

158218

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI ANTİMİKROBİYAL MADDELERİN SİKLODEKSTRİN  
KOMPLEKSLERİNİN HAZIRLANMASI VE BUNLARIN FARMASÖTİK  
FORMÜLASYONLARDA KULLANIMI**

**Doktora Tezi**

**Uzman Eczacı  
Filiz TANERİ**

**Danışman  
Prof. Dr. Tamer GÜNERİ**

**İZMİR**

**2004**

## **DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ**

**(Adı Soyadı)**

**(İmza)**

**Başkan** : Prof. Dr. Tamer GÜNERİ .....

**(Danışman)**

**Üye** : Prof. Dr. Gökhan ERTAN .....

**Üye** : Prof. Dr. Nazan BERGİŞADİ .....

**Üye** : Prof. Dr. Nevin ÇELEBİ .....

**Üye** : Prof. Dr. Levent KIRILMAZ .....

Doktora Tezinin kabul edildiği tarih:

## ÖNSÖZ

Çalışmalarım sırasında her türlü bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ilgi ve yardımlarıyla bana her zaman destek olan değerli tez danışman hocam Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Tamer Güneri'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarımın bir bölümünü tamamladığım Szeged Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. István Erös'e, bana bu imkanı sağlayan, yoğun emek veren ve büyük destek olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mihály Kata'ya, yine çalışmalarım sırasında bana daima destek olan ve bilgisini paylaştığım Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Zoltán Aigner'e, FT-IR çalışmalarım sırasında yoğun emek harcayan Fiziksel Farmasi Bölümü Öğretim Üyesi Dr. Otto Berkesi'ye, elektron tarama mikroskopik fotoğraflarının çekilmesinde gösterdiği yardımlarından dolayı Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Klara Hódi'ye, mikrobiyolojik çalışmaların yapılmasındaki katkılarından dolayı Szeged Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Erika Dósa'ya, termal analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde bilgilerini paylaştığım Budapeşte Üniversitesi Genel ve Analitik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Csaba Novák'a, in-vivo çalışmalarında yardımcı olan Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakokinetik ve Biyofarmasi Bölümü Öğretim Üyesi Yard. Doç Dr. Ercüment Karasulu'ya, her türlü desteği sağlayan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi ve Araştırma Bilim Dalı ve Hayvan Etik Kurulu Başkanı Prof. Dr. Rasih Yılmaz'a ve Szeged Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Klára Vass'a, tabletlerin basımında laboratuvar olanaklarını kullanmamızı sağlayan ve çalışmalarım daima destek olan Farmakokinetik ve Biyofarmasötik Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Levent Kırılmaz'a, HPLC analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Szeged Üniversitesi Medisinal Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Tamas Janáky ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Araştırma Laboratuvarı Sorumlusu Dr. Yasemin Delen Akçay'a, Sayın Gülgün Keçecioğlu'ne ve Sayın Asil Gönül'e, reolojik çalışmalarda yardımcı olan Szeged Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Öğretim elemanı Araş. Görevlisi András Fehér'e, istatistiksel analizlerde ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Ege Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. Timur Köse'ye,

Çalışmalarım esnasında bana her türlü desteği sağlayan başta Tez İzleme Komitesi Üyelerim Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gökhan Ertan ve İstanbul Üniversitesi Farmasötik Teknoloji Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nazan Bergişadi olmak üzere, bölümümüzdeki tüm öğretim üye ve yardımcılarına, tüm çalışma arkadaşlarıma, laboratuvarıda bana daima destek olan Laborant Piroska Lakatos, Katalin Karvály ve Vicedan Sarel'e,

Kullandığım etken madde, yardımcı madde ve malzemelerin sağlanmasında yardımlarını esirgemeyen İlsan İltaş İlaç ve Hammaddeleri Sanayi A.Ş., Orva İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş., Wacker ve Roquette firmalarına, SEM Laboratuvar Cihazları Pazarlama San. Ve Tic. A.Ş'ne,

Çalışmaya maddi olarak destekleyen Ege Üniversitesi Araştırma Fon saymanlığı'na, 2003 yılı Farmasötik Teknoloji Araştırma Desteğini aldığımız Novartis İlaç Sanayi'ne ve

Her zaman en büyük destekleyicim olan, beni anlayışla karşılayan ve daima yanımda olan aileme,

Sonsuz teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

İzmir, xx.03.2004

Uzm. Ecz. Filiz Taneri

## İçindekiler

ÖNSÖZ.....	i
İçindekiler .....	iii
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini .....	ix
Şekiller Dizini .....	xi
Tablolar Dizini.....	xiv
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
I. TEORİK BÖLÜM .....	2
I.1. Siklodekstrinler .....	2
I.2. Siklodekstrinlerin Hazırlanışı, Yapı ve Özellikleri.....	3
I.2.1. Siklodekstrinlerin Üretimi (69).....	3
I.2.2. Siklodekstrinlerin Fizikokimyasal Özellikleri.....	4
I.3. Siklodekstrinlerin Türevlendirilmelerine Genel Bir Bakış.....	14
I.4. Kimyasal Modifikasyonun Siklodekstrinlerin Özellikleri Üzerine Etkileri.....	14
I.5. Siklodekstrin Türevleri .....	15
I.5.1. Metillenmiş Siklodekstrinler.....	15
I.5.2. Hidroksialkilenmiş Siklodekstrinler .....	17
I.5.3. Dallanmış Siklodekstrinler .....	17
I.5.4. Etilenmiş Siklodekstrinler .....	18
I.5.5. Siklodekstrin Polimerleri.....	18
I.6.2. Memelilerde Siklodekstrinlerin Absorbsiyonu ve Metabolizması .....	19
I.6.3. Siklodekstrinlerin Toksikolojisi (69).....	19
I.6.3.1. Oral Toksikite.....	19
I.6.3.2. Parenteral Toksikite.....	20
I.6.3.3. Mutajenite ve Teratoloji.....	20
I.6.3.4. Dermal Etkiler .....	20
I.6.3.5. Göz İrritasyonu .....	20
I.6.3.6. CD Türevlerinin Toksikolojileri .....	21
I.7. Siklodekstrin İçerik Kompleksleri .....	21
I.7.1. İçerik Kompleksi Oluşumu İçin Gerekli Şartlar .....	22
I.7.1.1. Geometrik Uyum ve Molar Oran .....	22
I.7.1.2. Polarite ve Yük.....	22
I.7.1.3. Ortam .....	23
I.7.2. Misafir ve Ev Sahibi Molekölü Etkileşiminin Enerji ve Reaksiyon Mekanizması .....	23
I.7.3. Oluşma-Ayrışma Dengesi, Kompleks Oluşum Stabilite Sabitinin Hesaplanması ve Faz Çözünürlük Grafikleri .....	25
I.7.4. Kompleksleşme Veriminin Arttırılması İçin Değişik Yardımcı Maddelerin eklenmesi ..	28
I.7.4.1. Suda Çözünen Polimerlerin Eklenmesi.....	28
I.7.4.2. İlaç/CD/Hidroksi Asit Çok Bileşenli Sistemler .....	29
I.7.5. İçerik Komplekslerini Hazırlama Yöntemleri (69).....	29
I.7.5.1. Çözelti İçerisinde Siklodekstrin Komplekslerinin Hazırlanması .....	29
I.7.5.2. Birlikte Çöktürme Yöntemi .....	29
I.7.5.3. Nötralizasyon Yöntemi .....	30
I.7.5.4. Katı Fazda Kompleks Oluşturma .....	30
I.7.5.5. Örme Yöntemi .....	30
I.7.5.6. Dondurarak ve Püskürterek Kurutma Yöntemleri .....	30
I.7.6. İçerik Komplekslerinin Analizi .....	31
I.7.6.1. X-Işını Kırınımı (X-Ray Diffraction, XRD) Yöntemi.....	32
I.7.6.2. Termal Analiz Yöntemleri .....	32
I.7.6.3. Nükleer Magnetik Rezonans (NMR).....	34

I.7.6.4. Diğer Spektroskopik Yöntemler .....	34
I.7.6.5. Kromatografik Yöntemler .....	34
I.7.7. Farmasötik Teknolojide Siklodekstrinlerin Önemi .....	34
I.7.7.1. Suda Çözünürlüğü Düşük Olan İlaçların Çözünürlük ve Dissolusyon Hızının Arttırılması.....	37
I.7.7.2. Biyoyararlanımın Arttırılması.....	38
I.7.7.2.1. Oral Uygulamalar .....	39
I.7.7.2.2. Rektal Uygulamalar .....	41
I.7.7.2.3. Dermal Uygulamalar.....	42
I.7.7.2.4. Parenteral Uygulamalar .....	45
I.7.7.2.5. Nazal Uygulamalar .....	45
I.7.7.2.5.1. CD'ler ve Nazal Mukoza Geçirgenliği.....	45
I.7.7.2.5.2. CD'ler ve Nazal Mukoza Hasarı .....	46
I.7.7.2.5.3. Nazal Absorbsiyonun Arttırılması Amacıyla CD'lerin Kullanımı .....	46
I.7.7.2.5.4. Çözünürlüğü Düşük Olan İlaçların Nazal Salımı .....	46
I.7.7.2.6. Oftalmik Uygulamalar .....	46
I.7.7.2.7. Siklodekstrinlerin Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanımları .....	47
I.7.7.3. Siklodekstrinlerin İlaçların Fiziksel ve Kimyasal Stabilitesine Etkisi .....	49
I.7.8. CD İçeren Dünyadaki Bazı Ticari Preparatlar .....	53
I.7.9. CD İçeren Türkiye'deki Ticari Preparatlar .....	53
I.8. Antifungal Ajanlar .....	53
I.8.1. Mantar Enfeksiyonlarının ve Antifungal Tedavinin Genel Özellikleri .....	55
I.8.1.1. Dermatofitik mantar enfeksiyonları .....	55
I.8.1.2. Mukokutanöz Mantar Enfeksiyonları.....	56
I.8.1.3. Sistemik Mantar Enfeksiyonları.....	57
I.8.2. KLOTİRİMAZOL (KLT).....	57
I.8.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	57
I.8.2.2. Antifungal Spektrum (175).....	58
I.8.2.3. Absorbsiyonu ve Metabolizması (73, 99, 175) .....	58
I.8.2.4. Yan Etkileri (73, 113, 134).....	59
I.8.2.5. Terapötik Kullanımı (73, 175).....	59
I.8.2.6. İlaç Etkileşimleri.....	59
I.8.2.7. Türkiye'de Kullanılan Müstahzarları.....	59
I.8.3. KETOKONAZOL (KET).....	60
I.8.3.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri (208).....	60
I.8.3.2. Etki Mekanizması ve Antifungal Spektrumu .....	61
I.8.3.3. Absorbsiyonu .....	62
I.8.3.3.1. Oral uygulama .....	62
I.8.3.3.2. Vajinal Uygulama .....	63
I.8.3.3.3. Topikal uygulama .....	63
I.8.3.4. Dağılımı .....	63
I.8.3.5. Eliminasyonu ve Metabolizması .....	63
I.8.3.6. Yan etkileri .....	64
I.8.3.7. İlaç etkileşimleri .....	64
I.8.3.8. Türkiye'de Kullanılan Müstahzarları.....	65
II. DENEYSEL BÖLÜM.....	66
II.1. Gereç ve Yöntem .....	66
II.1.1. Gereç.....	66
II.1.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	66
II.1.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	66
II.1.2. Yöntem .....	67
II.1.2.1. Etken Maddelerin Standardizasyonu ve Saflık Kontrolleri.....	67
II.1.2.1.1. Ultraviyole (UV) Spektrumu .....	67
II.1.2.1.2. İnfrared (IR) Spektrumu.....	67
II.1.2.1.3. Erime Derecesi Tayini.....	68

II.1.2.2. Etken Maddelerin Sudaki Çözünürlüklerinin Geliştirilmesi Amacıyla Yapılan Fizikokimyasal Çalışmalar.....	68
II.1.2.2.1. Hızlı Çözünürlük Çalışmaları .....	68
II.1.2.2.2. Etken Maddelerin Kalibrasyon Eğrilerinin Çizimi .....	68
II.1.2.2.2.1. KLT'ün Kalibrasyon Eğrisinin Çizimi.....	68
II.1.2.2.2.2. KET'ün Kalibrasyon Eğrisinin Çizimi.....	68
II.1.2.3. Ürünlerin Hazırlanmasında Kullanılan Yöntemler.....	68
II.1.2.3.1. Fiziksel Karışım Yöntemi (FK) .....	69
II.1.2.3.2. Örne Yöntemi (ÖY).....	69
II.1.2.3.3. Birlikte Çöktürme Yöntemi ( ÇY).....	69
II.1.2.3.4. Püskürterek Kurutma Yöntemi (PK) .....	69
II.1.2.4. Etken Madde ve Ürünlere Ait Dissolusyon Çalışmaları .....	72
II.1.2.5. Faz Çözünürlük Çalışmaları .....	72
II.1.2.6. Etken Madde ve Püskürtülerek Kurutulan Ürünlerin Partikül Büyüklüğü Dağılımı ve Yüzey Alanlarının Tespiti .....	73
II.1.2.7. Değişik Yardımcı Maddelerin ( $\alpha$ -hidroksi asitler, suda çözünen polimerler) Etken Maddenin sudaki Çözünürlüğü Üzerine olan Etkilerinin Araştırılması.....	73
II.1.2.8. Partisyon Katsayısı ve Yüzey Gerilim Çalışmaları.....	73
II.1.2.9. Islanabilirlik Çalışmaları .....	74
II.1.2.10. Değişik Sıcaklıklarda Çözünme Enerjilerinin Tespiti .....	75
II.1.2.11. Elektron Tarama Mikroskopisi (SEM) Çalışmaları.....	75
II.1.2.12. Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC) Çalışmaları.....	75
II.1.2.13. Termogravimetrik (TG), Türevsel Termogravimetrik (DTG) ve Diferansiyel Termoanalitik (DTA) Yöntemler ile Yapılan Analizler .....	76
II.1.2.14. X-Işını Kırınımı Çalışmaları.....	76
II.1.2.15. Fourier Transform-Infrared (FT-IR) Spektrometrisine Ait Çalışmalar .....	76
II.1.2.16. Mikrobiyolojik Çalışmalar.....	77
II.1.2.17. KLT-KET ve Ürünlerini İçeren Vajinal Supozituvarlara Ait çalışmalar .....	78
II.1.2.17.1. Vajinal Supozituvalların Hazırlanması.....	78
II.1.2.17.2. Hazırlanan vajinal Supozituvallar Üzerinde Yapılan Fiziko-Mekanik Çalışmalar .....	79
II.1.2.17.3. Etken maddelerin Fosfat-Sitrat Tamponunda (pH 4.2 $\pm$ 0.1) Kalibrasyon Eğrilerinin Çizimi .....	80
II.1.2.17.4. Vajinal Supozituvarlara Ait İn Vitro Difüzyon Çalışmaları.....	80
II.1.2.18. KET ve Ürün İçeren Merhemlere Ait Çalışmalar .....	80
II.1.2.18.1. KET ve Ürün İçeren Merhemlerin Hazırlanması .....	80
II. 1.2.18.2. Reolojik Çalışmalar .....	81
II. 1.2.18.3. Merhemlere Ait İn Vitro Difüzyon Çalışmaları.....	81
II.1.2.18.4. Merhemlere Ait İn vivo Permeasyon Çalışmaları.....	82
II.1.2.19. KET ve Ürün İçeren Kapsüllere Ait Çalışmalar.....	83
II.1.2.19.1.1. KET'ün SMV ve SBV'nda Kalibrasyon Eğrilerinin Çizilmesi.....	83
II.1.2.19.1.2. Kapsüllerin Hazırlanması ve Kontrolleri.....	83
II.1.2.19.1.3. Kapsüllere Ait Dissolüsyon Çalışmaları.....	83
II.1.2.20. KET ve Ürün İçeren Tabletler Ait Çalışmalar .....	83
II.1.2.20.1. Tabletlerin Hazırlanması ve Kontrolleri .....	83
II.1.2.20.1.1. Ağırlık Sapması Kontrolü .....	84
II.1.2.20.1.2. Sertlik Kontrolü .....	84
II.1.2.20.1.3. Dezentegrasyon Kontrolü .....	84
II.1.2.20.1.4. Çap-Kalınlık Kontrolü .....	85
II.1.2.20.1.5. Döndürmeyle Kırılan Parçacık (Friabilite) Kontrolü.....	85
II.1.2.20.2. Tabletler Ait Dissolusyon Çalışmaları .....	85
II.1.2.21. Biyoyararlanım Çalışmaları .....	85
II.1.2.21.1. Tabletlerin Hazırlanması.....	85
II.1.2.21.2. İn vitro Dissolusyon Çalışmaları .....	85
II.1.2.21.3. Hayvan Protokolü .....	86

II.1.2.21.4. Katı Faz Ekstraksiyon (KFE) İşlemi ve Örneklerin Hazırlanması .....	86
II.1.2.21.4.1. Adsorbanın Şartlanması .....	86
II.1.2.21.4.2. Örneğin Eklenmesi (Adsorbsiyon) .....	87
II.1.2.21.4.3. Adsorbanın Yıkınması.....	87
II.1.2.21.4.4. Elüsyon.....	87
II.1.2.21.4.5. Solvanın Uçurulması .....	87
II.1.2.21.5. HPLC ile Miktar Tayini Yöntemi.....	87
II.1.2.21.5.1. Kalibrasyon Eğrisinin Çizimi .....	88
II.1.2.21.5.2. Geri Kazanabilirlik ve Tekrarlanabilirlik Çalışması.....	88
II.1.2.22. Hazırlanan Farmasötik Şekillere Ait kinetik Değerlendirmeler .....	88
II.1.2.23. Hazırlanan Ürün ve Farmasötik Şekillere Ait İstatistiksel Değerlendirmeler ...	88
III. BULGULAR.....	90
III.1.1. Ultraviyole (UV) Spektrumu .....	90
III.1.2. Infrared (IR) Spektrumu .....	91
III.1.3. Erime Derecesi Tayini .....	92
III.2. Etken Maddelerin Sudaki Çözünürlüklerinin Geliştirilmesi Amacıyla Yapılan Fizikokimyasal Çalışmalar.....	92
III.2.1. Hızlı Çözünürlük Çalışmaları.....	92
III.2.2. Etken Maddelere Ait Değişik Ortamlardaki Kalibrasyon Doğru Denklemleri.....	93
III.3. Dissolusyon Çalışmaları.....	94
III.4. Faz Çözünürlük Çalışmaları.....	101
III.5. Etken Madde ve Püskürtülerek Kurutulan Ürünlerde Partikül Büyüklüğü Dağılımı ve Yüzey Alanının Tespiti .....	102
III.6. Değişik Yardımcı Maddelerin ( $\alpha$ -hidroksi asitlerin ve suda çözünen polimerlerin) Etken Maddelerin Sudaki Çözünürlüğü Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması .....	107
III.7. Partisyon Katsayısı, Yüzey Gerilim ve Islanabilirlik Çalışmaları .....	107
III.8. Değişik Sıcaklıklarda Çözünme Enerjilerinin ( $\Delta Q_{\text{çöz}}$ ) Tespiti .....	109
III.9. Elektron Tarama Mikroskopu (SEM) İle Yapılan Çalışmalar .....	110
III.10. Diferansiyal Tarama Kalorimetrisi (DSC) Çalışmaları .....	115
III.11. Termogravimetrik (TG), Türevsel Termogravimetrik (DTG) ve Diferansiyal Termoanalitik (DTA) Yöntemler İle Yapılan Analizler.....	120
III.12. X-Işını Kırınımı Çalışmaları .....	135
III.13. Fourier Transform-Infrared (FT-IR) Spektrometrisine Ait Çalışmalar .....	137
III.14. Mikrobiyolojik Çalışmalar .....	140
III.15. KLT ve KET İle Ürünlerini İçeren Vajinal Supozituvarlara Ait Çalışmalar .....	143
III.15.1. Vajinal Supozituvalların Hazırlanması .....	143
III.15.2. Hazırlanan Vajinal Supozituvallar Üzerinde Yapılan Fiziko-Mekanik Çalışmalar ..	144
III.15.3. Vajinal Supozituvarlara Ait İn vitro Difüzyon Çalışmaları .....	145
III.16. KET ve Ürün İçeren Diğer Farmasötik Şekillerine Ait Çalışmalar .....	148
III.16.1. Merhemlere Ait Reolojik Çalışmalar .....	148
III.16.2. Merhemlere Ait İn Vitro Difüzyon Çalışmaları .....	153
III.16.3. Merhemlere Ait İn vivo Permeabilite Çalışmaları.....	156
III.17. Kapsüllere Ait Çalışmalar .....	157
III.17.1. Kapsüllere Ait Kontroller .....	157
III.17.2. Kapsüllere Ait Dissolusyon Çalışmaları .....	157
III.18. KET ve Ürün İçeren Tabletler Ait Çalışmalar.....	159
III.18.1. Tabletler Ait Kontroller .....	159
III.18.1.2. Dissolusyon Çalışmaları .....	160
III.19. Biyoyararlanım Çalışmaları .....	163
III.19.1. İn vitro Dissolusyon Çalışmaları .....	163
III.19.2. HPLC ile Miktar Tayinine Ait Çalışmalar.....	165
III.19.2.1. Kalibrasyon Eğrisi Çizimi .....	166
III.19.2.2. Geri Kazanılabilirlik ve Tekrarlanabilirlik Çalışmaları .....	167
III.19.2.3. İn vivo Çalışmalara Ait Bulgular.....	167
III.20. Hazırlanan Farmasötik Şekillere Ait Kinetik Değerlendirmeler .....	169



III.21. Hazırlanan Ürün ve Farmasötik Şekillerin İn vitro Dissolusyon ve Difüzyon Bulgularına Ait İstatistiksel Değerlendirmeler .....	171
III.21.1. KLT ile Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularının Kıyaslanmalarına Ait İstatistiksel Analizler.....	171
III.21.1.1. KLT ile KLT: $\gamma$ -CD(1:1) Molar Oranlı Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler .....	171
III.21.1.2. KLT ile KLT $\gamma$ -CD (1:2) Molar Oranlı Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler.....	172
III.21.1.3. KLT ve PK Ürünlerinin İn vitro Dissolusyon Bulgularının Kıyaslanmasına Ait İstatistiksel Analizler.....	173
III.21.1.4. FK, ÖY, PK ve ÇY Yöntemleri ve 1:1 ile 1:2 Molar Oranları Kullanılarak Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulguları Üzerinde Yapılan İstatistiksel Analizler .....	175
III.21.2. KET Kullanılarak Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler.....	178
III.21.2.1. KET ve KET ile Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularının Kıyaslanmasına Ait İstatistiksel Analizler .....	178
III.21.2.2. Değişik Yöntem ve Molar Oranlarda Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler .....	179
III.21.2.2.1. FK, ÖY, PK Yöntemleri ve 1:1 ile 1:2 Molar Oranlarında Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler.....	179
III.21.2.2.2. FK ve ÖY Yöntemleri ile 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 Molar Oranlarında Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Sonuçlarına Ait İstatistiksel Analizler .....	181
III.21.2.2.3. FK ve ÖY Yöntemleriyle, 1:1 ve 1:2 Molar Oranlarında, HP- $\beta$ -CD ve MEB İle Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Sonuçlarına Ait İstatistiksel Analizler .....	183
III.21.3. Vajinal Supozitivarların İn vitro Difüzyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler .....	185
III.21.3.1. KLT ve KLT: $\gamma$ -CD(1:1)ÖY Ürünü İçeren Vajinal Supozitivarların İn vitro Difüzyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler .....	185
III.21.3.2. KET ve KET:HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY Ürünü İçeren Vajinal Supozitivarların İn vitro Difüzyon Bulgularına ait İstatistiksel Analizler .....	186
III.21.4. Merhemlerin İn vitro Difüzyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler .....	186
III.21.5. Tabletlerin İn vitro Dissolusyon Sonuçlarına Ait İstatistiksel Analizler.....	187
III.21.5.1. Tabletlerin SMV'ndaki İn vitro Dissolüsyonlarına Ait İstatistiksel Analizler ..	187
III.21.5.2. Tabletlerin SBV'ndaki İn vitro Dissolusyonlarına Ait İstatistiksel Analizler ..	190
III.21.6. Kapsüllerin İn vitro Dissolusyon Sonuçlarına Ait İstatistiksel Analizler.....	193
IV. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	195
IV.1. Etken maddelerin Çözünürlüğünü Arttırmak Amacıyla Yapılan Fizikokimyasal Çalışmalar 195	
IV.1.1. Etken Madde ve Ürünlere ait İn vitro Dissolusyon Çalışmaları.....	195
IV.1.2. Faz Çözünürlük Çalışmaları .....	196
IV.1.3. Partikül Büyüklüğü Dağılımı Çalışmaları.....	197
IV.1.4. Değişik Yardımcı Maddelerin Etken Maddelerin Sudaki Çözünürlüğü Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması .....	197
IV.1.5. Partisyon Katsayısı, Yüzey Gerilim ve Islanabilirlik Çalışmaları.....	198
IV.1.6. Değişik Sıcaklıklarda Çözünme Enerjilerine Ait Çalışmalar.....	199
IV.2. İçerik Kompleksi Oluşumunun İncelenmesine Ait Çalışmalar .....	199
IV.2.1. Elektron Tarama Mikroskopisi Çalışmaları.....	199
IV.2.2. DSC, TG, DTG ve DTA Çalışmaları .....	201
IV.2.3. X-Işını Kırınımı Çalışmaları .....	203
IV.2.3. FT-IR Çalışmaları .....	204
IV.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar .....	206
IV.4. Hazırlanan Farmasötik Şekillere Ait Çalışmalar.....	206
IV.4.1. Vajinal Supozitivarlara Ait Çalışmalar .....	206
IV.4.2. Merhemlere Ait Çalışmalar .....	207
IV.4.3. Kapsüllere Ait Çalışmalar .....	209

IV.4.4. Tabletler Ait Çalışmalar .....	210
IV.4.4.1. Biyoyararlanım çalışmaları.....	211
ÖZET .....	216
SUMMARY .....	217
KAYNAKLAR.....	218
ÖZGEÇMİŞ .....	240

EK 1. TEZ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALARA AİT YAYIN LİSTESİ  
EK 2. ETİK KURUL ONAY RAPORU



## Kısaltmalar ve Simgeler Dizini

- KLT:** Klotrimazol  
**KET:** Ketokonazol  
**EM:** Etken madde  
 **$\alpha$ -CD:** Alfa siklodekstrin  
 **$\beta$ -CD:** Beta siklodekstrin  
 **$\gamma$ -CD:** Gama siklodekstrin  
**HP- $\beta$ -CD:** Hidroksipropil beta siklodekstrin  
**MEB:** Metil beta siklodekstrin  
**DİMEB:** Dimetil beta siklodekstrin  
**RAMEB:** Rastgele metillenmiş beta siklodekstrin  
**G<sub>1</sub>- $\beta$ -CD:** Glukozil beta siklodekstrin  
**G<sub>2</sub>- $\beta$ -CD:** Maltozil beta siklodekstrin  
**HPMC:** Hidroksipropilmetilselüloz  
**Na-CMC:** Sodyum karboksimetilselüloz  
**TA:** Tartarik asit  
**CA:** Sitrik asit  
**MA:** Malik asit  
**FA:** Fumarik asit  
**AA:** Asetik asit  
**PVP:** Polivinilprolidon  
**FT-IR:** Fourier Transform Infrared Spektroskopisi  
**X-RD:** X-ışını kırınımı  
**NMR:** Nükleer manyetik rezonans  
**HPLC:** Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi  
**DSC:** Diferansiyel tarama spektroskopisi  
**TG:** Termogravimetri  
**DTG:** Türevsel termogravimetri  
**DTA:** Diferansiyel termal analiz  
**SMV:** Suni mide vasatı  
**SBV:** Suni bağırsak vasatı

**FK:** Fiziksel karışım

**ÖY:** Örme yöntemi

**ÇY:** Çöktürme yöntemi

**PK:** Püskürterek kurutma

**SS:** Standart sapma

**SEM:** Elektron tarama spektroskopisi

**ASC:** Adeps solidus compositus

**MM:** Massa macrogoli

**K<sub>c</sub>:** Kompleks stabilite sabiti

**S<sub>o</sub>:** İlacın intrinsik çözünürlüğü

**DS:** Ortalama substitüsyon derecesi

**MS:** Ortalama molar substitüsyon

**K<sub>p</sub>:** Partisyon katsayısı

**ΔQ<sub>sol</sub>:** Çözünme enerjisi

**f:** Deplasman faktörü

**EAA:** Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan

**C<sub>max</sub>:** Etken maddenin maksimum plazma konsantrasyonu

**V<sub>d</sub>:** Vücut içine alınan ilacın vücut içindeki dağılım oranı

**t<sub>max</sub>:** Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için gerekli olan zaman

**t<sub>1/2</sub>:** Kanda mevcut ilacın yarısının elimine edilmesi için geçen zaman

**Cl:** Klirens; belli bir zaman diliminde, vücuttan temizlenen ilacın miktarının bir ölçüsüdür.

**k<sub>e</sub>:** Eliminasyon hız sabiti; birim zamanda elimine edilecek olan herhangi bir zamanda mevcut olan ilacın fraksiyonudur.

**k<sub>a</sub>:** Absorbsiyon hız sabiti

## Şekiller Dizini

<b>Şekil 1.</b> Cyclodextrin News (1996) da yayınlanan CD'ler ile ilgili .....	3
<b>Şekil 2.</b> Siklodekstrin Glikoziltransferaz .....	4
<b>Şekil 3.</b> Siklodekstrinlerin değişik endüstrilerde kullanımı .....	4
<b>Şekil 4.</b> Siklodekstrinlerin şematik gösterimi .....	5
<b>Şekil 5.</b> Siklodekstrinin yapısı .....	6
<b>Şekil 6.</b> $\beta$ -CD'in kimyasal yapısı .....	6
<b>Şekil 7.</b> CD molekülünün üç boyutlu yapısı. Sekonder hidroksiller yapının sekonder yüzeyinde 2- ve 3- pozisyonlarında, primer hidroksiller ise primer yüzey üzerinde 6- pozisyonunda yer alırlar. ....	7
<b>Şekil 8.</b> Torus yapısındaki CD molekülünün görünümü .....	7
<b>Şekil 9.</b> $\alpha$ -, $\beta$ - ve $\gamma$ -siklodekstrinlerin kimyasal yapıları .....	8
<b>Şekil 10.</b> $\beta$ -siklodekstrinin üç boyutlu görüntüsü .....	9
<b>Şekil 11.</b> $\gamma$ -siklodekstrinin üç boyutlu görüntüsü .....	9
<b>Şekil 12.</b> $\alpha$ -, $\beta$ - ve $\gamma$ - CD'lerin moleküler boyutları .....	10
<b>Şekil 13.</b> Metil, hidroksipropil ve sulfobutyleter substitüentlerinin bağlı boyutlarını gösteren üç boyutlu uzay modelleri .....	16
<b>Şekil 14.</b> Siklodekstrin ve toluen arasındaki içerik kompleksleşmesinin şematik görünümü.....	21
<b>Şekil 15.</b> 1:1, 1:2 ve 2:1 molar oranlarındaki kompleks konfigürasyonları .....	22
<b>Şekil 16.</b> Bir inklüzyon bileşiğinin hazırlanması (178).....	24
<b>Şekil 17.</b> Bir molekül ilaç ile bir molekül CD kompleks oluşumu.....	25
<b>Şekil 18.</b> Faz-çözünürlük grafiği.....	27
<b>Şekil 19.</b> Püskürterek kurutma yöntemiyle ürün hazırlanması .....	31
<b>Şekil 20.</b> Farmasötik formülasyonlarda kullanılan CD komplekslerinin değişik yararları .....	35
<b>Şekil 21.</b> Oral yoldan verilen bir ilacın çözünmesi ve absorpsiyonu .....	38
<b>Şekil 22.</b> Mide-bağırsak kanalında dissolusyon ve ayrışma sonrasındaki ilacın içerikli kompleksten absorpsiyonu.....	40
<b>Şekil 23.</b> Klotrimazol'ün kimyasal yapısı .....	57
<b>Şekil 24.</b> Ketokonazol'ün kimyasal yapısı .....	60
<b>Şekil 25.</b> Niro atomizer ve kısımları .....	70
<b>Şekil 26.</b> Krówczynski supozituar erime süresi tayini apareyi.....	79
<b>Şekil 27.</b> Etken maddenin KFE yöntemiyle elde edilmesinin şematik görünümü.....	87
<b>Şekil 28.</b> KLT'e ait UV spektrumu.....	90
<b>Şekil 29.</b> KET'e ait UV spektrumu .....	91
<b>Şekil 30.</b> KLT'e ait IR spektrumu .....	91
<b>Şekil 31.</b> KET'e ait IR spektrumu .....	92
<b>Şekil 32.</b> KLT'e ait dissolusyon profili .....	94
<b>Şekil 33.</b> KLT: $\gamma$ -CD 1:1 molar oranlı ürünlerine ait dissolusyon profilleri.....	94
<b>Şekil 34.</b> KLT: $\gamma$ -CD 1:2 molar oranlı ürünlerine ait dissolusyon profilleri.....	95
<b>Şekil 35.</b> KLT 1:1 molar oranlı PK ürünlerine ait dissolusyon profilleri .....	95
<b>Şekil 36.</b> KET'e ait dissolusyon profili .....	97
<b>Şekil 37.</b> KET: HP- $\beta$ -CD FK ürünlerine ait dissolusyon profilleri .....	97
<b>Şekil 38.</b> KET: HP- $\beta$ -CD ÖY ürünlerine ait dissolusyon profilleri .....	98
<b>Şekil 39.</b> KET: HP- $\beta$ -CD PK ürünlerine ait dissolusyon profilleri .....	98
<b>Şekil 40.</b> KET: MEB FK ürünlerine ait dissolusyon profilleri .....	99
<b>Şekil 41.</b> KET: MEB ÖY ürünlerine ait dissolusyon profilleri .....	99
<b>Şekil 42.</b> KLT'ün $\gamma$ -CD ile distile su içindeki faz çözünürlük diyagramı .....	101
<b>Şekil 43.</b> KET'ün HP- $\beta$ -CD ve MEB ile distile su ve SBV içindeki faz çözünürlük diyagramları .....	102
<b>Şekil 44.</b> KLT'e ait partikül büyüklüğü dağılımı .....	103
<b>Şekil 45.</b> KLT : $\gamma$ -CD PK ürünlerine ait partikül büyüklüğü dağılımı .....	104
<b>Şekil 46.</b> KLT : $\gamma$ -CD PK ürünlerine ait yüzey alanları .....	105

<b>Şekil 47.</b> KET'e ait partikül büyüklüğü dağılımı.....	105
<b>Şekil 48.</b> KET: HP- $\beta$ -CD PK ürünlerine ait partikül büyüklüğü dağılımı .....	106
<b>Şekil 49.</b> KET: HP- $\beta$ -CD PK ürünlerine ait yüzey alanları .....	106
<b>Şekil 50.</b> KLT, $\gamma$ -CD ve PK ürünlerine ait değişik büyütmelerde (x 60-2.0k) alınan elektron tarama mikrofotoğrafları.....	112
<b>Şekil 51.</b> KET, HP- $\beta$ -CD ve PK ürünlerine ait değişik büyütmelerde (x 60-2.0k) alınan elektron tarama mikrofotoğrafları.....	115
<b>Şekil 52.</b> KLT, CD'ler ve yardımcı maddelere ait DSC eğrileri .....	116
<b>Şekil 53.</b> KLT ürünlerine ait DSC eğrileri.....	116
<b>Şekil 54.</b> KLT ve PK ürünlerine ait DSC eğrileri .....	117
<b>Şekil 55.</b> KET, HP- $\beta$ -CD ve MEB'e ait DSC eğrileri .....	117
<b>Şekil 56.</b> KET: HP- $\beta$ -CD'in değişik molar oranlı FK ürünlerine ait DSC eğrileri.....	118
<b>Şekil 57.</b> KET: HP- $\beta$ -CD'in değişik molar oranlı ÖY ürünlerine ait DSC eğrileri .....	118
<b>Şekil 58.</b> KET: MEB ile hazırlanan 1:1 ve 1:2 molar oranındaki FK ve ÖY ürünlerine ait DSC eğrileri .....	119
<b>Şekil 59.</b> KLT'e ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	120
<b>Şekil 60.</b> $\gamma$ -CD'e ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	120
<b>Şekil 61.</b> DİMEB'e ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	121
<b>Şekil 62.</b> KLT: $\gamma$ -CD (1:1) FK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri.....	121
<b>Şekil 63.</b> KLT: $\gamma$ -CD (1:2) FK ürününe ait TG, DTG ve DT eğrileri.....	122
<b>Şekil 64.</b> KLT: $\gamma$ -CD (1:1) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	122
<b>Şekil 65.</b> KLT: $\gamma$ -CD (1:2) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	123
<b>Şekil 66.</b> KLT: $\gamma$ -CD (1:1) ÇY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri.....	123
<b>Şekil 67.</b> KLT: $\gamma$ -CD (1:2) ÇY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri.....	124
<b>Şekil 68.</b> KLT: DİMEB (1:1) PK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri.....	124
<b>Şekil 69.</b> KLT: $\gamma$ -CD (1:2) PK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri.....	125
<b>Şekil 70.</b> KLT: $\gamma$ -CD: TA: PVP PK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	125
<b>Şekil 71.</b> KET'e ait TG, DTG ve DTA eğrileri.....	126
<b>Şekil 72.</b> HP- $\beta$ -CD'e ait TG, DTG ve DTA eğrileri.....	126
<b>Şekil 73.</b> MEB'e ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	127
<b>Şekil 74.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (2:1) FK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri.....	127
<b>Şekil 75.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (1:1) FK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri.....	128
<b>Şekil 76.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) FK ürünlerine ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	128
<b>Şekil 77.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (1:3) FK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri.....	129
<b>Şekil 78.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (2:1) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	129
<b>Şekil 79.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (1:1) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	130
<b>Şekil 80.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	130
<b>Şekil 81.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	131
<b>Şekil 82.</b> KET: MEB (1:1) FK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	131
<b>Şekil 83.</b> KET: MEB (1:2) FK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	132
<b>Şekil 84.</b> KET: MEB (1:1) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	132
<b>Şekil 85.</b> KET: MEB (1:2) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	133
<b>Şekil 86.</b> KET PK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri .....	133
<b>Şekil 87.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (1:1) PK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri.....	134
<b>Şekil 88.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) PK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri.....	134
<b>Şekil 89.</b> 1- KLT, 2- $\gamma$ -CD, 3- KLT: $\gamma$ -CD (1:1) FK, 4- KLT: $\gamma$ -CD (1:1) ÖY, 5- KLT: $\gamma$ -CD (1:1) PK ve 6- KLT: $\gamma$ -CD (1:1) ÇY ürünlerine ait X-ışını kırınımı grafikleri .....	135
<b>Şekil 90.</b> 1- KET, 2- HP- $\beta$ -CD, 3- KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) FK, 4- KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY ve 5- KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) PK ürünlerine ait X-ışını kırınımı grafikleri.....	136
<b>Şekil 91.</b> KLT, DİMEB ve KLT: DİMEB (1:1) PK ürününe ait FT-IR spektrumları ve fark spektrumu .....	137
<b>Şekil 92.</b> KLT, $\gamma$ -CD ve KLT: $\gamma$ -CD (1:1) ÖY ürününe ait FT-IR spektrumları ve fark spektrumu .....	137
<b>Şekil 93.</b> KLT, $\gamma$ -CD ve KLT: $\gamma$ -CD (1:1) PK ürününe ait FT-IR spektrumları ve fark spektrumu .....	138

<b>Şekil 94.</b> KET, HP- $\beta$ -CD ve KET: HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY ürününe ait FT-IR spektrumları ve fark spektrumu .....	138
<b>Şekil 95.</b> Endüstriyel (*E) tip HP- $\beta$ -CD ile hazırlanan KET: HP- $\beta$ -CD (1:1) ve (1:2) PK ürünlerine ait FT-IR spektrumları .....	139
<b>Şekil 96.</b> Endüstriyel (*E) ve farmasötik (*F) tip HP- $\beta$ -CD ve ile hazırlanan KET: HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY ve (1:2) PK ürünlerine ait FT-IR spektrumları .....	139
<b>Şekil 97.</b> Endüstriyel (*E) ve farmasötik (*F) tip HP- $\beta$ -CD'lere ait FT-IR spektrumları ve fark spektrumu .....	140
<b>Şekil 98.</b> C. albicans'ın inhibisyon zon çaplarına göre KLT ile 1:1 ve 1:2 oranlı PK ürünlerine olan duyarlılıkları.....	141
<b>Şekil 99.</b> C. albicans'ın inhibisyon zon çaplarına göre KET ile KET:HP- $\beta$ -CD PK ve ÖY ürünlerine olan duyarlılıkları.....	142
<b>Şekil 100.</b> KET: HP- $\beta$ -CD(1:1) PK ürününe ait inhibisyon zonları.....	142
<b>Şekil 101.</b> KET: HP- $\beta$ -CD(1:2) PK ürününe ait inhibisyon zonu büyüklüğü .....	143
<b>Şekil 102.</b> E-Test yöntemi ile C.albicans (ATCC 90028) kökeninin KET minimum inhibisyon konsantrasyonunun saptanması .....	143
<b>Şekil 103.</b> KLT ve ürün içeren ASC vajinal supozituvarlara ait difüzyon profilleri .....	145
<b>Şekil 104.</b> KLT ve ürün içeren MM vajinal supozituvarlara ait difüzyon profilleri .....	146
<b>Şekil 105.</b> KET ve ürün içeren ASC vajinal supozituvarlara ait difüzyon profilleri .....	146
<b>Şekil 106.</b> KET ve ürün içeren MM vajinal supozituvarlara ait difüzyon profilleri .....	147
<b>Şekil 107.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren hidrofilik non-iyonik merheme ait akış eğrisi.....	148
<b>Şekil 108.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren jele ait akış eğrisi .....	149
<b>Şekil 109.</b> KET içeren hidrofilik non-iyonik merheme ait viskozite eğrisi .....	149
<b>Şekil 110.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren hidrofilik non-iyonik merheme ait viskozite eğrisi.....	150
<b>Şekil 111.</b> KET içeren jele ait viskozite eğrisi .....	150
<b>Şekil 112.</b> KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren jele ait viskozite eğrisi .....	151
<b>Şekil 113.</b> 25 °C de 2.5 Pa gerilim altında KET içeren jele ait saklama (G') ve kayıp (G'') modulusları.....	151
<b>Şekil 114.</b> 25 °C de 2.5 Pa gerilim altında KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren jele ait saklama (G') ve kayıp (G'') modulusları .....	152
<b>Şekil 115.</b> 25 °C de 2.5 Pa gerilim altında KET içeren hidrofilik non-iyonik merheme ait saklama (G') ve kayıp (G'') modulusları .....	152
<b>Şekil 116.</b> 25 °C de 2.5 Pa gerilim altında KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren hidrofilik non-iyonik merheme ait saklama (G') ve kayıp (G'') modulusları.....	153
<b>Şekil 117.</b> Makrogolik merhemlere ait difüzyon profilleri .....	153
<b>Şekil 118.</b> Hidrofilik non-iyonik merhemlere ait difüzyon profiller .....	154
<b>Şekil 119.</b> Jellere ait KET difüzyon profili .....	154
<b>Şekil 120.</b> Piyasada bulunan iki ticari merheme ait KET difüzyon profili.....	155
<b>Şekil 121.</b> Ketokonazol'e ait tipik bir kromatogram .....	156
<b>Şekil 122.</b> Ketokonazol'e ait DAD detektörüyle elde edilmiş kalibrasyon eğrisi .....	157
<b>Şekil 123.</b> KET ve KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren kapsüllerin SMV içindeki dissolusyon profilleri .....	158
<b>Şekil 124.</b> KET ve KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren kapsüllerin SBV içindeki dissolusyon profilleri .....	158
<b>Şekil 125.</b> KET içeren tabletlerin SMV içindeki dissolusyon profilleri .....	160
<b>Şekil 126.</b> KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren tabletlerin SMV içindeki.....	161
<b>Şekil 127.</b> KET içeren tabletlerin SBV içindeki dissolusyon profilleri.....	161
<b>Şekil 128.</b> KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren tabletlerin SBV içindeki .....	162
<b>Şekil 129.</b> VA ve VB tabletlerinin SMV içindeki dissolusyon profilleri .....	164
<b>Şekil 130.</b> VA ve VB tabletlerinin SBV içindeki dissolusyon profilleri.....	164
<b>Şekil 131.</b> KET'e ait HPLC kromatogramı.....	166
<b>Şekil 132.</b> Ekstre edilmiş serum örneğine ait HPLC kromatogramı.....	166
<b>Şekil 133.</b> KET'ün HPLC ile elde edilen kalibrasyon eğrisi .....	167
<b>Şekil 134.</b> VA ve VB tabletlerinin oral uygulanması sonrasında elde edilen KET serum seviyeleri .....	168

## Tablolar Dizini

<b>Tablo 1.</b> Sıklıkla kullanılan CD'lerin genel yapıları <sup>a</sup> ve kısaltmaları .....	11
<b>Tablo 2.</b> CD'lerin ve bazı türevlerinin fizikokimyasal özellikleri .....	11
<b>Tablo 3.</b> CD'lerin değişik sıcaklıklarda sudaki çözünürlükleri .....	13
<b>Tablo 4.</b> CD'lerin değişik organik solvanlardaki çözünürlükleri (g/100 mL, 25°C) .....	14
<b>Tablo 5.</b> Farmasötik açıdan önemli olan $\beta$ -CD türevleri .....	15
<b>Tablo 6.</b> $\beta$ -CD ve onun metillenmiş türevlerinin 25°C'de bazı fizikokimyasal özellikleri.....	16
<b>Tablo 7.</b> Bazı ilaç-CD kompleksleriyle hazırlanan supozituarlarla yapılan çalışmalar .....	42
<b>Tablo 8.</b> Dermal ve transdermal ilaç salımı amacıyla topikal ilaç formülasyonlarında CD'lerin kullanımı; salım ve permeabilite çalışmaları.....	44
<b>Tablo 9.</b> CD'ler ile ilaç salım bölgesi ve/veya zaman profilinin modifikasyonu .....	48
<b>Tablo 10.</b> Etken maddenin sıcaklığa, oksidasyona ve ışığa karşı stabilitenin sağlanması.....	50
<b>Tablo 11.</b> CD içeren dünyadaki ticari preparatlara örnekler.....	53
<b>Tablo 12.</b> Gaz ısıtma ve açık havalandırma kullanılarak püskürterek kurutulan ürünlerin hazırlanmasında kullanılan şartlar.....	70
<b>Tablo 13.</b> Farklı yöntem ve etken madde:CD molar oranlarında KLT ve $\gamma$ -CD kullanılarak hazırlanan ürünler.....	71
<b>Tablo 14.</b> Farklı yöntem ve molar oranlarında KET kullanılarak hazırlanan ürünler.....	71
<b>Tablo 15.</b> Değişik molar oranlarda hazırlanan ürünlerdeki etken madde yüzdeleri .....	71
<b>Tablo 16.</b> KET ve KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY ürününü içeren tabletlere ait formülasyonlar.....	84
<b>Tablo 17.</b> Etken maddelerin sudaki çözünürlüğü üzerine CD ve türevlerinin etkileri .....	93
<b>Tablo 18.</b> Etken maddelerin değişik ortamlardaki kalibrasyon doğru denklemleri ve korrelasyon katsayıları ( $r^2$ ).....	93
<b>Tablo 19.</b> KLT ve ürünlerinin distile sudaki dissolusyon bulguları.....	96
<b>Tablo 20.</b> KET ve ürünlerinin SBV'ndaki dissolusyon bulguları* .....	100
<b>Tablo 21.</b> Etken maddelere ait çözünürlük, stabilite sabiti ve diyagram tipleri .....	102
<b>Tablo 22.</b> KLT ve KET ile hazırlanan PK ürünlerine ait partikül büyüklüğü dağılımı ve yüzey alanları.....	103
<b>Tablo 23.</b> Değişik yardımcı maddelerin etken maddelerin sudaki çözünürlüğü üzerine etkileri .....	107
<b>Tablo 24.</b> CD, KLT ve ürünlerine ait partiyon katsayısı, ıslanma açısı, enslin sayısı ve yüzey gerilim değerleri .....	108
<b>Tablo 25.</b> CD, KET ve ürünlerine ait partiyon katsayısı, ıslanma açısı ve yüzey gerilim değerleri .....	109
<b>Tablo 26.</b> Seçilen bazı ürünlerin değişik sıcaklıklardaki çözünme enerjileri .....	109
<b>Tablo 27.</b> Ürünlerde kompleksleşmemiş misafir molekül yüzdeleri.....	119
<b>Tablo 28.</b> KLT ve ürünlerine ait inhibisyon zon çapları (mm).....	140
<b>Tablo 29.</b> KET ve ürünlerine ait inhibisyon zon çapları (mm) .....	141
<b>Tablo 30.</b> Adeps solidus compositus ve Massa macrogoli supozituarlarında % 5 oranında etken madde ve CD içeren supozituarlara ait deplasman faktörleri.....	144
<b>Tablo 31.</b> Vajinal supozituarlara ait fiziko-mekanik özellikler .....	144
<b>Tablo 32.</b> Vajinal supozituarlardan salınan % etken madde miktarları*.....	147
<b>Tablo 33.</b> Jel ve merhemlerden salınan % etken madde miktarları*.....	155
<b>Tablo 34.</b> Kapsüllerden salınan % etken madde miktarları*.....	159
<b>Tablo 35.</b> Hazırlanan tabletlerin kontrollerine ait sonuçlar (çap: 1.3 mm $\pm$ 0) .....	159
<b>Tablo 36.</b> Tabletlerden SMV'nda salınan % etken madde miktarları*.....	162
<b>Tablo 37.</b> Tabletlerden SBV'nda salınan % etken madde miktarları* .....	163



<b>Tablo 38.</b> VA ve VB tabletlerinden SMV'nda salınan % etken madde miktarları* .....	165
<b>Tablo 39.</b> VA ve VB tabletlerinden SBV'nda salınan % etken madde miktarları* .....	165
<b>Tablo 40.</b> Değişik konsantrasyonlarda serumdan KET'ün geri kazanımı .....	167
<b>Tablo 41.</b> VA ve VB tabletlerinin oral uygulanması sonrasında elde edilen KET serum değerleri .....	168
<b>Tablo 42.</b> VA ve VB tabletlerine ait farmakokinetik parametreler .....	169
<b>Tablo 43.</b> Değişik formülasyonların kinetik değerlendirme sonuçları .....	170
<b>Tablo 44.</b> KLT ile KLT: $\gamma$ -CD (1:1) molar oranlı ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının kıyaslanmasına ait varyans analizi sonuçları (n=3) .....	171
<b>Tablo 45.</b> KLT ve 1:1 molar oranlı ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırmasına ait bulgular.....	172
<b>Tablo 46.</b> KLT ile KLT: $\gamma$ -CD (1:2) molar oranlı ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının kıyaslanmasına ait varyans analizi sonuçları (n=3) .....	173
<b>Tablo 47.</b> KLT ve 1:2 molar oranlı ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırmasına ait bulgular.....	173
<b>Tablo 48.</b> KLT ile PK ürünlerinin in vitro dissolusyon bulgularının .....	174
<b>Tablo 49.</b> KLT ve PK ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırmasına ait bulgular.....	174
<b>Tablo 50.</b> FK, ÖY, PK ve ÇY yöntemleriyle ve 1:1 ile 1:2 molar oranlarında hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları.....	176
<b>Tablo 51.</b> Tablo 50'de etkileşimin görüldüğü zaman dilimlerinde FK, ÖY, PK ve ÇY yöntemleriyle 1:1 ile 1:2 molar oranlarında hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının varyans analizi ile karşılaştırılmasına ait sonuçlar .....	177
<b>Tablo 52.</b> Değişik yöntemlerle hazırlanan 1:1 ve 1:2 molar oranlı ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırılmasına ait bulgular .....	178
<b>Tablo 53.</b> KET ile diğer ürünlerin varyans analizi sonuçları (n=3).....	178
<b>Tablo 54.</b> KET ile ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırılmasına ait bulgular .....	179
<b>Tablo 55.</b> FK, ÖY, PK yöntemleri ve 1:1 ile 1:2 molar oranlarında hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları .....	180
<b>Tablo 56.</b> 1:1 ile 1:2 molar oranlarında FK, ÖY, PK yöntemleri ile hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırılmasına ait bulgular .....	181
<b>Tablo 57.</b> 2:1, 1:1, 1:2 ve 1:3 molar oranlarında FK ve ÖY yöntemleriyle hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularına ilişkin varyans analizi sonuçları .....	182
<b>Tablo 58.</b> 2:1, 1:1, 1:2 ve 1:3 molar oranlarında FK ve ÖY yöntemleriyle hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırılmasına ait bulgular .....	183
<b>Tablo 59.</b> FK ve ÖY yöntemleriyle, 1:1 ve 1:2 molar oranlarında, HP- $\beta$ -CD ve MEB ile hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları.....	184
<b>Tablo 60.</b> KLT ve ürün içeren vajinal supozituarların in vitro difüzyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları (n=6).....	185
<b>Tablo 61.</b> KET ve ürün içeren supozituarların in vitro difüzyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları (n=6).....	186
<b>Tablo 62.</b> Merhemlerin in vitro difüzyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları (n=6).....	187
<b>Tablo 63.</b> Dunnett C testi ile yapılan çoklu karşılaştırmaya ait formülasyonlar arasındaki farklılıkları gösteren değerlendirmeler (p<0.05) .....	187
<b>Tablo 64.</b> SMV'da dissolusyonu yapılan KET ve ürün içeren I, II, III, IV ve V kodlu tabletlerin in vitro dissolusyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları (n=3).....	188
<b>Tablo 65.</b> Tablo 64'de etkileşimin görüldüğü zaman dilimlerinde KET ve ürün içeren tabletlerin SMV'ndaki in vitro dissolusyon bulgularının tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmasına ait sonuçlar.....	189
<b>Tablo 66.</b> Değişik yöntemlerle hazırlanan KET içeren tabletlerin SMV'ndaki in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırılmasına ait bulgular .....	190
<b>Tablo 67.</b> SBV'da dissolusyonu yapılan KET ve ürün içeren I, II, III, IV ve V kodlu tabletlerin in vitro dissolusyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları (n=3).....	191

<b>Tablo 68.</b> Tablo 67'de etkileşimin görüldüğü zaman dilimlerinde KET ve ürün içeren tabletlerin tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmasına ait sonuçlar .....	192
<b>Tablo 69.</b> Değişik yöntemlerle hazırlanan KET içeren tabletlerin SBV'ndaki in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırılmasına ait bulgular .....	193
<b>Tablo 70.</b> KET ve ürün içeren kapsüllerin SMV'ndaki in vitro dissolusyon bulgularına ait istatistiksel değerlendirme sonuçları (n=6) .....	193
<b>Tablo 71.</b> KET ve ürün içeren kapsüllerin SBV'ndaki in vitro dissolusyon bulgularına ait istatistiksel değerlendirme sonuçları (n=6) .....	194



## GİRİŞ ve AMAÇ

Siklodekstrinler nişastanın enzimatik degradasyonu ile oluşan, hidrofobik bir iç boşluk ve hidrofilik dış yüzeye sahip  $\alpha$ -D-glukopiranoz ünitelerinden oluşan siklik oligosakkaritlerdir. Siklodekstrinler, boşluklarının şekline uyan moleküller ile içerik kompleksleri oluşturmak üzere etkileşirler.

Farmasötik endüstride siklodekstrinlerin, kompleks oluşumu için etken maddelerle beraber ya da taşıyıcı, çözücü veya tablet formülasyonuna ilave edilen katkı maddeleri olarak kullanımları mümkündür. Siklodekstrinlerin etken maddeler ile içerik bileşikleri oluşturularak veya oluşturulmadan kullanımıyla, ilaçların fiziksel ve kimyasal özelliklerinin genellikle olumlu yönde geliştirilmesi sağlanır (kötü tat ve kokunun maskelenmesi, geçimsiz bileşiklerin birarada verilmesi, sıvı bileşiklerin toz haline getirilebilmesi, uçucu bileşiklerin buharlaşma kayıplarının azaltılması, oksidasyon, dekompozisyon, polimerizasyon ve otokatalitik reaksiyonların azaltılması gibi).

Lipofilik özellikteki imidazol türevi antifungal madde olan klotrimazol ve ketokonazolün bir kısmının veya tamamının siklodekstrinlerin iç boşluklarına alınarak içerik komplekslerinin oluşturulmasıyla çözünürlük, dissolusyon hızları veya biyoyararlanımlarının artırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda kullandığımız doğal veya modifiye edilmiş siklodekstrinlerden amacımıza en uygun olanları seçilerek, bunlarla hazırlanan ürünlerin değişik fizikokimyasal özellikleri araştırılmıştır. Etken madde, siklodekstrin ve hazırlanan ürünlerin tanımlanabilmesi amacıyla termoanalitik araştırmalar (DSC, TG, DTG, DTA), elektron tarama mikroskopisi (SEM) çalışmaları, FT-IR, X-ışını kırınımı analizleri, mikrobiyolojik incelemeler planlanarak bu araştırmalardan alınan sonuçlar doğrultusunda seçilen ürünler farklı farmasötik şekillerde kullanılmıştır. Çalışmalar in vivo deneylerle de desteklenerek biyoyararlanımın da artırılabilceği amaçlanmıştır.

## I. TEORİK BÖLÜM

### I.1. Siklodekstrinler

#### I.1.1. Siklodekstrinlerin Tarihçesi (21, 32, 90)

Siklodekstrinler (CD'ler) yaklaşık olarak 100 yıldır bilinmektedirler. CD'ler ile ilgili ilk çalışmalar 1891 yılında Villiers tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, nişasta içeren ortamda üreyen *Bacillus amylobacter* mikroorganizmasının kültür ortamından, az miktarda kristal bir madde izole edilmiş, maddenin sellüloza benzerliğinden dolayı da bu kristal maddeye "cellulosine" adı verilmiştir.

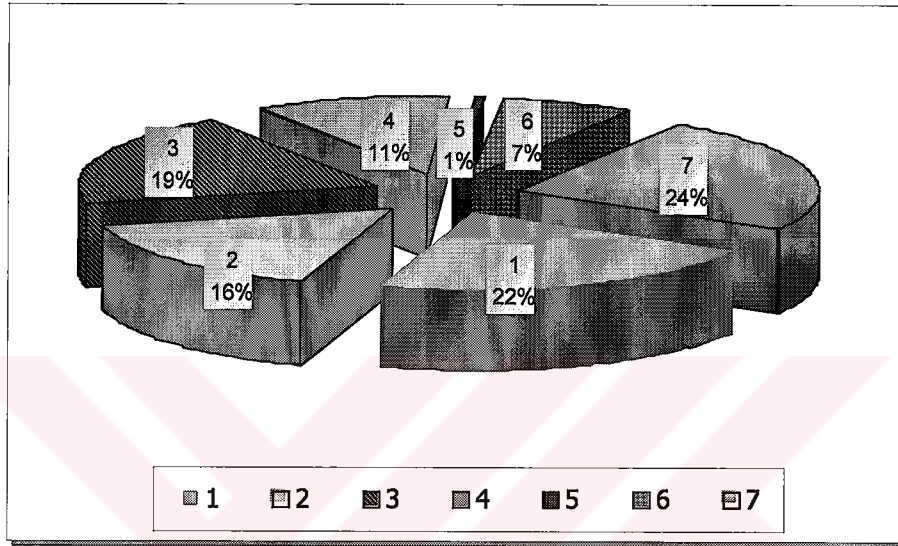
1903-1911 yılları arasında Schardinger'in yaptığı çalışmalarda Villiers'in izole ettiği kristal yapının kristal dekstrin  $\alpha$  ve kristal dekstrin  $\beta$  adını verdiği iki siklik oligosakkarit olduğu tespit edilmiş, Schardinger şekerleri olarak adlandırılmıştır. Daha sonraları Schardinger, CD'lerin enzim kaynağını teşkil eden *Bacillus macerans* adlı basili izole etmeyi başarmış, ayrıca siklik oligosakkaritlerin izolasyonu ve hazırlanması hakkında ilk detaylı açıklamayı yapmıştır. 1911 ve 1935 yılları arasında Peingsheim, Almanya' da bu alandaki en önemli araştırmacı olmuş, bu şekerlerin pek çok kimyasal madde ile stabil sulu kompleksler oluşturduğunu ileri sürmüştür.

1938 yılında Freudenberg ve Meyers-Delius, CD'lerin  $\alpha$ -1,4 bağlı D-glukopiranoz ünitelerinden oluştuğunu bildirmişler, 1953 yılında Freudenberg ve Cramer CD'lerin kimyasal yapılarını açıklamışlar,  $\gamma$ -CD'ı keşfetmişler, CD ve komplekslerine ait ilk patentini almışlardır. Powell ve Wetters ise sırasıyla 6, 7, 8 glukopiranoz ünitelerinden oluşan alfa ( $\alpha$ -), beta ( $\beta$ -) ve gama ( $\gamma$ -) CD'leri bulmuşlardır. Daha sonraki yıllarda French ve arkadaşları tarafından başka CD'lerin de varolduğu açıklanmış, delta ( $\delta$ -) ve epsilon

( $\epsilon$ -) CD'ler bulunmuştur.

1970 yılına dek, sadece çok küçük miktarlarda CD'ler üretilebilmiş ve yüksek üretim maliyetleri endüstriyel kullanımlarını kısıtlamıştır. Sonradan kaydedilen biyoteknolojik ilerlemelerle maliyet azalmış, ayrıca yeterli miktarda ve yüksek saflıkta CD ve türevlerinin üretimi sağlanmıştır.

CD'ler her yıl yaklaşık 1000 adet araştırma makalesine, bilimsel özete konu olmakta ve değişik farmakopelerde yer alarak, keşfedildikleri yaklaşık 100 yıldan bu yana "yeni" farmasötik yardımcı maddeler olarak bilinmektedirler. Bugün için patent sayılarının 3000 civarında ve 2001 yılında CD'ler ile ilgili yayın sayısının 22550 nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (196; Şekil 1).



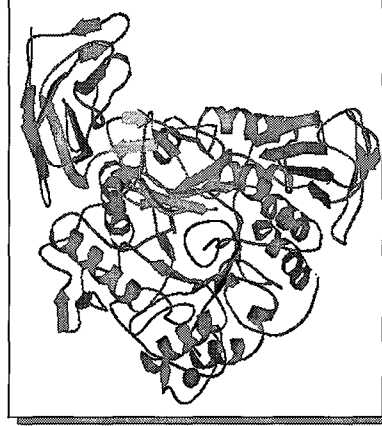
**Şekil 1.** Cyclodextrin News (1996) da yayınlanan CD'ler ile ilgili 1706 adet özetin dağılımı

1. CD Komplekslerinin Kimyası, 2. CD ve Türevlerinin Enzimoloji, Biyolojik Etkileri ve Üretimi, 3. Analitik Kimya, 4. Kimyasal ve Biyokimyasal İşlem ve ürünlerde kullanımı, 5. Pestisid, 6. Gıda ve Kozmetikte Kullanımı, 7. Farmasötik alanda kullanımı

## **I.2. Siklodekstrinlerin Hazırlanışı, Yapı ve Özellikleri**

### **I.2.1. Siklodekstrinlerin Üretimi (69)**

CD'lerin üretimi iki aşamadan oluşur. Öncelikle *Bacillus macerans*, *Klebsiella pneumonia* veya *Alcalophile bacillus* suşlarından siklodekstrin transglikozilaz (CTG) enzimi üretilir (Şekil 2).

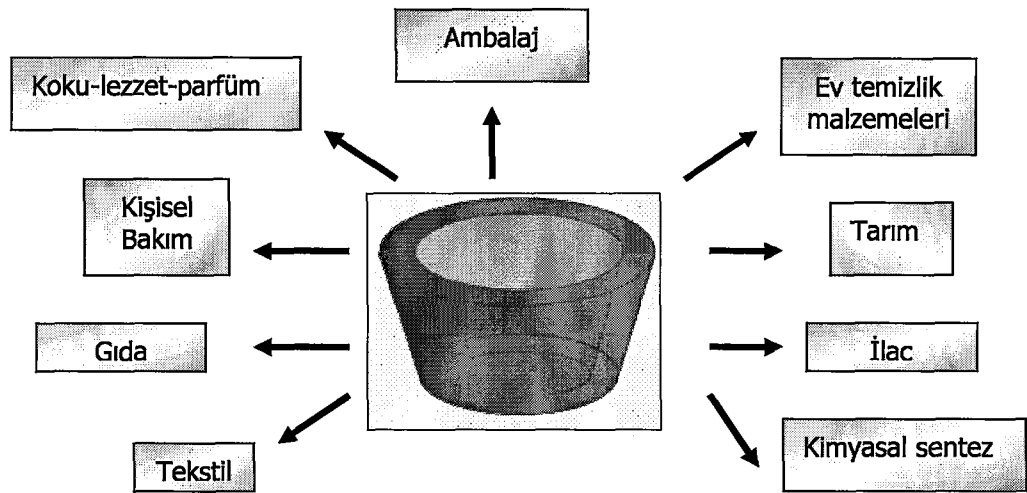


**Şekil 2.** Siklodekstrin Glikoziltransferaz

Kültür ortamının hücre içermeyen filtratı ham olarak enzimi içermekte olup, daha sonra konsantre edilerek saflaştırılır. Hidrolize olmuş nişastanın bu enzimle muamele edilmesi sonucunda  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD'ler ve asiklik dekstrinlerin bir karışımı meydana gelir. Nişastanın enzimatik degradesyonu ile oluşan siklik ve asiklik ürünler değişik yöntemlerle birbirlerinden ayrılırlar.

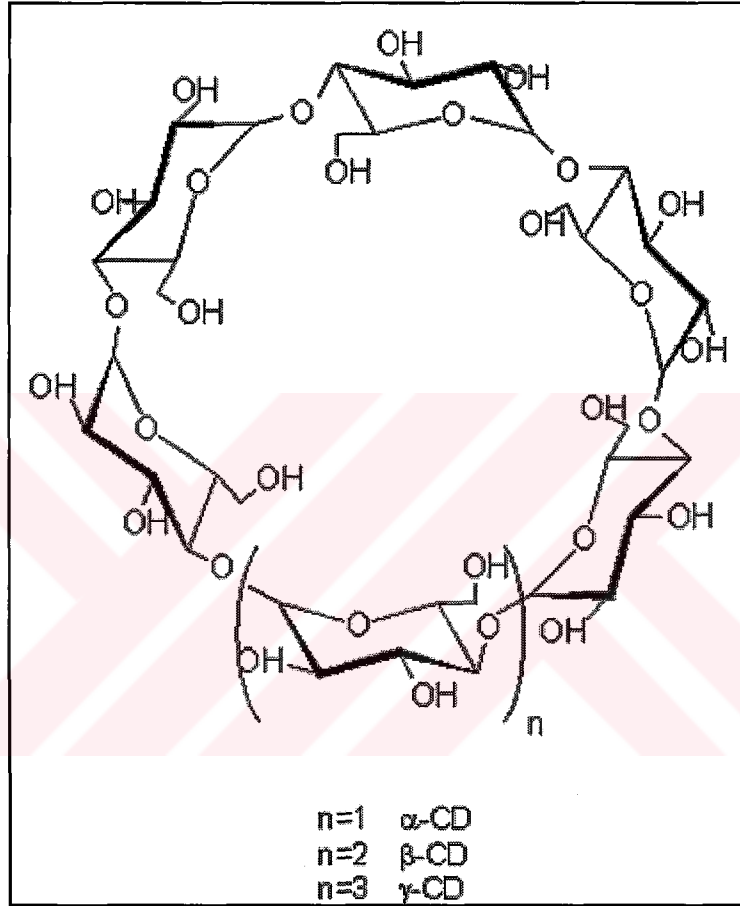
### I.2.2. Siklodekstrinlerin Fizikokimyasal Özellikleri

Nişastanın enzimatik parçalanması sonucunda oluşan glukoz, maltoz ve maltotriozun dallanmış veya düz zincir olarak oluşturduğu maltooligomerler, dekstrinler olarak bilinirler (193). Dekstrinler heterojen, amorf, higroskopik maddeler olup, gıda, tekstil, kağıt ve diğer endüstriler için büyük miktarlarda üretilirler (69; Şekil 3).



**Şekil 3.** Siklodekstrinlerin değişik endüstrilerde kullanımı

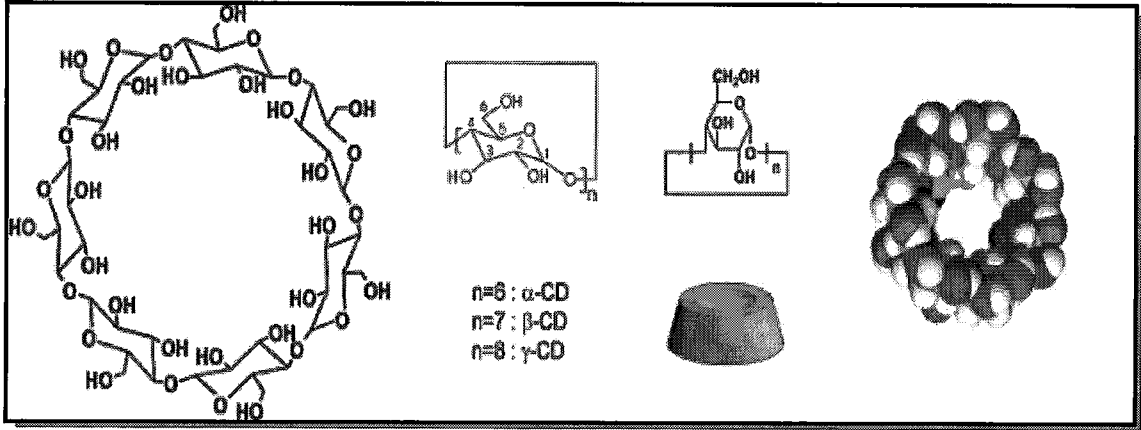
Eğer nişasta, siklodekstrin glikoziltransferaz enzimi ile parçalanırsa, zincir parçalanmasıyla oluşan primer ürün bir intermoleküler reaksiyona girer ve sonuçta "siklodekstrinler" olarak adlandırılan  $\alpha$ -(1,4) glikozidik bağlarla birbirine bağlanmış 6, 7, 8 D-glukopiranoz ünitelerinden oluşan hidrofobik iç boşluk ve hidrofilik dış yüzeye sahip siklik oligosakkaritler oluşur (Şekil 4) .



**Şekil 4.** Siklodekstrinlerin şematik gösterimi

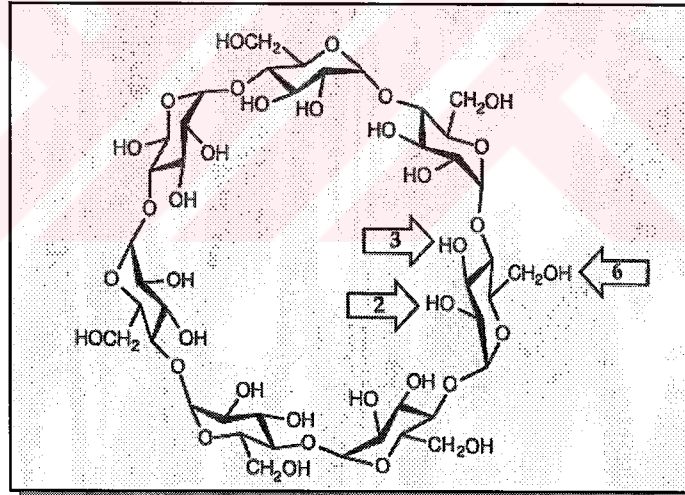
Sonuçta CD'ler glukopiranoz ünitelerinden oluşan enzimatik olarak modifiye edilmiş nişastalardır (195).

Glukopiranoz ünitelerini birbirine bağlayan bağların serbest rotasyon kabiliyetleri olmadığından, CD'ler mükemmel silindirik moleküller olmayıp, torus ya da kesik koniği andıran bir yapıya sahiptirler (Şekil 5).



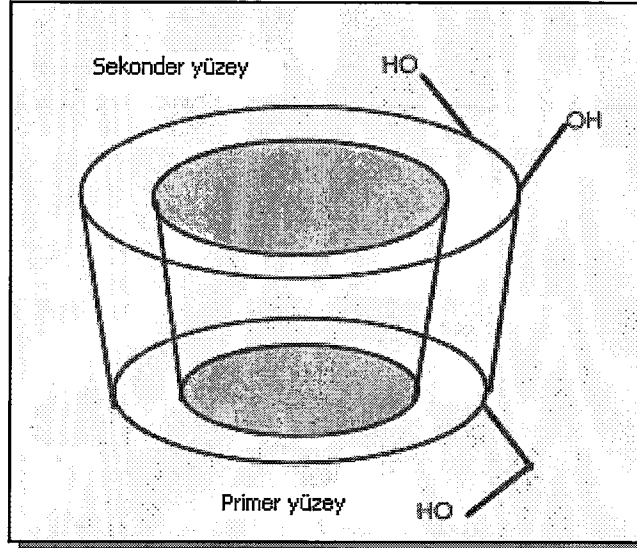
**Şekil 5.** Siklodekstrinin yapısı

Bu yapıya göre primer hidroksil grupları torusun dar tarafında (glukoz ünitelerinin C<sub>6</sub> atomlarında), sekonder hidroksil grupları ise geniş tarafında (C<sub>2</sub> ve C<sub>3</sub> atomlarında) yer alırlar (Şekil 6).



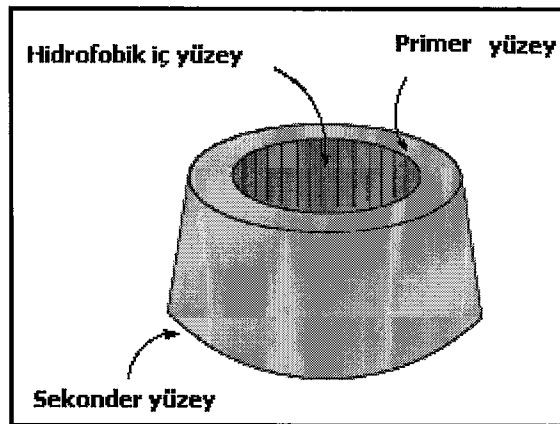
**Şekil 6.** β-CD'nin kimyasal yapısı





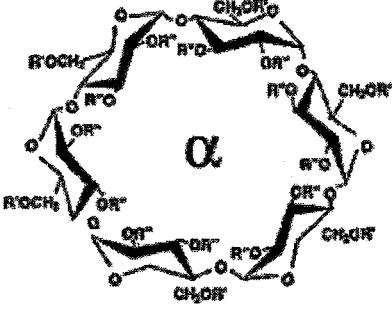
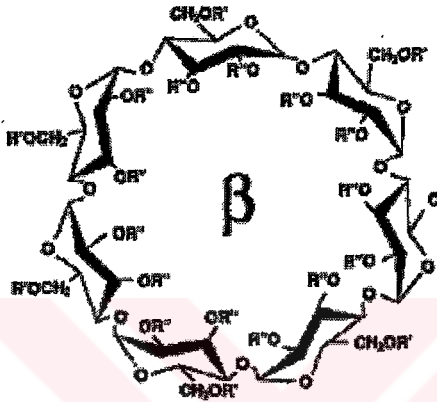
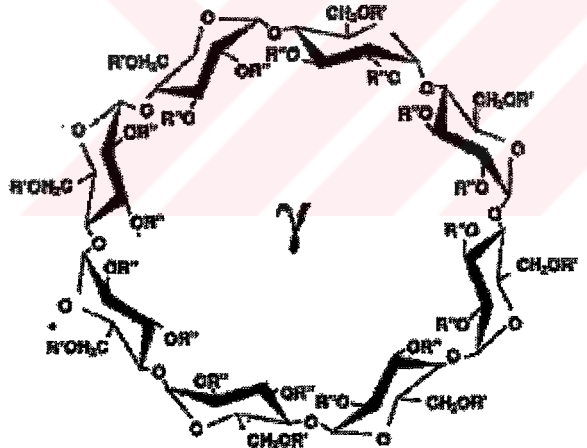
**Şekil 7.** CD molekülünün üç boyutlu yapısı. Sekonder hidroksiller yapının sekonder yüzeyinde 2- ve 3- pozisyonlarında, primer hidroksiller ise primer yüzey üzerinde 6- pozisyonunda yer alırlar.

Boşluğun içi hidrojen atomları ve oksijen köprüleriyle kaplıdır.  $C_1$  sandalye konformasyonu gösteren  $\beta$ -CD'nin glukopiranoz ünitelerinin hidroksil grupları dış yüzeye hidrofilik bir özellik kazandırmaktadır.  $C_2$  ve  $C_3$  atomlarındaki sekonder hidroksil grupları arasında hidrojen bağlarının bulunması ve boşluğun glikozidik oksijen köprüleri ile sıralanması sonucunda ise boşluk hidrofobik bir özellik kazanmaktadır (51, 225; Şekil 7 ve Şekil 8). Bu özellikler CD'lere CD boşluğuna uyum sağlayan molekülleri çevreleyebilecek yapıyı kazandırmaktadır.



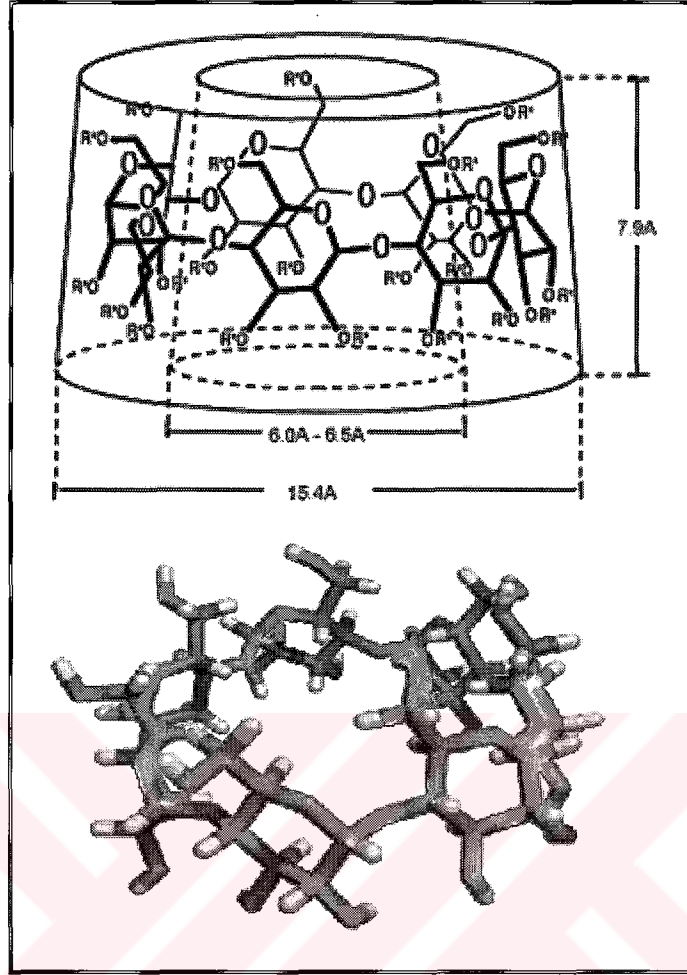
**Şekil 8.** Torus yapısındaki CD molekülünün görünümü

$\alpha$ -,  $\beta$ - ve  $\gamma$ - CD'ler en fazla kullanılan doğal siklodekstrinlerdir (Şekil 9).

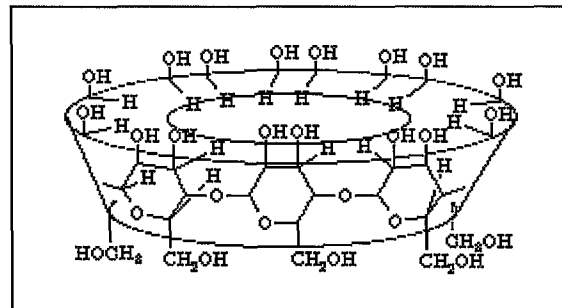
	<p>* <i>alfa-siklodekstrin</i>; (C<sub>36</sub>H<sub>60</sub>O<sub>30</sub>) Schardinger's <math>\alpha</math>-CD, siklomaltohekzaoz, siklohekzaglukan, siklohezaamiloz, <math>\alpha</math>- CD, ACD, C6A: 6 glukopiranoz ünitesinden oluşur. CAS: 10016-20-3</p>
	<p>* <i>beta-siklodekstrin</i>; (C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>35</sub>) Schardinger's <math>\beta</math>-CD, siklomaltoheptaaz, sikloheptaglukan, sikloheptaamiloz, <math>\beta</math>-CD, BCD, C7A: 7 glukopiranoz ünitesinden oluşur. CAS: 7585-39-9</p>
	<p>* <i>gama-siklodekstrin</i>; (C<sub>48</sub>H<sub>80</sub>O<sub>40</sub>) Schardinger's <math>\gamma</math>-CD, siklomaltoooktaaz, sikloooktaglukan, sikloooktaamiloz, <math>\gamma</math>-CD, GCD, C8A: 8 glukopiranoz ünitesinden oluşur (handbook of pharmaceutical exp.,1994). CAS: 17465-86-0</p>

Şekil 9.  $\alpha$ -,  $\beta$ - ve  $\gamma$ -siklodekstrinlerin kimyasal yapıları

Farmasötik açıdan incelendiğinde,  $\alpha$ -CD en küçük çapa (5 Å) sahip olduğundan kompleks oluşturmaya çok uygun değil iken,  $\beta$ -CD'nin (Şekil 10) ve  $\gamma$ -CD'nin (Şekil 11) iç çapları sırasıyla 6 Å ve 8 Å olup, pek çok molekül ile kompleks oluşturabilmektedirler. Ayrıca her bir CD molekülünün farklı büyüklükteki misafir moleküllerle kompleks oluşturma derecesi farklıdır.

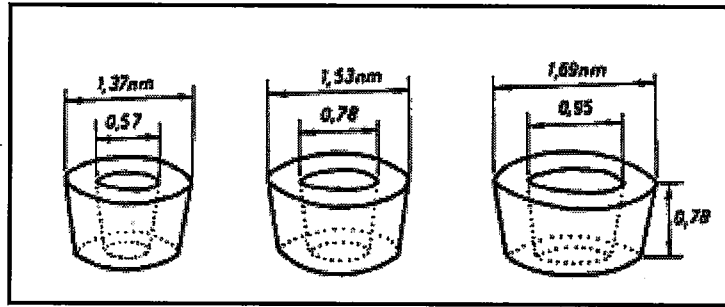


**Şekil 10.**  $\beta$ -siklodekstrinin üç boyutlu görüntüsü



**Şekil 11.**  $\gamma$ -siklodekstrinin üç boyutlu görüntüsü

Görüldüğü üzere  $\alpha$ -,  $\beta$ - ve  $\gamma$ - CD'lerin iç boşluk çapları farklıdır (Şekil 12).



**Şekil 12.**  $\alpha$ -,  $\beta$ - ve  $\gamma$ - CD'lerin moleküler boyutları

Sterik sebeplerden dolayı 6 dan az üniteli CD'ler oluşamaz. Daha yüksek homologlarından 9 üniteli halka olan  $\delta$ -CD karakterize edilmiştir. Teorik olarak 10 hatta daha yüksek üniteli CD'ler hazırlanabilir, nitekim 10, 11, 12, 13 glukopiranoz ünitesi içeren  $\epsilon$ - (epsilon) , $\zeta$ - (zeta),  $\eta$ - (eta) ve  $\theta$ - (teta) CD'ler bildirilmiştir. Ancak sudaki çözünürlüklerinin yüksek olması düşünülürken, kompleks oluşturma kabiliyetleri azalmaktadır. Eğer bu tipte yüksek CD'ler mevcut olursa, halkaları çok esnek olmalıdır. Çok geniş CD boşluğu ise misafir moleküllerinin sıkıca tutunamayıp, moleküllerin dışarı kaymasına sebep olacaktır.

Sıklıkla kullanılan CD'lerin genel yapıları ve kısaltmaları ile CD'lerin ve bazı türevlerinin fizikokimyasal özellikleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

CD'ler beyaz, kokusuz, tatlı lezzette, nem çekmeyen, kristal toz yapısında maddelerdir (234). CD'ler nişasta veya sukroz kadar stabil olup, bozulmadan yıllarca saklanabilirler.

**Tablo 1.** Sıklıkla kullanılan CD'lerin genel yapıları<sup>a</sup> ve kısaltmaları

Siklodekstrin	Kısaltma	R-	n
$\alpha$ -siklodekstrin	$\alpha$ - CD	H	4
$\beta$ -siklodekstrin	$\beta$ - CD	H	5
$\gamma$ -siklodekstrin	$\gamma$ - CD	H	6
Karboksimetil- $\beta$ -siklodekstrin	CM- $\beta$ -CD	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H veya H	5
Karboksimetil-etil- $\beta$ -siklodekstrin	CME- $\beta$ -CD	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> veya H	5
Dietil- $\beta$ -siklodekstrin	DE- $\beta$ -CD	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> veya H	5
Dimetil- $\beta$ -siklodekstrin	DM- $\beta$ -CD (DİMEB)	CH <sub>3</sub> veya H	5
Metil- $\beta$ -siklodekstrin	M- $\beta$ -CD (MEB)	CH <sub>3</sub> veya H	5
Rastgele metillenmiş $\beta$ - siklodekstrin	RM- $\beta$ -CD (RAMEB)	CH <sub>3</sub> veya H	5
Glukozil- $\beta$ -siklodekstrin	G <sub>1</sub> - $\beta$ -CD	glukozil veya H	5
Maltozil- $\beta$ -siklodekstrin	G <sub>2</sub> - $\beta$ - CD	maltozil veya H	5
Hidroksietil- $\beta$ -siklodekstrin	HE- $\beta$ -CD	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH veya H	5
Hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin	HP- $\beta$ -CD	CH <sub>2</sub> CHOHCH <sub>3</sub> veya H	5
Sulfobutileter- $\beta$ -siklodekstrin	SBE- $\beta$ -CD	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> Na veya H	5

<sup>a</sup>Türevler 2, 3 ve 6 pozisyonlarında değişik substitüsyon derecelerine sahip olabilir.

**Tablo 2.** CD'lerin ve bazı türevlerinin fizikokimyasal özellikleri

Ev sahibi molekül	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD	HP- $\beta$ -CD*	DİMEB**
Glukoz sayısı	6	7	8	7	7
Boşluk çapı (Å°)	5	6	8	6	6
Yükseklik (Å°)	7.9	7.9	7.9		10
Çap (Å°)	14.6	15.4	17.5		
Yaklaşık boşluk hacmi (Å°)	174	262	427		
Molekül ağırlığı	973	1135	1297	±1300	1331
Sudaki çözünürlük (mg/ 10mL)	14.5	1.85	23.2	> 50	57
Erime noktası (°C)	275	280	275		295-300
Kristal suyu % ağırlık	10.2	13.2-14.5	8.13-17.7		
1 g CD'deki ~ boşluk hacmi (mL)	0.10	0.14	0.20		

\* 2-hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin

\* heptakis-2,6 di-*O*-metil- $\beta$ -siklodekstrin

Kristal halde bulunan CD'ler incelenecek olursa, kristal ağ içinde CD moleküllerinin gruplaşması kafes ve kanal tipi olarak iki şekilde karşımıza çıkar. Kanal

tipi yapılarda CD molekülleri birbirleri üzerine dizilirken misafir molekülleri bu kanalların içine dizilirler. Kafes tipindeki kristal yapılarda ise, bir CD molekülünün boşluğu her iki taraftan komşu CD'lerle kapatılarak izole edilir. Bu şekildeki düzenlemede, CD molekülleri çapraz veya briket duvar şeklinde dizilirler.

Su ile kristalize olan CD boşlukları, su molekülleri ile doludur. Bazı su molekülleri CD boşluğu içinde, diğerleri ise kristal yapının iç bölümlerindedir (kristal suyu). CD içerik kompleksleri, uygun misafir molekülleri ile su moleküllerinin yer değiştirmesi ile oluşur (69).

CD'lerin belirli bir erime noktaları yoktur ancak 200°C ve üzerinde dekompozeye olmaya başlarlar. Gözlemlenen termoanalitik özellikler su içeriğine, kristal yapısına, ısıtma hızına ve atmosferik koşullara bağlı olarak değişebilir.

CD'lerin çözelti içindeki özellikleri incelenecek olursa, CD'lerin çözelti halindeki konformasyonları kristal halde görülen ile hemen hemen aynıdır. Bu da primer ve sekonder hidroksil gruplarının çözünmüş veya kristal halde iken benzer konformasyonda olduklarını gösterir. Bu durum ise CD'lerin olağan dışı çözünürlüklerini açıklar:  $\alpha$ -CD ve  $\gamma$ -CD'nin çözünürlüğü  $\beta$ -CD'inkinden sırasıyla 7 ve 14 kat daha yüksektir.  $\beta$ -CD, esnek olmayan bir yapıya sahip iken,  $\alpha$ -CD'deki hidrojen-bağı köprüsü tamamlanmamıştır,  $\gamma$ -CD ise daha esnektir.  $\beta$ -CD yapısında molekül içi oluşan hidrojen-bağları CD molekülünün monosiklik yapısını stabilize etmekte ve CD molekülünün değişmez bir yapı almasına neden olmaktadır. Ayrıca bu hidrojen bağları CD molekülünün hidrasyonunu engelleyerek  $\beta$ -CD'nin çözünürlüğünün düşük olmasına neden olmaktadır. Genellikle doğal CD'lerin sudaki çözünürlükleri sıcaklık artışıyla artmaktadır (21).

Tablo 3'de CD'lerin sıcaklığa bağlı olarak çözünürlükleri ve Tablo 4'de değişik organik solvanlardaki çözünürlükleri verilmiştir.

Siklodekstrinlerin analitik kimyadaki önemine değinecek olursak, fotometrik analiz yöntemleri hızlıdır ancak spesifik değildir. Doğal CD'ler indikatör çözeltilerin absorbanslarını farklı etkilediklerinden, bu yöntem karışımlar için uygun değildir. CD'lerin kalitatif tanınmasında ve semikantitatif saptanmasında ince tabaka kromatografisi en hızlı ve en basit yöntemdir. Gaz-sıvı kromatografisi pek tercih edilmez. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi CD'lerin saptanmasındaki en uygun yöntemdir. Bu yöntemle CD'lerin birbirlerinden ve pek çok diğer maddelerden ayrılması

çok kolayken, saptanmaları bilinen UV detektörleri ile mümkün değildir çünkü CD'ler UV alanda absorpsiyon yapmazlar (69, 92).

**Tablo 3.** CD'lerin değişik sıcaklıklarda sudaki çözünürlükleri

<b>Sudaki çözünürlük (mg CD/ g su)</b>			
<b>T (°C)</b>	<b>α-CD</b>	<b>β-CD</b>	<b>γ-CD</b>
20	90	16.4	185
25	127	18.8	256
30	165	22.8	320
35	204	28.3	390
40	242	34.3	460
45	285	44.0	585
50	347	52.7	-
55	-	60.5	-
60	-	74.9	-
65	-	101.8	-
70	-	120.3	-
75	-	148.0	-
80	-	196.6	-

**Tablo 4.** CD'lerin değişik organik solvanlardaki çözünürlükleri (g/100 mL, 25°C)

Organik solvan	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD	HP- $\beta$ -CD	RAMEB	DİMEB
Metanol % 100	*	*	> 0.1	0.3	90	3
Metanol % 50	0.3	0.3	208	87		62
Etanol %100	*	*	> 0.1	> 0.1		2
Etanol % 50	> 0.1	1.3	2.1	162		70
İzopropanol	*	*	> 0.1	> 1		>1
Aseton	*	*	> 0.1	> 1		>1
Kloroform	*	*	*	*	70	50
Piridin	7	37				
Tetrahidrofuran	*	*	*		65	12
Dimetilformamid	54	32				
Dimetilsülfoksit	2	35				
Etilenglikol	9	21				
Propilenglikol	1	21				
Gliserin	*	4.3				

\* Çözünmez

### I.3. Siklodekstrinlerin Türevlendirilmelerine Genel Bir Bakış

Son yıllarda doğal CD'lerin fizikokimyasal özelliklerini ve içerik kompleksi oluşturma kapasitelerini arttırmak amacıyla kimyasal olarak modifiye edilmiş pek çok CD türevleri hazırlanmaktadır. Bu şekilde CD türevleri ile doğal CD'lerin sahip olduğu özelliklerden farklı hatta daha iyi özelliklere sahip CD'ler elde edilmektedir (51, 225).

Molekülün kimyasal modifikasyonu için başlangıç noktası 18 ( $\alpha$ -CD), 21 ( $\beta$ -CD) ve 24 ( $\gamma$ -CD) adet hidroksil grubu taşıyan doğal CD'lerin hidroksil gruplarıdır. C<sub>6</sub>-OH gruplarının reaktivitesi en yüksek, C<sub>3</sub>-OH grubunun ise en düşüktür. Bu yüzden de homojen selektif olarak türevlendirilen CD'lerin hazırlanmaları kolay değildir.

### I.4. Kimyasal Modifikasyonun Siklodekstrinlerin Özellikleri Üzerine Etkileri

$\beta$ -CD'in sudaki çözünürlüğü çok düşük olup, 25°C de 100 mL suda 1.8 g  $\beta$ -CD çözünürken,  $\alpha$ -CD 14 g veya  $\gamma$ -CD 23 g çözünür. En fazla esnek olmayan CD yapısı  $\beta$ -CD boşluğudur, bu yüzden diğer CD'lere göre kristalizasyona daha yatkındır. Tüm C<sub>2</sub>OH- grupları komşu glukopiranoz ünitelerinin C<sub>3</sub>OH- grupları ile hidrojen bağları oluştururlar. Suda az çözünen ilaçların sudaki çözünürlükleri  $\beta$ -CD ile kompleksleşme ile



birkaç kat artış gösterir, ancak bu 0.1- 0.2 g/100 mL çözülmüş kompleksten daha fazla değildir. Bu da  $\beta$ -CD ile enjektabl çözeltilerinin hazırlanamamasının bir sebebidir. Diğer bir sebep ise, parenteral olarak uygulanan  $\beta$ -CD metabolize olamaz ve böbreklerde çözünmeyen kristal kolesterol kompleksleri şeklinde birikerek ciddi nefrotoksik semptomlara yol açar. Tüm bunlar  $\beta$ -CD'in mutlaka modifiye olması gerektiğine işaretler: hem çözünürlüğünün artırılması hem de kristalizasyonunun önlenmesi açısından önemlidir.

### I.5. Siklodekstrin Türevleri

CD türevleri 3 ana grup altında incelenebilir (78, 136; Tablo 5):

1. Sudaki çözünürlüğü düşük olan ilaçların çözünürlüğünü ve dissolusyon hızını arttıran hidrofilik türevler,
2. Suda çözünebilir ilaçların dissolusyon hızını geciktiren, ilaçların sıvağlardan salımlarını değiştirebilen hidrofobik CD'ler,
3. İnklüzyon kapasitesinde artış, dissolusyon hızında modifikasyon ve ilaçların lokal irritasyon etkilerinin azaltılmasını vb. sağlayan iyonize CD'ler.

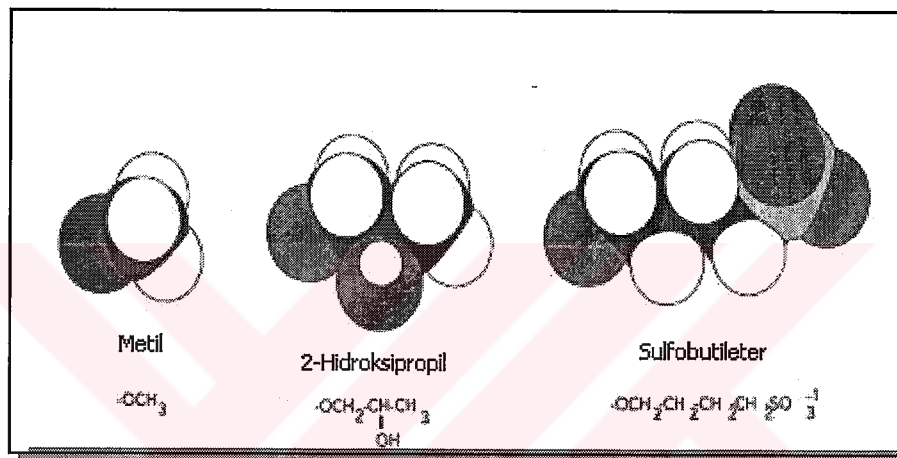
**Tablo 5.** Farmasötik açıdan önemli olan  $\beta$ -CD türevleri

Türev	Substitüentin yeri	Substitüent
<b>Hidrofilik türevler</b>		
* Metillenmiş $\beta$ -CD	2,6-; 2,3,6-	-OCH <sub>3</sub>
* Hidroksialkillenmiş $\beta$ -CD	Rastgele	-OCH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>3</sub>
* Dallanmış $\beta$ -CD	6-	-glukozil, -maltozil
<b>Hidrofobik türevler</b>		
* Etilenmiş $\beta$ -CD	2,6-; 2,3,6-	-O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
* Perasetillenmiş $\beta$ -CD	2,3,6-	-O-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>3</sub>
<b>İyonize olabilen türevler</b>		
* Karboksialkil $\beta$ -CD	Rastgele	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -COONa
* Karboksimetil, etil	2,6-; 3-	-O-CH <sub>2</sub> COONa; -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
* Sülfatlar	Rastgele	-O-SO <sub>3</sub> Na
* Alkil sülfonatlar	Rastgele	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -SO <sub>3</sub> Na

#### I.5.1. Metillenmiş Siklodekstrinler

$\beta$ -CD boşluğunun dar kısmında 7 adet primer hidroksil grubu, geniş tarafında ise 14 adet sekonder hidroksil grubu mevcuttur. Tüm bu hidroksil grupları yapısal modifikasyonların başlangıç noktası olup, pek çok fonksiyonel grup makrosiklik halkaya yerleştirilebilir.  $\beta$ -CD'in sudaki çözünürlüğünün düşük olması hidroksil grupları arasında, moleküller arasında ve içinde oluşabilecek hidrojen bağlarına bağlı olabilmekte, bu da

su moleküllerinin hidrasyonunu önlemektedir. Bu nedenle  $C_2$ ,  $C_3$  ve  $C_6$  hidroksil gruplarına metil grubunun bağlanmasıyla, hidrojen bağlarının oluşması mümkün olmaz ve  $\beta$ -CD'nin fizikokimyasal özellikleri önemli bir şekilde değiştirilir (152, 215; Şekil 13, Tablo 6). Rastgele metillenmiş heterojen RAMEB'in yanı sıra iki adet iyi tanımlanmış metillenmiş CD olan dimetil- $\beta$ -CD (DİMEB) ve trimetil- $\beta$ -CD (TRİMEB) ise sekonder  $C_2$  ile primer  $C_6$  hidroksil gruplarına dimetil,  $C_3$  hidroksil grubuna trimetil grubunun yerleştirilmesiyle hazırlanırlar. Bunların sudaki çözünürlükleri çok yüksektir ( $> 30$  a/h,  $25^\circ\text{C}$ ).



**Şekil 13.** Metil, hidroksipropil ve sulfobutileter substitüentlerinin bağıl boyutlarını gösteren üç boyutlu uzay modelleri

DİMEB suda ve organik çözücülerde çok iyi çözünür.  $\beta$ -CD'den daha az higroskopiktir ve yüzey aktivitesi daha yüksektir. Katı haldeki ilacın hidrolitik parçalanmasını önler. Sıcaklık artışıyla doğal CD'lerin sudaki çözünürlükleri artarken, metillenmiş CD'lerin azalır.

**Tablo 6.**  $\beta$ -CD ve onun metillenmiş türevlerinin  $25^\circ\text{C}$ 'de bazı fizikokimyasal özellikleri

CD tipi	$\beta$ -CD	DİMEB	TRİMEB
Erime derecesi ( $^\circ\text{C}$ )	280	295- 300	157
Spesifik rotasyon $[\alpha]_D$ ( $^\circ$ )	+163	+160	+158
Sudaki çözünürlük (g/100 mL)	2	57	31
Su içeriği (%)	13	1	<1
0.1 mM çözeltinin yüzey gerilimi ( $\text{mN m}^{-1}$ )	71	62	56

### **1.5.2. Hidroksialkillenmiş Siklodekstrinler**

Bu gruptaki CD türevlerine 2-hidroksipropil- $\beta$ -CD (HP- $\beta$ -CD) ve hidroksietil- $\beta$ -CD (HE- $\beta$ -CD) örnek olarak verilebilir. Hidroksialkillenmiş  $\beta$ -CD'lerin sudaki çözünürlükleri doğal CD'lerden çok daha yüksektir (> % 50) (187, 241).

HP- $\beta$ -CD kompleksinin kristalize olmaya olan eğilimi  $\beta$ -CD kompleksine oranla çok daha düşüktür, bu da HP- $\beta$ -CD'in nefrotoksitesinin  $\beta$ -CD'den neden daha düşük olduğunun bir göstergesidir (21). Ayrıca hidroksialkillenmiş  $\beta$ -CD'lerin insan eritrositleri üzerindeki hemolitik aktiviteleri doğal CD'ler veya DİMEB'den çok daha düşüktür. Sonuç olarak, hidroksialkillenmiş  $\beta$ -CD'ler, substitüe olmamış veya alkillenmiş CD'lerin toksik potansiyellerini azaltarak, i.v. yoldan veya diğer parenteral preparatlarda kullanılabilirler (241).

Alkali ortamda  $\beta$ -CD'in propilen oksit ile kondensasyon reaksiyonu sonucunda  $\beta$ -CD'in bir veya birkaç hidroksiline 2-hidroksipropil grubunun bağlanmasıyla hidroksipropil  $\beta$ -CD'ler hazırlanır (51). Substitüsyon derecesi böyle bir heterojen ürünü tanımlar ve bu da değişik şekillerde ifade edilebilir.

\* *Substitüsyon derecesi (S)*: Bir glukopiranoz ünitesi üzerindeki substitüe olmuş hidroksillerin sayısını ifade eder, bu sayı 1, 2 veya 3 olabilir.

\* *Ortalama substitüsyon derecesi (DS)*: Glukoz ünitesi başına substitüe olmuş hidroksillerin ortalama sayısını ifade eder. CD halkasında bu sayı 0-3 arasında değişir.

\* *Ortalama molar substitüsyon (MS)*: Glukoz ünitesi başına hidroksipropil gruplarının sayısını ifade eder. Bu değer 3.0 den büyük olabilir çünkü propilen oksit, hidroksipropil substitüentinin hidroksil grubu ile etkileşebilir böylece oligomerik hatta propilen glikol yan zincirleri oluşur.

MS/DS=DP oranı, propilen glikol yan zincirinin polimerizasyon derecesini gösterir.

Süstitüsyon derecesi yükseldikçe yüzey aktivite, dolayısıyla da apolar özellik artar. Substitüsyon ve konsantrasyon derecelerine bağlı olan HP- $\beta$ -CD'in ilaç çözüdürücü kapasitesi DİMEB'den daha düşüktür, ancak parenteral uygulamada hemolitik aktivitesinin daha düşük olmasıyla da DİMEB'e üstünlük sağlar.

### **1.5.3. Dallanmış Siklodekstrinler**

CD'lerin bir veya iki primer hidroksil grubuna enzimatik olarak  $\alpha$ -1,6 glukozidik bağlarla mono- veya di- sakkaritlerin bağlanmasıyla meydana gelirler (74). Bu şekilde

sudaki çözünürlükleri önemli bir şekilde artar. Glikozil- $\beta$ -siklodekstrin ve maltozil- $\beta$ -siklodekstrinin sudaki çözünürlükleri % 50'nin üzerindedir. Glikozil  $\beta$ -siklodekstrin, maltozil- $\beta$ -siklodekstrin, dimaltozil- $\beta$ -siklodekstrin gibi dallanmış CD'lerin kompleksleşme yetenekleri doğal CD'lerle hemen hemen aynıdır, ancak sudaki çözünürlük artırıcı etkileri daha yüksektir (156). Sonuç olarak, çözücü ve biyolojik adaptasyon yeteneklerinin yüksek olması ve hemolitik aktivitelerinin düşük olmasına bağlı olarak, parenteral preparatlarda uygun çözücüler olarak kullanılabilirler (219).

#### **I.5.4. Etilenmiş Siklodekstrinler**

Hidrofobik CD'ler grubuna dahil olan etillenmiş CD'ler,  $\beta$ -CD halkasındaki hidroksil gruplarına etil gruplarının bağlanmasıyla oluşur. Substitüsyon derecesine bağlı olarak, fizikokimyasal özellikleri önemli ölçüde değişir. 2, 6-dietil ve 2, 3, 6-trietil  $\beta$ -CD'nin sudaki çözünürlükleri ( $5.10^{-3}$  g/ 100 mL ve  $1.8.10^{-3}$  g/ 100 mL) ve higroskopik özellikleri düşük olup, yüzey aktiviteleri doğal  $\beta$ -CD' ne oranla daha yüksektir (116, 218).

#### **I.5.5. Siklodekstrin Polimerleri**

Kovalent bağlarla bağlanmış iki veya daha fazla CD ünitesini içeren ürünlere denir (69). Bunlar, CD halkalarının çapraz bağlanmasıyla veya CD'lerin başka polimerlere bağlanmasıyla elde edilebilirler. Bu yüksek molekül ağırlıklı CD türevleri suda çözünüp, az şişen veya suda çözünmeyip, çok şişebilen tipte olabilirler. Suda çözünen polimerler en az iki en fazla beş CD ünitesine sahip olabilirken, suda çözünmeyen polimerler ise bir molekülde beşin üzerinde CD ünitesi içermektedirler. Mükemmel dağıtıcı ve bağlayıcı özelliklere sahip CD polimerleri tabletlemeye direkt basımda bağlayıcı-dağıtıcı olarak kullanılabilirler (204).

### **I.6. Siklodekstrinlerin Farmakokinetiği ve Toksikolojisi**

#### **I.6.1. Siklodekstrinlerin Enzimatik Degradasyonu**

CD'lerin en önemli özelliklerinden birisi nişastanın hidrolizine sebep olan enzimlere karşı mükemmel bir rezistans göstermeleridir.  $\beta$ -amilaza karşı tamamen dayanıklıdırlar.  $\alpha$ -amilazlar ise molekülün içine etki edebildiklerinden CD'lerin çok düşük oranda hidrolizine sebep olabilirler.

Oral alınan doğal CD'ler ince bağırsaktan geçişte hidroliz olmazken, kalın bağırsakta, bakteri florasının meydana getirdiği hidroliz ile enzimatik bozulmaya uğramaktadır. Memeli organizması CD'leri parçalayamaz (69).

### **I.6.2. Memelilerde Siklodekstrinlerin Absorbsiyonu ve Metabolizması**

CD'ler insan ve hayvanlar tarafından oral yoldan alınan farmasötik şekiller veya gıda yardımcı maddeleri halinde tüketilir. Her iki durumda da serbest halde veya içerik kompleksleri halinde bulunabilirler.  $\beta$ -CD'in serbest yada kompleks halinde oral olarak verilmesinin ardından gerçekleşen işlemler şöyle özetlenebilir (CD'lerin insanlardaki metabolizması da bu şekilde gerçekleşir):

1. Kompleksin hızla çözünmesinin ardından, kompleks ile kompleksi oluşturan misafir ve ev sahibi molekülü arasında bir oluşma-ayrışma dengesi oluşmaktadır.
2. Misafir molekül hızla absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçerken, CD'in çok az bir bölümü bağırsak kanalından absorbe edilir.
3. CD'in büyük bir bölümü kolon mikroflorası tarafından hidrolize edilerek kolonda metabolize edilir.
4. Asiklik maltodekstrinler, maltoz ve glukoz gibi primer metabolitler, nişasta gibi metabolize olup absorbe edilirken, karbondioksit ve su şeklinde atılırlar. CD'in metabolizmasının nişastaninkinden temel farkı, nişasta ince bağırsakta, CD ise kolonda metabolize olur.

Doğal CD'lerin metabolizma hızları  $\beta$ -CD <  $\alpha$ -CD <  $\gamma$ -CD şeklinde sıralanabilir.

### **I.6.3. Siklodekstrinlerin Toksikolojisi (69)**

#### **I.6.3.1. Oral Toksikite**

CD'lerin mide-bağırsak kanalından absorbe olmamalarından dolayı tüm toksisite çalışmaları CD'lerin toksik olmadığını ortaya koymuştur. (21, 86, 91). Doğal CD'lerin oral yoldan kullanılmaları sonucunda toksik reaksiyonlar ve yüksek dozlarda CD'ler ile beslenen hayvanlarda ölüm gözlenmemiştir. Uzun süre CD kullanıldığında da kan verilerinde ve organlarda önemli bir fizyolojik anomali gözlenmemiştir.  $\beta$ -CD için LD<sub>50</sub> değeri farelerde >12.5 g/kg, sıçanlar için >18.8 g/kg, köpeklerde ise >5 g/kg'dır. İlaç ve tat stabilizasyonu amacıyla insanlardaki uygulamalarında, günlük doz 1-2 gramı geçmemektedir (Örneğin 25 mg/ kg/ gün).

Oral olarak verilen hidroksietil ve hidroksipropil CD'ler toksik etki göstermezken, hemolitik etkileri  $\beta$ -CD'e oranla daha düşüktür. 2,6 di-O-metil- $\beta$ -siklodekstrinin hemolitik etkisi ise daha yüksektir.

### **I.6.3.2. Parenteral Toksikite**

Sadece yüksek dozda CD'nin parenteral uygulanmasını takiben ciddi toksiste belirtileri görülür. Bu toksisite nefrotoksisite ile karakterize edilirken, proksimal tüplerde renal değişimler, sitoplazmik vakuolasyon, hücre parçalanması ve amorf mineralizasyon gözlenmiştir.  $\beta$ -CD ile oluşan bu etkilere benzer sonuçlar 1000 mg/ kg  $\alpha$ -CD'nin uygulanmasıyla görülür. Enjektabl ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilen en uygun CD,  $\gamma$ -CD'dir. Bunun sebebi ise  $\gamma$ -CD ve komplekslerinin yüksek çözünürlüklerinin olması ve hızlı enzimatik degradasyona uğramalarıdır.

Parenteral olarak tatbik edilen CD'ler insan eritrositlerinin şekillerini değiştirip, hemolize sebep olabilirler. İzotonik çözeltilerdeki CD'lerin hemolitik aktivitelerinin  $\beta$ ->  $\alpha$ ->  $\gamma$ -CD sırasıyla olduğu görülmüştür (21). CD'ler kolesterol, fosfolipid gibi membran bileşenlerini serbestleştirerek hemolize sebep olurlar.

### **I.6.3.3. Mutajenite ve Teratoloji**

Sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hiçbir teratojenik ve mutajenik etki gözlenmemiştir (69).

### **I.6.3.4. Dermal Etkiler**

24 saat süre ile  $\beta$ -CD'nin albino tavşan derisine tatbiki ile dermal irritasyon potansiyeli incelenmiştir. Bu sürenin sonunda eritem, ödem gibi olumsuz etkiler gözlenmemiştir. Doğal CD'lerin yüksek konsantrasyonda kobaylara tatbiki  $\beta$ ->  $\alpha$ ->  $\gamma$ -CD sırasıyla irritasyona sebep olmuştur. Bu sonuç ise CD'lerin deriden lipidleri ayırma kabiliyetlerine bağlı bir sonuçtur.  $\beta$ -CD, HP- $\beta$ -CD ve RAMEB lipozomları destabilize edebilir ve stratum korneum'dan kolesterolü izole edebilirler (114). Nitekim DSC ve FT-IR çalışmaları CD'lerin stratum korneum'un lipid yapısına penetre olmadıklarını göstermiştir (86).

### **I.6.3.5. Göz İrritasyonu**

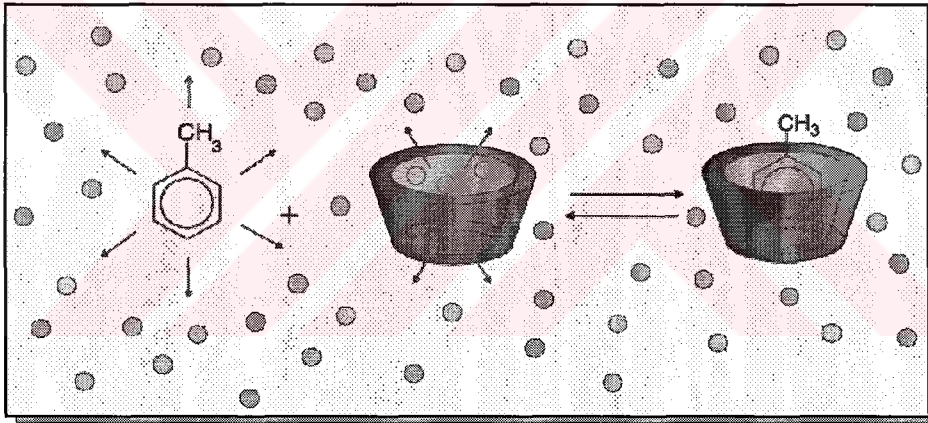
$\beta$ -,  $\gamma$ -CD ve HP- $\beta$ -CD'ler gözlerde irritasyon yapmazlarken,  $\alpha$ -CD iritan etkisi az olsa da korreziv etki göstermez (46).

### I.6.3.6. CD Türevlerinin Toksikolojileri

Üzerinde en fazla çalışılan CD türevi HP- $\beta$ -CD' dir. Yapılan çalışmalar HP- $\beta$ -CD'in mide-barsak kanalından çok güç absorbe olduğunu, uygulanan dozun en az % 3.25'nin metabolize olduğunu göstermiştir. Genel tolerabilite açısından incelenecek olursa, yan etki ya da lokal irritasyon görülmemiştir. Yaşamsal parametreler değişmemiş, hematolojik ve klinik testleri bir anomalite göstermemiştir. Tek doz halinde 3 g'a kadar HP- $\beta$ -CD'in i.v. infüzyonu güvenilir ve iyi tolere edilir (69).

### I.7. Siklodekstrin İçerik Kompleksleri

CD molekülü (ev sahibi=host=substrat) boşluğunun boyutlarına uygunluk gösteren başka moleküller (misafir=guest=ligand) ile doldurulmasıyla oluşan komplekslere "içerik kompleksi" denir. CD boşluğuna girebilecek misafir moleküllerinin çeşidini ise kimyasal faktörlerden daha çok geometrik faktörler belirler (Şekil 14).



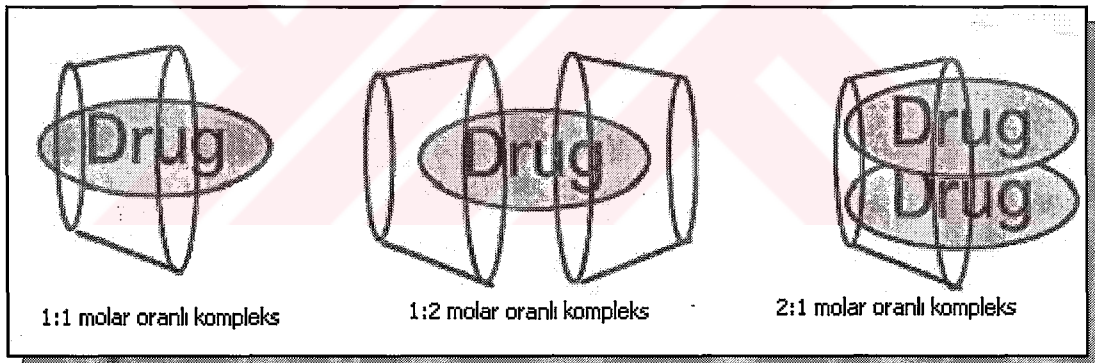
**Şekil 14.** Siklodekstrin ve toluen arasındaki içerik kompleksleşmesinin şematik görünümü

Yani misafir molekül CD boşluğu içine ya tamamen ya da kısmen girmiş olmalıdır. Boşluk, uygun boyuttaki ilaç moleküllerinin içine girip yerleşebileceği lipofilik bir ortam sunar. İlaç-CD kompleksleşmesinde hiç bir kovalan bağ oluşmaz veya kopmaz. Sulu çözeltilerde kompleksler derhal ayrışır. Genellikle CD boşluğuna hidrofobik moleküller, hidrofilik moleküllerden daha fazla afinite gösterirler. CD'ler katı, sıvı ve gaz misafir moleküllerle katı yapıda kompleksler oluştururlar. Böylece sıvılar katı yapılara dönüşebilir (39).

## I.7.1. İçerik Kompleksi Oluşumu İçin Gerekli Şartlar

### I.7.1.1. Geometrik Uyum ve Molar Oran

CD'ler boşluklarının boyutlarına uyum gösteren bileşiklerle içerik kompleksi oluşturabilirler. Değişik iç çaplara sahip  $\alpha$ -,  $\beta$ - ve  $\gamma$ -CD'ler değişik boyuttaki moleküllerin yerleşmesine olanak sağlarlar. Çok küçük boyutlu moleküller CD molekülleri tarafından çevrelenemeyip, boşluğa yerleşemezler. Diğer taraftan çok büyük boyutlu moleküller ise boşluğa penetre olamazlar ve sonuç olarak kompleks oluşmamaktadır. Ancak, boşluktan daha büyük moleküllerle kompleks oluşumu mümkündür, bu durumda büyük moleküllerin kenar zincirleri veya belirli grupları CD boşluğuna penetre olabilir ve kompleks oluşabilir. Daha büyük boşluğa sahip CD'ler düzgün silindirik şekilli yapılar olmayıp, çökmüş bir yapı gösterirler ve boşlukları  $\gamma$ -CD'den daha küçüktür (196). Benzoik asit modeli  $\alpha$ -CD boşluğunun içine çok iyi uyum sağlar, benzen halkasının düzlemi silindirik boşluğun eksenine paraleldir. 2:1 molar oranlı CD: misafir molekül kompleksleri, misafir molekülün bir boşluğa sığamayacak kadar büyük olduğunda oluşabilir (Örneğin, Vitamin D<sub>3</sub>:  $\beta$ -CD kompleksi).



**Şekil 15.** 1:1, 1:2 ve 2:1 molar oranlarındaki kompleks konfigürasyonları

Boşluğa yerleşen misafir molekülleri ev sahibi içerisinde, misafirin hidrofobik kısmı ile apolar CD boşluğu içinde maksimum etkileşimi sağlayacak biçimde yerleşirler (Şekil 15). Misafir molekülünün hidrofilik bölümü kompleksin dış yüzeyinde yer alır. Böylece çözücü ile CD'nin hidroksil grupları arasında maksimum etkileşim sağlanır (69).

### I.7.1.2. Polarite ve Yük

İçerikli kompleks oluşabilmesi için, sadece stereokimya yeterli olmayıp, misafir molekülünün polaritesi de önemlidir. Genellikle hidrofobik moleküller sulu çözelti



içerisinde CD boşluğuna daha fazla afinite gösterirler. Sudan daha fazla hidrofilik özellik gösteren moleküller genellikle kompleks oluşturmaz. Kompleks oluşumu için misafir molekülün sudan daha apolar olması gereklidir. Suda iyi çözünen kuvvetli hidrofilik moleküllerin, kuvvetli iyonize ve hidrate olabilen grupların kompleks oluşturma kabiliyetleri hiç yoktur ya da çok zayıftır (21, 23).

Komplekslerin stabilitesi bağlı grupların hidrofobik karakteriyle orantılı olduğundan, uygun konumdaki metil veya etil sübstitüenti kompleksin stabilitesini artırır. Karbonil grubuna göre orto konumundaki metil grubu hidrofilik karbonil grubu üzerinde koruyucu etki göstererek, tüm molekülün hidrofilik karakterini artırır. Aynı grubun para pozisyonunun nispeten daha zayıf etkisi vardır. Hidroksil grupları kompleks oluşumunu önlerken, hidrofilik etkileri orto>meta>para konumunda oluşlarına göre sırasıyla azalmaktadır. Amino gruplarının ise  $-NH_2$  veya  $[NH_3]^+$  şekilleri önemlidir (69).

Kristal yapıdaki bir maddenin molekülleri arasındaki kohezyonun bir başka ölçüsü ise erime noktasıdır. Erime noktası  $250^\circ C$ 'nin üstünde olduğunda genelde stabil bir CD kompleksi hazırlamak mümkün değildir.

### **I.7.1.3. Ortam**

Kural olarak, kompleks oluşumunda çözücü kullanılmasına ihtiyaç yoktur. Toz CD ve toz misafir molekülünün karıştırılmasıyla da kompleks oluşumu mümkündür.

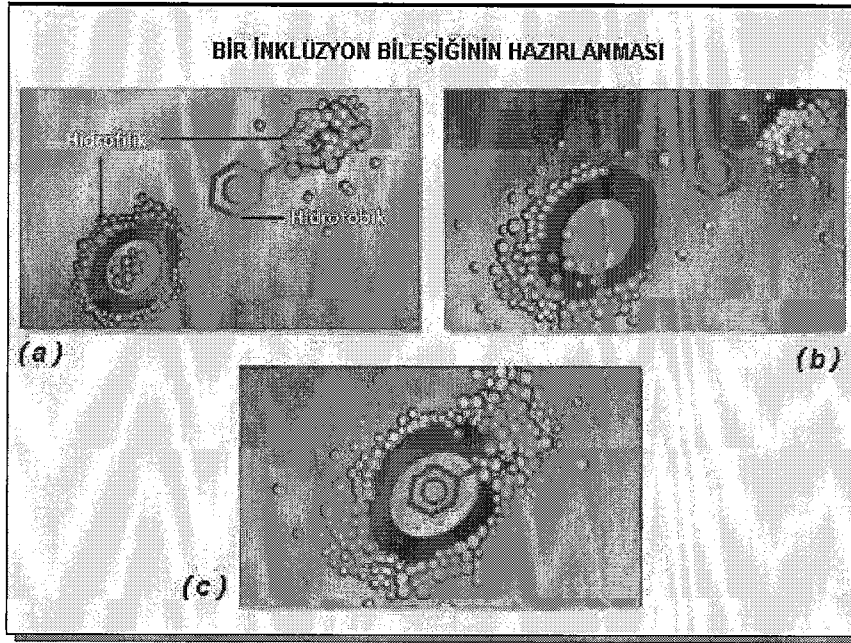
### **I.7.2. Misafir ve Ev Sahibi Molekülü Etkileşiminin Enerji ve Reaksiyon Mekanizması**

Misafir molekülünün CD boşluğuna katılımı, boşluğun içinde bulunan su molekülleri ile polaritesi daha düşük misafir moleküllerinin yer değiştirmesi sonucu gerçekleşir. Bu işlem enerji açısından apolar misafir molekülü ile hidrofobik boşluk arasında tercih edilen bir etkileşimdir. Kompleksleşmeyi sağlayan itici güç tam olarak bilinmese de, aşağıda bahsedilen faktörlerin etkili olduğu bildirilmiştir (Şekil 16):

1. CD içindeki su molekülü-CD boşluğu ile su-misafir molekül arasındaki polar-apolar etkileşiminin daha çok tercih edilen misafir molekül-CD boşluğu arasındaki etkileşimle yer değiştirmesi.

2. Kompleksleşme esnasında CD-halka geriliminin kopması

3. Misafir ve ev sahibi molekül arasındaki Van der Waals etkileşimleri, ayrıca bazı misafir moleküllerle de hidrojen bağı etkileşimlerinin oluşumu



Kompleks oluşumu şu şekilde de açıklanabilir (38)

1. Su molekülleri CD boşluğunu terk ederek, gaz haline tekabül eden bir enerji seviyesine ulaşırlar. Bunun sonucunda Van der Waals etkileşimleri ve H-bağlarının sayısı azalır. Bu arada serbest su moleküllerinin üç-boyutlu rotasyonel dereceleri artar.

2. Rahatlama sonucu CD halkasının konformasyon enerjisi azalır.

3. Apolar misafir molekülü hidrate olan yapısına su almadan ideal gaz gibi davranarak boş CD kavitesine yerleşir ve Van der Waals etkileşimleri ve bazen de hidrojen bağları ile kompleks oluşur.

4. Yer değiştiren su molekülleri gaz halden sıvı hale kondense olur. Entalpi ve entropideki değişimler suyun kondensasyonunda görülen ile aynıdır.

5. Su molekülü misafir molekülünün dışarıda kalan bölümünü çevreler ve CD molekülünün hidrate kabuğu ile birleşir.

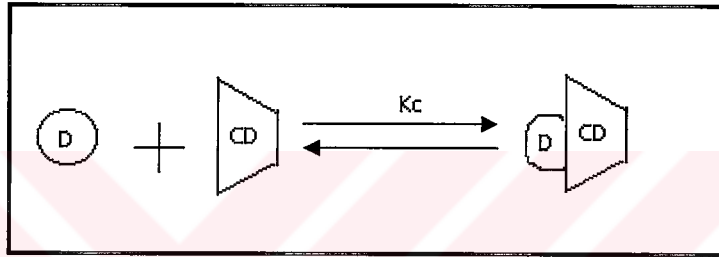
Kompleks oluşumunda düşünülen bir başka mekanizma ise şöyle açıklanabilir: Pek çok misafir molekül için; entalpi ve entropi arasında lineer bir ilişki görülür, artan entalpi düşük negatif entropi değerleri ile ilişkilidir. Bu etki, daha çok kompleks oluşumunu başlatan su ile ilgilidir. Boşluğun içine yerleşmiş su molekülleri hidrojen bağlanma potansiyellerini doyuramayıp, yüksek entalpiye sahiptirler. Sistemin enerjisi, söz konusu entalpisi yüksek su moleküllerinin yerini sudan daha az polar uygun misafir molekülleriyle yer değiştirdiğinde azaltılmış olur (122)

### I.7.3. Oluşma-Ayrışma Dengesi, Kompleks Oluşum Stabilite Sabitinin Hesaplanması ve Faz Çözünürlük Grafikleri

CD kullanılarak oluşturulan inklüzyon bileşikleri ile çözünürlüğün artırılması, biyoyararlanımın iyileştirilmesi, absorpsiyondaki hızlanma veya gecikme, çözelti veya katı fazda stabilizasyon vb. etkilerin hepsi kompleksin stabilitesine ve çözünürlüğüne bağlı olmaktadır. Kompleks stabilitesi ve misafir molekülünün zayıf çözünürlüğünün artırılması arasında direkt bir korelasyon mevcuttur.

1:1 molar oranındaki misafir [D]:ev sahibi [CD] arasındaki denge hali:

$CD + D \leftrightarrow CD \cdot D$  şeklinde olup, kompleks serbest bileşenleri ile daima denge halindedir (Şekil 17).



**Şekil 17.** Bir molekül ilaç ile bir molekül CD kompleks oluşumu

Kompleksin stabilite sabiti ( $K_c$ ) aşağıdaki formülle ifade edilir:

$$K_c = \frac{[D \cdot CD]}{[D] \cdot [CD]} \quad [D] \cong S_0$$

İlaç ile doymuş sulu ilaç çözeltilerinde serbest ilaç konsantrasyonu [D], hemen hemen  $S_0$ 'a eşit olur. Buna dayanarak artan verim  $S_0$ 'ın,  $K_c$ 'nin veya her ikisinin birarada artırılmasıyla sağlanabilir (120). Bu durumda kompleksleşme verimi ilacın intrinsik (başlangıçta sudaki) çözünürlüğü ( $S_0$ ) ile ilaç-CD kompleksinin stabilite sabitinin çarpımına eşit olacaktır.

$$\Rightarrow \text{Kompleksleşme verimi} = K_c \cdot S_0 = \frac{[D \cdot CD]}{[CD]} \quad (\text{Eşitlik 1})$$

İlaç-CD kompleksleşmesinde hiçbir kovalan bağ oluşmaz veya kopmaz ve sulu çözeltilerde kompleksler derhal ayrışır. Serbest ilaç molekülleri CD boşluğuna bağlı moleküllerle denge halindedir.

Kompleksin stabilitesi ( $K_c$ ), bu dengenin oluşma veya ayrışma sabiti ile ifade edilir.

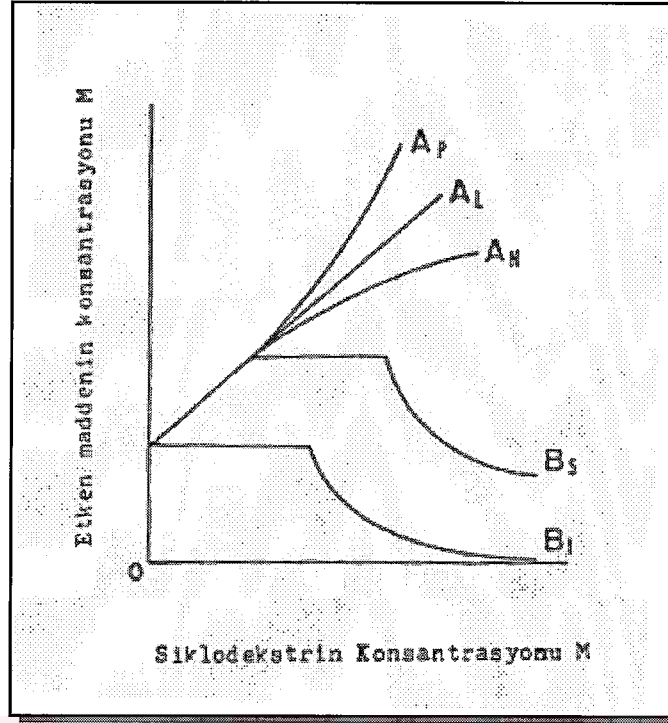
- Seyreltik ilaç:CD çözeltilerinde 1:1 stokiyometrisi görülürken, yüksek konsantrasyonlarda veya spesifik misafir molekülleri ile 1:2, 2:1 veya 2:2 stokiyometrilere gözlenir.

- Değişik yöntemlerle elde edilen K değerleri çok farklıdır.

- Eğer misafir iyonize olabilen bir molekül ise kompleks oluşum stabilite sabiti pH değerine ve sıcaklığa bağlı olarak değişmektedir.

- K değerlerinin saptanmasında kullanılan yöntemlerin çoğu misafir molekülünün fizikokimyasal özelliklerindeki titrasyon değişimlerine dayanmaktadır. K değerlerinin saptanması ile sudaki çözünürlük, kimyasal reaktivite, molar absorptivite ve diğer optik özellikler, pH-metrik yöntemler, kalorimetrik titrasyon, donma noktası alçalması ve sıvı kromatografisi retansiyon süreleri gibi ek özellikler de ölçülebilir. Serbest enerji ( $\Delta G$ ), entalpi değişim ( $\Delta H$ ) ve entropi değişimi ( $\Delta S$ ) gibi termodinamik parametreler, CD kompleksinin sıcaklıkla olan ilişkisinden elde edilebilir (133).

CD ve etken maddelerin içerikli bileşiklerinin hazırlanabilmesi için önce çözünürlük denge sabitinin ve CD bileşim oranlarının hesaplanması gerekmektedir. Bunun için 'faz çözünürlük grafikleri' çizilmektedir (75). Bir kompleksin oluşumunda bu grafiği saptayabilmek için, CD'in çeşitli konsantrasyonlardaki sulu çözeltisine aşırı miktarda etken madde ilave edilerek sabit sıcaklık altında denge oluşuncaya dek karıştırılır. Sistem dengeye ulaştıktan sonra çözelti fazında misafir molekülünün konsantrasyonu ölçülerek, total molar etken madde konsantrasyonunun (y-ekseni), CD konsantrasyonuna (x-ekseni) karşı grafiğe geçirilmesiyle faz çözünürlük grafiği çizilir. Bu grafikler A ve B tipi olmak üzere 2 tiptir (179; Şekil 18).



**Şekil 18.** Faz-çözünürlük grafiği

Eğer çözünen bir kompleks oluşursa, A tipi; çözünürlüğü düşük ise B tipi faz çözünürlük izotermi görülür (69, 209). B<sub>S</sub> tipi grafikler, sınırlı çözünürlüğe sahip komplekslerin; B<sub>I</sub> tipi ise hiç çözünmeyen komplekslerin oluşumuna işaret eder. B tipi grafiklerde substrat ve ligand arasındaki kompleks oluşumuna bağlı olarak çözünürlük artmaktadır. Belirli bir noktadan sonra kompleks maksimum çözünürlüğe ulaşmakta daha fazla CD ilavesi ile çözünürlükte bir artış görülmemektedir. Daha sonra kompleksin çökmeye başladığı bu tip grafikler ise B<sub>S</sub> tip olarak adlandırılır. B<sub>I</sub> tipi diyagramda ise başlangıçtaki artış kaydedilemez çünkü içerik kompleksi tamamen çözünmez.

Eğer çalışılan CD konsantrasyon aralığında, kompleksin çözünürlük sınırına ulaşılmazsa, A tipi izotermi söz konusudur. A<sub>L</sub> tipinde ilaç çözünürlüğü CD konsantrasyonuna bağlı olarak doğrusal bir artış gösterir. A<sub>F</sub> tipinde ise doğrusallıktan pozitif bir sapma söz konusu olup, bu da kompleksin stokiometrisinde devamlı bir artışı gösterir. Eğer A<sub>H</sub> tipi söz konusu ise sistem daha da karmaşık bir hal alıp kesin olarak açıklanamamakla birlikte, doğrusallıktan negatif bir sapma görülür. Bu durum, misafir molekülün miktarının artışı, çözünen-çözücü etkileşiminde bir değişimi veya her ikisini de gösterir.

1:1 kompleksi için kompleks stabilite sabitinin ( $K_c$ ) değerleri grafiğin başlangıç doğrusal bölümünün eğim ve kesişiminden hesaplanabilir:

$$K_{1:1} = \frac{(S_t - S_o)}{S_o \{ [CD]_t - (S_t - S_o) \}} = \frac{\tan \alpha}{S_o(1 - \tan \alpha)} = \frac{Egim}{S_o(1 - Egim)} \quad (\text{Eşitlik 2})$$

$K_{1:1}$ : Oluşum stabilite sabiti

S: Substrat, etken madde, misafir molekül

CD: Siklodekstrin, ligand, ev sahibi molekül

$S_t$ : Toplam çözünmüş etken madde konsantrasyonu

$CD_t$ : İlave edilen CD konsantrasyonu

$S_o$ : Etken maddenin sudaki çözünürlüğü

Bu sabitin büyük olması oluşan ürünün stabilitesi yönünden ve misafir molekülün CD kavitesine uyum göstermesi açısından önem kazanmaktadır. Ancak, misafir molekülün kaviteyi kolayca terk ederek absorblanabilmesi için de çok fazla büyük olmaması gerekmektedir (109).

#### **I.7.4. Kompleksleşme Veriminin Arttırılması İçin Değişik Yardımcı Maddelerin eklenmesi**

##### **I.7.4.1. Suda Çözünen Polimerlerin Eklenmesi (123)**

Fiyat, üretim olanakları ve toksikolojik nedenlere bağlı olarak ilaç formülasyonlarına katılan CD miktarları sınırlıdır. Normal koşullar altında bile CD kompleksleşmesi ile formülasyon kütlelerinde 4-10 kat bir artış görülebilir. Örneğin bazı ilaçlar için izotonik çözeltilerdeki CD konsantrasyonu % 20-25 arasında olurken bu durum parenteral sistemler için hiç pratik değildir. Bu yüzden ilaç-CD kompleksleşmesinin verimini arttırmak için çeşitli yöntemlerin geliştirilmesi önemlidir. Böylece aynı veya daha yüksek çözünürlüğü sağlamak için daha az miktarda CD kullanılacak, buna bağlı olarak pahalı olan bu maddelerin masrafları da azalacaktır.

Çok düşük miktarlardaki (% 0.1-0.25 a/h) polimerlerin eklenmesinin sulu çözeltilerde ilaçların sudaki çözünürlüğünü ve CD kompleksleşmesini arttırdığı gözlenmiştir. Ancak bu esnada sulu çözeltilerin otoklavda (120-140°C de 20-40 dk) veya sonikatörde (70°C de 1 saat) ısıtılmaları gereklidir (82, 120). Polimerlerin ve yüzey aktif maddelerin CD'lerin çözüdürücü etkileri üzerinde sinerjistik etkileri vardır.

Polimerler ilaç molekülleri ile elektrostatik bağlar (iyon-iyon, iyon-dipol ve dipol-dipol bağları), van der Waals kuvvetleri ve hidrojen köprüleri ile etkileşerek kompleks oluşumunda etkili olurlar (126). Polimerler sadece CD ve komplekslerini çözündürmekle kalmazlar, ayrıca ilaç ve CD arasında kompleks oluşumunu da arttıırırlar. Loftsson ve ark. (125, 128) yaptıkları çalışmalarda HPMC, PVP ve CMC gibi polimerlerin ilaç/HP- $\beta$ -CD kompleksinin stabilize sabitini ( $K_c$ ) arttırarak çözünürlüğü arttırdıklarını tespit etmişlerdir.

#### **I.7.4.2. İlaç/CD/Hidroksi Asit Çok Bileşenli Sistemler**

Üçüncü bir bileşen olarak hidroksi asitlerin (tartarik, askorbik, glukonik, sitrik, malik, laktik asitler) kullanılması ile ilacın ve CD'nin çözünürlüğü artmaktadır (173, 200). Fenyvesi ve ark.nın (60) yaptıkları bir çalışmada  $\beta$ -CD'nin sitrik asit varlığında çözünürlüğünün 11 kat arttırıldığı bildirilmiştir. Hidroksi asitlerin çözündürücü etkileri muhtemelen  $\beta$ -CD'nin molekül içi ve arası hidrojen bağı sistemi ile etkileşen hidroksil gruplarının yeteneğine bağılı olup, ayrıca sayı ve geometrisiyle ilişkilidir.

#### **I.7.5. İçerik Komplekslerini Hazırlama Yöntemleri (69)**

##### **I.7.5.1. Çözelti İçerisinde Siklodekstrin Komplekslerinin Hazırlanması**

Bu yöntem suda çözünen etken maddelere uygulanabilmektedir. CD'nin sıcak sulu çözeltisi üzerine etken madde ilave edilerek, karışım içerik bileşiği çökene kadar (birkaç saat veya birkaç gün) karıştırılmakta, çökmenin olmadığı durumlarda içerik bileşiği parçalanmıyorsa, ortam soğutularak çökme sağlanmaktadır.

##### **I.7.5.2. Birlikte Çöktürme Yöntemi**

Misafir molekülünün suda çözünmediği durumlarda birlikte çöktürme yöntemi uygulanabilmektedir. Hesaplı miktardaki misafir molekülünün organik çözücüdeki sıcak ( $\sim 64^\circ\text{C}$ ) çözeltisi, CD'nin sudaki çözeltisine devamlı karıştırarak yavaş yavaş eklenir, böylece oluşan kompleks çöker. Daha sonra vakum altında organik çözücü uçurularak çöken ürün ayrılarak kurutulur, toz edilip, elenerek homojenize edilir (32).

Bu yöntemin, oluşan içerik bileşiğinin yüksek saflığa ve kristal yapıya sahip olması gibi avantajları mevcut iken, yöntemin uzun sürmesi, yüksek miktarda çözücü ve enerji kullanılması, CD-çözücü içerik bileşiğinin oluşma riski gibi dezavantajları da vardır.

### **1.7.5.3. Nötralizasyon Yöntemi**

İyonize olabilen ilaçların katı kompleksleri bu yöntemle hazırlanabilir. Bazik ilaçlar asidik bir çözeltide, asidik ilaçlar ise bazik bir çözeltide çözündürülür. İlacın tümü çözündüğünde, uygun miktardaki CD devamlı karıştırma ile çözeltiye eklenir. CD iyonize olup suda çözünen ilaç ile berrak bir çözelti verecek şekilde çözündürülür. İyonize olmamış suda çözünmeyen ilaç oluşacak şekilde pH değeri ayarlanarak ilacın çözünürlüğü azaltılır. Böylece kompleks çözeltiden uzaklaştırılmış olur. Daha sonra katı kompleks santrifüj veya filtrasyon ile solvandan ayrılır (121).

### **1.7.5.4. Katı Fazda Kompleks Oluşturma**

CD ve misafir molekülünün havanda ezilerek öğütüldüğü fiziksel bir karıştırma söz konusudur. Bu yöntemde, misafir molekül ve CD arasında tamamlanmamış komplekslerin oluştuğu bilinse de bir etkileşme olduğu tespit edilmiştir (97). Bu yöntem, ağızda dağılan tabletin kötü tadının maskelenmesinde veya verilen bileşiğin çözünürlük problemlerinin giderilmesinde faydalı olabilir. Bu yöntemin en büyük dezavantajı, bazen stabil olmayan kristal komplekslerin oluşması ve depolama esnasında tekrar kristalize olabilmeleridir. Bu nedenle oluşan kompleksler nemden korunmalıdır (151).

### **1.7.5.5. Örme Yöntemi**

Bu yöntem suda az çözünen misafir moleküller için kullanılmaktadır. CD ve misafir molekülün fiziksel karışımı, üzerine 1:1 (h/h) oranında su:organik çözücü karışımı eklenerek homojen-viskoz bir pat kıvamına getirilir. Çözücü karışımı uçana dek karıştırılır. Önce oda sıcaklığında daha sonra da 105°C'de kurutulur.

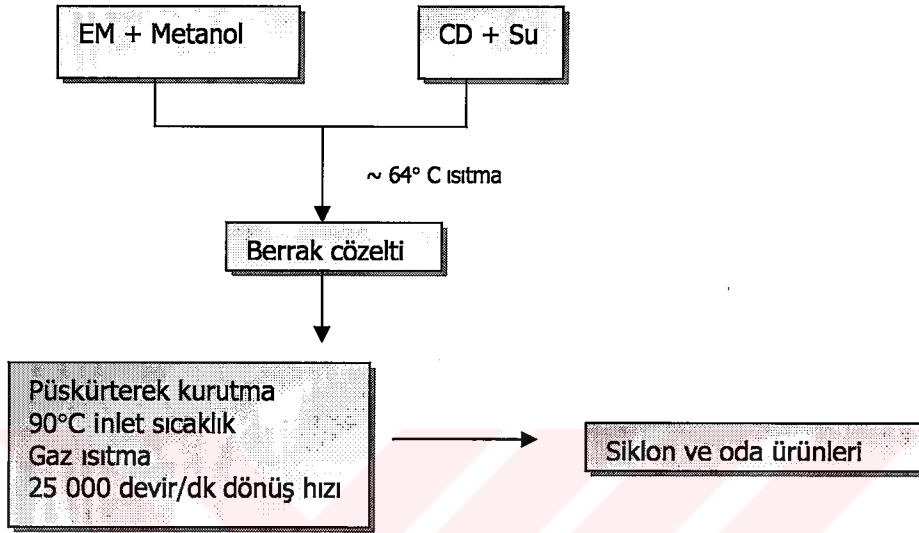
İşlemin kısa sürmesi, basit, ucuz, az miktarda çözücünün kullanıldığı ve kompleks oluşumunda mükemmel bir verimin söz konusu olduğu bir yöntem olması avantaj olarak sayılabilirken, oluşan CD içerik bileşiğinin düşük kristaliniteye sahip olması gibi bir dezavantajı da dikkate alınmalıdır.

### **1.7.5.6. Dondurarak ve Püskürterek Kurutma Yöntemleri**

Hesaplı miktardaki misafir molekülünün organik çözücüdeki çözeltisi ile CD'in sudaki çözeltisi karıştırılır, dondurarak kurutma yönteminde çözelti soğutularak dondurulur (-40°C) ve vakum altında kurutularak içerik kompleksi hazırlanırken;



püskürterek kurutma yönteminde ise karışım berrak bir çözelti elde edilene dek ısıtılır ( $\sim 64^{\circ}\text{C}$ ), daha sonra bir kurutma hava odası içinde bir rotasyonel atomizer başlığından püskürtülerek kompleks hazırlanır (Şekil 19).



**Şekil 19.** Püskürterek kurutma yöntemiyle ürün hazırlanması

Her iki yöntemin de hızlı olması, oluşan içerik kompleksinin partikül büyüklüğünün kontrol edilebilmesi, oluşan tozun yüksek verimde olması gibi avantajlarının yanısıra, ekipman azlığı, düşük saflıkta içerik kompleksi oluşma riski ve genellikle amorf içerik bileşiğinin meydana gelmesi gibi dezavantajları da vardır.

### **1.7.6. İçerik Komplekslerinin Analizi**

CD ve misafir molekülünün çözelti, suspansiyon veya pat halinde karıştırılmasıyla elde edilen mikrokristal tozun gerçek, homojen içerik kompleksi olduğu garanti edilemez. Pek çok içerik komplekslenemez, bazıları katı halde değil de, çözeltide içerik kompleksleri oluşturabilirler. İzole edilmiş katı ürün misafir ve ev sahibi molekülünün çok iyi dağılmış karışımı olabilir. Pek çok durumda ürün; kompleks, kompleksleşmemiş misafir molekül ve boş CD'nin bir karışımıdır. Bu yüzden;

- Üründeki misafir molekül içeriği,
- Misafirin kısmen ya da tamamen CD boşluğuna katılıp katılmadığı,
- Kompleksleşmiş ve kompleksleşmemiş misafir molekülün miktar veya oranı,

belirlenmelidir.

İçerik komplekslerinin katı hal durumları, fizikokimyasal ve termodinamik yöntemlerle çabuk ve direkt olarak analiz edilebilmektedir (32).

#### **1.7.6.1. X-Işını Kırınımı (X-Ray Diffraction, XRD) Yöntemi**

Bu yöntem içerik kompleksi oluşumu tayininde en çok kullanılan yöntemdir. X-ışını da ışık gibi elektromanyetik dalga karakterindedir. Eğer X-ışını kaynaktan belli bir açı ile toz maddeler üzerine düşürülürse, maddenin kristal durumuyla ilişkili olarak bir detektör tarafından algılanabilen yükseklikte pikler verir. X-ışını dalga boyu ( $\lambda$ ), kristal düzlemine geliş açısı ( $\theta$ ) bilindiğinde pikin  $2\theta$  değerinden  $d$  uzaklığı hesaplanabilir. Kristal yapıya ait kırınım sonucu dedektörlerle algılanabilen inişli çıkışlı eğriler (pattern), incelenen her polimorf, amorf ve kristal madde için karakteristiktir (12, 32).

Alınan X-ışını analiz sonuçları (difraktogramları) saf maddelerinkinden farklılık gösteriyorsa yani bileşenlerin karakteristik pikleri kaybolmuş ve yenileri ortaya çıkmış ise, içerik bileşiklerinin elde edildiği anlaşılır. Oluşan içerik bileşikleri daha çok amorf yapı göstermektedir (32). Yapılan değişik çalışmalarda elde edilen içerik bileşikleri X-ışını kırınım yöntemiyle tanımlanmıştır (63, 148).

#### **1.7.6.2. Termal Analiz Yöntemleri**

Farmasötik alanda en çok kullanılan dinamik termoanalitik yöntemler diferansiyel termal analiz (DTA), diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) ve termogravimetri (TG) yöntemleridir.

Termal yöntemler; sıcaklık ile sistemin, kütle, reaksiyon ısısı veya hacim değişmesi gibi özellikleri arasındaki dinamik ilişkinin ölçümüne dayanmaktadır.

Termoanalitik yöntemler misafir-ev sahibi molekül oranlarının veya araştırılan ürünlerdeki su yada uçucu bileşen içeriğinin (% a/a) tanımlanmasında kullanılabilir (69, 193).

Bu yöntemler kullanılarak sadece erime ve kaynama noktası CD'nin termal bozunma aralığının altında olan veya 60-250°C'de uçucu olan misafir moleküllere sahip komplekslerle çalışılabilir (69).

a) Diferansiyel Termal Analiz (DTA), termal analiz yöntemleri içerisinde en eski olanıdır. Bu yöntemde bir kimyasal sistem tarafından absorplanan veya dışarı verilen ısı, bu sistem ile inert bir referans bileşik (genellikle alüminyum, alüminyum oksit, silikon karbid ya da cam boncuklar) arasındaki sıcaklık farkı ölçülerek tayin edilir. Gerek sistemin gerekse inert referansın sıcaklıkları sabit bir hızda arttırılmaktadır (184).

CD komplekslerinin termal analizi sayesinde, içerik kompleksleri ile adsorbatları birbirinden ayırt edilirken ayrıca, standart bir ısıtma işlemi altında moleküler katılmaya bağlı olarak özel termal etkiler de karakterize edilir.

Yapılan bir çalışmada antimikotik hidrofobik imidazol türevi olan bifonazol ve  $\beta$ -CD arasındaki kompleks oluşumu termogravimetrik analiz, DSC ve X-ışını kırınım yöntemleri ile analiz edilmiştir (141).

Kreaz ve ark. (107) tarafından yapılan çalışmada furosemid ve  $\beta$ -CD türevleriyle hazırlanan kompleksler değişik termal analiz metodlarıyla karakterize edilmiştir.

Veiga ve ark. (229) bazı CD türevlerini, Bettinetti ve ark. (24) ise ticari  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD'leri termal analiz yöntemlerini kullanarak karakterize etmişlerdir.

b) Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC), içerik kompleksi oluşumunun anlaşılmasında kullanılan termoanalitik bir yöntemdir. Moleküler enkapsülasyonun başarılı olup olmadığını gösterir. CD'ler genellikle 100°C nin altında su kaybederler ve 250°C nin üzerinde dekompoze olurlar. Bu yüzden DSC yöntemi, kristalize etken madde 120-250°C sıcaklık aralığında eriyorsa kullanılabilir.

Diferansiyel tarama kalorimetrisinin, moleküler enkapsülasyonun ne derece başarılı olduğunu anlaşılmasında; termal analizin ise içerik komplekslerinin tespitinde faydalı olduğu literatürde bildirilmiştir (29, 166).

DSC de, örneğe ve referans maddeye sürekli ve sabit hızda artan sıcaklık uygulanmaktadır. Burada birbiri ile eşdeğer ısı veren iki ayrı ısıtıcı ile ısıtılan örnek ve referansı aynı sıcaklıkta tutmak için örnek veya referans maddeye ısı eklenmektedir. Kaydedilen bu ısı, örnekte oluşan endotermik ya da ekzotermik reaksiyonlar sonucu kazanılan veya kaybedilen ısıyı kompanse etmektedir. Termogramlarda temel çizginin altında görülen minimalar endotermik, üzerinde görülen maksimalar da ekzotermik pik adını almaktadır (184).

Diferansiyel termogramların pik alanları örneğin kütlesine, kimyasal veya fiziksel olayın entalpisine, maddenin ısı iletkenlik ve ısı dağılım faktörlerine bağlıdır (237).

c) Termogravimetri (TG) de ise, örneğin kütlesi, sıcaklık arttırılırken sürekli olarak kaydedilmektedir. Kütle sıcaklığın fonksiyonu olarak, grafiğe geçirildiğinde (termogram) kalitatif ve kantitatif bilgi sahibi olunabilir.

### **1.7.6.3. Nükleer Magnetik Rezonans (NMR)**

İçerik bileşiklerinin tayininde kullanılan en önemli yöntemlerdendir. CD'n ve etken maddenin belirli yerlerinin manyetik alanda verdiği sinyallerin değişmelerinden CD ile etken madde arasındaki etkileşmenin olduğu yerler saptanabilmektedir. Yani NMR spektroskopisinde ev sahibi-misafir molekülün bağlanma yerleri boyunca olan etkileşmeler önemlidir. Yapılan çalışmalarda proton-nükleer manyetik rezonans ( $^1\text{H-NMR}$ ) ve karbon-13 nükleer manyetik rezonans ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) analizleri ile kompleks oluşumu gösterilmiştir (13, 169).

### **1.7.6.4. Diğer Spektroskopik Yöntemler**

a) Eğer kompleks oluşumu söz konusu ise, UV/Vis Spektroskopisi ile misafir molekülün absorpsiyon spektrumunda oluşan değişiklik tespit edilir. Her ne kadar misafir molekülü içeren UV spektrumlarında küçük kaymalar gözlene de bu yöntem içerik bileşiklerinin tanımlanmasında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.

b) Infrared (IR) Spektroskopisi kullanılarak, karbonil grubu taşıyan misafir içeren CD komplekslerinin tayinine ait çalışmalar literatürde bildirilmiştir (145). Kompleksin büyük bir kısmını karakterize eden CD'ye ait karakteristik bantlar, kompleks oluşumundan nadiren etkilenirler. Misafir molekülünün dahil edilen bölümüne ait bantlar ise genelde kayar ve büyüklükleri değişir.

c) Circular dichroism (cd) spektroskopisi, sulu çözeltide, CD boşluğu içindeki misafir molekülün boşluk içine tamamen girip girmediğini anlamak için kullanılmaktadır.

### **1.7.6.5. Kromatografik Yöntemler**

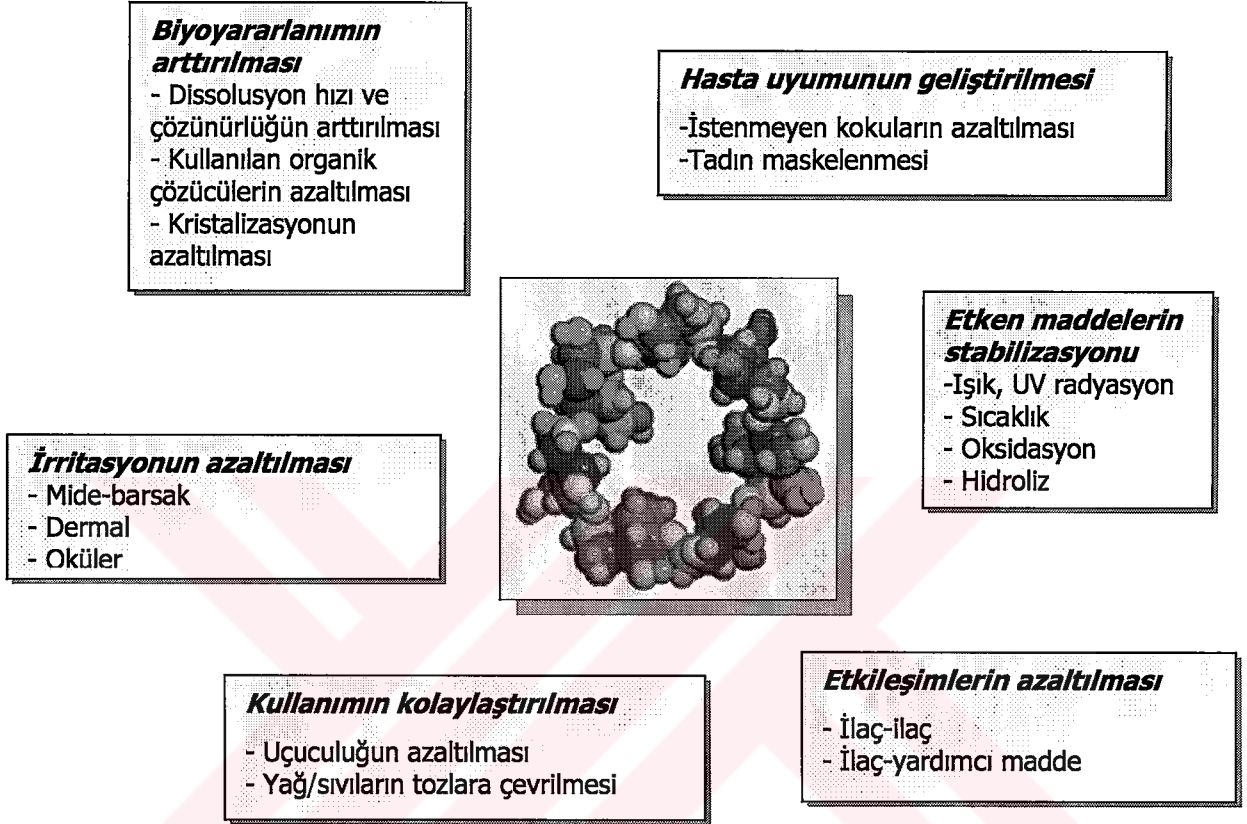
Bu yöntemler daha çok uçucu maddeler için uygulanmaktadır. Eğer bir kompleks bir çözücüde dayanıklı ise ince tabaka kromatografisi uygulanabilir. Kompleks oluştuğunda misafir molekülün  $R_f$  değerinde bir değişiklik olmaktadır. Ancak kompleks oluşumunu açıklamak için tek başına yeterli değildir. Ayrıca gaz kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi gibi yöntemlerle içerik bileşiklerinin analizi yapılabilmektedir (17, 40).

### **1.7.7. Farmasötik Teknolojide Siklodekstrinlerin Önemi**

CD'ler gıda, farmasötik, kozmetik, çevre koruma, kağıt ve tekstil gibi pek çok endüstriyel alanda kullanılmaktadırlar. CD'lerin klasik uygulamalarının birisi de farmasötik alandır. Farmasötik endüstriler sürekli olarak yeni etken maddelerin yetersiz

fiziksel özelliklerinin artırılması ve mevcut ilaçların yeniden formüle edilmesinin ihtiyacındadırlar. Oluşturulan komplekslerle etken maddelerin stabilizasyonu sağlanır, çözünürlük ve biyoyararlanımları artırılır ve yan etkileri azaltılır (48, 96;

Şekil 20).



**Şekil 20.** Farmasötik formülasyonlarda kullanılan CD komplekslerinin değişik yararları

Kısacası CD'ler içerik komplekslerinin oluşumuyla misafir moleküllerinin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerini değiştirme yeteneklerine bağlı olarak ilaç salım sistemleri olarak davranırlar. Biyoadaptasyon ve çok fonksiyonel özelliklerine bağlı olarak, oral, rektal, nazal, oküler, transdermal ve dermal gibi değişik uygulama yollarıyla tatbik edilen ilaçların istenmeyen özelliklerinin giderilmesinde rol oynarlar. İlaç formülasyon ve salımında CD'lerin rolü Stella ve Rajewski (189) tarafından detaylı bir şekilde tartışılmıştır.

Farmasötik endüstride CD'lerin kompleks oluşumu için etken maddelerle beraber kullanılabilirlikleri gibi; taşıyıcı, çözücü ya da tablet formülasyonuna ilave edilen katkı maddeleri olarak kullanılmaları mümkündür (58, 180, 212, 239).

*\* Oral olarak alınan ilaç formülasyonlarında,*

-Sıvı bileşikler tablet üretimine uygun şekilde basılabilen toz haline dönüştürülebilmekte,

-Kötü koku ve tat maskelenmekte,

-İlaç-ilaç ve/veya ilaç-yardımcı madde etkileşimleri önlenerek geçimsiz olan bileşikler birarada verilebilmekte,

-Düşük dozlu tabletlerde içerik tekdüzeliği sağlanabilmektedir.

*\* Fiziksel ve kimyasal stabilitenin artırılması açısından;*

-Uçucu bileşiklerin buharlaşmaya karşı kayıpları azaltılmakta, etken madde sıcaklığa karşı korunabilmekte,

-Hava ile okside olan bileşiklerin oksidasyonu engellenmekte,

-Dekompozisyon, polimerizasyon, otokatalitik reaksiyonlar gibi reaksiyonların hızı düşürülebilmekte,

-Işığa karşı hassasiyet minimuma indirilebilmektedir.

*\* Çözünürlüğü düşük olan ilaçların biyoyararlanımlarının artırılmasında;*

-Çözünürlüğü az olan etken maddelerin sudaki çözünürlükleri ve dissolusyon hızları artırılmakta,

-Oral uygulamadan sonra çözünen maddeler yüksek kan seviyesine ulaştırılmakta,

-Oluşturulan kompleksle hidrofobik yapı azaltıldığından, perkütan veya rektal absorpsiyon iyileştirilmektedir.

*\* Sıvı preparatlar, enjeksiyonlar, oftalmik preparatlarda;*

-Organik çözücü kullanılmadan suda çözünmeyen etken maddeler stabil olarak hazırlanabilmekte,

-Yan etkiler, lokal irritasyonlar ve hemolitik reaksiyonlar azaltılmakta veya tamamen ortadan kaldırılmaktadır.

*\* Tablet teknolojisinde dağıtıcı ajan olarak;*

-Hidrofilik yapıya sahip CD polimerleri yüksek oranda suyu absorbe ederek şişme özelliğine sahip olduklarından tablet dağıtıcı ajanı olarak kullanılırlar (58, 204).

*\* Biyoteknolojik uygulamalarda;*

-Değişik biyo-moleküllerin selektivite, ayırma ve çözündürülmesinde yararlı olan moleküler kompleksleşme kavramı biyoteknoloji ve biyomühendisliğin önemli ilgi alanını oluşturmaktadır. CD'ler faydalı moleküler kompleksleşme ajanları olarak kullanılırlar (188).

*\* Kontrollü ilaç salım sistemlerinde;*

-Gelişmiş dozaj şekillerinin dizaynında doğal ve kimyasal olarak modifiye edilmiş CD'ler kullanılabilir. Oral salım sistemlerinde hidrofilik ve iyonize olabilen CD'ler hemen salım ve geciktirilmiş salım formülasyonlarında kullanılırken, suda-çözünen ilaçların salım hızının hidrofobik CD'ler ile uzatılabilmesi mümkündür (78).

### **1.7.7.1. Suda Çözünürlüğü Düşük Olan İlaçların Çözünürlük ve Dissolusyon Hızının Arttırılması**

Suda az çözünen etken maddelerin CD'ler ile kompleks oluşturmaları sonucu hidrofilik özellikleri artmakta ve daha kolay ıslanarak hızla çözünmektedirler (50). Dissolusyon hızlarının arttırılmasında daima gerçek içerik komplekslerinin hazırlanması şart değildir. İlaç ve CD'in fiziksel karışımları genellikle tek başına ilaçtan daha hızlı dissolusyon hızına sahiptir. Çünkü ilaç, taşıyıcı çözündükçe dissolusyon ortamına pasif olarak taşınacak ve bu da dissolusyon hızının artışıyla sonuçlanacaktır (37). CD'in dış kısmı, çözünürlük problemi olan hidrofobik karakterli maddenin dış kısmını sararak kompleks oluşturur (219). Ayrıca, çözünürlükteki artış, kompleks oluşumunun sulu çözelti içinde gerçekleşmesiyle de mümkündür. Bir bileşik amorf halde iken kristal haline oranla daha hızlı çözünür (165).

CD'lerle ilaç çözünürlüğü daha çok deneysel olarak tahmin edilse de, pek çok araştırma sonucunda bazı genel bilgiler edinilmiştir:

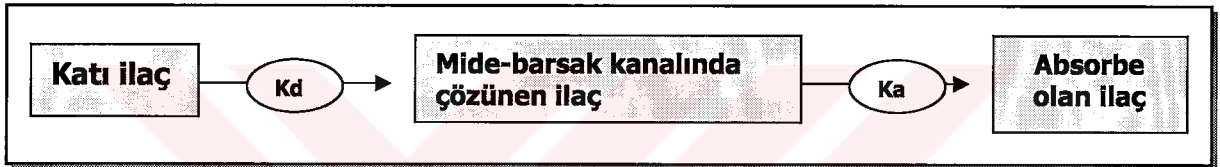
1. Saf etken maddenin sudaki çözünürlüğü ne kadar düşük olursa; CD kompleksleşmesi ile elde edilen çözünürlük artışı o kadar yüksek olacaktır. Sudaki çözünürlüğü  $\mu\text{mol/litre}$  seviyelerinde olan ilaçlar daha büyük bir çözünürlük artışı göstereceklerdir. Eğer misafir molekülün sudaki çözünürlüğü yüksek ise, oluşan

kompleks daha düşük çözünme özelliği göstermektedir. Bu durum ise etken maddenin sürekli etkili preparatının hazırlanmasında tercih edilmektedir (51, 78).

2. Düşük molar substitüsyona sahip CD türevleri aynı tip türevlerin yüksek molar substitüsyonuna sahip olanlarına oranla daha iyi çözücüdürler (Örn. düşük molar substitüsyonlu metillenmiş CD'ler). Diğer taraftan alkil grubunun zincir uzunluğu çok önemli değildir.

3. Yüklü CD'lerin çözücü etkileri yükün CD boşluğuna olan uzaklığına bağlıdır. Yük ne kadar uzakta olursa, kompleksleşme kabiliyeti o kadar yüksek olacaktır. Nötral CD'lere oranla, ilaç ve CD molekülleri zıt yüklü olduklarında kompleksleşmenin arttığı, benzer yüklü olduklarında ise azaldığı görülmüştür.

Oluşan etken madde-CD kompleksinin çözünme özelliği etken maddenin orijinal çözünürlüğüne bağlı olmaktadır.



**Şekil 21.** Oral yoldan verilen bir ilacın çözünmesi ve absorpsiyonu

Eğer  $K_d > K_a$  ise; ilaç iyi çözünmekte, sınırlayıcı basamak absorpsiyon hızı olmaktadır. Böyle durumlarda ilacın CD kompleksinin oluşturulması absorpsiyonu arttırmayacak hatta azaltılabilecektir.  $K_d < K_a$  olduğu durumlarda ise, ilacın sudaki çözünürlüğü düşük olduğundan, dissolusyon hızı sınırlayıcı basamak olmaktadır ve  $K_d$  ilaç salımını geliştirmek amacıyla, ilaç partiküllerinin küçültülmesi, yüzey aktif maddelerin eklenmesi veya hidrofobik özelliği daha düşük olan komplekslerin hazırlanmasıyla artırılabilir (194; Şekil 21).

### 1.7.7.2. Biyoyararlanımın Arttırılması

Biyoyararlanım kısaca, bir ilacın sistemik dolaşıma geçiş hızı ve derecesi olarak tanımlanmaktadır (99).

İntravenöz yoldan verilen ilacın biyoyararlanımı tam olmasına rağmen, stabilite ve uygulama kolaylığı nedeniyle ilaçların oral kullanımı tercih edilmektedir. Bu durumda ise ilacın çözünürlüğünü etkileyen stabilite, partikül büyüklüğü,  $pK_a$ , polimorfizm ve partiyon katsayısı gibi faktörler etkin olmaktadır. CD'lerle yapılan çalışmalarda temel amaç, çözünürlüğün, dolayısıyla da biyoyararlanımın arttırılmasıdır (225).



İlaçların biyoyararlanımı çözünme hızı ve çözünürlüğü ile ilişkilidir. CD'ler ile kompleks oluşturma ilacın çözünürlüğü ve çözünme hızını arttırdığı için biyoyararlanımı da artırır (53).

#### **1.7.7.2.1. Oral Uygulamalar**

Oral ilaç salımında CD kullanımının sebepleri arasında ilacın dissolusyon hızı ve büyüklüğünde artış sağlamaları, ilacın stabilitesini arttırmaları veya ilacın mide-barsak kanalından geçişi esnasındaki salım süresini arttırmaları, lokal doku irritasyonlarını azaltmaları veya istenmeyen tadı maskelemeleri sayılabilir (171, 189).

Oral yoldan tatbik edilen ilacın biyoyararlanımı çözünme hızı, çözünürlük ve intestinal absorpsiyon hızı gibi pek çok faktöre bağlıdır. Tek başına oral tatbikini takiben ilaç, mide-bağırsak kanalında yavaşça ve kısmen çözünecektir. Oral yoldan verilen ilaçların absorbe olmadan önce mide-bağırsak kanalının sulu ortamında çözünmeleri gerektiğinden, suda az çözünen maddelerin çözünürlük ve çözünme hızlarının artırılması oral biyoyararlanımın geliştirilmesindeki ilk basamaklar olacaktır (138).

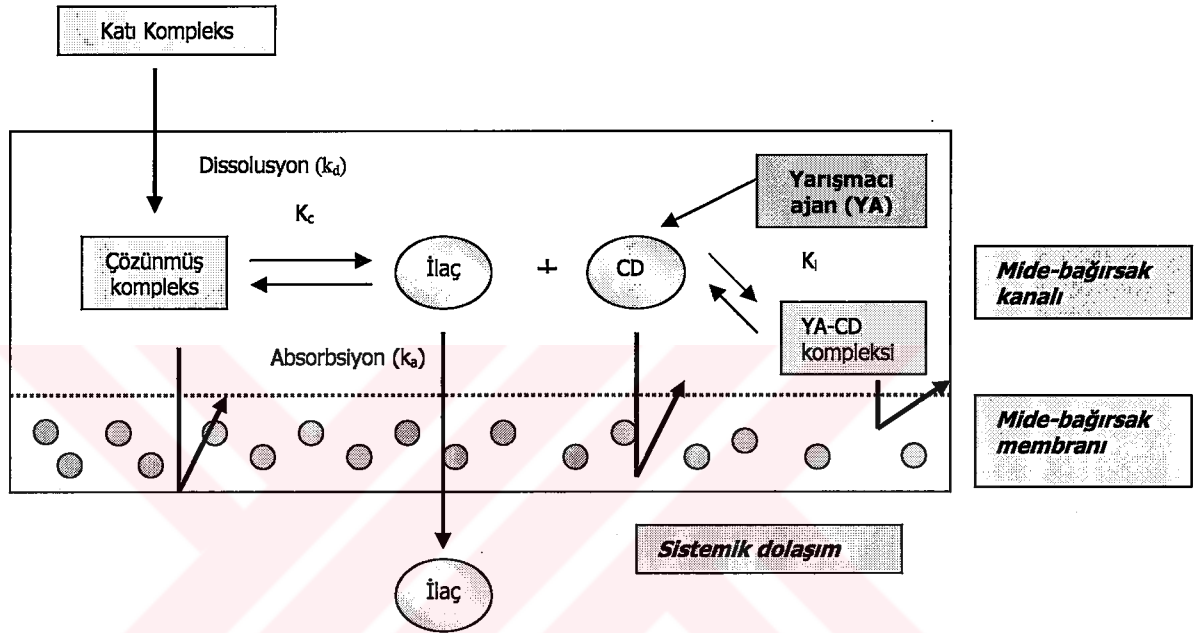
Daha önce de bahsedildiği üzere eğer ilacın in vivo absorpsiyonu dissolusyon hızından büyükse, absorpsiyonu dissolusyon hızı kontrol eder. Bu durumla çok karşılaşıldığından, CD'ler ilacın sulu ortamdan mide-bağırsak kanallarındaki lipofilik absorpsiyon yüzeyine taşınmasını sağlayan taşıyıcı maddeler şeklinde etki göstererek absorpsiyon ve biyoyararlanımı arttıracaklardır (91).

CD'ler ayrıca, ilaçların oral absorpsiyonunu mukozal membrandan geçişi arttırarak veya mukozal membranın modifikasyonu ile de değiştirebilirler (189). Serbest CD'ler membran bileşenlerini uzaklaştırarak ve membranın taşıma özelliklerini değiştirerek ilacın absorpsiyonunu kolaylaştırabilirler.

Oral biyoyararlanımı arttırmak amacıyla hidrofilik CD'lerin kullanılmalarının yanısıra (181), ilaçların mide-barsak kanalından geçişini uzatan hidrofobik türevler veya pH değerine bağımlı çözünürlük gösteren CD türevleri (örn. *O*-karboksimetil-*O*-etil- $\beta$ -CD) kullanılarak midedeki düşük pH değerine bağlı olarak istenmeyen etkilerin oluşumu önlenebilir (220).

İlaç-CD kompleksinin stabilite sabitinin büyüklüğü önemlidir. İlaç-CD kompleksi söz konusu olduğunda dissolusyon ve ayrışma dengeleri, çözünen serbest ilaç miktarını belirler. Ayrışmanın derecesi ise kompleks stabilite sabiti,  $K_c$  ile belirlenir. Küçük kompleks sabitine sahip içerik kompleksi derhal ayrışır. Stabilite sabiti büyük olduğunda

ise, kompleks daha az ayrışacak, etken maddenin salımı güçleşecek, ilacın nüfuzu azalacak, pik kan seviyeleri ve biyoyararlanım daha düşük olacaktır. Çünkü içerik kompleksi hacimli olacak ve hidrofilik membrana nüfuzu açısından fazla hidrofobik olacaktır. Bu durumda CD ile etkileşmesi fazla olan yarışmacı (kompetitif) bir ajan ilavesi ile ilaç-CD kompleksinden etken maddenin serbest hale geçmesi sağlanabilir (Şekil 22).



**Şekil 22.** Mide-bağırsak kanalında dissolusyon ve ayrışma sonrası ilacın içerikli kompleksten absorpsiyonu

( $k_d$ , ilaç-CD kompleksinin dissolusyon hız sabiti;  $K_c$ , ilaç-CD kompleksinin stabilite sabiti;  $K_i$ , Yarışmacı ajan-CD kompleksinin stabilite sabiti;  $k_a$ , ilacın absorpsiyon hız sabiti)

Tokumura ve arkadaşları (211), ilaç-CD kompleksinin üzerine yarışmacı ajan olarak DL-fenilalaninin etkisini incelemişlerdir.

Oral uygulamada absorpsiyon derecesi de göz önünde bulundurulmalıdır. Plazma-konsantrasyon zaman eğri altı alanı (EAA) kompleksleşmiş ve serbest ilaç için belki aynı olabilir ancak pik plazma konsantrasyonuna ulaşmak için gerekli zaman, kompleksleşmiş ilaç için kompleksin hızlı çözünmesine bağlı olarak daha kısa olacaktır (21).

Ayrıca, total dozaj ünitesi kütlesi ve ilaç içeriği de göz önünde bulundurulması gereken bir diğer faktördür. Bir dozaj ünitesi ile verilebilen ilaç miktarı, ilaç ve CD'lerin molekül ağırlıklarına bağlı olarak sınırlıdır.

CD kompleksi ile in vivo absorpsiyon çalışmasını ilk olarak Frömming ve Wayermann (70) yapmıştır. Salisilik asidin  $\beta$ -CD ile oluşturulan kompleksi ve fiziksel karışımı gönüllü insan deneklere oral yoldan uygulanmış, total salisilik asit miktarı idrar analizleri ile tayin edilip, salisilik asidin  $\beta$ -CD kompleksinden absorpsiyon ve eliminasyonu tayin edilmiştir.

Fernandes ve arkadaşlarının (61) yaptıkları bir çalışmada ise nikardipinin HP- $\beta$ -CD ve triasetil- $\beta$ -siklodekstrin (TA- $\beta$ -CD) ile hazırlanan komplekslerin sert kapsüller içerisinde tavşanlara oral yoldan tatbik edilmiş, elde edilen biyoyararlanımlarının yalnız nikardipine göre daha yüksek olduğu ve yan etkilerin azaltıldığı bildirilmiştir.

Fenbufen'in  $\alpha$ -,  $\beta$ - ve  $\gamma$ - CD'ler ile hazırlanan komplekslerinin suspansiyon halinde oral yoldan tavşanlara verildiğinde, etken maddenin dissolusyon hızının ve biyoyararlanımının arttığı ve ilacın acı tadının maskelendiği saptanmıştır (138).

Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlardan flufenamik asit, ibuprofen ve ketoprofenin dondurularak kurutulmuş içerik komplekslerinin oral yoldan tavşan ve köpeklere verildikten sonra etken maddelere oranla biyoyararlanımlarında bir artış gözlenmiştir (153).

Püskürterek kurutma yöntemiyle hazırlanan diazepam- $\beta$ -CD komplekslerinin kapsül ve tablet dozaj şekilleri halinde gönüllü insan deneklere uygulanması sonucunda ilacın absorpsiyonunun artırıldığı Bootsma ve ark. (25) tarafından tespit edilmiştir.

Yine indometazin- $\beta$ -CD ve ketorolak-HP- $\beta$ -CD komplekslerinin farelere oral uygulanması sonucunda kompleksleşmemiş ilaca göre daha yüksek kan seviyelerine ulaşılmıştır (150, 197).

Betlach ve ark. (23) tarafından yapılan bir çalışmada, karbamazepin'in HP- $\beta$ -CD ile hazırlanan komplekslerinin ticari karbamazepin tabletlerine oranla köpeklere absorpsiyon hızı önemli olarak yüksek bulunmuştur.

Bir başka çalışmada, vazodilatör, antihistaminik ve antialerjik bir ajan olan sinnarizinin SBE<sub>4</sub>- $\beta$ -CD ve HP- $\beta$ -CD ile hazırlanan komplekslerinin kapsül ve suspansiyon şeklinde köpeklere verildikten sonra yalnız sinnarizine oranla daha yüksek biyoyararlanım sonuçları elde edilmiştir (89).

#### **1.7.7.2.2. Rektal Uygulamalar**

Etken madde-CD komplekslerinin supozituar şeklinde rektal uygulanmasıyla, etken maddenin kan ve serum seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Supozituarlardan

etken maddenin salımı etken madde-taşıyıcı arasındaki reaksiyonlara, taşıyıcının yapısı, çözünürlük, partiyon katsayısı ve partikül büyüklüğü gibi faktörlere bağlı olmaktadır (101). Genellikle hidrofilik CD'ler sudaki çözünürlüğü düşük olan ilaçların salımını yağlı ve yağimsı supozituar sivağlarından komplekslerin sivağlarla olan zayıf etkileşim göstermelerine bağlı olarak artırırlar.

Kikuchi ve arkadaşları (100) karmofurun  $\beta$ -CD, DİMEB ve TRİMEB ile oluşturdukları kompleksler ile Witepsol H-15 supozituar sivağını kullanarak hazırladıkları supozituarlardan etken maddenin in-vitro dissolusyonu en fazla DİMEB ile artırılırken, tavşanlara rektal yoldan verilerek yapılan in vivo çalışmalar sonucunda da komplekslerle elde edilen biyoyararlanım sonuçlarının etken maddeye oranla çok daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaya benzer çalışmalar Tablo 7'de belirtilmiş, yine bu çalışmalar sonucunda sudaki çözünürlüğü düşük olan ilaçların salımının geliştirildiği, in vivo absorpsiyonlarının yalnız etken madde kullanılarak hazırlanan supozituarlara göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

**Tablo 7.** Bazı ilaç-CD kompleksleriyle hazırlanan supozituarlarla yapılan çalışmalar

Etken Madde	CD	Sivağ	Çalışmanın Türü	Kaynak
İndometazin	$\beta$ -CD	Adeps solidus	İn vitro dissolusyon İn vivo absorpsiyon (fare)	199
Naproksen	$\beta$ -CD	Witepsol H-15, Massa Estarinum B	İn vitro dissolusyon	33
Flurbiprofen	DİMEB TRİMEB	Witepsol H-15 PEG 1500 ve PEG 4000	İn vitro dissolusyon	223
Fenobarbital	$\beta$ -CD	Witepsol S-55 Makrogol 1000 ve 4000 karışımı (3:1)	İn vitro dissolusyon İn vivo absorpsiyon (tavşan)	87
Morfin	$\alpha$ -CD $\beta$ -CD	Witepsol H-15	İn vitro dissolusyon İn vivo absorpsiyon (tavşan) İn vitro permeasyon	105, 224
Etil 4-bifenil asetat	$\beta$ - CD HP- $\beta$ - CD DİMEB	Witepsol H- 5	İn vitro dissolusyon	10

### 1.7.7.2.3. Dermal Uygulamalar

CD'ler lokal ve sistemik kullanım için ilaçların dermal salımlarını optimize etmek amacıyla uygulanırlar.Tablo 8'de doğal ve hidrofilik CD türevlerinin dermal ve transdermal uygulamalarına bazı örnekler gösterilmektedir. Doğal CD'ler ve hidrofilik CD türevleri dermal preparatlarda lipofilik ilaçların çözünürlük ve stabilitesini artırırlar

(136). Buna bağlı olarak da ilaçların transdermal absorpsiyonu arttırılabilir, ilacın sıvağdan salımı uzatılabilir ve/veya kullanıma bağlı olarak gelişebilen yan etkiler azaltılabilir (47). CD'lerin fonksiyonlarını tam anlamıyla gösterebilmeleri için uygun sıvağ seçilmelidir. Örneğin, kortikosteroidlerin hidrofilik CD'ler ile su içeren merhemlerden in vitro salım hızları önemli bir oranda artarken, diğer merhemlerden ilaç salımını uzatabilirler (219). İlaç salımındaki artış, çözünlülük, difüze olabilirlik ve suda çözünen kompleks oluşumuna bağlı olarak, merhemde sulu fazındaki ilaç konsantrasyonunun artışına bağlı olabilir (216).

CD'ler kolesterol, lipid, fosfolipid ve proteinler gibi cildin bazı bileşenleri ile etkileşebilir (231). DSC çalışmaları ile DİMEB'in izole insan stratum korneumunu etkilediği, HP-β-CD'nin ise hiçbir değişikliğe yol açmadığı tespit edilmiştir (233). Diğer çalışmalarda ise RAMEB'in farelerin izole edilmiş stratum korneumlarından major bütün lipid sınıflarını ekstrakte ederken, HP-β-CD'nin ise kolesterol ve trigliseritlere sınırlı, kolesterol esterlerine ise çok az seçicilik gösterdiği görülmüştür. CD'ler ile arttırılan cildin bariyer fonksiyonundaki değişimler ilaç absorpsiyonunun artışının sebeplerinden birisi olarak sayılabilir. Bu halde ise, CD'lerin cilt üzerinde irritasyona sebep olabilecekleri hususu üzerinde durulmalıdır. Örneğin, domuzlarda yüksek konsantrasyonlarda doğal CD'ler  $\gamma$ - $\alpha$ - $\beta$ -CD sırasıyla ciltten lipidleri ekstrakte etme yeteneklerine bağlı olarak irritasyona yol açarlar (22). Nitekim böyle bir ekstraksiyon, dermatolojik preparatta bulunan ilaç molekülleri veya diğer lipofilik moleküller tarafından önlenemez. Bu lipofilik moleküller CD boşluğında yer alabilmek için membran bileşikleri ile bir kompetisyona girerek CD'lerin ciltten lipofilik elemanları ekstrakte etme yeteneklerini azaltmış olurlar (119).

Genellikle hidrofilik CD'ler ve bunların kompleksleri ciltten güçlükle absorbe olurlar. Bu olgu diğer tüm membranlar için de geçerlidir. Örneğin, DİMEB % 5' lik (a/h) metilselüloz çözeltisi içerisinde farelerin cildine tatbik edildiğinde transdermal olarak çok az absorbe olur. Benzer şekilde HP-β-CD sulu çözeltisi halinde farelerin cildine tatbik edildiğinde perkutan absorpsiyon ~% 0.02 kadar düşük düzeyde bulunmuştur. Bu durumda stratum korneum bir bariyer görevi görmektedir (201). Ancak, CD'ler absorpsiyonu arttırıcı-hızlandırıcı ajanlar içeren sıvağlar ile birlikte uygulandıklarında, deriden geçerek hatta o bölgede bir etki bile gösterebilirler (64).

Ayrıca CD'lerin selofan membran gibi biyolojik olmayan membranlardan da ilacın geçirgenliğini arttırdıkları tespit edilmiştir (124).

CD'lerle kompleksleşme ile ilaçların sıvağlardan salımlarının arttırıldığına dair pek çok sayıda çalışma bildirilmiştir (170). En fazla dermal kortikoidler ve nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlarla yapılan çalışmalar mevcuttur (Tablo 8).

**Tablo 8.** Dermal ve transdermal ilaç salımı amacıyla topikal ilaç formülasyonlarında CD'lerin kullanımı; salım ve permeabilite çalışmaları

İlaç	CD	Kaynak
Asitresin	RAMEB	130
Alkannin	HP- $\beta$ -CD	35
Beklometazon dipropiyonat	$\gamma$ -CD	226
Kapsaisin analogu	HP- $\beta$ -CD	112
Deksametazon asetat	$\beta$ -CD, HP- $\beta$ -CD	132
17 $\beta$ -Estradiol	HP- $\beta$ -CD	129
Etil 4- bifenil asetat	$\beta$ -CD, HP- $\beta$ -CD, DİMEB	9, 11
Hidrokortizon	$\beta$ -CD, HP- $\beta$ -CD, G <sub>2</sub> - $\beta$ -CD, RAMEB, CM- $\beta$ -CD	127, 129, 135
İbuprofen	HP- $\beta$ -CD	83, 84
İndometazin	$\beta$ -CD, DİMEB, DE- $\beta$ -CD	98, 157
Ketoprofen	HP- $\beta$ -CD	18
Liarozol	HP- $\beta$ -CD	232
Lidokain	HP- $\beta$ -CD, DİMEB, SBE- $\beta$ -CD	45
Melatonin	HP- $\beta$ -CD	111
Metil paraben	HP- $\beta$ -CD	201
Mikonazol	$\alpha$ - CD, HP- $\beta$ -CD	206
Naproksen	$\beta$ -CD	34
Piroksikam	HP- $\beta$ -CD	44
Prednisolon	$\beta$ -CD, $\gamma$ -CD	216
Prostaglandin E <sub>1</sub>	$\alpha$ - CD, $\beta$ -CD, CME- $\beta$ -CD	5, 242
Sulfanilik asit	$\beta$ -CD, DİMEB	157
Testesteron	HP- $\beta$ -CD	129
Tolnaftat	$\beta$ -CD, $\beta$ -CD polimeri	198
Tretinoin	$\beta$ -CD, HP- $\beta$ -CD, DİMEB	139, 140

CD'lerin çözüdürücü etkileri ile ilacın sıvağdan salımı arasında bir ilişki vardır. O zaman CD'lerin dermal ilaç absorpsiyonu üzerindeki arttıcı etkileri ilacın merhemden salımındaki artış ile bağlantılı olacaktır. Ayrıca sıvağ tiplerinin de CD'lerin ilaç salımı üzerindeki etkileri değışebilir.

İlaçların ciltten permeasyon hızları üzerinde CD'lerin etkisi ilaçların sıvıdaki termodinamik aktivitelerine ve cilt ile sıvı arasındaki partisyona bağlıdır. Termodinamik aktivitedeki artış, ilaçların ciltten permeasyon hızının artmasıyla sonuçlanacaktır. Termodinamik aktivite ilacın sıvı içindeki çözünürlüğü ile doğru orantılı olup, doymuş çözeltide maksimum düzeye ulaşır.

#### **1.7.7.2.4. Parenteral Uygulamalar**

CD'ler pek çok uygulamada faydalı olmalarına rağmen doğal CD'lerin parenteral uygulamaları oldukça sınırlıdır. Enjektabl preparatlar için  $\beta$ -CD'nin çözünürlüğü yeterli olmayıp, toksik etkilere yol açabilir. HP- $\beta$ -CD parenteral olarak tatbik edildiğinde nispeten daha az zararlıdır ve çözücü olarak kullanılabilir (27). DİMEB'in ise  $\beta$ -CD'e oranla daha az nefrotoksik olmasına bağlı olarak uygun bir parenteral ilaç taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (21).

CD'lerin çözüdürücü etkileri, daha yüksek kan seviyeleri oluşturabilecek daha yüksek ilaç konsantrasyonlarına sahip sıvı ilaç şekillerinin hazırlanmalarında faydalı olabilir. Frijlink ve arkadaşlarının (68) yaptıkları bir çalışmada naproksen ve flurbiprofenin HP- $\beta$ -CD ile hazırlanan kompleksleri farelere i.v. yoldan enjekte edildiğinde naproksenin vücut içindeki dağılımında önemli bir değişim görülmezken, flurbiprofeninde kompleksleşmeye bağlı bir değişim görülmüş, karaciğer, beyin, böbrek ve dalaktaki ilaç konsantrasyonlarının arttığı tespit edilmiştir. Karbamazepin-2-hidroksipropil- $\beta$ -siklodextrin kompleksinin köpekler için 20mg/kg dozunda i.v. yoldan uygulanması sonucunda iyi tolere edilmiş ve yüksek ilaç seviyeleri elde edilmiştir (26).

#### **1.7.7.2.5. Nazal Uygulamalar**

Artan nazal salım, nazal mukoza geçirgenliğindeki değişimlere, ilacın çözünürlüğündeki farklılıklara; ön-ilaç ve peptidler söz konusu olduğunda ise, ilaçların salım bölgelerindeki metabolizma değişimlerine bağlı olabilir.

##### **1.7.7.2.5.1. CD'ler ve Nazal Mukoza Geçirgenliği**

DİMEB'in yüksek molekül ağırlığına sahip FITC (flosseininizotiyosiyanat)-dekstranlarının geçirgenliğini önemli oranda arttırdığı tespit edilmiştir (171).

Farelere çözelti halindeki morfin hidroklorürün nazal uygulanmasını takiben morfinin sistemik yararlanımının derecesi opioidin çözelti şeklinde oral yoldan veya supozituar şeklinde rektal yoldan verilmesi sonucunda elde edilenden çok daha yüksek

olduğu bulunmuştur (219). DİMEB, morfinin nazal absorpsiyon hızını nazal epitel geçirgenliği kolaylaştırarak arttırmakta ve sonuçta serebrospinal sıvıya opioidin geçişi de artmaktadır. Halbuki HP- $\beta$ -CD muhtemelen membrandan geçişi daha güç olan kompleks oluşumuna yol açarak, morfinin plazma seviyesini uzatmaktadır.

#### **1.7.7.2.5.2. CD'ler ve Nazal Mukoza Hasarı**

Pekçok CD'in mukotoksitesite fareler üzerinde in situ nazal perfüzyon çalışmaları yapılarak incelenmiştir (171, 185). Mukoza hasarını şu sıraya göre tespit etmişlerdir: DİMEB>MEB>HP- $\beta$ -CD>HE- $\beta$ -CD $\geq$ SBE4- $\beta$ -CD. Ayrıca toksisite derecesinin CD'in hidrofobik özelliğine ve CD'lerin membranlardan kolesterol ve fosfolipidleri uzaklaştırma yeteneklerine bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

#### **1.7.7.2.5.3. Nazal Absorpsiyonun Arttırılması Amacıyla CD'lerin Kullanımı**

Diğer dokularda olduğu gibi nazal mukoza lipofilik ilaçlara geçirgen iken, protein ve peptidler gibi daha büyük molekül ağırlığına sahip polar maddelere karşı ise geçirgenliği düşüktür. CD'ler kullanılarak insulinin taşınabildiği bir çalışmada, DİMEB'in membran permeabilitesini arttırabilmesi ve insulinin metabolize olmasını inhibe etmesine bağlı olarak salımda artış görülmüştür (171).

#### **1.7.7.2.5.4. Çözünürlüğü Düşük Olan İlaçların Nazal Salımı**

Suda güç çözünen lipofilik ilaçların nazal salımları sınırlıdır. Bu tip ilaçların CD'ler ile çözündürülmesi sayesinde nazal uygulama ile sistemik salımları arttırılabilir. Bu durum daha çok oral yoldan uygulandıklarında ilk geçişte eliminasyona uğrayan ilaçlar için geçerlidir. Nazal epitelyumdan absorblanan ilaçlar karaciğerde ilk geçişte eliminasyona uğramadan sistemik dolaşıma katılırlar. Bu olaya, klasik iki örnek olarak oral uygulandıklarında yüksek oranda metabolize olan progesteron ve 17 $\beta$ -östradiol verilebilir (171, 219).

#### **1.7.7.2.6. Oftalmik Uygulamalar**

Oftalmik preparatta kullanılan bir sıvağ, oküler yüzey üzerinde irritasyona bağlı refleks ile gözyaşı oluşumu ve göz kırpmasına yol açarak ilacın akıp gitmesiyle sonuçlanan, iritan bir etki oluşturmamalıdır (219). Hidrofilik CD'ler özellikle de HP- $\beta$ -CD ve SB- $\beta$ -CD göz üzerinde toksik etki göstermeyip, göz damlası formülasyonlarında çok iyi tolere edilirler. CD'lerin oftalmik irritasyonu azaltmaları Reer ve arkadaşlarının (174)



diklofenak ve HP- $\beta$ -CD ile yaptıkları bir çalışmada gösterilmiştir. CD'lerin oftalmik preparatların stabilitelerini arttırdığı,  $\beta$ -CD ve HP- $\beta$ -CD ile hazırlanan indometazin sulu çözeltilerinin aylarca stabil kaldığı bildirilmiştir (143).

CD'ler ilaçların oftalmik salımını değişik yollarla arttırabilirler. Bunlardan ilki sudaki çözünürlüğü düşük olan ilaçların çözünürlüğünü arttırmaları, ikincisi ise kornea geçirgenliğini değiştirmeleridir (131, 171). Korneal geçirgenliğin artışı ise kornea hasarına bağlı olabilir. DİMEB ile kornea hasarı görülürken, HP- $\beta$ -CD ile korneada herhangi bir mikroskopik değişikliğe rastlanmamıştır. Hidrofilik CD'ler göz korneası gibi sıkı biyolojik bariyerlerden geçemeyip, ilaçları çözeltide tutarak ve korneal bariyer yüzeyinde yararlanımlarını arttırarak, lipofilik ilaçların oküler biyoyararlanımlarını arttırırlar (88). Usayapayant ve ark. (228) deksametazon asetatın oküler biyoyararlanımının HP- $\beta$ -CD ile arttırılabildiğini bildirmişlerdir.

CD'lerin oftalmik ilaçlardaki kullanımlarında sınırlamalar da mevcuttur. Eğer CD'ler doku hasarına yol açıyor veya arttırıyorsa bu durumda oftalmik uygulamalarda kullanılamazlar. CD'lerin güvenilirliği açıkça ortaya konulmalıdır (46). Bu yalnız korneal ve diğer oftalmik yapılarla sınırlı değildir, çünkü oftalmik olarak uygulanan sıvının büyük bir kısmı gözyaşı kanalıyla nazofaringeal boşluğa ve oradan da mide-barsak kanalına geçer.

CD'ler ayrıca benzalkonyum klorür ve parabenler gibi koruyucu maddeler ile etkileşmeye girerler (115, 171). Dolayısıyla CD'ler ile etkileşmeye girmeyen koruyucular tercih edilmelidir.

#### **1.7.7.2.7. Siklodekstrinlerin Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanımları**

Daha gelişmiş dozaj şekillerini planlamak amacıyla, hedeflenen bölgeye ilacın gerekli süre boyunca etkili ve tam olarak salınımı için, değişik tipte farklı materyaller geliştirilmektedir. CD'ler bunun için potansiyel adaydırlar, çünkü hem kompleksleşmede hem de farmasötik formülasyonlar için fonksiyonel taşıyıcı materyallerdir.

Plazma ilaç seviyeleri-zaman profilleri, hız-kontrollü ve zaman-kontrollü (delayed-geciktirilmiş salım) olmak üzere esas olarak iki ana gruba ayrılır. Hız-kontrollü tip ise, hızlı (immediate) salım, uzatılmış salım (prolonged) ve modifiye edilmiş (modified) salım olarak üçe ayrılır. Değişik CD'ler oral preparatlarda ilaç salımını modifiye etmek amacıyla kullanılırlar (Tablo 9).

**Tablo 9.** CD'ler ile ilaç salım bölgesi ve/veya zaman profilinin modifikasyonu

Salım şekli	Amaç	CD
<b>Hızlı salım</b>	Suda çözünürlüğü düşük olan ilaçların dissolusyon ve absorpsiyonlarının artırılması	HP- $\beta$ -CD, DİMEB, SB- $\beta$ -CD, Dallenmiş- $\beta$ -CD
<b>Uzatılmış salım</b>	Suda çözünen ilaçların salımlarının uzatılması	Etilenmiş $\beta$ -CD'ler Asetillenmiş $\beta$ -CD'ler
<b>Modifiye edilmiş salım</b>	Uzatılan terapötik etkilerle daha dengeli oral biyoyararlanımın sağlanması	Değişik CD'lerin ve/veya diğer yardımcı maddelerin birlikte kullanımı
<b>Geciktirilmiş-salım</b> - pH'ya bağlı salım - Bölgeye spesifik salım	(Enterik) İlaçların asitten korunması Kolon-hedefleme	CME- $\beta$ -CD İlaç-CD konjugatı

*Hızlı salım*, analjeziklerin, antipiretiklerin, koroner vazodilatörlerin vb. formülasyonlarında önem kazanmaktadır. Hidrofilik CD'ler steroidlerin, kardiyak glikozitlerinin, nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların, barbiturat, antiepileptik, benzodiazepin, antidiyabetik ve vazodilatörler gibi ilaçların oral biyoyararlanımlarını arttırmak amacıyla hidrofilik CD'ler kullanılmaktadırlar. Bu artışlar daha çok inklüzyon bileşiklerin oluşumuyla ilaçların çözünürlük ve ıslanabilirliklerinin artmasına bağlıdır. Absorpsiyon bölgesindeki endojen ve ekzojen maddelerle CD boşluğundaki ilacın yer değiştirmesiyle ilaç absorpsiyonu hızlanır (211). CD'ler sadece taşıyıcı maddeler olarak ve ilacın sulu ortamdan mide barsak kanallarındaki lipofilik absorpsiyon yüzeylerine taşınmasını sağlarlar.

HP- $\beta$ -CD, maltozil- $\beta$ -CD ( $G_2$ - $\beta$ -CD) ve sulfobutileter- $\beta$ -CD (SBE- $\beta$ -CD) gibi hidrofilik CD türevleri mide bağırsak kanalında hızla çözünen hızlı salım formülasyonlarında kullanılmışlardır (23, 89).

İlaçların hidrofilik CD'ler ile oluşturdukları hızlı çözünen kompleksler, sublingual ve bukkal uygulamalar için uygundur. Steroidlerin sublingual tabletler şeklindeki uygulamaları örnek olarak verilebilir (66, 164).

*Uzatılmış-salım* preparatlarının çoğu ilaçların uzun bir süre boyunca sabit kan seviyesini sağlayacak şekilde sıfırıncı-derece salımı veya pH değerine bağımlı olmayan bir salımı hedeflemektedirler. Bu tip bir formülasyonun ilaç kullanım sıklığının azaltılması, ilaç veriminin artırılması ve toksik etkilerin azaltılması gibi avantajları vardır. Bu amaçla suda çözünen ilaçlar için alkilenmiş ve asetillenmiş CD türevleri uygun taşıyıcılardır. Alkilenmiş CD'lerden DİMEB ve TRİMEB, diltiazem ve izosorbitdinitrat ile birlikte kullanılmışlardır (81). 2,3,6-tri-*O*-butiril- $\beta$ -CD (TB- $\beta$ -CD) biyoadhesiv özelliğinden dolayı oral ve transmukozal formülasyonlarda; 2,3,6-tri-*O*-

valeril- $\beta$ -CD (TV- $\beta$ -CD) ise film oluşturucu özelliğinden dolayı transdermal preparatlarda kullanılmaktadırlar (78).

*Geciktirilmiş salımda* ilacın barsak kanalında tercihi olarak salınımı söz konusu olduğundan, bir enterik preparat zaman-kontrollü salım olarak sınıflandırılabilir. Zayıf asidik grup taşıyan hidrofobik özellikteki yardımcı maddeler, düşük pH değerinde sudaki çözünürlüklerinin düşük olmalarına ayrıca asidik grubun iyonizasyonuna bağılı olarak nötral ve alkali ortamlarda çözünebilir olmalarından dolayı tercih edilirler. CME- $\beta$ -CD ilaç-CD kompleksinin seçici dissolusyonu için pH değerine bağımlı çözünürlük sağlamak amacıyla kullanılmıştır (221).

*Modifiye salıma*, kalsiyum kanal antagonisti olan, ilk geçişte metabolizmaya bağılı olarak kısa yarılanma ömrü olan dolayısıyla günde iki veya üç defa kullanılması gereken nifedipin örnek olarak verilebilir. Nifedipinin sudaki çözünürlüğünün düşük olması ve saklama esnasında dissolusyon hızında azalmaya bağılı olarak oral biyoyararlanımın düşük olması bazı farmasötik problemlere sebep olmaktadır (222). Buna dayanarak, Wang ve arkadaşları (235) uzatılmış bir terapötik etkiye sahip, daha dengeli bir oral biyoyararlanım elde etmek amacıyla nifedipinin salım hızını HP- $\beta$ -CD kullanarak geliştirdikleri çift katlı tablet ile modifiye etmeye çalışmış ve ticari preparata oranla çok daha yüksek oral biyoyararlanım elde etmişlerdir.

Ayrıca CD'ler protein-peptid ve bölgeye-spesifik salımda da kullanılmaktadırlar. CD'ler peptid ve proteinler ile etkileşerek, üç boyutlu yapılarını etkileyerek veya molekül-içi birleşmelerini inhibe ederek, onların kimyasal ve biyolojik özelliklerini değıştirirler. CD'ler büyüme hormonları, interlökin-2, albumin, globulin vb. biyomedikal önemi olan peptid ve proteinleri çözündürmek ve stabilize etmek amacıyla kullanılabilir. CD'ler protein ve peptidleri kimyasal ve enzimatik parçalanmaya karşı koruyabilirler. Bölgeye-spesifik salımda ise CD'ler hücre, kolon ve beyine hedeflemede kullanılmaktadırlar (49).

### **1.7.7.3. Siklodekstrinlerin İlaçların Fiziksel ve Kimyasal Stabilitesine Etkisi**

Bir farmasötik formülasyonda yer alan etken maddenin etkinliğı hidroliz, oksidasyon, buharlaşma, süblimasyon, sıcaklık ile bozunma, ışık ile bozunma veya formülasyondaki diğere maddelerle etkileşme sonucu azalabilir. Pek çok etken madde bu tip reaksiyonlara karşı CD'ler ile kompleks oluşturularak stabilize edilebilir. Fakat her zaman ilaç-CD kompleksi oluşturulması, ilacın stabilizasyonu ile sonuçlanmaz. Bazı durumlarda kompleksin toz etken maddeye göre daha dayanıksız olduğu gözlenmiştir.

CD'ler bozunma reaksiyonlarını yavaşlatabilir veya hızlandırabilirler. Diğer bir deyişle CD'ler enzimatik kataliz veya inhibisyonu taklit edebilirler. Bu özellikleri, etken maddenin CD boşluğuna uygun olup, içerikli bileşik oluşturup oluşturumamasına ve oluşan içerikli bileşiğin yapısına bağlıdır (3, 21, 122)

CD'lerin ilaçların stabilitesi üzerine etkisi dört ayrı bölümde incelenebilir:

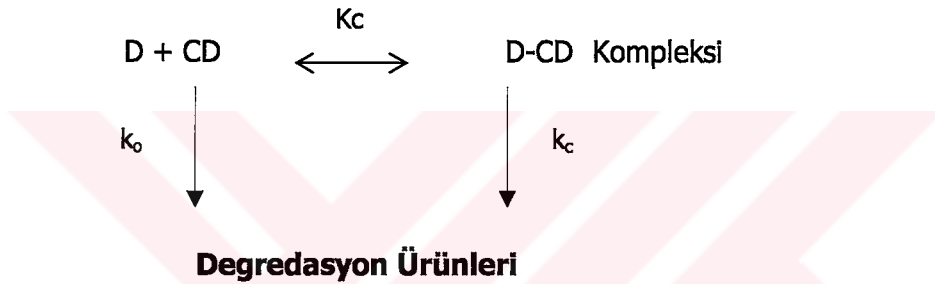
1. Sıcaklığa karşı stabilitenin sağlanması (termal stabilite)
  - a) Etken maddenin sıcaklığa karşı korunması (termal rezistansta artış)
  - b) Uçuculuğun azaltılması
2. Oksidasyona karşı stabilitenin sağlanması
3. Işık ile oluşan bozunma reaksiyonlarının önlenmesi
4. Çözeltideki dayanıklılığın artırılması

Bir etken madde sıcaklığın etkisi ile bozunmakta, süblime olmakta veya buharlaşmaktadır. Uçuculuğun azalması, etken maddenin kaynama noktasının yükselmesi veya sıvı maddenin buharlaşması, katı maddenin süblimasyon koşullarının değişmesi ile olmaktadır. Yani buharlaşma, erime ve süblimasyon sıcaklıkları artmaktadır. Değişik etken maddelerin sıcaklığa, oksidasyona ve ışığa karşı stabilitelelerinin artırıldığına dair bazı örnekler Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10.** Etken maddenin sıcaklığa, oksidasyona ve ışığa karşı stabilitenin sağlanması

	<b>Etken madde</b>	<b>CD</b>	<b>Kaynak</b>
<b>Sıcaklığa karşı korunması</b>	N-nitrozüre	$\alpha$ -CD	193
	Diklofenak sodyum	$\beta$ -CD	40
	Aspirin	HP- $\beta$ -CD	238
<b>Uçuculuğunun azaltılması</b>	N, N-dietil-3-metibenzamit	HP- $\beta$ -CD, $\gamma$ -CD	168
	Nitrogliserin	DİMEB	227
	Terpenler	G <sub>2</sub> - $\beta$ -CD	7
<b>Oksidasyona karşı dayanıklılığının artırılması</b>	Konjuge-linoleik asit	$\alpha$ -CD, $\beta$ -CD, $\gamma$ -CD	102
	Oleik asit	HP- $\alpha, \beta, \gamma$ -CD'ler	2
<b>Işığa karşı dayanıklılığının artırılması</b>	2-etilheksil-p-metoksisinamat	$\beta$ -CD, HP- $\beta$ -CD	182
	Nifedipin	$\beta$ -CD, HP- $\beta$ -CD, DİMEB	19

Ayrıca CD'ler etken maddenin sulu çözelti içindeki dayanıklılığını da arttırabilirler (118, 182, 217). Bu özellikleri onların hidroliz reaksiyonlarını engellemesi esasına dayanmaktadır. Örneğin esterlerin hidrolizinde kompleksleşme tam oluyorsa veya etken maddenin hidrolize uğrayan aktif merkezi CD boşluğuna tam yerleşiyorsa stabilite artmaktadır ve hidroliz hızı sadece kompleksin ayrışması ile oluşan serbest ester konsantrasyonuna bağlıdır. Buna karşın etken madde CD boşluğuna uygun değilse ve boşluğa kısmen yerleşmişse veya aktif merkez CD'in OH<sup>-</sup> grubuna yakın bir bölgeye gelecek şekilde kompleksleşme olmuşsa, o zaman reaksiyon hızı artmaktadır (4, 49). CD'lerin hidroliz reaksiyonlarındaki katalitik etkisi OH<sup>-</sup> grubunun nükleofilik hücumu ile meydana gelmektedir. 1:1 kompleksinin oluşumunda aşağıdaki denklem geçerlidir:



Bozunma hız sabitlerini hesaplamak için aşağıdaki eşitlikten faydaniılmaktadır:

$$\frac{[CD]}{k_0 - k_{CD}} = \frac{1}{k_0 - k_c} [CD] + \frac{1}{K_c(k_0 - k_c)} \quad (\text{Eşitlik 3})$$

[CD]: CD konsantrasyonu

$k_0$ : İlacın sulu çözeltideki bozunma hız sabiti

$k_{CD}$ : İlacın sulu çözeltide CD varlığında bozunma hız sabiti

$k_c$ : Kompleksleşmiş ilacın bozunma hız sabiti

$K_c$ : Kompleksin stabilite sabiti

\*  $k_0 > k_c$  ise CD kompleksleşmesinin stabilize edici etkisi,  $k_c > k_0$  ise CD kompleksleşmesinin destabilize edici etkisi vardır.

CD kompleksleşmesi ile ilacın stabilizasyon/destabilizasyon derecesi yalnız kompleksleşmiş ilacın bozunma hız sabitine ( $k_c$ ) bağlı olmayıp ayrıca kompleks içinde bulunan ilacın oranına da (bu değer de  $K_c$ 'ye bağlıdır) bağlıdır. Stokiyometri (Misafir:Ev

sahibi molar oranı) kompleksleşmenin stabilize/destabilize edici etkisini etkileyecektir. Artan CD konsantrasyonu ile dimerizasyonun hızı azalacaktır. Sistemin entalpisi kompleks oluşumu esnasında düşerken kompleksleşme artacaktır (artan  $K_c$  değeri). Bu yüzden de düşük sıcaklıklarda daha iyi stabilizasyon sağlanır. Örneğin aspirin bir fenolik asetat esteridir ve bu yüzden de sulu çözeltilerde stabil değildir. Alkali ortamda aspirinin  $\beta$ -CD ile kısmi olarak kompleksleştiği ve molekülün fenil kısmının CD boşluğuna yerleştiği, fakat açıkta kalan karbonil grubunun CD'nin hidroksil grubuna yaklaşmasından dolayı CD'nin reaksiyon hızını arttırdığı bilinmektedir. Asit vasatta CD tamamen moleküler formdadır, iyonizasyon söz konusu değildir, yani CD'nin olumsuz bir etkisi yoktur.  $\beta$ -CD ile oluşan komplekste, aspirin molekülü  $\beta$ -CD molekülüne tam yerleştiği için proton veya su molekülünün aspirinin karbonil grubuna ulaşması zordur ve reaksiyon hızı düşmektedir.  $\alpha$ -CD boşluğu aspirin molekülü için uygun değildir,  $\gamma$ -CD boşluğu ise büyük olduğu için proton veya su molekülü boşluğun içine penetre olarak aspirin molekülünü etkileyebilir (4).

Katı haldeki degradasyon kinetiği genellikle daha karmaşık olup, sulu çözeltilerde daha yavaş ilerler. Bu yüzden de, CD'lerin ilaçların katı hal parçalanmaları üzerine daha az çalışma mevcuttur. Katı CD-ilac kompleksleri saf lipofilik maddeye göre sudaki çözünürlükleri daha yüksek olduğundan, nemin ilerlettiği katı hal bozunması, suda çözünen CD-ilac komplekslerinin oluşumu ile hızlanacaktır.

### I.7.8. CD İçeren Dünyadaki Bazı Ticari Preparatlar

CD içeren dünyadaki bazı ticari preparatlar Tablo 11'de görülmektedir.

**Tablo 11.** CD içeren dünyadaki ticari preparatlara örnekler

İlaç/ CD	Ticari İsmi	Formülasyon şekli	Firma/Ülke
PGE <sub>1</sub> /α-CD 20 µg/ ampul	Provastavasin	i.a.	Ono/ Japonya
PGE <sub>1</sub> /α-CD 500 µg/ ampul	Prostandin 500	infüzyon	Schwarz / Almanya
PGE <sub>2</sub> /β-CD	Prostarmon	s.l	Ono/ Japonya
OP-1206/α-CD	Opalmon	s.l	Ono/ Japonya
Piroksikam/β-CD	Brexin	tablet	Chiesi/ İtalya, Promedica/Fransa, Robapharm/ Fransa
Piroksikam/β-CD	Brexidol	tablet	Nycomed/ İskandinavya Lauder/ Almanya
Piroksikam/β-CD	Cycladol	supozitivar	Masterpharm/ İtalya, Belçika, Hollanda, İsviçre
Beneksat/β-CD	Ulgut	kapsül	Shionogi/ Japonya
	Lonmiel	kapsül	Teikoku/ Japonya
İyot /β-CD	Mena-gargle	gargara	Kyushin/ Japonya
Deksametazon/β-CD	Glymesason merhemi	merhem	Fujinaga/ Japonya
Nitrogliserin/ β-CD	Nitropen	s.l.	Nippon Kayaku/ Japonya
Sefotiam hekzetil HCl/α-CD	Pansporin T	tablet	Takeda/ Japonya
ME 1207/β-CD	Meiact	tablet	Meiji Seika/ Japonya
Tiyaprofenik asit/β-CD	Suramyl	tablet	Roussel-Maestrelli/ Japonya
Klördiazepoksit/β-CD	Transillium	tablet	Gador/Arjantin
Hidrokortizon/HP-β-CD	Dexacort	ağız çalkalama çözeltisi	Icelandic Pharm/ İzlanda
İtrakonazol/HP-β-CD	Sporanox	çözelti	Jassen/ Belçika, ABD
Sarımsak yağı	Xund, Tegra Garlessence	draje tablet	Biopharm, Hermes/Almanya CTD/ ABD

### I.7.9. CD İçeren Türkiye'deki Ticari Preparatlar

- CYCLADOL Tbl. : İ.E. ULGAY 20 mg, 20 tbl. lik blister (Piroksikam+β-CD)

### I.8. Antifungal Ajanlar

Son yıllarda antifungal terapide pek çok yeni gelişmeler kaydedilmiştir. Bazı antifungal ilaçlar toksisitenin azaltılması amacıyla tekrar formüle edilmiş ve etkilerin artırılması amacıyla ilaçların yeni türevleri geliştirilmiştir.

Bugün tıp alanında yeni, geniş spektrumlu antibiyotiklere olan gereksinim her geçen gün artmaktadır. Hekimler sürekli olarak fungal patojenlere maruz kalmış hastalarla karşılaşmaktadırlar. AİDS, yetersiz beslenme, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, maruz kalınan cerrahi malzemeler ve kanser tedavisi veya

transplantasyona bağlı immunosupresif tedavi gibi faktörlere bağlı olarak, bu tip hasta popülasyonunda bir artış görölmektedir (42, 104).

Bu gruptaki antibiyotikler ve sentetik ilaçlar, cilt ve mukozaların lokal mantar enfeksiyonlarına karşı etkili ilaçlardır. Antibakteriyel etkileri çok zayıftır veya hiç yoktur. Antifungal ilaçlar genel olarak antibakteriyel ilaçlara göre daha toksik ilaçlardır; bunun temel nedeni mantar hücrelerinin prokaryotik olan bakteri hücrelerinin aksine, memeli hücreleri gibi ökaryotik olmalarıdır. Bundan dolayı antifungal ilaçların, her ikisi de ökaryotik olan mantar ve memeli hücresi arasındaki seçicilik olasılığı düşüktür.

Antibiyotik olmayan bazı sentetik ilaçlar da genellikle lokal uygulanmak suretiyle fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. Bunlardan bazıları (ketokonazol, fenkonazol, fluztozin, mikonazol ve iyodürler) sistemik uygulanabilirler. Sentetik antifungal ilaçlar içinde imidazol ve triazol türevleri, başta ketokonazol olmak üzere cilt ve mukozaların lokal mantar enfeksiyonlarının tedavisinde önemli gelişmelere neden olmuşlardır (99)

Mantar enfeksiyonları sistemik ve yüzeysel olmak üzere genellikle iki ana sınıfa ayrılır. Ancak bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antifungal ajanlar arasında kesin bir sınır çizilemeyip, azoller (imidazol-triazol) ve polien antifungal ajanları sistemik veya topikal olarak kullanılabilirken, benzer bir şekilde, pek çok yüzeysel mikoz, sistemik veya topikal olarak da tedavi edilebilir (73).

Azoller, imidazol ve triazoller olmak üzere iki gruba ayrılan sentetik bileşiklerdir. İmidazollerde iki adet, triazollerde üç azot bulunur. Her iki sınıf da aynı antifungal spektrum ve etki mekanizmasına sahiptir. Azollerin primer etki mekanizmaları ergosterolün sentezi için gerekli bir enzim olan C-14  $\alpha$ -demetilazın inhibisyonudur (210). Topikal olarak yüksek konsantrasyonlarda tatbik edilebilen bu ajanlar direkt olarak sitoplazmik zara hasar verirler. Antifungal spektrum in vitro olarak çok geniş olmasına rağmen yalnızca fungostatik özellik mevcuttur. İmidazollere klotrimazol, mikonazol, ketokonazol, ekonazol, oksikonazol; triazollere ise terkonazol, itrakonazol, flukonazol örnek olarak verilebilir. Klotrimazol gibi bazı azoller, direkt olarak mantar sitoplazmik membranının geçirgenliğini artırırılar ancak gerekli olan konsantrasyonlar yalnız topikal uygulama için mümkündür. Sistemik triazoller daha yavaş metabolize olurlar ve imidazollere göre insanlardaki sterol sentezi üzerine daha az etki gösterirler. Uzun süreli azol tedavisi esnasında azollere karşı yavaş yavaş direnç gelişir ve ileri derecede HIV-enfeksiyonuna ve orofaringeal veya ösafageal kandidaya sahip hastalarda klinik başarı sağlanamaz.



İmidazol ve triazollerin mantarlar üzerinde esas etkileri mikrozomal sitokrom P-450'ye bağımlı enzim sistemini inhibe etmeleridir. Böylece imidazol ve triazoller sitoplazmik membran için gerekli olan ergosterolün biyosentezini bozarak, 14- $\alpha$ -metilsterollerinin birikmesine neden olurlar.

İmidazol halkası pek çok sentetik organik bileşiğe antifungal aktivite kazandırır. İmidazollerin çoğu yüzeysel ve derin patojenlerin geniş bir sınıfına karşı benzer bir in vitro aktivite gösterir. İmidazollerin N-sübstitüsyonu ile imidazollerle aynı etki mekanizmasına sahip, imidazollere benzer veya daha geniş etki spektrumu gösteren ve insanlardaki sterol sentezi üzerine daha az etkili olan triazoller ortaya çıkar. Hem imidazoller hem de triazoller C-14 $\alpha$  metilsterollerin birikmesine sebep olacak şekilde sitokrom P-450 enzimlerinden birisine bağlanarak mantarlardaki C-14 $\alpha$  demetilasyonu inhibe ederler ve ATPaz ve elektron transport enzimleri gibi membrana bağımlı enzim sistemlerinin fonksiyonlarını bozarak, normal bir mantar sitoplazmik membranı için gerekli bir sterol olan ergosterol konsantrasyonlarında bir azalmaya yol açarlar. Buna bağlı olarak da mantarın büyümesi engellenmiş olur.

Sitokrom P-450'nin inhibisyonu memelilerde testesteron ve kortizolün de azalmasına sebep olur.

Yeni triazoller, daha az hormonal inhibisyon, daha seyrek ilaç etkileşimi, parenteral formülasyon, geniş spektrum, vücut sıvılarına daha iyi dağılım, daha az mide-barsak rahatsızlığı ve daha düşük hepatotoksisite gibi özelliklerine bağlı olarak ketakonazole oranla daha çok tercih edilirler. Nitekim tüm bu özelliklere sahip ideal bir triazol henüz mevcut değildir. Ayrıca belirli türlerde azollere rezistans gelişmektedir.

### **I.8.1. Mantar Enfeksiyonlarının ve Antifungal Tedavinin Genel Özellikleri (137)**

Tedavi açısından mantar enfeksiyonları (mikozlar) 3 gruba ayrılırlar. Bunlardan mukokutanöz mantar enfeksiyonları ve sistemik mantar enfeksiyonları immun sistemi yeterli kimselerde pek görülmez, buna karşılık nötropenik hastalarda immunosupresyon yapılmış hastalarda ve AİDS'li kişilerde nispeten sık görülürler.

#### **I.8.1.1. Dermatofitik mantar enfeksiyonları**

Dermatofitik mantar enfeksiyonlarından en sık görülenleri saç, kıl ve tırnaklarda yerleşen enfeksiyonlardır. Ciltte esas olarak stratum korneumu tutarlar. Ortak olarak dermatofit mantarlar diye adlandırılan *Epidermatophyton*, *Trichophyton* ve

*Microsporum* türleri tarafından oluşturulurlar. Oluşturdukları enfeksiyonlar "tinea" genel adıyla adlandırılırlar. Özel durumlar dışında, kural olarak topikal ajanlarla tedavi edilirler.

Topikal ajanların kullanımı epidermis, saç, tırnak ve kornea enfeksiyonları ile sınırlandırılmıştır. Kutanöz kullanım amacıyla uygulanan preparatlar, *Tinea corporis*, *T. pedis*, *T. cruris*, *T. versicolor* ve kutanöz kandidiazis enfeksiyonlarında etkilidir. Bunlar 3-6 hafta süre ile günde 2 defa uygulanırlar. Bu tipteki uygulamalar *sporotrichosis*, *blastomycosis* veya *chromomycosis* gibi derin kutanöz enfeksiyonlarda, oral, vajinal veya oküler kullanım için etkili değildir. Yüzeysel enfeksiyonların tedavisinde topikal veya sistemik ajanın seçimi mantarın tipine ve lezyonun olduğu bölge ve derecesine bağlıdır. Topikal ajanlar içinde formülasyon seçimi çok önemlidir. Krem ve çözeltiler çatlamış ve iltihaplı bölgeler için tercih edilir. Spray ve aerosoller de dahil olmak üzere bu tip preparatların hiçbirisi göze veya vajinaya tatbik edilemezler.

Topikal ajanların yüzeysel mikozlardaki verimi yalnız lezyonun tipine ve ilacın etki mekanizmasına bağlı olmayıp, formülasyonun viskozitesine, hidrofobitesine ve asiditesine de bağlıdır.

Eğer mantar bu ilaçlara rezistan ise sistemik ilaç tedavisi yapılır. Griseofulvin, ketokonazol, itrakonazol, terbinafin yüzeysel kutanöz enfeksiyonların oral tedavisinde tercih edilirler.

### **I.8.1.2. Mukokutanöz Mantar Enfeksiyonları**

Bu tür mikozlar esas olarak kandida türü mantarlar (daha çok *Candida albicans*) tarafından oluşturulurlar. Bu mantarlar ıslak kalma olasılığı fazla olan cilt bölgelerini ve mukozaları severler. Genellikle diyabet, uzun süren glikokortikoid veya geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve benzeri predispozisyon yapan faktörlerin eşliğinde ortaya çıkarlar.

Vulvovajinal kandida bu tip mantar enfeksiyonlarına örnek olarak verilebilen ve ciddi bir kronik rahatsızlığa yol açabilen yaygın bir hastalıktır. Vajinal tablet ve kremler tercihen kalış süresini uzatmak amacıyla yatmadan önce günde bir defa kullanıma uygun olacak şekilde piyasada mevcuttur. Eğer kandida, vulva ve perineuma dek ilerlemişse, topikal ve vajinal olarak kullanılan kremler tabletlere oranla daha avantajlı olabilir. Vajinal tedaviye bağlı yan etkiler oldukça azdır. Herhangi bir imidazole karşı gelişen allerji diğer imidazolün kullanımına engel olur. Preparatlar arasında değişebilen lokal iritasyon veya yanma ciddi bir problem olarak değerlendirilmez.

### I.8.1.3. Sistemik Mantar Enfeksiyonları

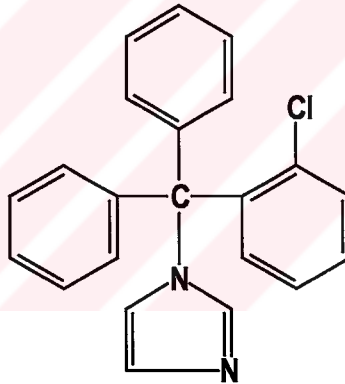
Bunlar, yerleşme alanına göre, derin ve cilt altı (hipodermik) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Genelde seyrek görülürler ve daha ziyade immun yetmezliği olan kişilerde ortaya çıkarlar. Derin mikozların tedavisinde amfoterisin B, flusitozin, imidazoller (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol), triazoller, lipopeptidler, diğer ajanlar (immunomodulatörler) tercih edilir.

### I.8.2. KLOTRİMAZOL (KLT)

#### I.8.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri (36, 207, 208)

Metilimidazol türevi sentetik bir antifungaldir.

Açık formülü: 1-(o-kloro- $\alpha,\alpha$ -difenilbenzil) imidazol, kapalı formülü:  $C_{22}H_{17}ClN_2$  şeklindedir. Kimyasal yapısı Şekil 23'de görülmektedir.



**Şekil 23.** Klotrimazol'ün kimyasal yapısı

Molekül ağırlığı: 344.84'tür.

Erime noktası 142-149° arasında değişir. Zayıf bazik karakterde beyaz, açık sarı kristal bir tozdur. Suda çok az; aseton, kloroform, etilasetat, dimetilformamitte çözünür. 1 kısım 10 kısım % 96'lık etanolde ve kloroformda, 100 kısım eterde çözünür. Sulu asitlerde ısıtma ile hızla hidrolize olur. FT-IR spektrumunda 765, 752, 708, 1075, 741, ve 1205 dalga sayılarında karakteristik pikler vermektedir (KBr disk). Metanollü çözeltilisinin UV spektrumu alındığında 254 ve 260 nm dalda boylarında iki maksima verir. Ağzı sıkı kapalı kaplarda ışıktan korunmalıdır.

İnce tabaka kromatografisi ile teşhisi: Silikagel G'nin kaplama materyali olarak, toluen:propanol:13.5 M amonyak (180:20:1) karışımının mobil faz olarak kullanıldığı İTK çalışmasında, KLT'ün kloroformdaki % 5'lik ve % 0.01'lik (a/h) çözeltilerinden 10 µL plağa tatbik edilir, sürükleme yapıldıktan sonra % 10'luk etanolik sülfürik asit çözeltisi püskürtülür ve 105°C'de 30 dk süre ile ısıtıldığında kromatogramdaki her iki çözelti aynı R<sub>f</sub> değerini vermelidir.

Kurutma ile kayıp: 105°C'de kurutulduğunda ağırlığının % 0.5'inden fazlasını kaybetmemelidir.

Sülfat külü miktar tayini: % 0.1'den fazla olmamalıdır.

### **I.8.2.2. Antifungal Spektrum (175)**

Diğer azol yapılı antifungal ilaçlar gibi KLT de etkisini fungal hücre membranı üzerinde gösterir. Lanosterolün ergosterole dönüşümünü sağlayan bir sitokrom P-450 enzimi olan 14-α-demetilaz ile etkileşerek hücre membranının esas bileşenlerinden biri olan ergosterol sentezini inhibe eder. Ergosterol inhibisyonu hücrenin geçirgenliğini artırarak hücre içinde bulunan fosforlu bileşikler ile potasyumun hücre dışına kaçmasına yol açar. Azol yapısı taşıyan bileşiklerin antifungal aktivitelerinde membran fosfolipitleriyle etkileşme, mayaların misel formlarına dönüşümünün inhibisyonu, trigliserit ve/veya fosfolipit biyosentezinin etkinliğinin azaltılması da diğer mekanizmaları oluşturabilir (178). KLT hücre membranında kalsiyum ve potasyum hareketlerini inhibe eder. Bu etkisi hem in vitro hem de hayvan çalışmalarında gösterilen antitümör etkisini açıklayabilir.

KLT patojenik dermatofit, maya, *Malassezia fufur*'un gelişimini engelleyen geniş spektrumlu bir antifungaldir. İzole edilmiş *Trichopyton rubrum*, *T. mentogrophytes*, *Epidermaphyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans* üzerinde fungusit etki gösterir. *Tinea pedis*, *T. cruris*, *T. corporis*'in topikal tedavisinde ekonazol ve mikonazol ile ilk sırayı paylaşır. *Candida albicans*' in sebep olduğu kandidiazis, *Pityrosporon abiculare*'nin sebep olduğu *T. versicolor* ve *Vulvovaginal candidiazis*'in tedavisinde kullanılır.

### **I.8.2.3. Absorbsiyonu ve Metabolizması (73, 99, 175)**

KLT sistemik olarak kullanılmaz. Oral pastilleri lokal tedavi amaçlı kullanılır. Topikal uygulamada epidermise penetre olur ancak sistemik absorpsiyon çok düşüktür.

KLT'ün deriden absorpsiyonu % 0.5'ten düşüktür, vajinal absorpsiyonu ise % 3-% 10 arasındadır. Fungosidal konsantrasyonlar tatbik edildikten 3 gün süreyle vajinada mevcut kalır. Absorbe edilen düşük miktardaki ilaç karaciğerde metabolize olur ve safrayla atılır.

#### **I.8.2.4. Yan Etkileri (73, 113, 134)**

KLT kullanan kişilerin bazılarında deri üzerinde batma, eritem, ödem, prürit, vezikasyon, kontakt alerjik dermatid ve ürtikere rastlanmıştır. Vajinaya tatbik edildiğinde kullanan kişilerin % 1.6'sında yanma hissi, abdominal kramplar, idrar sıklığında artışa rastlanılmıştır. Oral olarak kullanıldığında ise gastrointestinal irritasyon, kolik, epigastrik ağrı, bulantı-kusma ve diyareye yol açabilir. Ayrıca nötropeni ve mental depresyon görülebilir.

#### **I.8.2.5. Terapötik Kullanımı (73, 175)**

KLT'ün % 1'lik krem, losyon ve çözeltisi, % 1-% 2'lik vajinal kremi; 100, 200 veya 500 mg vajinal tabletleri, 10 mg'lık pastilleri mevcuttur. Deriye günde iki defa uygulanır. Vajinaya ise 100 mg'lık tabletleri 7 gün boyunca günde 1 defa, 200 mg'lık tableti günde 1 defa 3 gün süreyle, veya 5 g % 2'lik kremi 3 gün süreyle, veya % 1'lik kremi 7 gün süreyle kullanılabilir. 100 mg'lık tabletleri gebe olmayan kadınlarda günde bir defa 3 gün süreyle kullanılabilir. KLT dermatofit hastalıklarının % 60-%100'ünü tedavi ettiği bildirilmiştir. Kutanöz kandidiazisde bu oran % 80-100 arasında değişir. Vulvovajinal kandidiazisin 7 gün süreyle tedavisinde tedavi oranı yaklaşık % 80 dir.

#### **I.8.2.6. İlaç Etkileşimleri**

Amfoterisin B, Nistatin, Takrolimus, Vinblastin sülfat, Vinkristin sülfat

#### **I.8.2.7. Türkiye'de Kullanılan Müstahzarları**

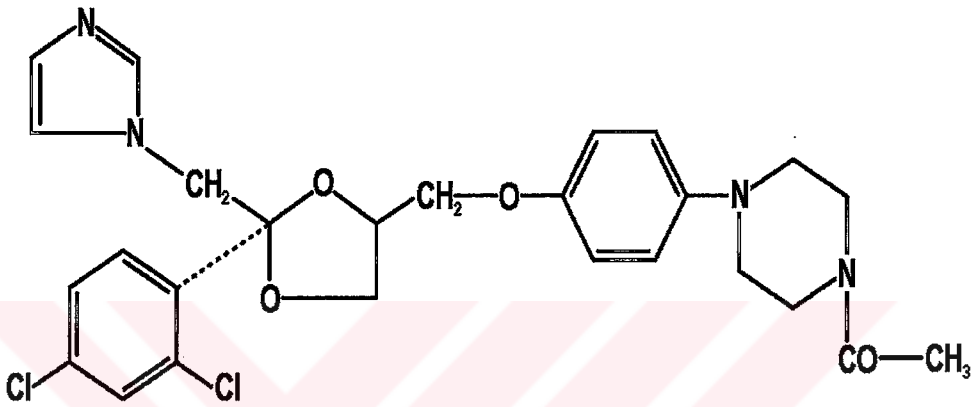
- Canesten Krem (% 1) BAYER
- Clozol Pomad (% 1) İLSAN İLTAŞ
- Fungosten Krem (% 1) MULDA
- Gyno Canesten 1 vajinal tablet (500 mg) BAYER
- İmazol Krem (Kombine) ORVA

### I.8.3. KETOKONAZOL (KET)

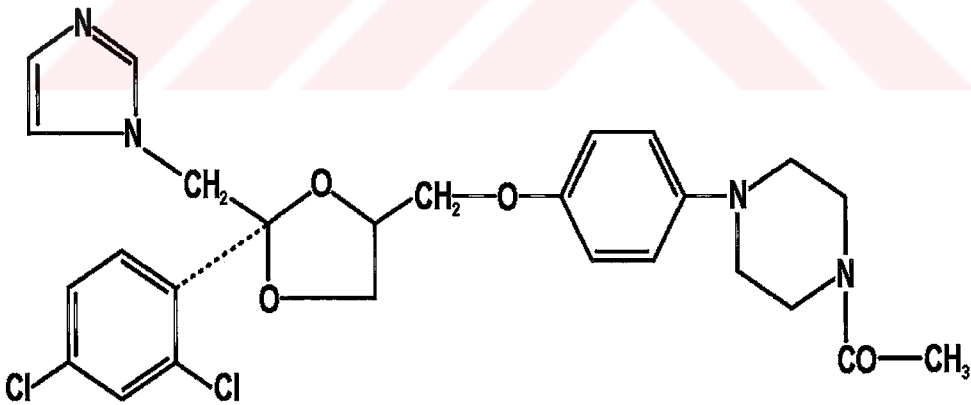
#### I.8.3.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri (208)

KET, oral uygulamada etkili olmasına bağlı olarak, KLT ve mikonazol gibi diğer imidazol antifungallerinden farklılık gösteren bir sentetik imidazol türevidir.

Açık formülü: cis-1-asetil-4-{4-[2-(2,4-diklorofenil)-2-imidazol-1-imetil-1,3 dioksan-4-imetoksi]fenil}piperazin, *kapalı formülü*:  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$  şeklindedir. Kimyasal yapısı



Şekil 24'de görülmektedir.



Şekil 24. Ketokonazol'ün kimyasal yapısı

Molekül ağırlığı: 531.44'tür. Erime noktası: 146-152° arasında değişir. Beyaz kristalize bir tozdur. Suda çözünmez, 1 kısmı; 54 kısım etanol, 2 kısım kloroform ve 9 kısım metanolde çözünür. UV spektumu: Sulu asitlerde 269 nm, sulu alkalilerde 287 nm, metanolde 244 ve 296 nm'lerde maksimum verir. FT-IR spektrumunda 1507,

1640, 1240, 1258, 1200 ve 1221 dalga sayılarında karakteristik pikler vermektedir (KBr disk). Ağzı sıkı kapalı kaplarda korunmalıdır.

İnce tabaka kromatografisi ile teşhisi: KET'ün konsantrasyonları sırasıyla 30 mg/mL test çözeltisi, 10 mg/mL standart çözelti olacak şekilde kloroformdaki çözeltisi hazırlanır. Bu çözeltilerden 10 µL 0.25 mm kalınlıkta silikajelle kaplı ince tabaka plağına tatbik edilir. Daha sonra n-hekzan:etilasetat:metanol:su:glasiyel asetik asit (42:40:15:2:1) karışımından hazırlanan mobil faz kullanılarak sürükleme yapılır. Plak kurutulup iyot buharlarına tabi tutulduktan sonra standart çözelti ile test çözeltisi aynı Rf değerini göstermelidir.

Kurutma ile kayıp: Vakumda 80°C'de 4 saat süreyle kurutulduğunda ağırlığının % 0.5' inden fazlasını kaybetmemelidir.

Miktar tayini: USP XXIII'de önerilen titrimetrik yöntem ile yapılır. Bunun için, 200 mg KET 40 mL glasiyel asetik asit içinde çözündürülüp, 0.1 N perklorik asit ile titre edilir. Titrasyonun bitişi potansiyometrik olarak tayin edilir. 1 mL 0.1 N perklorik asit 26.57 mg KET'e eşdeğerdir.

### **1.8.3.2. Etki Mekanizması ve Antifungal Spektrumu (134, 149)**

KET imidazol grubu antifungal bir ilaçtır. Diğer antifungal ilaçlar içerisinde antifungal aktivite için gereksinim duyulan dozlardan daha yüksek dozlarda adrenal steroidlerin sentezini inhibe edebilme özelliği olan tek ilaçtır. KET etkisini mantarların hücre zarındaki primer sterol olan ergosterolün sentezini bloke ederek gösterir. Bu etkisi bir sitokrom P-450 enzimi olan ve lanosterolün ergosterole dönüşümünü sağlayan C-14 α-demetilaz enziminin blokajı sonucunda ortaya çıkar. Blokaj sonucunda membranın fonksiyonu bozulduğundan hücrenin geçirgenliği artar. Klinik olarak uygulanan konsantrasyonlarda fungostatik özellik gösterir. KET doza bağımlı olarak fungusit veya fungostatik etki gösterebildiğinden daha yüksek konsantrasyonlarda mantar hücre membranı üzerinde direkt fizikokimyasal etki de yapar ve bu şekilde fungusit etki gösterir. KET insanda aldosteron, kortizol ve testesteron sentezi de dahil olmak üzere sterol sentezini inhibe edebilir. KET'ün testesteron sentezi üzerindeki etkileri, kortizol sentezi üzerindeki etkilerine oranla daha düşük dozlarda ortaya çıkar. (99, 134, 149, 175)

KET geniş spektrumlu bir antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. *Candida spp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Malassezia furfur*, *Aspergillus spp.*, *Sporothrix*

*shenckii*, *Epidermaphyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Tricophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* ve bazı bakteriler dahil çoğu dermatofite karşı aktivite gösterir. En fazla kandidiazis'e karşı etkilidir.

Fungal enfeksiyonların tedavisinde genellikle kullanılan doz günde 200 mg'dır. Eğer yeterli cevap alınamadıysa bu doz 400 mg'a çıkartılabilir. Kronik vajinal kandidiyazis'in tedavisinde 5 gün süreyle günde 400 mg kullanılır. Pek çok mantar enfeksiyonunda tedavi süresi belirlenemese de KET sistemik enfeksiyonlarda en az 6 ay süreyle uygulanmalıdır. KET % 2'lik kremi halinde topikal olarak, ciltteki kandida ve tinea enfeksiyonlarının tedavisinde ve *Pityriasis versicolor* tedavisinde günde 1-2 defa kullanılır. Semptomlar kaybolduktan birkaç gün sonra da tedaviye devam edilmelidir.

### **I.8.3.3. Absorbsiyonu**

#### **I.8.3.3.1. Oral uygulama (16, 41, 137)**

KET gastrik salgılarda çözünür ve mideden hızlı bir şekilde absorbe olmadan önce hidroklorür tuzuna dönüştürülür. Oral KET'ün biyoyararlanımı mide içi pH değerinin bir fonksiyonudur. Gerçekten de KET'ün absorpsiyonu için asidik bir ortama gereksinim vardır. KET'ün absorpsiyonu bireylere göre değişkenlik gösterir. Mide bağırsak kanalında görülebilecek önemli bir hastalık düşük kan seviyelerine yol açabilir. Aynı oral doz uygulandıktan sonra serum pik konsantrasyonlarında geniş bir bireysel varyasyon olmasına rağmen KET iyi emilir. Oral yoldan alındığında plazmada pik konsantrasyonlarına 1-4 saat içinde ulaşılır. 200 mg oral dozun verilmesinden 2-4 saat sonra pik serum konsantrasyonları 2-3 µg/mL olarak bulunmuştur. Biyoyararlanımı yaklaşık olarak % 75 olarak tespit edilmiştir. KET zayıf dibazik bir bileşiktir ( $pK_{a1}= 6.51$ ;  $pK_{a2}= 2.94$ ) ve pH değerinin 3 ten düşük olduğu durumlar dışında suda çözünmez. KET tabletlerinin in vitro dissolusyonu pH değerine bağlıdır. pH 2 ve 3 değerlerinde KET'ün dissolusyonu hızlıdır (5 dk'da % 85' inden fazlası ve 30 dk içerisinde tümü çözünür). pH 6 değerinde 1 saat sonrasında KET'ün sadece % 10'u çözeltidedir. Sonuç olarak KET'ün absorpsiyonu mide asiditesini etkileyen faktörlerden etkilenir.

- *Mide asiditesinin etkisi*

Histamin H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri ve antiasitler KET absorpsiyonunu azaltır.

- *Yiyecek etkisi*

KET absorpsiyonu genellikle yiyecek ile artırılır. Bunun nedeni safra salgılarının artması sonucu çözünürlüğünün hız ve kapsamının artması ya da gastrik boşalmanın gecikmesidir. Yemekten hemen önce veya yemek sırasında alınmalıdır.



- *Formülasyonun etkisi*

KET'ün absorpsiyonu formülasyona asidik bileşiklerin eklenmesi veya dışarıdan asit kullanımı ile arttırılamamıştır. KET'ün suspansiyon tipindeki 20g/L 20 mL, 80g/L preparatı da 5 mL tek doz halinde uygulandığında, birbirlerine ve 2 adet 200 mg KET içeren kapsüllere benzer biyoyararlanım göstermişlerdir.

- *Hastalık halinin etkisi*

KET absorpsiyonu böbrek yetmezliğinde ve kemik iliği transplantasyonu sonrasında azalır.

### **I.8.3.3.2. Vajinal Uygulama**

Vajinal supozituvarlardan KET'ün sistemik absorpsiyonu çok düşüktür. Bu oran 400, 800 ve 1200 mg KET içeren vajinal supozituvarlardan % 1'den daha fazla değildir.

### **I.8.3.3.3. Topikal uygulama**

Topikal uygulama sonrasında KET'ün sistemik absorpsiyonu yoktur. 10 g %2'lik KET kreminin 12 sağlıklı gönüllünün sırt, kol ve göğüsüne uygulanması sonucunda serumda tespit edilememiştir. *Tinea pedis* ile etkilenen cilde % 2'lik kreminin tatbik edilmesi sonucunda plasmada KET bulunamamıştır.

### **I.8.3.3.4. Dağılımı (93, 205)**

KET'ün dağılımı alınan doku örneğine, mevcut olabilecek hastalığa, tedavinin dozu ve süresine göre değişir. KET kan-beyin engelini aşamaz, ancak fungal menenjit halinde sadece sınırlı bir miktarda serebrospinal sıvıya geçebilir. KET'ün idrar konsantrasyonları genellikle düşüktür. Vajinal salgılar, tükürük ve anne sütünde düşük konsantrasyonlarda KET'e rastlanılmıştır. KET % 83.7 oranında plazma proteinlerine (en fazla albumin) ve % 15.3 oranında eritrositlere bağlanır. İlacın % 1'i serbest halde kalır. Hayvan çalışmaları bağlanmanın monooksijenaz kompleksinin sitokrom P-450 bileşeninden olduğunu gösterir.

### **I.8.3.3.5. Eliminasyonu ve Metabolizması (134)**

Absorpsiyon sonrasında çok iyi metabolize olur. İnsanlarda metabolik yolak imidazol halkasının oksidasyonu, okside imidazolün degradasyonu, oksidatif O-dealkilasyon, piperazin halkasının oksidatif degradasyonu ve aromatik hidroksilasyon

şeklinde gerçekleşir. KET karaciğerde metabolize olur ve inaktif metaboliti halinde safrayla, çok düşük miktarda da idrarla atılır. Tespit edilen metabolitlerinin herhangi bir antifungal aktiviteleri yoktur. Yarılanma ömrü uzun süreli kullanıldığında artar, bu ise KET'ün kendi metabolizmasını azaltabilir.

KET'ün yarılanma ömrü doza bağlı olup, dozun artmasıyla artış gösterir. Eliminasyonu iki fazlıdır.  $\alpha$ -faz başlangıç yarılanma ömrü 2 saat,  $\beta$ -faz yarılanma ömrü ise 9-12 saat arasında değişmektedir.

200 mg oral doz sonrasında yarılanma-ömrü 1.51-4 saat arasında değişirken, 400 mg kullanıldığında 2.21-2.7 saat yarılanma-ömrü tespit edilmiştir. 100, 200 ve 400 mg dozların normal deneklere verilmesiyle sırasıyla, 6.5, 8.1 ve 9.6 saatlik yarılanma ömrü görülmüştür.

#### **I.8.3.6. Yan etkileri (73, 134)**

KET'ün en çok karşılaşılan yan etkileri mide-bağırsak kanalı rahatsızlıkları şeklinde karşılaşılan anoreksi, bulantı ve kusmadır. Bu reaksiyonlar 71 hastanın günde 400 mg alan % 17'sinde ve günde 800 mg alan % 29'unda ortaya çıkmıştır. Besinlerle birlikte alındığında bu etkiler kısmen azaltılabilmektedir. KET mantarlarda olduğu gibi, sitokrom P450-bağımlı enzim sistemlerini inhibe ederek, hastalarda steroid biyosentezini inhibe eder. Buna bağlı olarak, pek çok endokrinolojik anomalite, empotans, jinekomasti, menstrüel düzensizlikler görülebilir. Ayrıca hipertansiyon, allerjik döküntüler, saç dökülmesi, hepatit gibi yan etkiler de kaydedilmiştir.

#### **I.8.3.7. İlaç etkileşimleri (149)**

Antikolinergik ajanlar, antiasitler, H<sub>2</sub>-reseptör blokerleri gibi mide asiditesini azaltan ilaçlar KET'ün absorpsiyonunu azaltabilir. Bu tip ilaçlar KET uygulandıktan en az 2 saat sonra kullanılmalıdır. Rifampisin, izoniazid ve fenitoin tarafından, hepatik mikrozomal enzimlerin indüklenmesi ile KET'ün metabolik kleransı hızlandırılır ve KET'ün konsantrasyonları % 50'den daha yüksek bir oranda azaltılır. KET sitokrom P-450 enzimi ile metabolize olan siklosporin, midazolam, triazolam, indinavir ve fenitoinin plazma konsantrasyonlarını artırır. Varfarinin antikoagulan etkisi de artırılabilir.

Etkileşim gösterdiği bileşikler arasında alkol, antikoagulanlar, antipirin, klordiazepoksit, siklosporin, fenitoin, fenobarbiton, rifampisin, teofilin, metilprednisolon sayılabilir. Amfoterisin B ile birlikte kullanımı kontraendikedir.

### **I.8.3.8. Türkiye’de Kullanılan Müstahzarları**

- Fungoral Dermatolojik Krem (% 2) İLSAN İLTAŞ
- Fungoral Şampuan (% 2) İLSAN İLTAŞ
- Fungoral Tablet (200 mg) İLSAN İLTAŞ
- Ketoderm Krem (% 2) TERRA üretilmiyor
- Ketoderm Tablet (200 mg) TERRA üretilmiyor
- Ketoral Deri Kremi (% 2) BİLİM
- Ketoral Medikal Şampuan (% 2) BİLİM
- Ketoral Suspansiyon (100 m g/5mL) üretilmiyor
- Ketoral Tablet (200 mg) BİLİM
- Ketoral Vajinal Supozituar (400 mg) BİLİM
- Konazol Krem (% 2) KURTSAN
- Konazol Medikal Şampuan (% 2) KURTSAN
- Nizoral Krem (% 2) JANSSEN-CILAG Türkiye
- Nizoral Medikal Şampuan (% 2) JANSSEN-CILAG Türkiye
- Nizoral Ovül (400 mg) JANSSEN-CILAG Türkiye
- Nizoral Tablet (200 mg) (% 2) JANSSEN-CILAG Türkiye

## II. DENEYSEL BÖLÜM

### II.1. Gereç ve Yöntem

#### II.1.1. Gereç

##### II.1.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Klotrimazol (KLT) - Fabbrica Italiana Sintetici; S.p.A., Vicenza, İtalya
- Ketokonazol (KET) - Milen, Merkez İlaç Endüstrisi A.Ş., İstanbul
- $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, HP- $\beta$ -siklodekstrin - Cerestar, Inc., USA; Roquette, Cedex, Fransa
- Dimetil- $\beta$ -siklodekstrin (DİMEB), randomize metillenmiş  $\beta$ -siklodekstrin (RAMEB) - Cyclolab Ltd., Budapeşte, Macaristan
- Sitrik asit, tartarik asit, malik asit, disodyum hidrojen fosfat - Reanal Ltd., Budapeşte, Macaristan
- Hidroksipropilmetilselüloz (HPMC) - The Dow Chemical Company, Kanada
- Sodyum karboksimetilselüloz (Na-CMC) - The Dow Chemical Company, Kanada
- Karbopol 980 NF - BF Goodrich Co., OH, USA
- Avicel pH 101 - FMC Biopolymer, PA, USA
- Lactopress® Spray-dried - Borculo Domo Ingredients, Zwolle, Hollanda
- Lactopress® Anhydrous - Borculo Domo Ingredients, Zwolle, Hollanda
- Metanol (HPLC grade) - Lab Scan C2517, İngiltere
- Asetonitril (HPLC grade) - Lab Scan C2502, İngiltere
- Sodyum hidroksit (NaOH) - J. T. Baker, Deventer, Hollanda
- Potasyum dihidrojenfosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) - J. T. Baker, Deventer, Hollanda

##### II. 1.1.2. Kullanılan Cihazlar

- UV/Vis Spektrometre - Unicam, vision software V3.40 Cambridge, ABD
- USP dissolusyon apareyi, type DT - Shimadzu UV-160 A, Kyoto, Japonya
- İmaj proses ve analiz sistemi - HeusenstammKr.Offenbach/Main, Almanya
- Püskürterek kurutma cihazı - Leica Q500 MC, Cambridge, İngiltere
- Tensiometre - Niro, Kopenhag, Danimarka
- Tensiometre - Krüss, Hamburg, Almanya
- Lazer partikül büyüklüğü ölçüm cihazı - FRITSCH analysette® 22, Compact, Oberstein, Almanya

- Hidrolik pres - Carver lab., Press-model c, ABD
- Dijital kamera - OLYMPUS Camedia, c- 2020 zoom Newyork, ABD
- SBT tipi supozituar sertlik tayini - ERWEKA, Frankfurt, Almanya
- Elektron tarama mikroskopu - Hitachi SEM S-2400, San Jose, ABD
- Difraktometre - DRON UM-1, St. Petersburg, Rusya
- FT-IR spektrofotometre - Bio-Rad Division FTS-65A/896, Tokyo, Japonya
- Diferansiyel tarama spektrometresi - Mettler Toledo STAR<sup>e</sup>, vers.6.0, Swerzenbach, İsviçre
- Termal analiz sistemi - Derivatograph-C, Budapeşte, Macaristan
- Reometre - HAAKE Rheostress 1, Hamburg, Almanya
- Katod toz haline getirici cihaz - Bio-Rad SC 502<sup>®</sup>, VG Microtech Uckfield, İngiltere
- Çalkalayıcı su banyosu - Vibrotherm, 609/a, Budapeşte, Macaristan
- Erime noktası tayin cihazı - Buchi 510, Flawil, İsviçre
- Kombine elek sistemi - Retsch, Haan, Almanya
- Friabilitör - Aymes, İstanbul, Türkiye
- Tablet sertlik apereyi - Monsanto, St. Lois, ABD
- Dezentegrasyon apereyi - Aymes, İstanbul, Türkiye
- Hassas terazi - Sartorius, Goettingen, Almanya
- Supozituar erime süresi tayin cihazı - Krówczynski, Polonya
- HPLC cihazı - Hewlet-Packard 1090, CA, ABD
- HPLC enjektörü - Shimadzu-CR6A, Kyoto, Japonya
- KFE kolonları ODS-C18 - Hamilton, Bonaduz, İsviçre
- IEC PR-6000 santrifüj cihazı - AccubondII SPE, Agilent, CA, ABD
- - DAMON/IEC Division, ABD

## II. 1.2. Yöntem

### II. 1.2.1. Etken Maddelerin Standardizasyonu ve Saflık Kontrolleri

#### II. 1.2.1.1. Ultraviyole (UV) Spektrumu

10 mg etken madde bir miktar metanolde çözüldürüldükten sonra 100 mL'ye metanol ile tamamlandı ve maksimum absorpsiyon gösterdikleri dalga boyları tespit edildi.

#### II. 1.2.1.2. İnfrared (IR) Spektrumu

Etken maddelerin potasyum bromür ile hazırlanan disklerinin Jasco FT-IR 430 IR spektrofotometresinde 4600-400  $\text{cm}^{-1}$  arasında verdiği dalga boyları belirlenerek, IR spektrumları tespit edildi.

### **II. 1.2.1.3. Erime Derecesi Tayini**

Bir miktar etken madde, bir ucu kapatılmış kılcal boruya doldurulup, Buchi 510 erime derecesi cihazına yerleştirildi. Sıcaklık, kontrollü bir silikon banyosuyla sağlandı ve maddenin erime derecesi termometreden okunarak tayin edildi.

### **II.1.2.2. Etken Maddelerin Sudaki Çözünürlüklerinin Geliştirilmesi Amacıyla Yapılan Fizikokimyasal Çalışmalar**

#### **II.1.2.2.1. Hızlı Çözünürlük Çalışmaları**

Değişik CD'lerin etken maddelerin çözünürlüğü üzerine etkileri araştırıldı. Etken maddenin çözünürlüğünü en fazla arttıran CD tipinin seçimi yapıldı. 0.1 g etken madde (KLT ve KET) ve 0.9 g değişik CD'ler ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, HP- $\beta$ -CD, MEB, RAMEB, DİMEB) tartılarak 25 g'a distile su ile tamamlandı. Hazırlanan suspansiyonlar, manyetik karıştırıcı ile 2 saat süre ile karıştırılıp filtre edildikten sonra Unicam-UV/Vis spektrometresiyle UV spektrumları alındı.

#### **II.1.2.2.2. Etken Maddelerin Kalibrasyon Eğrilerinin Çizimi**

##### **II.1.2.2.2.1. KLT'ün Kalibrasyon Eğrisinin Çizimi**

KLT'ün distile sudaki kalibrasyon eğrisi çizildi. Bunun için, 40 mg KLT 30 g metanolde çözündürüldü, üzerine 150.5 mg  $\gamma$ -CD eklendikten sonra 100 g'a distile su ile tamamlandı. Bu stok çözeltilerden alınan 2.5, 5, 10, 15 g miktarlar metanol:distile su karışımı (3:7) ile 20 g'a tamamlanarak 260 nm'de absorbansları okundu ve 50-400  $\mu$ g/g (50-100-200-400) konsantrasyon aralığında bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.

##### **II.1.2.2.2.2. KET'ün Kalibrasyon Eğrisinin Çizimi**

KET'ün suni barsak vasatında (SBV : pH= 7.0  $\pm$  0.1, disodyum hidrojen fosfat dihidrat 14.4 g, potasyum dihidrojen fosfat 7.1 g, distile su km 1000 mL) kalibrasyon eğrisi çizildi. Bunun için, 150 mg KET 50 g'a etanol ile tamamlandı. Bu stok çözeltilerden alınan 2.5, 5, 10 g miktarlar SBV ile 100g'a tamamlanarak 292 nm'de absorbansları okundu ve 75-300  $\mu$ g/g (75-150-225-300) konsantrasyon aralığında bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.

### **II.1.2.3. Ürünlerin Hazırlanmasında Kullanılan Yöntemler**

Etken madde ve CD'ler kullanılarak ürünler, aşağıda belirtilen fiziksel karışım, örme, püskürterek kurutma ve çöktürme yöntemleri kullanılarak hazırlanmıştır.

**II.1.2.3.1. Fiziksel Karışım Yöntemi (FK)**

Etken madde ve CD havanda ezilerek karıştırıldı. Daha sonra 100 µm por genişliğine sahip elekten tozun tümü geçecek şekilde elendi.

**II.1.2.3.2. Örne Yöntemi (ÖY)**

Etken madde ve CD'lere ait fiziksel karışımlar aynı miktardaki metanol:distile su (1:1) karışımıyla havanda solvan uçuncaya dek karıştırılarak pat kıvamına getirildi. Daha sonra bu karışım sırasıyla oda sıcaklığında ve 105°C'de kurutuldu. Oluşan ürün toz edilerek, partikül büyüklüğünün homojen hale getirilmesi amacıyla por genişliği 100 µm olan elekten elendi.

**II.1.2.3.3. Birlikte Çöktürme Yöntemi (ÇY)**

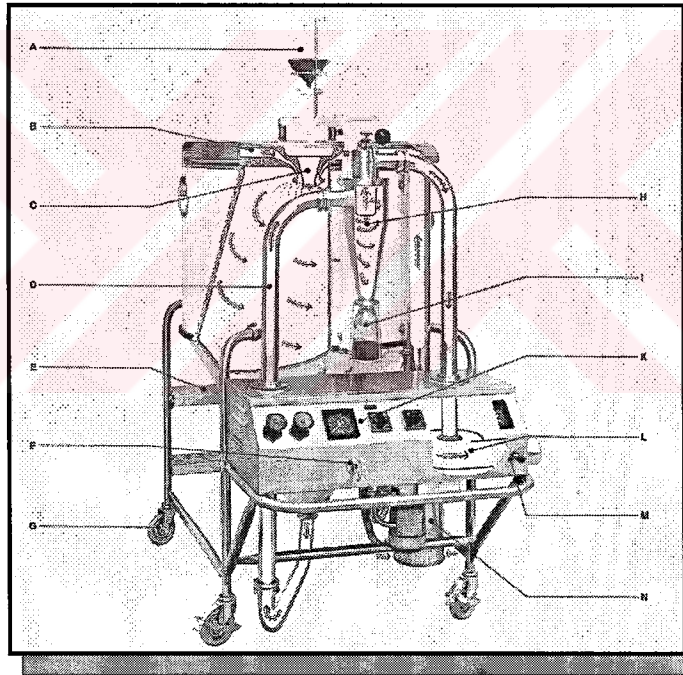
Etken maddenin metanoldeki sıcak doymuş çözeltisi ile CD'nin sulu çözeltisi 70 °C'ye dek ısıtılarak karıştırıldı. Oluşan berrak çözelti önce oda sıcaklığına, sonra dışarıdan buz parçaları kullanarak ve sürekli sabit hızda karıştırarak 4°C'ye soğutuldu (1°C/dk). Çökelti vakum altında süzülüp, kurutulduktan sonra, toz edildi ve partikül büyüklüğünün homojen hale getirilmesi amacıyla por genişliği 100 µm olan elekten elendi.

**II.1.2.3.4. Püskürtülerek Kurutma Yöntemi (PK)**

Etken madde/metanol ve CD/distile su çözeltileri karıştırılarak berrak bir çözelti elde edildi. Püskürtülerek kurutulan ürünler, Niro atomizer (Şekil 25) kullanılarak Tablo 12'de belirtilen koşullar altında hazırlandı.

**Tablo 12.** Gaz ısıtma ve açık havalandırma kullanılarak püskürterek kurutulan ürünlerin hazırlanmasında kullanılan şartlar

ÜRÜN	Zaman (dk)	Hacim (mL)	İnlet hava sıcaklığı (°C)	Outlet hava sıcaklığı (°C)	Basınç (kg/cm <sup>2</sup> )	% Verim
KLT: $\gamma$ -CD (1:1) PK	15	~ 400	90-90	54-50	2.8-2.7	40.4
KLT:DİMEB (1:1) PK	13	~ 200	90-90	38-50	2.8-2.8	69.7
KLT: $\gamma$ -CD (1:2) PK	25	~ 900	90-90	48-55	2.7-2.9	60.0
KLT: $\gamma$ -CD: TA: PVP PK	30	~ 600	90-90	47-52	2.6-2.8	66.9
KLT PK	10	~ 200	90-90	41-90	2.6-2.7	30.1
KET: HP- $\beta$ -CD (1:1) PK	10	~180	90-90	53-50	2.5-2.5	68.3
KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) PK	30	~350	90-90	44-61	2.5-2.5	72.2
KET PK	6	~100	90-90	50-50	2.2-2.2	34.8



**Şekil 25.** Niro atomizer ve kısımları

A- Ayırma hunisi, B- Havanın kontrolünü sağlayan kapalı hava koruyucu sistem, C- Santrifüj pulverizatör, D- Paslanmaz çelikten yapılmış bağlantı boru sistemleri, E- Basamak, F- Sistem kapağının basınçlı hava mekanizması ile açılıp kapanmasını sağlayan düğme, G- Cihazın taşınabilmesini sağlayan, sabitlenebilen tekerlekler, H- Siklon, I- Camdan yapılmış toplama kabı, K- Merkezi kumanda paneli, L- Hava vantilatörü, M- Hava miktarının ayarlanmasını sağlayan anahtar, N- Hava ısıtıcısı



Ürünler Tablo 13 ve Tablo 14'de belirtilen yöntem ve etken madde:CD molar oranlarında hazırlanmış, ürünlerdeki etken madde yüzdeleri ise Tablo 15'de görülmektedir.

**Tablo 13.** Farklı yöntem ve etken madde:CD molar oranlarında KLT ve  $\gamma$ -CD kullanılarak hazırlanan ürünler

Oran Yöntem	1:1	1:2
	FK	+
ÖY	+	+
PK	+, +*, +°	+
ÇY	+	+

+: Hazırlanan ürünler

+\*: KLT PK ve +°: KLT:DİMEB (1:1) PK ürünleri

**Tablo 14.** Farklı yöntem ve molar oranlarında KET kullanılarak hazırlanan ürünler

Oran Yöntem	2:1	1:1		1:2		1:3
	HP- $\beta$ -CD (Endüstriyel)	HP- $\beta$ -CD (Endüstriyel)	MEB	HP- $\beta$ -CD (Endüstriyel)	MEB	HP- $\beta$ -CD (Farmasötik)
FK	+	+	+	+	+	+
ÖY	+	+	+	+	+	+
PK		+, +*		+		

+: Hazırlanan ürünler

+\*: KET PK

**Tablo 15.** Değişik molar oranlarda hazırlanan ürünlerdeki etken madde yüzdeleri

Oran Ürünler	% Etken madde			
	2:1	1:1	1:2	1:3
KLT: $\gamma$ -CD		21	11.73	
KLT: DİMEB		20.57		
KET: HP- $\beta$ -CD	44.81	28.87	16.87	11.92
KET: MEB		28.86	16.86	

#### II.1.2.4. Etken Madde ve Ürünlere Ait Dissolusyon Çalışmaları

KLT ile yapılan dissolusyon çalışmaları, 0.1 g KLT ve aynı miktarda etken madde içeren hesaplı miktardaki ürünler (1:1 ve 1:2 molar oranındaki FK, ÖY, PK ve ÇY ürünleri) kullanılarak USP XXIII'döner sepet yöntemiyle 900 mL distile suda, 90 dk sürede,  $37 \pm 1$  °C'de ve 100 devir/dk dönüş hızında yapıldı.

KET ile yapılan dissolusyon çalışmalarında ise, 0.02 g KET ve aynı miktardaki etken maddeyi içeren ürünler (2:1, 1:1, 1:2 ve 1:3 molar oranındaki FK, ÖY, PK ürünleri) kullanılarak modifiye edilmiş (USP XXIII'de kayıtlı olan palet yöntemindeki palet boyutlarının yükseklik, alt ve üst genişlik değerlerinin 7 mm-17 mm-29 mm'ye modifiye edildiği) döner palet metoduyla 100 rpm dönüş hızında, 100 mL suni barsak vasatında 120 dk süre ile  $37 \pm 1$  °C sıcaklıkta yapıldı. 5 mL hacimdeki numuneler 5, 10, 15, 30, 60, 90 ve 120. dk süreler sonunda alındı. Alınan örneklerin KLT ve KET içeriği spektrofotometrede boş denemeye karşı absorbansları sırasıyla 260 nm ve 288 nm'de ölçülerek spektrofotometrik olarak hesaplandı ve dissolusyon grafikleri çizildi. Tüm çalışmalar en az üçer defa tekrarlandı.

#### II.1.2.5. Faz Çözünürlük Çalışmaları

Faz çözünürlük diyagramları Higuchi ve Connors'a (75) göre çizildi. KLT ile yapılan çalışmada 0-150 mM (0, 30, 60, 90, 120, 150) konsantrasyon aralığında  $\gamma$ -CD içeren sulu çözeltilere, doyumluk konsantrasyonunu aşan miktarda KLT eklendi.

KET ile yapılan çalışmada ise HP- $\beta$ -CD ve MEB kullanılarak distile su ve SBV içerisinde çalışma yürütüldü. Buna göre 160 mM (0, 40, 80, 120, 160) arasında değişen konsantrasyonda, HP- $\beta$ -CD ve MEB içeren sulu çözeltilere doyumluk konsantrasyonunu aşan miktarlarda KET eklendi. Suspansiyonlar oda sıcaklığında dengeye ulaşıncaya dek karıştırıldı (7-8 gün). Çözeltiler süzildükten sonra KLT konsantrasyonları 260 nm'de, KET konsantrasyonları ise 288 ve 292 nm'de absorbansları ölçülerek spektrofotometrik olarak tayin edildi. Faz çözünürlük diyagramları çizilerek, diyagramların başlangıç lineer bölümlerinden stabilite sabitleri,

$$K_c = \frac{E_{gim}}{S_0(1 - E_{gim})} \quad (\text{Eşitlik 4})$$

eşitliği kullanılarak hesaplandı.

### **II.1.2.6. Etken Madde ve Püskürtülerek Kurutulan Ürünlerin Partikül Büyüklüğü Dağılımı ve Yüzey Alanlarının Tespiti**

KLT ve KET ile hazırlanan PK ürünlerinin partikül büyüklükleri LEICA Q500 MC imaj proses ve analiz sistemi ile, etken maddelerin partikül büyüklüğü dağılımı ise FRITSCH. analysette® 22 lazer partikül büyüklüğü ölçüm cihazı ile analiz edildi. Partiküllerin yüzey alanları,

$$A= 4\pi r^2 \quad \text{eşitliği kullanılarak hesaplandı.} \quad (\text{Eşitlik 5})$$

A= Yüzey alan

r= Partikül yarıçapı

### **II.1.2.7. Değişik Yardımcı Maddelerin ( $\alpha$ -hidroksi asitler, suda çözünen polimerler) Etken Maddenin sudaki Çözünürlüğü Üzerine olan Etkilerinin Araştırılması**

Etken maddelerin sudaki çözünürlüğü üzerine  $\alpha$ -hidroksi asitlerin etkisini incelemek için sitrik asit (SA), tartarik asit (TA), malik asit (MA), asetik asit (AA) ve fumarik asit (FA) kullanıldı ve aralarından en ideal olanları seçildi.

Polimerlerin etkisini anlamak amacıyla ise % 0.25 oranında sodyum karboksimetilselüloz (Na-CMC), hidroksipropilmetilselüloz (HPMC) ve polivinilprolidon (PVP) polimerlerini içeren çözeltiler hazırlandı. Daha sonra 1 mol etken maddeye karşılık gelen miktardaki  $\alpha$ -hidroksi asit ile % 0.25 suda çözünen polimer içeren çözeltilere 0.1 g etken madde eklenerek 25 g'a distile su ile tamamlandı. Polimer içeren çözeltiler 70°C'de 1 saat ısıtıldı ve 3 gün dengeye ulaşılması için beklendi. Daha sonra çözeltiler por genişliği 0.45  $\mu\text{m}$  olan sartorius membran filtresinden süzülüp, KLT ve KET konsantrasyonları sırasıyla spektrofotometrede, 260 ve 288 nm'de absorbansları okunarak, etken madde miktarları tespit edildi.

### **II.1.2.8. Partisyon Katsayısı ve Yüzey Gerilim Çalışmaları**

30 mg etken madde bir miktar oktanolde çözündürüldükten sonra 100 g'a oktanol ile tamamlandı. Daha sonra bu stok çözeltiden alınan 2.5, 5, 10, 15 g miktarlar 20 g'a tamamlanarak 260 ve 280 nm'de absorbansları okundu ve 37.5-300  $\mu\text{g/g}$  konsantrasyon aralığında bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.

Partisyon katsayısı çalışmaları için, distile suyla doyurulmuş *n*-oktanol (500 g *n*-oktanol + 22 g distile su) ve *n*-oktanolle doyurulmuş distile su (500 g distile su + 1 g *n*-oktanol) çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin 5 mL'eri içerisinde sırasıyla 0.1 g etken madde, 0.1 g etken madde içeren ürünler, ayrıca  $\gamma$ -CD, DİMEB, MEB ve HP- $\beta$ -CD ayrı ayrı suspanse edildi. Suspansiyonlar oda sıcaklığında ( $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ) dengeye ulaşincaya dek (~ 6 gün) çalkalandıktan sonra süzüldü. Çözünmüş etken madde miktarları (KLT ve KET) sırasıyla 260 nm ve 280 nm dalga boylarında spektrofotometrik olarak tespit edildi.

$$\text{Bulunan değerler, } K_p = \frac{a_1}{a_2} \quad (\text{Eşitlik 6})$$

eşitliğine yerleştirilerek  $K_p$  değerleri hesaplandı. (133)

$K_p$  = Partisyon katsayısı

$a_1$  = İlacın *n*-oktanoldeki konsantrasyonu

$a_2$  = İlacın sudaki konsantrasyonu

Yüzey gerilimlerinin saptanması amacıyla, 0.01 g etken madde ve aynı miktardaki etken maddeyi içeren ürünler ile 0.01 g  $\gamma$ -CD, DİMEB, HP- $\beta$ -CD ve MEB 30 mL distile su içerisinde çözüldürüldü. 20 dk süre ile çalkalanıp süzildükten sonra yüzey gerilimleri Krüss tensiometresi kullanarak, modifiye edilmiş halka yöntemi ile bulundu (20).

### II.1.2.9. Islanabilirlik Çalışmaları

Bu çalışma farklı iki yöntemle yürütülmüştür. Bunun için Enslin apareyi ve Leica Q500 MC analizörü kullanıldı.

Enslin apareyi ile yapılan çalışma, düzeneğin  $G_3$  cam filtresi üzerine konan 0.5 g tozun absorbe ettiği su miktarının kalibre edilmiş pipet üzerinde okunması esasına dayanmaktadır (144).

Leica Q500 MC analizörü ile yapılan çalışmada ise, 0.2 g toz madde karışımı (Etken madde, CD ve hazırlanan tüm ürünler) Perkin-Elmer hidrolik presiyle 3 ton basınç altında basılarak, çapı 7-8 mm, yüksekliği 2-3.5 mm olacak şekilde pelletler hazırlandı. Bu pelletlerin üzerine 3  $\mu\text{L}$  dilue metilen mavisi çözeltisi (% 0.001)

damlatılarak ıslanma açıları Leica Q 500MC analizörü ile tespit edildi (177). Her iki çalışma ikişer defa tekrarlanarak elde edilen değerlerin ortalaması alındı.

#### II.1.2.10. Değişik Sıcaklıklarda Çözünme Enerjilerinin Tespiti

0.1 g etken madde ve aynı miktarda etken madde içeren KLT: DİMEB (1:1) PK ve KET: HP-β-CD (1:2) ÖY ürünleri 50 g distile suda suspande edildikten sonra bu suspansiyonlar 20, 40 ve 60°C lik su banyolarına yerleştirilip, 6 saat süre ile çalkandı. 3. ve 6. saatlerin sonunda numuneler alınarak etken madde konsantrasyonu spektrofotometrik olarak tayin edildikten sonra aşağıda belirtilen Clasius Clapeyron eşitliğine göre 20-40°C, 40-60°C ve 20-60°C sıcaklıklar arasındaki çözünme enerjileri tespit edildi (54, 55).

$$\log \frac{c_1}{c_2} = \frac{\Delta Q_{sol}}{4.573} \frac{T_1 - T_2}{T_1 \cdot T_2} \quad (\text{Eşitlik 7})$$

$\Delta Q_{sol}$  = çözünme enerjisi

$c_1, c_2$  =  $T_1$  ve  $T_2$  sıcaklıklarındaki çözünürlük

$T_1, T_2$  = mutlak sıcaklık (°K)

#### II.1.2.11. Elektron Tarama Mikroskopisi (SEM) Çalışmaları

Etken maddelerin, CD'lerin ( $\gamma$ -CD, DİMEB, HP-β-CD) ve püskürtülerek kurutulan ürünlerin yüzey morfolojileri Hitachi SEM S-2400 elektron tarama mikroskobu ile 6-8 kV voltaj altında incelendi. Örnekler önceden piring bir gövde üzerine çift taraflı adhesiv bir bantla yapıştırıldıktan sonra, iletken hale getirmek amacıyla 1.3-13 mPa hava basıncı altında Bio-rad SC 502<sup>®</sup>, VG Microtech katod toz haline getirici cihazı kullanılarak yüzeyleri altınla kaplandı.

KLT,  $\gamma$ -CD, KET, HP-β-CD ile KLT PK, KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) PK, KLT:  $\gamma$ -CD (1:2) PK, KLT: DİMEB (1:1) PK, KET: HP-β-CD (1:1) PK, KET: HP-β-CD (1:2) PK ürünlerine ait mikrofotograflar alınarak, incelendi.

#### II.1.2.12. Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC) Çalışmaları

Etken maddeler, kullanılan yardımcı maddeler ve hazırlanan tüm ürünler üzerinde DSC çalışmaları yapılmış, bunun için, 2-5 mg etken madde, CD veya ürün, 25-

300°C sıcaklık aralığında, ısıtma hızı 5°C dk<sup>-1</sup>, argon akış hızı 10 L/saat olacak şekilde, Mettler Toledo STAR<sup>e</sup> Termal Analiz sistemi, versiyon 6.0 kullanılarak incelenmiştir.

Ayrıca DSC eğrilerinden maddenin kompleksleşmeyen yüzdeleri semikantitatif olarak aşağıda belirtilen eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır (24).

$$\% \text{ kompleksleşmemiş misafir} = \frac{\Delta H_i}{\Delta H_o \cdot c} \cdot 10^4 \quad (\text{Eşitlik 8})$$

$\Delta H_i$ = Ürüne ait normalize integral veri

$\Delta H_o$ = Etken maddeye ait normalize integral veri

c= Ürün içindeki etken madde %'si

### **II.1.2.13. Termogravimetrik (TG), Türevsel Termogravimetrik (DTG) ve Diferansiyel Termoanalitik (DTA) Yöntemler ile Yapılan Analizler**

Bu analizlerde, etken madde ve ürünlerin erime dereceleri, dekompoze oldukları sıcaklık, kütle kayıpları, su içeriklerinin kaybolduğu sıcaklık ve bunların yüzdeleri gibi termal davranışları incelenmiştir.

TG, DTG, DTA çalışmaları Derivatograph-C cihazı kullanılarak yürütüldü. Çalışmalar KLT, KET ve bu etken maddelere ait tüm ürünler üzerinde gerçekleştirildi.

Bunun için, cihazın bir küvetine 50 mg örnek, diğer küvetine ise termal olarak inert olan alüminyum oksit yerleştirildi. Çalışmalar atmosfer hava akımı altında, 5 °C dk<sup>-1</sup> ısıtma hızında yürütüldü.

### **II.1.2.14. X-Işını Kırınımı Çalışmaları**

KLT,  $\gamma$ -CD, KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) FK, ÖY, PK, ÇY ürünleri ile KET, HP- $\beta$ -CD, KET:HP- $\beta$ -CD(1:2)FK, ÖY, PK ürünlerinin X-ışını kırınımı spektralleri DRON UM-1 diffraktometresiyle 2 $\theta$  açısına dayanarak 3°dk<sup>-1</sup> de çalışılmıştır. Kırınım şekilleri incelenerek örneklerin kristalinitelerindeki değişimler incelenmiştir.

### **II.1.2.15. Fourier Transform-Infrared (FT-IR) Spektrometrisine Ait Çalışmalar**

KBr pelletlerindeki komplekslerin IR spektrumları Bio-Rad Digilab Division FTS-65A/896 Fourier Transform FT-IR spektrometresiyle döteryumlu triglisil sülfat detektörü kullanılarak, 4000-400 cm<sup>-1</sup> aralığında alındı. Pelletler 300 mg KBr ve 20 mg saf etken madde veya 250 mg KBr ve 100 mg ürün içerecek şekilde hazırlandı. Optik rezolüsyon

4 cm<sup>-1</sup> olup, ortalama olarak 256 görüntüleme alınmıştır. Tüm spektral uygulamalar, HP vectra VL/50 bilgisayarında GRAMS/ 386 (Galactic Ind.) programı kullanılarak tamamlanmıştır.

KLT,  $\gamma$ -CD, DİMEB, KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) PK, KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) ÖY ve KLT: DİMEB (1:1) PK ürünleri ve KET, HP- $\beta$ -CD (farmasötik ve endüstriyel tip), KET: HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY, KET: HP- $\beta$ -CD (1:1) PK ve KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) PK ürünlerine ait spektrumlar alındı ve fark spektrumları grafikler üzerinde belirtildi.

### II.1.2.16. Mikrobiyolojik Çalışmalar

KLT, KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) PK ve KLT:  $\gamma$ -CD (1:2) PK ürünlerinin 0.1-256  $\mu$ g /mL konsantrasyondaki çözeltileri ile KET, KET: HP- $\beta$ -CD (1:2 ve 1:3) ÖY ve KET:HP- $\beta$ -CD(1:1 ve 1:2) PK ürünlerine ait 0.025-256  $\mu$ g/mL konsantrasyondaki çözeltileri hazırlandı. İnhibisyon zon çapları agar difüzyon yöntemi ile ölçüldü (6).

Agar ortamı, glukoz ve metilen mavisi ilave edilmiş Sabouraud Mülller-Hinton agar tozu kullanılarak NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) önerileri doğrultusunda hazırlandı (154, 162). Besiyeri 20 dk süre ile 121°C'de otoklavda sterilize edildi. Taze kültür elde edilmesi için pasajlanan *C. albicans* 1 gün boyunca 32°C'de inkübe edildi. Bu indikatör suş katı besiyerinden sıvı Sabouraud dekstroz ortamına inoküle edildi. 0.5 M Mc Farland standardına göre *C. albicans*'ın 1 gecelik kültüründen içeriğinde yaklaşık  $\sim 10^6$  hücre/mL olacak şekilde maya suspansiyonu hazırlandı.

Hazırlanan standardize edilmiş suspansiyonlardan 1/10 oranında sulandırılan *C. albicans* suşu, besi yerine mL'de  $10^5$  canlı hücre olacak konsantrasyonda ekildi. Ekili besi yeri 9 cm'lik petri kutularına 4 mm kalınlıkta döküldü. Her kutuda çapı 6 mm olan 2 çukur açılarak, bu boşluklara değişen konsantrasyonda hazırlanan etken madde ve ürün içeren çözeltilerden 25  $\mu$ L eklendi ve bu işlem 2 defa tekrarlandı. Petri kutuları 1 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra 20 saat süre ile 32 °C'de inkübe edildi ve etken maddeye ait inhibisyon zonu çapları ölçüldü.

Ayrıca 0.5-1  $\mu$ g/mL konsantrasyonda tatbik edilen KET ve ürünlerinin inhibisyon zonları ve E-test (değişik konsantrasyonda KET empregne edilmiş strip) yöntemi ile *C. albicans* kökeninin KET minimum inhibisyon konsantrasyonunun saptanmasına ait dijital fotoğrafları Olympus Camedia dijital kamera C-2020 zoom kamerası kullanılarak çekildi.

## II.1.2.17. KLT-KET ve Ürünlerini İçeren Vajinal Supozituvarlara Ait Çalışmalar

### II.1.2.17.1. Vajinal Supozituvalların Hazırlanması

Vajinal supozituvallar hidrofilik özellikteki Massa macrogoli (MM) ve lipofilik özellikteki Adeps solidus compositus (ASC) sivağları kullanılarak hazırlanmıştır (65).

#### Massa macrogoli (hidrofilik)

Sorbitan lauricum	50 g
Macrogolum 1540	950 g

#### Adeps solidus compositus (lipofilik)

Adeps solidus 50	950 g
Polysorbatum 20	25 g
Polysorbatum 61	25 g

% 5 oranında yalnız etken madde veya CD ( $\gamma$ -CD, HP- $\beta$ -CD) içeren MM ve ASC sivağları kullanılarak hazırlanan vajinal supozituvarlara ait deplasman faktörleri, aşağıda belirtilen eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$f = \frac{100.(E - G)}{G.x} + 1 \quad (\text{Eşitlik 9})$$

E= Yalnız sivağ ile hazırlanan supozituvanın ağırlığı

G= % x etken madde içeren supozituvanın ağırlığı

KLT: $\gamma$ -CD(1:1) ÖY ve KET:HP- $\beta$ -CD(1:3) ÖY ürünlerini içeren vajinal supozituvarlarda kullanılacak sivağ miktarları aşağıda belirtilen eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$m_{\text{sivağ}} = W_{\text{boş}} - (f_1S_1 + f_2S_2) \quad (\text{Eşitlik 10})$$

$W_{\text{boş}}$ = Etken madde içermeyen yalnız sivağ ile hazırlanan supozitivar ağırlığı

f= Etken maddeye ait deplasman faktörü

S= Bir supozitivarda kullanılacak etken madde miktarı

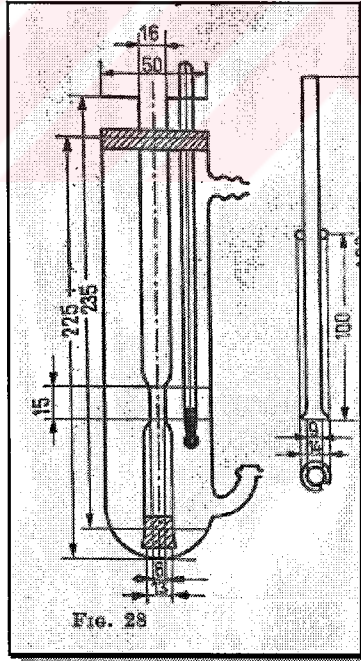


2.0 g ağırlığındaki supozituarlar, eritme yöntemi ile, 0.1 g etken madde (F1, F3) veya aynı miktarda etken madde içeren içerik kompleksinin [KLT:γ-CD (1:1) ÖY ve KET:HP-β-CD (1:3) ÖY ürünleri] (F2, F4) erimiş sivağ içerisinde suspande edilmesiyle hazırlandı. Alüminyum supozituar kalıpları her sivağ için ayrı ayrı kalibre edilmiştir. Eriyen sivağlar 36-38°C'ye kadar ısıtılıp, etken madde ve ürünle karıştırıldı. Alüminyum supozituar kalıplarına dökülerek oda sıcaklığında ( $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ) katılaşması beklendi. Kalıptan çıkarılan supozituarlar,  $+4^\circ\text{C}$ 'de muhafaza edilmiştir.

### II.1.2.17.2. Hazırlanan vajinal Supozituarlar Üzerinde Yapılan Fiziko-Mekanik Çalışmalar

Vajinal supozituarların erime süreleri, Krówczyński erime süresi tayini aparatı ile (Şekil 26)  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  sıcaklıkta tespit edildi (161). Her örnek için en az 3 deneme yapıldı. ERWEKA, SBT tipi (witten sistemi) supozituar sertlik tayini aparatı ile supozituarlarda sertlik tayini yapıldı.

Ayrıca hazırlanan supozituarlar üzerinde ağırlık sapması ve çap-kalınlık kontrolleri de yapılmıştır.



**Şekil 26.** Krówczyński supozituar erime süresi tayini aparatı

### **II.1.2.17.3. Etken maddelerin Fosfat-Sitrat Tamponunda (pH 4.2 ± 0.1) Kalibrasyon Eğrilerinin Çizimi**

Etken maddelerin pH 4.2 ± 0.1 fosfat-sitrat tamponunda (414 mL 0.2 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O, 586 mL 0.1 M sitrik asit km. 1000 mL) Deneysel yöntem II.1.2.2.2.1. ve II.1.2.2.2.2.'de anlatıldığı şekilde ortam olarak pH 4.2±0.1 fosfat-sitrat tamponu kullanılarak, sırasıyla 264 nm ve 288 nm maksimum dalga boylarında kalibrasyon eğrileri çizildi.

### **II.1.2.17.4. Vajinal Supozituvarlara Ait İn Vitro Difüzyon Çalışmaları**

Salım çalışmaları selofan membrandan (çalışmaya başlamadan önce 2 saat süre ile distile su içinde bekletilen) vibrotherm çalkalayıcı su banyosu (tip 609/a) kullanılarak, 74 dk<sup>-1</sup> frekansında, 37 ±1°C sıcaklıkta, 20 mL fosfat-sitrat tamponunda (pH 4.2±0.1) yapıldı. 30., 60., 120. ve 240. dakikalar sonunda difüzyon hacminin tümü alınarak ölçümler yapılmış, yerine aynı hacimde tampon çözeltisi konularak çalışmaya devam edilmiştir. Çalışma 6 paralel şekilde yürütülmüş, alınan örneklerin absorbansları boş denemeye karşı sırasıyla 264 ve 288 nm'de ölçülerek çözünen ilaç miktarları spektrofotometrik olarak tespit edilmiştir.

### **II.1.2.18. KET ve Ürün İçeren Merhemlere Ait Çalışmalar**

#### **II.1.2.18.1. KET ve Ürün İçeren Merhemlerin Hazırlanması**

% 2 (a/a) KET veya KET: HP-β-CD (1:2) ÖY ürününü içeren merhemler aşağıda terkihi verilen hidrofilik non iyonik (F5, F6) ve makrogolik merhem sıvağları (F7, F8) kullanılarak hazırlandı.

#### *Unguentum Hydrophilicum nonionicum* (Hidrofilik non-iyonik merhem)

Unguentum Emulsificans nonionicum	400 g
Solutio conservans	20 g
Aqua destillata	580 g

#### *Unguentum emulsificans nonionicum*

Polysorbatum 60	100 g
Paraffinum liquidum	100 g
Alcoholum cetylstearylicum	300 g
Vaselinum album	500 g

*Solutio conservans*

Methylcum parahydroxybenzoicum	100 g
Alcoholum (%96)	900 g

*Unguentum Macrogoli* (Makrogolik merhem)

Macrogolum 400	500 g
Macrogolum 1540	500 g

Merhem sivağları 65-70°C de su banyosunda eritildikten sonra havana alındı, etken madde veya ürünü içeren sıvı faz bu erimiş kütle üzerine sürekli karıştırma ile eklendi ve soğuyuncaya dek karıştırıldı (161).

Karbopol jeli ise, Karbopol 980 NF toz halinde önce belirli miktardaki distile su üzerine yavaşça azar azar serpilerek eklendi, partiküller şişip, görünmeyene dek (yaklaşık 15 dk) karıştırıldı, daha sonra da üzerine 1 damla trietanolamin eklenip kıvamlaşuncaya dek karıştırıldıktan sonra üzerine % 2 KET veya KET: HP-β-CD (1:2) ÖY'yi içeren sıvı faz eklendi ve homojen olana dek karıştırılarak hazırlandı (F9, F10).

**II. 1.2.18.2. Reolojik Çalışmalar**

Merhemlerin reolojik davranışları HAAKE Rheostress 1 reometresiyle incelendi. 45 mm çapında ve 0.982 konik açığa sahip bir konik levha sensorü kullanıldı. Sensorün ortasındaki örnek kalınlığı 0.048 mm olup, ölçüm süresince örnekler  $25 \pm 0.2$  °C sıcaklıkta doymuş su buharı altında muhafaza edildi (155). Öncelikle kompleks modüle karşı gerilimin verilen frekansta (1Hz) ölçülmesiyle lineer viskoelastik bölge bulundu. Daha sonra ise tüm hallerde viskoelastik bölgede bulunan gerilim genişliği (amplitude) olarak 2.5 Pa seçildi ve akış eğrileri çizildi.

Akış eğrisinin tespitinde üst eğrinin kayma hızı ile alt eğrinin kayma hızı 0.1-10000 1/sn ve 100-1 1/sn arasında değişmekte olup, osilasyon testi 2.5 Pa gerilim altında ve 0.02-99.95 Hz frekansta yapılmıştır.

**II. 1.2.18.3. Merhemlere Ait İn Vitro Difüzyon Çalışmaları**

Difüzyon çalışmaları  $37 \pm 0.5$  °C sıcaklıkta difüzyon tüplerinden selofan membran ve reseptör sıvı faz olarak 20 mL (pH =  $5.4 \pm 0.1$ ) fosfat-sitrat tamponu (558 mL 0.2 M  $\text{Na}_2\text{H PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 443 mL 0.1 M sitrik asit km 1000 mL distile su) kullanılarak

yapılmıştır. 30., 60., 120. ve 240. dakikalar sonunda difüzyon hacminin tümü alınarak ölçümler yapılmış, yerine aynı hacimde tampon çözeltisi konularak çalışmaya devam edilmiştir. Çalışma 6 paralel ölçüm yapılarak tamamlanmıştır. Etken madde içeriği spektrofotometrik olarak 288 dalga boyunda ölçülerek tespit edilmiştir.

Ayrıca Türkiye’de ticari olarak piyasada mevcut olan %2 oranında KET içeren iki farklı ticari merheme ait in vitro difüzyon çalışmaları yapılarak elde edilen salım sonuçları hazırlanan merhem ve jellerle kıyaslanmıştır.

#### **II.1.2.18.4. Merhemlere Ait İn vivo Permeasyon Çalışmaları**

Ortalama ağırlıkları yaklaşık olarak 300 g olan bir tanesi kontrol amacıyla olacak şekilde 7 adet albino erkek Wistar sıçanı kullanılmıştır. Sıçanlar Szeged Üniversitesi Deneysel Hayvan Üretim Merkezinden temin edilmiştir. Bunlardan bir tanesi kontrol amacıyla kullanılmıştır. Hayvanlar  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta % 30-70 relatif nem koşulları altında 12 saat gece/12 saat gündüz siklusü ile Macrolon kafeslerde tutuldu. Merhemler tatbik edilmeden 24 saat önce abdominal kıllar elektrikli traş makinası ile uzaklaştırıldı. Ertesi gün hayvanlar hafif narkoza tabii tutularak, Collemplast bandajı ile tespit edildikten sonra KET ve KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY ürününü içeren 1 g hidrofilik noniyonik merhem, hayvanların vücut yüzeylerinin yüzde onuna tekabül eden alana homojen bir şekilde tatbik edildi. 0., 1., 2. ve 4. saatler sonunda alınan 0.4-0.5 mL kan örnekleri heparinli tüplere alındı. 10 000 dk/devir hızda 10 dk süre ile santrifüje edilip plazmaları ayrılarak 0.5 mL lik Eppendorf tüplerine alındı. Plazma asetonyril ile üçer defa muamele edildikten sonra santrifüje edildi ve solvan uçuruldu. HPLC çalışması için enjeksiyona hazır hale getirildi.

KET konsantrasyonları HPLC cihazı (Hewlet-Packard 1090) cihazı ile otomatik enjektör (auto sampler) kullanılarak tespit edildi. Analizler dış standart kullanılarak YMC C<sub>18</sub> (YMC-pack ODSA 250x4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$  partikül büyüklüğü, YMC, Kyoto, Japonya) analitik kolonuyla oda sıcaklığında gradient koşullarda gerçekleştirildi. Mobil faz kombinasyonu fosforik asit ve sodyum hidrosit kullanılarak hazırlanan pH 4.5 değerinde 25 mM fosfat tamponu (çözelti A) ve asetonyril (çözelti B) den oluşmaktadır. Mobil faz oranları 10 dk içerisinde % 70 çözelti B olacak şekilde lineer gradient olarak programlanmıştır. Akış hızı 1.0 mL/dk ve enjeksiyon hacmi 20  $\mu\text{L}$  olup, ölçümler UV/Vis detektörü ile 231 nm’de yapılmıştır.

## **II.1.2.19. KET ve Ürün İçeren Kapsüllere Ait Çalışmalar**

### **II.1.2.19.1.1. KET'ün SMV ve SBV'nda Kalibrasyon Eğrilerinin Çizilmesi**

0.15 mg KET bir miktar SMV'nda çözüldürüldükten sonra 50 g'a SMV ile tamamlandı. Bu stok çözeltiden alınan 2.5, 5, 7.5, 10 g miktarlar SMV [SMV: pH= 1.1 ± 0.1, sodyum klorür 0.35 g, hidroklorik asit 94 g, glikokoll ( $C_2H_5NO_2$ ) distile su km 1000 mL] ile 100 g'a tamamlanarak 272 nm'de absorbanları okundu ve 75-300 µg/g konsantrasyon aralığında bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. SBV için de Yöntem II. 1.2.2.2.2'de anlatılan şekilde çalışıldı.

### **II.1.2.19.1.2. Kapsüllerin Hazırlanması ve Kontrolleri**

Kapsüller 0.1 g KET ve 0.1 g KET içeren KET: HP-β-CD (1:2) ÖY ürününün ağırlık esasına göre 3 nolu kapsüllere doldurulmasıyla hazırlanmıştır (F11, F12). Hazırlanan kapsüller üzerinde ağırlık sapması kontrolü 10 kapsül üzerinden ve dezintegrasyon testleri 6 kapsül üzerinden 37 °C'de 50 mL distile su içerisinde dağıldıkları sürenin tespit edilmesi ile yapılmıştır. Farmakopede belirtilen en fazla 15 dk'daki dağılma süresi göz önünde bulundurulmuştur (161).

### **II.1.2.19.1.3. Kapsüllere Ait Dissolüsyon Çalışmaları**

Dissolüsyon çalışmaları 900 mL SMV ve SBV içerisinde, 100 rpm dönüş hızında, 37 ± 0.5°C sıcaklıkta, USP XXIII döner sepet yöntemine göre yapıldı. 5 mL hacimdeki örnekler 5., 10., 15., 30., 60., 90. ve 120. dk sürelerin sonunda alındı ve dissolüsyon ortamına aynı hacimde vasat eklendi. Etkin madde miktarları spektrofotometrik olarak 272 ve 292 nm'de ölçülerek tespit edildi. Çalışma 6 paralel şeklinde yürütüldü.

## **II.1.2.20. KET ve Ürün İçeren Tabletler Ait Çalışmalar**

### **II.1.2.20.1. Tabletlerin Hazırlanması ve Kontrolleri**

0.1 g KET ve 0.1 g KET içeren 0.592 g KET:HP-β-CD (1:2) ÖY ürünü kullanılarak (F13, F14) tabletler direkt basım tekniği ile Tablo 16'da görülen formülasyonlarda, Perkin Elmer hidrolik presi kullanılarak 2 ton basınç altında şekillendirildi.

**Tablo 16.** KET ve KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY ürününü içeren tabletlere ait formülasyonlar

İçerik (mg) Formülasyon	KET	Ürün	Avicel pH 101	Mısır nişastası	Püsk.Kurut. Lactopress	Susuz Lactopress	Mg stearat
IA	100	-	650	-	-	-	7.5
IB	-	592	158	-	-	-	7.5
IIA	100	-	612.5	37.5	-	-	7.5
IIB	-	592	120.5	37.5	-	-	7.5
IIIA	100	-	612.5	-	43.5	-	1.5
IIIB	-	592	120.5	-	43.5	-	1.5
IVA	100	-	-	-	656	-	1.5
IVB	-	592	-	-	164	-	1.5
VA	100	-	-	-	-	653.7	7.5
VB	-	592	-	-	-	161.7	7.5

#### II.1.2.20.1.1. Ağırlık Sapması Kontrolü

USP XXIII'e göre 20 tablet tartıldı ve ortalama ağırlık bulundu. Daha sonra her bir tablet teker teker tartılarak, tartım değerlerinden ağırlık sapması ve standart sapma değerleri hesaplandı. 2 tablettten fazlasının ağırlıklarındaki sapmanın, en az  $\pm$  % 7.5 oranından veya hiçbirinde  $\pm$  % 12.5 oranından fazla olmamasına dikkat edildi (208).

#### II.1.2.20.1.2. Sertlik Kontrolü

Monsanto tablet sertlik apereyi kullanılarak 6 tablet üzerinde sertlik kontrolü yapıldı. Her bir tablet teker teker apereye yerleştirildikten sonra kırılmaları için gereken kuvvet saptanarak tabletlerin sertlikleri ölçüldü ve bu değerlerin ortalaması ve standart sapma değerleri bulundu.

#### II.1.2.20.1.3. Dezentegrasyon Kontrolü

Dağılma kontrolü 6 tablet üzerinde dezentegrasyon apereyi ile yapıldı. İçerisinde 37°C'de distile su bulunan bir behere dakikada 28-32 defa aşağı yukarı inip çıkabilen 5.5 cm çapında, alt kısmı elekli, silindir biçiminde plastik tüplerden ibaret bir sistem kullanıldı. Tüplerden herbirine bir tablet ve üzerine bir disk yerleştirildi ve herbir tabletin kaç dakikada dağıldığı tespit edildi. Ortalama değerleri ve standart sapmaları bulundu. KET tabletleri için belirtilen 10 dk olan tablet dağılma süresi ile kıyaslandı (208, 213).

#### **II.1.2.20.1.4. ap-Kalınlık Kontrolü**

Kumpas kullanılarak 10 tablet üzerinde çap-kalınlık kontrolü yapıldı. Tablet kalınlıklarının çapın dörtte biri değerine uyup uymadığı kontrol edildi.

#### **II.1.2.20.1.5. Döndürmeyle Kırılan Parçacık (Friabilite) Kontrolü**

10 tablet birarada hassas terazide tartıldıktan sonra Roche friabilitörüne kondu ve 4 dk süre ile çalıştırıldı. Bu sürenin sonunda tabletler tekrar tartıldı. İki tartım arasındaki fark saptandıktan sonra USP XXIII'e belirtilen maksimum % 0.8 ağırlık kaybı sınırına olan uygunluğu incelendi (208).

#### **II.1.2.20.2. Tabletleri Ait Dissolüsyon alışmaları**

Dissolüsyon alışmaları 900 mL SMV ve SBV içerisinde, 100 devir/dakika dönüş hızında,  $37 \pm 0.5$  °C sıcaklıkta, USP XXIII döner sepet yöntemine göre yapıldı. Numuneler 2 saat süre ile 5., 10., 15., 30., 60., 90. ve 120. dk ların sonunda alındı ve etken madde miktarları alınan örneklerin absorbanlarının 272 ve 292 nm'de ölçülerek spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle tespit edildi. Çalışma 3 paralel ölçüm yapılarak tamamlanmıştır.

#### **II.1.2.21. Biyoyararlanım alışmaları**

##### **II.1.2.21.1. Tabletlerin Hazırlanması**

Tabletler 10 mg KET ve aynı miktarda KET içeren KET: HP-β-CD (1:2)ÖY ürünü kullanılarak Tablo 16'da belirtilen VA ve VB tablet formülasyonlarında (miktarlar 10 mg'a ayarlanacak şekilde kullanılarak) direkt basım tekniği ile sabit basınç altında hazırlandı.

##### **II.1.2.21.2. İn vitro Dissolüsyon alışmaları**

Dissolüsyon alışmaları, 100 mL SMV ve SBV içerisinde, 100 devir/dakika dönüş hızında,  $37 \pm 0.5$  °C sıcaklıkta, modifiye edilmiş döner palet yöntemine göre yapıldı. Numuneler 2 saat süre ile 2.5., 5., 7.5, 10., 12.5, 15., 20., 25., 30., 40., 50., 60., 75., 90., 105. ve 120. dk'ların sonunda alındı ve etken madde miktarları alınan örneklerin absorbanlarının 272 ve 292 nm'de ölçülerek spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle tespit edildi. Çalışma 3 paralel ölçüm yapılarak tamamlanmıştır.

### **II.1.2.21.3. Hayvan Protokolü**

İn vivo deneyler için yürütülecek olan çalışma protokolü, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde oluşturulan Hayvan Etik Kurulu tarafından 2003/24 numaralı kararlar onaylanmış olup, deneyler Ege Üniversitesi Tıp fakültesi Deneysel Cerrahi ve Araştırma Laboratuvarı'nda yürütülmüştür.

Çalışmada kullanılan tavşanlar hava, nem ve sıcaklık kontrolü olan bir odada, standart kafeslerde tutulmuş, ilaç uygulanmadan en az 12 saat önce hayvanlara başka bir yiyecek maddesi verilmemiştir.

KET ve ürün içeren tabletler, oral yoldan gastrik tüp aracılığıyla, ortalama 2.5 kg ağırlığındaki erkek albino tavşanlara tatbik edildi ve ardından yaklaşık 8 mL su verildi. 2-3 mL hacmindeki kan örnekleri, branül (G22, G24) yardımıyla kulak marjinal veninden 10., 20., 30., 60., 90., 120., 180., 240., 300., 360., 420., 480., 600. ve 720. dakikalarda 4 mL'lik boş kan tüplerine alındı. Çalışma 6 paralel şekilde yürütüldü.

Alınan kan örnekleri kendi halinde pıhtılaşmaya bırakıldı, bunu takiben de IEC PR-6000 santrifüj cihazı kullanılarak 3500 devir/dakikalık bir hızda 10 dk süre ile santrifüje edilerek, kanın şekilli elemanlarından ayrılması sağlandı. ~1 mL serum 1.5 mL'lik Eppendorf tüplerine alınarak, -20°C'de derin dondurucuda analize dek saklandı (26, 61, 89, 142, 181).

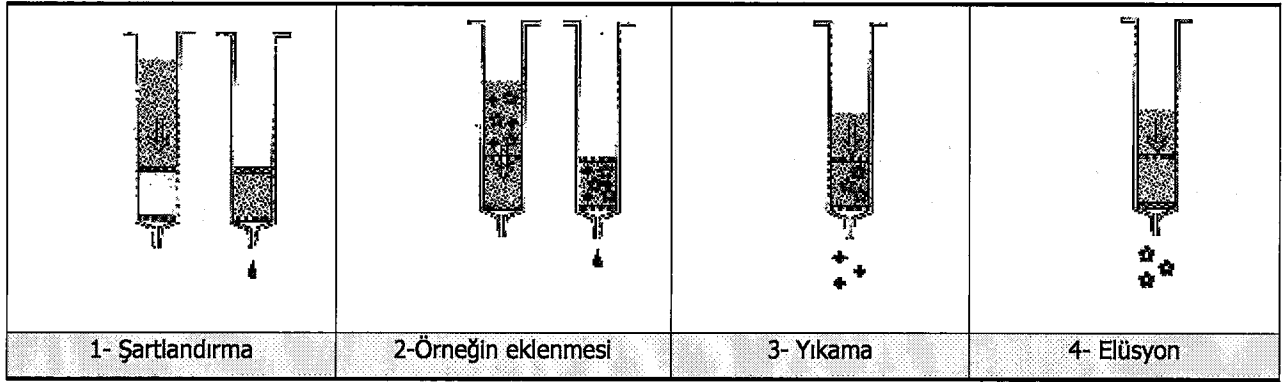
### **II.1.2.21.4. Katı Faz Ekstraksiyon (KFE) İşlemi ve Örneklerin Hazırlanması**

Örnekler aşağıda belirtilen sırada KFE kolonlarının kullanıldığı ekstraksiyon işlemine tabi tutularak hazırlanmıştır (176, 214; Şekil 27).

#### **II.1.2.21.4.1. Adsorbanın Şartlanması**

Analit (analiz edilen madde) ile etkili bir etkileşimin sağlanması amacıyla 1 mL hacmindeki KFE kolonları içerisinde bulunan ODS-C<sub>18</sub> tipindeki adsorbanlar şartlandı. Bunun için vakum manifoldu kullanılarak KFE kolonlarından sırasıyla 6 mL distile su ve metanol geçirildi (Şekil 27-1) . Aynı anda 8 örnek birarada çalışıldı.





☆ :analt, † : Girişim yapan bileşen

**Şekil 27.** Etken maddenin KFE yöntemiyle elde edilmesinin şematik görünümü

#### II.1.2.21.4.2. Örneğin Eklenmesi (Adsorbsiyon)

Yaklaşık 1 mL serum örneği 20 mmHg basıncı altında, 3 mL/dk akış hızında kolonlara adsorbe ettirildikten sonra, 0.25 mL 0.1 M NaOH ve 100 µL Internal standart (3 mg/ mL KLT) eklenerek vakum ile kolona emdirildi (14, 176, 192; Şekil 27-2).

#### II.1.2.21.4.3. Adsorbanın Yıkanması

KFE kolonları 9 mL distile su ile yıkanarak serum bileşenleri ortamdan uzaklaştırıldı (Şekil 27-3).

#### II.1.2.21.4.4. Elüsyon

Elüsyon hızı kolon boyutuna ve adsorbanın miktarına bağlı olacak şekilde 5 mmHg basınç altında 1 mL/dk hızda 1 mL metanol kolondan geçirilerek, adsorbana emdirilmiş olan KET metanollü ortama alındı (Şekil 27-4).

#### II.1.2.21.4.5. Solvanın Uçurulması

Solvan (metanol) 45°C'de hafif azot akımı altında kuruluğa dek uçuruldu (30, 176). Kuruluğa dek uçurulan örnekler, 200 µL metanolde çözündürüldükten sonra 0.45 µm por genişliğindeki milipor filtrelerden süzülüp kromatografik kolona enjekte edildi.

#### II.1.2.21.5. HPLC ile Miktar Tayini Yöntemi

Serum ilaç seviyeleri HPLC analiz yöntemiyle tespit edilmiştir (1, 8, 163, 176). HPLC sistemi, 254 nm dalga boyunda çalışan Shimadzu UV dedektörlü LC-6A modelindeki pompa, 100 µL loop hacmindeki enjektör ve CR-4A yazıcıdan oluşmaktadır.

Nucleosil C18 tipi dogu maddesi içeren kolon 250 mm x 46 mm, id., 5 µm özelliklerine sahip olup 30°C'de çalışılmıştır. Mobil faz, metanol: asetonitril: 0.02 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> tampon çözeltisinden (pH=6.8) (35:30:35) oluşmaktadır ve akış hızı dakikada 1 mL/dk olacak şekilde ayarlanmıştır. Mobil faz hergün taze olarak çift distile su kullanılarak hazırlanmış, kullanılmadan önce vakumda süzöldükten sonra sonikatörde 5 dk tutularak degaze edilmiştir.

#### **II.1.2.21.5.1. Kalibrasyon Eğrisinin Çizimi**

20 mg KET bir miktar metanolde çözündürüldükten sonra 100 mL'ye metanol ile tamamlandı. Bu stok çözeltiden 100, 200, 400 ve 500 µL alınarak 10 mL'ye tamamlandı ve 1, 2, 4, 8 ve 10 µg/mL konsantrasyonlarda bir seri oluşturuldu. Bu çözeltiler kromatografik kolona enjekte edilip, elde edilen değerler kaydedilerek, bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu (n=3).

#### **II.1.2.21.5.2. Geri Kazanabilirlik ve Tekrarlanabilirlik Çalışması**

KET'ün kandan geri kazanılabilirlik çalışmasında serum üzerine mL'de 0.5, 1, 2 ve 4 µg KET olacak şekilde eklendi ve Yöntem II.1.21.4'de anlatılan işlemler uygulandı. Elde edilen değerler Yöntem II.1.2.21.5.1'de hazırlanan kalibrasyon eğrisi yardımı ile değerlendirildi. Tekrarlanabilirlik çalışmasında ise, boş serumlara 1 µg/mL konsantrasyonda KET çözeltisi katılarak ekstre edilen örnekler gün içinde 5 defa ve 5 gün ardarda kolona enjekte edilerek gün-içi ve günler-arası elde edilen alan değerleri kaydedildi.

#### **II.1.2.22. Hazırlanan Farmasötik Şekillere Ait kinetik Değerlendirmeler**

İlaç salım kinetiğini belirlemek için salım verileri istatistiksel bir yazılım programı (52) kullanılarak, çeşitli matematiksel modellere (sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi, Hixon-Crowell, Langenbucher, Modifiye Langenbucher, Hopfenberg, (Bt)<sup>a</sup> kinetik modelleri, RRSBW dağılımı) uygulandı. Her bir model için determinasyon katsayısı (r<sup>2</sup>) ve artık kareler toplamı/serbestlik derecesi oranı hesaplandı.

#### **II.1.2.23. Hazırlanan Ürün ve Farmasötik Şekillere Ait İstatistiksel Değerlendirmeler**

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows (10.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Denemelerde kullanılan faktör yapısına göre tesadüf parselleri

(Oneway) ya da faktöriyel tesadüf parselleri modeli kullanılarak varyans analizi uygulandı. Varyans analizinde farklılıkların önemli bulunduğu durumlarda grupların ikili karşılaştırılmalarında Bonferroni (grup varyansları homojen olduğunda) ve Dunnett C (varyans homojenliği sağlanamadığında) testleri kullanılmıştır. Kapsüllerin analizinde ise Mann-Whitney testi uygulanmıştır.

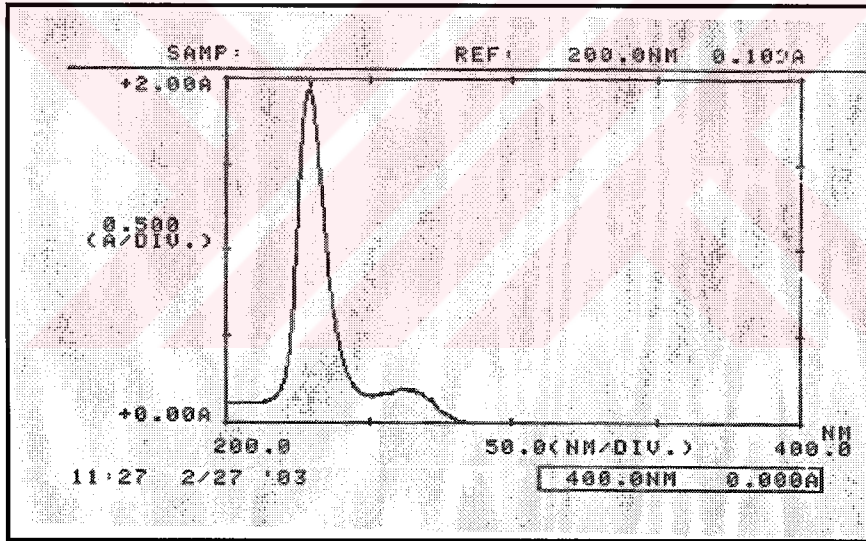


### III. BULGULAR

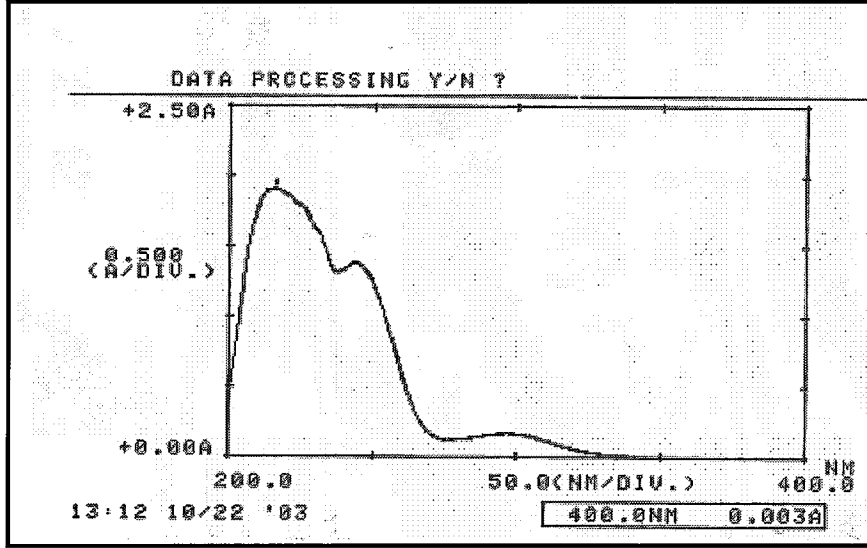
#### III.1. Etken Maddelerin Standardizasyonu ve Saflık Kontrolleri

##### III.1.1. Ultraviyole (UV) Spektrumu

Yöntem II.1.2.1.1.'de anlatıldığı şekilde etken maddelerin metanoldeki çözeltilerinin UV spektrumları alındı. Sırasıyla KLT'ün 260 nm, KET'ün 244 nm ve 296 nm dalga boylarında maksimum absorbans verdikleri bulundu. Bu değerler literatürlerde belirtilen değerlere uygunluk göstermektedir (36, 43). Şekil 28 ve Şekil 29'de bunlara ait spektrumlar görülmektedir.



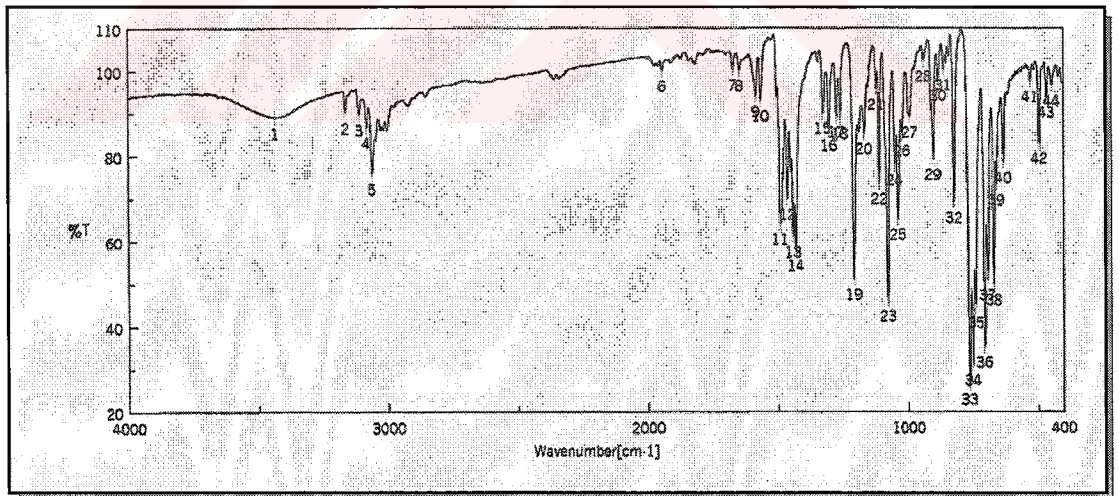
Şekil 28. KLT'e ait UV spektrumu



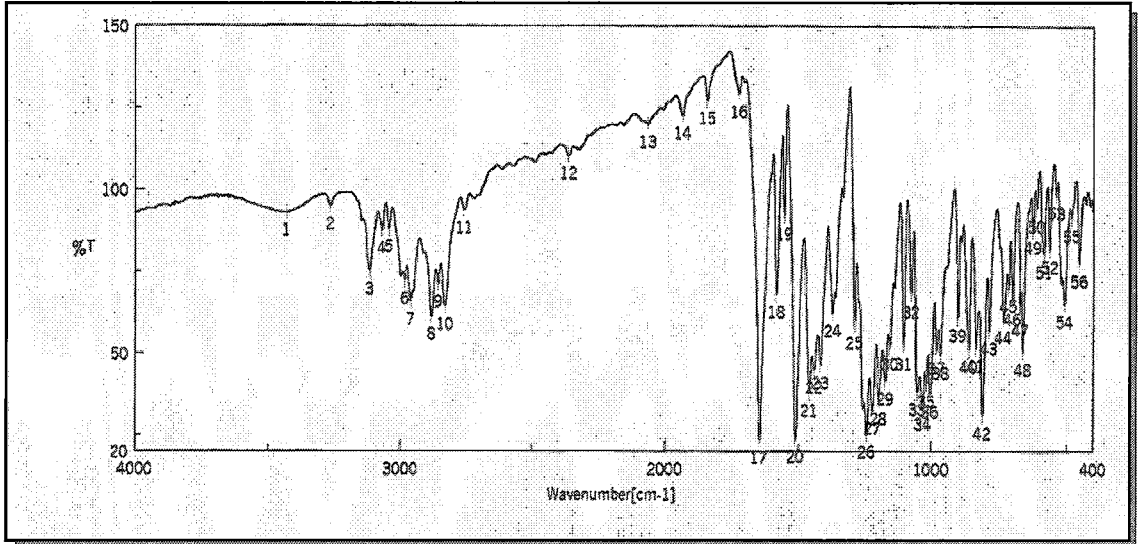
**Şekil 29.** KET'e ait UV spektrumu

### III.1.2. Infrared (IR) Spektrumu

Etken maddelerin KBr ile hazırlanan disklerinin IR spektrumu, Yöntem II.1.2.1.2'de anlatılan şekilde alındı. Bunlara ait IR spektrumları Şekil 30 ve Şekil 31'de görülmektedir. Spektrum verilerinin literatürlere uygun olduğu saptanmıştır (36, 43).



**Şekil 30.** KLT'e ait IR spektrumu



**Şekil 31.** KET'e ait IR spektrumu

### III.1.3. Erime Derecesi Tayini

Deneysel bölüm II.1.2.1.3. de anlatılan şekilde yapılan tayin sonucunda KLT ve KET'ün erime dereceleri sırasıyla 142°C ve 149°C olarak tespit edildi. Bulunan değerler literatürlere uygunluk göstermektedir (28, 207).

## III.2. Etken Maddelerin Sudaki Çözünürlüklerinin Geliştirilmesi Amacıyla Yapılan Fizikokimyasal Çalışmalar

### III.2.1. Hızlı Çözünürlük Çalışmaları

Etken maddelerin sudaki çözünürlüğü üzerine CD ve türevlerinin etkileri Deneysel bölüm II.1.2.2.1.'de anlatıldığı şekilde yapılmış, sonuçlar Tablo 17'de görülmektedir.

**Tablo 17.** Etken maddelerin sudaki çözünürlüğü üzerine CD ve türevlerinin etkileri

Etken madde	KLT	KET
Etken madde	1.00**	1.00**
Etken madde + $\alpha$ -CD	2.92	15.4
Etken madde + $\beta$ -CD	3.84	35.79
Etken madde + $\gamma$ -CD	14.47	20.57
Etken madde + HP- $\beta$ -CD	5.94	40.66
Etken madde + MEB	Kullanılmadı	77.88
Etken madde + RAMEB	11.96	81.15
Etken madde + DİMEB	18.82	126.34

\*\*Etken maddelerin absorpsansı 1 birim olarak kabul edilmiştir.

Çalışmada kullanılan değişik CD'lerin etken maddelerin sudaki çözünürlüklerini aşağıda verilen sırada arttırdıkları görülmüştür.

**KLT:** DİMEB >  $\gamma$ -CD > RAMEB > HP- $\beta$ -CD >  $\beta$ -CD >  $\alpha$ -CD

**KET:** DİMEB > RAMEB > MEB > HP- $\beta$ -CD >  $\gamma$ -CD >  $\beta$ -CD >  $\alpha$ -CD

### III.2.2. Etken Maddelere Ait Değişik Ortamlardaki Kalibrasyon Doğru Denklemleri

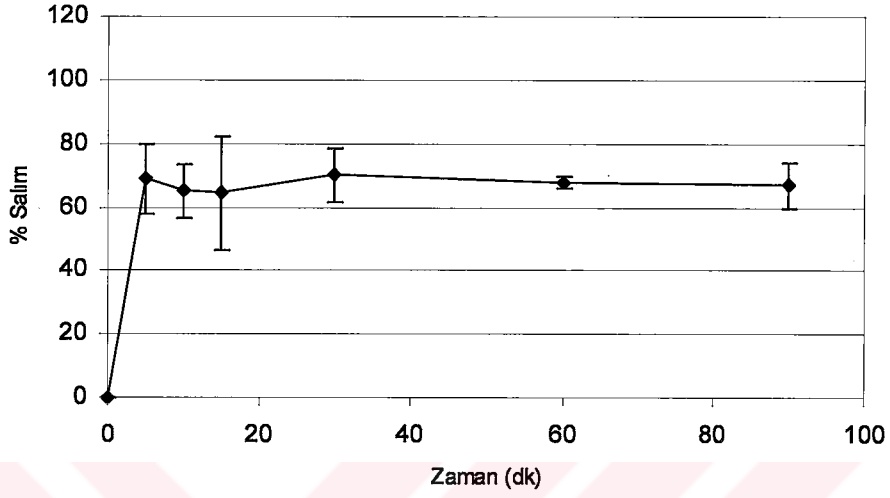
KLT ve KET'ün değişik ortamlardaki kalibrasyon doğru denklemleri Yöntem II.1.2.2.2.'de belirtildiği şekilde tespit edilmiş, sonuçlar Tablo 18'de verilmektedir.

**Tablo 18.** Etken maddelerin değişik ortamlardaki kalibrasyon doğru denklemleri ve korrelasyon katsayıları ( $r^2$ )

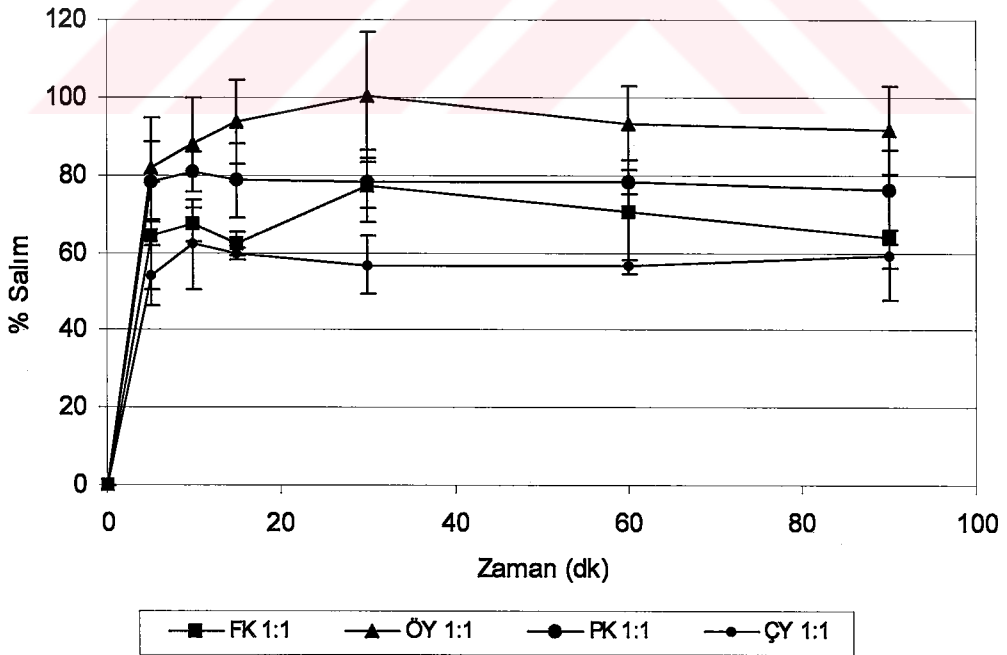
Etken madde	Ortam	$\lambda_{max}$	Kalibrasyon doğru denklemi	$r^2$
KLT	Distile su	260	$y = 0.0020x + 0.0283$	$r^2 = 0.9911$
KLT	Fosfat-sitrat tamponu (pH=4.2)	264	$y = 0.0022x + 0.0101$	$r^2 = 0.9963$
KET	Distile su	280	$y = 0.0027x + 0.0026$	$r^2 = 0.9996$
KET	SMV	272	$y = 0.0023x + 0.0035$	$r^2 = 1$
KET	SBV	292	$y = 0.0027x + 0.0105$	$r^2 = 1$
KET	Fosfat-sitrat tamponu (pH=4.2)	288	$y = 0.0027x - 0.0011$	$r^2 = 0.9999$
KET	Fosfat-sitrat tamponu (pH=5.4)	288	$y = 0.0029x + 0.0295$	$r^2 = 0.9999$

### III.3. Dissolusyon Çalışmaları

KLT ve ürünlerine ait in vitro salım hızı çalışmaları Yöntem II.1.2.4'de anlatıldığı şekilde yapıldı. Bunlara ait salım profilleri Şekil 32-Şekil 35'de görülmekte salım değerleri ise Tablo 19 ve Tablo 20'de verilmektedir.

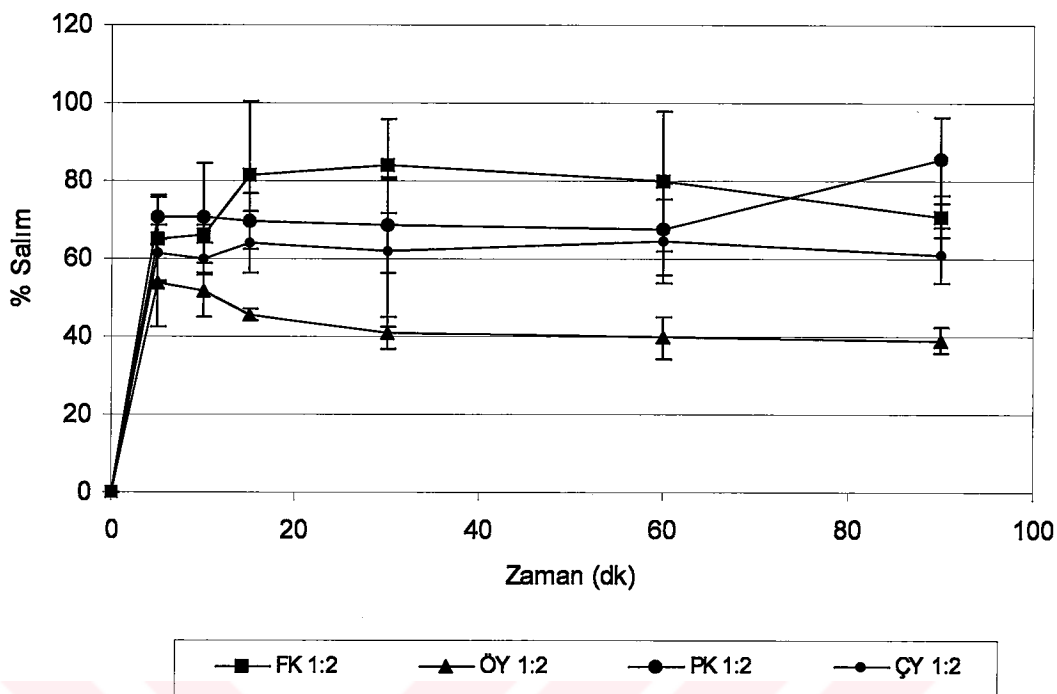


Şekil 32. KLT'e ait dissolusyon profili

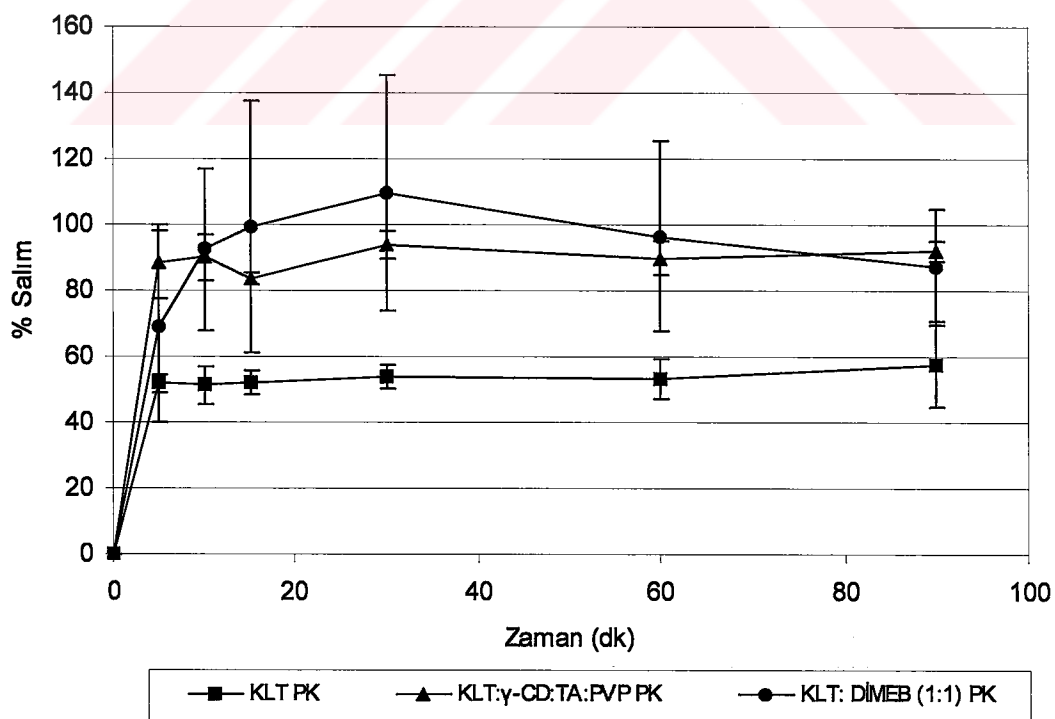


Şekil 33. KLT:  $\gamma$ -CD 1:1 molar oranlı ürünlerine ait dissolusyon profilleri





**Şekil 34.** KLT:  $\gamma$ -CD 1:2 molar oranlı ürünlerine ait dissolusyon profilleri



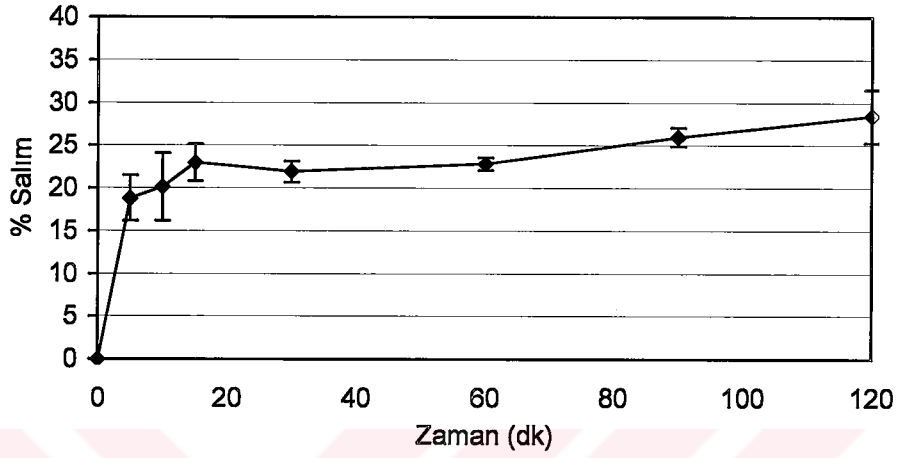
**Şekil 35.** KLT 1:1 molar oranlı PK ürünlerine ait dissolusyon profilleri

**Tablo 19.** KLT ve ürünlerinin distile sudaki dissolusyon bulguları

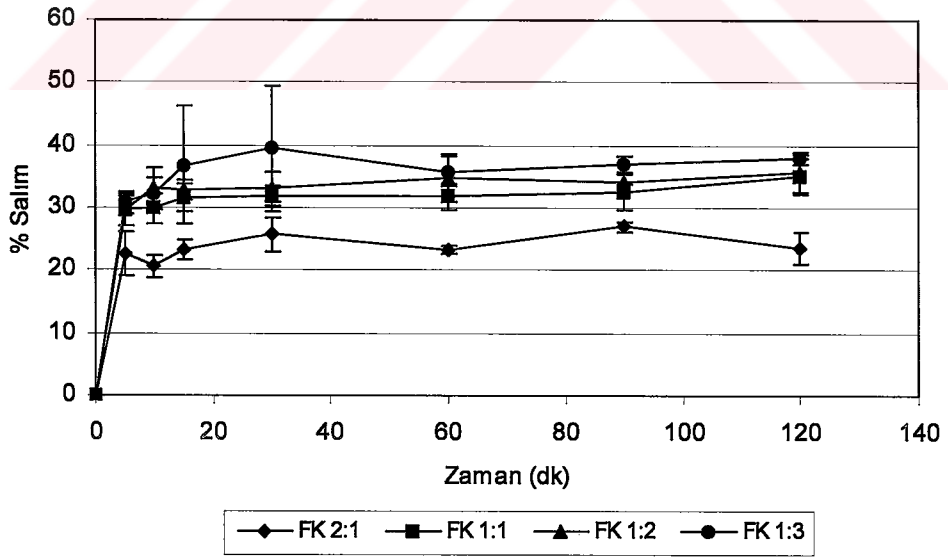
İçerik Zaman (dk)	5	10	15	30	60	90
KLT	68,820±10,896	65,152±8,497	64,462±17,964	65,116±8,510	68,022±1,992	66,892±7,500
KLT:γ-CD (1:1) FK	64,470±13,960	67,228±4,359	62,350±3,119	77,392±9,238	70,466±13,627	64,099±16,328
KLT:γ-CD (1:1) ÖY	81,870±13,122	87,875±11,940	93,761±10,684	100,276±16,750	93,475±9,618	91,733±11,329
KLT:γ-CD (1:1) ÇY	78,120±10,379	80,804±5,143	78,701±9,544	78,083±6,346	78,209±3,150	76,234±10,275
KLT:γ-CD (1:1) PK	54,120±7,534	62,071±11,473	59,864±1,664	56,893±7,648	56,454±1,715	59,310±3,213
KLT:γ-CD (1:2) FK	65,220±11,298	66,332±2,313	81,444±19,102	83,947±11,936	79,757±17,957	70,891±5,417
KLT:γ-CD (1:2) ÖY	53,670±11,226	52,018±6,874	45,556±1,626	41,005±4,247	39,879±5,335	39,194±3,193
KLT:γ-CD (1:2) ÇY	70,620±5,274	70,562±14,012	69,902±7,235	68,636±12,133	67,661±11,894	85,428±11,170
KLT:γ-CD (1:2) PK	61,620±7,330	60,012±4,088	64,244±7,816	61,897±19,355	64,785±10,838	61,088±7,078
KLT PK	52,020±2,737	51,259±5,938	51,842±3,635	53,777±3,608	53,321±6,126	57,661±13,072
KLT: γ-CD:TA:PVP PK	88,775±9,797	90,170±9,575	83,567±14,678	93,959±5,560	89,921±0,980	92,260±9,716
KLT:DİMEB (1:1) PK	69,120±4,698	92,454±31,655	99,416±18,320	109,563±30,471	96,514±10,616	85,428±10,713

\* Çalışma 3 paralel olacak şekilde yürütüldü.

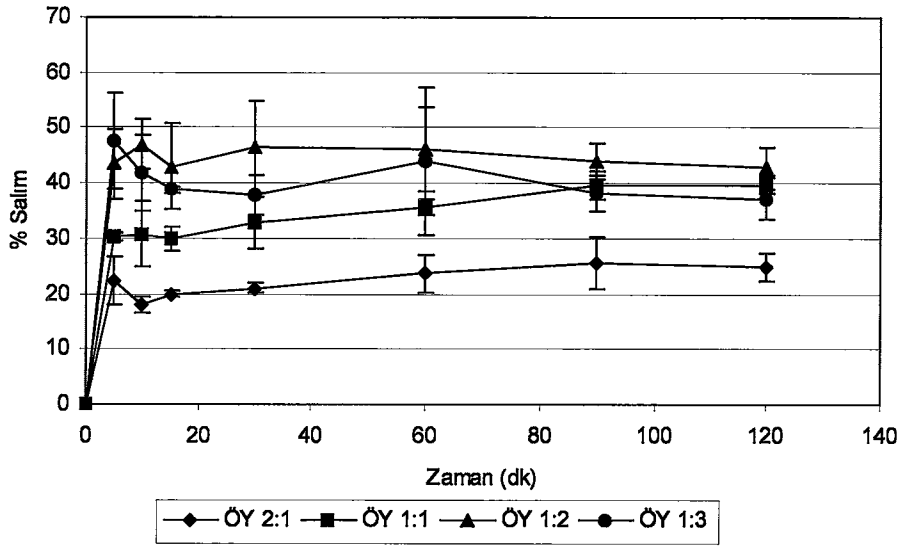
KET ve ürünlerine ait in vitro salım hızı çalışmaları Yöntem II.1.2.4'de anlatıldığı şekilde yapıldı. Bunlara ait salım profilleri Şekil 36-Şekil 41'de görülmekte, salım değerleri ise Tablo 20'de verilmektedir.



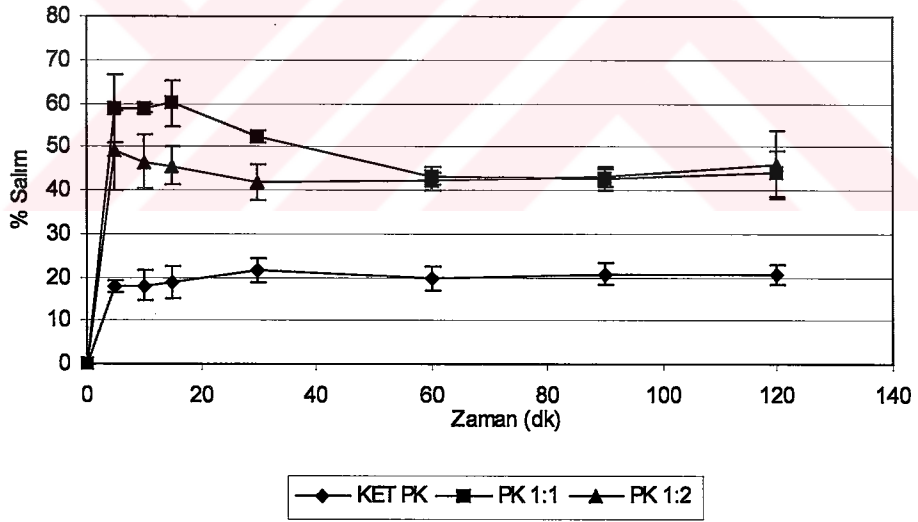
**Şekil 36.** KET'e ait dissolusyon profili



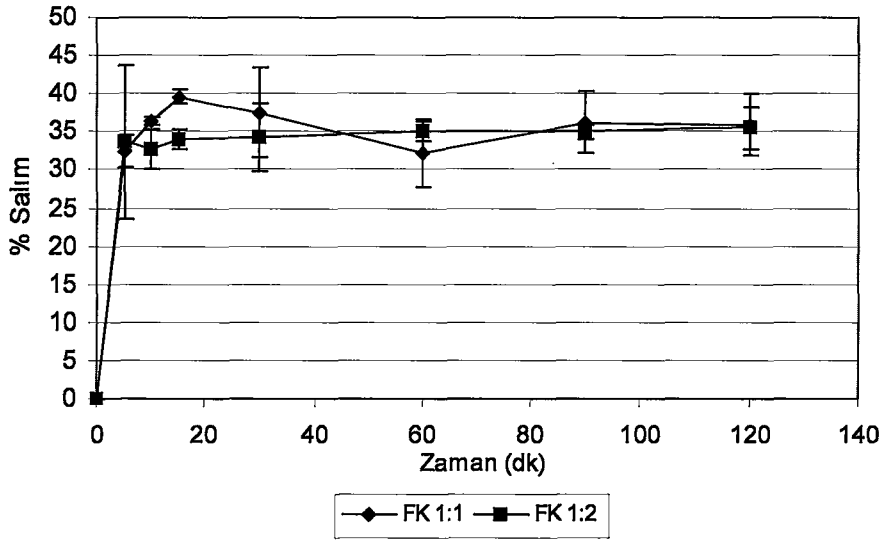
**Şekil 37.** KET: HP-β-CD FK ürünlerine ait dissolusyon profilleri



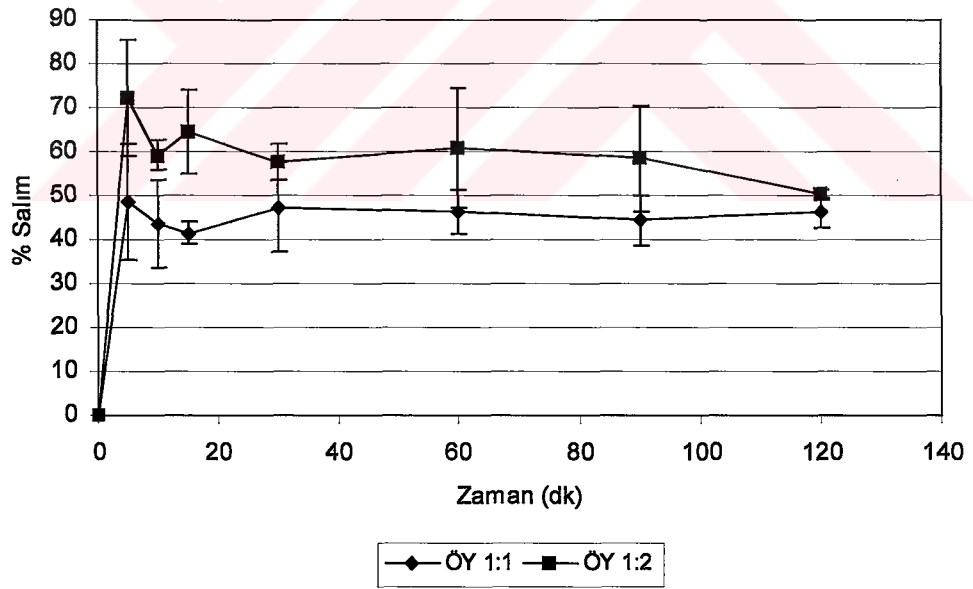
**Şekil 38.** KET: HP-β-CD ÖY ürünlerine ait dissolusyon profilleri



**Şekil 39.** KET: HP-β-CD PK ürünlerine ait dissolusyon profilleri



**Şekil 40.** KET: MEB FK ürünlerine ait dissolusyon profilleri



**Şekil 41.** KET: MEB ÖY ürünlerine ait dissolusyon profilleri

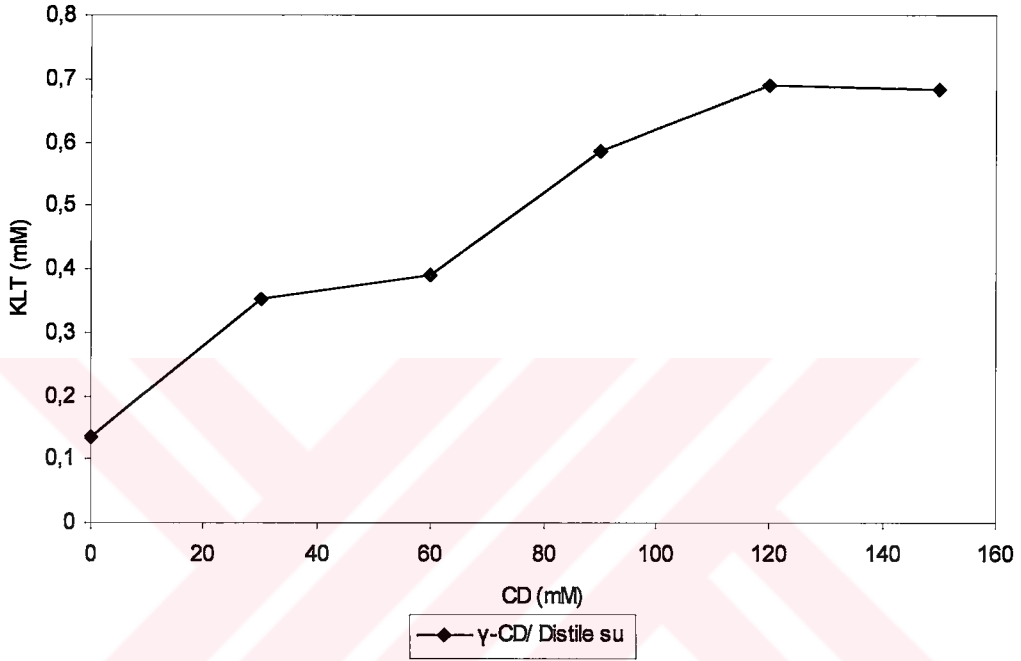
Tablo 20. KET ve ürünlerinin SBY'ndaki dissolusyon bulguları\*

İçerik Zaman(dk)	5	10	15	30	60	90	120
KET	18,830±0,536	20,142±0,796	23,016±0,434	21,911±0,251	22,859±0,148	26,029±0,216	28,445±0,624
KET: HP-β-CD (2:1) FK	22,781±3,501	20,587±1,747	23,411±1,585	25,710±2,696	23,319±0,681	26,985±0,686	23,566±2,511
KET: HP-β-CD (1:1) FK	29,694±2,671	29,883±2,378	31,673±2,248	32,000±1,544	31,840±2,000	32,652±3,028	35,106±2,927
KET: HP-β-CD (1:2) FK	29,571±2,466	33,272±3,129	32,824±1,533	33,325±2,450	34,763±3,728	34,103±0,191	35,621±2,995
KET: HP-β-CD (1:3) FK	30,806±1,767	32,284±2,542	36,846±9,362	39,522±10,063	35,828±2,376	36,862±1,330	37,998±0,882
KET: HP-β-CD (2:1) ÖY	22,410±4,281	18,161±1,417	20,000±0,630	20,963±0,894	23,658±3,524	25,516±4,673	24,948±2,443
KET: HP-β-CD (1:1) ÖY	30,373±0,748	30,843±5,898	29,840±2,204	32,911±4,705	35,636±1,463	39,600±2,589	39,797±1,717
KET: HP-β-CD (1:2) ÖY	43,583±6,369	46,997±4,551	43,065±7,697	46,602±8,370	46,331±7,554	44,155±3,281	42,825±3,788
KET: HP-β-CD (1:3) ÖY	47,596±8,714	42,013±6,871	38,809±0,599	37,877±3,629	44,096±13,397	38,275±3,269	37,295±3,683
KET PK	18,090±1,365	18,130±3,306	18,991±3,710	21,581±2,832	19,874±2,692	20,751±2,491	20,643±2,232
KET: HP-β-CD (1:1) PK	59,015±7,756	58,942±0,791	60,136±5,201	52,300±1,336	43,257±2,069	42,726±2,523	44,063±5,357
KET: HP-β-CD (1:2) PK	49,015±9,223	46,651±6,215	45,713±4,225	41,840±4,290	42,115±2,238	43,242±2,141	45,945±7,751
KET: MEB (1:1) FK	32,472±2,087	36,503±0,529	39,605±0,944	37,528±5,957	32,232±4,506	36,220±4,013	35,899±4,071
KET: MEB (1:2) FK	33,645±10,187	32,796±2,651	34,105±1,266	34,291±4,363	35,087±1,407	34,985±0,847	35,547±2,725
KET: MEB (1:1) ÖY	48,583±13,033	43,790±9,937	41,476±2,603	47,399±10,195	46,365±4,909	44,436±5,579	46,143±3,248
KET: MEB (1:2) ÖY	72,164±13,160	59,290±3,434	64,544±9,442	57,636±4,084	60,917±13,495	58,563±11,989	50,411±1,114

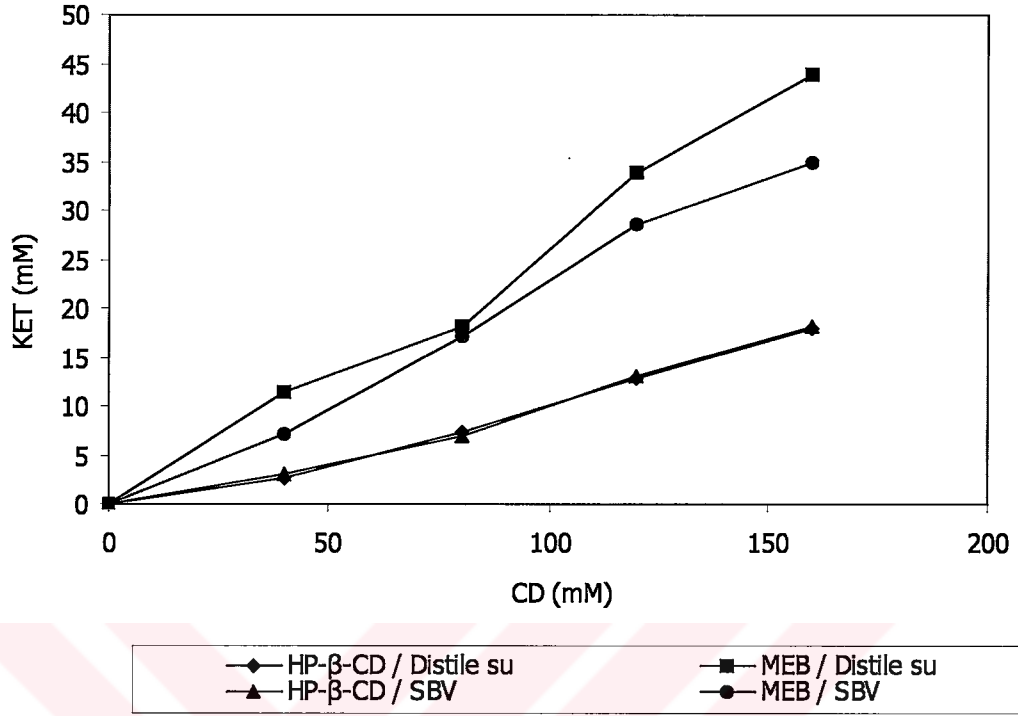
\* Çalışma 3 paralel olacak şekilde yürütüldü.

### III.4. Faz Çözünürlük Çalışmaları

Yöntem II.1.2.5'de anlatıldığı şekilde faz çözünürlük çalışmaları yapıldı. KLT ve KET'e ait faz çözünürlük diyagramları sırasıyla Şekil 42 ve Şekil 43'de gösterilmiştir. Etken maddelerin çözünürlük, stabilite sabiti ve diyagram tipleri ise Tablo 21'de belirtilmektedir.



**Şekil 42.** KLT'nin  $\gamma$ -CD ile distile su içindeki faz çözünürlük diyagramı



**Şekil 43.** KET'ün HP-β-CD ve MEB ile distile su ve SBV içindeki faz çözünürlük diyagramları

**Tablo 21.** Etken maddelere ait çözünürlük, stabilite sabiti ve diyagram tipleri

Substrat	Ligand	Solvan	Çözünürlük ( $S_0$ ) (M)	Stabilite sabiti ( $M^{-1}$ )	Faz çözünürlük Diyagram tipi
KLT	$\gamma$ -CD	Distile su	$0.38 \times 10^{-2}$	28.3	$B_S$
KET	HP-β-CD	Distile su	$0.049 \times 10^{-3}$	2652	$A_L$
KET	HP-β-CD	SBV	$0.053 \times 10^{-3}$	2456	$A_L$
KET	MEB	Distile su	$0.050 \times 10^{-3}$	7605	$A_L$
KET	MEB	SBV	$0.052 \times 10^{-3}$	5680	$A_L$

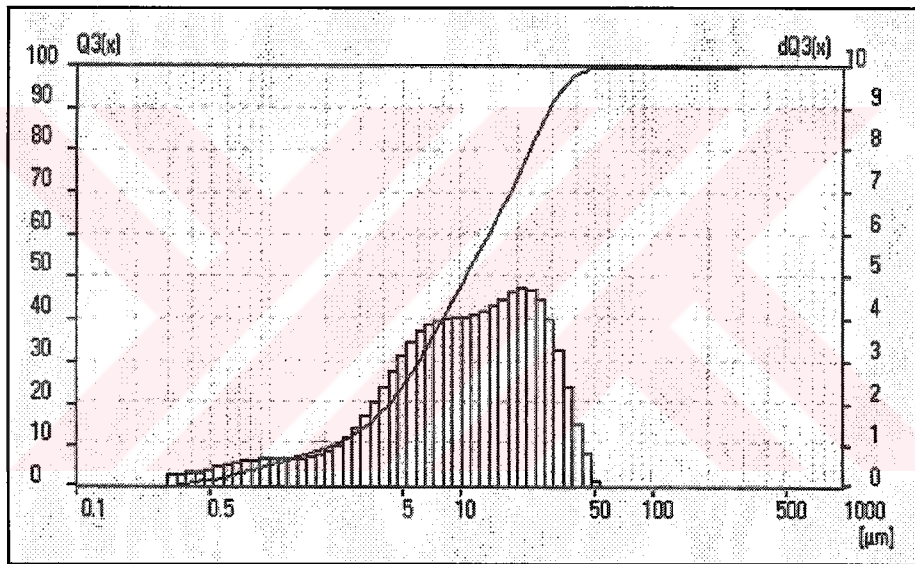
### III.5. Etken Madde ve Püskürtülerek Kurutulan Ürünlerde Partikül Büyüklüğü Dağılımı ve Yüzey Alanının Tespiti

KLT ve PK ürünleri (Şekil 44-Şekil 46) ile KET ve PK ürünlerine (Şekil 47-Şekil 49) ait partikül büyüklüğü dağılımı ve yüzey alanlarına ait sonuçlar Tablo 22'de görülmektedir.

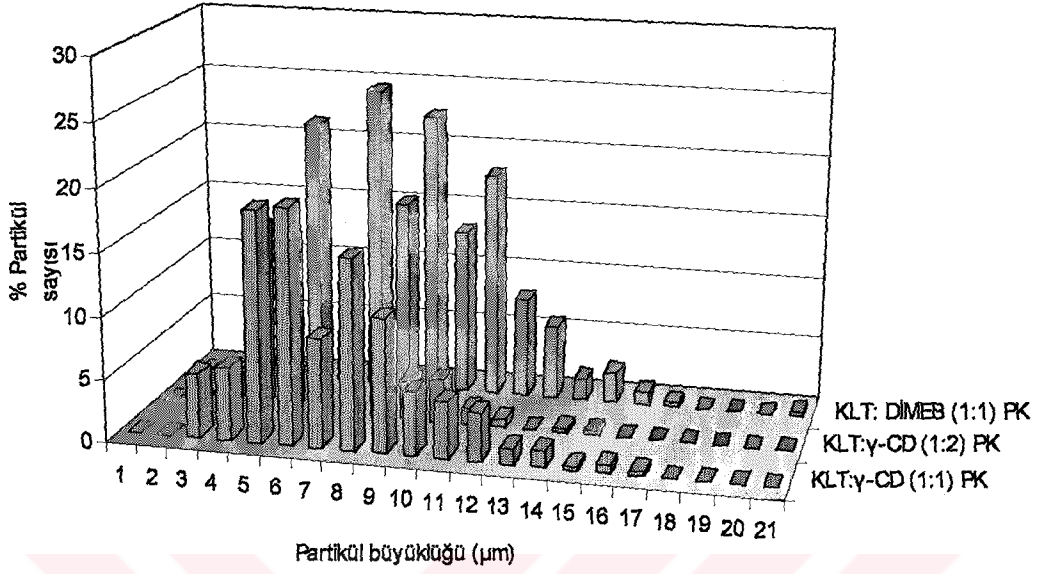


**Tablo 22.** KLT ve KET ile hazırlanan PK ürünlerine ait partikül büyüklüğü dağılımı ve yüzey alanları

Ürün	Partikül sayısı yüzdesi	Partikül büyüklüğü	Partikül sayısı yüzdesi	Yüzey alan ( $\mu\text{m}^2$ )
KLT: DİMEB (1:1) PK	69.33	8-11	84.66	150-400
KLT: $\gamma$ -CD (1:1) PK	72.00	5-9	82.58	50-250
KLT: $\gamma$ -CD (1:2) PK	88.21	4-8	87.38	50-200
KET: HP- $\beta$ -CD (1:1) PK	61.54	10-14	89.58	250-750
KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) PK	75.19	8-12	86.10	250-500

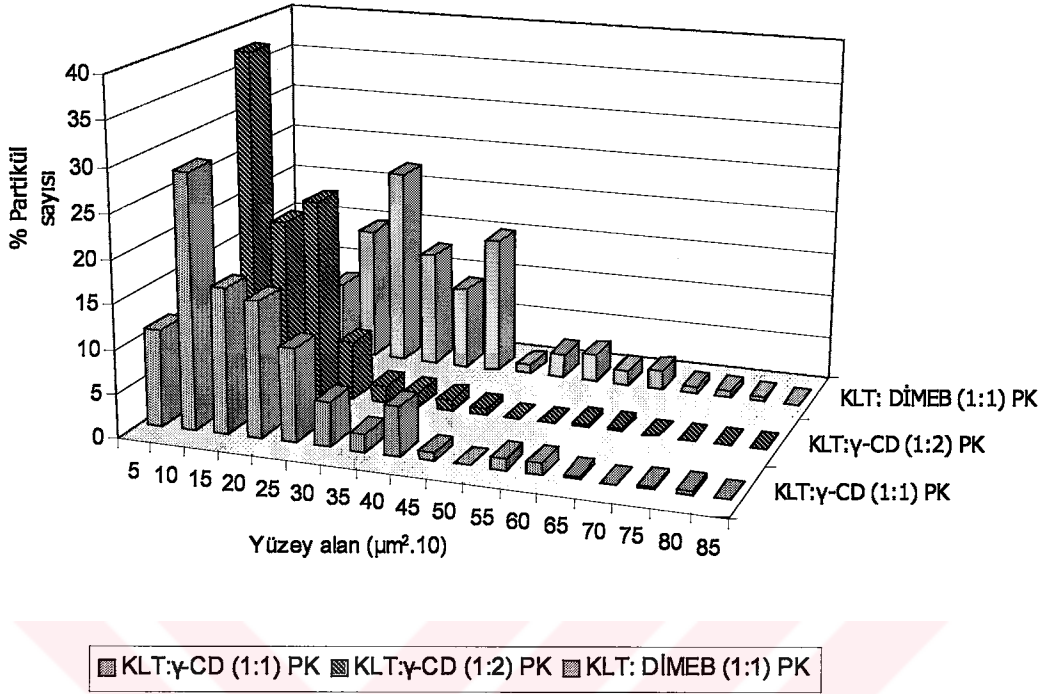


**Şekil 44.** KLT'e ait partikül büyüklüğü dağılımı

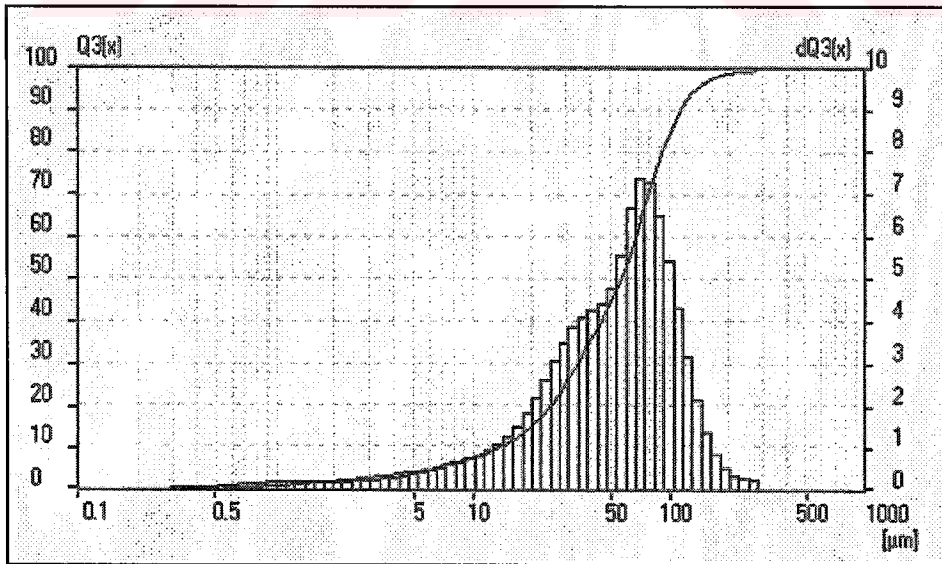


■ KLT:γ-CD (1:1) PK ■ KLT:γ-CD (1:2) PK ■ KLT: DİMEB (1:1) PK

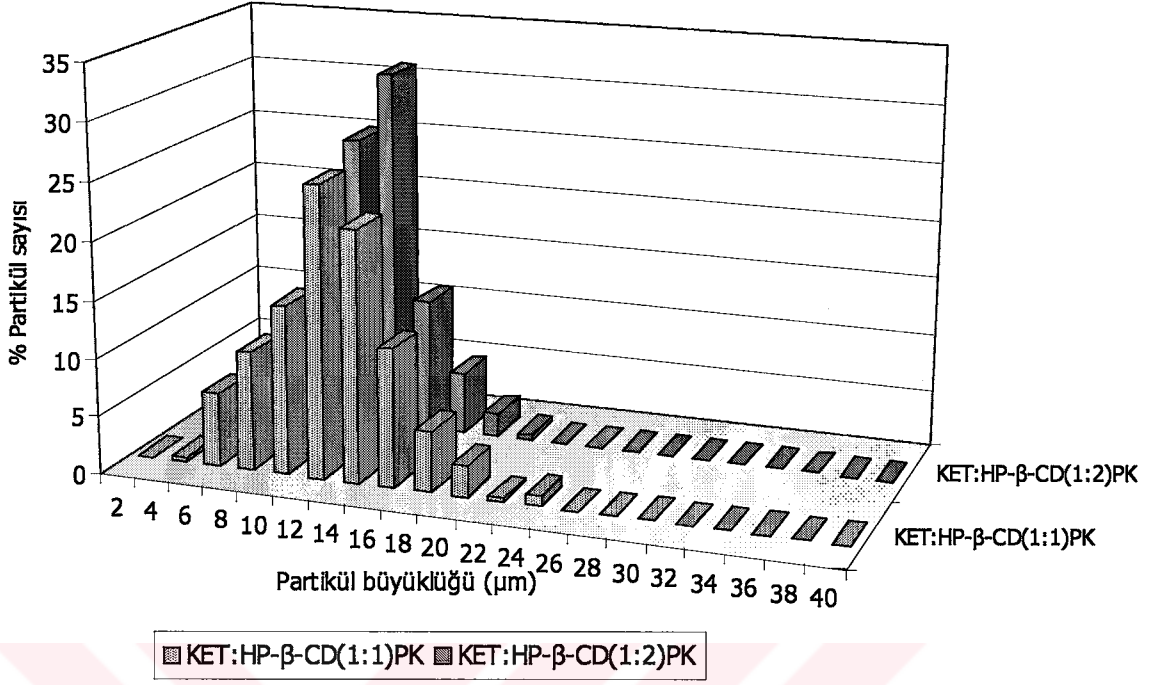
**Şekil 45.** KLT :γ-CD PK ürünlerine ait partikül büyüklüğü dağılımı



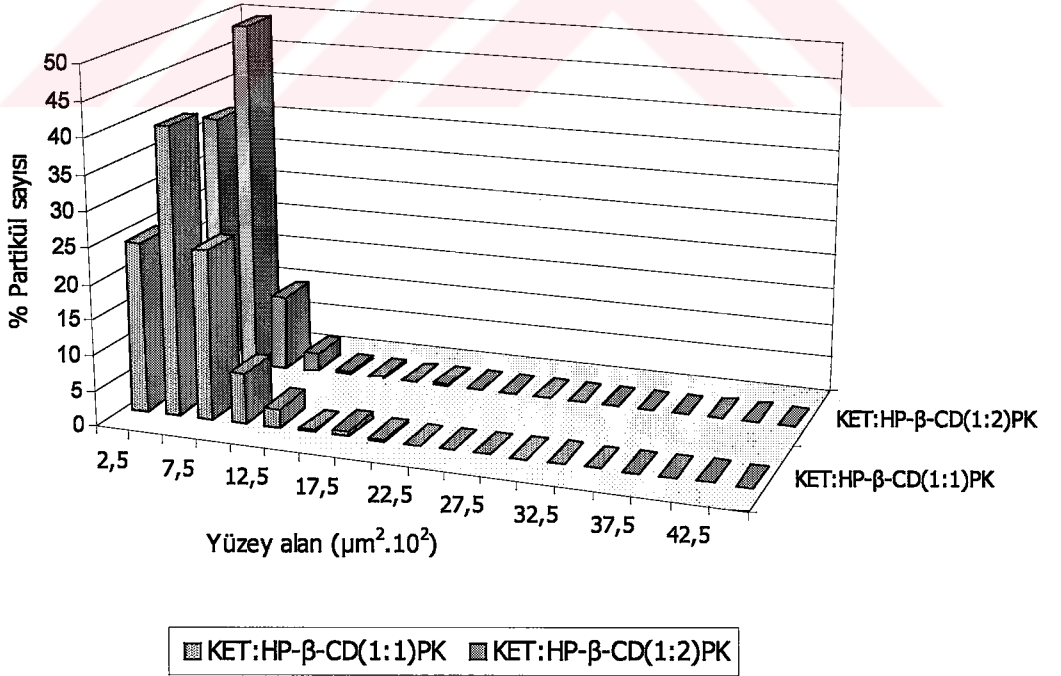
**Şekil 46.** KLT :γ-CD PK ürünlerine ait yüzey alanları



**Şekil 47.** KET'e ait partikül büyüklüğü dağılımı



**Şekil 48.** KET: HP-β-CD PK ürünlerine ait partikül büyüklüğü dağılımı



**Şekil 49.** KET: HP-β-CD PK ürünlerine ait yüzey alanları

### III.6. Değişik Yardımcı Maddelerin ( $\alpha$ -hidroksi asitlerin ve suda çözünen polimerlerin) Etken Maddelerin Sudaki Çözünürlüğü Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması

Etken maddelerin sudaki çözünürlüğü üzerine olan etkileri açısından Yöntem II.1.2.7'de anlatıldığı üzere  $\alpha$ -hidroksi asitlerden SA, TA ve MA'lerin; suda çözünen polimerlerden ise Na-CMC, HPMC ve PVP'nin etkileri araştırıldı. Bu çalışmaya ait sonuçlar Tablo 23'de verilmiştir.

**Tablo 23.** Değişik yardımcı maddelerin etken maddelerin sudaki çözünürlüğü üzerine etkileri

Etken madde ve yardımcı maddeler	Çözünürlük üzerine etki
<b>KLT</b>	1.00*
KLT + SA	11.105
KLT + TA	15.080
KLT + MA	10.829
KLT + PVP	3.368
KLT + Na-CMC	1.960
KLT + HPMC	2.711
KLT +TA + PVP	21.092
KLT + TA+ PVP + $\gamma$ -CD	29.868
<b>KET</b>	1.00*
KET + MA	15.805
KET + SA	18.585
KET + TA	18.634
KET + PVP	1.085
KET + Na-CMC	1.329
KET + HPMC	0.536

\*Etken maddelerin absorbanası 1 birim olarak kabul edilmiştir.

### III.7. Partisyon Katsayısı, Yüzey Gerilim ve Islanabilirlik Çalışmaları

Etken madde ve ürünlerine ait partisyon katsayısı, yüzey gerilim ve ıslanabilirlik çalışmaları Yöntem II.1.2.8'de anlatılan şekilde tamamlanmış, bu çalışmaya ait sonuçlar Tablo 24 ve Tablo 25'de gösterilmiştir.

**Tablo 24.** CD, KLT ve ürünlerine ait partision katsayısı, ıslanma açısı, enslin sayısı ve yüzey gerilim değerleri

Kullanılan madde ve ürünler	C* <sub>oktanol</sub> (mg/mL)	C* <sub>su</sub> (mg/mL)	Partisyon katsayısı (K <sub>p</sub> )	Yüzey gerilim (mN/m)	Islanma açıları (°) ± SD	Enslin sayıları
Klotrimazol	39.20	0.056	704.5	70.1	35 ± 1.4	0.02
γ-CD	>20	803.3	0.025	79.7	31 ± 2.8	0.07
DİMEB	>30	970.0	0.031	67.3	-	-
KLT:γ-CD (1:1) FK	18.50	0.223	82.6	65.8	47 ± 2.8	0.02
KLT:γ-CD (1:2) FK	19.90	0.214	92.7	67.6	54.5 ± 13.4	0.02
KLT:γ-CD (1:1) ÖY	13.00	0.111	115.7	69.0	56.5 ± 26.2	0.22
KLT:γ-CD (1:2) ÖY	4.38	0.116	37.5	63.5	43.5 ± 2.1	0.51
KLT:γ-CD (1:2) PK	1.26	0.211	5.9	70.0	63.5 ± 4.9	0.08
KLT PK	56.20	0.218	257.3	70.1	67 ± 2.8	0.42
KLT:DİMEB (1:1) PK	14.60	1.640	8.9	60.6	65.5 ± 2.1	0.02
KLT:γ-CD (1:1) ÇY	22.00	0.058	375.4	67.8	33 ± 1.4	0.04
KLT:γ-CD (1:2) ÇY	12.80	0.059	214.5	64.5	32 ± 1.4	0.92
KLT:γ-CD+PVP+TA PK	11.70	2.430	4.8	59.8	33.5 ± 4.9	0.08

\*C: Konsantrasyon

**Tablo 25.** CD, KET ve ürünlerine ait partiyon katsayısı, ıslanma açısı ve yüzey gerilim değerleri

Kullanılan madde ve ürünler	C* <sub>oktanol</sub> (mg/mL)	C* <sub>su</sub> (mg/mL)	Partiyon Katsayısı (K <sub>p</sub> )	Islanma açıları (°) ± SD	Yüzey gerilim (mN/m)
Ketokonazol	13.81	0.026	531.1	34.3 ± 8.6	60.0
HP-β-CD	>60	>3000	>0.02	- **	59.5
MEB	190	>4000	0.048	46.0 ± 1.4	60.0
KET: HP-β-CD (2:1) FK	4.93	1.23	4.0	31.3 ± 2.5	60.5
KET: HP-β-CD (1:1) FK	13.96	1.70	8.2	37.3 ± 4.9	58.2
KET: HP-β-CD (1:2) FK	11.11	3.29	3.4	29.6 ± 7.6	64.5
KET: HP-β-CD (1:3) FK	13.11	5.6	2.4	34.6 ± 3.1	60.2
KET: HP-β-CD (2:1) ÖY	10.33	0.79	13.1	43.0 ± 2.6	60.2
KET: HP-β-CD (1:1) ÖY	13.37	1.41	9.5	29.6 ± 4.7	63.5
KET: HP-β-CD (1:2) ÖY	7.33	3.66	2.00	30.6 ± 5.8	64.7
KET: HP-β-CD (1:3) ÖY	5.93	6.74	0.88	41.0 ± 1.7	61.2
KET: HP-β-CD (1:1) PK	9.85	1.53	6.4	10.0 ± 0	62.5
KET: HP-β-CD (1:2) PK	3.59	4.27	0.84	-**	65.0
KET PK	15.70	0.057	275.4	- **	62.5
KET:MEB (1:1) FK	23.41	2.68	8.7	44.0 ± 1.4	59.0
KET:MEB (1:2) FK	69.44	5.65	12.3	41.0 ± 5.6	59.0
KET:MEB (1:1) ÖY	24.44	3.00	8.1	46.6 ± 1.2	60.0
KET:MEB (1:2) ÖY	19.74	4.63	4.3	45.6 ± 4.5	59.0

\*C: Konsantrasyon

\*\* Islanma açıları ölçülemeyecek kadar küçük olup, sıfıra yakındır.

### III.8. Değişik Sıcaklıklarda Çözünme Enerjilerinin ( $\Delta Q_{\text{çöz}}$ ) Tespiti

Yöntem II.1.2.10'da anlatıldığı şekilde seçilen bazı ürünlerin değişik sıcaklıklarda çözünme enerjileri tespit edilmiştir. Bu çalışmaya ait bulgular Tablo 26'da verilmektedir.

**Tablo 26.** Seçilen bazı ürünlerin değişik sıcaklıklardaki çözünme enerjileri

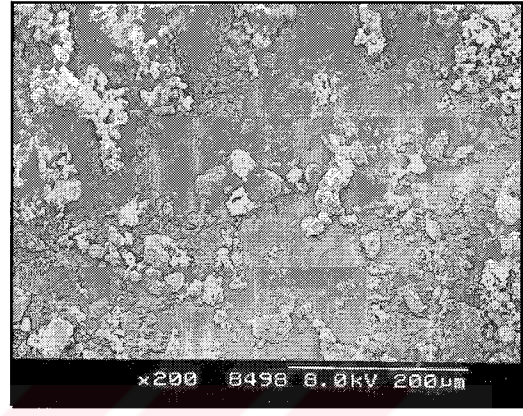
Etken madde-Ürün	20-40 °C (kJ/mol)	40-60 °C (kJ/mol)	20-60 °C (kJ/mol)
KLT	11.76	-	11.61
KET	-	27.6	27.4
KLT:DİMEB (1:1) PK	8.99	-	9.86
KET:HP-β-CD (1:2) ÖY	-	16.3	18.9

### III.9. Elektron Tarama Mikroskopi (SEM) İle Yapılan Çalışmalar

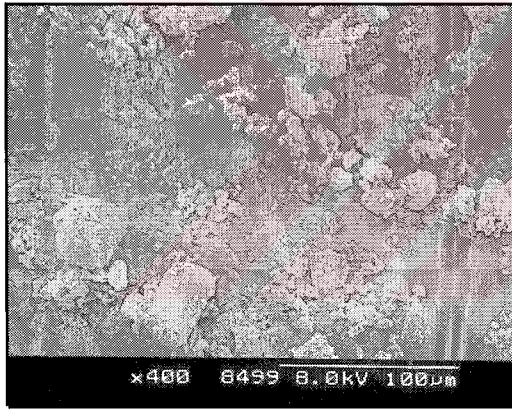
Etken maddelerin, CD'lerin ve püskürtülerek kurutulmuş ürünlerin yüzey morfolojileri Yöntem II.1.2.11'de anlatıldığı üzere incelenmiş, KLT,  $\gamma$ -CD ve PK ürünlerine ait değişik büyütmelerdeki elektron tarama mikrofotografarı Şekil 50'de; KET, HP- $\beta$ -CD ve PK ürünlerine ait elektron tarama mikrofotografarı ise Şekil 51'de görülmektedir.



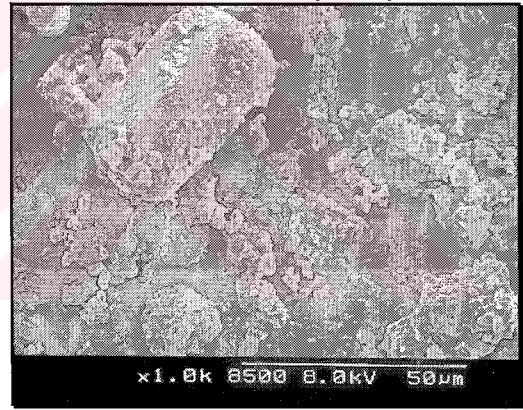
KLT (x 100)



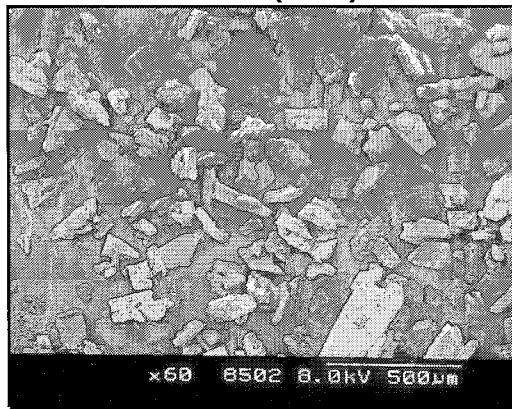
KLT (x 200)



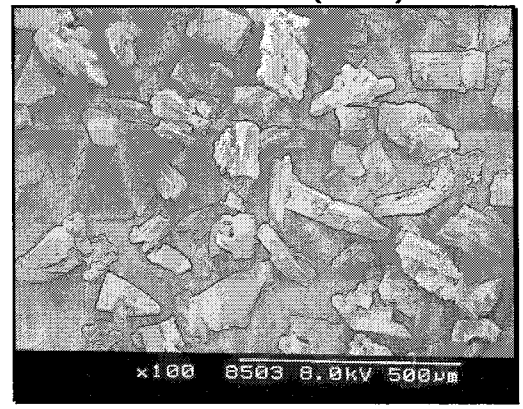
KLT (x 400)



KLT (x 1.0k)

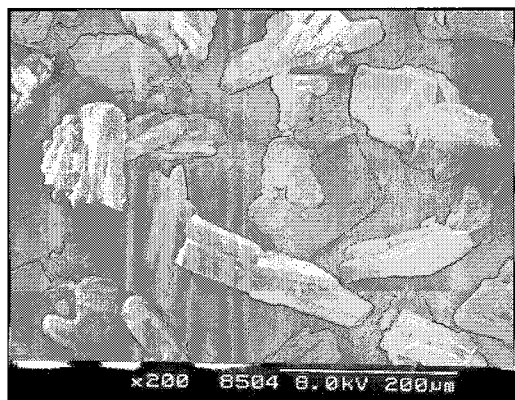


$\gamma$ -CD (x 60)



$\gamma$ -CD (x 100)





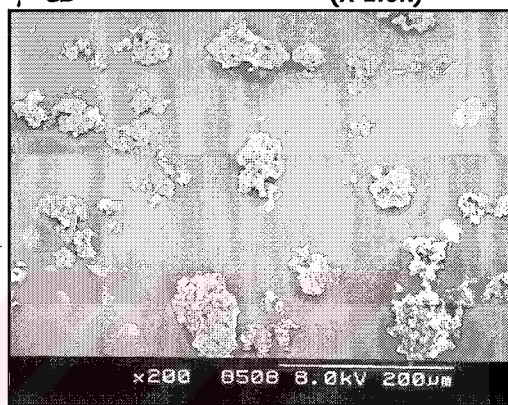
γ-CD (x 200)



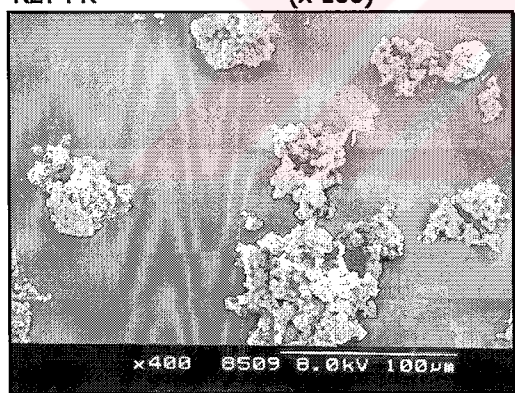
γ-CD (x 1.0k)



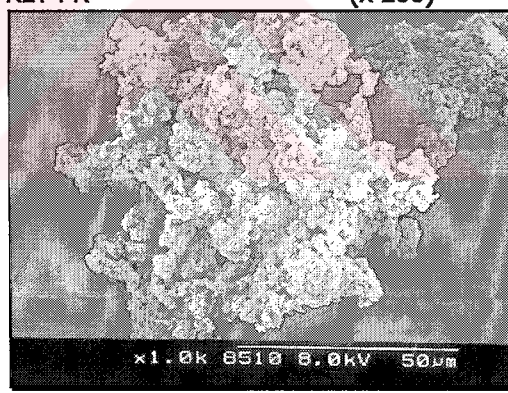
KLT PK (x 100)



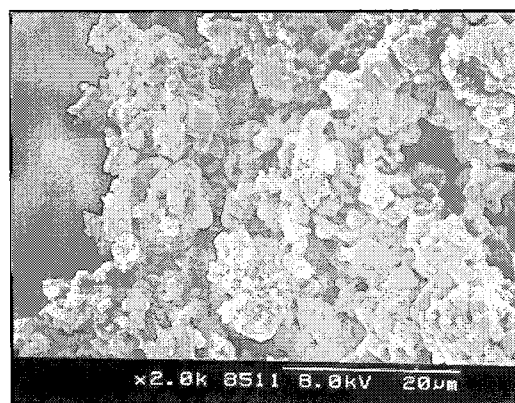
KLT PK (x 200)



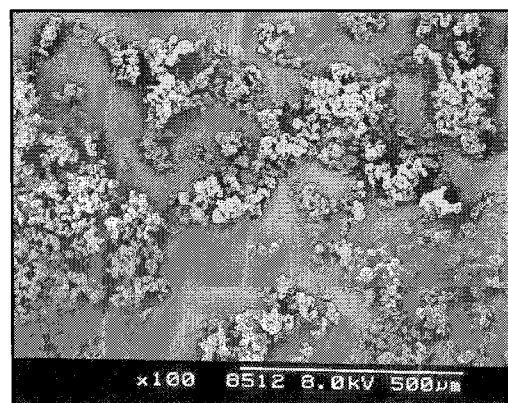
KLT PK (x 400)



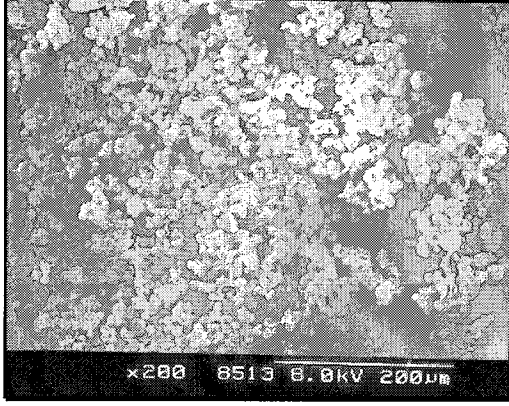
KLT PK (x 1.0k)



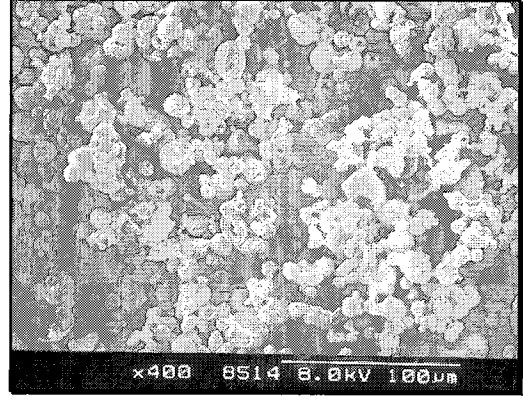
KLT PK (x 2.0k)



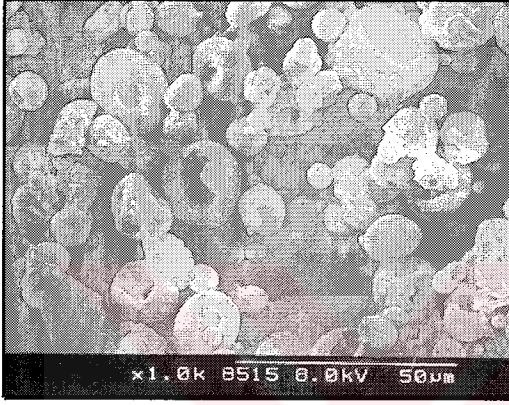
KLT :γ-CD (1:1) PK (x 100)



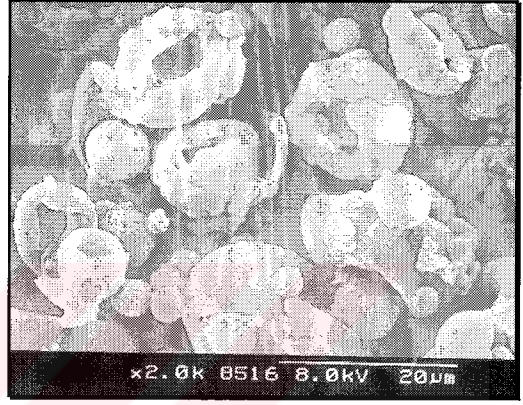
KLT : $\gamma$ -CD (1:1) PK (x 200)



KLT : $\gamma$ -CD (1:1) PK (x 400)

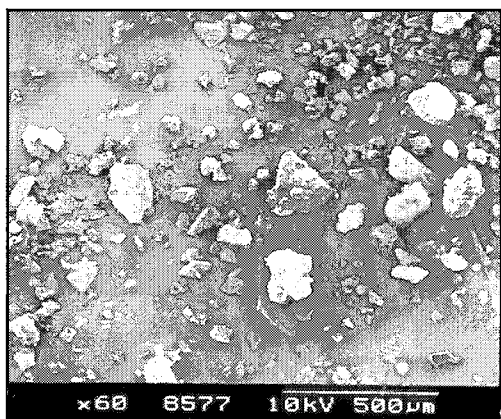


KLT : $\gamma$ -CD (1:1) PK (x 1.0k)

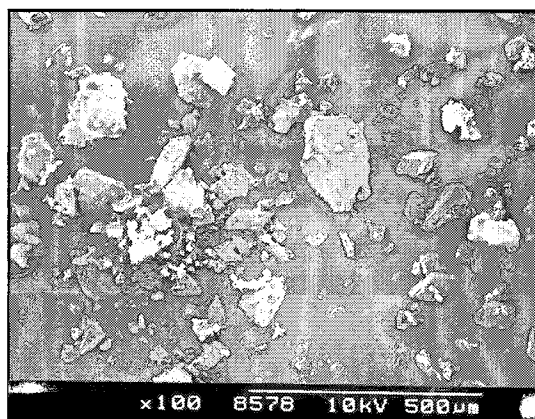


KLT : $\gamma$ -CD (1:1) PK (x 2.0k)

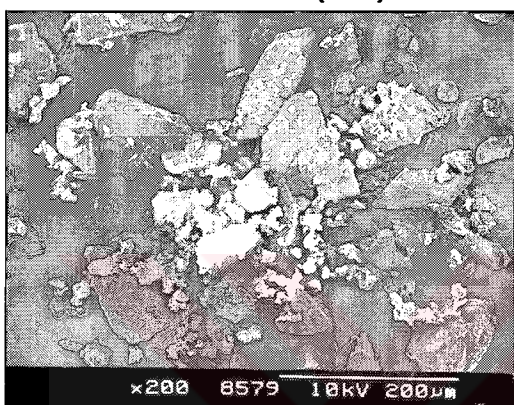
**Şekil 50.** KLT,  $\gamma$ -CD ve PK ürünlerine ait değişik büyütmelerde (x 60-2.0k) alınan elektron tarama mikrofotografarı



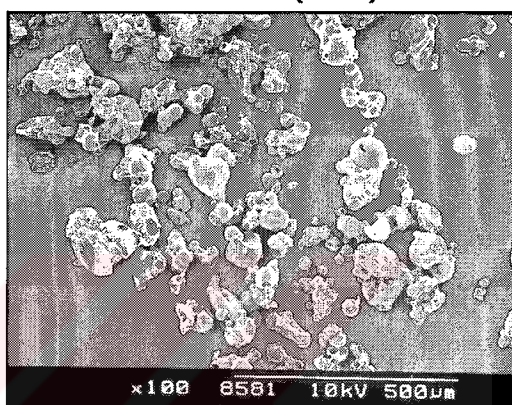
KET (x 60)



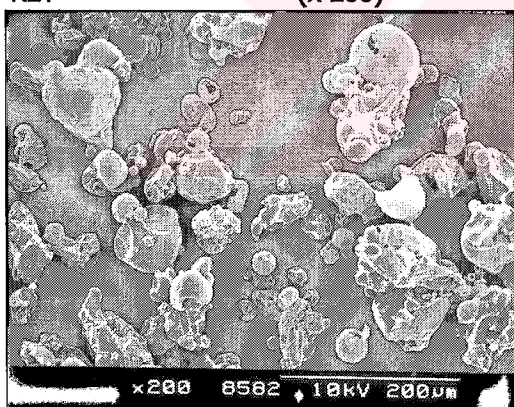
KET (x 100)



KET (x 200)



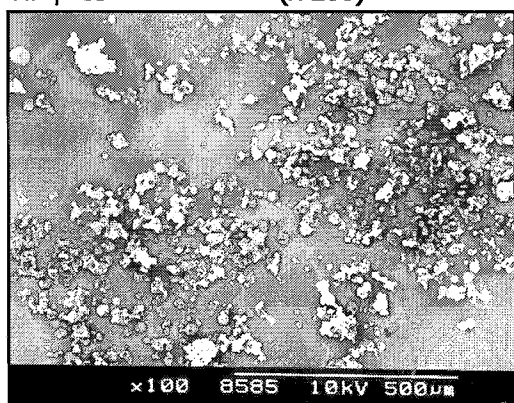
HP-β-CD (x 100)



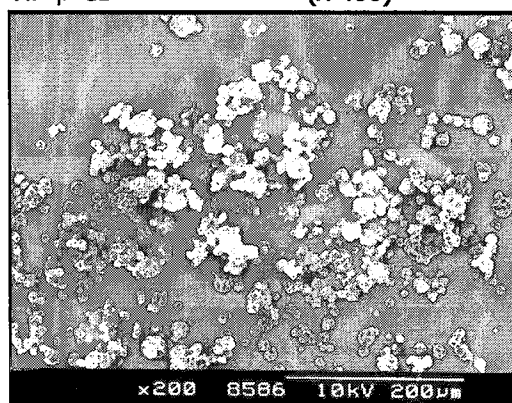
HP-β-CD (x 200)



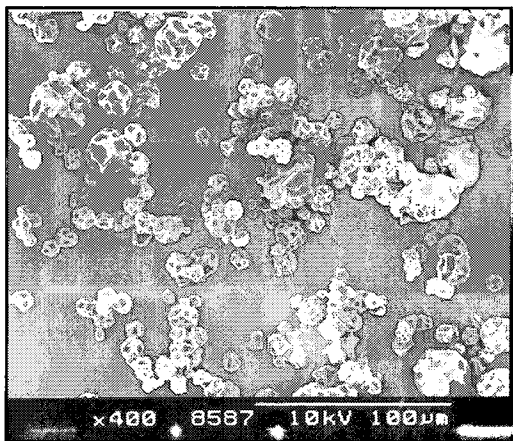
HP-β-CD (x 400)



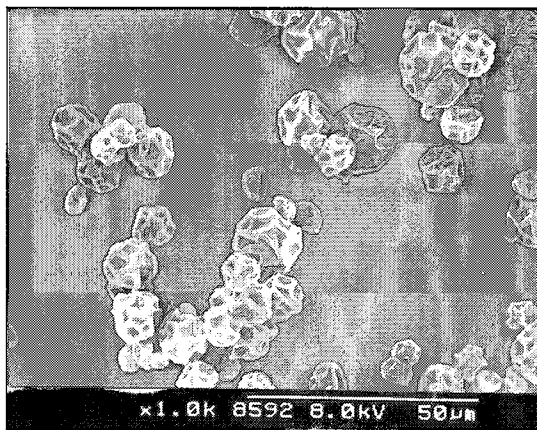
KET: HP-β-CD (1:1) PK (x 100)



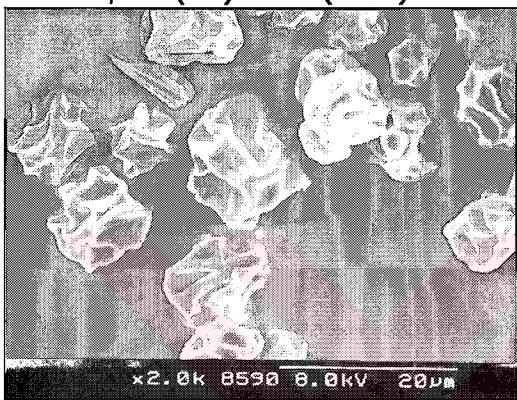
KET: HP-β-CD (1:1) PK (x 200)



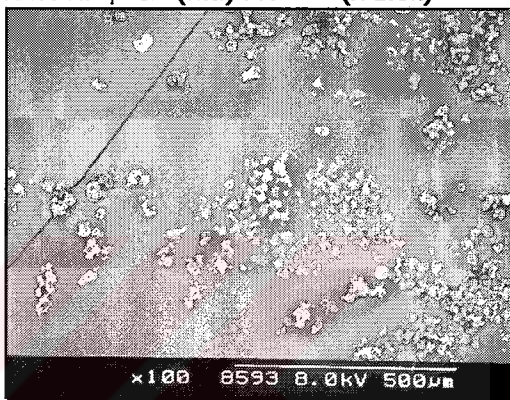
KET: HP-β-CD (1:1) PK (x 400)



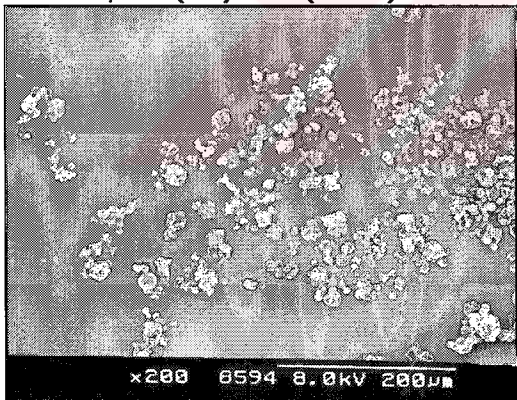
KET: HP-β-CD (1:1) PK (x 1.0k)



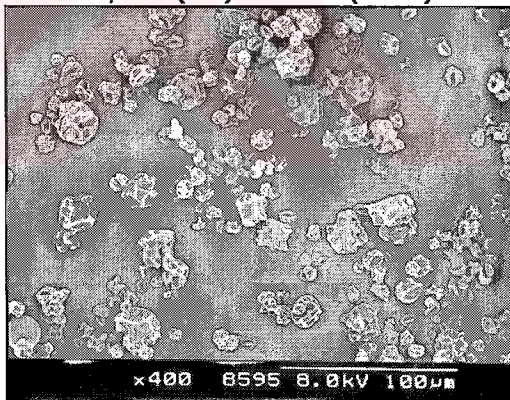
KET: HP-β-CD (1:1) PK (x 1.0k)



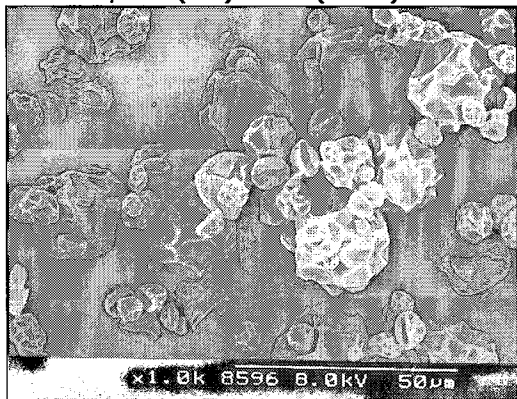
KET: HP-β-CD (1:2) PK (x 100)



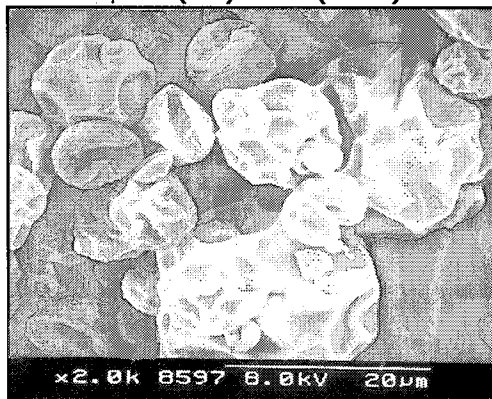
KET: HP-β-CD (1:2) PK (x 200)



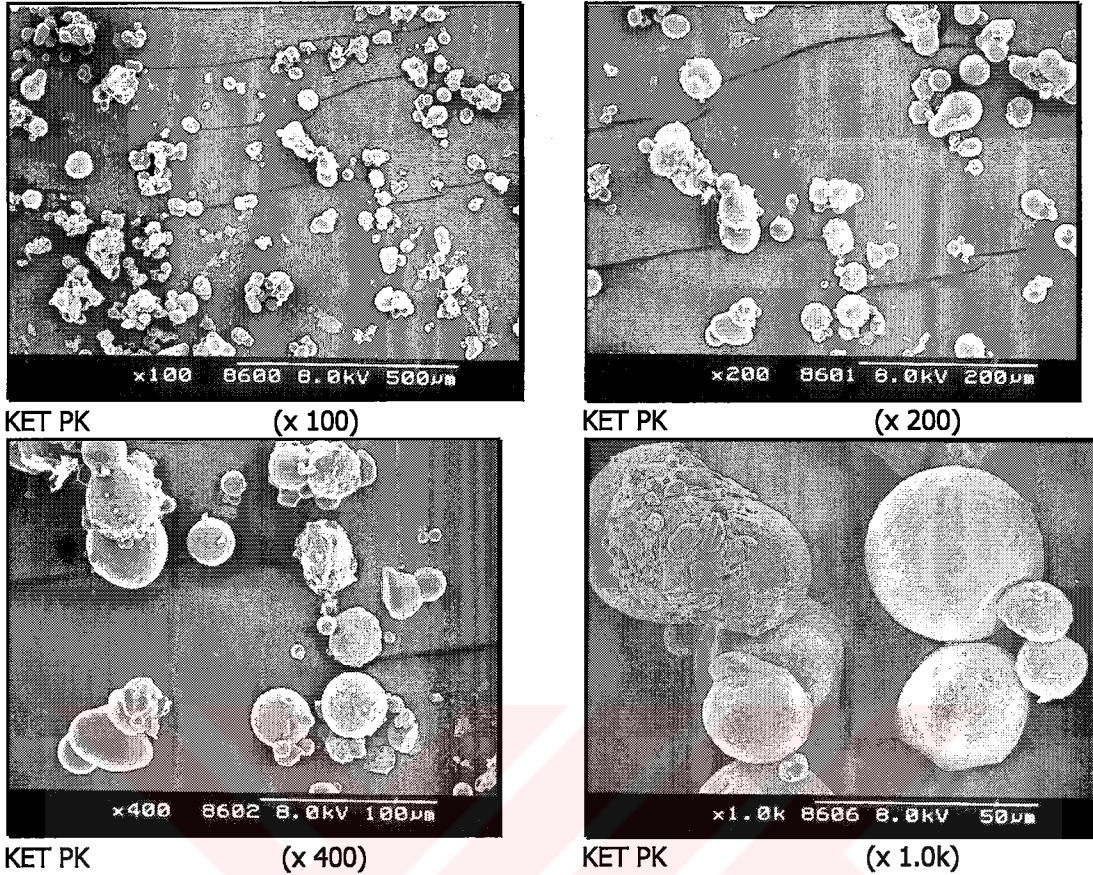
KET: HP-β-CD (1:2) PK (x 400)



KET: HP-β-CD (1:2) PK (x 1.0k)



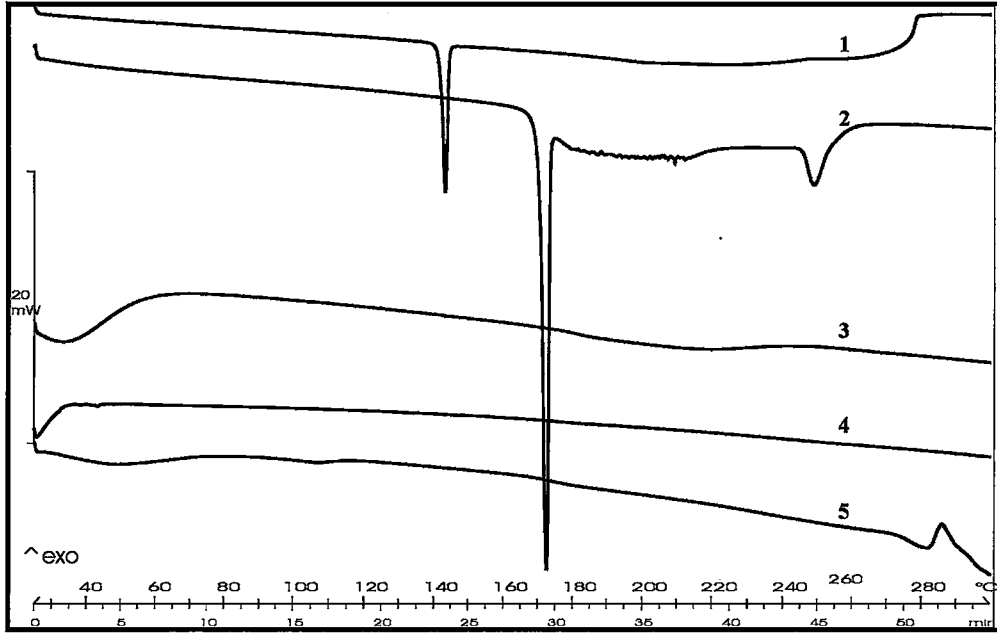
KET: HP-β-CD (1:2) PK (x 2.0k)



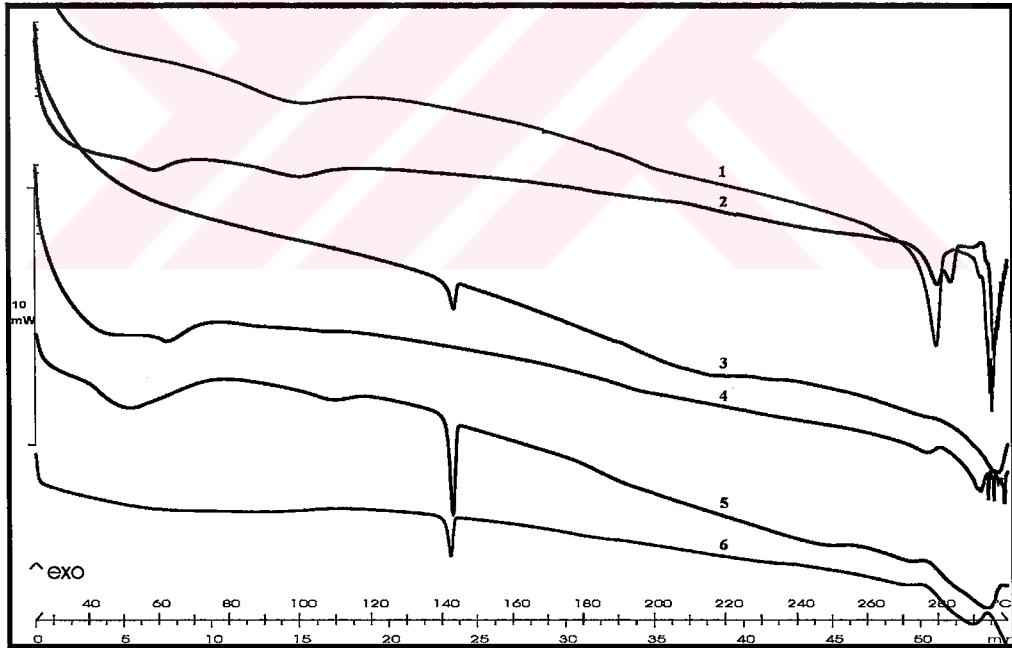
**Şekil 51.** KET, HP- $\beta$ -CD ve PK ürünlerine ait değişik büyütme (x 60-2.0k) alınan elektron tarama mikrofotografaları

### III.10. Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC) Çalışmaları

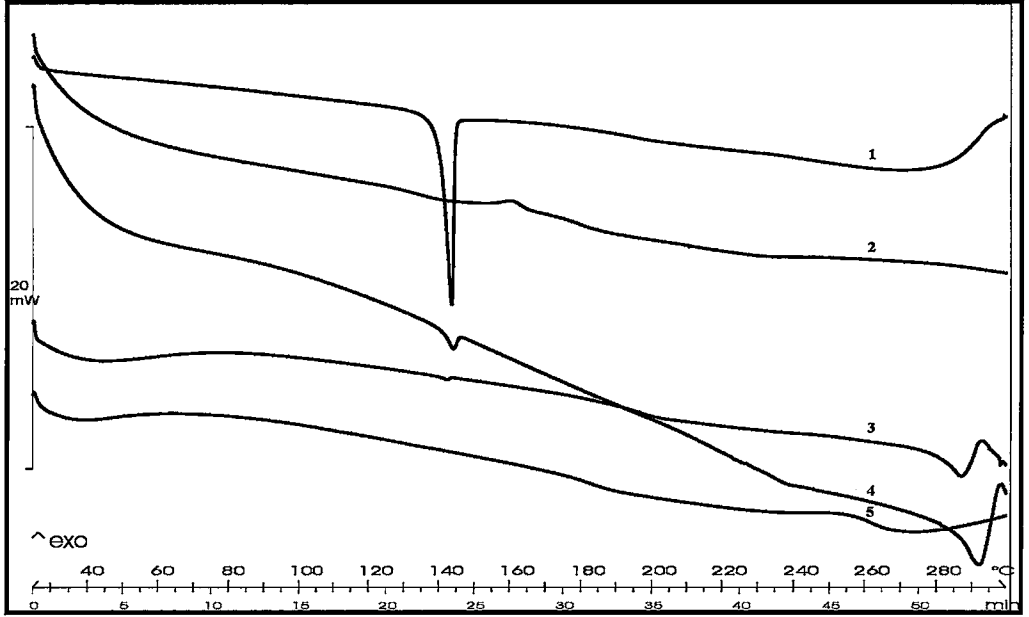
DSC çalışmaları Yöntem II.1.2.12'de anlatıldığı üzere tamamlanmıştır. Çalışmaya ait DSC eğrileri Şekil 52-Şekil 58'de görülmektedir. Ayrıca misafir moleküllerin kompleksleşmeyen yüzdeleri semikantitatif olarak Eşitlik 10'da anlatıldığı şekilde hesaplanmış, sonuçlar Tablo 27'de verilmiştir.



**Şekil 52.** KLT, CD'ler ve yardımcı maddelere ait DSC eğrileri  
[1- KLT, 2- TA, 3- PVP, 4- DİMEB, 5-  $\gamma$ -CD]

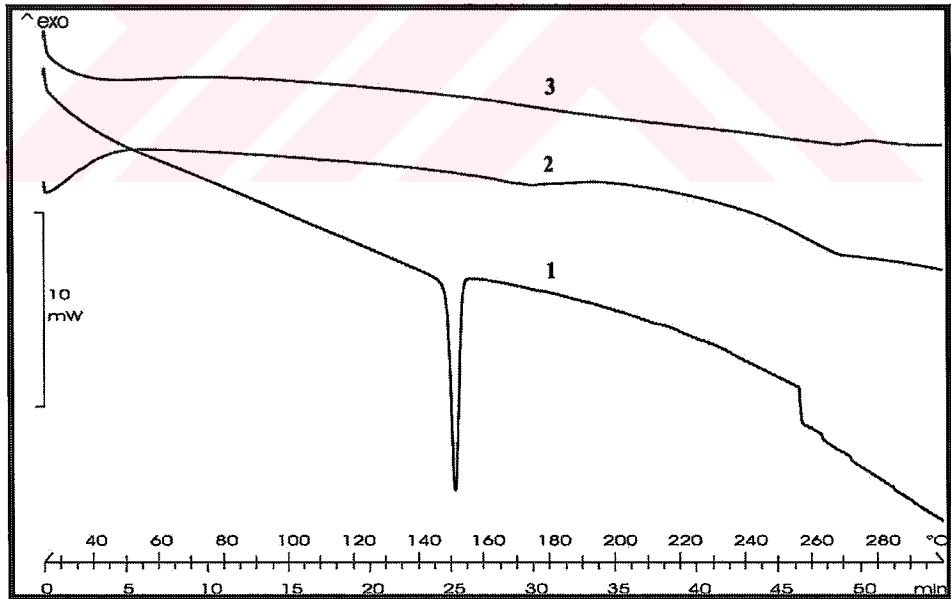


**Şekil 53.** KLT ürünlerine ait DSC eğrileri  
[1-KLT: $\gamma$ -CD (1:1) ÇY , 2- KLT: $\gamma$ -CD (1:2) ÇY, 3- KLT: $\gamma$ -CD (1:1) ÖY, 4- KLT: $\gamma$ -  
CD (1:2) ÖY, 5- KLT: $\gamma$ -CD (1:1) FK, 6- KLT: $\gamma$ -CD (1:2) FK]



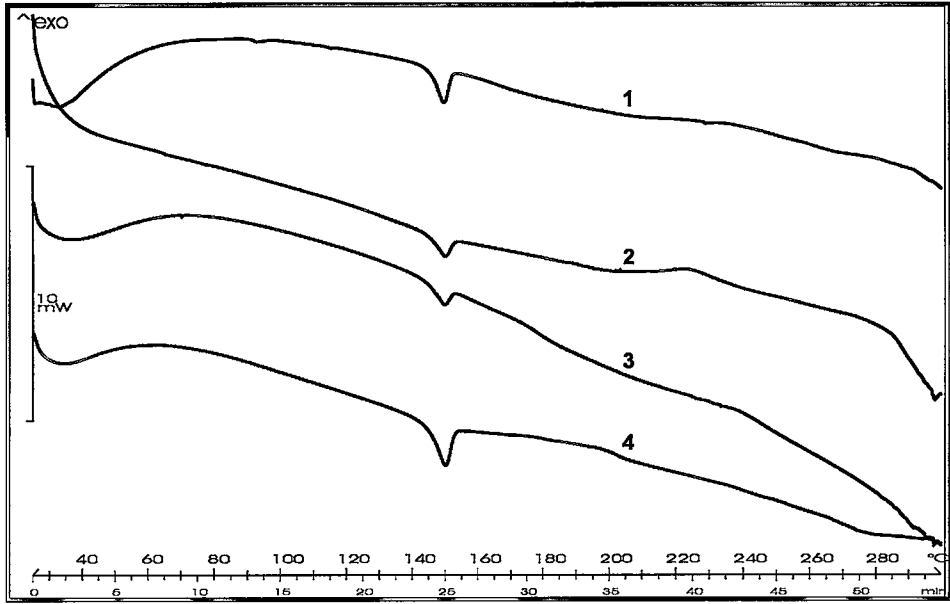
**Şekil 54.** KLT ve PK ürünlerine ait DSC eğrileri

[1- KLT PK, 2- KLT:DİMEB (1:1) PK, 3- KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) PK, 4- KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) PK, 5- KLT:  $\gamma$ -CD :TA:PVP PK]

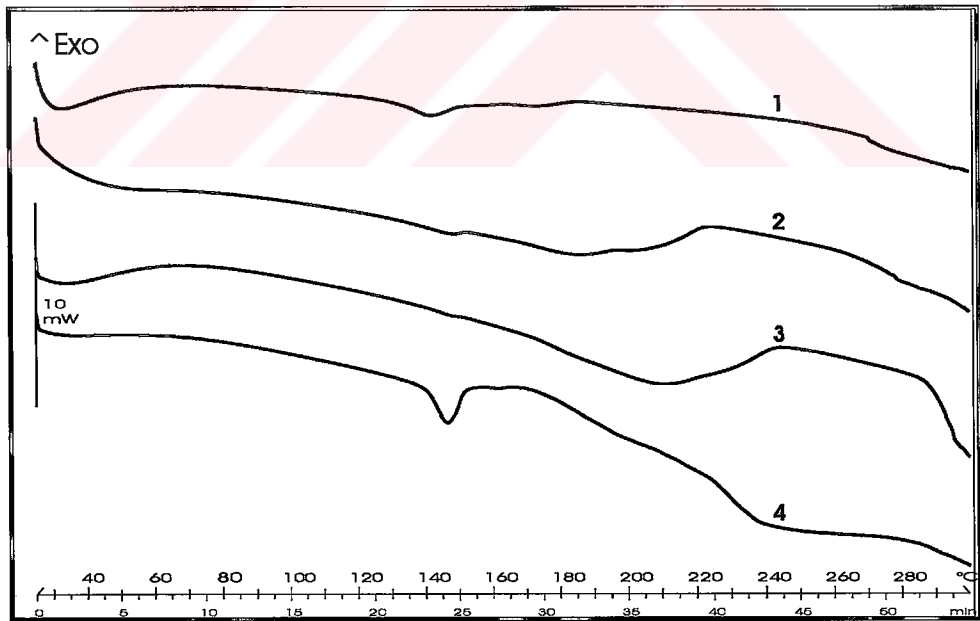


**Şekil 55.** KET, HP- $\beta$ -CD ve MEB'e ait DSC eğrileri

[1- KET, 2- HP- $\beta$ -CD, 3-MEB]

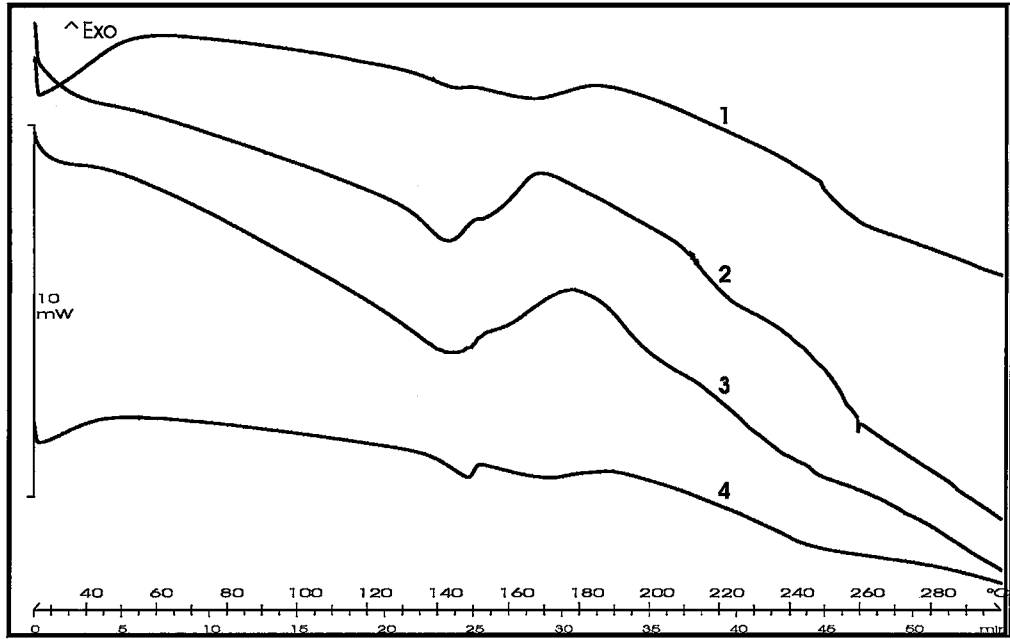


**Şekil 56.** KET: HP- $\beta$ -CD'in değişik molar oranlı FK ürünlerine ait DSC eğrileri  
 [1- KET: HP- $\beta$ -CD (1:3) FK, 2- KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) FK, 3- KET: HP- $\beta$ -CD (1:1) FK, 4-  
 KET: HP- $\beta$ -CD (2:1) FK]



**Şekil 57.** KET: HP- $\beta$ -CD'in değişik molar oranlı ÖY ürünlerine ait DSC eğrileri  
 [1- KET: HP- $\beta$ -CD (1:1) ÖY, 2- KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY, 3- KET: HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY,  
 4- KET: HP- $\beta$ -CD (2:1) ÖY]





**Şekil 58.** KET: MEB ile hazırlanan 1:1 ve 1:2 molar oranındaki FK ve ÖY ürünlerine ait DSC eğrileri

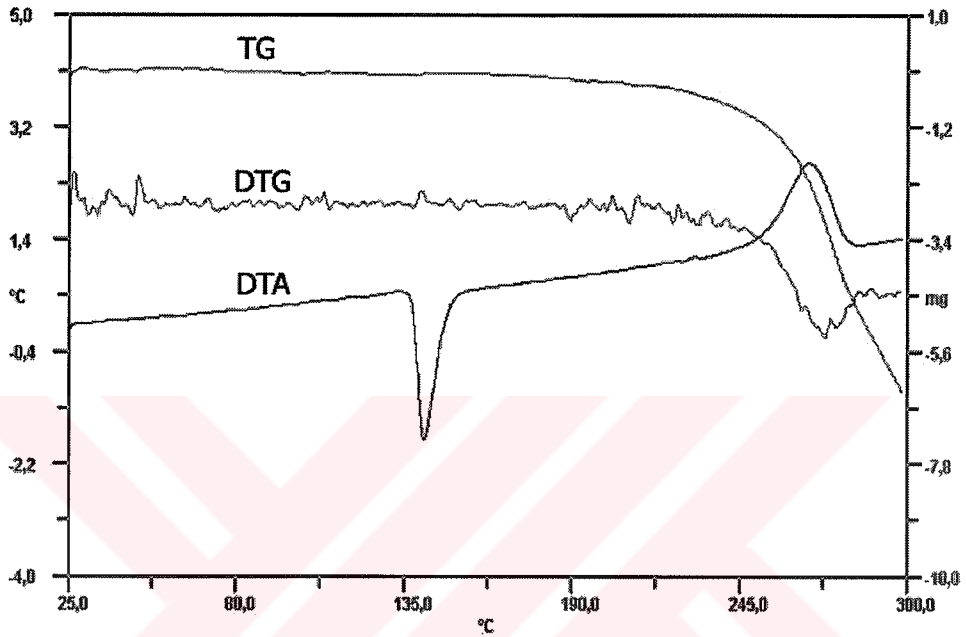
[1-KET:MEB (1:2) ÖY, 2- KET:MEB (1:1) ÖY, 3- KET:MEB (1:1) FK, 4- KET:MEB (1:2) FK]

**Tablo 27.** Ürünlerde kompleksleşmemiş misafir molekül yüzdeleri

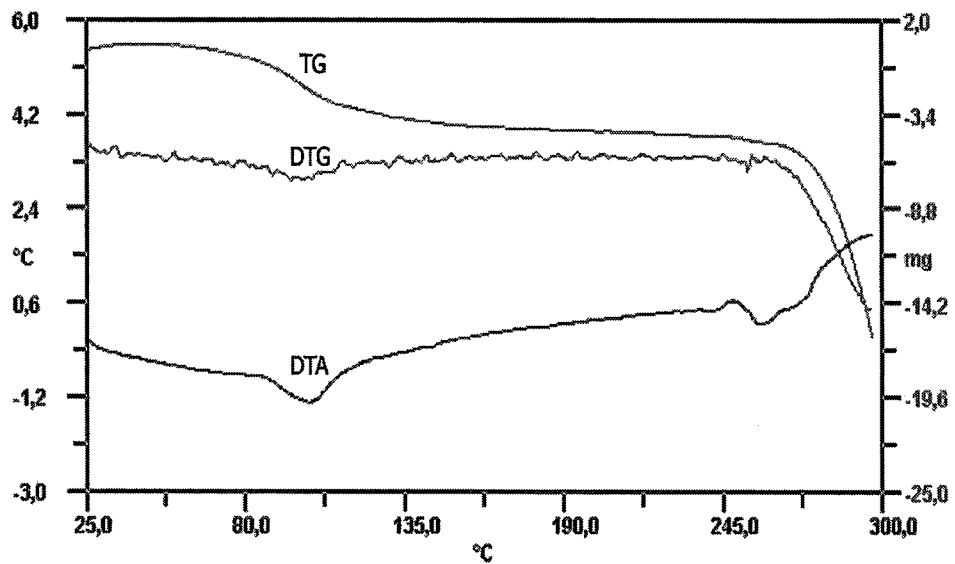
Ürün	% Misafir molekül	Ürün	% Misafir molekül
KLT:γ-CD (1:1) FK	76.7	KET: HP-β-CD (1:3) FK	85.2
KLT:γ-CD (1:2) FK	66.7	KET: HP-β-CD (2:1) ÖY	80.8
KLT:γ-CD (1:1) ÖY	32.8	KET: HP-β-CD (1:1) ÖY	66.5
KLT:γ-CD (1:2) ÖY	0	KET: HP-β-CD (1:2) ÖY	11.5
KLT:γ-CD (1:1) PK	33.6	KET: HP-β-CD (1:3) ÖY	7.60
KLT:γ-CD (1:1) ÇY	8.70	KET: HP-β-CD (1:1) PK	0
KLT:γ-CD (1:2) ÇY	0	KET: HP-β-CD (1:2) PK	0
KLT: DİMEB (1:1) PK	0	KET: MEB (1:1) FK	5.44
KET: HP-β-CD (2:1) FK	11.8	KET: MEB (1:2) FK	49.7
KET: HP-β-CD (1:1) FK	76.0	KET: MEB (1:1) FK	60.6
KET: HP-β-CD (1:2) FK	43.0	KET: MEB (1:2) FK	11.2

### III.11. Termogravimetrik (TG), Türevsel Termogravimetrik (DTG) ve Diferansiyal Termoanalitik (DTA) Yöntemler İle Yapılan Analizler

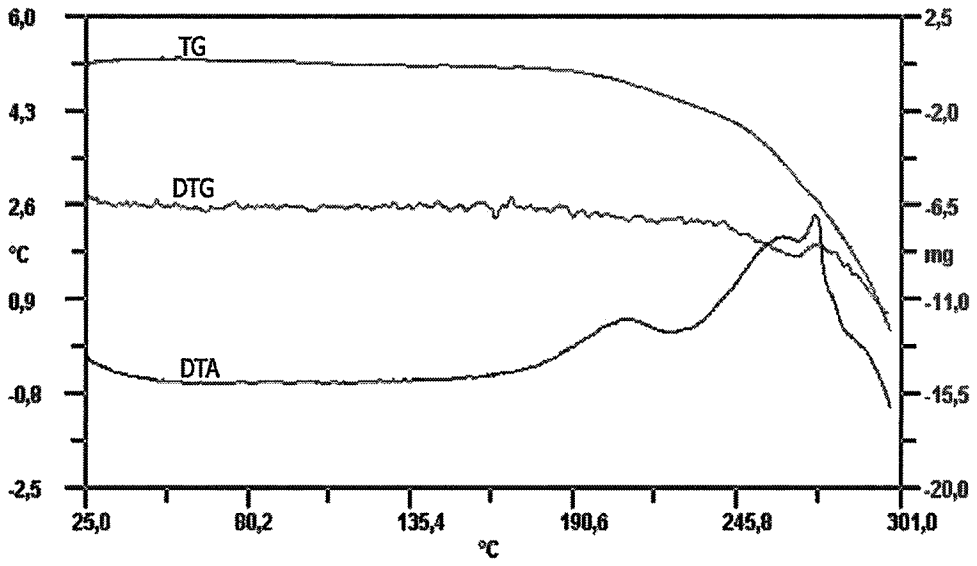
Etken madde ve ürünlere ait TG, DTG ve DTA çalışmaları Deneysel bölüm II.1.2.13'de anlatılan şekilde yapılmış, bunlara ait TG, DTG ve DTA eğrileri Şekil 59-Şekil 88'de görülmektedir.



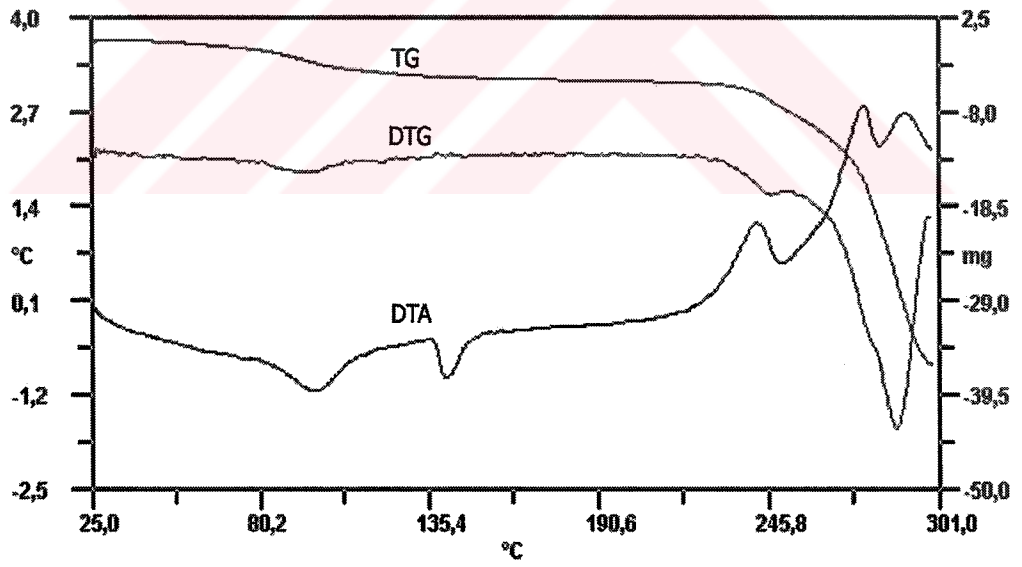
Şekil 59. KLT'e ait TG, DTG ve DTA eğrileri



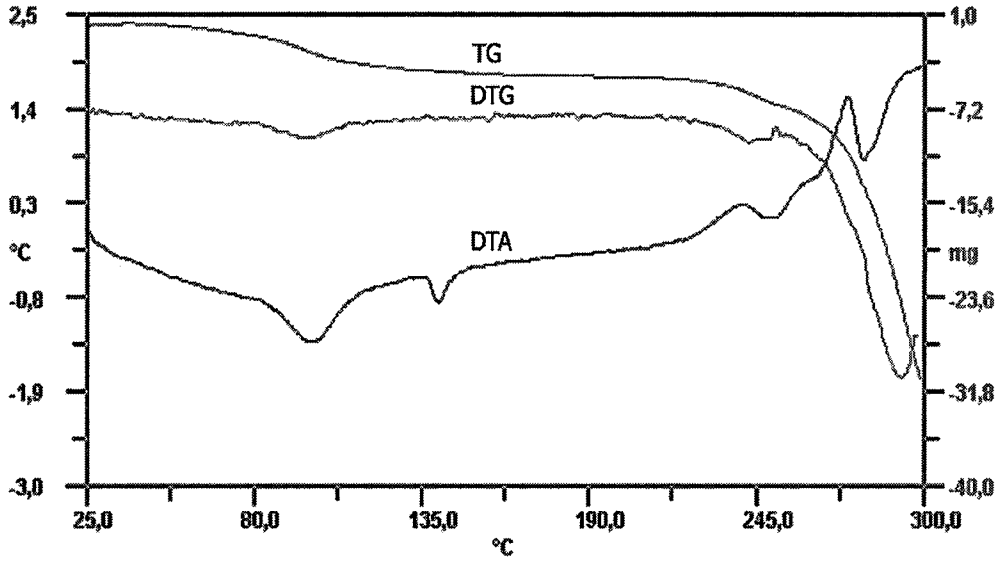
Şekil 60.  $\gamma$ -CD'e ait TG, DTG ve DTA eğrileri



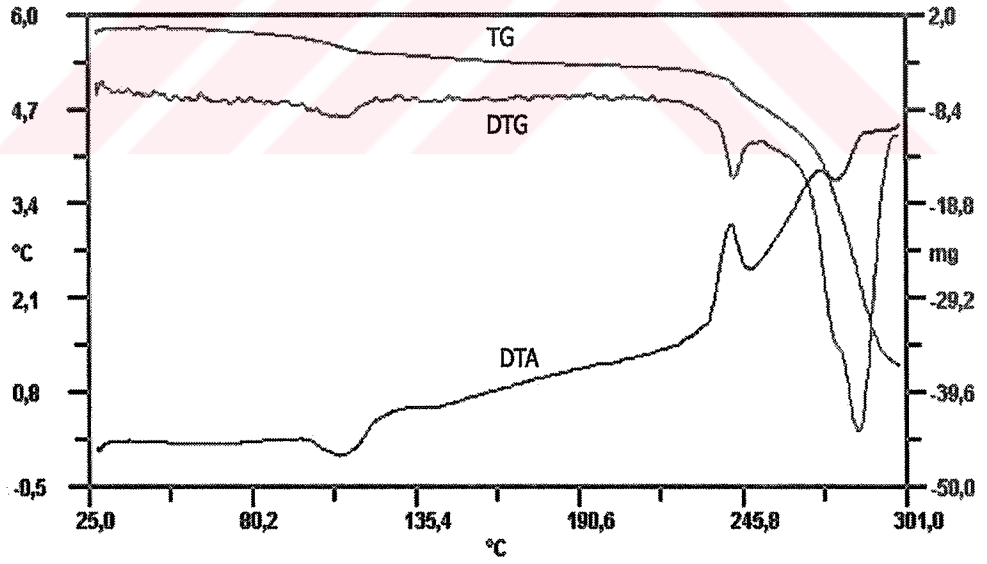
**Şekil 61.** DİMEB'e ait TG, DTG ve DTA eğrileri



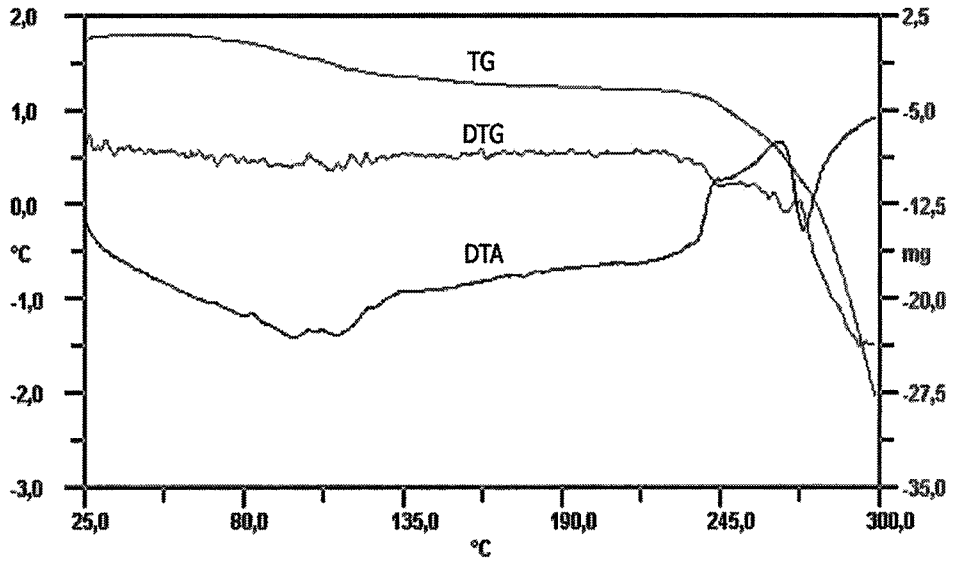
**Şekil 62.** KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) FK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



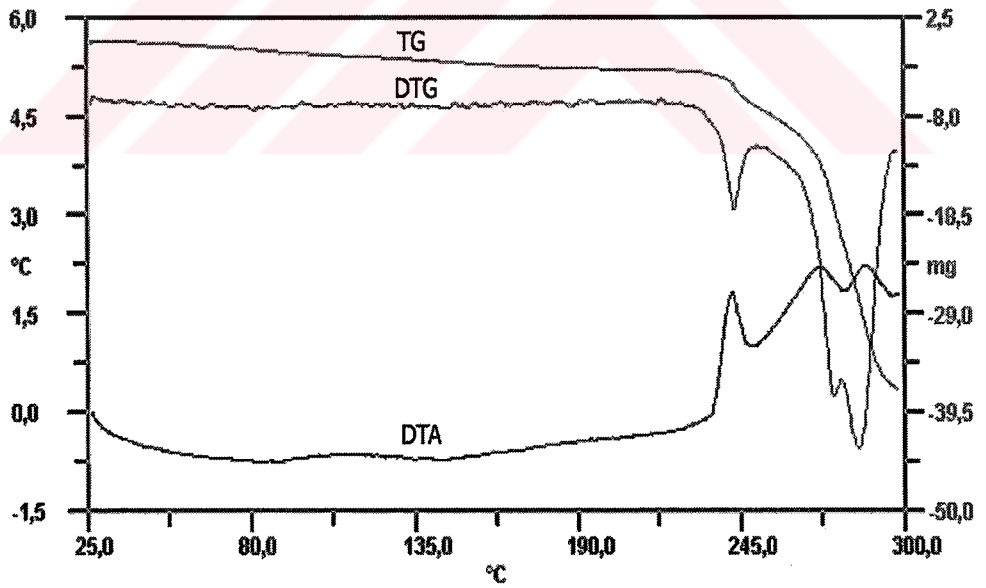
**Şekil 63.** KLT:  $\gamma$ -CD (1:2) FK ürününe ait TG, DTG ve DT eğrileri



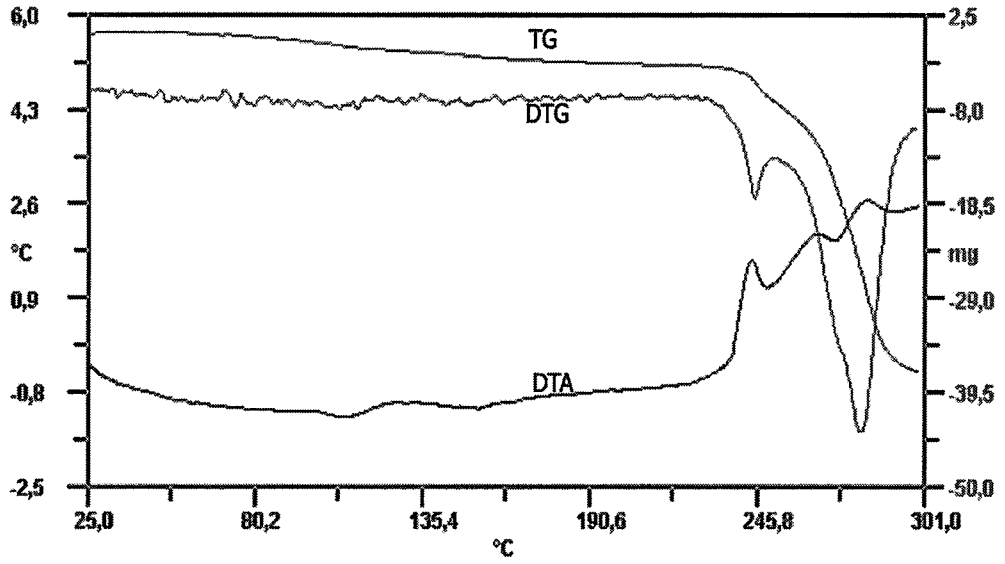
**Şekil 64.** KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



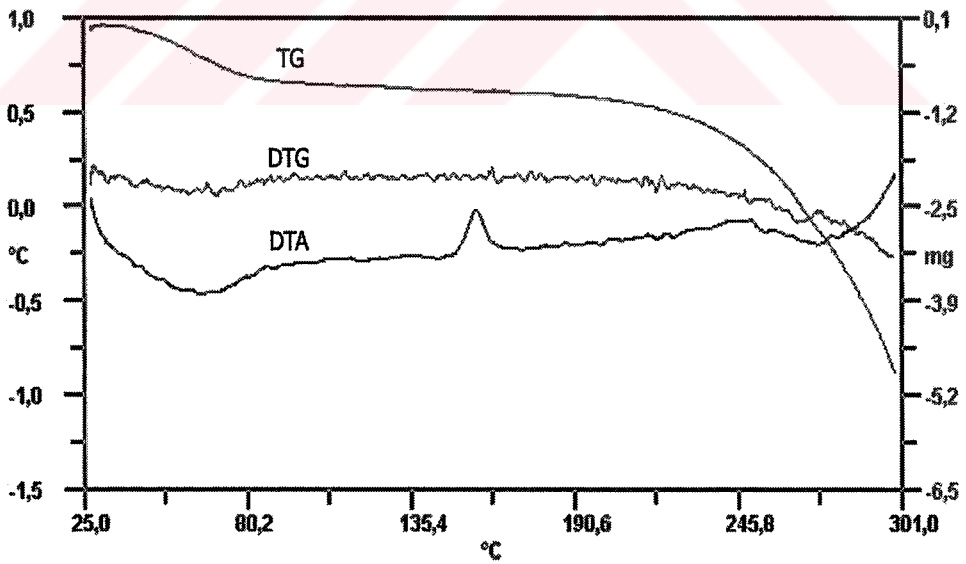
**Şekil 65.** KLT:  $\gamma$ -CD (1:2) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



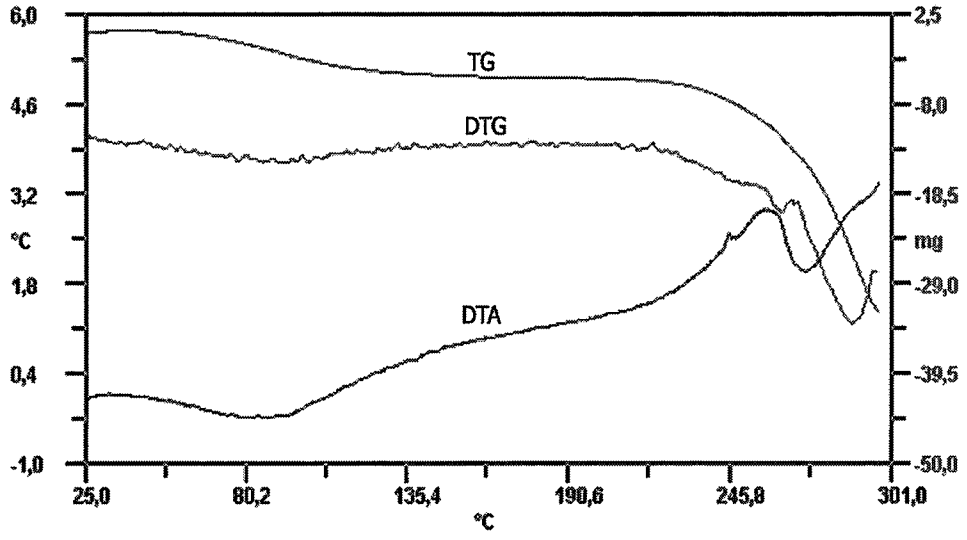
**Şekil 66.** KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) ÇY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



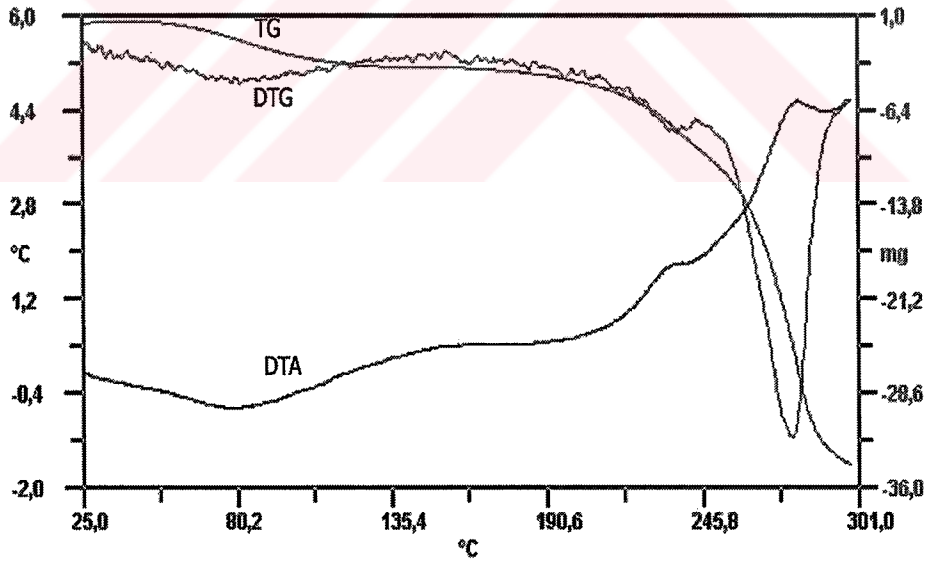
**Şekil 67.** KLT:  $\gamma$ -CD (1:2) ÇY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



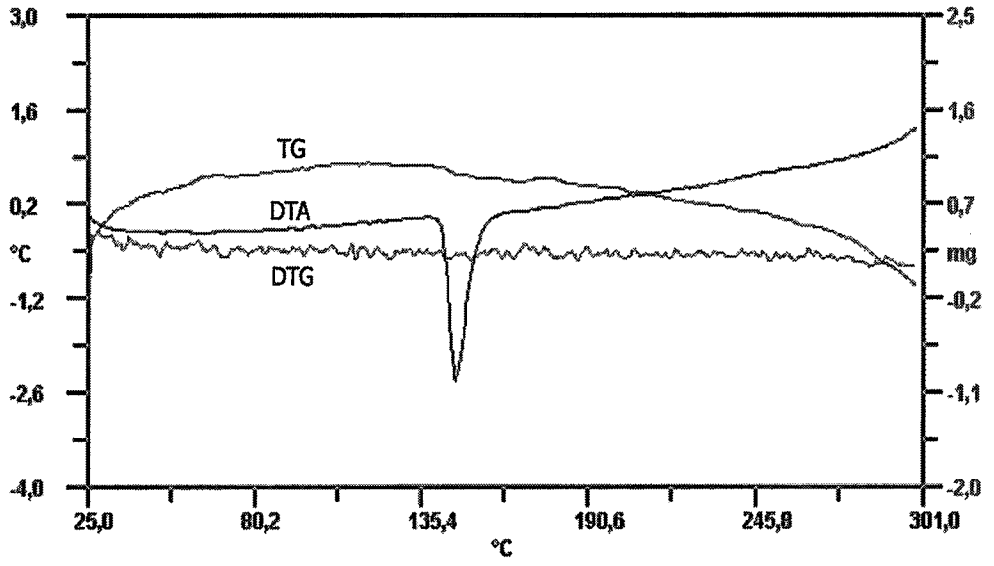
**Şekil 68.** KLT: DİMEB (1:1) PK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



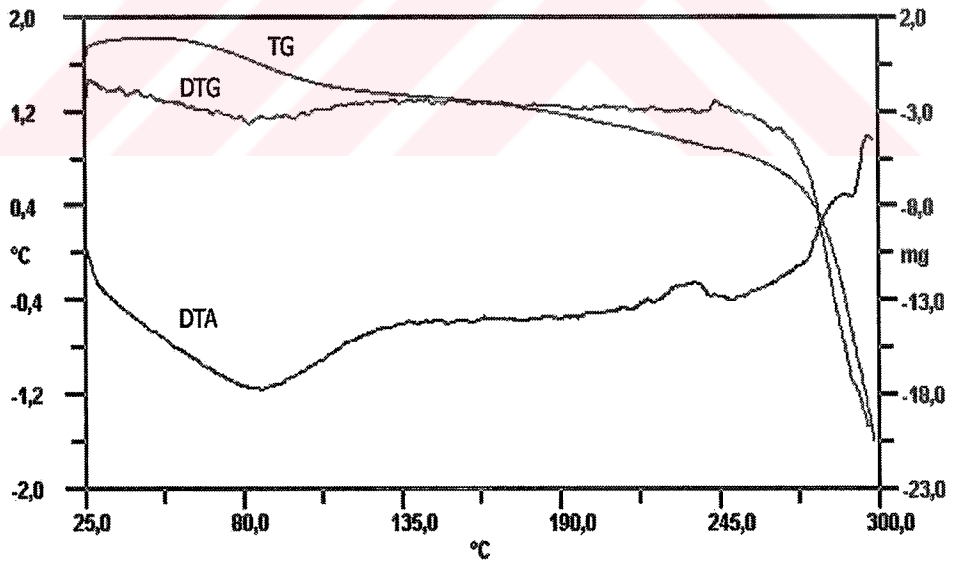
**Şekil 69.** KLT:  $\gamma$ -CD (1:2) PK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



**Şekil 70.** KLT:  $\gamma$ -CD: TA: PVP PK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri

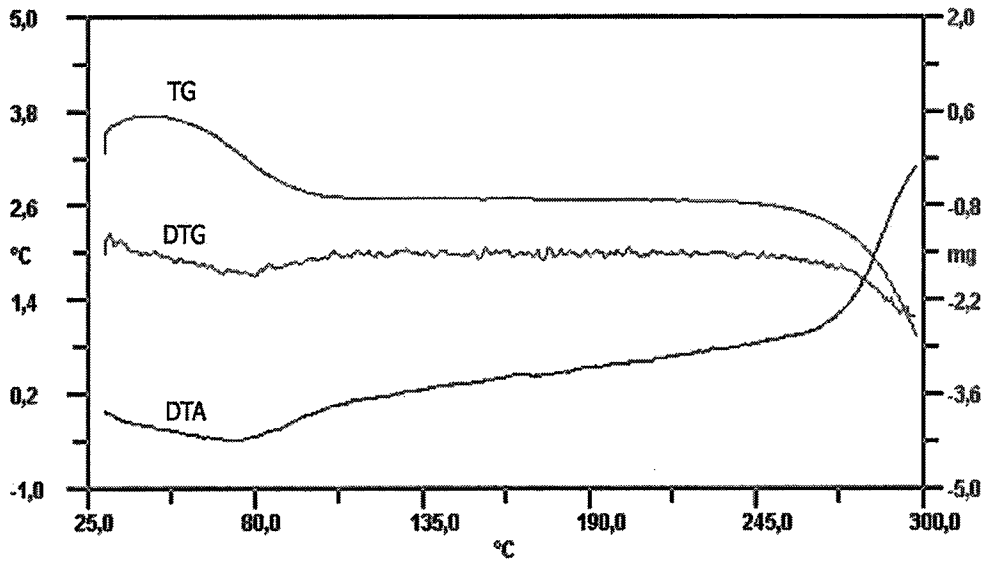


**Şekil 71.** KET'e ait TG, DTG ve DTA eğrileri

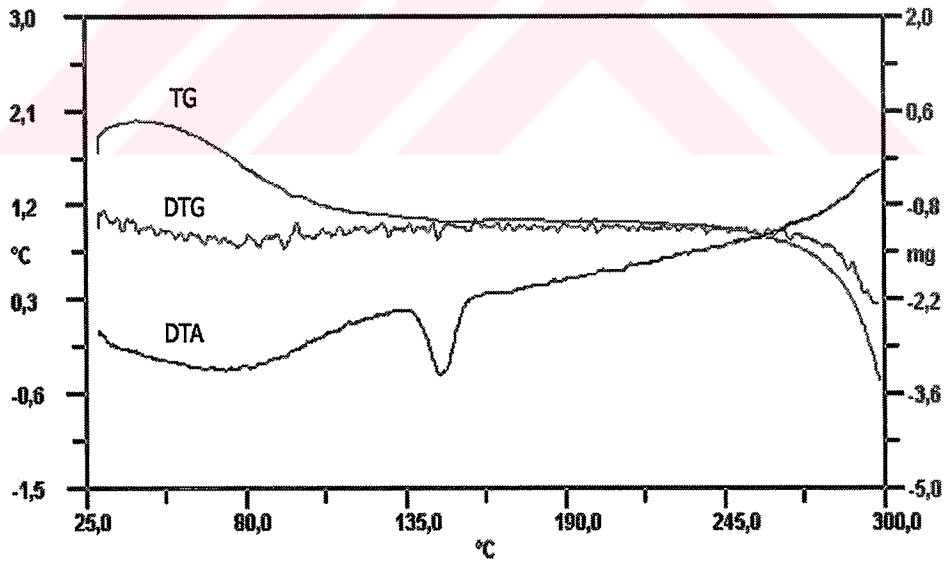


**Şekil 72.** HP-β-CD'e ait TG, DTG ve DTA eğrileri

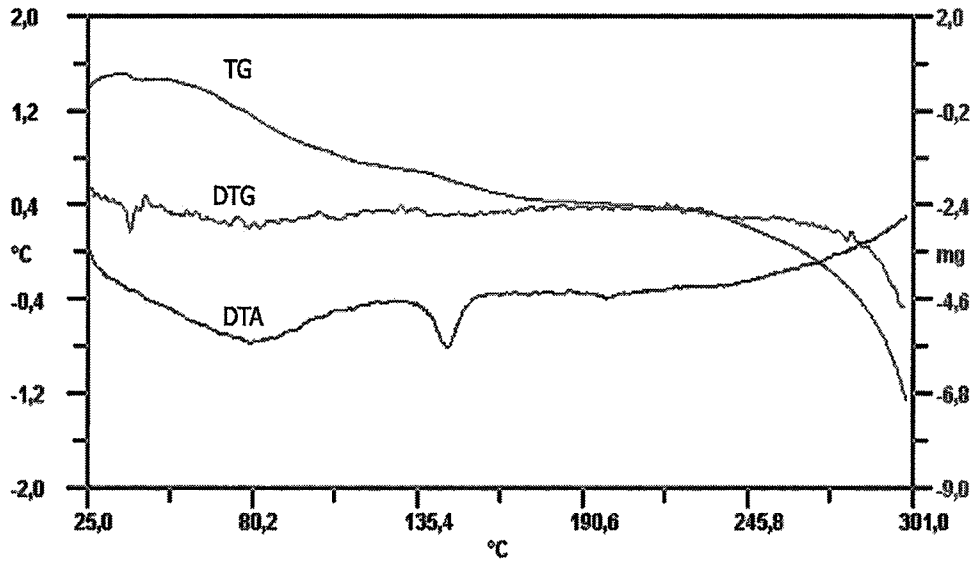




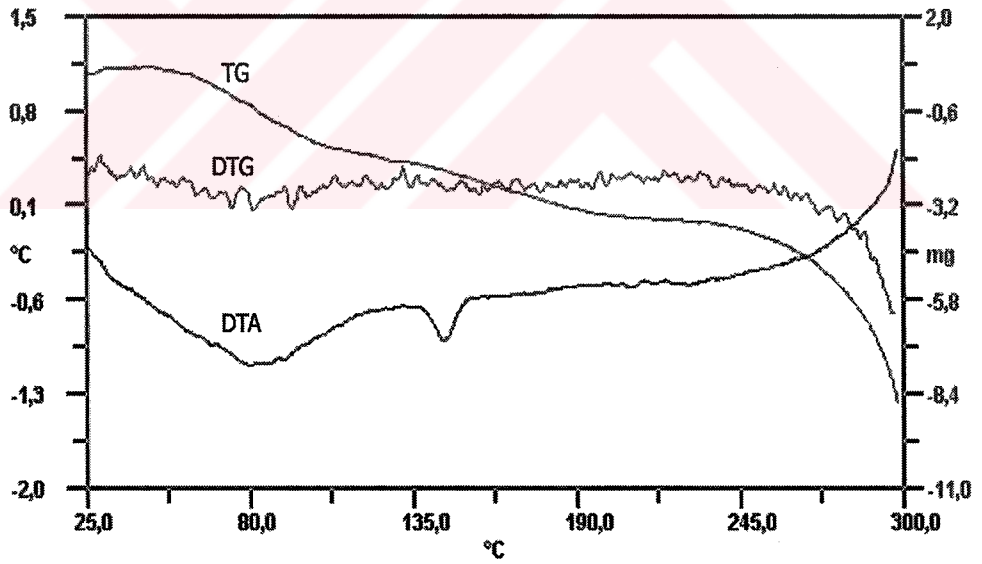
**Şekil 73.** MEB'e ait TG, DTG ve DTA eğrileri



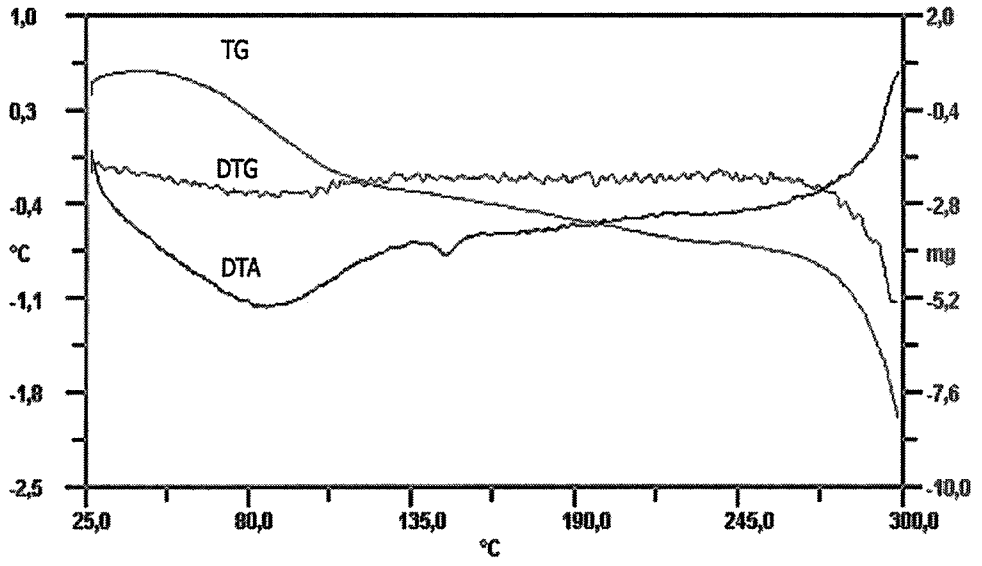
**Şekil 74.** KET: HP-β-CD (2:1) FK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



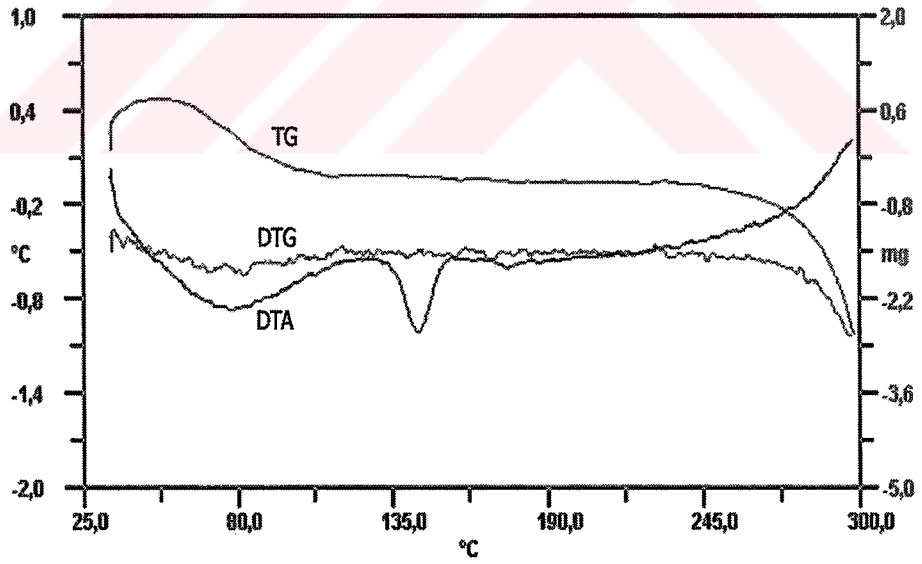
**Şekil 75.** KET: HP- $\beta$ -CD (1:1) FK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



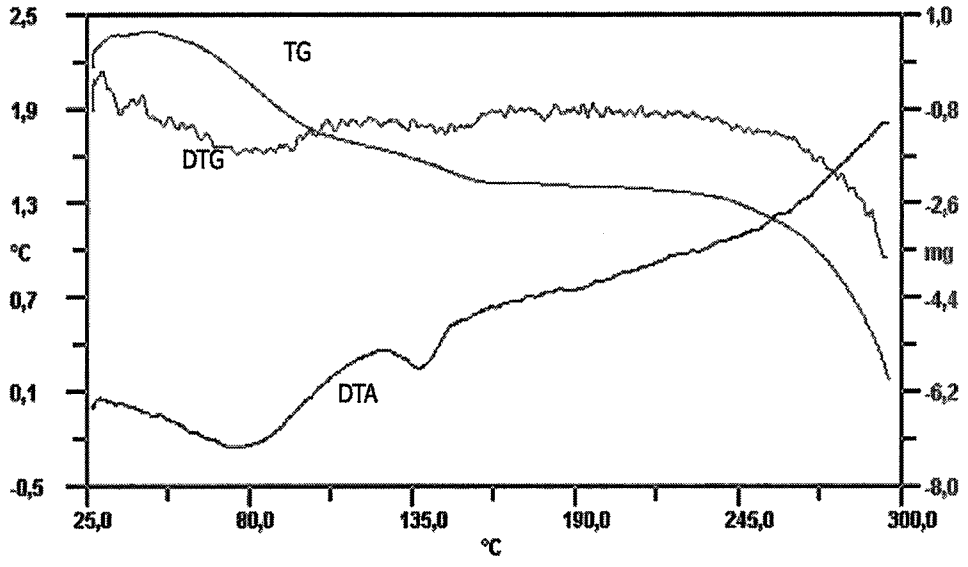
**Şekil 76.** KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) FK ürünlerine ait TG, DTG ve DTA eğrileri



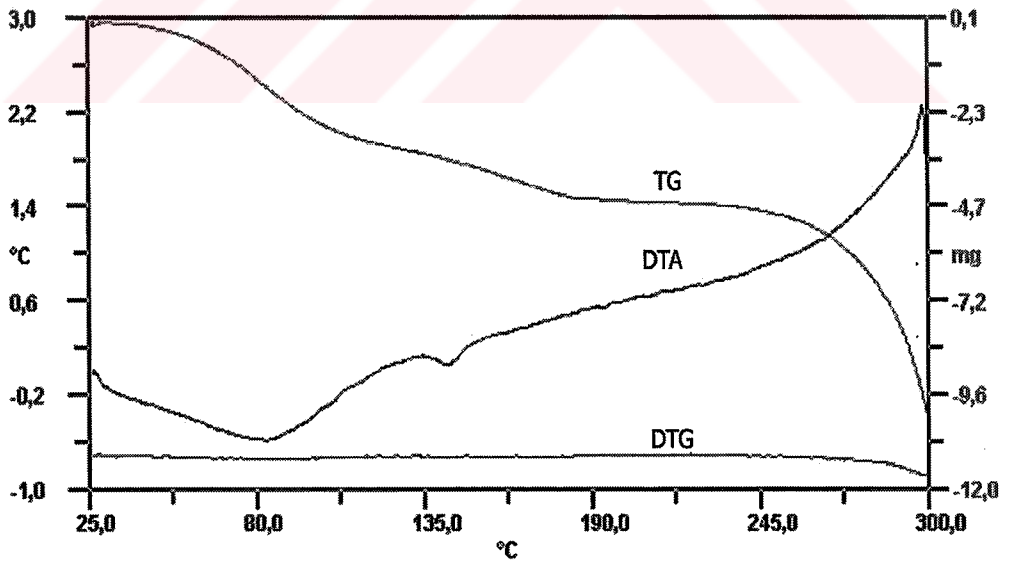
**Şekil 77.** KET: HP-β-CD (1:3) FK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



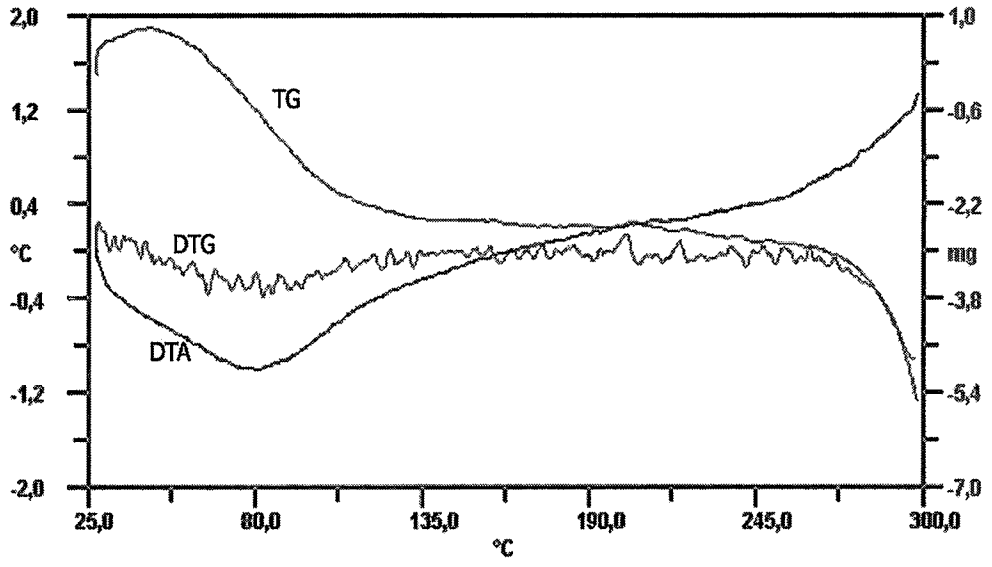
**Şekil 78.** KET: HP-β-CD (2:1) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



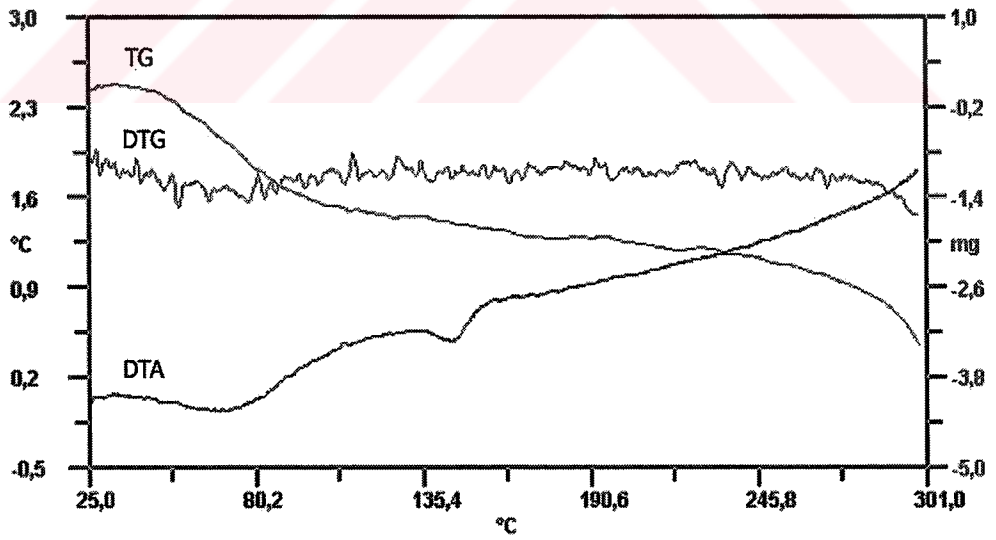
**Şekil 79.** KET: HP-β-CD (1:1) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



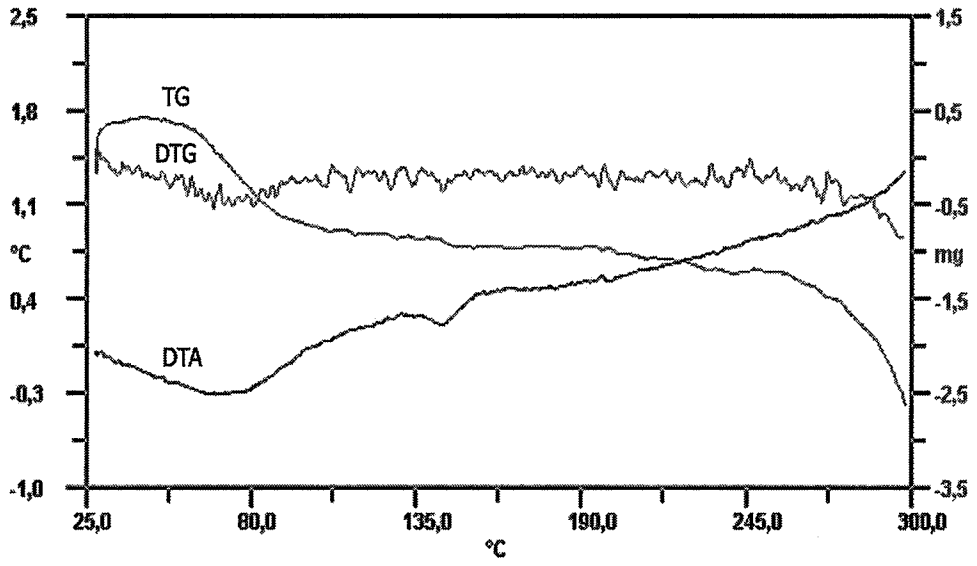
**Şekil 80.** KET: HP-β-CD (1:2) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



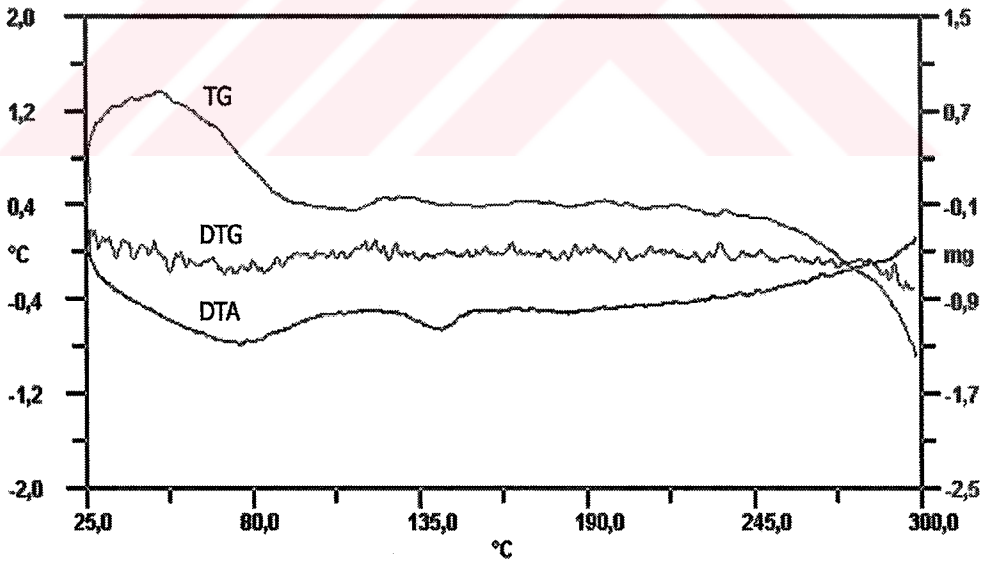
**Şekil 81.** KET: HP-β-CD (1:3) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



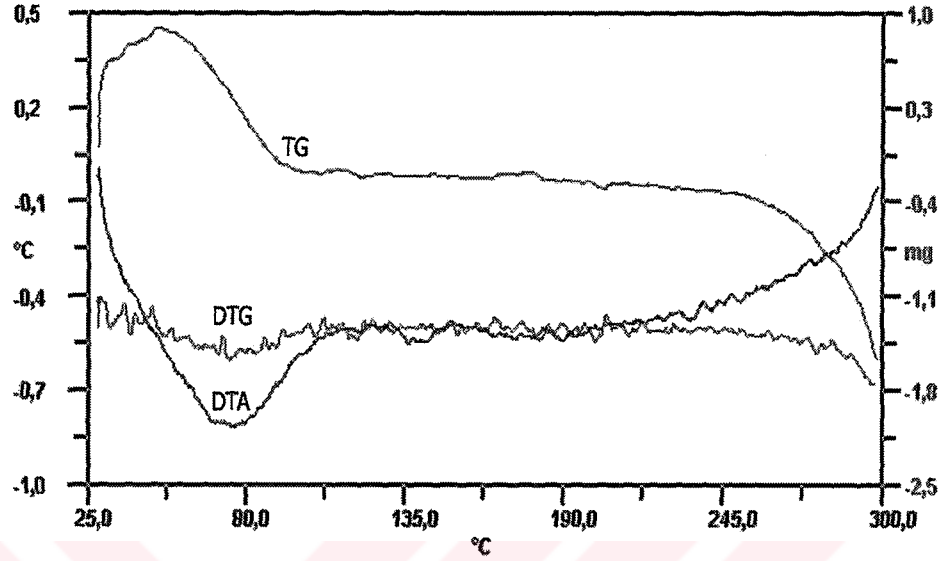
**Şekil 82.** KET: MEB (1:1) FK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



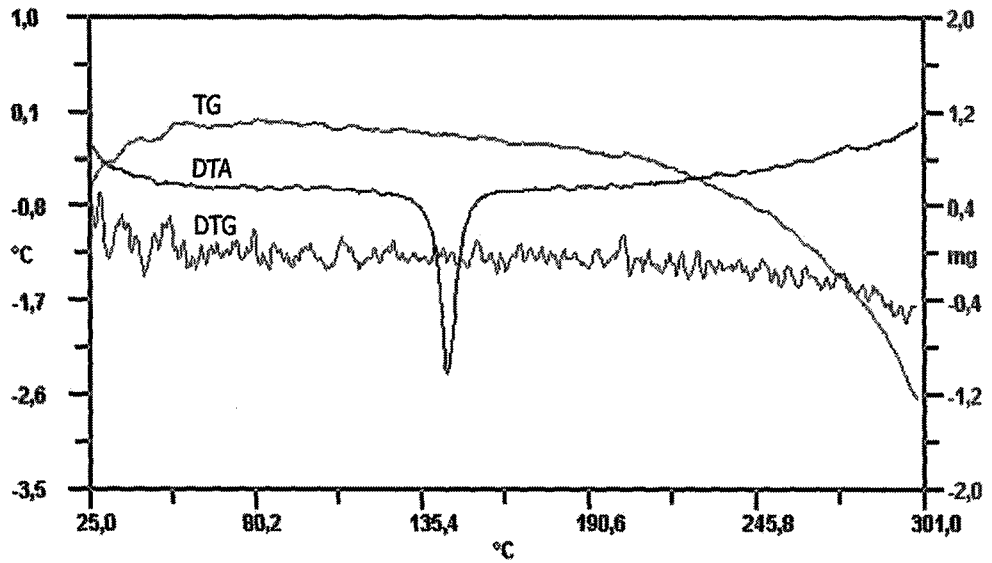
**Şekil 83.** KET: MEB (1:2) FK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



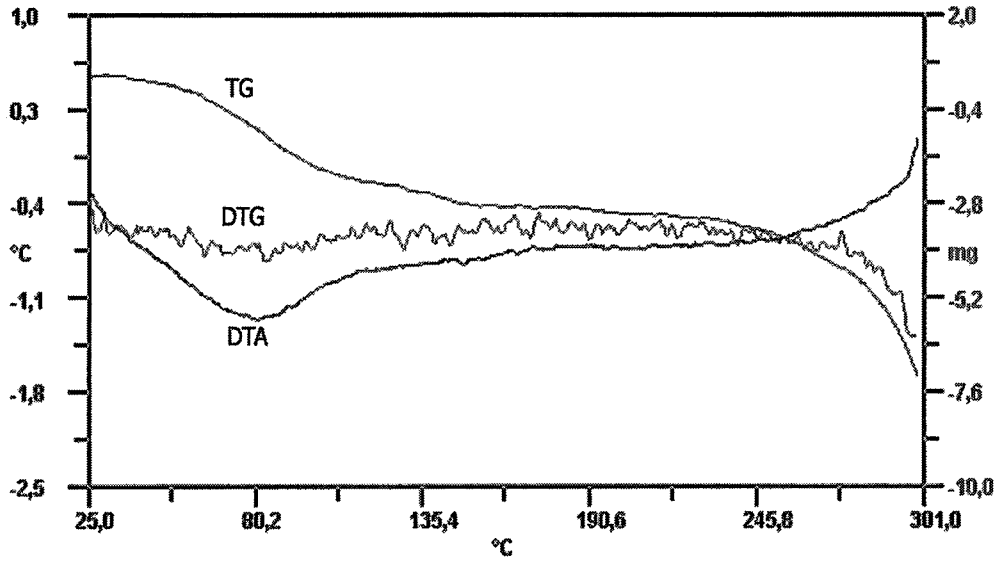
**Şekil 84.** KET: MEB (1:1) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



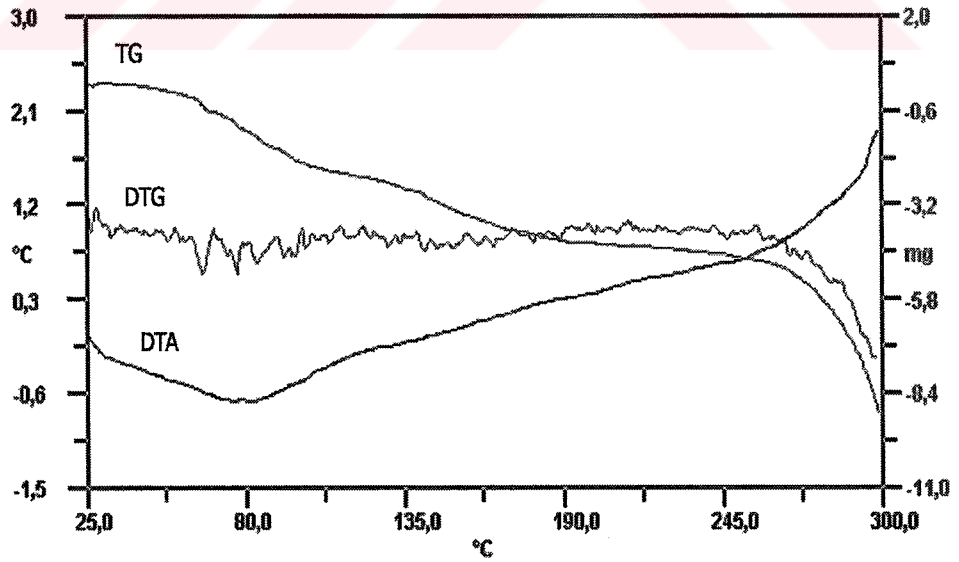
**Şekil 85.** KET: MEB (1:2) ÖY ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



**Şekil 86.** KET PK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri



**Şekil 87.** KET: HP-β-CD (1:1) PK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri

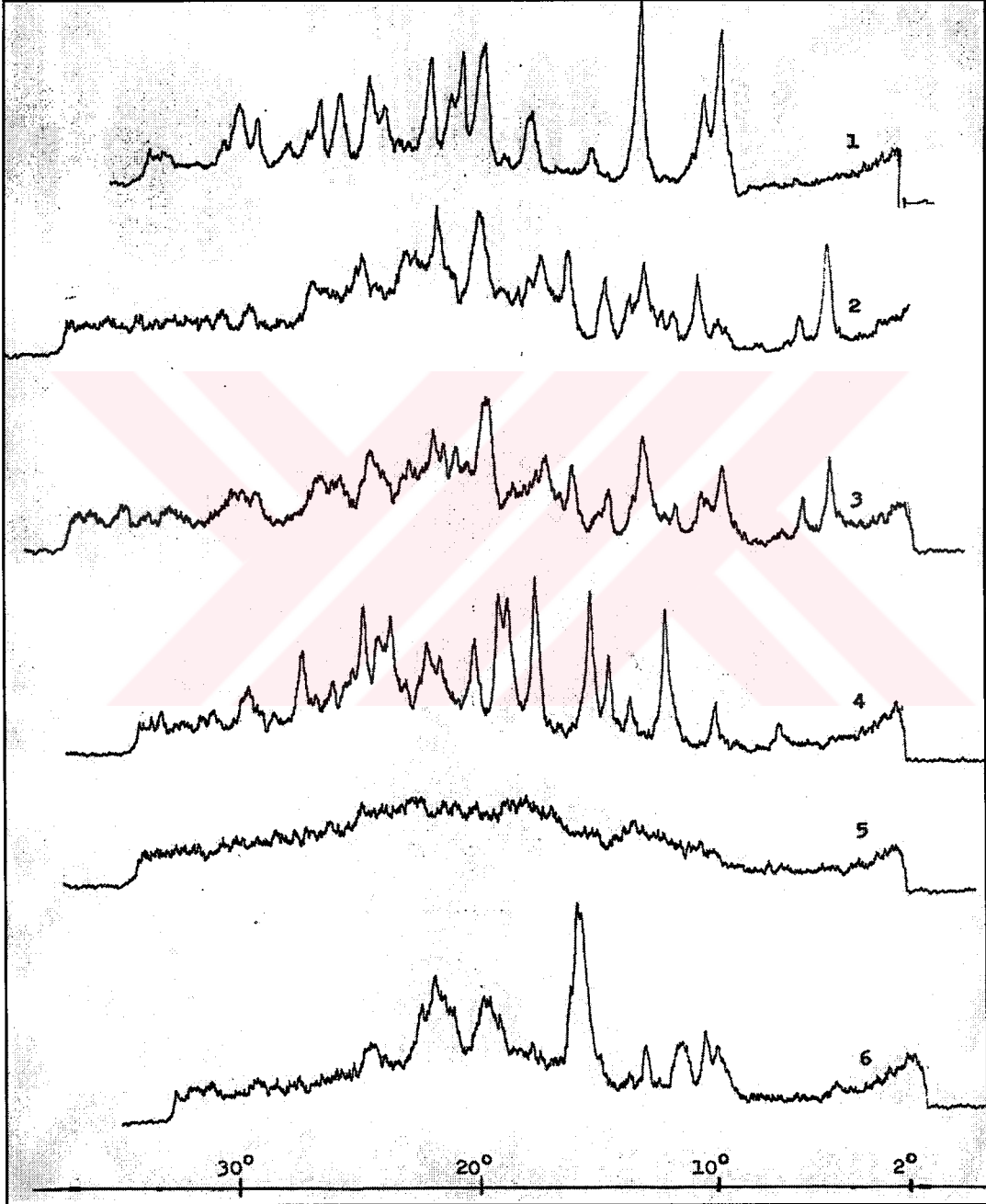


**Şekil 88.** KET: HP-β-CD (1:2) PK ürününe ait TG, DTG ve DTA eğrileri

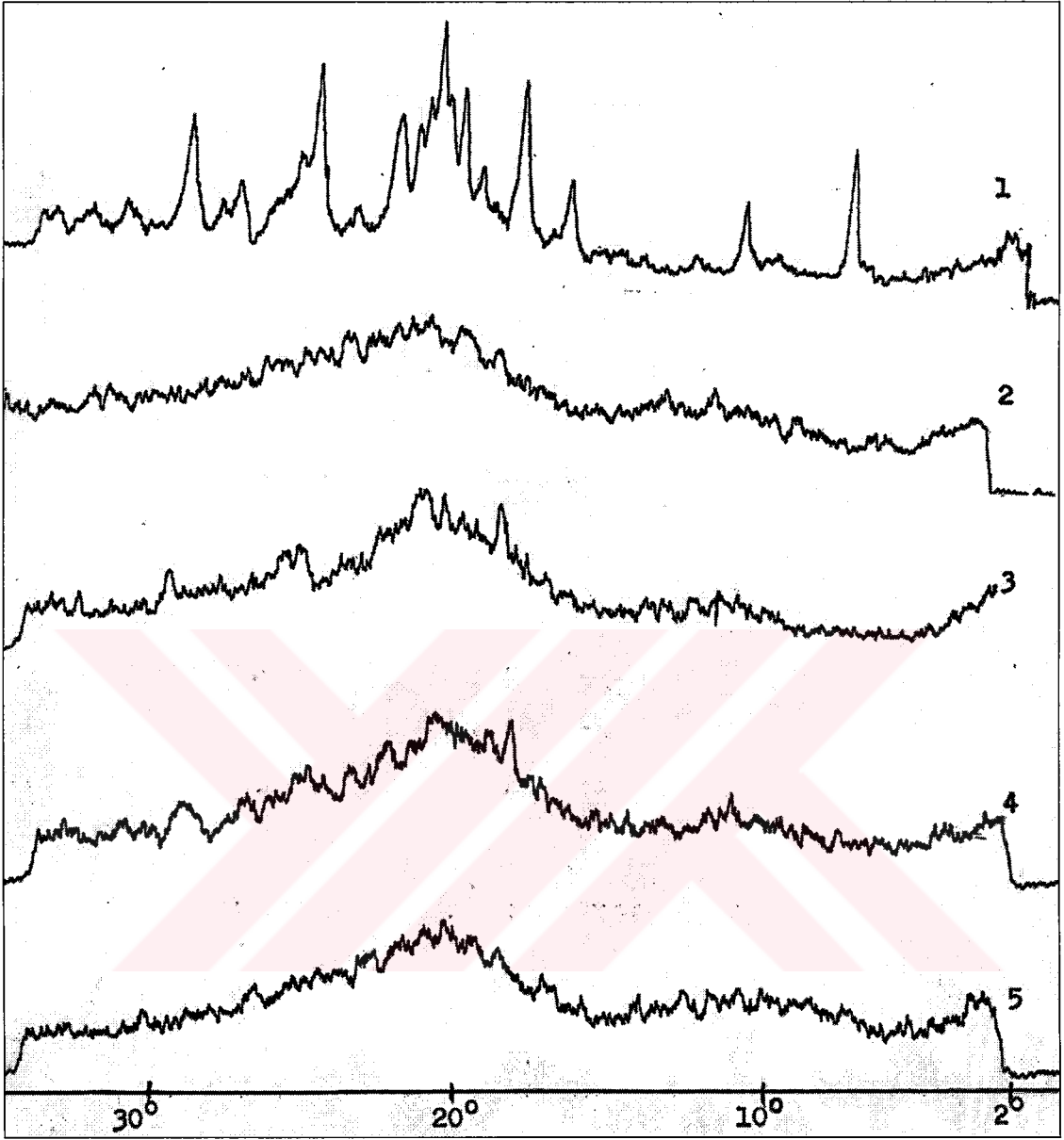


### III.12. X-Işını Kırınımı Çalışmaları

X-Işını kırınımı çalışmaları Yöntem II.1.2.14'de anlatıldığı şekilde tamamlanmış, KLT ve 1:1 molar oranlı ürünleri ile KET ve 1:2 molar oranlı ürünlerine ait X-ışını kırınımı grafikleri Şekil 89 ve Şekil 90'da görülmektedir.



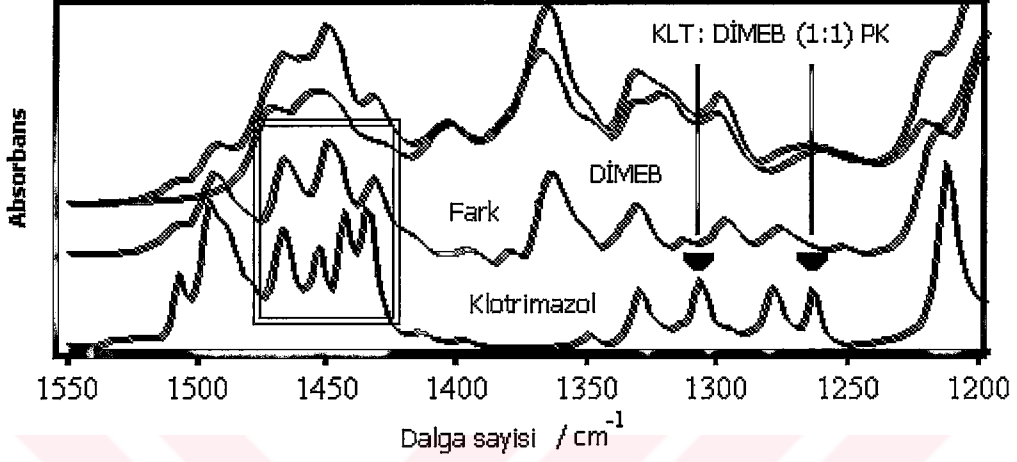
**Şekil 89.** 1- KLT, 2-  $\gamma$ -CD, 3- KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) FK, 4- KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) ÖY, 5- KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) PK ve 6- KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) ÇY ürünlerine ait X-ışını kırınımı grafikleri



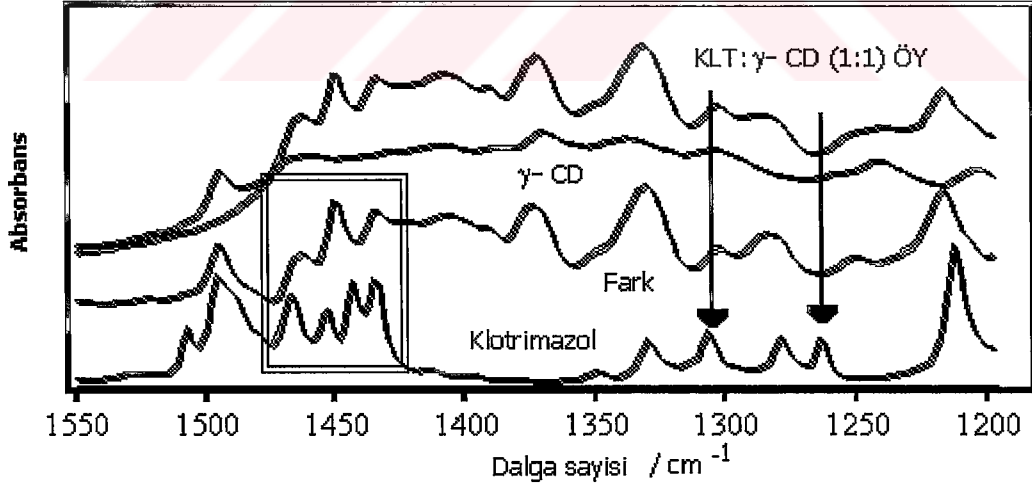
**Şekil 90.** 1- KET, 2- HP-β-CD, 3- KET: HP-β-CD (1:2) FK, 4- KET: HP-β-CD (1:2) ÖY ve 5- KET: HP-β-CD (1:2) PK ürünlerine ait X-ışını kırınımı grafikleri

### III.13. Fourier Transform-Infrared (FT-IR) Spektrometrisine Ait Çalışmalar

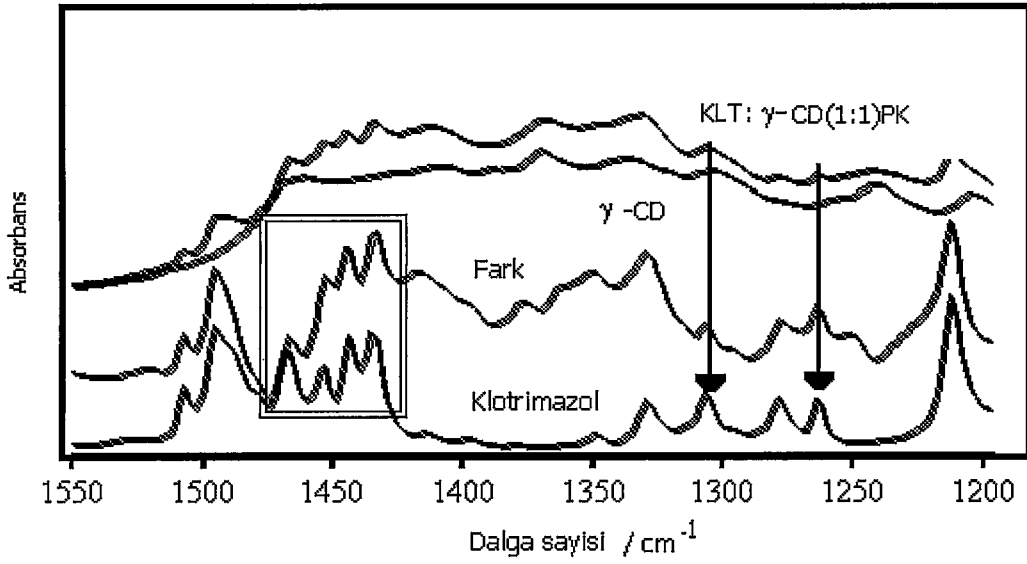
FT-IR spektroskopik incelemeler Deneysel bölüm II.1.2.15'de anlatıldığı şekilde tamamlanarak etken maddeler ve bazı ürünlerine ait spektrumları Şekil 91-Şekil 97'de görülmektedir.



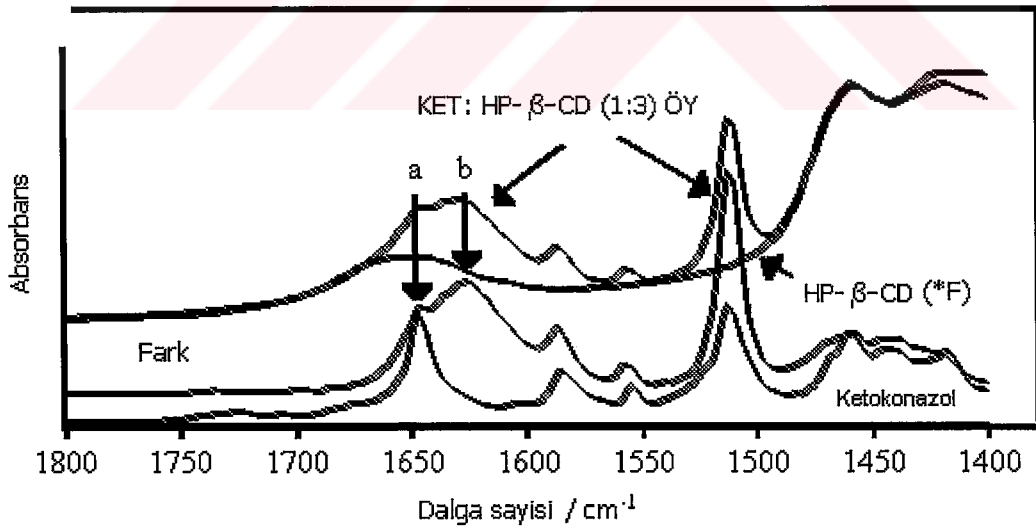
**Şekil 91.** KLT, DİMEB ve KLT: DİMEB (1:1) PK ürününe ait FT-IR spektrumları ve fark spektrumu



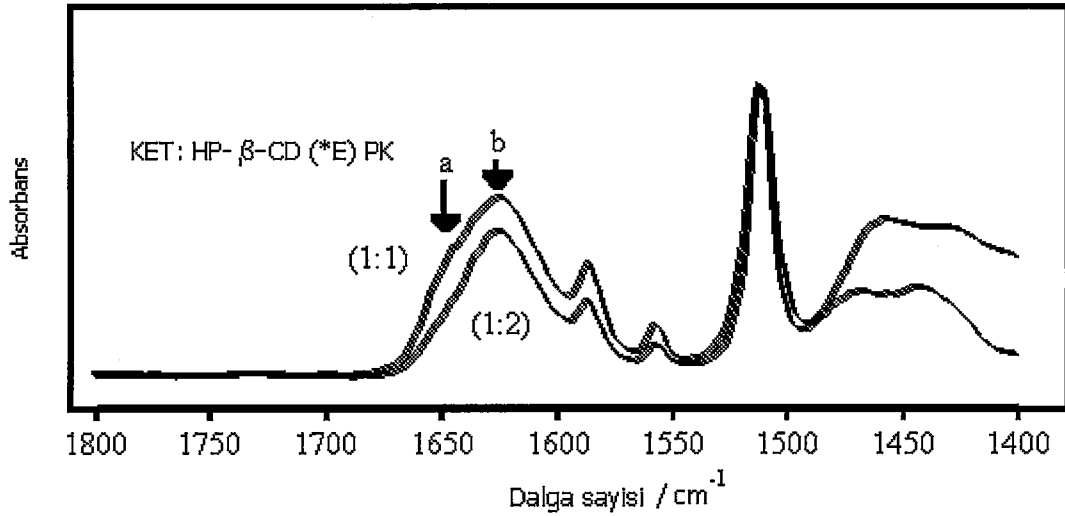
**Şekil 92.** KLT,  $\gamma$ -CD ve KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) ÖY ürününe ait FT-IR spektrumları ve fark spektrumu



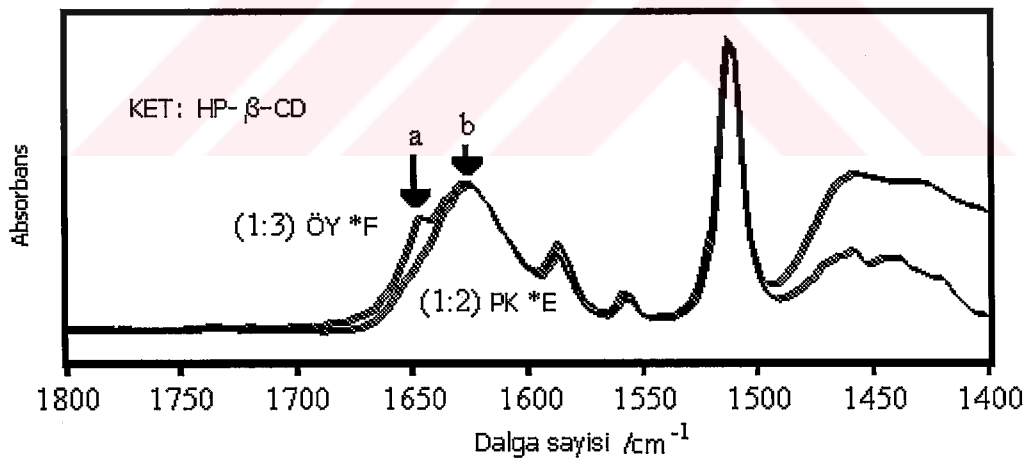
**Şekil 93.** KLT,  $\gamma$ -CD ve KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) PK ürününe ait FT-IR spektrumları ve fark spektrumu



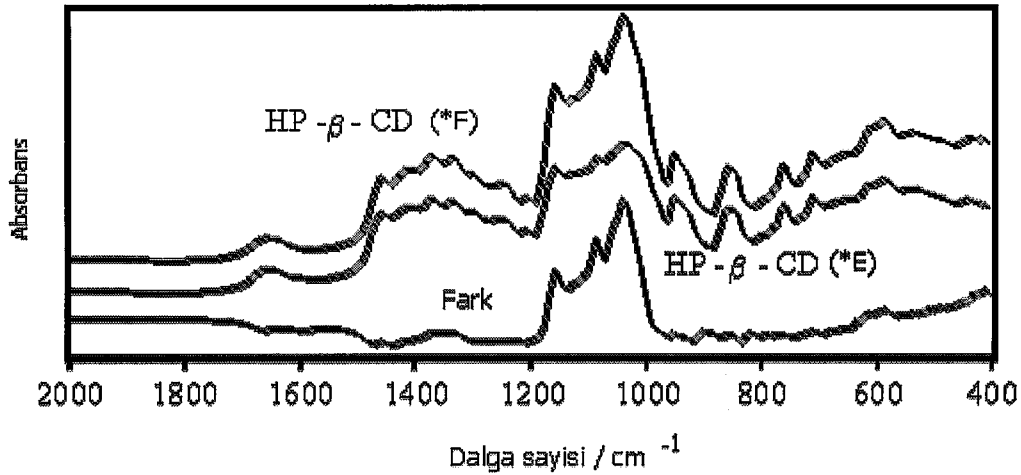
**Şekil 94.** KET, HP- $\beta$ -CD ve KET: HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY ürününe ait FT-IR spektrumları ve fark spektrumu



**Şekil 95.** Endüstriyel (\*E) tip HP-β-CD ile hazırlanan KET: HP-β-CD (1:1) ve (1:2) PK ürünlerine ait FT-IR spektrumları



**Şekil 96.** Endüstriyel (\*E) ve farmasötik (\*F) tip HP-β-CD ve ile hazırlanan KET: HP-β-CD (1:3) ÖY ve (1:2) PK ürünlerine ait FT-IR spektrumları



**Şekil 97.** Endüstriyel (\*E) ve farmasötik (\*F) tip HP-β-CD'lere ait FT-IR spektrumları ve fark spektrumu

### III.14. Mikrobiyolojik Çalışmalar

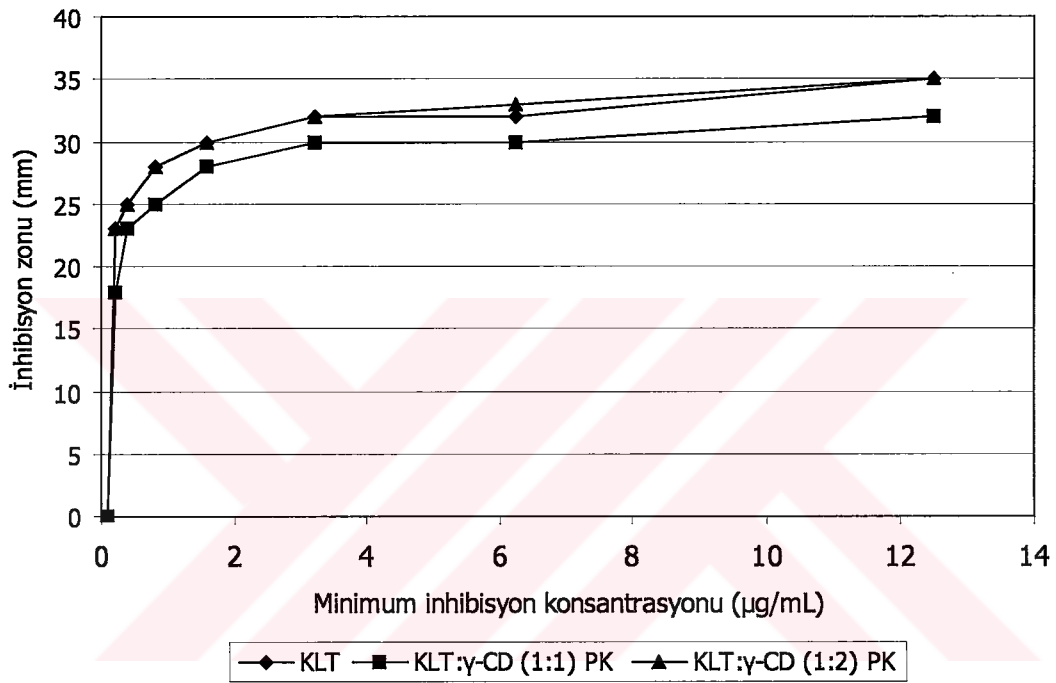
Mikrobiyolojik çalışmalar Yöntem II.1.2.16'da belirtildiği şekilde yapılmış, etken madde ve bazı ürünlere ait inhibisyon zon çapları Tablo 28 ve Tablo 29'da; bunlara ait grafikler ise Şekil 98 ve Şekil 99'da verilmiştir. Ayrıca KET ürünlerine ve E-test'e ait sonuçlar Şekil 100-Şekil 102'de görülmektedir.

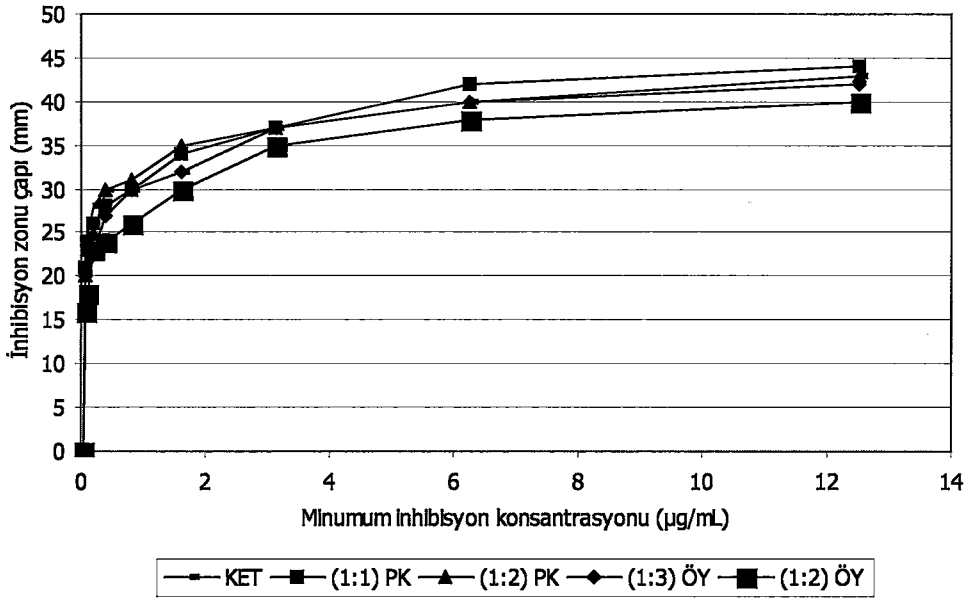
**Tablo 28.** KLT ve ürünlerine ait inhibisyon zon çapları (mm)

Konsantrasyon (µg/mL)	12.50	6.25	3.20	1.60	0.80	0.40	0.20	0.10
KLT	35	32	32	30	28	25	23	0
KLT:γ-CD (1:1) PK	32	30	30	28	25	23	18	0
KLT:γ-CD (1:2) PK	35	33	32	30	28	25	23	0

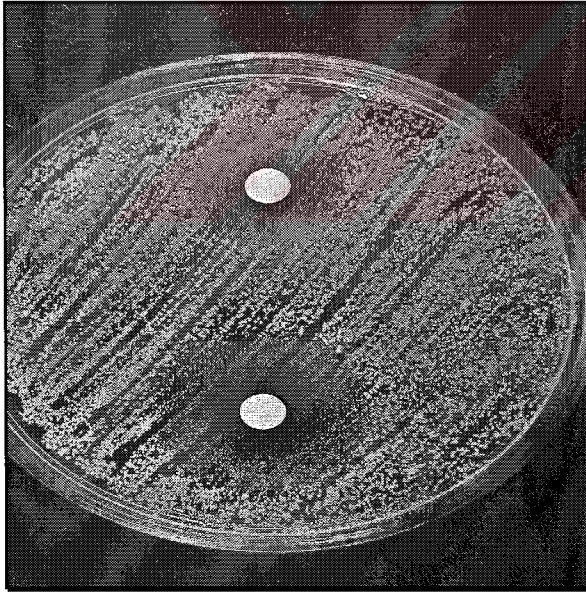
**Tablo 29.** KET ve ürünlerine ait inhibisyon zon çapları (mm)

Konsantrasyon ( $\mu\text{g/mL}$ )	12.50	6.25	3.12	1.60	0.80	0.40	0.20	0.10	0.050	0.025
KET	43	40	37	32	30	30	28	25	22	0
KET:HP $\beta$ CD(1:1) PK	44	42	37	34	30	28	26	24	21	0
KET:HP $\beta$ CD(1:2) PK	43	40	37	35	31	30	25	23	20	0
KET:HP $\beta$ CD(1:3) ÖY	42	40	37	32	30	27	23	23	20	0
KET:HP $\beta$ CD(1:2) ÖY	40	38	35	30	26	24	23	18	16	0

**Şekil 98.** *C. albicans*'in inhibisyon zon çaplarına göre KLT ile 1:1 ve 1:2 oranlı PK ürünlerine olan duyarlılıkları

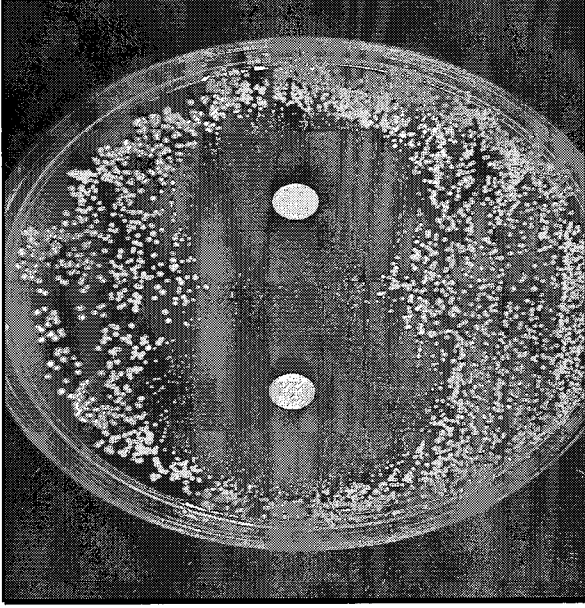


**Şekil 99.** *C. albicans*'ın inhibisyon zon çaplarına göre KET ile KET:HP-β-CD PK ve ÖY ürünlerine olan duyarlılıkları



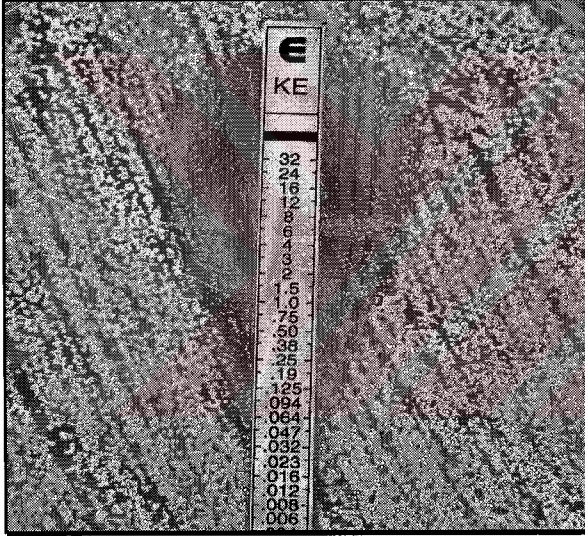
**Şekil 100.** KET: HP-β-CD(1:1) PK ürününe ait inhibisyon zonları  
(alt)-(üst):0.5-1 µg/mL





**Şekil 101.** KET: HP-β-CD(1:2) PK ürününe ait inhibisyon zonu büyüklüğü

(alt)-(üst):0.5-1 µg/mL



**Şekil 102.** E-Test yöntemi ile *C.albicans* (ATCC 90028) kökeninin KET minimum inhibisyon konsantrasyonunun saptanması

### III.15. KLT ve KET İle Ürünlerini İçeren Vajinal Supozituvarlara Ait Çalışmalar

#### III.15.1. Vajinal Supozituvalların Hazırlanması

Vajinal supozituvallar Yöntem II.1.2.17.1'de belirtilen şekilde hazırlanmış, öncelikle çalışmada kullanılacak sıvağ miktarlarının saptanması amacıyla deplasman faktörleri bulunmuştur. Buna ait sonuçlar Tablo 30'da görülmektedir.

**Tablo 30.** Adeps solidus compositus ve Massa macrogoli supozituarlarında % 5 oranında etken madde ve CD içeren supozituarlara ait deplasman faktörleri

Deplasman faktörü (f)	Adeps solidus compositus	Massa macrogoli
KLT	0.665	0.739
$\gamma$ -CD	0.615	0.701
KET	0.654	1.155
HP- $\beta$ -CD	0.409	0.998

### III.15.2. Hazırlanan Vajinal Supozituarlar Üzerinde Yapılan Fiziko-Mekanik Çalışmalar

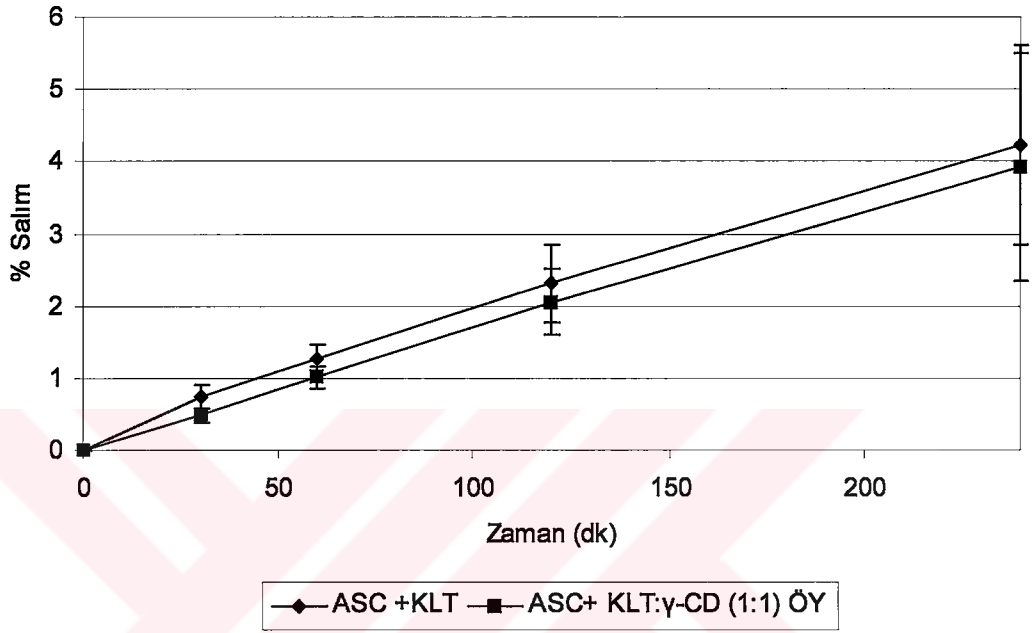
Yöntem II.1.2.17.2'de anlatıldığı şekilde yapılan fiziko-mekanik çalışmalara ait bulgular Tablo 31'de verilmiştir. Ayrıca çap, kalınlık ve yükseklik değerleri ise sırasıyla  $1.5 \pm 0$ ,  $0.8 \pm 0$  ve  $2.5 \pm 0$  cm olarak saptanmıştır.

**Tablo 31.** Vajinal supozituarlara ait fiziko-mekanik özellikler

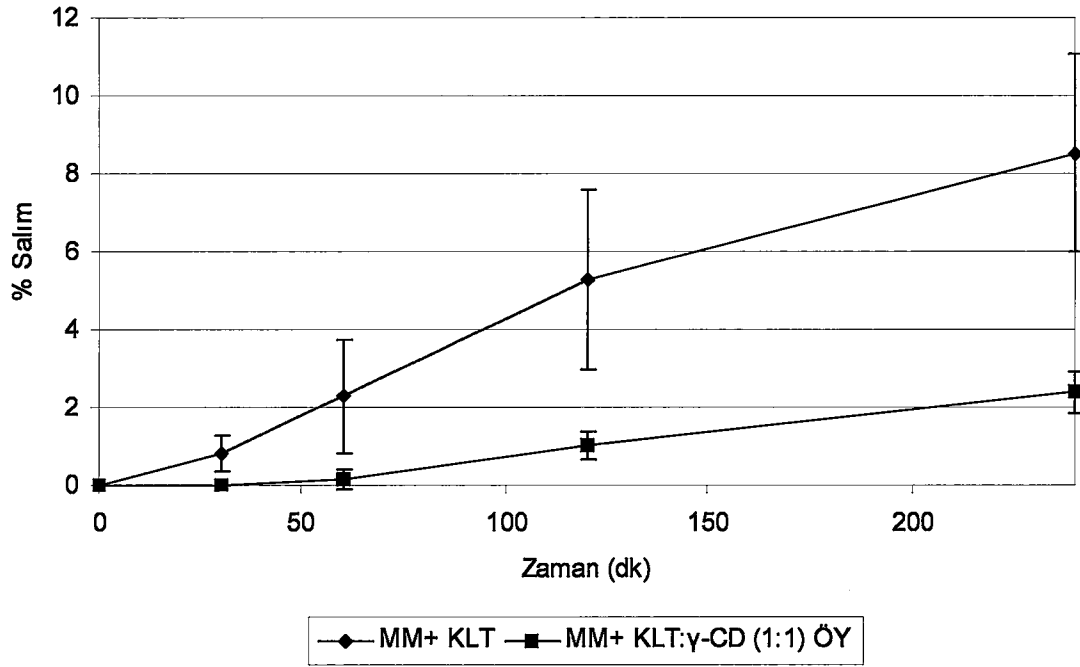
Formülasyon	Erime süresi (dk) $\pm$ SS	Sertlik (N) $\pm$ SS	Ağırlık ortalaması (g) $\pm$ SS
ASC	$8.45 \pm 0.98$	$> 54.0 \pm 0$	$2.09 \pm 0.03$
MM	$87.06 \pm 10.51$	$30.0 \pm 0$	$2.57 \pm 0.02$
ASC [KLT]	$5.75 \pm 0.59$	$> 49.3.0 \pm 2.31$	$2.11 \pm 0.01$
ASC [KLT: $\gamma$ -CD (1:1) ÖY]	$5.05 \pm 0.41$	$27.30 \pm 3.06$	$2.25 \pm 0.01$
MM [KLT]	$86.0 \pm 29.59$	$20.0 \pm 0$	$2.57 \pm 0.01$
MM [KLT: $\gamma$ -CD (1:1) ÖY]	$78.0 \pm 10.39$	$48.60 \pm 1.15$	$2.57 \pm 0.01$
ASC [KET]	$6.53 \pm 0.56$	$> 54.0 \pm 0$	$2.18 \pm 0.01$
ASC [KET:HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY]	$4.72 \pm 0.45$	$30.7 \pm 1.15$	$2.34 \pm 0.01$
MM [KET]	$55.0 \pm 21.65$	$>54.0 \pm 0$	$2.60 \pm 0.02$
MM [KET:HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY]	$68.3 \pm 14.43$	$18.7 \pm 1.15$	$2.64 \pm 0.01$

### III.15.3. Vajinal Supozituvarlara Ait İn vitro Difüzyon Çalışmaları

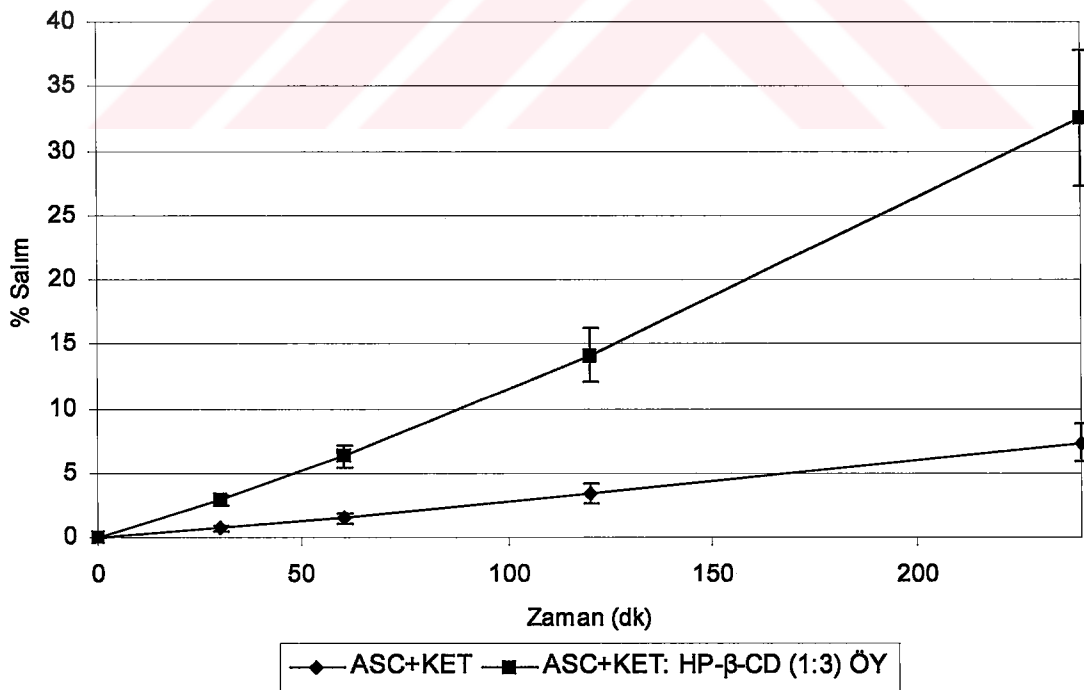
Vajinal supozituvarlara ait in vitro difüzyon çalışmaları DeneySEL bölüm II.1.2.17.4'de anlatıldığı şekilde yapılmış, difüzyon profilleri Şekil 103-Şekil 106'da, % salınan etken madde miktarları ise Tablo 32'de verilmektedir.



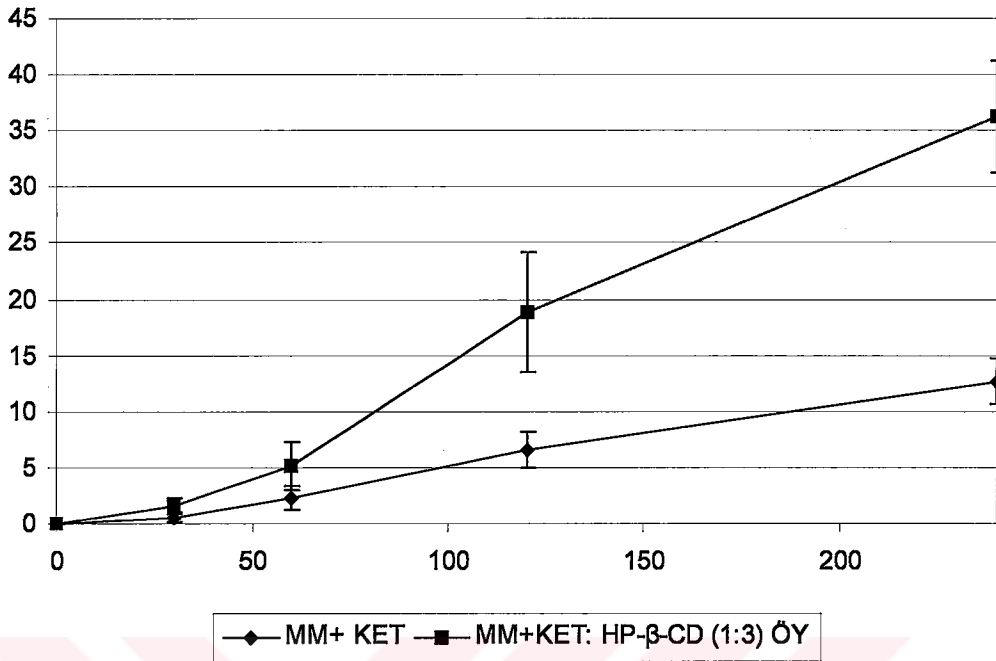
**Şekil 103.** KLT ve ürün içeren ASC vajinal supozituvarlara ait difüzyon profilleri



**Şekil 104.** KLT ve ürün içeren MM vajinal supozituvarlara ait difüzyon profilleri



**Şekil 105.** KET ve ürün içeren ASC vajinal supozituvarlara ait difüzyon profilleri



**Şekil 106.** KET ve ürün içeren MM vajinal supozituvarlara ait difüzyon profilleri

**Tablo 32.** Vajinal supozituvarlardan salınan % etken madde miktarları\*

Zaman (dk)	30	60	120	240
<b>1</b>	0,747±0,153	1,263±0,205	2,318±0,543	4,232±1,388
<b>2</b>	0,492±0,098	1,018±0,154	2,059±0,447	3,917±1,575
<b>3</b>	0,807±0,455	2,302±1,468	5,274±2,325	8,533±2,540
<b>4</b>	0,000±0,000	0,147±0,252	1,018±0,351	2,396±0,529
<b>5</b>	0,720±0,185	1,535±0,375	3,423±0,716	7,364±1,459
<b>6</b>	2,921±0,373	6,295±0,844	14,166±2,097	32,562±5,307
<b>7</b>	0,584±0,431	2,312±1,030	6,585±1,678	12,689±2,048
<b>8</b>	1,541±0,688	5,158±2,045	18,845±5,375	36,331±5,005

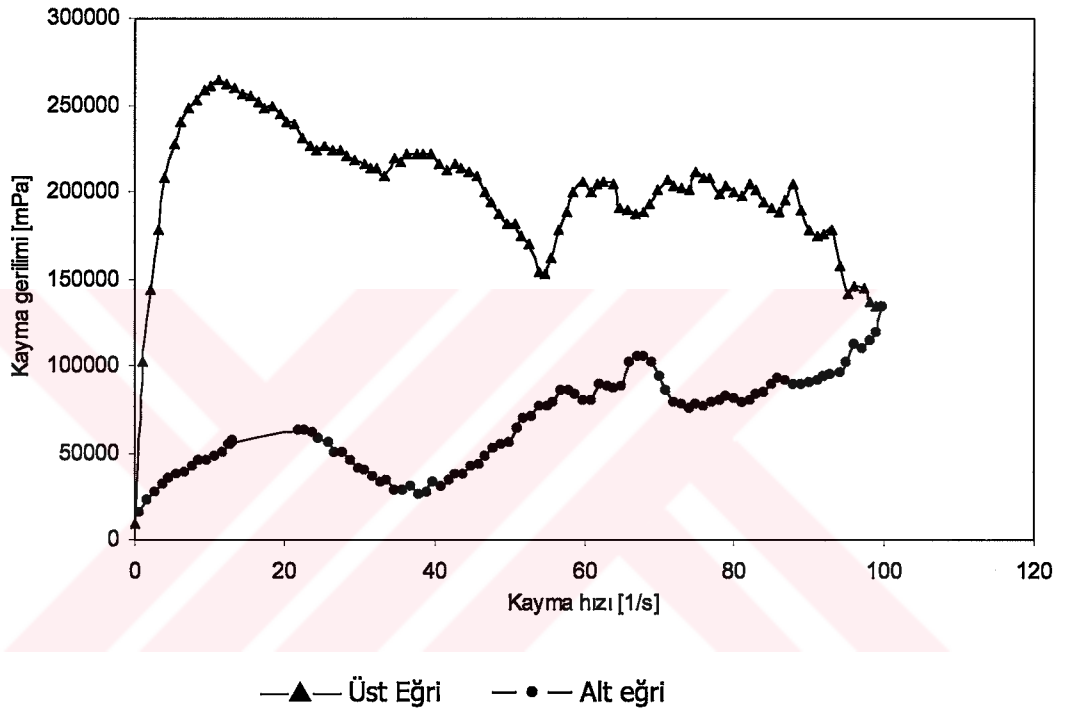
\* Çalışma 7 paralel olacak şekilde yürütüldü.

**1-** ASC+KLT, **2-** ASC+KLT:γ-CD (1:1) ÖY, **3-** MM +KLT, **4-** MM +KLT:γ-CD (1:1) ÖY, **5-** ASC+KET, **6-** ASC+KET:HP-β-CD (1:3) ÖY, **7-** ASC+KET, **8-** ASC+KET:HP-β-CD (1:3) ÖY

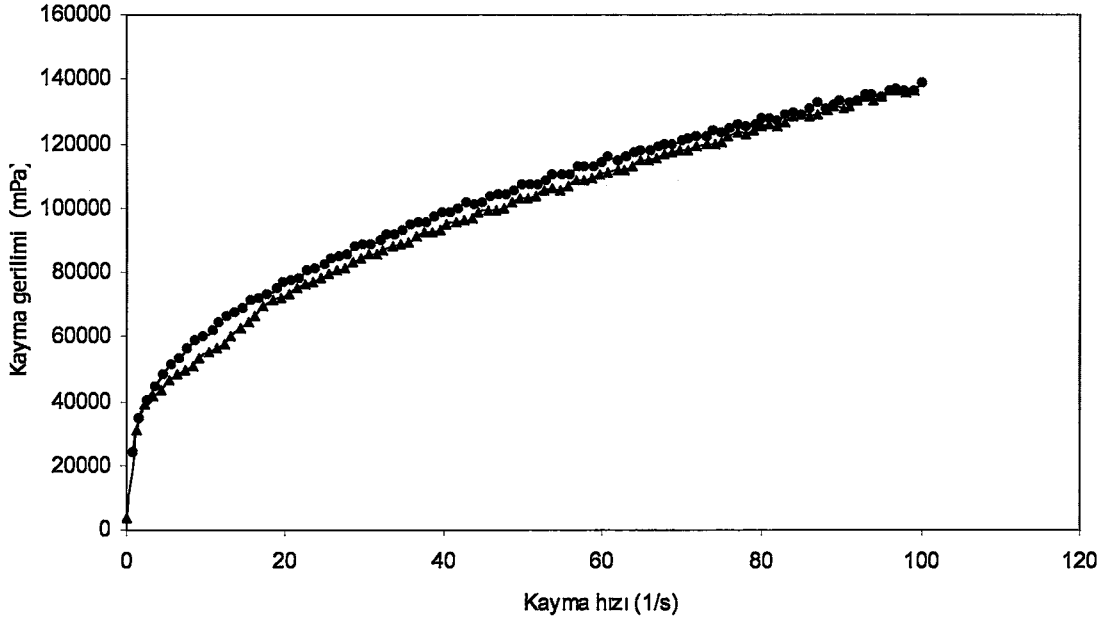
### III.16. KET ve Ürün İçeren Diğer Farmasötik Şekillerine Ait Çalışmalar

#### III.16.1. Merhemlere Ait Reolojik Çalışmalar

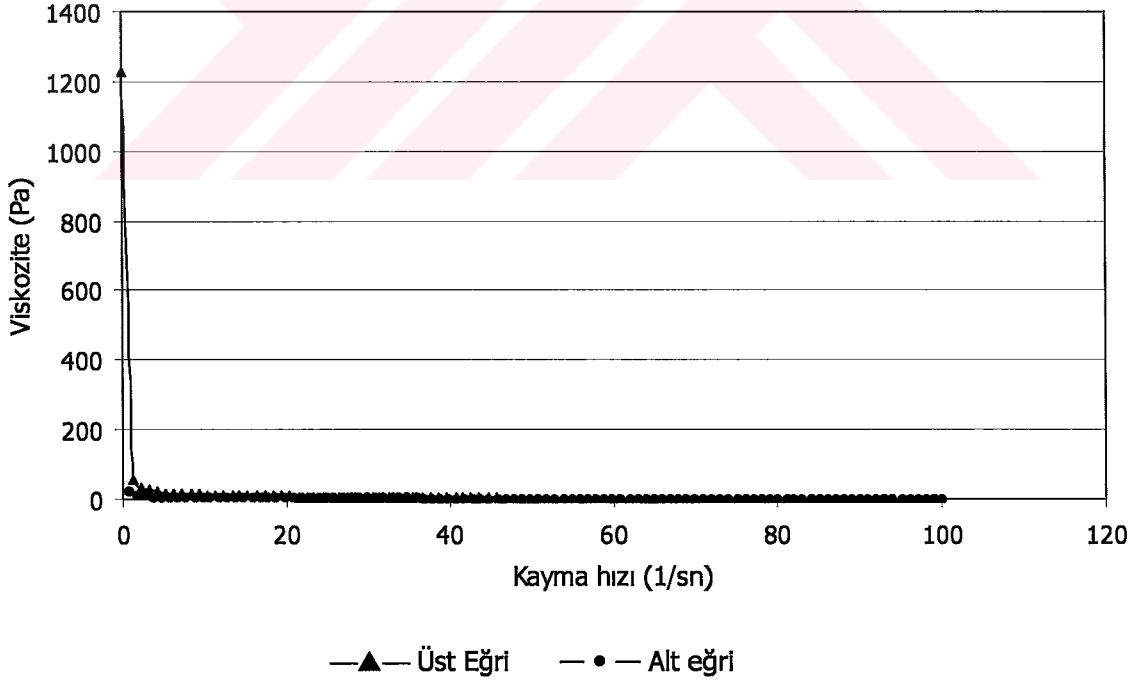
Yöntem II.1.2.18.1'de anlatıldığı şekilde hazırlanan merhem ve jel farmasötik şekillerine ait reolojik çalışmalar Yöntem II.1.2.18.1'de belirtildiği gibi tamamlanmış, bu çalışmaya ait bulgular Şekil 107-Şekil 116'da görülmektedir.



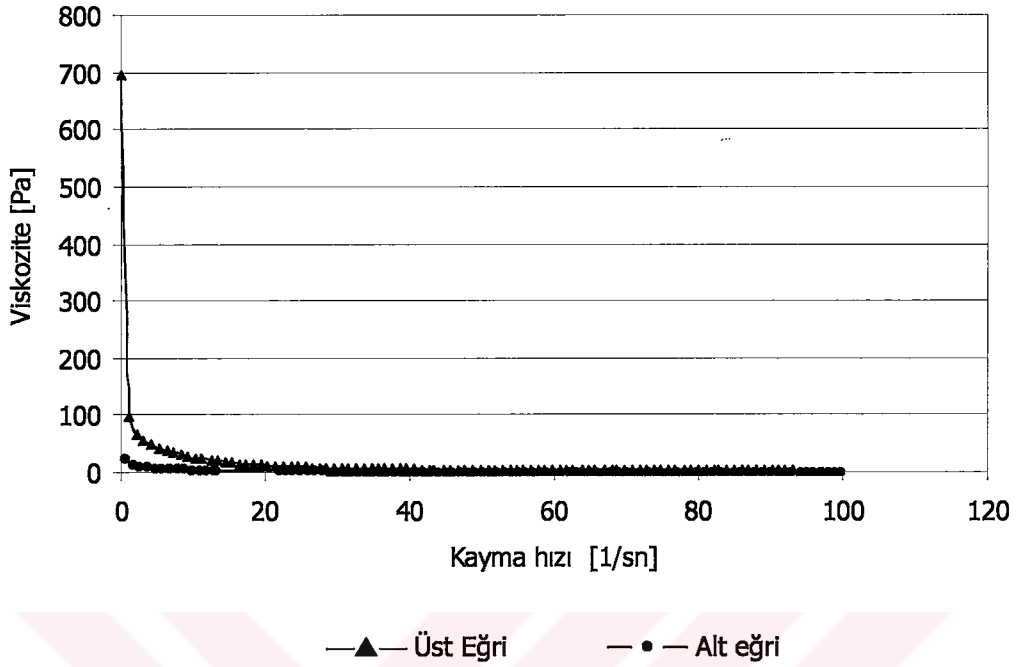
**Şekil 107.** KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren hidrofilik non-iyonik merheme ait akış eğrisi



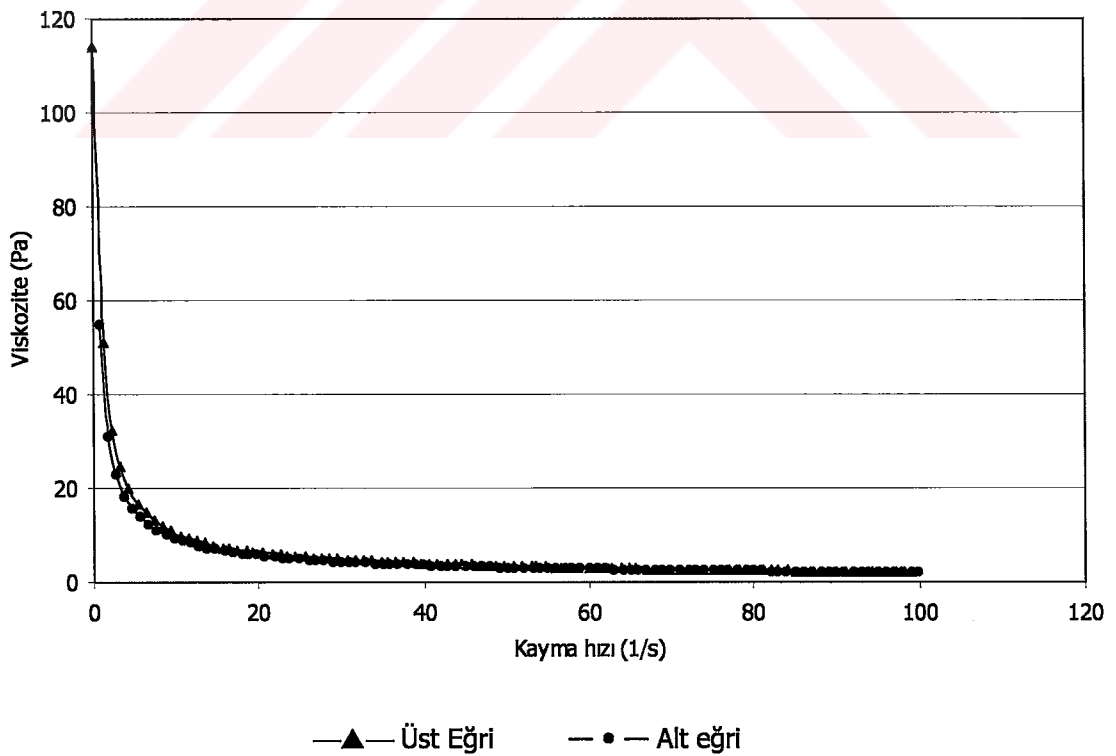
**Şekil 108.** KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren jele ait akış eğrisi



**Şekil 109.** KET içeren hidrofilik non-iyonik merheme ait viskozite eğrisi

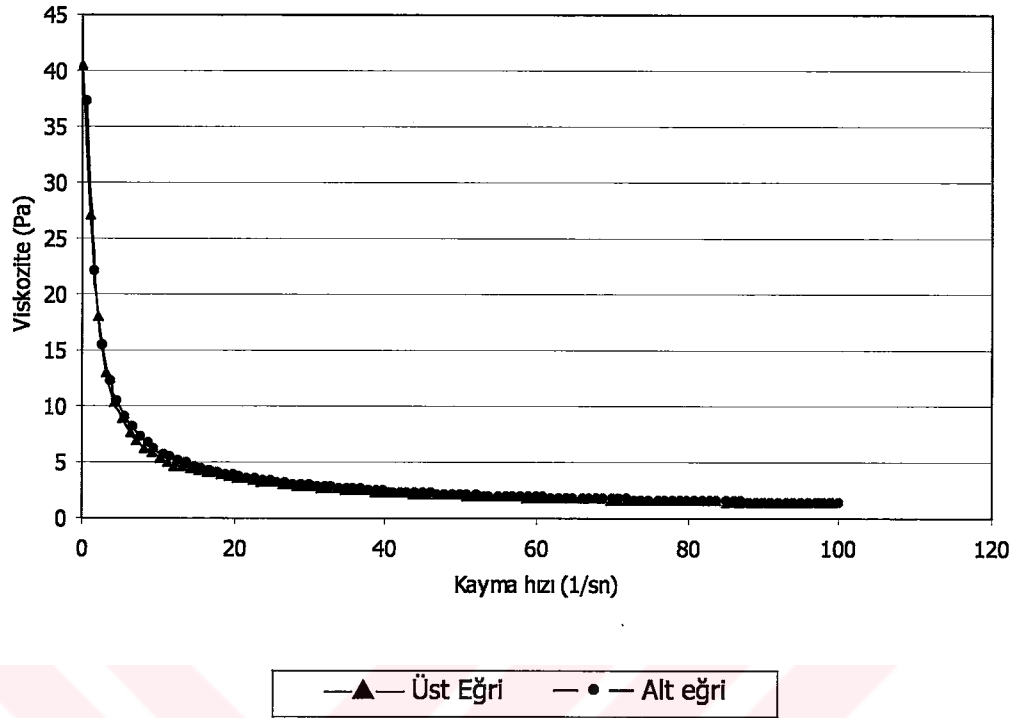


**Şekil 110.** KET: HP-β-CD (1:2) ÖY içeren hidrofilik non-iyonik merheme ait viskozite eğrisi

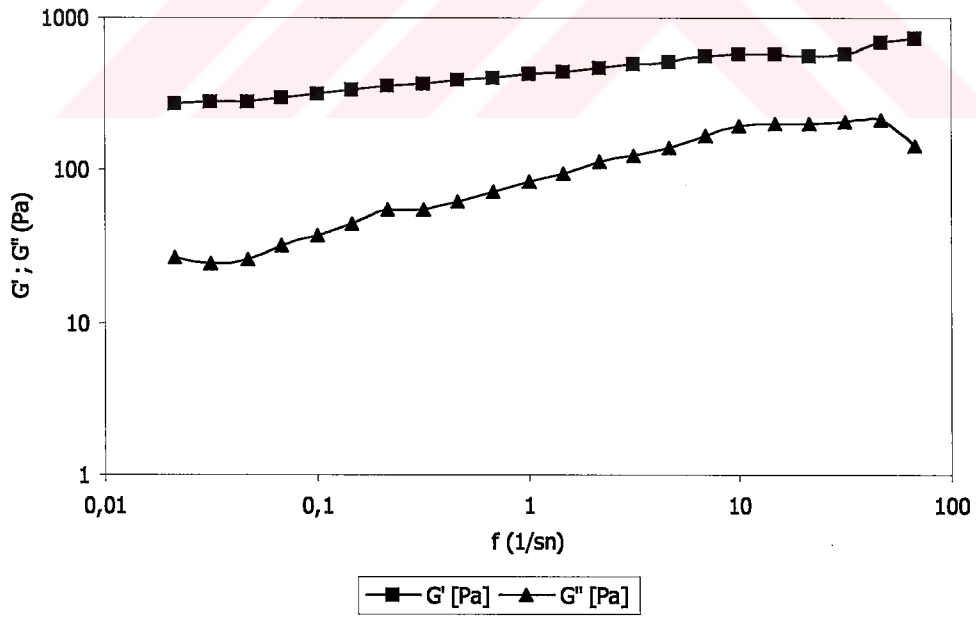


**Şekil 111.** KET içeren jele ait viskozite eğrisi

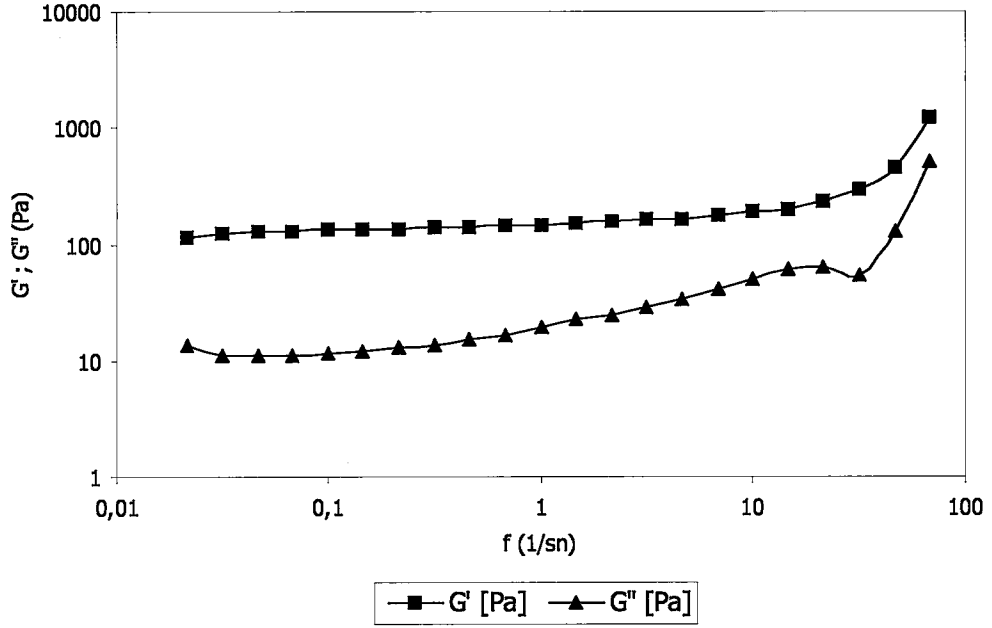




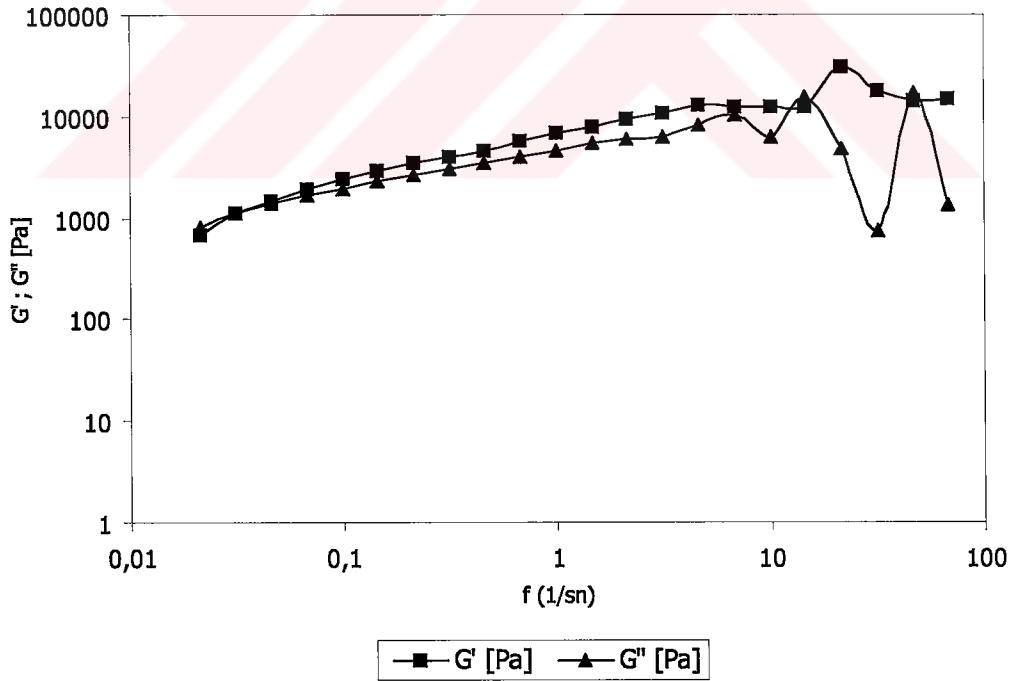
**Şekil 112.** KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren jele ait viskozite eğrisi



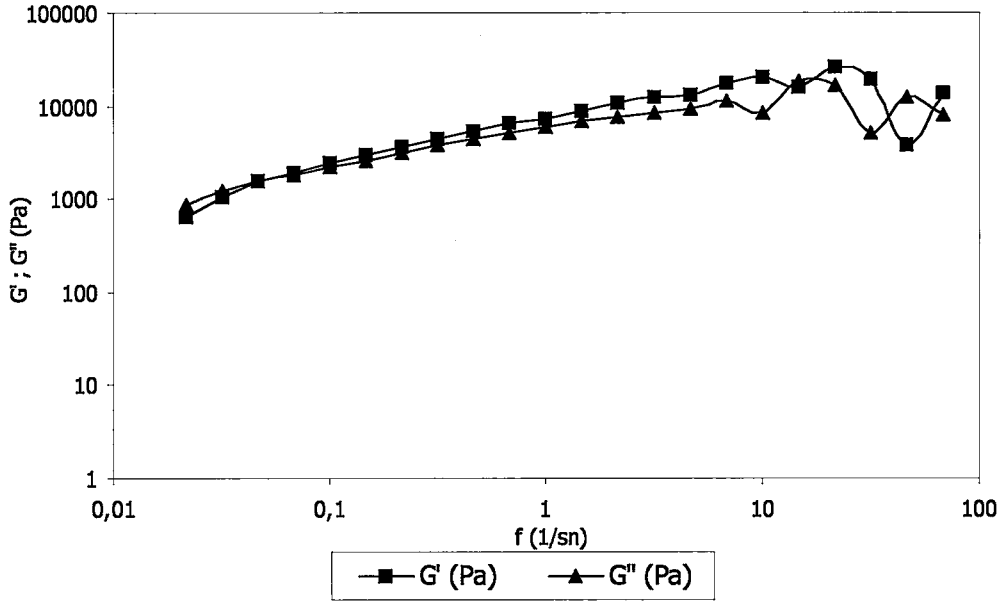
**Şekil 113.** 25 °C de 2.5 Pa gerilim altında KET içeren jele ait saklama ( $G'$ ) ve kayıp ( $G''$ ) modulusları



**Şekil 114.** 25 °C de 2.5 Pa gerilim altında KET:HP-β-CD (1:2) ÖY içeren jele ait saklama (G') ve kayıp (G'') modulusları



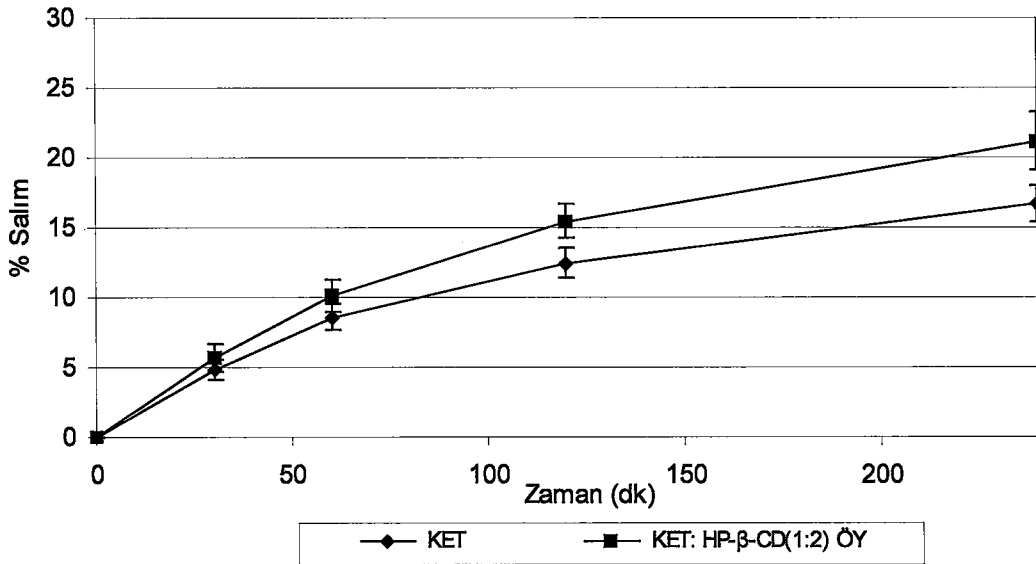
**Şekil 115.** 25 °C de 2.5 Pa gerilim altında KET içeren hidrofilik non-iyonik merheme ait saklama (G') ve kayıp (G'') modulusları



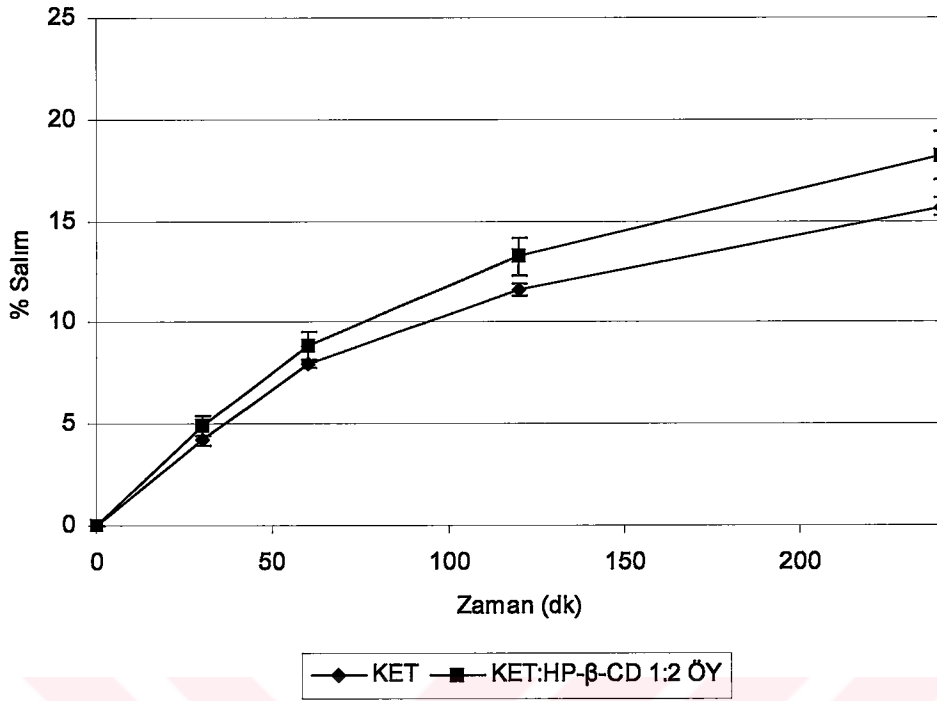
**Şekil 116.** 25 °C de 2.5 Pa gerilim altında KET:HP-β-CD (1:2) ÖY içeren hidrofilik non-iyonik merheme ait saklama (G') ve kayıp (G'') modullerinin frekans (f) ile değişimi

### III.16.2. Merhemlere Ait İn Vitro Difüzyon Çalışmaları

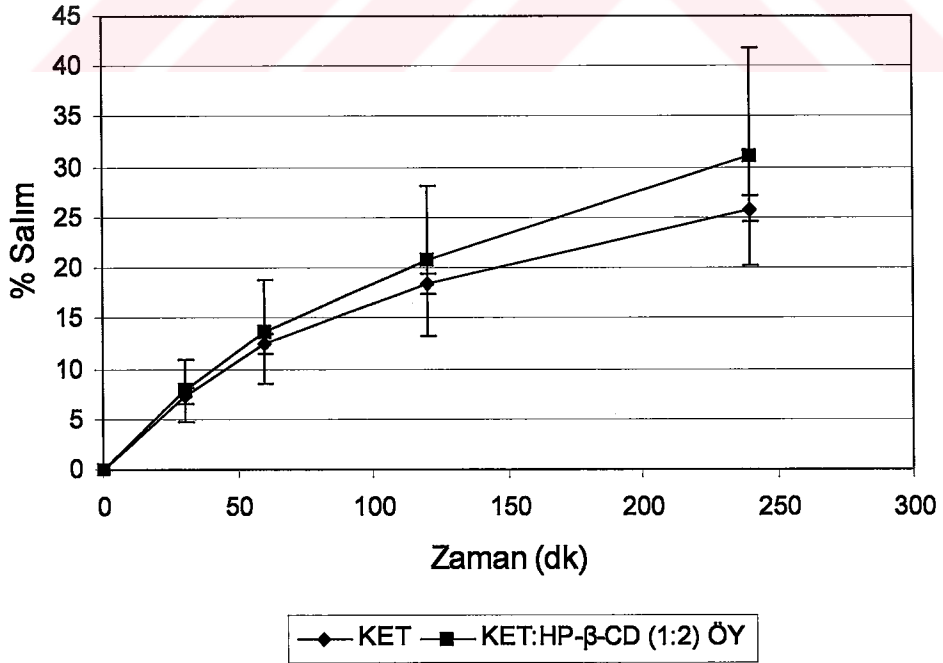
Merhemlere ait in vitro difüzyon çalışmaları Yöntem II.1.2.18.3'de anlatıldığı şekilde yapılmış, bunlara ait difüzyon profilleri Şekil 117-Şekil 120'de görülmektedir. Salınan % etken madde miktarları ise Tablo 33'de verilmiştir.



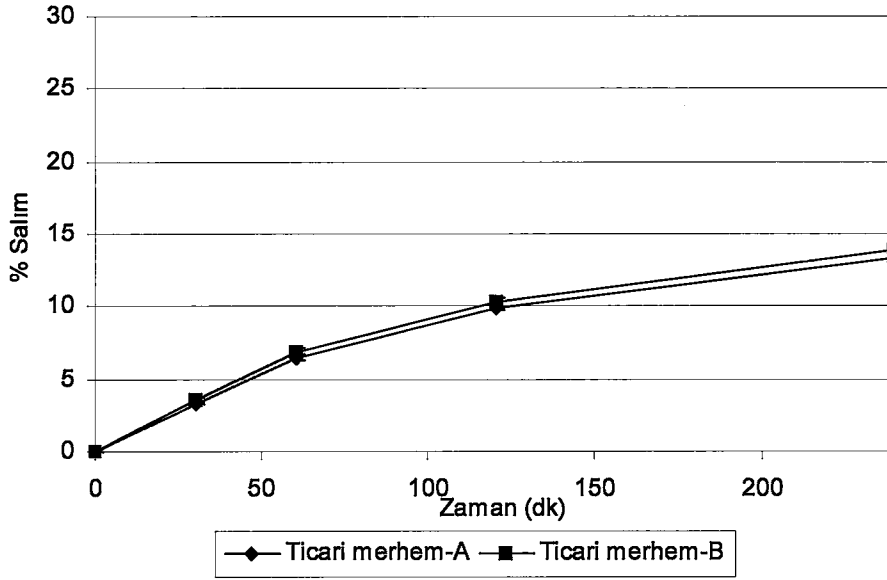
**Şekil 117.** Makrogolik merhemlere ait difüzyon profilleri



**Şekil 118.** Hidrofilik non-iyonik merhemlere ait difüzyon profiller



**Şekil 119.** Jellere ait KET difüzyon profili



**Şekil 120.** Piyasada bulunan iki ticari merheme ait KET difüzyon profili

**Tablo 33.** Jel ve merhemlerden salınan % etken madde miktarları\*

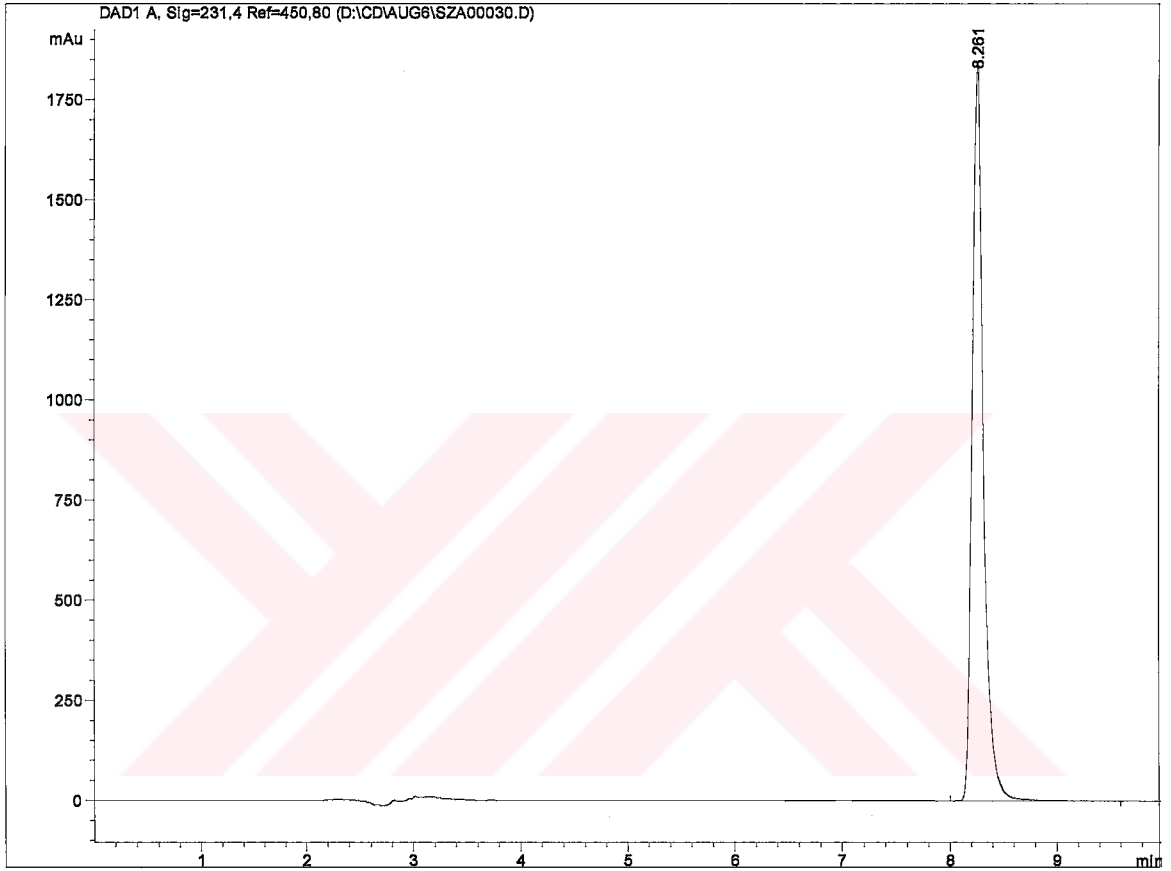
Zaman (dk)	30	60	120	240
<b>Formülasyon</b>				
<b>1</b>	4,197±0,261	8,009±0,205	11,626±0,321	15,679±0,445
<b>2</b>	4,881±0,488	8,831±0,732	13,264±0,931	18,191±1,178
<b>3</b>	7,329±0,883	12,429±1,025	18,482±1,029	25,823±1,315
<b>4</b>	7,8350±3,014	13,7333±5,113	20,7580±7,487	31,0298±10,772
<b>5</b>	4,910±0,698	8,630±0,942	12,448±1,057	16,725±1,313
<b>6</b>	5,749±1,003	10,176±1,161	15,448±1,222	21,197±2,038
<b>7</b>	3,295±0,038	6,515±0,118	9,844±0,126	13,317±0,180
<b>8</b>	3,617±0,117	6,934±0,206	10,298±0,366	13,886±0,465

\* Çalışma 6 paralel olacak şekilde yürütüldü.

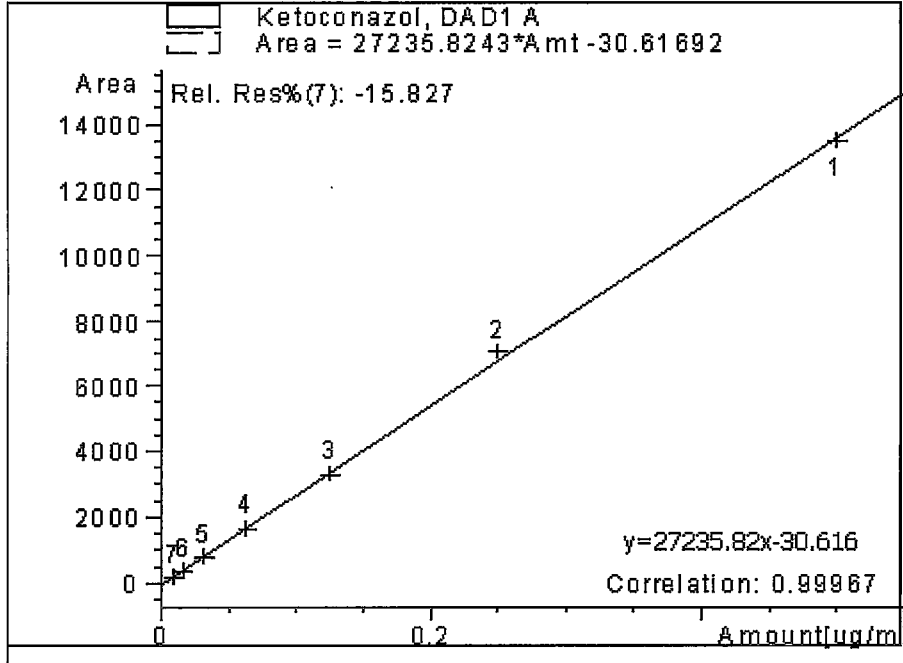
**1**-Hidrofilik non-iyonik merhem+KET, **2**-Hidrofilik non-iyonik merhem+KET: HP-β-CD (1:2) ÖY, **3**-Jel+KET, **4**-Jel+KET:HP-β-CD (1:2) ÖY, **5**- Makrogolik merhem +KET, **6**- Makrogolik merhem + KET: HP-β-CD (1:2) ÖY, **7**- Ticari merhem-A, **8**- Ticari merhem-B

### III.16.3. Merhemlere Ait *In vivo* Permeabilite Çalışmaları

Yöntem II.1.2.18.4.1'de anlatıldığı şekilde yapılan HPLC analizleri esnasında elde edilen KET'e ait kromatogram ve kalibrasyon eğrisi sırasıyla Şekil 121 ve Şekil 122'de görülmektedir.



**Şekil 121.** Ketokonazol'e ait tipik bir kromatogram



**Şekil 122.** Ketokonazol'e ait DAD detektörüyle elde edilmiş kalibrasyon eğrisi

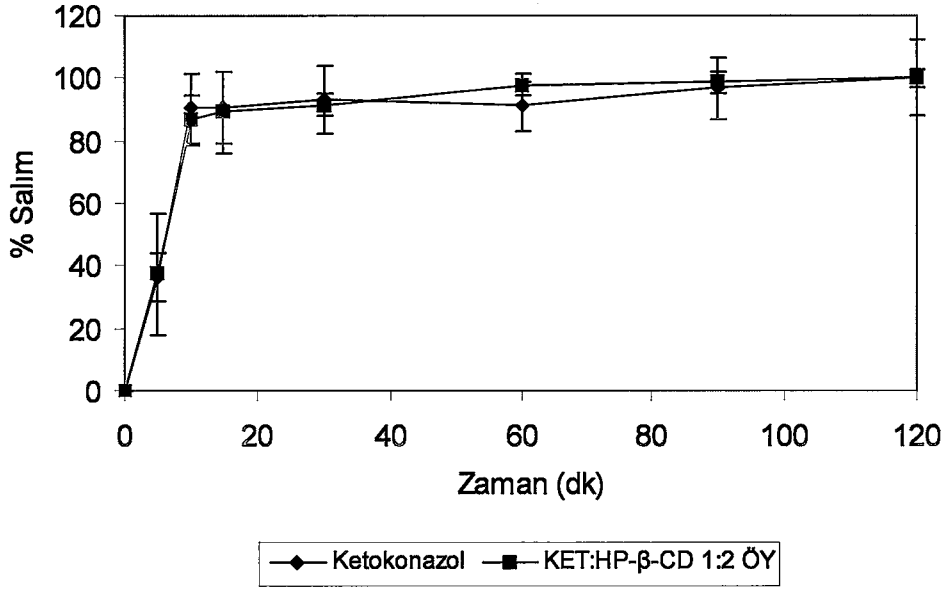
### III.17. Kapsüllere Ait Çalışmalar

#### III.17.1. Kapsüllere Ait Kontroller

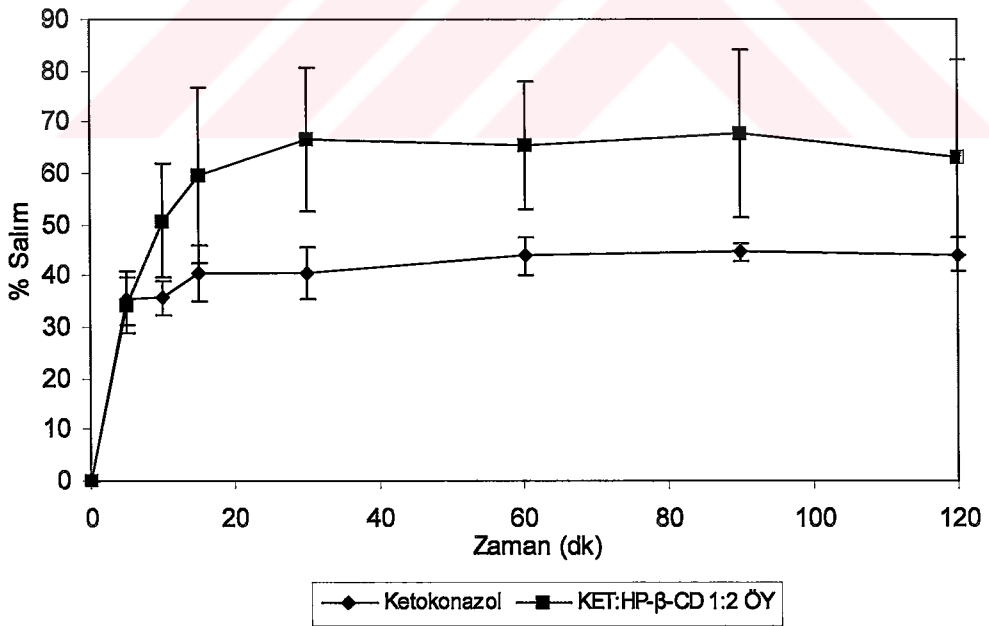
Deneysel bölüm II.1.2.19.1.2'de anlatıldığı şekilde hazırlanan kapsüller üzerinde yapılan ağırlık sapması ve dağılma kontrollerine ait sonuçlarının farmakopeye uygunluk gösterdiği tespit edilmiştir.

#### III.17.2. Kapsüllere Ait Dissolusyon Çalışmaları

KET ve ürün içeren kapsüllere ait dissolusyon çalışmaları Yöntem II.1.2.19.1.3'de belirtilen şekilde tamamlanmış, buna ait dissolusyon profilleri Şekil 123 ve Şekil 124'de, % salınan etken madde miktarları Tablo 34'de görülmektedir.



**Şekil 123.** KET ve KET:HP-β-CD (1:2) ÖY içeren kapsüllerin SMV içindeki dissolusyon profilleri



**Şekil 124.** KET ve KET:HP-β-CD (1:2) ÖY içeren kapsüllerin SBV içindeki dissolusyon profilleri



**Tablo 34.** Kapsüllerden salınan % etken madde miktarları\*

Formülasyon Zaman (dk)	1	2	1	2
	SMV	SMV	SBV	SBV
5	36,61±7,686	37,37±19,673	35,617±5,124	34,228±5,415
10	90,33±11,351	86,67±7,888	35,815±3,312	50,751±11,110
15	90,66±11,525	89,21±12,945	40,512±5,325	59,588±17,067
30	93,2±10,545	91,59±3,219	40,458±5,058	66,694±13,934
60	90,98±7,700	97,76±3,601	43,845±3,706	65,338±12,447
90	96,8±9,748	98,68±3,503	44,696±1,775	67,805±16,293
120	100±12,028	100±2,891	44,216±3,498	63,118±19,115

\*Çalışma 6 paralel olacak şekilde yürütüldü.

1- KET içeren kapsüller, 2- KET: HP-β-CD (1:2) ÖY ürününü içeren kapsüller

### III.18. KET ve Ürün İçeren Tabletler Ait Çalışmalar

#### III.18.1. Tabletler Ait Kontroller

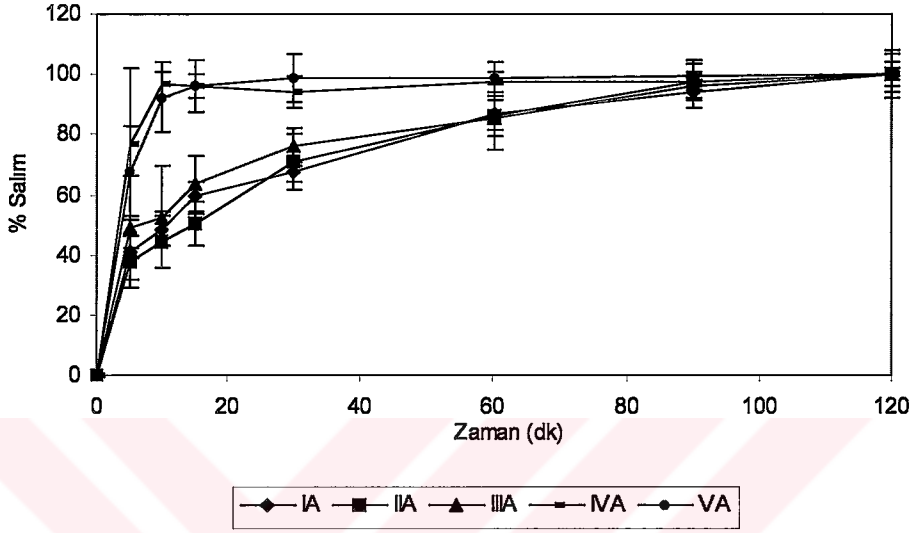
Yöntem II.1.2.20.1'de anlatılan şekilde hazırlanan ve kontrolleri yapılan tabletler ait bulgular Tablo 35'de görülmektedir.

**Tablo 35.** Hazırlanan tabletlerin kontrollerine ait sonuçlar (çap: 1.3 mm± 0)

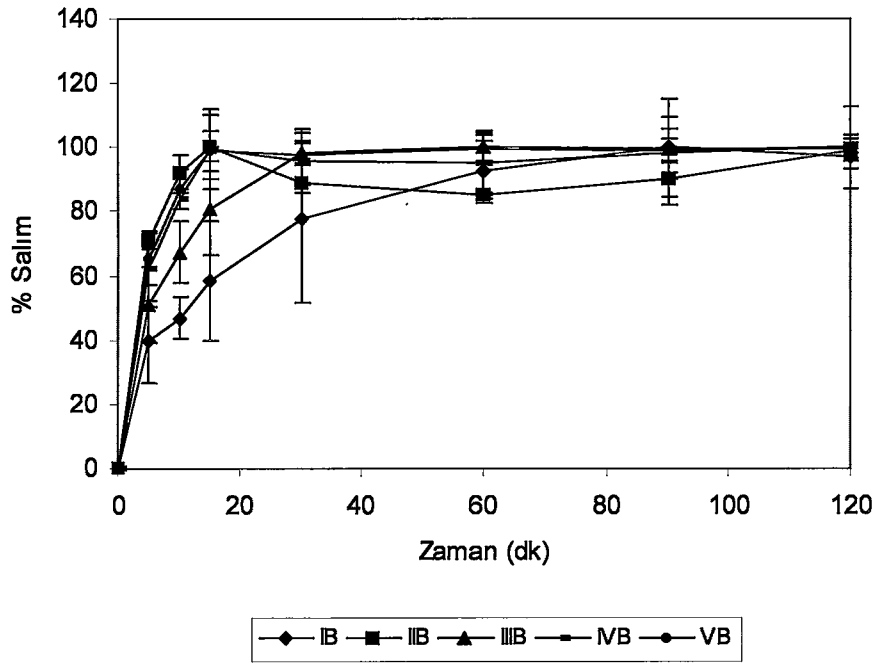
Tbl. Kodu	Ortalama Ağırlık (mg)± SS	Kalınlık ± SS (mm)	Sertlik ± SS (kg/monsanto)	Çap/kalınlık	Dağılıma süresi ± SS (dk)	Friabilite (% kayıp)
- a	75.741 ± 0.045	0.420 ± 0	8.500 ± 0	3.095	11.148 ± 1.090	0.252
I- b	76.062 ± 0.117	0.431 ± 0.011	8.408 ± 0.347	3.016	14.808 ± 0.478	0.262
II- a	75.888 ± 0.076	0.436 ± 0.008	8.725 ± 0.231	2.981	1.023 ± 0.431	0.228
II- b	74.517 ± 0.072	0.436 ± 0.008	8.333 ± 0.301	2.981	12.698 ± 0.885	0.350
III- a	75.809 ± 0.066	0.417 ± 0.005	9.000 ± 0.304	3.117	4.200 ± 0.594	0.156
III- b	75.610 ± 0.105	0.420 ± 0.009	8.916 ± 0.204	3.095	12.560 ± 0.685	0.229
IV- a	75.436 ± 0.040	0.416 ± 0.007	5.333 ± 0.408	3.125	6.748 ± 0.995	0.421
IV- b	75.440 ± 0.087	0.414 ± 0.005	5.250 ± 0.935	3.140	9.236 ± 0.572	0.485
V- a	75.590 ± 0.026	0.410 ± 0.005	6.410 ± 0.801	3.125	13.001 ± 1.069	0.529
V- b	75.447 ± 0.038	0.416 ± 0.005	4.333 ± 0.875	3.170	8.018 ± 0.377	0.522

### III.18.1.2. Dissolusyon Çalışmaları

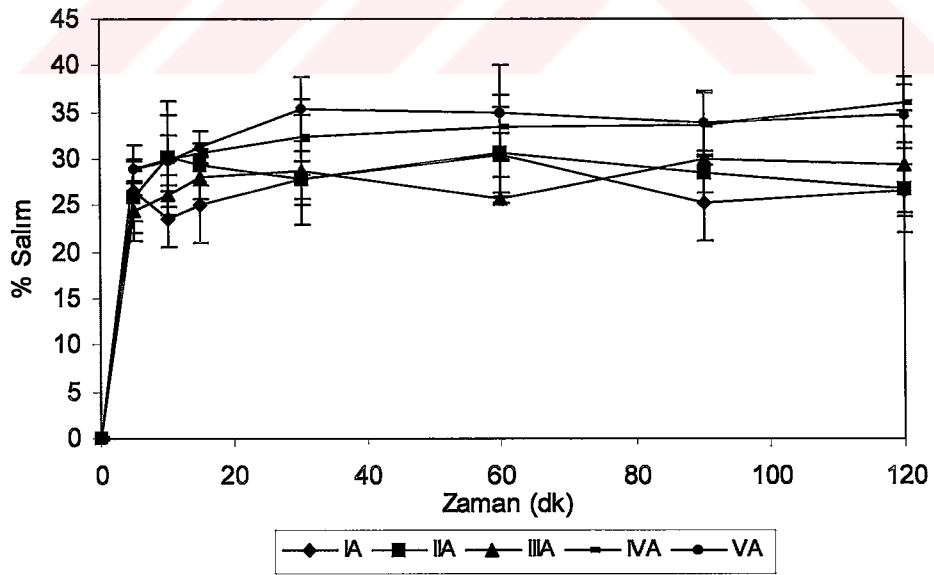
Hazırlanan tabletlerin dissolusyon çalışmaları Deneysel bölüm II.1.2.20.2'de belirtildiği üzere tamamlanmış, sonuçlar Şekil 125-Şekil 128'de ve Tablo 36 ve Tablo 37'de verilmiştir.



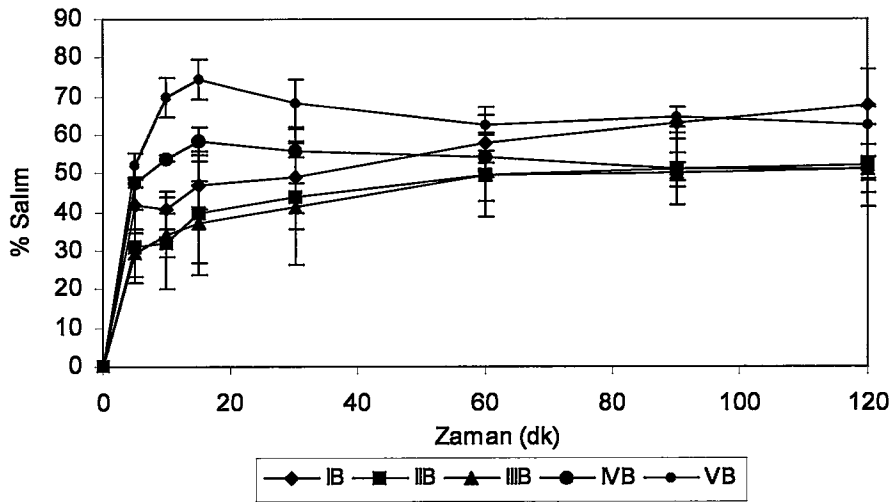
Şekil 125. KET içeren tabletlerin SMV içindeki dissolusyon profilleri



**Şekil 126.** KET:HP-β-CD (1:2) ÖY içeren tabletlerin SMV içindeki dissolusyon profilleri



**Şekil 127.** KET içeren tabletlerin SBV içindeki dissolusyon profilleri



**Şekil 128.** KET:HP-β-CD (1:2) ÖY içeren tabletlerin SBV içindeki dissolusyon profilleri

**Tablo 36.** Tabletlerden SMV'nda salınan % etken madde miktarları\*

Zaman (dk)	IA	IIA	IIIA	IVA	VA
5	40,675±1,849	37,820±8,726	48,913±17,425	76,911±24,900	67,778±14,943
10	48,434±5,710	44,511±8,800	52,587±17,045	96,793±4,279	92,476±11,746
15	59,223±5,002	50,158±7,311	63,393±9,783	95,993±4,013	96,230±8,713
30	67,603±3,249	70,740±9,294	76,010±6,449	94,232±5,409	99,012±7,964
60	86,158±5,060	85,927±10,903	85,603±5,998	97,418±3,504	98,653±5,742
90	94,034±5,691	97,739±6,039	96,999±4,438	97,280±1,162	99,641±5,105
120	100,002±6,249	100,001±7,742	100,002±3,968	100,000±2,195	100,000±7,811
Zaman (dk)	IB	IIB	IIIB	IVB	VB
5	39,642±12,877	71,164±2,444	51,271±11,832	62,373±11,785	65,274±8,086
10	46,926±6,577	91,873±5,838	67,376±9,533	84,039±2,949	87,004±6,031
15	58,560±18,650	99,999±10,013	81,027±14,596	99,410±12,364	98,876±6,306
30	77,872±26,404	88,700±0,298	98,518±3,622	95,802±9,893	97,914±3,613
60	92,610±9,587	84,952±0,894	100,001±4,264	95,333±10,139	99,392±4,561
90	99,998±9,523	90,069±5,323	99,417±3,427	98,562±16,634	99,180±6,881
120	96,874±3,600	99,020±3,439	99,769±1,766	100,000±12,662	100,000±3,767

\* Çalışma 3 paralel olacak şekilde yürütüldü.

A- KET içeren tabletler, B- KET: HP-β-CD (1:2) ÖY

**Tablo 37.** Tabletlerden SBV'nda salınan % etken madde miktarları\*

Zaman (dk)	IA	IIA	IIIA	IVA	VA
5	26,672±3,238	26,006±3,863	24,339±3,097	28,894±2,674	28,894±1,171
10	23,598±3,064	30,150±6,055	26,141±2,165	29,944±2,714	29,833±4,949
15	25,173±4,162	29,428±2,289	28,063±2,401	30,665±0,505	31,220±1,719
30	27,756±1,992	27,923±2,937	28,773±5,920	32,278±4,054	35,391±3,498
60	30,352±2,384	30,742±4,809	25,819±0,480	33,343±3,616	35,030±5,003
90	25,295±4,033	28,576±2,289	29,959±3,623	33,747±3,539	33,776±3,386
120	26,620±4,460	26,842±2,546	29,455±5,703	36,041±2,717	34,737±3,086
Zaman (dk)	IB	IIB	IIIB	IVB	VB
5	42,006±7,244	31,228±9,430	29,450±6,009	47,561±0,839	52,228±3,289
10	40,794±4,969	32,179±12,003	33,947±5,703	54,048±0,885	69,851±5,133
15	46,909±6,211	39,801±15,936	37,357±10,631	58,346±3,520	74,349±5,052
30	49,278±9,379	44,132±17,564	41,451±5,929	56,112±1,879	68,314±6,250
60	58,103±8,960	49,818±10,845	49,456±6,296	54,419±1,659	62,576±2,419
90	63,198±3,995	51,201±9,089	50,393±2,123	51,048±4,531	64,693±2,588
120	67,653±0,314	52,035±10,430	51,334±6,167	50,990±3,080	62,821±13,994

\* Çalışma 3 paralel olacak şekilde yürütüldü.

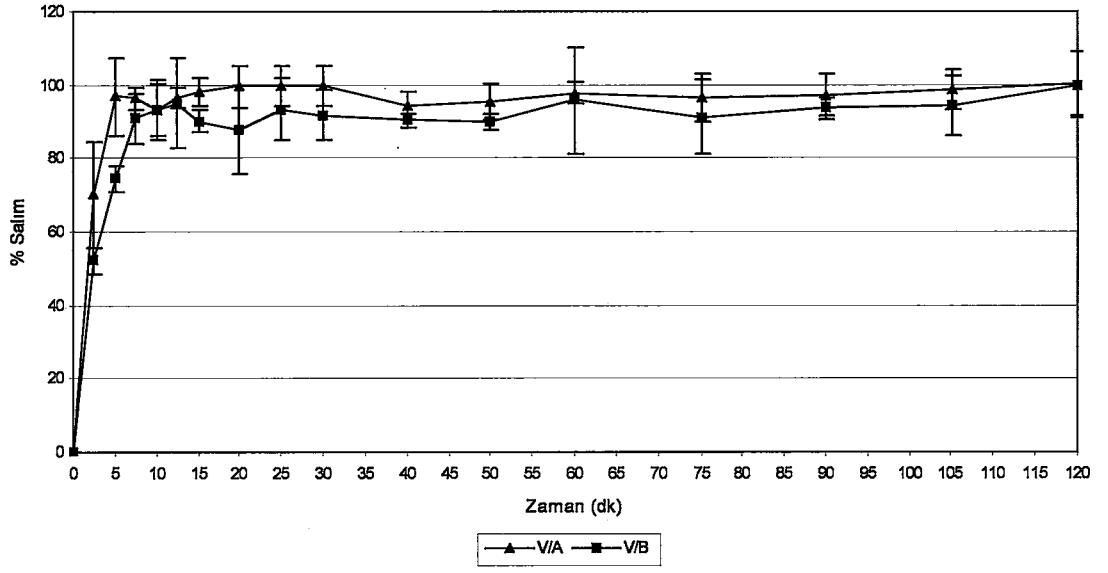
A- KET içeren tabletler, B- KET: HP-β-CD (1:2) ÖY

### III.19. Biyoyararlanım Çalışmaları

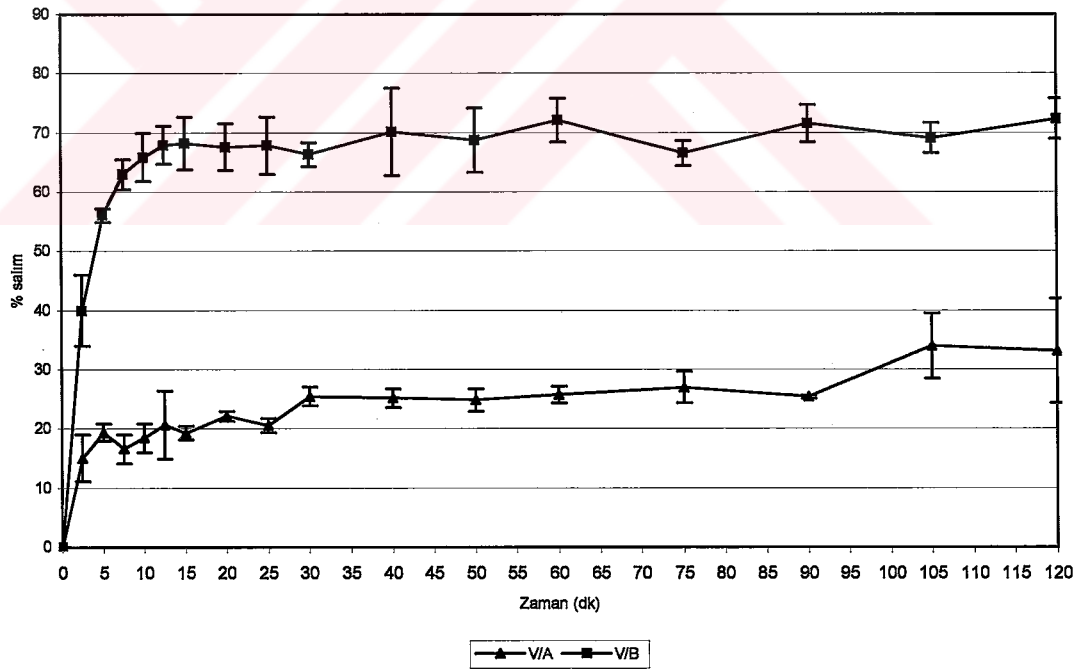
#### III.19.1. İn vitro Dissolusyon Çalışmaları

Deneysel Bölüm II.1.2.21.2'de anlatılan şekilde in vitro dissolusyon çalışmaları tamamlanmış, elde edilen sonuçlar Tablo 38 ve Tablo 39 ile

Şekil 129 ve Şekil 130'da görülmektedir.



**Şekil 129.** VA ve VB tabletlerinin SMV içindeki dissolusyon profilleri



**Şekil 130.** VA ve VB tabletlerinin SBV içindeki dissolusyon profilleri

**Tablo 38.** VA ve VB tabletlerinden SMV'nda salınan % etken madde miktarları\*

Zaman (dk)	VA	VB	Zaman (dk)	VA	VB
2.5	69,991±14,544	52,293±3,559	30	99,647±5,292	91,750±6,803
5	96,681±10,438	74,648±3,522	40	94,243±3,728	90,386±1,992
7.5	96,142±2,916	90,922±6,685	50	95,330±5,081	89,894±2,321
10	93,078±6,876	93,086±8,238	60	97,657±2,897	95,812±14,518
12.5	96,571±2,713	95,146±12,452	75	96,225±6,472	91,285±10,213
15	98,038±3,763	90,157±2,849	90	97,113±5,805	93,577±2,790
20	99,511±5,778	87,462±11,970	105	98,713±5,537	94,394±8,040
25	99,799±5,498	93,352±8,467	120	100±8,687	100±8,842

\*Çalışma 3 paralel olacak şekilde yürütülmüştür.

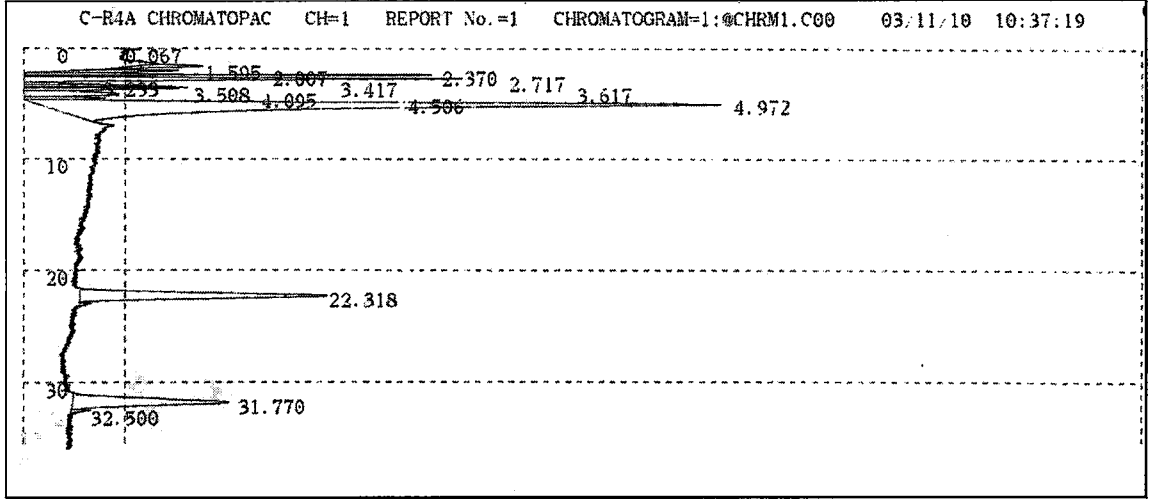
**Tablo 39.** VA ve VB tabletlerinden SBV'nda salınan % etken madde miktarları\*

Zaman (dk)	VA	VB	Zaman (dk)	VA	VB
2.5	15,068±3,960	40,006±6,033	30	25,490±1,562	66,367±1,982
5	19,402±1,471	56,081±1,155	40	25,207±1,546	70,231±7,368
7.5	16,630±2,414	62,982±2,538	50	24,861±1,909	68,744±5,404
10	18,489±2,439	65,896±4,047	60	25,812±1,412	72,127±3,714
12.5	20,649±5,742	67,946±3,160	75	27,016±2,695	66,559±2,080
15	19,298±1,156	68,224±4,468	90	25,399±0,269	71,590±3,097
20	22,156±0,817	67,632±3,958	105	34,029±5,542	69,128±2,533
25	20,551±1,195	67,860±4,780	120	33,178±8,803	72,369±3,400

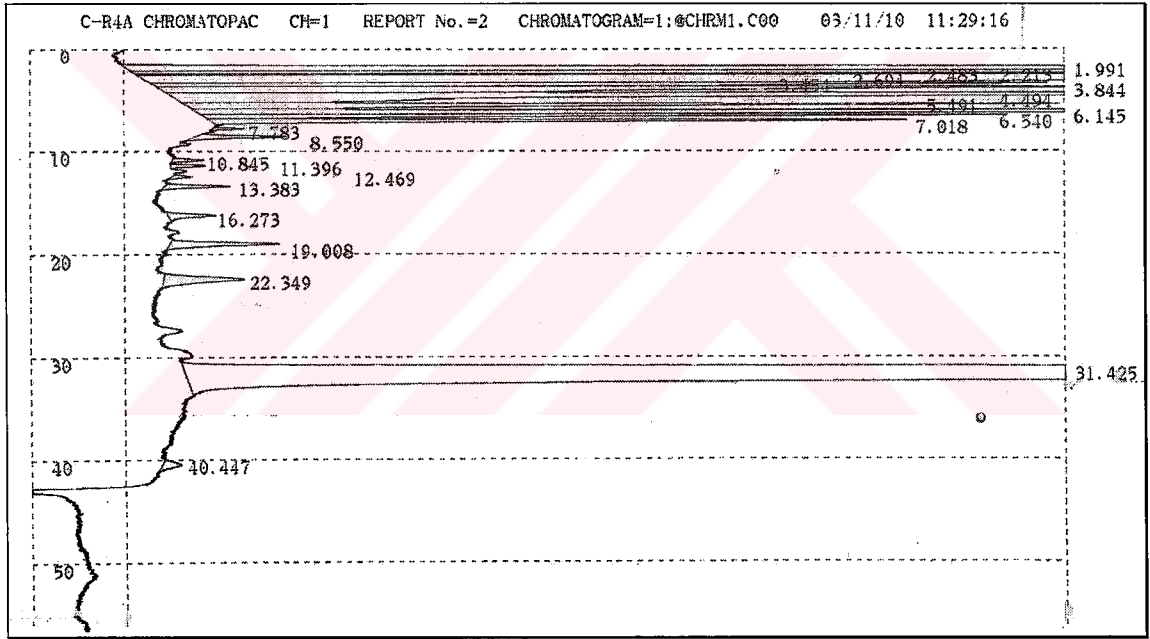
\*Çalışma 3 paralel olacak şekilde yürütülmüştür.

### III.19.2. HPLC ile Miktar Tayinine Ait Çalışmalar

Yöntem II.1.21.5'de anlatıldığı şekilde çalışılmış, söz konusu koşullar altında KET ve KLT'nin (internal standart) retansiyon süreleri sırasıyla 22,318 dk ve 31,770 dk olarak tespit edilmiştir. Total analiz süresi ise 90 dakikadır. Serumda deteksiyon limiti 7 ng/mL olarak bulunmuştur. KET'e ait HPLC kromatogramı Şekil 131'de görülmektedir.



**Şekil 131.** KET'e ait HPLC kromatogramı

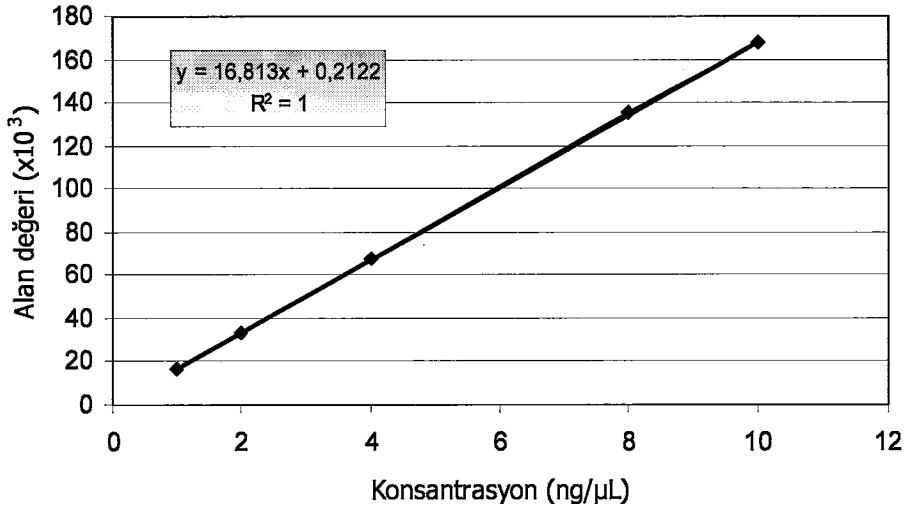


**Şekil 132.** Ekstre edilmiş serum örneğine ait HPLC kromatogramı

### III.19.2.1. Kalibrasyon Eğrisi Çizimi

Yöntem II.1.2.21.5.1'de anlatıldığı üzere oluşturulan kalibrasyon eğrisi Şekil 133'de gösterilmiştir.





**Şekil 133.** KET'ün HPLC ile elde edilen kalibrasyon eğrisi

### III.19.2.2. Geri Kazanılabilirlik ve Tekrarlanabilirlik Çalışmaları

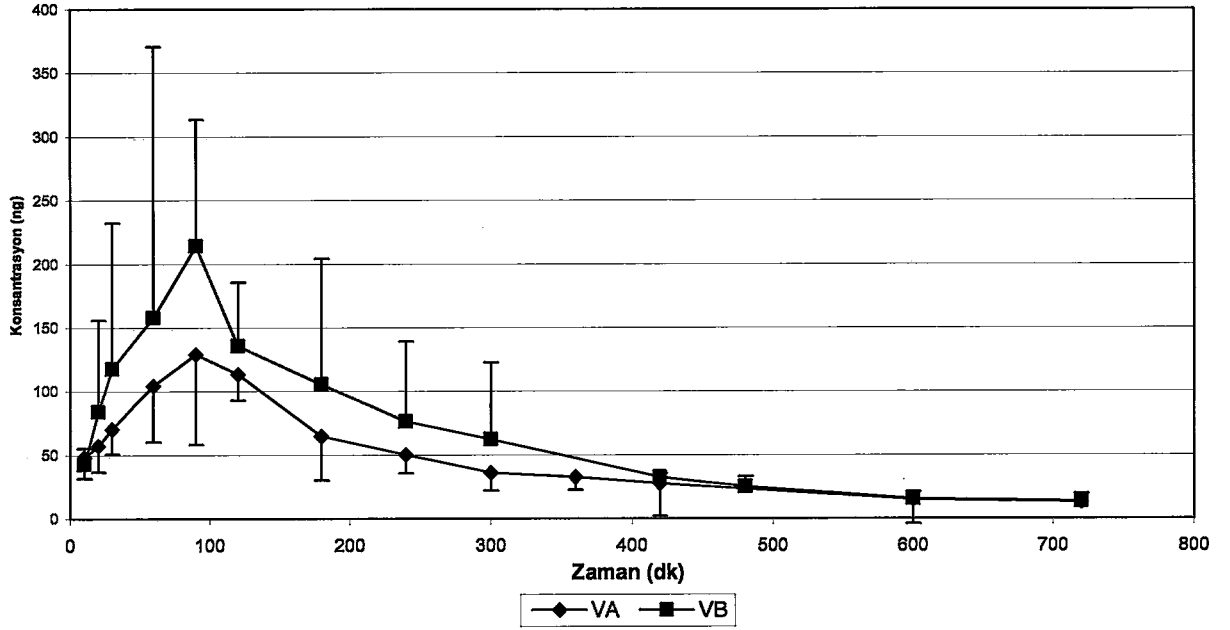
Geri kazanılabilirlik çalışması Deneysel bölüm II.1.2.21.5.2'de anlatıldığı şekilde yapılmış, elde edilen sonuçlar Tablo 40'da görülmektedir. Tekrarlanabilirlik çalışması ile elde edilen % alan değerleri gün-içi % 99.292±0.582 ve günlerarası % 99.745±0.272 olarak bulunmuştur.

**Tablo 40.** Değişik konsantrasyonlarda serumdan KET'ün geri kazanımı

Seruma eklenen KET miktarı (μg/mL)	Geri kazanılan % KET miktarı
0.5	86,00±3,606
1	97,33±3,055
2	93,67±3,215
4	87,00±3,000

### III.19.2.3. İn vivo Çalışmalara Ait Bulgular

Yöntem II.1.2.21.3'de anlatılan şekilde tamamlanan in vivo çalışmalara ait bulgular Şekil 134 ile Tablo 41 ve Tablo 42'de görülmektedir.



**Şekil 134.** VA ve VB tabletlerinin oral uygulanması sonrasında elde edilen KET serum seviyeleri

**Tablo 41.** VA ve VB tabletlerinin oral uygulanması sonrasında elde edilen KET serum değerleri

Zaman (dk)	VA	VB
10	48,432±16,615	42,890±12,500
20	57,233±20,318	84,014±72,007
30	70,268±19,430	117,764±114,850
60	104,632±44,170	158,116±212,750
90	129,216±70,889	214,257±99,113
120	113,920±20,909	135,870±49,941
180	64,727±34,368	105,828±98,691
240	50,187±14,523	76,578±63,028
300	36,280±14,144	62,498±60,337
360	32,823±10,289	*
420	27,660±25,893	32,670±8,122
480	*	24,918±5,865
600	15,29	15,473±6,248
720	13,03±11,837	13,49±5,521

\*Örnek alınamamıştır.

**Tablo 42.** VA ve VB tabletlerine ait farmakokinetik parametreler

K.parametre \ Formülasyon	VA	VB
$C_0$ (ng/mL)	122,363	208,13
$EAA_{0 \rightarrow 720}$	31523,910	45327,92
$EAA_{0 \rightarrow \infty}$	35356,262	48618,164
$C_{max}$ (ng/mL)	129,216	214,256
$t_{max}$ (dk)	90	90
$V_d$ (mL)	81724,05	48046,893
$t_{1/2}$ (dk)	203,823	169,024
Cl (mL/dk)	277,861	196,992
$k_a$ (dk <sup>-1</sup> )	0,0557	0,0727
$k_e$ (dk <sup>-1</sup> )	0,0034	0,0041

### III.20. Hazırlanan Farmasötik Şekillere Ait Kinetik Değerlendirmeler

Hazırlanan farmasötik şekillere ait kinetik değerlendirmeler Yöntem II.1.2.22'de anlatıldığı üzere yapılmış, buna ait sonuçlar Tablo 43'de verilmiştir.

**Tablo 43.** Değişik formülasyonların kinetik değerlendirme sonuçları

Formülasyon	Kinetik Model	r <sup>2</sup>	ΣRes <sup>2</sup> /n-2	K
<b>Supozituarlar</b>				
ASC+ KLT	Birinci derece	0.9996	0.0027	0.0004
ASC+ (1:1) ÖY	RRSBW	0.9994	0.0047	1.0075
MM+KLT	Higuchi	0.9968	0.1123	0.7857
MM+ (1:1) ÖY	Birinci derece	0.9968	0.0465	0.0002
ASC+ KET	(Bt) <sup>a</sup>	0.9999	0.0012	1.1330
ASC+ (1:3) ÖY	(Bt) <sup>a</sup>	0.9988	1.0830	1.2148
MM+KET	M. Langenbucher	0.9988	0.1725	0.1567
MM+ (1:3) ÖY	M. Langenbucher	0.9920	3.9645	0.2301
<b>Merhem ve jeller</b>				
Hidrofilik non-iyonik+KET	Langenbucher	0.9990	0.0719	0.0196
Hidrofilik non-iyonik+ (1:2) ÖY	Langenbucher	0.9959	0.4062	0.0232
Makrogolik merhem+KET	Langenbucher	0.9979	0.1619	0.0204
Makrogolik merhem+(1:2) ÖY	M. Langenbucher	0.9954	0.6968	0.1011
Jel+KET	M. Langenbucher	0.9982	0.3288	0.1047
Jel+(1:2) ÖY	M. Langenbucher	0.9993	0.1188	0.1646
Ticari merhem -1	Langenbucher	0.9992	0.0432	0.0170
Ticari merhem -2	Langenbucher	0.9991	0.0502	0.0175
<b>Kapsüller-SMV</b>				
KET içeren kapsüller	RRSBW	0.6193	878.7254	0.5744
(1:2) ÖY ürününü içeren kapsüller	Langenbucher	0.8515	601.5349	0.1840
<b>Kapsüller-SBV</b>				
KET içeren kapsüller	Langenbucher	0.9170	6.3606	0.0157
(1:2) ÖY ürününü içeren kapsüller	Langenbucher	0.8383	112.3911	0.0632
<b>Tabletler-SMV</b>				
I-A	Birinci derece	0.9961	22.4738	3.667
II-A	Hixon Crowell	0.9934	2.631.6206	1.8281
III-A	M. Langenbucher	0.9840	22.4520	0.0713
IV-A	Langenbucher	0.5842	132.3391	0.0849
V-A	Langenbucher	0.8641	151.3873	0.1756
I-B	RRSBW	0.9840	31.7415	0.5980
II-B	(Bt) <sup>a</sup>	0.8621	20.2286	0.6316
III-B	Hixon Crowell	0.9997	869.6343	6.0619
IV-B	RRSBW	0.7352	179.3872	0.6134
V-B	Langenbucher	0.8183	193.1862	0.1744
<b>Tabletler-SBV</b>				
I-A	Langenbucher	1.000	0.0010	0.0154
II-A	Langenbucher	0.6235	5.0537	0.0066
III-A	Langenbucher	0.9114	1.7449	0.0079
IV-A	(Bt) <sup>a</sup>	0.9624	1.5583	0.0724
V-A	(Bt) <sup>a</sup>	0.8901	4.2405	0.1037
I-B	Birinci derece	0.9841	14.0239	0.725
II-B	Langenbucher	0.9670	16.8781	0.0348
III-B	M. Langenbucher	0.9813	6.240.6026	1.5262
IV-B	Langenbucher	0.5842	132.3391	0.0849
V-B	Langenbucher	0.8312	44.8233	0.076

### III.21. Hazırlanan Ürün ve Farmasötik Şekillerin İn vitro Dissolusyon ve Difüzyon Bulgularına Ait İstatistiksel Değerlendirmeler

İstatistiksel değerlendirmeler Yöntem II.1.23'de belirtilen program ve testler kullanılarak yapılmış, elde edilen sonuçlar aşağıda verilmektedir.

#### III.21.1. KLT ile Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularının Kıyaslanmalarına Ait İstatistiksel Analizler

##### III.21.1.1. KLT ile KLT: $\gamma$ -CD(1:1) Molar Oranlı Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler

KLT ile KLT: $\gamma$ -CD (1:1) molar oranlı ürünlerin dissolusyon bulguları tek yönlü (Oneway) varyans analizi (Anova) ile incelenmiş, tüm zaman dilimlerinde en yüksek salımı ÖY 1:1 ürününün, en düşük salımı ise ÇY 1:1 ürününün verdiği görülmüştür. Varyans analizine ait sonuçlar Tablo 44'de, grupların çoklu karşılaştırmasına ait bulgular ise

Tablo 45'de görülmektedir.

**Tablo 44.** KLT ile KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) molar oranlı ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının kıyaslanmasına ait varyans analizi sonuçları (n=3)

Zaman (Dk)		Kareler toplamı	Serbestlik derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	p
5	Gruplar arası	1468,881	4	367,220	2,823	0,083**
	Gruplar içi	1300,590	10	130,059		
	Toplam	2769,471	14	-		
10	Gruplar arası	1487,442	4	371,860	4,745	0,021*
	Gruplar içi	783,699	10	78,370		
	Toplam	2271,141	14	-		
15	Gruplar arası	2446,504	4	611,626	5,658	0,012*
	Gruplar içi	1080,909	10	108,091		
	Toplam	3527,413	14	-		
30	Gruplar arası	3234,439	4	808,610	8,699	0,003*
	Gruplar içi	929,594	10	92,959		
	Toplam	4164,033	14	-		
60	Gruplar arası	2252,493	4	563,123	9,538	0,002*
	Gruplar içi	590,382	10	59,038		
	Toplam	2842,874	14	-		
90	Gruplar arası	1968,862	4	492,215	4,337	0,027*
	Gruplar içi	1134,890	10	113,489		
	Toplam	3103,751	14	-		

\*p< 0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05: Farklılık anlamlıdır

**Tablo 45.** KLT ve 1:1 molar oranlı ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırmasına ait bulgular

Zaman (Dk)	Grupların ikili karşılaştırmasında kullanılan test tipi	KLT ve 1:1 molar oranlı ürünler arasındaki farklılık ( $p < 0.05$ )
05	Bonferroni	$p > 0.05$
10	Bonferroni	$p > 0.05$
15	Dunnett C	$p > 0.05$
30	Dunnett C	$p > 0.05$
60	Dunnett C	PK-ÇY
90	Bonferroni	ÖY-ÇY

### III.21.1.2. KLT ile KLT $\gamma$ -CD (1:2) Molar Oranlı Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler

KLT ile KLT: $\gamma$ -CD (1:2) molar oranlı ürünlerin in vitro dissolusyon bulguları tek yönlü (Oneway) varyans analizi (Anova) ile incelenmiş; 5., 10., 15., 30., 60. ve 90. dakikalarda en düşük salımı ÖY 1:2 ürününün verdiği görülmüştür. 15. dakikada ise yine en düşük salımı ÖY 1:2 ürünü vermiştir. Varyans analizine ait sonuçlar Tablo 46'da, grupların çoklu karşılaştırmasına ait bulgular ise Tablo 47'de verilmiştir.

**Tablo 46.** KLT ile KLT:  $\gamma$ -CD (1:2) molar oranlı ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının kıyaslanmasına ait varyans analizi sonuçları (n=3)

Zaman (Dk)		Kareler toplamı	Serbestlik Derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	p
5	Gruplar arası	504,270	4	126,068	1,421	0,296**
	Gruplar içi	887,475	10	88,747		
	Toplam	1391,745	14	-		
10	Gruplar arası	447,365	4	111,841	2,555	0,104**
	Gruplar içi	437,659	10	43,766		
	Toplam	885,024	14	-		
15	Gruplar arası	1997,989	4	499,497	3,133	0,065**
	Gruplar içi	1594,060	10	159,406		
	Toplam	3592,049	14	-		
30	Gruplar arası	2795,156	4	698,798	5,593	0,013*
	Gruplar içi	1249,311	10	124,931		
	Toplam	4044,467	14	-		
60	Gruplar arası	2547,649	4	636,912	6,593	0,007*
	Gruplar içi	965,980	10	96,598		
	Toplam	3513,629	14	-		
90	Gruplar arası	2554,708	4	638,677	25,835	0,000*
	Gruplar içi	247,214	10	24,721		
	Toplam	2801,921	14	-		

\*p< 0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05: Farklılık anlamlıdır

**Tablo 47.** KLT ve 1:2 molar oranlı ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırmasına ait bulgular

Zaman (Dk)	Grupların ikili karşılaştırmasında kullanılan test tipi	KLT ve 1:2 molar oranlı ürünler arasındaki farklılık (p<0.05)
30	Bonferroni	FK-ÖY
60	Bonferroni	FK-ÖY
90	Bonferroni	KLT-ÖY, FK-ÖY, PK-ÖY, ÇY-ÖY

### III.21.1.3. KLT ve PK Ürünlerinin İn vitro Dissolusyon Bulgularının Kıyaslanmasına Ait İstatistiksel Analizler

KLT ve KLT kullanılarak hazırlanan PK ürünlerine ait 5., 10. ve 15. dakikalarda elde edilen dissolusyon sonuçları tek yönlü (Oneway) varyans analizi (Anova) ile incelendi. En yüksek salımı KLT: $\gamma$ -CD:TA:PVP PK ürününün, en düşük salımı ise KLT PK ürününün verdiği; 30., 60. ve 90. dakikalarda ise en yüksek salımı KLT: $\gamma$ -CD:TA:PVP PK ürününün verdiği, en düşük salımı ise KLT PK ürününün verdiği görülmüştür. Varyans analizine ait sonuçlar

Tablo 48'de, grupların çoklu karşılaştırmasına ait bulgular ise Tablo 49'da verilmiştir.

**Tablo 48.** KLT ile PK ürünlerinin in vitro dissolusyon bulgularının kıyaslanmasına ait varyans analizi sonuçları (n=3)

Zaman (Dk)		Kareler toplamı	Serbestlik derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	p
5	Gruplar arası	5757,685	5	1151,537	6,058	0,005*
	Gruplar içi	2281,155	12	190,096		
	Toplam	8038,840	17	-		
10	Gruplar arası	7083,368	5	1407,674	4,680	0,013*
	Gruplar içi	3609,698	12	300,808		
	Toplam	10648,066	17	-		
15	Gruplar arası	6608,822	5	1321,764	3,490	0,035*
	Gruplar içi	4544,254	12	378,688		
	Toplam	11153,076	17	-		
30	Gruplar arası	10298,136	5	2059,627	5,226	0,009*
	Gruplar içi	4728,929	12	394,077		
	Toplam	15027,065	17	-		
60	Gruplar arası	7323,957	5	1464,791	8,665	0,001*
	Gruplar içi	2028,551	12	169,046		
	Toplam	9352,508	17	-		
90	Gruplar arası	5527,849	5	1105,570	8,498	0,001*
	Gruplar içi	1561,151	12	130,096		
	Toplam	7089,000	17	-		

\*p< 0.05: Farklılık anlamlıdır

**Tablo 49.** KLT ve PK ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırmasına ait bulgular

Zaman (Dk)	Grupların ikili karşılaştırmasında kullanılan test tipi	KLT ve PK ürünlerinin arasındaki farklılık (p<0.05)
5	Dunnett C	p>0.05
10	Dunnett C	p>0.05
15	Dunnett C	p>0.05
30	Bonferroni	KLT- KLT:γ-CD:TA:PVP PK
60	Bonferroni	KLT PK- KLT:γ-CD:TA:PVP PK, PK (1:1) - KLT:γ-CD:TA:PVP PK, KLT PK - KLT: DİMEB (1:1) PK
90	Bonferroni	KLT -KLT:γ-CD:TA:PVP PK, PK (1:1) - KLT ve KLT:γ-CD:TA:PVP PK, PK (1:2) - KLT ve KLT:γ-CD:TA:PVP PK



#### **III.21.1.4. FK, ÖY, PK ve ÇY Yöntemleri ve 1:1 ile 1:2 Molar Oranları Kullanılarak Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulguları Üzerinde Yapılan İstatistiksel Analizler**

FK, ÖY, PK ve ÇY yöntemleriyle ve 1:1 ile 1:2 molar oranlarında hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulguları 4x2 Faktöriyel Tesadüf Parselleri ve varyans analizi ile incelendi. Bu çalışmaya ait sonuçlar Tablo 50 ve Tablo 51'de, çoklu karşılaştırmaya ait bulgular ise Tablo 52'de görülmektedir.



**Tablo 50.** FK, ÖY, PK ve ÇY yöntemleriyle ve 1:1 ile 1:2 molar oranlarında hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları

Zaman (Dk)	Kaynak	Kareler toplamı	Serbestlik Derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	P
<b>5</b>						
	YÖNTEM	755,793	3	251,931	2,353	0,111**
	ORAN	274,388	1	274,388	2,563	0,129**
	YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	1131,115	3	377,038	3,521	0,039*
	Hata	1713,135	16	107,071		
	Toplam	3874,432	23	-		
<b>10</b>						
	YÖNTEM	499,656	3	166,552	2,858	0,070**
	ORAN	1073,355	1	1073,355	18,416	0,001*
	YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	1186,656	3	395,552	6,787	0,004*
	Hata	932,557	16	58,285		
	Toplam	3692,224	23	-		
<b>15</b>						
	YÖNTEM	501,616	3	167,205	1,933	0,165**
	ORAN	458,107	1	458,107	5,295	0,035*
	YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	3738,930	3	1246,310	14,407	0,000*
	Hata	1384,146	16	86,509		
	Toplam	6082,798	23	-		
<b>30</b>						
	YÖNTEM	1314,543	3	438,181	3,218	0,051**
	ORAN	1318,166	1	1318,166	9,682	0,007*
	YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	4299,071	3	1433,024	10,525	0,000*
	Hata	2178,448	16	136,153		
	Toplam	9110,229	23	-		
<b>60</b>						
	YÖNTEM	626,270	3	208,757	2,169	0,132**
	ORAN	928,678	1	928,678	9,650	0,007*
	YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	3987,335	3	1329,112	13,811	0,000*
	Hata	1539,816	16	96,239		
	Toplam	7082,099	23	-		
<b>90</b>						
	YÖNTEM	761,708	3	253,903	3,515	0,004*
	ORAN	604,066	1	604,066	8,363	0,011*
	YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	3636,847	3	1212,282	16,783	0,000*
	Hata	1155,735	16	72,233		
	Toplam	6158,355	23	-		

\*p< 0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05: Farklılık anlamlıdır

**Tablo 51.** Tablo 50’de etkileşimin görüldüğü zaman dilimlerinde FK, ÖY, PK ve ÇY yöntemleriyle 1:1 ile 1:2 molar oranlarında hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının varyans analizi ile karşılaştırılmasına ait sonuçlar

Zaman (Dk) Kaynak		Kareler toplamı	Serbestlik Derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	p
<b>5</b>						
1:1	Gruplar arası	1467,248	3	489,083	3,680	0,062**
	Gruplar içi	1063,125	8	132,891		
	Toplam	2530,372	11	-		
1:2	Gruplar arası	419,661	3	139,887	1,722	0,240**
	Gruplar içi	650,010	8	81,251		
	Toplam	1069,671	11	-		
<b>10</b>						
1:1	Gruplar arası	1277,983	3	425,994	5,331	0,026*
	Gruplar içi	639,298	8	79,912		
	Toplam	1917,281	11	-		
1:2	Gruplar arası	408,329	3	136,110	3,713	0,061**
	Gruplar içi	293,258	8	36,657		
	Toplam	701,588	11	-		
<b>15</b>						
1:1	Gruplar arası	2243,083	3	747,694	13,735	0,002*
	Gruplar içi	435,497	8	54,437		
	Toplam	2678,580	11	-		
1:2	Gruplar arası	1997,462	3	665,821	5,615	0,023*
	Gruplar içi	948,648	8	118,581		
	Toplam	2946,111	11	-		
<b>30</b>						
1:1	Gruplar arası	2826,039	3	942,013	8,109	0,008*
	Gruplar içi	929,366	8	116,171		
	Toplam	3755,405	11	-		
1:2	Gruplar arası	2787,575	3	929,192	5,951	0,020*
	Gruplar içi	1249,083	8	156,135		
	Toplam	4036,658	11	-		
<b>60</b>						
1:1	Gruplar arası	2147,023	3	715,674	9,836	0,005*
	Gruplar içi	582,109	8	72,764		
	Toplam	2729,132	11	-		
1:2	Gruplar arası	2466,582	3	822,194	6,868	0,013*
	Gruplar içi	957,707	8	119,713		
	Toplam	3424,289	11	-		
<b>90</b>						
1:1	Gruplar arası	1883,824	3	627,941	4,917	0,032*
	Gruplar içi	1021,705	8	127,713		
	Toplam	2905,529	11	-		
1:2	Gruplar arası	2514,730	3	838,243	50,033	0,000*
	Gruplar içi	134,029	8	16,754		
	Toplam	2448,760	11	-		

\*p< 0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05: Farklılık anlamlıdır

**Tablo 52.** Değişik yöntemlerle hazırlanan 1:1 ve 1:2 molar oranlı ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırılmasına ait bulgular

Zaman (Dk)	Grupların ikili karşılaştırmasında kullanılan test tipi	Yöntemler arasındaki farklılık (p<0.05)	
		1:1	1:2
5	Bonferroni	p>0.05	p>0.05
10	Bonferroni	ÖY-ÇY	p>0.05
15	Dunnett C	p>0.05	p>0.05
30	Bonferroni	ÖY-PK	FK-ÖY
60	Bonferroni	ÖY-ÇY	FK-ÖY
90	Bonferroni	ÖY-ÇY	FK-ÖY, ÖY-PK, ÖY-ÇY

### III.21.2. KET Kullanılarak Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler

#### III.21.2.1. KET ve KET ile Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularının Kıyaslanmasına Ait İstatistiksel Analizler

KET ve KET ile hazırlanan ürünlerin dissolusyon bulguları tek yönlü (Oneway) varyans analizi (ANOVA) ile incelendi, buna çalışmaya ait sonuçlar Tablo 53'de; çoklu karşılaştırmaya ait bulgular ise Tablo 54'de görülmektedir.

**Tablo 53.** KET ile diğer ürünlerin varyans analizi sonuçları (n=3)

Zaman (Dk)		Kareler toplamı	Serbestlik derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	p
5	Gruplar arası	10439,951	15	695,997	14,473	0,000*
	Gruplar içi	1538,866	32	48,090		
	Toplam	11978,817	47	-		
10	Gruplar arası	7861,051	15	524,070	26,744	0,000*
	Gruplar içi	627,070	32	19,596		
	Toplam	8488,120	47	-		
15	Gruplar arası	7595,391	15	506,359	24,991	0,000*
	Gruplar içi	648,385	32	20,262		
	Toplam	8243,776	47	-		
30	Gruplar arası	5397,335	15	359,822	13,451	0,000*
	Gruplar içi	856,027	32	26,751		
	Toplam	6253,362	47	-		
60	Gruplar arası	5310,736	15	354,049	10,880	0,000*
	Gruplar içi	1041,358	32	32,542		
	Toplam	6352,094	47	-		
90	Gruplar arası	3891,450	15	259,430	15,292	0,000*
	Gruplar içi	542,898	32	16,966		
	Toplam	4434,348	47	-		
120	Gruplar arası	3323,139	15	221,543	17,658	0,000*
	Gruplar içi	401,492	32	12,547		
	Toplam	3724,630	47	-		

\*p<0.05: Farklılık anlamlıdır.

**Tablo 54.** KET ile ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırmasına ait bulgular

Zaman (Dk)	Grupların ikili karşılaştırmasında kullanılan test tipi	KET ile ürünler arasındaki farklılık ( $p < 0.05$ )
5	Dunnett C	$p > 0.05$
10	Dunnett C	KET PK, KET:MEB (1:2) ÖY
15	Dunnett C	KET: HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY, KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) PK, KET:MEB (1:1) FK
30	Dunnett C	KET: HP- $\beta$ -CD (1:1) PK, KET:MEB (1:2) ÖY
60	Dunnett C	KET:HP- $\beta$ -CD (1:1) ÖY, KET:HP- $\beta$ -CD (1:1) PK, KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) PK, KET:MEB (1:2) FK
90	Dunnett C	KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) FK, KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) PK, KET:MEB (1:2) FK
120	Dunnett C	KET:MEB (1:2) FK

### III.21.2.2. Değişik Yöntem ve Molar Oranlarda Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler

#### III.21.2.2.1. FK, ÖY, PK Yöntemleri ve 1:1 ile 1:2 Molar Oranlarında Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler

FK, ÖY, PK yöntemleri ve 1:1 ile 1:2 molar oranlarında hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulguları 3x2 Faktöriyel Tesadüf Parselleri ve varyans analizi ile incelendi. Varyans analizine ait sonuçlar Tablo 55'de, çoklu karşılaştırmaya ait bulgular ise Tablo 56'da görülmektedir.

**Tablo 55.** FK, ÖY, PK yöntemleri ve 1:1 ile 1:2 molar oranlarında hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları

Zaman (Dk)	Kaynak	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	p
	<b>5</b>					
	YÖNTEM	1877,473	4	938,736	28,223	0,000*
	ORAN	4,763	1	4,763	0,143	0,712**
	YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	407,011	4	203,506	6,118	0,015*
	Hata	399,131	20	33,261		
	Toplam	2688,378	29	-		
	<b>10</b>					
	YÖNTEM	1393,448	4	696,724	37,937	0,000*
	ORAN	26,304	1	26,304	1,432	0,255**
	YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	608,937	4	304,469	16,578	0,000*
	Hata	220,385	20	18,365		
	Toplam	2249,073	29	-		
	<b>15</b>					
	YÖNTEM	1432,998	4	716,499	36,933	0,000*
	ORAN	0,001	1	0,001	0,000	0,994**
	YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	576,378	4	288,189	14,855	0,001*
	Hata	232,798	20	19,400		
	Toplam	2242,175	29	-		
	<b>30</b>					
	YÖNTEM	622,768	4	311,384	15,470	0,000*
	ORAN	10,377	1	10,377	0,516	0,486**
	YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	437,547	4	218,773	10,869	0,002*
	Hata	241,533	20	20,128		
	Toplam	1312,225	29	-		
	<b>60</b>					
	YÖNTEM	299,953	4	149,976	10,416	0,002*
	ORAN	77,817	1	77,817	5,404	0,038*
	YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	108,511	4	54,255	3,768	0,054**
	Hata	172,784	20	14,399		
	Toplam	659,064	29	-		
	<b>90</b>					
	YÖNTEM	331,518	4	165,759	26,436	0,000*
	ORAN	21,266	1	21,266	3,392	0,090**
	YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	13,419	4	6,709	1,070	0,374**
	Hata	75,241	20	6,270		
	Toplam	441,443	29	-		
	<b>120</b>					
	YÖNTEM	283,897	4	141,949	6,890	0,000*
	ORAN	14,720	1	14,720	0,714	0,415**
	YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	4,746	4	2,373	0,115	0,892**
	Hata	247,241	20	20,603		
	Toplam	550,605	29	-		

\*p<0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05: Farklılık anlamlı değildir

**Tablo 56.** 1:1 ile 1:2 molar oranlarında FK, ÖY, PK yöntemleri ile hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırmasına ait bulgular

Zaman (Dk)	Grupların ikili karşılaştırmasında kullanılan test tipi	Yöntemler arasındaki farklılık ( $p < 0.05$ )
5	Bonferroni	FK-PK, ÖY-PK
10	Bonferroni	FK-PK, FK-ÖY, ÖY-PK
15	Bonferroni	FK-PK, ÖY-PK
30	Bonferroni	FK-PK, ÖY-PK
60	Bonferroni	FK-ÖY, FK-PK
90	Bonferroni	FK-ÖY, FK-PK
120	Bonferroni	FK-PK

#### III.21.2.2.2. FK ve ÖY Yöntemleri ile 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 Molar Oranlarında Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Sonuçlarına Ait İstatistiksel Analizler

2:1, 1:1, 1:2 ve 1:3 molar oranlarında FK ve ÖY yöntemleriyle hazırlanan ürünler üzerinde 4x2 Faktöriyel Tesadüf Parselleri ile varyans analizi uygulandı. Bu çalışmaya ait sonuçlar Tablo 57'de, çoklu karşılaştırmaya ait bulgular ise Tablo 58'de verilmiştir.

**Tablo 57.** 2:1, 1:1, 1:2 ve 1:3 molar oranlarında FK ve ÖY yöntemleriyle hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularına ilişkin varyans analizi sonuçları

Zaman (Dk) Kaynak	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	P
<b>5</b>					
YÖNTEM	362,963	3	362,963	17,708	0,001*
ORAN	990,386	1	330,129	16,106	0,000*
YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	355,316	3	118,439	5,778	0,007*
Hata	327,961	16	20,498		
Toplam	2036,626	23	-		
<b>10</b>					
YÖNTEM	181,296	3	181,296	11,185	0,004*
ORAN	1527,236	1	509,079	31,407	0,000*
YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	253,452	3	84,484	5,212	0,011*
Hata	259,348	16	16,209		
Toplam	2221,332	23	-		
<b>15</b>					
YÖNTEM	18,165	3	18,165	0,895	0,358**
ORAN	1060,846	1	353,615	17,419	0,000*
YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	167,413	3	55,804	2,749	0,077**
Hata	324,810	16	20,301		
Toplam	1571,234	23	-		
<b>30</b>					
YÖNTEM	22,793	3	22,793	0,817	0,379**
ORAN	1038,832	1	346,277	12,418	0,000*
YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	280,758	3	93,586	3,356	0,045*
Hata	446,178	16	27,886		
Toplam	1788,561	23	-		
<b>60</b>					
YÖNTEM	215,500	3	215,500	6,267	0,024*
ORAN	1129,319	1	376,440	10,947	0,000*
YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	109,568	3	36,523	1,062	0,393**
Hata	550,198	16	34,387		
Toplam	2004,585	23	-		
<b>90</b>					
YÖNTEM	107,668	3	107,668	14,021	0,002*
ORAN	607,485	1	202,495	26,370	0,000*
YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	122,548	3	40,849	5,320	0,010*
Hata	122,866	16	7,679		
Toplam	960,567	23	-		
<b>120</b>					
YÖNTEM	59,296	3	59,296	7,719	0,013*
ORAN	874,514	1	291,505	37,947	0,000*
YÖNTEM / ORAN Etkileşimi	55,167	3	18,398	2,394	0,107**
Hata	122,910	16	7,682		
Toplam	1111,887	23	-		

\*p<0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05: Farklılık anlamlı değildir



**Tablo 58.** 2:1, 1:1, 1:2 ve 1:3 molar oranlarında FK ve ÖY yöntemleriyle hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırmasına ait bulgular

Zaman (Dk)	Grupların ikili karşılaştırmasında kullanılan test tipi	Molar oranlar arasındaki farklılık ( $p < 0.05$ )	
		FK	ÖY
	FK ve ÖY		
5	Bonferroni	2:1-1:3	2:1-1:2, 2:1-1:3, 1:1-1:3
10	Bonferroni	2:1-1:1, 2:1-1:2, 2:1-1:3	2:1-1:2, 2:1-1:3, 1:1-1:2
15	Bonferroni	2:1-1:1, 2:1-1:2, 2:1-1:3	
30	Bonferroni	$p > 0.05$	2:1-1:2, 2:1-1:3
60	Bonferroni	2:1-1:1, 2:1-1:2, 2:1-1:3	
90	Bonferroni	2:1-1:1, 2:1-1:2, 2:1-1:3	2:1-1:2, 2:1-1:3
120	Bonferroni	2:1-1:1, 2:1-1:2, 2:1-1:3	

### III.21.2.2.3. FK ve ÖY Yöntemleriyle, 1:1 ve 1:2 Molar Oranlarında, HP- $\beta$ -CD ve MEB İle Hazırlanan Ürünlerin İn vitro Dissolusyon Sonuçlarına Ait İstatistiksel Analizler

FK ve ÖY yöntemleriyle, 1:1 ve 1:2 molar oranlarında, HP- $\beta$ -CD ve MEB ile hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulguları üzerinde 2x2x2 Faktöriyel Tesadüf Parselleri ile varyans analizi uygulandı. Buna ait sonuçlar Tablo 59'da görülmektedir.

**Tablo 59.** FK ve ÖY yöntemleriyle, 1:1 ve 1:2 molar oranlarında, HP-β-CD ve MEB ile hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularına ait varyans analizi 184

	CD Tipi	YÖNTEM	ORAN	Etkileşim			Hata	Toplam
				CD Tipi / YÖNTEM	CD Tipi / ORAN	YÖNTEM / ORAN		
5	Kareler Toplamı	1079,048	1802,025	536,15	51,042	479,025	1011,065	5588,167
	Serbestlik Derecesi (df)	1	1	1	1	1	16	23
	Kareler Ortalaması	1079,048	1802,025	536,936	51,042	479,025	63,192	
	F	17,076	28,517	8,497	0,808	7,581		
	P	0,001*	0,000*	0,10*	0,382**	0,014*		
10	Kareler Toplamı	369,401	880,859	368,239	22,523	383,334	377,573	2554,231
	Serbestlik Derecesi (df)	1	1	1	1	1	16	23
	Kareler Ortalaması	369,401	880,859	368,239	22,523	383,334	23,598	
	F	15,654	37,327	15,604	0,954	16,244		
	P	0,001*	0,000*	0,001*	0,343**	0,001*		
15	Kareler Toplamı	671,846	621,674	382,668	3,819	619,414	339,827	2955,491
	Serbestlik Derecesi (df)	1	1	1	1	1	16	23
	Kareler Ortalaması	671,846	621,674	382,668	3,819	619,414	21,239	
	F	31,632	29,27	18,017	0,18	29,164		
	P	0,001*	0,000*	0,001*	0,677**	0,000*		
30	Kareler Toplamı	384,37	842,689	181,755	24,093	250,44	551,441	2371,019
	Serbestlik Derecesi (df)	1	1	1	1	1	16	23
	Kareler Ortalaması	384,37	842,689	181,755	24,093	250,44	34,465	
	F	11,152	24,451	5,274	0,699	7,266		
	P	0,004*	0,000*	0,035*	0,415**	0,016*		
60	Kareler Toplamı	254,102	1147,911	360,949	5,387	142,143	611,204	2754,387
	Serbestlik Derecesi (df)	1	1	1	1	1	16	23
	Kareler Ortalaması	254,102	1147,911	360,949	5,387	142,143	38,2	
	F	6,652	30,05	9,449	0,141	3,721		
	P	0,020*	0,000*	0,007*	0,712**	0,072**		
90	Kareler Toplamı	210,535	892,791	133,928	17,78	127,873	436,733	1958,036
	Serbestlik Derecesi (df)	1	1	1	1	1	16	23
	Kareler Ortalaması	210,535	892,791	133,928	17,78	127,873	27,296	
	F	7,713	32,708	4,907	0,651	4,685		
	P	0,013*	0,000*	0,042*	0,431**	0,046*		
120	Kareler Toplamı	80,497	513,461	20,869	0,0523	19,078	141,251	842,342
	Serbestlik Derecesi (df)	1	1	1	1	1	16	23
	Kareler Ortalaması	80,497	513,461	20,869	0,0523	19,078	0,189	
	F	9,118	58,162	2,364	0,006	2,161		
	P	0,008*	0,000*	0,144**	0,940**	0,161**		

\*p<0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05: Farklılık anlamlı değildir

### III.21.3. Vajinal Supozituarların İn vitro Difüzyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler

#### III.21.3.1. KLT ve KLT:γ-CD(1:1)ÖY Ürünü İçeren Vajinal Supozituarların İn vitro Difüzyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler

Vajinal supozituarlara ait in vitro difüzyon sonuçları tek yönlü (Oneway) varyans analizi (ANOVA) ve 2x2 Faktöriyel Tesadüf Parselleri ile incelendi. Bu çalışmaya ait sonuçlar Tablo 60'da görülmektedir.

**Tablo 60.** KLT ve ürün içeren vajinal supozituarların in vitro difüzyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları (n=6)

Zaman (Dk) Kaynak	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	p
<b>60</b>					
SIVAĞ (ASC-MM)	0,0489	1	0,0489	0,086	0,772**
İÇERİK (KLT-Ürün)	10,072	1	10,072	17,641	0,000*
SIVAĞ / İÇERİK Etkileşimi	6,389	1	6,389	11,191	0,003*
Hata	13,703	24	0,571		
Toplam	30,213	27	-		
<b>120</b>					
SIVAĞ	6,419	1	6,419	4,262	0,050**
İÇERİK	35,689	1	35,689	23,654	0,000*
SIVAĞ / İÇERİK Etkileşimi	27,951	1	27,951	18,557	0,000*
Hata	36,150	24	1,506		
Toplam	106,208	27	-		
<b>240</b>					
SIVAĞ	13,526	1	13,526	4,857	0,037*
İÇERİK	72,827	1	72,827	26,150	0,000*
SIVAĞ / İÇERİK Etkileşimi	59,326	1	59,326	21,302	0,000*
Hata	66,840	24	2,785		
Toplam	212,520	27	-		

\*p<0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05 ve p=0.05: Farklılık anlamlı değildir

### III.21.3.2. KET ve KET:HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY Ürünü İçeren Vajinal Supozituarların İn vitro Difüzyon Bulgularına ait İstatistiksel Analizler

KET ve KET:HP- $\beta$ -CD (1:3)ÖY ürünü içeren vajinal supozituarlara ait in vitro difüzyon sonuçları, tek yönlü (Oneway) varyans analizi (ANOVA) ve 2x2 Faktöriyel tesadüf parselleri ile incelendi. Tüm zaman dilimlerinde ürün içeren supozituarlardan etken madde salımı KET içeren supozituarlara oranla daha yüksek bulundu. Değerlendirmeler Tablo 61'de görülmektedir.

**Tablo 61.** KET ve ürün içeren supozituarların in vitro difüzyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları (n=6)

Zaman (Dk) / Kaynak	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	p
<b>30</b>					
SIVAĞ (ASC-MM)	4,018	1	4,018	19,325	0,000*
İÇERİK (KET-Ürün)	17,449	1	17,449	83,913	0,000*
SIVAĞ/İÇERİK Etkileşimi	2,710	1	2,710	13,033	0,001*
Hata	4,991	24	0,208		
Toplam	29,168	27	-		
<b>60</b>					
SIVAĞ	0,227	1	0,227	0,149	0,703**
İÇERİK	101,249	1	101,249	66,413	0,000*
SIVAĞ/İÇERİK Etkileşimi	6,406	1	6,406	4,202	0,051**
Hata	36,589	24	1,525		
Toplam	144,470	27	-		
<b>90</b>					
SIVAĞ	107,600	1	107,600	11,753	0,002*
İÇERİK	926,006	1	926,006	101,150	0,000*
SIVAĞ/İÇERİK Etkileşimi	4,030	1	4,030	0,440	0,513**
Hata	219,715	24	9,155		
Toplam	1257,350	27	-		
<b>120</b>					
SIVAĞ	144,732	1	144,732	9,723	0,005*
İÇERİK	4174,391	1	4174,391	280,442	0,000*
SIVAĞ/İÇERİK Etkileşimi	4,235	1	4,235	0,284	0,599**
Hata	357,240	24	14,885		
Toplam	4680,598	27	-		

\*p<0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05: Farklılık anlamlı değildir

### III.21.4. Merhemlerin İn vitro Difüzyon Bulgularına Ait İstatistiksel Analizler

Merhemlerin in vitro difüzyon bulguları üzerinde tek yönlü (Oneway) varyans analizi (Anova) testi ile istatistiksel değerlendirmeler yapıldı. Tüm zaman dilimlerinde en yüksek salımı ürün KET:HP- $\beta$ -CD(1:2)ÖY içeren jel formülasyonu gösterirken, en düşük salımı ise Ticari merhem-A göstermiştir. Bunlara ait değerlendirmeler Tablo 62'de

verilmiştir. Grupların ikili karşılaştırması (Çoklu karşılaştırma) Dunnett C testi ile yapıldı. Buna göre kıyaslanan gruplar arasındaki farklılıklar Tablo 63'de gösterilmiştir.

**Tablo 62.** Merhemlerin in vitro difüzyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları (n=6)

Zaman (Dk)		Kareler toplamı	Serbestlik derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	p
30	Gruplar arası	125,345	8	15,668	27,693	0,000*
	Gruplar içi	25,460	45	0,566		
	Toplam	150,805	53	-		
60	Gruplar arası	296,017	8	37,002	35,214	0,000*
	Gruplar içi	47,284	45	1,051		
	Toplam	343,301	53	-		
120	Gruplar arası	683,112	8	85,389	55,719	0,000*
	Gruplar içi	68,963	45	1,533		
	Toplam	752,074	53	-		
240	Gruplar arası	1695,058	8	211,882	92,164	0,000*
	Gruplar içi	103,454	45	2,299		
	Toplam	1798,512	53	-		

\*p<0.05: Farklılık anlamlıdır

**Tablo 63.** Dunnett C testi ile yapılan çoklu karşılaştırmaya ait formülasyonlar arasındaki farklılıkları gösteren değerlendirmeler (p<0.05)

Formülasyon	30	60	120	240
A1	C1, C2, D1, D2	C1, C2, D1, D2	B2, C1, C2, D1, D2	A2, C1, C2, D1, D2
A2	C1, C2, D1, D2	C1, C2, D1, D2	C1, C2, D1, D2	A1, B1, C2, D1, D2
B1	C1, D1	C1, C2, D1	C1, C2, D1	C1, C2, D1, D2
B2	D1, D2	D1, D2	A1, D1, D2	A2, C2, D1, D2
C1	A1, A2, B1, D1, D2	A1, A2, B1, D1, D2	A1, A2, B1, D1, D2	A1, A2, B1, D1, D2
C2	A1, A2, D1, D2	A1, A2, B1, D1, D2	A1, A2, B1, D1, D2	A1, A2, B1, B2, D1, D2
D1	A1, A2, B1, B2, C1, C2, D2	A1, A2, B1, B2, C1, C2	A1, A2, B1, B2, C1, C2	A1, A2, B1, B2, C1, C2
D2	A1, A2, B2, C1, C2, D1	A1, A2, B2, C1, C2	A1, A2, B1, B2, C1, C2, D1	A1, A2, B1, B2, C1, C2

A1: Hidrofilik non iyonik merhem+KET, A2: Hidrofilik non iyonik merhem +ürün, B1: Makrogolik merhem+KET, B2: Makrogolik merhem+ürün; C1: Jel+KET, C2: Jel+ürün, D1: Ticari merhem-A, D2: Ticari merhem-B

### III.21.5. Tabletlerin İn vitro Dissolusyon Sonuçlarına Ait İstatistiksel Analizler

#### III.21.5.1. Tabletlerin SMV'ndeki İn vitro Dissolüsyonlarına Ait İstatistiksel Analizler

KET ve ürün içeren I, II, III, IV ve V kodlu tabletlerin in vitro dissolusyon sonuçları üzerinde tek yönlü (Oneway) varyans analizi (Anova) ile 5x2 faktöriyel tesadüf parselleri kullanılarak varyans analizi uygulandı. Bunlara ait değerlendirmeler Tablo 64 ve Tablo 65'de, çoklu karşılaştırmaya ait değerlendirmeler ise Tablo 66'da görülmektedir.

**Tablo 64.** SMV'da dissolusyonu yapılan KET ve ürün içeren I, II, III, IV ve V kodlu tabletlerin in vitro dissolusyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları (n=3)

Kaynak	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	p
<b>Dk.05</b>					
FORMÜLASYON	3410,042	4	852,510	8,834	0,000*
İÇERİK	29,140	1	29,140	0,302	0,589**
FORMÜL/ İÇERİK Etkileşimi	1340,210	4	335,053	3,472	0,026*
Hata	1930,043	20	96,502		
Toplam	6709,435	29			
<b>Dk.10</b>					
FORMÜLASYON	8215,476	4	2053,869	49,437	0,000*
İÇERİK	302,485	1	302,485	7,281	0,014*
FORMÜL/ İÇERİK Etkileşimi	2313,834	4	578,458	13,924	0,000*
Hata	830,909	20	41,545		
Toplam	11662,704	29			
<b>Dk.15</b>					
FORMÜLASYON	6954,584	4	1738,646	25,626	0,000*
İÇERİK	1056,807	1	1056,807	15,576	0,001*
FORMÜL/ORAN Etkileşimi	1534,322	4	383,580	5,654	0,003*
Hata	1356,958	20	67,848		
Toplam	10902,671	29			
<b>Dk.30</b>					
FORMÜLASYON	2777,656	4	694,414	10,447	0,000*
İÇERİK	526,381	1	526,381	7,919	0,011*
FORMÜL/ İÇERİK Etkileşimi	496,301	4	124,075	1,967	0,156**
Hata	1329,458	20	66,473		
Toplam	5129,975	29			
<b>Dk.60</b>					
FORMÜLASYON	943,478	4	235,870	9,441	0,000*
İÇERİK	25,675	1	25,675	1,028	0,323**
FORMÜL/ İÇERİK Etkileşimi	486,646	4	121,661	4,870	0,007*
Hata	499,655	20	24,983		
Toplam	1955,455	29			
<b>Dk.90</b>					
FORMÜLASYON	296,279	4	74,070	1,964	0,139**
İÇERİK	25,101	1	25,101	0,666	0,424**
FORMÜL/ İÇERİK Etkileşimi	472,047	4	118,012	3,130	0,038*
Hata	754,151	20	37,708		
Toplam	1547,578	29			
<b>Dk.120</b>					
FORMÜLASYON	103,521	4	25,880	1,794	0,170**
İÇERİK	70,523	1	70,523	4,890	0,039*
FORMÜL/ İÇERİK Etkileşimi	163,724	4	40,931	2,838	0,052**
Hata	288,465	20	14,423		
Toplam	626,233	29			

\*p<0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05: Farklılık anlamlı değildir

**Tablo 65.** Tablo 64’de etkileşimin görüldüğü zaman dilimlerinde KET ve ürün içeren tabletlerin SMV’ndaki in vitro dissolusyon bulgularının tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmasına ait sonuçlar

Zaman (Dk)		Kaynak	Kareler toplamı	Serbestlik Derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	p
		<b>5</b>					
KET	Gruplar arası	3322,294	4	830,574	6,147	0,009*	
	Gruplar içi	1351,184	10	135,118			
	Toplam	4673,478	14	-			
Ürün	Gruplar arası	1427,958	4	356,989	6,167	0,009*	
	Gruplar içi	578,859	10	57,886			
	Toplam	2006,817	14	-			
		<b>10</b>					
KET	Gruplar arası	7309,667	4	1827,417	30,303	0,000*	
	Gruplar içi	603,057	10	60,306			
	Toplam	7912,724	14	-			
Ürün	Gruplar arası	3219,642	4	804,910	35,326	0,000*	
	Gruplar içi	227,853	10	22,785			
	Toplam	3447,495	14	-			
		<b>15</b>					
KET	Gruplar arası	5188,568	4	1297,142	43,242	0,000*	
	Gruplar içi	299,973	10	29,997			
	Toplam	5488,541	14	-			
Ürün	Gruplar arası	3300,338	4	835,084	7,806	0,004*	
	Gruplar içi	1056,984	10	105,698			
	Toplam	4357,322	14	-			
		<b>60</b>					
KET	Gruplar arası	420,750	4	105,187	5,567	0,013*	
	Gruplar içi	188,956	10	18,896			
	Toplam	609,705	14	-			
Ürün	Gruplar arası	1009,375	4	252,344	8,122	0,003*	
	Gruplar içi	310,699	10	31,070			
	Toplam	1320,074	14	-			
		<b>90</b>					
KET	Gruplar arası	23,124	4	5,781	0,451	0,770**	
	Gruplar içi	128,071	10	12,807			
	Toplam	151,195	14	-			
Ürün	Gruplar arası	745,202	4	186,301	2,976	0,074**	
	Gruplar içi	626,079	10	62,608			
	Toplam	1371,282	14	-			

\*p<0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05: Farklılık anlamlı değildir

**Tablo 66.** Değişik yöntemlerle hazırlanan KET içeren tabletlerin SMV'ndaki in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırılmasına ait bulgular

Zaman (Dk)	Grupların ikili karşılaştırmasında kullanılan test tipi	Formülasyonlar arasındaki farklılık ( $p < 0.05$ )	
		KET	Ürün
	<b>KET ve Ürün</b>	<b>KET</b>	<b>Ürün</b>
5	Bonferroni	I-IV, II-IV	I-II, I-IV, I-V
10	Bonferroni	I-IV, I-V, II-IV, II-V, III-IV, III-V	I-II, I-III, I-IV, I-V, II-III, III-IV, III-V
15	Bonferroni	I-IV, I-V, II-IV, II-V, III-IV, III-V	I-IV, I-V
30	Bonferroni	I-IV, I-V, II-IV, II-V	
60	Bonferroni	$p > 0.05$	II-III, II-IV, II-V
90	Bonferroni	$p > 0.05$	$p > 0.05$

### III.21.5.2. Tabletlerin SBV'ndaki İn vitro Dissolusyonlarına Ait İstatistiksel Analizler

KET ve ürün içeren I, II, III, IV ve V kodlu tabletlerin in vitro dissolusyon sonuçları tek yönlü (Oneway) varyans analizi (Anova) ile 5x2 Faktöriyel Tesadüf Parselleri kullanılarak varyans analizi ile incelendi. Bunlara ait değerlendirmeler Tablo Tablo 67 ve

Tablo 68'de, çoklu karşılaştırmaya ait bulgular ise Tablo 69'da verilmiştir.



**Tablo 67.** SBV'da dissolusyonu yapılan KET ve ürün içeren I, II, III, IV ve V kodlu tabletlerin in vitro dissolusyon bulgularına ait varyans analizi sonuçları (n=3)

Kaynak	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	p
<b>Dk.05</b>					
FORMÜLASYON (I,II,III,IV,V)	840,815	4	210,204	9,039	0,000*
İÇERİK (KET-Ürün)	1373,633	1	1373,633	59,067	0,000*
FORMÜL / İÇERİK Etkileşimi	398,459	4	99,615	4,283	0,012*
Hata	465,111	20	23,256		
Toplam	3078,019	29	-		
<b>Dk.10</b>					
FORMÜLASYON	1772,270	4	443,067	14,246	0,000*
İÇERİK	2492,699	1	2492,699	80,146	0,000*
FORMÜL / İÇERİK Etkileşimi	1322,155	4	330,539	10,628	0,000*
Hata	622,037	20	31,102		
Toplam	6209,161	29	-		
<b>Dk.15</b>					
FORMÜLASYON	1688,860	4	422,215	8,889	0,000*
İÇERİK	3777,566	1	3777,566	79,528	0,000*
FORMÜL / İÇERİK Etkileşimi	1161,641	4	290,410	6,114	0,002*
Hata	949,991	20	47,500		
Toplam	7578,059	29	-		
<b>Dk.30</b>					
FORMÜLASYON	1160,687	4	290,172	5,271	0,005*
İÇERİK	3445,329	1	3445,329	62,582	0,000*
FORMÜL / İÇERİK Etkileşimi	362,568	4	90,642	1,646	0,202**
Hata	1101,067	20	55,053		
Toplam	6069,651	29	-		
<b>Dk.60</b>					
FORMÜLASYON	432,615	4	108,154	3,452	0,027*
İÇERİK	4254,429	1	4254,429	135,805	0,000*
FORMÜL / İÇERİK Etkileşimi	89,119	4	22,280	0,711	0,594**
Hata	636,550	20	31,328		
Toplam	5402,713	29	-		
<b>Dk.90</b>					
FORMÜLASYON	349,583	4	87,396	4,626	0,008*
İÇERİK	5006,261	1	5006,261	264,993	0,000*
FORMÜL / İÇERİK Etkileşimi	425,666	4	106,417	5,633	0,003*
Hata	377,840	20	18,892		
Toplam	6159,351	29	-		
<b>Dk.120</b>					
FORMÜLASYON	381,721	4	95,430	2,2229	0,102**
İÇERİK	5235,514	1	5235,514	122,311	0,000*
FORMÜL / İÇERİK Etkileşimi	589,799	4	149,700	3,497	0,025*
Hata	856,096	20	42,805		
Toplam	7072,130	29	-		

\*p<0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05: Farklılık anlamlı değildir

**Tablo 68.** Tablo 67’de etkileşimin görüldüğü zaman dilimlerinde KET ve ürün içeren tabletlerin tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmasına ait sonuçlar

Zaman (Dk)		Kaynak	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi (df)	Kareler ortalaması	F	p
<b>5</b>							
KET	Gruplar arası		46,044	4	11,511	1,323	0,327**
	Gruplar içi		87,037	10	8,704		
	Toplam		133,081	14	-		
Ürün	Gruplar arası		1193,230	4	298,307	7,890	0,004*
	Gruplar içi		378,074	10	37,807		
	Toplam		1571,304	14	-		
<b>Dk.10</b>							
KET	Gruplar arası		103,712	4	25,928	1,569	0,256**
	Gruplar içi		165,208	10	16,521		
	Toplam		268,920	14	-		
Ürün	Gruplar arası		2990,713	4	747,678	16,367	0,000*
	Gruplar içi		456,828	10	45,683		
	Toplam		3447,541	14	-		
<b>Dk.15</b>							
KET	Gruplar arası		70,099	4	17,525	2,778	0,087**
	Gruplar içi		63,077	10	6,308		
	Toplam		133,176	14	-		
Ürün	Gruplar arası		2780,403	4	695,101	7,837	0,004*
	Gruplar içi		886,914	10	88,691		
	Toplam		3667,317	14	-		
<b>Dk.90</b>							
KET	Gruplar arası		156,291	4	39,073	3,333	0,056**
	Gruplar içi		117,229	10	11,723		
	Toplam		273,519	14	-		
Ürün	Gruplar arası		618,959	4	154,740	5,938	0,010*
	Gruplar içi		260,612	10	26,061		
	Toplam		879,570	14	-		
<b>Dk.120</b>							
KET	Gruplar arası		259,803	4	64,951	4,284	0,028*
	Gruplar içi		151,611	10	15,161		
	Toplam		411,414	14	-		
Ürün	Gruplar arası		720,717	4	180,179	2,558	0,104**
	Gruplar içi		704,485	10	70,448		
	Toplam		1425,201	14	-		

\*p<0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05: Farklılık anlamlı değildir

**Tablo 69.** Değişik yöntemlerle hazırlanan KET içeren tabletlerin SBV'ndaki in vitro dissolusyon bulgularının çoklu karşılaştırılmasına ait bulgular

Zaman (Dk)	Grupların ikili karşılaştırmasında kullanılan test tipi		Formülasyonlar arasındaki farklılık ( $p < 0.05$ )	
	KET	Ürün	KET	Ürün
5	Bonferroni	Bonferroni	$p > 0.05$	II-V, III-IV, III-V
10	Dunnett C	Dunnett C	$p > 0.05$	III-V
15	Bonferroni	Bonferroni	$p > 0.05$	II-V, III-V
30	Bonferroni		II-V, III-V	
60	Bonferroni		III-V	
90	Bonferroni	Bonferroni	$p > 0.05$	$p > 0.05$
120	Bonferroni	Bonferroni	$p > 0.05$	$p > 0.05$

\* $p < 0.05$ : Farklılık anlamlıdır, \*\* $p > 0.05$ : Farklılık anlamlı değildir

### III.21.6. Kapsüllerin İn vitro Dissolusyon Sonuçlarına Ait İstatistiksel Analizler

KET ve ürün ile hazırlanan kapsüllerin SMV ve SBV'de yapılan in vitro dissolusyon bulgularının istatistiksel analizinde Mann-Whitney testi kullanıldı. Bu çalışmaya ait bulgular Tablo 70 ve Tablo 71'de verilmiştir.

**Tablo 70.** KET ve ürün içeren kapsüllerin SMV'ndaki in vitro dissolusyon bulgularına ait istatistiksel değerlendirme sonuçları (n=6)

Zaman (dk)	KET	Ürün	p
	Medyan (Min;Max)	Medyan (Min;Max)	
5	38,112 (24,300; 45,516)	38,408 (12,451; 60,534)	1,000**
10	90,921 (79,460; 97,029)	84,371 (76,657; 98,388)	0,240**
15	91,163 (85,741; 93,835)	90,281 (66,947; 99,388)	0,937**
30	93,326 (88,652; 97,369)	88,885 (86,560; 96,576)	0,310**
60	91,943 (86,682; 94,122)	97,922 (92,207; 100,000)	0,026*
90	97,399 (89,982; 102,874)	98,190 (92,387; 100,000)	1,000**
120	100,000 (100,000; 100,000)	99,884 (94,115; 100,000)	0,180**

\* $p < 0.05$ : Farklılık anlamlıdır, \*\* $p > 0.05$ : Farklılık anlamlı değildir

**Tablo 71.** KET ve ürün içeren kapsüllerin SBV'ndeki in vitro dissolusyon bulgularına ait istatistiksel değerlendirme sonuçları (n=6)

Zaman (dk)	KET	Ürün	p
	Medyan (Min;Max)	Medyan (Min;Max)	
5	35,450 (32,117; 45,783)	34,450 (25,450; 41,117)	0,937**
10	35,302 (32,643; 41,038)	50,136 (38,925; 66,971)	0,009*
15	39,159 (36,166; 50,598)	66,186 (33,544; 74,674)	0,093**
30	39,960 (33,365; 46,678)	70,850 (38,728; 75,489)	0,015*
60	42,845 (39,953; 50,214)	67,239 (42,273; 78,491)	0,026*
90	44,670 (42,822; 47,335)	72,203 (36,503; 79,637)	0,065**
120	43,900 (40,085; 48,430)	68,710 (25,700; 80,259)	0,065**

\*p<0.05: Farklılık anlamlıdır, \*\*p>0.05: Farklılık anlamlı değildir

## IV. TARTIŞMA ve SONUÇ

Lipofilik özellikteki imidazol türevi antifungal madde olan klotrimazol ve ketokonazolün bir kısmının veya tamamının CD'lerin iç boşluklarına alınarak içerik komplekslerinin oluşturulmasıyla çözünürlük, dissolusyon hızları veya biyoyararlanımlarının artırılması amacıyla değişik CD'lerin etken maddelerin çözünürlüğü üzerine etkileri araştırıldı. Deneysel sonuçlar ve ekonomik koşullar da göz önünde bulundurularak, etken maddelerin çözünürlüğünü en fazla arttıran CD tipi seçildikten sonra yapılan çalışmalara ait elde edilen sonuçlar şu şekilde sıralanmıştır;

### IV.1. Etken maddelerin Çözünürlüğünü Arttırmak Amacıyla Yapılan Fizikokimyasal Çalışmalar

#### IV.1.1. Etken Madde ve Ürünlere ait İn vitro Dissolusyon Çalışmaları

Etken madde ve değişik yöntemlerle farklı oranlarda hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyonları incelendi. KLT ve ürünleri ile distile suda yapılan dissolusyon sonuçlarına göre, KLT'ün sudaki çözünürlüğünün örme ve püskürterek kurutma yöntemleriyle hazırlanan KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) ÖY ve KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) PK ürünler ile arttığı ve 10. dakikadan itibaren KLT ve 1:1 molar oranlı ürünlerin in vitro dissolusyon bulgularının kıyaslanmasına ait varyans analizi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). 1:2 molar oranlı ürünlerdeki artışın ise çok büyük bir farklılık göstermediği gözlemlendi.  $\gamma$ -CD ile birlikte değişik yardımcı maddeler (suda çözünen polimerler,  $\alpha$ -hidroksi asitleri) kullanılarak püskürterek kurutma yöntemi ile hazırlanan KLT:  $\gamma$ -CD: TA: PVA PK ürünü en yüksek dissolusyon profilini vermiştir. 30. dakikadan itibaren söz konusu ürün ile KLT'nin in vitro dissolusyon bulguları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Tek başına KLT'ün kullanıldığı püskürterek kurutma yöntemiyle hazırlanan KLT PK ürününün ise salım sonuçları düşük çıkmıştır (Şekil 35). Bunun sebebi hazırlanan ürünün çok geniş yüzey alanına sahip olması ve bu yüzeye havanın adsorbe olmasıdır (202). Pedersen ve arkadaşları (159) tarafından KLT'ün  $\gamma$ -CD ile 1:1 molar oranındaki içerik kompleksini fiziksel karışım yöntemiyle hazırladıkları ve KLT'e oranla daha yüksek dissolusyon hızı elde ettikleri

bildirilmiştir. Yine Ahmed ve arkadaşları (6) KLT'ün  $\alpha$ -,  $\beta$ - ve DİMEB ile içerik komplekslerini hazırlayarak benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

KET ve ürünlerinin SBV'nda yapılan dissolusyon çalışmalarına göre HP- $\beta$ -CD ile hazırlanan FK ürünleri KET'e oranla daha yüksek bir çözünme profili vermiştir. HP- $\beta$ -CD kullanılarak örme yöntemiyle hazırlanan ÖY ürünleri de yine KLT'de olduğu gibi FK ürünlerine oranla daha iyi sonuçlar vermiştir. 15. ve 30. dakikalar dışındaki zaman dilimlerinde in vitro dissolusyon bulgularının varyans analizine göre yöntemler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Şekil 38'de KET'ün dissolusyonunun en fazla KET: HP- $\beta$ -CD(1:2) ÖY ile artırıldığı görüldü. Püskürterek kurutma yöntemi ile hazırlanan PK ürünleri ile de KET'ün salımı artırılmıştır. KET PK ürünü, KET'e benzer sonuçlar göstermiştir (203; Şekil 39).

MEB ile hazırlanan FK ve ÖY ürünlerinden KET: MEB (1:2) ÖY ürününün en yüksek dissolusyon hızını verdiği görülmüştür (Şekil 41). İn vitro dissolusyon bulgularının varyans analizine göre yöntemler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

Esclusa-Díaz ve ark. (57) tarafından yapılan bir çalışmada KET'ün  $\beta$ -CD ve HP- $\beta$ -CD ile içerik bileşiklerini örme ve püskürterek kurutma yöntemleriyle hazırlamışlar, kompleks oluşumunu X-ışını kırınımı ve DSC yöntemleriyle incelemişlerdir. Bunun sonucunda püskürterek kurutma yöntemiyle kompleks oluştuğu, örme yöntemiyle de çözünürlük ve dissolusyon hızında bir artış sağlandığı, HP- $\beta$ -CD'in ise  $\beta$ -CD komplekslerine oranla daha iyi sonuçlar verdiği literatürde belirtilmiştir.

#### **IV.1.2. Faz Çözünürlük Çalışmaları**

Faz çözünürlük çalışmaları, hem ev sahibi moleküllerin çözündürebilme yeteneklerinin bilinmesi, hem de çözünürlük eğrisinin analizi ile stabilite sabitinin tespiti açısından sudaki çözünürlüğü düşük olan ilaçların CD'lerle içerik kompleksleşmesinin araştırılması açısından faydalıdır (76). Her ilaç için kompleks stabilitesi kullanılan CD'e bağlı olup, ilacın absorpsiyon hızı ve kandaki konsantrasyonu üzerinde direkt etkilidir. Şekil 42'de KLT'e ait faz çözünürlük diyagramı, başlangıçta bir artış, daha sonra da bir plato bölümüne ulaşılmasından dolayı Bs tipi; stabilite sabiti ise  $28.3 \text{ M}^{-1}$  olarak tespit edilmiştir. Şekil 43'de ise KET'ün HP- $\beta$ -CD ve MEB ile distile su ve SBV içindeki faz çözünürlük diyagramları görülmektedir ve Tablo 21'de bu çalışmaya ait sonuçlar verilmiştir. En yüksek stabilite sabiti KET'ün MEB ile distile su içerisinde hazırlanan faz çözünürlük diyagramı ile bulunmuş ( $7605 \text{ M}^{-1}$ ) ve tüm diyagram tipleri  $A_L$  olarak tespit

edilmiştir. Bu da etken maddenin çözünürlüğünün CD konsantrasyonu ile lineer olarak arttığını göstermektedir.

#### **IV.1.3. Partikül Büyüklüğü Dağılımı Çalışmaları**

Bir ilacın çözünürlüğü ve dissolusyon hızı, sadece temel kimyasal özelliklerine bağlı olmayıp, kristal yapısı ve partikül büyüklüğüne de bağlıdır. Eğer ilacın sudaki çözünürlüğü düşük ise, dissolusyon hız sınırlayıcı basamak olacağından ( $K_d < K_a$ ),  $K_d$  sabitinin mikronize partiküller tarafından artırılması gerekecektir (15, 190). Pek çok çalışmada dozaj şekli içindeki etken maddenin partikül büyüklüğü ile dissolusyon hızı ve biyoyararlanımı arasındaki ilişki incelenmiştir. Katı partikül büyüklüğü azaldıkça, ilaç molekülünün sulu çözücü ortamla daha fazla etkileşimini sağlayacak şekilde yüzey alanı artacak, böylece daha yüksek dissolusyon hızına ulaşarak ilaç absorpsiyonu artacaktır (31, 91). Bu esasa dayanarak, etken madde ve bunlarla hazırlanan PK ürünlerinin partikül büyüklükleri ve yüzey alanları tespit edilmiştir. KLT'ün partikül büyüklüğü 20-30  $\mu\text{m}$ , PK ürünlerinin ise 4-11  $\mu\text{m}$  arasında değiştiği bulunmuştur. Yine aynı ürünlerin yüzey alanlarının ise 50-400  $\mu\text{m}$  arasında olduğu görülmüştür (Şekil 44-Şekil 46, Tablo 22). KET: HP- $\beta$ -CD (1:1) PK ve KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) PK ürünlerinin sırasıyla % 25.2 ile % 31.4'ünün 12  $\mu\text{m}$  partikül büyüklüğüne ve aynı ürünlerin % 40.5 ile % 50.0'nin ise 500  $\mu\text{m}^2$  lik bir yüzey alanına sahip olduğu tespit edilmiştir. KET partiküllerinin ise % 70.8'nin 70  $\mu\text{m}$  büyüklüğünde olduğu bulunmuştur (Şekil 47-Şekil 49).

#### **IV.1.4. Değişik Yardımcı Maddelerin Etken Maddelerin Sudaki Çözünürlüğü Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması**

İlacın sudaki çözünürlüğünün artırılmasında çok komponentli kompleks oluşumunun, tuz oluşumu ve ikili kompleksleşmelerden daima daha etkili olduğu literatürde belirtilmiştir (59, 147, 172). Esclusa- Díaz ve arkadaşlarının (56) yaptıkları bir çalışmada PK yöntemiyle hazırlanan KET,  $\beta$ -CD ve bir asit bileşiği kullanılarak çok komponentli kompleksler hazırlanmış, asit varlığında ilacın çözünürlüğünde bir artış kaydedilmiştir. Çalışmamızda bu amaçla kullanılan  $\alpha$ -hidroksi asitleri (malik, sitrik, tartarik asitler) içerisinden etken maddelerin çözünürlüğü üzerinde en yüksek artışı tartarik asit göstermiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda sulu çözeltilere düşük miktarda polimer eklenmesinin ilaçların CD ile kompleksleşmesini artırdığı görülmüştür. % 0.1-0.25 (a/h) gibi çok düşük miktardaki polimerin eklenmesiyle suda çözünmeyen veya sudaki çözünürlükleri sınırlı olan ilaçların çözünürlüklerinde belirgin bir artış

görülmüştür (123, 125, 126, 139, 212). Literatürde belirtilen bu veriler doğrultusunda, çalışmamızda % 0.25 oranında kullanılan Na-CMC, HPMC ve PVP'nin EM'lerin çözünürlükleri üzerindeki etkileri araştırılmış, KLT'ün çözünürlüğü üzerinde PVP'nin 3.5 kat, KET'ün çözünürlüğü üzerinde ise Na-CMC'un 1.5 kat olacak şekilde en yüksek artışı sağladıkları tespit edilmiştir. Bu artışın KLT: $\gamma$ -CD:TA:PVP'nin bir arada kullanıldığında ise yaklaşık olarak 30 kat olduğu görülmüştür (Tablo 23).

#### **IV.1.5. Partisyon Katsayısı, Yüzey Gerilim ve Islanabilirlik Çalışmaları**

Partisyon katsayısı ( $K_p$ ) ilacın yağ-su dağılımını gösterir. Yağdaki çözünürlüğü yüksek olan ilaçların partisyon katsayıları da yüksek olur ve CD'nin konsantrasyon ve tipine göre değişiklik gösterir.  $K_p$  değerleri Nernst dağılım kanununa göre Eşitlik 6 kullanılarak hesaplandı. KLT, KLT: $\gamma$ -CD ÇY ve KLT PK ürünlerinin partisyon katsayıları sudaki çözünürlüklerinin düşük olmasına bağlı olarak yüksek bulundu. Bunun yanısıra sudaki çözünürlüğü yüksek olan  $\gamma$ -CD ve DİMEB'in partisyon katsayıları ise düşük bulunmuştur. Ayrıca  $K_p$ 'nin içerik kompleksinin hazırlanma yöntemiyle de bir ilişkisi olduğu görülmüştür. Etken madde olarak KLT'ün kullanıldığı püskürterek kurutma yöntemi ile hazırlanan ürünlerde artan yüzey alanı ve amorf yapılarına bağlı olarak  $K_p$  değerlerinde belirgin bir azalma görüldü. Ürün halinde iken etken maddelerin sulu faza kolayca transfer olmaları ve sudaki çözünürlüklerinin daha yüksek olmasına bağlı olarak, ürünlerin *n*-oktanol/su sistemi içerisindeki partisyon katsayıları azalmıştır. KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) PK ürününe ait  $K_p$  değeri en düşük olarak bulundu.

Yüzey gerilim çalışmalarında öncelikle suyun yüzey gerilimi ölçüldü ve 75 mN/m olarak tespit edildi. Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre  $\gamma$ -CD'nin en yüksek, KLT:TA:PVP: $\gamma$ -CD PK ürününün ise en düşük yüzey gerilimine sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 24). KET ile hazırlanan ürünlerin yüzey gerilimleri arasında ise çok büyük bir fark görülmemiştir, en düşük değer KET:HP- $\beta$ -CD (1:1) FK ürünü ile, en yüksek değer ise KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) PK ürünü ile bulunmuştur (Tablo 25).

Herhangi bir dissolusyon işlemindeki ilk basamak, katı ve sıvı yüzeylerinin birbiriyle temasıdır. Buna örnek olarak tozun çözücü ile ıslanması verilebilir (CD-ilac komplekslerinde çözücü su olacaktır). Enslin sayısı 1.00 g etken maddenin belirli bir sürede suyu absorblama kapasitesidir. Absorplanan su miktarı KLT ve ürünleri için Enslin apereyi ile bulunmuş ve 1:2 oranında hazırlanan ürünlerin Enslin sayıları, 1:1 oranında hazırlanan ürünlere göre genellikle daha yüksek bulunmuştur. Islanma açıları



ise Leica Q500 MC analizörü ile Yöntem II.1.2.9'da belirtildiği şekilde tespit edilmiş, iyi ıslanabilirlik özelliğine sahip olmasından dolayı  $\gamma$ -CD en düşük ıslanma açısını vermiştir. Bu değer in KLT içeren ürünlerde arttığı görülmüştür. KET:HP- $\beta$ -CD (2:1) ÖY ürününün de yüksek miktarda KET içermesine bağlı olarak ıslanma açısı da büyük olarak bulunmuştur.

#### **IV.1.6. Değişik Sıcaklıklarda Çözünme Enerjilerine Ait Çalışmalar**

Değişik ürünlerden etken maddenin dissolusyon ve difüzyon hızları, ürünlerin oluşumundaki enerji ilişkilerine ve komplekslerin stabilite sabitlerine bağlıdır. Farklı yöntemlerle hazırlanan içerik komplekslerinin oluşumu için gerekli olan enerji aynı değildir (106). KLT, KET ve bunlara ait iki farklı ürünün değişik sıcaklıklardaki çözünme enerjileri araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre her iki etken maddenin çözünmesi için gerekli olan enerjinin, komplekse oranla çok daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 26). Bu sonuç, içerik kompleksi oluşumunu net bir şekilde desteklemektedir. Ayrıca sıcaklık artışının KET'ün çözünürlüğünü pek fazla değiştirmedeği görülmüştür.

### **IV.2. İçerik Kompleksi Oluşumunun İncelenmesine Ait Çalışmalar**

#### **IV.2.1. Elektron Tarama Mikroskopisi Çalışmaları**

Elektron tarama mikrofotografalarının resimlerin büyütmeleri, farmasötik teknoloji açısından en çok kullanılan ve toz ürünlerin morfolojik incelemelerinde en elverişli büyütme olan x100-2.0 k arasında seçilmiştir. Elektron tarama mikroskopu ile yapılan çalışmalar ile CD komplekslerinin morfolojileri incelenerek, çözünürlükteki artış açıklanabilir. Kata ve arkadaşları (95) tarafından yapılan bir çalışmada diazepamın DİMEB ile çözünürlüğünün arttığı ve bunun SEM ile gözlemlendiği bildirilmiştir. Yine benzer sonuçlar SEM kullanılarak iomeglamik asit ve  $\beta$ -CD'nin püskürterek kurutma yöntemiyle hazırlanan ürünlerin incelendiği bir çalışmada gözlenmiştir (79). Püskürterek kurutma yönteminin, çoğu küresel şekilli eş boyutlu partiküllerin oluşumuna olanak sağladığı ve morfoloji değişimine elverişli bir yöntem olduğu literatürde bildirilmiştir (80, 146). Çalışmalar, etken maddeler ve PK ürünleri üzerinde yürütüldü. Şekil 50'de tipik KLT kristalleri görülmektedir. 20-30  $\mu$ m boyutundaki saf KLT'ün partikül morfolojisinin düzgün olmayan kristaller ve katmerli yüzeye sahip üç boyutlu şekilde olduğu görüldü. Büyük boyutlu kristallerin yüzeyleri üzerine birbirlerine benzer morfolojili küçük kristallerin yapıştığı ve kristallerin çok güçlü adezyon gösterdikleri tespit edildi.

Aynı büyütmelerde  $\gamma$ -CD'nin geniş ve düzensiz bir yapıya sahip olduğu ve küçük kristal parçacıklarının düzgün kristal yüzeylerine yapıştığı görüldü. Büyütmenin artırılmasıyla bu durum daha rahat incelenmiştir. KLT'ün püskürtülerek kurutulması sonucunda kristallerin orijinal şekillerinin kaybolduğu ve oluşan agregatların hava boşlukları ile dolu olduğu görüldü. Bu agregatların çok küçük partiküller içerdiği ve bazı yerlerinde düzensiz şekilli partiküllerin mevcut olduğu tespit edildi. KLT: $\gamma$ -CD (1:1) PK ürününe ait SEM fotoğraflarında yüzeyleri "ideal" olarak düzgün olan ve içerisinde birçok boşluklar taşıyan irili ufaklı küresel partiküllere rastlanmıştır. KLT: $\gamma$ -CD (1:2) PK ürününün yüzey morfolojisinin KLT: $\gamma$ -CD (1:1) PK ürününün morfolojisine benzediği ve ayrıca geniş partiküllerin yüzeyine pek çok küçük kristalin yapıştığı da görüldü. KLT: DİMEB (1:1) PK ürününe ait SEM fotoğraflarında ise küresel partiküllerin gelişimi mükemmel olmasa da düzgün yüzeyli ve çok sayıda kabuk şeklindeki partiküllerin mevcut olduğu görüldü.

Tipik KET kristalleri Şekil 51'de görülmektedir. Bunlar yaklaşık 70  $\mu$ m partikül büyüklüğüne sahip düzgün olmayan kristallerden ibarettir. Kristallerin boyutlarında bariz farklılıkların olduğu ve homojen morfolojili küçük kristallerin kendiliğinden aglomere olmaya eğilim gösterdiği gözlenmiştir. HP- $\beta$ -CD'in düzgün yüzeyli küresel partiküllerden oluştuğu görülmektedir. Literatürde partiküllerin yüzeyinde bazı çukurluklar tespit edildiği ifade edilmiştir (230). KET'ün tek başına püskürtülerek kurutulmasıyla elde edilen KET PK ürünleri incelendiğinde, kristallerin orijinal şekillerinin kaybolduğu, düzgün ve küresel yüzeylerin oluştuğu görüldü. Bu durum daha yüksek büyütmede daha açıkça görülebilmektedir. KET: HP- $\beta$ -CD (1:1) PK ürününe ait SEM fotoğraflarında ise KET ve HP- $\beta$ -CD'in orijinal morfolojilerinin kaybolduğu tespit edildi. Püskürtme işlemi esnasında moleküler dispersiyondan oluşan amorf ürünün düzgün yüzeyli granüllerden oluştuğu ve buruşuk yüzeyli düzensiz küresel yeni şekillerin meydana geldiği görüldü. Çözünürlükteki artışın, kısmen moleküler dispersiyondan oluşan ürünün yüksek spesifik yüzeyine, kısmen de yeni oluşan ürünün amorf yapısına bağlı olmasıyla açıklanabilir. KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) PK ürününe ait ürünlerin morfolojilerinin 1:1 molar oranlılarının morfolojisine benzediği gözlemlendi. x2.0 k büyütmede ise, kurutma işlemi esnasında geniş partiküllerin yüzeyine küçük boyutlu partiküllerin yapıştığı görüldü.

Püskürtülerek kurutma yöntemiyle hazırlanan ürünlerde başlangıç maddelerinin orijinal morfolojilerinin tamamen kaybolduğu, görünür bir şekilde değiştiği ve farklı iki

bileşeni birbirinden ayırt etmenin mümkün olmadığı, hatta bu yöntemle kristallerin adezyonunun da azaldığı saptanmıştır. Püskürterek kurutma yöntemi ile elde edilen ürünlerin şekil ve görüntüsündeki belirgin değişimler, tek faz halindeki içerik kompleksinin oluşumuna ve/veya yeni bir katı fazın oluşumuna işarettir (62).

#### IV.2.2. DSC, TG, DTG ve DTA Çalışmaları

Etken maddelere ait içerik komplekslerinin varlığını araştırmak amacıyla farmasötik alanda en çok kullanılan DTA, DSC ve TG gibi dinamik termoanalitik yöntemler kullanılmıştır. KLT ve ürünleriyle yapılan DSC çalışmalarına ait eğriler Şekil 52-Şekil 58'de, diğer termoanalitik yöntemlerle yapılan analizlere ait eğriler ise Şekil 59-Şekil 70'de görülmektedir. Yürüttüğümüz çalışmada KLT ve püskürtülerek kurutulan KLT'ün yaklaşık olarak 143°C civarında ergidiği tespit edilmiştir. KLT su içermemekle birlikte 240-250°C arasında dekompoze olmuştur. Bu ekzotermik işlem oksidatif bir bozunmayı yansıtmakta olup DSC, DTA, TG ve DTG analizleriyle de kolayca tanımlanmıştır. KLT'ün stabilitesine bağlı olarak kütle kaybının çok düşük olduğu görülmektedir (Şekil 52 ve Şekil 59).

Bu sıcaklık değişiminde  $\gamma$ -CD'nin DSC eğrisinde hiçbir değişim görülmemektedir (Şekil 52).  $\gamma$ -CD'nin temel davranışı Giordano ve ark. (71) tarafından ayrıntılı olarak çalışılmıştır.

$\gamma$ -CD ve DİMEB'in su içeriğinin yaklaşık olarak 130°C civarında buharlaştığı, sıcaklığa bağlı bozunmanın ise 260°C'de başladığı görüldü. CD'ler genellikle değişik su içeriklerine sahip hidratlar şeklinde piyasada mevcut olduklarından, bu kristal suyu belirli bir sıcaklığa dek ısıtıldıklarında kaybederler.  $\gamma$ -CD ve DİMEB'in su kayıpları sırasıyla % 9.2 ve % 0.4 olarak bulundu.  $\gamma$ -CD'e ait DTA eğrisi sırasıyla ekzotermik, endotermik ve ekzotermik tipte olan katı-hal (oksidasyon), erime ve sıvı-faz işlemlerini göstermektedir.

FK ürünlerine ait DSC eğrileri  $\gamma$ -CD ve KLT'e ait ayrı ayrı bileşenlerin toplamını belirtmektedir. İki bileşen arasında termal olarak başlatılan bir etkileşime ait bir gösterge görülmemiştir. KLT'ün endotermik piki artan CD içeriği ile azalmakta ve KLT'ün karakteristik piki ve tek tek her iki bileşenin superpozisyonu termogramlarda görülmektedir (Şekil 53).

1:1 ve 1:2 molar oranlı FK ürünlerinden su kayıplarının sırasıyla % 7.2 ve % 8.0 olduğu görüldü. Aynı oranda hazırlanan ÖY ürünleriyle elde edilen sonuçların FK

ürünleri ile elde edilenlere çok benzediği, su kayıplarının ise sırasıyla % 5.8 ve % 7.5 olduğu bulundu. KLT:  $\gamma$ -CD (1:2) PK ürününe ait derivatogramda bir erime piki görülmemiştir (Şekil 69). Bu sonuç, kompleks oluşumuna, amorf bir yapının oluşumuna veya her ikisine birden bağlı olabilir. Herhangi bir endotermik pikin gözlenmemesine bağlı olarak da KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) ÇY ürününde kompleks oluşumu öngörülmektedir.

KET ve ürünleriyle yapılan DSC çalışmalarına ait eğriler Şekil 55-Şekil 58'de, diğer termoanalitik yöntemlerle yapılan analizlere ait eğriler ise Şekil 71-Şekil 88'de görülmektedir. Katı haldeki KET'ün  $\beta$ -CD ve HP- $\beta$ -CD ile etkileşimi diferansiyel tarama kalorimetrisi ve X-ışını kırınımı çalışmalarıyla Esclusa-Diaz ve ark. (57) tarafından incelenmiştir.

KET ve püskürtülerek kurutulan KET'ün yaklaşık 151°C'de ergidiği ve KET'ün yüksek stabilitesi nedeniyle kütle kaybının çok düşük olduğu görüldü. Bu durum; DSC, DTA, TG ve DTG analizleri ile kolayca tespit edilebilmektedir.

MEB ve HP- $\beta$ -CD'e ait su kaybı sonuçları sırasıyla % 2.4 ve % 6.3 olarak tespit edildi. Termal bozunma 240-250 °C arasında başlamış, DSC analizleri de benzer sonuçlar vermiştir. DSC eğrileri KET'ün karakteristik endotermik pik verdiği yerlerde değişmemiştir (Şekil 55).

2:1, 1:1, 1:2 ve 1:3 molar oranlarda hazırlanan KET: HP- $\beta$ -CD FK ürünlerinin benzer termal sonuçlar verdiği ve DSC ile DTA grafiklerinde su kaybının % 2.6 ve % 5.6 arasında değiştiği görüldü, aynı zamanda KET'e ait karakteristik endotermik pik tespit edildi (Şekil 74-Şekil 77). FK ürünlerinin DSC grafikleri, hammaddelerinin süperpozisyonu ile hemen hemen aynı olup, endotermik pik alanlarının CD konsantrasyonu arttıkça azaldığı görüldü. Buna bağlı olarak kompleks oluşumunun gerçekleşmediği veya kısmen gerçekleştiği söylenebilir.

ÖY ürünlerine ait sonuçlar, FK ürünlerinin sonuçlarına yakın çıkmıştır. DSC grafiklerinde 1:1 ve 1:2 oranlı ÖY ürünlerin su kayıpları görülmektedir (Şekil 57). Su kaybı en düşük olarak en az miktarda CD içeren 2:1 molar oranlı ÖY ürününde bulundu. Sonuçlar su kaybının % 2.2 ile % 6.3 arasında değiştiğini ve TG eğrileri ile de paralellik olduğunu göstermektedir (Şekil 78). Bozunma yaklaşık 240°C'de başlamıştır. Pik alanı artan CD miktarı ile azalmaktadır. 1:3 molar oranlı ÖY ürününde görülen endotermik pikin kaybolması, ilacın HP- $\beta$ -CD boşluğu içine dahil edildiğini göstermektedir.

KET:HP- $\beta$ -CD PK ürünlerinin amorf yapıları sahip olmalarından dolayı total kompleks oluşumu tahmin edilmektedir. PK ürünlerinin basit fiziksel karışım olmadıkları ve içerik kompleksleri olabilecekleri görüşü KET'ün faz geçiş profiline ait endotermik piki, içerik kompleksi içerdiğine inanılan ürünlerde görülmemektedir. Bu ürünlerin su kayıpları sırasıyla % 5.2 ve % 4.8 olarak bulundu (Şekil 87 ve Şekil 88).

MEB kullanılarak 1:1 ve 1:2 oranlarında hazırlanan FK ve ÖY ürünleri; HP- $\beta$ -CD kullanılarak hazırlanan ürünlere benzer sonuçlar vermiştir. Termogramların incelenmesinde kompleks oluşumu görülemediği, bu sonuç ise KET molekülünün bir kısmının serbest ve CD boşluğu dışında olduğu fikrini desteklemektedir.

Yapılan DSC çalışmalarıyla elde edilen DSC eğrilerinden ürünlerde kompleksleşmeyen misafir molekül yüzdeleri semikantitatif olarak Eşitlik 10 kullanılarak hesaplanmış, Tablo 27'de sonuçlar belirtilmiştir. Buna göre KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) ÇY, KLT: DİMEB (1:1) PK, KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) PK ürünlerindeki misafir molekülleri % 100 kompleksleşmiştir.

#### **IV.2.3. X-Işını Kırınımı Çalışmaları**

İlaç ve CD arasındaki etkileşimin araştırılmasında DSC, DTA, TG, DTG gibi termoanalitik yöntemlerin yanısıra FT-IR ve X-Işını kırınımı gibi yöntemler de kullanılabilir (172).

X-ışını kırınımı ile kristal CD-içerik bileşiklerindeki misafir-ev sahibi etkileşimlerinin doğası aydınlatılabilmektedir. Örneklerin toz kristalinitelerindeki değişimler, kırınım şekilleri karşılaştırılarak incelendi. KLT: $\gamma$ -CD (1:1) molar oranlı sistemlere ait X-ışını kırınımı şekilleri Şekil 89'da verilmiştir. KLT ve  $\gamma$ -CD (Şekil 89-1 ve 2)' ye ait difraktogramlar, onların spesifik kristal karakterlerini belirten bir seri derin pikler göstermektedir. KLT: $\gamma$ -CD FK ürününe ait X-ışını kırınımı şekli (Şekil 89-3) incelendiğinde tek tek her bir bileşenin spektralarının superpozisyonu görülmektedir. Buna dayanarak yeni bir yapının oluşmadığı söylenebilir. Fiziksel karışım (FK) ile örme yöntemi (ÖY) birbiriyle karşılaştırıldığında, kristalinite sadece küçük bir değişme tespit edilmiştir. ÖY ürününde görülen KLT'ün kristalinitesi FK ürünündekiyle hemen hemen aynıdır. Kristalinite bu küçük artış, KLT: $\gamma$ -CD'nin birbirleriyle karışmış kristal partiküllerinin oluşumuna bağlı olabilir. Saf maddeler ile onların fiziksel karışımlarına ait benzer difraktogramların varlığı, fiziksel karıştırma işleminin maddenin yapısı üzerine bir etkisi olmadığını gösterir. PK ürününe ait kırınım şekli incelendiğinde (Şekil 89-5) ise

piklerin derinliğinde ve sayısında azalma görülmüştür. Kırınım şekli tamamen difüze olmuş PK ürününün kristalinitesinde görülen belirgin azalma, ürünün amorf yapıda olduğunu gösterir. ÇY sisteminde (Şekil 89-6), değişik sıcaklıklardaki çözünürlüklerine göre içerik kompleksi, serbest KLT ve  $\gamma$ -CD' i içermektedir. Buna dayanarak ÇY sisteminde KLT'e ait  $2\theta = 10, 13.20$  ve  $24.50^\circ$  lerde ve  $\gamma$ -CD' ne ait  $2\theta = 5, 10.5, 16$  ve  $22^\circ$  lerde pikler tespit edilmiştir.

Tüm bu sonuçlar, PK ürünlerinde KLT'ün  $\gamma$ -CD'nin boşluğu içine dahil edildiği amorf bir yapıya sahip yeni bir katı fazın varlığını ortaya koyarak, KLT ile  $\gamma$ -CD arasında bir etkileşim olduğunu gösterir.

KET, HP- $\beta$ -CD ve KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) sistemine ait X-ışını kırınımı grafikleri Şekil 90'da gösterilmiştir. Şekil 90-1'de KET'e ait difraktogramda kristal yapısının bir göstergesi olarak bir seri şiddetli pik görülürken, HP- $\beta$ -CD'e ait Şekil 90-2'de ise karakteristik bir pik görülmemektedir. HP- $\beta$ -CD difraktogramlarında herhangi bir pikin görülmemesi bu bileşiğin amorf doğasına bağlıdır. Fernandes ve ark. (62), tarafından HP- $\beta$ -CD'in X-ışını kırınımı yöntemi kullanılarak karakterize edildiği literatürde bildirilmiştir.

KET:HP- $\beta$ -CD FK ürününe ait X-ışını kırınımı şeklinin (Şekil 90-3) tek tek bileşenlerin spektralarının süperpozisyonu ile eşdeğer olduğu görülür ki, bu da yeni bir yapının oluşmadığını gösterir. Şekil 90-3 ile ÖY ürününe ait olan difraktogram Şekil 90-4 ile karşılaştırıldığında, kristalinite de çok küçük bir değişme görülmüştür. Her iki üründe de  $2\theta = 18^\circ$ 'de karakteristik pik tanımlanabilmektedir. KET'in kristalinitesi FK ve ÖY ürünlerinde hemen hemen aynıdır. Bahsedilen kristalinite kavramı KET:HP- $\beta$ -CD'in karışım halinde kristal partiküllerinin oluşumuna bağlı olabilir. ÖY ürünü, FK ürününün kırınım şekline benzer bir yapı gösterirken, PK ürününde (Şekil 90-5) daha seyrek ve daha düşük şiddetle pikler izlendi. Kristalinite deki bu azalma amorf PK ürününde açık olarak görülmektedir.

Bu sonuçlar PK ürünlerinde KET ile HP- $\beta$ -CD arasında bir etkileşim olabileceğini ve KET'ün CD boşluğunda kompleksleşerek kendi kristalinitesinden daha düşük kristaliniteye sahip yeni bir katı fazın varlığını ortaya koymaktadır.

#### **IV.2.3. FT-IR Çalışmaları**

Yürüttüğümüz FT-IR çalışmalarına bağlı olarak, KLT: DİMEB (1:1) PK ürününe ait FT-IR spektrumu Şekil 91'de gösterilmiştir. DİMEB'e ait spektrum ürünün

spektrumundan çıkarılmış ve etkileşime bağlı olarak oluşan değişimleri içeren fark spektrumu gösterilmiştir. Önemli değişimlerin gerçekleştiği iki bölge vardır. Aromatik halka iskelet şekilleri (dikdörtgen içine alınmış bölge) etkileşim ile halka yapısının etkilendiğini göstermektedir.  $1450\text{ cm}^{-1}$  nin yanlarında bulunan iki pikin kaybolduğu ve  $1449\text{ cm}^{-1}$  da yeni, geniş bir bantın oluştuğu tespit edildi.  $1305$  ve  $1263\text{ cm}^{-1}$  deki piklerinin kaybolması ise etken maddeye ait merkezi  $\pi$  bağı olmayan grubun etkilendiğine işarettir.

KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) ÖY ürününe ait spektrumda, benzer değişimler düşük dalga sayısına doğru piklerin pozisyonlarında hafif kaymalar şeklinde görülmektedir (Şekil 92). Diğer taraftan, KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) PK ürününe ait spektrumdaki bantların yerlerinde önemli değişimler görülmekle birlikte,  $1305$  ve  $1263\text{ cm}^{-1}$  deki pikler tanımlanmaktadır (Şekil 93).

Kompleksleşmeye katılan KET'ün fonksiyonel gruplarına ait bantların FT-IR spektroskopik tespiti ile kompleks oluşumu hakkında daha çok veri elde edilmiştir. Farmasötik tip HP- $\beta$ -CD kullanılarak hazırlanan KET: HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY ürününe ait FT-IR spektrumu Şekil 94'de gösterilmiştir. KET spektrumundaki  $1646\text{ cm}^{-1}$  daki amit-I bantı kaybolmuş ve  $1626\text{ cm}^{-1}$  da genişlemiş yeni bir bant tespit edilmiştir. Bu sonuç N-H eğilmesinin yanı sıra C=O gerilim vibrasyonunun amit-I normal şekline yüksek bir katılımda bulunmasından dolayı amit grubunun C=O bölümünden bir etkileşim olduğunun bir göstergesidir. Amit grubunun diğer şekilleri daha az oranda etkilenmiştir.  $1554\text{ cm}^{-1}$  deki amid-II bantının sadece  $1557\text{ cm}^{-1}$  ye kaymış olduğu, KET'ün diğer bantlarında olduğu gibi,  $1291\text{ cm}^{-1}$  deki amid-III bantının ise hiç kaymadığı görüldü. Bu değişimler, bağlanmanın C=O grubundan olduğuna dair verileri desteklemektedir. (Amit-I bantına N-H gerilmesi, Amit-II bandına N-H eğilmesi ve Amit-III bandına ise C-N gerilmesi hakimdir). Amit-III bantı da incelendi ve hiçbir değişiklik olmadığı görüldü.

$1646\text{ cm}^{-1}$  de görülen amit-I bantının endüstriyel tipteki HP- $\beta$ -CD kullanıldığında etkileşim sonrasında tamamının  $1626\text{ cm}^{-1}$  a kaydığı görülmüştür (1:2 molar orandaki PK ürünüde görülmektedir, Şekil 95). Halbuki farmasötik tipteki HP- $\beta$ -CD kullanıldığında  $1646\text{ cm}^{-1}$  de hala bir bant görülmekte olup, bu da serbest KET'ün varlığına işarettir (Şekil x). 1:1 ve 1:2 ürünlerine ait FT-IR spektrumları kıyaslandı (Şekil 96) ve kullanılan CD konsantrasyonunun artırılmasıyla etkileşimin daha yüksek olduğu görüldü.  $1646\text{ cm}^{-1}$ deki bantın  $1626\text{ cm}^{-1}$ e 1:1 oranında hazırlanana oranla daha çok kaydığı tespit edildi.

Yukarıda anlatılan farklılıklar değişik tipteki HP- $\beta$ -CD'lerin glukopiranoz halkalarının bulunduğu bölgelerin farklı olmasıyla açıklanabilir. 1200-1000  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki piklerin yüksek şiddette olmaları farmasötik tipteki HP- $\beta$ -CD'nin endüstriyel tipine oranla daha fazla saf halde olduğunu gösterir. Endüstriyel tipine oranla bağlanma bölgeleri çok iyi tanımlanmıştır ancak sayıca daha azdır (Şekil 97).

### IV.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar

Mikrobiyolojik çalışmalar ile etken maddelerin ve bunlarla hazırlanan bazı ürünlerin inhibisyon zon çapları ölçülerek antimikotik aktiviteleri tespit edildi. Benzer yöntemle Pedersen ve arkadaşlarının (160) yaptıkları bir çalışmada ekonazol ve mikonazolün antimikotik aktiviteleri ölçülmüş, ekonazol- $\beta$ -CD kompleksinin aktivitesi fiziksel karışımlara oranla daha yüksek bulunmuştur.

KLT ve KLT: $\gamma$ -CD (1:1) ve (1:2) molar oranlı PK ürünlerinin 0.1-12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  konsantrasyondaki çözeltilerine ait inhibisyon zon çapları incelendiğinde, birbirine yakın oldukları görüldü (Şekil 98 ve Tablo 28).

KET, KET:HP- $\beta$ -CD (1:1) ve (1:2) PK; KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) ve (1:3) ÖY ürünlerine ait 0.025-12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  konsantrasyon aralığındaki çözeltilerin aktivitelerine ait ölçüm sonuçlarına göre ise, KET:HP- $\beta$ -CD (1:1) PK ürününün inhibisyon zon çapının konsantrasyon yükseldikçe KET'e oranla arttığı gözlenmiştir. Elde edilen sonuç püskürterek kurutma yöntemiyle çözünen etken madde miktarının artması şeklinde açıklanabilirken, bu ise amorf yapıdaki içerik kompleksinin oluşumuna ve agar ortamına difüzyonunun artmasına bağlıdır (Şekil 99, Tablo 29).

### IV.4. Hazırlanan Farmasötik Şekillere Ait Çalışmalar

#### IV.4.1. Vajinal Supozituvarlara Ait Çalışmalar

Mantar enfeksiyonları içerisinde vajinite sıklıkla rastlanmakta, sentetik imidazol ve triazol türevlerinin vajinal uygulamaları genellikle bu gibi enfeksiyonların lokal tedavisinde önem kazanmaktadır. Buna bağlı olarak KLT ve KLT: $\gamma$ -CD (1:1) ÖY ürünü ile KET ve KET: HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY ürünü içeren vajinal supozituvallar değişik sivağlar (ASC, MM) kullanılarak hazırlandı ve Tablo 31'de görülen bazı fiziksel özellikleri araştırıldı. ASC vajinal supozituvallarının erime süreleri KLT supozituvalları için, 5.05-5.75 dk; KET supozituvalları için ise 4.72-6.53 dk arasında tespit edildi. Etken maddelerin ASC ve MM sivağlarına inkorpore edilmesiyle sivağların erime sürelerinin azaldığı görülürken, ürünlerin inkorpore edilmesiyle bu azalmanın genellikle daha fazla



olduğu tespit edildi. Buna dayanarak farmasötik ve terapötik açıdan ASC supozituvularının daha iyi sonuçlar verdiğini söyleyebiliriz.

Etken madde, KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) ÖY ve KET: HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY ürünlerini içeren hidrofilik (MM) ve lipofilik (ASC) vajinal supozituvularının salım profillerinin sonuçlarına göre, MM supozituvulardan etken maddenin salımı, ASC vajinal supozituvulardan daha yüksek bulundu. Bu sonuç; kompleks ve hidrofilik sivağ arasındaki zayıf etkileşimi göstermektedir. KLT:  $\gamma$ -CD (1:1) ÖY içeren supozituvulardan etken maddenin salımı yalnız KLT içeren supozituvulara göre daha düşük bulunmuştur. İn vitro difüzyon bulgularının varyans analizine göre 60. ve 120. dakikalardaki farklılık anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). Nitekim komplekslerin supozituvulardan salım mekanizmasını incelersek, lipofilik sivağda çözünmeyen kompleks partiküllerinin suspande halde bulunduğu, bu partiküllerin su-yağ ara yüzeyine sedimentasyonla taşındığı, daha sonra da CD'lerin hidrofilik karakterine bağlı olarak partiküllerin çözünecekleri sulu tabakanın içine girdikleri bilinmektedir (67). Dissolusyon sonrasında kompleks kısmen ayrışacak ve serbest ilaç oluşacaktır. Yağ/Su partiyon katsayısı yüksek olan ilaç kullanıldığında, bu serbest ilaç yağimsı tabakaya tekrar geri difüze olarak sonuçtaki ilaç salımı azalabilmekte, düşük stabilite sabiti olan ilaçlar için kompleksleşme ile sağlanan gelişme bahsedilen geri difüzyon sebebiyle sınırlanmaktadır. Bu sonuç; çalışmalarımızın devamında, hazırladığımız diğer farmasötik şekillerde etken madde olarak KET'ü kullanmamızda bir etken olmuştur. Etken madde ve içerik kompleksini içeren vajinal supozituvulardan etken maddenin salım profilleri Şekil 103-Şekil 106'da gösterilmiştir. Hazırlanan vajinal supozituvulara ait kinetik modeller Tablo 43'de görülmektedir. K değerlerinin 0.0002 ile 1.215 arasında değiştiği görülmüştür. KET:HP- $\beta$ -CD (1:3) ÖY içeren MM vajinal supozituvularda salım hızı yaklaşık olarak 2.5 kat artarken, bu artış ASC vajinal supozituvularında 4.5 kat olarak bulunmuştur. Ayrıca KET ve ürün içeren ASC ve MM supozituvularının in vitro difüzyon bulgularının varyans analizine göre tüm zaman dilimlerinde sivağlar ve içerikler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

#### **IV.4.2. Merhemlere Ait Çalışmalar**

Ciltte görülen mantar enfeksiyonlarının topikal tedavisinde kullanılmak amacıyla iki farklı merhem ve bir jel formülasyonu hazırlanmıştır. Bu tip yarı katı preparatlar üzerinde, deriye yayma, tüpten çıkartma, karışabileceği sıvı ile katının karışabilme yeteneği ve etken maddenin sivağlardan serbestleşmesi hususunda reolojik çalışmaların

önem kazanmasından dolayı reolojik incelemeler yapıldı. Bir reolojik çalışmada ilk basamak reolojik verilerin toplanarak sistemin hangi tip davranış gösterdiğini belirlemektir (240). Örneğin döndürülerek uygulanan kuvvete olan cevabının ölçülmesi esasına dayanarak çalışan çift eksenli silindir tip rotasyonel viskometre olan Haake Rotovisko ile alınan sonuçlara göre araştırılan merhemlerin akış eğrilerinin genellikle tiksotropik özellik gösterdiği bulunmuştur (Şekil 107 ve Şekil 108). Nitekim tiksotropi, emülsiyon, suspansiyon, losyon, krem ve merhemler için aranılan bir özelliktir. Tiksotropi arttıkça çökme hızı azalır (85). KET ve KET: HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY içeren merhemlerin tiksotropik alanları sırasıyla  $5.84 \times 10^6$  mPa/s,  $1.35 \times 10^7$  mPa/s ve  $7.69 \times 10^5$ ,  $-4.52 \times 10^5$  mPa/s olarak saptandı. Bu sonuçlara göre merhemlerin jele oranla daha yüksek tiksotropik davranış gösterdikleri görülmektedir. Viskoelastik ölçümler, sıvıların viskoz özelliklerini ve katıların elastik özelliklerini gösteren mekanik özelliklere dayanırken, merhemlerin deriye sürülmesi veya içine bir etken madde katılması esnasında oluşan reolojik değişmelerin incelenmesinde kullanılır (77). Yarı katı preparatlar hem katı hem de sıvının özelliklerini gösterir. Bir maddenin viskoelastisitesini tespit edebilmek için dinamik veya kinematik ölçümlerin yapılması gereklidir (183). Bu amaçla yapılan dinamik osilasyon testlerine göre verilen frekans altında, jellerin viskozdan çok elastik yapı gösterdiği ve saklama modülünün ( $G' =$  Elastik bileşen) kayıp modülünden ( $G'' =$  Viskoz bileşen) yaklaşık bir kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Etken maddelerin hazırlanan merhemlerden salım profilleri incelenmiş, ürün ve KET içerenler kıyaslanmıştır. Tüm zaman dilimlerimde (30., 60., 120. ve 240.) in vitro difüzyon bulgularına ait varyans analizi sonuçlarına göre KET ve ürün içeren formülasyonlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Merhem sıvağının hidrofilik ve lipofilik karakterinin CD ile kompleksleşmiş ilaç içeren preparattan ilaç salımı üzerinde büyük etkisi vardır (186, 236). Şekil 117-Şekil 120'de sırasıyla hidrofilik non-iyonik merhemlerden, makrogolik merhemlerden ve jellerden salım görülmektedir. Bu formülasyonlara ait kinetik değerlendirmelere göre daha çok Langenbucher kinetiği elde edilmiş, K değerlerinin ise 0.02-0.165 arasında değiştiği görülmüştür. Ürün içeren formülasyonların tümünden etken maddenin salımı yalnız KET içerenlere oranla daha yüksek bulunmuş, hidrofilik non-iyonik merhemde bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Jellerden salınan ilaç miktarı merhemlere oranla daha yüksek bulunmuştur. İçerik kompleksleşmesiyle KET'ün salım hızının arttığı açıktır. CD kompleksinden KET'ün artan salımı, kompleksin hızlı çözünmesi

veya merhem sıvağına düşük bağlanma afinitesine bağlı olmasıyla açıklanabilir. Benzer bir sonuç Otagiri ve arkadaşlarının (158) yaptıkları bir çalışmada betametazonun  $\beta$ - ve  $\gamma$ -CD ile hazırlanan komplekslerini içeren hidrofilik merhemlerden, Preiss ve arkadaşlarının (167) yaptıkları bir çalışmada ise hidrokortizonun  $\beta$ -CD ve HP- $\beta$ -CD ile hazırlanan komplekslerini içeren hidrojellerden salınan etken madde miktarları yalnız etken madde içerenlere oranla daha yüksek bulunmuştur. Şekil 120'de % 2 KET içeren iki ticari merhemden ilaç salımı görülmekte ve hazırladığımız merhem ve jellerden etken madde salımının piyasada bulunan ticari preparatlara oranla 1.5-2 kat daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir.

Sıçan derisi üzerine KET ve KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY ürününü içeren hidrofilik noniyonik merhemlerin uygulanması ile yapılan in vivo permeasyon çalışmasının sonucunda kanda KET tespit edilmemiştir. Bu sonuç ise KET'ün yüzeysel uygulamasının sistemik absorpsiyonla sonuçlanmadığını göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, 12 sağlıklı gönüllünün sırt, kol ve göğüslerine ve köpeklerin de aşınmış derilerine % 2'lik 10 g KET kremi uygulandığında serum konsantrasyonlarında bir değişiklik meydana gelmediği bildirilmiş, bu sonuçların da çalışmamızla paralellik gösterdiği görülmüştür (110, 205).

#### **IV.4.3. Kapsüllere Ait Çalışmalar**

Hazırladığımız katı ilaç şekillerinden KET ve ürün içeren kapsüller üzerinde ağırlık sapması ve dezintegrasyon çalışmaları yapıldı ve sonuçların farmakope standartlarıyla uyumlu olduğu görüldü. 37°C distile su içerisinde 6 kapsül üzerinde yapılan dağılıma testi sonucunda kapsüllerin tümü sırasıyla ortalama olarak 5.93 ve 9.9 dk içerisinde dağılmıştır.

KET ve ürün içeren kapsüllerin dissolusyon sonuçları Şekil 123 ve Şekil 124'de verilmiştir. KET'ün asit ortamdaki yüksek çözünürlüğüne bağlı olarak, SMV içerisinde yüksek salım değerleri elde edilmiş, ürünün kullanıldığı kapsüllerde salım hızında yalnız KET içerenlere oranla bir artış kaydedilmemiştir ( $p>0.05$ ). SBV içerisinde ürün içeren kapsüllerin çözünme hızı yalnız etken madde içeren kapsüllere oranla daha yüksektir. Salım hızlarındaki artış 1.5 kat olarak tespit edilmiş, 10. ve 30. dakikalardaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Kinetik değerlendirmelerine göre KET içeren kapsüller SMV'de RRSBW kinetik modelini ( $K=0.5744$ ) gösterirken, diğer tüm kapsüller her iki vasatta da Langenbucher kinetiğini göstermişlerdir.

#### IV.4.4. Tabletler Ait Çalışmalar

Değişik tablet yardımcı maddeleri (Avicel pH 101, mısır nişastası, püskürterek kurutulmuş Lactopress ve susuz Lactopress) kullanılarak hazırlanan KET içeren A-tabletleri ve KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY ürününü içeren B-tabletleri üzerinde ağırlık sapması kontrolü yapılarak sonuçların farmakope standartlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür (208; Tablo 35). Tabletlerin dağılma süreleri 1.02-14.8 dk arasında değişirken, sonuçlar KET tabletlerinin USP XXIII'de 10 dk olarak belirtilen dağılma süresine yakın bulunmuştur. Mısır nişastasının kullanıldığı II-A tabletlerinin dağılma süresi belirgin olarak düşük bulundu (1.02 dk). Bu da avicel ve mısır nişastasının birlikte kullanıldığında oluşan sinerjizmayla avicelin su penetrasyonunu hızlandırmasını ve bunun sonucunda mısır nişastasının şişmesini açıklamaktadır (117). Bu sonuca paralel olarak Tarımcı ve arkadaşları'nın etken madde olarak indometazin ve değişik dağıtıcı maddeleri (Mikrokristal selüloz, nişasta, CMC, primojel, siklodekstrin polimeri) kullanarak direkt basım yöntemiyle hazırladıkları tabletlerden en düşük dağılma süresine sahip olan tabletlerin mısır nişastası içerenler olduğunu bildirmişlerdir (204). VB-tabletleri dışında B-kodlu tabletlerin (8.02-14.81 dk) A-kodlu tabletlere (1.02-13.0 dk) oranla daha uzun sürede dağıldığı görüldü. A- ve B-tabletlerinin sertlik değerleri birbirine yakın bulunsada, A-tabletlerinin sertlikleri, B-tabletlerinden daha yüksek bulunmuştur, buna bağlı olarak da friabiliteleri daha düşüktür. Tüm tabletlerin friabiliteleri % 0.8'den düşük çıkmıştır. Bunların içerisinde en yüksek sertliğe sahip olan avicel ve püskürtülerek kurutulmuş Lactopressin birlikte kullanıldığı IIIA tabletleridir. Susuz ve püskürterek kurutulmuş Lactopresslerin formülasyonlara katılması ile tabletlerin sertliklerinde azalma görülmüştür. Tabletlerde çap/kalınlık oranının en fazla 4 olması gerektiği Güven (72) tarafından belirtilmiş, hazırlanan tabletlerde bu oranın 2.98-3.17 arasında değiştiği tespit edilmiştir.

A ve B-kodlu tabletlerin SMV'ndeki dissolusyon profilleri Şekil 125 ve Şekil 126'da gösterilmektedir. Püskürterek kurutulmuş ve susuz Lactopressi içeren IV-A ve V-A kodlu tabletler ilaç içeriğinin tamamını ilk 15. dk'da verirken, diğerlerinin içeriğinin % 100'ünü ancak 2 saat içinde verdikleri görülmüştür. Görüldüğü üzere II-B, IVB ve V-B tabletlerinin dissolusyonları 15. dk'da maksimum seviyeye ulaşmıştır. Nitekim KET ve ürün içeren tabletlerin dissolusyonu kapsüllerde olduğu gibi SMV'de yüksek bulunmuş, etken madde salımı % 100'e ulaşmıştır. A kodlu I-IV, I-V ve B kodlu I-IV, I-V tablet formülasyonlarının in vitro dissolusyon bulguları arasındaki farklılık 60. dakikaya dek tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Tabletlerin SBV içerisinde dissolüsyon profilleri incelendiğinde, A-kodlu tabletlerde maksimum çözünme hızını % 35 olarak IV-A ve V-A tabletleri vermiştir. Bu sonuç Lactopresslerin çok iyi dissolüsyon özellikleri gösterdiklerini ve direkt basım için ideal yardımcı maddeler olduklarını desteklemektedir (lit). İn vitro dissolüsyon bulgularının varyans analizine göre hazırlanan tüm formülasyonlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). Kinetik değerlendirmelerine göre her iki formülasyon da (Bt)<sup>a</sup> kinetik modelini göstermiştir ( $K_{IVA}=0.9642$ ,  $K_{VA}=0.8901$ ). B-kodlu tabletlerin A-kodlu tabletlere göre daha yüksek salım profili gösterdiği ve salımda 1.5-2.5 kat artış sağlandığı; Langenbucher kinetiğini verdikleri ( $K_{IVB}=0.5842$ ,  $K_{VB}=0.8312$ ) görülmüş, ürün içeren tabletlerle elde edilen yüksek dissolüsyon sonuçları ile etken maddenin çözünürlüğünün arttırıldığına ait diğer sonuçlar da desteklenmiştir.

#### **IV.4.4.1. Biyoyararlanım çalışmaları**

İN vivo çalışmasında oral yoldan kullanılmak üzere hazırlanan tabletlerin (VA ve VB) biyoyararlanımlarının belirlenmesi amacıyla, konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alanlar ( $EAA_{0 \rightarrow 720}$  ve  $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ ) lineer yamuklar kuralı ile hesaplandı. Diğer farmakokinetik parametreler ise soyma yöntemi kullanılarak EKKAR (en küçük kareler) ile hesaplandı. Sonuçlar tek kompartmanlı kinetik modele göre irdelendi (94, 103, 108). Elde edilen sonuçlara göre, KET:HP- $\beta$ -CD(1:2) ÖY ürününü içeren VB tabletlerinin, yalnız KET içeren VA tabletlerine oranla  $EAA_{0 \rightarrow 720}$  ve  $C_{max}$  değerlerinde sırasıyla 1.44 ve 1.7 kat artış kaydedilmiştir. Yine VB tabletlerinin ka değeri VA tabletlerinkine kıyasla 1.3 kat daha yüksek bulunmuştur (Tablo 42). Bu biyoyararlanım parametrelerine bakarak, KET:HP- $\beta$ -CD(1:2) ÖY ürününü içeren VB tabletleri absorpsiyon hızı ve absorpsiyon oranı bakımından VA tabletlerine oranla beklediği gibi çok daha iyi sonuç vermiştir (Şekil 134). Nitekim aynı tabletlerin in vitro dissolüsyon profilleri de incelendiğinde; SMV'nda her iki tip tabletin arasında bir fark görülmemiş, tabletlerin % 90'ından fazlası ilk 7.5 dk içerisinde çözünmüştür. Ancak, SBV'nda VB tabletlerinden salınan KET %'sinde yaklaşık olarak 2 kat artış gözlenmiştir. Bu sonuçlardan dolayı KET'ün in vivo olarak da mide-bağırsak ortamındaki artan çözünürlüğü nedeniyle söz konusu biyoyararlanım parametreleri yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, ürün içeren formülasyon geliştirilmesinin KET'ün biyoyararlanımını arttırmada başarılı olduğu gözlenmiştir.

KLT ve KET'ün CD'lerle inklüzyon bileşikleri hazırlanarak, lipofilik yapıdaki bu iki maddenin sudaki çözünürlüklerinin geliştirilmesi amacıyla fizikokimyasal özellikleri araştırılmış, etken madde ve ürünler farklı dozaj şekillerinde kullanılarak, hazırlanan formülasyonlar değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar özet olarak aşağıda sıralanmıştır:

1. Etken madde ve değişik CD'ler ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, HP- $\beta$ -CD, RAMEB, DİMEB, MEB) kullanılarak yapılan hızlı çözünürlük çalışmaları sonucunda ekonomik koşullar da göz önünde bulundurularak çalışmalarımızda KLT için  $\gamma$ -CD ile DİMEB, KET için HP- $\beta$ -CD ile MEB kullanılmasına karar verilmiştir. Söz konusu CD'ler etken maddelerin çözünürlüğünü en fazla arttırmışlardır.
2. KLT ile 1:1 ve 1:2 ve KET ile 2:1, 1:1, 1:2 ve 1:3 (etken madde:siklodekstrin) molar oranlarında hazırlanan ürünlerin in vitro dissolusyon çalışmaları yapılmış, özellikle örme ve püskürterek kurutma yöntemleriyle hazırlanan ürünlerle yüksek dissolusyon profilleri gözlenmiştir.
3. Etken madde ve CD'lerle faz çözünürlük çalışmaları yapılmış KLT ile B<sub>s</sub>, KET ile A<sub>L</sub> tipi faz çözünürlük diyagramları elde edilmiştir. Stabilite sabiti KLT ile daha düşük bulunmuştur.
4. Etken maddeler ve püskürterek kurutma ile elde edilen ürünler üzerinde partikül büyüklüğü dağılım çalışmaları yapılmış, yüzey alanları bulunmuştur. Ayrıca yüzey morfolojileri elektron tarama mikroskopisi (SEM) çalışmalarıyla da incelenmiş, püskürterek kurutma yönteminin çoğu küresel şekilli eş boyutlu partiküllerin oluşumuna olanak sağladığı, orijinal morfolojilerinin belirgin bir şekilde değiştiği, bunun da yeni bir katı fazın oluşumuna işaret olduğu görülmüştür.
5. Etken maddelerin sudaki çözünürlüğü üzerine yardımcı maddelerin ( $\alpha$ -hidroksi asitler, polimerler) etkileri araştırılmış, tartarik asit, polivinilprolidon ve sodyum karboksimetil selülozun en fazla artışı sağladığı tespit edilmiştir.

6. Hazırlanan ürünlerle sudaki çözünürlük arttıkça, partiyon katsayısı, yüzey gerilim ve ıslanabilirlik gibi fizikokimyasal özelliklerde azalma görülmüştür.
7. Etken maddelerin dissolusyonları için ürünlere oranla daha fazla enerjiye gereksinim olduğu görülmüştür. Bu sonuç, içerik kompleksi oluşumunu desteklemektedir.
8. İçerik komplekslerinin tanımlanabilmesi amacıyla yürütülen termoanalitik çalışmalar (DSC, TG, DTG, DTA) sonucunda, fiziksel karışım dışındaki diğer yöntemler ile etken madde ve CD arasında bir etkileşim olduğu gözlenmiştir.
9. İlaç:CD etkileşiminin araştırılmasında, X-ışını kırınımı ve FT-IR gibi analiz yöntemleri de kullanılmış, X-ışını kırınımı ile yapılan incelemelerde, kristalinitedeki azalma özellikle püskürterek kurutulan amorf ürünlerde açıkça görülmüştür, bu sonuç da püskürterek kurutulan ürünlerde etken madde ile CD arasında bir etkileşimin söz konusu olduğunu ve etken maddenin CD boşluğunda kompleksleşerek kendi kristalinitelerinden daha düşük kristaliniteye sahip yeni bir katı fazın oluştuğunu göstermektedir.
10. FT-IR çalışmaları ile incelenen ürünlerin spektrası incelenerek, KLT:  $\gamma$ -CD(1:1) ÖY, KLT:DİMEB(1:1) PK, KET:HP- $\beta$ -CD ÖY ürünlerinin bantlarının yerlerinde değişimler tespit edilmiştir. Bu da CD ile etken madde arasında bir etkileşimin olduğuna işaretler.
11. Mikrobiyolojik çalışmalar yapılarak, çalışmada kullanılan ürünlerin inhibisyon zon çapları agar difüzyon yöntemi ile ölçüldü. KLT ile hazırlanan ürünlerde KLT'e oranla bir fark bulunamaz iken, KET:HP- $\beta$ -CD (1:1) PK ile inhibisyon zon çapında artış görülmüştür. Bu durum, püskürterek kurutma yöntemi ile amorf yapıdaki içerik kompleksinin oluşarak çözünen etken madde miktarının artması sonucunda agar ortamına difüzyonun artması şeklinde açıklanmıştır.
12. Etken maddeleri, KLT: $\gamma$ -CD (1:1) ÖY ve KET:HP- $\beta$ -CD(1:3) ÖY ürünlerini içeren vajinal supozituarlar hazırlanmış, gerekli fiziksel kontrolleri yapılarak, in vitro difüzyonları incelenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, lipofilik ASC (adepts solidus

compositus) supozituarlarından salım hızı hidrofilik MM (massa macrogoli) supozituarlarına göre daha yüksek bulunmuştur. Ürün içeren supozituarlar KLT içerenlere göre daha düşük, KET içerenlere göre ise daha yüksek salım hızı gösterdiğinden, bu sonuç, çalışmalarımızın devamında etken madde olarak, KET'ü kullanmamızda bir faktör olmuştur.

13. Hazırlanan merhemler reolojik açıdan incelenmiş, akış eğrilerinin genellikle tiksotropik özellik gösterdikleri izlenmiştir. Tüm formülasyonların in vitro diffüzyonları tamamlanmış, KET:HP- $\beta$ -CD(1:2) ÖY ürününü içeren formülasyonlardan etken maddenin salımı yalnız etken madde içerenlere oranla daha yüksek bulunmuştur. En yüksek salım, jel tipi formülasyonla elde edilmiştir. Ayrıca hazırlanan formülasyonlardan piyasa bulunan ticari preparatlara oranla daha yüksek salım izlenmiştir.
14. KET içeren hidrofilik non iyonik merhemlerin sıçan derisi üzerine tatbik edilerek, in vivo permeasyonları incelenmiş, KET'ün yüzeysel uygulamasının sistemik absorpsiyonla sonuçlanmadığı görülmüştür.
15. Hazırlanan katı ilaç şekillerinden KET ve KET:HP- $\beta$ -CD (1:2) ÖY ürününü içeren kapsüllerin in vitro dissolusyonları incelenmiştir. Buna göre ürünün kullanıldığı kapsüllerin çözünme hızı yalnız KET içerenlere oranla daha yüksek bulunmuştur.
16. KET içeren (A tabletleri) ve KET:HP- $\beta$ -CD(1:2) ÖY ürününü içeren (B tabletleri) üzerinde çeşitli kontroller yapılarak, SMV ve SBV'de in vitro dissolusyonları incelenmiş, en yüksek çözünme hızını SBV'nda VA ve VB tablet formülasyonlarının verdiği görülmüştür.
17. Tabletlerle en ideal in vitro salım hızının V nolu formülasyonlarla elde edilmesine bağlı olarak, tavşanlar üzerinde oral in vivo absorpsiyon çalışması yapılmıştır. Biyoyararlanım parametreleri incelenmiş, KET:HP- $\beta$ -CD(1:2) ÖY ürününü içeren VB tabletleri absorpsiyon hızı ve absorpsiyon oranı bakımından yalnız KET içeren VA tabletlerine oranla daha yüksek sonuç vermiştir.



18. Hazırlanan tüm formülasyonlar kinetik açıdan değerlendirilmiş, gösterdikleri uygun kinetik modeller tespit edilmiştir. Tüm in vitro dissolusyon ve difüzyon bulguları istatistiksel açıdan irdelenmiştir.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmalar, sudaki çözünürlüğü düşük olan ilaçların CD'lerle fizikokimyasal özelliklerinin olumlu yönde geliştirilebildiğini, hazırlanan inklüzyon bileşiklerini içeren farmasötik formülasyonlardan etken maddelerin in vitro salımlarının ve biyoyararlanımlarının artırılarak, biyofarmasötik özelliklerinin geliştirilebildiğini göstermiştir.



## ÖZET

Bu çalışmanın amacı klotrimazol ve ketokonazolün siklodekstrinler ile içerik bileşiklerinin hazırlanarak bunların farklı dozaj şekillerinde değerlendirilmesidir. Klotrimazol ve ketokonazol antifungal aktivite gösteren imidazol türevleridir.

Bu amaç için söz konusu antifungal ajanların fizikokimyasal özelliklerinin ve biyoyararlanımlarının geliştirilmesi için, değişik tipteki siklodekstrinler ( $\gamma$ - siklodekstrin, dimetil- $\beta$ -siklodekstin, hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin, metil- $\beta$ -siklodekstrin) kullanılmıştır.

Etken madde ve ürünlere ait partiyon katsayısı, yüzey gerilim, ıslanabilirlik, değişik sıcaklıklarda çözünme ısısı gibi fizikokimyasal parametreleri tespit edilmiştir.

İçerik kompleksleri; fiziksel karışım, örme, püskürterek kurutma ve birlikte çöktürme yöntemleriyle 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 molar oranlarında hazırlanmıştır. KLT, KET ve ürünlere ait in vitro dissolusyon çalışmaları tamamlanmıştır. Etken maddelere ait stabilite sabitleri faz çözünürlük çalışmaları ile tespit edilmiştir. Değişik polimer (sodyum karboksimetilselüloz, hidroksipropilselüloz, polivinilprolidon) ve hidroksi asitlerin (tartarik, sitrik ve malik asitler) etken maddelerin sudaki çözünürlükleri üzerine etkileri araştırılmıştır.

Optimum dissolusyon profili veren ürünlerin ve etken maddelerin inhibisyon zon çapları mikrobiyolojik olarak ölçülmüş, ürünlerin tanımlanabilmeleri için DSC, TG-DTG-DTA gibi termoanalitik yöntemler kullanılmıştır. Etken madde/siklodekstrin etkileşimleri FT-IR spektroskopisi ve X-ışını kırınımı çalışmaları ile incelenmiştir.

Vajinal supozituar (F1-F4), dermal merhem (F5 - F10), kapsül (F11, F12) ve oral tablet (F13, F14) gibi değişik farmasötik dozaj şekilleri hazırlanmış, bunların in vitro difüzyon ve dissolusyon çalışmaları yapılmıştır. Sonuçlar istatistiksel açıdan irdelenmiş ve kinetik açıdan değerlendirilmiştir.

F5, F6, F9 ve F10 formülasyonları üzerinde reolojik ölçümler yapılmıştır. Wistar sıçanlarında F5, F6 formülasyonları kullanılarak in vivo permeabilite çalışmaları ve VA, VB tablet formülasyonları kullanılarak in vivo absorpsiyon çalışmaları tamamlanmıştır.

## SUMMARY

The aim of this study is to prepare inclusion complexes of clotrimazole (CLT) and ketoconazole (KET) with cyclodextrins and evaluate them in different pharmaceutical dosage forms. CLT and KET are imidazole derivatives with antifungal activity.

For this purpose, different types of cyclodextrins ( $\gamma$ -cyclodextrin, dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin, hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, methyl- $\beta$ -cyclodextrin) were used to improve the physicochemical properties and bioavailability of these antifungal agents.

Physicochemical properties as partition coefficient, surface tension, wettability and heat of dissolution on the active materials and products were investigated.

Inclusion complexes were prepared by using physical mixing, kneading, spray-drying and co-precipitation methods in 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 active substance:cyclodextrin molar ratios. In vitro dissolution studies were carried out on CLT, KET and the products. The stability constants of the active substances were determined by phase solubility studies. The effects of different polymers (sodium carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and polyvinylpyrrolidone) and hydroxy acids (tartaric acid, citric acid, malic acid) on the aqueous solubility of the active substances were investigated.

The inhibition zone sizes of the products giving optimum dissolution profiles, were investigated microbiologically. To characterize the products thermoanalytical methods such as DSC, TG, DTG and DTA were used. Drug/cyclodextrin interactions were examined by FT-IR spectroscopy and X-Ray diffraction studies.

Different pharmaceutical dosage forms as vaginal suppositories (F1-F4), dermal ointments (F5 - F10), capsules (F11, F12) and oral tablets (F13, F14) were prepared and in vitro diffusion and dissolution studies were run. The results were evaluated statistically and kinetically.

Rheological measurements were carried out on F5, F6, F9 and F10. In vivo permeability study on the skin of Wistar rats using F5, F6 and in vivo absorption studies on albino rabbits using VA, VB tablet formulations were also carried out.

## KAYNAKLAR

1. Abdel-Moety, E. M., Khattab, F. I., Kelani, K. M., AbouAl-Alamein, A. M. (2002). Chromatographic determination of clotrimazole, ketoconazole and fluconazole in pharmaceutical formulations, *Il Farm.* 57: 931-938
2. Abe, K., Irie, T., Uekama, K. (1995). Enhanced nasal delivery of luteinizing hormone releasing hormone agonist buserelin by oleic acid solubilized and stabilized in hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, *Chem. Pharm. Bull.*, 43, (12): 2232-2237
3. Acartürk, F. (1993). Siklodekstrinlerin ilaçların fiziksel ve kimyasal stabilitesine etkisi. I. Katı haldeki stabiliteye etkisi, *FABAD, J. Pharm. Sci.*, 18: 77-85
4. Acartürk, F. (1993). Siklodekstrinlerin ilaçların fiziksel ve kimyasal stabilitesine etkisi. II. Sulu çözeltideki stabiliteye etkisi, *FABAD, J. Pharm. Sci.*, 18: 87-94
5. Adachi, H., Irie, T., Uekama, K., Manako, T., Yano, T., Saita, M. (1993). Combination effects of *O*-carboxymethyl-*O*-ethyl- $\beta$ -cyclodextrin and penetration enhancer HPE-101 on transdermal delivery of prostaglandin-(E<sub>1</sub>) in hairless mice, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1: 117-123
6. Ahmed, M. O., El-Gibaly, I., Ahmed, S. M. (1998). Effect of cyclodextrins on the physicochemical properties and antimycotic activity of clotrimazole, *Int. J. Pharm.* 171: 111-121
7. Ajsaka, N., Hara, K., Mikuni, K., Hashimoto, H. (2000). Effects of branched cyclodextrins on the solubility and stability of terpens, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 64 (4): 731-734
8. Alton, K. B. (1980). Determination of the antifungal agent, ketoconazole, in human plasma by high-performance liquid chromatography, *J. Chrom. Biomed. Appl.* 221: 337-344

9. Arima, H., Adachi, H., Irie, T., Pitha, J. (1990). Improved drug delivery through the skin by hydrophilic  $\beta$ -cyclodextrins. Enhancement of anti-inflammatory effect of 4-biphenylacetic acid in rats, *Drug Invest.*, 2: 155-161
10. Arima, H., Kondo, T., Irie, T., Uekama, K. (1992). Enhanced rectal absorption and reduced local irritation of the anti-inflammatory drug ethyl 4-biphenylacetate in rats by complexation with water-soluble  $\beta$ -cyclodextrin derivatives and formulation as oleaginous suppository, *J. Pharm. Sci.*, 81: 1119-1125
11. Arima, H., Miyaji, T., Irie, T., Hirayama, F., Uekama, K. (1996). Possible enhancing mechanism of the cutaneous permeation of 4-biphenylacetic acid by  $\beta$ -cyclodextrin derivatives in hydrophilic ointment, *Chem. Pharm. Bull.*, 44: 582-586
12. Atay, T. (1995). Siklodekstrinlerin etken madde çözünürlüğüne olan etkileri, GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü, *Yüksek Lisans Tezi*, Ankara.
13. Athanassiou, G., Michaleas, S., Lada-Chitiroglou, E., Tsitsa, T., Antoniadou-Vyza, E. (2003). Antimicrobial activity of  $\beta$ -Lactam antibiotics against clinical pathogens after molecular inclusion in several cyclodextrins. A novel approach to bacterial resistance, *J. Pharm. Pharmacol.*, 55 (3): 291-300
14. Badcock, N. R. (1982). Micro-determination of ketoconazole in plasma or serum by high-performance liquid chromatography, *J. Chrom. Biomed. Appl.* 306: 436-440
15. Banker, G. S. and Rhodes, C. T. (1990). Modern Pharmaceutics, Drug and The Pharmaceutical Sciences, Vol. 40, Marcel and Dekker, Inc. New YORK and Basel, p.22
16. Barriere, L. B. (1990). Pharmacology and pharmacokinetics of traditional systemic antifungal agents, *Pharmacother.*, 10 (6): 134S-140S
17. Basan, H., Goger, NG., Ertas, N., Orbey, NT. (2001). Quantitative determination of piroxicam in a new formulation (piroxicam-beta-cyclodextrin) by derivative UV spectrophotometric method and HPLC, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 26, 2: 171-178
18. Batzdorf, T., Mullergoymann, C. C. (1993). Release of ketoprofen from aqueous systems in the presence of hydrophilic  $\beta$ -cyclodextrin derivatives, *Pharmaziutische Ind.*, 55: 857-860

19. Bayomi, MA., Abanumay, KA., Al-Angary, AA. (2002). Effect of inclusion complexation with cyclodextrins on photostability of nifedipine in solid state, *Int. J. Pharm.*, 243 (1-2):107-117
20. Becher, P. (1965). Emulsions, Technical Publ., Budapest
21. Bekers, O., Uijtendaal, E. V., Beijnen, J. H., Bult, A., Underberg, W. J. M. (1991). Cyclodextrins in the pharmaceutical field, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17, 11: 1503-1549
22. Bentley, MV., Vianna, RF., Wilson, S., Collett, JH. (1997). Characterization of the influence of some cyclodextrins on the stratum corneum from hairless mouse, *J. Pharm. Pharmacol.* 49 (4): 397-402
23. Betlach, C. J., Gonzalez, M. A., Mc Kiernan, B. C., Neff- Davis, C., Bodor, N. (1993). Oral Pharmacokinetics of carbamazepin in dogs from commercial tablets and a cyclodextrin complex, *J. Pharm. Sci.*, 82, 10:1058-1060
24. Bettinetti, G., Novák, Cs., Sorrenti, M. (2002). Thermal and structural characterization of commercial  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ - cyclodextrins, *J. Therm. Anal. Cal.*, 68: 517-529
25. Bootsma, H. P. R., Frijlink, H. W., Eissens, A., Proost, J. H., Van Doorne, H., Lerk, C.F. (1989).  $\beta$ - Cyclodextrin as an excipient in solid oral dosage forms: in vitro and in vivo evaluation of spray-dried diazepam- $\beta$ - cyclodextrin products, *Int. J. Pharm.*, 51: 213-223
26. Brewster, M. E., Anderson, W.R., Meinsma, D., Moreno, D., Webb, A. I., Pablo, L., Estes, K. S., Derendorf, H., Bodor, N., Sawchuk, R., Cheung, B., Pop, E. (1997). Intravenous and oral pharmacokinetic evaluation of a 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-based formulation of carbamazepine in the dog: comparison with commercially available tablets and suspensions, *J. Pharm. Sci.*, 86, 3: 335-339
27. Brewster, M.E., Ester, K.S., Bodor, N. (1990). An intravenous toxicity study of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, a useful drug solubilizer, in rats and monkeys, *Int. J. Pharm.* 59: 231-243
28. British Pharmacopoeia (1998), UK, Vol. I., p. 369, 765
29. Brown, M. E., Glass, B. D., Worthington, M. S. (2002). Binary systems of nifedipine and various cyclodextrins in the solid state: Thermal, FTIR, XRD studies, *J. Therm. Anal. Cal.*, 68: 631-646

30. Bruijn, P., Kehrer, D. F. S., Verweij, J., Sparreboom, A. (2001). Liquid chromatographic determination of ketoconazole, a potent inhibitor of CYP3A4-mediated metabolism, *J. Chrom. B*, 753: 395-400
31. Carstensen, J.T. (1993). Pharmaceutical principles of solid dosage forms, Technomic publ. Co. Lancaster, Basel
32. Çelebi, N. (1987). Siklodekstrinler I, özellikleri, hazırlama yöntemleri ve klatrat bileşikleri, *FABAD, J. Pharm. Sci*, 12: 5-15
33. Çelebi, N., Iscanoglu, M., Degim, T. (1991). The release of naproxen in fatty suppository bases by  $\beta$ -cyclodextrin complexation, *Pharmazie*, 46H. 12: 863-865
34. Çelebi, N., Kışlal, O., Tarımcı, N. (1993). The effect of  $\beta$ -cyclodextrin and penetration additives on the release of naproxen from ointment bases, *Pharmazie*, 48: 914-917
35. Chen, C.-Y., Chen, F.-A., Wu, A.-B., Hsu, H.-C., Kang., J.-J., Cheng, H.-W. (1996). Effect of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on the solubility, photostability and in-vitro permeability of alkannin/shikonnin enantiomers, *Int. J. Pharm.*, 141: 171-178
36. Clarke, E.G.C. (1975). Isolation and Identification of Drugs, Vol. I, London, The Pharmaceutical Press, p. 487, 697
37. Corrigan, O., I., Stanley, C. T. (1982). Mechanism of drug dissolution rate enhancement from  $\beta$ -cyclodextrin-drug system, *J. Pharm. Pharmacol.*, 34: 621-626
38. Cramer, F., Hettler, K. (1967). Inclusion compounds of cyclodextrins, *Die Naturwissenschaften*, 54: 625-632
39. Cromwell, C.W., Byström, K., Eftink, M. R. (1985). Cyclodextrin Adamontane-carboxylate inclusion complexes of the variation in cavity size, *J. Phys. Chem.*, 89: 326-332
40. Cwiertnia, B., Hladon, T., Stoiecki, M. (1999). Stability of diclofenac sodium in the inclusion complex with  $\beta$ -cyclodextrin in the solid state, *J. Pharm. Pharmacol.*, 51 (11): 1213-1218
41. Daneshmend, T.K., Warnock, D.W. (1988). Clinical pharmacokinetics of ketoconazole, *Clin. Pharmacokinetics*, 14:13-34

42. Di Domenico, B. (1999). Novel antifungal drugs, *Current Opinion Microbiol.*, 2: 509-515
43. Dibbern, H-W. (1978). UV-IR-Spectra of some important drugs, Editio Cantor, Aulendorf, Vol. I-II, p.911, 975
44. Doliwa, A., Delgado- Charro, B., Sontovo, S., Ygartua, P., Guy, R. H. (2000). In vitro iontophoretic delivery of piroxicam from hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-piroxicam complexes, *Proceed. 27<sup>th</sup> Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. Vol. 27t, CRS, Paris, p. 7408*
45. Dollo, G., Corre, P. L., Chevanne, F., Verge, R. L. (1998). Complexation between local anaesthetics and  $\beta$ -cyclodextrin derivatives-Relationship between stability constants and membrane permeability of bupivacaine and lidocaine from their complexes, *STP Pharma Sci.*, 8:189-195
46. Doorne, H. V. (1993). Interactions between cyclodextrins and ophthalmic drugs, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 39: 133-139
47. Duchêne, D. (1991). New trends in cyclodextrins and their derivatives, Editions de Santé, Paris, p. 447
48. Duchêne, D., Vaution, C., Glomot, F. (1986). Cyclodextrins, their value in pharmaceutical technology, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12: 2193-2215
49. Duchêne, D., Debruéres, Glomot, F. (1985). Improvement of drugs stability by cyclodextrin inclusion complexation, *STP Pharma*, 1: 37-43
50. Duchêne, D., Ponchel, G., Wouessidjewe, D. (1998). New developments in improvement of drug solubility and availability by Cyclodextrins, *Proceed. of 9<sup>th</sup> Int. Symp., Santiago de Compostela, Spain, Kluwer Academic Publ. May 31-June, p. 239-245*
51. Duchêne, D., Wouessidjewe, D. (1990). Pharmaceutical uses of cyclodextrin and derivatives, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16, 17: 2487- 2499.
52. Ege, M.A., Karasulu, H.Y., Karasulu, E., Ertan, G., (2001). A computer program designed for in vitro dissolution kinetics, in vitro-in vivo kinetic correlations and routine application, *4<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Vienna, Scientia Pharmaceutical Supplement 1 Band 69, p. 127-128*
53. Erden, N., Çelebi, N. (1988) Siklodekstrinler III: Siklodekstrinlerin ilaçların biyoyararlanımını arttırması, *FABAD, J. Pharm. Sci.*, 14, 381- 392



54. Erdey-Grúz, T. (1972). Bases of physical chemistry, Technical Publ., Budapest, p. 341.
55. Erdey-Grúz, T., Prosz, J. (1967). Practical studies of physical chemistry, Budapest, p. 333.
56. Esclusa-Díaz, M. T., Gayo-Otero, M., Pérez-Marcos, M. B., Vila-Jato J. L., Torres-Labandeira, J. J. (1996). Preparation and evaluation of ketoconazole  $\beta$ -cyclodextrin multicomponent complexes, *Int. J. Pharm.*, 142: 183-187
57. Esclusa-Díaz, M. T., Guimaraens-Méndez, M., Pérez-Marcos, M. B., Vila-Jato J.L., Torres-Labandeira, J. J. (1996). Characterization and in vitro dissolution behaviour of ketoconazole  $\beta$ - and 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion compounds, *Int. J. Pharm.*, 143: 203-210
58. Fenyvesi, E., Antal, B., Zsádon, B., Szejtli, J. (1984). Cyclodextrin polymer, a new disintegrating agent, *Pharmazie*, 39: H. 7, 473-475
59. Fenyvesi, E., Vikmon, M., Kolbe, I., Szejtli, J., Pasini, M., Ventura, P. (1996). Multicomponent complex formation with soluble cyclodextrin derivatives for the improvement of drug solubility, *Abstracts of 8<sup>th</sup> Int. Symp., on Cyclodextr.* 30 March-2 April, Budapest, 3-p48
60. Fenyvesi, E., Vikmon, M., Szeman, J., Redenti, E., Delcanale, M., Ventura, P., Szejtli, J. (1999). Interaction of hydroxy acids with  $\beta$ -cyclodextrin, *J. Incl. Phenom.*, 33: 339-344
61. Fernandes, C. M., Ramos, P., Falcão, A. C., Veiga, F. J. B. (2003). Hydrophilic and hydrophobic cyclodextrins in a new sustained release oral formulation of nicardipine: in vitro evaluation and bioavailability studies in rabbits, *J. Contr. Rel.*, 88, 127-134
62. Fernandes, C., Vieira, M., T., Veiga, F. J. B. (2002). Physicochemical characterization and in vitro dissolution behaviour of nicardipine-cyclodextrins inclusion compounds, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 15 :79-88
63. Ficarra, R., Ficarra, P., Di Bella M. R., Raneri, D., Tommasini, S., Calabró, M. L., Gamberini, M. C., Rustichelli, C. (2000). Study of  $\beta$ -blockers/ $\beta$ -cyclodextrins inclusion complex by NMR, DSC, X-Ray and SEM investigation, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 23: 33-40
64. Finnin, B. C., Morgan, T. M. (1999). Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations and potential, *J. Pharm. Sci.*, 88, 10: 955-958

65. *Formulae Normales* 6<sup>th</sup> Ed., Medicina, Budapest, 1987, p. 152-154.
66. Fridriksdottir, H., Loftsson, T., Gudmundsson, J. A., Bjarnason, G. J., Kjeld, M., Thornsteinsson, T. (1996). Design and in vitro testing of 17 $\beta$ -estradiol-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin sublingual tablets, *Pharmazie*, 51: 39-42
67. Frijlink, H. W., Eissens, A. C., Schoonen, A. J. M., Lerk, C. F. (1991). The effects of cyclodextrins on drug release from fatty suppository bases. I. In vitro observations, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 37, 3: 178-182
68. Frijlink, H. W., Franssen, E. J., Eissens, A. C., Oosting, R., Lerk, F. C., Meijer, D. K. F. (1991). The effects of cyclodextrins on the disposition of intravenously injected drugs in the rat, *Pharm. Res.*, 8, 3: 380-384
69. Frömning, K. H., Szejtli, J. (1994). *Cyclodextrins in Pharmacy*, Kluwer Academic Publ., Dordrecht
70. Frömning, V. K., Weyermann, I. (1973). Die wirkstoff-freisetzung nach peroraler applikation einer  $\beta$ -cyclodextrin-einslußverbindung beim menschen, *Arzneim. Forsch.*, 23, 3: 424-426
71. Giordano, F., Cs. Novak, Moyano, J. R. (2001). Thermal analysis of cyclodextrins and their inclusion compounds, *Thermochim Acta* 380: 123-151
72. Güven, K. C. (1979). *İlaç Endüstrisi Teknolojisi*, Vol.II, Hüsnütabiat matbaası, İstanbul.
73. Hardman, J. G., Limbird, L. E., Goodman Gilman, A. (2001). In Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10<sup>th</sup> Ed., Mc Graw-Hill, Ch. 49, p. 1295-1311, 1301, 1307
74. Hashimoto, H. (1991). In *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives*, Chap. 3, Preparation, Structure, Property and Application of Branched Cyclodextrins p. 97-156. Duchene, D., Ed. de Sante-Paris
75. Higuchi, T., Connors, K. A. (1965). Phase solubility techniques, *Adv. Anal. Chem. Instr.*, 4: 117-150
76. Higuchi, T., Kristiansen, H. (1970). Binding specificity between small organic solutes in aqueous solution: Classification of some solutes into two groups according to binding tendencies, *J. Pharm Sci.*, 59: 1601-1608
77. Hincal, A., Kaş, S. (1985). Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü, *Farmasötik Teknoloji II Ders Notları*, s.86-119

- 78.** Hirayama, F., Uekama, K. (1999). Cyclodextrin-based controlled drug release system, *Adv. Drug Del. Rev.*, **36**: 125-141
- 79.** Hódi, K., Aigner, Z., Fahr, F., Kata, M. (1989). Electron microscopic study of products containing  $\beta$ -cyclodextrin, *Starch/Stärke*, **41**:392-395
- 80.** Hódi, K., Tasic, Lj., Kata, M., Selmeczi, B., Jovanovic, M., Djuric, Y. (1991). Morphological study of products containing  $\beta$ -cyclodextrin, *Starch/Stärke*, **43**: 186-190
- 81.** Horiuchi, Y., Hirayama, F., Uekama, K. (1990). Slow-release characteristics of diltiazem from ethylated- $\beta$ -cyclodextrin complexes, *J. Pharm. Sci.*, **79**: 128-132
- 82.** Hoshino, T., Uekama, K., Pitha, J. (1993). Increase in temperature enhances solubility of drugs in aqueous solutions of hydroxypropyl cyclodextrins, *Int. J. Pharm.*, **98**: 239-242
- 83.** Iervolino, M., Cappello, B., Raghavan, S. L., Hadgraft, J. (2001). Penetration enhancement of ibuprofen from supersaturated solutions through human skin, *Int. J. Pharm.*, **212**: 131-141
- 84.** Iervolino, M., Raghavan, S.L., Hadgraft, J. (2000). Membrane penetration enhancement of ibuprofen using supersaturation, *Int. J. Pharm.*, **198**: 229-238
- 85.** IFSCC Monograph (1997). No.3, An Introduction to Rheology, Micelle Press, Weymouth, Dorset, England
- 86.** Irie, T., Uekama, K. (1997). Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological Issues and Safety Evaluation, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 2:147-162
- 87.** Iwaoku, R., Arimori, K., Nakano, M., Uekama, K. (1982). Enhanced absorption of phenobarbital from suppositories containing phenobarbital- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 4: 1416-1421
- 88.** Jarho, P., Urtili, A., Pate, D. W., Suhonen, P., Järvinen, T. (1996). Increase in aqueous solubility, stability and in vitro corneal permeability of anandamine by hydroxypropyl-cyclodextrin, *Int. J. Pharm.*, **137**:209-216
- 89.** Järvinen, T., Järvinen, K., Schwarting, N., Stella, V. (1995).  $\beta$ -cyclodextrin derivatives, SBE4- $\beta$ -CD and HP- $\beta$ -CD, Increase the oral bioavailability of cinnarizine in beagle dogs, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 3: 295-299
- 90.** Jones, S. P., Grant, D. J. W., Hadgraft, J., Parr, G.D. (1984). Cyclodextrins in the Pharmaceutical Sciences. Part I: Preparation, structure and properties of

cyclodextrins and cyclodextrin inclusion compounds, *Acta Pharm. Technol.*, 30, 3: 213-223

91. Jones, S.P., Grant, D. J. W., Hadgraft, J., Parr, G.D. (1984). Cyclodextrins in the Pharmaceutical Sciences. Part II: Pharmaceutical, biopharmaceutical, biological and analytical aspects, and applications of cyclodextrin and its inclusion compounds, *Acta Pharm. Technol.*, 30, 4: 263-277
92. Karadağ, O. (1998). Siklodekstrinlerin ilaçlarla oluşturduğu inklüzyon komplekslerinin incelenmesi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
93. Karasulu, E. (1993). Ketokonazolün yeni bir dozaj şeklinin geliştirilmesi biyoyararlanım ve farmakokinetiğinin incelenmesi, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
94. Karasulu, E., Kırılmaz, L. (1993). In vivo evaluation of hydrodynamically balanced capsule with sustained-release of ketoconazole by means of noncompartmental pharmacokinetic analysis, *Eur. J. Drug Metabol. and Pharmac.*, *Proceedings of the 5<sup>th</sup> European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, p.150-153
95. Kata, M., Bácskay, I., Hódi, K., Regdon, G. (1989). Formulation of inclusion complexes containing diazepam and dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin and their pharmaceutical study, *Boll. Chim. Farmaceutica*, 134:557-563
96. Kata, M., Gyökér, D., Aigner, Z., Novák, Cs., Erös, I. (2000). Study of piroxicam and cyclodextrin inclusion complexes, *Eur. J. Pharm. Sci.*, S35-S58
97. Kata, M., Selmeczi, B. (1987). Increasing the solubility of drugs through cyclodextrin complexation, *J. Incl. Phenom.*, 5: 39- 43
98. Kawahara, K., Ueda, H., Tomono, K., Nagai, T. (1992). Effect of diethyl  $\beta$ -cyclodextrin on the release and absorption behaviour of indomethacin from ointment bases. *S.T.P. Pharma Sci.*, 2 :506-513
99. Kayaalp, S. O. (1996). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, I. Cilt, 7. Baskı, s. 832-853
100. Kikuchi, M., Hirayama, F., Uekama, K. (1987). Improvement of oral and rectal bioavailabilities of carmofur by methylated  $\beta$ -cyclodextrin complexations, *Int. J. Pharm.*, 38: 191-198

- 101.** Kim, JY, Ku, YS. (2000). Enhanced absorption of indomethacin after oral and rectal administration of a self-emulsifying system containing indomethacin to rats, *Int. J. Pharm.*, 20, 10, 4 (1): 81-89
- 102.** Kim, SJ., Park, GB., Kang, CB., Park, SD., Jung, MY., Kim, JO., Hay L. (2000). Improvement of oxidative stability of conjugated linoleic acid (CLA) by microencapsulation in cyclodextrins, *J. Agric. Food Chem.*, 48 (9): 3922-3929
- 103.** Kırılmaz, L., Karasulu, E. (2003-2004). Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyofarmasötik ve Farmakokinetik Ders notları
- 104.** Koltin, Y., Hitchcock, C. A. (1997). The search for new triazole antifungal agents, *Current Pinion Chem. Biol.*, 1: 176-182
- 105.** Kondo, T., Irie, T., Uekama, K. (1996). Combination effects of  $\alpha$ -cyclodextrin and xanthan gum on rectal absorption and methabolism of morphine from hollow- type suppositories in rabbits, *Biol. Pharm. Bull.*, 19: 280-186
- 106.** Krez, A. (1998). Furosemide inclusion complexes with  $\beta$ -cyclodextrin derivatives and study of their characteristics, PhD. Thesis, Albert Szent-Györgyi Medical University, Szeged.
- 107.** Krez, M.A., Nóvak, Erös, I., Kata, M. (1999). Thermoanalytical studies on complexes of furosemide with  $\beta$ -cyclodextrin derivatives, *J. Thermal Anal. Cal.* 55: 115-122
- 108.** Krishnaiah, Y. S. R., Satyanarayana, S., Visweswaram, D. (1993). Drug interaction of tolbutamide with in ketoconazole in dialectic rabbits, *Ind. J. Pharmacol.*, 25:146-148
- 109.** Lach, J.L., Chin, T.F. (1964). Schardinger dextrin interaction IV: Inhibition of hydrolysis by means of molecular complex formation, *J. Pharm. Sci.*, 53: 924-927
- 110.** Lavrijsen, K., Houdt, J. V., Thijs, D. (1986). Introduction potential of antifungals containing an imidazole or triazole moiety, *Biochem., Pharmacol.*, 35, 11: 1867-1878
- 111.** Lee, BJ., Cui, JH., Parrot, KA., Ayres, JW., Sack, RL. (1998). Percutaneous absorption and model membrane various of melatonin in aqueous-based propylene glycol and 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin vehicles, *Arch. Pharm. Res.*, 21(5): 503-507

- 112.** Lee, B.J., Lee, T.S., Cha, B.J., Kim, S.H., Kim, W.B. (1997). Percutaneous absorption and histopathology of poloxamer-based formulation of capsaicin analog, *Int. J. Pharm.*, *159*:105-114
- 113.** Lee, C.R., Mc. Kenzie, A.C., Nobles A. (1991). Imidazoles for vaginitis, *American Pharm.*, *31*, 7: 44-46
- 114.** Legendre, J. Y., Rault, I., Petit A., Luijten, W., Demunyk, I., Horvath, S., Ginot, Y. M., Cuine, A. (1995). Effects of  $\beta$ -cyclodextrins on skin: Implications for the transdermal delivery of pibedil and a novel cognition enhancing-drug, S-9977, *Eur. J. Pharm. Sci.*, *3*, 311-322
- 115.** Lehrer, S. J., Müller, B. W., Seydel, J. K. (1993). Interactions between p-hydroxybenzoic acid esters and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin and their antimicrobial effect against candida albicans, *Int. J. Pharm.*, *93*, 201-208
- 116.** Lemesle-Lamache, V., Wouessidjewe, D., Taverna, M., Ferrier, D., Perly, B., Duchene, D. (1997). Physicochemical characterization of different batches of ethylated- $\beta$ -cyclodextrins, *J. Pharm. Sci.*, *86* (9): 1051-1056
- 117.** Lerk, C. F., Bolhuis, G. K., Boer, A. H. (1979). Effects of microcrystalline cellulose on liquid penetration in and disintegration of directly compressed tablets, *J. Pharm. Sci.*, *68*, 2: 205-211
- 118.** Linares, M.S., Langhi, M.R. (2003). Effects of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on the chemical stability of naphthoquinone in aqueous solution, *Pharmazie*, *58* (1): 32-37
- 119.** Loftsson, T. (1998). Cyclodextrins: new drug delivery systems in dermatology, *Int. J. Dermatol.*, *37*, 241-246
- 120.** Loftsson, T. (1998). Increasing the cyclodextrin complexation of drugs and drug bioavailability through addition of water-soluble polymers, *Pharmazie* *53*, (11): 733-740
- 121.** Loftsson, T. (1999). Pharmaceutical applications of  $\beta$ -cyclodextrin. *Pharm. Tech. Eur.*, *11*, 10: 20-32
- 122.** Loftsson, T., Brewster, M. E. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins. I. Drug solubilization and stabilization, *J. Pharm. Sci.*, *85*, 10: 1017-1025

- 123.** Loftsson, T., Fridriksdóttir, H. (1998). The effect of water-soluble polymers on the aqueous solubility and complexing abilities of  $\beta$ -cyclodextrin, *Int. J. Pharm.*, *163*: 115-121
- 124.** Loftsson, T., Fridriksdóttir, H., Thórrisdóttir, S., Stefánsson, E. (1994). The effect of hydroxypropyl methylcellulose on the release of dexamethasone from aqueous 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin formulations, *Int. J. Pharm.*, *104*, 181-184
- 125.** Loftsson, T., Fridriksdóttir, H., Gudmundsdóttir, T. K. (1996). The influence of water-soluble polymers and pH on hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin complexation of drugs, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, *22* (5): 401-405
- 126.** Loftsson, T., Fridriksdóttir, H., Gudmundsdóttir, T.K. (1996). The effect of water-soluble polymers on the aqueous solubility of drugs, *Int. J. Pharm.*, *127*: 293-296
- 127.** Loftsson, T., Fridriksdóttir, H., Ingvarsdóttir, G., Jonsdóttir, B., Sigurdardóttir, A.M. (1994). The influence of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on diffusion rates and transdermal delivery of hydrocortisone, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, *20*: 1699-1708
- 128.** Loftsson, T., Fridriksdóttir, H., Sigurdadóttir, A. M., Ueda, H. (1994). The effect of water soluble polymers on drug-cyclodextrin complexation. *Int. J. Pharm.*, *110*: 169-177
- 129.** Loftsson, T., Ólafsdóttir, B. J., Bodor, N. (1991). The effects of cyclodextrins on transdermal delivery of drugs, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, *37*: 30-33
- 130.** Loftsson, T., Sigurdadóttir, A. M., Ólafsson, J. H. (1995). Improved acitrecin delivery through hairless mouse skin by cyclodextrin complexation, *Int. J. Pharm.*, *115*: 255-258
- 131.** Loftsson, T., Stefánsson, E. (2002). Cyclodextrins in eye drop formulations: enhanced topical delivery of corticosteroids to the eye, *Acta Ophthalmol. Scand.*, *80* (2): 144-150
- 132.** Lopez, R. F. L., Collett, J. H., Bentley, M. V. L. B. (2000). Influence of cyclodextrin complexation on the in vitro permeation and skin metabolism of dexamethasone, *Int. J. Pharm.*, *200*: 127-132.
- 133.** Martin, A. N. (1969). *Physical Pharmacy*, Lea & Febiger, Philadelphia, p.314

- 134.** Martindale (2002). The Complete Drug Reference, Pharmaceutical Press, UK, 33<sup>rd</sup> Ed., p. 382, 389
- 135.** Masson, M., Loftsson, T., Masson, G., Stefansson, E. (1999). Cyclodextrins as penetration enhancers: some theoretical evaluations and in vitro testing, *J. Contr. Rel.*, 59: 107-118
- 136.** Matsuda, H., Arima, H. (1999). Cyclodextrins in transdermal and rectal delivery, *Adv. Drug Del. Rev.*, 36: 81-99
- 137.** Mendell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R. (2000). Principles and Practice of Infectious Diseases, 5<sup>th</sup> Ed., Vol.I, Churchill Livingstone, p. 448-459
- 138.** Miyaji, T., Inoue, Y., Acartürk, F., Imai, T., Otagiri, M., Uekama, K. (1992). Improvement of oral bioavailability of fenbufen by cyclodextrin complexations, *Acta pharm. Nord.*, 4, 1: 17-22
- 139.** Montassier, P., Duchene, D., Poelman, M. C. (1997). Inclusion complexes of tretinoin with cyclodextrins, *Int. J. Pharm.* 153, 199: 199-209
- 140.** Montassier, P., Duchene, D., Poelman, M. C. (1998). In vitro release study of tretinoin/cyclodextrin derivative complexes, *J. Incl. Phenom.*, 31: 213-218
- 141.** Morin, N., Chilouet, A., Millet, J., Rouland, J.-C. (2000). Bifonazole- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes. Thermal analysis and X-ray powder diffraction study, *J. Ther. Anal. Cal.*, 62 (1): 187-201
- 142.** Müller, B. W., Albers, E. (1991). Effect of hydrotropic substances on the complexation of sparingly soluble drugs with cyclodextrin derivatives and the influence of cyclodextrin complexation on the pharmacokinetics of the drug, *J. Pharm. Sci.*, 80, 6: 599-604
- 143.** Müller, B., Brauns, U. (1985). Solubilization of drugs by modified  $\beta$ -cyclodextrins, *Int. J. Pharm.*, 26: 77-88
- 144.** Münzel, K., Büchi, J., Schulz, O.-E. (1959). Galenisches Practicum, Wissenschaftliche, Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart, p.441
- 145.** Mura, P., Faucci, G., Manderioli, A., Bramanti, G. (1999). Influence of the preparation method on the physicochemical properties of binary systems of econazole with cyclodextrins, *Int. J. Pharm.*, 193: 85-95
- 146.** Mura, P., Faucci, M.T., Bettinetti, G.P. (2001). The influence of polyvinylpyrrolidone on naproxen complexation with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13: 187-194



- 147.** Mura, P., Franchi, M. T., Manderioli, A., Bramanti, G. (1998). Improvement of econazole solubility in multicomponent systems with cyclodextrins and acids, *Proceed. of 9<sup>th</sup> Int. Symp. on Cyclodextr.*, 31 May-3 June, Santiago de Compostela, Spain, p. 375-378
- 148.** Mura, P., Zerrouk, N., Teresa Faucci, M., Maestrelli, F., Chemtob, C. (2002). Comparative study of ibuprofen complexation with amorphous  $\beta$ -cyclodextrin derivatives in solution and in the solid state, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 54: 181-191
- 149.** Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, D. C. (1997). Lippincott's Illustrated Review, Pharmacology, Raven Publishers, p. 340
- 150.** Nagarsenker, MS., Meshram, RN., Ramprakash, G. (2000). Solid dispersion of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and ketorolac enhancement of in-vitro dissolution rates, improvement in antiinflammatory activity and reduction in ulcerogenicity in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, 52 (8): 949-956
- 151.** Nakai, Y., Nakayima, S., Yamamoto, K., Terada, K., Konno, T. (1978). Effects of grinding on physical and chemical properties of crystalline medicinals in ground mixtures, *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 11: 3419-3425
- 152.** Nakai, Y., Yamamoto, K., Terada, K., Horibe, H. (1982). Interaction of tri-*o*-methyl-beta-cyclodextrin with drugs I: Effect of tri-*o*-methyl-beta-cyclodextrin on the partition coefficients of drugs, *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 1796-1802
- 153.** Nambu, N., Shimoda, M., Takahashi, Ueda, H., Nagai, T. (1978). Bioavailability of powdered inclusion compounds of nonsteroidal antiinflammatory drugs with  $\beta$ -cyclodextrin in rabbits and dogs, *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 10: 2952-2956
- 154.** National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disc susceptibility tests. Approved standard. M2-A6. NCCLS, 6<sup>th</sup> Ed., Wayne, PA: 1997
- 155.** Németh, Zs., Halász, L., Pálkás, J., Báta, A., Harányi, T. (1998). Rheological behaviour of a lamellar liquid crystalline surfactant-water system, *Colloids and surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 145: 107-119
- 156.** Okada, Y., Matsuda, K., Hara, K., Hamayasu, K., Hashimoto, H., Koizumi, K. (1999). Properties and the inclusion behaviour of 6-*O*-alpha-D-galactosyl- and 6-*O*-alpha-D-mannosyl-cyclodextrins, *Chem. Pharm. Bull.* 47 (11): 1564-1568

- 157.** Okamoto, H., Komatsu, H., Hashida, M., Sezaki, H. (1986). Effects of  $\beta$ -cyclodextrin and di-O-methyl- $\beta$ -cyclodextrin on the percutaneous absorption of butylparaben, indomethacin and sulfanilic acid, *Int. J. Pharm.*, **30**: 35-45
- 158.** Otagiri, M., Fujinaga, T., Sakai, A., Uekama, K. (1984). Effects of  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrins on the release of betamethasone from ointment bases, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 6: 2401-2405
- 159.** Pedersen, M., Bjerregaard, S., Jacobsen, J., Sørensen, M.A. (1998). A genuine clotrimazole  $\gamma$ -cyclodextrin inclusion complex-isolation, antimycotic activity, toxicity and an unusual dissolution rate, *Int. J. Pharm.*, **176**: 121-131
- 160.** Pedersen, M., Edelsten, M., Nielsen, V.F., Scarpellini, A., Skytle, S., Slot, C. (1993). Formation and antimycotic effect cyclodextrin inclusion complexes of econazole and miconazole, *Int. J. Pharm.*, **90**: 247-254
- 161.** Pharmacopoeia Hungarica (1986). VII<sup>th</sup> Ed., Vol. III, Medicina, Budapest
- 162.** Piel, G., Hayette, M. P., Pavoni, E., Evrard, B., Hees, T. V., Hassonville, S. H., Demol, P., Delattre, L. (2001). In vitro comparison of the antimycotic activity of a miconazole-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin solution with a miconazole surfactant solution, *J. Antimicrob. Chem.* **48**: 83-87
- 163.** Pietra, A. M., Cavrini, V., Andrisano, V., Gatti, R. (1992). HPLC analysis of imidazole antimycotic drugs in pharmaceutical formulations, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **10**: 873-879
- 164.** Pitha, J., Harman, S. M., Michel, M. E. (1986). Hydrophilic cyclodextrin derivatives enable effective oral administration of steroidal hormones, *J. Pharm. Sci.*, **75**: 165-167
- 165.** Pitha, J., Pitha, J. (1985). Amorphous water-soluble derivatives of cyclodextrins: Non-toxic dissolution enhancing excipients, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 9: 987-990
- 166.** Pose-Vilarnovo, B., Rodríguez-Tenreiro Sánchez, C., Pérez-Marcos, M. B., Torres-Labandeira, J. J. (2002). Sulphamethizole-cyclodextrin-hydroxy propylmethyl cellulose multicomponent complexes, *J. Therm. Anal. Cal.*, **68**: 657-667
- 167.** Preiss, A., Melnert, W., Frömming, K.-H. (1994). In-vitro hydrocortisone release from ointments in presence of cyclodextrins, *Pharmazie*, **49**: H.12, 902-906

- 168.** Proniuk, S., Liederer, B.M., Dion, S.E., Rein, J.A., Kallen, M.A. Blanchard, J. (2002). Topical formulation studies with DEET (N,N-diethyl-3-methylbenzamide) and cyclodextrins, *J. Pharm. Sci.*, *91(1)*: 101-110
- 169.** Qin, X., Abe, H., Nakanishi, H. (2002). NMR and cyclodextrin studies on the interaction of Alzheimer  $\beta$ -amyloid peptide with  $\beta$ -cyclodextrin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *297*:1011-1015
- 170.** Rahman, A. A., Khidr, S. H., Ahmad, S. M., Aboutaleb, A. E. (1991). Evaluation of chloramphenicol  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, *37*: 34-37
- 171.** Rajewski, R. A., Stella, V. J. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2. In Vivo Drug Delivery, *J. Pharm. Sci.*, *85*, *11*: 1142- 1169
- 172.** Redenti, E., Peveri, T., Zanol, M., Ventura, P., Ginappi, G., Montenero, A. (1996). Thermal and spectroscopic studies on piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin complex and the physical mixture of the two amorphous components, *Abstr. 8<sup>th</sup> Int. Symp. on Cyclodextrins, March 30- April 2, Budapest, Hungary, p. 3-04.*
- 173.** Redenti, E., Szente, L., Szejtli, J. (2000). Drug/Cyclodextrin/Hydroxy Acid Multicomponent Systems. Properties and Pharmaceutical Applications, *J. Pharm.Sci.*, *89*: 1-8
- 174.** Reer, O., Bock, TK. and Müller, BW. (1994). In vitro corneal permeability of diclofenac sodium in formulations containing cyclodextrins compared to the commercial product voltaren ophtha, *J. Pharm. Sci.*, *83 (9)*: 1345-1349
- 175.** Remington's Pharmaceutical Sciences (1990). 18<sup>th</sup> Ed., Pennsylvania, Mack Publishing Com., p. 1229, 1233
- 176.** Riley, C. M. (1986). Determination of ketoconazole in the plasma, liver, lung and adrenal of the rat by high-performance liquid chromatography, *J. Chrom. Biomed. Appl.*, *377*: 287-294
- 177.** Rogers, T. L., Nelsen, A. C., Hu, J., Brown, J. N., Sarkari, M., Young, T., Jonstan, K. P., Williams, R. O. (2002). A novel particle engineering technology to enhance dissolution of poorly water-soluble drugs: spray-freezing into liquid, *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*, *54*: 271-280
- 178.** R<sub>x</sub> MediaPharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2003 Versiyonu, Editör, Prof. Dr. Levent Üstünes

- 179.** Şahin, J. (1998). Sülfonamidlerin siklodekstrinler ile çözünme hızı ve biyoyararlanımlarının artırılması üzerinde çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- 180.** Saleh, SI. (1993).  $\beta$ -cyclodextrin as a direct compression excipient compared to conventional ones, *J. Pharm. Belg.*, 48 (5): 371- 377
- 181.** Savolainen, J., Järvinen, K., Matilainen, L., Järvinen, T. (1998). Improved dissolution and bioavailability of phenytoin by sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin ((SBE)<sub>7m</sub>- $\beta$ -CD) and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD) complexation, *Int. J. Pharm.*, 165: 69-78
- 182.** Scalia, S., Casolari, A., Iaconinoto, A., Simeoni, S. (2002). Comparative studies of the influence of cyclodextrins on the stability of sunscreen agent, 2-ethylhexyl-p-methoxycinnamate, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 7, 30 (4): 1181-1189
- 183.** Schramm, G. (1994). A practical Approach to Rheology and Rheometry, Gebrueder, HAAKE GmbH, Germany, p. 1-290
- 184.** Şenel, S., Çapan, Y., Hıncal, A. A. (1992). Termal Analiz Yöntemlerinin Farmasötik Alanda Kullanımı, *FABAD, J. Pharm. Sci.*, 17: 45-58
- 185.** Shao, Z., Krishnamoorthy, R. and Mitra, AK. (1992). Cyclodextrins as nasal absorption promoters of insulin: mechanistic evaluations, *Pharm. Res.*, 9 (9): 1157-1163
- 186.** Shima, K., Matsusaka, C., Hirose, M., Noguchi, Te., Noguchi, Ta., Yamakira, Y. (1981). Biopharmaceutical characteristics of indomethacin gel ointment, *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 8: 2338-2344
- 187.** Siefert, B., Keipert, S. (1997). Influence of  $\alpha$ -cyclodextrin and hydroxyalkylated  $\beta$ -cyclodextrin derivatives on the in-vitro corneal uptake and permeation of aqueous pilocarpine hydrochloride solutions, *J. Pharm. Sci.*, 86 (6): 716-720
- 188.** Singh, M., Sharma, R., Banerjee, U. C. (2002). Biotechnological applications of cyclodextrins, *Biotech. Adv.*, 20: 341-359
- 189.** Stella, V. J., Rajewski, R. A. (1997). Cyclodextrins: Their future in drug formulation and delivery, *Pharm. Res.*, 14, 5: 556-567
- 190.** Sucker, H., Fusch, P., Spesier, P., Pharmazeutische Technologie, George Thieme Verlag, Stuttgart, 1978.

- 191.** Swarbrick, J., Boylan, J. C. I. (1992). Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel and Dekker Inc., NY, Vol. 2, p. 49
- 192.** Swezey, S. F., Giacomini, K. M., Abang, A., Brass, C., Stevens, D. A., Blaschke, T., F. (1982). Measurement of ketoconazole, a new antifungal agent, by high-performance liquid chromatography, *J. Chrom. Biomed. App.*, *227*: 510-515
- 193.** Szejtli, J. (1988), Cyclodextrin Technology, Kluwer Academic Publ., Dordrecht-Boston-London
- 194.** Szejtli, J. (1991). Cyclodextrins in Drug Formulations: Part II, *Pharm. Tech.*, *8*: 24-38
- 195.** Szejtli, J. (1991). Cyclodextrins in Drug Formulations: Part I, *Pharm. Tech.*, *6*:36-44
- 196.** Szejtli, J. (1998). Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry, *Chem. Rev.*, *98*, 1743-1753
- 197.** Szejtli, J., Sente, L. (1981b). Interaction between indometazin and  $\beta$ -Cyclodextrin, *Pharmazie*, *36*, H10: 694- 698
- 198.** Szeman, J., Ueda, H., Szejtli, J., Fenyvesi, E., Watanabe, Y., Machida, Y., Nagai, T. (1987). Enhanced percutaneous absorption of homogenized tolinaftate/ $\beta$ -cyclodextrin polymer ground mixture, *Drug Design Deliv.*, *1*: 325-332
- 199.** Sente, L., Apostol, I., Gerlőczy, A., Szejtli, J. (1985). Suppositories containing cyclodextrin complexes. Part 2<sup>3</sup>: Dissolution and Absorption Studies, *Pharmazie*, *40*, *6*: 406-407
- 200.** Sente, L., Szejtli, J., Vikmon, M., Szemán, J., Fenyvesi, E., Pasini, M., Redenti, E., Ventura, P. (1995). Solution for insolubility problems of base-type drugs: multicomponent cyclodextrin complexation, *Proc. 1<sup>st</sup> World Meeting APGI/APV, Budapest, 9-11 May*: 579- 580
- 201.** Tanaka, M., Iwata, Y., Kouzuki, Y., Tanuguchi, K., Matsuda, H., Arima, H., Tsuchiya, S. (1995). Effect of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on percutaneous absorption of methyl paraben, *J. Pharm. Pharmacol.*, *47*: 897- 900
- 202.** Taneri, F., Güneri, T., Aigner, Z., Erös, I., Kata, M. (2003). Improvement of the physicochemical properties of clotrimazole by cyclodextrin complexation, *J. Incl. Phenom.*, *46*: 1-13

- 203.** Taneri, F., Güneri, T., Aigner, Z., Kata, M. (2002). Improvement in the physicochemical properties of ketoconazole through complexation with cyclodextrin derivatives, *J. Incl. Phenom.*, *44*: 257-260
- 204.** Tarımcı, N., Çelebi, N. (1988). Studies on cyclodextrin polymer, *Pharmazie*, *H.5, 43*, 323-325
- 205.** Tawfıque, K., Danesment, T. K., Warnock, D. W. (1988). Clinical pharmacokinetic of ketoconazole, *Clin. Pharmacokinetics*, *14*: 13-14
- 206.** Tenjarla, S., Puranajoti, P., Kasina, R., Mandal, T. (1998). Preparation, characterization, and evaluation of miconazole-cyclodextrin complexes for improved oral and topical delivery, *J. Pharm. Sci.*, *87*: 425-429
- 207.** The Merck Index (2001). Merck & Co. Inc., Whitehouse station, NJ, 13<sup>th</sup> Ed., p. 423-24, 948-49
- 208.** The United States Pharmacopoeia (2001). XXIII, United states Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, p. 406, 864
- 209.** Thompson, D.O. (1997). Cyclodextrins-Enabling Excipients: Their present and future use in pharmaceuticals, *Critical Reviews TM in Therapeutic Drug carrier Systems*, *14, 1*:1-104
- 210.** Tkacz, J. S., DiDomenico, B. (2001). Antifungals: What's in the pipeline, *Current Opinion in Microb.*, *4*: 540-545
- 211.** Tokumura, T., Nambu, M., Tsushima, Y., Tatsuishi, K., Kayano, M., Y., Nagai, T. (1986). Enhancement of bioavailability of cinnarizine from its  $\beta$ -cyclodextrin complex on oral administration with DL- phenylalanine as a competing agent, *J. Pharm. Sci.*, *75, 4*: 391-394
- 212.** Tsai, T., Wu, JS., Ho, HO., Sheu, MT. (1998). Modification of physical characteristics of microcrystalline cellulose by codrying with  $\beta$ -cyclodextrins, *J. Pharm. Sci.*, *87 (1)* : 117-122
- 213.** Türk Farmakopesi, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.
- 214.** Turner, C. A., Turner, A., Warnock, D. W. (1986). High performance liquid chromatographic determination of ketoconazole in human serum, *J. Antimicrob. Chem.*, *18*: 757-763
- 215.** Uekama, K. (1985). Pharmaceutical applications of methylated cyclodextrins, *Pharm. Int.*, *3*: 61-65

- 216.** Uekama, K., Arimori, K., Sakai, A., Masaki, K., Irie, T., Otagiri, M. (1987). Improvement in percutaneous absorption of prednisolone by  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrin complexes, *Chem. Pharm. Bull.*, *35*: 2910-2913
- 217.** Uekama, K., Hieda, Y., Hirayama, F., Arima, H., Sudoh, M., Yagi, A. and Terashima, H. (2001). Stabilizing and solubilizing effects of SBE- $\beta$ -CD on prostaglandin E<sub>1</sub> analogue, *Pharm. Res.*, *18* (11): 1578-1585
- 218.** Uekama, K., Hirashima, N., Horiuchi, Y., Hirayama, F., Ijitsu, T., Ueno, M. (1987). Ethylated  $\beta$ -cyclodextrins as hydrophobic drug carriers, sustained release of diltiazem in the rat, *J. Pharm. Sci.*, *76*: 660-661
- 219.** Uekama, K., Hirayama, F., Irie, T. (1998). Cyclodextrin drug carrier systems, *Chem. Rev.*, *98*: 2045-2076
- 220.** Uekama, K., Horikawa, T., Horiuchi, Y., Hirayama, F. (1993). In vitro and in vivo evaluation of delayed-release behaviour of diltiazem from its *O*-carboxymethyl-*O*-ethyl- $\beta$ -cyclodextrin complex, *J. Contr. Rel.*, *25*: 99-106
- 221.** Uekama, K., Horiuchi, T., Irie, T., Hirayama, F. (1989). *O*-carboxymethyl-*O*-ethyl-cyclomaltoheptaose as a delayed-release-type carrier. Improvement of the oral bioavailability of diltiazem, *Carbohydr. Res.*, *192*: 323-330
- 222.** Uekama, K., Ikegami, K., Wang, Z., Horiuchi, Y., Hirayama, F. (1992). Inhibitory effect of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on crystal growth of nifedipine during storage: superior dissolution and oral bioavailability compared with polyvinylpyrrolidone K-30, *J. Pharm. Pharmacol.*, *44*: 73-78
- 223.** Uekama, K., Imai, T., Maeda, T., Irie, T., Hirayama, Otagiri, M. (1985). Improvement of dissolution and suppository release characteristics of flurbiprofen by inclusion complexation with heptakis (2,6-di-*O*-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin, *J. Pharm. Sci.*, *74*, *8*: 841-845
- 224.** Uekama, K., Kondo, T., Nakamura, K., Irie, T., Arakawa, K., Shibuya, M., Tanaka, J. (1995). Modification of rectal absorption of morphine from hollow-type suppositories with a combination of  $\alpha$ -cyclodextrin and viscosity-enhancing polysaccharide, *J. Pharm. Sci.*, *84*, *1*: 15-20
- 225.** Uekama, K., Otagiri, M. (1987). Cyclodextrins in drug carrier systems, *CRC. Crit. Rev., Ther. Drug Carrier Syst.*, *3*: 1-40

- 226.** Uekama, K., Otagiri, M., Sakai, A., Irie, T., Matsuo, N., Matsuoka, Y. (1985). Improvement in the percutaneous absorption of beclomethasone dipropionate by  $\gamma$ - cyclodextrin complexation, *J. Pharm. Pharmacol*, *37*: 532-535
- 227.** Umemura, M., Ueda, H., Tomano, K. and Nagai, T. (1990). Effect of diethyl- $\beta$ -cyclodextrin on the release of nitroglycerin from formulations, *Drug Des. Deliv.*, *64 (4)*: 297-330
- 228.** Usayapayant, A., Karara, AH., Narurkar, MM. (1991). Effect of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on the ocular absorption of dexamethasone acetate, *Pharm. Res.*, *8 (12)*: 1495-1499
- 229.** Veiga, M. D., Merino, M., Fernández, D., Lozano, R. (2002). Characterization of some cyclodextrin derivatives by thermal analysis, *J. Therm. Anal. Cal.*, *68*: 511-516
- 230.** Veiga, M.D., Diaz, P.J., Ahsan, F. (1998). Interactions of griseofulvin with cyclodextrins in solid binary systems, *J. Pharm. Sci.*, *87, 7*: 891-900
- 231.** Vitória, M., Bentley, L., B., Vianna, R. F., Wilson, S., Collett, J. H. (1997). Characterization of the influence of some cyclodextrins on stratum corneum from the hairless mouse, *J. Pharm. Pharmacol.*, *49*, 397-402
- 232.** Vollmer, V., Müller, B. W., Mesens, J., Wiefert, B., Peters, T. (1993). In vivo skin pharmacokinetics of liarozole: percutaneous absorption studies with different formulations of cyclodextrin derivatives in rats, *Int. J. Pharm.*, *99*: 51-58
- 233.** Vollmer, V., Müller, B. W., Wiefert, B., Peters, T. (1993). An improved model for studies on transdermal drug absorption in vivo in rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, *45*: 242-245
- 234.** Wade, A., Weller, P. J. (1994). Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, The Pharmaceutical Press London, 2<sup>nd</sup> Ed., p. 145-148
- 235.** Wang, Z., Hirayama, F., Uekama, K. (1994). In-vivo and in-vitro evaluations of a modified release oral dosage form of nifedipine by hybridization of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin and hydroxypropyl celluloses in dogs, *J. Pharm. Pharmacol.*, *46*: 505- 507



- 236.** Washitake, M., Anmo, T., Tanaka, I., Arita, T., Nakano, M. (1975). Percutaneous absorption of drugs IV: Percutaneous absorption of drugs from oily vehicles, *J. Pharm. Sci.*, *64*, *3*: 397-401
- 237.** Willard, H.H., Merrit, L. L., Dean, J.A., Settle, F.A. (1981). Instrumental Methods of Analysis, 6<sup>th</sup> Ed., D. Van Nostrand Company, New York
- 238.** Williams, RO., Liu, J. (1999). Influence of formulation technique for HP- $\beta$ -CD on the stability of aspirin in HFA 1349, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, *47* (2): 145-152
- 239.** Wu, J., Ho., H., Sheu, M. (2001). Influence of wet granulation and lubrication on the powder and tableting properties of codried product of microcrystalline cellulose with  $\beta$ -cyclodextrin, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, *51* (1): 63-69
- 240.** Yazan, Y. (2002). Reoloji ve Kozmetolojideki Yeri, Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri, *Kozmetoloji*, *3*, *2*: 115-128
- 241.** Yoshida, A., Yamamoto, M., Irie, T., Hirayama, F., Uekama, M. (1989). Some pharmaceutical properties of 3-hydroxypropyl- and 2,3- dihydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrins and their solubilizing and stabilizing abilities, *Chem. Pharm. Bull.*, *37*: 1059-1062
- 242.** Yuzuriha, S., Matsuo, K., Noguchi, M. (1999). Topical application of prostaglandine E<sub>1</sub> ointment to cutaneous wounds in ischemic rabbit ears, *Eur. J. Plastic Surg.*, *22*: 225-229

## ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Bandırma' da doğdum. İlk öğrenimimi Onyedieylül İlkokulu'nda, orta öğrenimimi İzmir Özel Türk Koleji İngilizce Anadolu Lisesi Bölümü'nde tamamladım. 1990 yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde yüksek öğrenimime başladım. 1994 yılında ikincilikle mezun oldum ve aynı yıl içerisinde E.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Yüksek Lisans Programını kazandım. 1996 yılında Yüksek lisansımı bitirip, doktora öğrenimime başladım. 2001-2002 yılları arasında bir yıl süre ile Macaristan'da Szeged Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda doktora tezime ilgili bilimsel çalışmalarda bulundum. Halen E.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım. Bekarım.

## **EKLER**

**Ek.1.** Tez ile ilgili çalışmalara ait yayın listesi

**Ek.2.** Etik Kurul Onay Raporu



**EK 1.**

**TEZ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALARA AİT YAYIN LİSTESİ**



## TEZ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALARLA AİT YAYIN LİSTESİ

### I. ARAŞTIRMA MAKALELERİ

- F. Taneri, T. Güneri, Z. Aigner, M. Kata "Improvement in the Physicochemical Properties of Ketoconazole through Complexation with Cyclodextrin Derivatives" *J. Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry (2002), 44: 257-260*

- F. Taneri, T. Güneri, Z. Aigner, I. Erös, M. Kata "Improvement in the Physicochemical Properties of Clotrimazole Cyclodextrin Complexation" *J. Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry (2003), 46: 1-13*

- F. Taneri, T. Güneri, Z. Aigner, M. Kata "Influence of Cyclodextrin Complexation on the Physicochemical and Biopharmaceutical Properties of Ketoconazole" *J. Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry (2003), 47: 15-23*

- F. Taneri, T. Güneri, Z. Aigner, O. Berkesi, M. Kata "Thermoanalytical Studies on Complexes of Ketoconazole with Cyclodextrin Derivatives" *J. Thermal Analysis and Calorimetry (2003), 74:769-777*

- F. Taneri, T. Güneri, Z. Aigner, O. Berkesi, M. Kata "Thermoanalytical Studies on Complexes of Clotrimazole with Cyclodextrins" *J. Thermal Analysis and Calorimetry, Basımda*

### II. BİLDİRİLER

#### II.1. Uluslararası Toplantılarda Sunulan Sözlü Bildiriler

- F. Taneri, T. Güneri, Z. Aigner, M. Kata, Improvement of Physicochemical Properties of Antifungal Agents by Cyclodextrin Complexation, *The Third International Postgraduate Research Symposium on Pharmaceutics, September 16-18, 2002, Istanbul Turkey*

## **II.2. Uluslararası Toplantılarda Sunulan Poster Bildirileri**

- F. Taneri, T. Güneri, Z. Aigner, O. Berkesi, E. Dosa, M. Kata, Preparation, Characterization and Evaluation of Clotrimazole Cyclodextrin Complexes for Improved Vaginal Delivery, *11<sup>th</sup> International Pharmaceutical Technology Symposium, September 9-11, 2002, Istanbul Turkey, 160-161*

- F. Taneri, T. Güneri, Z. Aigner, K. Hódi, M. Kata, Improvement of Pharmaceutical Properties of Ketoconazole In Various Dosage Forms by Inclusion Complexation with Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, *11<sup>th</sup> International Pharmaceutical Technology Symposium, September 9-11, 2002, Istanbul Turkey, 215-216*

- Z. Aigner, F. Taneri, R. Ambrus, Á. Kézsmárki, I. Erös, M. Kata, Application of Thermoanalytical Methods in Investigation of Cyclodextrin Complexes, *14<sup>th</sup> National Pharmaceutical Technology Conference, November 8-10, 2002, Hévíz Hungary, 52*

- F. Taneri, T. Güneri, Z. Aigner, K. Hódi, M. Kata, Electron Microscopic Study of Clotrimazole and Its Spray-Dried Products, *7<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences, June 24-27, 2003, Ankara, Turkey, 251*

- F. Taneri, T. Güneri, Z. Aigner, K. Hódi, M. Kata, Electron Microscopic Study of Ketoconazole and Its Spray-Dried Products, *7<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences, June 24-27, 2003, Ankara, Turkey, 252*

- Filiz Taneri, Tamer Güneri, Zoltán Aigner, Istvan Erös, Michael Kata, Improvement of Physical Properties of Clotrimazole by Cyclodextrin Complexation, *11<sup>th</sup> International Cyclodextrin Symposium, May 5<sup>th</sup>- 8<sup>th</sup>, 2002, Reykjavik, Iceland, 37*

- Filiz Taneri, Tamer Güneri, Zoltán Aigner, Michael Kata, Improvement of Physical Properties of Ketoconazole by Cyclodextrin Complexation, *11<sup>th</sup> International Cyclodextrin Symposium, May 5<sup>th</sup>- 8<sup>th</sup>, 2002, Reykjavik, Iceland, 51*

**EK 2.**

**ETİK KURUL ONAY RAPORU**



---

---

**T.C.**  
**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**HAYVAN ETİK KURULU**

---

---

SAYI: 2003-24

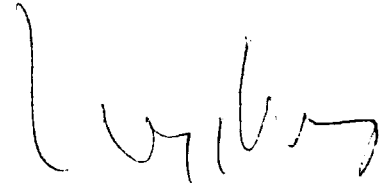
07.04.2003

KONU: Onay

Uzm. Ecz. Filiz Taneri  
Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Teknolojisi AbD,

Etik kurulumuza yapmış olduğunuz başvuru doğrultusunda "*Bazı antimikrobal maddelerin siklodekstrin komplekslerinin hazırlanması ve bunların farmasötik formülasyonlarda kullanımı*" isimli araştırma projeniz değerlendirilmiştir.

Proje başvuru formunuzda belirtildiği koşullarda deney hayvanı kullanarak araştırmayı gerçekleştirmeniz kurulumuz tarafından uygun bulunmuştur. Saygılarımla bilgilerinizi rica ederim.



Prof. Dr. Rasih YILMAZ

Hayvan Etik Kurulu Başkanı