

ÖZET**İbuprofen, Psödoefedrin ve Erdosteine İçeren Uzatılmış Salım Sağlayan Farmasötik Kompozisyon**

- 5 Buluş, üst solunum yolu hastalıklarının tedavisi için ibuprofen, psödoefedrin HCl ve erdosteine içeren bir farmasötik kompozisyon ile ilgilidir.

- Buluş özellikle, rinit, akut rinosinüzit, ağır seyreden soğuk algınlığı veya grip sonucu ortaya çıkan ateş, halsizlik, kas ve baş ağrısı, balgamdan kaynaklanan şiddetli öksürük ve
10 burun akıntısı gibi hastalıkların tedavisinde yeni bir kombinasyon olarak ibuprofen, psödoefedrin HCl ve erdosteine içeren uzatılmış salım sağlayan oral bir farmasötik kompozisyon ile ilgilidir.

(Şekil 1)

İSTEMLER

1. Bir uzatılmış salım sağlayan oral farmasötik kompozisyon olup, **özellığı**; uygun bir taşıyıcı içerisinde terapötik olarak etkili miktarda;
- 5 a) İbuprofen,
 b) Psödoefedrin hidroklorür,
 c) Erdosteine içermesidir.
2. İstem 1'e uygun farmasötik kompozisyon olup, **özellığı**; taşıyıcının pektin pelleti olmasıdır.
- 10 3. İstem 2'e uygun farmasötik kompozisyon olup, **özellığı** ibuprofen ve psödoefedrin HCl, erdosteine içeren pektin pelletleri iyonotropik jelasyon yöntemi ile hazırlanmasıdır.
4. İstem 1'e uygun farmasötik kompozisyon olup, **özellığı**; kalsiyum klorür içermesidir.
5. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup **özellığı**; kompozisyonun tablet, kapsül, pellet, toz, granül veya bunların karışımları formunda
- 15 olmasıdır.
6. İstem 5'e uygun farmasötik kompozisyon olup, **özellığı**; kapsül formunda olmasıdır.
7. İstem 6'ya uygun farmasötik kompozisyon olup, **özellığı**; 1 kapsül için 300 mg erdosteine, 400 mg ibuprofen ve 60 mg psödoefedrin HCl içermesidir.
8. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup **özellığı**;
- 20 rinit, akut rinosinüzit, ağır seyreden soğuk algınlığı veya grip sonucu ortaya çıkan ateş, halsizlik, kas ve baş ağrısı, balgamdan kaynaklanan şiddetli öksürük ve burun akıntısı semptomlarının giderilmesi için üretilen ilaçlarda kullanılmasıdır.

TARİFNAME

İbuprofen, Psödoefedrin ve Erdosteine İçeren Uzatılmış Salım Sağlayan Farmasötik Kompozisyon

Teknik Alan

- 5 Buluş, üst solunum yolu hastalıklarının tedavisi için ibuprofen, psödoefedrin HCl ve erdosteine içeren bir farmasötik kompozisyon ile ilgilidir.

- Buluş özellikle, rinit, akut rinosinüzit, ağır seyreden soğuk algınlığı veya grip sonucu ortaya çıkan ateş, halsizlik, kas ve baş ağrısı, balgamdan kaynaklanan şiddetli öksürük ve
10 burun akıntısı gibi hastalıkların tedavisinde yeni bir kombinasyon olarak ibuprofen, psödoefedrin HCl ve erdosteine içeren uzatılmış salım sağlayan oral bir farmasötik kompozisyon ile ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu

- 15 Türkiye ve dünyada hastaneye gitme nedenlerinin ilk sıralarında yer alan üst solunum yolu hastalıkları hem yetişkin hem çocuklarda yaygın olarak görülmektedir. Çoğunluğu virüslerden kaynaklanan bu enfeksiyonların spesifik tedavisi yoktur, semptomatik tedavi yapılır. Serum fizyolojikli burun damlaları, şuruplar veya diğer oral yolla kullanılan ilaçlar kullanılabilir. Analjezikler veya dekonjestanlar bu tür hastalık grubunda sıklıkla kullanılan
20 ilaç gruplarıdır.

İbuprofen analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik faaliyete sahip terapötik bir ajan olarak bilinen yaygın olarak kullanılan ve iyi tolere edilen bir NSAID'dir ve kimyasal adı 2-(4-izobutilfenil) propiyonik asittir.

- Ancak ibuprofen tek başına kullanıldığında, üst solunum yolu hastalıklarının tedavisinde
25 çok etkili olamaz. Bu hastalıkların tedavisi için hızlı ve etkili çözümler elde etmek için ibuprofen içeren kombinasyonlar bilinmektedir. Piyasada, ibuprofenin, psödoefedrin, fenilefrin, difenhidramin gibi etkin maddeler ile kombinasyonları vardır.

- US3385886 (A) numaralı patent başvurusu ibuprofen molekülünü açıklamaktadır. İbuprofen vücutta inflamasyon ve ağrıya neden olan hormonları azaltır ve baş ağrısı, diş
30 ağrısı, sırt ağrısı, eklem iltihabı, menstural kramplar ya da küçük yaralanmalar gibi birçok koşulun neden olduğu ateşin düşürülmesi ve ağrı veya inflamasyonun tedavi edilmesi için kullanılır.

Bir semptomimetik amin olan psödoefedrin hidroklorür tek bir bileşen olarak ya da daha yaygın olarak antihistaminler, parasetamol veya bir NSAID ile kombinasyon halinde kullanılabilen üst solunum sisteminin güçlü bir dekonjestanıdır ve kimyasal adı (S.S)-2-metilamino-1-fenilpropan-1-ol'dür.

- 5 İbuprofen ve psödoefedrin hidroklorür kombinasyonu bilinmektedir ve kapsül, süspansiyon, tablet formunda pazarlanmaktadır.

EP 2139455 numaralı Avrupa patentinde, psödoefedrin ve ibuprofen içeren bir tablet ile ilgilidir. Ve bu tabletin ayrıca yardımcı maddeler içerdiği de patentte açıklanmaktadır.

- 10 US 5100675 numaralı Amerika patentinde ibuprofene ilaveten psödoefedrin içeren farmasötik kompozisyonun ateş, sinüzit ya da burun tıkanıklığı, baş ağrısı gibi grip ve soğuk algınlığı semptomlarını hafiflettiği verilmiştir.

Ancak, bunlara ek olarak, solunum yolu hastalıklarında tedavi basamaklarından biri olan mukus hipersekresyonunun azaltılması ve mukosiliyer transportun düzeltilmesi önceki teknikte bir kombinasyon olarak açıklanmamaktadır.

- 15 Mukus hipersekresyonunun azaltılması ve mukosiliyer transportun düzeltilmesi mukoaktif tedavi olarak adlandırılır. Mukolitik ilaçlar solunum yolu hastalıklarında primer tedaviye ek olarak sıkça kullanılmaktadır. Bu ilaçlar balgamın vizkozitesini azaltarak solunumu kolaylaştırır.

- 20 Erdosteine, mukolitik özellikleri sayesinde solunum sistemi hastalıklarının terapisinde kullanılmaktadır. Kimyasal adı 2- [N-3-(2-oksetetrahidro tienil)]asetamido)- tioglikolik asit olan erdosteine, oral mukolitik bir ajandır.

Erdosteine ilk olarak FR 2502153 ve US 4411909 numaralı patentlerde açıklanmıştır.

Önceki tekniklerin hiçbirinde oral uygulama için tek bir dozaj formunda ibuprofen, psödoefedrin HCl ve erdosteine içeren farmasötik kombinasyonlar açıklanmamaktadır.

- 25 Sonuç olarak yukarıda anlatılan olumsuzluklardan dolayı ve mevcut çözümlerin konu hakkındaki yetersizliği nedeniyle ilgili teknik alanda bir geliştirme yapılması gerekli kılınmıştır.

Buluşun Kısa Açıklaması

Mevcut buluş, yukarıda bahsedilen gereksinimleri karşılayan, tüm dezavantajları ortadan kaldıran ve ilave bazı avantajlar içeren yeni bir üçlü kombinasyon ile ilgilidir.

- 5 Buluşun öncelikli amacı, üst solunum yolu hastalıklarının tedavisi için ibuprofen, psödoefedrin HCl ve erdosteine içeren bir farmasötik kompozisyon sağlamaktır.

- 10 Buluşun diğer önemli bir amacı, uzatılmış salım sağlayan farmasötik bir kompozisyon sağlamaktır. Bu sayede 12 saat ila 24 saatlik bir periyod boyunca yavaş yavaş ve öngörülebilir şekilde etkin maddeleri serbestlemektedir. Böylelikle günde 3 veya daha fazla alınan etkin maddeler günde 1 veya 2 defa alınarak gün boyu vücutta etki göstermeleri sağlanacaktır.

- 15 Buluş, ibuprofen, psödoefedrin HCl ve erdosteine içeren uzatılmış salım sağlayan oral bir farmasötik kompozisyon amaçlamaktadır.

Yukarıda anlatılan amaçların yerine getirilmesi için buluş, bir uzatılmış salım sağlayan oral farmasötik kompozisyon olup, uygun bir taşıyıcı içerisinde terapötik olarak etkili miktarda; İbuprofen, Psödoefedrin hidroklorür, Erdosteine içermektedir.

- 20 Buluşun tercih edilen bir uygulamasına göre bahsedilen taşıyıcı pektin pelletidir. Buluşta ibuprofen ve psödoefedrin HCl, erdosteine içeren pektin pelletleri iyonotropik jelasyon yöntemi ile hazırlanmaktadır. Buluşun tercih edilen bir uygulaması ayrıca kalsiyum klorür içermektedir.

- 25 Buluşun amaçlarını gerçekleştirmek üzere, bahsedilen kompozisyon tablet, kapsül, pellet, toz, granül veya bunların karışımları formunda sunulmaktadır. Tercih edilen kapsül formu, 1 kapsül için 300 mg erdosteine, 400 mg ibuprofen ve 60 mg psödoefedrin HCl içermektedir.

- 30 Yukarıda anlatılan amaçların yerine getirilmesi için buluş, bahsedilen farmasötik kompozisyonun; rinit, akut rinosinüzit, ağır seyreden soğuk algınlığı veya grip sonucu ortaya çıkan ateş, halsizlik, kas ve baş ağrısı, balgamdan kaynaklanan şiddetli öksürük ve burun akıntısı semptomlarının giderilmesi için üretilen ilaçlarda kullanımını da kapsar.

Buluşun yapısal ve karakteristik özellikleri ve tüm avantajları aşağıda verilen detaylı açıklama sayesinde daha net olarak anlaşılacaktır ve bu nedenle değerlendirmenin de bu detaylı açıklama göz önüne alınarak yapılması gerekmektedir.

Şekillerin Kısa Açıklaması

Şekil 1. İbuprofen ve psödoefedrin HCl, erdosteinin' e ait kromatogramdır.

Şekil 2. Erdosteinin pH 1,2 yapay mide sıvısı çözünme hızı deneyi sonuçları grafiğidir.

Şekil 3. Erdosteinin pH 6,8 yapay bağırsak sıvısı çözünme hızı deneyi sonuçları grafiğidir.

10 Şekil 4. İbuprofenin pH 1,2 yapay mide sıvısı çözünme hızı deneyi sonuçları grafiğidir.

Şekil 5. İbuprofenin pH 6,8 yapay bağırsak sıvısı çözünme hızı deneyi sonuçları grafiğidir.

Şekil 6. Psödoefedrinin pH 1,2 yapay mide sıvısı çözünme hızı deneyi sonuçları grafiğidir.

Şekil 7. Psödoefedrinin pH 6,8 yapay bağırsak sıvısı çözünme hızı deneyi sonuçları grafiğidir.

15 Buluşun Detaylı Açıklaması

Bu detaylı açıklamada buluş konusu üst solunum yolu hastalıklarının tedavisi için ibuprofen, psödoefedrin HCl ve erdostein içeren yeni bir üçlü kombinasyonu sadece konunun daha iyi anlaşılmasına yönelik olarak ve hiçbir sınırlayıcı etki oluşturmayacak şekilde açıklanmaktadır.

20

Buluş, üst solunum yolu hastalıklarının tedavisi için yeni bir kombinasyon tedavisi sunar. Burada bahsedilen üst solunum yolu hastalıkları, rinit, akut rinosinüzit, ağır seyreden soğuk algınlığı veya grip sonucu ortaya çıkan ateş, halsizlik, kas ve baş ağrısı, balgamdan kaynaklanan şiddetli öksürük ve burun akıntısı gibi hastalıkları içermektedir.

25

Erdostein kullanımı sayesinde üst solunum yolu hastalıklarına bağlı olarak gelişen balgamdan kaynaklı rahatsızlıklar giderilmiştir. Erdostein mukus içindeki mukoproteinlerin yapısını kimyasal olarak bozar, bu biçimde balgamın vizkozitesini ileri derecede düşürür ve balgamı su durumuna getirip mukusu çözer ve parçalar. Böylelikle mukusu bölgeden uzaklaştırıp bölgeyi rahatlatır.

“Kombinasyon” terimi, ilaçların, ayrı olarak kullanıldıklarında sergiledikleri bireysel etkilerden daha yüksek bir kombine bir etki elde edilen birlikte uygulama anlamına gelir. Diğer yandan, mevcut buluşa göre kombine edilecek her ilacın daha düşük bir dozunun kullanılması, toplam dozajı azaltacaktır. Bir diğer deyişle, dozajların tüm durumlarda nispeten daha az olmaması gerekir, ancak ilaçlar daha az dozla verilebilir veya bu, yan etkilerin nüks oranının azaltılmasında faydalı olabilir. Bunlar, tedavi edilecek hastalar açısından avantajlıdır.

“Uzatılmış salım” terimi, ilacı uzun bir zamana yayarak serbestlemek suretiyle hastanın kan dolaşımında ilacın sabit seviyelerde kalmasını sağlayan farmasötik formülasyonlar için kullanılır. Uzatılmış salım, etkin maddeyi, 12 saat ila 24 saatlik bir periyod boyunca yavaş yavaş ve öngörülebilir şekilde serbestlemek üzere formüle edilmiştir.

Buluşun bir uygulamasına göre, üst solunum yolu hastalıklarının tedavisi için uygulanan kombinasyon; ibuprofen, psödoefedrin ve erdosteine içermektedir ve uzatılmış salım sağlayan farmasötik bir kompozisyonudur.

Bu buluşta, bir dozaj formunda birden fazla molekülün kombine edilmesi sayesinde hasta uyuncu arttırılmaktadır. Bununla birlikte, bu kombinasyon, hastaların yaşam kalitesini arttırırken, birden fazla molekülün bir dozaj formunda kombine edilmesi sayesinde ayrıca kullanılan yardımcı madde miktarları azalmakta ve yan etki daha az görülmektedir.

Buluşun bir uygulamasına göre, bir uzatılmış salım sağlayan oral farmasötik kompozisyon olup, özelliği; uygun bir taşıyıcı içerisinde terapötik olarak etkili miktarda;

- a) İbuprofen,
- b) Psödoefedrin hidroklorür,
- c) Erdosteine içermektedir.

Buluşun bir uygulaması bu etken maddelere ilaveten formülasyon içerisinde pektin ve kalsiyum klorür (CaCl_2) içermektedir.

Buluşun bir uygulaması 1 kapsül için 300 mg erdosteine, 400 mg ibuprofen ve 60 mg psödoefedrin HCl içermektedir.

Buluşun bir uygulamasına göre, bir uzatılmış salım sağlayan oral farmasötik kompozisyon pektin içermektedir. Pektin pellet formunda kullanılmıştır. Yukarıda bahsedilen taşıyıcı pektin pelletidir. Pelletler kullanılarak tasarlanan uzatılmış salım sağlayan farmasötik

kompozisyon sayesinde, genellikle günde 1'den fazla alınan etkin maddeler günde 1 veya 2 defa alınarak gün boyu vücutta etki göstermeleri sağlanacaktır.

Buluşun bir uygulamasına göre, pektinden oluşan pelletlerin bir kısmına ibuprofen, psödoefedrin hidroklorür ve erdostein yüklenmiştir. Buluşun sunduğu formülasyonda, etkin
5 madde içeren/içermeyen pektin pelletleri mevcuttur.

Buluşun bir uygulamasına göre, ibuprofen ve psödoefedrin HCl, erdostein içeren pektin pelletleri iyonotropik jelasyon yöntemi ile hazırlanmıştır. Tüm çalışmalarda çapraz bağlayıcı ajan olarak kalsiyum klorür (CaCl_2) kullanılmıştır.

10 Buluşun bir uygulamasına göre, bir uzatılmış salım sağlayan oral farmasötik kompozisyon kalsiyum klorür içermektedir.

Mevcut buluşun farmasötik kompozisyonları, tablet, kapsül, pellet, toz, granül veya bunların karışımları gibi oral uygulama için tek bir dozaj formunda formüle edilmektedir.

15 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, uzatılmış salım sağlayan oral farmasötik kompozisyon; rinit, akut rinosinüzit, ağır seyreden soğuk algınlığı veya grip sonucu ortaya çıkan ateş, halsizlik, kas ve baş ağrısı, balgamdan kaynaklanan şiddetli öksürük ve burun akıntısı tedavisi için kullanılmaktadır.

Etkin Maddelerin Miktar Tayini için HPLC Kullanılarak Analitik Yöntemin Geliştirilmesi

20 Bu üç maddenin ayrı ayrı HPLC ile analizi için yapılan çalışmaların taranması sonucunda elde edilen bilgiler doğrultusunda uygun kolon ve hareketli faz seçimi yapılmıştır (Şekil 1). Üç etkin maddenin eş zamanlı olarak analizi için; uygun hareketli faz, uygun kolon (C8 ve C18 kolon), hareketli faz için uygun akış hızı, uygun dalga boyu seçimi ve kolon fırını
25 kullanılıp kullanılmaması gibi faktörler denenip, en uygun şartlar optimize edilmiştir. Optimize edilen şartlar kısa süreli ve eş zamanlı analiz yapılmasını sağlamıştır

Kombine ilaç sistemindeki üç etkin ilaç maddesinin bir arada analizinde kullanılacak HPLC yönteminin geliştirilmesi amacıyla ilaç etken maddelerini ayrı ayrı ve kombine halde içeren
30 standart çözeltiler kullanılmıştır.

Psödoefedrin HCl'ün yüksek polariteleri sebebiyle mobil fazın polaritesi arttıkça bu iki maddenin girişim göstermesi ve buna karşın apolar bir yapıya sahip olması ibuprofenin

polar mobil fazlarda oldukça uzun alıkonma zamanına sahip olması sebebiyle izokratik elüsyon sistemi ile ayırım gerçekleştirilememiştir. Optimum kromatografik şartlar metanol, deiyonize su ve pH 3.2 olan 20 mM sodyum format tamponunun zamanla değişen bileşiminin kullanıldığı bir gradient elüsyon sistemi ile sağlanmıştır. Tablo 1'de gradient elüsyonda mobil faz bileşiminin zamana karşı değişimi gösterilmektedir. Geliştirilen HPLC-UV yönteminde elüsyon boyunca mobil faz bileşiminin değişimi Zaman (dk) Tampon Çöz. (%) Su (%) Metanol (%) 0 52 30 18 5.5 52 30 18 9 15 10 65 16 15 10 65 18 52 30 18 HPLC-UV yönteminde kullanılan dalga boyu değerleri erdosteine ve psödoefedrin için 210 nm ve ibuprofen için 270 nm olarak belirlendiğinden analiz boyunca değişken dalga boyu ölçümü kullanılmıştır. Buna göre ilk 8 dk. boyunca 210 nm'de ve analizin geri kalanında 270 nm'de ölçüm yapılmıştır. C18 tipi ters-faz HPLC kolonunun kullanıldığı çalışmada kolon sıcaklığı 40 °C'de sabit tutulmuştur. Yöntem için akış hızı 1 mL/dk ve enjeksiyon hacmi 10 µL olarak belirlenmiştir. Belirlenen koşullar altında erdosteine, psödoefedrin ve ibuprofen için alıkonma zamanları sırasıyla 3.22 dk., 4.91 dk. ve 14.41 dk. olarak belirlenmiştir

Tablo 1. Yöntemde gradient elüsyonda mobil faz bileşiminin zamana karşı değişimi

Zaman	A: Metanol	B: Tampon	C: Su
0. Dk	18	52	30
5,50. Dk	18	52	30
9. Dk	75	15	10
16. Dk	75	15	10
18. Dk	18	52	30

Analitik Yöntem Validasyonunun Gerçekleştirilmesi

Geliştirilen yöntemin geçerlilik testleri, validasyon parametrelerine (doğrusallık, doğruluk, kesinlik, duyarlık (LOQ ve LOD), seçicilik (özgünlük) ve stabilite) göre yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

Aşağıda, önformülasyon çalışmaları ile elde edilen erdosteine, ibuprofen ve psödoefedrin HCl içeren pektin pelletleri için ayrı ayrı pH 1,2 yapay mide sıvısı (Simulated Gastric Fluid, SGF) ve pH 6,8 yapay bağırsak sıvısı (Simulated Intestinal Fluid, SIF) yapılan çözünme hızı deneyi sonuçları Şekil 2-7'de grafikler halinde verilmiştir.

Buluşun bir uygulamasına göre önformülasyon çalışmaları ile elde edilen erdostein, ibuprofen ve psödoefedrin HCl içeren pektin pelletlerine ait enkapsülasyon etkinliği, yükleme etkinliği ve verim sonuçları aşağıda tablo halinde verilmektedir.

5

Tablo 2. Erdostein, ibuprofen ve psödoefedrin HCl içeren pektin pelletlerine ait enkapsülasyon etkinliği, yükleme etkinliği ve verim sonuçları

Etkin Madde	Enkasülasyon Etkinliği (%$\pm$SS)	Yükleme Kapasitesi (%$\pm$SS)	Verim (%$\pm$SS)
Erdostein	74,448 $\pm$ 2,649	35,366 $\pm$ 1,499	46,076 $\pm$ 1,364
İbuprofen	93,154 $\pm$ 7,286	33,593 $\pm$ 2,132	46,254 $\pm$ 2,833
Psödoefedrin HCL	27,618 $\pm$ 1,955	13,665 $\pm$ 1,132	33,720 $\pm$ 0,896

Etkin Madde İçeren ve İçermeyen Pelletlerin Hazırlanması

Pelletlerin iyonotropik jelasyon yöntemi ile hazırlanması bu çalışma için en önemli basamaktır. Bu sistemin başarılması ile 3 farklı etkin madde için yeni, kombine bir ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiştir.

10

Hazırlanan Pelletlerin Karakterizasyonu

Hazırlanan pelletlere yüklenen Erdostein, İbuprofen ve Psödoefedrin HCl miktarlarının tayini (enkapsülasyon etkinliği, yükleme etkinliği), hazırlama verimi tayini, partikül büyüklüğü ölçümü, şişme derecesi tayini, in-vitro etkin madde salımı tayini, yüzey özelliklerinin Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılarak incelenmesi, Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) termogramlarının alınması ve Fourier Dönüşümlü-Kızılötesi (FT-IR) spektrumlarının alınması işlemleri yapılacaktır. Bu karakterizasyon çalışmaları ilaç taşıyıcı sistemlerin istenen özelliklere sahip olup olmadığının değerlendirilmesi açısından çok önemlidir.

20

Her bir formülasyonda öncelikle erdostein, ibuprofen ve psödoefedrin HCl içeren pektin dispersiyonları ultra saf su ilave edilip çok noktalı manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılarak hazırlanmıştır. Diğer taraftan yine CaCl₂ çözeltileri ultra saf su ilave edilip çok noktalı manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılarak hazırlanmıştır. Her iki karışım hazırlandıktan sonra çok noktalı manyetik karıştırıcı üzerinde karışmaya devam eden CaCl₂ çözeltisi üzerine etkin madde içeren/içermeyen pektin dispersiyonu enjektör yardımıyla damlatılmıştır. Damlatma işlemi bittikten sonra pektin pelletlerin sertleşmesi

25

için bir süre daha karıştırılmıştır. Ardından pelletler süzgeç kağıdından szlmş ve dondurulmak üzere dondurucuya konmuştur. Deneyler süresince karanlık ortamda çalışılmıştır.

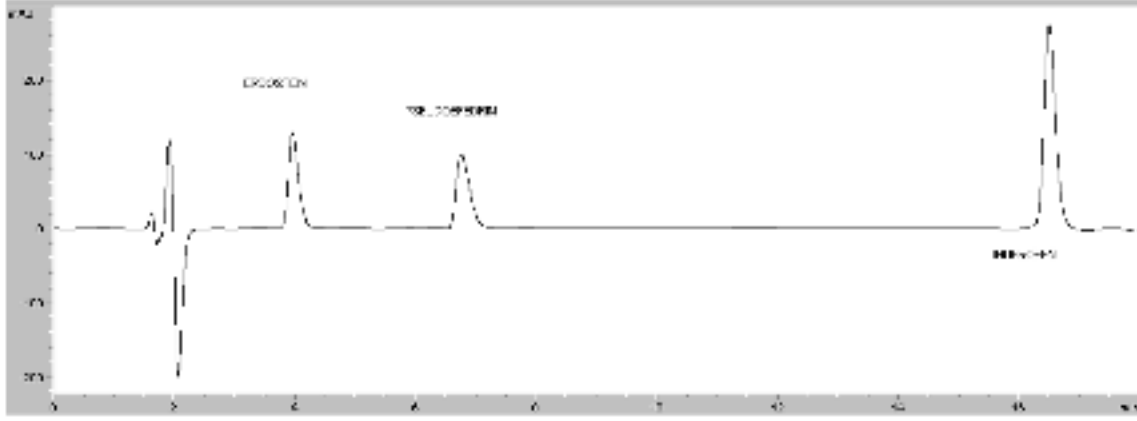
5

10

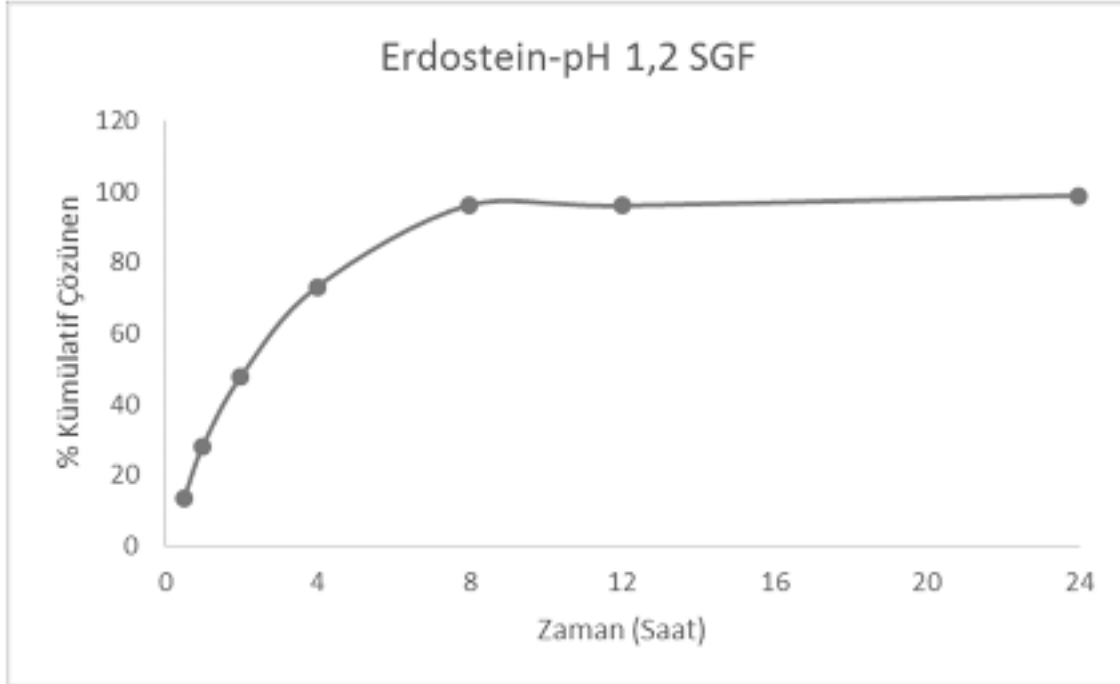
15

20

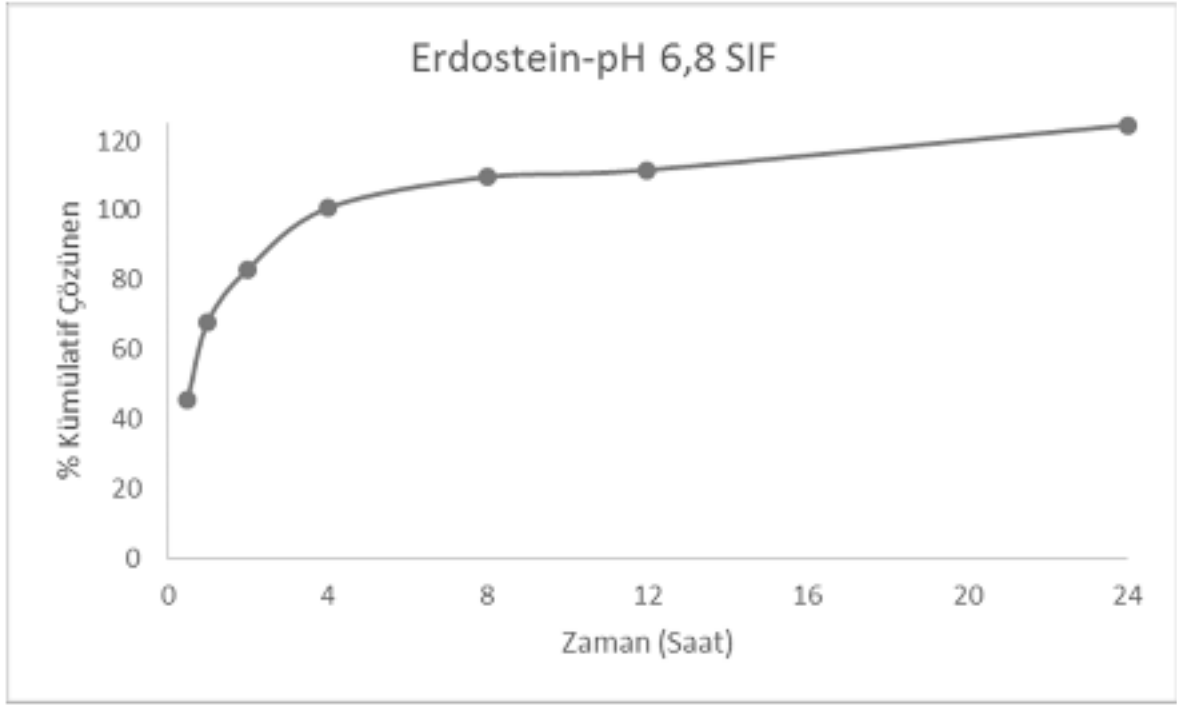
25



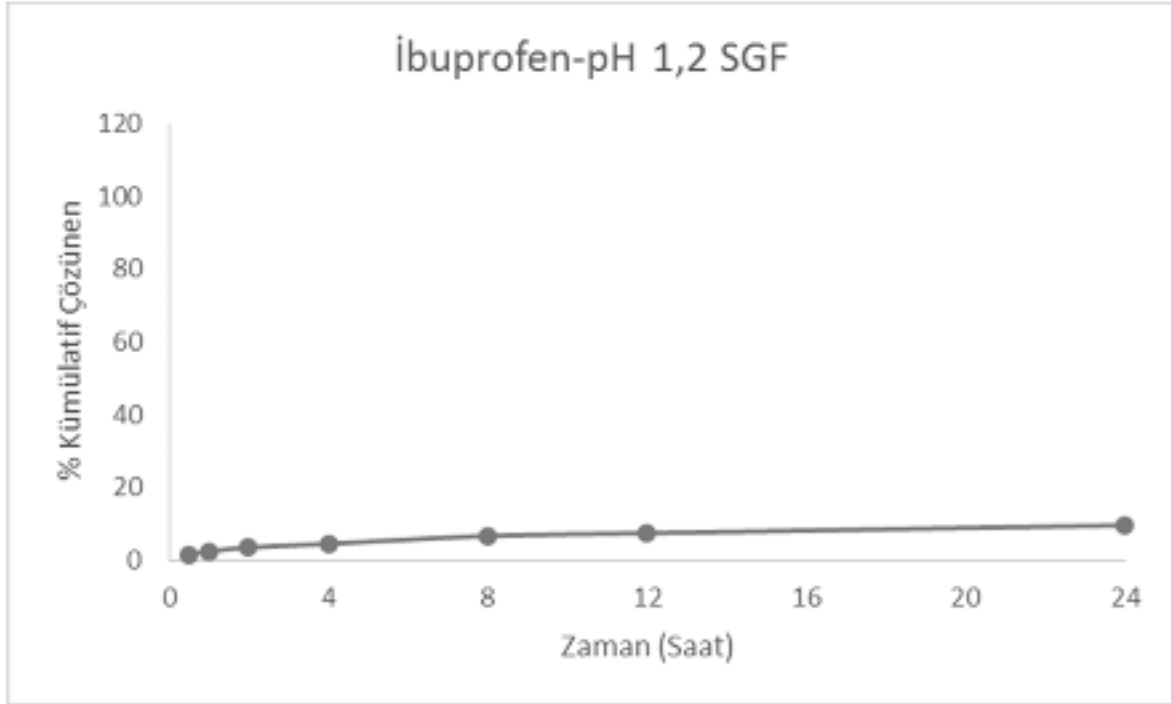
ŞEKİL 1



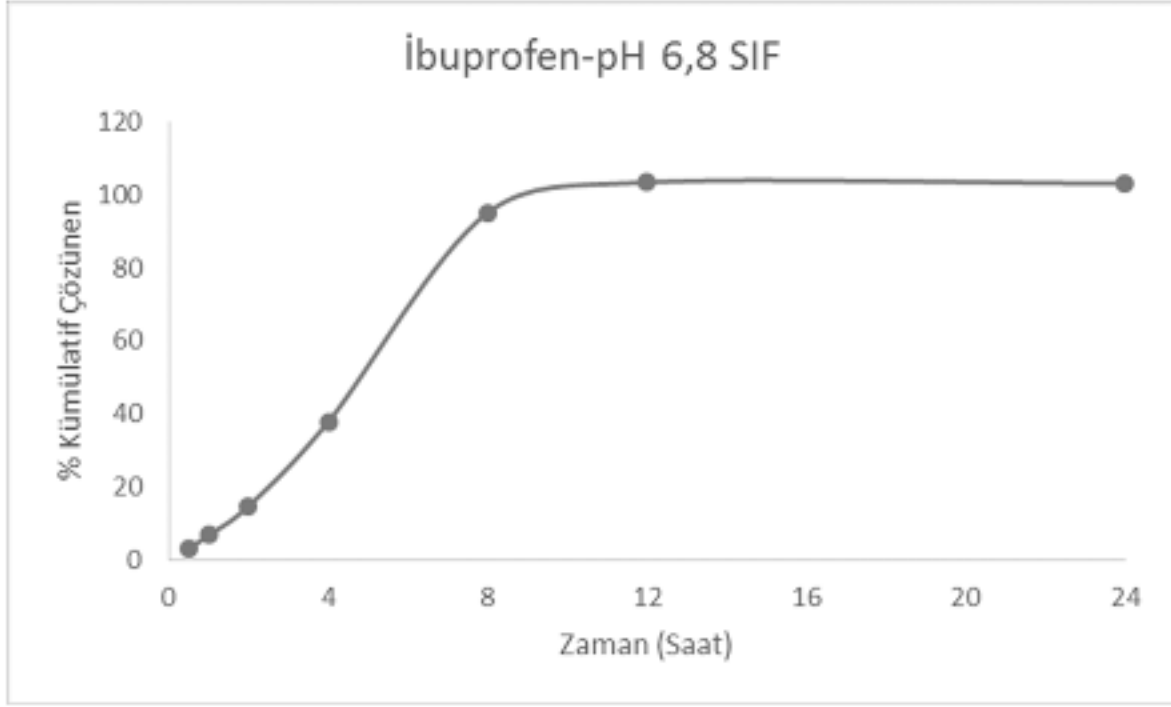
ŞEKİL 2



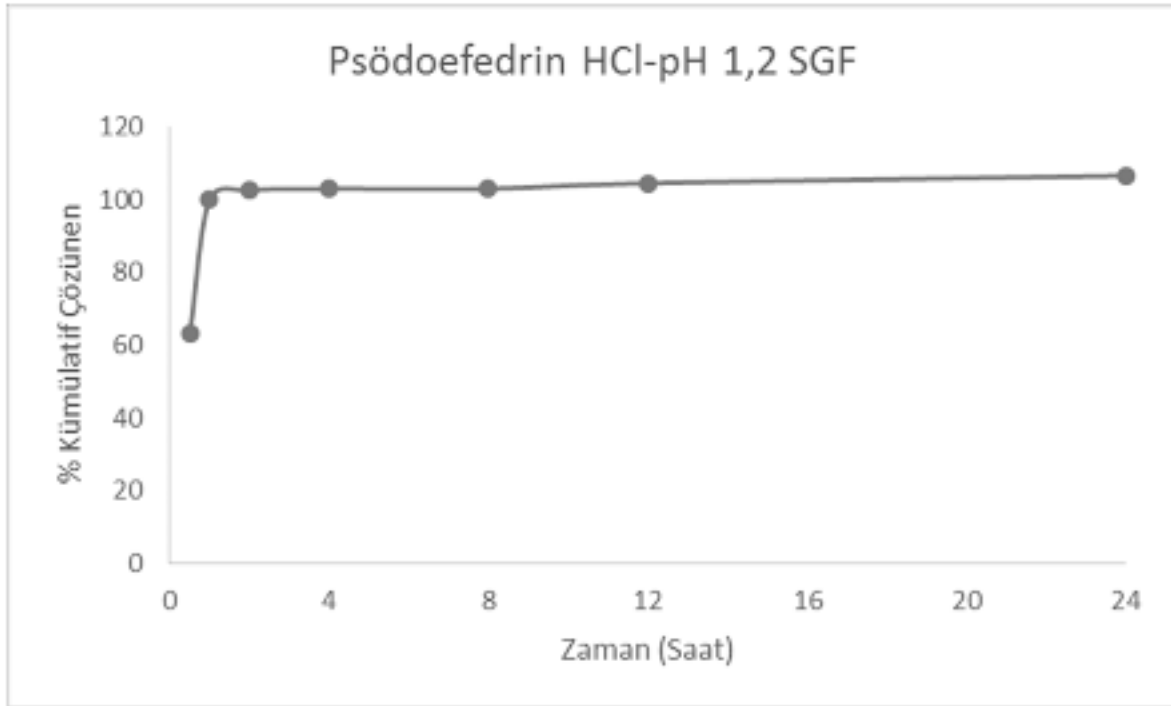
ŞEKİL 3



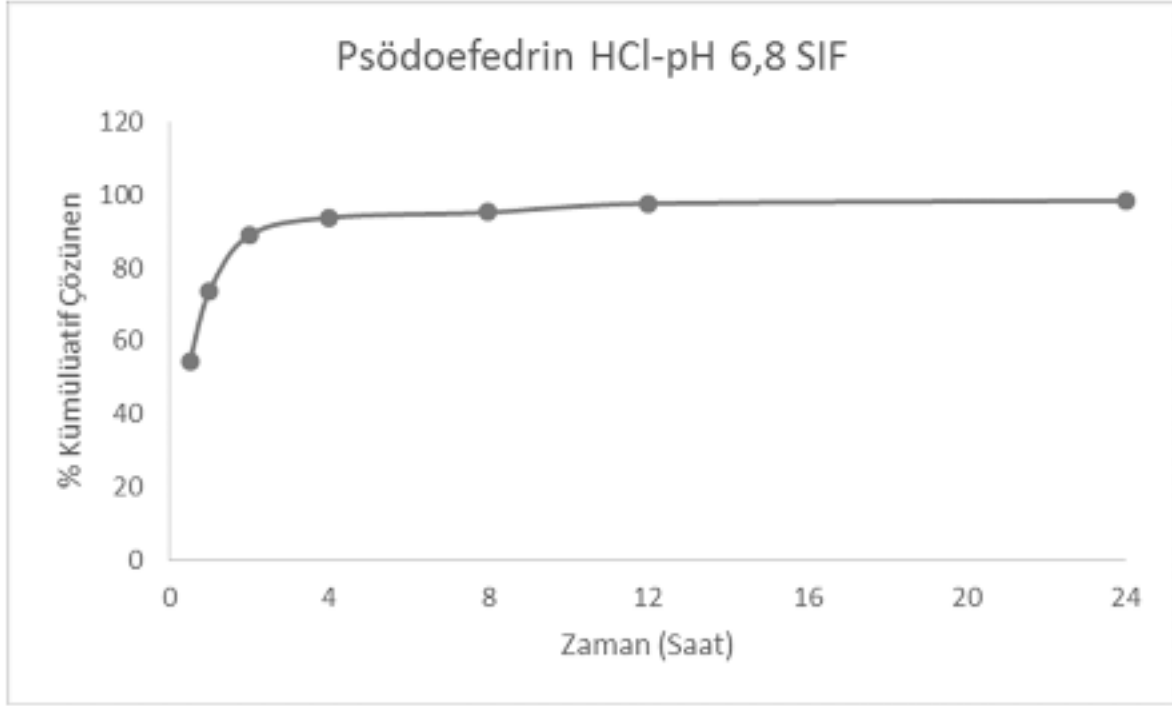
ŞEKİL 4



ŞEKİL 5



ŞEKİL 6

**ŞEKİL 7**