

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**NÖRO-BULANIK MANTIK YARDIMI İLE ALFUZOSİN
HCI İÇEREN TABLET FORMÜLASYONLARININ
TASARIM ÇALIŞMASI**

BURCU MESUT

**DANIŞMAN
PROF. DR. YILDIZ ÖZSOY ERGİNER**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Farmasötik Teknoloji Programında Burcu Mesut tarafından hazırlanan Nöro-Bulanık Mantık Yardımı ile Alfuzosin HCl İçeren Tablet Formülasyonlarının Tasarım Çalışması başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

23 / 12 / 2011

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)

İmzası

1.Prof.Dr. Yıldız Özsoy Erginer (Danışman), İst. Ün., Eczacılık Fak.,
Farmasötik Teknoloji A.B.D.

2.Prof.Dr. Ahmet O. Araman, İst. Ün., Eczacılık Fak.,
Farmasötik Teknoloji A.B.D.

3.Doç.Dr. Erdal Cevher, İst. Ün., Eczacılık Fak.,
Farmasötik Teknoloji A.B.D.

4.Doç.Dr. Sevgi Güngör, İst. Ün., Eczacılık Fak.,
Farmasötik Teknoloji A.B.D.

5.Yard.Doç.Dr. Timuçin Uğurlu, Marmara Ün., Eczacılık Fak.,
Farmasötik Teknoloji A.B.D.



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ecz. Burcu Mesut

İTHAF

Canım Annem, Babam, sevgili eşim Yılmaz ve
Biricik kardeşlerim, evimizin neşeleri Furkan ve Kerim'e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Lisans öğrenimimden beri hayatımın her alanında bilgi, tecrübe ve desteğini benden esirgemeyen değerli danışman hocam Sn.Prof.Dr. Yıldız Özsoy Erginer'e;

Nöro-bulanık mantık konusunda edindiği tecrübeyi benimle paylaşan ve programı kullanmama müsaade eden yardımcı tez danışmanım Sn.Dr.Ecz. N. Buket Aksu'ya;

Destek ve yardımlarından dolayı Eczacılık Teknolojisi Bölüm Başkanı ve Farmasötik Teknolojisi Anabilim Dalı Başkanı Sn.Prof.Dr. Ahmet O. Araman'a;

Çalışmalarım sırasında verdikleri destek ve yardımları için Sn.Doç.Dr.Erdal Cevher ve Sn. Doç.Dr. Sevgi Güngör'e;

Tez çalışmamın bazı deneysel testlerini gerçekleştirirken bana sağladıkları teknik destek ve çalışma ortamından dolayı Deva Holding A.Ş. ve Turgut İlaç A.Ş.ye;

Her zaman benimle olan ve her koşulda desteklerini esirgemeyen Canım Annem, Babam ve kardeşlerime;

Eğitime her zaman destek verdiğini bildiğim, bana sabırla katlanan sevgili eşim Sn. Yılmaz Mesut'a;

Sonsuz Saygı ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alfuzosin Hidroklorür Hakkında Genel Bilgi.....	3
2.2. Değiştirilmiş Salımlı Sistemler Hakkında Genel Bilgi	6
2.2.1. Değiştirilmiş Salımlı Sistemlerin Tanımı, Avantaj ve Dezavantajları.....	6
2.2.2. Hazırlama Yöntemlerine Göre Değiştirilmiş Salım Tabletlerin Sınıflandırılması	7
2.2.2.1. Matriks Kontrollü Sistemler.....	8
2.2.2.2. Membran Kontrollü Sistemler.....	8
2.2.2.3. Ozmotik Pompa Kontrollü Sistemler	9
2.2.2.4. Enterik Kaplı Sistemler	9
2.2.2.5. Kolona Hedeflendirilmiş Sistemler.....	9
2.2.2.6. Zaman Kontrollü Sistemler	9
2.2.3. Değiştirilmiş Salım Tabletlerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimerler	9
2.2.4. Etkin Madde Salım Mekanizmasına Etki Eden Faktörler.....	11
2.3. Çalışmada Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Genel Bilgi	13
2.3.1. Mikrokrystal selüloz 101	13
2.3.2. Laktoz monohidrat	14
2.3.3. Krosopovidone (Polivinil piroolidon CL).....	15
2.3.4. Hidroksipropil metil selüloz.....	15
2.3.5. Ksantan Zamkı	16

2.3.6. Magnezyum stearat	18
2.4. İlaç Tasarımında Yeni Kılavuzlar	18
2.4.1. Farmasötik Gelişim (ICH Q8).....	20
2.4.2. Kalite Risk Yönetimi (ICH Q9)	20
2.4.3. Farmasötik Kalite Sistemi (ICH Q10)	21
2.5. Farmasötik Çalışmalarda Yapay Zeka Uygulamaları	22
2.5.1. İstatistik.....	22
2.5.2. İstatistik modelleri.....	23
2.5.2.1. Tek nominal faktör ile tek yön ANOVA.....	23
2.5.2.2. Çift nominal faktör ile çift yön ANOVA	24
2.5.2.3. Bir tekrarlayan faktör ile regresyon analizi.....	24
2.5.2.4. Çoklu tekrarlayan faktör ile regresyon analizi	24
2.5.2.5. Nominal ve tekrarlanabilir değişkenlerle regresyon (ANCOVA)	25
2.5.2.6. Lineer olmayan modeller	25
2.5.2.7. F2 Benzerlik Faktörü.....	26
2.5.2.8. Veri madenciliği	26
2.5.2.9. FormRules Veri Madencilik Yazılımı.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Ön Formülasyon Çalışmaları	33
3.2. Çözünme Hızı Testi ve Miktar Tayini Analitik Metot Validasyonu	34
3.2.1. Doğrusallık.....	35
3.2.2. Kesinlik	36
3.2.3. Doğruluk ve Seçicilik.....	37
3.2.4. Çözelti Stabilitesi	38
3.3. Çözünürlük Tayini	39
3.4. Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması	39
3.5. Bitmiş Ürüne Uygulanan Fiziksel ve Kimyasal Testler	40
3.5.1. Ortalama Ağırlık	40
3.5.2. Çap ve Yükseklik	40
3.5.3. Kırılma Kuvveti (Sertlik) Tayini.....	40
3.5.4. % Ufalanabilirlik (Friabilite) Tayini	41
3.5.5. Çözünme Hızı Testi	41
3.5.6. Miktar Tayini	41

3.6. Verilerin Nöro-Bulanık Mantık Kullanılarak Değerlendirilmesi	41
3.6.1. Verilerin Hazırlanması ve Analizi	42
3.6.2. Verilere Yönelik Eğitim ve Model Seçimi	42
3.6.3. Bulanık Mantıkla Kullanılan Setler	42
3.6.4. Eğitim Sonuçlarının İncelenmesi	43
3.6.4.1. Seçenekler	43
3.6.4.2. Tablolar	43
3.6.4.3. Grafik	44
3.6.5. Değerlendirme.....	44
3.7. En Benzer Formülasyonla Farklı pH Çözünme Hızı Çalışması	44
4. BULGULAR.....	45
4.1. Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	45
4.2. Analitik Metot Validasyon Çalışmasına Ait Bulgular	45
4.2.1. Doğrusallık.....	45
4.2.2. Kesinlik	46
4.2.3. Doğruluk ve Seçicilik.....	47
4.2.4. Çözelti Stabilitesi	47
4.3. Çözünürlük Tayini Sonuçları	48
4.4. Bitmiş Ürüne Uygulanan Fiziksel ve Kimyasal Testler	48
4.4.1. Ortalama Ağırlık	48
4.4.2. Çap ve Kalınlık	49
4.4.3. Kırılma Kuvveti (Sertlik) Tayini.....	50
4.4.4. % Ufalanabilirlik (Friabilite) Tayini	50
4.4.5. Çözünme Hızı	51
4.4.6. Miktar Tayini	69
4.5. Verilerin Yapay Sinir Ağları Kullanılarak Değerlendirilmesine Ait Bulgular	70
4.6. En İyi Eşleşme Sonuçları	74
4.7. En İyi Formülasyonun Farklı pH Çalışmaları.....	75
5. TARTIŞMA	81
KAYNAKLAR	88
ÖZGEÇMİŞ	98

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Dünya Piyasasındaki Alfuzosin hidroklorür preparatları.....	5
Tablo 2-2: Hidrofiliks matris tabletlerden etkin madde salımını etkileyen faktörler	13
Tablo 2-3: Kaliteye Yönelik ICH Rehberleri	19
Tablo 2-4: Veri kalite madenciliği bilgisayar uygulamaları.....	28
Tablo 3-1: Ön formülasyon çalışmalarına ait birim formüller	33
Tablo 3-2: Alfuzosin plasebo formülasyonları	37
Tablo 3-3: Hazırlanan formülasyonlara ait birim formül ve baskı kuvvetleri.....	40
Tablo 4-1: Hazırlanan ön formülasyonlara ait numunelerin zamana karşı yüzde (%) cinsinden çözünme hızı sonuçları	45
Tablo 4-2: Doğrusallık çalışmasından elde edilen Konsantrasyon (mg/ml) / Absorbans tablosu.....	46
Tablo 4-3: Alfuzosin hidroklorür kesinlik parametresi sonuçları.....	47
Tablo 4-4: Plasebo 1 (HPMC) ile hazırlanan numunelere ait bulgular	47
Tablo 4-5: Plasebo 2 (Ksantan zamkı) ile hazırlanan numunelere ait bulgular.....	47
Tablo 4-6: Çözelti stabilitesine ait bulgular.....	48
Tablo 4-7: Çözünürlük tayinine ait bulgular.....	48
Tablo 4-8: Ortalama ağırlık ölçümüne ait bulgular (n=10)	49
Tablo 4-9: Çap ve kalınlık ölçümüne ait bulgular (n=10)	49
Tablo 4-10: Kırılma kuvveti (sertlik) tayinine ait bulgular (n=10)	50
Tablo 4-11: % Ufalanabilirlik (Friabilite) tayinine ait bulgular (n=20)	51
Tablo 4-12: Referans ürüne ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	51
Tablo 4-13: F1'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	52
Tablo 4-14: F2'ye ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	53
Tablo 4-15: F3'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	54
Tablo 4-16: F4'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	55
Tablo 4-17: F5'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	56
Tablo 4-18: F6'ya ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	57
Tablo 4-19: F7'ye ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	58
Tablo 4-20: F8'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	59
Tablo 4-21: F9'a ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	60

Tablo 4-22: F10'a ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	61
Tablo 4-23: F11'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	62
Tablo 4-24: F12'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	63
Tablo 4-25: F13'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	64
Tablo 4-26: F14'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	65
Tablo 4-27: F15'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	66
Tablo 4-28: F16'ya ait çözünme hızı testi bulguları (n=3).....	67
Tablo 4-29: 16 Formülasyonun referans ürün ile karşılaştırılması sonucu F2 değerleri	69
Tablo 4-30: Miktar tayinine ait bulgular.....	69
Tablo 4-31: FormRules çalışma şartları.....	70
Tablo 4-32: FormRules program sonuçları.....	71
Tablo 4-33: Formülasyon benzerlik sonuçları.....	75
Tablo 4-34: F16 pH 1.2 çözünme hızı sonuçları (n=3).....	76
Tablo 4-35: Referans ürün pH 1.2 çözünme hızı sonuçları (n=3)	76
Tablo 4-36: F16 pH 4.5 Çözünme Hızı sonuçları (n=3).....	77
Tablo 4-37: Referans ürün pH 4.5 Çözünme Hızı sonuçları (n=3)	78
Tablo 4-38: F16 pH 6.8 Çözünme Hızı sonuçları (n=3).....	79
Tablo 4-39: Referans ürün pH 6.8 Çözünme Hızı sonuçları (n=3)	79
Tablo 4-40: pH 1.2, 4.5 ve 6.8 Çözünme Hızı f2 Sonuçları	80

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Alfuzosin hidroklorür	3
Şekil 2-2: Disolüsyon vasatının girişi sonrası hidrofilik matrisi	11
Şekil 2-3: Mikrokristal selüloz	14
Şekil 2-4: Laktoz monohidrat	15
Şekil 2-5: Hidroksipropil metil selüloz.....	16
Şekil 2-6: Ksantan zımkı	17
Şekil 2-7: Kalite risk yönetimi modeli.....	21
Şekil 3-1: Üretim akış şeması	34
Şekil 4-1: Alfuzosinin hidroklorür doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğri grafiği.....	46
Şekil 4-2: Referans ait çözünme hızı profili	52
Şekil 4-3: F1 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	53
Şekil 4-4: F2 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	54
Şekil 4-5: F3 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	55
Şekil 4-6: F4 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	56
Şekil 4-7: F5 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	57
Şekil 4-8: F6 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	58
Şekil 4-9: F7 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	59
Şekil 4-10: F8 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	60
Şekil 4-11: F9 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	61
Şekil 4-12: F10 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	62
Şekil 4-13: F11 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	63
Şekil 4-14: F12 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	64
Şekil 4-15: F13 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	65
Şekil 4-16: F14 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	66
Şekil 4-17: F15 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	67
Şekil 4-18: F16 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri.....	68
Şekil 4-19: FormRules program submodel örnekleri	74
Şekil 4-20: F16 ve Referans ürün karşılaştırmalı pH 1.2 çözünme hızı grafiği	77
Şekil 4-21: F16 ve referans ürün karşılaştırmalı pH 4.5 çözünme hızı grafiği.....	78
Şekil 4-22: Formülasyon 16 – referans ürün karşılaştırmalı pH 6.8 çözünme hızı grafiği..	80

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- ANDA: Kısaltılmış yeni ilaç başvurusu
- ANOVA: Varyans analizi
- BIC: Bayes bilgi kriteri
- CMC: Kimya, Üretim ve Kontrol
- CTD: Ortak teknik doküman
- EP: Avrupa Farmakopesi
- FDA: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
- HEC: Hidroksietil selüloz
- HPC: Hidroksipropil selüloz
- HPMC: Hidroksipropil metil selüloz
- HPMCP: Hidroksipropil metil selüloz ftalat
- ICH: Uluslararası uyum harmonizasyonu
- MCC: Mikrokristal selüloz
- MDL: Minimum tanımlayıcı uzunluğu
- OGD: Jenerik İlaç Ofisi
- PEO: Polietilen oksit
- PEG: Poli etilen glikol
- PVA: Polivinil alkol
- PVC: Polivinil klorür
- PVP: Polivinil prolidon
- QbD: Tasarım ile Kalite (Quality by design)
- QbR: Kalite temelli gözden geçirme
- SRM: Yapısal riski en aza indirilmesi
- USP: Amerikan Farmakopesi
- WHO: Dünya Sağlık Örgütü
- YZ: Yapay zeka

ÖZET

Mesut, B. (2011). Nöro-Bulanık Mantık Yardımı İle Alfuzosin HCl İçeren Tablet Formülasyonlarının Tasarım Çalışması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada Alfuzosin HCl'in değiştirilmiş salım formülasyonunun, nöro-bulanık mantık uygulaması kullanılarak tasarlanması amaçlanmıştır.

Alfuzosin HCl, selektif α - adrenerjik reseptör antagonistidir ve semptomatik benign prostat hipertrofinde kullanılmaktadır. Dozu günde 3 defa 2,5 mg'dır, eğer gerekirse doz günde 10 mg'a kadar yükseltilebilir. Günde tek sefer uygulanan uzatılmış salım preparatı da mevcuttur. Türkiye'de ve dünyanın birçok ülkesinde hem hemen salım hem de uzatılmış salım yapan preparatları satılmaktadır.

Tasarım ile kalite (QbD) ürün, proses dizaynı ve geliştirilmesinde, üretim değişkenlerini ve formülasyonu kontrol etmek ve anlamayı sağlayan sistematik bilimsel bir yaklaşımdır. ICH Q8-Q9-Q10 kapsamında bulunan QbD yaklaşımı çerçevesinde formülasyonda kritik olan parametreler tespit edilerek tasarım çalışması şekillendirilmiştir.

Değiştirilmiş salım tabletler hazırlanırken kritik olan, polimer tipi (Hidroksi propil metil selüloz (HPMC) veya Ksantan zankı), polimer konsantrasyonu (HPMC: %65-75, Ksantan zankı: %45-55), baskı kuvveti (1000 – 2000 psi) ve kaydırıcı oranı (magnezyum stearat: %0,5 - 1) değiştirilerek farklı üretimler yapılmıştır. Bu tabletlere fiziksel (ortalama ağırlık tayini, sertlik testi, çap ve kalınlık tayini, % ufalanabilirlik testi) ve kimyasal (miktar tayini ve çözünme hızı testi) testler uygulanmış, elde edilen analiz sonuçları Intelligensys Ltd. şirketinin FormRules V3.32 Nöro-Bulanık Mantık yazılımına yüklenmiştir. Aynı analizlerin yapıldığı referans ürün Xalfu XL 10 mg Uzatılmış Salım Tablet (Generica) sonuçları da programa girilerek, yazılımdan referans ürüne en yakın formülasyonu değerlendirip tespit etmesi istenmiştir.

FormRules programının önerdiği formülasyona ve referans ürüne 3 farklı pH'da (1,2, 4,5, 6,8) çözünme hızı testi yapılmış ve sonuçlar F2 benzerlik testi ile karşılaştırılmış, programın önerdiği formülasyonun uygunluğu teyit edilmiştir.

Böylece yapay zeka teknolojilerinin ve QbD yaklaşımının ürün geliştirme safhasında geleneksel yöntemlere nazaran daha etkin ve faydalı olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Alfuzosin, Tasarımla kalite, yapay zeka, nöro-bulanık mantık, uzatılmış etkili salım sistemleri

ABSTRACT

Mesut, B. (2011). Alfuzosin HCl Tablet Formulation Design by Using Neuro-Fuzzy Logic. İstanbul University, Institute of Health Science, Pharmaceutical Technology Dept.. Master's Thesis. İstanbul.

In this study, the aim was designing Alfuzosin HCl modified release formulations by using neuro-fuzzy logic.

Alfuzosin HCl is an selective α -adrenergic receptor antagonist and it is used in symptomatic treatment of benign prostate hypertrophy. It is administered 2.5 mg dose three times a day and if it is necessary the dose can be increased till 10 mg a day.

Quality by Design (QbD) is a systematic and scientific approach used in product and process development in terms of production process variables determination and controlling the formulation. Within the framework of QbD approach included in the scope of ICH Q8-9-10 the critical formulation parameters are being determined and the design is being structured.

Different variations of the critical factors in terms of polymer type (Hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) or Xanthan gum), polymer concentration (HPMC: 65-75%, of xanthan gum: 45-55%), compression force (1000-2000 psi) and rate of lubricant (Magnesium stearate: 0,5%-1,0%) were considered during the production of the modified release tablets. Following production, the prepared tablets were tested for physical (average weight, tablet hardness, outer dimensions (diameter, thickness), friability) and chemical properties (assay, dissolution). Then, obtained test results were processed by FormRules V3.32 software (Intelligensys Ltd.) which is working on the basis of neuro fuzzy logic principles. In parallel, the same approach for physical and chemical properties testing were followed for the reference product; sustained release tablet Xalfu XL 10 mg (Generica İlaç A.Ş.), and similarly, the test results were processed by the same software. The aim was to generate "the best match" proposed formulation based on the evaluation and determination by the used software (FormRules V3.32).

After completion of the software run phase, dissolution tests at 3 different pH values (1,2; 4,5; 6,8) were performed with tablets of "the best match" formulation (F16) and the reference product. In order to measure the closeness between the profiles at each pH value separately, the obtained dissolution profiles were used to estimate the similarity factor f_2 so that the proposed formulation was confirmed.

As a conclusion, it is obvious that compared to the traditional methodologies the artificial intelligent technologies and QbD approach are quite more effective and helpfull in terms of product development studies.

Key Words: Alfuzosin, QbD, Artificial mind, neuro-fuzzy logic, sustained release systems

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alfuzosin α 1-adrenoseptör blokörüdür. Alt üriner bölgede etki eder ve bu sebeple bening prostatik hiperplazide tedavisinde üriner tıkanıklığın semptomlarını hafifletmek ve akut idrar tutulmasını önlemek amacıyla kullanılır. (Martindale The Extra Pharmacopeia 1996)

Değiştirilmiş salım yapan ilaç tasarımında terapötik uygulamayı yavaş ve devamlı ilaç salımı yaparak sağlamak amaçlanmıştır, bu durum aynı zamanda hasta uyuncunda da büyük artış sağlar (Abdul ve Poddar 2004).

Hidrofilik matriks ilaç molekülünün bir iskelet yapısı içinde, içinde hidrofilik polimerinde bulunduğu (selüloz türevleri, sodyum aljinat, ksantan zamkı, polietilen oksit veya karbopol) su ile teması halinde şişen, bir veya daha fazla yardımcı madde ile beraber homojen dağılımıdır (Maderuelo ve ark.).

QbD ürün, proses dizaynı ve geliştirilmesinde, üretim değişkenlerini ve formülasyonu kontrol etmek ve anlamayı sağlayan sistematik bilimsel bir yaklaşımdır. 2006 yılında, QbD ICH Q8 (Farmasötik Gelişim), Q9 (Kalite Risk Yönetimi) ve Q10 (Farmasötik Kalite Sistemi) rehberleri içerisine güncellemeyle dahil edilmiştir.

QbD paradigması altında, ürün hasta gereksinimlerini karşılamak için tasarlanır, proses sürekli olarak ürün kritik kalite vasıflarını karşılamak için tasarlanır, başlangıç malzemelerinin ve proses parametrelerinin ürün kalitesi üzerine etkisi anlaşılır, proses değişkenlerinin kritik kökenleri tanımlanır ve kontrol edilir, proses sürekli gözlemlenir ve güncelleyerek zaman içinde sürekli kaliteye olanak sağlar (Qiu ve Zhang 2009 pp.501-517).

Ürün ve proses kalitesini arttırmak için her ne kadar geleneksel veri analiz araçları başarıyla kullanılsada, günümüzde endüstride veri setlerinden veri madenciliği yapacak etkili, bilgisayar sistemleri vardır.

Veri madenciliği, bazen veritabanında bilgi araştırma olarak ta bilinir, enformasyon ve bilgiyi otomatik olarak verilerden bilgisayar teknolojilerini, özellikle yapay zeka (YZ) kullanarak modelleme ve kural oluşumu ile çıkaran bir işlemdir.

FormRules V3.32 Intelligensys Ltd. şirketinin ticari bir veri madenciliği yazılım paketidir.

Bu alışmada Alfuzosin HCl'in değiştirilmiş salım formülasyonunun, farklı polimer tipi, polimer konsantrasyonu, baskı kuvveti ve kaydırıcı konsantrasyonları ile üretilerek, FormRules V.3.32 nöro-bulanık mantık uygulamasında en uygun formülasyonunun tasarlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alfuzosin Hidroklorür Hakkında Genel Bilgi

Alfuzosin hidroklorür, selektif alfa- adrenerjik reseptör antagonistidir ve semptomatik benign prostat hipertrofinde kullanılmaktadır (Guay 2004).

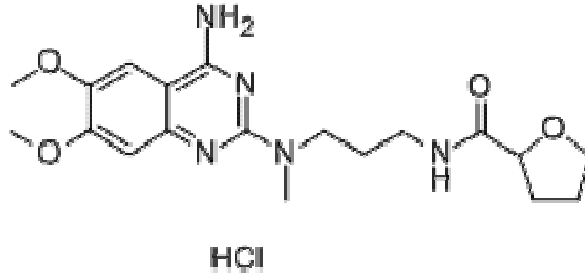
Kimyasal ismi:

N-[3-[4-amino-6,7-dimetoksikinazolin-2-il(metil)amino]propil]tetrahidro-2-furamid hidroklorür (Martindale The Extra Pharmacopeia 1996).

Kapalı Formülü:

$C_{19}H_{27}N_5O_4$, HCl

Açık Formülü:



Şekil 2-1: Alfuzosin hidroklorür

Molekül Ağırlığı:

425.9 g

pKa Değeri:

8.1 (Roni ve ark. 2009)

Karakteri:

Beyaz veya hemen hemen beyaz renkte kristal yapılı tozudur. Hafif higroskopik özellik gösterir, suda çok çözünür, alkolde kısmen çözünür ve metilen klorürde pratikte çözünmez (EP6).

pH: %2'lik sulu çözeltisinin pH'sı 4.0 – 6.0'dır (EP6).

Optik çevirme: %2'lik sulu çözeltisinin; $-0,10^\circ$ 'den $+0,10^\circ$ 'ye kadar (EP6).

Farmakolojik Özellikleri:

Alfuzosin α 1-adrenoseptör blokörüdür. Alt üriner bölgede etki eder ve bu sebeple “bening prostatik hiperplazi” tedavisinde üriner tıkanıklığın semptomlarını hafifletmek ve akut idrar tutulmasını önlemek amacıyla kullanılır.

Alfuzosin, oral yoldan alındıktan hemen sonra hızla emilir ve 0.5 – 3 saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Biyoyararlanımı yaklaşık % 64’tür. Değiştirilmiş salım yapan tabletlerin yemekten sonra kullanımı durumunda absorpsiyon artar. Büyük bölümü karaciğerde, sitokrom P450 izoenzim CYP3A4 tarafından, metabolizasyona uğrar. Metabolitleri inaktiftir ve safra üzerinden feçesle atılır. Sadece % 11’i değişmeden idrarla atılır. Plazma eliminasyon yarı ömrü 3 – 5 saattir. %90’ı plazma proteinlerine bağlanır.

Alfuzosin ağız yolundan hidroklorür tuzu halinde uygulanır. Diğer α 1-adrenoseptör blokörlerinde olduğu gibi, bazı hastalarda ilk uygulama sonrası kollapsa neden olabilir, bu nedenle riski azaltmak amacıyla ilaç yatmadan önce alınmalıdır. Karaciğer veya böbrek hastalığı olanlarda ilaç dozu azaltılmalıdır. Yaşlılarda başlangıç dozu düşük verilmelidir.

Bening prostatik hiperplazide alfuzosin hidroklorürün dozu günde 3 defa 2.5 mg’dır, gerekirse doz günde 10 mg’a yükseltilebilir. Yaşlılarda ve hipotansiyon hastalarında günde 2 defa 2.5 mg’lık doz uygulanması önerilir. Değiştirilmiş salım preparatları yemeklerden sonra günde 1 defa alınabilir.

65 yaş üstü akut idrara çıkma hastalığı olan kişilerde, 3-4 günde, günde tek sefer 10 mg’lık modifiye salım tableti verilebilir (Martindale The Extra Pharmacopeia 1996).

Amerikan sağlık politikası ve araştırma rehberi α blokörlerini bening prostatik hiperplazi tedavisinde ilk seçenek olarak önermektedir (Liu 2008) ve 1980’lerden beri bening prostat hiperplazi tedavisinde kullanılmaktadırlar (Paolone 2010).

Türkiye Piyasasındaki Preparatları:

Türkiye piyasasında Alfuzosin hidroklorür etkin maddesi içeren modifiye salımlı preparatları;

- Xatral XL 10 mg Denetimli Salım Tableti (Sanofi Aventis)
- Xalfu XL 10 mg Uzatılmış Salımlı Tablet (Generica) (Rx Media 2011).

Dünya Piyasasındaki Preparatları:

Dünya piyasasında bulunan müstahzarlar Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2-1: Dünya Piyasasındaki Alfuzosin hidroklorür preparatları

Ülke	Ticari İsmi
Arjantin	Dal faz, UroXatral
Avusturya	Urion, Xatral
Belçika	Xatral
Brezilya	Xatral
Kanada	Xatral
Şili	UroXatral
Danimarka	Xatral
Finlandiya	Xatral
Fransa	Urion, Xatral
Almanya	Urion, UroXatral
Yunanistan	Xatral
Hong-Kong	Xatral
Macaristan	Alfetim
İrlanda	Xatral
İsrail	Xatral
İtalya	Benestan, Mittoval, Xatral
Malezya	Xatral
Meksika	Xatral
Hollanda	Xatral
Norveç	Xatral
Portekiz	Benestan
Rusya	Dal faz
Güney Afrika	Xatral
Singapur	Xatral
İspanya	Alfetim, Benestan, Dalfaz, Unibenestan
İsveç	Xatral
İsviçre	Xatral
Tayland	Xatral
İngiltere	Xatral
Amerika	UroXatral
Venezüella	Xatral

2.2. Değiştirilmiş Salımlı Sistemler Hakkında Genel Bilgi

2.2.1. Değiştirilmiş Salımlı Sistemlerin Tanımı, Avantaj ve Dezavantajları

Uzun yıllar ilaç alanındaki çalışmaların başlıca amacı, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül geliştirmek olmuştur. Ancak bu araştırmaların uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonucu vermemesi alternatif arayışları başlatmıştır. Bu arayışlardaki amaç, hastanın tedavisi yanısıra yaşam kalitesini arttırmaktır. İlaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir ve bu beklentilere en iyi yanıt veren değiştirilmiş salım sistemleridir.

Değiştirilmiş salım sistemlerinin alışılmış ilaç şekillerine olan üstünlükleri;

- Etkin maddenin plazma düzeyinin belirlenen süre belirli aralıkta sabit kalması
- Düşük dozlarla tedavi sağlanabilmesi dolayısıyla etkin maddenin yan ve toksik etkilerinin çok azalması (Sanchez-Lafuente ve ark. 2002) veya tamamen ortadan kalkması
- In vivo yarılanma ömrü kısa olan etkin maddelerin parçalanmasının önlenmesi ve yarılanma ömrünün uzaması
- Kontrollü salım sistemlerinin hedeflendirilebilmesi
- Hastaların yaşam kalitesinin artması ve hasta bakımının kolaylaşması

şeklinde sıralanabilir.

Değiştirilmiş salım sistemleri bugün birçok hastalığın tedavisinde başarı ile uygulanmaktadır. Ancak bu sistemlerin yararları yanı sıra bazı sakıncaları da vardır.

- Polimerin kendisinin veya parçalanma ürününün toksik etki veya biyolojik uyumsuzluk gösterme ihtimali
- Sistem vücuda verildikten veya yerleştirildikten sonra istenildiği an ilaç salımının durdurulamaması
- Polimer veya sistemin formülasyonu için gereken harcama fazla olabilir.
- Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaca uygun tek bir hazırlama yöntemi olmaması

Bu sakıncalardan bazılarıdır (Gürsoy 2002 pp 3-4).

Değiştirilmiş Salım sistemleri kendi içinde 2 gruba ayrılmaktadır (USP 32). Bunlar;

- Geciktirilmiş Salım Sistemleri: Mide ortamında etkin madde stabil olmadığından veya etkisiz hale geldiğinde veya etkin madde mide mukozasını tahriş ettiği durumlarda “enterik kaplama” kullanımı gerekmektedir. Bazı kaplamalar ilacın salımını tablet mideden geçene kadar geciktirirler. “Geciktirilmiş Salım” terimi farmakopede kullanılmaktadır ve her ürün için ilgili monografında ilacın salımı ve dağılımı hakkında bilgi verilir.

- Uzatılmış Salım Sistemleri: Uzatılmış salım tabletler, ilacın alımını takiben uzun bir süre boyunca ilaç etkin maddesinin salınacağı şekilde formüle edilmiştir. Bu dozaj formlarını ifade etmek için “uzatılmış-etki” (prolonged-action), “tekrarlanan-etki” (repeated-action) veya “sürekli-etki” (sustained-action) gibi ifadeler kullanılmaktadır. “Extended-release” (Uzatılmış salım) ifadesi farmakopede kullanılmakta olup, her ürün için salım özellikleri ilgili monografında tarif edilmektedir.

Değiştirilmiş salımlı sistemler bir çok farmasötik formda üretilebilmektedir. Bunlardan bazıları, oral sistemler (tablet, kapsül, pellet, enterik kaplı tablet, film kaplı tablet v.b.), mukozaya yapışan sistemler, oküler sistemler, nazal ve pulmoner sistemler, transdermal sistemler, vajinal ve rektal sistemler, kolona ilaç taşıyan sistemlerdir.

Ticari olarak dünyada ilk uzatılmış salım gösteren müstahazar, 1952’de piyasaya çıkan pellet içeren sert jelatin kapsüldür (Spansules, Smith Kline ve French). Daha sonra farklı strateji ve teknolojiler kullanılarak kontrollü ilaç salımı geliştirilmeye çalışılmıştır (Tiwari 2008, Kaynak: Maderuelo ve ark. 2011).

2.2.2. Hazırlama Yöntemlerine Göre Değiştirilmiş Salım Tabletlerin Sınıflandırılması

Oral yoldan alınan değiştirilmiş salım sistemleri teknolojileri 60 yıldan uzun süredir ilaç geliştirmede uygulanmaktadır ve günümüzde hem orjinator hemde jenerik firmalar için oldukça yaygın hale gelmiştir (Hamed ve Sakr 2001) (Qiu 2009 pp. 469-499).

Oral yoldan uygulanacak değiştirilmiş salım sistemlerinin hazırlanma ve salım mekanizmalarına göre sınıflandırılması;

- Matriks kontrollü sistemler
- Membran kontrollü sistemler
- Ozmotik pompa kontrollü sistemler

- Enterik kaplı sistemler
- Kolona hedeflendirilmiş sistemler
- Zaman kontrollü sistemler

şeklindedir.

2.2.2.1. Matriks Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde, etkin madde salım hızını kontrol eden materyel(ler) içinde homojen olarak dağıtılmıştır. Genellikle tablet (Barba 2009) şeklinde hazırlanır ve hazırlanışında etkin madde toz haldeki çözünmeyen polimerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyondan sonra veya polimer ile katı dispersiyonu hazırlandıktan sonra tablet basılır. Granülasyonda bilinen bağlayıcı maddeler veya polimerin çözündüğü fakat etkin maddenin çözünmediği çözücüler kullanılır (Dortunç pp. 151-175).

İlaç salımı ilaç difüzyonu ve/veya erozyonu mekanizması ile gerçekleşir (Acharya ve Park 2006). Salım hızını ayarlayan polimerin yapısına göre hidrofilik ya da hidrofobik matriks sistemler olmak üzere ikiye ayrılırlar (Qiu 2009 pp. 469-499).

Değiştirilmiş salım sistemleri arasında en yaygın olan, difüzyon ve çözünme kontrollü hidrofilik matriks ilaç salım sistemleridir, çünkü bu sistemleri formüle etmek ve üretmek daha kolaydır ve ucuzdur ayrıca iyi *in vitro- in vivo* korelasyon gösterirler. Bunların ışığında ve büyük moleküllü ilaçların hidrofilik yapıli matrislerinin oluşturulması mümkün olduğundan en yaygın kullanılan ilaç salım sistemleridir (Miranda ve ark. 2006, Huang ve ark. 2001, Kaynak: Kaynak: Maderuelo ve ark. 2011).

En yaygın kullanılan hidrofilik matriks tablet, temel tablet basım yöntemleri ile elde edilir. Matrislerin hazırlanması ile ilgili temel işlemlerin konvansiyonel tablet hazırlanmasında kullanılan yöntemlerden farkı yoktur, örneğin karıştırma ve bileşenlerin basılması gibi. Granülasyon öncesi karıştırma ve matriks tabletlerin kaplanması matriks tabletlerin üretiminde sıklıkla kullanılan tamamlayıcı bir işlemdir. Etkin madde ve salım sınırlayıcı polimer gibi diğer yardımcı maddelerde örneğin kaydırıcılar, seyrelticiler ve yapışma önleyicilerde genellikle formülasyona ilave edilir (Maderuelo ve ark. 2011).

2.2.2.2. Membran Kontrollü Sistemler

Bu tip preparatlarda etkin madde bir polimer membran ile kaplıdır (Dortunç pp. 151-175). Membran sistemlerde etkin madde ya katı olarak yada bir sıvı içerisinde yüksek

konsantrasyonda çözüldürülmüş olarak hazırlanır. Bu sistemlerden ilaç salımını etkileyen esas etkin faktör ise etkin maddeyi çevreleyen polimer tabakasıdır (Qiu 2009 pp. 469-499).

2.2.2.3. Ozmotik Pompa Kontrollü Sistemler

Membran kontrollü sistemlere oldukça benzer sistemlerdir, fakat bu sistemlerden etkin madde salımını difüzyonla membrandan sistemin içine giren sıvının yarattığı ozmotik basınç kontrol eder (Dortunç pp. 151-175).

2.2.2.4. Enterik Kaplı Sistemler

Enterik kaplı salım sistemlerinde ilaç etkin maddesinin salımı dozaj formunun mideyi terk etmesinden sonra başlar. Bu tip salım film kaplama, kapsül yada ozmotik kontrollü sistem ile sağlanır (Qiu 2009 pp. 469-499).

2.2.2.5. Kolona Hedeflendirilmiş Sistemler

Kolona hedeflendirilmiş sistemlerde salım, kalın bağırsağa gelen ilacın hemen veya uzatılmış etki ile etkin maddeyi salması esasına dayanır. Kolona hedeflendirme çalışmalarında pH'ya duyarlı yada yavaş erozyona uğrayan polimerler, şişme veya ozmotik zamana bağlı kontrollü sistemler ve bağırsak bakterileri tarafından parçalanmış taşıyıcılar kullanılmaktadır (Qiu 2009 pp. 469-499).

2.2.2.6. Zaman Kontrollü Sistemler

Sirkadyen ritme veya değişen metabolik ihtiyaçlara cevap vermek üzere ilacı uygun zamanda salacak şekilde kontrol eden bu sistemlerdir (Dortunç pp. 151-175).

2.2.3. Değiştirilmiş Salım Tabletlerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimerler

Değiştirilmiş Salım sistem geliştirilirken kullanılan polimerler, kontrollü salımı sağlayan ana mekanizma olduğundan oldukça önemlidir. Polimerler doğal (Ksantan zamkı, aljinat v.b), modifiye edilmiş doğal ürünler (selüloz eterleri ve esterleri v.b.) veya sentetik (metakrilik ester kopolimerleri) olabilir (Qiu 2009 pp. 469-499).

Kullanılacak salım sistemlerine göre de polimerleri sınıflandırmak mümkündür. Bunlar;

- Matriks sistemlerde kullanılan hidrofilik polimerler:

- (1) Non-iyonik çözünebilir selüloz eterleri: Hidroksipropil metil selüloz (HPMC)(Ghimire ve ark. 2010), Hidroksipropil selüloz (HPC), Hidroksietil selüloz (HEC) ve türleri gibi.
- (2) Non-iyonik etilen oksit homopolimerleri: Polietilen oksit (PEO) ve türevleri gibi.
- (3) Polisakkaritlerin suda çözünebilir doğal zamkları: Ksantan zankı, aljinat, keçi boynuzu zankı v.b.
- (4) Akrilik asitin polialkenil alkol ile çapraz bağlı kopolimerleri ve yüksek moleküler ağırlığa sahip homopolimerlerinin suda çözünmeyen ama şişebilen, farklı partikül boyutunda ve bağ yapısında türevleri (Örn. Carbopol 974P, 934P v.b.)
- (5) Polivinil asetat ve povidon karışımı (Kollidon SR) (El-Arini 1998)
- (6) Çapraz bağlı yüksek amilozlu nişasta
- (7) İyonik metakrilat kopolimerleri (Euragit L30D v.b.)
 - Matriks sistemlerde kullanılan hidrofobik polimerler: Stearik asit, lauril-, setil-veya setostearil alkol, gliseril behenat, karnauba mumu, kandelila mumu, mikrokristalin mumu, amonum metakrilat kopolimerleri (Euragit® RL100, Eudragit® PO), etil selüloz (Ethocel®), selüloz asetat (CA-398-10), selüloz asetat butirat (CAB-381-20), selüloz asetat propionat (CAP-482-20), çözünmeyen polimerlerin lateks dağılımı (Eudragit® NE-30D, RL-30D, RS-30D, Surelease®, v.b.)
 - Membran sistemlerde kullanılan polimerler: Suda çözünmeyen akrilik kopolimerleri, etilselüloz, polivinil asetat, amonum metakrilat kopolimerleri (Eudragit® NE-30D, RL-30D, RS-30D, v.b.)
 - Ozmotik pompa sistemlerinde kullanılan polimerler: Selüloz asetat ve türevleri, PEG, PVA, PVC, v.b.
 - Geciktirilmiş salım sistemlerinde kullanılan polimerler: Doğal kaynaklı şelak ve zein, selüloz ve metakrilik asit kopolimerlerinin türevleri (selüloz asetat ftalat, hidroksipropil metil selüloz ftalattır (HPMCP)). (Qiu 2009 pp. 469-499).

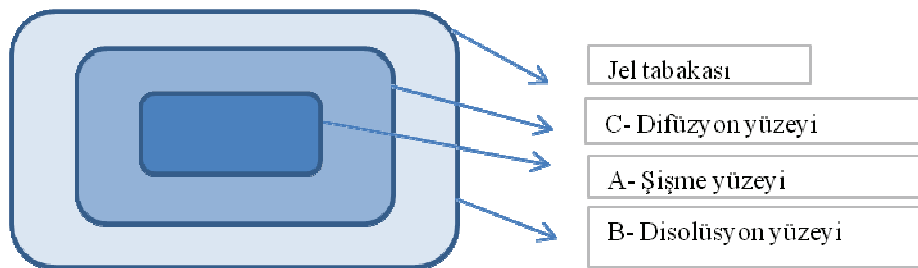
2.2.4. Etkin Madde Salım Mekanizmasına Etki Eden Faktörler

Hidrofilik matriks, ilaç molekülünün bir iskelet yapısı içinde, hidrofilik polimerin de bulunduğu (selüloz türevleri, sodyum aljinat, ksantan zankı, polietilen oksit veya karbopol) su ile teması halinde şişen, bir veya daha fazla yardımcı madde ile beraber homojen dağılımıdır.

Üretimde kullanılan polimerlerin hızlı “jelleşmesi” sayesinde, hidrofilik matrisin su ile teması sonucu tablet dağılmak yerine hidrate olur. Bu hidrasyon, (polimer zincirinin gevşemesi: 37°C’de camsı geçiş sıcaklığında (Tg) azalma) çözücü girişinin sonucu olarak polimer moleküllerinin büyüklüğünün artışı nedeniyle, polimer jel tabakası olarak bilinen kristal durumundan elastikimsi durumuna geçtiği bir bölge oluşturur. Çeşitli transport mekanizmaları bu jel tabakasından geçişte yer alır, bunlar: suyun girişi ve sistemin dışına ilaç çıkışı ve matriks erzyonudur (Maderuelo ve ark. 2011).

Zamanla jel tabakası kalınlığı arttığında daha fazla su sisteme girer. Aynı zamanda, matriks erozyon başladıktan sonra, yüzeyde bulunan bir çok polimer zinciri içinde diğerlerinden daha erken hidrate olanlar devamlılığını kaybedene kadar kademeli olarak gevşer.

Matriksin içine bu sıvı penetrasyonu ile birlikte Şekil 2.2’de gösterilen matriks disolüsyonu işlemi ile sonradan kaybolan, tabakalaşma, oluşur (Colombo ve ark. 1999,Kaynak: Maderuelo ve ark. 2011).



Şekil 2-2: Disolüsyon vasatının girişi sonrası hidrofilik matriks

A- Şişme yüzeyi; Matriks içine suyun girmesiyle, polimer kristal durumdan hidrate yada jelimsi duruma geçer. Bu yüzey kristal durumu (camsı bölüm) hidrate yada jelimsi (kauçuğumsu bölüm) olandan ayırır.

B- Erezyon yüzeyi veya disolüsyon yüzeyi; Bu bölüm jelimsi kısmı çözücünden ayırır.

C- Difüzyon yüzeyi (Katı ilaç- ilaç çözelti sınırı); Bu bölüm şişme ve erozyon yüzeyleri arasındadır ve çözünmemiş katı ilaç içeren matriksi çözücü ortamda çözünmüş ilaç içeren jelimsi matriksi birbirinden ayırır.

Son dönemlerde Siepmann ve ark. içinde farklı prosesleri içeren uzatılmış salım formülasyonlarından ilaç salımını kullanarak mekanik gerçekçi modeller başlığıyla sınıflandırmışlardır. bunlardan bazıları şöyledir;

- Fick difüzyonu teorisi: Bu grup monolitik sistemleri içerir. Salım tamamen difüzyon prosesi ile kontrol edildir. Bu durumda sistem geometrisi ilaç salımı için kritiktir, matriks geometrisine göre farklı modeller geliştirilir
- Polimer şişmesi teorisi: Polimerin şişmesinin ilaç salım kinetiğini düzenlediği durumlarda geçerlidir. Bu, çoğunlukla HPMC'nin matris oluşturduğu durumlarda kullanılır (Genç ve ark. 1999), bu teoride jel tabakası kalınlığı ve polimer zincirlerinin hareket kabiliyeti ilaç salımını belirler
- Polimer şişmesi, polimer ve ilacın çözünme hızı teorisi
- Polimer degradasyonu ve erezyonu teorisi: Degradasyon polimer zincirlerinin kırılması ve polimerin başlangıç miktarından erezyonla kayıptır. Bu durumda matematik modeller ile polimer erezyonunun yüzeysel veya genel sistem için olup olmadığı ayırt edilir. (Siepman ve Siepmann 2008, Siepmann ve Peppas 2001)

Hidrofilik matriks yapılı sistemlerden etkin madde salımını etkileyen faktörler Tablo 2.2'de (Maderuelo ve ark. 2011) verilmiştir.

Tablo 2-2: Hidrofiliks matriks tabletlerden etkin madde salımmı etkileyen faktörler

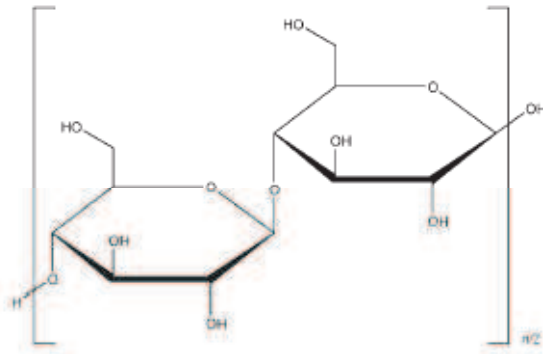
Etkin madde	<ul style="list-style-type: none"> - Molekül ağırlığı (Siepmann 2002) - Çözünürlük (Ford ve ark. 1987) - Partikül boyutu (Kabanda ve ark. 1994) - Doz
Polimer	<ul style="list-style-type: none"> - Tipi (Ebube ve ark. 2000) - Molekül ağırlığı (Siepmann ve ark. 2002) - Polimer karışımı - Polimerin yan zincir uzunluğu - Partikül boyutu - Viskozite - Polimerin kullanım oranı
Formülasyon	<ul style="list-style-type: none"> - Tablet şekli/ boyutu (Siepmann 1999,2002; Kaynak: Chirico ve ark. 2007) - Başka etkin madde varlığı - Başka yardımcı madde varlığı - Matriks içine sıkışmış hava - Tablet sertliği - Üretim metodu (Barmpalexis ve ark. 2011)
Çevresel faktörler	<ul style="list-style-type: none"> - Disolüsyon ortamı - Ortamın iyonik yükü - Sıcaklık - Matriks yapıya penetre olan su miktarı - Mikro çevre pH'sı

2.3. Çalışmada Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Genel Bilgi

2.3.1. Mikrokristal selüloz 101

Piyasada, Avicel PH; Cellets; Celex; cellulose gel; hellulosum microcrystallinum; Celphere; Ceolus KG; crystalline cellulose; E460; Emcocel; Ethispheres; Fibrocel; MCC Sanaq; Pharmacel; Tabulose; Vivapur isimleri ile bulunmaktadır.

Mikrokristalin selüloz saf, beyaz, kokusuz, tatsız, poröz partiküllerden oluşmuş kristal yapılu tozdur, parçalı depolimerize selülozdur. Çoğunlukla farklı boyut ve nem değerinde, farklı amaçlar için kullanılabilen ve farklı özellikleri olan türleri bulunmaktadır. Kimyasal yapısı Şekil 2.3'de gösterilmektedir.



Şekil 2-3: Mikrokristal selüloz

Büyük partikül boyutuna sahip olan türleri ilaç yapımında kullanılan makinelerde iyi akış özelliği gösteriler. Düşük nem içeriğine sahip olanlar ise neme hassas ürünlerin imalatında kullanılmaktadır.

Adsorban, süspansiyon ajanı, tablet ve kapsül dolgu maddesi ve tablet dağıtıcısı olarak kullanılmaktadır (Handbook of pharmaceutical excipient 2009).

MCC ve mikronize selüloz slag baskı veya roller kompaksiyon gibi kuru granülasyon ve kuru karışım formülasyonlarında çok yaygın olarak kullanılır (Kothari ve ar. 2002).

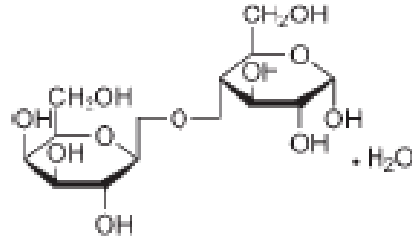
Avicel pH 101 (FMC), ilaç yapımında en yaygın kullanılanıdır, yaklaşık olarak ortalama 50 µm partikül boyutuna sahiptir, çoğunlukla tablet ve kapsüllerde dolgu maddesi/dağıtıcı/bağlayıcı olarak kullanılmaktadır, ayrıca ekstrüzyon / sferonizasyona yardımcı amaçlı da kullanımı vardır (Levis 2001).

2.3.2. Laktoz monohidrat

Piyasada, CapsuLac; GranuLac; Lactochem; lactosum monohydricum; Monohydrate; Pharmatose; PrismaLac; SacheLac; SorboLac; SpheroLac; SuperTab 30GR; Tablettose isimleri ile bulunmaktadır.

Amerikan Farmakopesi (USP 32) laktozu süttten elde edilen, bir galaktoz bir glukoz fonksiyonel grubu taşıyan doğal disaakarit olarak tanımlamaktadır.

Beyaz, kirli beyaz renklere partiküller veya tozdur. Kokusuz ama hafif tatlıdır. Kimyasal yapısı Şekil 2.4'te gösterilmektedir.



Şekil 2-4: Laktoz monohidrat

Kuru toz inhaler taşıyıcısı, liyofilizasyona yardımcı, tablet bağlayıcısı, tablet ve kapsül dolgu ve seyrelticisi olarak kullanılmaktadır (Handbook of pharmaceutical excipient 2009).

2.3.3. Krospovidone (Polivinil pirolidon CL)

Piyasada Crospovidonum; Crospopharm; crosslinked povidone; E1202; Kollidon CL; Kollidon CL-M; Polyplasdone XL; Polyplasdone XL-10; polyvinylpolypyrrolidone; PVPP; 1-vinyl-2-pyrrolidinone homopolymer isimleri ile bulunmaktadır.

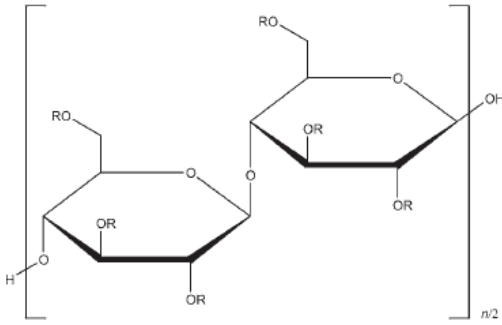
Krospovidon beyaz hemen hemen beyaz renkli, ince parçalı, akıcılığı iyi olan, pratikte tatsız, kokusuz veya neredeyse kokusuz, higroskopik tozdur.

Su, etanol ve kloroform gibi organik çözücülerde çözünebilir, yağ granülasyon ile yapılan üretimlerde de kullanımı vardır. Süper dağıtıcı olarakta bilinir (Handbook of pharmaceutical excipient 2009).

2.3.4. Hidroksipropil metil selüloz

Piyasada, Benecel MHPC; E464; hydroxypropyl methylcellulose; HPMC; hypromellose; Methocel; methylcellulose propylene glycol ether; methyl hydroxypropylcellulose; Metolose; MHPC; Pharmacoat; Tylopur; Tylose MO isimleri ile bulunmaktadır.

Hidroksipropil metil selüloz tatsız, kokusuz, beyaz veya kremi beyaz renkte fibröz veya granüler tozdur. Kimyasal yapısı Şekil 2.5'te gösterilmektedir.



R: H, CH₃, or CH₃CH(OH)CH₂

Şekil 2-5: Hidroksipropil metil selüloz

Hidroksipropil metil selüloz, biyoadeziv malzeme, kaplama ajanı, kontrollü salım ajanı, dağıtıcı ajan, çözünme hızı arttırıcı, emülsifiyan ajanı, emülsiyon stabilizatörü, uzatılmış salım ajanı, film yapıcı ajan, köpük ajanı, granülasyona yardımcı, modifiye salım ajanı, çözücü ajan, stabilizasyon ajanı, süspansiyon ajanı, tablet bağlayıcı, viskozite arttırıcı ajan olarak kullanılmaktadır (Handbook of pharmaceutical excipient 2009).

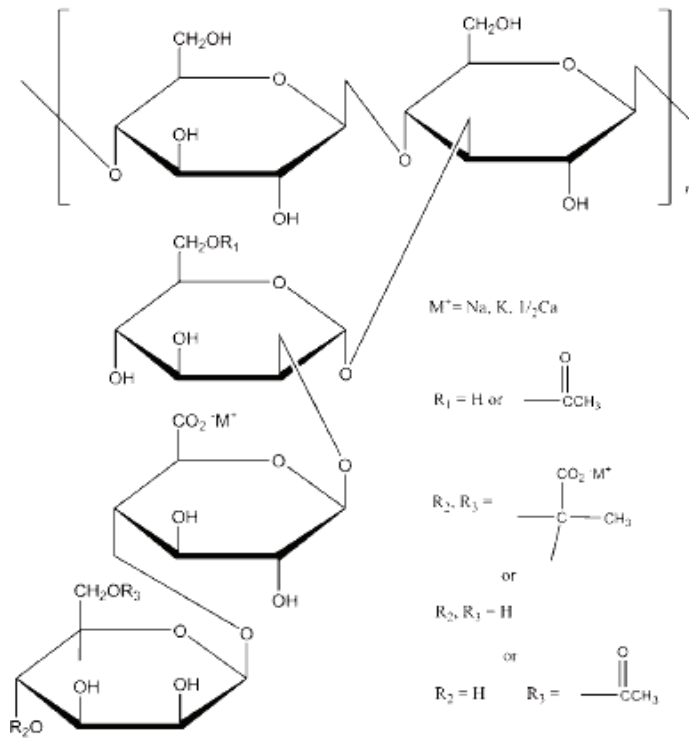
Onlarca yıldır hidrofilik polimerler içersinde formülasyonlarda en yaygın kullanılanları HPMC (hidroksipropil metil selüloz)'dir (Piriyaarasarth ve Sriamornsak 2011) (Ring ve ark. 2011). HPMC selüloz türevidir ve genellikle R süstitüenti metoksi (CH₃O) ve hidropropoksi (CH₂OCH(OH)CH₃) gruplarıdır (Rogers 2009 ,Kaynak: Maderuelo ve ark. 2011).

Yüksek moleküler ağırlığa sahip HPMC, matriks yapıllı hidrofilik dozaj formlarının üretiminde önem taşımaktadır (Hardy 2006) ve en yaygın kullanılan polimerdir (Alderman 19894; Kaynak: Hardy ve ark. 2007) (Nellore ve ark. 1998).

2.3.5. Ksantan Zamkı

Piyasad Corn sugar gum; E415; Grindsted; Keldent; Keltrol; polysaccharide B-1459; Rhodicare S; Rhodigel; Vanzan NF; xanthani gummi; Xantural isimleriyle bulunmaktadır.

Ksantan zamkı, doğal polisakarittir (Garcia-Ochoa ve ark. 2000, Rana ve ark. 2011), beyaz veya krem renkli, kokusuz, iyi akıcılıkta, ince toz yapısındadır. Kimyasal yapısı Şekil 2.6'da gösterilmektedir.



Şekil 2-6: Ksantan zankı

Ksantan zankı, jel yapıcı ajan, stabilizör ajan, süspansiyon ajanı, uzatılmış salım ajanı ve viskozite arttırıcı ajan olarak kullanılmaktadır (Handbook of pharmaceutical excipient 2009).

Ksantan zankı, oral ve topikal birçok üründe kullanılmakla birlikte, kontrol salımlı hidrofilik matriks tablet üretiminde de kullanılmıştır (Shalviri ve ark. 2010), örneğin; teofilin (Parfitt, 1999, Sekharan ve ark. 2009 Kaynak: Santos ve ark., 2004)), indometazin (Talukdar ve ark. 1998) ve sefalekssin (Alldred, 2003 Kaynak: Santos ve ark., 2004). Ayrıca daha spesifik olan kolona hedeflendirme (Ramasamy ve ark. 2011) çalışmaları vardır.

Ksantan zankı, HPMC ile karşılaştırıldığında HPMC'ye göre daha fazla ilaç salımı geciktirici etkisi vardır (Talukdar ve ark., 1996, Talukdar ve Kinget, 1997, Kaynak: Santos ve ark., 2004).

2.3.6. Magnezyum stearat

Piyasada Dibasic magnesium stearate; magnesium distearate; magnesii stearas; magnesium octadecanoate; octadecanoic acid, magnesium salt; stearic acid, magnesium salt; Synpro 90 isimleri ile bulunur.

Magnezyum stearat, çok ince, parlak beyaz, çöktürülmüş veya öğütülmüş, dokunularak hissedilemeyen düşük bulk yoğunluklu, karakteristik tatta ve steraik asitin belirgin kokusunu içeren tozdur. Cilde çabuk yapışır ve oldukça kaygan yapılıdır.

Tablet ve kapsüller için kaydırıcı olarak kullanılır (Handbook of pharmaceutical excipient 2009). Katı dozaj formlarında en fazla kullanılan lubrikanttır (Echimoto ve ark. 2010) (Wang ve ark. 2010).

2.4. İlaç Tasarımında Yeni Kılavuzlar

Dünya çapında kullanmak için ilaç üretiminin gelişmesine paralel olarak, farklı bölgelerdeki ruhsatlandırma otoritelerinin ürünler için istediği gerekliliklerin harmonizasyonu zamanla ivme kazanmıştır.

Uluslararası yönetmeliklerin gerektiği 1980'lerde kabul edilmiş, Avrupa Birliği tarafından oluşturulan başarılı bir pazar ile neler başarılabileceğini gösteririlmiştir. Avrupa, Japonya ve Birleşik Devletler arasında harmonizasyon olma ihtimali amacıyla görüşmeler başlamış, fakat 1989'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından İlaç Ruhsatlandırma Otoritelerine (Drug Refgulatory Authorities) yönelik yapılan konferansa kadar eyleme geçilememiştir. Konferansı takiben ilaç üreticileri için yeni bir yaklaşım, Uluslararası Harmonizasyon Kurumu (ICH) kavramı 1990 yılında bir toplantıda doğmuştur, düzenleyici otoriteler ve araştırmaya dayalı sanayi temsilcileri arasında ayrıntılı olarak ele alınıp, aynı tarihte yönetim komitesi kurulmuştur.

ICH'in ilk toplantısı 1991 yılında gerçekleştirilmiş ve ICH harmonizasyon süreci ile eş anlamlı hale gelmiştir, konferans yaklaşık 3 yıl sonrasında bölgesel workshoplarla düzenlenmiştir. Yönetim Komitesi, geliştirilen her bir rehber için tespit ve onaydan sorumludur.

ICH Rehberleri, Etkinlik (Klinik Testi ve Güvenlik Takibi), Güvenlik (Klinik Öncesi Toksikite), Kalite (İlaç Geliştirme ve Spesifikasyonlar) ve Multidisipliner (Düzenleyici İletişim) başlıkları altında toplanmıştır.(Branch 2005). ICH rehberlerine internet sitesinden ulaşılabilir.

ICH himayesi altında 11 adet kalite konulu rehber bulunmaktadır. Bu rehberler Tablo 2.3’de verilmiştir.

Tablo 2-3: Kaliteye Yönelik ICH Rehberleri

Q1	Stabilite
Q2	Analitik Validasyon
Q3	İmprüte
Q4	Farmakope
Q5	Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi
Q6	Spesifikasyonlar
Q7	İyi İmalat Uygulamaları (GMP)
Q8	İlaç Geliştirme
Q9	Kalite Risk Yönetimi
Q10	Farmasötik Kalite Sistemi
Q11	Etkin Madde Üretimi ve Geliştirilmesi

QbD yaklaşımı, Amerika Gıda ve İlaç İdaresi’nde (FDA) devam eden kalite girişiminin bir parçası olarak savunulan yaklaşımdır, “21. y.y. için Güncel İyi İlaç Uygulamaları (cGMP)” 2002 yılında ilaç ürün kalitesi ve üretimini modernize etmek ve arttırmak amacıyla duyurulmuştur. Geçen 6 yıldan uzun süredir, FDA Uluslararası Harmonizasyon Kurumu (ICH) ve endüstri ile paylaşılan bir vizyonun tamamlanması, kilit kavramlar ve genel girişim çerçevesinde iş birliği halindedir. Kritik kavramlar arasında ilaçta tasarımla kalite (QbD) vardır. QbD ürün, proses dizaynı ve geliştirilmesinde, üretim değişkenlerini ve formülasyonu kontrol etmek ve anlamayı sağlayan sistematik bilimsel bir yaklaşımdır. 2006 yılında, QbD ICH Q8 (Farmasötik Gelişim), Q9 (Kalite Risk Yönetimi) ve Q10 (Farmasötik Kalite Sistemi) rehberleri içerisine güncellemeyle dahil edilmiştir. 2007 yılında, FDA’nın Jenerik İlaç Ofisi (OGD) resmi olarak “Kalite Temelli Gözden Geçirme” yi (QbR), kimya, üretim ve kontrol (CMC) değerlendirmesini, Kısaltılmış Yeni

İlaç Başvurusuna (ANDA) dahil etmiştir (Yu 2007). QbR, QbD'nın içine dahil edilmiş, QbD'nın kilit elementi olan yeni kalite değerlendirme sistemidir. Başvuru sahiplerinin, QbD ilkeleri uygulayarak QbR sorularını yanıtlamak için, Ortak Teknik Doküman (CTD) kullanımlarını gerektirir. (Qiu ve Zhang 2009 pp 501-517).

2.4.1. Farmasötik Gelişim (ICH Q8)

ICH Q8, ICH M4 Ortak Teknik Doküman'ın (CTD) bölüm 3.2.P.2 Farmasötik Gelişim içeriğinin ne olması gerektiğini tanımlar.

Farmasötik Gelişim bölümü ürün gelişimi sürecinde ve üretiminde, bilimsel yaklaşım uygulaması ve kalite risk yönetiminde (ICH Q9) bilgi sunmak için fırsat sağlar. Önce piyasaya sürülecek olan ürün için uygulanır ve sonrasında ürün yaşam döngüsü boyunca yeni bilgi kazanımını desteklemek için güncellenebilir.

Farmasötik gelişimin amacı, kaliteli ürün ve üretim prosesi tasarlamak, üründen sürekli istenen performansı sunmaktır. Farmasötik gelişim çalışmalarından ve üretim deneyimlerinden elde edilen bilgi ve enformasyon tasarım alanı, spesifikasyon ve üretim kontrollerinde bilimsel yaklaşım sağlar.

Farmasötik geliştirme çalışmalarından elde edilen bilgi kalite risk yönetimi için temel oluşturur.(ICH Q8)

QbD paradigması altında, ürün hasta gereksinimlerini karşılamak için tasarlanır, proses sürekli olarak ürün kritik kalite vasıflarını karşılamak için tasarlanır, başlangıç malzemelerinin ve proses parametrelerinin ürün kalitesi üzerine etkisi anlaşılır, proses değişkenlerinin kritik kökenleri tanımlanır ve kontrol edilir, proses sürekli gözlemlenir ve güncelleyerek zaman içinde sürekli kaliteye olanak sağlar. Sonuç olarak, bilim, iş ve otoritenin hassasiyetleri son yıllarda rasyonel ürün geliştirmeye yönelik prensiplerin kabul edilmesini adaptasyonunu ve aciliyetini arttırmıştır (Qiu ve Zhang 2009 pp 501-517). QbD, yüksek kalitede ürüne çabuk ulaşmayı sağlar (Wechsler 2008; Kaynak: Verma ve ark. 2009).

2.4.2. Kalite Risk Yönetimi (ICH Q9)

Bu rehber, farmasötik kalitenin farklı alanlarına uygulanabilen kalite risk yönetimi araçları için örnekler ve prensipler sağlar. Bu yönler ürün etkin maddesi, ilaç ürünü, biyolojik ve biyoteknolojik ürünlerin (hammadde, solvent, yardımcı madde, ürün etiketleme materyelleri, biyolojik ve biyoteknolojik ürünleri içerir) tüm yaşam döngüsü

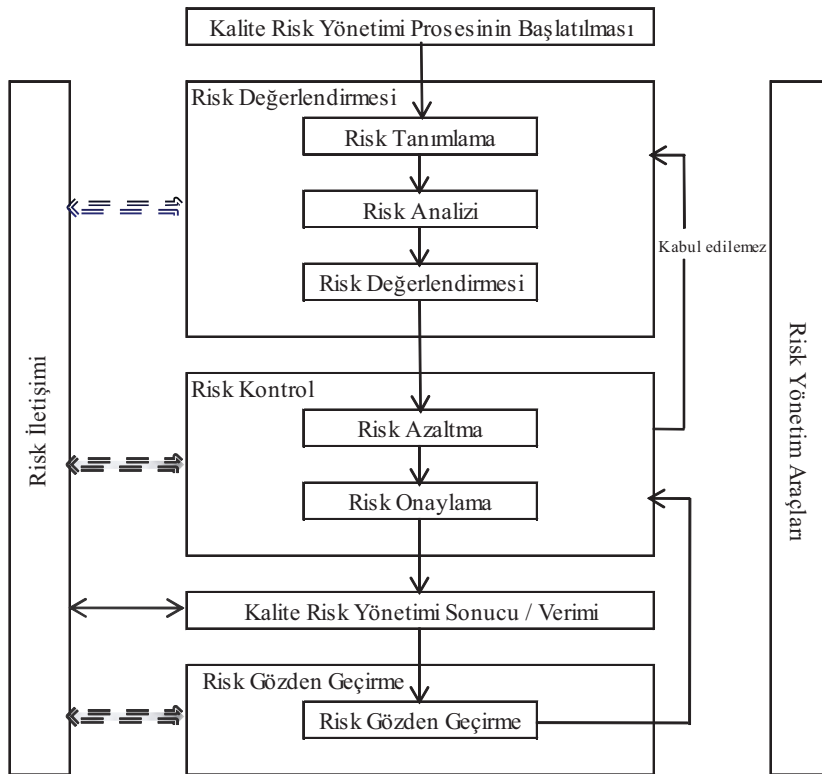
boyunca üretim, geliştirme, dağıtım ve denetleme ve arz/gözden geçirme işlemlerini kapsar.

Kalite risk yönetiminin temel ilkesi ise;

- Kalite riskinin değerlendirilmesi bilimsel bilgi temelli olmalıdır ve eninde sonunda hastanın korunması ile bağlantılı olmalıdır.
- Kalite risk yönetiminde çabanın, formalitenin ve dokümantasyonun seviyesi, risk seviyesi ile orantılı olmalıdır.

Kalite risk yönetimi, riskin değerlendirmesi, kontrolü, risk ile ilgili iletişim ve gözden geçirmede ürünün yaşam döngüsü boyunca ilgili sistematik bir yaklaşımdır. Kalite risk yönetimi için uygulanabilecek bir model şekil 2.7’de gösterilmektedir.

Şekil 2-7: Kalite risk yönetimi modeli



2.4.3. Farmasötik Kalite Sistemi (ICH Q10)

Bu rehber ilaç etkin maddesi, ilaç ürünü, biyolojik ve biyoteknolojik ürünlerin yaşam döngüsü boyunca üretim ve geliştirmesini destekleyen sistemler için geçerlidir.

Q10 modelinin uygulanması, bölgesel gmp gereksinimlerini tamamlamak veya geliştirmek üç ana hedefler başarı ile sonuçlanabilir.

- Ürünü anlama
- Kontrolü bir durum kurmak ve sürdürmek
- Sürekli iyileştirmeyi kolaylaştırmak (ICH Q10)

2.5. Farmasötik Çalışmalarda Yapay Zeka Uygulamaları

2.5.1. İstatistik

İstatistik; toplama, sınıflandırma, sunma ve verilerin yorumlanması, özellikle toplum ve devlet işleri ile ilgili sayısal verilerin yorumlanması alınında zamanla bilinir oldu.

Herkes ölçümler yapar ve onları karar almakta kullanır. Karar almak için sayılar kullanıldığında, hata yapmak için risk alınır, çünkü bütün sayılar az veya çok güvenilmezdir.

Ölçüm yapıldığında emin olunacak tek şey ise ölçümün yanlışlığıdır. Ölçümü yapılan şey önemli ise, bir süre sonra başka biri, daha doğru ve daha kesin değerlerle o konuda ölçüm yapacaktır. Bu noktada emin olunacak tek konu ise tekrar yapılan ölçümünde yanlış olduğudur, belki sadece ilk ölçüm kadar hatalı olmayacaktır. Burada önemli olan yapılan ölçümlerin gerçeğe ne kadar yakın olduğu ve hatalı ölçümlerde ne kadar risk olduğudur.

Karar almak için ölçüm dataları kullanıldığında, dataların özetlenmesi ve sunumu için istatistiksel teknikler kullanılır, ve gerçek değerler ile bulunan ölçümler arasında, çıkarım istatistiksel metotlar ile yapılır.

Ölçümlerden elde edilen dataların sınıflandırılması 3 şekilde olur. Bunlar; Nominal (kategorileştirme yada sınıflandırma), Ordinal (karşılaştırma) ve Nümerikal (sayısal) datadır. Çoğunlukla bilim adamlarının kullandığı data biçimi sayısal datadır. Her data tipi için farklı istatistiksel metot ve teknikler bulunur.

Elde edilen datalar grafiksel olarakta gösterilebilmektedir. Grafiksel gösterimlerden bazıları, bar, dilim ve histogramdır (Porter 2009 pp 219-262).

2.5.2. İstatistik modelleri

Günümüzde ilaç endüstrisinde uygulanmaya başlayan istatistiksel deneysel tasarımın temellerinin 20 yy. başında tarımcılıkta uygulandığı Ronald Fisher’ın 1935 yılındaki yayınından anlaşılmaktadır.

Farmasötik uygulamalarda elde edilen dataları yorumlamak için kullanılan temel istatistik prensipleri Regresyon modeli ve ANOVA’dır (analysis of variance- varyans analizi).

Regresyon modeli ve ANOVA arasında ki tek gerçek fark tasarım matrisidir. Regresyon modeli geleneksel olarak tekrarlanan sayısal tasarım değişkenlerini, ANOVA modelleri çoğunlukla sınıflandırma tasarım değişkenlerini kullanılmaktadır (Porter 2009 pp 219-262).

2.5.2.1. Tek nominal faktör ile tek yön ANOVA

ANOVA modelinin basitleştirilmiş şekli “hücre ortalamaları” gibi ifade edilir (2-1):

$$y_{ij} = \mu_i + e_{ij} \quad (2-1)$$

Nominal faktörün i farklı seviyelerinin her biri için ortalama yanıtları farklı hesaplandığında, veya “faktör etki” modelinde (2-2):

$$y_{ij} = \mu + t_i + e_{ij} \quad (2-2)$$

Tüm ortalamalar ilk kez hesaplandığında, ve sonrasında nominal faktörün her bir farklı değeri nedeniyle ayrı hesaplanır. Her iki durumda, 2 gibi düşük olabilir ve maksimum j değerinin her bir seviye için aynı olması gerekmez. Eğer $i=2$ ise, 2 farklı örneğin ortalamalarının karşılaştırılması Student t testi ile kullanımı ile aynıdır. Hücre ortalamaları modeli $i=1$ olduğunda ölçüm çiftleri arasında ki farkı, sınıflandırma faktörünün iki farklı seviyesinde karşılaştırmak için kullanılabilir, bu Student t test çiftinin iki örnek arasında ki farkı karşılaştırmak için olan kullanımına denktir (Porter 2009 pp 219-262).

2.5.2.2. Çift nominal faktör ile çift yön ANOVA

Çift yön modeli iki nominal faktör içerir. Hücre ortalamaları modeli tek yön modeli ile aynıdır, fakat tabii ki sonuçların ortalamalarının yorumlanması farklıdır. En kullanışlı faktör etki modeli denklem 2-3'te gösterilmektedir:

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + e_{ijk} \quad (2-3)$$

Bu model, AB etkileşiminin yanında, A ve B faktörlerinin esas etkilerinin açıkça tahmin edilmesine izin verir. Çoğunlukla, çift yön ANOVA modeli, iki faktörün etkileşiminin önemli olup olmadığının tespit edilmesi gerektiği durumlarda seçilir, eğer etkileşim önemli değilse deneysel yanıt üzerindeki etkilerinin bağımsız ve ilave olduğu düşünülür (Porter 2009 pp 219-262).

2.5.2.3. Bir tekrarlayan faktör ile regresyon analizi

En basit regresyon modeli denklem 2-4'te belirtilen modeldir.

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_j + e_i \quad (2-4)$$

Deneysel kontrol faktörünün tekrarlayan sayı değeri olması dışında, tek yön modeline benzerdir ve kontrol faktörü ile ölçüm sonuçları arasında fonksiyonel ilişki (orantılı ilişki) olduğu kabul edilir. Deneysel veya tasarımsal olarak kontrol edilen "Faktör" ve "Değişken" terimleri modeli açıklarken, anektodal olarak birbirlerinin yerine kullanılır. Bazı yazarlar nominal ölçek tasarım etkenlerini (sınıflandırma değişkenleri) ve tekrarlayan değişken tasarım etkenlerini (sayısal değişkenler) ifade ederken faktör kelimesini kullanmayı tercih etmektedir. Okuyucuların modeli tam olarak anladığından emin olmak için, tasarım etkeni olarak çalışılan verinin nominal (sınıflandırma) veya ilerleyen değişken olduğunu kesin olarak belirtmek gerekir (Porter 2009 pp 219-262).

2.5.2.4. Çoklu tekrarlayan faktör ile regresyon analizi

İki veya daha fazla sayıda tekrarlayan durağan olmayan faktör olabilir, bu durumda biraz daha karmaşık modeller (2-5) kullanılabilir.

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \beta_{11} x_{i1}^2 + \beta_{22} x_{i2}^2 + \beta_{12} x_{i1} x_{i2} \quad (2-5)$$

Örneğin, bu model tamamen quadrartic yanıt modelidir ve yanıt-yüzey modelinde kullanılır (Porter 2009 pp 219-262).

2.5.2.5. Nominal ve tekrarlanabilir değişkenlerle regresyon (ANCOVA)

Kovaryans analizinde olduğu gibi değişkenler hem durağan olmayan hem nominal (2-6) olabilir.

$$y_{ijkh} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + \gamma x_{ijk} + e_{ijkh} \quad (2-6)$$

Bu, stabilite çalışmalarında kullanılan tipik bir modeldir, örneğin; amabalaj boyutu ve üretim yeri nominal faktör iken, saklama süresi durağan olmayan değişkendir (Porter 2009 pp 219-262).

2.5.2.6. Lineer olmayan modeller

Şimdiye kadar kabul edilen modellerin tüm parametreleri lineerdir. Yani, bazı terimler iki veya daha fazla faktör veya değişkenden içerse bile, her biri tek model parametresi içeren ilave terimlerden model oluşur. Her doğrusal model, hücre ortalamaları modeli gibi analiz edilebilir. Çoğunlukla, bilim adamları ve mühendislerin ilgilendiği modeller daha karmaşıktır ve her bir biyosel model daha iki veya daha fazla sayıda parametre içerir, örneğin; zamanın bir fonksiyonu olarak yalancı birinci derece bozulması geçiren bir madde potens için model (2-7);

$$y_{ij} = \beta_0 e^{-\beta_1 x_i} + e_{ij} \quad (2-7)$$

Doğrusal olmayan model çok ileri hesaplamalı teknik gerektirir. Kısaca, model parametrelerinin başlangıç parametrelerinin tahminleri bir şekilde alınmalıdır, Bu veriler eldedir, iteratif hesaplama ile, daha sağlam tahminler elde edilene kadar işlem yapılabilir. Genellikle tek seferde doğrudan paramterelere ulaşmayı sağlayacak bir yol yoktur, yine de bazen yakın sonuçlar elde edilebilmektedir. Örneğin, yukarıdaki denklem 2-7'de verilen eşitlikte, birinci derece kinetik modelinin iki yandan da logaritmasını almak hata terimi göz

ardı edildiğinde modeli doğrusal forma dönüştürür. Verileri bu doğrusal modele uydurma, model parametreleri için güzel başlangıç tahminleri verir, daha sonrasında doğrusal olmayan model teknikleri ile daha rafine hale getirilebilir (Porter 2009 pp 219-262).

2.5.2.7. F2 Benzerlik Faktörü

İki formülasyon arasında benzerlikten bahsedebilmek için f2 değerinin 50'den büyük olması yeterli görülmektedir (FDA Guidline 1987 ,Kaynak: Ağabeyoğlu 2006 pp 407-457). F2 değeri aşağıdaki denklem (2-8) kullanılarak hesaplanır.

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (R_j - T_j)^2}} \right] \times 100 \right\} \quad (2-8)$$

Denklemden görüldüğü üzere, her iki preparat arasındaki farkların karesi üzerinden hesap yapılmaktadır.

2.5.2.8. Veri madenciliği

Veri madenciliği, modelin temelini formüle edebilmek için veriler içinden örnek toplama işlemidir. Yapılması gereken, başka deneyler önerme amaçlı olan, yararlı kritik bir uygulamadır. Bazı araştırmacılar planlı ve belirli bir model belirleyerek hareket etmediklerinden, örnek veri toplarken hata yapmaktadırlar, sonuçlardan bazı örneklerin alınmalı, gözlenen örnek temelli uygun model seçilmeli ve verilere uygun model seçilmelidir.

Veri madenciliği fonksiyonları ve metotlarının sınıflandırılması özellikle uygulama alanı için başlı başına önemli bir faaliyettir. Veri madenciliği fonksiyonları özetleme, sınıflandırma, tahmin, gruplandırma vb şeklinde sınıflandırılırsa, öncelikle verilerden elde edilen bilgi türüne bağlıdır (Choundhary ve ark. 2008, Wei ve ark. 2003, Kaynak: Köksal ve ark. 2011).

Ürün ve proses kalitesini arttırmak için her ne kadar geleneksel veri analiz araçları başarıyla kullanılırsa, günümüzde endüstride veri setlerinden veri madenciliği yapacak etkili, bilgisayar sistemleri vardır.

Farklı amaçlar için kullanılan veri kalite maden bilgisayar uygulamaları Tablo 2.4.te (Köksal ve ark. 2011) verilmiştir. Bunlar hesap tablosu (spreadsheets), veri tabanı, istatistiksel yazılım, veri madenciliği yazılımı, özel amaçlı yazılım ve yüksek dil seviyeleridir.

Tablo 2-4: Veri kalite madenciliği bilgisayar uygulamaları

Software tipi	Software adı	Kullanıcı	Kullanım amacı
Spreadsheet-uygulaması	Excel™	Shahbaz ve ark. (2006) ve Chien ve ark. (2007)	Veri hazırlama, veri ön-işlem veya EDM
Veri tabanı yönetim sistemi	MS Access™ Oracle™	Liao ve ark. (1999a) ve Liao ve ark. (1999b) Shahbaz ve ark. (2006)	
İstatistiksel yazılım paketi	Minitab™ SAS™ SPSS™ Statistica™	Feng ve Wang (2002), Skinner ve ark. (2002), Feng ve Wang (2003), Tseng ve ark. (2005), Özçelik ve Erzurumlu (2006) ve He ve ark. (2007) Skinner ve ark. (2002), Kim ve ark. (2003), Shi ve ark. (2004) ve Chien ve ark. (2007) Tsai ve ark. (1999) Tseng ve ark. (2005)	S-temelli metotlar (MLR, GLZ, NLR, ANOVA, PCA, Taguchi tasarımı, vs.)
Veri madeni yazılım paketi	SPSS Clementine (IBM™, SPSS™) Tanagra SAS/EM™	Wang (2007) Bakır ve ark. (2006) ve Batmaz (2007) Da Cunha ve ark. (2006) Deng ve Liu (2002)	Veri ön-işlem, sınıflandırma, tahmin Birleştirme Tahmin
Genel amaçlı yazılım	Matlab™	Brudzewski ve ark. (2006) Batmaz (2007) Kim ve ark. (2001), Holena ve Baerns (2003), Kim ve ark. (2003), Kurtaran ve ark. (2005) Krimpenis ve ark. (2006), Özçelik ve Erzurumlu (2006), Yin ve Yu (2006) ve Erzurumlu ve Öktem (2007) Jemwa ve Aldrich (2005) Ip ve ark. (2003), Xue ve ark. (2005), Ho ve ark. (2006), Sung ve ark. (2007), Shen ve ark. (2007) ve Vosniakos ve ark. (2007)	Sınıflandırma Optimizasyon
Özel amaçlı yazılım	BrainMaker™ Neuroshell™ Predictor Neuralworks™ Predict Neuralworks™ Professional II/Plus FuzzyTech™ FormRules™ Fuzzy-Flou Mine Set™ Q-Yield™ Rosetta c5.0™ Atlas ProCAST™ DataTools	Feng ve Wang (2003), Feng ve Wang (2004) Chen ve Ramaswamy (2002) Cook ve ark. (2000) Hsieh ve Tong (2001), Yang ve ark. (2005) Yang ve Tsai (2002) Shao ve ark. (2007) Achiche ve ark. (2007) Bertino ve ark. (1999) Huang ve ark. (2006) Shao ve ark. (2007) Kim ve ark. (2001) Krimpenis ve ark. (2006) De Abajo ve ark. (2004)	ANN Bulanık mantık uygulamaları FDSS Birleştirme Gruplaştırma DT Simülasyon Veri ön-işlem/sınıflandırma
Yüksek seviye diller	C/C++ Visual Basic™ JAVA™	Han ve ark. (1999), Tsai ve ark. (1999), Suneel ve ark. (2002), Shi ve ark. (2004), Tseng ve ark. (2005) ve Shahbaz ve ark. (2006) Liao ve ark. (1999a) ve Liao ve ark. (1999b), Perzyk ve ark. (2005) ve Vasudevan ve ark. (2005) Chen ve ark. (2005)	ANN, DT gibi çeşitli amaçlar Sınıflandırma, tahmin Birleştirme

Veri madenciliği, bazen veritabanında bilgi araştırma olarak ta bilinir, enformasyon ve bilgiyi otomatik olarak verilerden bilgisayar teknolojilerini, özellikle yapay zeka (YZ) kullanarak modelleme ve kural oluşumu ile çıkaran bir işlemdir. Veri madenciliğinin esas amacı, verilerden enformasyon ve bilgi keşfinde karar verme ve yerine koymada desteklemektir (Fayad ve Stolorz 1997, Kaynak: Shao ve ark. 2007). Hibrid YZ teknolojisi nöro-bulanık mantık, yapay sinir ağlarının öğrenme yeteneği ve bulanık mantığın ifade

genelliği ile birleşimidir (Bossley 1997, Kaynak: Shao ve ark. 2006, 2007). Bu teknoloji bilgiyi “EĞER.....SONRA.....” şeklinde deneysel verilerden, başka bilgi gerekmeden ve sadece deneysel verilere dayanarak (Shao ve ark. 2006, Kaynak: Shao ve ark. 2007) neden-sonuç ilişkisini öğrenir (Rowe ve Wolgar 1999). Nörobulanık mantık “madencilik” deneysel veri ve gizli bilgiyi ayıklamada tablet formülasyonu (Rowe ve Colbourn 2000, Kaynak: Shao ve ark. 2007) ve tablet film kaplama (Rowe ve Woolgar 1999, Kaynak: Shao ve ark. 2007) gibi farmasötik formülasyon ve proses uygulamalarında başarı ile uygulanmaktadır. Sinir ağları ve karar ağacı ile karşılaştırıldığında nörobulanık mantık formülasyonunun deneysel verilerinden genel bilgi çıkarımında avantaj sağlar (Shao ve ark. 2006, Kaynak: Shao ve ark. 2007).

2.5.2.9. FormRules Veri Madencilik Yazılımı

FormRules V3.32 Intelligensys Ltd. şirketinin ticari bir veri madenciliği yazılım paketidir. FormRules ANN ve bulanık mantığı bir arada içerir. Her özellik (property-girdi) için ayrı model geliştirilir, verilerde over-fittingi önlemek için model değerlendirme kriteri kullanılır. Nörobulanık mantığın kesinlik değerlendirmesi için her bir çıktıda (bizim verilerimizin değerlendirilmesinde) ANOVA korelasyon katsayısı (R^2) (2-9) kullanılır.

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - y'_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - y''_i)^2} \quad (2-9)$$

y' , bağımlı değişkenlerin ortalaması; y'' , modelden tahmin edilen değerler.

Eğitim setlerinin R^2 değerinin büyüklüğü, eğitim verileri varyasyonunda daha fazla modelin yakalandığı anlamını taşır.. %70 ile %99.9 arasında ki değerler model tahmin edilebilirliği sonucuna etkilidir (Coulbourn ve Rowe 2005, Kaynak: Landin ve ark 2009)

FormRules V3.32 paketinde ASMOD (adaptative spline modeling of data-veri intibakı sağlayan çubuk modelleme) algoritması ve çeşitli istatistiki ağırlık kriterleri kullanılır. Kullanılan istatistiki kriterler; Minimum tanımlayıcı uzunluğu (MDL), Bayes bilgi kriteri (BIC), Yapısal riski en aza indirilmesi (SRM) metotlarıdır. Her biri iki terim içerir, biri serbest değişkenlerin sayısını (etki-bias), diğeri ise çalışma very hatasıdır

(değişim-varyans). Daha çok sayıda serbest değişken hata ihtimalini azaltır ama performanstaki artış parametre sayısını haklı gösterecek kadar iyi olmalıdır.

SRM'nin MDL ve BIC'den farkı, C1 ve C2 denilen fazladan iki adet değişken içermesidir. Bu kriter Vapnik tarafından bulunan riskin en aza indirilmesi teorisine dayanmaktadır. Aşağıda ki formülle (2-10) ifade edilen bir fonksiyondur.

$$SRM = MSE \cdot [1/(1-X)]^{\frac{1}{2}}$$

$$X = C1 \cdot [((1+N) \cdot \ln(2P) - \ln((1+N)!)) + C2] / P \quad (2-10)$$

$$\text{ve } [z]^{\frac{1}{2}} = z \text{ eğer } z \geq 0, [z]^{\frac{1}{2}} = -z \text{ eğer } z < 0$$

FormRules'ta C2 4.8'e sabitlenmiştir, C1 ise değiştirilebilir. C1'in ilk değeri çalışmada bulunan veri miktarına göre otomatik olarak ayarlanır. İlk değer kullanıcı tarafından da verilebilir. C1'i azaltmak daha karmaşık modeller yaratır ve ufak bir değişim bile büyük bir etkiye yol açar.

FormRules'ta SRM temel alınır ve SRM yeterince veri bulunduğu varsayılırsa modellerin basitliği ve sonuçların tahmin edilebilir olması arasındaki en iyi dengeyi kurar. Eğer veri noktalarının sayısı az ise (50'den az), SRM az çalışabilir. Bu durumda FormRules C1'i azaltarak daha iyi uyuma sağlar (FormRules, Intelligensys 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇ

Kimyasal Maddeler

Alfuzosin hidroklorür

Mikrokristal selüloz (FMC)

Laktoz monohidrat (DMV)

Polivinil piroolidon CL (BASF)

Hidroksipropil metil selüloz K 100M (Colorcon)

Ksantan zamkı (Kelco)

Magnezyum stearat (FACI)

HCl çözeltisi (%37) (Merck)

NaH₂PO₄·2H₂O (Merck)

H₃PO₄ (Merck)

NaOH (Merck)

Ekipmanlar

Çalkalayıcı su banyosu (Wisebath)

Distile su cihazı (Elga Purelab Option)

Disolüsyon test cihazı (Erweka, Varian)

Friabilitör (Aymes)

Kumpas (Mitutoyo)

Manyetik karıştırıcı (Yellowline)

pH metre (Inolab pH720)

Spektrofotometre (Schimadzu UV-Visible)

Su banyosu (Pliscience)

Terazi (Sartorius)

Sertlik Test cihazı (Sotax HT1)

Tablet baskı makinası (Yeniyurt)

Ultrasonik banyo (Bersonic)

Yazılım

Intelligensys FormRules V3.32

Microsoft Excel 2007

Microsoft Word 2007

YÖNTEM

3.1. Ön Formülasyon Çalışmaları

Tablet formülasyonlarının birim formülleri ön formülasyon ile tespit edildi. Bu amaçla Tablo 3.1’de belirtilen formülasyonlar hazırlanmıştır.

Tablo 3-1: Ön formülasyon çalışmalarına ait birim formüller

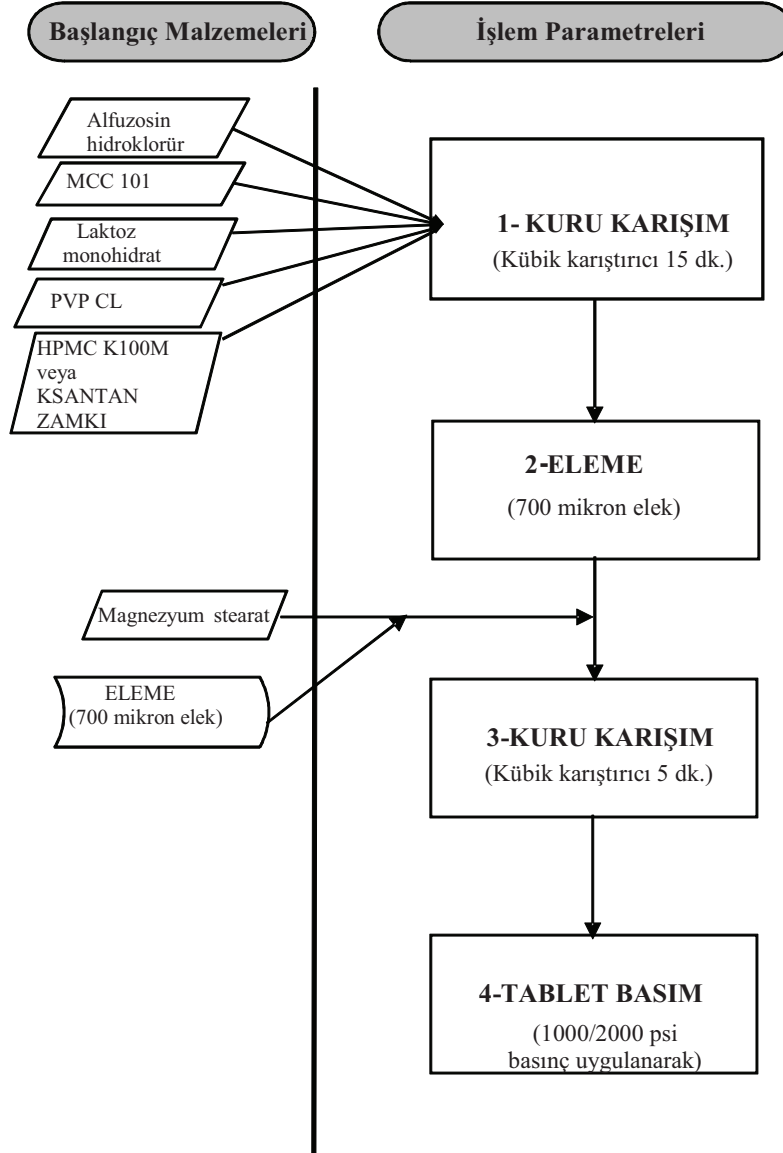
Birim formül	Deneme 1	Deneme 2	Deneme 3	Deneme 4	Deneme 5
Alfuzosin hidroklorür	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
MCC 101	123.20	65.70	8.20	65.70	8.20
Laktoz monohidrat	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
PVP CL	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
HPMC K100M	57.50	115.00	172.50	-	-
Ksantan zamkı	-	-	-	115.00	172.50
Magnezyum stearat	2.30	2.30	2.30	2.30	2.30
Tablet ağırlığı mg	230.0	230.0	230.0	230.0	230.0

MCC 101: Mikrokristalin selüloz 101

PVP CL: Polivinil prolidin CL

HPMC K100M: Hidroksipropil metil selüloz

Tablo 3.1’de belirtildiği biçimde tartımları alınan hammaddelerden Şekil 3.1’de gösterilen üretim akış şemasına göre tabletler hazırlandı.



Şekil 3-1: Üretim akış şeması

3.2. Çözünme Hızı Testi ve Miktar Tayini Analitik Metot Validasyonu

10 mg Alfuzosin hidroklorür etkin maddesi içeren uzatılmış salım tabletlere ait miktar tayini ve çözünme hızı analitik metodları spektrofotometriktir, bu metodlara ait metot validasyonu çalışmalarında ICH Q2'de belirtilen doğrusallık, kesinlik, doğruluk, seçicilik ve çözelti stabilitesi çalışmaları aşağıda verilmiştir.

Çözünme hızı testi ve miktar tayini analitik yöntemleri aynı olduğundan her iki analiz yöntemi için tek validasyon çalışması uygulanmıştır.

3.2.1. Doğrusallık

Analitik yöntemin doğrusallığı, belirlenen aralıkta elde edilen test sonuçlarının test içindeki ilgili madde ve/veya etken madde konsantrasyonu ile doğru orantıya sahip olmasıdır.

Çalışma derişiminin % 10 ile % 120 seviyesi aralığında olacak şekilde, 6 ayrı konsantrasyonda standart çözeltisi hazırlanarak analiz edilecek ve absorbands yanıtına göre derişim / absorbands grafiği çizilerek kabul kriterine uygunluğu test edildi.

Çözücü hazırlığı (0.01 N HCl): 8.3 ml %37'lik derişik HCl çözeltisinden alınarak, 10 L'lik balonda saf su ile hacmine seyreltildi.

Boş (blank) çözelti: Hazırlanan 0.01 N HCl çözeltisi blank olarak kullanıldı.

Stok çözelti: Alfuzosin hidroklorür'ün 13.3 mg'ı 100 ml'lik balon jodede 0.01 N HCl çözeltisi ile seyreltildi ve hacmine tamamlandı. Bu çözelti stok çözeltisi olarak kullanıldı.

Standart çözelti 1 (%10'luk seviye): Hazırlanan stok çözeltisinden 83 µL alınarak 10 ml'lik balon jodede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. (C= 0.0011 mg/ml)

Standart çözelti 2 (%30'luk seviye): Hazırlanan stok çözeltisinden 250 µL alınarak 10 ml'lik balon jodede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. (C= 0.0033 mg/ml)

Standart çözelti 3 (%50'lik seviye): Hazırlanan stok çözeltisinden 420 µL alınarak 10 ml'lik balon jodede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. (C= 0.0056 mg/ml)

Standart çözelti 4 (%80'lik seviye): Hazırlanan stok çözeltisinden 670 µL alınarak 10 ml'lik balon jodede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. (C= 0.0089 mg/ml)

Standart çözelti 5 (%100'lük seviye): Hazırlanan stok çözeltisinden 830 µL alınarak 10 ml'lik balon jodede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. (C= 0.011 mg/ml)

Standart çözelti 6 (%120'lik seviye): Hazırlanan stok çözeltisinden 1 mL alınarak 10 ml'lik balon jodede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. (C= 0.0133 mg/ml)

Hazırlanan çözeltiler, en yüksek absorbands değeri verdiği 244 nm'de 0.01 N HCl çözeltisine karşı okundu. Her konsantrasyon için okunan absorbands değeri kullanılmak suretiyle standart eğrisi çizildi. Eğri denklemi ve korelasyon katsayısı hesaplandı.

3.2.2. Kesinlik

Analitik yöntemin kesinliği, aynı homojen örnekten yapılan ardışık örneklemelerden elde edilen ölçüm serileri arasındaki uyum yakınlığı olarak tarif edilir. Kesinlik çalışması sistem kesinliği, yöntem kesinliği ve laboratuvar içi kesinlik olmak üzere farklı alt parametreler içerir (ICH Q2).

Boş (blank) çözeltisi: Hazırlanan 0.01 N HCl çözeltisi blank olarak kullanıldı.

Stok çözelti: Alfuzosin hidroklorür'ün 13.3 mg'ı 100 ml'lik balon jodede 0.01 N HCl çözeltisi ile seyreltildi ve hacmine tamamlandı. Bu çözelti stok çözeltisi olarak kullanıldı.

%100'lük çözelti: Hazırlanan stok çözeltisinden 830 µL alınarak 10 ml'lik balon jodede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. (C= 0.011 mg/ml)

Sistem kesinliği:

Aynı çalışma şartlarında ve kısa zaman aralığında test edilir. Sistem kesinliği, örnek hazırlama safhasından gelecek hatalardan bağımsız olarak sistem performansının ölçütüdür. % 100'lük konsantrasyonda standart çözeltisi hazırlanır ve art arda 6 okuma yapılır. Her okuma sonrasına ait absorbans değerleri belirlenir. Sonuçların ortalaması, standart sapma (SD) ve rölatif standart sapma (RSD) hesaplanır.

Yöntem kesinliği:

Aynı çalışma şartlarında kısa zaman aralığında tespit edilir. Sistem performansının numune hazırlama safhasından gelecek hatalar dahilinde değerlendirilmesidir. %100'lük konsantrasyonda 6 farklı numune hazırlanıp analiz edilir ve kabul kriterine uygunluğu test edilir. Rölatif standart sapma (RSD) \leq % 2.0 olmalıdır.

Laboratuvar içi kesinlik:

Laboratuvarda gün içindeki rastgele değişimlerin analitik yöntemin kesinliği üzerine etkisini görmek amacıyla, aynı homojen numunenin analizi farklı günde gerçekleştirilmek suretiyle test edilir. %100'lük konsantrasyonda 6 farklı numune hazırlanıp analiz edilir ve kabul kriterine uygunluğu test edilir. Rölatif standart sapma (RSD) \leq % 2.0 olmalıdır.

3.2.3. Doğruluk ve Seçicilik

Doğruluk, örnek içindeki analiz edilecek maddenin hazırlanan konsantrasyonu ile tayin neticesi bulunan konsantrasyonunun birbiri ile uyum yakınlığı şeklinde ifade edilir. Çalışma derişiminin % 80, % 100 ve % 120'sini içerecek şekilde üçer paralel numune hazırlanıp analiz edilecek ve kabul kriterlerine uygunluğu kontrol edilir. Tek tek sonuçlar, standart sapma (SD) ve rölatif standart sapma (RSD) hesaplanır.

Seçicilik, analiz edilecek maddenin matris etkisi ve katkı maddelerinin varlığında, ürün içinde tartışmaya yer vermeksizin kesin olarak tayin edilebilirliğidir. Doğruluk parametresinden elde edilen veriler seçicilik amacıyla da değerlendirilecektir.

Blank çözeltisi: Hazırlanan 0.01 N HCl çözeltisi blank olarak kullanılır.

Plasebo hazırlanması: 10 mg etkin madde, Alfuzosin dışında formülasyonda kullanılacak olan yardımcı maddelerin en yüksek derişimli polimerli plaseboları Tablo 3.2'de belirtildiği şekilde hazırlandı.

Tablo 3-2: Alfuzosin plasebo formülasyonları

Birim formül	Plasebo 1	Plasebo 2
MCC 101	8.20	8.20
Laktoz monohidrat	25.0	25.0
PVP CL	12.0	12.0
HPMC K100M	172.50	-
Ksantan zamkı	-	172.50
Magnezyum stearat	2.30	2.30

Standart Stok çözeltisi: Alfuzosin hidroklorür'ün 13.3 mg'ı 100 ml'lik balon jodede 0.01 N HCl çözeltisi ile seyreltildi ve hacmine tamamlandı. Bu çözelti stok çözeltisi olarak kullanıldı.

Plasebo 1 stok çözeltisi: 220 mg placebo 1 tartıldı ve 100 ml'lik balon jodede 0.01 N HCl çözeltisi ile hacmine tamamlandı.

Plasebo 2 stok çözeltisi: 220 mg placebo 2 tartıldı ve 100 ml'lik balon jojede 0.01 N HCl çözeltisi ile hacmine tamamlandı.

%80'lik seviye: Hazırlanan standart stok çözeltisinden sırasıyla iki ayrı 10 ml'lik balon jojeye 670 µL ilave edildi, balon jodelerden ilkinde 1 ml *plasebo 1* diğerine 1 ml *plasebo 2* çözeltisinden eklendi 10 ml'lik balon jojede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. (C= 0.0089 mg/ml)

%100'lük seviye: Hazırlanan standart stok çözeltisinden sırasıyla iki ayrı 10 ml'lik balon jojeye 830 µL ilave edildi, balon jodelerden ilkinde 1 ml *plasebo 1* diğerine 1 ml *plasebo 2* çözeltisinden eklendi 10 ml'lik balon jojede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. (C= 0.011 mg/ml)

%120'lik seviye: Hazırlanan standart stok çözeltisinden sırasıyla iki ayrı 10 ml'lik balon jojeye 1 mL ilave edildi, balon jodelerden ilkinde 1 ml *plasebo 1* diğerine 1 ml *plasebo 2* çözeltisinden eklendi 10 ml'lik balon jojede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. C= 0.0133 mg/ml)

3.2.4. Çözelti Stabilitesi

Analizi yapılacak maddenin stabil olarak analiz şartlarında bozmadan bekletilme süresi saptanmalıdır. Seçilecek bekletilme süresi analize özgüdür. Eğer etkin madde bu süre ve saklama şartlarında bozulacak olursa bu şartlar limitlendirilir ve yöntemde belirtilir.

Standart ve test çözeltisi yönteme göre hazırlanarak en az 48 saat boyunca 25°C sıcaklıkta bekletilerek belirli zaman aralıklarında analiz edildi.

Standart çözeltisi: Alfuzosin hidroklorür'ün 10.0 mg'ı 100 ml'lik balon jojede 0.01 N HCl çözeltisi ile seyreltildi ve hacmine tamamlandı. Bu çözeltiden 1 ml alınarak 10 ml'lik balon jojede çözücü ile hacmine tamamlandı. (C=0.01 mg/ml)

Test çözeltisi: 230 mg tablet tozu 100 ml'lik balon jojede 0.01 N HCl çözeltisi ile seyreltildi ve hacmine tamamlandı. Bu çözeltiden 1 ml alınarak 10 ml'lik balon jojede çözücü ile hacmine tamamlandı. (C=0.01 mg/ml)

Belirtilen stabilite süresinde, standart ve test çözeltisi analiz sonuçları başlangıç değerine göre değişim % 2.0'dan fazla olmamalıdır.

3.3. Çözünürlük Tayini

Bir hammaddenin en yüksek dozu 250 mL veya daha az miktarda 1-7.5 arası pH'daki suda çözünüyorsa o madde fazla çözünür kabul edilir (BCS Guidance ve FDA Guidance)

Alfuzosin hidroklorürün, 0.01 N HCl, pH: 1.2 HCl, pH: 4.5 fosfat tamponu ve pH: 6.8 fosfat tamponunda, yaklaşık 400 mg etkin maddenin üzerine 1 ml çözünme ortamı eklenmek suretiyle, 3 paralel çözünürlük tayini çalışması yapıldı. 24 saat boyunca 37°C'de çalkalayıcı kabinde 200 rpm devirde bekletildi. Süre sonunda, 5 dakika, katı partikülleri çöktürmek için santrifüjlenen numunelerden 250 µL çözelti alınarak 100 ml'lik balon jodede hacmine seyreltildi. Bu çözeltiden 1 ml numune alınarak 100 ml'lik balon jodede hacmine seyreltildi ve 0,45 nm selüloz filtreden süzülerek spektrofotometrik olarak alfuzosin hidroklorür miktarı hesaplandı.

3.4. Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması

Bölüm 3.1'de anlatıldığı şekilde yapılan ön formülasyon çalışmalarına ait çözünme hızı çalışması sonrası elde edilen bulgulara göre tabletlerin birim formülleri için polimer konsantrasyon aralıkları ve diğer diğer yardımcı maddelerin oranları karşılaştırıldı nihai formülasyon aralıkları karşılaştırıldı. Uygun şekilde tartımları alınan etkin madde ve yardımcı maddeler 15 dakika kübik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışım 700 mikron elekten elendi. Elenen karışımın üzerine 700 mikrondan elenmiş olan magnezyum stearat ilave edilerek, kübik karıştırıcıda 5 dakika son karışım yapıldı. Hazırlanan karışımdan 230 mg'lık tartımlar alınarak tek zımbalı, tablet basım makinesinde (Yeniyurt, Türkiye), uygun baskı kuvvetlerinde, tabletler basıldı. Tabletlere ait formülasyon ve baskı kuvvetleri Tablo 3.3'te verilmiştir.

Tablo 3-3: Hazırlanan formülasyonlara ait birim formül ve baskı kuvvetleri

Birim Formül								
Formülasyon no	F1-F2	F3-F4	F5-F6	F7-F8	F9-F10	F11-F12	F13-F14	F15-F16
Alfuzosin HCl	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
MCC 101	32.35	31.20	9.35	8.20	78.35	77.20	55.35	54.20
Laktoz monohidrat	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
PVP Cl	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
HPMC K100M	149.5	149.5	172.5	172.5	-	-	-	-
Ksantan zamkı	-	-	-	-	103.50	103.50	126.50	126.50
Magnezyum stearat	1.15	2.30	1.15	2.30	1.15	2.30	1.15	2.30

1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 nolu formülasyonlar 1000 Psi; 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 nolu formülasyonlar 2000 Psi basınç ile hazırlanmıştır.

3.5. Bitmiş Ürüne Uygulanan Fiziksel ve Kimyasal Testler

Aşağıda detayları verilen fiziksel ve kimyasal kontrollerle Alfuzosin HCl etkin maddesini içeren tabletlerin kriterlerinin uygun olup olmadığı saptandı.

3.5.1. Ortalama Ağırlık

Hazırlanan her formülasyon için, 10 tablet tek tek hassas terazide (Sartorius) tartılarak ortalama ağırlık, standart sapma ve rölatif standart sapma değerleri hesaplandı.

3.5.2. Çap ve Yükseklik

Hazırlanan her formülasyon için, 10 tabletin kumpas yardımı ile tek tek çapları ve tablet yükseklikleri ölçüldü.

3.5.3. Kırılma Kuvveti (Sertlik) Tayini

Hazırlanan her formülasyondan 10 tablet alındı. Tabletlerin kırılma kuvvetleri sertlik test cihazı (Sotax) ile Newton cinsinden ölçüldü. Ortalama sertlik, standart sapma ve rölatif standart sapma değerleri hesaplandı.

3.5.4. % Ufalanabilirlik (Friabilite) Tayini

Hazırlanan her formülasyondan 20 tablet alındı, hassas olarak tartıldı ve friabilitöre (Aymes) yerleştirildi, cihaz çalıştırıldı, dakikada 25 devirde 4 dakika boyunca test uygulandı ve işlem sonrası tabletler tartıldı % ağırlık kayıpları hesaplandı.

3.5.5. Çözünme Hızı Testi

Tablet formülasyonlarının hazırlanması bölümünde anlatıldığı biçimde hazırlanan tabletlere aşağıda belirtildiği şekilde çözünme hızı testi uygulandı;

Metot: Palet (USP aparat II, pedal)

Devir hızı: 100 rpm

Çözünme ortamı: 0.01 N HCl

Sıcaklık: 37°C ± 0,5

Ortam hacmi: 900 ml (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>)

Numune alma zamanları: 30 dakika, 1 saat, 2 saat, 4 saat, 6 saat, 8 saat, 10 saat, 12 saat, 16 saat, 20 saat, 24 saat.

Her bir beherden, her zaman noktası için 5 ml numune alındı ve eksilen hacim aynı çözünme ortamı ile tamamlandı ilave edilmek suretiyle çalışıldı. Alınan numunelerin absorbanları 244 nm'de spektrofotometrede okundu.

Analiz edilen tablet formülasyonlarına referans ürüne karşı f2 testi uygulanarak benzerlikleri ölçüldü.

3.5.6. Miktar Tayini

Alfuzosin hidroklorür içeren tabletlerin miktar tayini UV spektrofotometre (Schimadzu) aleti kullanılarak 244 nm'de maksimum dalga boyunda yapıldı. Yöntemin güvenilirliğini tayin etmek için ise bitmiş ürüne yönelik analitik metot validasyonu çalışması yapıldı.

3.6. Verilerin Nöro-Bulanık Mantık Kullanılarak Değerlendirilmesi

Hazırlanmış olan tablet formülasyonları, FormRules V3.32 (Intelligensys Ltd.) ticari programı kullanılarak değerlendirildi.

3.6.1. Verilerin Hazırlanması ve Analizi

FormRules programı, nörobulanık mantık kullanan bir yazılımdır. En iyi modele ulaşabilmek için girilen verileri belleğindeki modellere denemek ve en iyi olanı seçmek suretiyle çalışır (Ritchie ve ar. 2003, Kaynak: Aksu 2010).

Program, herhangi bir işlem yapmadan önce verilerin programa aktarılmasına olanak sağlar. Veriler bu program içine tek tek girilerek veya Excel® gibi bir programda hazırlandıktan sonra kopyala-yapıştır fonksiyonu kullanılarak aktarılır. Veriler, aktarım sırasında program tarafından kodlanır ve çıktı aşamasında çözülür (FormRules, Intelligensys 2009).

3.6.2. Verilere Yönelik Eğitim ve Model Seçimi

Program, verilere yönelik olarak model seçilerek, girilen her bir veri için eğitilir. Açılan bu ekranda parametreler ve model eğitim parametreleri seçeneklerine ulaşılır (Shao ve ark. 2008, Kaynak: Aksu 2010).

Model Eğitim Parametreleri tuşundan;

- En aza indirme (Minimization)
- Model seçimi (Model Selection)
- Bulanık setler (Fuzzy Sets)

bölümlerine ulaşmak mümkündür.

Bu bölümde her bir veri için aynı modeli uygulama veya seçili verilere modeli uygulama opsiyonu da mevcuttur ulaşılır (Shao ve ark. 2008, Kaynak: Aksu 2010).

3.6.3. Bulanık Mantıkla Kullanılan Setler

Bu programda 1. ve 2. sıra bulanık mantık set yoğunlukları kullanılır. Bu ekranda fazla devreleri ilave etmek için “Düğüm ilavesi” (Adapt nodes) ve alt model sayısını etkileyecek giriş sayılarının bulunduğu “Maksimum alt model girdileri” seçenekleri vardır. Maksimum alt model girdileri verinin ifade edilebilirliğini etkiler, dolayısıyla ne kadar küçük bir sayı girilirse veri o kadar kolay yorumlanabilir. Örneğin değer olarak 3 girildiğinde, bize yorum olarak “Eğer.... ve....ve... sonra” gibi uzun bir yorum cümlesi verir (Shao ve ark. 2008, Kaynak: Aksu 2010).

3.6.4. Eğitim Sonuçlarının İncelenmesi

Eğitim tamamlandığında, program yorum yapmaya hazırdır ve bu yorumlara görsel ve metin şekline ulaşmak mümkündür. İnceleme ekranında “Seçenekler” (Options), “Tablolar” (Spreadsheets) ve “Grafik” (Graphical) olarak inceleme seçenekleri bulunur ulaşılır (Shao ve ark. 2008, Kaynak: Aksu 2010).

3.6.4.1. Seçenekler

Kural oluşumunu ve nasıl görselleştirildiklerine etki eden bölümdür. 3 alt tipi bulunmaktadır. Bunlar;

- Standart: Burada kurallar orantılı olarak ifade edilir

“Eğer X yüksek ise, o zaman Y düşüktür. (1.00)” veya “Eğer X düşük ise, o zaman Y yüksektir. (1.00)” biçiminde ifadeler kullanılır. Parantez içinde ki görülen sayılar güven seviyesini ifade eder ve alt modellere en çok katkı yapan kural kırmızı renk ile belirtilir.

- Birleşik kurallar grubu: Her bir alt modeli tek bir kural dizini şeklinde ifade eder ve birleştirir. Standart kurallardan farklı olarak koşul ve şart içermez.

Karmaşık modeller için uygun değildir, bu gibi modeller için standart modeller tercih edilmelidir. Burada renklere göre sınıflandırma yapılmaz ancak sıralama düşükten \leq yükseğe göre yapılmaktadır.

- ASMOD: Yivli modelleme gösterir.

“Eğer X yüksek ise, o zaman Y’ye katkısı.....şeklindedir. (+L)” veya “Eğer X düşük ise, o zaman Y’ye katkısı..... şeklindedir. (-S)” . Burada alt modelin gerçek değerden hesaplanıp hesaplanmadığına (modele katkısı olup olmadığına) bakılır, bu katkı Büyük (L), orta (M) ve küçük (S) olarak gösterilir. “+” olumlu yönde “-“ olumsuz yönde katkı yaptığını ifade eder. ASMOD kurallarında da standart kurallarda olduğu biçimde renklerle ifadeler kullanılır ulaşılır (Shao ve ark. 2008, Kaynak: Aksu 2010).

3.6.4.2. Tablolar

Burada bütün alt modeller bir arada özet biçiminde görülür. Bu tablo modeller için ANOVA (Analyse of Variance) istatistiklerini verir. Modellerin ne kadar iyi olduğu burada görülebilir. “ r^2 ” değeri modelin eğitim verilerinde ne kadar değişken yakaladığının ifadesidir. Bu değer arttıkça yakalanan değişken değeri o kadar artmış demektir.

3.6.4.3. Grafik

Nöro bulanık sonuçlar bu bölümde gösterilir. Burada ayrıca “ r^2 ” değeri ve “alt modelleri” de görmek mümkündür.

$r^2 < 0,50$ ise model güvenilir değildir, arka plan kırmızıdır.

$50 \leq r^2 \leq 70$ ise modele dikkat etmek gerekir, arka plan sarıdır.

$70 \leq r^2 < 95$ ise model güvenilirdir, arka plan yeşildir.

$r^2 \leq 95$ ise model aşırı derecede uyumludur ve arka plan uyarı mahiyetinde kırmızıdır.

Alt model, üzerine tıklandığında, kuralları (Show Rules) ve çıkış çizimini (Output plot) gösterir.

3.6.5. Değerlendirme

Değerlendirme aşamasında, içerik maddelerine (ingredient) göre ve ilk çalışmalarımızdan elde ederek programa tanıttığımız fiziksel ve kimyasal özelliklere (properties) göre değerlendirme yapmak mümkündür. Sonuçlar en uyumlu olan (best match) ve öngörülen (predict) formülasyonlara göre sonuç alınabilir.

3.7. En Benzer Formülasyonla Farklı pH Çözünme Hızı Çalışması

Bölüm 3.5.5’de belirtildiği şekilde pH 1.2, 4.5 ve 6.8’de çalışma yapıldı ve benzerlik faktörü (f_2) hesaplandı ($n=3$).

4. BULGULAR

4.1. Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntem 3.1.'de anlatıldığı şekilde hazırlanan tabletlerin, 0.01 N HCl içinde yapılan çözünme hızı tayinine ait sonuçları Tablo 4-1'de verilmiştir.

Çalışma sonucunda elde edilen çözünme hızı verilerine göre tablet formülasyonlarının Bölüm 3.4'te anlatıldığı biçimde hazırlanmasına karar verilmiştir.

Tablo 4-1: Hazırlanan ön formülasyonlara ait numunelerin zamana karşı yüzde (%) cinsinden çözünme hızı sonuçları

	Referans (Xalfu XL)	Deneme 1	Deneme 2	Deneme 3	Deneme 4	Deneme 5
30 dk	12,0	16,1	15,3	13,9	5,4	2,2
1 saat	15,0	25,6	24,3	20,2	11,1	4,7
2 saat	23,3	39,3	36,7	30,4	20,6	9,9
4 saat	35,4	56,2	5,3	45,3	36,0	17,6
6 saat	45,7	66,3	63,1	57,9	49,5	25,3
8 saat	54,1	74,0	71,2	67,3	59,8	32,2
10 saat	61,3	79,7	77,4	74,6	68,2	38,5
12 saat	72,4	83,7	81,6	79,5	74,9	64,7
16 saat	80,8	85,1	86,0	83,3	81,1	80,1
20 saat	86,8	91,5	92,5	92,8	87,8	62,9
24 saat	92,0	92,1	93,5	95,3	92,5	70,1

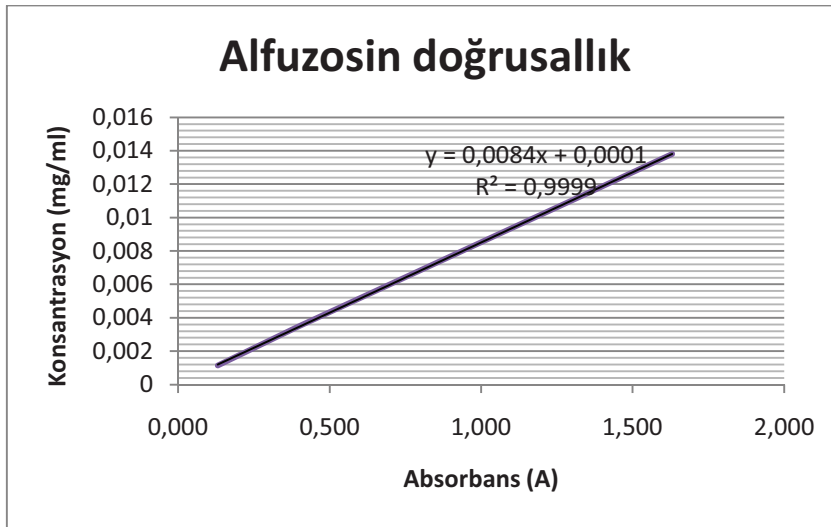
4.2. Analitik Metot Validasyon Çalışmasına Ait Bulgular

4.2.1. Doğrusallık

Alfuzosin hidroklorürün Bölüm 3.2.1'de anlatıldığı gibi hazırlanan standart çözeltilerine ait 244 nm'de okunan ortalama absorbans değerleri Tablo 4.2'de ve standart eğri grafiğinde Şekil 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4-2: Doğrusallık çalışmasından elde edilen Konsantrasyon (mg/ml) / Absorbans tablosu

Konsantrasyon (mg/ml)	Absorbans
0,0005	0,060
0,001	0,119
0,003	0,343
0,005	0,616
0,007	0,837
0,009	1,062
0,01	1,197

**Şekil 4-1: Alfuzosinin hidroklorür doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğri grafiği**

4.2.2. Kesinlik

Bölüm 3.2.2’de anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen kesinlik parametrelerine ait bulgular Tablo 4.3’te verilmiştir.

Tablo 4-3: Alfuzosin hidroklorür kesinlik parametresi sonuçları

Okuma	Absorbans		
	Sistem Kesinliği	Yöntem Kesinliği	Laboratuvar İçi Kesinlik
1	1,345	1,345	1,35
2	1,347	1,366	1,386
3	1,345	1,354	1,376
4	1,348	1,341	1,373
5	1,345	1,355	1,371
6	1,346	1,367	1,38
SD (\pm)	0,00	0,01	0,01
% RSD	0,09	0,71	0,82
Ort	1,346	1,355	1,373

4.2.3. Doğruluk ve Seçicilik

Bölüm 3.2.3'te anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen doğruluk ve seçicilik parametrelerine ait bulgular Tablo 4.4'te ve Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4-4: Plasebo 1 (HPMC) ile hazırlanan numunelere ait bulgular

	I	II	III	Verilen değer	% Geri kazanım I	% Geri kazanım II	% Geri kazanım III	Ort	SD (\pm)	% RSD
80%	1,089	1,085	1,097	1,086	100,28	99,91	101,01	100,40	0,56	0,56
100%	1,345	1,358	1,355	1,351	99,56	100,52	100,30	100,12	0,50	0,50
120%	1,620	1,614	1,608	1,63	99,39	99,02	98,65	99,02	0,37	0,37

Tablo 4-5: Plasebo 2 (Ksantan zamkı) ile hazırlanan numunelere ait bulgular

	I	II	III	Verilen değer	% Geri kazanım I	% Geri kazanım II	% Geri kazanım III	Ort	SD (\pm)	% RSD
80%	1,069	1,068	1,076	1,086	98,43	98,34	99,08	98,62	0,40	0,41
100%	1,350	1,347	1,352	1,351	99,93	99,70	100,07	99,90	0,19	0,19
120%	1,635	1,629	1,618	1,63	100,31	99,94	99,26	99,84	0,53	0,53

4.2.4. Çözelti Stabilitesi

Bölüm 3.2.4'te anlatıldığı gibi çalışılan çözelti stabilitesi parametresine ait bulgular Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4-6: Çözelti stabilitesine ait bulgular

Süre	Standart Absorbans	% Fark	Test Absorbans	% Fark
0. saat	1,294	0,0	1,285	0,0
4. saat	1,297	0,2	1,283	0,2
7. saat	1,293	0,1	1,275	0,8
24. saat	1,289	0,4	1,277	0,6
27. saat	1,295	0,1	1,288	0,2
31. saat	1,308	1,1	1,29	0,4
48. saat	1,312	1,4	1,291	0,5

Test çözeltisi ve standart çözeltiliye ait % fark değerleri 48 saat süre ile %2'nin altında kaldığından standart ve test numunesi 48 saat süre ile stabil olduğu saptanmıştır.

4.3. Çözünürlük Tayini Sonuçları

Bölüm 3.3'te anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen çözünürlük tayinine ait sonuçlar Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4-7: Çözünürlük tayinine ait bulgular

	Absorbans	Sonuç (mg/ml)
0.01 N HCl		
1	402,5	137,66
2	406	138,86
3	398,1	136,15
pH: 1.2		
1	392,8	134,34
2	392,4	134,20
3	386,3	132,12
pH: 4.5		
1	379,2	129,69
2	378,8	129,55
3	376,4	128,73
pH: 6.8		
1	405	138,51
2	402,8	137,76
3	404,9	138,48

4.4. Bitmiş Ürüne Uygulanan Fiziksel ve Kimyasal Testler

4.4.1. Ortalama Ağırlık

Bölüm 3.5.2'de anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen ortalama ağırlık bulguları Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4-8: Ortalama ağırlık ölçümüne ait bulgular (n=10)

	Ort. Ağırlık	SD (\pm)	% RSD
F 1	229,17	2,34	1,37
F 2	233,01	2,49	1,48
F 3	228,48	1,17	0,46
F 4	229,98	1,12	0,58
F 5	229,41	1,26	0,77
F 6	230,84	1,29	0,81
F 7	230,74	0,69	0,29
F 8	231,41	1,57	0,41
F 9	227,75	1,39	0,89
F 10	226,62	0,98	0,76
F 11	226,15	1,03	0,43
F 12	226,98	1,11	0,56
F 13	227,92	0,95	0,88
F 14	228,25	0,65	0,9
F 15	227,73	1,23	0,92
F 16	228,67	0,75	0,86

4.4.2. Çap ve Kalınlık

Hazırlanan tabletlerin çap ve kalınlık ölçümüne ait bulgular Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4-9: Çap ve kalınlık ölçümüne ait bulgular (n=10)

	Ortalama Çap (mm)	Kalınlık (mm)
F 1	11,5	2,5
F 2	11,5	2,5
F 3	11,3	2,5
F 4	11,6	2,5
F 5	11,7	2,4
F 6	11,5	2,4
F 7	11,5	2,5
F 8	11,6	2,5
F 9	11,6	2,6
F 10	11,5	2,6
F 11	11,4	2,4
F 12	11,5	2,5
F 13	11,7	2,6
F 14	11,6	2,4
F 15	11,4	2,5
F 16	11,5	2,6

4.4.3. Kırılma Kuvveti (Sertlik) Tayini

Bölüm 4.3.4'te anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen, tabletlere ait bulgular Tablo 4.10'de verilmiştir.

Tablo 4-10: Kırılma kuvveti (sertlik) tayinine ait bulgular (n=10)

	Ort. Sertlik (N)	SD (\pm)	% RSD
F 1	138	3,46	2,51
F 2	194	8,73	4,50
F 3	120	7,07	5,89
F 4	161	7,02	4,36
F 5	144	12,73	8,84
F 6	226	6,51	2,88
F 7	138	13,03	9,47
F 8	173	8,58	4,97
F 9	137	6,93	5,06
F 10	222	17,69	7,96
F 11	129	3,95	3,05
F 12	200	8,47	4,24
F 13	140	8,54	6,10
F 14	215	11,27	5,24
F 15	121	2,94	2,43
F 16	199	8,30	4,18

4.4.4. % Ufalanabilirlik (Friabilite) Tayini

Bölüm 4.3.5'te anlatıldığı gibi ölçümü yapılan tabletlere ait % ufalanabilirlik tayini bulguları Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4-11: % Ufalanabilirlik (Friabilite) tayinine ait bulgular (n=20)

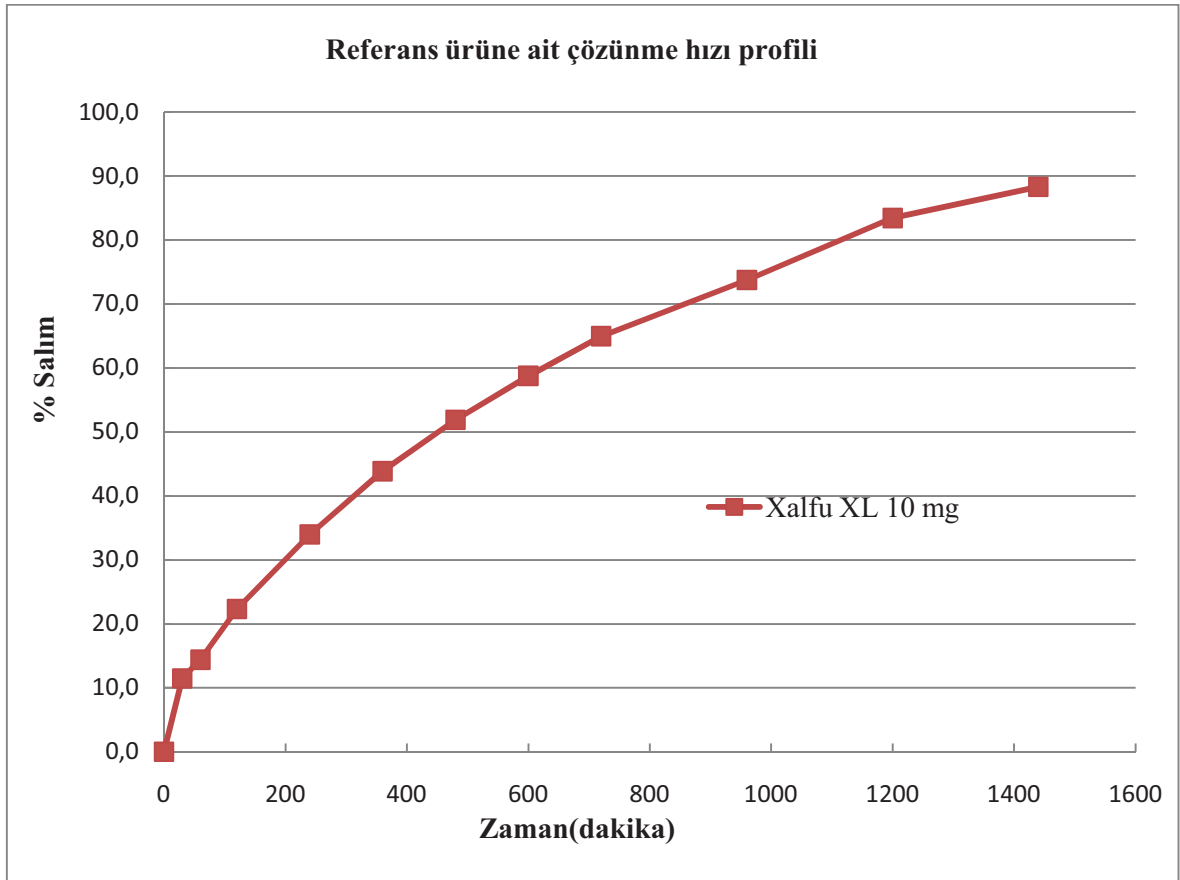
	% Ufalanabilirlik
F 1	0,4
F 2	0,2
F 3	0,3
F 4	0,1
F 5	0,1
F 6	0,3
F 7	0,4
F 8	0,2
F 9	0,3
F 10	0,2
F 11	0,4
F 12	0,2
F 13	0,4
F 14	0,5
F 15	0,2
F 16	0,2

4.4.5. Çözünme Hızı

Bölüm 3.5.6'da belirtildiği gibi çalışılarak elde edilen çözünme hızı testi bulguları Tablo 4.12 – 28'de ve çözünme hızı grafikleri Şekil 4.2 – 18'de verilmiştir.

Tablo 4-12: Referans ürüne ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

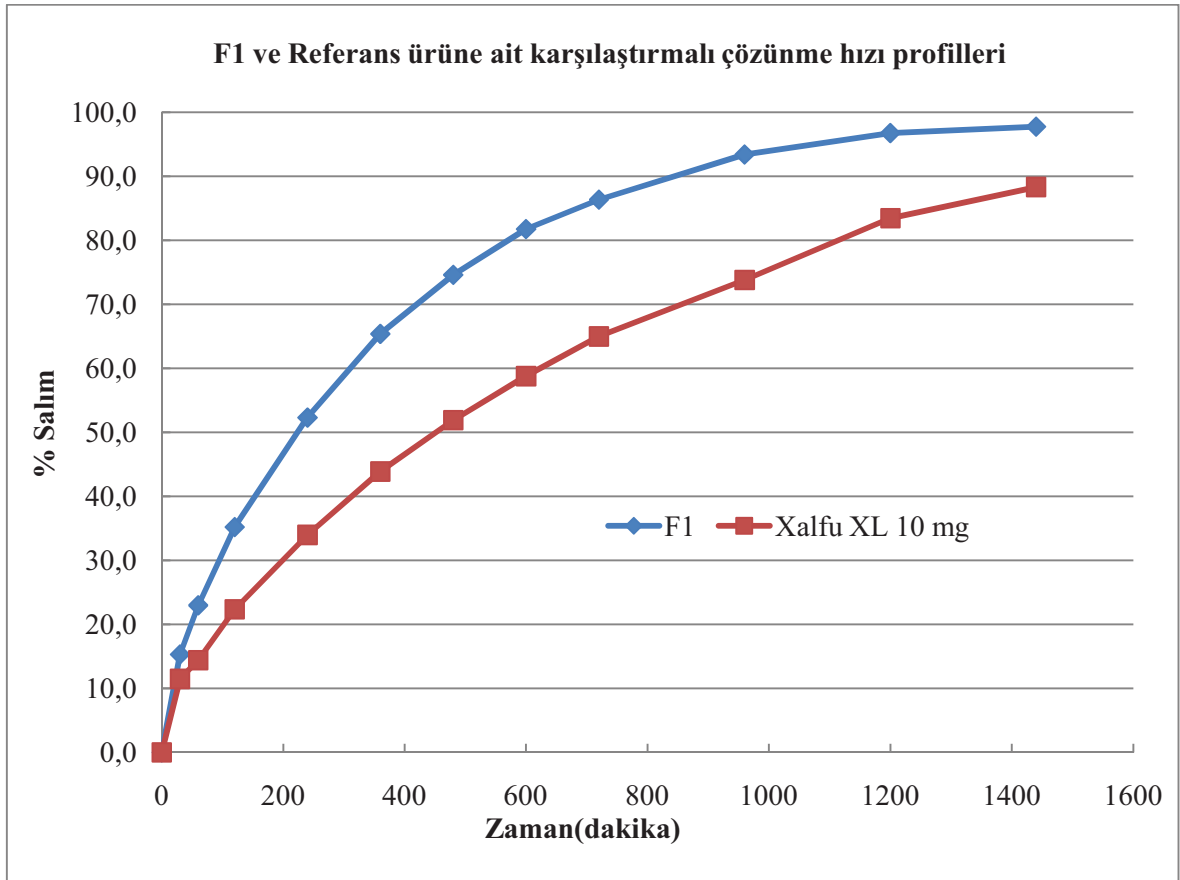
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	11,47	1,70	14,83
60	14,40	0,00	0,00
120	22,33	0,06	0,26
240	33,97	0,55	1,62
360	43,87	0,42	0,95
480	51,90	0,10	0,19
600	58,77	0,21	0,35
720	64,97	0,06	0,09
960	73,77	0,25	0,34
1200	83,43	0,57	0,68
1440	88,30	0,46	0,52



Şekil 4-2: Referans ait çözünme hızı profili

Tablo 4-13: F1'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

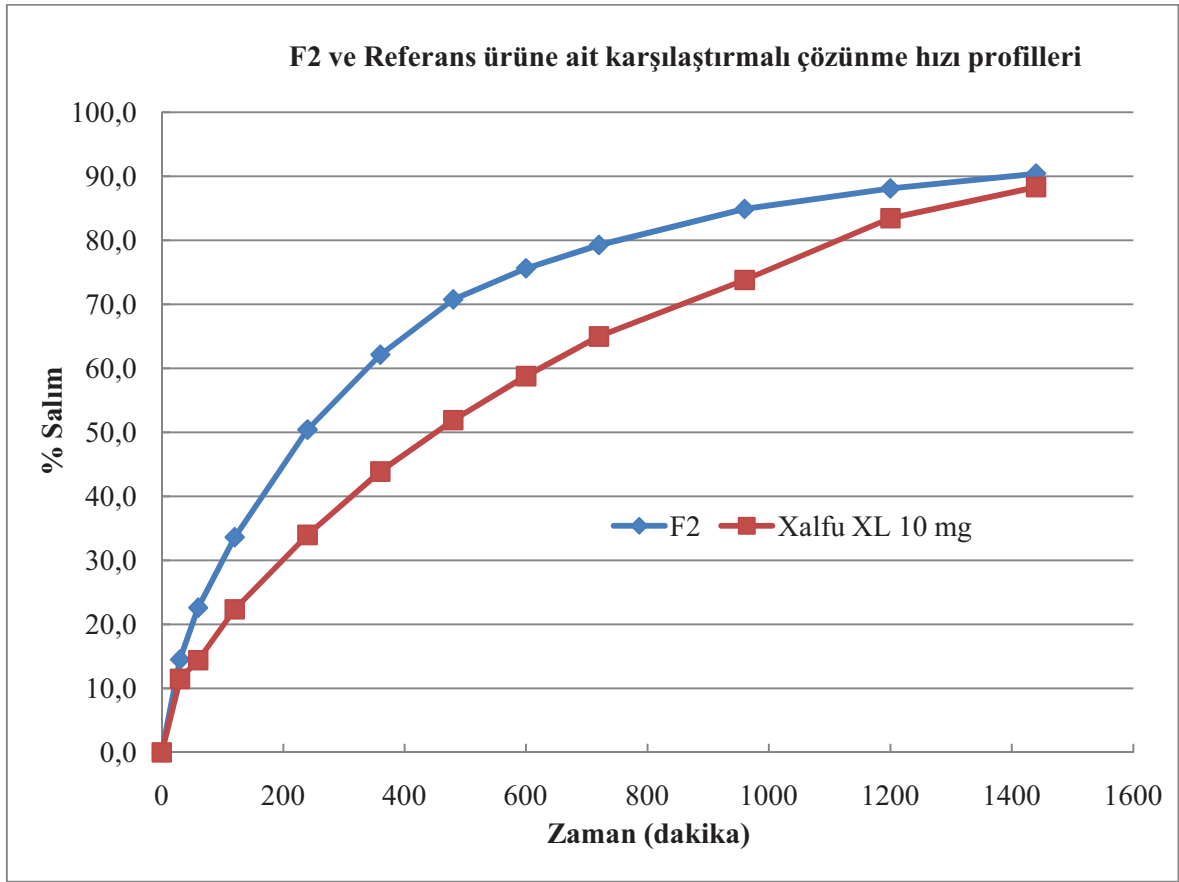
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	15,30	0,44	2,85
60	22,97	1,08	4,70
120	35,20	0,62	1,77
240	52,30	0,30	0,57
360	65,37	0,12	0,18
480	74,60	0,52	0,70
600	81,73	0,74	0,90
720	86,33	0,64	0,74
960	93,40	0,70	0,75
1200	96,73	0,87	0,90
1440	97,73	0,95	0,97



Şekil 4-3: F1 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-14: F2'ye ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

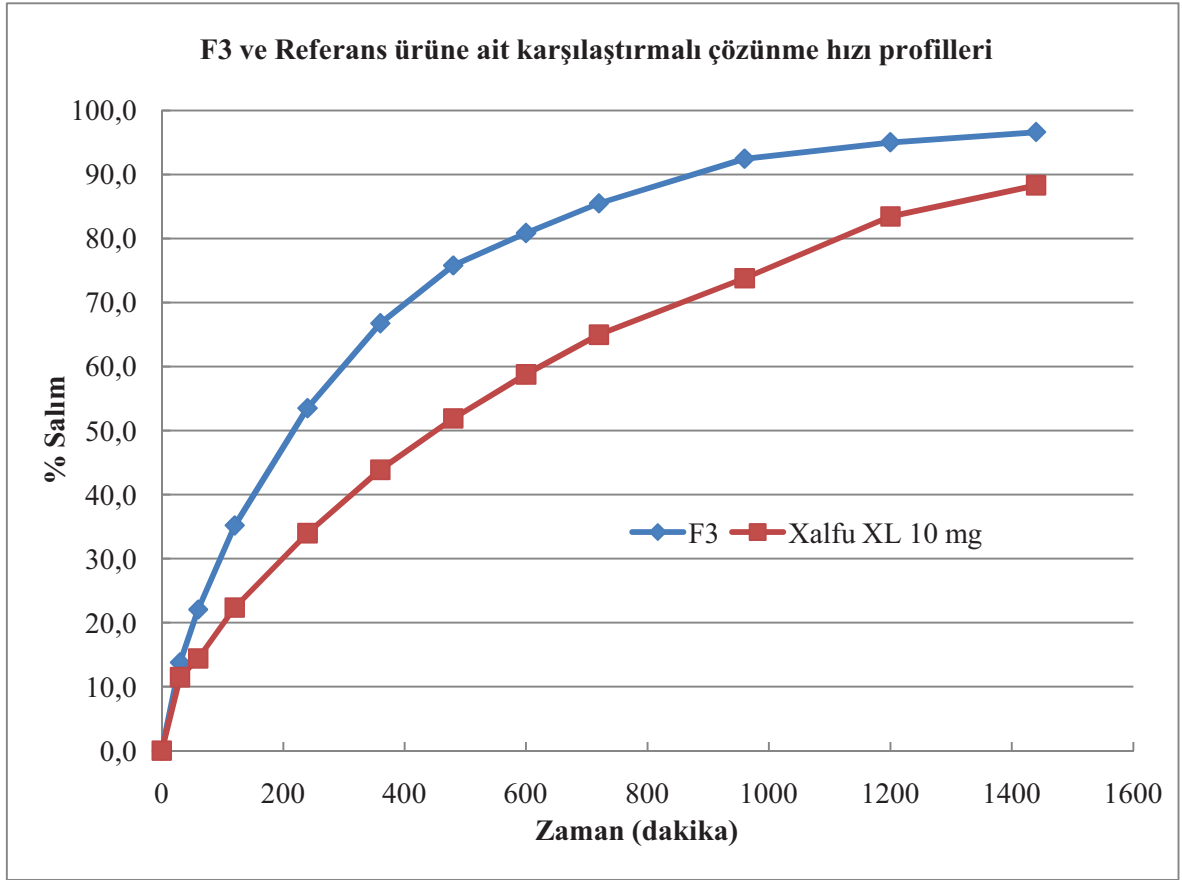
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	14,50	1,23	8,47
60	22,60	1,61	7,12
120	33,60	1,56	4,65
240	50,40	1,49	2,96
360	62,10	1,47	2,37
480	70,73	1,67	2,37
600	75,60	5,20	6,87
720	79,23	7,56	9,55
960	84,87	9,25	10,90
1200	88,07	9,06	10,29
1440	90,40	7,64	8,46



Şekil 4-4: F2 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-15: F3'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

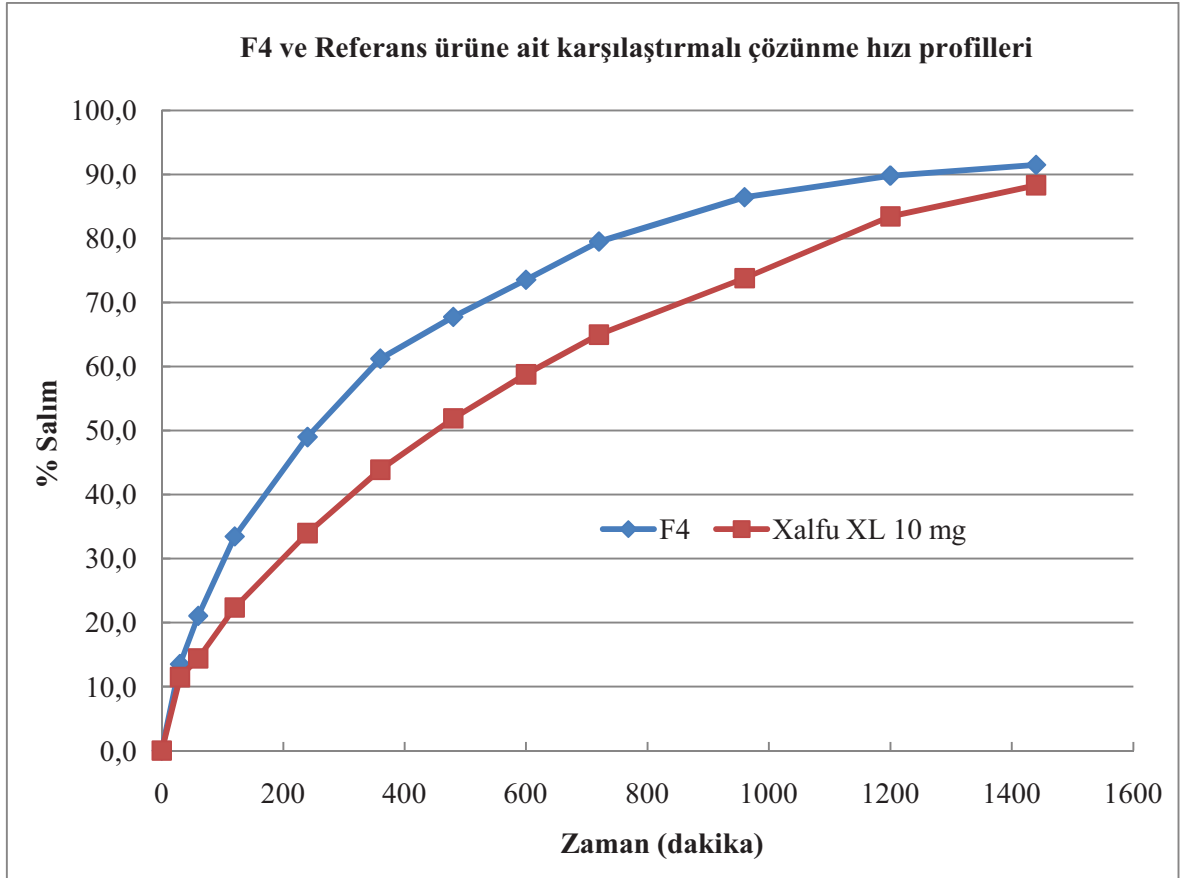
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	11,47	1,70	14,83
60	14,40	0,00	0,00
120	22,33	0,06	0,26
240	33,97	0,55	1,62
360	43,87	0,42	0,95
480	51,90	0,10	0,19
600	58,77	0,21	0,35
720	64,97	0,06	0,09
960	73,77	0,25	0,34
1200	83,43	0,57	0,68
1440	88,30	0,46	0,52



Şekil 4-5: F3 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-16: F4'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

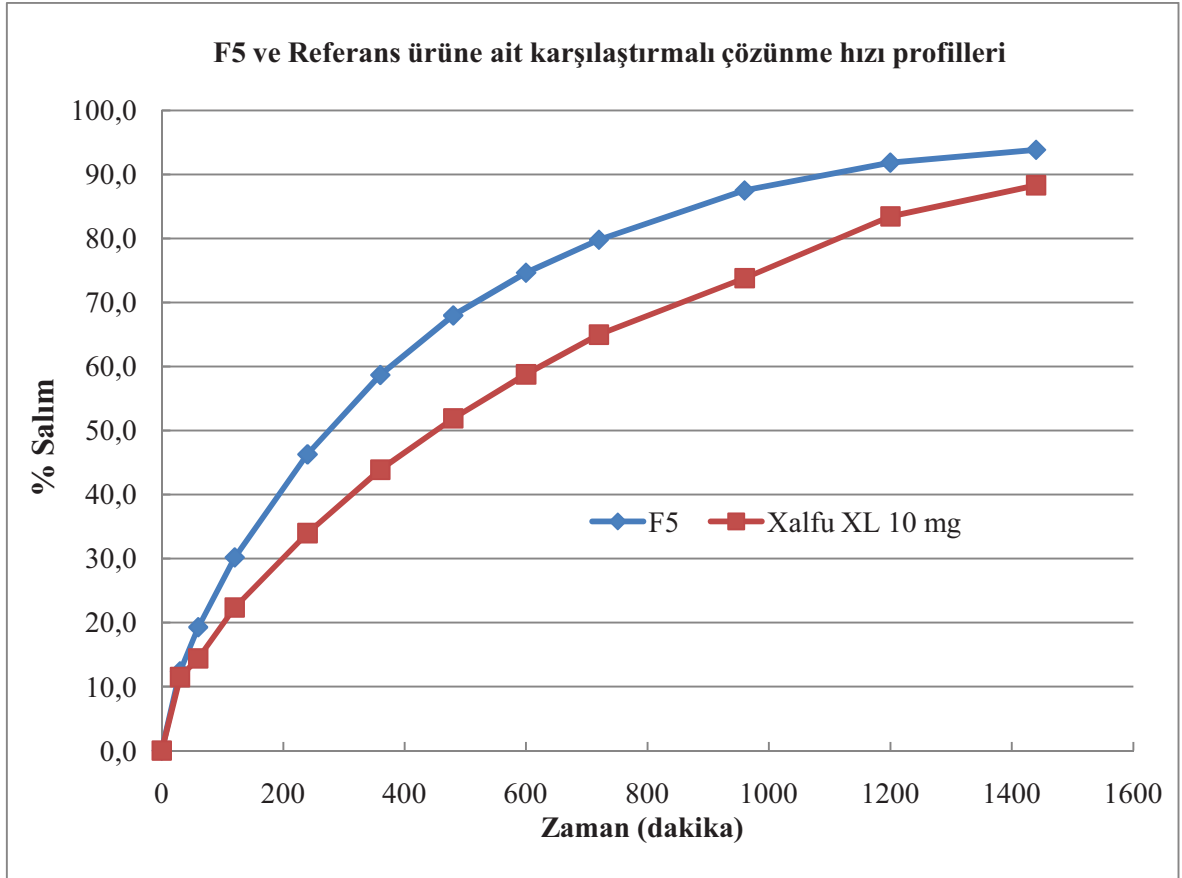
Zaman (dakika)	Ort. (%)	SD (±)	RSD
0	0,00	0,00	0,00
30	11,47	1,70	14,83
60	14,40	0,00	0,00
120	22,33	0,06	0,26
240	33,97	0,55	1,62
360	43,87	0,42	0,95
480	51,90	0,10	0,19
600	58,77	0,21	0,35
720	64,97	0,06	0,09
960	73,77	0,25	0,34
1200	83,43	0,57	0,68
1440	88,30	0,46	0,52



Şekil 4-6: F4 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-17: F5'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

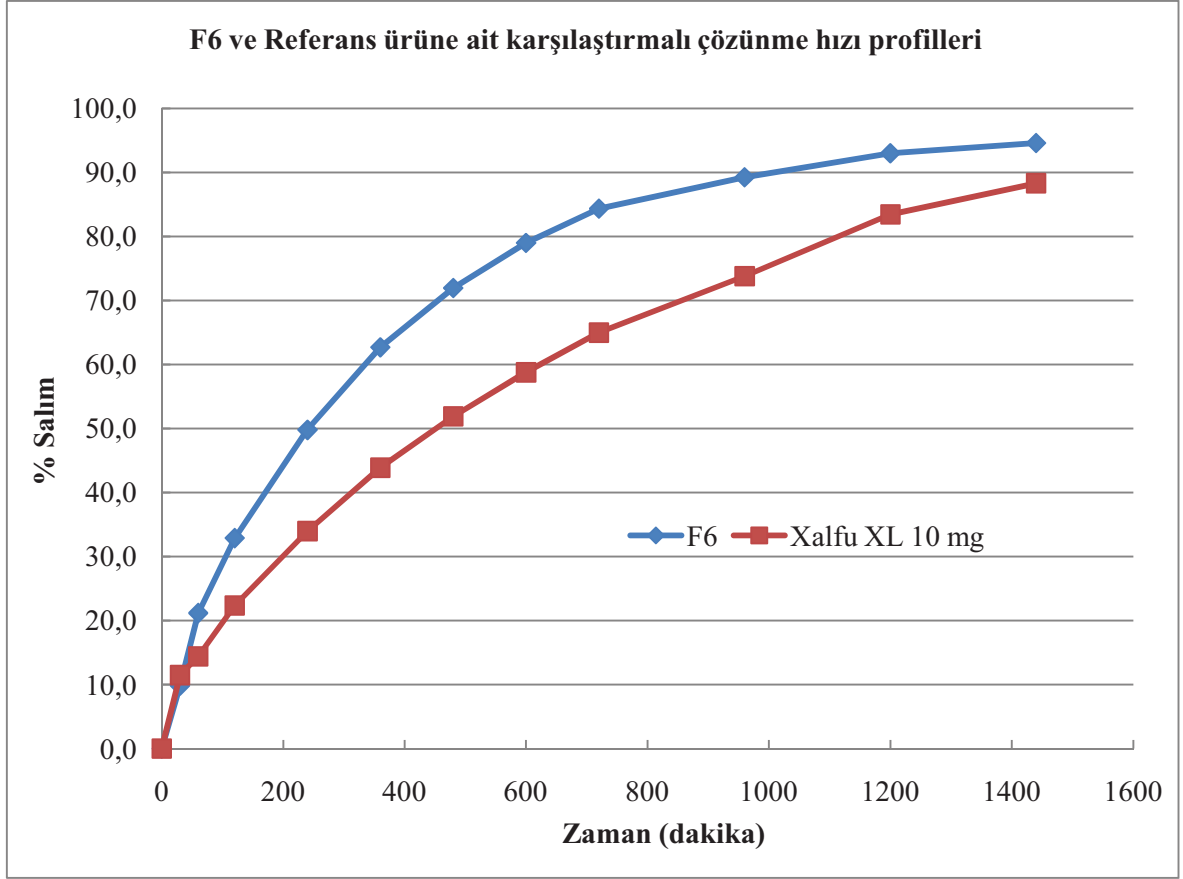
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	12,37	0,76	6,18
60	19,27	0,91	4,71
120	30,17	0,93	3,08
240	46,27	1,17	2,53
360	58,67	1,02	1,74
480	67,97	0,78	1,14
600	74,63	0,87	1,17
720	79,80	0,87	1,09
960	87,50	0,92	1,05
1200	91,83	1,05	1,14
1440	93,83	1,01	1,07



Şekil 4-7: F5 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-18: F6'ya ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

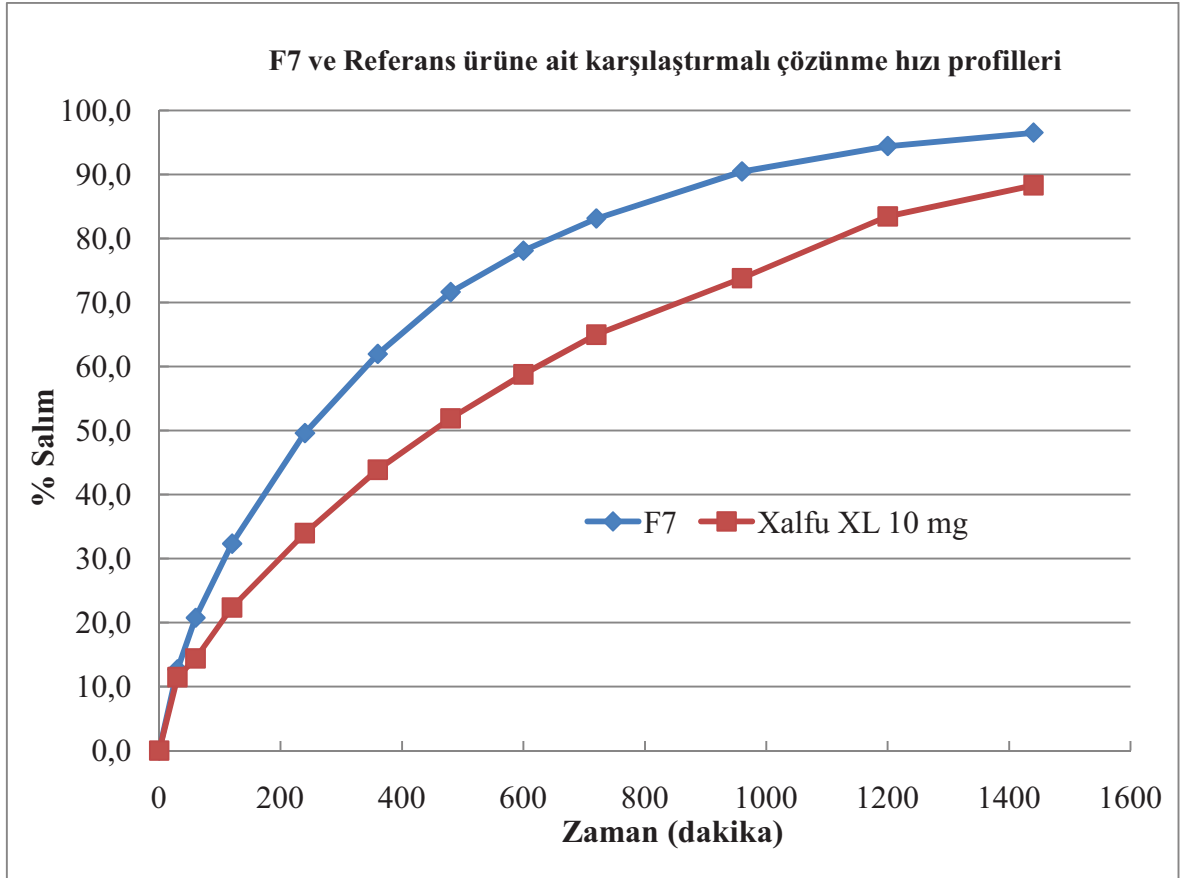
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	9,80	0,36	3,68
60	21,17	0,97	4,59
120	32,87	1,27	3,88
240	49,77	2,06	4,13
360	62,67	3,88	6,19
480	71,93	4,74	6,59
600	78,97	5,49	6,95
720	84,33	5,96	7,07
960	89,23	2,53	2,84
1200	92,97	2,76	2,97
1440	94,57	2,74	2,90



Şekil 4-8: F6 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-19: F7'ye ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

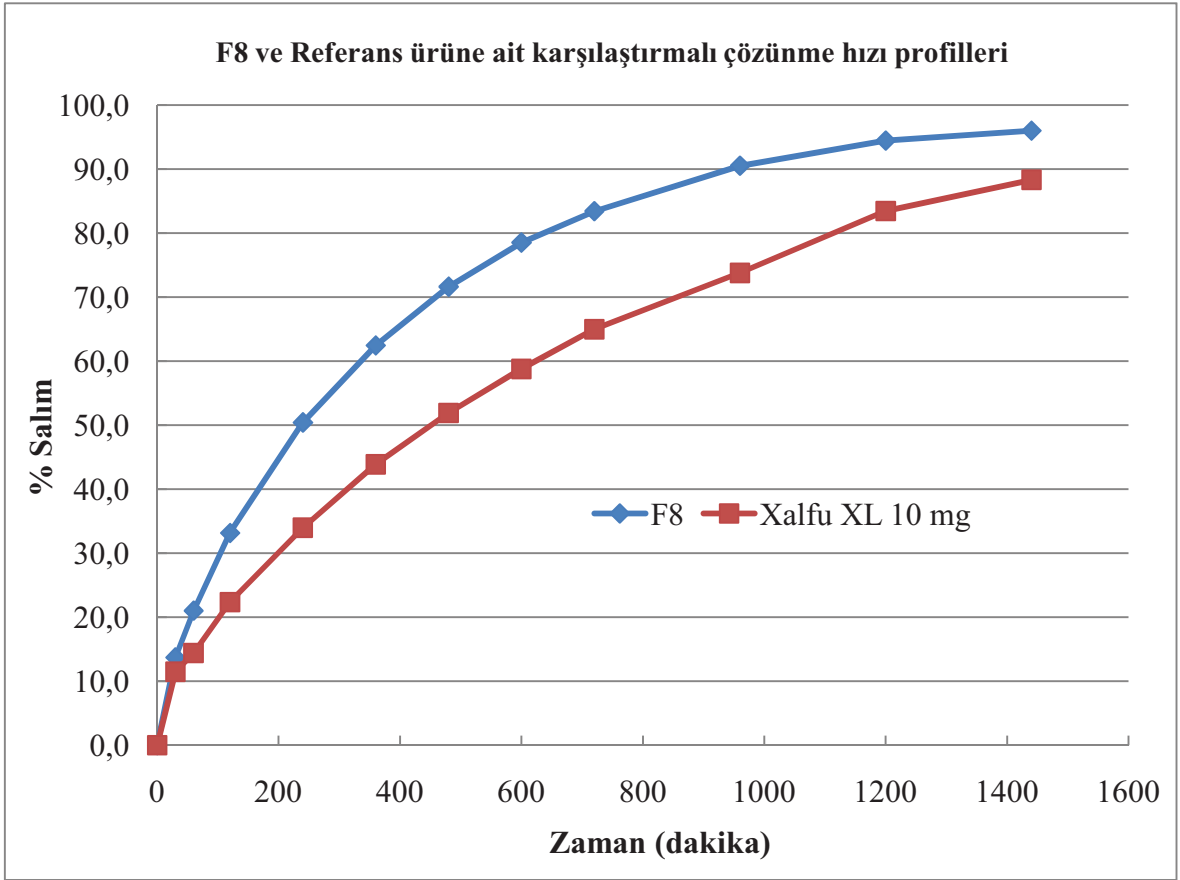
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0	0	0
30	12,67	0,15	1,21
60	20,73	0,21	1,00
120	32,30	0,10	0,31
240	49,57	0,38	0,76
360	61,93	0,71	1,15
480	71,60	0,36	0,50
600	78,07	0,59	0,75
720	83,10	0,46	0,55
960	90,43	0,55	0,61
1200	94,40	0,69	0,73
1440	96,50	0,36	0,37



Şekil 4-9: F7 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-20: F8'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

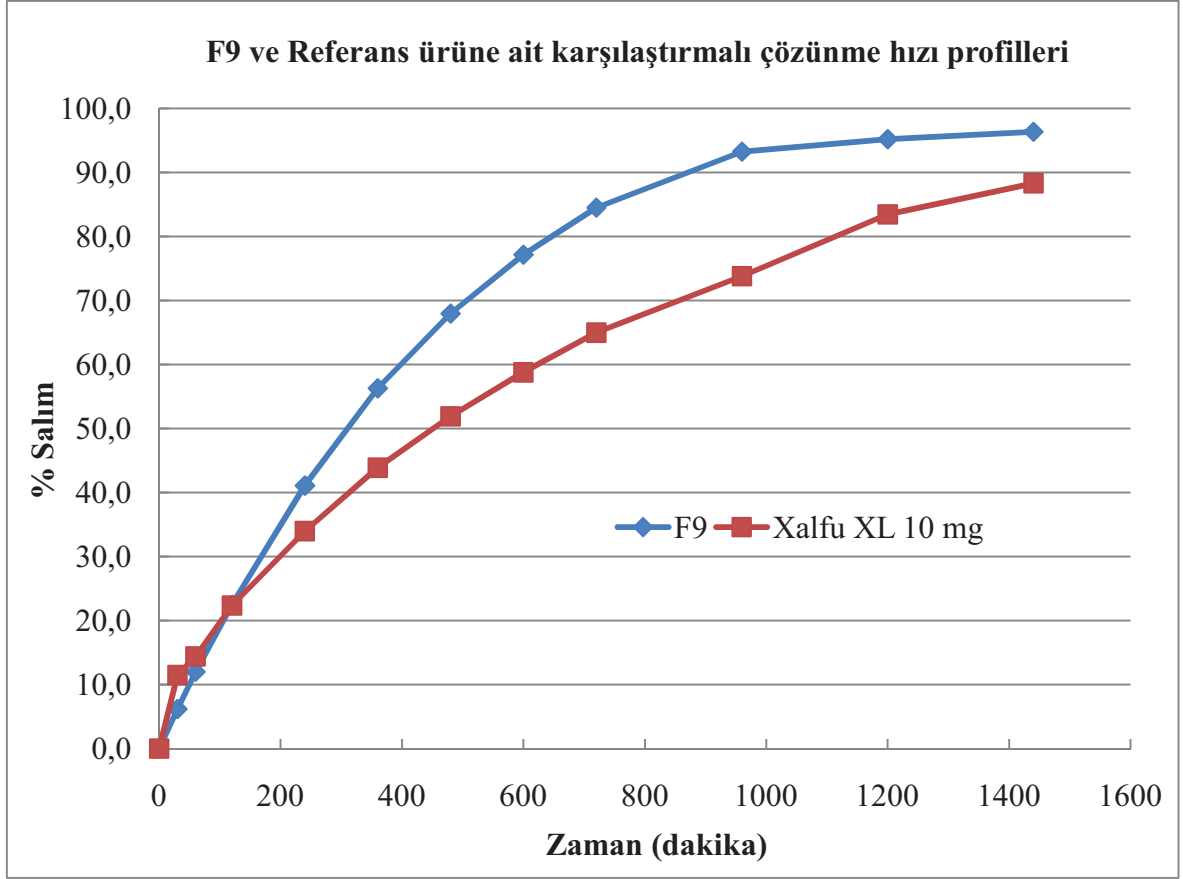
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	13,70	0,35	2,53
60	21,00	0,40	1,90
120	33,13	0,71	2,14
240	50,40	0,96	1,91
360	62,43	1,42	2,27
480	71,60	1,42	1,98
600	78,50	1,47	1,88
720	83,40	1,15	1,38
960	90,50	1,42	1,57
1200	94,43	1,33	1,41
1440	95,97	1,19	1,24



Şekil 4-10: F8 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-21: F9'a ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

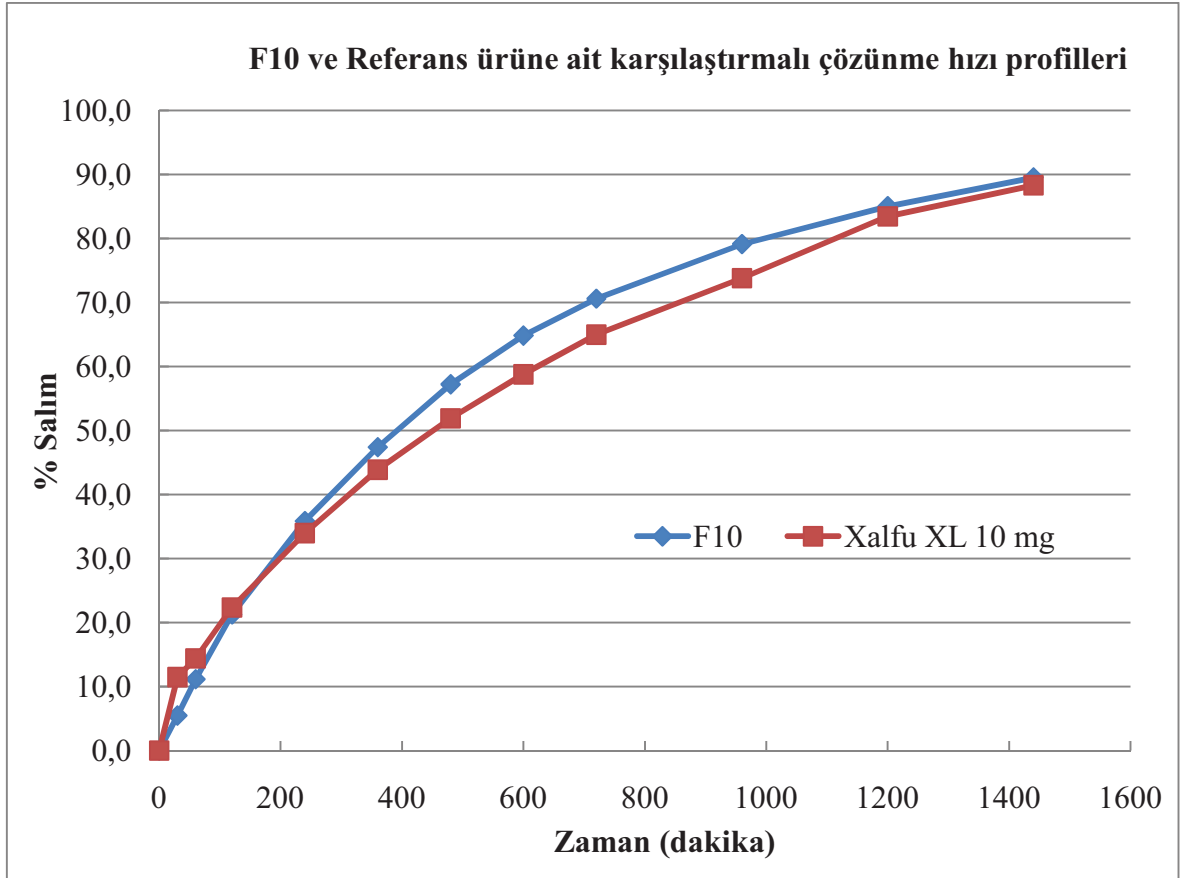
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	6,17	0,67	10,80
60	12,00	0,53	4,41
120	22,43	0,55	2,46
240	41,07	0,40	0,98
360	56,27	0,45	0,80
480	67,93	0,81	1,20
600	77,13	1,21	1,56
720	84,50	4,00	4,74
960	93,23	5,67	6,08
1200	95,20	3,82	4,01
1440	96,33	2,27	2,36



Şekil 4-11: F9 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-22: F10'a ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

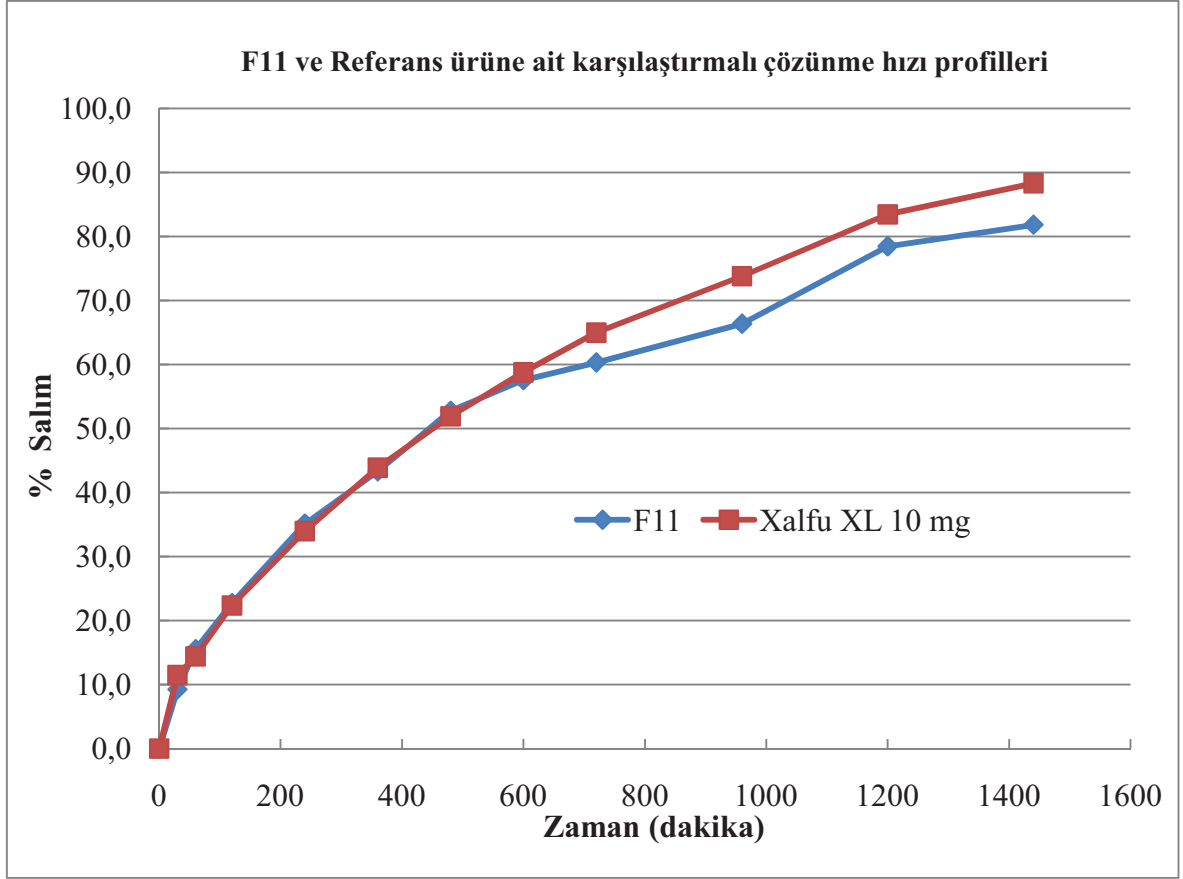
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	5,47	0,59	10,72
60	11,13	1,03	9,22
120	21,23	1,40	6,60
240	35,83	1,30	3,63
360	47,37	1,42	2,99
480	57,20	3,12	5,46
600	64,80	3,87	5,97
720	70,57	4,20	5,96
960	79,10	4,00	5,06
1200	85,00	4,01	4,72
1440	89,50	3,96	4,43



Şekil 4-12: F10 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-23: F11'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

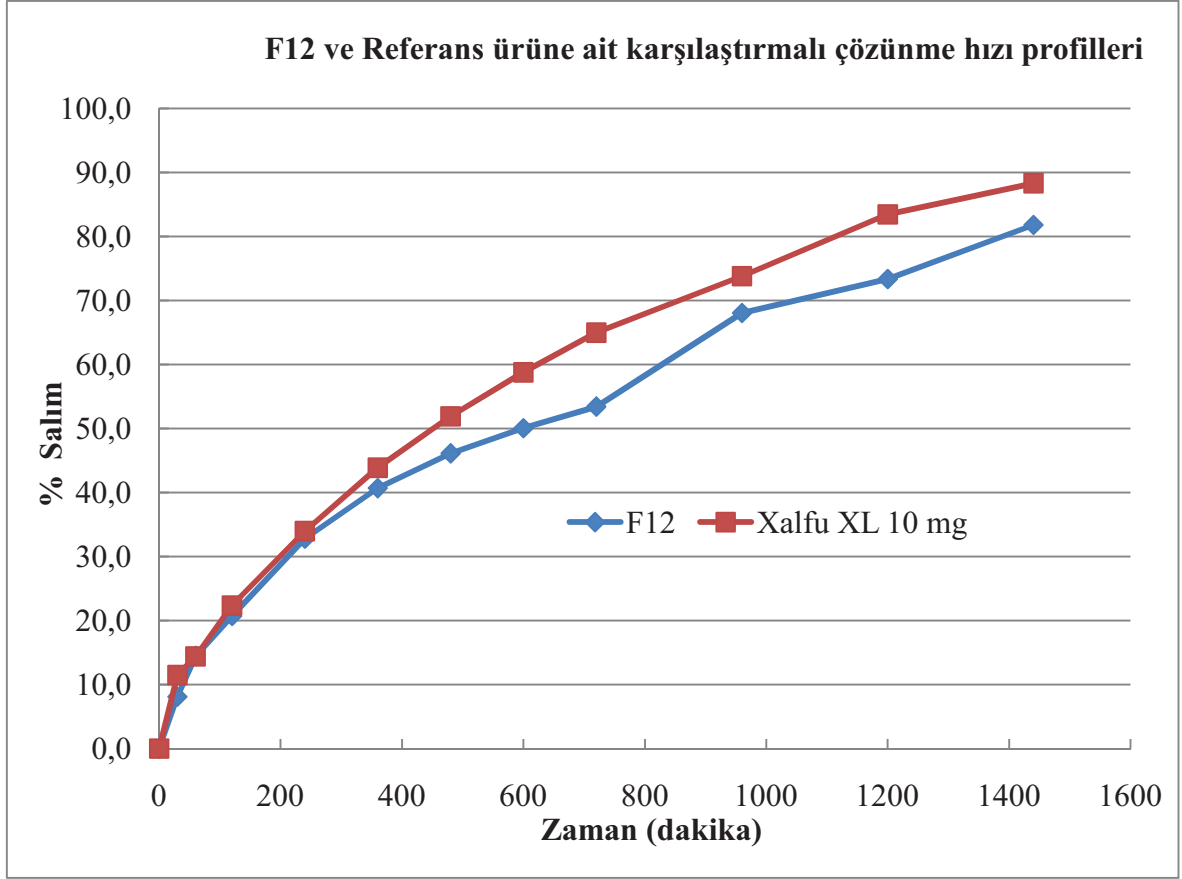
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	9,23	0,23	2,50
60	15,50	0,87	5,62
120	22,70	0,82	3,61
240	35,10	1,57	4,48
360	43,27	2,43	5,63
480	52,73	3,60	6,83
600	57,53	4,32	7,52
720	60,30	4,10	6,79
960	66,33	2,75	4,15
1200	78,43	5,45	6,95
1440	81,80	5,11	6,25



Şekil 4-13: F11 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-24: F12'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

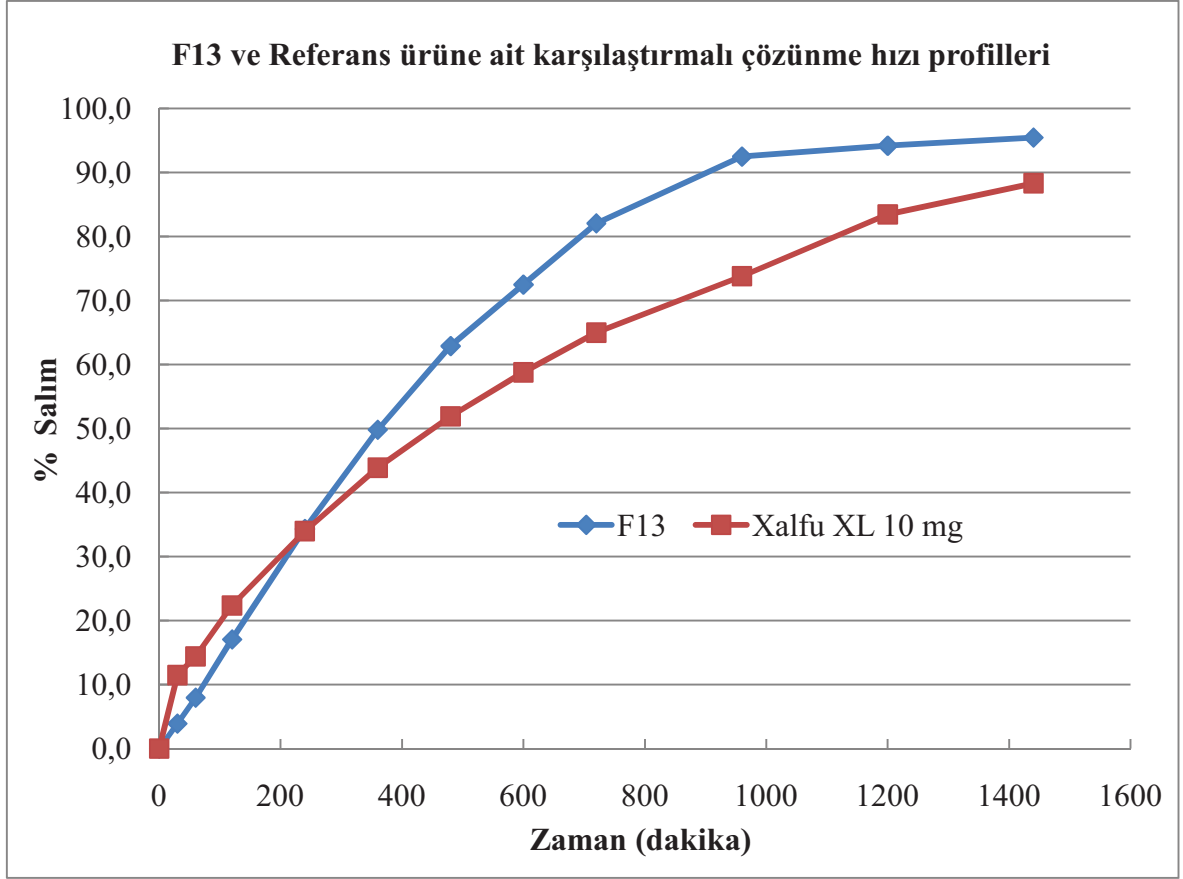
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	8,10	0,10	1,23
60	14,47	0,90	6,20
120	20,70	0,78	3,77
240	32,80	2,26	6,89
360	40,67	2,54	6,25
480	46,10	2,43	5,28
600	50,03	1,80	3,60
720	53,40	2,04	3,82
960	68,03	1,54	2,26
1200	73,33	1,05	1,43
1440	81,77	4,13	5,05



Şekil 4-14: F12 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-25: F13'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

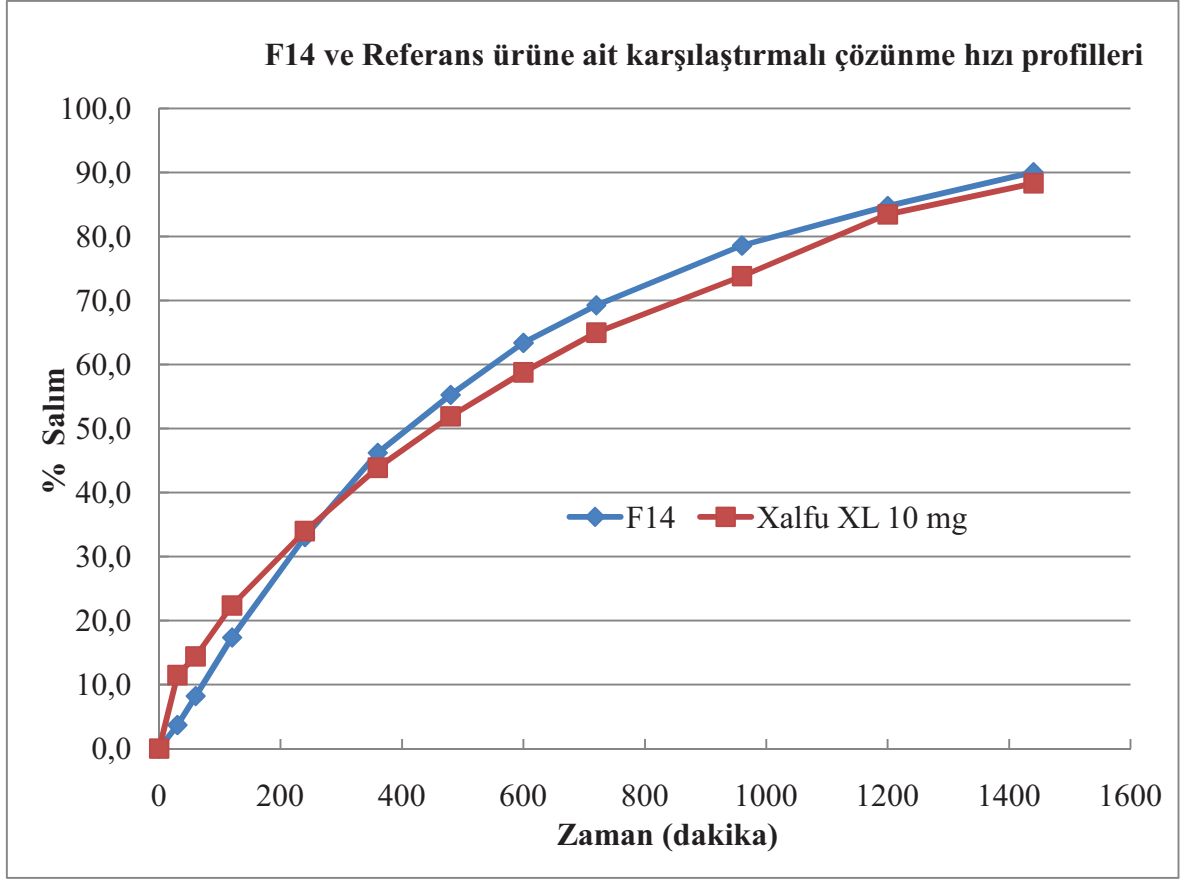
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	3,90	0,26	6,78
60	7,93	0,55	6,94
120	17,03	1,78	10,44
240	34,30	4,48	13,06
360	49,80	3,40	6,84
480	62,87	4,11	6,54
600	72,47	3,74	5,17
720	82,03	6,92	8,44
960	92,47	5,26	5,69
1200	94,17	3,52	3,73
1440	95,43	4,05	4,25



Şekil 4-15: F13 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-26: F14'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

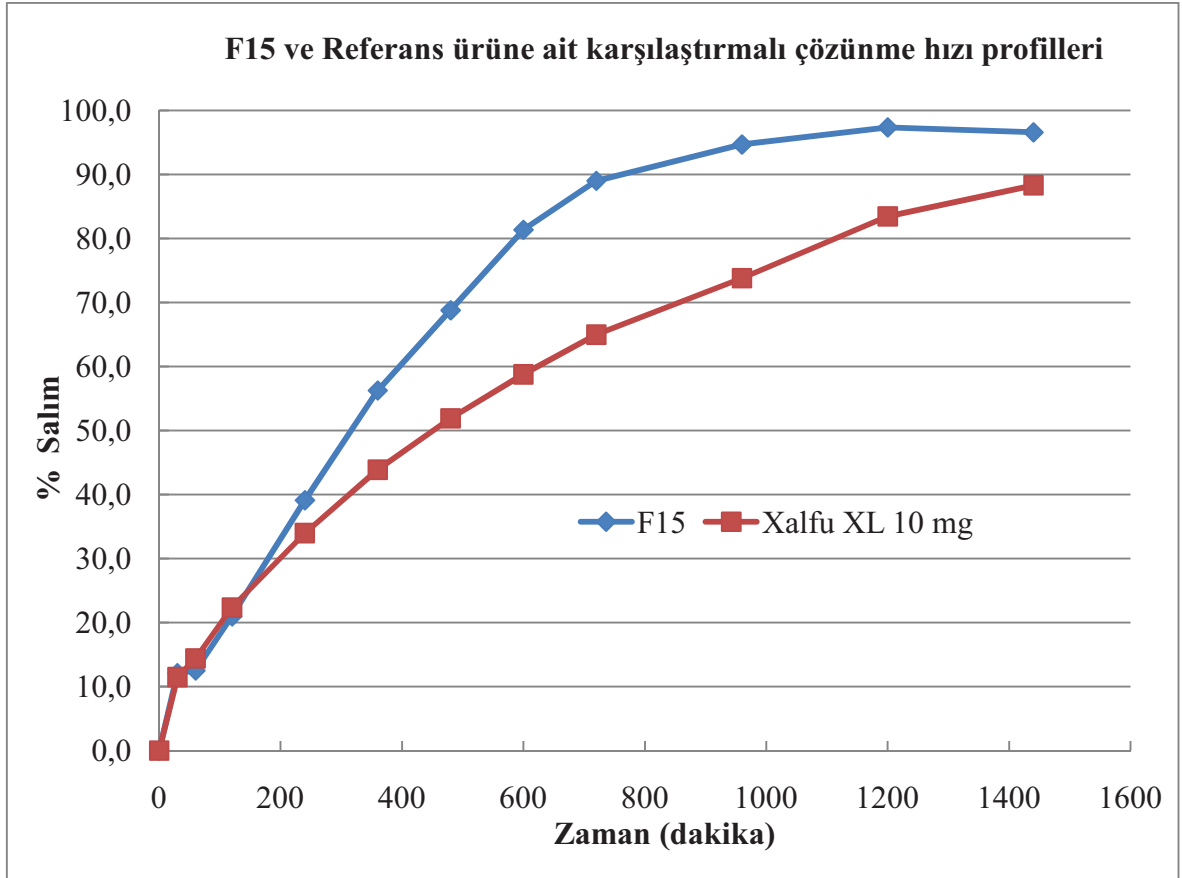
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	3,67	0,55	15,02
60	8,20	0,78	9,52
120	17,33	1,40	8,08
240	33,03	1,88	5,68
360	46,20	2,95	6,39
480	55,23	2,35	4,25
600	63,37	3,69	5,83
720	69,23	4,22	6,09
960	78,57	5,70	7,26
1200	84,73	5,48	6,47
1440	90,03	5,58	6,20



Şekil 4-16: F14 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-27: F15'e ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

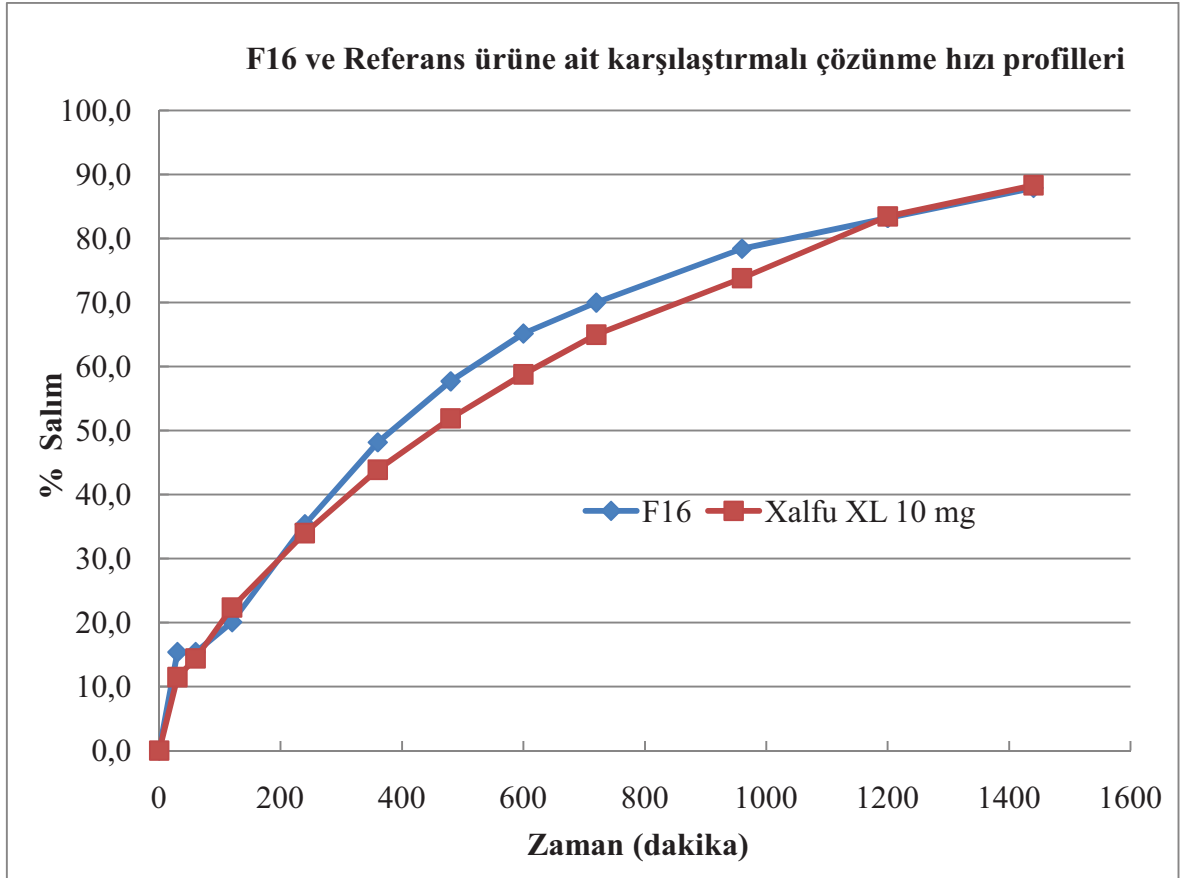
Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	12,10	2,16	17,88
60	12,50	1,67	13,36
120	20,93	1,55	7,42
240	39,10	1,01	2,60
360	56,23	1,48	2,64
480	68,77	2,35	3,42
600	81,33	0,38	0,47
720	89,00	1,82	2,05
960	94,67	1,29	1,36
1200	97,33	3,40	3,50
1440	96,57	5,04	5,22



Şekil 4-17: F15 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

Tablo 4-28: F16'ya ait çözünme hızı testi bulguları (n=3)

Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	15,37	1,08	7,02
60	15,37	1,24	8,08
120	20,07	1,70	8,49
240	35,30	1,68	4,77
360	48,13	2,15	4,48
480	57,67	3,14	5,44
600	65,13	3,87	5,95
720	69,97	2,45	3,51
960	78,37	4,05	5,17
1200	83,20	1,65	1,99
1440	87,87	2,51	2,86



Şekil 4-18: F16 ve Referans ürüne ait çözünme hızı profilleri

16 formülasyonun referans ürüne karşı oluşturulan f2 değerleri Tablo 4.29'da gösterilmiştir.

Tablo 4-29: 16 Formülasyonun referans ürün ile karşılaştırılması sonucu F2 değerleri

No	F2 Değeri
F1	38
F2	45
F3	39
F4	46
F5	47
F6	42
F7	42
F8	42
F9	45
F10	68
F11	71
F12	60
F13	48
F14	67
F15	42
F16	70

4.4.6. Miktar Tayini

Bölüm 4.3.1’de anlatıldığı şekilde analizi yapılan tabletlere ait miktar tayini sonuçları Tablo 4.30’da gösterilmiştir.

Tablo 4-30: Miktar tayinine ait bulgular

No:	Numune tartımları (mg):	Absorbans:	Konsantrasyon mg/ml	ALF mg
Std	10,91	1,2436	0,01091	
1	231,20	1,1248		9,9
2	234,84	1,1405		10,0
3	234,73	1,1451		10,0
4	232,70	1,1389		10,0
5	232,87	1,1274		9,9
6	232,74	1,1309		9,9
7	232,37	1,1459		10,1
8	232,26	1,1386		10,0
9	232,96	1,1258		9,9
10	232,06	1,1308		9,9
11	230,71	1,1298		9,9
12	230,58	1,1495		10,1
13	231,77	1,1283		9,9
14	230,80	1,1376		10,0
15	231,73	1,1276		9,9
16	231,33	1,1289		9,9
Ort:	232,23			

4.5. Verilerin Yapay Sinir Ağları Kullanılarak Değerlendirilmesine Ait Bulgular

Üretimi yapılan tabletlere ait FormRules çalışma şartları Tablo 4.31’de verilmiştir.

Tablo 4-31: FormRules çalışma şartları

Model: Yapısal Risk Minimizasyonu	
2. Sıra Bulanık Küme Yoğunluğu : 2/3	
Bulanık Küme	Maksimum Alt Model Girdileri: 4
	Her Girdi için Maksimum Ağ: 15

Bulanık mantık değerlendirme bulguları Tablo 4.32’de, submodel örnekleri Şekil 4.19’da verilmiştir.

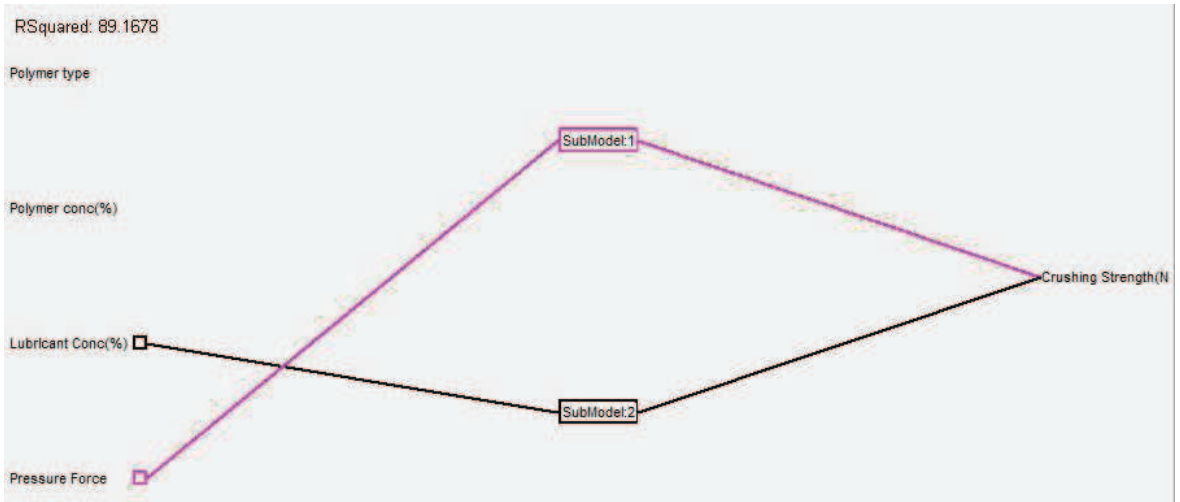
Tablo 4-32: FormRules program sonuçları

İşlem Parametreleri		FormRules			
r2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller	
Ağırlık (mg)	+	2	Polimer konsantrasyonu + Baskı Kuvveti	EĞER Polimer Kons(%) DÜŞÜK İSE Tablet ağırlığı(mg) DÜŞÜKTÜR (1.00) EĞER Polimer Kons(%) YÜKSEK İSE Tablet ağırlığı(mg) YÜKSEKTİR (0.98) EĞER Baskı Kuvveti DÜŞÜK İSE Tablet ağırlığı(mg) DÜŞÜKTÜR (0.75) EĞER Baskı Kuvveti YÜKSEK İSE Tablet ağırlığı(mg) YÜKSEKTİR (0.56)	
Sertlik (N)	+	2	Baskı Kuvveti + Kaydırıcı konsantrasyonu	EĞER Baskı Kuvveti DÜŞÜK İSE Tablet Sertlik DÜŞÜKTÜR (1.00) EĞER Baskı Kuvveti YÜKSEK İSE Tablet Sertlik YÜKSEKTİR (1.00) EĞER Lubrikant Kons(%) DÜŞÜK İSE Tablet Sertlik YÜKSEKTİR (0.64) EĞER Lubrikant Kons(%) YÜKSEK İSE Tablet Sertlik DÜŞÜKTÜR (0.77)	
Ufalanabilirlik (%)	-	1	Baskı Kuvveti	EĞER Baskı Kuvveti DÜŞÜK İSE Friabilite(%) YÜKSEKTİR (0.53) EĞER Baskı Kuvveti YÜKSEK İSE Friabilite(%) DÜŞÜKTÜR (0.66)	
Miktar Tayini (mg)	-	1	Lubrikant konsantrasyonu	EĞER Lubrikant Kons(%) DÜŞÜK İSE Miktar Tayini(mg\lb) DÜŞÜKTÜR (0.76) EĞER Lubrikant Kons(%) YÜKSEK İSE Miktar Tayini(mg\lb) YÜKSEKTİR (0.54)	
Çözünme Hızı 30dk	+	1	Polimer Tipi + Lubrikant konsantrasyonu	EĞER Polimer tipi HPMC İSE VE Lubrikant Kons(%) DÜŞÜK İSE 30. dakika Disolüsyon YÜKSEKTİR (0.82) EĞER Polimer tipi HPMC İSE VE Lubrikant Kons(%) YÜKSEK İSE 30.dakika Disolüsyon YÜKSEKTİR (0.89) EĞER Polimer tipi KSANTAN ZAMKI İSE VE Lubrikant Kons(%) DÜŞÜK İSE 30.dakika Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.93) EĞER Polimer tipi KSANTAN ZAMKI İSE VE Lubrikant Kons(%) YÜKSEK İSE 30.dakika Disolüsyon YÜKSEKTİR (0.64)	

Çözümme Hızı 1 h	0,96	+	2	Polimer Tipi + Kaydırıcı Konsantrasyonu + Polimer Konsantrasyonu	EĞER Polimer tipi HPMC İSE VE Lubrikant Kons(%) DÜŞÜK İSE 1.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (1.00) EĞER Polimer tipi HPMC İSE VE Lubrikant Kons(%) YÜKSEK İSE 1.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (1.00) EĞER Polimer tipi KSANTAN ZAMKI İSE VE Lubrikant Kons(%) DÜŞÜK İSE 1.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (1.00) EĞER Polimer tipi KSANTAN ZAMKI İSE VE Lubrikant Kons(%) YÜKSEK İSE 1.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (1.00) EĞER Polimer Kons(%) DÜŞÜK İSE 1.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (1.00) EĞER Polimer Kons(%) YÜKSEK İSE 1.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.65)
Çözümme Hızı 2 h	0,97	+	2	Polimer Tipi + Polimer Konsantrasyonu	EĞER Polimer tipi HPMC İSE 2..saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (1.00) EĞER Polimer KSANTAN ZAMKI İSE 2.SAAT Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (1.00) EĞER Polimer Kons(%) DÜŞÜK İSE 2..saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (0.98) EĞER Polimer Kons(%) YÜKSEK İSE 2.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.90)
Çözümme Hızı 4 h	0,90	+	1	Polimer Tipi	EĞER Polimer tipi HPMC İSE 4.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (0.85) EĞER Polimer tipi KSANTAN ZAMKI İSE 4.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.86)
Çözümme Hızı 6 h	0,76	+	1	Polimer Tipi	EĞER Polimer tipi HPMC İSE 6.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (0.83) EĞER Polimer tipi KSANTAN ZAMKI İSE 6.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.72)
Çözümme Hızı 8 h	0,70	+ -	2	Polimer Tipi + Baskı Kuvveti	EĞER Polimer tipi HPMC İSE 8.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (1.00) EĞER Polimer tipi KSANTAN ZAMKI İSE 8.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.80) EĞER Baskı Kuvveti DÜŞÜK İSE 8.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (0.83) EĞER Baskı Kuvveti YÜKSEK İSE 8.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.55)
Çözümme Hızı 10 h	0,57	+ -	2	Polimer Konsantrasyonu + Baskı Kuvveti	EĞER Polimer Kons(%) DÜŞÜK İSE 10.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.81) EĞER Polimer Kons(%) YÜKSEK İSE 10.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (1.00) EĞER Baskı Kuvveti DÜŞÜK İSE 10.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (0.90) EĞER Baskı Kuvveti YÜKSEK İSE 10.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.52)
Çözümme Hızı 12 h	0,35	-	1	Polimer Konsantrasyonu	EĞER Polimer Kons(%) DÜŞÜK İSE 12.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.54) EĞER Polimer Kons(%) YÜKSEK İSE 12.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (0.89)

Çözümme Hızı 16 h	0,30	-	1	Polimer Konsantrasyonu	EĞER Polimer Kons(%) DÜŞÜK İSE 16.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.55) EĞER Polimer Kons(%) YÜKSEK İSE 16.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (0.88)
Çözümme Hızı 20 h	0,53	+ -	2	Polimer Konsantrasyonu + Baskı Kuvveti	EĞER Polimer Kons(%) DÜŞÜK İSE 20.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.74) EĞER Polimer Kons(%) YÜKSEK İSE 20.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (1.00) EĞER Baskı Kuvveti DÜŞÜK İSE 20.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (0.96) EĞER Baskı Kuvveti YÜKSEK İSE 20.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.58)
Çözümme Hızı 24 h	0,52	+ -	2	Polimer Konsantrasyonu + Baskı Kuvveti	EĞER Polimer Kons(%) DÜŞÜK İSE 24.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.84) EĞER Polimer Kons(%) YÜKSEK İSE 24.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (1.00) EĞER Baskı Kuvveti DÜŞÜK İSE 24.Saat Disolüsyon YÜKSEKTİR (0.91) EĞER Baskı Kuvveti YÜKSEK İSE 24.Saat Disolüsyon DÜŞÜKTÜR (0.62)

Şekil 4-19: FormRules program submodel örnekleri



4.6. En İyi Eşleşme Sonuçları

FormRules programının yaptığı değerlendirme sonucu 16 formülasyonun referans ürüne benzerliği tespit edilmiştir. Benzerlik bulguları Tablo 4-33'te verilmiştir.

Tablo 4-33: Formülasyon benzerlik sonuçları

Formülasyon No:	% Benzerlik
16	91,91
12	91,81
14	91,79
10	91,73
2	91,67
4	91,58
8	91,55
6	91,37
5	0,69
13	0,67
11	0,61
9	0,55
7	0,48
1	0,34
15	0,16
3	0,00

4.7. En İyi Formülasyonun Farklı pH Çalışmaları

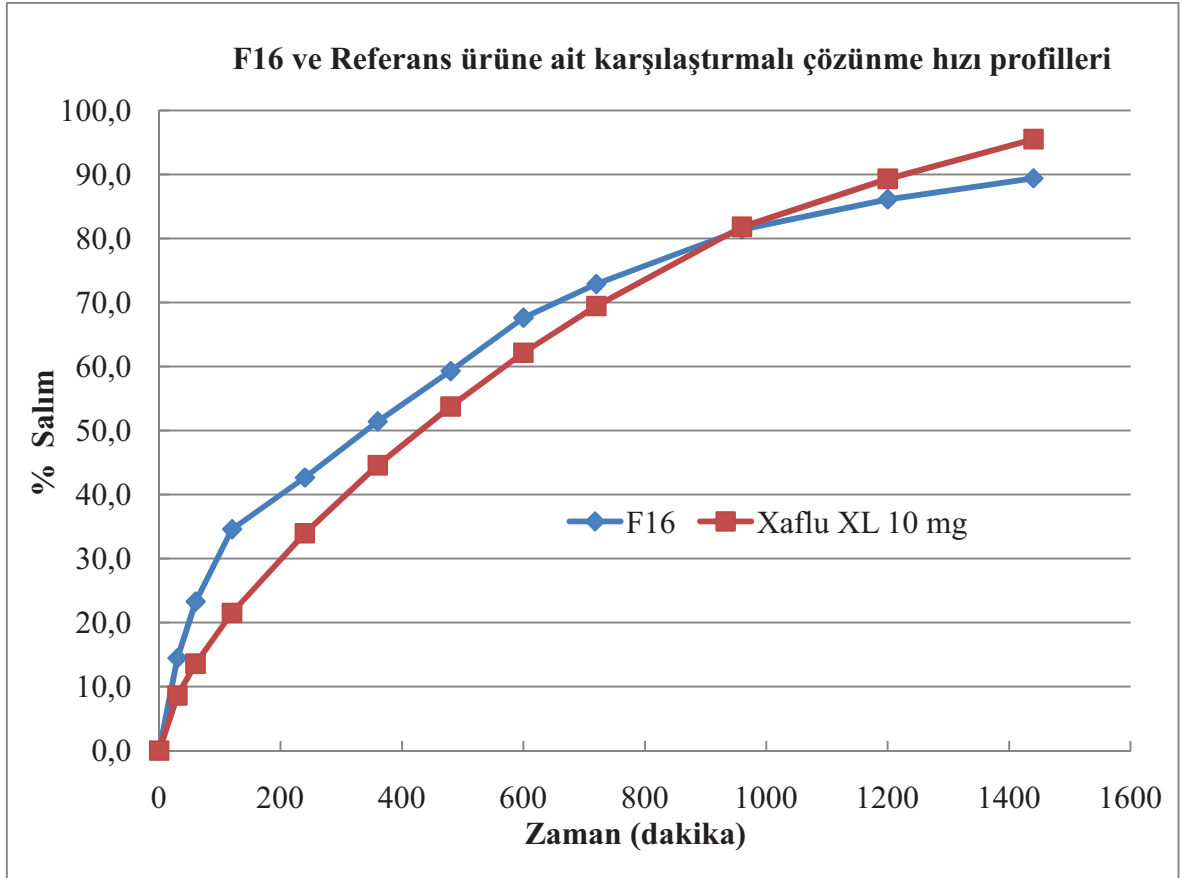
FormRules programının önerdiği 16 nol.'lu formülasyonun farklı pH'lı çözünme ortamlarında davranışını görmek amacıyla çalışılmıştır. 16 no.'lu formülasyon ve referans ürünün çözünme hızı sonuçları pH 1.2, 4.5 ve 6.8 için sırasıyla Tablo 4.34- 39'da ve salım grafikleri Şekil 4.20-22'de verilmiştir.

Tablo 4-34: F16 pH 1.2 çözünme hızı sonuçları (n=3)

Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	8,60	0,26	3,08
60	13,57	0,35	2,59
120	21,50	0,46	2,13
240	33,93	0,64	1,87
360	44,57	0,95	2,12
480	53,73	1,53	2,85
600	62,13	2,12	3,42
720	69,43	2,80	4,04
960	81,80	2,85	3,48
1200	89,30	3,24	3,63
1440	95,50	1,80	1,89

Tablo 4-35: Referans ürün pH 1.2 çözünme hızı sonuçları (n=3)

Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	8,60	0,26	3,08
60	13,57	0,35	2,59
120	21,50	0,46	2,13
240	33,93	0,64	1,87
360	44,57	0,95	2,12
480	53,73	1,53	2,85
600	62,13	2,12	3,42
720	69,43	2,80	4,04
960	81,80	2,85	3,48
1200	89,30	3,24	3,63
1440	95,50	1,80	1,89



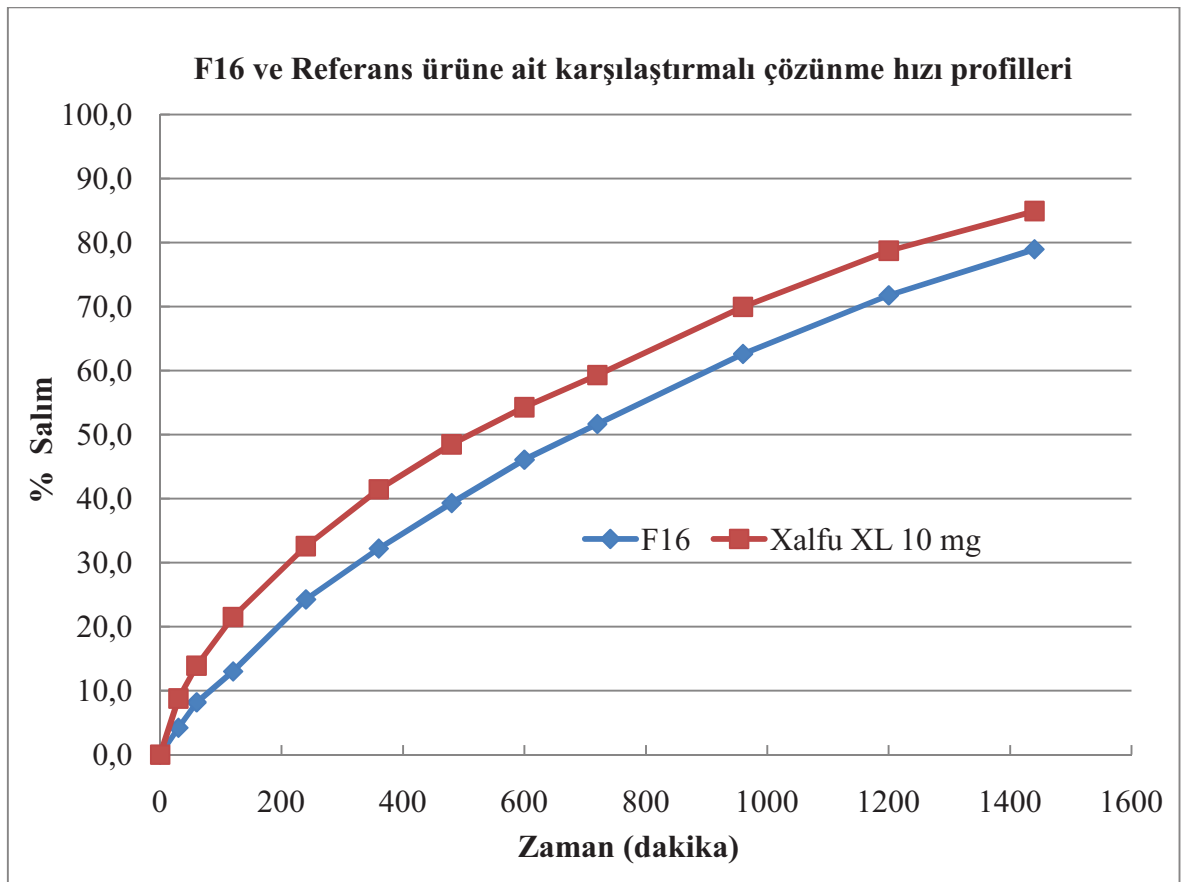
Şekil 4-20: F16 ve Referans ürün karşılaştırmalı pH 1.2 çözünme hızı grafiği

Tablo 4-36: F16 pH 4.5 Çözünme Hızı sonuçları (n=3)

Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	8,77	0,12	1,32
60	13,90	0,10	0,72
120	21,50	0,53	2,46
240	32,57	1,05	3,23
360	41,43	1,53	3,69
480	48,47	1,99	4,10
600	54,27	0,96	1,77
720	59,30	0,85	1,44
960	69,93	0,45	0,64
1200	78,70	1,47	1,87
1440	84,90	1,48	1,74

Tablo 4-37: Referans ürün pH 4.5 Çözünme Hızı sonuçları (n=3)

Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	8,77	0,12	1,32
60	13,90	0,10	0,72
120	21,50	0,53	2,46
240	32,57	1,05	3,23
360	41,43	1,53	3,69
480	48,47	1,99	4,10
600	54,27	0,96	1,77
720	59,30	0,85	1,44
960	69,93	0,45	0,64
1200	78,70	1,47	1,87
1440	84,90	1,48	1,74



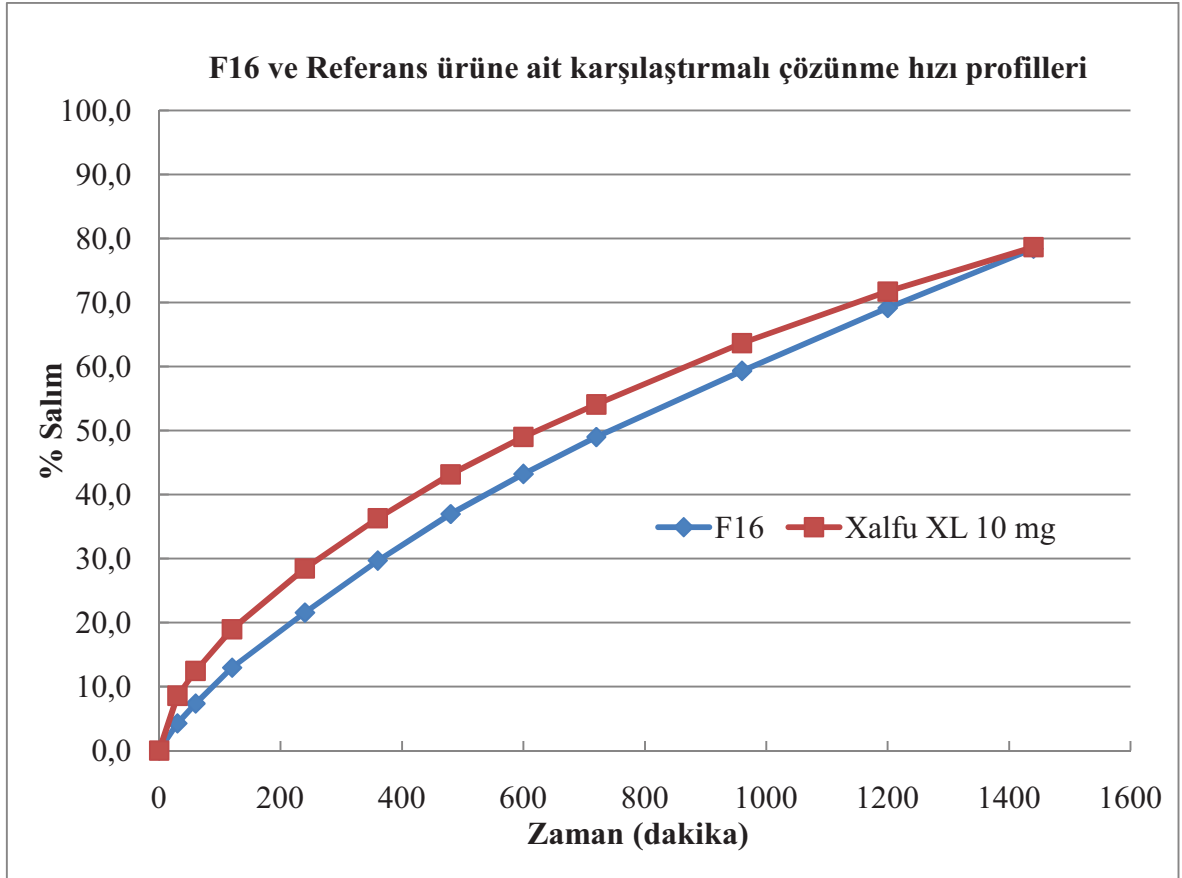
Şekil 4-21: F16 ve referans ürün karşılaştırmalı pH 4.5 çözünme hızı grafiği

Tablo 4-38: F16 pH 6.8 Çözünme Hızı sonuçları (n=3)

Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	4,23	0,15	3,61
60	7,33	1,20	16,38
120	12,93	1,76	13,62
240	21,53	2,11	9,79
360	29,67	2,66	8,96
480	36,93	3,07	8,30
600	43,20	2,77	6,42
720	48,97	3,01	6,14
960	59,30	2,71	4,57
1200	69,13	2,89	4,19
1440	78,37	3,45	4,41

Tablo 4-39: Referans ürün pH 6.8 Çözünme Hızı sonuçları (n=3)

Zaman (dakika)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
30	8,57	0,25	2,94
60	12,43	0,51	4,13
120	18,93	0,95	4,99
240	28,43	1,45	5,09
360	36,30	1,73	4,78
480	43,13	2,32	5,37
600	49,00	2,86	5,83
720	54,07	3,61	6,68
960	63,63	3,88	6,09
1200	71,70	5,32	7,42
1440	78,63	6,17	7,85



Şekil 4-22: Formülasyon 16 – referans ürün karşılaştırmalı pH 6.8 çözünme hızı grafiği

Elde edilen sonuçlara ait f2 değerleri Tablo 4-40'ta gösterilmektedir.

Tablo 4-40: pH 1.2, 4.5 ve 6.8 Çözünme Hızı f2 Sonuçları

pH değeri	f2
1.2	57
4.5	56
6.8	64

5. TARTIŞMA

Alfuzosin α 1-adrenoseptör blokörüdür. Alt üriner bölgede etki eder ve bu sebeple “bening prostatik hiperplazi” tedavisinde üriner tıkanıklığın semptomlarını hafifletmek ve akut idrar tutulmasını önlemek amacıyla kullanılır.

Alfuzosin, oral yoldan alındıktan hemen sonra hızla emilir ve 0.5 – 3 saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Biyoyararlanımı yaklaşık % 64’tür. Değiştirilmiş salım yapan tabletlerin yemekten sonra kullanımı durumunda absorpsiyon artar.

Bening prostatik hiperplazide alfuzosin hidroklorürün dozu günde 3 defa 2.5 mg’dır, gerekirse doz günde 10 mg’a yükseltilebilir. Yaşlılarda ve hipotansiyon hastalarında günde 2 defa 2.5 mg’lık doz uygulanması önerilir. Değiştirilmiş salım preparatları yemeklerden sonra günde 1 defa alınabilir (Martindale The Extra Pharmacopeia 1996).

Bu çalışmada amaç, alfuzosin hidroklorürün uzatılmış salımlı tablet formülasyonunun nöro-bulanık mantık uygulaması kullanılarak geliştirilmesidir.

Alfuzosin hidroklorür içeren tabletlerin ön formülasyon çalışmaları bulgularında polimerin konsantrasyon aralığı saptanmıştır. Bu bulguya göre HPMC için % 65-75, Ksantan zankı için % 45-55 oranlarında kullanılmasına karar verilmiştir.

Alfuzosin hidroklorür içeren tabletlerin çözünme hızı testi ve miktar tayini analizlerinde kullanılan analitik metot için validasyon çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada doğrusalılık, doğruluk, seçicilik, kesinlik ve çözelti stabilitesi parametreleri (ICH Q2) değerlendirilmiştir. Gerçekleştirilen doğrusalılık çalışmasında determinasyon katsayısı 0,9999 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-1). Kullanılan yöntemin kesinlik çalışmalarında elde edilen % RSD değerleri ise %1’den küçük bulunmuştur (Tablo 4-3). Doğruluk ve seçicilik çalışmalarında kullanılan HPMC ve Ksantan zankı için 2 ayrı plasebo hazırlanarak, geri kazanım çalışmaları her bir plasebo için ayrı ayrı hesaplanmış ve % RSD sonuçlarının %1’den küçük olduğu hesaplanmıştır (Tablo 4-4 ve 4-5). Hem standart hem de test çözeltisine uygulanan çözelti stabilitesi testi sonucunda her iki çözeltinin de 48 saat boyunca oda sıcaklığında stabil kaldığı (Tablo 4-6) görülmüştür. Yapılan tüm validasyon çalışmaları sonucunda, Alfuzosin HCl’in en yüksek absorbans verdiği 244 nm’de kullanılan analitik metodun uygun olduğu tespit edilmiştir.

Alfuzosin HCl'ün pH 1,2, 4,5, 6,8'de ve 0,01 N HCl çözeltisi içerisinde çözünürlük çalışmasından 0,0011 mg/ml ilaç konsantrasyonunun sink koşul gereksinimlerini sağladığı tespit edilmiştir (Tablo 4-7).

Ön formülasyon çalışmalarına göre saptanan polimer konsantrasyonları dikkate alınarak 16 farklı tablet formülasyonun her biri 10 mg Alfuzosin HCl içerecek şekilde, doğrudan basım yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır (Tablo 3-3). Bu formülasyonlarda polimer tipi, polimer konsantrasyonu, kaydırıcı konsantrasyonu ve baskı kuvveti parametreleri ele alınarak nöro-bulanık mantık uygulaması ile değerlendirilmiştir. Nöro-bulanık mantık uygulanmasının nedeni, bahsedilen bu parametrelerin tableten etkin maddenin çözünme hızı profilinin referans ilacın (Xalfu XL, Generica) profiline benzerliğini verecek olan formülasyonun saptanmasıdır.

Hazırlanan 16 farklı tablet formülasyonu üzerinde fiziksel ve kimyasal testler (miktar tayini ve çözünme hızı) gerçekleştirilmiştir. Fiziksel test olarak ortalama ağırlık, çap-kalınlık, kırılma kuvveti ve % ufalanabilirlik testleri yapılmıştır. Tabletlerin ortalama ağırlık sapmasının %RSD değerinin %1,5'den düşük olduğu tespit edilmiştir. Tabletlerin ortalama çapının 11,3-11,7 mm ve kalınlık değerlerinin ise 2,4-2,6 mm arasında olduğu saptanmıştır. Aynı tablet basım makinesi kullanılmasına rağmen, tabletlerde elastik deformasyona bağlı görülen çap farklılıklarının kullanılan polimerlerin farklı miktar ve konsantrasyonlarda olması sonucudur. Düşük baskı kuvvetinde (1000 psi) hazırlanan tabletlerin sertlik değerleri 120-144 N ve yüksek baskı kuvvetinde (2000 psi) hazırlanan tabletlerin sertlik değerleri ise 161-226 N ölçülmüştür. Tabletlerin % ufalanabilirlik testleri sonuçları ise bütün formülasyonlar için % 0,1- 0,5 arasında bulunmuş, farmakopelerin verdiği limitlere (%1) uyduğu saptanmıştır.

Referans ürün ve hazırlanan 16 formülasyona ait alfuzosin hidroklorür çözünme hızı testi sonuçları ilgili tablolarda verilmiştir (Tablo 4-12 ile 4-28). Ayrıca formülasyonlardan alfuzosin hidroklorür çözünme hızı profilleri referans ürün ile mukayeseli olarak Şekil 4-3 ile 4-12'de verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre formülasyonlardan etkin madde çözünme hızı sonuçlarının referans ürünle mukayesesi ile hesaplanan f2 -benzeşim faktörü sonuçları Tablo 4-29'da verilmiştir. F2- benzeşim faktörü profilleri birbirleri mukayese ederek profillerin birbirine olan benzerliğini saptamaktadır. Bu faktör 50 ile 100 değeri arasında ise profillerin birbirine benzediği kabul edilmektedir (BCS Guidance, FDA guidance). Tablo 4-29 incelendiğinde F10, F11, F12, F14 ve

F16'nın sırasıyla 68, 71, 60, 67 ve 70 olduğu görülmektedir. Sonuç olarak; F10, F11, F12, F14 ve F16 formüllerinin referans ilaca benzediği saptanmıştır.

Hazırlanan 16 formülasyonun miktar tayini sonuçları 9,9-10,1 mg/tablet arasında olduğundan farmakope limitlerini aşmadığı tespit edilmiştir.

FormRules V3.32 nöro-bulanık mantık yazılım paketi kullanılarak elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. Programa öncelikli olarak elde elden fiziksel ve kimyasal test sonuçları girilmiştir. Program istatistik modeli olarak ANOVA kullanmaktadır, istatistiksel ağırlık metodu olarak ta SRM seçilmiştir, daha sonra program eğitim bölümüne alınarak mevcut verilerle eğitilmiştir. Eğitim işlemi sonucunda program standart kurallar vermektedir. Çalışmaya ait verilerin programa girilmesi sonucu elde edilen kurallar Tablo 4-32'de verilmiştir.

Program ortalama ağırlık verileri için r^2 değerini 0,75 olarak hesaplamış ve polimer konsantrasyonu ve baskı kuvvetinin bağımlı değişken olarak saptamıştır. Program, ortalama tablet ağırlığı ile polimer konsantrasyonu ve baskı kuvveti için doğru orantı vermiştir. Yani, polimer konsantrasyonu ve baskı kuvveti artışı ile tablet ağırlığı artmakta, her iki değişkenin azalması ile de tablet ağırlığı düşmektedir. Bu bulgu anlamlı bir bulgu değildir.

FormRules sertlik verileri için r^2 değerini 0,89 hesaplamıştır. Bu değer baskı kuvveti ve kaydırıcı konsantrasyonu bağımlı değişkenlerinin oluşturduğu modelin oldukça anlamlı olduğunu göstermektedir. Programa göre, baskı kuvveti ile sertlik değeri doğru orantılı, kaydırıcı konsantrasyonu ile sertlik değeri ters orantılıdır. Literatürde de baskı kuvveti ne kadar artarsa tabletin sertlik değerinin de artacağı bildirilmiştir (Pharmaceutical dosage forms: tablets 2010).

% Ufalanabilirlik testi için program r^2 değerini 0,11 bulmuştur. Bu değer anlamlı bir bağımlı model oluşturmadığını göstermektedir. Bu bulguya rağmen tablo 4-32'de görüldüğü gibi baskı kuvveti düşük ise % ufalanabilirlik yüksek; baskı kuvveti yüksek ise % ufalanabilirlik düşük olduğu, bununda mevcut teknoloji bilgilerimize göre doğru olduğu bilinmektedir (Pharmaceutical dosage forms: tablets 2010). Villanova ve ark. Yaptıkları çalışmada tablet sertliğinin artması durumunda ufalanabilirliğin azaldığını göstermişlerdir (Villanova ve ark. 2011).

Program miktar tayini analizi için r^2 değerini 0,21 vermiştir. Programa göre lubrikant konsantrasyonu bağımlı değişken olarak verilmiş olmasına rağmen, bu değişkenin anlamlı olmadığı yorumu yapılmıştır. Bu parametre ile bağlantılı olabilecek faktör ortalama tablet ağırlığı olması gerekirken, program ortalama ağırlık sonuçlarını veriler içinde değerlendirdiğinden hesaplamalarda kullanmamış ve bağımlı değişken olarak düşünmemiştir.

30. dakika çözünme hızı sonucu için program r^2 değerini 0,80 hesaplamıştır, bu bulguya göre program tarafından saptanan bağımlı değişkenler (polimer tipi ve lubrikant konsantrasyonu) orta derecede anlamlıdır. Polimer tipi ne olursa olsun (HPMC veya Ksantan zamkı), lubrikant konsantrasyonu düşük veya yüksek ise çözünme hızı yüksek bulunmuştur. Bu süredeki çözünme hızı için polimer tipinin ve lubrikant konsantrasyonunun öneminin olmadığı program tarafından bildirilmiştir. Uzun süreli salım için ilk 30 dakikadaki çözünme hızı 24 saatlik salım profiline sahip alfuzosin HCl tablet için önemli bir parametre değildir. Bu süredeki veriler anlamalı bir salımı ifade etmemektedir. Bu nedenle programın bu şekilde yorum yapması önemli bulunmamıştır.

Program 1 saatlik çözünme hızı sonuçları için r^2 değerini 0,96 olarak hesaplamıştır. Görüldüğü gibi program bağımlı değişkenleri oldukça yüksek bir r^2 ile saptamıştır. Bağımlı değişkenler polimer tipi ve konsantrasyonu ile lubrikant konsantrasyonu olmuştur. Polimer olarak HPMC'nin kullanılması ile çözünme hızının yüksek olduğu, bu polimer ile lubrikant konsantrasyonunun düşük veya yüksek olmasının etkin madde çözünme hızına etkide bulunmadığı saptanmıştır. Polimer olarak ksantan zamkının kullanıldığında ise etkin madde çözünme hızı düşmüştür. Ksantan zamkının HPMC'ye göre daha yavaş etkin madde salım profili sağladığı elde edilen grafiklerimizden de görülmektedir (Şekil 4-4 ile 4-18). Polimer tipinin salım hızını değiştirmesi verisi literatür bilgisi ile uyumludur, Smani ve ark. yaptıkları çalışmada etkin madde salım hızının polimer tipi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Veuba ve ark. 2004). Polimer konsantrasyonunun azalması, çözünme hızını artırırken, artması çözünme hızını azaltmıştır. Yani, polimer konsantrasyonu ile etkin madde çözünme hızı arasında ters orantı saptanmıştır. Bu bulgu da literatür verisi ile uyumludur (Fu ve ark. 2004), çünkü polimer konsantrasyonun artışı ile çözünme ortamının tablete difüzyonu azalmakta ve dolayısıyla tablette ki etkin maddenin çözünme hızı yavaşlamaktadır (Pharmaceutical dosage forms: tablets 2010).

2. saatteki etkin madde çözünme hızı için program r^2 değerini 0,97 olarak hesaplamıştır. Polimer tipi ve konsantrasyonu oldukça anlamlı bağımlı değişken olarak saptanmıştır. Bu zaman diliminde de her iki polimerden ksantan zankı HPMC'ye nazaran daha düşük çözünme hızı gösterdiğine program tarafından işaret edilmiştir. Bir önceki zaman diliminde olduğu gibi polimer konsantrasyonu ile çözünme hızı arasında ters bir orantı mevcuttur.

Çözünme hızı 4. ve 6. saatler için program sırasıyla r^2 değerini 0,90 ve 0,76 olarak hesaplamıştır. Polimer tipi bağımlı değişken olarak saptanmıştır. Bu zaman diliminde de her iki polimerden ksantan zankı HPMC'ye nazaran daha düşük çözünme hızı gösterdiğine program tarafından işaret edilmiştir.

Program 8. saatteki çözünme hızı için r^2 değerini 0,70 olarak vermiştir Polimer tipi ve baskı kuvveti orta derecede anlamlı bağımlı değişken olarak saptanmıştır. Bu zaman diliminde de ksantan zankı HPMC'ye nazaran daha düşük çözünme hızı göstermiştir. Baskı kuvvetiyle çözünme hızı arasında ise ters bir orantı bulunmuştur. Bu bulgu da literatür ile uyumludur. Kabanda ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tablet baskı kuvvetinin başlangıç zaman diliminde ilaç salımı üzerine etkisi olduğunu göstermiştir (Velasco ve ark. 1999). Baskı kuvveti arttıkça tablet sertliği artmakta ve dolayısıyla çözünme ortamı tablete daha yavaş penetre olmakta (Dabbagh ve ark. 1996, Gustafson ve ark. 1999; Kaynak: Viriden ve ark. 2011) ve etkin madde çözünme hızı azalmaktadır.

Çözünme hızı 10. saat için program r^2 değerini 0,57 olarak hesaplamıştır. Polimer konsantrasyonu ile baskı kuvveti orta derecede anlamlı bağımlı değişken olarak saptanmıştır. Bu zaman diliminde de her iki polimerden ksantan zankı HPMC'ye nazaran daha düşük çözünme hızı gösterdiğine program tarafından işaret edilmiştir. Bu zaman diliminde program, polimer konsantrasyonunu bağımlı değişken olarak saptamış ancak çözünme hızı ile doğru orantı vermiştir. Bu bulgu mevcut literatür bulgusuna ters düşmektedir, bu zaman diliminde çözünme ortamı ile jelleşen polimerin konsantrasyonunun etkisi söz konusu olmayacağı düşünülmektedir. Ancak program orta derecede anlamlı da olsa bu parametreyi bağımlı değişken olarak vermiştir. Daha önceki saatlere baktığımızda özellikle ilk saatlerde (1 ve 2. saat) polimer konsantrasyonunun çözünme hızını yüksek derecede anlamlı olarak etkilediği, konsantrasyon artışı ile çözünme hızının düştüğü görülmektedir. Bu bulguya göre polimer konsantrasyonu ilk saatlerde önem taşımakta ve daha yüksek derecede anlamlı olmaktadır.

12. ve 16. saatler için program sırasıyla r^2 değerini 0,35 ve 0,30 olarak hesaplamıştır. Bu zaman dilimlerinde polimer konsantrasyonu bağımlı olarak verilmekle birlikte anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Çözünme hızı 20. ve 24. saatler için program sırasıyla r^2 değerini 0,53 ve 0,52 olarak hesaplamıştır. Bağımlı değişken olarak program tarafından bildirilmiş olan yorum için 10.saat için yukarıda yapılmış olan açıklama verilebilir. Bu zaman diliminde ikinci bağımlı değişken olarak baskı kuvveti bildirilmiştir. Baskı kuvvetinin düşük olması ile çözünme hızının yüksek, yüksek olması ile çözünme hızının düşük olacağı kaydedilmiştir. Daha öncede bildirildiği gibi bu bulgu literatür ile uyumludur. (Pharmaceutical dosage forms: tablets 2010).

FormRules programı Tablo 4-32'de ki yorumlara göre bütün verilen test parametrelerini değerlendirerek referans ilaca benzer olan formülasyonları seçmiştir (Tablo 4-33). Bu tabloya göre referans ürüne benzerliği %90 üzerinde olan formülasyonlar F2, F4, F6, F8, F10, F12, F14 ve F16'dır. Bu formülasyonlar arasında program en yüksek benzerliği F16 formülü için vermiştir (% 91,91). Programın saptadığı Tablo 4-33'de yer alan formülasyonlar, bizim hesapladığımız F2-benzeşim faktörü hesaplarına göre farklılık göstermektedir. F2-benzeşim faktörü tablosunda F2, F4, F6 ve F8 formüllerinin f2 değerleri 50-100 arasına girmemektedir. Bu farklılığın nedeni programın sadece çözünme hızı verilerini değil, diğer test parametrelerini de değerlendirmesidir.

FormRules programının referans ürüne yüksek seviyede benzerlikle (%91,91) saptamış olduğu formülasyon olan F16 formülasyonu bizimde f2 benzeşim faktörü değerlendirmemizde saptamış olduğumuz en yüksek benzerlik gösteren iki formülasyondan biridir. Tablo 4-29'dan da görüleceği gibi F11 ve F16 formülasyonlarının f2 değerleri sırasıyla 71 ve 70 olarak hesaplanmıştır. Hem programın hem de bizim referans ürüne en yüksek benzerlik gösteren formülasyon, F16 olarak belirlenmiştir. Bu formülasyon 10 mg alfuzosin hidroklorür, ksantan zamk polimeri (%55 a/a) ve %1 (a/a) oranında magnezyum stearat lubrikantı içermektedir.

Uzatılmış salımlı tabletler, gastrointestinal sistemin farklı pH'ları ile karşılaşacağından kılavuzların ön gördüğü 3 farklı pH değerinde in-vitro salım çalışmalarını gerektirmektedir. Bu nedenle seçilen F16 formülasyonu pH 1,2, 4,5 ve 6,8'de in-vitro çözünme hızı çalışmalarına tabi tutulmuştur. Aynı şekilde referans ürün ile de aynı pH'larda in-vitro çözünme hızı çalışmaları yapılmış ve mukayeseli in-vitro çözünme hızı

grafikleri (Şekil 4-20 ile 4-22) elde edilmiştir. Çözünme hızı profillerin birbirlerine çok yakın olduğu görülmüştür. Bu profillerin benzerliğini kanıtlamak üzere f2 benzeşim faktörü hesabı yapılmıştır (Tablo 4-40). F16 formülasyonu ile referans ürünün in-vitro çözünme hızı bulgularının f2 değeri, pH 1,2, 4,5 ve 6,8 için sırasıyla 57, 56 ve 64 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgulara göre F16 formülasyonu her 3 pH'da da referans ürüne benzemektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada nöro-bulanık mantık uygulaması ile özellikle jenerik ilaç üreticilerinin kullandığı alışıla gelmiş istatistiksel f2 faktörü ile hesaplanan çözünme hızı testi dışında, ürünün kalitesini etkileyen tüm fiziksel ve kimyasal parametreler değerlendirilmiş ve formülasyonların referans ürüne olan benzerliği bütün parametreler göz önünde bulundurularak program tarafından tespit edilmiştir. Uzatılmış salımlı tablet formülasyonlarının geliştirilmesinde kısa sürede ve en az deneme ile formülasyonun optimizasyonu önemli bir konudur (Mandal 2008). Program çoklu değerlendirme tekniğiyle klasik metotlara göre bu yönleri ile üstünlük sağlamaktadır. Programın seçtiği alfuzosin hidroklorür içeren uzatılmış salımlı tabletin formülasyonu; 10 mg etkin madde, %55 (a/a) oranında ksantan zankı polimeri ve %1 (a/a) oranında magnezyum stearat lubrikantı içermektedir. Uzatılmış salımlı tabletlerin direkt basım yöntemi ile 2000 psi baskı kuvvetinde hazırlanabileceği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Abdul, S., Poddar, S.S., (2004), A flexible technology for modified release of drugs: multi layered tablets, *Journal of Controlled Release*, **97**: 393-405.
2. Acharya, G. & Park, K. (2006). Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. *Advanced Delivery Reviews*, **58**: 387-401.
3. Ağabeyoğlu, İ. (2006) Biyofarmasötik. İçinde: F. Acartürk ve ark. (Ed), *Modern Farmasötik Teknoloji*. Türk eczacılar birliği eczacılık akademisi yayını: 407-457
4. Aksu, B. (2010). Ramipril tablet üretim işleminde yenilikçi farmasötik üretim uygulamaları. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
5. Barba, A.A., d'Amore, M., Chirico, S., Lamberti, G. & Titomanlio, G. (2009). Swelling of cellulose derivative (HPMC) matrix systems for drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, **78**: 469-474.
6. Barmpalexis, P., Kachrimanis, K. & Georgarakis, E. (2011). Solid dispersions in the development of a nimodipine floating tablet formulation and optimization by artificial neural Networks and genetic programming. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **77**: 122-131.
7. Branch, S.K. (2005). Guidelines from the international conference on harmonisation (ICH). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analyses*, **38**: 798-805
8. Chirico, S., Dalmoro, A., Lamberti, G., Russo, G. & Titomanlio, G. (2007). Analysis and modeling of swelling and erosion behavior for pure HPMC tablet. *Journal of Controlled Release*, **122**: 181-188.

9. Dortunç, B. (2002) Oral sistemler. İçinde: A. Gürsoy (Ed), *Kontrollü Salım Sistemleri*. Kontrollü salım sistemleri derneği: 151-175
10. Ebube, K.N., Owusu-Ababio, G. & Adeyeye, C.M. (2000). Preformulation studies and characterization of the physicochemical properties of amorphous polymers using artificial neural networks. *International Journal of Pharmaceutics*, **196**: 27-35.
11. El-Arini, S.K. & Leuenberger, H. (1998). Dissolution properties of praziquantel-PVP systems. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, **73**: 89-94.
12. European Pharmacopeia 2008, Alfuzosin hidroklorür.
13. FormRules-Data Mining to Find Models and Rules V3.3 (2009). Intelligensys Ltd., UK.
14. Fu, X.C., Wang, G.P., Liang, W.Q. & Chow, M.S.S. (2004). Prediction of drug release from hpmc matrices: effect of physicochemical properties of drug and polymer concentration. *Journal of Controlled Release*, **95**: 209-216.
15. Garcia-Ochoa, F., Santos, V.E., Casas, J.A. & Gomez, E. (2000). Xanthan gum: production, recovery and properties. *Biotechnology Advances*, **18**: 549-579.
16. Genç, L., Bilaç, H. & Güler, E. (1999). Studies on controlled release dimenhydrinate from matrix tablet formulations. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, **74**: 43-49.
17. Ghimire, M., Hodges, L.A., Band, J., O'Mahony, B. & McInnes, F.J. (2010). *In-vitro* and *in-vivo* erosion profiles of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrix tablets. *Journal of Controlled Release*, **147**: 70-75.

18. Guay, D.R.P., (2004), Extended release Alfuzosin Hydrochloride: A new alpha-adrenergic receptor antagonist for symptomatic benign prostatic hyperplasia, *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, **2**: 14-23.
19. Gürsoy, A. (2002).Giriş. İçinde: A. Gürsoy (Ed), *Kontrollü salım sistemleri*. Kontrollü salım sistemleri derneği: 3-4.
20. Ford, J.L., Rubinstein, M.H., McCaul, F., Hogan, J.E. & Edgar, P.J. (1987). Importance of drug type, tablet shape, and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, **40**: 223-234.
21. Hamed, E. & Sakr, A. (2001). Application of multiple response optimization technique to extendedn release formulations design. *Journal of Controlled Release*, **73**: 329-338.
22. Hardy, I.J., Cook, W.G. & Melia C.D. (2006). Compression and compaction properties of plasticised high molecular weight hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as a hydrophilic matrix carrier, *International Journal of Pharmaceutics*, **311**: 26-32.
23. Hardy, I.J., Windberg-Baarup, A., Neri, C., Byway, P.V., Booth, S.W. & Fitzpatrick, S. (2007). Modulation of drug release kinetics from hydroxypropyl methyl cellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone. *International Journal of Pharmaceutics*, **337**: 246-253.
24. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use, Validation of Analytical Procedures: Methodology, Q2 (1995)

25. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use, Pharmaceutical Development Guideline, Q8 (2009)
26. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use, Quality Risk Management Guideline, Q9 (2005)
27. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use, Pharmaceutical Quality System Guideline, Q10 (2008).
28. Kabanda, L., Lefebvre, R.A., Van Bree, H.J. & Remon, J.P. (1994). In-vitro and in-vivo evaluation in dogs and pigs of a hydrophilic matrix containing propylthiouracil *Pharmaceutical research*, **11**: 1663-1668.
29. Kothari, S.H., Kumar, V. & Banker, G.S. (2002). Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity celluloses, microcrystalline celluloses, and powdered celluloses. . *International Journal of Pharmaceutics*, **232**: 69-80.
30. Köksal, G., Batmaz, İ. ve Testik, M.C. (2011). A review of data mining applications for quality improvement in manufacturing industry. *Expert Systems with Application*, **38**: 13448-13467.
31. Landin, M., Rowe, R.C. ve York, P. (2009). Advantages of neurofuzzy logic against conventional experimental design and statistical analysis in studying and developing direct compression formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **38**: 325-331

32. Levis, S.R. ve Deasy, P.B. (2001). Production and evaluation of size reduced grades of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, **213**: 13-24
33. Liu, Q. & Fassihi, R. (2008). Zero-order delivery of a highly soluble, low dose drug alfuzosin hydrochloride via gastro-retentive system. *International Journal of Pharmaceutics*, **348**: 27-34
34. Maderuelo, C., Zarzuelo, A., Lanao, M.J. (2011). Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrix. *Journal of Controlled Release*, **154**: 2-19.
35. Mandal, U., Gowda, V., Ghosh, A., Bose, A., Bhaumik, U., Chatterjee, B. & Pal, T.K. (2008). Optimization of metformin HCl 500 mg sustained release matrix tablets using artificial neural network (ann) based on multilayer perceptrons (mlp) model. *Chem. Pharm. Bull.*, **56(2)**: 150-155.
36. *Martindale The Extra Pharmacopeia* (1996): 31st Edition. Royal Pharmaceutical Society, London.
37. Nellore, V.R., Rekhi, G.S., Hussain, A.S., Tillman, L.G. & Augsburger L.L. (1998). Development of metoprolol tartrate extended release matrix tablet formulations for regulatory policy consideration. *Journal of Controlled Release*, **50**: 247-256.
38. Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice. Elsevier: 469-499.
39. Paolone, D.R. (2010), Bening prostatic hyperplasia. *Clinic Geriatric Medicine*. **26**: 223-229.

40. Piriyaarasarth, S. & Sriamornsak, P. 2011. Effect of source variation on drug release from hpmc tablets: linear regression modeling for prediction of drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, article in press, No of pages: 7.
41. Porter R.W. (2009). Applied statistics in product development. İçinde Y. Qui, Y. Chen, G.G.Z. Zhang (Ed.), *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. Elsevier: 219-262.
42. Qiu, Y. ve Zhang, G. (2009). Development of modified-release solid oral dosage forms. İçinde Y. Qui, Y. Chen, G.G.Z. Zhang (Ed.), *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. Elsevier: 501-517.
43. Qiu, Y. (2009). Rational design of modified-release solid oral dosage forms. İçinde Y. Qui, Y. Chen, G.G.Z. Zhang (Ed.), *Developing Solid*
44. Ramasamy, T., Kandhasami, U.D.S., Ruttala, H. & Shanmugam, S. (2011). Formulation and evaluation of xanthan gum based aceclofenac tablets for colon targeted drug delivery. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **47(2)** : 299-311.
45. Rana, V., Rai, P., Tiwary, A.K., Singh, R.S., Kennedy, J.F. & Knill, C.J. (2011). Modified gums: approaches and applications in drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, **83**: 1031-1047.
46. Ring, D.T., Oliveira, J.C.O. & Crean, A. (2011). Evaluation of the influence of granulation processing parameters on the granule properties and dissolution characteristics of a modified release drug. *Advanced Powder Technology*, **22**: 245-252.

47. Roni, M.A., Kibria, G. ve Jalil, R. (2009). In vitro studies of controlled release alfuzosin matrix tablets prepared with ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose. *Iranian Journal of Pharmaceutical Science*, **5(2)**: 59-68.
48. Row, C.R., Sheskey, P.J. ve Quinn, M.E. (Ed) (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. Pharmaceutical Press.
49. Rowe, R.C. & Wolgar, G.C. (1999). NNNeuro-fuuuzzy logic in tablet film coating formulation. *Pharmaceutical Science Technology Today*, **2**: 495-497.
50. Rx Media Pharma 2011: İnteraktif ilaç bilgi kaynağı
51. Sanchez-Lafuente, C., Faucci, M.T., Fernandez-Arevalo, M., Alvarez-Fuentes, J., Rabasco, A.M. & Mura, P. (2002). Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, **234**: 213-221
52. Santos, H., Veiga, F., Pina, M.E. ve Sousa, J.J. (2004). Compaction, compression and drug release characteristics of xanthan gum pellets of different compositions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **21**: 271-281.
53. Shalviri, A., Liu, Q., Abdekhodaie, M.J. & Wu, Y.X. (2010). Novel modified strach-xanthan gum hydrogels for controlled drug delivery: synthesis and characterization. *Carbohydrate Polymers*, **79**: 898-907.
54. Shao, Q., Rowe, R.C. ve York, P. (2007). Data mining of fractured experimental data using neurofuzzy logic-discovering and integrating knowledge hidden in multiple formulation databases for a fluid-bed granulation process. *Pharmaceutics, Preformulation and Drug Delivery*, **97 (6)**: 2091-2101.

55. Shao, Q., Raymond, C. ve York, P. (2006). Comparison of neurofuzzy logic and neural Networks in modelling experimental data of an immediate release tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutical Science*, **28**: 394-404.
56. Siepmann, J., Streubel, A. & Peppas, N.A. (2002). Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the “sequential layer” model. *Pharmaceutical Res.*, **19**: 306-314.
57. Siepmann, J. & Peppas, N.A. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, **48**: 139-157.
58. Siepmann, J. ve Siepmann, F. (2008). Mathematical modeling of drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **364**:328-343.
59. Siepmann, J., Streubel, A. & Peppas, N.A. (2002), Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the “sequential layer” model, *Pharm. Res.*, **19**: 306-314.
60. Talukdar, M.M., Van den Mooter, G., Augustijns, P., Tjandra-Maga, T., Verbeke, N. & Kinget, R. (1998). In vivo evaluation of xanthan gum as a potential excipient for oral controlled-release matrix tablet formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, **169**: 105-113.
61. United States Pharmacopeia, USP 32, Dosage Forms
62. Uchimoto, T., Iwao, Y., Ikegami, Y., Murata, T., Sonobe, T., Miyagishima, A. & Itai, S. (2010). Lubrication properties of potential alternative lubricants, glycerin fatty acid esters, to magnesium stearate. *International Journal of Pharmaceutics*, **386**: 91-98.

63. Veuba , M.L., Batista de Carvalho, L.A.E., Veiga, F., Sousa, J.J. & Pina, M.E. (2004). Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **58**: 51-59.
64. Velasco , M. V., Ford, J., L., Rowe, P. & Rajabi-Siahboomi A. R. (1999). Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets, *Journal of Controlled Release*, **57**: 75-85.
65. Verma, S., Lan, Y., Gokhale, R. & Burgess, D.J. (2009). Quality by design approach to understand the process of nanosuspension preparation. *International Journal of Pharmaceutics*, **377**: 185-198.
66. Villanova, J.C.O., Ayres, E. & Orefice, R.L. (2011). Design of prolonged release tablets using new solid acrylic excipients for direct compression. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **79**: 664-673.
67. Viriden, A., Wittgren, B. & Larsson, A. (2011). The consequence of the chemical composition of HPMC in matrix tablets on the release behaviour of model drug substances having different solubility. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **77**: 99-110.
68. Wang, J., Wen, H. & Desai, D. (2010). Lubrication in tablet formulations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **75**: 1-15.
69. Yu, L.X. (2007). Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharmaceutical Research*, **25(4)**: 781-791.
70. www.ich.org

71. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Burcu	Soyadı	Mesut
Doğ. Yeri	İstanbul	Doğ. Tar.	07.07.1981
Uyruğu	TC	TC Kim No	36304909442
Email	bmesut@istanbul.edu.tr	Tel	0505 810 59 81

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	İstanbul Ün. Eczacılık Fakültesi	2002
Lise	Sabri Çalışkan Lisesi	1998

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Ruhsatlandırma uzmanı	Pharmavision A.Ş.	2010 (7 ay)
2.	Ar-Ge Uzmanı	Sanovel İlaç A.Ş.	2003-2010
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		C1 (İleri) (www.Verifymy portfolio.com)
Fransızca	Zayıf	Orta	Zayıf		Fransa

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	69	70	70

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi