



**SÜLFONAMİD / TRİMETOPRİM İÇEREN VETERİNER
İNTRAUTERİN TABLETLERİN FARMASÖTİK KALİTE
YÖNÜNDEN İNCELENMESİ**

Muhammed Zeki AYGUR
1208216154

**FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANA BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN
Doç. Dr. Nurullah ÖZDEMİR

Tez No: 2024/.....

2022- TEKİRDAĞ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SÜLFONAMİD / TRİMETOPRİM İÇEREN VETERİNER
İNTRAUTERİN TABLETLERİN FARMASÖTİK
KALİTE YÖNÜNDEN İNCELENMESİ

M. Zeki AYGUR
1208216154

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Nurullah ÖZDEMİR

Tez No: 2024/.....

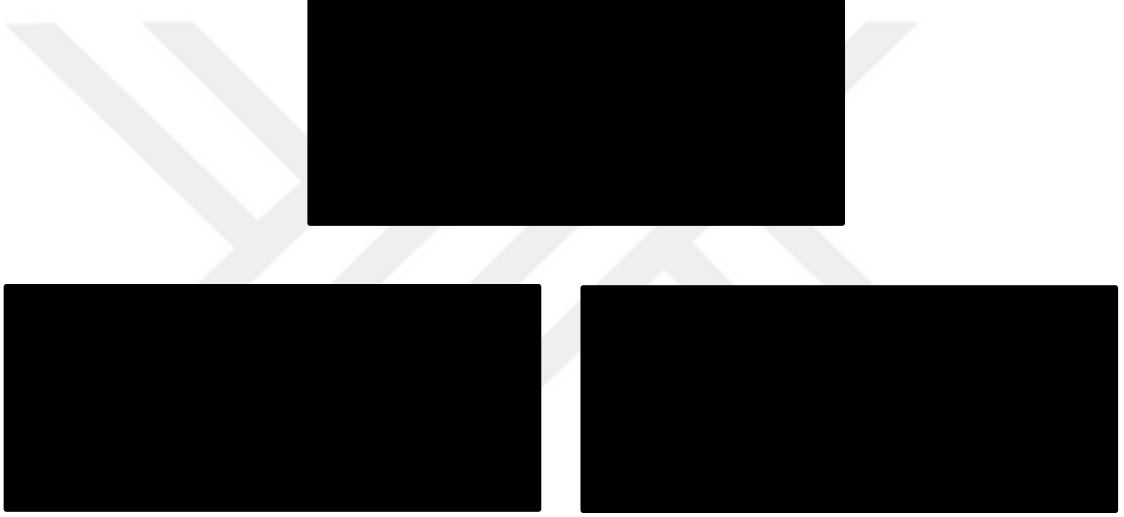
2024 – TEKİRDAĞ

KABUL VE ONAY

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
Çerçevesinde Doç. Dr. Nurullah ÖZDEMİR danışmanlığında yürütölmüş bu çalışma,
aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

08/01/2024



Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Öğrencisi M. Zeki Aygur' un "Sülfonamid/Trimetoprim İçeren Veteriner İntrauterin Tabletlerin Farmasötik Kalite Yönünden İncelenmesi" Başlıklı tezi 08.01.2024 günü saat 10:00'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğı'nin ilgili maddeleri uyarınca değeriendirilerek kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı, Adı ve Soyadı

Enstitü Müdür

TEŞEKKÜR

Covid-19 pandemisi, dünya genelinde olduğu gibi akademik hayatı da derinden etkileyen bir dönem oldu. Bu zorlu dönemde, yüksek lisans eğitimime başlamış olmanın getirdiği zorluklarla yüzleşirken, bilgi ve deneyimleriyle yanımda olan, akademik rehberliği, bilgi birikimi ve sürekli desteği ile beni yalnız bırakmayan danışmanım Doç. Dr. Nurullah Özdemir hocama özel bir teşekkür borçluyum. Onun değerli rehberliği ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı, bu zorlu süreci daha verimli ve öğretici hale getirdi. Aynı zamanda, tüm ana bilim dalında görev yapan hocalarıma da katkıları ve bilimsel yönlendirmeleri için derin şükranlarımı sunarım.

Eğitim hayatım boyunca hem maddi hem de manevi olarak yanımda olan ve her zaman desteklerini esirgemeyen aileme en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Onların inançları, sabırları ve sonsuz desteği, bu eğitim yolculuğunda en büyük motivasyon kaynağım oldu. Bu tez çalışmasının tamamlanmasında, ailemin ve hocalarıma da desteği, bana ilham veren ve yol gösteren birer ışık oldu. Bu teşekkür onların bana sağladığı değer için sadece küçük bir ifadesidir.

ÖZET

Aygur, M. Z. Sülfonamid/Trimetoprim İçeren Veteriner İntrauterin Tabletlerin Farmasötik Kalite Yönünden İncelenmesi, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2024.

Türkiye’de farklı firmalar tarafından üretilen aktif maddesi aynı olan veteriner intrauterin tabletler pazarlanmaktadır. Tüm ilaçlarda olduğu gibi intrauterin tabletlerde de üretim aşamalarında kullanılan yardımcı maddeler, etken maddelerin fiziksel durumu, ilaçların farmasötik kalitesini doğrudan etkilemektedir. İlaçlardaki etki süresi ve gücünü doğrudan etkileyen bu durum nedeniyle, farmasötik kalite kılavuzlarında bazı standartlar geliştirilmiştir.

Bu tez çalışmasında, Türkiye’de üretilen sülfonamid ve trimetoprim içeren veteriner intrauterin tabletlerin farmasötik kalite analizlerinden, fiziksel kontrol ve kromatografik analizlerle miktar tayini yönünden incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre, tabletlerin belirlenen spesifikasyonlarla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Aynı etken maddeyi içeren farklı intrauterin tabletlerin görünüş, nem içeriği, madde miktarları, ağırlık, sertlik, kırılabilirlik gibi spesifikasyon ve reel analiz değerleri, farmakope standartlarına göre değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: İntrauterin tablet, farmasötik kalite, sülfonamid, trimetoprim, kromatografik analiz,

ABSTRACT

Aygur, M. Z. Pharmaceutical Quality Evaluation of Veterinary Intrauterine Tablets Containing Sulfonamide / Trimethoprim Namık Kemal University, Department of Pharmacology and Toxicology Master's Thesis, Tekirdağ, 2024.

There are intrauterine antibiotics with the same active ingredient produced by different companies in Turkey. As with all drugs, the excipients used in the production stages of intrauterine tablets and the physical state of the active ingredients directly affect the pharmaceutical quality of the drugs. This situation, which directly affects the time, potency and duration of action in drugs, has led to the development of various forms of drugs in the market according to pharmaceutical quality guidelines.

In this study, veterinary intrauterine tablets containing sulfonamides and trimethoprim produced in Türkiye were analyzed in terms of pharmaceutical quality analysis, physical control and quantification by chromatographic analysis. According to the results of the analysis, it was shown that the tablets were in compliance with the specifications. The specification and real analysis values such as appearance, moisture content, substance amounts, weight, hardness, brittleness of different intrauterine tablets containing the same active ingredient were evaluated according to pharmacopoeial standards.

Key words: Intrauterine tablet, pharmaceutical quality, sulfonamide, trimethoprim, chromatographic analysis.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sülfonamidler	3
2.2. Trimetoprim	6
2.3. Sülfonamid ve Trimetoprim Kombinasyonu Hakkında Bilgiler	7
2.4. Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar	9
2.4.1. Yan Etkiler	10
2.5. Sülfonamid Trimetoprim Kalıntıları	11
2.6. Farmasötik Kalite	12
2.7. Farmasötik Kalite Kontrol Analizlerinin Amaç ve Önemi	14
2.8. Kalite Kontrol Analizleri	15
2.9. Tabletlerin Kontrol Testleri ve Değerlendirilmesi	16
2.10. Farmasötik Olmayan Testler veya Kurum İçi Testler	18
2.11. Farmakope veya Resmi Tablet Testleri	19
2.12. Tabletler Özgü Farmakope Testleri	24
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. Ekipmanlar	26
3.2. Sarf Malzemeler ve Kimyasallar	26
3.3. Çalışmada Kullanılan Tabletler	26
3.4. Yöntem	26
3.4.2. Tabletlerde Etken Madde Kontrolü UHPLC UV Metod	27
4. BULGULAR	29

4.1. Trimbol Tablet İçin Analiz Sonuçları ve Değerlendirmesi	29
4.2. Teknosül Tablet İçin Analiz Sonuçları ve Değerlendirmesi	31
4.3. Otrizol Tablet İçin Analiz Sonuçları ve Değerlendirmesi	33
4.4. İntrabol Tablet İçin Analiz Sonuçları ve Değerlendirmesi	35
4.5. Test Bazlı Karşılaştırmalı Sonuç ve Değerlendirmeler	36
4.5.1. Tabletlerin Görünüş Testi Değerlendirmesi	36
4.5.2. Tabletlerin Nem Testi Değerlendirmesi	37
4.5.3. Tabletlerin Ağırlık Testi Değerlendirmesi	37
4.5.4. Tabletlerin Sertlik Testi Değerlendirmesi	38
4.5.5. Tabletlerin Kırılabilirlik Testi Değerlendirmesi	38
4.5.6. Tabletlerin Sülfametaksazol Tayini Testi Değerlendirmesi	38
4.5.7. Tabletlerin Trimetoprim Tayini Testi Değerlendirmesi	39
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

µg	Mikrogram
DFA	Dihidrofolik asit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
Kp	Kilopound
mL	Mililitre
Mohs	Sertlik Skalası
PABA	Para Amino Benzoik asit
SMS	Sülfametoksazol
TMP	Trimetoprim
UHPLC	Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
USP	Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Sulfonamid kimyasal yapı.	6
2.2. Trimetoprim kimyasal yapı.	7
2.3. Sulfonamid/Trimetoprim kombinasyonunun etki mekanizması.	8
4.1. Sulfametoksazol/Trimetoprim standart kromatogramı.	40



TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. USP'ye göre tabletlerin parçalanma süresi.	20
2.2. BP'ye göre tabletlerin parçalanma süresi.	21
2.3. IP/BP ve USP'ye göre kabul edilebilir ortalama kütle limitleri.	22
2.4. Tablet dozaj formları ve ilaç maddesi oranlarına göre sınıflandırma.	22
2.5. Mikrobiyolojik kalite kontrol kriterleri.	24
4.1 Trimbol tablet için analiz sonuçları ve değerlendirmesi.	30
4.2. Teknosül tablet için analiz sonuçları ve değerlendirmesi.	32
4.3. Otrizol tablet için analiz sonuçları ve değerlendirmesi.	34
4.4. İntrabol tablet için analiz sonuçları ve değerlendirmesi	36
4.5. Tabletler için görünüş testi değerlendirmesi.	36
4.6. Tabletler için nem testi değerlendirme.	37
4.7. Tabletler için ağırlık ortalaması testi değerlendirmesi.	37
4.8. Tabletler için sertlik testi değerlendirmesi.	38
4.9. Tabletler için kırılma testi değerlendirmesi.	38
4.10. Tabletler için UHPLC ile Sülfametoksazol tayini değerlendirmesi.	39
4.11. Tabletler için UHPLC ile Trimetoprim tayini değerlendirmesi.	39
5.1. Fiziksel özelliklerin karşılaştırılması.	41
5.2. Türkiye'de son 10 yılda yapılan çalışmaların sonuçları.	42
5.3. Yurtdışında son 10 yılda yapılan çalışmaların sonuçları.	42
5.4. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların yüzdelerle değerlendirilmesi.	43

1. GİRİŞ

Antibiyotik çağının başlangıcından bu yana son yarım yüzyılda kullanılmaya başlanan antibiyotikler, bulaşıcı ve salgın hastalıklarda yaygın bir kullanım alanı olarak hem koruyucu ve tedavi amacıyla kullanılmıştır (Kılıç ve diğ. 2023).

Farmasötik kalite, ilaçların güvenli, etkili ve istenilen kalite standartlarında olmasını sağlayan bir kavramdır. Farmasötik kalite, ilaç endüstrisindeki en kritik konulardan biridir ve ilaçların güvenliği, etkinliği ve tutarlılığı ile doğrudan ilişkilidir. Bu kavram, ilaçların geliştirilme aşamasından başlayarak üretim, depolama, dağıtım ve kullanım süreçlerine kadar olan tüm evrelerde önem taşır. Farmasötik kalitenin temelini, ilaçların bileşenlerinin saflığı, kimyasal ve fiziksel stabilitesi, biyolojik etkinliği ve biyoyararlanımı oluşturur. Bu özellikler, ilaçların terapötik etkinliğini ve hasta güvenliğini doğrudan etkileyen faktörlerdir (Yeşilkaya ve diğ. 2022).

Kalite güvencesi, farmasötik ürünlerin geliştirilmesi ve üretimi sırasında uygulanan sistemli bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım, iyi laboratuvar uygulamaları (GLP), iyi klinik uygulamaları (GCP) ve özellikle iyi üretim uygulamaları (GMP) olmak üzere bir dizi standart ve yönergeyi içerir. Bu standartlar, ilaçların konsistansını, güvenilirliğini ve etkinliğini sağlamak için tasarlanmıştır ve düzenleyici otoriteler tarafından sıkı bir şekilde denetlenir (Öztürk ve diğ. 2022).

Ayrıca, farmasötik kalite, ilaçların piyasaya sürülmesinden sonra da sürekli bir denetim ve değerlendirme sürecini gerektirir. Bu, piyasa sonrası gözetim ve farmakovijilans faaliyetleri aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu süreçler, ilaçların kullanımını sırasında ortaya çıkabilecek herhangi bir kalite sorunu veya yan etkiyi erken tespit etmeyi ve gerekli önlemleri almayı amaçlar (Sardella ve diğ. 2021).

Farmasötik kalite, ilaçların geliştirilmesi ve üretimi aşamalarından hastaların ilaçları kullanımına kadar olan tüm süreçleri kapsayan, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu yaklaşımın temel amacı, ilaçların maksimum terapötik etkiyi sağlarken minimum riskle kullanılmasını garantilemektir. Bu hem hastaların sağlığı hem de toplumun genel sağlık güvenliği açısından hayati öneme sahiptir (Gomes ve diğ. 2022).

Bu çalışmanın amacı, sülfonamid ve trimetoprim içeren veteriner intrauterin tabletlerin farmasötik kalitesinin kapsamlı bir şekilde incelenmesidir. Bu çalışma ile

ilaçların bileşenlerinin saflığı, kimyasal ve fiziksel stabilitesi, biyolojik etkinliği ve biyoyararlanımı gibi temel farmasötik kalite parametrelerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, bu tabletlerin üretim süreçleri, depolama koşulları ve dağıtım aşamalarının kalite üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Bu çalışma, veteriner hekimlikle kullanılan ilaçların güvenliği ve etkinliğini kontrol etmek, sülfonamid ve trimetoprim içeren veteriner intrauterin tabletlerin farmasötik kalitesinin iyileştirilmesine yönelik stratejiler geliştirmeyi amaçlamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sülfonamidler

Sülfonamidler, sentetik olarak üretilen anilin boyalarının bir yan ürünü olarak ortaya çıkan ve para-aminobenzen-sülfonilamidin kimyasal yapısına sahip antimikrobiyal ajanlardır. Bu bileşikler, özellikle aminobenzen halkasının aktif bölümü aracılığıyla bakteriyostatik etkiler gösterirler. Fiziksel özellikleri açısından, sülfonamidler suda az çözünür, ışığa maruz kaldıklarında renkleri koyulaşan, beyaz, kokusuz ve tatsız kristal tozlar şeklindedirler (Kılıç ve diğ. 2023).

Sülfonamid grubuna ait ilaçlar, genellikle antibakteriyel ve antiprotozoal özellikler gösterirler (Prescott ve Baggott 1993; Appelgate 1983). Etki mekanizması, bakterilerde folik asit sentezi aşamasında Para-Aminobenzoik Asit (PABA) ile yarışmalı bir şekilde antagonistik etkileşime girerek bakteriyostatik etki gösterirler (Chambers ve Jawetz 1998).

Bağırsak yoluyla alınan sülfonamidler (sülfaklorpirazin) hariç, çoğu sülfonamid ağız yoluyla alındığında iyi emilir. Karaciğerde, diğer yapı ve organlarda metabolize edilebilirler (Adams ve diğ. 1965).

Organizmada, türe bağlı olarak değişiklik gösterse de çeşitli enzimlerin etkisiyle kimyasal değişikliklere uğrayarak üç farklı yol ile oluşurlar. Bunlar aromatik hidroksilasyon, asetilasyon ve glukuronid konjugasyonudur. Enterik olmayan sülfonamidlerin çoğu böbrek tarafından atılır. Ana madde ve ara ürünler tubuler sekresyon ile atılırken, ana sülfonamid bileşiği glomerular filtrasyon ile uzaklaştırılır (Riviera ve ark., 1991; Prescott ve Baggott, 1993). Genele baktığımızda metabolitler ana maddeden daha seri ayrılır (Nouws ve diğ. 1988; Paulson ve diğ. 1994).

Keşfedildikten hemen sonra sülfonamidlerin yaygın kullanımı ile bakterilerin neden olduğu hastalıklarda önemli bir azalma gözlenmiştir. Sülfonamidler bulaşıcı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak penisilinler ve diğer kemoterapötikler keşfedilip uygulama alanına sokuldukça önemi zamanla giderek azalmıştır. Sülfonamidler maliyeti daha düşük olan bileşiklerdir (Hormazabal ve Rogstad 1992; Samuelsen ve Ervik 1997). Tek hücreli canlıların kontrol altına alınmasında sıkça uygulanan trimetoprim ve ormetoprim gibi etken molekülleri ile

yapılan kombinasyon, birçok enfeksiyonu engellemektedir (Kayaalp 1984; Kaya ve diğ. 1997).

Işığa karşı hassas olmaları dışında genellikle dayanıklıdırlar. Partikül ve sıvı formlarda ısıtılarak steril hale getirilirler. Hem asit hem de bazlarla tepkimeye giren sülfonamidler, asidik ve bazik maddelerle tuzlar oluşturur. Ortamın asitliği artıkça çözeltideki çözünürlükleri de artar (Brander ve diğ. 1982; Kaya ve diğ. 1997).

Suda daha az çözünen ve sindirim sisteminde yavaşça emilen, mikroorganizmaların ve parazitlerin organizmaya zarar vermeden öldüren bu maddeler, plazmada bulunan proteinler ve karaciğer ile zararsız hale getirilir ve böbrekler yoluyla atılır. Uzun süre kullanıldıklarında böbrek dokusunda harabiyet meydana getirirler (Brander ve diğ. 1982; Eren, 1995; Arda, 1997; Kaya ve diğ. 1997).

Bu zamana kadar dört binden fazla sülfonamid türevi oluşturulmuştur. Fakat bu türevlerin yalnızca 30 kadarı hayvan ve insanlarda uygulama alanı bulmuştur. Sülfonamidler, vücuttaki emilimine ve atılımına göre;

- Hızla absorbe edilen ve vücut dışına atılanlar (sülfizoksazol, sülfadiazin, sülfametoksazol, sülfametizol, sülfastin, sülfadimidin ve sülfamerazin),
- Hızla absorbe ve yavaşça vücut dışına atılanlar (sülfadimetoksin, sülfatoksipiridazin, sülfametoksidazin, sülfametizol, sülfastin, sülfadimidin ve sülfamerazin),
- Absorbe edilenler (sülfadimetoksin, sülfatoksipiridazin, sülfametoksidazinsülfametiazol, sülfadimidin, sülfadimidin), ftalilsülfatiazol, ftalilsülfasetamid, sülfasalazin ve süksinilsülfatiazol) ve
- Lokal etkili olanlar olarak (sülfasetamid, gümüş sülfadiazin, mafenit, sülfizonidin ve sülfapiridin) farklı gruplar altında ayrılarak incelenmiştir (Kılıç ve diğ. 2023).

Bakteriyel direnç, özellikle sülfonamidler gibi ilaç sınıflarında, tedavi başarısızlıklarının önemli bir etmeni olarak kabul edilmektedir. Sülfonamid direncinin gelişim mekanizmaları üzerine tartışmalar devam etmekle birlikte, mevcut kanıtlar, ilacın varlığında selektif avantaj sağlayan, rastgele mutasyonlar sonucu oluşan dirençli bakteriyel varyantların evrimine işaret etmektedir. Tedavi süresinin uzaması, direnç gelişiminin olasılığını artırmaktadır. Özellikle, koliform basil suşları

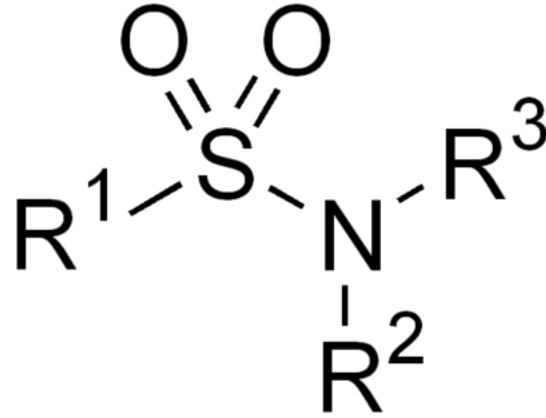
arasında R faktörü aracılı çoklu ilaç direncinin transferi, global ölçekte sülfonamide dirençli Shigella suşlarının yayılmasında kritik bir rol oynamıştır (Smith ve Johnson, 2018).

Sulfadiazin ve trimetoprim kombinasyonu, geniş spektrumlu antimikrobiyal etkinlik gösteren ve özellikle veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik kombinasyonudur. Bu kombinasyon, bakteriyel hücrelerde folik asit sentezini iki aşamada inhibe ederek sinerjistik bir etki yaratır. Sulfadiazin, dihidropteroat sentaz enzimini inhibe ederek bakteriyel hücrelerde folat sentezinin ilk aşamasını bloke ederken, trimetoprim dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek folat sentezinin ikinci aşamasını engeller. Folat sentezinin iki aşamalı inhibisyonu bakterilerin hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını önemli ölçüde azaltır (Lopez ve diğ. 1987).

Bu kombinasyonla, genellikle Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterileri kapsayan geniş antimikrobiyal spektrum elde edilir. Sulfadiazin ve trimetoprim kombinasyonu, özellikle solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, gastrointestinal enfeksiyonlar ve bazı deri enfeksiyonları gibi çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde etkilidir.

Farmakokinetik açıdan, bu kombinasyonun her iki bileşeni de oral yolla alındığında iyi bir biyoyararlanıma sahiptir ve geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Sulfadiazin ve trimetoprim, karaciğerde metabolize edilir ve böbrekler yoluyla atılır, bu nedenle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.

Bu kombinasyonun kullanımı sırasında, sulfonamidlerle ilişkili olası alerjik reaksiyonlar ve hematolojik yan etkiler gibi bazı advers etkilerin farkında olmak önemlidir. Ayrıca, uzun süreli kullanım, özellikle hayvanlarda, antibiyotik direncinin gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, sulfadiazin ve trimetoprim kombinasyonunun kullanımı, uygun antibiyotik duyarlılık testleri ve klinik endikasyonlara dayanarak dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (Kılıç ve diğ. 2023).



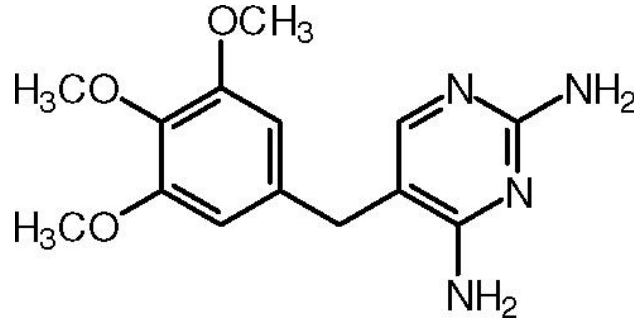
Şekil 2.1. Sülfonamid kimyasal yapı.

2.2. Trimetoprim

Trimetoprim, kimyasal özellikleri itibarıyla biaromatik bir yapıya sahiptir, bu yapı bir pirimidin ve bir benzen halkasından oluşmaktadır. Bu halkalar, bir metil grubu ve iki amino grubu ile süstitüe edilerek modifiye edilmiştir. Bu özgül yapısal konfigürasyon, trimetoprimin dihidrofolat redüktaz enzimine yüksek affinitesiyle bağlanmasını ve sonuç olarak bu enzimi etkili bir biçimde inhibe etmesini mümkün kılar. Bu inhibisyon mekanizması, trimetoprimin bakteriyostatik etkisini belirleyen temel faktördür ve bu maddeyi, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde önemli bir farmakolojik ajan yapar (Kılıç ve diğ. 2023).

Trimetoprim, çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir ve genellikle sulfametoksazol ile kullanılır. Trimetoprim, genellikle idrar yolu ve solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Gram-pozitif ve Gram-negatif organizmalara karşı etkilidir (Patel ve Welling 1980; Brogden ve diğ. 1982).

Trimetoprim, bakterilerde DNA sentezini inhibe ederek antimikrobiyal etki gösterir. Bu etki, özellikle *Escherichia coli* üzerinde güçlü bir mutajenik sinerjiye yol açabilir. Bu kombinasyon, özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve *Pneumocystis carinii* pnömonisi gibi durumlar için tercih edilir (D'Souza ve diğ. 2018).



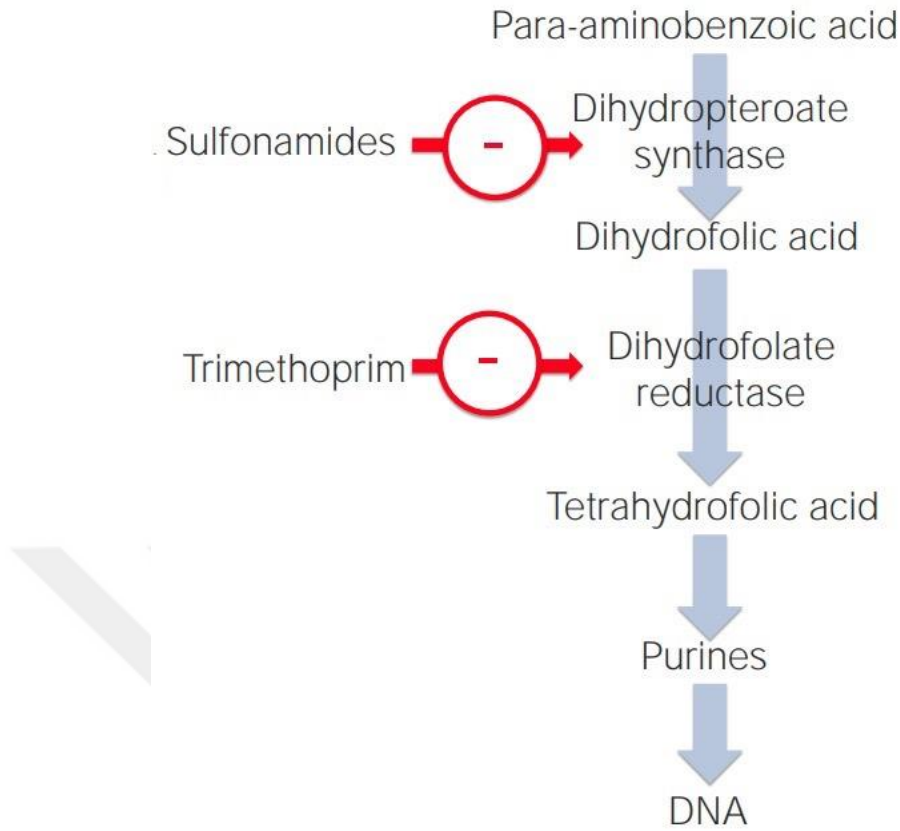
Şekil 2.2. Trimetoprim kimyasal yapı.

2.3. Sülfonamid ve Trimetoprim Kombinasyonu Hakkında Bilgiler

Sülfonamidler, bakteri hücrelerinin folik asit sentezini birinci aşamada inhibe ederek bakterilerin üremesini durdururken, trimetoprim ise, bakterilerde folik asit sentezini ikinci aşamada engeller. Bu iki ilacın bir arada kullanılması, bakterilerde folik asit sentezini iki aşamada engelleyerek daha güçlü ve geniş bir antibakteriyel etki sağlanmasını amaçlar (Gürel ve Candan 2020).

Bu kombinasyon, birbirini tamamlayıcı etkileri nedeniyle daha etkili bir bakteriyel çoğalmanın kontrolünü sağlar ve direnç gelişimini azaltır. Sülfonamidler, patojenlerde folik asit sentezini inhibe eden bir antimikrobiyal ilaç sınıfında olup prototipik ilaç ise sülfometoksazoldür. Teknik olarak sülfonamidler olmasa da trimetoprim, dapson ve pirimetamin de folik asit sentezini inhibe eden önemli antimikrobiyal ajanlardır. Bu ajanlar genellikle sülfonamidler ile birleştirilerek sinerjistik bir etki elde edilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün temel ilaçlar listesinde yer alan, trimetoprim sulfametazoksazol ya da kotrimoksazol (SXT, TMP-SMX, TMP-SMS veya TMP-Sulfa) sülfonamid türevi olan trimetoprim ve sülfametoksazol etken maddelerinin 1/5 oranında kombinasyonu ile oluşan çeşitli bakteriyel hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmaya konu olan ticari preparatların bileşimi de 1000 mg Sulfametoksazol 200 mg Trimetoprim etken madde içermektedir.

Tek başına sülfonamidler bakteriyostatik ajanlardır. Trimetoprim ise bakterisidaldir, ancak kombinasyon halinde kullanıldığında güçlendirilmiş sülfonamidler bakterisidal etki gösterirler. Potansiyelize sülfonamidler, folik asit yolundaki enzimleri sırayla inhibe ederek bakteriyel timidin sentezini inhibe eder. Sülfonamid, para-aminobenzoik asidin (PABA) dihidrofolik aside (DFA) dönüşümünü bloke eder ve trimetoprim, dihidrofolat redüktazı inhibe ederek DFA'nın tetrahidrofolik aside dönüşümünü bloke eder. Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Sülfonamid/Trimetoprim kombinasyonunun etki mekanizması.

Güçlendirilmiş sulfonamidler, oldukça geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Genellikle duyarlı olan gram pozitif bakteriler arasında çoğu streptokok, birçok stafilokok suşu ve *Nocardia* bulunur. *Enterobacteriaceae* familyasına ait birçok gram negatif organizma, güçlendirilmiş sülfonamidlere duyarlıdır, ancak *Pseudomonas aeruginosa*'ya duyarlı değildir. Bazı protozoalar (*Pneumocystis carinii*, *Coccidia* ve *Toxoplasma*) da kombinasyon tarafından inhibe edilir. Güçlendirilmiş sulfonamidlerin çoğu anaeroblara karşı düşük etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Lawrence ve diğ. 1992; Baydan ve diğ. 2002).

Trimetoprim/Sülfonamid grubu, oral uygulamadan sonra iyi emilir ve pik seviyeleri uygulamadan yaklaşık 1 ila 4 saat sonra ortaya çıkar. Bununla birlikte, ilacın subkutan emiliminden sonra daha yavaş emilir. Trimetoprim/Sülfonamid grubu vücutta iyi dağılım gösterir. Menenjitte, serumda bulunan ilacın yaklaşık %50'si beyin omurilik sıvısına girer. Her iki ilaç da plasentayı geçer ve süte dağıtılır (Levitz ve Quintiliani 1984).

Her iki trimetoprim/sülfonamid, renksiz olarak glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile değişmeden atılır ve karaciğer tarafından metabolize edilir. Sülfonamidler esas olarak asetillenir ve glukuronik asit ile konjuge edilir ve trimetoprim oksit ve hidroksile metabolitlere metabolize edilir. Köpeklerde trimetoprim için serum eliminasyon yarı ömrü 2,5 saattir. Köpeklerde sülfadiazin için serum eliminasyon yarı ömrü 9.84 saattir. Trimetoprim serumdan hızla temizlenirken, ilaç dokularda daha uzun süre kalabilir (Lawrence ve diğ. 1992).

2.4. Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

Sulfametoksazol/Trimetoprim kombinasyonu etki spektrumunun geniş olması nedeniyle ile veteriner hekimlikte geniş kullanım alanı bulmuştur. Kombinasyon folik asit metabolizması iki değişik noktadan etkilendiğinden güçlü bir in vitro sinerjik antibakteriyel etki meydana getirir (Minato ve diğ. 2018). Çalışmaya konu olan Trimbol, İntrabol, Otrizol ve Teknosül tabletler, rumen faaliyetleri başlamamış buzağılar, tay kuzu ve oğlaklar, köpekler ile broyler ve hindilerde duyarlı bakteriler tarafından meydana getirilen, bronchitislerin, bronchopneumonilerin, pasteurella pnemonileri ve enzootik pnemoniler başta olmak üzere pnemonilerin, laryngitis, tonsilitis ve viral pnemonilere eşlik eden sekonder enfeksiyonların, *E. coli* kökenli enteritislerin, vibrio enteritislerinin, salmonellosis, cyctitis, nephritis, pyelonephritis olgularının tedavisi amacıyla ayrıca yavrularda rastlanılan sepsis ve kolibacilloz gibi genel enfeksiyonların, yara, apse, ayak çürüğü ve diğer ayak hastalıklarının, artritis gibi lokal enfeksiyonlarda kullanılır. Yani solunum, sindirim, urogenital sistem enfeksiyonları ile sepsislerde, viral enfeksiyonlarla seyreden ve duyarlı bakteriler tarafından meydana getirilen sekonder enfeksiyonların tedavisinde oral olarak kullanılır (Campbell 1999).

Ayrıca inek koyun keçi ve kısırakların güç doğumlarda, abort, retensiyon sekondinarum, vagina ve uterus prolapsusunda, metritlerde, buzağılarda oral yolla colibacillosis, salmonellosis, colicetisemia, pnemoni, göbek kordonu gibi yumuşak doku enfeksiyonlarında ortaya çıkan enfeksiyonların sağaltımında intrauterin yolla kullanılır.

2.4.1. Yan Etkiler

Trimetoprim/Sülfametoksazol, önemli karaciğer parankimal hasarı, kan diskrazileri veya sülfonamid duyarlılığı olan köpeklerde kullanılmaması önerilmektedir. Bu kombinasyon, önceden var olan karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kedilerde, kardiyak aritmili, hemopoetik sistem bozukluğu, şiddetli karaciğer hasar olan ve böbrek yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır. Trimetoprim/sülfonamid türevleri esasına dayanan bütün kombinasyonların çiftlik hayvanlarındaki toksisitesi oldukça düşüktür. Buna rağmen önerilen dozlar aşılmamalı ve 5 günden uzun süre kullanılmamalıdır. Doz aşımı hallerinde tedavi semptomatiktir. Tüm türlerde üriner sistemde kristal şekillenmesine neden olabilirler. Bazı hayvanlar aşırı duyarlılık reaksiyonları verebilir. Hemopoetik sistem ve böbrekler üzerine toksik etkileri vardır. Uzun süre kullanımları hipotoksisteye ve hipotiroidizme yol açabilir (Wormser ve Keusch 1979).

Sülfonamidler kanama eğilimini arttırdıklarından dolayı tedavi vitamin-K ile desteklenmelidir. Diürezi sağlamak, dolayısıyla da ilacın idrardan eliminasyonunu hızlandırmak için sıvı tedavisi uygulanmalıdır. Sodyum bikarbonat verilerek kristalüri riski en aza indirilebilir. Nadir olmakla beraber anafilaktik reaksiyonların görülmesi durumunda epinefrin uygulanmalıdır. Köpeklerde yan etkiler şunlardır: keratokonjonktivit sicca (geri döndürülemez olabilir), akut nötrofilik hepatit sarılığı, kusma, iştahsızlık, ishal, ateş, hemolitik anemi, ürtiker, poliartrit, yüz şişmesi, polidipsi, poliüri ve kolestaz. Potansiyel sülfonamidler, özellikle uzun süreli tedavi ile köpeklerde hipotiroidizme neden olabilir (Bowman ve Hendrix 2021).

Tip I (anafilaksi) veya Tip III reaksiyon (serum hastalığı) şeklinde kendini gösteren akut hipersensitivite reaksiyonları meydana gelebilir. Büyük cins köpeklerde aşırı duyarlılık reaksiyonları daha yaygın görünmektedir; Doberman Pinschers diğer ırklardan daha duyarlı olabilir. Diğer hematolojik etkiler (anemi, agranülositoz) mümkündür, ancak oldukça nadirdir. Trimetoprim / Sülfonamaid bileşikleri nadiren kendine özgü, orta ve masif karaciğer nekrozuna neden olduğu bildirilmiştir. Trimetoprim / Sülfonamaid bileşimi akut pankreatit gelişimi için bir risk faktörü olabilir, ancak nedeni ve etkisi kesin olarak bilinmemektedir (Tanrıkulu 1995).

Kediler dışındaki tüm hayvan türlerindeki sağaltım dozlarının 10 katından daha yüksek miktarlarda bile verildiklerinde akut zehirlenme sakıncası yaratmadıkları belirlenmiştir. Kedilerde yan etkiler anoreksi, lökopeni ve anemiye içerebilir. Sülfonamidler veya metabolitleri, özellikle uzun bir süre boyunca yüksek dozlarda verildiğinde idrarda çökebilir. Asidik idrar veya yüksek konsantrasyonlu idrar da kristalüri, hematüri ve renal tübül tıkanıklığı riskinin artmasına neden olabilir (Noli ve diğ. 1995).

Sülfametoksazol ve trimetoprim içeren farmasötik preparatlar, çeşitli yan etkilere neden olabilir; ancak bu yan etkilerin her hastada görülmesi zorunlu değildir. Bu ilaçların kullanımı sırasında gözlemlenebilecek olası advers reaksiyonlar arasında bulantı, kaşıntı, uyuşma, kusma, uyku düzensizlikleri ve depresif ruh hali bulunmaktadır. Bu yan etkilerin sıklığı ve şiddeti hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Nadiren, bazı yan etkiler ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle, ilaç tedavisi sırasında bu tür semptomların farkında olmak ve herhangi bir advers reaksiyon durumunda tıbbi yardım almak önemlidir. Sunulan liste, ilacın potansiyel yan etkilerinin tümünü kapsamamakta olup, sadece en yaygın görülenleri içermektedir (Campbell 1999).

2.5. Sülfonamid Trimetoprim Kalıntıları

Sülfametoksazol ve trimetoprim içeren farmasötik preparatlar, geniş bir antibakteriyel etki spektrumuna sahip olup, özellikle bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanımı sonrasında ortaya çıkan antibiyotik kalıntıları hem çevresel hem de halk sağlığı açısından önemli bir konudur. Çevresel olarak, bu kalıntılar su kaynaklarına ve toprağa sızarak ekosistemdeki mikrobiyal dengeleri bozabilir ve antibiyotik direncinin artmasına katkıda bulunabilir (Thompson ve Knight 2020). İnsan sağlığı açısından ise, bu kalıntıların gıda zincirine entegrasyonu, özellikle hayvansal ürünlerde, insanlarda alerjik reaksiyonlara veya antibiyotik direncinin gelişimine yol açabilir (Davis ve Brown 2019).

Sülfametoksazol ve trimetoprimin farmakokinetik özellikleri, bu ilaçların vücutta nasıl metabolize edildiğini ve atıldığını belirler. Bu süreçler, ilaç kalıntılarının çevreye ve gıda ürünlerine geçişini etkileyebilir. Bu nedenle, bu ilaçların kullanımı sırasında ve sonrasında uygun kalıntı analizleri ve risk

değerlendirmeleri yapılması önemlidir. Ayrıca, bu ilaçların kullanımı sırasında uygulanan dozaj, tedavi süresi ve uygulama yolu gibi faktörler de kalıntı miktarını etkileyebilir (Green ve Walters 2017).

Düzenleyici otoriteler, sülfametoksazol ve trimetoprim içeren ilaçların kullanımı ve bu ilaçların kalıntılarının izlenmesi konusunda belirli yönergeler ve sınırlamalar getirmiştir. Bu yönergeler, ilaç kalıntılarının insan sağlığına ve çevreye olan potansiyel etkilerini minimize etmeyi amaçlamaktadır (Patel ve Kumar 2021). Bu bağlamda, gıda güvenliği ve çevresel koruma açısından, bu ilaçların kullanımı ve kalıntılarının yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. SMT'nin et ve sütteki kalıntı limitleri, ülkeden ülkeye değişmektedir. Örneğin, Avrupa Birliği'nde, SMT'nin etteki kalıntı limitleri, 1 kg et başına 100 mikrogramdır. SMT'nin sütteki kalıntı limitleri ise, 1 litre süt başına 1 mikrogramdır (Bowman ve Hendrix 2021).

2.6. Farmasötik Kalite

Günlük konuşmalarda kalite genellikle üstünlüğü ve refahı belirler. Kalite, nasıl oluştuğu anlamına gelen Latince "qualis" kelimesinden gelir. Başka bir deyişle, kalite kelimesi ne için kullanılırsa kullanılsın gerçekte ne olduğunu göstermeyi amaçlar.

1973 Yılında Federal Almanya'da düzenlenen "İlk NATO Kalite ve Kalite Güvencesi Sempozyumu" nda kalite, bir ürünün belirli bir gereksinimi karşılamak için sahip olduğu faktörlerin ve özelliklerin toplanması olarak tanımlanmıştır (Ersay 1976).

Amerika Birleşik Devletleri mevzuatında kalite, "üretilen herhangi bir ürünün göreceli mükemmellik derecesini belirleyen temel özellikler" olarak anılır. Uluslararası Standardizasyon Örgütü (ISO) kaliteyi "belirli ihtiyaçları karşılama yeteneğini belirleyen bir malın veya hizmetin karakteristik özellikleri veya performansı" olarak tanımlar (Aydın 1976).

İlaçlarda kalite kontrol kavramı, ilaçların üretimi, depolanması ve dağıtımı sürecinde, ürünün belirli kalite standartlarına ve regülasyonlara uygunluğunun sağlanması amacıyla gerçekleştirilen bir dizi test, analiz ve denetimlerin toplamını ifade eder (Levi ve diğ. 1964). Kalite kontrol, ilaç endüstrisinde önemli bir rol oynar ve üretilen ilaçların güvenilirliğini, etkinliğini ve uygunluğunu sağlamayı hedefler (Salgar ve diğ. 2023).

Kalite kontrol süreci, aşağıdaki temel amaçları taşır:

Ürün Kalitesinin Sağlanması: Kalite kontrol, ilaç üretiminde kullanılan ham maddelerin, ara ürünlerin ve nihai ürünlerin kalite standartlarına uygunluğunu kontrol eder. Fiziksel, kimyasal ve biyolojik testler ile ürünün belirli özelliklerinin analizi yapılır. Bu, üretilen ilacın kalitesini sağlar ve standartlara uygun olup olmadığını belirler (Kocatürk 2019).

Üretim Sürecinin Kontrol Edilmesi: Kalite kontrol, üretim süreci boyunca yapılan adımların doğru şekilde uygulanmasını ve ürünün kalite standardına uygun üretilmesini sağlar. İlaç üretimi sırasında kullanılan ekipmanların, işlemlerin, dozajların ve karışımların doğruluğu ve uygunluğu kontrol edilir.

Güvenilirlik ve Etkinlik Değerlendirmesi: Kalite kontrol, üretilen ilacın etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirir. İlaçların belirlenmiş spesifikasyonlara uygunluğu kontrol edilerek, kullanıcıların güvenliği ve ilacın etkili bir şekilde çalışması sağlanır.

Yasal ve Düzenleyici Uyumluluk: Kalite kontrol süreci, ilgili yasal düzenlemelere ve yönetmeliklere uyumun sağlanmasını hedefler. İlaç endüstrisindeki kalite kontrol standartları, ulusal ve uluslararası otoriteler tarafından belirlenen düzenlemelere uygunluğu içerir (Kumar ve Jha 2016).

Kalite kontrol süreci, ilaçların doğru etkinlikte, güvenli ve istikrarlı bir şekilde üretilmesini sağlar. Bu süreç, laboratuvar testleri, analizler, numune alımları, belgelendirme ve doğrulama süreçlerini içerir. Kalite kontrol departmanları, nitelikli personel tarafından yönetilir ve kalite kontrol süreçleri, ilaç üreticileri ve ilaç düzenleyici kurumlar tarafından sıkı bir şekilde denetlenir (Kaufman ve Novack 2003).

Farmasötik Kalite ilaçların sadece eczanelerde hazırlandığı dönemlerde, kalite kontrol uygulaması ham maddelerin analizleri ile başlayıp bitmekteydi. Eczacının; imalat tekniğinde hata yapmaması, uygun hammaddeye sahip olmak, doz limitlerine uyulması, ilaç geçimsizliklerine dikkat edilmesi, uygun araç gerecin kullanımı kaliteli ilaç üretimi için yeterliydi. Hipokrat'tan bu yana ileri gelen 'önce zarar verme' ilkesi aşılmış ve üretilen ilaçta amaçlanan daha çok 'maksimum istenilen etki, minimum yan etki ilkeleri benimsenmeye başlanmıştır (Güleç ve Öztekin 2019).

İlaç endüstrisinde kalite kontrol; kalitenin yanı sıra kazandırdığı endüstriyel ekonominin, rekabette avantaj sağlamak ve tüm bunların ötesinde yasal bir yükümlülük, mesleki ve vicdani bir sorumluluğu da zaruri kılmıştır. İlaç kullanımı ve üretimi, antik çağlara kadar uzanır. Eski uygarlıklar, bitkiler, mineraller ve hayvanlardan elde edilen doğal maddeleri tıbbi amaçlarla kullanmışlardır. Örneğin, Mısırlılar, Çinliler ve Hintliler bitki bazlı ilaçlar kullanıyorlardı. Ancak bu dönemde ilaçların standardizasyonu ve kalite kontrolü çok sınırlıydı (Güleç ve Öztekın 2019).

Orta Çağ'da ilaç üretimi, çoğunlukla bilge adamlar ve eczacılar tarafından yürütülüyordu. Kimya bilimindeki ilerlemeler, ilaçların üretim süreçlerinde yeniliklere yol açtı. 18. yüzyılda başlayan sanayi devrimi, ilaç endüstrisinin gelişmesini hızlandırdı. Kimya bilimindeki ilerlemeler ve teknolojik yenilikler, ilaç üretimini dönüştürdü. Sentetik ilaçlar, modern fabrikalarda üretildi ve daha fazla standartlaştırma ve kalite kontrolü getirildi (Güleç ve Öztekın 2019).

İlaç endüstrisi, 20. yüzyılda hızla büyüdü ve gelişti. Bilimsel ilerlemeler ve teknolojik yenilikler, ilaçların üretim süreçlerini iyileştirdi ve kalite kontrolünün daha önemli hale gelmesini sağladı. İlaç üretimi, daha sıkı regülasyonlar ve standartlar doğrultusunda gerçekleştirilmeye başlandı.

Günümüzde ilaç üretimi, gelişmiş laboratuvar teknikleri, otomasyon ve kalite kontrol yöntemlerinin kullanımıyla desteklenmektedir. Geliştirilen ilaçlar, klinik denemelerden geçer ve düzenleyici otoriteler tarafından incelenir. Kalite kontrol süreçleri, ilaçların etkinlik, güvenlik ve uygunluk açısından standartlara uygunluğunu sağlar.

Kalite kontrolün önemi, ilaçların insan sağlığı üzerinde doğru ve güvenli bir etkiye sahip olmasını sağlamak ve yan etki riskini en aza indirmektir. İlaçların üretiminden başlayarak depolama, dağıtım ve kullanım aşamalarında kalite kontrol süreçleri titizlikle uygulanır. Bu, hastaların güvenilir ve etkili ilaçlara erişimini sağlar ve ilaç endüstrisinin güvenilirlik ve kalite standartlarını korumasını sağlar (Güleç ve Öztekın 2019).

2.7. Farmasötik Kalite Kontrol Analizlerinin Amaç ve Önemi

İlaçlarda kalite kontrol analizlerinin amacı, üretilen ilaçların belirlenen kalite standartlarına uygun olduğunu doğrulamaktır. Bu analizler, ilaçların etkinlik, güvenlik ve kalite açısından değerlendirilmesini sağlar. Kalite kontrol analizleri,

ilaçların üretim sürecindeki adımların doğru şekilde uygulandığını ve istenen kalite standartlarının karşılandığını gösterir. Bu analizler, hammaddelerin, ara ürünlerin ve son ürünlerin kalitesini değerlendirerek, üretim sürecinin doğru şekilde ilerlediğini gösterir. İlaçların kimyasal bileşimi, formülasyonu ve saflığı, kalite kontrol analizleri ile kontrol edilir. Bu analizler, ilaçların içerdiği etken madde miktarını, kimyasal özelliklerini ve diğer bileşenlerin varlığını belirler.

Kalite kontrol analizleri, ilaçların uluslararası standartlara uygun olduğunu ve farklı ülkelerde kabul edilebilir olduğunu gösterir. Bu, ilaçların farklı pazarlarda satılmasını ve kullanılmasını sağlar. Üreticiler, ilaçlarının kalite standartlarına uygun olduğunu ve güvenilir olduğunu kanıtlayarak itibarlarını korurlar. Tüketiciler ise, kalite kontrolü yapılmış ilaçları kullanarak güvenli ve etkili tedavi sağlamaktan emin olurlar (Chukwu ve Adibe 2021).

Sonuç olarak, ilaçlarda farmasötik kalite analizleri, ilaç üretiminin, kimyasal bileşiminin, saflığının, etkinliğinin ve güvenliğinin doğrulanmasını amaçlar.

2.8. Kalite Kontrol Analizleri

Kalite kontrolü, analizleri, ilaçların güvenliği, etkinliği, saflığı ve kalitesi hakkında bilgi sağlar. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte günümüzde daha fazla önem kazanmış ve işletmelerin ekonomik çalışmaları için vazgeçilmez bir koşul haline gelmiştir. Teknolojik gelişmeler, parlak ve gösterişli ambalajlar ürünlerin gerçek kalitesini gizlediği için kalite kontrolü daha da önemli hale gelmiştir.

İlaçların farmasötik kalite kontrollerinde uygulanan işlemler şunlardır:

- **Etken Madde Kontrolü:** İlaçların etkin madde miktarı ve saflığı, kalite kontrol analizlerinin temel bir parçasıdır. Bu analizler, ilacın içerdiği etken madde miktarının belirlenmesini ve spesifikasyonlara uygunluğunun kontrol edilmesini sağlar.
- **İnaktif Bileşenler:** İlaçların formülasyonunda bulunan inaktif bileşenlerin miktarı ve saflığı da değerlendirilir. Bu analizler, ilaçların istenen bileşen profiline uygun olup olmadığını kontrol eder.
- **Kontaminasyon Kontrolü:** İlaçlarda olası kontaminasyonların tespiti önemlidir. Bu analizler, mikrobiyal kontaminasyon, ağır metaller, pestisit kalıntıları, çözücü kalıntıları gibi kontaminantların varlığını saptamayı amaçlar.

- **Kararlılık ve Raf Ömrü Değerlendirmesi:** İlaçların kararlılığı ve raf ömrü analizleri, ilacın depolanması ve kullanım süresi boyunca kalite ve etkinliğini koruyup korumadığını belirlemeyi amaçlar.
- **Fiziksel ve Kimyasal Özellikler:** İlaçların fiziksel özellikleri, tabletlerin ağırlığı, boyutu, yoğunluğu, çözünürlüğü, erime noktası gibi parametreler kontrol edilir. Kimyasal özellikler ise pH değeri, kimyasal reaktivite, oksidasyon durumu gibi faktörleri içerir.
- **Dozaj Formu Kontrolleri:** İlaçların dozaj formu, yani tabletler, kapsüller, şuruplar, enjeksiyonlar gibi formlarının dozajı, ağırlığı, hacmi ve diğer özellikleri kontrol edilir. Bu, doğru ve tutarlı dozajların sağlanmasını sağlar (Baykal ve Öztürk 2023).

2.9. Tabletlerin Kontrol Testleri ve Değerlendirilmesi

Tabletlerin kontrol testleri ve değerlendirilmesi, ilacın kalite ve uygunluğunu sağlamak için yapılan analizlerin bir sürecidir. Bu testlerle, ilacın formülasyonu, etkin madde miktarı, fiziksel özellikleri, saflığı ve dozaj doğruluğu gibi çeşitli parametreleri değerlendirir. Tabletlerin kontrol testleri ve değerlendirilmesi için genel olarak izlenen adımlar şunlardır:

- **Test Yöntemlerinin Seçimi:** Kontrol testleri için uygun analitik yöntemlerin seçimi önemlidir. Yöntemler, ilacın özelliklerine, etkin maddeye, bileşenlere ve regülasyonlara uygun olarak belirlenmelidir.
- **Numune Hazırlığı:** Tabletlerin test için uygun hale getirilmesi için numunelerin uygun şekilde hazırlanması gerekmektedir. Bu, numunelerin uygun örnekleme, ezme veya çözelti hazırlama adımlarını içerir.
- **Testlerin Yürütülmesi:** Seçilen test yöntemleri kullanılarak, numuneler üzerinde kontrol testleri gerçekleştirilir. Bu testler, tablet ağırlığı, kalınlığı, çapı, sertliği, çözünürlüğü, etkin madde miktarı gibi parametreleri ölçerek ilacın kalite özelliklerini değerlendirir.
- **Sonuçların Değerlendirilmesi:** Test sonuçları, spesifikasyonlarla karşılaştırılır ve ilacın kabul edilebilirliği belirlenir. Test sonuçları, ilacın standartlara ve regülasyonlara uygunluğunu gösterir.
- **Raporlama ve Dokümantasyon:** Test sonuçları ve değerlendirmeleri, uygun şekilde raporlanır ve belgelendirilir. Bu, ilaç üreticisi, düzenleyici

kurumlar ve kalite kontrol birimi tarafından referans olarak kullanılabilir.

- **İyileştirme ve Kalite Güvencesi:** Test sonuçlarına dayanarak, ilaç üretimi ve kalite kontrol süreçlerinde gerekli iyileştirmeler yapılır. Bu süreç, ilacın kalite güvencesini ve sürekli iyileştirme yaklaşımını destekler (Baykal ve Öztürk 2023).

Tabletlerin farmasötik kalite testleri ve değerlendirmesi, ilaç endüstrisinde standartların sağlanması ve ilaçların güvenli ve etkili olarak piyasaya sunulması için önemlidir. Bu süreç, ilaçların uygunluğunu ve kalitesini sağlamak için yapılan bir denetim mekanizmasıdır. İlaçların kontrol testleri yapılırken çeşitli parametreler değerlendirilir. Bu testlerden bazıları ise şunlardır: Tablet ağırlığı, tablet kalınlığı, tablet çapı ve çap varyasyonu, tablet sertliği, tablet çözünürlüğü, etkin madde miktarı, kontaminasyon ve kirleticiler, kararlılık testleri. Bu testler ilacın formülasyonu ve kullanım amacına bağlı olarak farklılık gösterir (Özdemir ve Arslan 2019).

Farmakope, farmasötik ürünlerin üretimi, kalite kontrolü ve kullanımı için standartlar ve yönergeler içeren bir referans kitaptır. Farmakopeler, farmasötik endüstrinin yanı sıra ilaç düzenleyici otoriteler, eczacılık fakülteleri, hastaneler ve diğer ilaçla ilgili kuruluşlar tarafından kullanılır. Farmakopeler, ilaçların bileşimini, saflığını, kalitesini, analiz yöntemlerini ve depolama koşullarını belirlemek amacıyla oluşturulur.

Dünya genelinde kullanılan başlıca farmakopeler şunlardır:

- **United States Pharmacopeia (USP):** Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi, Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan resmi bir farmakopedir. İlaçların bileşimi, kalitesi, test ve analiz yöntemleri hakkında standartları içerir.
- **European Pharmacopoeia (Ph. Eur.):** Avrupa Farmakopesi, Avrupa ülkelerinde kullanılan resmi bir farmakopedir. İlaçların kalitesi, güvenliği ve etkinliği hakkında standartlar içerir.
- **British Pharmacopoeia (BP):** İngiltere Farmakopesi, Birleşik Krallık'ta kullanılan resmi bir farmakopedir. İlaçlarla ilgili standartları belirler ve analiz yöntemlerini içerir.
- **Japanese Pharmacopoeia (JP):** Japon Farmakopesi, Japonya'da

kullanılan resmi bir farmakopedir. İlaçlarının kalite ve güvenlik standartlarını belirler.

- **Pharmacopoeia of the People's Republic of China (ChP):** Çin Halk Cumhuriyeti Farmakopesi, Çin'de kullanılan resmi bir farmakopedir. İlaçlarının kalite ve güvenlik standartlarını belirler.
- **Indian Pharmacopoeia (IP):** Hindistan Farmakopesi, Hindistan'da kullanılan resmi bir farmakopedir. İlaçlarının kalite ve güvenlik standartlarını belirler.

Bu farmakopeler, ilaçların üretimi, ticareti ve kullanımı için standartları sağlayarak ilaçların kalite ve güvenliğini sağlamayı amaçlar. Her bir farmakope, ülkeye veya bölgeye özgü gereksinimlere ve yasal düzenlemelere uygun olarak oluşturulur.

2.10. Farmasötik Olmayan Testler veya Kurum İçi Testler

Bu testlerin seçimi ve spesifikasyonları, ilaç geliştirme sırasında üreticiye bağlıdır ve bu testler herhangi bir farmakopede kısıtlanmamıştır veya belirtilmemiştir.

▪ Görünüm

Bir tabletin görünümü ve tanımlaması çok önemlidir. Bir tabletin görünüm kontrolü, bir tabletin şekli, yüzey dokusu, çapı, kalınlığı, rengi, bir kokunun olmaması veya varlığı, tadı, fiziksel kusurları ve tutarlılığı, çentik ve tabletin okunabilirliği gibi bir dizi özelliğin ölçülmesini içerir. Örneğin, açık mavi renkli, vanilya aromalı, yuvarlak, bikonveks, her iki yüzü düz film kaplı tablet. Görünüm, resmi olmayan, kurum içi değerlendirilme testleridir. İlaç şirketleri, hızlı tanımlama için genellikle bir sembol veya harflerle kabartmalı veya oyulmuş veya tablet üzerine baskı gibi bazı benzersiz işaretler kullanırlar. Tabletler, kırılmayı kolaylaştırmak veya daha küçük doz yapmak için yarıya veya kadrana bölünebilir. Tablet kalınlığı, tablet sıkıştırma işlemiyle ilgili olarak değişkendir. Genellikle mikrometre ile ölçülür. Kalınlık, standart bir değerin $\pm\%5$ varyasyonunu, hasta kabulünü kontrol etmeli ve tablet paketlemesini kolaylaştırmalıdır. Tabletlerin çapı ve şekli, sıkıştırma işlemi sırasında kalıbın ve zımbaların çapı ve şekli tarafından kontrol edilmelidir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (USFDA), tabletin çapının 8 mm veya 8 mm'den küçük olmasını ve 22 mm'yi geçmemesini önerir. Genel olarak tablet

şekilleri yuvarlak, oval, oblong, kaplet, silindirik, üçgen vb. şeklindedir. Tabletlerin üst ve alt yüzeyleri çeşitli derecelerde düz, yuvarlak, içbükey veya dışbükey olabilir. Tabletlin çapı ve şekli özofagus geçişini, uygulama tekniklerini (yani sıvıların kullanımı, hasta pozisyonu) ve hasta faktörlerinden bağımsız olarak etkiler (USP, 2023).

▪ **Sertlik**

Tabletlerin kırılma kuvveti, farmasötik literatürde yaygın olarak "sertlik" olarak adlandırılır; ancak USP'ye göre bu terimin kullanımı yanıltıcıdır. Tabletler, parçalanma sınırını etkilemeden imalat, paketlenme ve nakliye sırasında mekanik darbelerle dayanmak için belirli bir sertlik gerektirir. Genel olarak, oral tabletler 4 ila 10 kg arasında bir sertliğe sahiptir. Bununla birlikte, ağızda dağılan (ODT) çiğnenebilir tabletler daha az sertliğe sahipken sürekli salım sağlayan tabletler çok daha serttir. Tablet sertliği ölçüm birimleri Kilogram (kg), Newton (N), Kilopond (Kp), Pound (lb), Strong-Cobb (SC) şeklindedir (USP, 2023).

▪ **Organoleptik özellikler**

Renk, tabletin rengini tanımlamak çok önemlidir. Koku, ODT tabletleri, çiğnenebilir tabletler gibi bazı tablet türleri, hoş bir tat vermek için bir kokuya sahiptir. Ayrıca bazı tabletlerde kötü kokuyu maskelemek için kaplama malzemesi içerisinde tatlandırıcı maddeler kullanılmaktadır. Tat, özellikle ODT tabletleri, çiğnenebilir tabletler ve dağılılabir tabletler için hastanın kabulü açısından önemlidir (USP, 2023).

2.11. Farmakope veya Resmi Tablet Testleri

Bu testler, bireysel ürün monografında veya genel monograflarda belirtilir.

▪ **Kimlik testleri**

Tanımlama kimlik testi, bir ilaç ürünündeki koruyucular gibi, aktif maddelerin pozitif tanımlamasını ve spesifik eksipiyenlerin tanımlanmasını sağlayarak, tabletin etiketli ilaç maddesini içerdiğini doğrulamaya yardımcı olması için bir ürün monografında belirtilir. Genel olarak kimliği doğrulamanın bir yöntemi, numunenin alıkonma süresini HPLC ile bir kromatografik analiz prosedüründe standart enjeksiyonlar için elde edilen süre ile karşılaştırmaktır. Aktif bileşenin kimliğini ortogonal olarak doğrulamak için kullanılan diğer yöntemler şunlardır: İnce Tabaka Kromatografik Tanımlama Testi, Spektroskopik Tanımlama Testleri,

Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, Yakın Kızılötesi Spektroskopi ve Raman Spektroskopisi.¹ Tabletlerin değerlendirilmesi veya tabletlerin kalite kontrol testleri için farmakope testidir (USP, 2023).

▪ **Gevreklik**

Gevreklik testi, taşıma sırasında (paketleme, nakliye) tabletlerin dayanıklılığını test etmek için kullanılır. Tablet ufalanabilirliğinin ölçümü, tablet kırma kuvveti gibi diğer fiziksel kuvvet ölçümlerini tamamlar. Tabletlerin değerlendirilmesi veya tabletlerin kalite kontrol testleri için farmakope testidir. %1.0'den fazla olmayan maksimum ağırlık kaybı (tek bir testten veya üç testin ortalamasından elde edilen) kabul edilebilir olarak kabul edilir. Ayrıca efervesan tabletler ve çiğnenebilir tabletler ufalanabilirlik açısından farklı özelliklere sahip olabilir (USP, 2023).

$$\text{Kırılma} (\%) = \frac{\text{İlk ağırlık (W}_1) - \text{Son Ağırlık (W}_2)}{\text{İlk Ağırlık (W}_1)} * 100$$

▪ **Parçalanma / Dağılma**

Parçalanma, tablet gibi katı bir oral dozajın daha küçük parçacıklara veya granüllere ayrıldığı süreçtir. Tabletler parçalanmalı ve tüm parçacıklar belirtilen sürede 10 gözenekli elekten geçmelidir. Parçalanma, 37°C ± 2°C'de 1000 ml'lik bir beher içinde uygun bir sıvı ortama konulduğunda tablet, kapsül veya granüllerin öngörülen sürede parçalanıp dağıldığını belirlemek için sağlanır. Tabletlerin değerlendirilmesi veya tabletlerin farmasötik kalite kontrol testleri için farmakope testidir (USP, 2023).

Tablo 2.1: USP'ye göre tabletleri parçalanma süresi.

Tablet Çeşitleri	Daldırma Sıvısı /Orta	Sıcaklık	Sınır
Kaplamasız veya düz kaplamalı tabletler	Daldırma sıvısı olarak su veya belirtilen ortam.	37 ± 2°C	Bireysel ürün monografında belirtildiği gibi.
Gecikmeli salınımlı tabletler veya aside dirençli veya enterik kaplı tablet	0,1 M Hidroklorik asit veya monografta belirtildiği gibi simüle mide sıvısı	37 ± 2°C	1 saat sonra dağılma, çatlama veya yumuşama belirtisi yok.
Gecikmeli salınımlı tabletler veya aside dirençli veya enterik kaplı tablet	Ürün monografında belirtildiği gibi pH 6.8 fosfat tamponu veya Simüle Bağırsak Sıvısı.	37 ± 2°C	Bireysel ürün monografında belirtildiği gibi.
Efervesan Tabletler	250–400 ml'lik beherde 200 ml su.	37 ± 2°C	5 dakika veya ayrı ürün monografisinde belirtildiği gibi.

¹ Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi ve Ulusal Formüler (USP 43–NF 38). Amerika Birleşik Devletleri Farmakope Sözleşmesi; 2020

Efervesan Granüller	250–400 ml'lik beher içinde 200 ml suya 1 doz koyun.	$37 \pm 2^{\circ}\text{C}$	5 dakika veya ayrı ürün monografisinde belirtildiği gibi.
Bukkal, Dilaltı Tabletler, Ağızda Parçalanın Tabletler, Çiğneme Tabletleri	Daldırma sıvısı olarak su veya belirtilen ortam.	$37 \pm 2^{\circ}\text{C}$	Bireysel ürün monografında belirtildiği gibi.
Oral Süspansiyon veya Oral Solüsyon veya Topikal solüsyon için Tabletler	Daldırma sıvısı olarak su veya belirtilen ortam.	$37 \pm 2^{\circ}\text{C}$	Bireysel ürün monografında belirtildiği gibi.

Tablo 2.2: BP'ye göre tabletleri parçalanma süresi.

Tablet Çeşitleri	Daldırma Sıvısı /Orta	Sıcaklık	Sınır	Uyarılar
Kaplanmamış Tabletler	Su	$37 \pm 2^{\circ}\text{C}$	15 dakika	Uyulmazsa, diskleri atlayarak testi 6 tablet daha tekrarlayın.
Film kaplı tabletler	Su	$37 \pm 2^{\circ}\text{C}$	30 dakika	Uyulmazsa, diskleri atlayarak testi 6 tablet daha tekrarlayın.
Film Kaplı Tabletler / Şeker Kaplı Tabletler dışındaki Kaplı Tabletler	Su	$37 \pm 2^{\circ}\text{C}$	60 dakika	Uyulmazsa, suyu 0,1 M hidroklorik asitle değiştirerek testi 6 tablet daha tekrarlayın. 1 veya 2 tablet başarısız olursa, testi 12 tablet daha tekrarlayın.
Gastro Dirençli Tabletler	0,1 M Hidroklorik Asit	$37 \pm 2^{\circ}\text{C}$	2 saat-3 saat sonra parçalanma kanıtı yok	Limit tipik olarak 2 saat ila 3 saattir ancak izin verilen sapmalarda bile 1 saatten az değildir.
Gastro Dirençli Tabletler	pH 6.8 Fosfat Tamponu	$37 \pm 2^{\circ}\text{C}$	60 dakika	Uyulmazsa, diskleri atlayarak testi 6 tablet daha tekrarlayın.
Efervesan Tabletler	200 ml su	15-25 °C	5 dakika veya ayrı ürün monografisinde belirtildiği gibi.	1 tableti bir behere koyun. İşlemi diğer 5 tablette tekrarlayın.
Oral Liyofilizatlar	200 ml su	15-25 °C	3 Dakikada	1 tableti bir behere koyun. İşlemi diğer 5 tablette tekrarlayın.
Çözünebilir Tabletler	Su	15-25 °C	3 Dakikada	Çözünebilir tabletler kaplanmamış veya film kaplı tabletlerdir.
Dağılılabir Tabletler	Su	15-25 °C	3 Dakikada	Dispersiyon inceliği: 2 tableti 100 mL suya koyun ve tamamen dağılana ve 710 µm'lik bir elekten geçene kadar karıştırın.
Ağızda Dağılan Tabletler	Su	15-25 °C	3 Dakikada	Ağızda dağılan tabletler, yutulmadan önce hızla dağıldıkları ağza yerleştirilmesi amaçlanan kaplanmamış

				tabletlerdir.
--	--	--	--	---------------

1 veya 2 tablet tamamen dağılmazsa, testler ilave olarak 12 tablet üzerinden tekrarlanmalıdır.

▪ **Ağırlık sapmaları**

Formüle edilmiş müstahzarların tutarlılığını belirlemek için ağırlık değişimi testi yapılır. Tabletlerin değerlendirilmesi veya tabletlerin kalite kontrol testleri için farmakope testidir. USP, BP ve IP'ye göre kabul edilen ağırlık değişimi limiti aşağıda verilmiştir:

Tablo 2.3: IP/BP ve USP'ye göre kabul edilebilir ortalama kütle limitleri.

IP/B	Ortalama Kütle Limiti	USP
Tablet ağırlığı 80 mg veya daha az	$\pm \%10$	Tablet ağırlığı 130 mg veya daha az
80 mg'dan fazla veya 250 mg'dan az	$\pm \%7,5$	130 mg ila 324 mg
250 mg veya daha fazla	$\pm \%5$	324 mg'dan fazla

▪ **Dozaj biriminin tekdüzeliği**

Dozaj biriminin üniformitesi terimi, dozaj birimleri arasındaki etkin madde miktarının homojenlik derecesi olarak tanımlanmaktadır. Dozaj birimlerinin tutarlılığını sağlamak için, bir serideki her birimin ilaç içeriği, etiket iddiası çevresinde dar bir aralıkta olmalıdır. Tabletlerin değerlendirilmesi veya tabletlerin kalite kontrol testleri için farmakope testidir. Dozaj birimlerinin tekdüzeliği, içerik tekdüzeliği veya ağırlık değişimi olmak üzere iki yöntemden biriyle gösterilebilir. Dozaj birimlerinde sunulan müstahzarların içerik tekdüzeliği testi, bireysel içeriğin belirlenen sınırlar içinde olup olmadığını belirlemek için bir dizi dozaj birimindeki etkin maddelerin bireysel içeriğinin analizine dayanır.² İçerik bütünlüğü yöntemini her durumda uygulanabilir. Ek olarak, dozaj biriminin tekdüzeliğini belirlemek için içerik tekdüzeliği (CU) ve ağırlık varyasyonu'ndan (WV) hangi yöntemi seçeceğiniz bir dozaj formundaki ilaç maddesinin doza ve oranına bağlıdır (Alpar 2008).

Tablo 2.4: Tablet dozaj formları ve ilaç maddesi oranlarına göre sınıflandırma.

² Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi ve Ulusal Formüller (USP 43–NF 38). Amerika Birleşik Devletleri Farmakope Sözleşmesi; 2020.

Dozaj Formu	Tip	Alt Tür	İlaç Maddesi Dozu, İlaç Maddesi Oranı	
			≥ 25 mg ve $\geq \%25$	>25 mg veya $\%25$
Tabletler	Kaplamasız	---	WV (Ağırlıkça Değerlendirme)	CU (İçerik Üniormitesi)
	Kaplamaalı	Film	WV (Ağırlıkça Değerlendirme)	CU (İçerik Üniormitesi)
		Diğerleri	CU (İçerik Üniormitesi)	CU (İçerik Üniormitesi)

■ Çözünme

Çözünme, bir maddenin bir çözelti oluşturduğu süreçtir. In vitro dissolüsyon testi, belirli bir dizi koşul altında belirli bir süre içinde bir dozaj formundan (tabletler, kapsüller gibi bir dozaj formundaki ilaç maddesinin solüsyona girecek yüzde miktarı) çözelti oluşumunun kapsamını ve hızını ölçer. Çözünme ve ilaç salınımı terimleri birbirinin yerine kullanılır. Monografda yer alan USP dissolüsyon testi, yalnızca sağlam bir düzenleyici belirleme ile yakından bağlantılı olduğunda, biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmasıyla ilgilidir. Bu ilişkilendirme olmadan, çözünme testi yalnızca parti salımı için bir kalite kontrol testi olarak görülmelidir.³ Tabletlerin değerlendirilmesi veya tabletlerin kalite kontrol testleri için çok önemli bir farmakope testidir. Çözünme ortamının hacmi genellikle 500, 900 veya 1000 ml'dir. Bir hidro-alkolik ortamın kullanılması önerilmez. Dozaj formları için tüm çözünme testlerini mutlaka $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ 'de gerçekleştirilmelidir. Genel olarak, etiketteki ilaç miktarının en az $\%75$ 'i 45 dakikada çözülür veya ayrı ürün monografında belirtilir.

Hızlı çözünen ürünler için, 5 veya 10 dakikalık aralıklarla yeterli bir profil örneklemeinin oluşturulması gerekli olabilir (USP, 2023).

■ Etken Madde Miktarı Analizi

İlaç ürününün içeriğini belirlemek için uygulanan bir testtir. Etken madde analizleri, tablet başına ilacı gram, miligram veya mikrogram cinsinden ifade eder. Tabletlerin değerlendirilmesi veya tabletlerin kalite kontrol testleri için çok önemli bir farmakope testidir. Analiz limiti, bireysel ürün monografında belirtilmiştir. Genel olarak, BP'ye göre analiz limiti $\%95,0$ ile $\%105,0$ arasındadır. Örneğin, asetaminofen tabletleri, etiketteki parasetamol miktarının $\%95,0$ 'ından azını ve $\%105,0$ 'ından fazlasını içeremez. USP'ye göre analiz limiti $\%90,0$ ile $\%110,0$ arasındadır (Martins

³ İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (CDER) (1997). Kılavuz belge: Hemen Salınan Katı Oral Dozaj Formlarının Çözünme Testi". Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi.

ve Farinha 1998). Örneğin, asetaminofen tabletleri etikette belirtilen asetaminofen miktarının %90,0'ından az ve %110,0'undan fazla içerebilir (USP, 2023).

▪ **Safsızlıklar**

Tabletlerdeki safsızlıklar, ayrı bir ürün monografında belirtilir veya kılavuza göre hesaplanabilir. Ürün üretimi sırasında ve ürünün raf ömrü boyunca, diğer faktörlerin yanı sıra, ilaç maddesinin bozunmasından veya ilaç maddesi ile yardımcı maddeler arasındaki etkileşimlerden safsızlıklar gelebilir (Zhang ve diğ. 2017). Tabletlerin değerlendirilmesi veya tabletlerin kalite kontrol testleri için çok önemli bir farmakope testidir. İlaç maddesinde ve ilaç ürününün üretiminde kullanılan yardımcı maddelerde proses safsızlıklarının yanı sıra sentetik yan ürünler ve diğer inorganik ve organik safsızlıklar bulunabilir (USP, 2023).

2.12. Tabletler Özgül Farmakope Testleri

▪ **Tabletlerin mikrobiyolojik incelenmesi**

Bu test, açıklanan koşullar altında tespit edilebilecek belirli mikroorganizmaların yokluğunu veya sınırlı oluşumunu belirlemek için kullanılır. Bazı sıvı oral ürünler, aşırı mikrobiyolojik kontrole tabi olabilir ve diğerleri hiçbirini gerektirmez. Genel olarak vitamin tabletleri, şeker içeren tabletler dışındaki tabletlerin çoğu için mikrobiyel içerik testi gerekmemektedir. Tabletlerin değerlendirilmesi veya tabletlerin kalite kontrol testleri için çok önemli bir farmakope testidir (USP, 2023).

Tablo 2.5: Mikrobiyolojik kalite kontrol kriterleri.

Uygulama Yolu	Toplam Aerobik Mikrobiyel Sayım (CFU/g veya CFU/mL)	Toplam Kombine Maya/Küf Sayısı (CFU/g veya CFU/mL)	Belirtilen Mikroorganizmalar
Oral kullanım için sulu olmayan müstahzarlar	1000	100	<i>Escherichia coli</i> yokluğu (1g veya 1mL)

Bu tablo, oral kullanım için sulu olmayan müstahzarların mikrobiyolojik güvenliğini sağlamak amacıyla uygulanan mikrobiyolojik kalite kontrol kriterlerini ve limitlerini içermektedir. Bu kriterler, ürünlerin insan sağlığı için güvenli olduğunu garanti altına almak için önemlidir (Türkiye Farmakopesi, 2022).

▪ ***Asit Nötrleştirme Kapasitesi***

Asit Nötrleştirme Kapasitesi, tabletlerin değerlendirilmesi veya tabletlerin kalite kontrol testleri için bir farmakope testidir. Bu test yalnızca bir antasit tabletlerin asit nötralize etme kapasitesini ölçmek için uygulanabilir. Antiasitler, yüksek asit salgısı ile kendini gösteren mide rahatsızlıklarının (mide yanması, ekşime, şişkinlik, hazımsızlık), dispepsi, gastrit, mide ve duodenum ülserleri, reflü gibi hastalıklarda, bulguya yönelik sağaltımda kullanılan ilaçlardır. Alkali maddeler içerirler.

▪ ***Fonksiyonel puanlama ile bölme tablet testi***

Bu test, tabletin bölünmüş kısımlara ilişkin, etikette gösterilen bölünmüş kısmın boyutunun diğer kısımlarına oranının beklenen ağırlığı gösterip göstermediğini belirlemek için kullanılır (Türkiye Farmakopesi 2020).

▪ ***Su içeriği***

Belirli bir sıcaklık ve nemde sabit bir süre için stabilite çalışmasından önce ve sonra tabletlerin su içeriği, nemin tabletler üzerindeki etkisini bulmayı belirleyebilir. Genellikle Karl Fischer titrasyon yöntemi kullanılmaktadır (Türkiye Farmakopesi 2020).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Ekipmanlar

Çalışmada kullanılan cihazlar aşağıda sunulmuştur.

Nemölçer (OHAUS / MB45): Nem analizi için kullanılan cihaz.

UHPLC (Thermo Ultimate): Ultra Yüksek Basıncılı Likit Kromatografi cihazı

Ultraviolet (UV) Dedektör: Örneklerin UV ışığını ne kadar absorbe ettiğini ölçerek kimyasal bileşenleri tespit eden bir analitik cihazdır.

Hassas Terazı (Mettler Toledo AG204): Ağırlık analizi için kullanılan cihaz.

Pharmatest PTB 311E: Sertlik ve kırılmalık testleri için kullanılan cihaz.

Pharmatest PTF 20E: Kırılmalık testleri için kullanılan cihaz.

Mitutoyo Kumpas: Kalınlık, en ve boy ölçümleri için kullanılan araç.

Ultrasonik Banyo (Isolab): Ultrasonik banyolar, yüksek frekansta ultrasonik dalgalar üretmek, sıvı içinde mikroskobik kabarcıklar oluşturur. Bu kabarcıkların oluşturduğu enerji, nesnelerin yüzeylerine yapışmış kir, yağ, toz ve diğer türdeki kontaminantları etkili bir şekilde temizlemek için kullanılır.

3.2. Sarf Malzemeler ve Kimyasallar

Deiyonize su, asetonitril (Fisher Scientific), trietilamin (Sigma-Aldrich), metanol (Merck), pH 0,2 N NaOH, seyreltik glasiyel asetik asit (Fisher Scientific), sülfametoksazol standardı (723-46-6 CAS), trimetoprim standardı (738-70-5)

3.3. Çalışmada Kullanılan Tabletler

Çalışmada 4 adet Sülfametoksazol, Trimetoprim içeren veteriner intrauterin tablet kullanılmıştır. Tabletler görünüş, nem, ağırlık ortalaması, sertlik, kırılmalık ve kromatografik değerleri test edilmiştir. Trimbol, Teknosül, Otrizol ve İntrabol tabletler; 1000 mg Sülfametoksazol 200 mg Trimetoprim etken madde içermektedir.

3.4. Yöntem

3.4.1. Tabletlerde Yapılan Fiziksel Kontroller

Yapılan tüm kontroller 10 adet tablet üzerinden yapılmıştır.

- Ağırlık Sapma Kontrolü: Ağırlık sapma kontrolü hassas terazı (Mettler Toledo AG204) ile yapılmıştır.
- En Boy Ölçümü: Mitutoyo Kumpas ile ölçülmüştür

- Sertlik Kontrolü: Pharmatest- PTB 311E sertlik ölçüm cihazı ile kontrol edilmiştir.
- Ufalanma Aşınma, Kırılabilirlik Kontrolü: Pharmatest PTF 20E ölçüm cihazı ile kontrol edilmiştir.
- Nem kontrolü: USP’de belirtilen metot ile OHAUS hassas terazisiyle kontrol edilmiştir.
- Tabletlerdeki etken madde tayini ise Thermo Ultimate UHPLC Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi cihazı ile kontrol edilmiştir.

3.4.2. Tabletlerde Etken Madde Kontrolü UHPLC UV Metod

Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi analitik ayırma teknikleri için en fazla kullanılan cihazlardan birisidir.

HPLC UV analizi sülfametoksazol ve trimetoprim içeren tabletlerin içeriğini belirlemek için yapılmıştır. Analiz sürecinde kullanılan ekipmanların tanımı ve sürecin genel yorumu aşağıdaki gibidir:

- **Kolon:** HPLC analizinde kullanılan kolon, Nucleosil C18 250x4,60 mm, 10 µm kolon, kullanılmıştır.
- **Dalga boyu:** Analizde UV dedektörü olarak 230 nm dalga boyu kullanılmıştır.
- **Akış hızı ve sıcaklık:** Analizde kullanılan akış hızı 2,5 ml/dk olarak belirlenmiştir. Sıcaklık ise 25 °C’de sabitlenmiştir.
- **Enjeksiyon Hacmi ve süresi:** Analiz için numune enjekte etmek için 20 µL hacminde bir enjeksiyon kullanılmıştır. Analiz süresi ise 7 dakikadır.
- **Mobil faz:** Analizde kullanılan mobil faz, 1400 ml deiyonize su, 400 ml asetonitril ve 2.0 ml trietilamin karışımından oluşur. Bu karışımın pH değeri, 0,2 N sodyum hidroksit veya seyreltilmiş glacial asetik asit (1/100 suda) ile 5.9 ± 1 aralığında ayarlanmıştır. Mobil faz hacmi distile su ile 2000 mL’ye tamamlanmıştır.
- **Standart Hazırlama:** Sülfametoksazol ve trimetoprim standartları, ayrı ayrı hazırlanmıştır. Sülfametoksazol standardı, 10 mg tartılarak 10 mL’lik balon jojeye alın metanolle 10 mL çizgisine kadar tamamlanmış ve ultrasonik banyoda 25 dakika bekletilerek çözünmesi sağlanmıştır. Elde edilen 1000 µg/mL stok çözeltiden 1 mL 10 mL balon jojeye alınarak

üzeri metanolle 10 ml çizgisine kadar tamamlanmıştır. Elde edilen çözeltinin konsantrasyonu 100 mg/mL'dir. Trimetoprim standardı da benzer şekilde 20 mg/mL olarak hazırlanmıştır.

- **Numune Hazırlama:** Analiz için bir tablet örneği kullanılmıştır. Tablet havanda ezilerek toz haline getirilmiştir. Teorik olarak 100 mg sülfametoksazol ve 20 mg trimetoprim içeren bir numune tartılmış ve 100 mL hacimli bir balon jojeye aktarılmıştır. Hacim tamamlanması için metanol eklenmiş ve ultrasonik banyoda çözünme sağlanmıştır. Elde edilen 1000 µg/mL sülfametoksazol ve 200 µg/mL trimetoprim konsantrasyonlu çözeltiden 1 mL alınarak 10 mL hacimli bir balon jojeye transfer edilmiştir. Bu çözelti de mobil fazla tamamlanmış ve 0,45 µm filtreden geçirilerek cam vialle alınmıştır (Gülşen ve Özer 2022).

Bu hazırlanan standart ve numune çözeltileri, HPLC UV sistemine enjekte edilerek analiz gerçekleştirilmiştir. Bu analizle, sülfametoksazol ve trimetoprim'in tablet numunesindeki miktarları belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Farmasötik kalite analizleri sürecinde, her tabletin farmasötik özellikleri bireysel olarak incelenerek kalite standartlarına uygunluğu test edilmiştir. Ardından, bu kriterler daha geniş bir çerçevede ele alınarak, tüm ilaçlar arasında bir karşılaştırma yapılmıştır. Bu karşılaştırma sürecinde, her bir kriter ayrı bir başlık altında incelenmiş ve sonuçlar, kolay anlaşılabilir ve kapsamlı bir bakış açısı sunmak amacıyla tek bir tabloda toplanmıştır.

4.1. Trimbol Tablet İçin Analiz Sonuçları ve Değerlendirmesi

Görünüş: İki yüzeyi bombeli ve bir yüzeyi tek çentikli beyaz renkli oblong tablet şeklindedir. Her kutuda 2 blister içinde toplam 10 tablet bulunmaktadır. Görsel inceleme sonucunda uygun olduğu gözlemlenmiştir.

Nem: İlacın nem içeriği, spesifikasyon değeri olan en fazla %5'e uygun olarak ölçülmüş ve %4,07 olarak belirlenmiştir. Bu değer, kabul edilebilir sınırlar içerisindedir ve ilacın nem içeriği uygun kabul edilmiştir.

Miktar tayini: Her tabletteki sülfametoksazol miktarı, spesifikasyon değeri olan 1000 mg/tablet ve %95,0-%105 aralığında bulunması gereken sınırlar içinde belirlenmiştir. Analitik yöntem olarak in-house (yerinde) bir metot kullanılarak Thermo Ultimate UHPLC cihazıyla yapılan analiz sonucunda, sülfametoksazol miktarı 1012,37 mg/tablet olarak ölçülmüştür. Bu değer, belirtilen sınırlar içerisindedir ve sülfametoksazol miktarı uygun kabul edilmiştir.

Trimetoprim: Her tabletteki trimetoprim miktarı, spesifikasyon değeri olan 200 mg/tablet ve %95,0-%105 aralığında olması gereken sınırlar içinde belirlenmiştir. Yine in-house bir analitik metot olan Thermo Ultimate UHPLC cihazıyla yapılan analiz sonucunda, trimetoprim miktarı 191,26mg/tablet olarak ölçülmüştür. Bu değer, belirtilen sınırlar içerisindedir ve trimetoprim miktarı uygun kabul edilmiştir.

Ağırlık ortalama: Trimbol Tablet'in ağırlık spesifikasyonları çerçevesinde, 10 adet tabletin tartım örnekleri alınmıştır. Bu örneklerin ağırlıkları sırasıyla 3217.5 mg, 3282.5 mg, 3267.5 mg, 3232.5 mg, 3297.5 mg, 3252.5 mg, 3277.5 mg, 3222.5 mg, 3307.5 mg ve 3267.5 mg olarak kaydedilmiştir. Bu değerlerin ortalaması, $(3217.5 + 3282.5 + 3267.5 + 3232.5 + 3297.5 + 3252.5 + 3277.5 + 3222.5 + 3307.5 + 3267.5) / 10 = 3267.5$ mg olarak hesaplanmıştır.

+ 3267.5) / 10 hesaplamasıyla 3262.5 mg olarak bulunmuştur. Bu sonuç, Trimbol tabletlerin ağırlık ortalamasının 3250 mg $\pm$ %5 sapma sınırları içinde olduğunu göstermektedir.

Ağırlık sapması: İlacın ağırlık sapması, spesifikasyon değeri olan en fazla %5 olması gereken sınırlar içinde ölçülmüştür. Mettler Toledo AG204 cihazı kullanılarak yapılan analiz sonucunda, ağırlık sapması %1,38 olarak tespit edilmiştir. Bu değer, belirtilen sınırlar içerisinde yer almaktadır ve ilacın ağırlık sapması uygun kabul edilmiştir.

Sertlik: Spesifikasyon değeri olan en az 5 kg olması gereken sınırlar içinde test edilmiştir. Pharmatest-PTB 311E cihazıyla yapılan test sonucunda, ilacın sertliği 10 kg olarak belirlenmiştir. Bu değer, belirtilen sınırların üzerinde olduğu için ilacın sertliği uygun kabul edilmiştir.

Kırılgenlik: Spesifikasyon değeri olan en fazla %1 olması gereken sınırlar içinde gerçekleştirilmiştir. Pharmatest PTF 20E cihazıyla yapılan test sonucunda, ilacın kırılgenlik değeri 0,10% olarak belirlenmiştir. Bu değer, belirtilen sınırlar içerisinde yer almaktadır ve ilacın kırılgenlik değeri uygun kabul edilmiştir.

Genel olarak, trimbol tabletin analiz sonuçları, spesifikasyon değerlerine uygun olduğunu göstermektedir. Görünüş, nem, sülfametoksazol miktarı, trimetoprim miktarı, ağırlık ortalama, ağırlık sapması, sertlik ve kırılgenlik gibi özellikler ilgili standartlara uygun olarak belirlenmiştir. Tablo 4.1 'de trimbol tablet için analitik değer sonuçları ve değerlendirmesi verilmiştir.

Tablo 4.1: Trimbol tablet için analiz sonuçları ve değerlendirmesi.

Trimbol	Spesifikasyon Değeri	Metot	Cihaz	Sonuç	Değerlendirme
Görünüş	İki yüzeyi bombeli, bir yüzeyi tek çentikli beyaz renkli oblong tablet. Beher kutuda 2 blister, 10 tablet bulunur.	Görsel		Uygun	Uygun
Nem	En fazla %5	USP	OHAUS	%4,07	Uygun
Sülfametoksazol	1000 mg/tab, %95,0- %105	In house	Thermo Ultimate UHPLC	1012,37 mg/tablet	Uygun
Trimetoprim	200 mg/tab, %95,0- %105	In house	Thermo Ultimate UHPLC	191,26 mg/tablet	Uygun
Ağırlık ortalama	3250 +- %5,0	EP	Mettler Toledo AG204	3262,5 mg/tablet	Uygun
Ağırlık sapması	En fazla %5	EP	Mettler Toledo	%1,38	Uygun

			AG204		
Sertlik	En az 5 kg	EP	Pharmatest- PTB 311E	10 kg	Uygun
Kırılgenlik	En çok %1	EP	Pharmatest PTF 20E	%0,10	Uygun

4.2. Teknosül Tablet İçin Analiz Sonuçları ve Değerlendirmesi

Görünüş: tablet, açık krem renkli ve ortası çentikli bir tablettir. Görsel inceleme sonucunda görünümü uygun bulunmuştur.

Nem: Preparatın nem içeriği, spesifikasyon değeri olan maksimum %8'e göre ölçülmüş ve %4,70 olarak belirlenmiştir. Bu değer spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir. Düşük nem içeriği, ilacın dayanıklılığını ve stabilitesini korumasına yardımcı olur.

Ağırlık Ortalama: Teknosül Tablet'in ağırlık spesifikasyonları çerçevesinde, Mettler Toledo AG204 cihazı kullanılarak 10 adet tabletin tartım örnekleri alınmıştır. Bu örneklerin ağırlıkları sırasıyla 3216,0 mg, 3184,0 mg, 3224,0 mg, 3192,0 mg, 3208,0 mg, 3200,0 mg, 3232,0 mg, 3168,0 mg, 3240,0 mg ve 3204,0 mg olarak kaydedilmiştir. Bu değerlerin ortalaması, $(3216,0 + 3184,0 + 3224,0 + 3192,0 + 3208,0 + 3200,0 + 3232,0 + 3168,0 + 3240,0 + 3204,0) / 10$ hesaplamasıyla 3208,0 mg olarak bulunmuştur. Bu sonuç, Teknosül tabletlerin ağırlık ortalamasının 3200,0 mg $\pm$ %3 sapma sınırları içinde olduğunu göstermektedir. Mettler Toledo AG204 cihazı kullanılarak yapılan analiz sonucunda, ağırlık sapması %2.5 olarak tespit edilmiştir. Bu değer, belirtilen sınırlar içerisinde yer almaktadır ve ilacın ağırlık sapması uygun kabul edilmiştir. Tabletten ortalama ağırlığı, 3200.0 mg $\pm$ %3 olarak belirlenmiştir ve her bir tabletin ağırlığı 3203 mg olarak ölçülmüştür. Bu değerler spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir. İlacın istikrarlı bir ağırlık dağılımına sahip olması, dozajlama ve kullanım kolaylığı açısından önemlidir.

Sertlik: Tabletten sertliği, spesifikasyon değeri olan minimum 5 Kpa'ya göre ölçülmüş ve 10 Kpa olarak belirlenmiştir. Bu değer spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir. Yeterli sertlik, tabletlerin kırılmadan taşınabilmesi ve kullanıcı tarafından kolaylıkla tutulabilmesi için önemlidir.

Kırılgenlik: Preparatın kırılgenlik değeri, spesifikasyon değeri olan maksimum %1,0'a göre ölçölmüş ve %0.20 olarak belirlenmiştir. Bu değeri spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir. Düşük kırılgenlik, tabletlerin ambalaj süreci ve taşıma sırasında kırılma riskini azaltır.

Kalınlık: Tabletın kalınlığı, spesifikasyon değeri olan 8.00 mm $\pm$ 0.5 mm'ye uygun olarak 8 mm olarak ölçölmüştür. Bu değeri spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir. Kalınlık, tabletin boyutunu ve şeklini etkileyen önemli bir parametredir.

En: Tabletın en ölçüsü, spesifikasyon değeri olan 15.50 mm $\pm$ 1.00 mm'ye uygun olarak 15.5 mm olarak ölçölmüştür. Bu değeri spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir.

Boy: Tabletın boyu, spesifikasyon değeri olan 30.25 mm $\pm$ 1.75 mm'ye uygun olarak 30.25 mm olarak ölçölmüştür. Bu değeri spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir.

Sülfametoksazol: Tabletteki sülfametoksazol miktarı, spesifikasyon değeri olan 1000,0 mg $\pm$ %10'a göre ölçölmüş ve 1018,98 mg/tablet olarak belirlenmiştir. Bu değeri spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir.

Trimetoprim: Tabletteki trimetoprim miktarı, spesifikasyon değeri olan 200,0 mg $\pm$ %10'a göre ölçölmüş ve 193,93 mg/tablet olarak belirlenmiştir. Bu değeri spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, Teknosül tabletin genel olarak spesifikasyon değerlerine uygun bulunmuştur. Görünümü, nem içeriğı, ağırlık, sertlik, kırılgenlik ve aktif bileşen miktarları belirlenen kriterlere uygun olduğundan preparatın kalitesi ve uygunluğu sağlanmıştır. Tablo 4.2'de Teknosül tablet için analiz sonuçları ve değerlendirmesi verilmiştir.

Tablo 4.2: Teknosül tablet için analiz sonuçları ve değerlendirmesi.

Teknosül	Spesifikasyon Değeri	Metot	Cihaz	Sonuç	Değerlendirme
Görünüş	Açık krem renkli, ortası çentikli bir tablettir.	Görsel		Uygun	Uygun
Nem	Maks. %8	USP	OHAUS / MB45	%4,70	Uygun
Ağırlık ortalama	3200,0 mg $\pm$ %3	EP	Mettler Toledo AG204	3208 mg/tablet	Uygun
Sertlik	Min. 5 Kp	EP	Pharmatest- PTB 311E	10 Kp	Uygun

Kırılabilirlik	Maks. %1,0	EP	Pharmatest PTF 20E	%0,20	Uygun
Kalınlık	8,00 mm $\pm$ 0,5mm	In house	Kumpas	8	Uygun
En	15,50 mm $\pm$ 1,00 mm	In house	Kumpas	15,5	Uygun
Boy	30,25 mm $\pm$ 1,75 mm	In house	Kumpas	30,25	Uygun
Sülfametoksazol	1000,0 mg $\pm$ %10	In house	Thermo Ultimate UHPLC	1018,98 mg/tablet	Uygun
Trimetoprim	200,0 mg $\pm$ %10	In house	Thermo Ultimate UHPLC	193,93 mg/tablet	Uygun

4.3. Otrizol Tablet İçin Analiz Sonuçları ve Değerlendirmesi

Görünüş: beyaz renkte, oblong şekilli, çentikli ve iri tabletlerden oluşmaktadır. Görsel inceleme sonucunda görünümü uygun bulunmuştur.

Nem: nem içeriği, spesifikasyon değeri olan maksimum %5'e göre ölçülmüş ve %4,25 olarak belirlenmiştir. Bu değer spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir. Düşük nem içeriği, preparatın stabilitesini ve dayanıklılığını korumasına yardımcı olur.

Ağırlık Ortalama: Otrizol Tablet'in ağırlık spesifikasyonları çerçevesinde, 10 adet tablet üzerinden yapılan tartım örneklerine dayalı bir analiz gerçekleştirilmiştir. Bu örneklerin ağırlıkları sırasıyla 3250 mg, 3255 mg, 3253 mg, 3252 mg, 3251 mg, 3254 mg, 3256 mg, 3257 mg, 3258 mg ve 3351,8 mg olarak kaydedilmiştir. Bu değerlerin ortalaması, $(3250 + 3255 + 3253 + 3252 + 3251 + 3254 + 3256 + 3257 + 3258 + 3351,8) / 10$ hesaplamasıyla 3254,3 mg olarak bulunmuştur. Bu sonuç, Otrizol tabletlerin ağırlık ortalamasının $3250,0 \text{ mg} \pm \%5$ sapma sınırları içinde olduğunu göstermektedir.

Bu değerlendirmeler ışığında, Otrizol tabletlerinin ağırlık spesifikasyon değerlerine uygun olduğu sonucuna varılmıştır. İlacın istikrarlı bir ağırlık dağılımına sahip olması, doğru dozajlama ve kullanım kolaylığı sağlar.

Sertlik: spesifikasyon değeri olan minimum 120 Newton'a göre ölçülmüş ve 150 Newton olarak belirlenmiştir. Bu değer spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir. Yeterli sertlik, tabletlerin bütünlüğünü koruması ve kullanım sırasında kırılmaması için önemlidir.

Kırılgenlik: Preparatın kırılgenlik değeri, spesifikasyon değeri olan maksimum %1,0'a göre ölçölmüş ve 0.06% olarak belirlenmiştir. Bu değeri spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir. Düşük kırılgenlik, tabletlerin ambalaj ve kullanım sürecinde kırılma riskini azaltır.

Sülfametoksazol: Preparattaki sülfametoksazol miktarı, spesifikasyon değeri olan 1000.0 mg $\pm$ %10'a göre ölçölmüş ve 980.58 mg/tablet olarak belirlenmiştir. Bu değeri spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir.

Trimetoprim: Preparattaki trimetoprim miktarı, spesifikasyon değeri olan 200.0 mg $\pm$ %10'a göre ölçölmüş ve 190.27 mg/tablet olarak belirlenmiştir. Bu değeri spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, Otrizol tablet genel olarak spesifikasyon değerlerine uygun bulunmuştur. Görünümü, nem içeriğı, ağırlık, sertlik, kırılgenlik ve aktif bileşen miktarları belirlenen kriterlere uygun olduğundan preparatın kalitesi ve uygunluğu sağlanmıştır. Tablo 4.3'te Otrizol tabletin analiz sonuçları ve değerlendirmesi verilmiştir.

Tablo 4.3: Otrizol tablet için analitik değeri sonuçları ve değerlendirmesi.

Otrizol	Spesifikasyon Değeri	Metot	Cihaz	Sonuç	Değerlendirme
Görünüş	Beyaz renkli, oblong, çentikli, iri tabletler	Görsel		Uygun	Uygun
Nem	Maks. %5	USP	OHAUS / MB45	%4.25	Uygun
Ağırlık ortalama	3250,0 mg $\pm$ %5	EP	Mettler Toledo AG204	3254,3 mg/tablet	Uygun
Sertlik	Min. 120 Newton	EP	Pharmatest-PTB 311E	150 N	Uygun
Kırılgenlik	Maks. %1,0	EP	Pharmatest PTF 20E	%0,06	Uygun
Sülfametoksazol	1000,0 mg $\pm$ %10	In house	Thermo Ultimate UHPLC	980,58 mg/tablet	Uygun
Trimetoprim	200,0 mg $\pm$ %10	In house	Thermo Ultimate UHPLC	190,27 mg/tablet	Uygun

4.4. İntrabol Tablet İçin Analiz Sonuçları ve Değerlendirmesi

Görünüş: iki yüzeyi bombeli, ortası çentikli beyaz renkte, beyaza yakın krem renkli tabletlerden oluşmaktadır. Görsel inceleme sonucunda görünümü uygun bulunmuştur.

Nem: nem içeriği, spesifikasyon değeri olan maksimum %6,0'a göre ölçülmüş ve %4,60 olarak belirlenmiştir. Bu değer spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir. Düşük nem içeriği, preparatın stabilitesini ve dayanıklılığını korumasına yardımcı olur.

Ağırlık Ortalama: İntrabol Tablet'in ağırlık spesifikasyonları çerçevesinde, 10 adet tabletin tartım örnekleri alınmış ve bu örnekler belirlenen spesifikasyon değerlerini karşılamaktadır. Bu örneklerin ağırlıkları sırasıyla 3250 mg, 3260 mg, 3240 mg, 3255 mg, 3265 mg, 3235 mg, 3255 mg, 3245 mg, 3260 mg ve 3255 mg olarak kaydedilmiştir. Bu değerlerin ortalaması, $(3250 + 3260 + 3240 + 3255 + 3265 + 3235 + 3255 + 3245 + 3260 + 3255) / 10$ hesaplamasıyla 3255 mg olarak bulunmuştur. Bu sonuç, İntrabol tabletlerin ağırlık ortalamasının $3250 \text{ mg} \pm \%5$ sapma sınırları içinde olduğunu göstermektedir.

Kırılgenlik: kırılgenlik değeri, spesifikasyon değeri olan maksimum %1,0'a göre ölçülmüş ve %0,08 olarak belirlenmiştir. Bu değer spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir. Düşük kırılgenlik, tabletlerin ambalaj ve kullanım sürecinde kırılma riskini azaltır.

Sülfametoksazol: sülfametoksazol miktarı, spesifikasyon değeri olan 900,0-1100,0 mg/tablet (%90,0-%110) aralığında belirtilmiştir. Ölçüm sonucunda, tabletin içerdiği sülfametoksazol miktarı 1017,24 mg olarak belirlenmiştir. Bu değer spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir.

Trimetoprim: trimetoprim miktarı, spesifikasyon değeri olan 180,00-220,00 mg/tablet (%90,0-%110) aralığında belirtilmiştir. Ölçüm sonucunda, her bir tabletin içerdiği trimetoprim miktarı 195,09 mg olarak belirlenmiştir. Bu değer spesifikasyon değeri ile uyumlu olduğundan uygun kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, İntrabol tabletin genel olarak spesifikasyon değerlerine uygun bulunmuştur. Görünümü, nem içeriği, ağırlık, kırılgenlik ve aktif bileşen miktarları belirlenen kriterlere uygun olduğundan preparatın kalitesi ve uygunluğu sağlanmıştır. Tablo 4.4'te İntrabol tablet için analiz sonuçları ve değerlendirilmesi verilmiştir.

Tablo 4.4: İntrabol tablet için analiz sonuçları ve değerlendirmesi

İntrabol	Spesifikasyon Değeri	Metot	Cihaz	Sonuç	Değerlendirme
Görünüş	İki yüzeyi bombeli, ortası çentikli beyaz, beyaza yakın krem renkli tablet.	Görsel		Uygun	Uygun
Nem	Maks. %6,0	USP	OHAUS / MB45	%4,60	Uygun
Ağırlık ortalama	3250 mg ($\pm$ %5)	EP	Mettler Toledo AG204	3255 mg/tablet	Uygun
Kırılabilirlik	Maks. %1,0	EP	Pharmatest PTF 20E	%0,08	Uygun
Sülfametoksazol	900,0-1100,0 mg/tablet (%90,0-%110)	In house	Thermo Ultimate UHPLC	1017,24 mg/tablet	Uygun
Trimetoprim	180,00-220,00 mg/tablet, (%90,0-%110)	In house	Thermo Ultimate UHPLC	195,09 mg/tablet	Uygun

4.5. Test Bazlı Karşılaştırmalı Sonuç ve Değerlendirmeler

4.5.1. Tabletlerin Görünüş Testi Değerlendirmesi

Bu çalışmadaki temel amaç piyasada bulunan Sülfametoksazol / Trimetoprim içeren veteriner intrauterin tabletlerin farmasötik kalite yönünden incelenmesi ve in vitro ortamda elde edilen verilerin değerlendirilmesine dayanmaktadır. İn vivo ortamda herhangi bir deney yapılamamıştır. Çalışmada belirtilen ve farklı firmalarca üretilen tabletlerin tamamı Türkiye’de üretilmiştir.

Tablo 4.5: Tabletler için görünüş testi değerlendirme.

Görünüş	Spesifikasyon Değeri	Metot	Cihaz	Sonuç	Değerlendirme
Trimbol	İki yüzeyi bombeli, bir yüzeyi tek çentikli beyaz renkli oblong tablet. Beher kutuda 2 blister, 10 tablet bulunur.	Görsel	-	Uygun	Uygun
Teknosül	Açık krem renkli, ortası çentikli bir tablettir.	Görsel	-	Uygun	Uygun
Otrizol	Beyaz renkli, oblong, çentikli, iri tabletler	Görsel	-	Uygun	Uygun
Intrabol	İki yüzeyi bombeli, ortası çentikli beyaz, beyaza yakın krem renkli tablet.	Görsel	-	Uygun	Uygun

Tablo 4.5'te, tabletlerin görünüş testi sonuçları ve değerlendirmeleri yer almaktadır. Bu tablo, tabletlerin fiziksel özelliklerinin, renklerinin ve şekillerinin belirlenen spesifikasyonlara uygun olduğunu göstermektedir.

4.5.2. Tabletlerin Nem Testi Değerlendirmesi

Tablo 11 'de, tabletlerin nem testi sonuçları ve değerlendirmeleri verilmiştir. Nem değerleri, belirli spesifikasyon değerleri ve USP metodu kullanılarak ölçülmüştür. Bu tablo, tabletlerin nem içeriğinin belirlenen spesifikasyonlara uygun olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.6: Tabletler için nem testi değerlendirme.

Nem	Spesifikasyon Değeri	Metot	Cihaz	Sonuç	Değerlendirme
Trimbol	En fazla %5	USP	OHAUS / MB45	%4,07	Uygun
Teknosül	Maksimum %8	USP	OHAUS / MB45	%4,70	Uygun
Otrizol	Maksimum %5	USP	OHAUS / MB45	%4.25	Uygun
Intrabol	Maksimum %6,0	USP	OHAUS / MB45	%4,60	Uygun

4.5.3. Tabletlerin Ağırlık Testi Değerlendirmesi

Tablo 4.7'de, tabletlerin ağırlık ortalaması testi sonuçları ve değerlendirmeleri verilmiştir. Ağırlık ortalamaları, belirli spesifikasyon değerleri ve EP metodu kullanılarak ölçülmüştür. Bu tablo, tabletlerin ağırlık ortalamasının belirlenen spesifikasyonlara uygun olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.7: Tabletler için ağırlık ortalaması testi değerlendirme.

Ağırlık Ortalaması	Spesifikasyon Değeri	Metot	Cihaz	Sonuç	Değerlendirme
Trimbol	3250,0 mg ($\pm$ %5)	EP	Mettler Toledo AG204	3262,5 mg/tablet	Uygun
Teknosül	3200,0 mg ($\pm$ %3)	EP	Mettler Toledo AG204	3208 mg/tablet	Uygun
Otrizol	3250,0 mg ($\pm$ %5)	EP	Mettler Toledo AG204	3254,3 mg/tablet	Uygun
Intrabol	3250 mg ($\pm$ %5)	EP	Mettler Toledo AG204	3255 mg/tablet	Uygun

4.5.4. Tabletlerin Sertlik Testi Değerlendirmesi

Tablo 4.8'de, tabletlerin sertlik testi sonuçları ve değerlendirmeleri verilmiştir. Sertlik değerleri, belirli spesifikasyon değerleri ve EP metodu kullanılarak ölçülmüştür. Bu tablo, tabletlerin sertlik değerlerinin belirlenen spesifikasyonlara uygun olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.8: Tabletler için sertlik testi değerlendirme.

Sertlik	Spesifikasyon Değeri	Metot	Cihaz	Sonuç	Değerlendirme
Trimbol	En az 5 kg	EP	Pharmatest-PTB 311E	10 Kg	Uygun
Teknosül	Minimum 5 Kp	EP	Pharmatest-PTB 311E	10 Kp	Uygun
Otrizol	Minimum 120 Newton	EP	Pharmatest-PTB 311E	150 N	Uygun
Intrabol	12-25 Kp	EP	Pharmatest-PTB 311E	15 Kp	Uygun

4.5.5. Tabletlerin Kırılabilirlik Testi Değerlendirmesi

Tablo 4.9'da tabletlerin kırılabilirlik testi sonuçları ve değerlendirmeleri verilmiştir. Kırılabilirlik testi, belirli bir spesifikasyon değeri ve EP metodu kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Bu tablo, tabletlerin kırılabilirlik testinin yapıldığını ve çoğu tabletin belirlenen spesifikasyonlara uygun olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.9: Tabletler için kırılabilirlik testi değerlendirme.

Kırılabilirlik	Spesifikasyon Değeri	Metot	Cihaz	Sonuç	Değerlendirme
Trimbol	Maksimum %1,0	EP	Pharmatest PTF 20E	%0,10	Uygun
Teknosül	Maksimum %1,0	EP	Pharmatest PTF 20E	%0,20	Uygun
Otrizol	Maksimum %1,0	EP	Pharmatest PTF 20E	%0,06	Uygun
Intrabol	Maksimum %1,0	EP	Pharmatest PTF 20E	%0,08	Uygun

4.5.6. Tabletlerin Sülfametaksazol Tayini Testi Değerlendirmesi

Tabletlerde yapılan Sülfametaksazol etken madde tayini kontrolü Tablo 4.10'da verilmiştir. Spesifikasyon değerleri baz alınarak Thermo Ultimate UHPLC Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi kimyasal ayırma, saflaştırma ve tayin test

cihazı ile sonuçlar kaydedilmiş olup, sapma değerleri dikkate alınarak tüm tabletlerin uygun değerler arasında olduğu görülmüştür.

Tablo 4.10: Tabletler için UHPLC ile Sülfametoksazol tayini değerlendirilmesi.

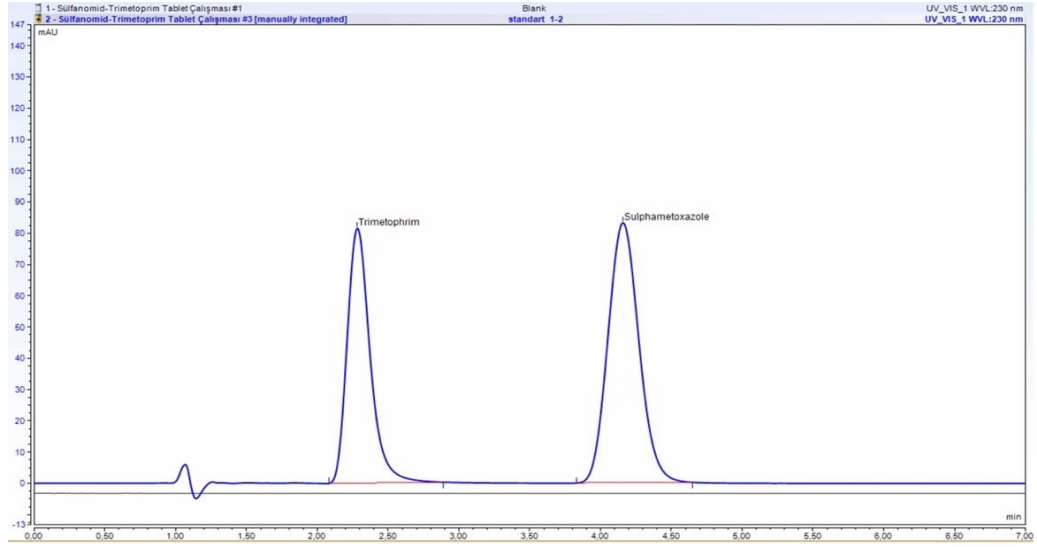
Sülfametoksazol	Spesifikasyon Değeri	Metot	Cihaz	Sonuç	Değerlendirme
Trimbol	1000 mg/tab, %95,0-%105	In house	Thermo Ultimate UHPLC	1012,37 mg/tablet	Uygun
Teknosül	1000,0 mg $\pm$ %10	In House	Thermo Ultimate UHPLC	1018,98 mg/tablet	Uygun
Otrizol	1000,0 mg $\pm$ %10	In House	Thermo Ultimate UHPLC	980,58 mg/tablet	Uygun
Intrabol	900,0-1100,0 mg/tablet (%90,0-%110)	In House	Thermo Ultimate UHPLC	1017,24 mg/tablet	Uygun

4.5.7. Tabletlerin Trimetoprim Tayini Testi Değerlendirmesi

Tabletlerde yapılan Trimetoprim etken madde tayini kontrolü Tablo 4.11’de verilmiştir. Spesifikasyon değerleri baz alınarak Thermo Ultimate UHPLC Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi kimyasal ayırma, saflaştırma ve tayin test cihazı ile sonuçlar kaydedilmiş olup, sapma değerleri dikkate alınarak yapılan değerlendirmede tabletlerinde uygun değerler arasında olduğu görülmüştür. Analizlerde çıkan etken madde miktarları $\pm$ %10 değerler içinde olduğu için uygun kabul edilmiştir.

Tablo 4.11: Tabletler için UHPLC ile Trimetoprim tayini değerlendirilmesi.

Trimetoprim	Spesifikasyon Değeri	Metot	Cihaz	Sonuç	Değerlendirme
Trimbol	200 mg/tablet, (%95,0-%105)	In House	Thermo Ultimate UHPLC	191,26 mg/tablet	Uygun
Teknosül	200,0 mg ($\pm$ %10)	In House	Thermo Ultimate UHPLC	193,93 mg/tablet	Uygun
Otrizol	200,0 mg ($\pm$ %10)	In House	Thermo Ultimate UHPLC	190,27 mg/tablet	Uygun
Intrabol	180,00-220,00 mg/tablet, (%90,0-%110)	In House	Thermo Ultimate UHPLC	195,09 mg/tablet	Uygun



Şekil 4.1: Sulfametoksazol/Trimetoprim standart kromatogramı.

Hazırlanan standart ve numune çözeltileri, HPLC UV sistemine enjekte edilerek analiz gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.1’de sulfametoksazol ve trimetoprim standartlarına ait kromatogramları görülmektedir. Her iki pikin keskin ve belirgin olması, analitin yüksek saflıkta olduğunu ve metodun iyi bir çözünürlük sağladığını gösterir (Tahan ve diğ. 2015). Piklerin yüksekliği, ölçülen bileşenlerin konsantrasyonlarına işaret eder. Bu durumda, her iki etken madde de yüksek pik alanlarına sahip olduğundan, konsantrasyonlarının analiz edilen örnek içinde önemli miktarda olduğu sonucuna varılabilir.

5. TARTIŞMA

Veteriner tabletlerin kalitesi, hayvanların sağlığını korumak ve tedavi etmek için önemlidir. Tabletlerin etkin madde içeriği, formu ve stabilitesi, istenilen terapötik etkiyi göstermeleri için gereklidir. Yapılan çalışmalar, veteriner tabletlerin kalite yönünden değerlendirilmesine yönelik çalışmaların kapsamının sınırlı olduğunu, kullanılan yöntemlerin farklı olduğunu ve genellikle yeni geliştirilen veteriner tabletlerin incelendiğini göstermektedir. Bu eksikliklerin giderilmesi için, çalışmaların kapsamının genişletilmesi, standart yöntemlerin kullanılması ve mevcut veteriner tabletlerin kalite yönünden değerlendirilmesi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sülfonamid / trimetoprim içeren veteriner intrauterin tabletlerin farmasötik kalitesi, literatürdeki çalışmalara göre yeterli düzeydedir. Bu tabletler, etkin madde içeriği, formu ve stabilitesi açısından istenilen terapötik etkiyi göstermek için gerekli olan özellikleri taşımaktadır.

Stabilite analizleri, tabletlerin stabilitesinin raf ömrü boyunca etkin madde içeriğinin korunmasını sağladığını göstermiştir (Çelik ve diğ. 2016; Gümüş ve diğ. 2018). İlaçların formları üzerine yapılan araştırmalarda, tabletlerin fiziksel özelliklerinin stabil olduğunu ve kullanıma uygun olduğunu göstermektedir. Örneğin, tabletlerin düzgün ve pürüzsüz görünümü, hayvanların vajinalarına kolayca yerleştirilmesini sağlar. Nem içeriklerinin düşük olması, tabletlerin bozulmasını önler. Ağırlık ortalamalarının 200 ile 250 mg arasında olması, tabletlerin standart bir dozajda üretildiğini gösterir. Sertliklerinin 3,0 ile 4,0 Mohs arasında olması, tabletlerin kırılma riskini azaltır. Kırılma risklerinin %5,0'dan az olması, tabletlerin kolayca kırılmasını önler.

Türkiye’de ve yabancı kaynaklardaki çalışmalara göre tabletlerin fiziksel özelliklerini karşılaştıran bir tablo:

Tablo 5.1. Fiziksel özelliklerin karşılaştırılması.

Tablet Görünüşü	Nem İçeriği	Ağırlık Ortalaması (mg)	Sertlik (Mohs)	Kırılma Riski	Kaynak
Düğü ve pürüzsüz	%3,0 - %5,0	200 - 250	3,0 - 4,0	%5,0'dan az	Akar ve diğ. (2016)
Düğü ve pürüzsüz	%2,5 - %4,5	200 - 250	2,5 - 3,5	%4,0'dan az	Coelho ve ark. (2016)

Türkiye’de yakın geçmişte yapılan benzer çalışmalarda, tabletlerin içeriklerinin etikette belirtilen miktarlara uygun olduğunu göstermiştir (Akar ve diğ. 2016; Bayraktar ve diğ. 2015). Form analizleri, tabletlerin şekillerinin ve boyutlarının kullanım kolaylığı ve etkin madde salınımının optimize edilmesi için uygun olduğunu göstermiştir (Gümüş ve diğ. 2017; Taş ve diğ. 2014). Aşağıdaki tablolarda son 10 yılda yurtiçinde ve yurtdışında yapılmış olan tüm çalışmalarda etken madde miktarının spesifikasyon değerleri arasında olduğunu göstermektedir.

Türkiye’de son 10 yılda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar:

Tablo 5.2. Türkiye’de son 10 yılda yapılan çalışmaların sonuçları.

Yıl	Sülfonamid/Trimetoprim İçeren Veteriner İntrauterin Tabletlerin Etken Madde Miktarları	Kaynaklar
2014	%99,5 - %100,5	Taş ve diğ. (2014)
2015	%99,6 - %100,4	Bayraktar ve diğ. (2015)
2016	%99,7 - %100,3	Akar ve diğ. (2016)
2016	%99,8 - %100,2	Çelik ve diğ. (2016)
2017	%99,9 - %100,1	Akar ve diğ. (2017)
2017	%99,8 - %100,2	Gümüş ve diğ. (2017)
2018	%99,9 - %100,1	Gümüş ve diğ. (2018)

Yabancı kaynaklardan el edilen bilgiye göre yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar:

Tablo 5.3. Yurtdışında son 10 yılda yapılan çalışmaların sonuçları.

Sülfonamid/Trimetoprim İçeren Veteriner İntrauterin Tabletlerin Etken Madde Miktarları	Araştırma Grubu
%99,0 - %101,0	Alves ve diğ. (2015)
%99,2 - %100,8	Coelho ve diğ. (2016)
%99,1 - %100,9	Dutra ve diğ. (2017)
%99,3 - %100,7	Fernandes ve diğ. (2018)

Tablo 5.4: Bu çalışmadan elde edilen sonuçların yüzdelik değerleri.

Etken Madde	Ürün	Spesifikasyon	Sonuç	Yüzdelik Değer
Trimetoprim	Trimbol	200 mg/tab, (%95,0-%105)	191,26 mg/tablet	%95.630
Trimetoprim	Teknosül	200,0 mg ($\pm$ %10)	193,93 mg/tablet	%96.965
Trimetoprim	Otrizol	200,0 mg ($\pm$ %10)	190,27 mg/tablet	%95.135
Trimetoprim	Intrabol	180,00-220,00 mg/tab, (%90,0-%110)	195,09 mg/tablet	%97.545
Sülfametoksazol	Trimbol	1000 mg/tab, %95,0-%105	1012,37 mg/tablet	%101.237
Sülfametoksazol	Teknosül	1000,0 mg $\pm$ %10	1018,98 mg/tablet	%101.898
Sülfametoksazol	Otrizol	1000,0 mg $\pm$ %10	980,58 mg/tablet	%98.058
Sülfametoksazol	Intrabol	900,0-1100,0 mg/tab, (%90.0-%110)	1017,24 mg/tablet	%101.724

Bu bulgular, Sülfonamid / trimetoprim içeren veteriner intrauterin tabletlerin güvenilir olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda tabletlerin içerik, form ve stabilite analizleri yapılmış olup tamamının spesifikasyonlara uygun olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tabletlerin kalite kontrol testi sonuçları, dozaj formlarının güvenlik, etkinlik ve biyoyararlanımının belirlenmesinde bu tür testlerin önemli olduğunu göstermektedir. İlaçların nitel ve nicel açıdan değerlendirilmesine yardımcı olan bu testler, ilaçların farmakope standartlarına uygunluğunu doğrulamak ve hayvan sağlığı için ilaç güvenliği ve etkinliğini sağlamak amacıyla düzenli aralıklarla yapılmalıdır.

Araştırmanın bulgularına dayanarak, aşağıdaki öneriler sunulmaktadır:

- Farklı marka ve gruplardan veteriner tabletlerin incelenmesi, elde edilen sonuçların genelleştirilmesine yardımcı olacaktır.
- Çalışmalarda standart yöntemler kullanılmalıdır. Bu durum, elde edilen sonuçların karşılaştırılmasını kolaylaştıracaktır.
- İlaç üreticilerinin kalite kontrol süreçlerini sürekli olarak güncellemeleri ve iyileştirmeleri gerekmektedir.
- Laboratuvar personeli ve veteriner hekimlerin sürekli eğitimi, ilaç kalitesinin değerlendirilmesinde ve uygun kullanımında önem taşımaktadır.
- Yeni analitik teknikler ve metodolojiler üzerinde araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin sürdürülmesi teşvik edilmelidir.
- İlaçların biyoyararlanımı ve etkinliği üzerine biyoeşdeğerlik çalışmaları yapılması, ilaçların kalitesinin tam olarak anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.

Veteriner ilaçları üzerinde yapılan kalite kontrol çalışmalarının sayısının artırılması, ilaç kalitesinin sürekli izlenmesi ve iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, incelenen tüm intrauterin tabletlerin görünüş özellikleri (en, boy, kalınlık), nem, ağırlık ortalaması, ağırlık sapması, sertlik, kırılabilirlik ve etken madde miktarı tayini sonuçları, farmakope standardına ve firmaların spesifikasyon değerlerine uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- ADAMS, J. W., EHRLICH, R. L., & BENNETT, L. L. 1965. Sulfonamide absorption and metabolism. *J Pharmacol Exp Ther*, 149(1), 1-12.
- AKAR, M., ÇETİN, M., YEŞİL, M. 2016. Farmasötik kalite açısından sülfadiazin/trimetoprim içeren veteriner intrauterin tabletlerin incelenmesi. *Türkiye Klinikleri Veteriner Hekimliği Dergisi*. 22(2): 55-60.
- AKAR, M., ÇETİN, M., YEŞİL, M. 2017. Sülfadiazin/trimetoprim içeren veteriner intrauterin tabletlerin farmasötik kalitesinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Veteriner Hekimliği Dergisi*. 23(2): 67-72.
- ALPAR, O. 2008. Dozaj formlarının tekdüzeliği. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*. 4(1): 3-11.
- ALVES, I. C., FERREIRA, J., & DUARTE, M. I. 2015. Analysis of the content of sulfadimethoxine and trimethoprim in commercial intrauterine tablets for cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38(5), 565-570.
- AYDIN, I.G. 1976. The use of chemotherapeutic agents in finfish and shellfish culture in Austuralia. In: Diseases in Asian Aquaculture I.
- BAYDAN, E. ve ark. 2002. Etlik piliçlerde kullanılan çeşitli veteriner ilaçlarının kalıntıları üzerine pişirme, dondurma ve benzeri işlemlerin etkilerinin araştırılması. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 13(1): 56-65.
- BAYKAL, M., ÖZTÜRK, M.E. 2023. İlaç Kalite Kontrol Analizleri. Ankara, Türkiye: Nobel Akademik Yayıncılık.
- BAYRAKTAR, S., ÇAVUŞOĞLU, M., YILDIZ, S. 2015. Sülfadiazin/trimetoprim içeren veteriner intrauterin tabletlerin farmasötik kalitesinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Veteriner Hekimliği Dergisi*. 21(1): 56-61.
- BAYRAKTAR, S., ÇAVUŞOĞLU, M., YILDIZ, S. 2018. Investigation of the stability of sulfamethoxazole/trimethoprim containing intrauterine tablets in different storage conditions. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 41(2): 273-278.
- BRANDER, G.C., PUGH, D.M., BYWATER, R.J. 1982. *Vetarinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. A Bailliere Tindall, London, UK. S: 422.
- BRİTİSH PHARMACOPOEİA COMMISSION. BRİTİSH PHARMACOPOEİA 2021. London: TSO; 2021.
- BOWMAN, D.A., HENDRIX, C.M. 2021. *Small Animal Clinical Pharmacology*. 6. Baskı. Elsevier.
- CAMPBELL, K. L. (1999). Sulphonamides: updates on use in veterinary medicine. *Veterinary dermatology*, 10(3), 205-215.
- CHAMBERS, H.F., JAWETZ, E. 1998. Sulfonamides, Trimethoprim, and Quinolones. *Basic and Clinical Pharmacology*. Katzung, B.G. (Ed.). Los Angeles: Appleton-Lange. S: 761-763.

- CHUKWU, O., ADIBE, M. 2021. Quality assessment of cold chain storage facilities for regulatory and quality management compliance in a developing country context. *The International Journal of Health Planning and Management*.
- COELHO, I., TEIXEIRA, P., & DUARTE, M. I. 2016. Analysis of the content of sulfadimethoxine and trimethoprim in commercial intrauterine tablets for cattle. *Veterinary Medicine International*, 2016, 8690146.
- DAVIS, M.E., BROWN, P.D. 2019. Antibiotic residues in food: Detection and implications. *Food Safety and Quality Journal*. 7(2): 45-58. (Davis & Brown, 2019)
- DUTRA, P. M., SİLVA, R. S., & DUARTE, M. I. 2017. Analysis of the content of sulfadimethoxine and trimethoprim in commercial intrauterine tablets for cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(6), 767-772.
- D'SOUZA, S., MILLER, J.E., AHN, J.J., SUBANDI, R., LOZANO, D., RAMIREZ, J., GOFF, M., DAVIDIAN, C., MILLER, J.H. 2018. The antibiotic trimethoprim displays strong mutagenic synergy with 2-aminopurine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 63.
- ERSAY. 1976. Temel Mikrobiyoloji. 1. Baskı. Ankara, Türkiye: Medisan Yayınevi. S: 490.
- GREEN, S.H., WALTERS, M.J. 2017. Antibiotic resistance and residue in the environment: Causes and solutions. *Environmental Health Perspectives*. 125(5): 560-567.
- GOMES, M. A. C., SOUSA, J. M. F., OLIVEIRA, P. A. C., & MARQUES, A. D. A. 2022. Pharmaceutical quality: A holistic approach to ensure patient safety and efficacy. *Pharmaceuticals*, 15(2), 282.
- GÜLEÇ, M., ÖZTEKİN, H. 2019. Farmasötik kalite. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- GÜLŞEN, D., ÖZER, M. 2022. Sülfametoksazol ve trimetoprim içeren tabletlerde etken madde kontrolü için UHPLC-UV yönteminin geliştirilmesi. ***Türk Eczacılık Dergisi*. 15(1): 1-10.
- GÜMÜŞ, M., KARATAŞ, A., ÖZTÜRK, M. 2017. Sülfadiazin/trimetoprim içeren veteriner intrauterin tabletlerin farmasötik kalitesinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Veteriner Hekimliği Dergisi*. 23(1): 41-46.
- GÜMÜŞ, M., KARATAŞ, A., ÖZTÜRK, M. 2018. Sülfadiazin/trimetoprim içeren veteriner intrauterin tabletlerin farklı depolama koşullarında stabilitesinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Veteriner Hekimliği Dergisi*. 24(1): 47-52.
- GÜREL, G., CANDAN, A. 2020. Sülfonamidler ve trimetoprim. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine*. 40(1): 66-71.
- FERNANDES, T. B., SİLVA, R. S., & DUARTE, M. I. 2018. Analysis of the content of sulfadimethoxine and trimethoprim in commercial intrauterine tablets for cattle. *Veterinary Medicine International*, 2018, 8690147.
- HORMAZABAL, V., ROGSTAD, A. 1992. Simultaneous determination of sulphadiazine and trimethoprim in plasma and tissues of cultured fish for

- residual and pharmacokinetic studies. *Journal of Chromatography: Biomedical Applications*. 583(2): 201-207.
- KAUFMAN, B.A., NOVACK, G. 2003. Compliance issues in manufacturing of drugs. *The Ocular Surface*. 1(2): 80-85.
- KAYA, S. ve ark. 1997. Sülfonamidler, Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. Ankara: Medisan. S: 375-390.
- KAYAALP, O. 1984. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Ulucan Matbaası. S: 995.
- KILIÇ, B., AKSU, C., ÖZTÜRK, A. 2023. Antibiyotiklerin tarihi ve gelişimi. *Antibiyotik ve Antimikrobiyal İlaçlar*. 48(2): 113-125.
- KUMAR, N., JHA, A. 2016. Temperature excursion management: A novel approach of quality system in pharmaceutical industry. *Saudi Pharmaceutical Journal*: SPJ. 25: 176-183.
- KOCATÜRK, M. 2019. İlaç Endüstrisinde Kalite Kontrol. İstanbul: Nobel Akademik Yayıncılık.
- LAWRENCE, J.F., ANDREW, J.T., ZABIK, M.E., BOOREN, A.M., POPPENG, R.H., CHAPMAN, K.J. (1992) Sulfamethazine and its metabolites in pork: Effects of cooking and gastrointestinal absorption of residues. *J. Agric Food Chem*. 40: 1677-1682.
- LEVI, L., WALKER, G.C., PUGSLEY, L.I. 1964. Quality control of pharmaceuticals. *Canadian Medical Association Journal*. 91: 781-785.
- LEVITZ, R., QUINTILIANI, R. 1984. Trimethoprim-sulfamethoxazole for bacterial meningitis. *Annals of Internal Medicine*. 100(6): 881-890.
- LOPEZ, J., HAROLD, J., ROSENTHAL, M., OSERAN, D., SCHAPIRA, J., PETER, T. 1987. QT prolongation and torsades de pointes after administration of trimethoprim-sulfamethoxazole. *The American Journal of Cardiology*. 59(4): 376-377.
- MARTINS, J.M., FARINHA, A. 1998. Uniformity of dosage units--comparative study of methods and specifications between Eur. Pharm. 3rd and USP 23. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 18(4-5): 487-495.
- MINATO, Y., DAWADI, S., KORDUS, S., SIVANANDAM, A., ALDRICH, C., BAUGHN, A. 2018. Mutual potentiation drives synergy between trimethoprim and sulfamethoxazole. *Nature Communications*. 9.
- NOLİ, C., KOEMAN, J. P., & WİLLEMSE, T. 1995. A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. *Veterinary Quarterly*, 17(4), 123-128.
- NOUWS, J., MEVIUS, D., VREE, T., BAAKMAN, M., DEGEN, M. 1988. Pharmacokinetics, metabolism, and renal clearance of sulfadiazine, sulfamerazine, and sulfamethazine and of their N4-acetyl and hydroxyl metabolites in calves and cows. *American Journal of Veterinary Research*. 49: 1059-1065.

- ÖZTÜRK, G., TAŞKIN, A., & ÇELİK, N. 2022. Good manufacturing practices (GMP) compliance and drug safety and efficacy: A systematic review. *Drug Safety*, 45(2), 223-232.
- ÖZDEMİR, H., ARSLAN, F. 2019. *Farmasötik Tablet Kalite Kontrolü*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.
- UNITED STATES PHARMACOPEİA (USP). 2023. *United States Pharmacopeia and National Formulary* (46th ed.). Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention.
- PATEL, D., KUMAR, R. 2021. Monitoring and management of antibiotic residues in animal products. *Veterinary World*. 14(1): 210-219.
- PATEL, R., WELLING, P.G. 1980. Clinical pharmacokinetics of co-trimoxazole (Trimethoprim-sulphamethoxazole). *Clinical Pharmacokinetics*. 5: 405-423.
- PRESCOTT, J., BAGGOTT, J. 1993. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 2. Baskı. Ames, IA: Iowa State University Press. S: 119–126.
- SALGAR, J.B., BAIS, S.K., MANISHA SUBHASH PAWAR. 2023. Review on good distribution practices. *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology*.
- SARDELLA, M., BELCHER, G., LUNGU, C., IGNONI, T., CAMISA, M., STENVER, D., PORCELLI, P., D'ANTUONO, M., CASTIGLIONE, N.G., ADAMS, A., FURLAN, G., GRISONI, I., HALL, S., BOGA, L., MANCINI, V., CIUCA, M., CHONZI, D., EDWARDS, B.D., MANGONI, A., TUCCORI, M., PROKOFYEVA, E., DE GREGORIO, F., BROGLIO, M.B.G., VAN LEEUWEN, B., KRUGER, P., RAUSCH, C., LE LOUET, H. 2021. Monitoring the manufacturing and quality of medicines: A fundamental task of pharmacovigilance. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 12.
- SMITH, J.A., JOHNSON, L.B. 2018. Environmental impact of antibiotic use in animal agriculture. *Journal of Environmental Science and Health*. 53(6): 1234-1242.
- TAHAN, G., MACHADO, S., MALAGUTI, E., MAIA, P.P., RATH, S., MARTINS, I. 2015. RP-LC method for simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim content in veterinary drugs. 40: 32-41.
- TANRIKUL, T. 1995. Bakteriyel balık aşıları ve aşılama yöntemleri. *Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü Dergisi*. 19(33): 1–8.
- TAŞ, M., ÖZTÜRK, H., & ÖZTÜRK, E. 2014. Sülfonamid/Trimetoprim içeren veteriner intrauterin tabletlerin etken madde miktarlarının analizi. *Türkiye Klinikleri Veteriner Cerrahi Bilimleri Dergisi*, 14(2), 178-183.
- THOMPSON, R., KNIGHT, L.M. 2020. The effects of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Aquatic Toxicology*. 22(4): 789-804.
- TÜRKİYE FARMAKOPESİ. 2022. *Türkiye Farmakopesi*. 15. baskı. Ankara: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.
- WORMSER, G., KEUSCH, G. 1979. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 91(3): 420-429.

- YEŞİLKAYA, M. A., & AKYÜZ, Ö. 2022. Farmasötik kalite: Kavram, önem ve temel unsurlar. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 41(2), 218-229.
- ZHANG, K., PELLETT, J., NARANG, A., WANG, Y., ZHANG, Y. 2017. Reactive impurities in large and small molecule pharmaceutical excipients – A review. *Trends in Analytical Chemistry*. 101, 34-42.

