9,061	100,7	0,693	12,34	102,9
0,183	3,099	103,3	0,510	9,025	100,3	0,691	12,31	102,5
0,184	3,117	104,0	0,511	9,043	100,5	0,692	12,32	102,7
0,183	3,099	103,3	0,512	9,061	100,7	0,694	12,36	103,0
Ortalama		102,8	Ortalama		100,4	Ortalama		102,8
SS ***		0,8890	SS***		0,2440	SS***		0,1580
%BSS ****		0,8650	%BSS****		0,2430	%BSS****		0,1540

*:Absorbans **:Konsantrasyon ***:Standart sapma ****: Bağıl standart sapma

Çizelge 3.3. Nifedipinin salım ortamında (% 0,9 NaCl : PEG 400 h/h) ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen doğruluk ve geri elde sonuçları.

1. konsantrasyon			2. Konsantrasyon			3. Konsantrasyon		
(3,000 µg/mL)			(9,000 µg/mL)			(12,00 µg/mL)		
Abs.*	C** (µg/mL)	%Geri Elde	Abs.	C (µg/mL)	%Geri Elde	Abs.	C (µg/mL)	%Geri Elde
0,170	3,019	100,6	0,530	9,300	103,3	0,703	12,32	102,7
0,172	3,054	101,9	0,531	9,318	103,5	0,703	12,32	102,7
0,171	3,036	101,2	0,531	9,318	103,5	0,705	12,35	103,0
0,170	3,019	100,6	0,530	9,300	103,3	0,706	12,37	103,1
0,171	3,036	101,2	0,530	9,300	103,3	0,704	12,34	102,8
0,169	3,001	100,0	0,531	9,318	103,5	0,705	12,35	103,0
Ortalama		100,9	Ortalama		103,4	Ortalama		102,9
SS ***		0,6100	SS		0,1061	SS		0,1761
%BSS ****		0,6045	%BSS		0,1026	%BSS		0,1712

*:Absorbans **:Konsantrasyon ***:Standart sapma ****: Bağıl standart sapma

3.1.3.2. Kesinlik

Nifedipinin kalibrasyonu yapılan ortamlardaki miktar tayini yönteminin kesinlik çalışmasında Bölüm 2.2.1.3.2.2’de anlatılan şekilde yöntemlerin tekrarlanabilirliği ve farklı günlerde ve farklı analistlere ait ara kesinliği tayin edilmiştir. Nifedipinin belirtilen ortamlarda gerçekleştirilen miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen tekrarlanabilirlik çalışmasına ait sonuçlar Çizelge 3.4 ve 3.5’te yer almaktadır.

Çizelge 3.4. Nifedipinin metanol ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen tekrarlanabilirlik sonuçları.

Teorik C (µg/mL)	Pratik C (µg/mL)	Teorik C (µg/mL)	Pratik C (µg/mL)	Teorik C (µg/mL)	Pratik C (µg/mL)
3,000	3,045	9,000	8,989	12,00	12,09
3,000	3,081	9,000	9,007	12,00	12,12
3,000	3,063	9,000	9,043	12,00	12,14
3,000	3,099	9,000	9,061	12,00	12,16
3,000	3,081	9,000	9,097	12,00	12,14
3,000	3,081	9,000	9,116	12,00	12,18
Ortalama	3,075	Ortalama	9,052	Ortalama	12,14
SS	$1,872 \cdot 10^{-2}$	SS	$4,963 \cdot 10^{-2}$	SS	$3,121 \cdot 10^{-2}$
%BSS	0,6087	%BSS	0,5483	%BSS	0,2572

Çizelge 3.5. Nifedipinin salım ortamında (% 0,9 NaCl : PEG 400 h/h) ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen tekrarlanabilirlik sonuçları.

Teorik C (µg/mL)	Pratik C (µg/mL)	Teorik C (µg/mL)	Pratik C (µg/mL)	Teorik C (µg/mL)	Pratik C (µg/mL)
3,000	3,054	9,000	9,021	12,00	12,20
3,000	3,089	9,000	9,039	12,00	12,20
3,000	3,071	9,000	9,039	12,00	12,21
3,000	3,106	9,000	9,056	12,00	12,20
3,000	3,123	9,000	9,074	12,00	12,21
3,000	3,106	9,000	9,091	12,00	12,20
Ortalama	3,091	Ortalama	9,053	Ortalama	12,20
SS	$2,568 \cdot 10^{-2}$	SS	$2,569 \cdot 10^{-2}$	SS	$9,011 \cdot 10^{-2}$
%BSS	0,8308	%BSS	0,2837	%BSS	$7,384 \cdot 10^{-2}$

Nifedipinin belirtilen ortamlarda gerçekleştirilen miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen farklı günlerdeki ara kesinlik çalışmasına ait sonuçlar Çizelge 3.6 ve Çizelge 3.7’de yer almaktadır.

Çizelge 3.6. Nifedipinin metanol ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen farklı günlere ait ara kesinlik sonuçları.

1. Konsantrasyon: 3,000 (µg/mL)					
1. Gün		2. Gün		3. Gün	
Abs.*	C** (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)
0,187	3,171	0,177	2,990	0,176	2,972
0,185	3,135	0,181	3,063	0,178	3,008
0,186	3,153	0,181	3,063	0,178	3,008
0,185	3,135	0,182	3,081	0,179	3,026
0,187	3,171	0,184	3,117	0,181	3,063
0,186	3,153	0,184	3,117	0,181	3,063
Ortalama	3,153	Ortalama	3,071	Ortalama	3,023
SS***	1,621.10 ⁻²	SS	4,691.10 ⁻²	SS	3,517.10 ⁻²
%BSS****	0,5140	%BSS	1,527	%BSS	1,163

2. Konsantrasyon: 9,000 (µg/mL)					
1. Gün		2. Gün		3. Gün	
Abs.	C (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)
0,536	9,496	0,520	9,206	0,513	9,079
0,536	9,496	0,520	9,206	0,514	9,097
0,534	9,460	0,521	9,224	0,513	9,079
0,535	9,478	0,523	9,261	0,517	9,152
0,535	9,478	0,525	9,297	0,517	9,152
0,537	9,514	0,526	9,315	0,518	9,170
Ortalama	9,487	Ortalama	9,25	Ortalama	9,12
SS	1,901.10 ⁻²	SS	4,691.10 ⁻²	SS	4,079.10 ⁻²
%BSS	0,2004	%BSS	0,5070	%BSS	0,4472

3. Konsantrasyon: 12,00 (µg/mL)					
1. Gün		2. Gün		3. Gün	
Abs.	C (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)
0,715	12,74	0,686	12,21	0,676	12,03
0,718	12,79	0,691	12,31	0,678	12,07
0,718	12,79	0,692	12,32	0,680	12,11
0,715	12,74	0,693	12,34	0,679	12,09
0,716	12,76	0,696	12,40	0,680	12,11
0,716	12,76	0,697	12,41	0,681	12,12
Ortalama	12,76	Ortalama	12,33	Ortalama	12,09
SS	2,476.10 ⁻²	SS	7,135.10 ⁻²	SS	3,242.10 ⁻²
%BSS	0,1940	%BSS	0,5786	%BSS	0,2682

*:Absorbans **:Konsantrasyon ***:Standart sapma ****: Bağlı standart sapma

Çizelge 3.7. Nifedipinin (% 0,9 NaCl : PEG 400 h/h) ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen farklı günlere ait ara kesinlik sonuçları.

1. Konsantrasyon: 3,000 µg/mL					
1. Gün		2. Gün		3. Gün	
Abs.*	C** (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)
0,179	3,176	0,165	2,931	0,168	2,984
0,180	3,193	0,165	2,931	0,167	2,966
0,181	3,211	0,166	2,949	0,169	3,001
0,182	3,228	0,167	2,966	0,168	2,984
0,181	3,211	0,168	2,984	0,167	2,966
0,181	3,211	0,170	3,019	0,170	3,019
Ortalama	3,204	Ortalama	2,963	Ortalama	2,987
SS***	$1,802.10^{-2}$	SS	$3,387.10^{-2}$	SS	$2,039.10^{-2}$
%BSS****	0,5623	%BSS	1,1428	%BSS	0,6830

2. Konsantrasyon: 9,000 µg/mL					
1. Gün		2. Gün		3. Gün	
Abs.	C (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)
0,535	9,388	0,502	8,812	0,513	9,004
0,535	9,388	0,506	8,881	0,517	9,074
0,536	9,405	0,505	8,864	0,517	9,074
0,536	9,405	0,506	8,882	0,518	9,091
0,538	9,440	0,507	8,899	0,518	9,091
0,539	9,458	0,509	8,934	0,518	9,091
Ortalama	9,4140	Ortalama	8,879	Ortalama	9,070
SS	$2,876.10^{-2}$	SS	$4,042.10^{-2}$	SS	$3,387.10^{-2}$
%BSS	0,3046	%BSS	0,4553	%BSS	0,3734

1. Konsantrasyon: 12,00 µg/mL					
1. Gün		2. Gün		3. Gün	
Abs.	C (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)
0,712	12,48	0,687	12,04	0,670	11,74
0,713	12,49	0,689	12,07	0,671	11,76
0,713	12,49	0,688	12,06	0,670	11,74
0,714	12,51	0,689	12,07	0,672	11,78
0,715	12,53	0,690	12,09	0,673	11,80
0,716	12,55	0,688	12,06	0,675	11,83
Ortalama	12,51	Ortalama	12,07	Ortalama	11,78
SS	$2,867.10^{-2}$	SS	$1,830.10^{-2}$	SS	$3,387.10^{-2}$
%BSS	0,2053	%BSS	0,1517	%BSS	0,2876

*:Absorbans **:Konsantrasyon ***:Standart sapma ****: Bağıl standart sapma

Nifedipinin metanol ve salım ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen farklı analistlere ait ara kesinlik çalışmasına ait sonuçlar Çizelge 3.8 ve Çizelge3.9’da verilmiştir.

Çizelge 3.8. Nifedipinin metanol ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen farklı analistlere ait ara kesinlik sonuçları.

Konsantrasyon: 9,000 µg/mL			
1. Analist		2.analist	
Abs.*	C** (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)
0,492	8,699	0,499	8,826
0,495	8,753	0,501	8,862
0,498	8,808	0,500	8,844
0,499	8,826	0,503	8,898
0,503	8,898	0,507	8,971
0,504	8,916	0,508	8,989
Ortalama	8,817	Ortalama	8,898
SS***	8,325.10⁻²	SS	6,781.10⁻²
%BSS****	0,9442	%BSS	0,7621

*:Absorbans **:Konsantrasyon ***:Standart sapma ****: Bağıl standart sapma

Çizelge 3.9. Nifedipinin salım ortamında yapılan miktar tayininin analitik validasyonundan elde edilen farklı analistlere ait ara kesinlik sonuçları.

Konsantrasyon: 9,000 µg/mL			
1. Analist		2. Analist	
Abs.*	C** (µg/mL)	Abs.	C (µg/mL)
0,51	8,951	0,520	9,126
0,512	8,986	0,521	9,143
0,515	9,039	0,519	9,109
0,516	9,056	0,521	9,143
0,518	9,091	0,522	9,161
0,52	9,126	0,521	9,143
Ortalama	9,042	Ortalama	9,138
SS***	6,474.10⁻²	SS	1,802.10⁻²
%BSS****	0,7161	%BSS	0,1972

*:Absorbans **:Konsantrasyon ***:Standart sapma ****: Bağıl standart sapma

3.1.3.3. Teşhis ve tayin sınırları

Nifedipinin metanol ve salım ortamlarındaki miktar tayini yönteminin teşhis (LOD) ve tayin (LOQ) alt sınırları Bölüm 2.2.1.3.2.3’de belirtildiği şekilde tayin edilmiştir. Elde edilen bulgular Çizelge 3.10’da verilmiştir.

Çizelge 3.10. Nifedipinin metanol ve salım ortamlarındaki miktar tayini yönteminin teşhis ve tayin sınırları.

	Metanol ortamı	Salım ortamı (% 0,9 NaCl : PEG 400 h/h)
LOD	$1,495.10^{-2}$ µg/ml	$0,7128.10^{-2}$ µg/ml
LOQ	$4,531.10^{-2}$ µg/ml	$2,160.10^{-2}$ µg/ml

3.2. Formülasyon Çalışmaları ve Dondurma-Eritme Döngüsü İncelemesine ait Bulgular

Bölüm 2.2.2’de belirtildiği şekilde dört farklı yapıda yarıkatı formülasyon hazırlanmıştır. Merhem formülasyonları bileşimi Çizelge 2.1’de, krem formülasyonları bileşimi Çizelge 2.2.’de, liopfilik jel formülasyonlarının bileşimi Çizelge 2.3’te, Hidrofilik jellerden PEG içeren jel formülasyonları bileşimi Çizelge 2.4’te, HPMC içeren jel formülasyonları Çizelge 2.5’te ve Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının bileşimi Çizelge 2.6’da verilmiştir. Dondurma-eritme döngüsü Bölüm 2.2.3.1’de belirtildiği şekilde uygulanmıştır.

3.2.1. Merhem Formülasyonlarına İlişkin Bulgular

3.2.1.1. Merhem formülasyonlarında organoleptik kontrollere ilişkin bulgular

Dondurma-eritme döngüsü testi öncesinde ve sonrasında Bölüm 2.2.3.2’de anlatıldığı şekilde incelenen merhem formülasyonlarının organoleptik özellikleri Çizelge 3.11’de görülmektedir.

Çizelge 3.11. Merhem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü başlangıcında ve sonrasında belirlenen organoleptik özellikleri.

Formülasyon kodları	Dondurma-Eritme Döngüsü Öncesi	Dondurma-Eritme Döngüsü Sonrası
FM ₁	Parlak sarı renkte, çok yoğun, mumsu, içerisinde çok fazla hava kabarcığı mevcut.	Herhangi bir değişiklik gözlenmedi.
FM ₂	Mat açık sarı renkte, çok yoğun ve kuru, sürülebilirliği çok zor.	Herhangi bir değişiklik gözlenmedi.
FM ₃	Mat açık sarı renkte, çok yoğun ve kuru, sürülebilirliği çok zor.	Herhangi bir değişiklik gözlenmedi.
FM ₄	Sarı renkle, hafif parlak, mumsu ve yağlı.	Herhangi bir değişiklik gözlenmedi.
FM ₅	Opak, mat açık sarı renkte, kremi.	Herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

3.2.1.2. Merhem formülasyonlarında etkin madde miktar tayinine ilişkin bulgular

Bölüm 2.2.3.4'te anlatıldığı şekilde merhemler içinde etkin madde miktar tayini gerçekleştirilmiştir. Çizelge 3.12'de merhemlere ait bu sonuçlar yer almaktadır.

Çizelge 3.12. Merhem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3).

Formülasyon Kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi		Dondurma-eritme döngüsü sonrası	
	% Etkin madde	SH*	% Etkin madde	SH*
FM ₁	0,625	0,019	0,908	0,043
FM ₂	0,777	0,010	0,738	0,007
FM ₃	0,801	0,012	0,773	0,031
FM ₄	0,805	0,043	0,770	0,009
FM ₅	0,748	0,024	0,722	0,023

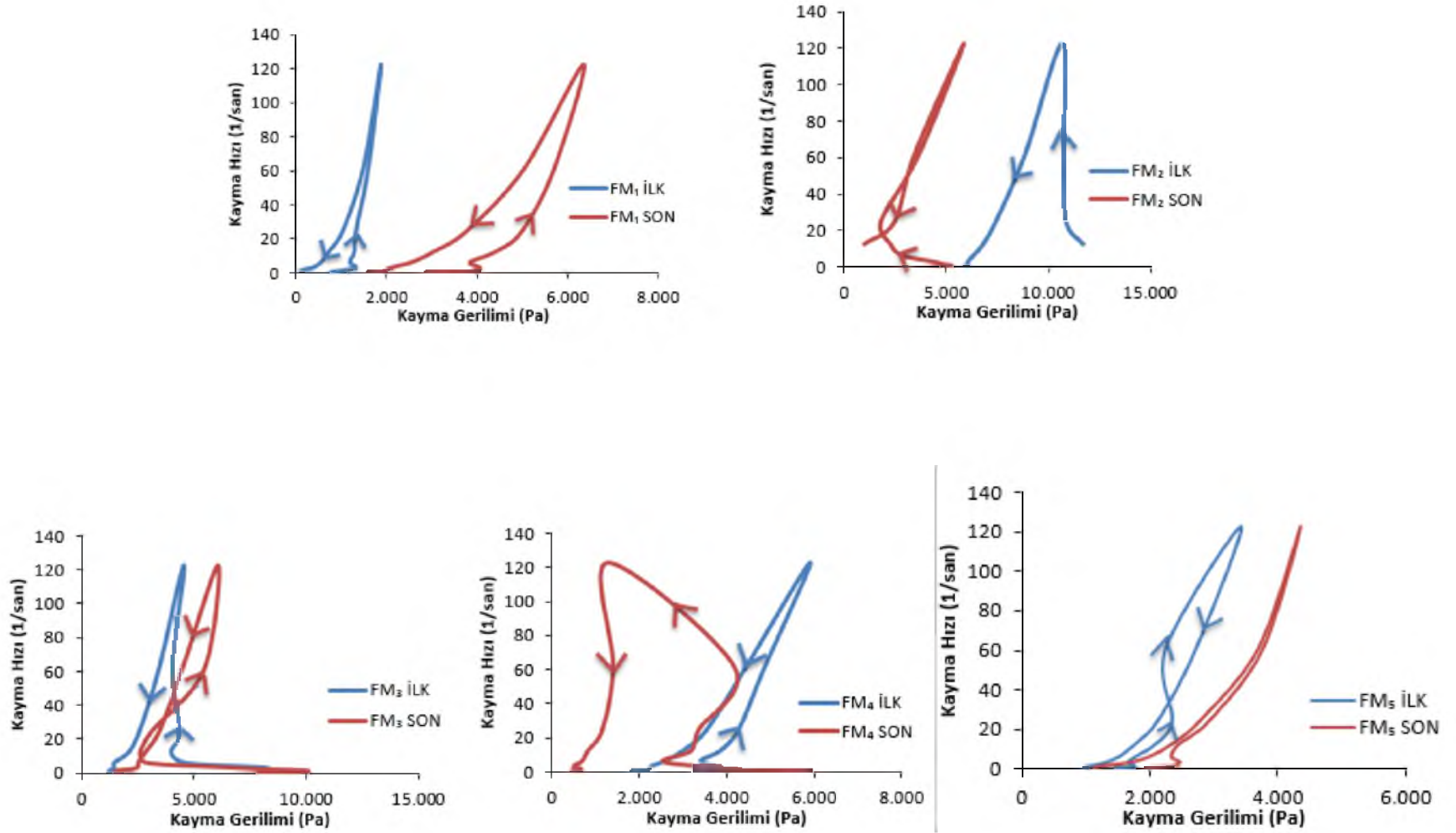
*Standart hata

3.2.1.3. Merhem formülasyonlarında viskozite ölçümüne ilişkin bulgular

Merhem formülasyonlarının viskozite ölçümleri 25 ± 2 °C sıcaklıkta ve Brookfield SD II viskozimetresi ile Bölüm 2.2.3.5'te anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Elde edilen verilerle reogramlar çizilmiştir (Şekil 3.6). 20 rpm' de ölçülen viskozite değerleri Çizelge 3.13'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.13. Merhem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında 25 ± 2 °C sıcaklıkta ve 20 rpm'de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri.

Formülasyon Kodları	Viskozite (Pa.san)	
	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FM ₁	55	204
FM ₂	445	72
FM ₃	178	127
FM ₄	174	137
FM ₅	96	120



Şekil 3.6. Merhem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi (İLK) ve sonrasında (SON) elde edilen reogramları.

3.2.1.4. Merhem formülasyonlarının yapı analizi tayinine ilişkin bulgular

Bölüm 2.2.3.6’da anlatıldığı şekilde gerçekleştirilen yapı analizi bulguları Çizelge 3.14’te yer almaktadır.

Çizelge 3.14. Merhem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesinde (İLK) ve sonrasında (SON) belirlenen yapı analizi bulguları.

Formülasyon kodu	Sertlik / Sıklık (N)	Kıvam (N.sn)	Viskozite İndeksi (N.sn)
FM ₁ -İLK	0,295	17,983	-2,548
FM ₁ -SON	*	*	*
FM ₂ -İLK	*	*	*
FM ₂ -SON	30.7731	941.871	- 28.616
FM ₃ -İLK	22.2682	127.306	- 5.498
FM ₃ -SON	12.7388	354.865	- 18.263
FM ₄ -İLK	3.1718	19.760	- 3.176
FM ₄ -SON	6.3022	22.238	- 3.997
FM ₅ -İLK	1.4728	15.179	- 2.352
FM ₅ -SON	1.6911	16.053	- 2.022

*Cihazın ölçüm aralığı dışındadır.

3.2.2. Krem Formülasyonlarına İlişkin Bulgular

3.2.2.1. Krem formülasyonlarında organoleptik kontrollere ilişkin bulgular

Dondurma-eritme döngüsü testi öncesinde ve sonrasında Bölüm 2.2.3.2’de anlatıldığı şekilde incelenen krem formülasyonlarının organoleptik özellikleri Çizelge 3.15’te görülmektedir.

Çizelge 3.15. Krem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü başlangıcında ve sonrasında belirlenen organoleptik özellikleri.

Formülasyon kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FK ₁	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı krem.	Herhangi bir değişiklik gözlenmedi.
FK ₂	Opak mat açık sarı renkte, kremisi	Herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

3.2.2.2. Krem formülasyonlarında etkin madde miktar tayinine ilişkin bulgular

Bölüm 2.2.3.4'te anlatıldığı şekilde krem formülasyonları içinde etkin madde miktar tayini sonuçları Çizelge 3.16'da yer almaktadır.

Çizelge 3.16. Krem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3).

Formülasyon Kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi		Dondurma-eritme döngüsü Sonrası	
	% Etkin madde	SH*	% Etkin madde	SH*
FK ₁	0,545	0,028	0,591	0,010
FK ₂	0,841	0,047	0,831	0,011

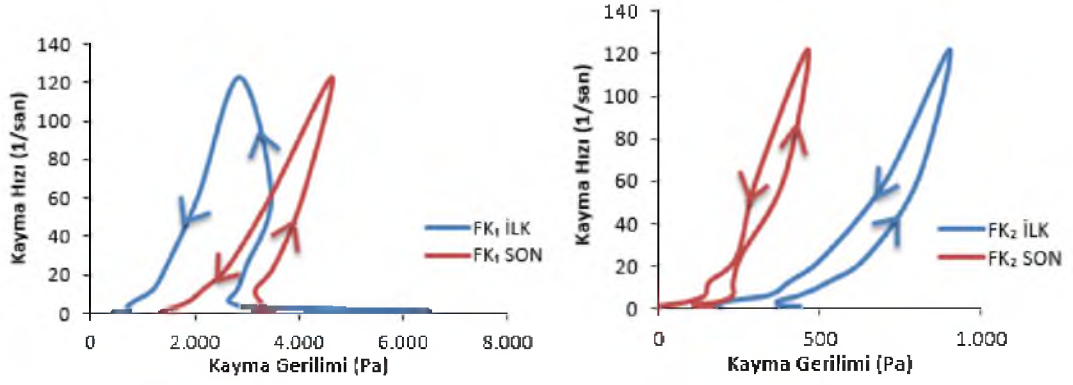
* Standart hata

3.2.2.3. Krem formülasyonlarında viskozite ölçümüne ilişkin bulgular

Krem formülasyonlarının viskozite ölçümleri 25±2 °C sıcaklıkta ve Brookfield SD II viskozimetresi ile Bölüm 2.2.3.5'te anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Elde edilen verilerle reogramlar çizilmiştir (Şekil 3.7). 20 rpm'de ölçülen viskozite değerleri Çizelge 3.17'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.17. Krem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında 25±2 °C sıcaklıkta ve 20 rpm'de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri.

Formülasyon Kodları	Viskozite (Pa.san)	
	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FK ₁	122	144
FK ₂	27	11



Şekil 3.7. Krem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi (İLK) ve sonrasında (SON) elde edilen reogramları.

3.2.2.4. Krem formülasyonlarında yapı analizi tayinine ilişkin bulgular

Bölüm 2.2.3.6’da anlatıldığı şekilde gerçekleştirilen yapı analizi bulguları Çizelge 3.18’de yer almaktadır.

Çizelge 3.18. Krem formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesinde (İLK) ve sonrasında (SON) belirlenen yapı analizi bulguları.

Formülasyon kodu	Sertlik / Sıklık (N)	Kıvam (N.sn)	Viskozite İndeksi (N.sn)
FK ₁ -İLK	6.1661	45.757	- 4.325
FK ₁ -SON	3.4152	22.033	- 3.122
FK ₂ -İLK	0.8949	8.933	- 0.892
FK ₂ -SON	0.5153	5.570	- 0.568

3.2.3. Jel Formülasyonlarına İlişkin Bulgular

3.2.3.1. Lipofilik jel formülasyonlarına ilişkin bulgular

3.2.3.1.1. Lipofilik jel formülasyonlarında organoleptik kontrollere ilişkin bulgular

Bölüm 2.2.3.1 ve 2.2.3.2’de anlatıldığı şekilde gerçekleştirilen dondurma-eritme döngüsü testi öncesinde ve sonucunda incelenen lipofilik jel formülasyonlarının oda sıcaklığında, renk, homojenite, koku, sürülebilirlik gibi organoleptik özellikleri Çizelge 3.19’da görülmektedir. Ayrıca bozulan yağlı jellerin görüntüsü Şekil 3.8’ de yer almaktadır.



Şekil 3.8. Dondurma-eritme döngüsü esnasında bozulan yağlı jellerin görüntüsü (Soldan sağa FLJ₂, FLJ₃, FLJ₄).

Çizelge 3.19. Lipofilik jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen organoleptik özellikleri.

Formülasyon kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FLJ ₁	Mat sarı renkli, homojen görünümlü jel. Sürülebilirliği kolay. İçerisinde küçük hava kabarcıkları var.	Herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.
FLJ ₂	Açık sarı renkli, şeffafa yakın, homojen görünümlü jel İçerisinde küçük hava baloncukları var.	Jelde faz ayrışması meydana gelmiştir.
FLJ ₃	Açık sarı mat renkli, opak, az akışkan jel. İçerisinde küçük hava kabarcıkları var.	Jelde faz ayrışması meydana gelmiştir.
FLJ ₄	Açık sarı mat renkli, opak, az akışkan jel. İçinde küçük hava baloncukları var.	Jelde faz ayrışması meydana gelmiştir.

3.2.3.1.2. Lipofilik jel formülasyonlarında etkin madde miktar tayinine ilişkin bulgular

Etkin madde miktar tayini Bölüm 2.2.3.4'te anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Çizelge 3.20'de lipofilik jellere ait bu sonuçlar yer almaktadır. Dondurma-eritme döngüsünü geçemeyen FLJ₂, FLJ₃, FLJ₄ formülasyonlarında faz ayrışması meydana geldiğinden dolayı stabilite sonrası ölçümler yapılmamıştır.

Çizelge 3.20. Lipofilik jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3).

Formülasyon Kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi		Dondurma-eritme döngüsü sonrası	
	% Etkin madde	SH*	% Etkin madde	SH*
FLJ ₁	0,625	0,019	0,674	0,011
FLJ ₂	0,638	0,008	#	#
FLJ ₃	0,514	0,013	#	#
FLJ ₄	0,526	0,012	#	#

*Standart hata

#Dondurma-eritme döngüsünü geçememiştir.

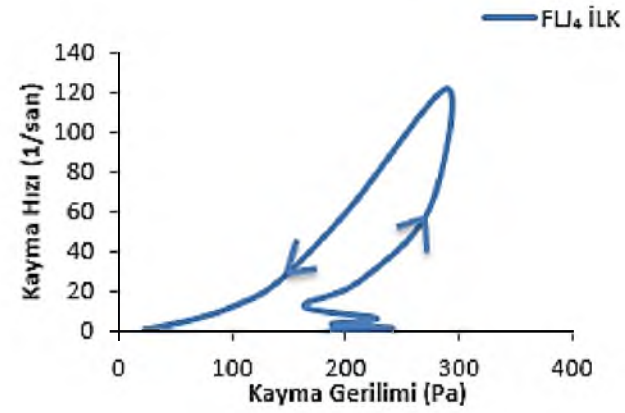
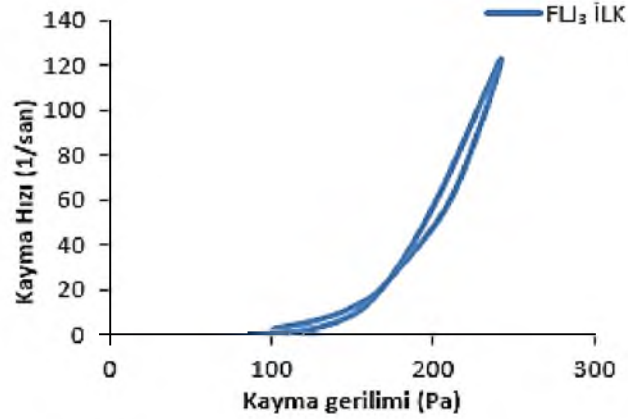
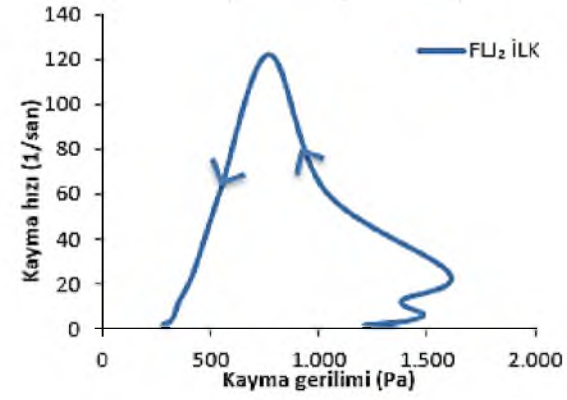
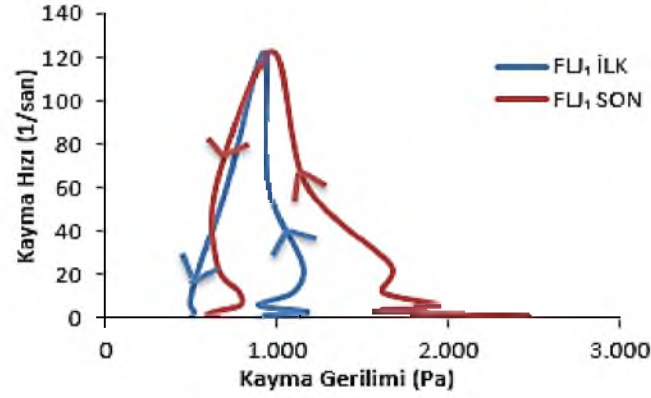
3.2.3.1.3. Lipofilik jel formülasyonlarında viskozite ölçümüne ilişkin bulgular

Lipofilik jel formülasyonlarının viskozite ölçümleri oda sıcaklığında Bölüm 2.2.3.5'te anlatıldığı şekilde Brookfield SD II viskozimetresi ile yapılmıştır. Elde edilen verilerle reogramlar çizilmiştir (Şekil 3.9). 20 rpm'de ölçülen viskozite değerleri Çizelge 3.21'de gösterilmiştir. Dondurma-eritme döngüsünü geçemeyen FLJ₂, FLJ₃, FLJ₄ formülasyonlarında faz ayrışması meydana geldiğinden dolayı stabilite sonrası viskozite ölçümleri yapılamamıştır.

Çizelge 3.21. Lipofilik jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında 25 ± 2 °C sıcaklıkta ve 20 rpm'de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri.

Formülasyon Kodları	Viskozite (Pa.san)	
	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FLJ ₁	47	68
FLJ ₂	66	*
FLJ ₃	3	*
FLJ ₄	9	*

**Dondurma-eritme döngüsünde faz ayrışması meydana gelmiştir.*



Şekil 3.9. Lipofilik jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi (İLK) ve sonrasında (SON) elde edilen reogramları.

3.2.3.1.4. Lipofilik jel formülasyonlarının yapı analizine ilişkin bulgular

Bölüm 2.2.3.6’da anlatıldığı şekilde gerçekleştirilen yapı analizi bulguları Çizelge 3.22’de yer almaktadır.

Çizelge 3.22. Lipofilik jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesinde (İLK) ve sonrasında (SON) belirlenen yapı analizi bulguları.

Formülasyon kodu	Sertlik (N)	Sıkıştırılabilirlik (N.sn)	Adezivlik (N.sn)
FLJ ₁ -İLK	0.9804	18.443	- 4.5380
FLJ ₁ -SON	0.9807	14.513	- 13.419
FLJ ₂ -İLK	0.9856	33.991	- 25.571
FLJ ₂ -SON	*	*	*
FLJ ₃ -İLK	2.2098	2.997	- 0.024
FLJ ₃ -SON	*	-	*
FLJ ₄ -İLK	1.3881	22.869	- 8.810
FLJ ₄ -SON	*	*	*

**Dondurma-eritme döngüsü sırasında faz ayrışması meydana gelmiştir.*

3.2.3.2. Hidrofilik jel formülasyonlarına ilişkin bulgular

3.2.3.2.1. PEG içeren jel formülasyonlarına ilişkin bulgular

3.2.3.2.1.1. PEG içeren jel formülasyonlarında organoleptik kontrollere ilişkin bulgular

Dondurma-eritme döngüsü testi öncesinde ve sonrasında Bölüm 2.2.3.2’de anlatıldığı şekilde incelenen PEG içeren jel formülasyonlarının organoleptik özellikleri Çizelge 3.23’te görülmektedir.

Çizelge 3.23. PEG içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen organoleptik özellikleri.

Formülasyon kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FHJ ₁	Açık sarı renkli, akışkan, opak, homojen görünümlü jel. İçerisinde küçük hava kabarcıkları var.	Herhangi bir değişiklik gözlenmedi.
FHJ ₂	Açık mat sarı renkte, opak, akışkan jel. İçerisinde küçük hava kabarcıkları var.	Herhangi bir değişiklik gözlenmedi.
FHJ ₃	Açık mat sarı renkte, opak, akışkan jel. İçerisinde küçük hava kabarcıkları var.	Herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

3.2.3.2.1.2. PEG içeren jel formülasyonlarında pH ölçümüne ilişkin bulgular

FHJ₁, FHJ₂ ve FHJ₃ formülasyonlarının pH değerleri Bölüm 2.2.3.3'te anlatıldığı şekilde ölçülmüş ve değerler Çizelge 3.24'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.24. PEG içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü başlangıcında ve sonrasında belirlenen pH değerleri.

Formülasyon kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FHJ ₁	7,64	7,71
FHJ ₂	9,44	8,35
FHJ ₃	6,68	6,76

3.2.3.2.1.3. PEG içeren jel formülasyonlarında miktar tayinine ilişkin bulgular

Miktar tayini PEG içeren jel formülasyonları için Bölüm 2.3.3.4'te anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Çizelge 3.25' de jellere ait bu sonuçlar yer almaktadır.

Çizelge 3.25. PEG içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3).

Formülasyon Kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi		Dondurma-eritme döngüsü sonrası	
	% Etkin madde	SH*	% Etkin madde	SH*
FHJ ₁	0,650	0,023	0,627	0,037
FHJ ₂	0,542	0,006	0,529	0,005
FHJ ₃	0,695	0,057	0,544	0,004

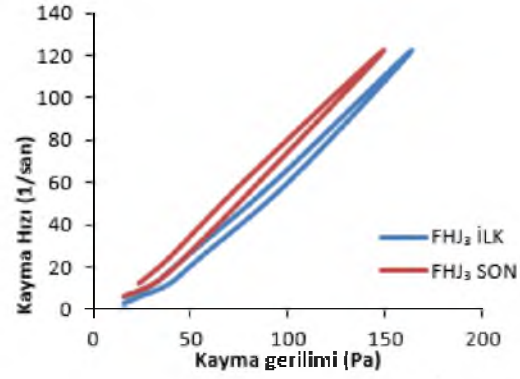
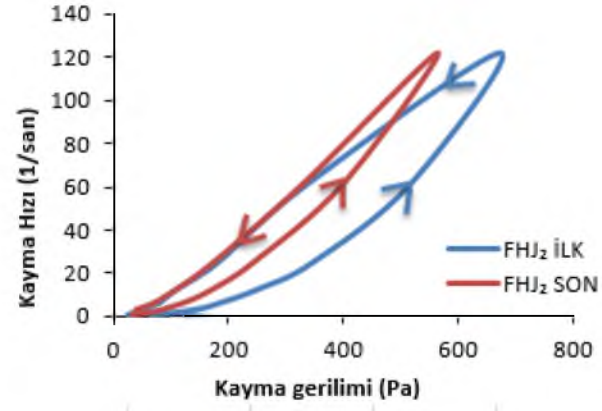
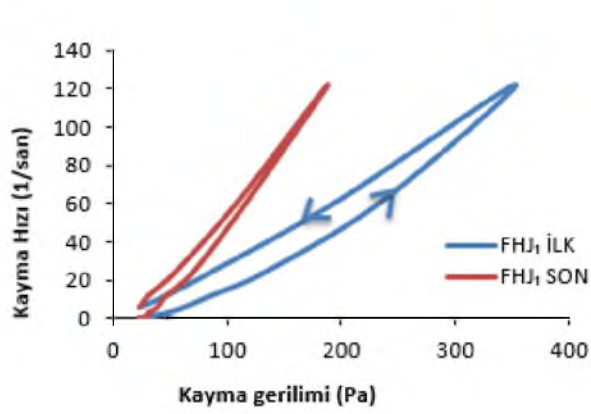
* Standart hata

3.2.3.2.1.4. PEG içeren jel formülasyonlarında viskozite ölçümüne ilişkin bulgular

PEG içeren jel formülasyonlarının viskozite ölçümleri 25 ± 2 °C sıcaklıkta ve Brookfield SD II viskozimetresi ile Bölüm 2.2.3.5'te anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Elde edilen verilerle reogramlar çizilmiştir (Şekil 3.10). 20 rpm' de ölçülen viskozite değerleri Çizelge 3.26'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.26. PEG içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında 25 ± 2 °C sıcaklıkta ve 20 rpm'de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri.

Formülasyon Kodları	Viskozite (Pa.san)	
	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FHJ ₁	5	3
FHJ ₂	14	10
FHJ ₃	2	2



Şekil 3.10. PEG içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi (İLK) ve sonrasında (SON) elde edilen reogramları.

3.2.3.2.1.5. PEG içeren jel formülasyonlarının yapı analizi ilişkin bulgular

Bölüm 2.2.3.6’da anlatıldığı şekilde gerçekleştirilen yapı analizi testi sonucunda elde edilen bulgular Çizelge 3.27’de yer almaktadır.

Çizelge 3.27. PEG içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesinde (İLK) ve sonrasında (SON) belirlenen yapı analizi bulguları.

Formülasyon kodu	Sertlik (N)	Sıkıştırılabilirlik (N.sn)	Adezivlik (N.sn)
FHJ₁-İLK	*	*	*
FHJ₁-SON	2,1054	2,217	-0,010
FHJ₂-İLK	1,2570	6,549	- 0,107
FHJ₂-SON	1,5826	4,586	- 0,071
FHJ₃-İLK	1,9534	2,371	- 0,021
FHJ₃-SON	1,9851	1,888	- 0,019

**Cihazın ölçüm aralığı dışındadır.*

3.2.3.2.2. HPMC içeren jel formülasyonlarına ilişkin bulgular

3.2.3.2.2.1. HPMC içeren jel formülasyonlarında organoleptik kontrollere ilişkin bulgular

Dondurma-eritme döngüsü testi öncesinde ve sonrasında Bölüm 2.2.3.2’de anlatıldığı şekilde incelenen jel formülasyonlarının organoleptik özellikleri Çizelge 3.28’de görülmektedir. Ayrıca faz ayrışması meydana gelen jellerin görüntüsü Şekil 3.11’de yer almaktadır.



Şekil 3.11. Dondurma-eritme döngüsü esnasında bozulan HPMC içeren jellerin görüntüsü.
(Soldan sağa FHJ₄, FHJ₅)

Çizelge 3.28. HPMC içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen organoleptik özellikleri.

Formülasyon kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FHJ ₄	Mat açık sarı renkli, opak, homojen görünümlü akışkan jel.	Etkin maddenin çökmüş olduğu gözlenmiştir.
FHJ ₅	Mat açık sarı renkli, opak, homojen görünümlü akışkan jel.	Etkin maddenin çökmüş olduğu gözlenmiştir.

3.2.3.2.2.2. HPMC içeren jel formülasyonlarında pH ölçümüne ilişkin bulgular

FHJ₄ ve FHJ₅ formülasyonlarının pH değerleri Bölüm 2.2.3.3'te anlatıldığı şekilde ölçülmüştür. Ölçülen değerler Çizelge 3.29'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.29. HPMC içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen pH değerleri.

Formülasyon kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FHJ ₄	6,76	*
FHJ ₅	6,97	*

*Dondurma-eritme döngüsü sonrası stabil kalamamıştır.

3.2.3.2.2.3. HPMC içeren jel formülasyonlarının madde miktar tayinine ilişkin bulgular

Etkin madde miktar tayini, HPMC içeren jel formülasyonları için Bölüm 2.3.3.4'te anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Çizelge 3.30'da jellere ait bu sonuçlar yer almaktadır.

Çizelge 3.30. HPMC içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3).

Formülasyon Kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi		Dondurma-eritme döngüsü sonrası	
	% Etkin madde	SH*	% Etkin madde	SH*
FHJ ₄	0,572	0,015	#	#
FHJ ₅	0,630	0,004	#	#

*Standart hata

#Dondurma-eritme döngüsü sonrası stabil kalamamıştır.

3.2.3.2.2.4. HPMC içeren jel formülasyonlarında viskozite ölçümüne ilişkin bulgular

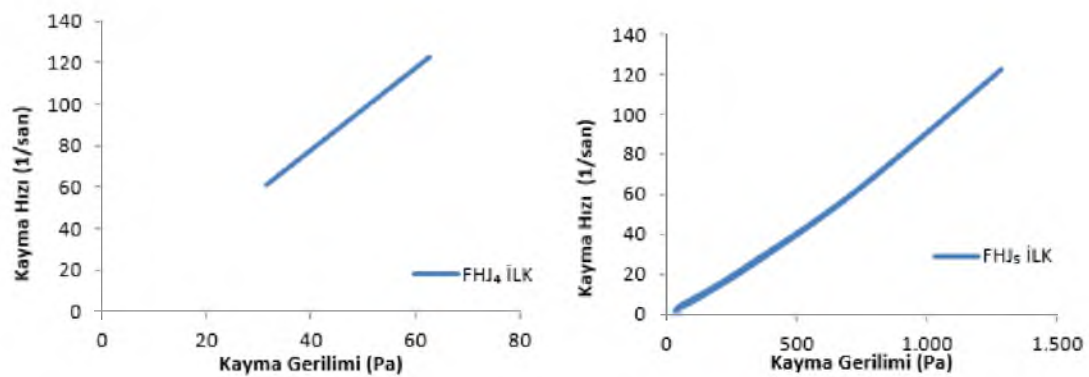
HPMC içeren jel formülasyonlarının viskozite ölçümleri 25±2 °C sıcaklıkta ve Brookfield SD II viskozimetresi ile Bölüm 2.2.3.5'te anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Elde edilen verilerle reogramlar çizilmiştir (Şekil 3.12). 20 rpm' de ölçülen viskozite değerleri Çizelge 3.31'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.31. HPMC içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında 25 ± 2 °C sıcaklıkta ve 20 rpm’de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri.

Formülasyon Kodları	Viskozite (Pa.san)	
	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FHJ ₄	*	#
FHJ ₅	14	#

*Viskozimetrede ölçüm alınmadı.

#Dondurma-eritme döngüsü sonrası stabil kalamamıştır.



Şekil 3.12. HPMC içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi (İLK) ve sonrasında (SON) elde edilen reogramları.

3.2.3.2.2.5. HPMC içeren jel formülasyonlarının yapı analizi bulguları

Bölüm 2.2.3.6’da anlatıldığı şekilde gerçekleştirilen yapı analizi bulguları Çizelge 3.31’de yer almaktadır.

Çizelge 3.32. HPMC içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesinde (İLK) ve sonrasında (SON) belirlenen yapı analizi bulguları

Formülasyon kodu	Sertlik (N)	Sıkıştırılabilirlik (N.sn)	Adezivlik (N.sn)
FHJ ₄ -İLK FHJ ₄ -SON	*	*	*
FHJ ₅ -İLK FHJ ₅ -SON	1.0325 #	2.550 #	- 0.236 #

*:Cihazın ölçüm aralığı dışındadır.

#:Dondurma-eritme döngüsü sonrası stabil kalamamıştır.

3.2.3.2.3. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarına ilişkin bulgular

3.2.3.2.3.1. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarında organoleptik kontrollere ilişkin bulgular

Dondurma-eritme döngüsü testi öncesinde ve sonrasında Bölüm 2.2.3.2’de anlatıldığı şekilde incelenen Carbopol® 974P jel formülasyonlarının organoleptik özellikleri Çizelge 3.33’te görülmektedir.

Çizelge 3.33. Carbopol® 974P jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen organoleptik özellikleri.

Formülasyon kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FHJ ₆	Parlak sarı renkte, şeffafa yakın, her tarafında baloncuklar mevcut olan, akışkan olmayan, adeziv jel.	Herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.
FHJ ₇	Parlak sarı renkte, şeffafa yakın her tarafında baloncuklar mevcut olan, akışkan olmayan, adeziv jel.	Herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.
FHJ ₈	Sarı renkte, şeffaf, akışkan, jel. İçerisinde hava kabarcığı yok. Jel parçacıkları mevcut.	Herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.
FHJ ₉	Sarı renkte, şeffaf, akışkan olmayan, adeziv jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut.	Herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.
FHJ ₁₀	Sarı renkte, şeffaf, akışkan olmayan, adeziv jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut.	Herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.
FHJ ₁₁	Mat, sarı renkte, akışkan olmayan, oldukça yoğun, adeziv jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut.	Herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

3.2.3.2.3.2. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarında pH ölçümüne ilişkin bulgular

FHJ₆, FHJ₇, FHJ₈, FHJ₉, FHJ₁₀ ve FHJ₁₁ kodlu Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının pH değerleri Bölüm 2.2.3.3’te anlatıldığı şekilde ölçülerek Çizelge 3.34’te gösterilmiştir.

Çizelge 3.34. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen pH değerleri.

Formülasyon kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FHJ ₆	7,49	7,53
FHJ ₇	6,24	6,24
FHJ ₈	7,05	7,01
FHJ ₉	7,1	7,43
FHJ ₁₀	7,06	7,13
FHJ ₁₁	7,12	7,11

3.2.3.2.3.3. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının madde miktarı tayinine ilişkin bulgular

Bölüm 2.2.3.4'te anlatıldığı şekilde Carbopol® 974P içeren jel formülasyonları içinde miktar tayini gerçekleştirilmiştir. Çizelge 3.35'te Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlara ait bu sonuçlar yer almaktadır. FHJ₈ kodlu Carbopol® 974P jel formülasyonu homojen olmadığından ve çok akışkan olduğundan dolayı etkin madde miktarı tayin edilmemiştir.

Çizelge 3.35. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen etkin madde miktarı tayini ve standart hata değerleri (n=3).

Formülasyon Kodları	Dondurma-eritme döngüsü öncesi		Dondurma-eritme döngüsü sonrası	
	% Etkin madde	SH*	% Etkin madde	SH*
FHJ ₆	0,739	0,010	0,807	0,052
FHJ ₇	0,568	0,017	0,545	0,011
FHJ ₈	0,485	0,013	#	#
FHJ ₉	0,532	0,031	0,574	0,010
FHJ ₁₀	0,557	0,026	0,564	0,039
FHJ ₁₁	0,634	0,019	0,651	0,017

*Standart sapma

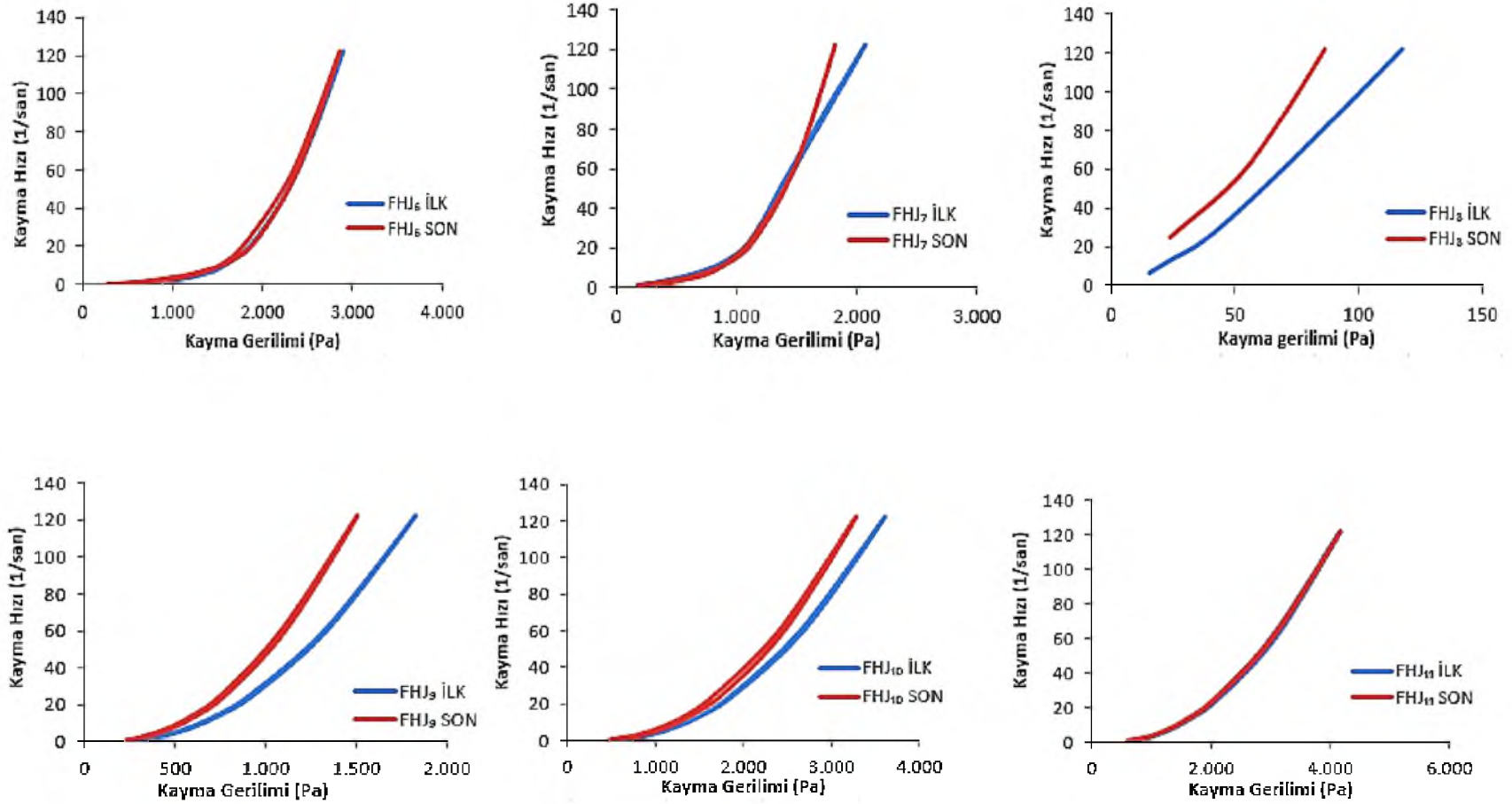
Çok akışkan olduğu için dondurma-eritme döngüsü sonrası miktar tayini yapılmamıştır.

3.2.3.2.3.4. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarında viskozite ölçümüne ilişkin bulgular

Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının viskozite ölçümleri 25 ± 2 °C sıcaklıkta ve Brookfield SD II viskozimetresi ile Bölüm 2.2.3.5'te anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Elde edilen verilerle reogramlar çizilmiştir (Şekil 3.13). 20 rpm' de ölçülen viskozite değerleri Çizelge 3.36'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.36. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında 25 ± 2 °C sıcaklıkta ve 20 rpm'de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri.

Formülasyon Kodları	Viskozite (Pa.san)	
	Dondurma-eritme döngüsü öncesi	Dondurma-eritme döngüsü sonrası
FHJ ₆	80	80
FHJ ₇	46	46
FHJ ₈	2	1
FHJ ₉	37	31
FHJ ₁₀	76	68
FHJ ₁₁	87	83



Şekil 3.13. Carbopol® 974P jel içeren formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesi (İLK) ve sonrasında (SON) elde edilen reogramları.

3.2.3.2.3.5. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının yapı analizi bulguları

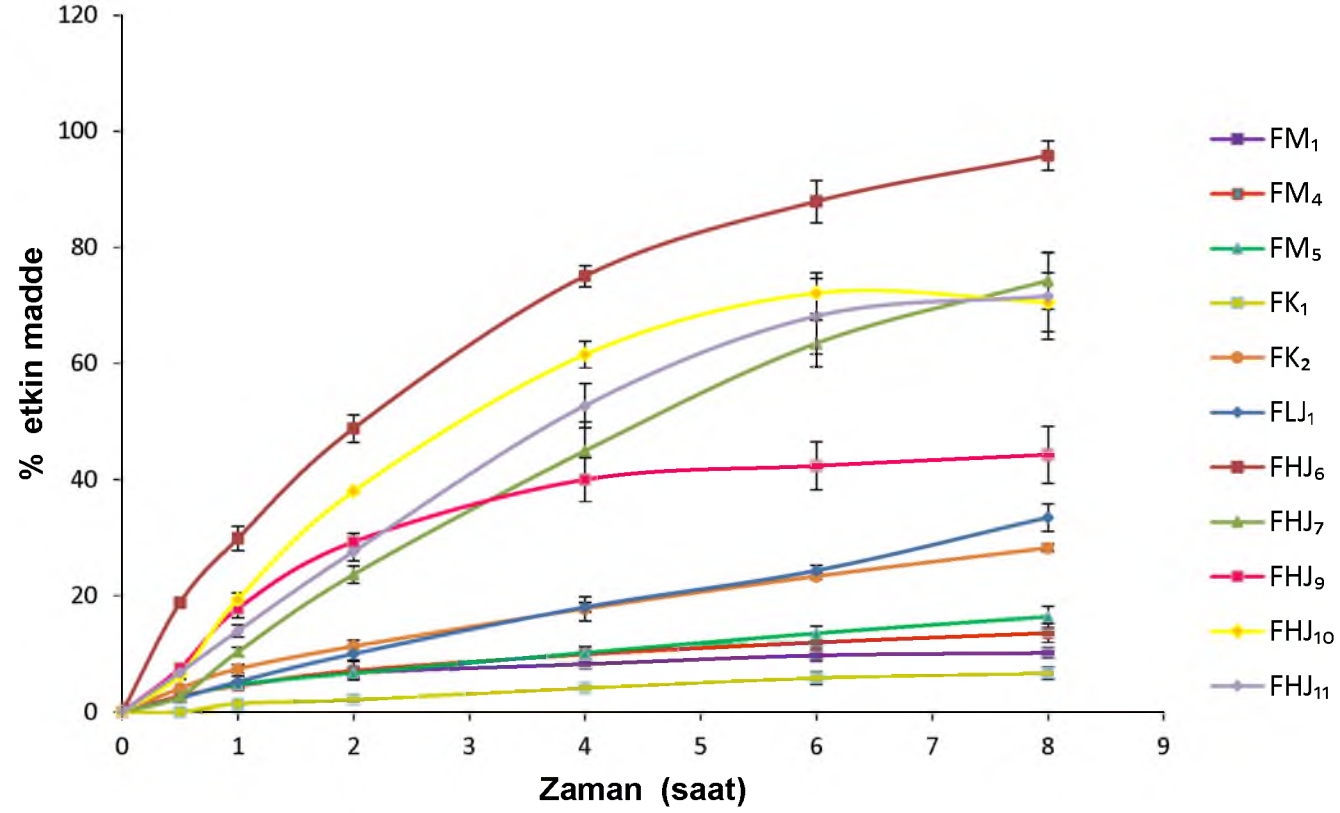
Bölüm 2.2.3.6’da anlatıldığı şekilde gerçekleştirilen yapı analizi bulguları Çizelge 3.37’de yer almaktadır.

Çizelge 3.37. Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının dondurma-eritme döngüsü öncesinde (İLK) ve sonrasında (SON) belirlenen yapı analizi bulguları.

Formülasyon kodu	Sertlik (N)	Sıkıştırılabilirlik (N.sn)	Adezivlik (N.sn)
FHJ₆ -İLK	0,9880	32,810	-28,427
FHJ₆ -SON	0,9878	29,638	- 21,212
FHJ₇ -İLK	0,9960	20,701	- 12,397
FHJ₇ -SON	0,9993	16,398	- 11,329
FHJ₈ -İLK	2,1029	1,712	- 0,001
FHJ₈ -SON	0,5511	0,306	- 0,001
FHJ₉ -İLK	1,0694	10,527	- 2,7355
FHJ₉ -SON	1,6836	6,024	- 0,0640
FHJ₁₀ -İLK	0,9948	22,927	- 16,807
FHJ₁₀ -SON	0,9936	16,336	- 11,663
FHJ₁₁ -İLK	0,9887	16,345	- 12,261
FHJ₁₁ -SON	0,9912	16,232	- 10,548

3.2.4. Dondurma-Eritme Döngüsü Sonrası Salım Hızı Çalışmalarına İlişkin Bulgular

Dondurma-eritme döngüsü sonrasında fiziksel olarak dayanıklı kalan, akışkan olmayan ve sürülebilirlik açısından uygun olan formülasyonlar şunlar olmuştur: Merhem formülasyonlarından FM₁, FM₄ ve FM₅, krem formülasyonlarından FK₁ ve FK₂, lipofilik jellerden FLJ₁, hidrofilik jellerden ise FHJ₆, FHJ₇, FHJ₉, FHJ₁₀ ve FHJ₁₁ formülasyonları. Bu formülasyonlardan etkin madde salımı, Bölüm 2.2.4.1’ de anlatıldığı şekilde Franz difüzyon hücresi yöntemi ile incelenmiştir. Salım hızı çalışmalarına ait sonuçlar Şekil 3.14’te yer almaktadır.



Şekil 3.14. Seçilen merhem, krem ve jel formülasyonlarının in vitro salım hızı çalışmalarına ait profiller (% cinsinden)

Salım hızı testi sonucunda viskozite, pH, yapı analizi ve etken madde miktar tayini bulguları ile birlikte değerlendirmeler yapılarak dört farklı yapıda formülasyon belirlenmiştir: Lipofilik bir jel (FLJ₁), hidrofilik bir jel (FHJ₁₀), yağ içinde su tipi krem (FK₁) ve su içinde yağ tipi krem (FM₅). Bu formülasyonlar stabilite testlerine alınmıştır.

3.3. Uzun Süreli Stabilite Çalışmalarına İlişkin Bulgular

Dondurma-eritme döngüsü sonrasında stabil kalan formülasyonlar arasından FLJ₁, FK₁, FM₅ ve FHJ₁₀ olmak üzere dört adet formülasyon seçilmiştir. Bölüm 2.2.5.1’de anlatıldığı şekilde 0, 3, 6, 9 ve 12. aylarda rutin kontroller yapılmak üzere uzun süreli stabilite testine tabi tutulmuştur. Sonuçlar aşağıda yer almaktadır.

3.3.1. Organoleptik Kontrollere İlişkin Bulgular

Uzun süreli stabilite testi süresince Bölüm 2.2.3.2’de anlatıldığı şekilde incelenen preparatların organoleptik özellikleri Çizelge 3.38 ve 3.39’da yer almaktadır.

Çizelge 3.38. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların 1.serisine ait organoleptik özellikler.

1. SERİ	Test koşulları: 25±2 °C - % 60±5 RH			
	FLJ ₁	FK ₁	FM ₅	FHJ ₁₀
Başlangıç	Mat sarı renkli, homojen görünümlü akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay olan, içerisinde hava kabarcıkları mevcut jel.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem.	Şeffaf, sarı renkte, adeziv, akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut.
3. ay	Mat sarı renkli, homojen görünümlü akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay olan, içerisinde hava kabarcıkları mevcut jel. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok.	Şeffaf, sarı renkte, adeziv, akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut. Çökme, ayrışma yok. Hava kabarcıkları yüzeye doğru çıkmış durumda.
6.ay	Mat sarı renkli, homojen görünümlü akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay olan, içerisinde hava kabarcıkları mevcut jel. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok.	Şeffaf, sarı renkte, adeziv, akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut. Çökme, ayrışma yok. Hava kabarcıkları yüzeye doğru çıkmış durumda.
9. ay	Mat sarı renkli, homojen görünümlü akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay olan, içerisinde hava kabarcıkları mevcut jel. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok.	Şeffaf, Sarı renkte, adeziv, akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut. Çökme, ayrışma yok. Hava kabarcıkları yüzeye doğru çıkmış durumda.
12. ay	Mat sarı renkli, homojen görünümlü akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay olan, içerisinde hava kabarcıkları mevcut jel. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok.	Şeffaf, Sarı renkte, adeziv, akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut. Çökme, ayrışma yok. Hava kabarcıkları yüzeye doğru çıkmış durumda.

Çizelge 3.39. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların 2.serisine ait organoleptik özellikler.

2. SERİ	Test koşulları: 25 °C - % 60 RH			
	FLJ ₁	FK ₁	FM ₅	FHJ ₁₀
Başlangıç	Mat sarı renkli, homojen görünümlü akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay olan, içerisinde hava kabarcıkları mevcut jel.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem.	Şeffaf, sarı renkte, adeziv, akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut.
3. ay	Mat sarı renkli, homojen görünümlü akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay olan, içerisinde hava kabarcıkları mevcut jel. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok	Şeffaf, sarı renkte, adeziv, akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut. Çökme, ayrışma yok. Hava kabarcıkları yukarıya doğru çıkmış durumda.
6.ay	Mat sarı renkli, homojen görünümlü akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay olan, içerisinde hava kabarcıkları mevcut jel. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok	Şeffaf, sarı renkte, adeziv, akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut. Çökme, ayrışma yok. Hava kabarcıkları yüzeye doğru çıkmış durumda.
9. ay	Mat sarı renkli, homojen görünümlü akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay olan, içerisinde hava kabarcıkları mevcut jel. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok	Şeffaf, sarı renkte, adeziv, akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut. Çökme, ayrışma yok. Hava kabarcıkları yüzeye doğru çıkmış durumda.
12. ay	Mat sarı renkli, homojen görünümlü akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay olan, içerisinde hava kabarcıkları mevcut jel. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen, sürülebilirliği kolay krem. Çökme veya ayrışma yok	Şeffaf, sarı renkte, adeziv, akışkan olmayan, sürülebilirliği kolay jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut. Çökme, ayrışma yok. Hava kabarcıkları yüzeye doğru çıkmış durumda.

3.3.2. pH Tayinine İlişkin Bulgular

FHJ₁₀ jel formülasyonunun pH değerleri 12 ay süresince belirli periyotlarda Bölüm 2.2.3.3'de anlatıldığı şekilde ölçülmüştür. Ölçülen değerler Çizelge 3.40'ta gösterilmiştir. FLJ₁, FK₁ ve FM₅ kodlu formülasyonlar ise yağlı preparatlar olduğundan pH ölçümleri yapılamamıştır.

Çizelge 3.40. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların her iki serisine ait pH değerleri.

Test koşulları: 25±2 °C - % 60±5 RH								
	FM ₅		FK ₁		FLJ ₁		FHJ ₁₀	
	1.SERİ	2.SERİ	1.SERİ	2.SERİ	1.SERİ	2.SERİ	1.SERİ	2.SERİ
Başlangıç	*	*	*	*	*	*	7,12	7,06
3. ay	*	*	*	*	*	*	7,11	7,07
6. ay	*	*	*	*	*	*	7,15	6,97
9. ay	*	*	*	*	*	*	7,15	7,05
12. ay	*	*	*	*	*	*	7,11	7,07

*: Formülasyonlar yağlı formda olduğundan dolayı pH ölçümü alınmadı.

3.3.3. Miktar Tayinine İlişkin Bulgular

Miktar tayini Bölüm 2.2.3.4'te anlatıldığı şekilde her iki seri için 12 ay süresince gerçekleştirilmiştir. Her iki seriye ait sonuçlar Çizelge 3.41'de yer almaktadır.

Çizelge 3.41. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların her iki serisine ait etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3).

	FM ₅				FK ₁				FLJ ₁				FHJ ₁₀			
	1.SERİ		2.SERİ		1.SERİ		2.SERİ		1.SERİ		2.SERİ		1.SERİ		2.SERİ	
	%*	SH**	%	SH	%	SH	%	SH	%	SH	%	SH	%	SH	%	SH
Başlangıç	0,748	0,024	0,780	0,017	0,545	0,028	0,786	0,025	0,625	0,019	0,630	0,005	0,557	0,026	0,621	0,009
3. ay	0,720	0,013	0,695	0,007	0,656	0,013	0,603	0,032	0,571	0,003	0,631	0,003	0,535	0,001	0,543	0,005
6.ay	0,780	0,008	0,711	0,006	0,840	0,007	0,623	0,029	0,605	0,003	0,551	0,003	0,533	0,006	0,501	0,006
9. ay	0,733	0,009	0,703	0,013	0,630	0,020	0,638	0,007	0,370	0,020	0,584	0,014	0,506	0,007	0,523	0,007
12. ay	0,767	0,008	0,694	0,009	0,655	0,016	0,604	0,025	0,627	0,008	0,612	0,016	0,506	0,008	0,497	0,009

* : % etkin madde

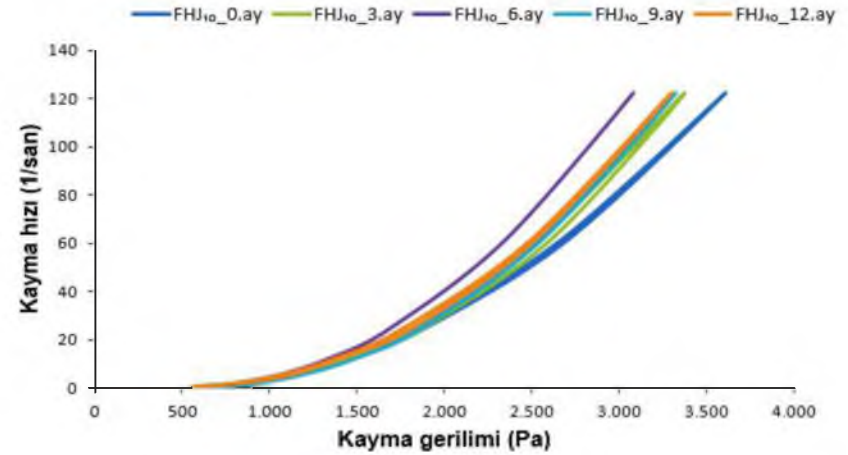
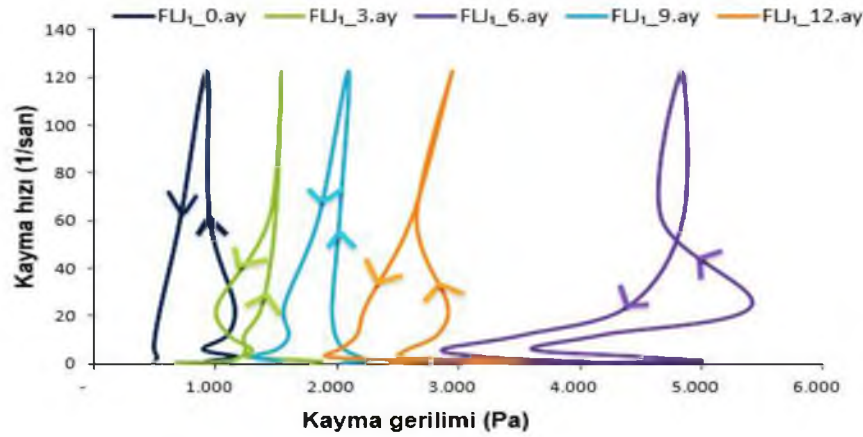
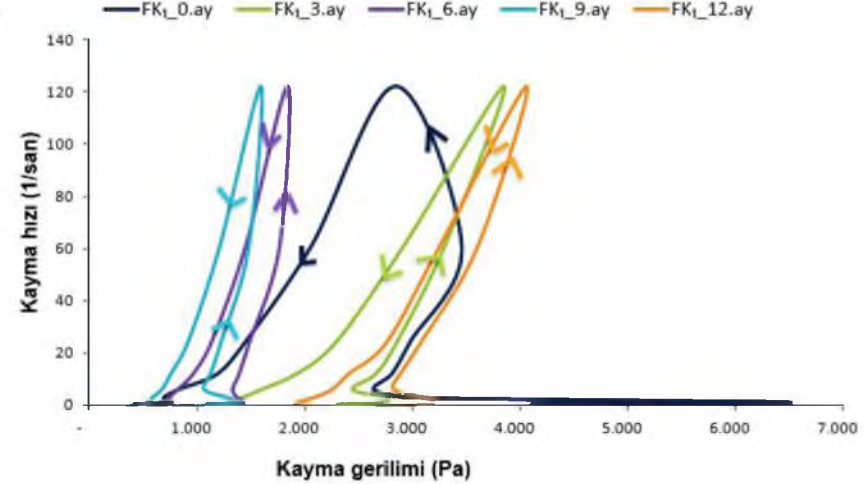
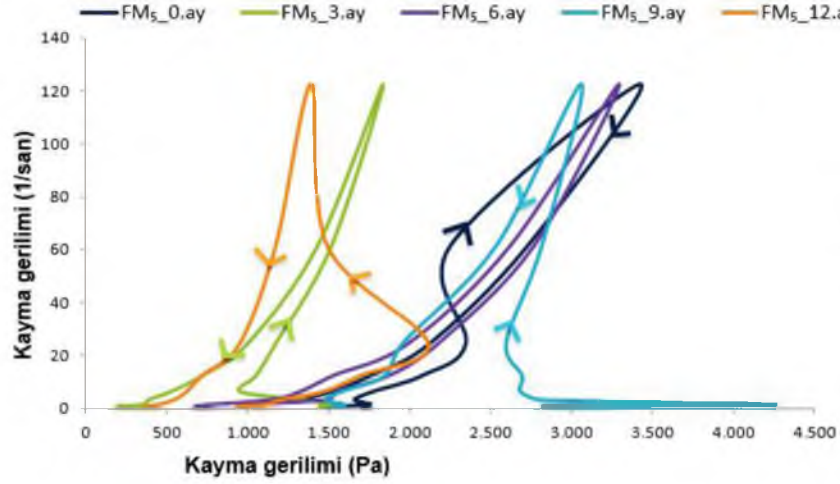
** : Standart hata

3.3.4. Viskozite Ölçümüne İlişkin Bulgular

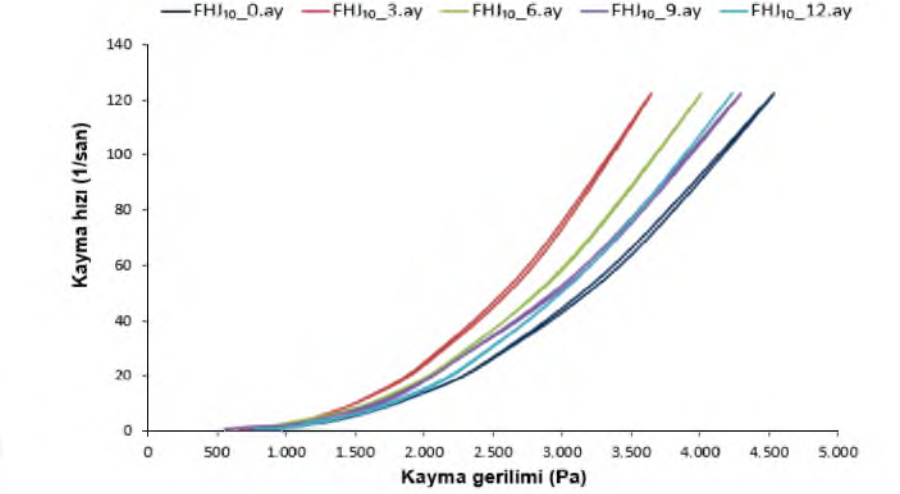
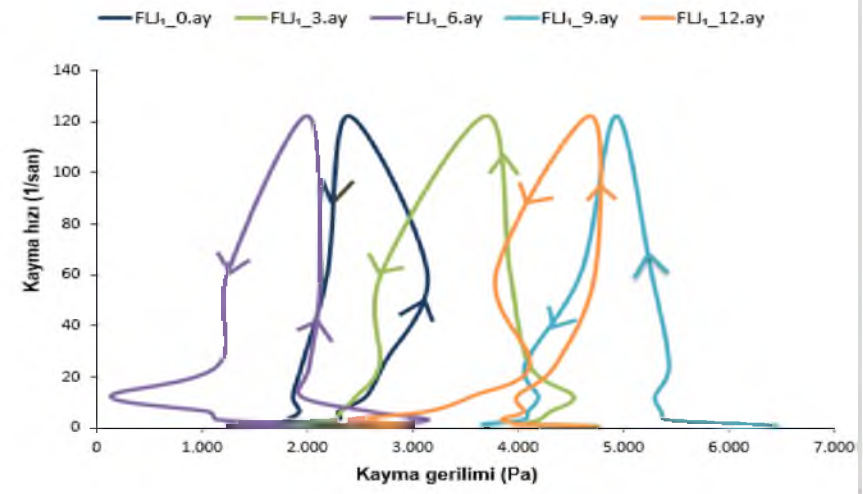
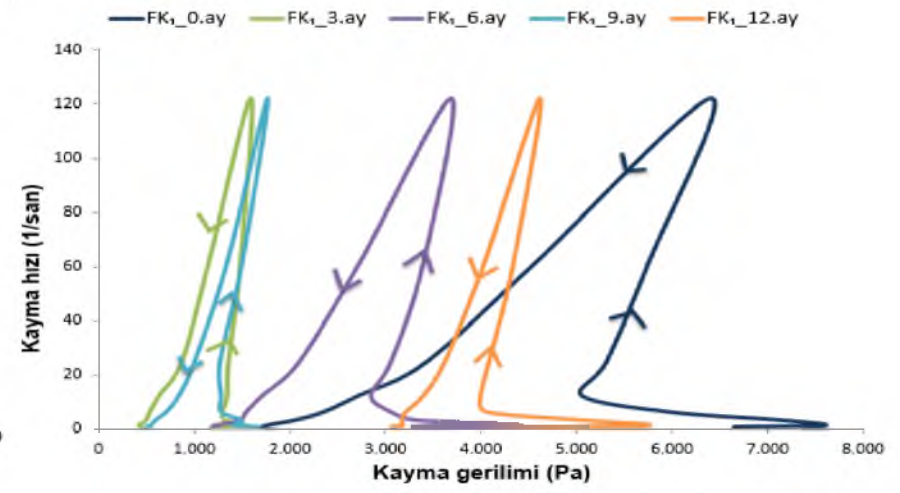
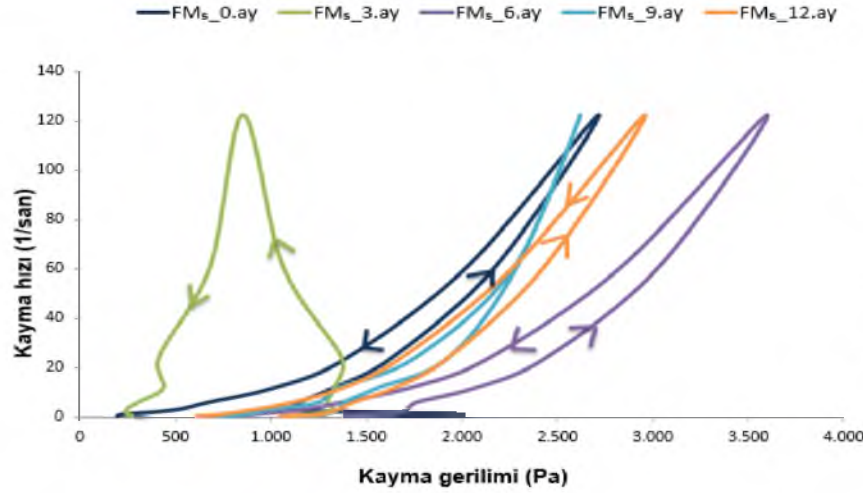
Uzun süreli stabilite testi süresince FLJ₁, FK₁, FM₅ ve FHJ₁₀ formülasyonlarının viskozite ölçümleri 25±2 °C sıcaklıkta ve Brookfield SD II viskozimetresi ile Bölüm 2.2.3.5'te anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Elde edilen verilerle reogramlar çizilmiştir (Şekil 3.15 ve 3.16). 20 rpm' de ölçülen viskozite değerleri Çizelge 3.42'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.42. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların her iki serisine ait 25±2 °C sıcaklıkta ve 20 rpm'de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri.

Formülasyon kodu	Başlangıç		3.ay		6.ay		9.ay		12.ay	
	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri
FLJ ₁	47	111	57	168	221	83	80	222	119	178
FK ₁	122	217	117	56	61	125	50	52	126	167
FM ₅	96	67	48	56	89	100	106	79	87	79
FHJ ₁₀	76	100	75	83	69	89	76	90	74	96



Şekil 3.15. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların 1.serisine ait reogramlar.



Şekil 3.16. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların 2.serisine ait reogramlar.

3.3.5. Yapı Analizi Tayinine İlişkin Bulgular

Bölüm 2.2.3.6'da anlatıldığı şekilde gerçekleştirilen yapı analizi bulguları Çizelge 3.43'te yer almaktadır.

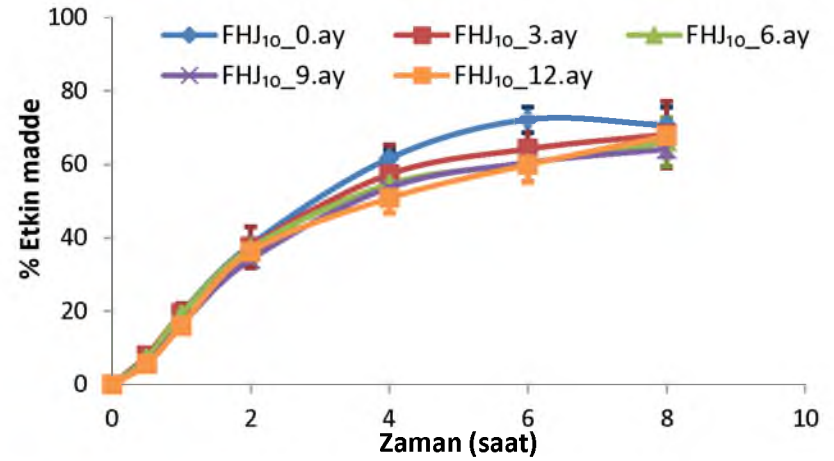
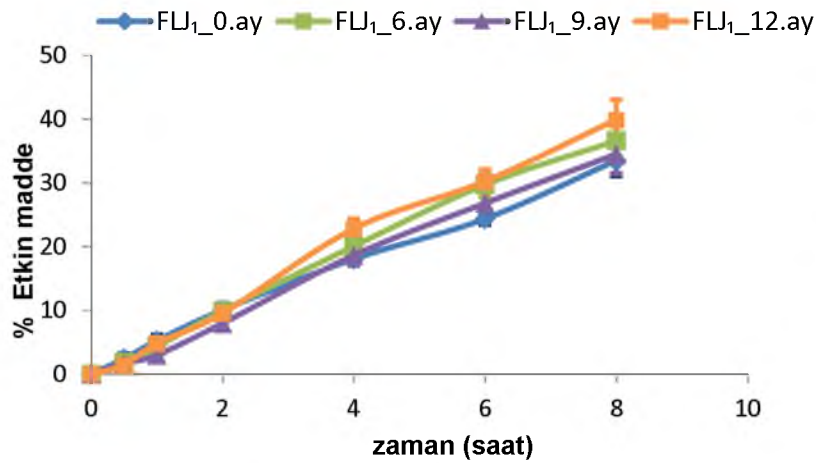
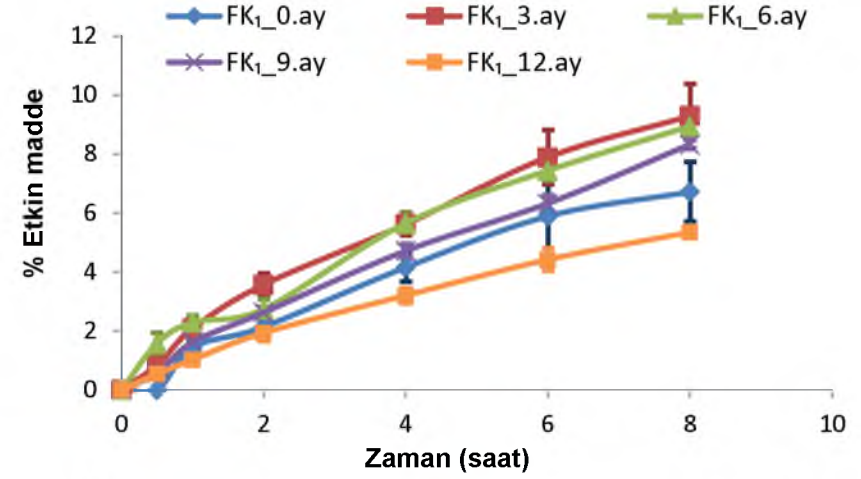
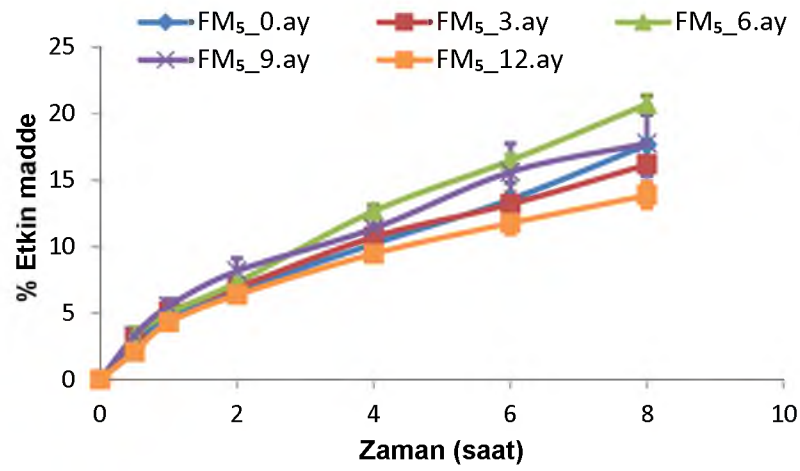
Çizelge 3.43. Uzun süreli stabilite süresince formülasyonların her iki serisine ait yapı analizi değerleri.

Formülasyon kodu	Sertlik / Sıklık (N)		Sıkıştırılabilirlik / Kıvam (N.sn)		Adezivlik/Viskozite İndeksi (N.sn)	
	1. SERİ	2. SERİ	1. SERİ	2. SERİ	1. SERİ	2. SERİ
FLJ1_0.ay	0,9809	0,9803	18,44	5,699	- 4,538	- 0,424
FLJ1_3.ay	0,9806	0,9820	4,768	4,513	- 5,778	-1,551
FLJ1_6.ay	0,9812	0,9804	4,864	4,369	- 0,403	- 0,408
FLJ1_9.ay	0,9820	0,9808	4,459	4,756	- 0,694	- 0,451
FLJ1_12.ay	0,9806	0,9817	7,000	2,170	- 3,343	- 0,047
FK1_0.ay	6,166	6,166	45,76	45,76	- 4,325	- 4,325
FK1_3.ay	2,487	3,167	25,49	26,64	- 3,581	- 2,807
FK1_6.ay	1,230	2,308	11,84	14,39	- 1,462	- 1,992
FK1_9.ay	1,296	3,130	10,39	20,01	- 1,737	- 2,600
FK1_12.ay	2,085	3,351	12,54	21,66	- 1,868	- 2,852
FM5_0.ay	1,478	1,946	15,18	17,88	- 2,352	- 2,873
FM5_3.ay	1,322	1,577	12,21	14,75	- 1,725	- 2,168
FM5_6.ay	0,9058	1,218	8,988	12,22	- 1,410	- 1,631
FM5_9.ay	0,9782	1,181	9,001	11,12	- 1,524	- 1,161
FM5_12.ay	1,122	1,134	10,40	10,30	- 1,818	- 1,554
FHJ10_0.ay	0,9948	0,9864	22,93	28,59	- 16,81	- 23,39
FHJ10_3.ay	0,9977	0,9853	21,65	32,37	- 14,70	- 21,27
FHJ10_6.ay	0,9918	0,9880	16,35	20,65	- 13,77	- 14,40
FHJ10_9.ay	0,9902	0,9893	15,70	17,45	- 10,51	- 12,70
FHJ10_12.ay	0,9972	0,9856	12,95	17,11	- 8,852	- 9,584

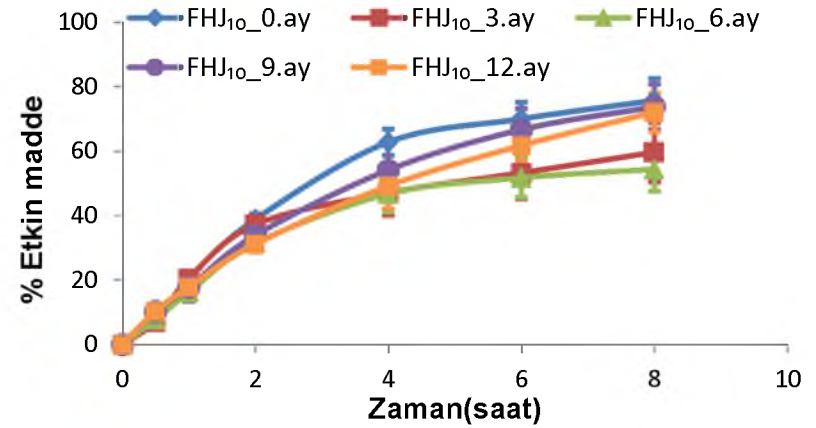
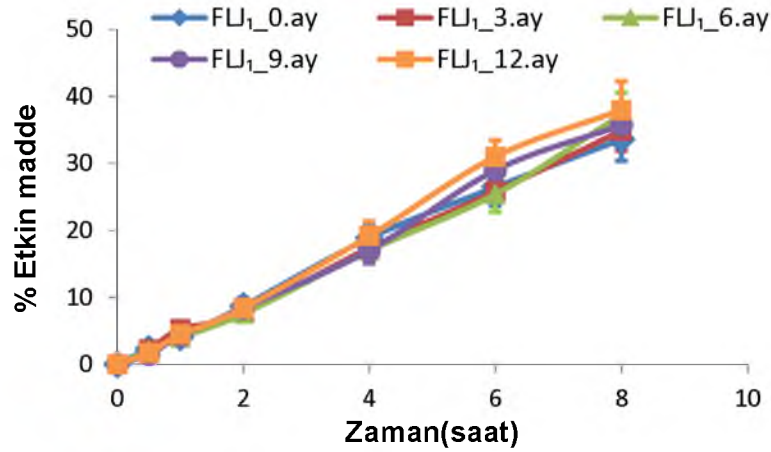
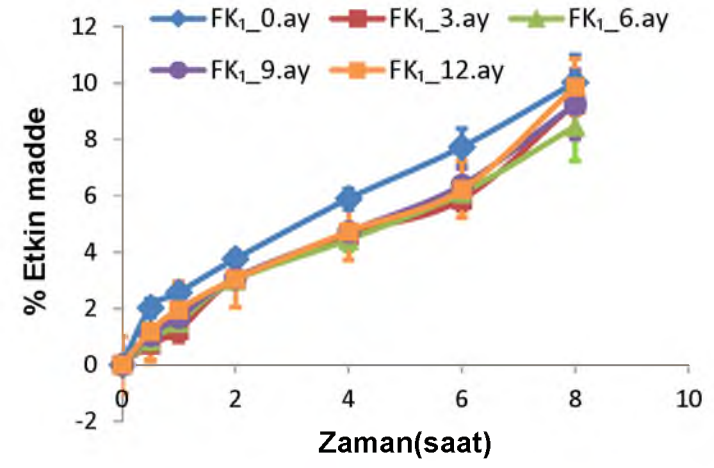
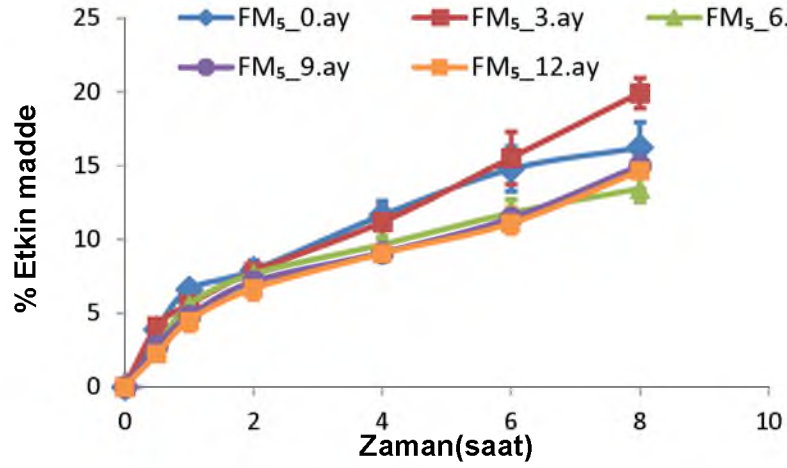
3.3.6. Salım Hızı Çalışmalarına İlişkin Bulgular

Bölüm 2.2.4.1'de anlatıldığı şekilde gerçekleştirilen salım hızı çalışmalarına ait sonuçlar Şekil 3.17 ve 3.18'de yer almaktadır. Salım hızı verileri kinetik açıdan değerlendirilmiş olup elde edilen k ve r² değerleri Çizelge 3.44 ve 3.45'te

gösterilmiştir. Formülasyonların başlangıçtaki salım hızı verileri referans alınarak stabilite süresince benzerlikleri incelenmiş ve f_2 benzerlik faktörleri hesaplanmıştır (Çizelge 3.47). Eşitlik 1.8'e göre hesaplanan etkin madde akı (J) değerleri Çizelge 3.46'da verilmektedir.



Şekil 3.17. Uzun süreli stabilite testlerinin 1.serisinin in vitro salım hızı çalışmalarına ait profiller (%).



Şekil 3.18.Uzun süreli stabilite testi süresince fomülasyonların 2.serisinin in vitro salım hızı çalışmalarına ait profiller (%)

Çizelge 3.44. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların her iki serisine ait k değerleri.

		FM ₅		FK ₁		FLJ ₁		FHJ ₁₀	
		1.seri	2.seri	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri
0.ay	0 derece	1,912	1,599	0,871	1,053	4,014	4,275	8,632	8,881
	1.derece	0,229	0,169	0,223	0,207	0,312	0,341	0,265	0,258
	Higuchi	6,797	5,788	3,147	3,719	14,222	15,166	32,336	33,024
3.ay	0 derece	1,673	2,053	1,105	1,058	*	4,327	7,832	6,287
	1.derece	0,197	0,199	0,276	0,304	*	0,337	0,24	0,219
	Higuchi	5,998	7,232	3,97	3,729	*	15,197	29,219	23,523
6.ay	0 derece	2,31	1,288	1,011	0,966	4,734	4,622	7,457	6,079
	1.derece	0,233	0,173	0,229	0,275	0,362	0,363	0,241	0,222
	Higuchi	8,214	4,720	3,586	3,422	16,829	16,137	27,832	22,740
9.ay	0 derece	1,891	1,478	0,993	1,033	4,51	4,663	7,64	8,564
	1.derece	0,203	0,191	0,304	0,264	0,387	0,380	0,266	0,241
	Higuchi	6,799	5,285	3,537	3,637	15,969	16,439	28,493	31,272
12.ay	0 derece	1,494	1,499	0,639	1,063	5,131	4,985	7,901	8,155
	1.derece	0,216	0,209	0,279	0,253	0,386	0,378	0,272	0,235
	Higuchi	5,416	5,379	2,288	3,708	18,24	17,598	29,231	29,511

**In vitro* salım deneyi gerçekleştirilemedi.

Çizelge 3.45. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların her iki serisine ait r^2 verileri.

		FM ₅		FK ₁		FLJ ₁		FHJ ₁₀	
		1.seri	2.seri	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri
0.ay	0 derece	0,992	0,962	0,966	0,999	0,996	0,996	0,854	0,886
	1.derece	0,879	0,864	0,927	0,952	0,864	0,883	0,680	0,703
	Higuchi	0,986	0,991	0,992	0,979	0,983	0,986	0,943	0,964
3.ay	0 derece	0,985	0,998	0,982	0,975	*	0,998	0,874	0,855
	1.derece	0,890	0,952	0,814	0,869	*	0,893	0,707	0,649
	Higuchi	0,996	0,974	0,997	0,952	*	0,968	0,957	0,942
6.ay	0 derece	0,995	0,926	0,988	0,991	0,995	0,995	0,872	0,863
	1.derece	0,917	0,766	0,935	0,877	0,851	0,914	0,689	0,719
	Higuchi	0,990	0,978	0,976	0,977	0,989	0,954	0,956	0,949
9.ay	0 derece	0,965	0,974	0,993	0,990	0,996	0,995	0,875	0,946
	1.derece	0,873	0,865	0,823	0,910	0,873	0,858	0,692	0,816
	Higuchi	0,995	0,980	0,990	0,965	0,982	0,973	0,957	0,992
12.ay	0 derece	0,965	0,971	0,989	0,975	0,993	0,995	0,903	0,970
	1.derece	0,815	0,828	0,858	0,932	0,818	0,871	0,693	0,845
	Higuchi	0,998	0,984	0,997	0,932	0,987	0,975	0,972	0,999

**In vitro* salım deneyi gerçekleştirilemedi.

Çizelge 3.46. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonların her iki serisine ait aki değerleri.

	Aki ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{sa}$)							
	FM ₅		FK ₁		FLJ ₁		FHJ ₁₀	
	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri
0.ay	8,921	7,234	3,611	3,949	20,02	15,65	43,13	36,06
3.ay	7,336	10,88	4,640	5,048	*	20,19	35,78	33,04
6.ay	10,35	6,435	3,837	4,405	20,43	17,74	34,02	25,95
9.ay	7,717	6,210	3,766	4,151	16,23	16,07	28,65	34,08
12.ay	6,695	6,488	2,544	4,332	18,59	15,80	31,90	34,96

**İn vitro salım deneyi gerçekleştirilemedi.*

Çizelge 3.47. Uzun süreli stabilite testi süresince formülasyonlara ait f₂ benzerlik faktörü değerleri.

	f ₂ Benzerlik Faktörü							
	FM ₅		FK ₁		FLJ ₁		FHJ ₁₀	
	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri	1.seri	2.seri
3.ay	95,30	86,14	85,91	86,61	*	91,83	69,77	47,00
6.ay	82,17	82,81	87,40	89,21	77,05	84,38	61,00	43,20
9.ay	90,12	82,45	94,82	92,56	85,37	86,36	58,42	66,23
12.ay	84,67	80,12	92,96	93,22	68,83	77,86	57,60	55,92

**İn vitro salım deneyi gerçekleştirilemedi.*

3.3.7. Mikrobiyolojik Kontrollere İlişkin Bulgular

Mikrobiyolojik kontroller Bölüm 2.2.5.3'te anlatıldığı şekilde FLJ₁, FK₁, FM₅ ve FHJ₁₀ formülasyonları için yapılmıştır.

EP 6.0'a göre rektal uygulamalar için hazırlanan preparatlarda toplam canlı aerobik bakteri sayısı gram veya mililitrede 10³'ten fazla, funguslar için ise 10²'den fazla olmamalıdır. Escherichia coli içermemelidir.

Bu kontroller sonucunda herhangi bir üreme oluşmamıştır.

3.4. Hızlandırılmış Stabilite Çalışmalarına İlişkin Bulgular

3.4.1. Organoleptik Kontrollere İlişkin Bulgular

Hızlandırılmış stabilite testi süresince (6 ay) Bölüm 2.2.3.2’de anlatıldığı şekilde incelenen FLJ₁, FK₁, FM₅ ve FHJ₁₀ formülasyonlarının organoleptik özellikleri Çizelge 3.48’te yer almaktadır.

Çizelge 3.48. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait organoleptik özellikler.

Test koşulları: 40±2 °C - %75±5 RH				
	FLJ ₁	FK ₁	FM ₅	FHJ ₁₀
Başlangıç	Mat sarı renkli, homojen görünümlü jel. Hava kabarcıkları mevcut. Yayılması iyi, kolay sürülebilir.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen krem. Yayılması iyi, kolay sürülebilir.	Opak, mat açık sarı renkte, homojen krem. Yayılması iyi, kolay sürülebilir.	Şeffaf, sarı renkte jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut. Akışkan değil. Adeziv, yayılması iyi, kolay sürülebilir.
3. ay	Faz ayrışması meydana geldi.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen krem. Yayılması iyi, kolay sürülebilir.	Opak, mat açık sarı renkte, homojen krem. Yayılması iyi, kolay sürülebilir.	Şeffaf, Sarı renkte jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut. Akışkan değil. Adeziv, yayılması iyi, kolay sürülebilir.
6. ay	Faz ayrışması meydana geldi.	Açık sarı, opak, mat renkte, kıvamlı, homojen krem fakat en üst kısmında yağlı ince bir tabaka oluşmuş ve en üst kenarlardan kurumaya başlamış. Yayılması iyi, kolay sürülebilir.	Opak, mat açık sarı renkte, homojen krem. Yayılması iyi, kolay sürülebilir.	Şeffaf, Sarı renkte jel. Küçük ve fazlaca hava kabarcığı mevcut ve kabarcıklar bekledikçe yukarıya doğru çıkmaya başlamış. Akışkan değil. Adeziv, yayılması iyi, kolay sürülebilir.

3.4.2. pH Tayinine İlişkin Bulgular

FHJ₁₀ kodlu Carbopol® 974P içeren jel formülasyonunun 0, 3 ve 6. aylarda ölçülen pH değerleri Çizelge 3.49’te gösterilmiştir. FLJ₁, FK₁ ve FM₅ kodlu formülasyonlar ise yağlı preparatlar olduğundan pH ölçümleri yapılamamıştır.

Çizelge 3.49. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonların pH değerleri.

3. SERİ	Test koşulları: 40±2 °C - %75±5 RH			
	FM ₅	FK ₁	FLJ ₁	FHJ ₁₀
Başlangıç	*	*	*	7,03
3. ay	*	*	*	7,05
6.ay	*	*	*	6,95

**Formülasyonlar yağlı formda olduğundan dolayı pH ölçümü alınamadı.*

3.4.3. Etkin Madde Miktar Tayinine İlişkin Bulgular

Miktar tayini Bölüm 2.2.3.4’te anlatıldığı şekilde 0, 3 ve 6. aylarda gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Çizelge 3.50’de yer almaktadır.

Çizelge 3.50. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait etkin madde miktar tayini ve standart hata değerleri (n=3).

Test koşulları: 40±2 °C - %75±5 RH								
	FLJ ₁		FK ₁		FM ₅		FHJ ₁₀	
	% Etkin madde	SH*	% Etkin madde	SH*	% Etkin madde	SH*	% Etkin madde	SH*
Başlangıç	0,556	0,007	0,712	0,022	0,740	0,013	0,525	0,007
3. ay	#	#	0,662	0,027	0,728	0,005	0,543	0,006
6. ay	#	#	0,667	0,008	0,736	0,012	0,535	0,005

*Standart hata

Hızlandırılmış stabilite testi esnasında faz ayrışmasının meydana gelmiştir.

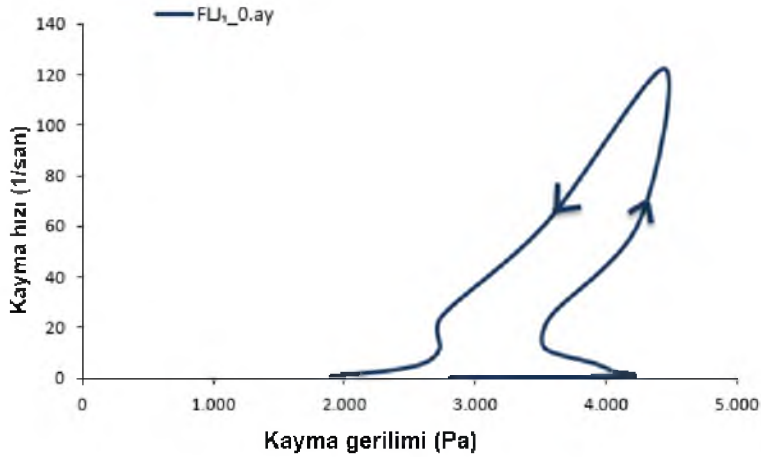
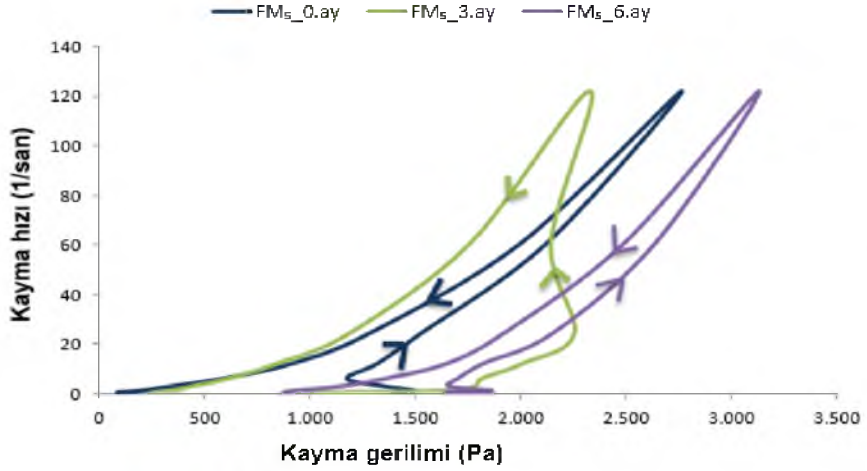
3.4.4. Viskozite Ölçümüne İlişkin Bulgular

Hızlandırılmış stabilite testi süresince FLJ₁, FK₁, FM₅ ve FHJ₁₀ formülasyonlarının viskozite ölçümleri 25±2 °C sıcaklıkta ve Brookfield SD II viskozimetresi ile Bölüm 2.2.3.5'te anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Elde edilen verilerle reogramlar çizilmiştir (Şekil 3.19). 20 rpm' de ölçülen viskozite değerleri Çizelge 3.51'de gösterilmiştir. İlk üç ay içerisinde FLJ₁ formülasyonunda faz ayrışması meydana gelmesi nedeniyle sadece başlangıç ölçümü bulunmaktadır.

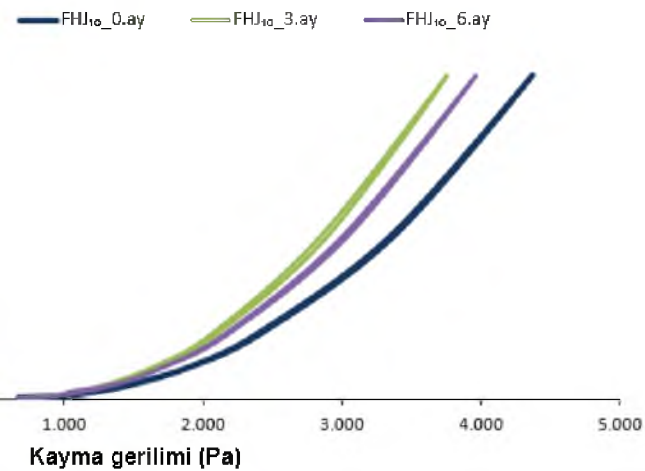
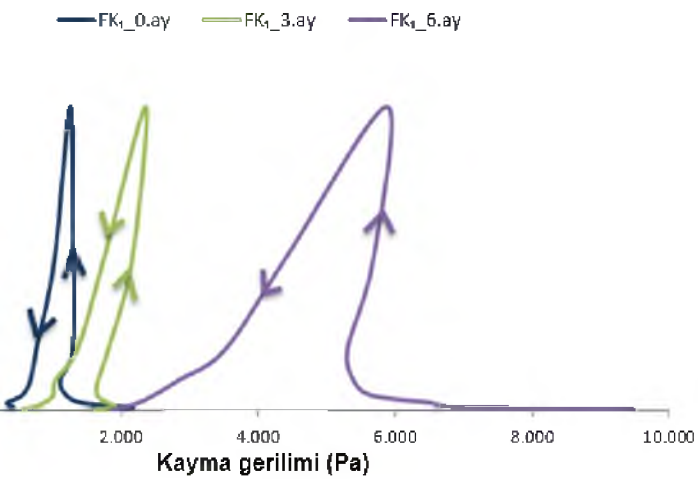
Çizelge 3.51. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait 25±2 °C sıcaklıkta ve 20 rpm'de ölçülen Pa.san cinsinden viskozite değerleri.

Formülasyon kodu	Başlangıç	3.ay	6.ay
FLJ ₁	146	*	*
FK ₁	53	74	217
FM ₅	63	92	88
FHJ ₁₀	99	84	88

**Faz ayrışması meydana gelmiştir.*



Şekil 3.19. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonların reogramları.



3.4.5. Yapı analizi Tayinine İlişkin Bulgular

Bölüm 2.2.3.6’da anlatıldığı şekilde gerçekleştirilen yapı analizi bulguları Çizelge 3.52’de yer almaktadır.

Çizelge 3.52. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait yapı analizi değerleri.

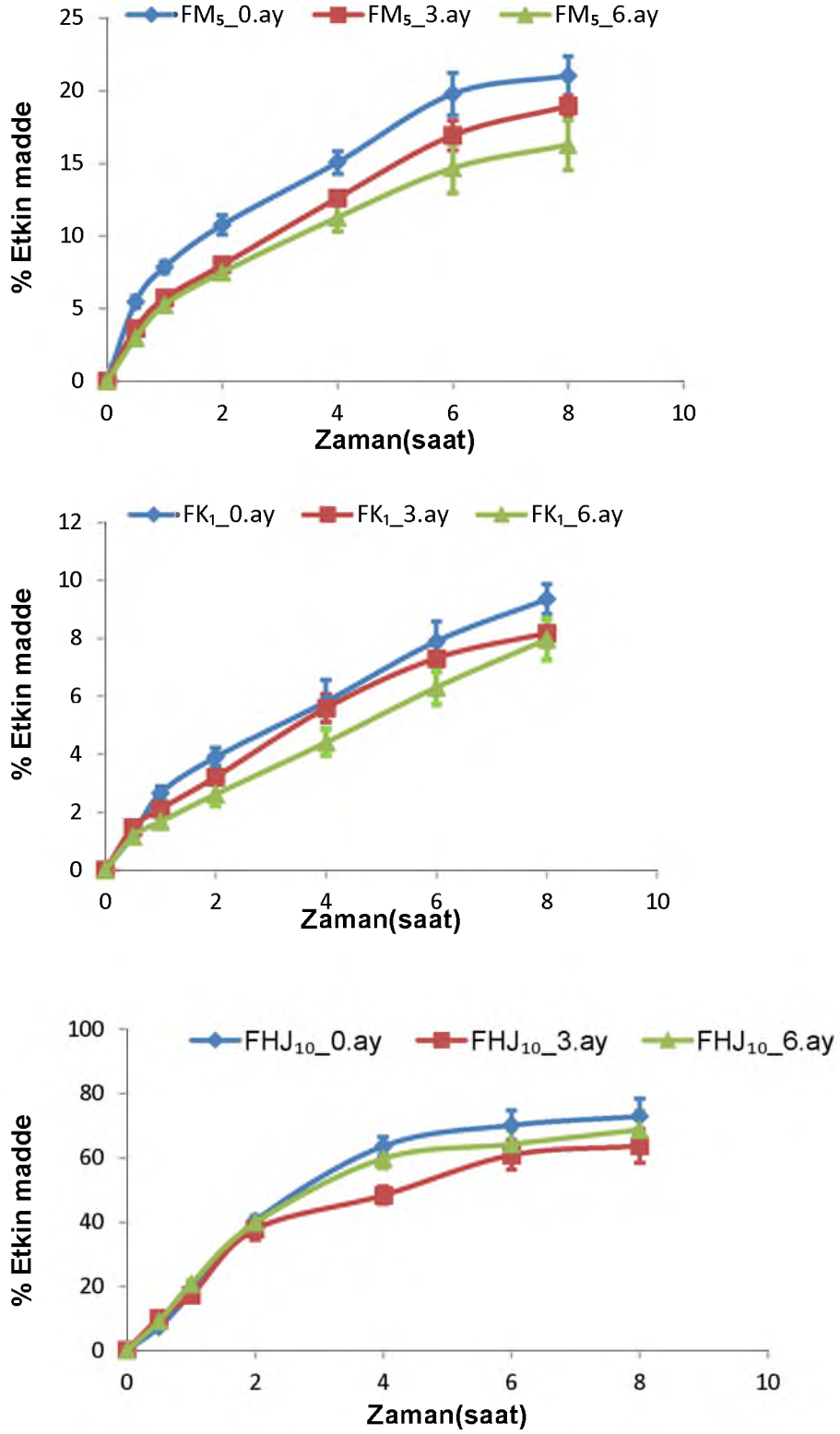
Formülasyon kodu	Sertlik / Sıklık (N)	Sıkıştırılabilirlik / Kıvam (N.sn)	Adezivlik/Viskozite İndeksi (N.sn)
FLJ _{1_0.ay}	0,9812	5,935	-3,465
FLJ _{1_3.ay}	*	*	*
FLJ _{1_6.ay}	*	*	*
FK _{1_0.ay}	4,8855	39,60	- 3,383
FK _{1_3.ay}	3,7269	17,70	- 2,110
FK _{1_6.ay}	2,6336	18,66	- 1,668
FM _{5_0.ay}	1,7762	16,36	- 2,251
FM _{5_3.ay}	1,6855	15,24	- 2,082
FM _{5_6.ay}	1,4228	13,37	- 2,226
FHJ _{10_0.ay}	0,9868	33,49	- 26,01
FHJ _{10_3.ay}	0,9828	41,07	- 21,23
FHJ _{10_6.ay}	0,9824	36,61	-19,72

*Faz ayrışması meydana gelmiştir.

3.4.6. Salım Hızı Çalışmalarına İlişkin Bulgular

Bölüm 2.2.4.1’de anlatıldığı şekilde gerçekleştirilen salım hızı çalışmalarına ait sonuçlar Şekil 3.20’de yer almaktadır.

Salım hızı verileri kinetik açıdan değerlendirilmiş olup elde edilen k ve r^2 değerleri Çizelge 3.53 ve 3.54’te, Bölüm 1.2.4.3’teki gibi hesaplanan akı değerleri Çizelge 3.55’te gösterilmektedir. Formülasyonların başlangıçtaki salım hızı verileri referans alınarak stabilite süresince benzerlikleri incelenmiş ve f_2 benzerlik faktörleri hesaplanmıştır (Çizelge 3.56).



Şekil 3.20. Hızlandırılmış stabilite testleri süresince formülasyonların in vitro salım hızı çalışmalarına ait profiller (%)

Çizelge 3.53. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait k verileri.

		FM ₅	FK ₁	FLJ ₁	FHJ ₁₀
0.ay	0 derece	2,097	1,042	*	8,721
	1.derece	0,169	0,234	*	0,262
	Higuchi	7,592	3,746	*	21,67
3.ay	0 derece	2,061	0,928	*	7,081
	1.derece	0,206	0,222	*	0,219
	Higuchi	7,406	3,336	*	26,22
6.ay	0 derece	1,749	0,908	*	7,670
	1.derece	0,202	0,246	*	0,226
	Higuchi	6,332	3,207	*	28,75

* Faz ayrışması meydana gelmiştir.

Çizelge 3.54. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait r² verileri.

		FM ₅	FK ₁	FLJ ₁	FHJ ₁₀
0.ay	0 derece	0,962	0,980	*	0,854
	1.derece	0,887	0,831	*	0,699
	Higuchi	0,992	0,996	*	0,943
3.ay	0 derece	0,980	0,976	*	0,893
	1.derece	0,894	0,898	*	0,754
	Higuchi	0,995	0,993	*	0,936
6.ay	0 derece	0,967	1,000	*	0,854
	1.derece	0,855	0,936	*	0,700
	Higuchi	0,997	0,980	*	0,944

* Faz ayrışması meydana gelmiştir.

Çizelge 3.55. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait akı değerleri.

		Akı (µg/cm ² /sa)			
		FM ₅	FK ₁	FLJ ₁	FHJ ₁₀
0.ay		7,908	4,078	*	37,49
3.ay		8,019	3,782	*	34,92
6.ay		6,916	3,565	*	30,18

* Faz ayrışması meydana gelmiştir.

Çizelge 3.56. Hızlandırılmış stabilite testi süresince formülasyonlara ait f_2 benzerlik faktörü değerleri.

	f₂ Benzerlik Faktörü			
	FM₅	FK₁	FLJ₁	FHJ₁₀
3.ay	79,4	96,05	*	53,74
6.ay	70,29	90,01	*	71,2

* Faz ayrışması meydana gelmiştir.

4. TARTIŞMA

4.1. Nifedipin Üzerinde Yapılan Çalışmalara İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

4.1.1. Nifedipinin Diferansiyel Taramalı Kalorimetri Analizine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

DSC, etken maddenin erime sıcaklığı ve ısıları, camsı geçiş sıcaklıkları gibi birçok fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılmakta olan bir yöntemdir. DSC, test numunesi ile referansı aynı sıcaklıkta tutmak için gerekli enerjinin ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Keskin simetrik erime endotermi maddenin saflığını gösterirken, geniş asimetrik eğriler impürite (safsızlık) varlığını veya birden fazla termal işlemin meydana geldiğini göstermektedir.

Nifedipinin DSC analizinde 175°C’de kristal erime noktasına karşılık gelen bir endotermik pik mevcuttur (Şekil 3.1). Nifedipin polimorfları hakkında yeterli veri bulunmama ile birlikte literatürlerde α , β , γ ve camsı (glassy) nifedipin olmak üzere dört polimorfdan bahsedilmektedir. Bunlardan sadece α polimorfunun termodinamik yönden stabil olduğu ve erime sıcaklığının ise 172°C olduğu bildirilmiştir. (Gunn ve ark., 2010; Klimakov ve ark., 2012) Diğer bir literatürde de nifedipinin kristal erime noktasının 172-174°C olduğu belirtilmiştir (Clarke’s Analysis of Drugs and Poisons). Bir çalışmada nifedipinin α polimorfunun DSC analizinde 173 °C sıcaklıkta endotermik pik verdiği ve bu polimorfunun 210 C’ye kadar stabil kaldığı bildirilmiştir (Nifedipin stabilite 1). Dolayısıyla çalışmamızda kullanılan nifedipin termostabil alfa polimorfudur.

4.1.2. Nifedipinin Ultraviyole Spektrofotometre Analizine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Nifedipinin metanol ve salım ortamında miktar tayini için UV spektrofotometrik yöntem geliştirilmiştir. Her iki ortamda da etkin maddenin yaklaşık olarak aynı maximum absorbans değerlerini (236 ve 238 nm) gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 3.2 ve 3.3). Tespit edilen dalga boyları literatürlere uyumludur (Clark's Analysis of Drugs And Poisons, 2005). Etkin maddenin çalışma ortamlarında kalibrasyon doğrularının determinasyon katsayıları (r^2) 1'e yakın olması, artık kareler ortalamalarının (RMS), kesişimlerin ve eğimlerin standart hatalarının düşük bulunması bu doğru denklemlerinden hesaplanacak konsantrasyon değerlerinin güvenilir sonuçlar olacağını göstermektedir (Şekil 3.4 ve 3.5; Çizelge 3.2).

4.1.3. Nifedipinin Analitik Yöntem Validasyonuna İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Bir analitik yöntemin doğruluğu ve geri elde değerlerinin hesaplanması için genellikle maddenin kalibrasyon doğrusunu oluşturan aralıkta düşük, orta ve yüksek olmak üzere bunların minimum altışar kere okunması gerekmektedir (ICH Q2(R1)). Sonuçlar ortalama ve bağıl standart sapma üzerinden değerlendirilmektedir. Buna göre Bölüm 2.2.1.3.2.1'de anlatıldığı şekilde incelenen analitik yöntem doğruluğu ve geri eldesine ilişkin sonuçlar Çizelge 3.2 ve Çizelge 3.3'te verilmiştir. Buna göre etkin maddenin metanol ve salım ortamında hesaplanan üç farklı konsantrasyonu için geri elde değerlerinin bağıl standart sapma değerleri %2'den küçüktür. Bu sonuçlar miktar tayinlerinin doğruluğunu göstermektedir.

Analitik yöntemin kesinliği yöntemin tekrarlanabilirliği ve ara kesinlik olarak tayin edilmektedir. Tekrarlanabilirlik için üç farklı konsantrasyonda hazırlanan çözeltiler altışar kez okunmuştur. Böylece ölçümlerin kesinliği incelenmiştir (Çizelge 3.4 ve 3.5). Ara kesinlik için ise hazırlanan çözeltiler farklı günlerde (1,2 ve 3. gün) okunmuştur (Çizelge 3.6 ve 3.7). Bir diğeri de iki farklı analistin tek bir

konsantrasyonda etkin maddenin çözeltisini hazırlayarak UV Spektrofotometrede okunması şeklinde uygulanmıştır (Çizelge 3.8 ve 3.9). Tümünde hesaplanan BSS değerleri %2'nin altında olmuştur. Bu sonuçlar yöntemin kesinliğini göstermektedir.

Uygulanan analitik yöntemin teşhis (LOD) ve tayin (LOQ) alt sınır Bölüm 2.2.1.3.2.3'te anlatıldığı şekilde belirlenmiştir. Buna göre LOD değerleri metanol için $1,495 \times 10^{-2} \mu\text{g/ml}$ ve salım ortamı için $0,7128 \times 10^{-2} \mu\text{g/ml}$ olmuştur. LOQ değerleri ise metanol için $4,531 \times 10^{-2} \mu\text{g/ml}$, salım ortamı için $2,160 \times 10^{-2} \mu\text{g/ml}$ 'dir.

4.2. Formülasyon Çalışmaları ve Dondurma-Eritme Döngüsü İncelemesine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Nifedipin suda çözünürlüğü düşük olan bir maddedir; n-oktanol/su partiyon katsayısı 3,14 olduğu belirtilmiştir (Squillante ve ark., 1997). Nifedipinin transdermal geçişi için farklı ortamlardaki çözünürlükleri incelenmiştir (Squillante ve ark., 1997; Squillante ve ark., 1998). Çizelge 1.3'ten yararlanarak formülasyonların hazırlanması sırasında farklı yaklaşımlar denenmiştir. Örneğin FM₁ kodlu merhem formülasyonunda nifedipin PEG400 içerisinde çözülerek merhem sıvağına ilave edilmiştir.

Çalışmada nifedipin içerecek dört farklı yapıda yarıkatı formülasyonu hazırlanmıştır: Merhem, krem, lipofilik ve hidrofilik jeller. Farklı yapıdaki bu formülleri hazırlanmasındaki amaç nifedipinin anal fisür için uygulanmasında başlıca faktör olarak etkin madde salımı ve preparatın uygulandığı yerde kalabilirliği yanı sıra hastanın kullanılabilirliği ve kabul edebilirliği için uygun formülasyonun hazırlanması amaçlanmıştır.

Merhem formülasyonları bileşimleri Çizelge 2.1'de yer almaktadır. FM₁ olarak kodlanan formülasyonu temel sıvağ olarak beyaz vazelin içermektedir (Katsinelos ve ark., 2006). Bu formülasyonda nifedipin için iyi bir çözücü olan PEG400 etkin maddenin formülasyondaki miktarını çözecek miktarda ilave edilmiştir. Hidrofilik

PEG400-etkin madde karışımı absorpsiyon sıvağı olan lanoline ilave edildikten sonra PEG400 ve vazelinden düşülmüştür.

FM₂ ve FM₃ formülasyonu hidrofil merhem (USP 30 NF 25) formülüdür. Aralarındaki fark şudur: FM₂ kodlu merhemde formülasyon propilen glikol içerdiği için nifedipin doğrudan su fazına ilave edilmiştir. FM₃ kodlu merhemde ise önce merhem hazırlanmıştır. Sonra porsiyonlar halinde ilave edilmiştir.

FM₄ formülasyonu basit merhemdir (BP 1998). Etkin madde merhem hazırlandıktan sonra porsiyonlar halinde ilave edilmiştir.

FM₅ formülasyonuna da etkin madde merhem hazırlandıktan sonra porsiyonlar halinde ilave edilmiştir.

Krem formülasyonları bileşimleri Çizelge 2.2'de bulunmaktadır. FK₁ kodlu krem formülasyonu kold kremidir (USP21 NF16) ve yağ içinde su tipi bir emülsiyon oluşumuna dayanmaktadır. FK₂ formülasyonu su içinde yağ tipi bir kremidir. Her iki formülasyona etkin madde sıvağlar hazırlandıktan sonra porsiyonlar halinde ilave edilmiştir.

Jel formülasyonları lipofilik ve hidrofilik jel olarak hazırlanmıştır. Lipofilik jel formülasyonları bileşimleri Çizelge 2.3'te verilmektedir. Bu formülasyonlarda etkin madde hidrofilik jel formülasyonlarında PEG içeren bileşimleri Çizelge 2.4'te verilmektedir. Bu formülasyonların hepsinde ana sıvağ PEG400'dür. Bu nedenle formülasyonların tamamında nifedipin çözünmüş haldedir.

Hidrofilik jel formülasyonlarında HPMC içerenlerin bileşimleri Çizelge 2.5'te verilmektedir. FHJ₅ formülasyonunda farklı olarak nifedipin, propilen glikol içerisinde ultrasonik banyoda 1saat bekletilerek çözünmesi sağlanmıştır.

Carbopol® 974P içeren formülasyonlarının bileşimleri Çizelge 2.6'da verilmiştir. Bu formülasyonların tamamında etkin madde çözünmüş haldedir.

Formülasyonlardan FHJ6 dışındakilere koruyucu ilave edilmemiştir. Formülasyon bileşiminde yer alan propilen glikolün prezervatif etkisi nedeniyledir (Weller ve Wade, 1994).

Formülasyonların başlangıç değerlendirilmesi için dondurma eritme döngüsü yedi gün süresince uygulanmıştır. Bu testlerin uygulanmasının nedeni yarıkatı preparatların kararlılığının incelenmesidir (Yazan, 2004) Test esnasında kristalizasyon, çökme, bulanıklık, faz ayrışması, akışkanlık gibi fiziksel değişimler incelenmiştir.

4.2.1. Organoleptik Kontrollere İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Fiziksel yönden stabil olduğu dondurma-eritme döngüsü testi ile kanıtlanmış olan formülasyonların organoleptik kontrollerinde, başlangıçla karşılaştırıldığında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Dondurma-eritme döngüsü incelemesinde merhem ve krem formülasyonları, çizelge 3.11 ve Çizelge 3.15'te görüldüğü gibi fiziksel olarak değişmeden kalmıştır. Ancak lipofilik jel formülasyonlarından sadece FLJ₁ formülasyonları fiziksel olarak stabil kalmıştır. Diğer lipofilik jel formülasyonlarında (FLJ₂-FLJ₄) faz ayrışması görülmüştür (Çizelge 3.19). Faz ayrışması yapı içindeki jelleştirici ajanların dibe çökmesi şeklindedir (Şekil 3.8).

HPMC içeren hidrofilik jel formülasyonlarında etkin maddenin çökerek ayrıldığı gözlenmiştir (Şekil 3.11; Çizelge 3.28).

PEG ve Carbopol[®] 974P içeren jellerin tamamında ise testte organoleptik açıdan bir değişiklik gözlenmemiştir (Çizelge 3.23 ve Çizelge 3.33).

Bu test sonucunda hazırlanan formülasyonlardan bazıları elenmiştir:

- FLJ₂, FLJ₃ ve FLJ₄ kodlu lipofilik jel formülasyonunda faz ayrışması meydana gelmiştir (Şekil 3.8). Dondurma-eritme döngüsü süresince sıcaklıktaki ani değişimler faz ayrışmasına neden olmuştur.
- PEG jel içeren FHJ₁, FHJ₂, FHJ₃ formülasyonları ise dondurma-eritme döngüsü sonrası stabil olarak kalabilmiştir. Fakat viskozite olarak anal kullanıma uygun olmadığından dolayı elenmişlerdir.
- HPMC jel içeren FHJ₄ ve FHJ₅ formülasyonlarında ise dondurma-eritme döngüsü sırasında etkin madde çökmüştür (Şekil 3.11). Homojen bir jel yapısına sahip olmadığından dolayı daha ileri testlere geçilmemiştir.
- Hidrofil merhem olan FM₂ ve FM₃ formülasyonlarında stabilite testi sonrasında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Fakat formülasyonlar oldukça viskoz ve kuru olduklarından dolayı anal kullanım açısından uygun görülmemiştir.
- Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarından biri olan FHJ₈ dondurma-eritme döngüsü testi sonrası stabil kalmıştır. Fakat oldukça akışkan olan bu jel anal kullanım için uygun olmadığından daha ileri testlere alınmamıştır.

Dondurma-eritme döngüsünden uygun şekilde çıkan formülasyonlara (FM₁, FM₄ ve FM₅ kodlu merhem; FK₁ ve FK₂ kodlu krem; FLJ₁ kodlu lipofilik jel; FHJ₆, FHJ₇, FHJ₉, FHJ₁₀ ve FHJ₁₁ kodlu hidrofilik jel formülasyonları) genel yarıkatı preparat kontrolleri uygulanmıştır. Dondurma-eritme döngüsü öncesinde ve sonrasında elde edilen sonuçlar karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

4.2.2. pH Tayinine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Anorektal yoldan kullanılan ilaçların biyoyararlanımı pH' ya ve etkin maddenin yağda çözünürlüğüne bağlıdır (Divani ve ark., 2012). Lipofilik bir etkin madde olarak nifedipinin terapötik etkisi daha kolay ve hızlı olacaktır. (Malt ve Weglicki, 1990; Zwieten, 1998; Hombreiro ve ark., 2000). Aynı zamanda formülasyonlarda pH' nın anorektal pH olan 7,2'ye (Gennaro, 2000) yakın olması hedeflenmiştir.

Merhem ve krem formülasyonlarında pH ölçülemediği. Buna karşılık hidrofilik jellerde pH tayini yapılmıştır (Çizelge 3.24, Çizelge 3.29, Çizelge 3.34). PEG içeren jellerde dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında ölçülen pH değerleri 6,76 ila 9,44 arasında değişmektedir. Jel formülasyonları kendi içlerinde karşılaştırıldığında döngü önce ve sonrasında belirgin fark görülmemiştir. Carbopol® 974P jel içeren formülasyonlarda optimum viskozite ve berraklık pH 7'de meydana gelmektedir (Pena, 1990). Bu nedenle trietanolamin ile formülasyonların pH ayarı yapılmıştır. Dondurma-eritme döngüsüne göre stabil olan jel formülasyonlarında ölçülen pH değerleri 6,24 ila 7,53 arasında değişmektedir. Test sonucunda önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

4.2.3. Etkin Madde Miktar Tayinine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Dondurma eritme döngüsü öncesinde ve sonrasında formülasyonlardan ölçülen etkin madde miktarlarındaki sapmaların derecesi, başlangıçta ölçülen etkin madde miktarının $\pm\%15$ sınırları içerisinde olup olmamasına göre değerlendirilmiştir. (USP 30-NF 25) Etkin madde miktar tayininde sapma değerleri Amerikan Farmakopesi içerik taktürlüğü için verilen sınırlar açısından incelenmiştir.

Dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrası etkin madde miktar tayini verileri (Çizelge 3.12, 3.16, 3.20, 3.25, 3.30, 3.35) incelendiğinde;

- Merhem ve krem formülasyonları: Merhem formülasyonlarından FM₁ kodlu merhemde etkin madde miktarında %45,28 oranında artma meydana gelmiştir. Nifedipin bu formülasyona PEG400 içerisinde çözünerek ilave edilmiştir. Döngü sırasında formülasyon yapısındaki değişme sonucunda nifedipinde kristallenme meydana gelebileceği ve merhem heterojen bir yapıya dönüşebileceği düşünülmüştür. Bu nedenle etkin madde miktarında bu artış meydana gelmiş olabilir. Diğer merhem formülasyonlarında ise etkin madde miktarındaki değişim içerik taktürlüğü sınırları içerisinde (USP 30 NF 25).

Krem formülasyonlarında ise dondurma-eritme-döngüsü öncesi ve sonrası önemli derecede fark görülmemiştir.

- Jel formülasyonları: Diğer lipofilik jeller faz ayrışması nedeniyle elendiği için sadece FLJ₁ kodlu preparatın etkin madde miktarı tayin edilmiştir. Buna göre bu formülasyon içindeki etkin madde miktarında dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında önemli derecede fark görülmemiştir. PEG içeren hidrofilik jel formülasyonlarda dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında önemli bir fark görülmemiştir. HPMC içeren jeller fiziksel olarak stabil olmadığı için döngü sonrasında etkin madde miktar tayini yapılmamıştır. Carbopol® 974P içeren jeller dondurma-eritme döngüsü sonrasında miktar tayini açısından uygun sonuçlar vermiştir. Jel formülasyonlarındaki bu değişim % 15'i aşmamaktadır.

Miktar tayini sırasında merhem ve kremlerde olduğu gibi herhangi bir ısıtma işlemi uygulanmadığından dolayı bir buharlaşma sonucu FHJ₇, FHJ₉ ve FHJ₁₀ kodlu jel formülasyonlarında önemli sayılabilecek oransal bir değişiklik meydana gelmemiştir. Yüklenmek istenen etkin madde miktarına (%0,5) en yakın veriler bu formülasyonlar için elde edilmiştir. FHJ₆ formülasyonundaki %0,739 oranındaki nifedipinin fazla oluşu formülasyon içeriğindeki etanolün uçucu özeliğinden ve üretim esnasındaki kayıplardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

4.2.4. Formülasyonların Viskozite Ölçümlerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında, formülasyonların yapılarının incelenmesi ve tiksotropik özellikte olup olmadıklarının belirlenmesi için reogramları çizilmiştir. Bu reogramlarının çizilebilmesi için farklı kayma hızlarında ölçümlerin yapılabilmesini sağlayan rotasyon tipli bir viskozimetre olarak Brookfield SD II viskozimetresi kullanılmıştır. Bu viskozimetre ile yapılan ölçümlerde ölçmenin

yapıldığı kabın çapının ölçüm sonuçlarına bir etkisi bulunmamaktadır. Ancak viskozite ölçümlerinin yapıldığı sırada uygun bir milin (spindle) seçilmesi, incelenmesi istenen reolojik özelliğin detaylı bir şekilde belirlenebilmesi için önemlidir. Bu, kullanılan milin ölçüm boyunca, 0-100 arasında bölmelendirilmiş olan aletin skalasının 50'den yukarı değerlerinde çalışabilme olanağı temin etmektedir (Yüksel, 1998). Buna göre krem ve merhem formülasyonları için TF 96, jeller için ise L4 kodlu miller tercih edilmiştir. Ayrıca formülasyonlar arasında ve içinde sayısal bir karşılaştırma yapmak için formülasyonların viskoziteleri, yapılarının bozulmadan ölçülmesini sağlamak üzere 20 rpm kayma hızında ölçülmüştür. Bütün ölçümler oda sıcaklığında yapılmıştır.

Reogramların çizilmesinde önce aletin dönüş hızı (dv/dx) 0-100 rpm arasında artırılarak ve her hızda belirli süre bekletilerek skala değerleri (F/A) ile yukarı doğru çıkan bir eğri (up curve) elde edilmiştir. Daha sonra en yüksek hıza çıkıldığında yine aynı süre bekletilmek suretiyle hızların küçültülmesi sonucunda alınan ölçüm değerleri ile de ayrı bir dönüş eğrisi (down curve) elde edilmiştir. Newtonian sistemlerde bir doğru elde edilir ve dönüş eğrisi çıkış eğrisi ile çakışırken non-Newtonian sistemlerde (plastik ve psödoplastik akış) bu dönüş eğrisi ilk eğrinin solunda yer almaktadır. Bu ise uygulanan gerilim kaldırılınca ya da azaltılınca hemen düzelmeyen yapısal bozulmayı göstermektedir (Martin, 1993).

Merhem ve krem formülasyonları: FM₁ kodlu merhem formülasyonunun viskozitesinde dondurma-eritme döngüsü sonrasında meydana gelen yüksek miktardaki artış (Çizelge 3.13) ile Şekil 3.6'daki reogram sağ tarafa kaymıştır. Formülasyon başlangıçta psödoplastik akış gösterirken döngü sonrasında akış, plastik akışa dönüşmüştür. Böylece akışın başlaması için belirli bir eşik değeri gerekmektedir. Bu durum merhem yapısında döngü nedeniyle yapının sıkılaştığını göstermektedir. Ayrıca reogramlar tiksotropik özellik göstermektedir.

FM₂ ve FM₃ hidrofil merhem formülasyonlarıdır. Bu formülasyonlarda sadece etkin maddenin formülasyona ilave şekli değişmiştir. İlkinde etkin madde su fazına ilave edilirken ikincisinde merhem hazırlandıktan sonra bu merheme porsiyonlar

halinde havanda karıştırılarak ilave edilmiştir. Çizelge 3.13'te görüldüğü gibi 20 rpm'de FM₂ formülasyonunun viskozitesi 445 Pa.san iken FM₃ formülasyonunun viskozitesi 178 Pa.san'dır. Sıcaklık değiştirme döngüsü sonrasında FM₂ formülasyonu viskozitesi 72 Pa.san'ye düşerken FM₃ formülasyonunda daha az bir düşüş gözlenmiş ve değer 127 Pa.san olmuştur. Şekil 3.6'da görüldüğü gibi FM₂ formülasyonunun başlangıçtaki plastik davranış ve tiksotropik özelliği tamamen değişmiştir. FM₃ formülasyonu için ise benzer reogramlar elde edilmiştir. Etkin maddenin sonradan merheme ilave edilmesinin akış özellikleri açısından daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

FM₄, basit merhem formülasyonudur. Bu formülasyonun viskozitesi 174 Pa.san ve sıcaklık değiştirme döngüsü sonrasında ise 137 Pa.san'dır (Çizelge 3.13). Döngü öncesinde formülasyon düzgün plastik akış ve tiksotropik özellik gösterirken döngü sonrasında yukarı çıkış eğrisinde bir kabarıklık mevcuttur (Şekil 3.6). Bu durum bu formülasyonun üç boyutlu yapısında bir bozulmayı göstermektedir.

FM₅ kodlu merhem formülasyonu yağ içinde su tipi bir emülsiyon formülasyonudur. Dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında belirlenen viskozite değerleri sırasıyla 96 Pa.san ve 120 Pa.san'dır (Çizelge 3.13). Bu artışın yapısındaki suyun buharlaşmasından dolayı olduğu düşünülmektedir. Başlangıçta belirlenen reogram plastik özelliktedir; ancak 40 san⁻¹ kayma hızı üzerinde negatif bir tiksotropi göstermiştir (Şekil 3.6). Bu durumun merhem içindeki bir denge durumunun kurulması şeklinde açıklanmaktadır (Martin, 1993). Gerçekten 40 san⁻¹ kayma hızı altında bu durum düzelmiştir. Sıcaklık değiştirme döngüsü sonrasında çizilen reogramın ise düzgün olduğu, dolayısı ile yapıda bir denge oluştuğunu göstermektedir.

FK₁ kodlu krem, kold kremidir. FK₂ ise su içinde yağ (y/s) tipi bir emülsiyona dayanan krem formülasyonudur. Çizelge 3.17'de görüldüğü gibi dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında ölçülen viskozite değerleri, sırasıyla kold krem için 122 Pa.san ve 144 Pa.san ve y/s emülsiyon tipi krem için daha düşük 27 Pa.san ve 11 Pa.san'dır. Kold krem, FK₁ formülasyonu daha kıvamlı olup, plastik ve tiksotropik

akış göstermektedir; viskozitesindeki artış, çok belirgin değildir. FK₂ formülasyonunda sıcaklık değiştirme döngüsü sonrasında viskozluk düşüşü belirgindir; akış tipi kold krem ile aynıdır (Şekil 3.7).

Genel olarak bakıldığında formülasyonlar tiksotropik akış göstermektedir. Bu durum uygulanan stresle yapının bozulması ve stres azaldığında ise bu bozulmanın hemen ortadan kalkmadığını ifade etmektedir (Sinko ve Singh, 2011). Merhem ve kremlerde istenen bir durumdur. Yarıkatılar, tüpten çıkarken artan gerilimle azalan viskoziteleri sayesinde hastalara daha kolaylıkla uygulanmaktadır (Yener, 2004; Değim, 2007) ve ambalajlarından alınmalarını kolaylaştırmaktadır. Şekil 3.6 ve Şekil 3.7'de reogramlar incelendiğinde, yukarı çıkış eğrilerinin başlangıcında mahmuz şeklinde çıkıntılar görülmektedir. Bu şekiller, düşük kayma hızlarında üç boyutlu yapılarının kırılmasını ifade etmekte ve özellikle çok tiksotropik yapılarda görülmektedir (Martin, 1993).

Lipofilik jel formülasyonları: Bu formülasyonlardan sadece FLJ₁ kodlu preparat dondurma-eritme döngüsü testine karşı fiziksel dayanıklılık göstermiştir. Diğer formülasyonlarda jel yapısı ajanların floküle halde ayrılarak sıvı fazın ayrıştığı gözlenmiştir (Şekil 3.8). Bu nedenle başlangıç viskozite bulguları mevcuttur. Çizelge 3.21'de görüldüğü gibi FLJ₁ kodlu lipofilik jel formülasyonunun başlangıç viskozitesi 47 Pa.san iken sıcaklık değiştirme döngüsü sonrasında 68 Pa.san olmuştur. Akış eğrisinden plastik ve tiksotropik özellikte olduğu görülmektedir (Şekil 3.9). Reogramda çıkış eğrisindeki kabarıklığın, çok konsantre jellerde jelleştirici maddenin şişmesi nedeniyle gözlenebileceği belirtilmektedir (Martin, 1993). Diğer lipofilik jellerden FLJ₃ düzgün bir plastik akışı gösterirken FLJ₂ ve FLJ₄ formülasyonlarında ölçüm sırasında üç boyutlu jel yapısındaki bozulmaları göstermektedir.

Hidrofilik PEG jel formülasyonları: Dondurma-eritme döngüsü testinden fiziksel olarak değişmeden çıkmalarına rağmen, FHJ₁, FHJ₂ ve FHJ₃ formülasyonlarının viskoziteleri son derece düşük, 2-14 Pa.san arasındadır (Çizelge 3.26). Formülasyonlarda başlıca sıvağ olan PEG 400 yanına jel yapısını oluşturmak üzere ilave edilen yüksek molekül ağırlığına sahip PEG 6000 ve 10 000 ile Aerosil

formülasyonların kıvamının artırılmasında yeterli olmamıştır. Sıcaklık döngü sonrasında ölçülen viskozlukları belirgin olmamakla birlikte düşme eğilimindedir. Reogramları plastik akış göstermekte ve tiksotropik özelliktedir (Şekil 3.10). Ancak bu formülasyonlar düşük viskozlukları nedeniyle bu çalışma sonrasında elenmiştir.

Hidrofilik HPMC jel formülasyonları: Formülasyonların hazırlanmasında HPMC % 3-6 a/a oranlarında jel yapıcı ajan olarak kullanılmıştır (Devarakonda ve ark., 2005; Rahman ve Azmi, 2006). Dondurma-eritme döngüsü testinde etkin maddenin dibe çökmüş olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.11). Düşük konsantrasyonda HPMC içeren FHJ₄ formülasyonunun viskozitesi ölçülememiş ancak reogramı alınmıştır. Bu reogramda jelin çıkış ve iniş akış eğrilerinin üst üste çakıştığı ve sistemin hemen hemen Newtonian bir akış gösterdiği gözlenmektedir. Daha yüksek konsantrasyonda HPMC içeren FHJ₅ formülasyonunun döngü öncesi ve sonrasında ölçülen viskozite değerleri 14 Pa.san ve 12 Pa.san'dır. Düşük kayma gerilimine karşılık kayma hızları da okunamamış ve ancak 60 san⁻¹ hızları ötesinde okuma yapılmıştır ve akış Newtonian'dır (Çizelge 3.31 ve Şekil 3.12). Ancak bu formülasyonlar düşük viskozlukları nedeniyle bu çalışma sonrasında elenmiştir.

Hidrofilik Carbopol® 974P jel formülasyonları: Jelleştirici ajan olarak Carbopol® 974P polimerinin konsantrasyonları % 0,5-4 a/a oranında değiştirilerek farklı formülasyonlar hazırlanmıştır (Chu ve ark., 1991). Dondurma-eritme döngüsü sonrasında FHJ₆ ve FHJ₇ formülasyonlarında viskozite değişikliğe uğramamıştır. FHJ₉, FHJ₁₀ ve FHJ₁₁ formülasyonlarında ise önemli bir değişiklik meydana gelmemiştir (Çizelge 3.36). Diğer formülasyonlarla karşılaştırıldığında sıcaklık artış ve düşüşlerine karşı daha stabil oldukları görülmektedir.

Formülasyonlarda trietanolamin, bir polikarboksilik asit olan polimerin kısmen nötrleştirilmesine neden olarak molekül üzerinde negatif yüklerin oluşmasına, böylece su içinde bu yükler arasındaki itme nedeniyle, polimer zincirleri arasına daha fazla su girmesiyle şişme derecesi ve viskozitenin artışına neden olmaktadır (Pena, 1990). Trietanolamin olmadan hazırlanan jellerin (FHJ₇, FHJ₈) viskozluğu daha düşük olmuştur. Artan polimer konsantrasyonları ile birlikte artan trietanolamin ilavesine

paralel olarak viskozlukların da arttığı gözlenmiştir (FHJ₆, FHJ₉, FHJ₁₀ ve FHJ₁₁) (Çizelge 3.36).

Yapılan bir çalışmada %0,2; %0,5; %1; %1,5; %2; %3 oranında Carbopol® 934 kullanılarak jel preparatlar hazırlanmıştır. Belirli kayma hızlarında viskozite değerleri ölçülerek grafiğe geçirilmiştir. Hem aynı pH'da hem de farklı pH'larda Carbopol® 974P oranı arttıkça viskozitede artış görülmüştür (Shin ve ark., 2000).

Ayrıca jel formülasyonlarında propilen glikolün artan miktarlarının etkisini de görmek mümkün olmuştur. FHJ₆, FHJ₇ ve FHJ₈ formülasyonlarında % 10, 30 ve 92.5 oranlarında propilen glikol bulunmaktadır. Bu sıraya göre ölçülen viskozite değerleri 80, 46 ve 2 Pa.san olmak üzere gittikçe azalmaktadır (Çizelge 3.36).

Bir diğer çalışmada propilen glikol, su ve gliserol olmak üzere 3 farklı çözücü karışımı ve değişik oranlarda Carbopol® 974P kullanılarak hazırlanan jellerin viskozite özellikleri incelenmiştir. Çözücü karışımında su miktarı azaltılıp propilen glikol miktarı arttıkça viskozitede azalma meydana gelmiştir. Karışımındaki su miktarı arttıkça da viskozitede artış olmuştur. Bu arada Carbopol® 974P oranı hep sabit kalmıştır. Literatür verilerinde Carbopol® 974P jel oluşturmada suyun diğer çözücülere oranla çok daha iyi bir çözücü olduğu görülmüştür. Çünkü suyun polimer zincirlerindeki karmaşıklığı çözme yeteneği çok daha iyidir. Polimer segmentlerindeki fiziksel karmaşıklığın derecesi yüksek konsantrasyondaki polimerlerde çok daha fazladır. Bu nedenle propilen glikol ve gliserol gibi zayıf çözücü karışımlarından ziyade su içeren iyi çözücü karışımları tercih edildiğinde hidrofilitik artacağından polimer zincirleri büzülmüş formdan genişlemeye doğru ilerlemekte ve böylece viskozite artmaktadır (Chu ve ark., 1991).

FHJ₈ formülasyonu hariç diğer Carbopol® 974P jel formülasyonları, plastik akış göstermektedir. Böyle sistemler hemen akmazlar, kayma gerilimi belli bir eşik değerine ulaştığında akış görülür. Kayma hızı arttıkça viskozite değeri azalmaktadır. Kayma ile incelen (shear-thinning system) sistemlerdir. Şekil 3.13'te görüldüğü üzere plastik akış eğrisi orijinden başlamamaktadır. Eşik değerinin altında elastik maddeler

gibi davranmaktadır. Eşik değere ulaştıktan sonra ise Newtonian akış eğrisine benzemektedir (Sinko ve Singh, 2011). Plastik akışta lineer polimerlerin uzun zincirli molekülleri üzerinde bir kayma hareketi oluşmaktadır. Kayma gerilimi artarken moleküller akış yönünde sıraya dizilmeye başlamaktadır. Bu yönelim, maddelerin kaymaya karşı iç direncini azaltmakta ve bir sonraki daha büyük kayma hızına izin vermektedir. Ayrıca bu olay sırasında bazı çözücüler salınabilmekte ve hem konsantrasyonda hem de disperse moleküllerin boyutlarında etkili bir azalma ortaya çıkmaktadır. Bu durum da viskoziteyi azaltmaktadır (Sinko ve Singh, 2011). Bu açıdan da Carbopol® 974P jel içeren formülasyonların stabil olduğu gözlenmektedir. Formülasyonlar tiksotropik özellikte değildir yani gerilime bağlı bir yapı bozulması gözlenmemektedir.

4.2.5. Formülasyonların Yapı Analizine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrasında, formülasyonların yapılarının incelenmesi için yapı analizine ilişkin parametreler (jellerde sertlik, adezivlik ve sıkıştırılabilirlik, merhemlerde kıvam, viskozite indeksi ve sıklık) incelenmiştir. Bu amaçla, jellerde ve merhemlerde yapısal özelliklerin ölçülmesinde yararlanılan TA-XT Plus 2 Texture Analyzer cihazı kullanılmıştır (Şekil 2.1). Bu cihaz ile yapılan ölçümlerde, ölçüm için kullanılan kap, ortam sıcaklığı, ölçüm probu, ölçüm hızı ve ölçümün başladığı andaki ilk temas kuvveti sabit tutularak, üretilen formüllere ölçüm probunun delme (puncture) ile girmesi sağlanmıştır. Prob, ilk temas anından sonra belli bir mesafeye dalışı sırasında ürünün sertlik ve sıkıştırılabilirlik/kıvam özelliklerini ve geri çıkarken de adezivlik veya viskozite indeksi özelliğini kuvvet (N) kuvvet x süre (N.san) cinsinden vermektedir (Şekil 2.2).

Krem ve merhem formülasyonları için küresel, jeller için ise silindirik tipte prob tercih edilmiştir (Şekil 2.1). Bütün ölçümler oda sıcaklığında yapılmıştır.

Merhem ve krem formülasyonları: Yarıkatı merhem ve krem formülasyonlarda dondurma-eritme döngüsü sonrası yapılan yapı analiz ölçümlerine göre elde edilen

pozitif kuvvet (F+) sıklık/sağlamlık “firmness”, pozitif alan (AUC+) kıvam “consistency” ve negatif alan (AUC-) viskozite indeksi “Viscosity Index” olarak değerlendirilmiştir. Çizelge 3.14 de verilen, FM₂ ve FM₃ merhem formülasyonlarının sıklık değerleri oldukça yüksek bulunmuştur (Sırasıyla 30,77 N ve 22,27 N). Bu durum, bu iki formülasyonun sürülebilirliğini olumsuz yönde etkileyecektir. Bu iki formülasyonun Çizelge 3.13’de verilen viskozite değerleri incelendiğinde, sonuçların yapı analizi sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Özellikle FM₂ kodlu formülasyon başta olmak üzere, her iki formülasyonun da viskozitesi yüksek bulunmuştur (sırasıyla, 445 Pa.san ve 178 Pa.san). Çizelge 3.14’te verilen yapı analizi testlerinde “Viskozite İndeksi” olarak değerlendirilen negatif alan (AUC-), FM₂ ve FM₃ dışındaki diğer merhem ve krem grubu formülasyonlarda dondurma-eritme döngüsüyle değişmez iken, FM₃ için bu değer artış göstermiştir (18,26 N.san), FM₂ ise başlangıç değeri cihazın üzerindeki yük hücresinin kapasite sınırları dışında olduğu için okunamamıştır. Ancak dondurma-eritme döngüsü sonucunda okunan değer çok yüksek bulunmuştur (28,67 N.san). Sonuçlar yine, Çizelge 3.13 de verilen viskozite değerleriyle de uyumlu bulunmuştur.

Çizelge 3.18 ile verilen yapı analizi sonuçları ise, FK₁ ve FK₂ kodlu krem formülasyonlarının bir haftalık dondurma-eritme döngüsü sonucunda kıvam ve viskozite indeksi değerlerinin belirgin derecede azaldığı görülmüştür. Ancak bu değişim, özellikle FK₁ formülasyonunun viskozluğu açısından incelendiğinde, önemli bir değişim gözlenmemektedir (Çizelge 3.17)

Jel formülasyonları: Lipofilik jel formülasyonlarından, FLJ₂, FLJ₃ ve FLJ₄ kodlu formüller dondurma-eritme döngüsü sonrası faz ayrışması nedeniyle stabil kalamamışlardır. Bu üç jel formülasyonunun yapı analiz sonuçları değerlendirilememiştir. FLJ₁ kodlu lipofilik jel ise, Çizelge 3.22’de verilen yapı analizi değerleri incelendiğinde, döngü öncesi ve sonrası jel sertliği değerleri arasında fark bulunamamıştır. Bu durum dondurma-eritme döngüsünün bu jel formülasyonu üzerinde olumsuz etkisinin olmadığını düşündürmüştür. Ancak söz konusu jelin döngü öncesi ve sonrası sıkıştırılabilirlik ve adezivlik değerlerinde belirgin değişim gözlenmiştir.

Çizelge 3.27’de verilen, PEG içeren jel formülasyonlarına ait yapı analizi sonuçlarının belirgin değişim göstermemesi ise, bu grup jellerin döngüden olumsuz etkilenmediğini düşündürmüştür. Ancak bu grup jellerin, adezivlik değerleri çok düşük ve jel sertlikleri de çalışılan diğer jel gruplarına kıyasla daha yüksektir. Bu nedenle, PEG içeren jeller uzun süreli stabilite testlerine seçilmemiştir.

Çizelge 3.31’de verilen FHJ₄ ve FHJ₅ kodlu iki jel, HPMC içermektedir. Bu iki formülasyondan, FHJ₄ kodlu jelden ölçüm alınamamıştır, FHJ₅ kodlu jel ise yapı analizi açısından stabil bulunmuştur. Ancak dondurma-eritme döngüsü sırasında etkin maddenin zamanla çökmesi ve homojen bir jel yapısına sahip olamaması nedeniyle, bu jel uzun süreli stabilite testleri için seçilmemiştir.

Çizelge 3.37’de verilen Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının döngü öncesi ve sonrası jel sertlik değerleri incelendiğinde, FHJ₈ kodlu formül hariç, bu grup jellerin dondurma-eritme döngüsüne dayandıkları görülmüştür. Yine bu grup jellerin, döngü öncesi ve sonrası sıkıştırılabilirlik ve adezivlik değerlerinde azalma gözlenmekle beraber, FHJ₈, FHJ₉ ve FHJ₁₀ kodlu formülasyonlar hariç, değerlerdeki fark belirgin bulunmamıştır. Yapı analizi sonuçları Çizelge 3.36’daki viskozite değerleri ile karşılaştırıldığında, dondurma-eritme döngüsü öncesi ve sonrası okunan viskozite değerleri yapı analiziyle paralellik göstermiş ve değerler arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Dolayısıyla, sıkıştırılabilirlik değerlerindeki düşüş formüllerde cıvıklaşma olarak yorumlanmamıştır.

Carbopol® 974P içeren jellerin, sıkıştırılabilirlik değerleri incelendiği zaman; sırasıyla % 0,5; 1 ve 2 oranına sahip olan FHJ₈, FHJ₉ ve FHJ₁₀ formülasyonlarında bu değerlerin polimer konsantrasyonuna bağlı olarak arttığı görülmüştür (Çizelge 3.37). Yapılan bir çalışmada polimer konsantrasyonunun artmasıyla, basılabilirliğin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte viskozitede de artış olmuştur (Jones ve ark., 1997).

Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarının, adezivlik özelliğinin hazırlanan diğer jel formülasyonlarına kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Yapılan bir

çalışmada, Carbopol® jeller içerisinde Carbopol® 974P polimerinin iyi adeziv özellik gösterdiği gözlenmiştir (Cevher ve ark., 2008). Carbopol® jeller mükemmel biyoadeziv özellik gösterdiklerinden dolayı biyolojik doku ile temas süresi uzamaktadır. Bu da etkin madde için yüksek biyoyararlanımı beraberinde getirmektedir. (Lubrizol, 2011; Cevher ve ark., 2008)

Genel olarak, Carbopol® 974P içeren jel formülasyonları sertlik değerlerinin düşük olması ve adeziv özellik göstermeleri nedeniyle, ayrıca Çizelge 3.36'da verilen viskozite değerleri de yapı analizi beraber kıyaslandığında yüksek bulunmadığı için, bu polimer ile hazırlanan jeller sürülebilirlik açısından uygun bulunmuşlardır.

Hazırlanan jeller arasında, adeziv özelliğinin yüksek oluşu ve uygulama bölgesinde uzun süre kalabilme özelliğinin yanısıra, hazırlanma kolaylığı ve viskozite uygunluğu açısından da en başarılı bulunan, FHJ₁₀ kodlu Carbopol® 974P içeren formülasyon ve FLJ₁ kodlu lipofilik jeller uzun süreli stabilite çalışmaları için seçilmiştir.

4.2.6. İn Vitro Salım Testine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

İn vitro salım testi, dondurma-eritme döngüsü testi sonrasında fiziksel olarak dayanıklı kalan, akışkan olmayan ve sürülebilirlik açısından uygun olan formülasyonlara uygulanmıştır. Bu formülasyonlar şunlardır: Merhem formülasyonlarından FM₁, FM₄ ve FM₅, krem formülasyonlarından FK₁ ve FK₂, lipofilik jellerden FLJ₁, hidrofilik jellerden ise FHJ₆, FHJ₇, FHJ₉, FHJ₁₀ ve FHJ₁₁ formülasyonları (Bölüm 3.2.4).

Bölüm 2.2.4.1'de anlatıldığı şekilde Franz difüzyon hücresi kullanılarak formülasyonlardan sekiz saat süreyle salınan nifedipin miktarı tespit edilmiştir. Salım ortamı olarak, etkin maddenin çözünmediği ve böylece formülasyonlar arasında çıkış açısından farklılıkları gözlenebileceği % 0,9 NaCl: PEG 400 (6:4 - h/h) çözeltisi kullanılmıştır. Genel olarak Carbopol® 974P içeren jellerden etkin maddenin salımı, merhemler, kremler ve lipofilik jel formülasyonlarına oranla daha hızlı olmuştur.

Hidrokortizon içeren merhem, krem ve jel formülasyonlarının in vitro salım çalışmaları Franz difüzyon hücresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak salım hızı yüksekten düşüğe doğru jel, krem ve merhem olarak bulunmuştur (Christensen ve ark., 2011).

Carbopol® 974P içeren jel formülasyonlarından FHJ₉, FHJ₁₀ ve FHJ₁₁ arasında en düşük Carbopol® 974P miktarını içeren (%1) FHJ₉ jelinden etkin madde çıkışı en düşük değere sahiptir. FHJ₁₀ ve FHJ₁₁ arasından ise önemli bir fark gözlenmemiştir. Bu durum polimer konsantrasyonunun etkin madde salım hızında etkili olmadığını göstermektedir.

4.3. Stabilitate Testlerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Stabilitate testlerinde değerlendirilmek üzere formülasyon belirlenmiştir. Bu formülasyonlar, FM₅ kodlu merhem, FK₁ kodlu krem, FLJ₁ kodlu lipofilik jel ve FHJ₁₀ kodlu Carbopol® 974P içeren jel formülasyonudur.

Formülasyonların belirlenmesi, bundan önceki bölümde anlatılan incelemelere dayanmaktadır. Buna göre;

FLJ₁ kodlu formülasyon, dondurma-eritme döngüsünden sonra stabil kalan tek lipofilik jel formülasyonudur. Bu formülasyon etkin madde miktarı, viskozite, jel sertliği ve salım hızı açısından da uygun bulunmuştur.

Carbopol® 974P jellerden FHJ₉, FHJ₁₀ ve FHJ₁₁ formüllerine hazırlama yönünden bakıldığında, FHJ₅ ve FHJ₆ kodlu formüllere kıyasla kolay hazırlanma avantajına sahiptir. FHJ₉, FHJ₁₀ ve FHJ₁₁ jeller içinden FHJ₁₀ en yüksek adeziv özelliği göstermektedir.

FK₁ formülasyonu, kold kremdir ve s/y tipi emülsiyon tipindedir. Bu formülasyon, viskozite, sıklık, kıvam ve salım hızı açısından yeterli bulunmuştur.

FM₅ formülasyonu, sertlik ve kıvam açısından uygun bulunmuştur. Bu formülasyonun etkin madde yüzde miktarı başlangıçta yüklenen yüzde değere daha yakındır. FM₅ formülasyonunun viskozitesi sıcaklık döngüsünde çok fazla değişmemiştir. Merhem formülasyonu olarak oklüzif etkinin daha fazla olacağı düşünülmüş ve tercih edilmiştir.

Ayrıca formülasyonlar belirlenirken farklı yapılarda olması da tercih edilmiştir. Anal fisürde uygulama kolaylığı, yağlı veya su bazlı formülasyonların çamaşıra bulaşması, temizlenebilirliği gibi faktörler gözönüne alınarak hasta tarafından kabul edilebilirliği; preparatların ciltte kalabilirlikleri; oklüzif etki ile etkin maddenin permeasyonu üzerine etki gibi değerlendirmeler, bu tercihte etkin olmuştur.

Stabilite testleri, Bölüm 2.2.5'te anlatıldığı üzere, uzun süreli ve hızlandırılmış stabilite testleri olarak, ICH ve EMA stabilite kılavuzlarına uygun şekilde ve yine bu kılavuzlarda belirtilen spesifikasyonlar gözönüne alınarak yürütülmüştür (ICH, EMA). Bulgular, Bölüm 3.3'te verilmektedir.

4.3.1. Uzun Süreli Stabilite Testlerinden Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi

Merhem formülasyonlarından FM₅, krem formülasyonlarından FK₁, lipofilik formülasyonlarından FLJ₁ ve Carbopol® 974P jel içeren formülasyonlarından FHJ₁₀ kodlu preparatlardan iki kez 100'er gram üretilerek ayrı ayrı 1. ve 2. seriler olarak adlandırılmıştır.

4.3.1.1. Organoleptik kontroller

Uzun süreli stabilite testi sürdürülen dört formülasyonda 12 ay süresince 25±2 °C ve % 60±5 RH şartları altında herhangi bir olumsuz değişiklik gözlenmemiştir. Her iki

seride de başlangıçtaki fiziksel özellikler korunmuştur. Fiziksel yönden stabil formülasyonlardır (Çizelge 3.38 ve 3.39).

4.3.1.2. pH tayini

Carbopol® 974P jelde yapılan pH kontrollerinde önemli bir değişim meydana gelmemiştir (Çizelge 3.40). Carbopol® 974P jellerin stabil bir yapıya sahip olduğu düşünüldüğünde bu beklenen bir durumdur.

4.3.1.3. Etkin madde miktar tayini

Formülasyonların stabilite testinde incelenen miktar tayinine ilişkin bulgular Çizelge 3.41'de verilmiştir. Hazırlanan preparatlarda etkin madde miktarı için başlangıç değerlerin $\pm\%$ 15 sınırları içinde kalıp kalmadığı incelenmiştir (USP 30 NF 25). Buna göre FM₅ kodlu merhem, FLJ₁ kodlu lipofilik jel ve FHJ₁₀ kodlu hidrofilik jel formülasyonlarında genel olarak başlangıç değerlerine oranla önemli bir fark bulunmamıştır. FK₁ formülasyonu ise her iki seride de sınırlar dışında kalmıştır. Etkin madde miktarındaki bu artışın, formülasyonun hazırlanması aşamasında nifedipinin porsiyonlar halinde ilave edilmesi sırasında yeterli homojen karışımın sağlanamamasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

4.3.1.4. Viskozite

Yarıkatı formülasyonlarda viskozite değerleri (Çizelge 3.42) ve reogramlar (Şekil 3.13 ve 3.14) incelendiğinde FHJ₁₀ kodlu Carbopol® 974P içeren jel formülasyonu dışında diğerlerinde belirgin değişkenlik söz konusudur. Bunun nedeni aynı numune üzerinde ölçümlerin yapılmasıdır. Normalde stabilite testlerinde her bir zaman noktası için yapılacak testlere bağlı olarak hesaplanan sayıda numune koyulmaktadır.

Çalışmamızda seri boyutları, gerekli tüm ölçümleri tek bir örnekte ve tekrarlamalı olarak yapabilecek şekilde ayarlanmıştır.

Carbopol® 974P ile hazırlanan FHJ₁₀ kodlu jel formülasyon her iki seride de başlangıçtaki viskozite değerleri (1.seri 76 Pa.san; 2.seri 100 Pa.san), 12 aylık stabilite testi sonunda (1.seri-74 Pa.san; 2.seri-96 Pa.san) önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (Çizelge 3.42). Şekil 3.15 ve 3.16'daki reogramlarda Carbopol® 974P jelin plastik akış tipi gösterdiği görülmektedir. Ayrıca gerilime bağlı bir yapı bozulması olmadığından tiksotropik akış gözlenmemiş olup, bu yapı 12 ay süresince korunmuştur.

4.3.1.5. Yapı analizi

Çizelge 3.43'deki, uzun süreli stabilite testine ait yapı analizi verileri incelendiğinde, jel formülasyonlarının sertlik değerlerinin 12 ay boyunca sabit kalabildiği, ancak krem formülasyonunun sıklığının (sertliğinin) 3.aydan itibaren ve merhem formülasyonunun sıklığının (sertliğinin) ise 6.aydan itibaren azalmaya başladığı gözlenmiştir. Yine bu iki yarıkatı formülasyonun kıvamı, benzer şekilde azalma göstermiştir. Uzun süreli stabilite testi için seçilen dört formülasyon arasında en az yapı analizi değişikliği Carbopol® 974P içeren FHJ₁₀ formülasyonu ile gözlenmiştir. Genel olarak, değerlerde 6.ayda gözlenen bu genel değişiklik viskozite ölçümlerinde de tespit edilmiştir (Çizelge 3.42).

Uzun süreli stabilite testi süresince jel formülasyonlarından (FLJ₁ ve FHJ₁₀), FHJ₁₀'un FLJ₁'e göre daha stabil olması içerdiği Carbopol® 974P jelin yapısal özelliğine bağlanabilir.

Genel olarak FLJ₁ formülasyonunun 12 ay sonunda jel sertliği belirgin derecede değişmezken, ürünün adezivliği ve basılabilirliği bu değişim şartlarından etkilenmiştir. FHJ₁₀ kodlu formülasyonda ise, 12 ay sonunda, adeziv özelliği ve basılabilirliği azalmakla beraber bu değişim daha yavaş bulunmuştur.

İncelenen yarıkatı formülasyonlardan (FK₁ ve FM₅), FK₁ %80 ve FM₅ %30 yağ fazı içermekle beraber, her iki formülasyon da kıvam kazandırıcı özelliği olan katı maddeler açısından değerlendirildiğinde, FK₁ formülasyonunun %25 ve FM₅ formülasyonunun %30 oranında kıvam verici içerdiği görülmektedir (Çizelge 2.1 ve 2.2). Bu iki formülasyon bu açıdan değerlendirildiği zaman, her ikisinin de stabilite süresi boyunca benzer davranış göstermesi beklenebilir. Yapı analizi testleriyle elde edilen kuvvet ve alan sonuçları değerlendirildiğinde, FK₁ ve FM₅ formüllerinin sıklık değerlerinde 6. ayda bütünlüğünün bozulmaya başladığına işaret eden bir azalma görülmektedir. Aynı azalma kıvam ve viskozite indeksi değerlerinde de tespit edilmiştir. Viskozite ölçümlerinde de 3-6. aylarda gözlenen belirgin azalma, merhem formülasyonlarının 6. aydan itibaren bozulmaya başladığını düşündürmektedir. Yine bu grup ürünlerde 9. ay ve 12. ay verileri kıyaslandığında, 12. ay ölçümlerindeki hafif artış merhemlerin üst yüzeyden kurumaya (su fazını kısmen kaybetmeye) başladığı düşündürmüştür.

4.3.1.6. İn vitro salım testi

Formülasyonlara ait in vitro salım hızı profilleri incelendiğinde etkin madde salım profillerinin aylar içerisinde benzerlik gösterdiği bulunmuştur (Şekil 3.17 ve 3.18). Formülasyonların başlangıçtaki salım hızı verileri referans alınarak stabilite süresince salım profillerinin benzerlikleri incelenmiş ve f₂ benzerlik faktörleri hesaplanmıştır. Çizelge 3.47'deki benzerlik faktörleri 50 ila 100 arasında yer almaktadır. Stabilite testi boyunca formülasyonların salım profilleri benzer olarak kabul edilmiştir.

İn vitro etkin madde salım hızı tayini sonucunda elde edilen veriler kinetik modellere uygunluk açısından değerlendirilmiştir. Formülasyonlara ait r² değerleri incelendiğinde her iki seri üretimde de genel olarak Higuchi kinetiğine uyum görülmektedir (Çizelge 3.45). Higuchi eşitliği genel olarak yarı katı formülasyonlardan etkin madde salımını çok iyi tanımlamaktadır ve temelde salımın difüzyonla olduğunu göstermektedir.

FK₁ formülasyonu en düşük akı ve salım değerlerine sahiptir. FM₅ formülasyonuna göre daha yüksek viskozitesi ve %80 civarında bulunan yağ fazı salım hızını düşürmektedir. Benzer durum bir başka çalışmada hidrokortizonun merhem sıvağından çıkış çalışmalarında gözlenmiştir. Araştırmacılar etkin madde salımının başlangıçta membrana yakın olan yüzeyden olduğunu, zamanla merhem sıvağının iç kısımlarında yer alan etkin maddenin membrana doğru difüze olarak salımın devam ettiğini belirtmişlerdir. Bu nedenle salım hızı oldukça yavaştır (Christensen ve ark., 2011). FM₅ formülasyonunda ise yağ fazının çok daha az oluşu salım hızında bir miktar yükselmeye neden olmuştur. Literatür çalışmalarında çeşitli jel formülasyonlarından etkin madde salımının Higuchi kinetiğine uyum gösterdiği bulunmuştur (Tehrani ve Mehramizi, 2000; Rsool ve ark., 2010). Araştırmamızda da jel formundaki FLJ₁ ve FHJ₁₀ formülasyonlarında Higuchi kinetiği ile etkin madde salımı gerçekleşmiştir. Formülasyonların salım kinetiklerine uyumu stabilite testi süresince de değişmemiştir.

Formülasyonların akı değerleri incelendiğinde (Çizelge 3.46) en yüksek değerler FHJ₁₀ kodlu Carbopol® 974P jel için elde edilmiştir. Sonra sırasıyla FLJ₁ kodlu lipofilik jel, FM₅ kodlu merhem ve FK₁ kodlu krem formülasyonları gelmektedir. Stabilite boyunca bu değerlerde belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Lipofilik bir etkin madde olan nifedipin, merhem, krem ve yağlı jel formülasyonlarında çözünmemiş disperse halde iken Carbopol® 974P içeren hidrofilik jel formülasyonunda ise çözünmüş halde bulunmaktadır. Dolayısıyla akı değerleri hidrofilik jel formülasyonunda çok daha yüksek bulunmuştur.

4.3.1.7. Mikrobiyolojik kontroller

Avrupa Farmakopesine (EP 6.0) göre mikrobiyolojik kontroller gerçekleştirilmiştir. EP 6.0'a göre rektal uygulamalar için hazırlanan preparatlarda toplam canlı aerobik bakteri sayısı gram veya mililitrede 10³'ten fazla, funguslar için ise 10²'den fazla olmamalıdır. Escherichia coli içermemelidir. İncelenen yarıkatı formülasyonlarda

stabilite testi süresince herhangi bir üreme gözlenmemiştir. FLJ₁ formülasyonunun yağlı yapısı, FHJ₁₀ formülasyonundaki propilen glikol, FK₁ ve FM₅'deki koruyucu maddeler üremeyi engellemiştir. Ayrıca FHJ₁₀ kodlu Carbopol® 974P jel formülasyonunun pH'sında önemli bir değişiklik olmaması da preparatta herhangi bir üreme meydana gelmediğini göstermektedir.

4.3.2. Hızlandırılmış Stabilite Testlerinden Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi

Uzun süreli stabilite testi uygulanan formülasyonlardan 100 gram hazırlanarak 40±2 °C ve %75±5 RH şartları altında 6 ay süresince saklanmıştır.

4.3.2.1. Organoleptik kontroller

Hızlandırılmış stabilite testi uygulanan formülasyonlardan FLJ₁ kodlu lipofilik jel formülasyonunda ilk üç ay içerisinde faz ayrışması meydana gelmiştir. Yüksek sıcaklığın etkisiyle FK₁ formülasyonunda üst yüzeyde kuruma gözlenmiştir. Bu durum su fazının formülasyonun yüzeyinden zamanla buharlaşmasına bağlanmıştır. Diğer iki formülasyonda stabilite testi süresince herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Çizelge 3.48).

4.3.2.2. pH tayini

Carbopol® 974P jelde yapılan pH kontrollerinde önemli bir değişim meydana gelmemiştir (Çizelge 3.49).

4.3.2.3. Etkin madde miktar tayini

Hızlandırılmış stabilite testine tabi tutulan FM₅ kodlu merhem, FK₁ kodlu krem ve FHJ₁₀ kodlu hidrofilik jel formülasyonlarına ait etkin madde miktar tayini verileri Çizelge 3.50'de belirtilmiştir. Buna göre miktar tayininde önemli bir değişim bulunmamaktadır. ±%15 (USP 30 NF 25) sınırları içerisinde kalmıştır.

4.3.2.4. Viskozite

FM₅ kodlu merhem formülasyonun Çizelge 3.51'deki viskozite değerleri incelendiğinde başlangıçtaki viskozite değeri 63 Pa.san'den 88 Pa.san'ye yükselmiştir. Sıcaklığın etkisiyle meydana gelen buharlaşma sonucu viskozitedeki bu artış Şekil 3.19'daki reogramda görülmektedir. Başlangıçtaki plastik ve tiksotropik akış stabilite testi boyunca da devam etmiştir.

FK₁ kodlu krem formülasyonunda viskozite değeri 6. ay sonunda 53 Pa.san'den 217 Pa.san'ye yükselmiştir (Çizelge 3.51). Hızlandırılmış stabilite süresince yüksek sıcaklığın etkisiyle kremin yapısından su kaybetmesi sonucu viskozitede de artış meydana gelmiştir. FK₁ kodlu krem formülasyonu plastik ve tiksotropik akış tipini stabilite testi boyunca korumuştur (Şekil 3.19).

FLJ₁ kodlu lipofilik jelde bozulma meydana geldiğinden viskozite ölçümü yapılamamıştır.

Carbopol® 974P ile hazırlanan FHJ₁₀ kodlu jel formülasyonunun viskozite değerleri, hızlandırılmış stabilite testi başlangıcında 99 Pa.san iken altı ay sonunda 88 Pa.san olarak ölçülmüştür (Çizelge 3.51). Formülasyonun viskozitesi önemli bir değişikliğe uğramamıştır. Şekil 3.19'da gösterilen reogramlar incelendiğinde FHJ₁₀ formülasyonunun stabilite testi süresince tiksotropik olmayan plastik akış tipini koruduğu gözlenmiştir.

4.3.2.5. Yapı analizi

Çizelge 3.52 ile verilen, hızlandırılmış stabilite testi süresince yapı analizi verileri incelendiğinde, seçilen her iki yarıkatı formülasyonda da sıklık ve kıvam değerlerinin giderek azaldığı görülmektedir. Ancak bu azalma FM₅ kodlu merhem formülasyonunda daha yavaş gerçekleşmiştir. Bu genel azalma, Çizelge 3.51 ile verilen viskozite değerleri ile kıyaslandığında, 6. ay viskozite değerlerinde belirgin artış gözlenmektedir. Bu durumun, söz konusu yarı katı formüllerin, hızlandırılmış stabilite şartlarındaki sıcaklık ile yüzeyden kurumasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak, yapı analizi testlerinden elde edilen, viskozite indeksi değerlerinin FK₁ formülasyonu için hızlandırılmış stabilite testi süresince sürekli azalma gösterdiği ve FM₅ için söz konusu değerlerin değişmeden kaldığı gözlenmiştir (Çizelge 3.52). Bu nedenle, yarı katı grubu içerisinde FM₅ formülasyonu FK₁ formülasyonuna kıyasla daha stabil bulunmuştur.

4.3.2.6. İn vitro salım testi

Formülasyonların başlangıçtaki salım hızı verileri referans alınarak hızlandırılmış stabilite testi süresince salım profillerinin benzerlikleri incelenmiştir. Çizelge 3.56'da yer alan benzerlik faktörleri 50 ila 100 arasında bulunmuştur. Stabilite testi boyunca formülasyonların salım profilleri benzer olarak kabul edilmiştir.

FM₅ kodlu merhem, FK₁ kodlu krem ve FHJ₁₀ kodlu jel formülasyonlarının salım hızı verilerinden hesaplanan r^2 değerleri incelendiğinde bire en yakın değerler Higuchi kinetiği için bulunmuştur. (Çizelge 3.54). Etkin madde salım hızının FM₅ ve FK₁ formülasyonlarında zamanla azalma eğiliminde olduğu görülmüştür (Şekil 3.20).

Hızlandırılmış stabilite testi uygulanmış formülasyonların akı değerleri incelendiğinde en yüksek değerler FHJ₁₀ kodlu Carbopol® 974P içeren jel için elde edilmiştir (Çizelge 3.55). FM₅ kodlu merhem ve FK₁ kodlu krem formülasyonlarının

akı değerleri ise daha dūşük bulunmuştur. Stabilite boyunca bu değerlerde belirgin bir değişim gözlenmemiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Anal fissür, anal bölgede deri ile mukozal dokunun birleşme bölgesinden anal kanala doğru uzanan çatlak veya yırtıklar neticesinde oluşan, hastanın yaşam kalitesini oldukça düşüren bir hastalıktır. Toplumda görülme sıklığı oldukça yüksek olan anal fissürün temel tedavisi cerrahi girişimdir. Anal fissür tedavisinde oldukça komplikasyonlu olan cerrahi müdahaleye alternatif olabilecek ilaç formülasyonlarının geliştirilmesi suretiyle hasta konforunu sağlayabilmek ve hastalığın ilerlemesini önleyebilmek önem taşımaktadır. Bu amaca yönelik Türkiye piyasasında gliseril trinitrat içeren bir piyasa preparatı bulunmaktadır; ancak şiddetli baş ağrısı ve taşikardi gibi yan etkiler nedeniyle kullanımı sınırlı olmaktadır. Bu tez çalışmasında anal fissür tedavisi için nifedipin içeren topikal yarıkatı formülasyonların geliştirilmesi ve farmasötik alternatif bir ilaç olarak sunulması amaçlanmıştır.

Bu tez çalışması neticesinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- DSC analizi ile çalışmamızda kullanılan nifedipinin termostabil alfa polimorfu olduğu belirlenmiştir.
- Nifedipinin farklı çözünme ortamlarında miktar tayinini yapabilmek amacıyla spektrofotometrik yöntem ile miktar tayini yöntemleri geliştirilmiş ve yöntemlerin analitik validasyonu yapılmıştır.
- Nifedipin içeren merhem, krem, lipofilik ve hidrofilik jel formlarında çeşitli yarıkatı formülasyonlar hazırlanmıştır. Böylece anal fissür tedavisi için anorektal uygulamada gliseril trinitrata göre yan etkileri daha az olduğu bildirilen nifedipin etkin maddesini içeren yarıkatı farmasötik preparatlar başarıyla hazırlanmıştır.
- Etkin madde miktarı, viskozite, sıklık, kıvam, adezivlik ve salım hızı açısından değerlendirilen formülasyonlardan FM₅ kodlu merhem, FK₁ kodlu krem, FLJ₁ kodlu

lipofilik jel ve FHJ₁₀ kodlu Carbopol[®] 974P içeren jel formülasyonları uygun bulunmuştur.

- Seçilen formülasyonlar uzun süreli stabilite testine tabi tutulmuştur. Neticede formülasyonlar fiziksel ve mikrobiyolojik açıdan stabil bulunmuştur. FK₁ kodlu krem formülasyonu haricindeki tüm formülasyonlarda etkin madde miktarı başlangıç değerlerin $\pm\%$ 15 sınırları içinde kalmıştır. FHJ₁₀ kodlu Carbopol[®] 974P içeren jel formülasyonunun yapı analizi ve viskozluk ölçümleri bu formülasyonun diğer formüllere göre daha stabil olduğunu göstermiştir.
- Hızlandırılmış stabilite testi uygulanan formülasyonlardan FLJ₁ kodlu yağlı jel formülasyonu bozulmuştur. Diğer formülasyonlardan FK₁ kodlu krem formülasyonu üst yüzeyden kurumaya başlayarak bozulma belirtisi göstermiştir. FM₅ kodlu merhem formülasyonu hızlandırılmış stabilite koşullarına, FK₁'den daha dayanıklı olduğu gözlenmiştir. FHJ₁₀ kodlu Carbopol[®] 974P içeren jel, bu dört formülasyon arasından hızlandırılmış stabilite koşullarında en stabil kalan formülasyondur.
- FM₅ kodlu merhem formülasyonu ve FHJ₁₀ kodlu Carbopol[®] 974P içeren hidrofilik jel formülasyonu, yapılan tüm incelemeler sonucunda uygun bulunmuştur.
- Hasta kullanımı ve etkinlik açısından, hem hasta ve hem de doktora seçim olasılığı tanımak üzere, bu iki farklı yapıda formülasyon, sonuç formülasyonlarımız olmuştur.

Bununla birlikte, terapötik etkinlik açısından;

- Hazırlanan formülasyonların mukoadheziv özelliklerinin incelenmesi formülasyon etkinlikleri hakkında daha net bir fikir verebilecektir. Bu bakımdan in vitro deneylerle mukoadheziv özelliğin değerlendirilmesi uygun olacaktır.
- Formülasyonların anal fissürün tedavisindeki etkinliklerinin klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerekecektir.

ÖZET

Anorektal Uygulama İçin Nifedipin İçeren Yarı Katı Preparatların Geliştirilmesi ve İn Vitro Değerlendirilmesi

Anal fissür, anal kanalın distal bölümünde lokalize olan yırtık olup bu bölgede sıkça görülen, ağrılı patolojilerden biridir. En çok genç ve orta yaşlarda görülmekte olan hastalık tedavi edilmediği takdirde ilerleyen dönemlerinde hastaya oldukça rahatsızlık vermektedir. Kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmekte ve kişilerin fiziksel-mental sağlığını bozmaktadır. Kronik anal fissürlerin tedavisinde cerrahi tek seçenek olarak düşünülse de son zamanlardaki çalışmalar cerrahi dışı yöntemlerin de bu hastalıkta etkin bir tedavi gücü olduğunu göstermektedir. Bu durum da ilaç tedavisine dikkatleri çekmektedir. Türkiye ilaç piyasasında bu amaca yönelik olarak gliseril trinitrat içeren bir merhem bulunmaktadır. Ancak bu preparatın kullanımında yan etki olarak ortaya çıkan ve görülme sıklığı %40'a kadar çıkan şiddetli baş ağrısı hasta uyuncunu önemli derecede düşürmekte ve tedavinin bırakılmasına neden olmaktadır. Araştırmalarda tedavi etkinliğinin yüksek oluşu ve yan etkilerinin daha az olmasından dolayı nifedipin anal fissürün tedavisinde kullanılan diğer terapötik ajanlara alternatif olarak sunulmuştur. Bu nedenle çalışmamızda Nifedipin etken maddesi seçilmiştir.

Bu yüksek lisans tezi kapsamında anorektal uygulama için Nifedipin içeren yarı katı preparatlar geliştirilmiştir. Farklı yöntemler kullanılarak merhem, krem, lipofilik jel ve hidrofilik jel formlarında preparatlar hazırlanmıştır. Bu formülasyonlar organoleptik kontrol, pH, viskozite, yapı analizi, etkin madde miktar tayini, in vitro etkin madde salımı ve mikrobiyolojik açıdan karakterize edilmiştir. Formülasyonlar hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testlerine tabi tutularak ileri çalışmalar yapılmıştır. İn vitro karakterizasyon çalışmaları neticesinde hasta konforu ve preparatların uygulama kolaylığı da göz önünde bulundurularak bir merhem formülasyonu ve Carbopol® 974P içeren hidrofilik jel tipi formülasyon, en uygun formülasyon merhemler olarak belirlenmiştir.

Yan etkilerin azaltılması ve hasta uyuncunun artırılması açısından piyasa preparatına farmasötik alternatif olacak iki formülasyon başarı ile oluşturulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Anal fissür, Carbopol, nifedipin, stabilite, tekstür analizi, viskozite, yarıkatı.

SUMMARY

Development of Semisolid Preparations Containing Nifedipine for Anorectal Application and In Vitro Evaluation

Anal fissure is the tear localized in the distal anal canal and it is one of the commonly observed painful pathology of this region. It is common in middle age or young adults and if the disease is not cured it disturbs the patients in further periods. The disease considerably decreases quality of life and diminishes their physical-mental health. Although surgical operation is considered as the only option for the treatment of chronic anal fissures, the recent researches revealed that nonsurgical techniques have efficacy on the disease cure. This focused the interests on drug treatment. For this purpose there is a glyceryl nitrate ointment in Turkish drug market. But the severe headache that comes out as a side effect with a 40 % incidence upon the usage of this ointment reduces the patient compliance and cause patients to quit the therapy. According to researches nifedipine came out to be an alternative to other therapeutic agents used in anal fissure treatment due to its high healing efficacy and reduced side effects. Therefore Nifedipine was selected as the active agent in this study.

In this master thesis semisolid preparations containing nifedipine were developed for anorectal application. Semisolid preparations in the form of ointment, cream, lipophilic gel and hydrophilic gel were prepared by different methods. These formulations were characterized in terms of organoleptic control, pH, viscosity, texture analysis, nifedipine assay, in vitro drug release and microbiological respect. Further experiments were performed by subjecting the formulations to accelerated and long term stability tests. By considering the patient comfort and ease of drug application and as the result of characterization studies an ointment formulation and a hydrophilic gel formulation containing Carbopol® 974P were selected as the most appropriate formulations.

From the point of reducing side effects and providing patient compliance two possible formulations were prepared as a pharmaceutical alternative to the marketed drug.

Keywords: Anal fissure, Carbopol, nifedipine, semisolid, stability, texture analysis, viscosity.

KAYNAKLAR

- AHMED, H.M. (2010). Comparative study of oral and topical nifedipine in the treatment of chronic anal fissure. *S. Jour.of Public Health*. **5(4)**:203-208
- MARTIN, A., BUSTAMANTE, P., CHUN, A. H. C. (1993). *Physical Pharmacy*. 4th Ed. Lippincott Williams and Wilkins.
- AMASYA, G., KARAVANA, S.Y., ŞEN, T., BALOĞLU, E., TARIMCI, N. (2012). Bioadhesive and mechanical properties of triamcinolone acetonide buccal gels. *Turk J. Pharm. Sci.* **9(1)**:1-12
- ANTROPOLI, C., PERROTI, P., RUBINO, M., MARTINO, A., STEFANO, D., MIGLIORE, G., ANTROPOLI, M., PIAZZA, P. (1999). Anal fissures preliminary results of a multicenter study. *Dis Colon Rectum*. **42**:1011-1015
- A-SASUTJARIT, R., SIRIVAT, A., VAYUMHASUWAN, P. (2005). Viscoelastic properties of carbopol 940 gels and their relationships to piroxicam diffusion coefficients in gel bases. *Pharmaceutical Research*. **22(12)**:2134-2140
- ATTWOOD, D., FLORENCE, T.A. (2008). *Physical Pharmacy*. USA: Pharmaceutical Press
- BALOĞLU E., KARAVANA, S.Y., ŞENYİĞİT-AY, Z., GÜNERİ, T. (2011). Rheological and mechanical properties of poloxamer mixtures as a mucoadhesive gel base. *Pharmaceutical Development and Technology*. **16(6)**:627–636
- BANKER, G.S., RHODES, C.T. (1979). *Modern Pharmaceutics*. Newyork: Marcel Dekker Inc. Chapter 8
- BAYKARA, T., BOZKIR, A., CANEFE, K., ÇOMOĞLU, T., GÖNÜL, N., HASÇİÇEK, C., KARATAŞ, A., KILIÇARSLAN, M., KILINÇ ŞEN, T., ÖZDEMİR, N., TARIMCI, N., YÜKSEL, N. (2007). *Farmasötik Teknoloji Deneysel Uygulamalar Kitabı*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi. Bölüm 12
- BEDİZ-ÖLÇER, A., GÖNÜL, N. (2002). Perkütan absorpsiyon ve perkütan absorpsiyonu etkileyen faktörler. *Ankara Ecz. Fak. Derg.* **31(1)**:33-49
- BHARDWAJ, R., PARKER, M.C. (2007). Modern perspective in the treatment of chronic anal fissures. *Ann.R.Coll.Surg.Engl.* **89**:472-478
- BUĞRA, D. (2011). *Rektum ve Anal Bölgenin Cerrahi Anatomisi. Anorektal Bölgenin Selim Hastalıkları*, Ed.: B. Menteş, M. T. Bulut, Ö. Alabaz, S. Leventoğlu, Ankara: Miki Matbaacılık. Sf: 1-13
- BURGESS, B.E. (2011). *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. Section 9. USA: The McGraw-Hill Companies. Chapter 88
- CARAPETI, E.A., KAMM, M.A., PHILLIPS, R.K. (2000). topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects. *Dis Colon Rectum* **43**:1359-1362
- CEVHER, E., TAHA, M.A.M., ORLU, M., ARAMAN, A. (2008). Evaluation of mechanical and mucoadhesive properties of clomiphene citrate gel formulations containing carbomers and their thiolated derivatives. *Drug Delivery*. **15(1)**:57-67

- CHRISTENSEN, J.M, CHANG CHUONG, M., LE, H., PHAM, L., BENDAS, E. (2011). Hydrocortisone diffusion through synthetic membrane, mouse skin, and epiderm™ cultured skin. *Arch Drug Info.* **4**:10–21
- CHU, J.S., AMIDON, G.L., WEINER, N.D., GOLDBERG, A.H. (1991) Mixture experimental design in the development of a mucoadhesive gel formulation. *Pharmaceutical Research.* **8(11)**:1401-1407
- DASH, S., MURTY, P.D., NATH, L., CHOWDHURY, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research.* **67(3)**:217-223
- DEĞİM, T. (2007). Deriden emilim ve deriye uygulanan yarı katı preparatlar. In: Modern Farmasötik Teknoloji, Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Yayını No:1, Ankara: Fersa Matbaacılık, Bölüm 18
- DEKALB SURGICAL ASSOCIATES. (2012). Hemorrhoids and Anal Fistulas. Erişim: [http://www.dekalbsurgical.com/hemorrhoids_anal_fistulas.html]. Erişim Tarihi: 14.09.2013
- DEMİRCA, B. (2005). Kronik anal fisür tedavisinde lateral internal sfinkterotomi ve topikal diltiazemin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı.
- DEVARAKONDA, B., LI, N., VILLIERS, M. (2005). Effect of polyamidoamine (pamam) dendrimers on the in vitro release of water-insoluble nifedipine from aqueous gels. *AAPS PharmSciTech.* **6(3)**:505-512
- DHAVWAN, S., CHOPRA, S. (2007). Nonsurgical approaches for the treatment of anal fissures. **102**:1312-1321
- DIVANI, M.J., PATEL, K.R., PATEL, N.M. (2012). Review: Advanced Approches In Semisolid. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development.* **4(03)**:104-115
- DOHERTY, G.M. (2010). Current Diagnosis & Treatment: Surgery. 13th Ed. Chapter 31. USA: The McGraw-Hill Companies.
- ERSAN, Y., YAVUZ, N., ÇİÇEK, Y., ERGÜNEY, S., KUŞASLAN, R. (2004). Anal fisürlerde medikal tedavi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi.* **35**:194-199
- ERSAN, Y., YAVUZ, N., ÇİÇEK, Y., ERGÜNEY, S., KUŞASLAN, R. (2005). Kronik anal fisür olgularında cerrahi tedavi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi.* **36**:213-217
- EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6.0, Council of Europe, 67075, Strasbourg, Cedex, France (2011)
- EZRI, T., SUSMALLIAN, S. (2003). Topical nifedipine vs. topical glyceryl trinitrate for treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum.* **46(6)**:805-808
- Federal Drug Administration. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. Erişim:[<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/IIG/index.cfm>]. Erişim tarihi: 01.11.2013
- GENNARO, A. R. (2000). Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th Ed. Lippincott Williams and Wilkins. Chapter 44

- GHOSH, A., PANDA, P. (2010). Formulation and evaluation of topical dosage form of eupatorium odoratum linn. and their wound healing activity. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. **1(2)**:1-14
- GOHEL, M., PARIKH, R., SARVAIYA, K., NAGORI, S. (02.03.2008). Novel semisolid dosage forms. Erişim: [<http://www.pharmainfo.net/free-books/novel-semisolid-dosage-forms>]. Erişim Tarihi: 14.09.2013
- GOLFAM, F., GOLFAM, P., KHALAJ, A., MORTAZ, S.S.S. (2009). The effect of topical nifedipine in treatment of chronic anal fissure. *Acta Medica Iranica*. **48(5)**: 295-299
- GOWDA, D.V., RAJESH, N., MOIN, A., SHIVAKUMAR, H.G. (2010). Controlled release behaviour of nifedipine from the pellets of gelucire/microcrystalline cellulose blends. *International Journal of PharmTech Research*. **2(2)**: 1215-1226
- GRUNDY, J.S., ANDERSON, K.E., ROGERS, J.A., FOSTER, R.T. (1996). Studies on dissolution testing of the nifedipine gastrointestinal therapeutic system. II. Improved in vitro-in vivo correlation using a two-phase dissolution test. *Journal of Controlled Release*. **48**:9-17
- GUNN, E., GUZEI, I., CAI, T., YU, L. (2012). Polymorphism of nifedipine: crystal structure and reversible transition of the metastable β polymorph. *Cryst. Growth Des.* **12**:2037-2043
- GUPTA, B., KUMARI, M., IKRAM, S. (2013). Drug release studies of N-isopropyl acrylamide/acrylic acid grafted polypropylene nonwoven fabric. *Journal of Polymer Research*. **20(95)**:1-6
- GUPTA, P., GARG, S. (2002). Recent Advances In Semisolid Dosage Forms For Dermatological Application. *Pharmaceutical Technology* p:144-162
- HOMBREIRO PEREZ, M., ZINUTTI, C., LAMPRECHT, A., UBRICH, N., ASTIER, A., HOFFMAN, M., BODMEIER, R., MAINCENT, P. (2000). The preparation and evaluation of poly(epsilon-caprolactone) microparticles containing both a lipophilic and a hydrophilic drug. *J Control Release*. **65(3)**:429-38
- HOSMANİ, A.H. Carbopol and its Pharmaceutical Significance: A Review. (2006). Erişim :[<http://www.pharmainfo.net/volumes-and-issues/2006/vol-4-issue-1>]. Erişim Tarihi :09.04.2012
- ICH Harmonised Tripartite Guideline, Validation Of Analytical Procedures: Text And Methodology, Q2(R1), (1994)
- İZGÜ, E. (1984). Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları Yayın No: 57, Ankara:Ankara Üniversitesi Basımevi. Cilt 1. Bölüm 14
- JENSEN, L.S. (1986). Treatment of first episodes of acute anal fissure: prospective randomised study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz baths plus bran. *British Medical Journal*. **292**:1167-1169
- JONAS, M., AMIN, S., WRIGHT, J.W., NEAL, K.R., SCHOLEFIELD, J.H. (2001). Topical 0.2 percent glyceryl trinitrate ointment has a short-lived effect on resting anal pressure. *Dis Colon Rectum*. **44**:11

- JONAS, M., NEAL, K.R., ABERCROMBIE, J.F., SCHOLEFIELD. (2001). A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum*. **44**:1074-1078
- JONES, D.S., WOOLFSON, D.A., BROWN, A.F. (1997). Textural analysis and flow rheometry of novel, bioadhesive antimicrobial oral gels. *Pharmaceuticals Research*. **14**(4):450-457
- KARTAL, N. (2002). Anal fisürde tedavi. *Türk Aile Hek. Derg.* **6**(1):29-31
- KATSINELOS, P., PAPAZIOGAS, B., KOUTELIDAKIS, I., PAROUTOGLU, G., DIMIROPOULOS, S., SOUPARIS, A., ATMATZIDIS, K. (2006). Topical 0.5% nifedipine vs. lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: long-term follow-up. *Int J Colorectal Dis.* **21**:179-183
- KATSINELOS, P., KOUNTOURAS, J., PAROUTOGLU, G., BELTSIS, A., CHATZIMAVROUDIS, G., ZAVOS, C., KATSINELOS, T., PAPAZIOGAS, B. (2006). Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5% nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity. *World J Gastroenterol.* **12**(38):6203-6206
- KAYAALP, O. (2009). *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Feryal Matbaacılık. sf: 370
- KLIMAKOW, M., RADEMANN, K., EMMERLING, F. (2010). Toward novel pseudo-polymorphs of nifedipine: elucidation of a slow crystallization process. *Crystal Growth & Design*. **10**(6):2693-2698
- KOCHER, H.M., STEWARD, M., LEATHER, A.J.M., CULLEN, P.T. (2002). Randomized clinical trial assessing the side-effects of glyceryl trinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure. *British Journal of Surgery*. **89**:413-417
- KRILLA, N., DAS, D. AUGUSTINE, J.G. (2009). Semisolid formulation development: The CRO approach. Erişim: [<http://info.spformulations.com/semisolid-formulation/>]. Erişim Tarihi: 10.05.2012
- LEONG, A.P. (2003). Pharmacological treatment of anal fissure-A future role in primary care. *Singapore Med.J.* **44**(3):136-137
- LINDSEY, I. (2010). Anal Fissure. *Anorectal and Colonic Diseases*. Ed.: J.C. Givel, N.J. Mortensen, B. Roche, 3.rd Ed. Chapter 20 p.: 325-336
- LINDSEY, I., CUNNINGHAM, C., JONES, O.M., FRANCIS, C., MORTENSEN, N.J. (2004). Fissurectomy-Botulinum toxin: a novel sphincter-sparing procedure for medically resistant chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum*. **47**: 1947-1952
- LINDSEY, I., JONES, O.M., CUNNINGHAM, C., MORTENSEN, N.J. (2004). Chronic anal fissure. *British Journal of Surgery*. **91**:270-279
- LU, G., JUN, H.W. (1998). Diffusion studies of methotrexate in Carbopol and Poloxamer gels. *International Journal of Pharmaceutics* **160**:1-9
- LUBRIZOL CORPORATION. (2011). Pharmaceutical polymers for liquid and semisolid dosage forms. Erişim: [<https://lubrizol.com>]. Erişim Tarihi: 04.03.2013
- LUND, J.N., SCHOLEFIELD, J.H. (1997). A randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet*. **349**:11-14

- LYSY, J., SESTIERE-ITTAH, M. (1998). Treatment of chronic anal fissure with isosorbide dinitrate. *Dis Colon Rectum*. **41**:1406-1410
- MAGGI, L., TORRE, M.L., CONTE, U. (1995). Supramicellar solutions of sodium dodecyl sulphate as dissolution media to study the in vitro release characteristics of sustained release formulations containing an insoluble drug: nifedipine. *International Journal of Pharmaceutics* **135**:73-79
- MALK, I.T., WEGLICKI, W.B. (1990). Comparative antioxidant activities of propranolol, nifedipine, verapamil, and diltiazem against sarcolemmal membrane lipid peroxidation. *Circulation Research*. **66**:1449-1452
- MARTINDALE (2009). The Complete Drug Reference (38thEd.). Ed.: S. C. Sweetman. London-Chicago: Pharmaceutical Press.
- MCD AID, D.M., DEASY, P.B. (1995). An investigation into the transdermal delivery of nifedipine. *Pharmaceutics Acta Helvetiae*. **71**:253-258
- MENTEŞ, B.B., AKIN, M., LEVENTOĞLU, S., GÜLTEKİN, F.A., OĞUZ, M. (2004). Intradermal methylene blue injection for the treatment of intractable idiopathic pruritus ani: results of 30 cases. *Tech Coloproctol*. **8**:11-14
- MOFFAT A.C., OSSELTON M. D., WIDDOP B., (2005). *Clark's Analysis of Drugs And Poisons*; London: Pharmaceutical Press
- NEŞŞAR, G. (2008). Anal kanal anatomisi ve fizyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. **12(3)**: 165-168
- OCAK, F., AĞABEYOĞLU, İ. (1998). Development of a membrane-controlled transdermal therapeutic system containing isosorbide dinitrate. *International Journal of Pharmaceutics*. **180**:177-183
- PENA, L. E. (1990). Topical Drug Delivery Formulations. Ed: D.W. Osborne, A. H. Amann. USA: Marcel Dekker. Chapter 18 p.: 381-388
- PERRY, W.B., DYKES, S.L., BUIE, W.D., RAFFERTY, J.F. (2010). Practice parameters for the management of anal fissures (3rd Revision)*Dis Colon Rectum*. **53**:1110-1115
- POSE-VİLARNOVO, B., RODRÍGUEZ-TENREIRO, C., SANTOS, J.F.R.D., VA'ZQUEZ-DOVAL, J., CONCHEIRO, A., ALVAREZ-LORENZ, C., TORRES-LABANDEIRA, J.J. (2003). Modulating drug release with cyclodextrins in hydroxypropyl methylcellulose gels and tablets. *Journal of Controlled Release*. **94**:351- 363
- RAHMAN, N., AZMİ, S.N.H. (2005). New spectrophotometric methods for the determination of nifedipine in pharmaceutical formulations. *Acta Biohimica Polonica*. **52(4)**:915-922
- RAHMAN, N., AZMI, S.N.H. (2006). Validated spectrophotometric method for the assay of nifedipine in bulk and commercial dosage forms. *ScienceAsia*. **32**:429-435
- RAHMAN, N., HODA, N. (2002). Spectrophotometric method for the determination of nifedipine with 4-(methylamino)phenol and potassium dichromate. *Il Farmaco*. **57**:435-443
- RATTAN, T., TAMURA, W. (1998). Role of Galanin in the Gastrointestinal Sphincters. *Annals of the new york academy of sciences*. **863**:143-155

- REIHMAN, E., SIMON R.R. (2004) Emergency Medicine Procedures. Section 4. Chapter 59. USA: The McGraw-Hill Companies.
- ROBINSON, C.R., LEE, V.H.L. (1987). Controlled Drug Delivery. USA: Marcel Dekker Inc.
- RSOOL, B.K.A., ABU-GHARBIEH, E.F., FAHMY, S.A., SAAD, H.S., KHAN, S.A. (2010). Development and evaluation of ibuprofen transdermal gel formulations. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research August*. **9(4)**:355-363
- SANNA, V., PEANA, A.T., MORETTI, M.D.L. (2010). Development of new topical formulations of diphenhydramine hydrochloride: in vitro diffusion and in vivo preliminary studies. *Pharmtech*. **2(1)**:863-869
- SHIN, S., KIM, J., OH, I. (2000). Mucoadhesive and physicochemical characterization of carbopol-poloxamer gels containing triamcinolone acetonide. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. **26 (3)**:307-312
- SIGMA-ALDRICH CO. LLC. (2013). Nifedipine. Erişim:<https://www.sigmaaldrich.com>]. Erişim Tarihi: 03.06.2011
- SINKO, J. P., SINGH, Y. (2011). Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 6th Ed. Lippincott Williams and Wilkins. Chapter 19
- SÖĞÜT-ERTAŞ, Ö., KAYALI, A. (2005). Analitik yöntem geçerliliğine genel bir bakış. *Ankara Ecz.Fak.Derg.* **34(1)**:41-57
- SQUILLANTE, E., MANIAR, A., NEEDHAM, T., ZIA, H. (1998). Optimization of in vitro nifedipine penetration enhancement through hairless mouse skin. *International Journal of Pharmaceutics* **169**:143-154
- SQUILLANTE, E., NEEDHAM, T., ZIA, H. (1997). Solubility and in vitro transdermal permeation of nifedipine. *International Journal of Pharmaceutics*. **159**:171-180
- STEELE, S.R., MADOFF, R.D. (2006) Systematic Review: The Treatment of Anal Fissure. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.(USA)*. **24**:247-257
- SUPAC SS. (1997). Guidance for Industry Nonsterile Semisolid Dosage Forms. Erişim: [<https://www.fda.gov.tr>]. Erişim Tarihi: 06.06.2011
- TAŞ, Ç., OZKAN, Y., SAVAŞER, A., BAYKARA, T. (2004). In vitro and ex vivo permeation studies of chlorpheniramine maleate gels prepared by carbomer derivatives. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. **30**:637-647
- TAVİLOĞLU, K. (2010). Anal Fisür. Erişim: [<http://www.taviloglu.commakat-bolgesi-hastaliklarimakatta-catlak-anal-fissur.html>]. Erişim Tarihi:14.09.2013
- TEHRANI, M.R., MEHRAMIZI, A. (2000). In vitro release studies of piroxicam from oil-in-water creams and hydroalcoholic gel topical formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. **26(4)**:409-414
- The International Pharmacopoeia. (2011). Forth Edition. Erişim: [<http://apps.who.int/phint/en/p/docf>]. Erişim Tarihi :04.03.2013
- The United States Pharmacopoeia (USP 30 – NF 25). (2007). United States Pharmacopoeial Convention. Rockville, M. D.

- WALTERS, K.A., BRAIN, K.R. (2010). Dermatological Formulation and Transdermal Systems. Newyork: Marcel Decker Chapter 7 p.: 353, 356
- WELLER, P.J., WADE, A. (1994). Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2nd Ed. London: The Pharmaceutical Press
- WINFIELD, A.J., RICHARDS, R.M.E. (2004). Pharmaceutical Practise. 3rd Ed. China: Elsevier.
- WITMER, L.M. (2012). Navigating anorectal anatomy:terms, planes, spaces, structures. Erişim: [<http://www.oucom.ohiou.edu/dbms-witmer/downloads/anorectal.pdf>]. Erişim Tarihi:15.06.2013
- WILLIAMS, C.A. (2003) Transdermal and Topical Drug Delivery. USA: Pharmaceutical Press. Chapter 6.
- YAZAN, Y., (2004) Kozmetik Bilimi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. s: 295-296
- YENER, G. (2004). Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekillleri. Ed.: A. Gürsoy. İstanbul: Pıksel Bilişim Matbaacılık. s: 287-299
- YILMAZ, E. (2007). Nanometrik yöntem ile değerlendirilmesi ve perine uzunluğu ile anal sfinkter hasarı dercesinin ilişkisi. Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı.
- YÜKSEL, A., TARIMCI, N. (1988). Deriden emilme: Biyolojik mekanizmaya bir bakış. *Mar. Üniv.Ecz.Der.* **4(1)**: 34-44
- YÜKSEL, N. (1988). Tiksokap ve termokap yöntemlerinden yararlanarak oksprenolol'ün sert jelatin kapsüller içinde jel-matris şeklinin hazırlanması. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi.
- YÜKSEL, N., KANIK, A.E., BAYKARA, T. (2000). Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods. *International Journal of Pharmaceutics.* **209**:57-67
- YÜKSEL, N., BEBA, L. (2009). Preparation and optimization of superabsorbent hydrogel micromatrices based on poly(acrylic acid), partly sodium salt-g-poly(ethylene oxide) for modified release of indomethacin. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* **35(6)**:756 — 767
- ZWIETEN, V. (1998). The pharmacological properties of lipophilic calcium antagonists. *Blood Press Suppl.* **2**:5-9

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler:

Adı : Nuray
Soyadı : Bağcı
Doğum yeri ve tarihi : Gaziantep-1983
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi : Beştepe Mah. Meriç Sk. Yuva Apt. 19/14
Yenimahalle/ANKARA

Eğitimi:

2010 - : Ankara Üniversitesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Tezli
Yüksek Lisans
2001 – 2006 : Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi - ERZURUM
1996 – 2000 : İbni Sina Yabancı Dil Ağırlıklı Lise - ANKARA
1993 – 1996 : Atıf Benderlioğlu İlköğretim Okulu - ANKARA
1988 – 1993 : Atatürk İlköğretim Okulu - ANKARA

Yabancı dili: İngilizce (İyi seviyede)

Ünvanları:

Eczacı - 2006

Mesleki Deneyimi

2006 – 2007 : Yozgat Bozok Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi
2007- : Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Bilimsel Etkinlikleri

Carbopol® Jellerin Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Farmasötik Uygulamaları
(Seminer) (2012)

Diğer Bilgiler

İngilizce Dil Kursu (İleri düzey) – English Time Dil Kursu (Ankara)

GMP Eğitimi

Hızlı Okuma Kursu