

TC
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TASARIMLA KALİTE (QbD) YAKLAŞIMI KAPSAMINDA
DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL TABLETLERİNİN MODELLEME
TEKNOLOJİSİ KULLANILARAK PROSES VE FORMÜLASYON
TASARIM ARALIĞININ BELİRLENMESİ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

ÖNDER DEMİR

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet Oğul ARAMAN

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI /
İLAÇ MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI

İSTANBUL-2014

TC
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TASARIMLA KALİTE (QbD) YAKLAŞIMI KAPSAMINDA
DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL TABLETLERİNİN MODELLEME
TEKNOLOJİSİ KULLANILARAK PROSES VE FORMÜLASYON
TASARIM ARALIĞININ BELİRLENMESİ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

ÖNDER DEMİR

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet Oğul ARAMAN

YARDIMCI DANIŞMAN
Dr. Ecz. Buket AKSU

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI /
İLAÇ MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI

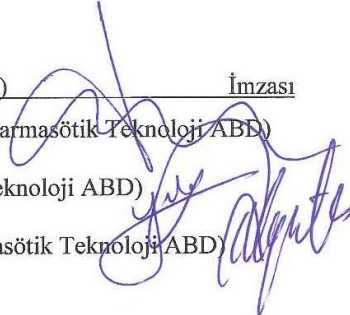
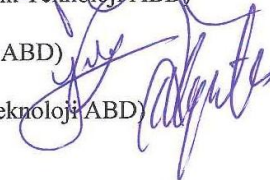
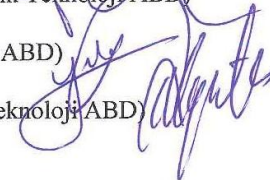
İSTANBUL-2014

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Farmasötik Teknoloji Programında Önder Demir tarafından hazırlanan "Tasarımla Kalite (QbD) Yaklaşımı Kapsamında Deksketoprofen Trometamol Tabletlerinin Modelleme Teknolojisi Kullanılarak Proses ve Formülasyon Tasarım Aralığının Belirlenmesi" başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

22 / 09 / 2014


Tez Sınav Jürisi

- | <u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u> | <u>İmzası</u> |
|--|--|
| 1.Prof. Dr. Ahmet Oğul Araman (Danışman), (İ.Ü. Ecz. Fak., Farmasötik Teknoloji ABD) |  |
| 2.Prof. Dr. Yıldız Özsoy Erginer (İ.Ü. Ecz. Fak., Farmasötik Teknoloji ABD) |  |
| 3.Doç. Dr. Tumiçin UĞURLU (Marmara Üniv. Ecz. Fak. Farmasötik Teknoloji ABD) |  |
| 4. | |
| 5. | |

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 çalışmasıyla 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 haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Önder DEMİR



İTHAF

Eşim Filiz ve biricik kızımız Derin'e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyerek her türlü destek ve imkanı sağlayan değerli danışman hocam Eczacılık Fakültesi Dekanı **Prof. Dr. Ahmet Oğul ARAMAN**'a, yüksek lisans öğrenimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve değerlendirmelerini benimle paylaşarak her türlü yardımı sağlayan sayın hocam **Prof. Dr. Yıldız Özsoy ERGİNER**'e, eşsiz bilgilerini benimle paylaşarak bilimsel açıdan desteğini esirgemeyen sayın hocam **Doç. Dr. Erdal CEVHER**'e;

Yapay sinir ağı modellemesindeki eşsiz bilgileri ile büyük destek sağlayan değerli yardımcı danışman hocam **Dr. Ecz. Buket AKSU**'ya, INForm programını kullanmamda yardımcı olan sevgili arkadaşım **Gizem YEĞEN**'e;

Deneysel tez çalışmam boyunca gösterdiği anlayış ve desteğin yanı sıra yol gösterici olan sayın müdürüm **Neşe EVREN**'e, sistematik ve titiz bakış açısı ile büyük desteğini gördüğüm sayın proje liderim **Serhan TACER**'e,

Mustafa Nevzat İlaç Ürün Geliştirme Laboratuvarında bana yardımcı olan tüm teknisyen, stajyer ve çalışma arkadaşlarıma,

Miktar tayini ve impürite analizlerinde cihaz desteğini esirgemeyen Mustafa Nevzat İlaç Analitik Geliştirme Laboratuvarı yönetici ve çalışanlarına,

Çözünme hızı analizlerinde cihaz kullanımını desteğini esirgemeyen Ali Raif İlaç Kalite Kontrol Laboratuvarı müdürü sayın **Ebru ÇAKMAK**'a,

Çalışmalarımnda çeşitli konularda destek ve yardımlarını gördüğüm **Süleyman AKSOY**'a,

Her zaman desteğini gördüğüm ve her an yanımda olduklarını bildiğim sevgili anneme, babama ve tüm aileme,

Hayatıma girdiği andan itibaren bana her konuda destek olan, anlayış gösteren, sevgisini esirgemeyen ve ayrıca kimyasal analizlerin yapılmasında bizzat yardımcı olan değerli eşim **Filiz DEMİR**'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	
TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xviii
ÖZET	xx
ABSTRACT.....	xxi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Deksketoprofen Trometamol	4
2.1.1. İsimlendirme	4
2.1.2. Yapı.....	5
2.1.3. Genel Fiziksel Özellikler	5
2.1.4. Etkin Maddenin Sentezi.....	5
2.1.5. Safsızlıklar	7
2.1.6. Farmakodinamik Özellikler	8
2.1.7. Farmakokinetik özellikler	9
2.2. Tablet Dozaj Formu	10
2.2.1. Tanımı ve Özellikleri	10
2.2.2. Tabletlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler	12
2.2.2.1. Dolgu Maddeleri	13
2.2.2.2. Bağlayıcı Maddeler	14
2.2.2.3. Dağıtıcı Maddeler	15
2.2.2.4. Kaydırıcı Maddeler	16
2.2.2.5. Yapışma Önleyiciler	17
2.2.2.6. Renklendiriciler	18
2.2.2.7. Tatlandırıcılar.....	19
2.2.2.8. Kaplama Maddeleri.....	19
2.2.3. Tez Çalışmasında Kullanılan Yardımcı Maddeler.....	19

2.2.3.1. Prejelatinize Nişasta.....	19
2.2.3.2. Mikrokristalin Selüloz	22
2.2.3.3. Sodyum Nişasta Glikolat	25
2.2.3.4. Kolloidal Silikon Dioksit	26
2.2.3.5. Gliserol Distearat	27
2.2.3.6. Gliseril Dibehenat	28
2.2.3.7. Sodyum Stearil Fumarat	30
2.2.4. Tabletlerde Stabilite	31
2.2.4.1. Tablet Stabilitesini Etkiyen Mekanizmalar.....	31
2.2.4.2. Bitmiş Ürünlerde Stabilite Çalışması	32
2.2.4.3. Stabilite Verilerinin Değerlendirilmesi.....	33
2.3. Katı Dozaj Formundaki İlaçlarda Proses Kontrolü.....	34
2.3.1. Proses içi Malzeme Testleri ve Kalite Özellikleri	34
2.3.2. Toz Karışımının Tekdüzeliliği	36
2.3.3. Proses Kontrolünde İstatiksel Yöntem Bilimi	38
2.3.4. Analitik Proses Teknolojisi (PAT)	41
2.3.4.1. Yakın Kızılötesi (NIR) Görüntüleme	42
2.3.4.2. Tablet Formülasyon Tasarımında NIR ile Görüntüleme	43
2.3.4.3. PAT ile İnproses İzleme ve Kontrol	44
2.4. Tabletlerin Üretim ve Formülasyonu.....	44
2.4.1. Önformülasyon	45
2.4.2. Tablet Formülasyon Tasarımı	47
2.4.2.1. Tablet Kalitesini Etkileyen Faktörler.....	47
2.4.3. Granülasyon Prosesinin Avantajları	48
2.4.4. Yaş Granülasyon Yöntemi.....	49
2.4.5. Kuru Granülasyon Yöntemi.....	51
2.4.5.1. Briket Baskı	51
2.4.5.2. Silindirik Kompaksiyon	52
2.4.6. Direkt Baskı Yöntemi	54
2.4.7. Tablet Baskı	55
2.4.8. Tabletlerin Kaplanması.....	56
2.5. Tasarımla Kalite (QbD)	57
2.5.1. QbD Kavramları	59
2.5.1.1. Hedef Ürün Profili	59

2.5.1.2. Hedef Ürün Kalite Profili	60
2.5.1.3. Kritik Kalite Özelliği	60
2.5.1.4. Kritik Proses Parametresi.....	61
2.5.1.5. Kontrol Stratejisi.....	62
2.5.1.6. Tasarım Alanı	64
2.5.2. Ürün ve Proses Anlayışı	65
2.5.3. Tasarımla Kalitede Disolüsyon.....	70
2.5.3.1. Disolüsyon Profillerinin İstatiksel Karşılaştırılması.....	73
2.5.4. Teknoloji Transferi	75
2.5.5. Proses Modelleme.....	77
2.5.5.1. Güven Aralığı Kestirimi ve Hipotez Testleri.....	78
2.5.5.2. İki Prosesin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi	79
2.5.5.3. Karmaşık Modeller	80
2.5.5.4. Veri Madenciliği	80
2.5.6. Deneysel Tasarım	81
2.5.6.1. Kontrollü ve Kontrolsüz Faktörler.....	82
2.5.6.2. Yanıt Yüzeyi Modellemesi: Tasarım Alanı	83
2.5.6.3. Klasik Faktöriyel Tasarımlar	83
2.5.6.4. Model Varsayımları	84
2.5.6.5. Deneysel Tasarım Seçimi	84
2.5.7. Kalite Risk Yönetimi ve Risk Yönetim Araçları	85
2.5.7.1. Akış Diyagramları.....	88
2.5.7.2. Kontrol Listeleri.....	90
2.5.7.3. Proses Haritalama	91
2.5.7.4. Neden Sonuç Diyagramları.....	94
2.5.7.5. Hata Türü ve Etki Analizi.....	96
2.5.7.6. Hata Türü, Etkiler ve Kritiklik Analizi	103
2.5.7.7. Hata Ağacı Analizi.....	104
2.5.7.8. Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları.....	112
2.5.8. Yapay Sinir Ağları	114
2.5.8.1. Gen Ekspresyon Programlama.....	117
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	119
3.1. Gereçler.....	119
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	119

3.1.2. Kullanılan Ekipmanlar	119
3.1.3. Kullanılan Bilgisayar Yazılımları	120
3.2. Yöntemler	120
3.2.1. Etkin Madde Fiziksel Özellikleri	120
3.2.1.1. Etkin Madde Toz Numunesinin Carr İndeksi Tayini.....	120
3.2.1.2. Etkin Madde Partikül Büyüklüğü Tayini	121
3.2.2. Formülasyon Çalışmaları	121
3.2.2.1. Önformülasyon	122
3.2.2.2. Tasarım Alanının Belirlenmesi	124
3.2.2.3. Minitab ile Deney Tasarımı (DOE) Uygulaması.....	129
3.2.2.4. INForm ile Yapay Sinir Ağı (ANN) Modellemesi	135
3.2.2.5. INForm ile Gen Ekspresyon Programlama (GEP) Modellemesi.....	138
3.2.2.6. Formülasyonların Üretim Yöntemi.....	140
3.2.3. Toz Karışımında Yapılan Kontroller	143
3.2.3.1. Yığın Yoğunluk Tayini	143
3.2.3.2. Sıkıştırılmış Yoğunluk Tayini	144
3.2.3.3. Sıkıştırılabilirlik Değeri ve Hausner Oranı.....	145
3.2.3.4. Yığın Açısı Tayini	146
3.2.3.5. Nem Tayini	147
3.2.4. Tabletlerde Yapılan Kontroller	147
3.2.4.1. Tablet Fiziksel Görünüşü	147
3.2.4.2. Dozaj Birimleri Tekdüzeliliği	148
3.2.4.3. Sertlik Tayini	148
3.2.4.4. Çap-Kalınlık Tayini	149
3.2.4.5. Ufalanabilirlik Tayini	149
3.2.4.6. Dağılma Testi.....	150
3.2.4.7. Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları	152
3.2.4.8. Çözünme Hızı Tayini.....	154
3.2.4.9. Miktar Tayini	155
3.2.4.10. İlgili Maddeler Tayini	157
4. BULGULAR.....	159
4.1. Etkin Madde Fiziksel Özellikleri	159
4.1.1. Etkin Madde Toz Numunesinin Carr İndeksi Sonuçları.....	159
4.1.2. Etkin Madde Partikül Büyüklüğü Dağılımı Sonuçları.....	159

4.2. Toz Karışımında Yapılan Kontrollerin Sonuçları.....	160
4.2.1. Önformülasyon Aşaması Toz Karışım Sonuçları	160
4.2.2. Formülasyon Aşaması Toz Karışım Sonuçları	162
4.3. Tabletlerde Yapılan Kontrollerin Sonuçları	166
4.3.1. Tablet Fiziksel Görünüş Sonuçları	166
4.3.2. Dozaj Birimleri Tekdüzeliliği Sonuçları.....	168
4.3.3. Tablet Sertlik Sonuçları	170
4.3.4. Tablet Çap ve Kalınlık Sonuçları.....	171
4.3.5. Tablet Ufalanabilirlik Sonuçları	172
4.3.6. Tablet Dağılma Sonuçları	173
4.3.7. Çözünme Hızı Sonuçları.....	175
4.3.8. Miktar Tayini Sonuçları.....	181
4.3.9. İlgili Maddeler Tayini Sonuçları.....	182
4.4. Minitab ile Yapılan Deney Tasarımı (DOE) Sonuçları	184
4.5. INForm ile Yapılan ANN Modelleme Sonuçları.....	191
4.6. INForm ile Yapılan GEP Modelleme Sonuçları.....	198
4.7. Modelleme Sonuçlarından Optimum Formüle Karar Verilmesi	201
4.8. Hedef Ürün Kalite Profilinin Belirlenmesi	202
4.8.1. Kontrol Alanı ve Normal İşlem Aralığının Belirlenmesi	202
5. TARTIŞMA	206
KAYNAKLAR	214
ÖZGEÇMİŞ	229

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Deksketoprofen trometamol etkin maddesinin organik safsızlıklarının yapısı ve bulaşma kaynakları.	7
Tablo 2-2: Deksketoprofen trometamol etkin maddesinin kalıntı solventlerinin yapısal formülü ile ICH tarafından verilen konsantrasyon limitleri.	8
Tablo 2-3: Deksketoprofen trometamolün tüm muhtemel safsızlıkları ve limitleri.	8
Tablo 2-4: Katı dozaj formu ilaç formülasyonlarında prejelatinize nişastanın kullanım oranları.	21
Tablo 2-5: Mikrokrystalin selüloz tipleri ve özellikleri.	23
Tablo 2-6: Katı dozaj formu ilaç formülasyonlarında mikrokrystalin selülozun kullanım oranları.	24
Tablo 2-7: İlaç formülasyonlarında kolloidal silikon dioksit kullanım oranları.	27
Tablo 2-8: Gliserol distearatın kullanım oranları.	28
Tablo 2-9: Sodyum stearil fumaratın farklı çözücülerdeki çözünürlüğü.	31
Tablo 2-10: Bitmiş ürünlerin stabilite çalışma koşulları.	33
Tablo 2-11: Oral katı dozaj formu ürünlerde proses içi test örnekleri.	35
Tablo 2-12: Kullanılacak zımba çapına göre olması gereken elek gözeneği çapları.	50
Tablo 2-13: Bir risk değerlendirme anketinden alınmış örnek.	92
Tablo 2-14: FMEA'nın avantaj ve dezavantajları.	97
Tablo 2-15: FMEA için şiddet kriteri tablosu.	99
Tablo 2-16: FMEA için gerçekleşme ihtimali kriteri tablosu.	99
Tablo 2-17: FMEA için algılanabilirlik kriteri tablosu.	100
Tablo 2-18: Bir hata modu etki analizi (FMEA) formu örneği.	101
Tablo 2-19: Hata Ağacı Analizinin bazı avantajları ve dezavantajları.	105
Tablo 2-20: Hata ağacını inşa ve test etmek için genel kurallar.	111
Tablo 3-1: Malvern MasterSizer 2000 partikül boyut ölçümü yöntem parametreleri. .	121

Tablo 3-2: Deksketoprofen trometamol film tablet bileşiminde kullanılan yardımcı maddelerin işlevleri ve kullanım oranları.	122
Tablo 3-3: Deksketoprofen trometamol tablet önformülasyon tasarım tablosu.	123
Tablo 3-4: Deksketoprofen film tablet tasarımında olabilecek muhtemel CPP, CMA ve CQA'ların listesi.	124
Tablo 3-5: Risk değerlendirmesi ile faktör sayısının düşürülmesi.	128
Tablo 3-6: Tasarım alanı çalışmasıyla belirlenen faktörler, seviyeleri ve yanıt değişkenleri.	129
Tablo 3-7: INForm programına faktörler, faktör seviyeleri ve kalite çıktılarının tanımlanması.	135
Tablo 3-8: INForm programının seçtiği test verileri.	137
Tablo 3-9: INForm programında seçilen optimizasyon parametreleri.	138
Tablo 3-10: Film kaplama proses parametreleri.	142
Tablo 3-11: Carr indeksi ve Hausner oranının tozun akış özelliğinin belirlenmesinde kullanılması.	145
Tablo 3-12: Yığın açısı değerlerinin tozun akış özelliğinin belirlenmesinde kullanılması.	147
Tablo 4-1: Çalışmada kullanılan etkin maddelerin yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve Carr İndeksi sonuçları.	159
Tablo 4-2: Çalışmada kullanılan etkin maddelerin partikül boyut dağılımı sonuçları.	160
Tablo 4-3: Önformülasyon denemelerinin yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk sonuçları.	161
Tablo 4-4: Önformülasyon denemelerinin Carr indeksi, Hausner oranı ve nem sonuçları.	161
Tablo 4-5: Önformülasyon denemelerinin yığın açısı sonuçları.	162
Tablo 4-6: Formülasyon denemelerinin yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk sonuçları.	163
Tablo 4-7: Formülasyon denemelerinin Carr indeksi, Hausner oranı ve nem sonuçları.	165
Tablo 4-8: Tablet fiziksel görünüş sonuçları.	167

Tablo 4-9: Tablet kütle tekdüzeliği sonuçları.	169
Tablo 4-10: Tablet sertlik sonuçları.	170
Tablo 4-11: Tablet çap ve kalınlık sonuçları.	172
Tablo 4-12: Tablet ufalanabilirlik sonuçları.	173
Tablo 4-13: Tablet dağılma sonuçları.	174
Tablo 4-14: Çözünme hızı sonuçları.	177
Tablo 4-15: Miktar tayini sonuçları.	182
Tablo 4-16: İlgili maddeler tayini sonuçları.	183
Tablo 4-17: Minitab ve INForm'da analiz edilecek denemelerin faktör ve yanıt değişkenleri.	185
Tablo 4-18: Her bir yanıt değişkeninin faktör ve ikili etkileşimlerine karşı istatistiksel anlamlılık (p) değerleri ile modelin R^2 korelasyon değerleri.	186
Tablo 4-19: İstatistiksel olarak anlamlı olmayan faktörler ve ikili etkileşimler çıkarıldıktan sonra elde edilen p değerleri ile R^2 korelasyon değerleri.	187
Tablo 4-20: Minitab regresyon modeli optimizasyon çalışması sonucu belirlenen en iyi iki formülasyon.	191
Tablo 4-21: INForm ANN modellemesinde model istatistiği sonuçları.	192
Tablo 4-22: INForm ANN modellemesinde optimizasyon sonuçları.	193
Tablo 4-23: INForm GEP modellemesinde model istatistiği sonuçları.	199
Tablo 4-24: INForm GEP modellemesinde optimizasyon sonuçları.	200
Tablo 4-25: Tasarım alanı spesifikasyonları.	202
Tablo 4-26: Kontrol alanı spesifikasyonları.	203
Tablo 4-27: Normal İşlem Aralığı (NOR) spesifikasyonları.	204

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Deksketoprofen trometamol üretiminin akış şeması.....	6
Şekil 2-1: Deksketoprofen trometamol üretiminin akış şeması (Devamı).	7
Şekil 2-2: Nişastanın molekül yapısı.	20
Şekil 2-3: Mikrokristalin selülozun yapısı.....	22
Şekil 2-4: Sodyum nişasta glikolatın yapısal molekül formülü.....	25
Şekil 2-5: Sodyum stearil fumaratın kimyasal yapısı.	30
Şekil 2-6: Bir kontrol çizelgesi örneği.	39
Şekil 2-7: Limit dışında bir değer içeren kontrol çizelgesi örneği.	40
Şekil 2-8: Ortalama değer in alt tarafında yedi veya daha fazla sayıda ard arda noktalar içeren kontrol çizelgesi örneği.	41
Şekil 2-9: Hiperspektral NIR görseli diyagramı.	43
Şekil 2-10: Silindirik kompaksiyona uğramış ve öğütölmüş partiköllerin SEM görüntüsü.	52
Şekil 2-11: Silindirik kompaktör sıkıştırma prosesi.	53
Şekil 2-12: Çok istasyonlu döner tablet baskı makinesinin proses döngüsü.	56
Şekil 2-13: Farmasötik geliştirme öncesinde proses parametreleri ve madde özelliklerinin tanımlanmasının bir örneği.....	62
Şekil 2-14: QbD öncesi prosesler için kontrol stratejisi örneği.	63
Şekil 2-15: QbD prosesi için kontrol stratejisi örneği.	63
Şekil 2-16: Bilgi alanı, tasarım alanı ve NOR arasındaki ilişki.....	65
Şekil 2-17: QbD'nin karşılıklı ilişki içerisinde bulunduğu alanlar.	71
Şekil 2-18: Potens'e karşı tablet ağırlığı dağılım grafiği örneği.	78
Şekil 2-19: Southern Cross üniversitesinde uygulanan risk yönetim modeli.	87
Şekil 2-20: Kalite risk yönetimi akış diyagramı.	88
Şekil 2-21: Kontrol listeleriyle risk analizi örneği.....	91

Şekil 2-22: Dolum hatlarının proses haritalaması.....	92
Şekil 2-23: Risk haritası.....	93
Şekil 2-24: Dört çeyreğe ayrılmış risk haritası.	94
Şekil 2-25: Ekipman, proses, insan, malzeme, çevre ve yönetim gibi problemi etkileyen tüm faktörleri gösteren balık kılçığı şeklinde Ishikawa diyagramı.....	95
Şekil 2-26: Hata Ağacı Analizinde kullanılan semboller	106
Şekil 2-27: Hata Ağacı Analizi lamba devresi örneği.	107
Şekil 2-28: Lamba devresi için hata ağacı analizi.	107
Şekil 2-29: Hata Ağacı Analizindeki yöntemin ana aşamaları.	108
Şekil 2-30: Bir biyolojik nöron ile yapay nöronun karşılaştırılması.	114
Şekil 2-31: Bir gizli katmana sahip çok katmanlı bir algılayıcı.	116
Şekil 3-1: Belirlenen CQA'ları en çok etkileyebilecek etmenlerin Ishikawa diyagramı şeklinde sunulması.....	127
Şekil 3-2: Minitab ile DOE tasarımına başlangıç.	131
Şekil 3-3: Minitab'da faktör ve seviyelerinin tanımlanması.	131
Şekil 3-4: Minitab'da faktör seviye değerlerinin tanımlanması.	132
Şekil 3-5: Minitab'da faktöriyel tasarımın analizine başlangıç.	132
Şekil 3-6: Minitab faktöriyel tasarım analizinde cevap değişkenleri ile modele dahil edilecek faktör etkileşimlerinin tanımlanması.	133
Şekil 3-7: Minitab'da oluşturulan regresyon modeline göre en iyi formülü belirleyen "Response Optimizer" kısmına giriş.....	133
Şekil 3-8: Minitab'da "Response Optimizer" kısmında optimizasyon parametrelerinin seçilmesi.....	134
Şekil 3-9: INForm programında ağ yapısı parametrelerinin seçilmesi.	136
Şekil 3-10: INForm programında ufalanabilirlik için ağ yapısı parametrelerinin seçilmesi.....	136

Şekil 3-11: INForm programı ANN modellemede test verileri, eğitim parametreleri ve tip sekmelerindeki seçenekler.....	137
Şekil 3-12: INForm’da gen ekspresyon programlama genel parametrelerinin seçilmesi.	139
Şekil 3-13: GEP ile modellemede verilerin uydurulacağı istatistiksel yöntemin seçilmesi.	139
Şekil 3-14: Deneme formülasyonlarının üretim akış diyagramı.....	141
Şekil 3-15: USP II metodu ile yığın yoğunluk ölçümü.	143
Şekil 3-16: Sotax TD1 cihazında USP I metodu ile sıkıştırılmış yoğunluk ölçümü. ...	144
Şekil 4-1: Kalibrasyon grafiği.....	176
Şekil 4-2: Deneme-01’in referans ürün Arveles’e karşı çözünme hızı profili grafiği. .	178
Şekil 4-3: DOE-02’nin referans ürün Arveles’e karşı çözünme hızı profili grafiği.	179
Şekil 4-4: DOE-05’in referans ürün Arveles’e karşı çözünme hızı profili grafiği.	179
Şekil 4-5: INForm-01’in referans ürün Arveles’e karşı çözünme hızı profili grafiği. .	180
Şekil 4-6: INForm-02’nin referans ürün Arveles’e karşı çözünme hızı profili grafiği.	180
Şekil 4-7: INForm (Farklı API)'nin Arveles’e karşı çözünme hızı profili grafiği.	181
Şekil 4-8: Kalibrasyon grafiği.....	181
Şekil 4-9: Kalibrasyon grafiği.....	183
Şekil 4-10: Regresyon modeline göre Carr indeksine faktör etkisi grafiği.	189
Şekil 4-11: Regresyon modeline göre Dağılmaya faktör etkisi grafiği.	189
Şekil 4-12: Regresyon modeline göre Tablet Ağırlık Sapmasına faktör etkileri grafiği.	190
Şekil 4-13: Regresyon modeline göre Ufalanabilirliğe faktör etkileri grafiği.....	190
Şekil 4-14: Kaydırıcı tipi ve yüzdesine karşı Carr indeksi üç boyutlu yanıt yüzeyi grafiği.....	194
Şekil 4-15: Kaydırıcı tipi ve yüzdesine karşı Dağılma süresi üç boyutlu yanıt yüzeyi grafiği.....	194

Şekil 4-16: Kaydırıcı tipi ve yüzdesine karşı Tablet Ağırlık Sapması üç boyutlu yanıt yüzeyi grafiği.	195
Şekil 4-17: Kaydırıcı tipi ve yüzdesine karşı Ufalanabilirlik üç boyutlu yanıt yüzeyi grafiği.....	195
Şekil 4-18: INForm ANN modelinin tahmin ettiği Carr indeksi değerlerine karşı deneysel olarak elde edilen Carr indeksi değerleri saçılım grafiği.	196
Şekil 4-19: INForm ANN modelinin tahmin ettiği Dağılma süresi değerlerine karşı deneysel olarak elde edilen Dağılma süresi değerleri saçılım grafiği.	197
Şekil 4-20: INForm ANN modelinin tahmin ettiği Tablet Ağırlık Sapması değerlerine karşı deneysel olarak elde edilen Tablet Ağırlık Sapması değerleri saçılım grafiği. ...	197
Şekil 4-21: INForm ANN modelinin tahmin ettiği Ufalanabilirlik değerlerine karşı deneysel olarak elde edilen Ufalanabilirlik değerleri saçılım grafiği.	198

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

(a/a): ağırlık/ağırlık

(a/h): ağırlık/hacim

AAPS: Amerikan Eczacılar Derneği

ANDA: Kısaltılmış Yeni İlaç Başvurusu

ANN: Yapay Sinir Ağı

Ar&Ge: Araştırma ve Geliştirme

API: İlaç Etkin Maddesi

BCS: Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi

CMA: Kritik Madde Özelliği

CMC: Kimya, Üretim ve Kontrol

CPP: Kritik Proses Parametresi

CQA: Kritik Kalite Özelliği

DOE: Deneysel Tasarım

DS: Tasarım Alanı

DSC: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre

EMA: Avrupa İlaç Değerlendirme Kurumu

ER: Uzatılmış Salım

FDA: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi

GI: Gastrointestinal

HPMC: Hidroksi propilmetilselüloz

ICH: Uluslararası Uyum Komisyonu

INN: Uluslararası Ortak İsim

IR: Hemen Salım

ISPE: Uluslararası İlaç Mühendisleri Derneği

IVIVC/R: In-Vitro In-Vivo Korelasyon İlişkisi

LCL: Alt Kontrol Limiti

MLP: Çok Katmanlı Algılayıcı

MR: Değiştirilmiş Salımlı

MSE: Ortalamaların Karesel Hatası

NIR: Yakın Kızılötesi

NOR: Normal İşlem Aralığı

PAT: Analitik Proses Teknolojisi

PARs: Kanıtlanmış Kabul Edilebilir Aralıklar

PXRD: X-Ray Toz Difraktometresi

QbR: Kalite Temelli Gözden Geçirme

RH: Bağlı Nem

RRT: Bağlı Alıkonma Zamanı

RSD: Bağlı Standart Sapma

SEM: Taramalı Elektron Mikroskopu

SNR: Sinyal-Gürültü Oranı

TGA: Termogravimetrik Analiz

TPP: Hedef Ürün Profili

TPQP: Hedef Ürün Kalite Profili

UCL: Üst Kontrol Limiti

UPPs: Sınıflandırılmamış Proses Parametreleri

ÖZET

Demir Ö. *Tasarımla Kalite (QbD) Yaklaşımı Kapsamında Deksketoprofen Trometamol Tabletlerinin Modelleme Teknolojisi Kullanılarak Proses ve Formülasyon Tasarım Aralığının Belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İlaç Mühendisliği Programı, İstanbul, 2014.

Bu çalışmada, Deksketoprofen Trometamol içeren hemen salım sağlayan film kaplı tabletlerin formülasyon ve üretim prosesinin geliştirilmesi, anlaşılması, kontrol stratejisi ve spesifikasyonlarının oluşturulması, Tasarımla Kalite (*Quality by Design, QbD*) yaklaşımı kullanılarak belirlenmiştir. Formülasyon geliştirme çalışmalarında Minitab programında Deney Tasarımı (*Design of Experiment, DOE*) oluşturulmuş olup, elde edilen veriler önce doğrusal regresyon modellemesi yapabilen Minitab programında, daha sonra doğrusal olmayan modellemeler yapabilen INForm programının Yapay Sinir Ağı (*Artificial Neural Network, ANN*) ve Gen Ekspresyon Programlama (*Gene Expression Programming, GEP*) modüllerinde değerlendirilmiştir.

Önformülasyon aşamasında mevcut bilgi ve literatür araştırmasına göre oluşturulan ön formülün tüm testleri yapılmış olup, çözünme hızı da dahil olmak üzere kimyasal testlerinin uygun olduğu, ancak fiziksel özellik test sonuçlarının yeterli olmadığı görülmüştür. Ayrıca endüstriyel anlamda üretimi yapılamayacak şekilde kötü toz akış özellikleri ile zımba yüzeylerine aşırı bir yapışma gözlenmiştir. Bu deneyim ve değerlendirmelere dayanarak Kritik Kalite Özellikleri (*Critical Quality Attributes, CQA*) olarak Carr indeksi, tablet ağırlık sapması, dağılma süresi ve ufalanabilirlik gibi fiziksel özellikler seçilmiştir. Hata Türü ve Etki Analizi (*Failure Mode and Effects Analysis, FMEA*) risk değerlendirme yöntemi kullanılarak Kritik Madde Özellikleri (*Critical Material Attributes, CMA*) ve Kritik Proses Parametreleri (*Critical Process Parameters, CPP*) belirlenmiştir.

Değişen faktörlere karşı ölçülen yanıt değişkenleri gerçekte doğrusal bir ilişki içinde olmadıkları için doğrusal olmayan modeller oluşturabilen INForm programı, modelleme konusunda daha başarılı bulunmuştur. Modelleme çalışmaları sonucunda bulunan optimum formülasyonlar, fiziksel ve kimyasal testler açısından uygun bulunmuş olup, yapışma sorununu çözmüştür. Bu optimum formülasyonların prosesinde briket baskı olup, sodyum stearil fumarat %2,03 ile %2,50 oranlarında kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Deksketoprofen Trometamol, Tasarımla Kalite (QbD), Minitab, Deney Tasarımı (DOE), INForm

ABSTRACT

Demir, Ö. *Determination of Process and Formulation Design Space of Dexketoprofen Trometamol Tablets by using Modelling Technology in the scope of Quality by Design (QbD) Approach*. M.S. Thesis, Republic of Turkey İstanbul University Institute of Health Sciences, Department of Pharmaceutical Technology, Pharmaceutical Engineering Programme, İstanbul, 2014.

In this study, development, understanding, control strategy and specifications of formulation and manufacturing process of immediate-release film coated tablets containing Dexketoprofen Trometamol were determined by using Quality by Design approach. Design of Experiment (DOE) was formed for formulation development via Minitab software. Results of the experiments were firstly analyzed by Minitab software capable of linear regression modelling. These results were then assessed via Artificial Neural Network (ANN) and Gene Expression Programming (GEP) modules of INForm software capable of non-linear modelling.

In preformulation stage, all tests of pre-formula that was created in parallel with current knowledge and literature was conducted. Results of the chemical tests including dissolution were found to be appropriate. However, physical attribute test results were not acceptable. Poor powder flow characteristics and high levels of sticking to punches were observed making industrial manufacturing impossible. Based on these experiences and analyses, physical attributes like Carr index, tablet weight deviation, disintegration time and friability were chosen as Critical Quality Attributes (CQA). By using Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) risk assessment method, Critical Material Attributes (CMA) and Critical Process Parameters (CPP) were determined.

As response variables measured were found to be non-linear to changing factors in reality, INForm software capable of non-linear modelling was deemed to be more successful with comparison to Minitab software. Optimum formulas found as a result of the modelling studies, were appropriate in terms of chemical and physical tests and solved the sticking problem. Sodium stearyl fumarate was required to be between %2.03 and %2.50 and slug compression was needed for that optimum formulation.

Key Words: Dexketoprofen Trometamol, Quality by Design (QbD), Minitab, Design of Experiment (DOE), INForm

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Geleneksel yaklaşımda ilk geliştirme aşamalarında formülasyon tasarlanırken üretim prosesleri, uygulanacak değişik işlemler yüzünden elde edilecek ürünün kalitesinde herhangi bir değişme olmaması için sabit olarak belirlenmektedir. Böylelikle istenen spesifikasyonlar yerine getirilerek ürün kalitesi, bitmiş ürün testleriyle ölçülmektedir. Geleneksel geliştirme yaklaşımlarıyla karşılaştırıldığında Tasarımla Kalite (Quality by Design, QbD), formülasyon ve üretim proses dinamiklerinin daha iyi anlaşılması ile bu formülasyon ve üretim proseslerinin ürünün kalite özelliklerine olan etkisini anlamayı sağlar. Ayrıca bu formülasyon ile üretim proseslerinin ürün güvenliği ve etkinliğine olan etkisini anlamaya da yaramaktadır¹.

QbD, “kalitenin geliştirme aşamasından başlayarak ürünün yaşam döngüsü boyunca inşa edilmesi” veya “üretim prosesinin sonunda ürünün tutarlı olarak önceden belirlenmiş kaliteyi sağlaması için ürün geliştirme boyunca kullanılacak ilgili üretim proseslerini ve ürünü tasarlama ve geliştirme” anlamına gelmektedir². Tasarımla kalitenin amacı, ürün yaşam döngüsü boyunca en güncel farmasötik teknolojilerin ve mühendislik ilkelerinin etkin bir şekilde kullanılmasını sağlamaktır. Bu da ruhsatlandırma işlemlerinde daha fazla esneklik tanımaktadır. Örneğin onay sonrası değişiklikler ön izne gerek olmaksızın bildirilebilmekte ve bitmiş ürün testleri yerine gerçek zamanlı ürün salıverme testleri uygulanabilmektedir. Bu yaklaşımla uygulanan proses ve ürün tasarımı, bitmiş ürün testlerinin rolünü azaltarak tasarım aşamasında kaliteyi sağlar¹.

Tasarımla Kalite (QbD) yaklaşımında formülasyon ve uygulanacak prosesler, Kritik Proses Parametreleri (Critical Process Parameters, CPPs) ve bu parametrelerle yakından ilgili olan Kritik Kalite Özelliklerine (Critical Quality Attributes, CQAs) bağlıdır. Kritik kalite özellikleri ve kritik proses parametreleri, risk değerlendirmesi ile belirlenmektedir³. Tasarımla kalite yaklaşımı, proses ve tasarım aralığının belirlenmesi sayesinde hem analitik yöntemlerin hem de ilaç formülasyonlarının geliştirilmesi için olan istatistiksel yöntemlerin ve deneysel tasarım stratejilerinin uygulanmasına dayanmaktadır¹. Böylelikle matematiksel modelleme tabanlı proses geliştirme süreci, mevcut proseste sürekli iyileştirme sağlandığı ve nihai tasarım aralığının oluşturulduğu,

otorite ruhsat işlemlerinin temelini oluşturacak bir tasarımla kalite yaklaşımı sunmaktadır³.

Deney Tasarımı (Design of Experiments, DOE), bilginin olabildiği kadar tam ve etkili bir şekilde elde edildiği deneyleri planlama stratejisi olarak tanımlanır. Farklı faktörler ile onların etkilediği proses ve proses çıktıları arasındaki ilişkiyi belirlemek için kullanılan yapısal ve organize bir yöntemdir. DOE ile analiz edilen deney sonuçları; optimal koşulları, sonuçları en çok etkileyen ve etkilemeyen faktörleri, faktörler arası etkileşimlerin varlığını tanımlamaya yardımcı olur⁴.

Farmasötik teknolojide yapay zekanın kullanımı, farklı formülasyon ve proses parametreleri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasını sağlamakla birlikte zaman ve paradan da tasarruf sağlar. Bu amaçla Yapay Sinir Ağları (Artificial Neural Network, ANN), Gen Ekspresyon Programlama (Gene Expression Programming, GEP) ve Nöro-bulanık Mantık modelleme altyapısını kullanan ve ilaç endüstrisine hizmet eden pek çok bilgisayar programı bulunmaktadır. Bu programlardan biri de çok katmanlı algılayıcı sinir ağlarını kullanan ve Intelligensys Ltd. / UK firmasına ait olan INForm programıdır. Nöro-bulanık mantığın kullanıldığı aynı firmaya ait program da FormRules'dur.

Tabletler, etkin maddeleri uygun seyreltici ile birlikte veya seyreltici içeren katı dozaj formlarıdır⁵. Bu tez çalışmasında, çoğu tabletin üretildiği yöntem olan sıkıştırma yöntemi ile tablet üretilmiştir. Zimba ve kalıplardan yararlanılarak toz ve granüllere yüksek basınç uygulanmıştır.

Deksketoprofen, nonsteroidal anti enflamatuvar ilaç olan ketoprofenin dekstro dönüşlü saf S(+) enantiyomeridir⁶. Deksketoprofen trometamolün oksidasyona, ışığa⁷ ve sıcaklığa hassas olduğu bilinmektedir. Deneysel çalışmada kullanılan deksetoprofen trometamol, yaklaşık 12 µm ortalama partikül boyutunda ince, kötü akışlı ve çok yapışkan bir tozdur. Molekülün hassaslığından dolayı, yaş granülasyonun tercih edilmesi istenmemektedir. Bundan dolayı, bu etkin maddenin direkt baskı veya kuru granülasyon yöntemiyle formüle edilme ihtiyacı vardır.

Referans ürünün (Arvels 25mg Film Tablet / Menarini İlaç – Türkiye’de ruhsat sahibi UFSA İlaç) içeriğinde bulunan yardımcı maddelerin mikrokristalin selüloz, mısır nişastası, sodyum nişasta glikolat ve gliserol distearat olduğu bilinmektedir⁸. Ancak yardımcı maddenin hangi tipinin hangi oranda kullanıldığı bilinmemektedir. Bu amaçla

mevcut bilgi ve Yardımcı Maddeler El Kitabından⁹ yararlanılarak referans üründeki yardımcı maddelerin direkt baskıya uygun tipi ve oranı seçilmiştir. Bu şekilde formülasyon çalışmalarının temelini oluşturacak bir ön formül oluşturulmuştur. Daha sonra önformülasyon amaçlı olarak, en uygun akış özelliğini sağlayabilmek için bu ön formüle ek olarak koloidal silikon dioksitin (Aerosil 200) %0, %0,5 ve %1,0 olduğu, direkt baskı veya briket baskının olduğu toplamda 6 önformülasyon denemesi yapılmıştır.

Kritik Kalite Özelliklerini (CQAs) etkileyebilecek Kritik Proses Parametreleri (CPPs) ile Kritik Madde Özellikleri (CMAs), Hata Türü ve Etki Analizi (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA) risk değerlendirme metodu ile belirlenmiştir.

Deneyel Tasarım (DOE) formülasyon çalışmaları kapsamında, Minitab 17 bilgisayar programında biri 2 seviyeli, diğer ikisi 3 seviyeli olan toplam 3 faktörden oluşan ve deneme sayısı 18 olan bir DOE planlanmıştır.

DOE’de değişen faktör ve faktör seviyelerine karşılık belirlenen Kritik Kalite Özellikleri (CQA) ölçülerek, yapışmanın olmadığı formülasyonlar gözlemlenmiştir. Daha sonra elde edilen veriler yardımıyla faktörlerin ilgili yanıt değişkenlerine (CQA’lar) etkisi, istatistiksel anlamlılığı ve optimum formül tahmini, öncelikle doğrusal regresyon modellemesini kullanan Minitab 17.1.0 programında yapılmıştır. Sonrasında bu DOE denemelerine ait aynı veriler kullanılarak, yapay sinir ağı teknolojisi ile doğrusal olmayan modellemeler oluşturabilen INForm (Intelligensys Ltd) programında önce Yapay Sinir Ağı (ANN), sonra Gen Ekpresyon Programlama (GEP) modülleri kullanılarak optimum formülasyon ve tasarım aralığı belirlenmiştir.

Ayrıca amaçlanan Hedef Ürün Kalite Profilini (TPQP) sürekli elde etmek için kontrol stratejisi kurularak, Tasarım Alanı (DS), Kontrol Alanı ve Normal İşlem Aralığı (NOR) spesifikasyonları belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deksketoprofen Trometamol

Deksketoprofen, nonsteroidal anti enflamatuvar ilaç olan ketoprofenin dekstro dönüşlü saf S(+) enantiyomeridir. Rasemik (optikçe yöndeğişimsiz) ketoprofenin aksine deksetoprofen, trometamol tuzu halinde suda iyi çözünür ve daha iyi analjezik etki ile yan etki profiline sahiptir. Yetişkin hastalarda kas-iskelet sistemi ağrıları, dismenore, yangı, ameliyat ağrıları, travma ve diş ağrılarının semptomatik tedavisinde kullanılır⁶.

En güçlü hücre dışı prostaglandin sentezi inhibitörlerinden biridir. Oral yolla alınan deksetoprofenin bağıl biyoyararlanımı (sırasıyla 12,5 ve 25 mg), oral yolla alınan rasemik ketoprofenin bağıl biyoyararlanımı (sırasıyla 25 ve 50 mg) ile benzerdir. Oral tablet şeklinde verilen deksetoprofen trometamolün, maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı (t_{max}) 0,25 ve 0,75 saat arasında olup, hızlıca emilir. Rasemik ketoprofenin serbest asidi ile hazırlanmış tablet veya kapsül uygulamalarında ise t_{max} , 0,5 ve 3,0 saat arasındadır¹⁰.

Deksetoprofen trometamol'un, çalışmanın yapıldığı sırada incelenen EP 8.0, USP37–NF32, BP 2014, JP 16 ve Martindale: The Extra Pharmacopoeia 32th Edition farmakopelerinde monografi bulunmamaktadır.

2.1.1. İsimlendirme

INN: Deksetoprofen trometamol

Eş Anlamlı İsimleri: L-Ketoprofen trometamol; deksetoprofen trometamol; (s)-ketoprofen trometamol; Dexketoprofen TroMetaMol API; 2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3-propandiol (s)-3-benzoil-alfa-metilbenzenasetat

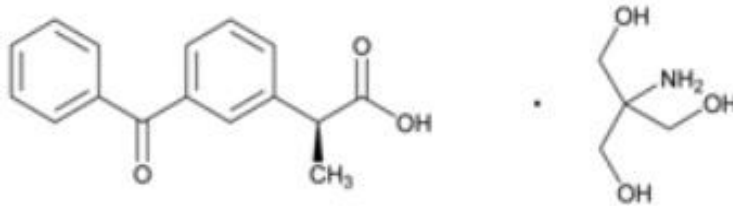
Kimyasal İsmi: (+)-(S)- α -metil-3-benzoil-benzenasetik- α -amino-2(metilol)-1,3-propandiol tuzu

CAS No: [156604-79-4]

Ticari markalar: Enantyum (Menarini); Keral (Menarini)

2.1.2. Yapı

Yapısal Formülü:



Molekül Formülü: $C_{16}H_{14}O_3 \cdot C_4H_11NO_3$

Bileşimi: %63,99 C; %6,71 H; %25,57 O; %3,73 N

Molekül Ağırlığı: 375,41 g/mol

2.1.3. Genel Fiziksel Özellikler

Görünüş: Keskin kokulu, beyaz kristalize toz.

Çözünürlük: Suda, metanolde ve dimetil sülfoksitte serbestçe çözünür, izopropil alkolde az çözünür, kloroform, etil eter ve hekzanda pratik olarak çözünmez.

Erime Noktası: 104,8 – 105,1°C

Optik Rotasyon: $[\alpha]_D^{20} = -5,2^\circ$ (c = 1,47 metanolde)

pH: 5,5 ~ 7,0 (0,01 g/ml, suda)¹¹⁻¹³

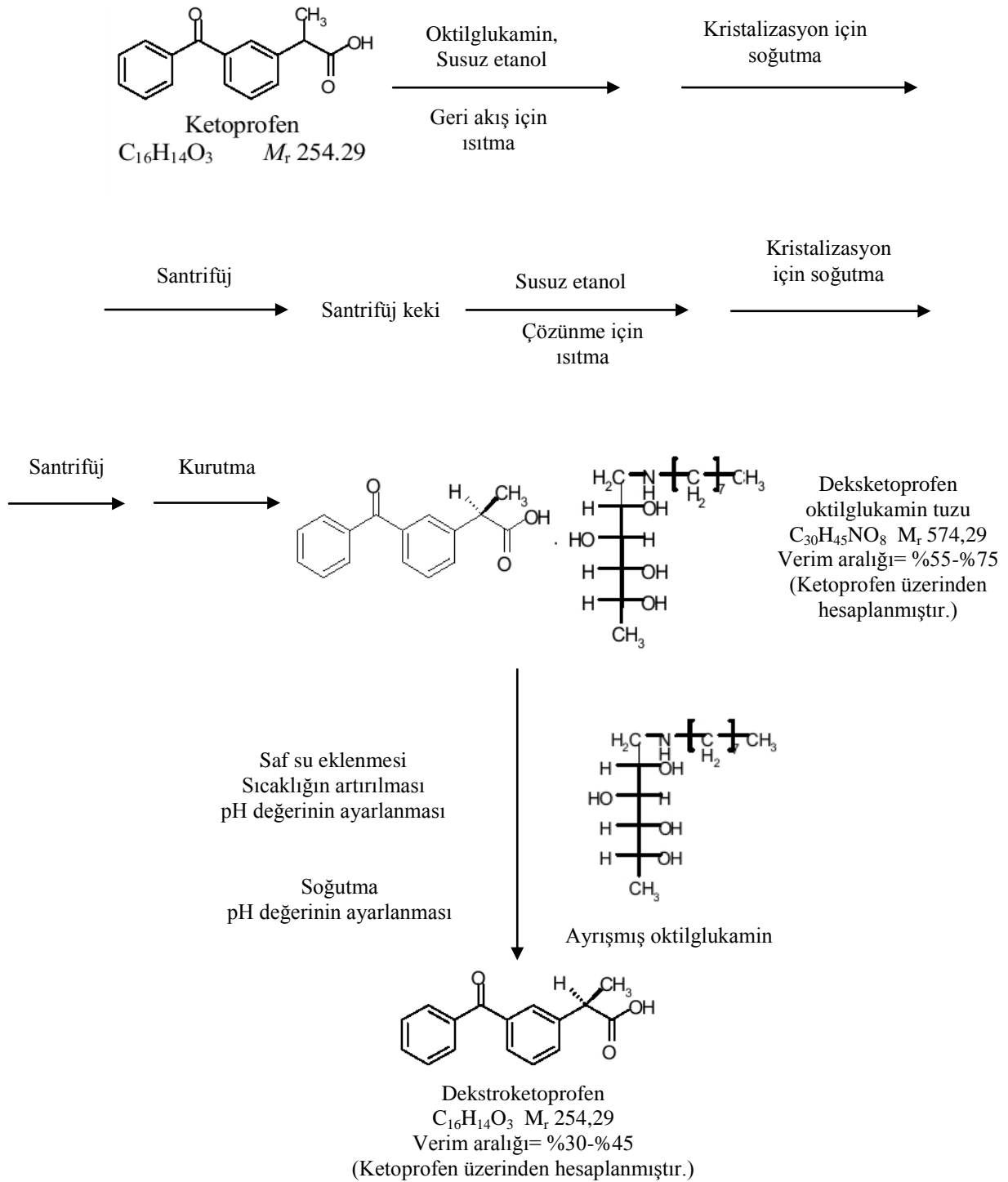
Spesifik Optik Çevirme: $+56,0^\circ \sim +60,0^\circ$ (10 mg/ml, dikloroetanda, 20°C)

Absorbsiyon ($E_{1cm}^{\%}$): 425 ~ 451 (10µg/ml, suda, 260 nm)¹⁴

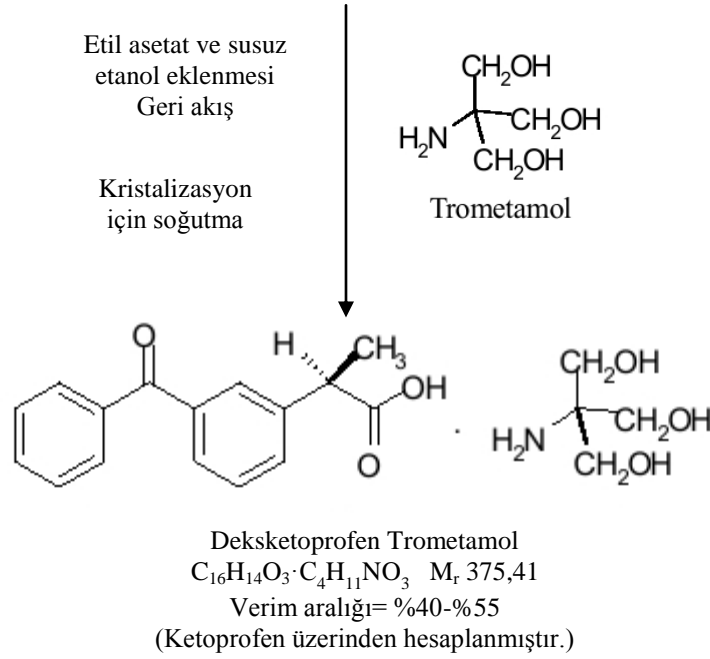
2.1.4. Etkin Maddenin Sentezi

Ketoprofen, oktilamin tuzu ile susuz alkol ortamında belli ağırlık oranlarında karıştırılır ve 80 – 90 °C'ye ısıtıldıktan sonra 30 dakika geri çeviren soğutucuda tutulur. Sırasıyla kristalizasyon, santrifüj, çözünme, kristalizasyon ve santrifüj işlemleri sonucunda deksketoprofen oktilamin tuzu oluşur. Elde edilen deksketoprofen oktilamin tuzu ise saflaştırma, alkalileştirme ve asitlendirme işlemlerinden geçirilerek deksketoprofen ara ürünü oluşturulur. Deksketoprofen, trometamol ile tuz haline getirilir. Kristalizasyon, santrifüj, kurutma, öğütme, karıştırma ve ambalajlama işlemleri sonrasında Deksketoprofen Trometamol son ürünü elde edilir¹⁵.

Deksketoprofen trometamol üretim sürecine ait akış şeması aşağıda sunulmuştur (Şekil 2-1)¹⁴.



Şekil 2-1: Deksketoprofen trometamol üretiminin akış şeması.



Şekil 2-1: Deksketoprofen trometamol üretiminin akış şeması (Devamı).

2.1.5. Safsızlıklar

Deksketoprofen trometamol etkin maddesi içerisinde başlangıç maddeleri, sentez, yan ürünler ve bozunmadan kaynaklanabilecek üç tip safsızlık vardır. Bunlar organik safsızlıklar, inorganik safsızlıklar ve kalıntı solventlerdir. Organik safsızlıkların yapısı ve bulaşma kaynakları aşağıda belirtilmiştir (Tablo 2-1).

Tablo 2-1: Deksketoprofen trometamol etkin maddesinin organik safsızlıklarının yapısı ve bulaşma kaynakları.

İsim	Yapı	Kaynak
Levoketoprofen	 $C_{16}H_{14}O_3$ M_r 254.3	Başlangıç maddesi, Yan ürün, Bozunma ürünü
Oktilglukamin	 $H_2C-N-[C_{17}H_{33}O_7]CH_3$	Sentez hammaddesi

Hammadde sentezi sırasında içerisinde bulunan inorganik safsızlıklar son ürüne kadar taşınabilir, bu nedenle muhtemel inorganik safsızlıkların da kontrolü yapılmalıdır. Bu inorganik safsızlıklar; sülfat külü ve ağır metallerdir.

Deksketoprofen trometamol üretim prosesinde kullanılan uçucu organik solventlerin yapısal formülü ile Uluslararası Uyum Komisyonu (ICH) tarafından verilen konsantrasyon limitleri Tablo 2-2’de verilmiştir.

Tablo 2-2: Deksketoprofen trometamol etkin maddesinin kalıntı solventlerinin yapısal formülü ile ICH tarafından verilen konsantrasyon limitleri.

Solvent	Yapısal formülü	ICH kategorisi	ICH tarafından verilen konsantrasyon limiti
Etanol	CH ₃ CH ₂ OH	Sınıf 3	5000 ppm
Etil asetat	CH ₃ CH ₂ OOCCH ₃	Sınıf 3	5000 ppm

Deksketoprofen trometamol içerisinde bulunabilecek 6 tip muhtemel safsızlığın kabul limitleri aşağıda verilen Tablo 2-3’de belirtilmiştir¹⁴.

Tablo 2-3: Deksketoprofen trometamolün tüm muhtemel safsızlıkları ve limitleri.

Muhtemel Safsızlık	Kabul kriteri
Levoketoprofen	≤ %2,0
Oktilglukamin	≤ %0,2
Sülfat külü	≤ %0,1
Ağır metaller	≤ 10 ppm
Etanol	≤ 5000 ppm
Etil asetat	≤ 5000 ppm

2.1.6. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu propiyonik asit türevleri, ATC kodu M01AE17 şeklindedir. S-(+)-2-(3-benzoilfenil)propiyonik asidin trometamin tuzu olan

deksketoprofen trometamol, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç grubuna (M01A) dahil analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ilaçtır.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibasyonu ile prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Özellikle, prostaglandinler PGE₁, PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂ ve aynı zamanda prostasiklin PGI₂ ve tromboksanları (TxA₂ ve TxB₂) oluşturan, araşidonik asidin siklik endoperoksitlere, PGG₂ ve PGH₂, transformasyonunun inhibasyonu söz konusudur. Ayrıca, prostaglandin sentezinin inhibasyonu, kinin gibi diğer inflamasyon mediyatörlerini de etkileyerek, direkt etkiye ilaveten dolaylı bir etkiye de neden olur.

Deksketoprofenin hayvan ve insanlar üzerindeki deneylerde COX-1 ve COX-2 aktivitelerinin inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Çeşitli ağrı modellerinde yapılan klinik çalışmalar, deksketoprofen trometamol'ün etkin analjezik etkisi olduğunu göstermiştir. Analjezik etki başlangıcı bazı çalışmalarda uygulamadan sonra 30 dakika içinde elde edilmiştir. Analjezik etki 4-6 saat sürmektedir⁸.

2.1.7. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Deksketoprofen trometamolün insanlara oral uygulanmasından 30 dakika sonra (15-60 dakika aralığında) C_{max}'a ulaşır. Yiyeceklerle birlikte uygulandığında, EAA (eğri altında kalan alan) değişmemekte, buna karşın deksketoprofen trometamolün C_{max}'ı düşmekte ve absorpsiyon hızı gecikmektedir (artmış t_{max}).

Dağılım: Deksketoprofen trometamolün dağılım yarılanma-ömrü 0.35 saattir. Plazma proteinlerine yüksek bağlanma (%99) gösteren diğer ilaçlarda olduğu gibi dağılım hacminin ortalama değeri 0.25 l/kg'dan düşüktür.

Biyotransformasyon: Deksketoprofen trometamolün uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) enantiyomerin elde edilmesi, insanlarda R-(-) enantiyomere dönüşüm olmadığını göstermektedir. Çok dozlu farmakokinetik çalışmalarda, son uygulamadan sonraki EAA'nın tek doz uygulamadan sonra elde edilenden farklı olmadığının gözlenmesi, ilaç birikiminin oluşmadığına işaret etmektedir.

Eliminasyon: Deksketoprofen trometamolün eliminasyon yarılanma-ömrü 1.65 saattir. Deksketoprofenin başlıca eliminasyon yolu glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atılımdır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum: Deksketoprofen trometamol, oral dozu takiben sistemik maruziyet sırasında doza bağlı bir artış ile doğrusal farmakokinetik gösterir⁸.

2.2. Tablet Dozaj Formu

Etkin maddeler genellikle tek başlarına verilmeyip, çoğu zaman farmasötik dozaj formu olarak verilmektedir. Ağız yolu, bu tür ilaçların verilmesinde en sıklıkla kullanılan yol olup, genellikle tabletler günümüzde sıklıkla kullanılan farmasötik dozaj formunu oluşturmaktadır. Tabletlerin bu kadar popüler olmasının pek çok sebebi vardır. İlki, hastanın bakış açısıyla tabletlerin taşınmaya müsait ve uygulaması kolay olmasıdır. İkincisi, üreticinin bakış açısıyla üretim maliyeti, ambalajlama ve sevkiyatın nispeten daha düşük maliyetli ve az zahmetli olmasıdır. Üçüncüsü ise, tablet formülasyonunun granül veya toz içeren kapsül formülasyonlarına göre yüksek dozlu etkin madde içeren durumlarda daha küçük bir dozaj formu olmasını sağlar. Dördüncüsü ancak en önemlisi, tablet, kapsül vs. gibi katı dozaj formları, özellikle de sıvı formülasyonlarla karşılaştırıldığında, diğer dozaj formlarına göre çok daha yüksek fiziksel ve kimyasal stabilite sunarlar¹⁶.

Amerikan farmakopesine göre tabletler, etkin maddeleri uygun seyreltici ile birlikte veya seyreltici içeren katı dozaj formlarıdır. Üretim yöntemine göre sıkıştırılmış veya biçim verilmiş tabletler olarak sınıflandırılırlar. Tabletlerin çoğu sıkıştırma yöntemi ile üretilir. Zimba ve kalıplar yardımıyla toz ve granüllere yüksek basınç uygulanarak hazırlanırlar. Biçim verilmiş tabletler ise tozların kalıp boşlukları içerisine basınç uygulanmasıyla hazırlanırlar. Hazırlanmaları sırasında oluşan katılaşma, sadece sıkıştırma kuvvetine değil, bir sonraki kurutma süreci boyunca kristal köprülerin oluşturulmasına bağlıdır⁵.

2.2.1. Tanımı ve Özellikleri

Bir veya birden fazla etkin madde içeren toz veya granüllerin sıkıştırılarak küçük bir hacim içinde hastanın kolayca almasına olanak sağlayan preparat şekline tablet denir. Tabletlerin üretimi, ambalajlanması ve taşınması diğer dozaj şekillerinden daha kolaydır. Sıvı ve yarı katı preparatlar ile kıyaslandığında tabletlerde ilaçların kararlılığı daha yüksektir. Diğer oral dozaj şekillerinden daha düşük üretim maliyetine sahiptir. İmalatçı açısından sayılan avantajlarının yanında, hasta uyuncunun yüksek

olması ve uygulanan dozun doğruluğu gibi birçok avantajlarından dolayı dünyada en fazla kullanılan ilaç şeklidir¹⁷.

Ağız yolu ile kullanılan katı dozaj şekilleri arasında tabletler, tüm farmasötik formüller arasında en büyük ve en önemli yeri işgal ederler. Bir hastalığın tedavisi amacı ile hasta için günde bir veya birkaç kez bir bardak su ile alınabilecek bir tablet en kolay ve en fazla kabul gören ilaç uygulamasıdır. İlaç molekülleri sentezlendikten sonra hastalıkların tedavisinde çok değişik doz seviyelerinde kullanılırlar, örneğin bir trioit hormonu olan levotriksin tablet başına 0,1 mg dozda hazırlanmaktadır. Buna karşın bir antibiyotik olan amoksisilin tabletleri 1000 mg ilaç içerebilmektedir. Bu dozlar, ağız yolu ile kullanılan tablet tipi dozaj şekilleri için yaklaşık olarak alt ve üst doz sınırına karşılık gelmektedir¹⁸.

Tabletlere ilave edilen yardımcı maddeler inert olmalıdır. Kullanılan yardımcı maddeler, tablet üretimi sırasında karşılaşılan problemleri ortadan kaldırmalı veya azaltmalıdır. Tabletlerin dağılmasını düzeltmeli ve kullanılabilirliklerini kolaylaştırmalıdır¹⁹.

Tabletler, istenilen şekil (oblong, yarım bombeli, yuvarlak vb.) ve büyüklükte hazırlanabilir. Uygulamanın amacı, şekli ve yoluna bağlı olarak çok sayıda tablet çeşidi bulunmaktadır. Tabletlerin sahip olması gereken özellikler aşağıda sunulmuştur:

- Aynı seriye ait tabletler ağırlıkça ve etkin madde içeriği bakımından tekdüze olmalıdır.
- Tablet bileşenleri birbiri ile ve etkin madde ile geçimli olmalıdır.
- Beklenen farmakolojik etkinliği göstermelidir. Tablet bileşenleri ilacın biyoyararlanımını bozmamalıdır.
- Patojen veya istenmeyen mikroorganizmaları taşımamalıdır.
- Fiziksel ve kimyasal olarak kararlı olmalıdır.
- Farmasötik standartlara uygun özellik ve saflıkta olmalıdır.
- Görünümü düzgün olmalıdır.
- Basit tabletler en çok 15 dakikada, suda çözünen film kaplı tabletler en çok 30 dakikada dağılmalıdır.
- Basit tabletlerde etkin maddeler farmakopelerdeki monograflarında bildirilen çözünme süresinde tabletlerden salınmalıdır.

Üretim, ambalajlama, taşıma ve kullanımı sırasında aşınmaya dayanıklı ve yeterince sağlam olmalıdır. Ufalanabilirlikleri %1,0'dan az olmalıdır. Her seriye ait tabletler belli bir sertlik değerine sahip olmalıdır. Sertlik değerleri Kilopond (Kp), Newton (N), Stong cobb(Sc), Libre (Lb) gibi farklı sertlik birimleri ile gösterilmelidir^{17,20}.

Kullanım amacına göre tablet çeşitleri şöyle sıralanabilir^{17,18}:

- 1) Basit tablet
- 2) Kaplı tablet
- 3) Efervesan tablet
- 4) Bukkal ve dilaltı tableti
- 5) Çiğneme tableti
- 6) Çok katlı tablet
- 7) Vajinal tablet
- 8) Çözünen tablet

2.2.2. Tabletlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler

Tabletlerde etkin maddelerin yanı sıra, etkin maddenin miktarına ve özelliklerine, hazırlama metoduna ve tabletin özelliklerine göre seçilen birçok yardımcı madde de yer alır. Yardımcı maddeler farklı amaçlara yönelik olarak kullanılır. Yardımcı maddelerin sahip olması gereken özellikler şöyle sıralanabilir^{17,21}:

- İnert olmalıdır. Formülasyonda yer alan maddelerin birbiri ile geçimli olması gerekir.
- Fiziksel ve kimyasal olarak kararlı olmalıdır.
- Fizyolojik açıdan inert olmalıdır.
- İlacın biyoyararlanımını değiştirmemelidir. İlacın dozaj şeklinden amaçlanan sürede salımını sağlamalıdır.
- Standartlara uygun özellik ve saflıkta olmalıdır.
- Patojen veya istenmeyen mikroorganizmaları taşımamalıdır.
- Temini kolay ve ekonomik olmalıdır.
- Farmasötik standartlara uygun özellikte ve saflıkta olmalıdır^{17,19}.

Yardımcı madde tablet içinde kullanıldığı miktara bağlı olarak birden fazla sayıda farklı işleve de sahip olabilir. Tabletlerde kullanılan başlıca yardımcı madde işlevleri aşağıda belirtilmiştir:

- a) Dolgu maddeleri (Seyreltici maddeler)
- b) Bağlayıcı maddeler
- c) Dağıtıcı maddeler
- d) Kaydırıcılar (Lubrikantlar)
- e) Akış düzenleyiciler (Glidantlar)
- f) Renk maddeleri, koku düzeltici ve tatlandırıcılar
- g) Diğer maddeler: asit-baz tamponlayıcılar, ıslanmayı sağlayıcı maddeler ve kaplama maddeleri tabletlerde yer alabilir¹⁸⁻²⁰.

2.2.2.1. Dolgu Maddeleri

Dolgu maddeleri, etkin madde miktarının az olduğu veya basımın zor olduğu durumlarda eklenirler. Tablet dolgu maddeleri laktoz, nişasta, dibazik kalsiyum fosfat, mikrokristalin selüloz gibi maddelerdir. Çiğneme tabletleri dolgu maddesi olarak sukroz, manitol veya sorbitol gibi şeker içerirler. Suda düşük çözünürlüğü olan hidrofobik etkin maddelerin biyoyararlanım problemleri ile karşılaşıldığından, dolgu maddeleri olarak suda çözünen seyreltici kullanılır⁵.

Günümüzde dolgu maddeleri, hem bağlayıcı ve hem de dağıtıcı gibi birden fazla işlevi yerine getirebilir, örneğin mikrokristalin selüloz bunlardan birisidir. Ayrıca ön işleme tabi tutulmuş hazır madde karışımları da vardır. Ludipress (laktoz + polivinil piroolidon (PVP) + çapraz bağlı PVP), Emdex (dekstroz + maltoz) ve Cellactose (laktoz + selüloz) bunlara örnek verilebilir. Laktoz, en bilinen dolgu maddesidir. Doğrudan basım için akış özelliği iyi olan püskürterek kurutulmuş tipi tercih edilir. Yaş granülasyon için α -laktoz monohidrat kullanılır. Susuz laktoz, basınç altında diğer laktozlarla karıştırıldığında en sağlam tableti oluşturur. Normal nişasta, tablet formüllerinde basılabilirliği ve akıcılığı açısından yetersiz bir maddedir. Bu nedenle kısmen hidroliz edilerek yaklaşık %20 amilopektin ve amiloza dönüştürülür. Buna modifiye nişasta denir ve akıcılığı ile basılabilirliği normal nişastaya göre biraz daha iyidir¹⁸.

Dolgu maddesi ilavesi ile tablet basımında kullanılacak toz karışımın yığın hacmi artırılır ve tabletin uygun basım ağırlığına getirilmesi sağlanır. Dolgu maddeleri kimyasal ve fizyolojik açıdan inert olmalı, toz karışımının basılmasını ve hazırlanan

tabletlerin dağılımını kolaylaştırmalıdır. Kaolin, bentonit gibi yüksek adsorban özelliği olan maddeler, alkaloid, östrojen ve kalp glikozitleri gibi düşük dozlarda kullanılan etkin maddelerle hazırlanan tabletlerin formülasyonuna katılmamalıdır¹⁹.

Ayrıca seçilen seyreltici maddenin etkin madde ile geçimli olmasına dikkat edilmelidir. Amin grubu içeren maddeler laktoz ile, amin tuzları ise alkali kaydırıcı-laktoz kombinasyonu ile shift bazı oluşturur ve zamanla tabletlerde renklenme görülür^{22,23}.

Etkin maddenin sudaki çözünürlüğü az ise, oluşabilecek biyoyararlanım problemlerine karşı suda iyi çözünen dolgu maddelerinin kullanımı tavsiye edilmektedir^{24,25}.

2.2.2.2. Bağlayıcı Maddeler

Bağlayıcı maddeler, partiküller arasındaki kohezyonu kolaylaştıran ve partiküllerin birbirine bağlanmasını sağlayan maddelerdir. Bağlayıcı maddeler, uygun sertlikte bir tablet elde etmek için gerekli olan baskı kuvvetini azaltır ve tabletin basım işleminden sonra bozulmadan kalmasını sağlar¹⁹. Granülasyon tozuna ve sıkıştırılmış tabletlere adhezif özellik kazandırır. Direkt basımla hazırlanan tabletler için en yaygın kullanılan, en etkili kuru bağlayıcı mikrokristalin selülozdur⁵.

Bağlayıcılar, tozdan granül, granüllerden tablet oluşumu için gerekli maddelerdir. Bağlayıcılar, su veya alkol gibi bir çözücüde çözündürülerek eklenebileceği gibi, kuru karışıma doğrudan da eklenebilir. Bir tabletin sağlamlığı ve bütünlüğü bağlayıcılar sayesinde başarılır. En fazla tercih edilen bağlayıcı PVP'dir. PVP, hem alkolde hem de suda çözünür ve genellikle %2,5 – 5,0'lık çözeltisi hazırlanarak yaş granülasyonda kullanılır. PVP'nin K28-30 ve daha büyük molekül ağırlığına sahip K90 gibi tipleri vardır. Modern imalat cihazlarında bağlayıcı çözeltisinin düşük viskoziteli olması tercih sebebidir¹⁸.

En çok kullanılan bağlayıcı maddeler; sukroz, glukoz ve dekstroz gibi şekerler¹⁹, arap zıncığı, guar zıncığı ve kitle zıncığı gibi doğal zıncıklar, etil selüloz, sodyum karboksimetilselüloz, metil selüloz gibi selüloz türevleri, laktoz, nişasta, prejelatinize nişasta, akasya, jelatin, sodyum aljinat ve polivinil pirolidon'dur²⁶⁻³². Bunların dışında polietilen glikol türevleri²⁸, su ve alkol de bağlayıcı madde olarak kullanılabilir.

Su ve alkolün gerçekte bağlayıcı özellikleri yoktur ancak çözücü etkilerinden dolayı nişasta, laktoz ve selüloz türevleri gibi toz maddelerin birbirine bağlanmasını sağlar ve kalıcı nem etkisi ile bu maddeleri bir arada tutarlar³³.

Tablet hazırlama tekniğine bağlı olarak bağlayıcı maddeler, tablet formülasyonundaki diğer bileşenlere çözelti/dispersiyon halinde veya kuru şekilde ilave edilebilir. Çözelti/dispersiyon halinde kullanılan bağlayıcı maddeler daha etkilidir. Bunun nedeni, toz maddelerin nemlenmesinin kolay olmasıdır ve bu sayede tozlar az miktarda bağlayıcı madde ile bağlanmış olur¹⁹.

Kullanılan bağlayıcı miktarı, tabletin karakteristik özelliklerini, dağılma süresini ve etkin maddenin çözünme süresini etkilemektedir. Çok fazla bağlayıcı kullanımı, çok sert ve dağılması güç tablet oluşmasına neden olur³⁴.

2.2.2.3. Dağıtıcı Maddeler

Dağıtıcı maddeler, tabletin biyolojik ortamda parçalanmasını ve dağılmasını kolaylaştırmak amacıyla, tablet formülasyonuna ilave edilen madde veya madde karışımlarıdır. Bu maddeler, tablet ıslandığında tabletlerin kısımlara ayrılmasına yardım eder. Çözünen tablet sistemlerinde efervesan karışımlar bir yönüyle dağıtıcı ajanların görevlerini de gerçekleştirirler. Dağıtıcı ajanın konsantrasyonu, ilave edilmiş yöntemi, sıkıştırılma derecesi, etkili olmasında büyük rol oynar⁵.

Dağıtıcılar, tablet veya kapsül içeriğinin mide ortamında hızla granüllerine ve onu oluşturan tozlara parçalanmasını sağlar. Dolayısıyla ilacın kana karışması veya bölgesel etki göstermesi için salınan hizmet eden maddelerdir. Dağıtıcılar, su ile temas ettiğinde hızla genişerek tabletin parçalanmasına yol açan maddelerdir. Süper dağıtıcılar denilen bir grup madde sayesinde üretimde 20-30 Kp kırılma kuvveti gibi yüksek sertlik değerleri kolaylıkla elde edilebilmektedir. Çünkü süper dağıtıcılar, bir formüle %1 - 10 gibi miktarlarda eklendiklerinde, tabletleri sulu ortamda en çok 5 dakika içinde dağıtabilmektedirler. Tablet dağıtıcıları ile ilaç salımı ve biyoyararlanım arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır¹⁸.

En yaygın kullanılan tablet dağıtıcısı nişastadır. Modifiye nişasta, selülozlar, aljinik asit, mikrokristalin selüloz, çapraz bağlı povidon, veegum, bentonit, kaolin gibi mineral maddeler, hidrokpropil selüloz, karboksimetil selüloz ve çapraz bağlı polimerler dağıtıcı ajan olarak kullanılırlar^{19,35-39}.

Dağıtıcı maddeler, biyolojik ortamda şişerek veya çözünerek tabletin dağılmasını sağlarlar. Kalsiyum aljinat ve veegum gibi maddeler suyu emerek hacimlerini artırır ve tabletin dağılmasını sağlar. Karbomerler, karboksimetilselüloz ve sodyum aljinat gibi maddeler jel oluşturarak dağılmayı sağlarlar. Ancak yüksek miktarda kullanılmaları durumunda, oluşan jel suyun tablet içine penetrasyonunu engelleyen bir kılıf oluşturur¹⁹.

Patates ve mısır nişastaları, günümüzde yaygın olarak kullanılan dağıtıcılar arasındadır. Nişasta, %20 amiloz, %80 amilopektin yapısındadır ve suya karşı büyük ilgisi vardır. Amilozun suda çözünmesi, amilopektinin ise suda şişmesi nedeniyle tabletin dağılması kolaylaşır. Dağıtıcı etkinin şişme olayından daha çok kılcal etkiden ileri geldiği belirtilmektedir. Nişasta tanelerinin küresel şekilli olması, tablet porozitesini artırır ve böylece kılcal etkinin artmasına neden olur. Nişastanın dağıtıcı amaçla %3-15 konsantrasyon aralığında kullanılması tavsiye edilmektedir^{9,40}.

Eğer dağıtıcı madde, etkin madde ve seyreltici maddelerle beraber granülasyon işleminden önce formülasyona eklenirse, dağıtıcı etkisi azalır. Bazı durumlarda, dağıtıcının yarısı granülasyon işleminden önce toz karışıma ilave edilir ve kalan kısmı da kaydırıcı madde ile karıştırılır. Kaydırıcı maddeye ilave edilen kısım, tabletin granüllere hızla parçalanarak granüller haline gelmesini sağlar, etkin madde ile karıştırılan kısım ise granüllerin küçük parçalara ayrılmasını sağlar¹⁷.

2.2.2.4. Kaydırıcı Maddeler

Kaydırıcı maddeler (lubrikantlar), tablet baskı sırasında mührü içinde sıkıştırma ve dışarı atma döngüsünde sürtünmeyi azaltırlar. Metalik stearatlar, stearik asit, hidrojene bitkisel yağlar lubrikant olarak kullanılır. Çoğu lubrikantın hidrofobik olmasından dolayı tablet dağılma ve çözünme oranlarını azaltırlar. Bunun için lubrikantın fazla konsantrasyonlarından kaçınılmalıdır. Polietilenglikoller ve bazı lauril sülfat tuzları çözünen lubrikantlar olarak kullanılır, fakat optimal lubrikasyon özellikleri sağlayamazlar ve yüksek konsantrasyonlarını gerektirirler⁵.

Kaydırıcılar, tablet baskı makinelerinde tabletin alt zımbar tarafından kolaylıkla itilmeleri için formüle katılan maddelerdir. Bu maddeler, tablet baskısı ile tablet arasındaki sürtünmeyi azaltırlar. Bu güne kadar zimbalar ve mührer üzerine kaplama yolu ile uygulanacak ve tablet imalatında sürtünmeyi azaltacak bir yol bulunamamıştır. Bu nedenle halen formüllere dışarıdan lubrikant katılmaktadır. En başarılı lubrikant,

magnezyum stearattır. Bu sınır tabaka lubrikantı, yüzey kaplayıcı özelliğinden dolayı %0,1 – 1,0 aralığında etkili olmaktadır. Granüllerin lubrikant ile gereğinden daha uzun süre karıştırılması ve yüksek miktarda kullanımına bağlı olarak tabletin mekanik özelliklerinde kötüye gidiş, ilaç salım hızında belirgin düşmeler meydana gelir. Son ürünün spesifikasyonlarının belirlenmesi ve basım performansının iyileştirilmesi nedeniyle oldukça önemli yardımcı maddelerdir¹⁸.

Kaydırıcı maddeler, tablet üretiminde birçok fonksiyona sahiptir. Bu maddeler;

- Tablet kütesinin zımba ve kalıp yüzeyine yapışmasını önler.
- Partiküller arası sürtünmeyi azaltır.
- Kalıp boşluğundan tabletin dışarı atılmasını kolaylaştırır.
- Granülenin akış hızını düzenler.

Talk, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, stearik asit ve polietilen glikol^{19,41,42} yaygın olarak kullanılan kaydırıcı maddelerdir. Talk tek başına %5 gibi yüksek konsantrasyonda kullanılırken, diğer kaydırıcı maddeler %1'den az konsantrasyonda kullanılmaktadır. Ayrıca seçilen kaydırıcı maddenin etkin madde ile geçimli olmasına da dikkat edilmelidir¹⁹.

Kaydırıcı maddeler çoğu durumda hidrofobik karakterlidir. Kaydırıcı maddenin yanlış seçimi veya yüksek miktarda kullanılması, tablet içine suyun penetrasyonunu engeller. Bunun sonucunda, tabletin dağılması güçleşir ve etkin maddenin çözünme süresi artar. Kaydırıcı olarak hidrofobik bir madde olan magnezyum stearat kullanıldığında, tabletin geç dağıldığı ve etkin maddenin çözünme süresinin uzadığı bildirilmiştir⁴³.

Tabletin sertlik, dağılma süresi ve çözünme hızı gibi özelliklerine granüle ve kaydırıcı maddenin karıştırma süresi de etki etmektedir^{44,45}.

Suda çözünen tablet hazırlanmasında, suda çözünen tipte kaydırıcı seçilmelidir. Bu amaçla; sodyum benzoat, sodyum benzoat-sodyum asetat karışımı, sodyum klorür, lösin, carbowax 4000 kullanılmaktadır¹⁹.

2.2.2.5. Yapışma Önleyiciler

Yapışma önleyici maddeler (glidantlar), akış düzenleyiciler olarak da bilinmekte olup toz akışını iyileştirirler ve genelde granülasyon basamağının olmadığı direkt

basımda kullanılırlar. En etkili glidantlar, koloidal silikalardır. Talk ve sodyum lauril sülfat da bu amaçla kullanılan maddelerdendir⁵.

Akış düzenleyici veya yapışmayı önleyici maddeler önemlidir. Zira tablet imalatı, tozların ve granüllerin akış özelliklerine bağlıdır. Bu akış, besleme hunilerinden mührelere, kapsül dolumda enjektörlere ve cihazın diğer bölümlerine olabilir. Akış özelliklerinin kötü olması, tablet ağırlıklarının sapmasına, alt ve üst limit dışına çıkmasına ve sonuçta imalatın aksamasına neden olur. Formülü oluşturan toz ve granüllerin birbirleri ile olan temaslarında sürtünmeyi azaltmak ve yapışmayı önlemek amacı ile ilave edilen maddelere glidant denir¹⁸.

Akış düzenleyiciler, granülenin veya toz karışımının akma özelliğini düzelteren maddelerdir. Bu maddeler granüleye veya toz karışımına sıkıştırma işleminden önce ilave edilir. Koloidal silikon dioksit iyi bir akış düzenleyicidir ve %1'den düşük konsantrasyonda kullanılır⁴⁶. Talkın kaydırıcı özelliğinin yanında akış düzenleyici özelliğinin de olduğu bildirilmektedir⁴⁷.

2.2.2.6. Renklendiriciler

Renklendiriciler, tablet formülasyonlarına ürünün tanınması ve estetik görüntü vermek için eklenirler. Çoğu boyalar ışığa duyarlıdır ve ışıkla solarlar⁵. Renklendirici boyar maddeler, tablet görünümünü düzeltmenin dışında, ilacın hazırlanması aşamasında üreticinin ürünü kontrol etmesine yardımcı olmak ve ilacı kullanan kişinin ilacı tanımasını sağlamak amacıyla kullanılır. Tablet formülasyonlarında kullanılan boyalar, yasal olarak kullanımına izin verilen boyalar olmalı ve tablet formülasyonundaki diğer maddelerle etkileşmemelidir¹⁹. Bu amaçla D&C ve FD&C boyalar kullanılır ve Food and Drug Administration (FDA), ilaçlarda kullanılan renklendiricileri belirler⁵.

Tabletlerin renklendirilmesi ile ürün imalatı sırasında bir ürünün diğer bir ürün ile ayrılması sağlanmaktadır. Ayrıca hasta için tedavinin doğruluğunun kontrolünü sağlamaktadır. Medikal ürünlerde kullanılan renk verici maddeler, FDA ve Avrupa otoriteleri tarafından sertifikalandırılmış olması gerekmektedir¹⁸.

Boya maddeleri tablet formülasyonuna iki şekilde ilave edilir. Boya maddesinin granülasyon işleminden önce bağlayıcı madde çözeltisinde çözündürülerek tablet formülasyonuna ilave edilmesi, en çok kullanılan yöntemdir. Diğer yöntem de, boya

maddesinin sulu çözeltisi kalsiyum sülfata veya nişastaya emdirilir, karışım kurutulur ve tabletin diğer bileşenlerine karıştırılır^{17,19}.

2.2.2.7. Tatlandırıcılar

Tatlandırıcılar ve lezzet maddeleri, özellikle efervesan ve çiğneme tabletleri için önemlidir. Yapay tatlandırıcılar ve meyve aromaları, bu amaçla çok sık kullanılır¹⁸.

Tatlandırıcı olarak, siklamatlar ve sakkarin-siklamat kombinasyonu eskiden yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak siklamatların yasaklanması ve sakkarinin statüsünün belirsiz olması nedeniyle yeni tat maddeleri araştırılmaya başlanmıştır^{17,19}.

Aspartam, amonyum glisirizinat gibi şekerden daha fazla tatlı olan maddelerin tablet formülasyonuna az miktarda ilavesi ile de aynı tat sağlanabilmektedir. Çiğneme tabletlerinde ise genellikle manitol ve laktoz tat verici madde olarak kullanılmaktadır¹⁹.

2.2.2.8. Kaplama Maddeleri

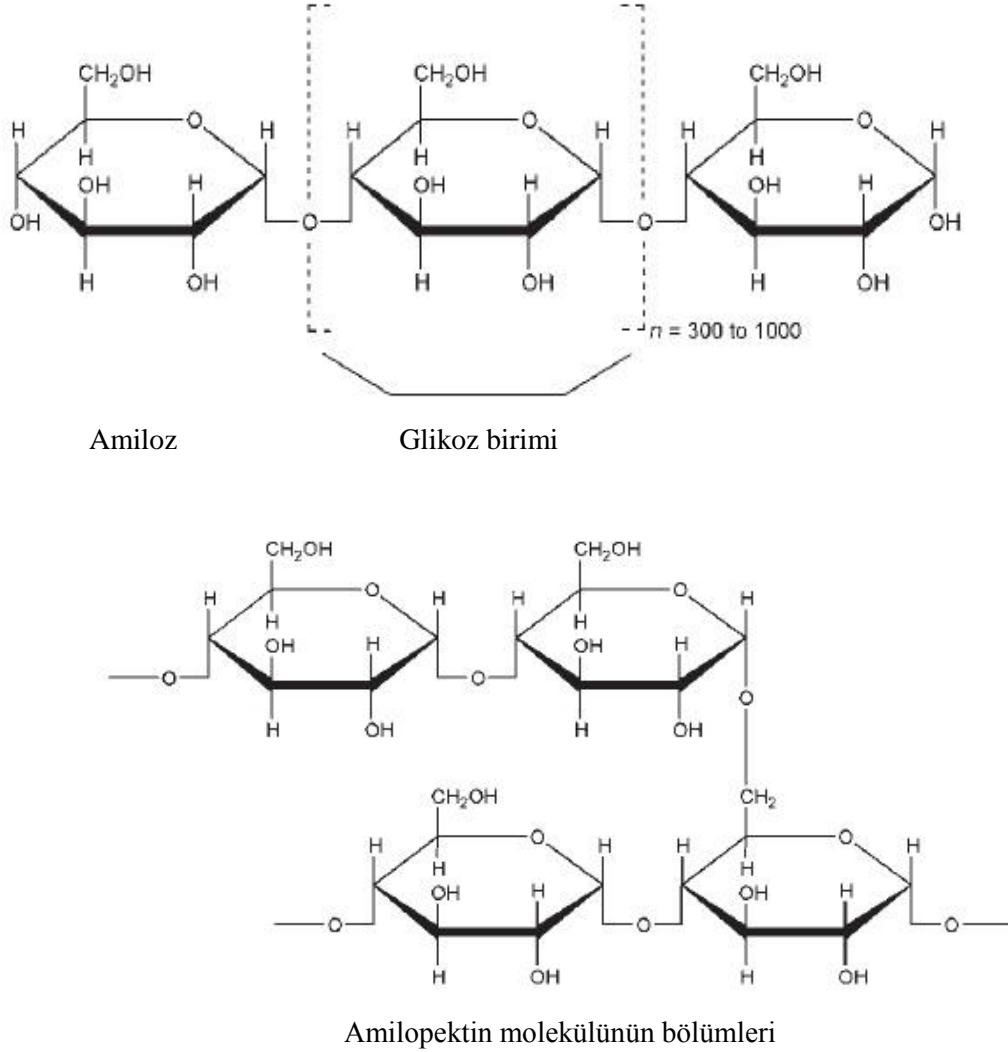
Kaplama maddeleri, polimer maddelerdir. Bu polimerler arasında en sık kullanılanlar hidroksipropil metil selüloz (HPMC), hidroksipropil selüloz ve akrilatlardır (Eudragit). Bu maddeler kullanılarak tabletler, suda çözünür koruyucu bir film tabakası ile kaplanabilir ve bu film tabakaları genellikle bir renk maddesi içerirler. Tabletlerin renkli filmlerle kaplanması, onların kolay tanınmalarına, kolay yutulmalarına ve kötü tat ile kokunun maskelenmesi gibi amaçlara hizmet eder. Kaplama polimerleri ile aynı zamanda enterik veya kontrollü salım tipi kaplamalarda yapılabilir. Modern imalatta draje imalatının yerini film kaplama almıştır¹⁸.

2.2.3. Tez Çalışmasında Kullanılan Yardımcı Maddeler

2.2.3.1. Prejelatinize Nişasta

Nişasta, ince partiküllü, beyaz renkli, kokusuz ve lezzeti olmayan, çok küçük küresel partiküllerden oluşan bir tozdur. Elde edildiği bitkiye göre farklı özellikler gösterir. Mısır, patates, buğday, pirinç, çavdar ve yulaf gibi bitki kaynaklarından elde edilir. Çok yaygın olarak katı dozaj formlarında bağlayıcı, dağıtıcı ve dolgu maddesi olarak kullanılır. Molekül ağırlığı, elde edildiği kaynağa ve nişastanın doğal yapısına bağlı olarak değişir. Dolayısıyla molekül ağırlığı 50 ile 500 milyon Da arasında olabilir. Molekül formülü $(C_6H_{10}O_5)_n$ şeklindedir ve $n= 300$ ile 1000 arasındadır. Nişasta, temel molekülü α -(D)-glikoz olan doğrusal amiloz ve dallanmış amilopektin gibi iki polisakkaritten oluşur. Her iki polimerde yarı kristal bir yapıdadır ve nişasta granülü

içinde amilopektin kristal bir bölüm oluşturur. Yapısal molekül formülü, Şekil 2-2'de verilmiştir.



Şekil 2-2: Nişastanın molekül yapısı.

Nişasta, tablet ve kapsül dolum proseslerinde ağırlıkça % 3 – 10 aralığında kullanıldığında yapışma önleyici ve kaydırıcı gibi de davranabilir. Tablet formülasyonlarında ağırlıkça % 3 – 20 (nişasta tipine bağlı olarak genellikle % 5 – 10 kullanılır) konsantrasyonlarında taze hazırlanmış nişasta pastası şeklinde yağ granülasyonda bağlayıcı olarak kullanılır. Gerekli bağlayıcı oranı, tablet ufalanabilirliği, sertliği, dağılma zamanı ve çözünme hızı gibi parametrelerden yararlanılarak optimizasyon çalışmaları ile belirlenmelidir. Nişasta ağırlıkça % 3- 25 oranlarında (genellikle % 15 konsantrasyonunda) en yaygın kullanılan tablet dağıtıcılarından biridir.

Nişasta prejelatinize; basılabilir nişasta; C*PharmGel; Instastarch; Lycatab C; Lycatab PGS; Merigel; National 78-1551; Pharma-Gel; Prejel; Sepistab ST200; Spres B820; Starch 1500 G; Tablitz; Unipure LD ve Unipure WG220 prejelatinize nişastanın eş anlamlıdır. Starch 1500-LM de Colorcon firmasının kısmi prejelatinize nişastasının ticari ismidir. LM eki düşük nemli anlamındadır ve Starch 1500-LM % 7'nin altında nem içerir. Prejelatinize nişasta, nişasta granüllerinin hepsi veya bir kısmının molekül bağlarını koparmak için kimyasal ve/veya mekanik olarak nişastanın işlenmiş halidir. Tam ve kısmi prejelatinize nişastanın her ikisi de ticari olarak piyasada bulunmaktadır. Kısmi prejelatinize nişasta, akıcıdır ve direkt baskıya uygundur. Tam prejelatinize nişasta ise soğuk suda çözünür bir nişasta şeklidir ve genellikle bir yaş granülasyon bağlayıcısı olarak kullanılır.

Kısmi prejelatinize nişasta, modifiye edilmiş bir nişastadır ve oral yolla kullanılan kapsül ve tablet formülasyonlarında dolgu maddesi, bağlayıcı ve dağıtıcı madde işlevlerinde kullanılır. Kısmi ve tam prejelatinize nişasta karşılaştırılırsa; kısmi prejelatinize nişasta formülasyonun akış ve basılabilirlik özelliklerini artırır. Tam prejelatinize nişasta ise, kuru granülasyon veya direkt baskı proseslerinde bağlayıcı olarak kullanılabilir.

Tablo 2-4: Katı dozaj formu ilaç formülasyonlarında prejelatinize nişastanın kullanım oranları.

Kullanım İşlevi	Konsantrasyon (%)
Dolgu Maddesi (Sert jelatin kapsül)	5-75
Tablet Bağlayıcısı (Direkt baskı)	5-20
Tablet Bağlayıcısı (Yaş granülasyon)	5-10
Tablet Dağıtıcısı	5-10

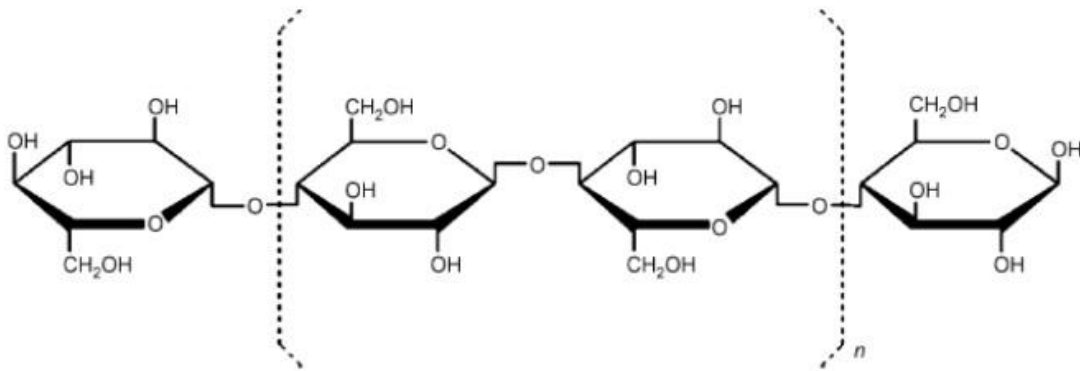
Bu proseslerde prejelatinize nişasta, kendiliğinden kaydırıcı etkilidir, ancak başka yardımcı maddelerle birlikte kullanıldığında formülasyona kaydırıcı eklenmesi gerekir. Bu amaçla genellikle % 0,25 (a/a) magnezyum stearat yeterli olmakla birlikte, bu konsantrasyondan daha fazla kullanılması tablet sertliği ve çözünme hızını olumsuz etkiler. Bu nedenle prejelatinize nişasta için genellikle kaydırıcı olarak stearik asit tercih

edilir. Prejelatinize nişastanın tablet ve kapsül formülasyonlarındaki kullanım amaçları ve oranları Tablo 2-4'de sunulmuştur⁹.

2.2.3.2. Mikrokristalin Selüloz

Selülozun ilaç yardımcı maddesi olarak kullanılması, 1950'li yıllara kadar uzanmaktadır. İlk defa Solca Floc tarafından, odun parçalarının dijestiyonuyla elde edilen selülozun, serbest akış göstermesine rağmen basılabilirliği çok düşüktü. Daha sonraki yıllarda selüloz yapısında yer alan kristal kısımların izole edilmesiyle yapılan modifikasyon sonucunda 1964 yılında FMC firması tarafından mikrokristalin selüloz Avicel PH adı ile pazara sunulmuştur. Bugüne kadar farklı özelliklere sahip birçok Avicel türü farklı amaçlara hizmet etmek üzere geliştirilmiştir⁴⁸.

Mikrokristalin selüloz (Avicel® PH 102), beyaz, lezzetsiz, kokusuz ve gözenekli partiküllerden oluşan tozudur. Lifli bitkilerden elde edilen α - selülozun seyreltik mineral asit çözeltileri ile kontrollü hidrolizinden üretilir⁴⁹. Bu şekilde farklı partikül büyüklüklerinde, poröz yapıya sahip mikrokristalin selüloz elde edilmektedir. Mikrokristalin selüloz, %97,0'dan az, %102,0'dan fazla miktarda selüloz içermemelidir. Aşağıda mikrokristalin selülozün kimyasal yapısı gösterilmiştir (Şekil 2-3).



Şekil 2-3: Mikrokristalin selülozün yapısı.

Suda, seyreltik asitte ve çoğu organik çözücüde çözünmez. 20 kısım sodyum hidroksit çözeltilinde hafif çözünür. Higroskopik özelliktedir. Ağzı sıkı kapalı kaplarda stabil olarak uzun süre saklanabilmektedir. Mikrokristalin selülozün basılabilirliği,

içerdiği nemin miktarına göre değişmektedir. Ticari olarak, farklı mikrokristalin selüloz tipleri ve özellikleri Tablo 2-5'de gösterilmektedir⁴⁸.

Tablo 2-5: Mikrokristalin selüloz tipleri ve özellikleri.

Tip	Ortalama Partikül Büyüklüğü (µm)	Yığın Dansitesi (g/mL)	Polimerizasyon Derecesi	Kurutma Sırasında % Kayıp
PH 101	50	0,29	230	4
PH 102	90	0,30	230	4
PH 103	50	0,28	230	2
PH 105	20	0,25	230	4
PH 112	90	0,30	230	1
PH 113	50	0,30	230	1
PH 200	180	0,32	230	4
PH 301	50	0,42	155	4
PH 302	90	0,44	155	4

Düşük kuvvet ile basılabilir ve düşük yoğunluğu nedeni ile yüksek seyreltme potansiyeline sahiptir. Bu özelliklerinden ve dağıtıcı özelliklerinden dolayı çok kullanılan bir yardımcı maddedir. Toz karışımına yüksek sıkışabilme ve iyi akış özelliği kazandırır. Kimyasal olarak inerttir. Akışkanlığını arttırmak amacıyla laktoz veya dikalsiyum fosfat dihidrat ile karışımları kullanılabilir. Avicel® PH 102'nin partikül büyüklüğü yaklaşık 90 mikrondur ve iyi akışlıdır. Partikül büyüklüğünün basılabilirliği üzerine etkisi çok düşüktür. Magnezyum stearat (% 0,5) ile tek başına iyi tabletler basıldığı kayıtlıdır⁴⁹.

Farmasötik teknolojide yaygın kullanımı olan mikrokristalin selüloz, yağ granülasyon ve doğrudan basım işleminde bağlayıcı görevi görmektedir. Belirli oranlarda kullanıldığında, tablet basımı sırasında glidant olarak davranmaktadır⁴⁸. Bu işlevlerinin yanı sıra bir miktar lubrikasyon ve dağıtıcı özellikleri de bulunmaktadır. Ortalama partikül büyüklüğü 20 - 200µm aralığındadır⁹. Direkt basım ve yağ granülasyon yöntemleri ile hazırlanan tabletlerde bağlayıcı ve dağıtıcı olarak kullanılır^{50,51}.

Mikrokristalin selüloz, toz karışımına yüksek sıkıştırılabilirlik ve iyi akma özelliği kazandırır. Ayrıca mikrokristalin selüloz ile tablet sertliği artırılabilir ve ağırlık bakımından homojen tabletler hazırlanabilir¹⁹. Mikrokristalin selülozun tablet ve kapsül formülasyonlarındaki kullanım amaçları ve oranları Tablo 2-6'da mevcuttur.

Tablo 2-6: Katı dozaj formu ilaç formülasyonlarında mikrokristalin selülozun kullanım oranları.

Kullanım İşlevi	Konsantrasyon (%)
Dolgu Maddesi	5-20
Bağlayıcı	5-20
Dağıtıcı Madde	5-15
Glidant	5-15
Kapsül Dolgu Maddesi	10-30

Tablet imalatında mikrokristalin selüloz, doğrudan basımı hızlı ve kolay olması nedeniyle oldukça popülerdir. Günümüzde hala daha etkili ve daha düşük maliyetli doğrudan basılabilir maddelerin geliştirilmesi için araştırmalar sürmektedir. Mikrokristalin selüloz, özellikle pankreatin, hidroklorotiyazid ve parasetamol gibi sorunlu maddelerin doğrudan basımında başarılı sonuçlar vermiştir. Ayrıca parasetamol tabletlerinde % 25'in üstündeki konsantrasyonlarda kullanıldığında kapak atma ve laminasyonu da önlediği bildirilmiştir.

Mikrokristalin selülozun basılabilirliği ve akıcılığı oldukça iyidir. Ama nem içeriğinin bu maddenin akıcılığını ve mekanik özelliklerini olumsuz etkilediği de bildirilmiştir. Nem içeriği %5'in üzerinde olduğunda, su molekülleri mikrokristalin selülozun viskoelastik ve mekanik özelliklerini anlamlı derecede değiştirmiş ve çekme-uzama dayanımını düşürmüştür.

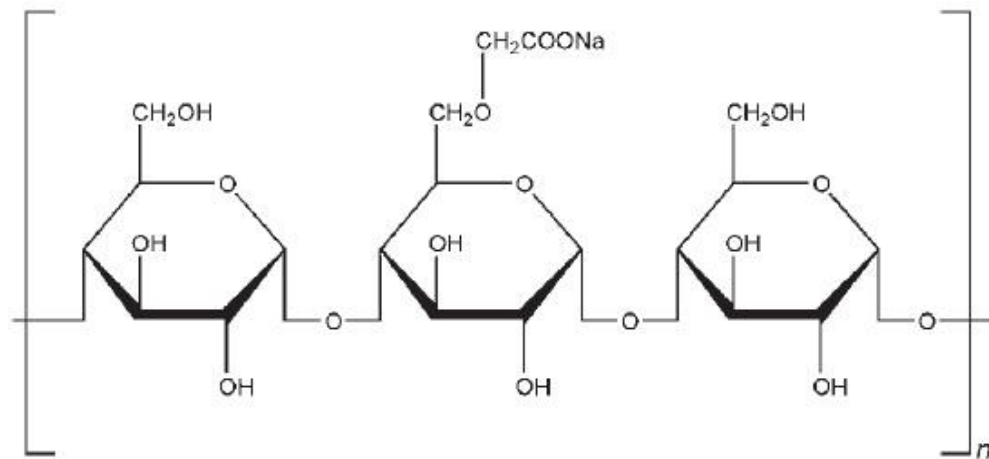
Analjezik ve antipiretik olarak çok yaygın olarak kullanılan parasetamol, akış ve basılabilirliği oldukça kötü olan bir maddedir. Bir çalışmada parasetamol ve mikrokristalin selüloz (1:1) karıştırılarak akış ve basılabilirlikteki değişimler incelenmiştir. Sonuç olarak, mikrokristalin selüloz ile muamele edilen parasetamolun akıcılığının daha iyi olduğu ve daha sağlam kompaktlar oluşturduğu bulunmuştur⁴⁸.

Mikrokristalin selüloz, briket baskı veya silindirik kompaksiyon gibi kuru granülasyon ve kuru karışım formülasyonlarında çok yaygın olarak kullanılır⁵².

Mikrokristalin selüloz, tabletlerde bağlayıcı ve dolgu maddesi özelliğinin yanı sıra süspansiyonlarda, süspansiyon yapıcı madde olarak kullanıldığı da bildirilmiştir⁵³. Fibröz bitkilerden elde edilen α -selülozun seyreltik mineral asit çözeltileri ile kontrollü olarak hidroliz edilmesiyle üretilir ve püskürtülerek kurutulur⁹.

2.2.3.3. Sodyum Nişasta Glikolat

Sodyum nişasta glikolat, beyaz veya neredeyse beyaz iyi akışlı ve aşırı nem çekici bir tozdu⁹. Poli glukopiranozun çapraz bağlı düşük süstitüe karboksi metil eter halidir. Tablet ve kapsül gibi katı dozaj formlarında süper dağıtıcı olarak kullanılır. Organik çözücülerde çözünmez ve soğuk suda disperse olur. Su emişi ile hızlı ve geniş bir şekilde şişerek dağıtıcı etkisi sağlar⁵⁴.



Şekil 2-4: Sodyum nişasta glikolatın yapısal molekül formülü.

Karboksimetil nişasta sodyum tuzu; karboksimetilamilum sodyum; Explosol; Explotab; Glycolys; Primojel; nişasta karboksimetileter sodyum tuzu; Tablo ve Vivastar P eş anlamlı isimleridir. Kimyasal ismi, sodyum karboksimetil nişasta'dır. Avrupa farmakopesi (EP 6.0), Tip A, B ve C şeklinde üç tip sodyum nişasta glikolat tanımlar. Tip A ve B, çapraz bağlı kısmi O-karboksimetillenmiş patates nişastasının bir sodyum tuzu olarak tanımlanır. Tip C ise fiziksel dehidrasyon ile çapraz bağlanmış kısmi O-karboksimetillenmiş nişastasının bir sodyum tuzu olarak tanımlanır. Tip A, B ve C, pH,

sodyum ve sodyum klorür içeriğine göre birbirlerinden ayrılırlar. Sodyum nişasta glikolat, süstitüsyon ve çapraz bağlanma derecesine göre karakterize edilebilir. Molekül ağırlığı genellikle $5 \times 10^5 - 1 \times 10^6$ g/mol aralığındadır. Molekül yapısı Şekil 2-4'de gösterilmiştir.

Sodyum nişasta glikolat, tablet ve kapsül gibi oral ilaç formülasyonlarında yaygın olarak dağıtıcı olarak kullanılır. Hem direkt baskı, hem de yaş granülasyon ile üretilen tabletlerde kullanımı yaygındır. Bir formülasyondaki olağan kullanım oranları, en uygun oranı %4 olmakla birlikte %2 ile %8 aralığındadır. Ancak çoğu durumda %2 oranı da yeterli gelmektedir. Dağılmayı, hızlı ve büyük ölçüde su çekerek büyük oranda şişmesiyle sağlar.

Çoğu dağıtıcı maddenin etkinliği, kaydırıcılar gibi hidrofobik ekspiyanların varlığından etkilenmesine rağmen sodyum nişasta glikolatın dağıtıcı etkinliği bozulmaz. Ayrıca tablet baskı kuvvetinin artırılmasının, dağılma süresi üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.

Tip A sodyum nişasta glikolatın pH değeri 5,5 – 7,5 aralığındadır. Primorelin yağın yoğunluğu $0,81 \text{ g/cm}^3$, sıkıştırılmış yoğunluğu $0,98 \text{ g/cm}^3$ ve gerçek yoğunluğu $1,56 \text{ g/cm}^3$ 'dür. Erimez, ancak yaklaşık 200°C 'de yanarak kömürleşir. Partiküllerinin tamamı boyut olarak $106 \mu\text{m}$ 'nin altındadır ve ortalama partikül boyutu (d_{50}) 38 – 42 μm aralığındadır. Pratik olarak metilen klorürde çözünmez ve suda yarı saydam bir süspansiyon oluşturur. Primorelin spesifik yüzey alanı $0,185 \text{ m}^2/\text{g}$ 'dir. Sodyum nişasta glikolatın şişme kapasitesi, suda kendi hacminin 300 katına kadardır. %4 (a/h) sulu dispersiyonunda dinamik viskozitesi $200 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ (200 cP) ve altındadır. Sodyum nişasta glikolat, askorbik asit ile geçimsizdir⁹.

2.2.3.4. Kolloidal Silikon Dioksit

Kolloidal silikon dioksit (Aerosil® 200), yaklaşık 15 nm partikül büyüklüğündeki, ince, mavimsi beyaz renkte, kokusuz, tatsız, amorf yapıda ve nem çekici bir tozdur. Hidrojen-oksijen alevi kullanılarak 1800°C 'de silikon tetraklorür gibi klorosilanların hidrolizi sonucu elde edilir⁵⁵. Aerosil; Cab-O-Sil; Cab-O-Sil M-5P; kolloidal silika; dumanlı silika; dumanlı silikon dioksit; yoğun dağılımlı silisyum dioksit; SAS; susuz kolloidal silika; silika sol; susuz silisik; sentetik amorf silika ve Wacker HDK eş anlamlı isimleridir. Kimyasal adı silika, molekül formülü SiO_2 , molekül ağırlığı $60,08 \text{ g/mol}$ 'dür. İlaç formülasyonlarında adsorban, kekleşme önleyici

ajan, emülsiyon stabilizörü, glidant, süspansiyon ajanı, tabletlerde dağıtıcı, ısıl stabilizör ve viskozite arttırıcı ajan işlevlerinde kullanılır.

Kolloidal silikon dioksit, aşağıda verilen Tablo 2-7’de belirtildiği oranlarda ilaç formülasyonlarında çok yaygın bir şekilde kullanılır. 7,0 – 16,0 nm aralığında küçük partikül boyutu ve büyük spesifik yüzey alanı, kuru tozların akış özelliklerini geliştirerek çok sayıda tablet ve kapsül dolum prosesinde iyi akış özellikleri sağlar. Aerosil, 10 – 200 µm boyutunda gevşek aglomeratlar oluşturur. %4 (a/h) sulu dispersiyonda pH değeri 3,8 – 4,2 aralığındadır, %10 (a/h)’luk sulu dispersiyonunda pH 3,5 – 4,0 aralığındadır (Cab-O-Sil M-5P). Yığın yoğunluğu 0,029 – 0,042 g/cm³’dür. Erime derecesi 1600 °C olup, organik çözücüler, su ve hidroklorik asit dışındaki tüm asitlerde pratik olarak çözünmez. Sıcak alkali hidroksit çözeltilerinde çözünür. Su ile kolloidal bir dispersiyon oluşturur. Aerosilin sudaki çözünürlüğü, 25°C ve pH 7’de 150 mg/L’dir. Kolloidal silikon dioksitin seviyesine bağlı olarak spesifik yüzey alanı, 100 – 400 m²/g’dir⁹.

Tablo 2-7: İlaç formülasyonlarında kolloidal silikon dioksit kullanım oranları.

Kullanım Amacı	Konsantrasyon (%)
Aerosoller	0,5 – 2,0
Emülsiyon stabilizörü	1,0 – 5,0
Glidant	0,1 – 1,0
Süspansiyon ve inceltme ajanı	2,0 – 10,0

Formülasyondaki kullanım yüzdesine bağlı olarak akış düzenleyici, tabletlerde dağıtıcı, süspansiyon ve emülsiyonu stabilize eden madde olarak kullanılır. Kolloidal silikon dioksit tozu, nem çekici özelliğinden dolayı ağzı sıkıca kapalı ambalajlarda saklanmalıdır⁵⁵.

2.2.3.5. Gliserol Distearat

Gliserin palmitostearat, gliserol palmitostearat, gliseril distearat, 2-[(1-oksoheksadesil)-oksi]-1,3-propanedil dioktadekanoat ve 1,2,3-propanetriol ile Precirol ATO 5 eş anlamlı isimleridir. Precirol ATO 5, Gattefossé firmasının ticari marka ismidir. Kimyasal ismi; oktadekanoik asit, 2,3-dihidroksi propil ester ile 3-hidroksi-2-

[(1-oksoheksadesil)-oksi] propil oktadekanoat karışımıdır. Gliserol distearat, C₁₆ ve C₁₈ yağ asitlerinin mono-, di-, ve trigliseridlerinin bir karışımıdır.

Biyobozunur bir maddedir. İlaç formülasyonlarında kaplama ajanı, jelleşme ajanı, salım ayarlama ajanı, sürekli salım ajanı, tablet ve kapsül seyreltici, tablet ve kapsüllerde kaydırıcı ve tat maskeleye ajanı olarak kullanılır.

Gliserol distearat, katı dozaj oral ilaç formülasyonlarında kaydırıcı olarak kullanılır. Gliserol distearat ile tozların karıştırma süresi arttıkça, tabletin dağılma süresi de artar ve tablet sertliği düşer. Sürekli salım tablet ve kapsül formülasyonlarında lipofilik matriks olarak kullanılır. Bu şekilde olan tablet formülasyonları, granülasyon ya da bir sıcak-eriyik yöntemi ile hazırlanabilir, gliserol distearatı az içeren tabletler daha hızlı salım profiline sahiptir. Gliserol distearat içeriği arttıkça, salım hızı düşer. Gliserol distearat, sıkıştırılarak tablet oluşturmada, kapsüllerde, pelletlerde, kaplı küreciklerde ve biyobozunur jellerde kullanılabilen mikrokürelerin oluşturulmasında da kullanılır. Bunun yansıra tat maskelemek için de kullanılır. Gliserol distearatın ilaç formülasyonlarında kullanıldığı amaca göre kullanım oranları Tablo 2-8'de sunulmuştur⁹.

Tablo 2-8: Gliserol distearatın kullanım oranları.

Kullanım Amacı	Konsantrasyon (%)
Sürekli salım matriksi	10,0 – 25,0
Tat maskeleye	2,0 – 6,0
Tablet kaydırıcısı	1,0 – 3,0

2.2.3.6. Gliseril Dibehenat

Compritol 888 ATO, 2,3-dihidroksipropil dokosanoat, dokosanoik asit, 2,3-dihidroksipropil ester, E471, gliserol behenat, gliserol dibehenas, gliseril monobehenat eş anlamlı isimleridir⁹.

Gliseril dibehenat, zayıf kokulu beyaz atomize toz veya mumsu pellet şeklindedir. Gliseril dibehenat, çoğunluğu dibehenoilgliserol olmak üzere diaçilgliseroller ile farklı miktarlardaki mono ve triaçilgliserollerin karışımıdır. Amerikan Ulusal Farmakopesi ise gliseril dibehenatı temel olarak behenik asitlerin

oluşturduğu yağ asidi asitlerinin gliserit karışımı olarak tanımlamaktadır. Gliseril dibehenat, behenik asidin gliserin ile esterleştirilmesi ve esterin püskürtülerek kurutulması ile üretilir. Compritol ATO 888, Gattefossé firmasının ticari marka ismidir.

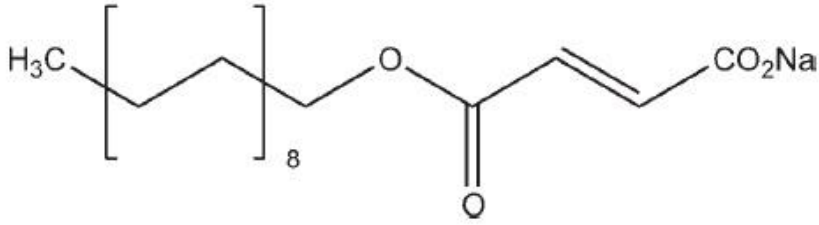
Sıcakta kloroform ve diklorometanda çözünür. Pratikte etanol (%95), hekzan, mineral yağ ve suda çözünmez. Erime derecesi 65-77 °C'dir. Gliseril dibehenat, tabletlerde kaydırıcı (%1-3), mikropartiküler dozaj şekillerinde bağlayıcı, silikon jel ve emülsiyonlarda viskozite arttırıcı (%1-15) olarak kullanılmaktadır. Kontrollü salım sistemlerinde lipofilik matriks ya da kaplama maddesi (> %10) olarak da kullanılmaktadır. Gliseril dibehenat, 35°C'nin altında sıkıca kapatılmış ambalaj materyalinde saklanmalıdır⁵⁵⁻⁵⁷.

Brubach ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada⁵⁶, farmasötik uygulamalarda sürekli salım matrisi olarak kullanılan gliseril behenatın (Compritol 888 ATO) fiziksel ve termal özelliklerini incelemişlerdir. Compritol 888 ATO (gliseril behenat, gliserol mono-, di- ve tribehentatın atomize edilmiş karışımı) ilk olarak tablet formülasyonlarında katı faz lubrikant olarak kullanılmıştır. Bu ekspiyan gliserolün mono-, di- ve tribehentatının karışımından (sırasıyla ağırlıkça %18, %52 ve %28) oluşur ve erime noktası 69° C ile 74° C arasında değişir. Hidrofilik-lipofilik balansı 2'dir. Son zamanlarda gliseritlerin bu karışımı ilaçların sürekli salım yapması amacıyla kullanılmaktadır. Bu şekildeki bir salım saf di- veya trigliseritler aracılığıyla sağlanamaz. Bu sebeple son 10 yıldır gliseril behenat, kontrollü salım uygulamalarında direkt basım ajanı olarak ve sıcak-eritme (hot-melt) kaplama maddesi olarak kullanılmaktadır. Diğer taraftan bu gliserit karışımının, kristalizasyon derecesi ve saklanma sıcaklığı gibi parametrelere bağlı olarak kompleks bir biçimde polimorfizm gösterdiği bilinmektedir. Çünkü ilaç salımı oluşan kristal yapıların stabilitesine bağlıdır ve yardımcı maddenin yapısal değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir. Çalışmanın sonuç kısmında, X ışını kırınımı (XRD) ve diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) kullanılarak yapılan çalışmalar ile Compritol 888 ATO'nun tüm polimorflarının karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. İlaç salım kontrolü, maddenin yapısı ile sağlandığından bu yardımcı maddenin polimorflarının tanımlanması oldukça önemlidir. Farklı faz oluşumlarının termal yapı ve örnek bileşimi ile ilişkili olduğu çalışmada kanıtlanmıştır. Örneğin kristalizasyon derecesi değiştirilerek farklı polimorfların

oluşumu sağlanmıştır. Gliseril behenatin hızlı bir şekilde soğutulması ile tek metastabl form ortaya çıkarılmıştır ve bu yapı kontrollü salım çalışmalarında kullanılabilir⁴⁹.

2.2.3.7. Sodyum Stearil Fumarat

Sodyum stearil fumarat, suda çözünürlüğünün olması ve doğrudan basım özelliği dolayısıyla kaydırıcı olarak kullanılan bir yardımcı maddedir⁵⁸. Sodyum stearil fumarat, yuvarlak aglomeratlar ve dairesel şekilli partiküller içeren beyaz ince tozudur. Fumarik asit oktadesil ester sodyum tuzu, natri stearilis fumaras ve sodyum monostearil fumarat eş anlamlı isimleridir. Kimyasal ismi; 2-Bütenedioik asit (E)- monooktadesil ester sodyum tuzudur. Molekül formülü $C_{22}H_{39}NaO_4$ 'dir ve molekül ağırlığı 390,5 g/mol'dür. Kimyasal yapısı aşağıda verilmiştir (Şekil 2-5).



Şekil 2-5: Sodyum stearil fumaratın kimyasal yapısı.

Sodyum stearil fumarat, tablet ve kapsül formülasyonlarında % 0,5 – 2,0 (a/a) oranlarında kaydırıcı olarak kullanılan bir eksipiyanıdır. 90 °C'deki %5'lik (a/h) sulu çözeltisinde pH'ı 8,3'dür. Yoğunluğu 1,107 g/cm³, yığın yoğunluğu 0,2–0,35 g/cm³ ve sıkıştırılmış yoğunluğu 0,3–0,5 g/cm³'dür. Erime noktası 224 – 245 °C aralığındadır (bozunmaya uğrar). Spesifik yüzey alanı 1,2 – 2,0 m²/g aralığındadır. Çeşitli çözücülerdeki çözünürlükleri, Tablo 2-9'da sunulmuştur.

Sodyum stearil fumarat, saf bir halde tedarik edilir ve kimyasal geçimsizliği olan diğer uygun olmayan tipteki daha az saf stearat tipi kaydırıcılara göre sıklıkla tercih edilir. Sodyum stearil fumarat, magnezyum stearat veya stearik aside göre daha az hidrofobiktir. Ayrıca magnezyum stearata göre tablet çözünürlüğünde daha az geciktirici etki yapar.

Tablo 2-9: Sodyum stearil fumaratın farklı çözücülerdeki çözünürlüğü.

Çözücü	Belirtilmediyse 20°C'deki çözünürlüğü
Aseton	Pratikte çözünmez
Kloroform	Pratikte çözünmez
Etanol	Pratikte çözünmez
Metanol	Az çözünür
Su	25 °C'de 20000'de 1 kısım, 80 °C'de 10'da 1 kısım, 90 °C'de 5'de 1 kısım çözünür.

Sodyum stearil fumaratın, klorheksidin asetat ile geçimsiz olduğu bildirilmiştir. Sodyum stearil fumarat, ortam sıcaklığında polietilen vidalı kapağı olan amber renkli şişelerde saklandığında 3 yıla kadar stabildir⁹.

2.2.4. Tabletlerde Stabilite

Bir katı dozaj formunun stabilitesini değerlendirirken, kimyasal ve fiziksel özelliklerin hepsi incelenmelidir. Katı dozaj formlarının özelliklerini değiştiren kimyasal nedenler; geçimsizlik, oksidasyon, redüksiyon, hidroliz, rasemizasyon, epimerizasyon ve dehidrasyon olaylarıdır. Meydana gelen kimyasal reaksiyon hızlarını sıcaklık, ışık, pH, nem, radyasyon ve basınç faktörleri etkiler. Gerçekleşen bozunma reaksiyonları ile katı dozaj formlarının özelliklerinin değişimi, bitmiş ürün stabilitesini değerlendirmede, raf ömrünü belirlemede ve en uygun saklama koşullarını oluşturmada yardımcı olur. Sıfırıncı derece, birinci derece ve psödo-birinci derece reaksiyon kinetikleri, katı dozaj formlarının bozunmasında en sık görülenler olup, daha karmaşık reaksiyon kinetikleri de gözlenmektedir⁵⁹.

2.2.4.1. Tablet Stabilitesini Etkiyen Mekanizmalar

Oksidasyon: Oksidatif bozunma, tablet stabilitesini etkileyen en önemli nedenlerden biridir. Eser miktarda oksijen, bozunma için yeterlidir. Işık ve metal iyonları (bakır, demir, kobalt ve nikel gibi) oksidatif reaksiyona neden olurken, bazı etkin maddeler renkli ürünler veya hoş olmayan kokular meydana getirirler. Metalik iyonların tablet formülasyonları üzerindeki etkisini azaltmak için granülasyonda kullanılan su, ağır metal içermemelidir. Oksidasyon reaksiyonunun başlamasına neden

olan ışık, sıcaklık, radyasyon, oksijen ve katalizörün yanı sıra etkin madde derişimine de dikkat edilmelidir.

Hidroliz: Katı dozaj formlarında nispeten düşük oranda nem bulunduğundan, ilacın hidroliz riski en düşük seviyede olur ve böylece katı dozaj formu ilacı stabilize eder. Ester ve amid bağları ile alkil grupları içeren ilaçlar, hidroliz bozunumuna açıktır. Hidrojen ve hidrojene göre daha etkili olan hidroksil iyonları ile pH ise, hidrolize neden olan önemli faktörlerdir. Bu nedenle, tablet formülasyonlarında seçilecek yardımcı maddelerin, ürün stabilitesini etkileyebilecek özellikleri dikkate alınmalıdır.

Fotoliz: Fotoliz, yüzeysel bir etmen olup çoğunlukla tabletin içi, fotolizden etkilenmez. Işık şiddeti ve dalga boyu, tabletin boyutu, şekli, bileşimi ve rengi, fotoliz bozunumunu etkileyen önemli değişkenlerdir. Etkin madde, belirli bir dalga boyunda radyasyon absorbe ettiğinde veya enerji eşik değerini aştığında, etkin madde fotoliz bozunumu gösterir. Bazen fotoliz degradasyonu, termal degradasyonu başlatıcı katalizör olabilir. En büyük enerji kaynağı taşıyan ultraviyole (UV) radyasyonu, fotoliz degradasyonunu başlatmada daha etkilidir. Tabletleri ışıktan korumak için renkli cam veya opak plastik kaplar/blisterler kullanılır.

Rasemizasyon: Optikçe aktif etkin maddenin optikçe inaktif olan dekstro ve/veya levo formlarından oluşan karışıma dönüştüğü reaksiyona rasemizasyon denir. Bazı etkin maddelerin belirli optik formlarında terapötik etkinlikleri daha fazla olabilir veya optik izomer farklı bir biyolojik etkinliğe sahip olabileceğinden, bu degradasyon reaksiyonu önemlidir⁵⁹.

2.2.4.2. Bitmiş Ürünlerde Stabilite Çalışması

Uzun süreli stabilite çalışmaları; ilk yılda her üç ayda bir, ikinci yılda her altı ayda bir ve sonraki yıllarda öngörülen raf ömrü sonuna kadar yılda bir kez olacak şekilde gerçekleştirilir. Hızlandırılmış stabilite koşullarında, başlangıç ve son analiz noktalarını kapsayan (örneğin 0, 3 ve 6. aylar) en az üç noktada 6 ay boyunca stabilite çalışılması tavsiye edilir. Eğer hızlandırılmış stabilite koşullarında, belirgin değişim gözlenme olasılığı varsa, son analiz noktasına test numuneleri eklenmesi ya da dördüncü bir analiz noktası eklenmesi gerekmektedir. Ara stabilite koşullarında ve hızlandırılmış stabilite koşullarında belirgin değişim gözlenmesi sonucunda, başlangıç ve son analiz noktalarını kapsayan (örneğin 0, 6, 9 ve 12' inci aylar) en az dört noktada

12 ay boyunca stabilite çalışılması tavsiye edilir. EMA'nın önerdiği bitmiş ürünün stabilite çalışma koşulları aşağıda sunulmuştur (Tablo 2-10).

Hızlandırılmış stabilite koşullarında 6 ay süresince belirgin değişim meydana gelirse, ara stabilite koşullarına ek analiz numuneleri eklenmeli ve değişime karşı değerlendirilmelidir. İlk inceleme; ara saklama koşullarında, 12 aylık stabilite periyodunun en az 6 aylık verilerini kapsamalıdır⁶⁰.

Tablo 2-10: Bitmiş ürünlerin stabilite çalışma koşulları.

Çalışma	Saklama Koşulları	Minimum Analiz Periyodu
Uzun Süreli*	25°C±2°C / %60 ±%5RH	6 ay (a)
	veya 30°C±2°C / %65±%5RH	12 ay (b)
Ara	30°C±2°C / %65±%5RH	6 ay
Hızlandırılmış	40°C±2°C / %75±%5RH	6 ay

*Uzun süreli stabilite çalışmaları, (a) en az 6 ay veya (b) en az 12 ay zaman periyodunu kapsmalı ve öngörülen raf ömrü süresince devam etmelidir. 25 ± 2 °C / %60 ± %5 bağıl nem (RH) veya 30 ± 2 °C / %65 ± %5 RH koşullarının herhangi biri seçilebilir.

2.2.4.3. Stabilite Verilerinin Değerlendirilmesi

Bir bitmiş ürün için belirgin değişim, genel olarak şu şekilde tanımlanmaktadır:

1. Miktar tayininde ilk değer %5 değişmesi veya biyolojik ya da immünolojik yöntemler kullanıldığında, potensin kabul kriterlerinin dışında kalması,
2. Kabul kriterleri dışında herhangi bir bozunma ürünü oluşumu,
3. Görünüş, fiziksel özellikler ve fonksiyonel test (örneğin renk, faz ayırımı, resüspande olma, kekleşme, sertlik, gerçekte taşıdığı doz) kabul kriterlerinin dışında kalması; hızlandırılmış stabilite koşullarında fiziksel özelliklerde bazı değişimler (örneğin supozituarların yumuşaması, kremlerin erimesi, transdermal ürünlerin kısmen yapışma kayıpları) olması,
4. pH değerinin kabul kriterlerinin dışında kalması,
5. 12 adet dozaj biriminin çözünme hızı kabul kriterlerinin dışında kalması.

Stabilite sonuçlarının değerlendirilmesinde; dozaj şekillerinin kendine özgü özelliklerini de içeren (örneğin, katı dozaj şekilleri için çözünme hızı) fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik testlerin sonuçları değerlendirilmelidir⁶⁰.

2.3. Katı Dozaj Formundaki İlaçlarda Proses Kontrolü

Proses kontrol, üretim sırasında prosesi takip etmek ve eğer uygulanabilir ise ayarlamak ve/veya spesifikasyonları belli bir malzemenin inproses kontrollerini sağlamak veya bitmiş ürünün spesifikasyonlarına uyup uymadığı gibi alanlarda kullanılan kontrolleri ifade etmek için kullanılan çok geniş kapsamlı bir terimdir⁶¹. Dört tip proses kontrol, aşağıda belirtildiği gibidir:

- i. Operasyon parametreleri: üretim prosesini kontrol etmede kullanılan ayarlanabilen parametreler (sıcaklık, pH, karıştırma zamanı ve hızı vs.);
- ii. Çevresel kontrol: üretim tesisiyle ilgili koşullar (tesis sıcaklığı, nemi, temiz oda sınıflandırması, basıncı vs.);
- iii. Proses testleri: prosesin izlenmesi ve performansının değerlendirilmesinde kullanılan ölçümler (ürün sıcaklığı veya bir akışkan yatak kurutucuda kurutma sırasında çıkan havanın sıcaklığı vs.);
- iv. İnproses malzeme testleri: proste kullanılan bir malzemenin kalite özelliklerinin değerlendirilmesi ve en nihayetinde bu malzemenin veya ilacın kabul veya red edilmesine karar verilmesinde kullanılan ölçümlerdir.

Üretim prosesindeki adımlar, önceden tanımlanmış uygun proses kontrollerine sahip olmalıdır. Her bir kritik üretim adımının uygun olarak kontrol edilmesini sağlayan tüm inproses malzeme testleri ve ilgili operasyon parametreleri, çevresel şartlar ve proses testleri, bitmiş ilaç ürününün önceden belirlenmiş spesifikasyonlarını karşılayacak şekilde oluşturulmalıdır. Bütün kritik proses kontrol ve kontrol aralıkları, limitler veya kabul kriterleri tanımlanmalıdır ve deneysel verilere dayandırılmalıdır. Kritik operasyon parametreleri ve çevresel kontrollerdeki sayısal aralıklar, limitler veya kabul kriterleri, genellikle üretim prosesinin geliştirilmesi esnasında edinilen deneyimlere göre şekillendirilebilir⁶².

2.3.1. Proses İçi Malzeme Testleri ve Kalite Özellikleri

Proses içi malzeme testleri, proses kontrolün kritik bileşenlerinden biridir. Ürün salıverme öncesinde gerçekleştirilen bitmiş ürün testlerinden değildir. İlaç etkin

maddesi veya dozaj formunun üretimi sırasında yapılan testlerdir⁶³. Örneğin kaplanacak olan çekirdek tabletin sertliği, ufalanabilirliği ve tek tek tablet ağırlıkları gibi, sadece bu parametrelerin ilgili operasyon sırasında istenen aralık içinde kalmasını sağlayacak şekilde ayarlama için kullanılan proses içi testler, spesifikasyonlar içinde yer almaz. Katı dozaj formu ürünlerde kullanılan bazı tipik proses içi malzeme testleri Tablo 2-11'de listelenmiştir.

Tablo 2-11: Oral katı dozaj formu ürünlerde proses içi test örnekleri.

Proses Adımı	Proses içi testler	Proses ve Kalite Özellikleri Üzerine Etkisi
Yaş granülasyonda kurutma	Kurutma kaybı	Ürün stabilitesi
Karıştırma / Harmanlama	Karışım tekdüzeliği	Birim dozun tekdüzeliği
Karıştırma / Harmanlama	Partikül boyut dağılımı	Birim dozun tekdüzeliği
Tablet baskı	Ağırlık	Birim dozun tekdüzeliği
Tablet baskı	Kalınlık	Dağılıma / Çözünme hızı
Tablet baskı	Sertlik	Kaplama kalitesi, Dağılıma / Çözünme hızı
Tablet baskı	Ufalanabilirlik	Kaplama kalitesi, Potens, Sevkiyata dayanıklılık
Kapsül dolum	Ağırlık	Birim dozun tekdüzeliği
Kapsül dolum	Bağlantı yeri uzunluğu	Sevkiyata dayanıklılık (uygun olmayan kilitlemeden dolayı dökülme), Ambalajlama (blisterleme)
Tablet / Kapsül	Dağılıma	Çözünme hızı

Proses malzeme testleri, proses içi malzemelerin kalite özelliklerini doğrudan değerlendirir. Kalite özellikleri, uygun ürün performansı için sürdürülmek zorunda olan önemli kimyasal, fiziksel, mikrobiyolojik özellikler veya ilaç ürünü ve ara ürününün özellikleridir. Prosesin kalite özellikleri, ilaç ürününün kalite özelliklerinin tekrar edilebilir bir şekilde karşılanmasını sağlamak için kontrol edilen proses parametreleridir. Bu özellikler, ürün ve proses geliştirilmesi sırasında tanımlanır ve ürün kalitesinin kontrolünü sağlamada temel araçlar haline gelir. Baskı / enkapsülasyon

işlemi sırasında birim operasyonlar boyunca tutarlılığı garanti etmek için oral katı dozaj formları üzerine proses içi malzeme testleri uygulanır. Tablet baskı ve enkapsülasyon öncesinde genellikle granüllere nem tayini yapılır. Tablet ağırlığı, sertliği, kalınlık, ufalanabilirlik ve dağılma testleri de genellikle tabletlere uygulanır. Kapsüllere ağırlık ölçümleri uygulanır. Sertlik ve dağılma spesifikasyonları, ürün geliştirme ve biyoseri üretimlerinde oluşturulur. Ticari üretimlerde uygulanan testler, hem tutarlılığı hem de karşılaştırılabilirliği göstermek için uygulanır.

Tüm proses içi malzeme testleri, kritik proses kontrolleridir. Çünkü bunlar bir proses içi malzemenin kalite özelliklerini doğrudan değerlendirmeye yararlar ve sonuç olarak ilgili malzemenin veya ilaç ürününün kabul veya red edilme kararının verilmesini sağlarlar. Bu testler için iyi tanımlanmış Kanıtlanmış Kabul Edilebilir Aralıklar (PARs) oluşturulmalıdır. Bu şekilde PARs dışındaki bir operasyonun ürün kalitesi üzerine olan etkisi anlaşılabilir veya önceden kestirilebilir. Proses içi testlerden gelen veriler, rutin olarak değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme işlemine yardımcı olmak için kontrol grafikleri gibi istatistiksel araçlar kullanılabilir⁶².

2.3.2. Toz Karışımının Tekdüzeliliği

Tozların karıştırılması, bitmiş üründe içerik tekdüzeliğini sağlamak için katı dozaj formlarında harmanlamanın yapıldığı temel bir işlemdir⁶⁴. Güncel GMP'ye (21 CFR Parts 210 ve 211) göre şu şekilde ifade edilir: "Tekdüzelik ve homojeniteyi garanti etmek için bu tür kontrol yöntemleri yeterli derecede karıştırma içermelidir". 2003 yılında FDA, bilimsel temelli bir politika ve otorite yürütmesini teşvik etmek için toz karışımları ve bitmiş ürün dozaj birimleri üzerine rehber bir dökümanın duyurusunu yaptı⁶⁵. Rehber, toz karışımının yeterliliğini değerlendirmek, proses içi dozaj birimi test sonuçlarının toz karışımı test sonuçları ile ilişkisini kurmak ve rutin üretimlerde kullanılan kontrol yöntemlerinde başlangıç kriterlerinin oluşturulması için olması gereken prosedürü tarif etmektedir. Toz karışım tekdüzeliği, kritik olarak dozaj formunun tekdüzeliğini etkileyen bir proses kontroldür (proses içi malzeme testi vs.). Karışım tekdüzeliğini belirlemek için proses içi numune alımı ve test işlemleri temel gerekliliktir.

Toz karışımını yeterli derecede temsil eden numuneleri elde etmek için numune alma tekniği çok önemlidir. Standart numune alma cihazı, uygun boşluklara sahip bir çubuktur. Ancak uygulanan bazı yanlış numune alma teknikleri, önemli varyasyonları

ortaya çıkarabilir. Numune alma çubuğundaki boşlukların yönü, açısı ve derinliği, en az uygulama kuvveti ve yüzeyin pürüzlülüğü kadar numune alımının tutarlılığına etki eder. Tozun transferi ve depolaması esnasında olası toz ayrışması ve toz özellikleri de (akışkanlık, partikül boyut dağılımı, yoğunluk vs.), seriyi temsil eden proses içi numunelerin alınmasındaki zorluklardandır. Numune alım varyasyonlarını konumlandırmak için FDA rehberi, çok katlı bir numune alım şeması tavsiye eder. Çok katlı numune alma, bir seri veya partiden veya bir prosesin çeşitli safha veya periyodunun çeşitli tanımlı bölgelerinden tasarlayarak numune seçecek şekilde tüm ürünü temsil eden bir numune toplama işlemidir. Çok katlı numune alma yöntemi ile dozaj biriminin bir numunesi, bitmiş ürün testlerinde içerik tekdüzeliği açısından olumsuz sonuçlar doğurma olasılığı yüksek olan baskı/dolum operasyonları boyunca belli bazı bölgeler hedeflenerek alınır.

Bu numune alma yöntemi, toz numunelerin toplanması ve analizlerinin yapılmasını sağlar. Toz karışımlarda olası zayıf karışımın olabileceği alanları ortaya çıkarmak için karıştırıcı içinde en az 10 numune alma bölgesi tanımlanmalıdır. Takla atan karıştırıcılarda (V karıştırıcı, çift konik veya tambur karıştırıcılar gibi), numuneler karıştırıcının eksenini boyunca en az 2 derinlik noktasından seçilmelidir. Konvektif karıştırıcılar (şeritli karıştırıcı vs.) için köşeleri ve boşaltım alanlarını içermesi için homojen bir hacimsel numune alma işlemi uygulanmalıdır (konvektif karıştırıcıları yeterli şekilde valide edebilmek için en azından 20 bölgeden numune alınması önerilir). Her bir bölgeden en az 3 adet tekrar numuneleri alınmalıdır. Numuneler arasında olabilecek herhangi bir değişkenliğin miktarsal olarak ölçülmesi için istatistiksel analiz yöntemleri uygulanmalıdır. Numune değişkenliği, ya karışımın tekdüzeliğindeki bir eksikliğe ya da numune alımındaki hatalara dayandırılabilir. Karıştırıcı içindeki yüksek bölgesel değişkenlik verisi, ya karışım işleminin uygunsuz ya da numune alımının hatalı olduğunu ya da her ikisinin de birleşiminin olduğunu gösterebilirken, karıştırıcı içindeki bazı önemli değişkenlik verileri de örnek alımında hata olduğunu temsil eder.

Dozaj biriminin üretim adımı tablet baskı ve kapsül dolum operasyonları boyunca numuneler 20 ayrı bölgeden, her bir bölgeden 7 adet numune alınacak şekilde toplanır. Aşağıdaki kriterleri karşıladığı sürece ürün “testlerden geçmiştir” şeklinde sınıflandırılır:

- Tüm tek tek ölçüm sonuçlarında (her bir seri için $n \geq 60$), $RSD \leq 4,0\%$;

- Her bir numune alım bölgesinin ortalaması, hedef dozun %90 – 110’u aralığındadır;
- Tüm tek tek ölçüm sonuçları, hedef dozun %75 – 125 aralığındadır.

Eğer bir serinin RSD değeri \leq %6,0 (n=140) ise “sınırdaki geçti”, eğer %6,0’nın üstünde ise “uygun değil” olarak sınıflandırılır. Çok katlı numune alım sonuçlarına dayanarak rutin üretimlerde farklı kontrol kriterleri uygulanabilir⁶⁶.

2.3.3. Proses Kontrolünde İstatistiksel Yöntem Bilimi

Rutin değerlendirmelerde proses içi malzeme test sonuçları, bir kontrol çizelgesinde grafiklenebilir. Bir kontrol çizelgesi, proses boyunca tekrarlanarak alınan numune sonuçlarını, prosesin önceki verilerinden yararlanılarak istatistiksel olarak oluşturulan kontrol limitleriyle birlikte gösteren düz bir çizgi grafiğidir. Kontrol çizelgeleri, genellikle proses kararlılığı ve kalite özelliklerini izlemek için kullanılır. Kontrol çizelgeleri, kalite kontrol açısından prosesin performansı ve trend algısını izlemek için kullanılabilen en önemli ve etkili araçlardan biridir. Hem proses içi testlere hem de bitmiş ürün testlerine uygulanabilirler.

Proses değişkenliği, yaygın sebep varyasyonu ve özel sebep varyasyonunun bir sonucudur. Yaygın sebep varyasyonu, düzenli olarak gerçekleşen normal ve tutarlı bir varyasyondur. Bu varyasyon, test sırasında beklenen rasgele bir dalgalanmadır ve zamanla öngörülebilir bir dağılım oluşturur. Aşağıda yaygın sebep varyasyonlarının bazı örnekleri verilmiştir:

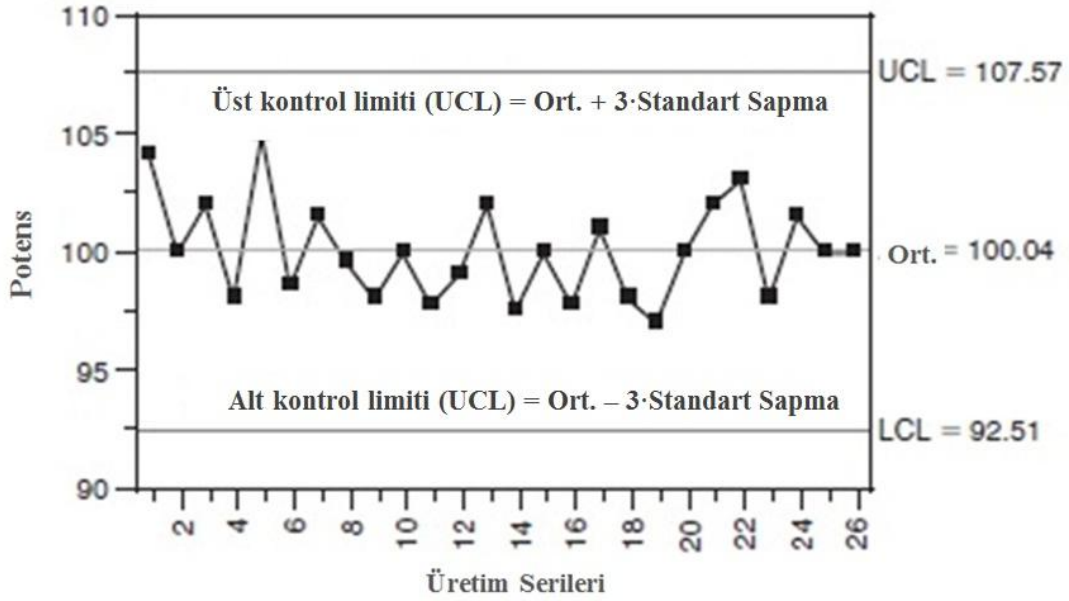
- Çevresel değişiklikler (nem, sıcaklık vs.),
- Şebeke elektriğindeki düzensizlikten kaynaklanan cihazlarda baseline gürültü etkisi,
- Bir denge halindeyken normal yığılma olması.

Özel sebep varyasyonu, tutarsız ve normal olmayan bir varyasyondur. Seyrek olarak gerçekleşir ve beklenmedik bir durumdur. Özel sebep varyasyonunu azaltmanın tek yolu, sebebini araştırmaktır ve sonra bu durumun tekrar gerçekleşmesini engellemek için karşı önlemler almaktır. Aşağıda özel sebep varyasyonlarına bazı örnekler verilmiştir:

- Elektrik güç çıkışlarının stabilite kabini depolama şartlarında değişikliğe sebep olması,

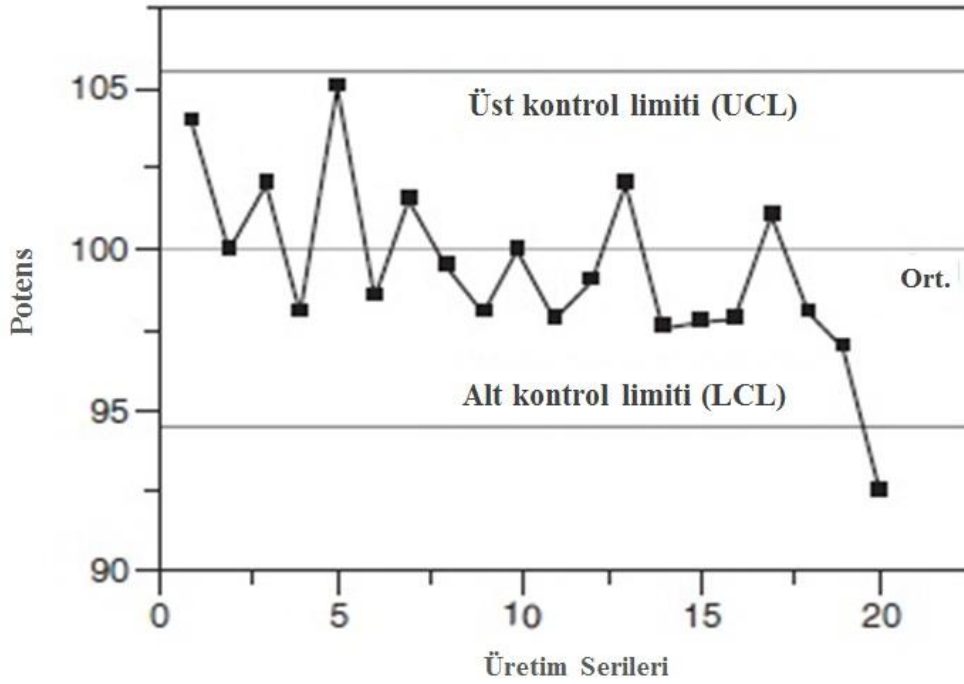
- Ekipman arızaları,
- Analiz sırasında stok standart çözeltinin doğru hazırlanmamış olması.

Bir kontrol çizelgesi örneği, Şekil 2-6'da verilmiştir. Grafikteki merkez çizgi, ortalamayı gösterir (Ort.). UCL; üst kontrol limitini ve LCL; alt kontrol limitini ifade eder. Kontrol çizelgeleri, genellikle popülasyon ortalamasına (μ) standart sapmanın (σ) 3 ile çarpılmış halinin çıkarılması ve eklenmesi ile elde edilen limit çizgilerini içerir. Kontrol çizelgesi limitleri, bir prosesin yaygın varyasyonunu gösterir ve prosesin daha önceki verilerinden yola çıkılarak oluşturulur. Eğer proses verileri yaklaşık olarak normal dağılım gösteriyor ise, verilerin yaklaşık %99,73'ü, proses ortalamasının altında ve üstünde kalan $\pm 3 \cdot \sigma$ içinde konumlanacaktır. Bu limitlerin dışında kalan değerler, alarm veren sinyallerdir. Çünkü istatistiksel olarak normal dağılımdaki her bir değer, %99,73 oranında $\pm 3 \cdot \sigma$ limitlerinin içinde olacaktır.



Şekil 2-6: Bir kontrol çizelgesi örneği.

Eğer bir proseste sadece yaygın sebep varyasyonu mevcut ise muhtemelen standart sapmanın 3 katından ($3 \cdot \sigma$) daha büyük bir değer olması mümkün değildir (sadece 1000 gözlemlerde 2,7 oranında gerçekleşir). Bu yüzden kontrol çizelgesi limitinin dışında bir değer olması, özel sebep varyasyonunun bir göstergesi olarak düşünülebilir. Şekil 2-7'de limit dışında bir değer içeren kontrol çizelgesinin bir örneği verilmiştir.



Şekil 2-7: Limit dışında bir değer içeren kontrol çizelgesi örneği.

Özel sebep varyasyonu, kontrol çizelgesi limitlerinin dışında bir değere ek olarak, aşağıda verildiği gibi çizelge limitleri dışındaki değerlere göre daha sık rastlanan bir veya daha fazla kontrol dışı alarmlarla da ifade edilir.

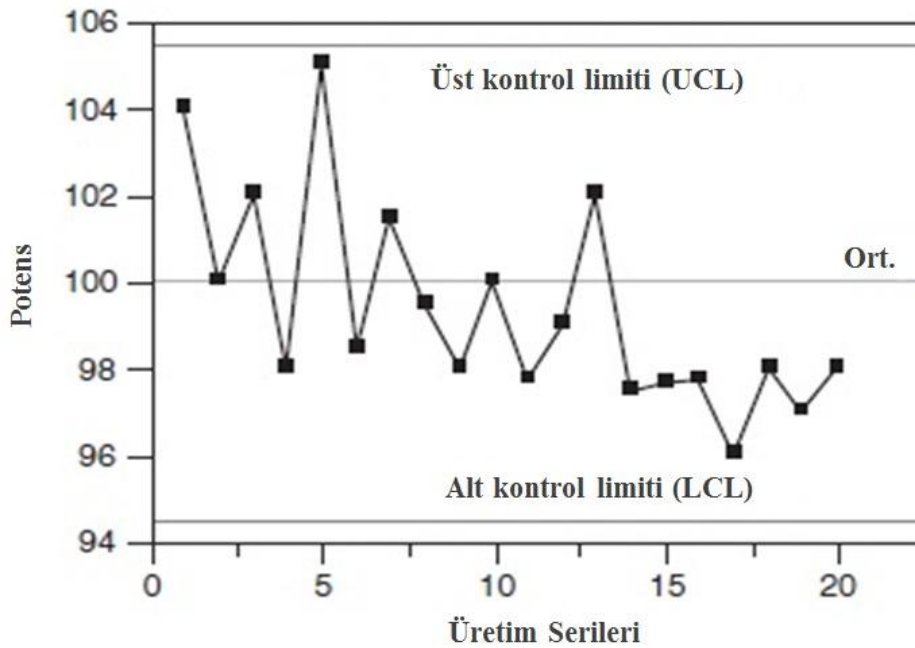
- Ard arda yedi veya daha fazla noktanın, ortalamanın altında veya üstünde olması (bir işlemde)
- Ard arda yedi veya daha fazla noktanın sabit şekilde artması veya düşmesi (bir trendde)

Bir işlemdeki bu ard arda yedi nokta, değerlerin normal bir dağılım gösterdiği de varsayılırsa, muhtemelen istatistiksel olarak rasgele değildir. Bu ard arda yedi noktanın ortalamanın altında olma olasılığı aşağıda verildiği gibidir (2-1):

$$(1/2)^7 = (1/128) = \%0,8 \quad (2-1)$$

Böyle bir durumun olması, sıklıkla prosesin dikkatlice araştırılması gerektiğine işaret eder. Şekil 2-8'de ortalamanın alt tarafında yedi veya daha fazla ard arda nokta içeren kontrol çizelgesi örneği verilmiştir. Kontrol çizelgesi oluşturmanın amacı, özel

sebeplerin değişkenliğinin belirlenip ortadan kaldırılabilmesini de sağlayarak değişkenlikleri yaygın sebep ve özel sebep varyasyonu şeklinde ayırmaktır. Bir kontrol çizelgesi alarmı görüldüğü zaman, açıklanabilir bir sebebi tanımlamak için araştırma gerçekleştirilmelidir⁶².



Şekil 2-8: Ortalama değerin alt tarafında yedi veya daha fazla sayıda ard arda noktalar içeren kontrol çizelgesi örneği.

2.3.4. Analitik Proses Teknolojisi (PAT)

FDA'nın Analitik Proses Teknolojisi (PAT) rehberi ve 21. yüzyıl GMP yaklaşımı, ilaç endüstrisini yenilikçi ürün geliştirme ile yenilikçi üretim ve kalite güvence yaklaşımları uygulamada cesaretlendiren teknoloji temelli bir ruhsatlandırma sürecini desteklemektedir. Kurum, endüstrideki firmaların proseslerini derinlemesine anlamalarını ve bu proseslerinin özelliklerini belirleyebilmek için bilim ve mühendislik ilkelerinden faydalanmaları yönünde firmaları cesaretlendirmektedir. Bu şekilde elde edilen derinlemesine proses anlayışı ile ürün spesifikasyonlarının geliştirilmesi için bilimsel temeller sağlanır ve üretim prosesinin daha verimli, tutarlı ve sağlam olması beklenir. Prosesin özelliklerini belirleme ve kontrol etme açısından PAT, bu hedefleri yerine getirmek için umut vaat eden bir teknoloji düzlemidir.

Bir PAT platformu, üretim ortamındaki operasyonlarda kullanılmak üzere proses ekipmanı ile bütünleşik olan bir otomatik analiz sistemi içerir. Sistem, bir proses operasyonu yapılırken ürün ve proses trend verilerinin sürekli olarak üretilmesi, analiz edilmesi, görüntülenmesi ve iletilmesi kabiliyetine sahiptir. Örneğin PAT, en uygun ürün kuruluğunun elde edilmesi ve karışım sırasında homojenliğin sağlanması için kurutma ve karıştırma gibi kritik birim operasyonlarının izlenmesinde kullanılabilir. Bu da, daha tutarlı bir ürün kalitesi sağlayarak üretim serisinin piyasaya daha hızlı salıverilmesi ile sonuçlanır.

Wildfong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Yakın İnfrared (NIR) teknolojisi ile granüller kururken aynı zamanda bu granüllerin nem miktarının izlenebildiğini göstermişlerdir. Frake ve arkadaşları, nem miktarı ve partikül boyutu verilerinin NIR ile hat üzerinde sürekli takip edilmesinin, proses kontrol ortalamasının ve akışkan yatak granülasyon prosesi sonlanma noktasının belirlenmesinde uygun bir yöntem olduğunu göstermişlerdir. Hailey ve arkadaşları da, proses ekipmanına bağlı ve tam otomatik bir sistem ile birleşim halinde olan NIR spektroskopisinin, toz karışımının anlık olarak tekdüzeliğini analiz etmede kullanılabildiğini göstermişlerdir. PAT, aynı zamanda bitmiş ürün analizlerinde de kullanılabilir. Cogdill ve arkadaşları, tabletlerdeki etkin madde miktar tayini analizi ve tablet sertliklerinin belirlenmesinde NIR modelleri geliştirmiş ve valide etmişlerdir. Spencer ve arkadaşları, ticari olarak piyasada bulunan ilaç tabletlerindeki etkin madde miktarının NIR spektroskopisi ile öngörülmesinin uygulanabilirliğini göstermişlerdir. Hat üstünde veya içinde tablet analizi yapan bir PAT platformunun bulunması, sorunlar oluşmadan önce erken uyarı sağlar. Ayrıca bitmiş ürünün spesifikasyonlarına uyduğunu, neredeyse anında onaylar⁶².

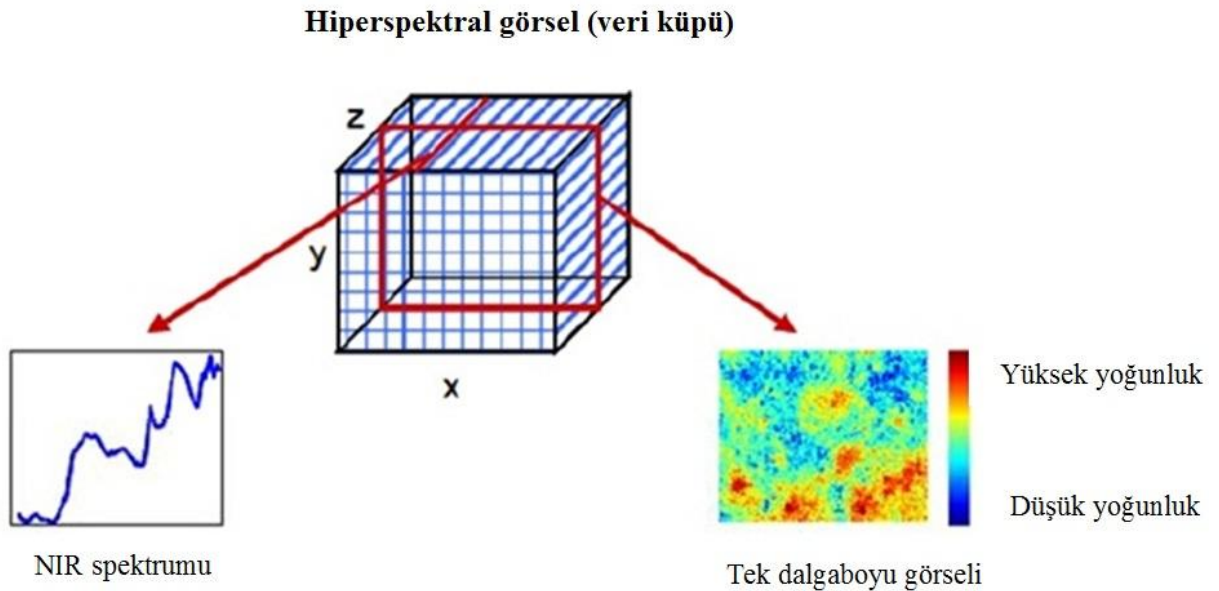
2.3.4.1. Yakın Kızılötesi (NIR) Görüntüleme

Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA), PAT girişimlerini desteklemekte ve ilaç üretiminde proseslerin derinlemesine anlaşılabilir olarak ürünlerin kalitesinin geliştirilmesini teşvik eder. Nihai amaç, farmasötik dozaj formlarının tasarımıyla kalitesini (QbD) elde etmektir. Son günlerde ürünü bozmadan ve hızlı bir şekilde analiz yapma avantajlarından dolayı proses kontrolünde ve kalite güvencenin sağlanmasında NIR gibi spektroskopik teknikler kullanılmaktadır. NIR spektrometresi, 1997 yılında Avrupa farmakopesinde genel bir monograf olarak listelenmiştir. Avrupa farmakopesinde,

örneğin etkin madde ve ekşiyanların tanınma testleri gibi hem kimyasal hem de fiziksel analizde geniş bir çeşitlilikte uygulamaları vardır⁶⁷.

Bu geniş çeşitlilikteki uygulamalarına rağmen NIR spektroskopisi, spektrumdaki piklerin tespitinde yaşanan zorluklar nedeniyle az düzeyde yorumlanabilir bilgiyi sunan bir teknolojidir. Ancak yöntemin, infrared ve Raman spektroskopisiyle karşılaştırıldığında daha sağlam olması ve numuneye daha fazla nüfuz edebildiğinden ötürü proses kontrolleri için oldukça yüksek bir uygunluk göstermektedir. NIR spektrumu aynı zamanda partikül boyutu hakkında da bilgi sağlamaktadır⁶⁸.

NIR'in spektral aralığı 780 nm'den 2500 nm'ye kadar uzanmaktadır (yaklaşık 12800cm^{-1} ile 4000cm^{-1} arası). NIR spektrumu, C-H, N-H, O-H ve S-H rezonansları ile temel titreşimsel biçimlerin kombinasyonlarını kapsamaktadır⁶⁷. NIR spektroskopisinde her bir numune için sadece bir spektrum elde edilir. Ancak Şekil 2-9'da gösterildiği gibi hiperspektral NIR görseli şeklinde üç boyutlu bilgi veren bir veri küpünün elde edilmesi için her bir ölçümde birkaç bin tayf oluşturan bir teknik geliştirilmektedir¹⁶.



Şekil 2-9: Hiperspektral NIR görseli diyagramı.

2.3.4.2. Tablet Formülasyon Tasarımında NIR ile Görüntüleme

Modern farmakopelerde tablet kalitesini değerlendirmek için görünüm, ağırlık, kalınlık, sertlik (gerilme direnci), aşınabilirlik, nem, miktar tayini, içerik tekdüzeliği,

dağılma zamanı ve disolüsyon profili gibi çeşitli parametreler iyi açıklanmıştır. Bir başka deyişle, son günlerde daha bilimsel bir anlayış elde etmek için farmasötik formülasyonun içeriğini anlamada bir analitik araç olarak ilaçların NIR görüntülemesi geliştirilmektedir⁶⁹. NIR görüntülemesi, maddenin üç boyutlu yapısı, kimyasal ve işlevsel bilgilerini sağlar. Formülasyondaki API'nin partikül boyutu gibi mikro ölçek özellik ve bunun diğer bileşenlerle nasıl dağıldığının daha iyi anlaşılması, formülasyonun ayırt edici özelliklerini geliştirebilir⁷⁰.

Formülasyon geliştirme aşamasında ilaçların NIR görüntülemesine ait birkaç uygulama literatürde bildirilmiştir. Örneğin, granüllerin kimyasal bileşimini algılamak, toz karışımlardaki büyük API aglomerasyonuna bağlı oluşan içerik tekdüzeliği problemlerini göstermek için kullanılır. Bu uygulama ayrıca tabletlerdeki kaplama kalınlığını kontrol etmek için kullanılır⁷¹. Bununla birlikte NIR görüntülemesinin tablet kalitesindeki bazı fiziksel özellikleri de gösterebildiği görülmüştür. Bu uygulama farklı baskı kuvveti uygulandığında tabletteki yoğunluk ve porozitenin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır⁷². Ürünün çözünme hızındaki değişiklikleri açıklayabilmek için artan baskı kuvvetiyle büyüyen dağıtıcı kümelenmesi boyutunu göstermek için de kullanılır⁷³.

2.3.4.3. PAT ile İnproses İzleme ve Kontrol

PAT ile inproses izleme ve kontrol, proses operasyonları sırasında yapılan ölçümlerin sayısını arttırmak ve prosesin toplam değişkenliğini kestirmeye yönelik bu ölçüm verilerini kullanmak için önerilen bir yöntemdir. Mantıklı bakıldığında bu yöntem, hata hesaplamaları yayılmasını kullanan birim operasyonlarla ilişkili belirsizlikleri birleştiren ölçüm işleminin belirsizliğinin kestirilmesinde basit olarak Bayes yaklaşımını kullanan bir çözüm olarak görülebilir. Endüstriyel ilaç üretim prosesine bu anlayışın yayılmasında herhangi bir resmi kurallar oluşturulmamıştır. Bu alan, günümüz dünyasında araştırması süren bir alandır⁷⁴.

2.4. Tabletlerin Üretim ve Formülasyonu

Tabletler genel olarak üç yöntemle üretilir:

- 1) Yaş granülasyon
- 2) Kuru granülasyon
 - i) Briket tablet basma (Slugging)
 - ii) Silindirler arası yuvarlayarak sıkıştırma (Roller Compaction)

3) Direkt basım

Yaş ve kuru granülasyonun amacı, karışımın akışını iyileştirmek veya basılabilirliğini arttırmaktır⁷⁵. Kuru granülasyon (briket tablet basma), tozların yüksek basınçla büyük tabletler halinde basılması ve basılan tabletlerin kırılması aşamalarını içerir^{76,77}.

Direkt basımda kullanılan yardımcı maddeler (laktoz, sukroz, dekstroz, selüloz, vb.), istenen akış ve basılabilirliği sağlar. En yaygın kullanılan direkt basım dolgu maddeleri mikrokristalin selüloz, susuz laktoz, püskürterek kurutulmuş laktoz, basılabilen sukroz ve modifiye nişastalardır. Direkt basım, kuru ve yaş granülasyondan açığa çıkan problemleri engelleyebilir. Ancak dolgu maddelerinin fiziksel özelliklerinden dolayı küçük oran değişikliği akış ve basılabilirlik özelliklerini etkileyerek direkt basıma uygun olmayan hale sokabilir^{5,76,77}.

2.4.1. Önformülasyon

Bir ilaç etkin maddesinin çözünürlüğü, stabilitesi, geçirgenliği, kararlı hal özellikleri ve ekşiyanlarla uyumu gibi durumları içeren önformülasyon verileri, formülasyoncunun stabil, güvenilir, etkin ve üretilebilirliği yüksek bir dozaj formu geliştirebilmesinde gerekli ve çok önemlidir. MR (Değiştirilmiş Salım) bir ürün için, özellikle de salım hızını değiştiren bileşen olmak üzere formülasyon içindeki diğer maddelerin özelliklerini bilmek ve kontrol edebilmek sıklıkla eşit derecede önemlidir. Bu tip bilgilere dayanan mantıklı ürün ve proses tasarımları, kabul edilebilir başarılı bir ürün geliştirme şansını en yüksek seviyeye çeker ve sonuç olarak ürünün kalite ve performansını optimize etmede kullanılan bir temel dayanak sağlar. Üretilen veriler, IR (Hemen Salım) ve MR katı dozaj ürünlere sıklıkla benzer bir biçimde uygulanır. Her iki dozaj formunun prensipleri ve üretim prosesleri temelde aynı olacak şekildedir. Örneğin önformülasyon çalışmaları sayesinde antidepresan bir ilaç olan bupropiyon hidrokloridin, alkali bir ortamda büyük oranda bozunmaya uğradığı tespit edilmiştir. Bu nedenle kabul edilebilir bir ER (Uzatılmış Salım) dozaj formu geliştirebilmek için formülasyonda zayıf asitler veya güçlü asit tuzları kullanılmıştır (sitrik asit, tartarik asit, askorbik asit, malik asit, sodyum metabisülfat, L-sistin hidroklorid, glysin hidroklorid vs.)⁷⁸⁻⁸⁰.

Bu stabilizör maddeler, etkin maddenin bulunduğu ortamın asidik olmasını sağlayarak bozunmasını en aza indirirler. Son zamanlarda Oberegger ve arkadaşları,

denemelerinde uzatılmış salımlı dozaj formu için kullanılacak bupropiyon etkin maddesinin çeşitli tuz hallerini seçerek daha kararlı bir bupropiyon bileşiği keşfetmişlerdir⁸¹. Katı haldeki bir ilaç etkin maddesinin kalite özellikleri veya uzatılmış salım bir sistemin prosesi üzerine olabilecek muhtemel etkiler, iyi bir şekilde kayıt altına alınmalıdır. Katzhendler ve arkadaşlarının hidrofilik matriks bir sistemde suda çözünmeyen bir ilaç olan karbamazepinin kristal özellikleriyle ilgili yaptığı bir çalışmada, hız kontrolünü sağlayan polimer olan HPMC, hidrate bir tabakada olan ilacın sadece susuz formundan daha az çözünür olan dihidrate formuna dönüşmesini engellemekle kalmamıştır, aynı zamanda ilaç salımı sırasında amorf fazın oluşumuna da neden olmuştur. Bu tip katı faz dönüşümler, dozaj formunun in-vivo ilaç salım performansının yanı sıra şişme ve aşınma özelliklerine de etki edebilir⁷⁸.

Daha yakın bir geçmişte Li ve arkadaşları, formülasyon çalışması sırasında DSC, TGA, PXRD ve toz çözünme hızını kullanarak siprofloksasinin katı faz dönüşümünü incelemişlerdir⁸². Bu çalışmalar, proses kaynaklı anhidrat halden hidrate hale olan faz geçişlerinin, uygun ekspiyan seçimi ve proses şartları ile kontrol edilebilir olduğunu göstermiştir. HPMC içeren ER matriks tabletlerin ilaç salım testi, hidrate tabletlerin jel tabakasında faz dönüşümünün HPMC tarafından önemli derecede engellendiğini göstermiştir. Çoğu zayıf baz veya zayıf asitler, GI bölgede MR tasarımını ve ilaç absorpsiyonunu etkileme ihtimali olan fizyolojik pH aralığında pH'a bağımlı bir çözünürlük gösterirler. Bir nonsteroidal anti enflamatuvar ilaç olan etodolak, pH 3'ün altında çok az çözünür. Çözünürlüğü pH 5'e kadar gitgide artar ve pH 7'de 30 kat artışa ulaşır. Çözünürlüğün pH'a bağımlılığını en aza indirmek için ER tablet formülasyonuna asidik ortamda ilaç salımını arttıran bir salım hızı ayarlama ajanı (dibazik sodyum fosfat vs.) ilave edilebilir⁸³. Ancak bu yaklaşımın etkinliği evrensel bir olgu değildir. Sıklıkla ilaç salım mekanizmasına, ilacın özelliklerine ve iki bileşenin birbirlerine göre oranlarının yanı sıra salım hızı ayarlama ajanına bağlıdır. Örneğin difüzyon kontrollü matriks bir sistemde düşük pH'da çözünebilir küçük bir inorganik molekül (dikalsiyum fosfat vs.), etkin maddeden daha hızlı bir şekilde sistemden dışarı doğru difüze olabilir ve bu da uzatılmış ilaç salımı sırasında matriksdeki pH'da ufak değişikliklere sebep olur. Bu yüzden salım mekanizması ile ilgili olarak bakıldığında, tüm ilaç salımı boyunca bir salım matriksi içinde salım hızı ayarlama ajanının etkinliğinin sürdürülmesi ile etkin madde ve ekspiyanların özelliklerini (çözünürlük, tamponlama kapasitesi vs.) anlamak çok önemlidir⁸⁴.

2.4.2. Tablet Formülasyon Tasarımı

Farmasötik dozaj formları, ilaç etkin maddesi (API) ve ekşiyan olarak adlandırılan etkin olmayan maddelerden oluşur. Formülasyon tasarımında, API'nin basılabilirlik özellikleriyle ilgili bilgi son derece yararlıdır. Bu yüzden, eğer API yüksek dozda ve plastik deformasyona sahip ise, seçilen ekşiyanlar kolay kırılır olmalıdır (ör. laktoz gibi). Eğer ilaç etkin maddesi kolay kırılır veya elastik ise, ekşiyanlar plastik deformasyona sahip olmalıdır (ör. mikrokristalin selüloz gibi). Partiküller üzerindeki baskı kuvveti artırıldığı zaman, deformasyon (partikül şekil değişimi) meydana gelir. Eğer partikül üzerindeki baskı kaldırıldığında deformasyon tamamen ortadan kaybolursa (partikül başlangıçtaki orjinal şekline dönerse), bu bir elastik deformasyondur. Baskının kaldırılmasının ardından deformasyon tamamen kaybolmuyorsa bu bir plastik deformasyondur. Maddenin baskıya uğrayıp kırılması, kırılan maddelerin plastik deformasyona uğramasından kaynaklanmaktadır. Deformasyon, partiküllerin özelliklerine bağlıdır.

Çoğu tablet formülasyonuna genellikle bir dağıtıcı eklenir ve bu dağıtıcılar, tablet mide-bağırsak sıvılarına maruz kaldığında etkin maddenin yüzey alanını arttırmak için tabletin küçük partiküllere dağılmasına yardım eder. Bu yüzden bir tablette partikül boyutu, şekli ve dağıtıcı maddenin geometrik istifi de hesaba katılmak zorunda olmasına rağmen çoğu durumda tablet kalitesini sağlamada uygun tip ve miktardaki dağıtıcı madde kritik bir faktördür. En uygun dağıtıcı maddenin seçimi, tablet formülasyonu tasarımında formülasyoncunun uzmanlığı ve deneyimlerine bağlı olarak birçok laboratuvar deneyleri gerektiren önemli bir adımdır¹⁶.

2.4.2.1. Tablet Kalitesini Etkileyen Faktörler

Farklı üretim yöntemlerinin, etkin madde biyoyararlılığına farklı etkileri olabilir. Örneğin toz karışımının basılma içeriği ve özellikle bağlayıcı miktarı, tozun sıkıştırılabilirliği ile tablet sertliğini etkiler. Yüksek basma kuvveti dağılmanın gerçekleşmediği veya çok az olduğu, çok sert tabletler üretir, bu da zayıf etkin madde çözünmesi ve biyoyararlılığına yol açar. Tablet kaplamasının değişken içeriği ve kaplamadaki çatlaklar, oral kullanım sonrası etkin madde biyoyararlılığını etkiler⁸⁵.

Granül büyüklüğü azaldıkça (yaklaşık 400 – 800 µm), tablet ağırlıklarındaki değişimin (%RSD değerinin) en aza indiği gösterilmiştir. Partikül büyüklüğü dağılımı, tablet ağırlığı ve sertliğini etkiler. Granüle toz karışımı içindeki kötü akış ve partikül

boyut dağılımının çok geniş olmasından kaynaklanan ayrışma, tabletlerin bileşimini değiştirebilir. Spesifik yüzey alanı, şekil, sertlik, kırılgenlik, yüzey karakteristikleri ve büyüklük gibi granüllerin fiziksel özellikleri, katı dozaj formlarındaki etkin maddenin homojen dağılımını ve çözünme hızını son derece etkiler. Granül büyüklüğü 10 µm'yi geçtiğinde, çözünme hızının yüzey alanı ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur^{86,87}. Matriksin gözenekliliği ve kıvrımlılığı (tortuozaitesi), çözünme ortamının katı dozaj formuna penetrasyonunu ve etkin madde açığa çıkış oranını etkileyen önemli faktörlerdir ve matriks maddesinin tipi ile ilişkilidir⁸⁸.

Tablet kalitesi sadece partikül boyutu, şekli, kristalitesi, partikül deformasyon özellikleri ve tablet bileşiminden etkilenmez, aynı zamanda baskı kuvveti ve taret hızı gibi tablet oluşturma şartlarına da bağlıdır. Bu yüzden ilaç endüstrisinde sabit ve sağlam bir tablet kalitesi hâlâ zorlu bir iştir¹⁶.

2.4.3. Granülasyon Prosesinin Avantajları

Granülasyon işlemi, toz karışımlarını çok gözenekli agregatlar haline getirmektir. Granülelerde partiküller, moleküller arası Van Der Waals kuvvetleri ve bazı durumlarda hidrojen bağları ile birbirlerine bağlanabilirler^{17,19}. Toz karışımlarının akış özelliklerini iyileştirmek, yığın yoğunluğunu arttırmak, homojen partikül boyutuna sahip toz kütlesi elde etmek ve toz karışımının zımba yüzeyine yapışmasını engellemek amacıyla granülasyon işlemi uygulanır⁸⁹.

İlaç endüstrisinde ilacın pazara giriş süresini kısaltmak için formülasyon tasarımı ve geliştirilmesi aşamasında bazı yaygın olarak kullanılan yöntemlerle ilacın disolüsyon profili ve dolayısıyla biyoyararlanımının geliştirilmesi istenir. Bu yaygın yöntemlerden biri de etkin maddenin ıslanabilirlik ve in-vitro çözünme özelliğinin artması gibi çeşitli avantajları olan granülasyondur. Ayrıca tüm formülasyonun akıcılık ve basılabilme özelliklerini de geliştirir. Granülasyon yöntemleri, proseste bir granülasyon sıvısının kullanıldığı yaş granülasyon ve böyle bir sıvının kullanılmadığı kuru granülasyon olmak üzere iki çeşittir. Kuru granülasyon yöntemi, özellikle neme hassas etkin maddelerde tercih edilir ve üretim süresinin kısaltılması ile birlikte düşük maliyet de sağlar¹⁶.

2.4.4. Yaş Granülasyon Yöntemi

Yaş granülasyon, toz karışımlarının akış özelliklerini iyileştirmek amacıyla tozların bir bağlayıcı çözeltilisi kullanılarak granül haline getirilmesi işlemidir. Tozların akış özellikleri, yığın yoğunluğunu arttırmak, partikül büyüklüğünü arttırmak, homojen partikül büyüklüğü dağılımına sahip toz kütlesi elde etmek ve ilacın basılabilme özelliklerini geliştirmek yoluyla sağlanır. Granülasyon esnasında partiküller, moleküller arası Van der Waals kuvvetleri ve hidrojen bağları ile birbirine bağlanır. Bu yöntemle hazırlanan granüller daha iyi basılır. Ancak üretim süresinin uzun ve maliyetin yüksek olması, doğrudan basımla karşılaştırıldığında en büyük dezavantajdır. Bu yöntem, nem ve ısıya hassas olan ilaçlar için uygun değildir. Yaş granülasyon işleminde kullanılan yöntemler; kazanda granülasyon, akışkan yatak granülasyonu, püskürterek kurutma ve ekstrüzyon yöntemleridir⁴⁹.

Yaş granülasyonda ilaç ve yardımcı maddeler, ilk olarak karıştırılır ve sonrasında bir bağlayıcı çözeltilisi eklenerek başlangıçtaki toz maddeler daha iri boyutlu ve basılabilir granüllere dönüştürülür. İşlemin adımları;

1. Ön karıştırma (ilaç ve yardımcı maddeler),
2. Bağlayıcı madde ekleme (PVP, HPMC, glikoz şurubu gibi),
3. Maddenin yaş olarak karıştırılması (yüksek hızlı granülatör),
4. Kütlelerin yaş olarak elekten elenmesi,
5. Elenmiş kütlelerin kurutulması (akışkan yataklı kurutucu)
6. Kuru eleme ve boyutlandırma (çekiçli değirmen)
7. Kaydırıcı eklenmesi ve kısa bir karıştırma (V tipi karıştırıcı)
8. Tablet basımı şeklindedir.

Yaş granülasyon, düşük dozlu ilaçlar için başarılı bir içerik tekdüzeliği sağlar. En iyi bilinen klasik tablet üretme yöntemidir. Modern şekliyle yaş granülasyon, akışkan yataklı bir makinede yapılabilir veya yüksek hızlı granülatörlerde granülasyon yapılarak kurutma akışkan yataklı bir sistemde tamamlanabilir¹⁸.

Yaş granülasyon, tozun karıştırma sırasında aglomerasyon veya granüller elde etmek üzere sıvı ile nemlendirilmesidir⁷⁵. Granülasyon amacıyla en fazla kullanılan en eski yöntemdir. Bu yöntemle hazırlanmış granülerin sıkıştırılması, diğer yöntemlerle üretilen granülerden daha başarılıdır. Ancak üretim süresinin uzun sürmesi ve direkt baskı yöntemi ile karşılaştırıldığında maliyetinin yüksek olması en büyük

dezavantajdır¹⁹. Bu yöntem ile düşük dozda etkin maddelerin içerik tekdüzeliği ve renk homojenliği kolay sağlanır⁷⁵.

Tartımı yapılan etken madde, dağıtıcı madde ve seyreltici madde homojen olarak karıştırıldıktan sonra toz karışımı nemleninceye kadar bağlayıcı madde çözeltisi ilave edilir. Toz karışımının nemlenme derecesi önemlidir. Aşırı nemlendirme, sert granüle oluşmasına neden olur ve bu da tabletlerin hazırlanması için daha fazla basınç gerektirir, oluşan tabletler ise benekli bir görünüm alabilir. Toz karışımının yeterince nemli olmadığı durumlarda ise, elde edilen granüeller çok yumuşak olur, kaydırıcı eklenmesi esnasında parçalanmalar ve sıkıştırılmaları sırasında zorluklar meydana gelir. Yaş elekten geçirilen kütle, küçük delikli tepsilere yerleştirilir ve sıcak akımlı kurutma etüvlerinde kurutulur. Günümüzde bu amaçla daha çok akışkan yatak kurutucular kullanılmaktadır. Kurutma işleminden sonra granülelerde bir miktar nemin bulunması önemlidir. Kalan nem, toz parçacıklarının statik elektriklenmesini azaltmaktadır.

Tablo 2-12: Kullanılacak zımba çapına göre olması gereken elek gözeneği çapları.

Zımba Çapı	Elek Gözenek Çapı
4,7 mm	840 µm
5,5 – 7,9 mm	1000 µm
8,7 – 10,3 mm	1190 µm
11,1 mm den büyük	1410 µm

Kurutma işleminden sonra, seçilen uygun elekli öğütücüler ile granüelin partikül boyutu küçültülür. Bu şekilde partikül boyutu istenilen düzeye getirilir ve granüle büyüklüğünün homojen hale gelmesi sağlanır. Tablet baskı makinasının zımba boyutuna bağlı olarak, uygun gözenek çapına sahip elekler seçilir (Tablo 2-12)^{17,19}.

Tabletlerin sıkıştırılması esnasında küçük boyutlu granüeller tablet makinasının mühre boşluğuna homojen olarak dolar, büyük boyutlu granüeller ise homojen dolum sağlayamaz ve elde edilen tabletlerin boyutları, sertlikleri, dağılma süreleri değişir. Ayrıca granüle boyutunun homojen olması gerekir. Granülelerde ince granüle oranının %20'den fazla olması istenmez. Sodyum bikarbonat ve laktöz granüllerinde de, partikül büyüklüğü ile dağılma zamanı ve tabletlerin kapak atması arasında ilişki bulunduğu

belirtilmiştir^{90,91}. Sülfatiazol granüllerinde, partikül büyüklüğü ile tablet sertliği ve tabletlerin dağılması arasında bir ilişki görülmüştür⁹². Granüle kurutulduktan ve eleme işlemi tamamlandıktan sonra kaydırıcı madde ilave edilir. Kaydırıcı maddenin içindeki toprakları yok etmek ve granül ile tozların üzerini örtücü gücünü arttırmak amacıyla 60-100 mesh'lik elekten elenir. Kaydırıcı maddenin her granüle parçacığının yüzeyini kaplaması istenir^{17,19}.

2.4.5. Kuru Granülasyon Yöntemi

Bu yöntemde ilaç ve yardımcı maddeler, ıslatma veya kurutma olmadan granül haline getirilir. Isıya hassas ilaçlar için tercih edilen bir yöntemdir. Granülasyon, mekanik sıkıştırma yolu ile başlar. Briket tablet basımı ve kırılması veya yüksek basınçta döner çelik silindirlerden tozun geçirilmesi yolu ile sıkıştırma sağlanır¹⁸.

Kuru granülasyon yöntemi iki şekilde olabilir; ilki briketleme işlemi kullanılarak granüle hazırlanması esasına dayanır¹⁹, ikincisi ise silindirler arası yuvarlayarak tozun sıkıştırılması esasına dayanır⁷⁶. Bu yöntem, etkin madde ısıya ve neme hassas ise uygulanır. Ancak formülasyondaki maddelerin yeterli seviyede bağlanma ve yapışma kapasitesine sahip olması gerekir. Kuru granülasyon yönteminde, yaş granülasyon yöntemindeki birçok kademe elimine edilmektedir. Kuru granülasyon yönteminin başlıca kademeleri;

- i. Tartım,
- ii. Karıştırma,
- iii. Briketleme ya da silindirler arası sıkıştırma,
- iv. Granülatörden geçirme (kuru eleme),
- v. Kaydırıcı madde ilavesi
- vi. Sıkıştırma (tablet baskı) olarak sıralanmaktadır.

2.4.5.1. Briket Baskı

Briketleme yönteminde, etkin madde tek başına veya seyreltici madde ve bir miktar kaydırıcı madde ilavesi ile basılarak briket tabletler hazırlanır. Yöntemin uygulanabilmesi için, bileşenlerden birisinin (etkin maddenin veya seyreltici maddenin) yapışma özelliğine sahip olması gerekmektedir. Briket tabletler bir değirmen yardımı ile kırılarak granüle haline getirilir. Sonra eleme işlemi yapılarak kaydırıcı madde ilave

edilir ve tabletler basılır. Bazı maddelerin bağlanmasını temin etmek için gerekli olan aşırı basınç, etkin maddenin çözünme süresini uzatabilir¹⁹.

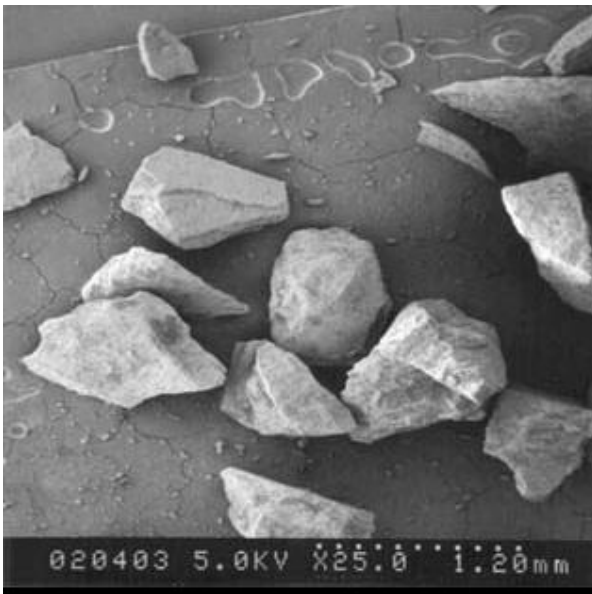
Briket tabletler, normal tabletlerden daha büyüktür. Genellikle 22,2 – 25,4 mm çapında düz zimbalar kullanılır. Bu yöntemde aşama sayısı, yaş granülasyona göre daha az olduğu için maliyeti de daha düşüktür. Ancak, üretim esnasında aşırı tozlanma, gürültü, depolama için daha fazla miktarda ambalaj materyali ve yere olan gereksinim ve üretim kapasitesinin düşük olması bu yöntemin dezavantajları arasında yer alır⁴⁹.

2.4.5.2. Silindirik Kompaksiyon

Silindirler arası yuvarlayarak sıkıştırmada toz, hidrolik silindirler arasında yuvarlanarak sıkıştırılmış kütleler oluşturulur ve bu kütleler bir değirmende kırılır. Kırma (granülatörden geçirme) aşamasında, istenen partikül büyüklüğünde granüller oluşturulur. Kuru granülasyonun avantajı, işlem sırasında hem ısının, hem de nemin olmamasıdır^{76,77}.

Tipik bir silindirik kompaksiyon prosesi aşağıdaki adımları içerir:

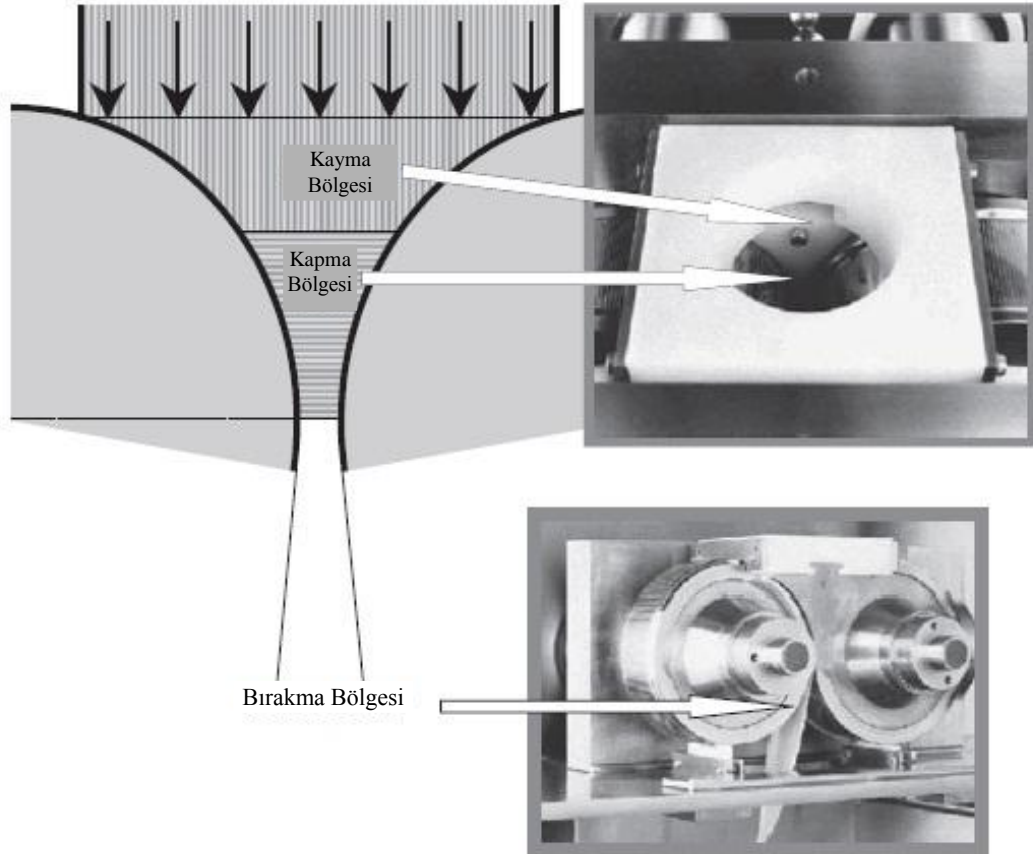
- Tozun sıkıştırma bölgesine taşınması (genellikle vidalı besleme hunileri ile yapılır),
- Tozun zıt yönlerde dönen iki silindir arasında yüksek baskı ile sıkıştırılması,
- İstenen partikül boyut dağılımını elde etmek için sıkıştırılmış tozun öğütülmesi.



Şekil 2-10: Silindirik kompaksiyona uğramış ve öğütülmüş partiküllerin SEM görüntüsü.

Silindirik kompaksiyona uğramış ve öğütülmüş partiküller genellikle yoğunluğu yüksek ve keskin kenarlı partikül şekline sahip olurlar (Şekil 2-10).

Bir silindirik kompaktörde toz sıkıştırırken Şekil 2-11’de gösterildiği gibi üç farklı bölgeden geçer. Bunlar kayma bölgesi (slip zone), kapma bölgesi (nip zone) ve bırakma bölgesi (release zone) şeklindedir. Kayma bölgesinde vidalı besleme hunisi ve dönen silindirlerin hareketi sayesinde tozun hava boşlukları alınarak kapma bölgesine doğru akması sağlanır. Kapma bölgesi, silindirlerin yüzeyinde kaymanın olmadığı yerde başlar. Burada toz, iki silindir arasındaki boşluktan silindirlerin yüzey hareketi ile eş zamanlı olarak geçer. İyi bir sıkıştırma ve partikül bağlanması elde etmek için kapma açısı büyük veya tozun kapma bölgesindeki kalma süresi uzun olmak zorundadır.



Şekil 2-11: Silindirik kompaktör sıkıştırma prosesi.

Bırakma bölgesinde, sıkıştırılmış toz plakasının elastik geri dönüşü (genişlemesi) gerçekleşir. Sıkıştırılmış toz plakasının genişlemesi, tozun fiziksel

özellikleri, silindir çapı ve silindir hızının bir fonksiyonudur. Ayrıca kayma bölgesinde etkin bir şekilde hava boşluklarının alınması, daha iyi partikül bağlanmasından dolayı genişlemeyi azaltır (elastik yerine plastik deformasyona dönüşüm olur)⁹³.

2.4.6. Direkt Baskı Yöntemi

Direkt baskı yöntemi, formülasyona giren etkin madde ve yardımcı maddelerin karıştırılıp doğrudan doğruya tablet şekline getirilmesi esasına dayanır. Isıya, neme hassas maddeler ile uçucu özellik gösteren maddeler için en uygun tablet hazırlama yöntemidir. Doğrudan sıkıştırma yönteminde kullanılan maddeler, inert ve iyi akış özelliğine sahip olmalı, kolay basılabilir, basılan tabletlerin çabuk dağılmasını sağlamalıdır. Potasyum tuzları (klorat, klorür, bromür, iyodür, nitrat, permanganat) ve amonyum klorür gibi kristal maddeler iyi akış ve bağlanma özelliği gösterdiğinden dolayı doğrudan sıkıştırma yönteminde kullanılırlar¹⁹. Ayrıca dibazik kalsiyum fosfat⁹⁴, kalsiyum sülfat⁹⁵, susuz laktoz⁹⁶, toz şeker⁹⁷, nişasta⁹⁸, manitol ve mikrokristalin selüloz⁵⁰ da kullanımları mevcuttur.

Doğrudan basım yöntemi, basit ve ekonomiktir. Yaş granülasyon yöntemi ile kıyaslandığında bazı avantajlara sahiptir. Yaş granülasyonda kullanılan bağlayıcı madde çözeltisinin viskozitesi, sıcaklığı, ilave edilme hızı, karıştırma süresi ile hızı, granülün yapısını ve özelliklerini, kurutma süresi ve nem oranı da ürün kalitesini etkileyebilir. Kaydırıcı veya dağıtıcı maddenin ilave edildiği son karıştırma işlemi, partikül büyüklüğü dağılımını değiştirebilir. Doğrudan basım yönteminin basit oluşu, bu tip sorunları ortadan kaldırır⁴⁹.

Eğer toplam tablet ağırlığının %25'den fazlasını etkin madde oluşturuyorsa, doğrudan baskı yönteminin uygulanabilmesi için etkin maddenin de bu özelliklere sahip olması gerekir. Direkt baskı yöntemi, basit olmasının yanı sıra ekonomik bir yöntemdir. Bu yöntemde sadece ön karıştırma, kaydırıcı madde ilavesi ve sıkıştırma kademeleri bulunmaktadır^{17,19}.

Eğer etkin madde tablet ağırlığının % 25 veya daha azını oluşturuyorsa, Avicel, Starch 1500 ve laktoz gibi doğrudan basıma uygun yardımcı maddelerle karıştırıldıktan sonra basım aşamasına geçilir. Doğrudan basım yönteminde kullanılacak yardımcı maddelerin iyi akış özelliklerine sahip olması ve basılabilirliğinin iyi olması gerekir. Partikül büyüklüğü, kullanılan etkin maddeninkine yakın olmalıdır. Doğrudan basım yönteminin aşamaları aşağıda verildiği gibidir⁴⁹:

- i. Ön karıştırma,
- ii. Kaydırıcı eklenmesi ve kısa süreli karıştırma,
- iii. Tablet basımı.

2.4.7. Tablet Baskı

Bir ilaç firmasında genellikle iki tip tablet baskı makinesi vardır. Biri tek istasyonlu eksantrik baskı ve diğeri çok istasyonlu döner tablet baskı makineleridir. Bir döner tablet baskı makinesinde tabletin sıkıştırılmasında esas olarak üç adım vardır.

Mührenin dolumu: Alt zimba en alt konumda olduğu zaman mühre (matris), toz veya granüllerle dolar. Daha sonra alt zimba hedef konumuna geçer ve maddenin fazlası sıyrılır. Mühre içindeki toz veya granüllerin yerleşimi, bu toz veya granüllerin akışkanlığına, fiziksel özelliklerine (boyut, şekil, yoğunluk vs.) ve akış şartlarına (besleme hunisi şekli, santrifüj kuvveti, makine titreşimi) bağlıdır.

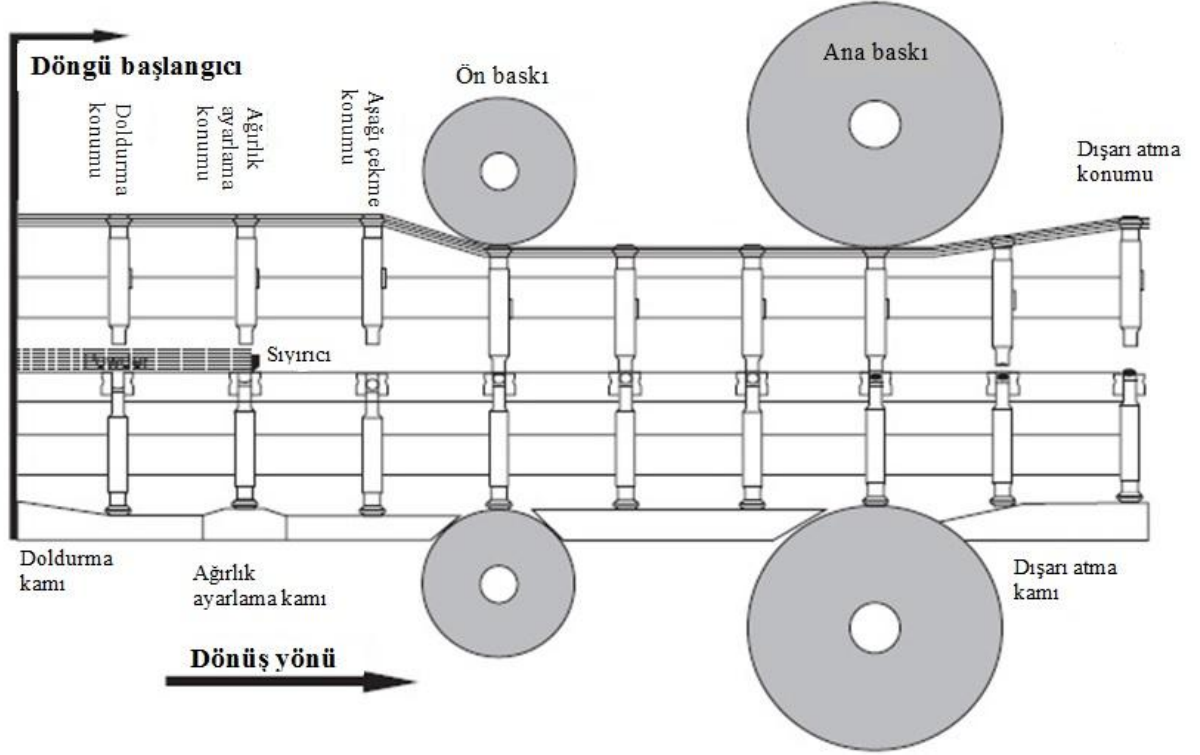
Tablet Oluşumu (Ön-baskı ve Ana-baskı): Üst zimba alçalır ve mühreye girer ve bu sırada toz veya granüller bir tablet oluşturulana kadar sıkıştırılır. Makinenin tipi ve markasına bağlı olarak alt zimba sabit olabilir veya mühre içinde yukarı doğru hareket edebilir. Uygulanan kuvvet, en yüksek miktarda olduktan sonra üst zimba toz veya granüllerin üzerinden çekilir. Tanino ve arkadaşları, ön-baskının sıkışmış havanın uzaklaştırılması ve baskı sırasında partiküller arasındaki yapışmaya yardım ettiğini bildirmişlerdir.

Mühreden Tablet Çıkışı ve Hareketi: Alt zimba yükselerek tableti dışarı iter ve tablet bir aparat yardımı ile uzaklaştırılır. Bu tablet çıkışı esnasında tablet ile zimba ve/veya mühre arasındaki mekanik sıkışmayı en aza indirmek için kaydırıcı bir madde çok önemli bir rol oynar⁹⁹.

Ön baskı mekanizmasını da içeren çok istasyonlu modern bir döner tablet baskı makinesinin proses döngüsü, Şekil 2-12’de verilmiştir¹⁰⁰.

Ön formülasyon tasarımı ve geliştirme aşamalarında genellikle büyük miktarlarda etkin madde olmadığından deneysel çalışmalarda çok istasyonlu döner tablet baskı makinesinin kullanılması mümkün olmamaktadır. Çok istasyonlu döner tablet baskı makinesi ve tek istasyonlu eksantrik tablet baskı makinesi arasındaki en önemli fark, tablet üzerine baskı uyguladıkları andaki duruş (bekleme) zamanlarıdır. Tek istasyonlu eksantrik baskı makinesinin duruş zamanı, çok istasyonlu döner baskı

makinesi ile karşılaştırıldığında çok daha uzundur. Duruş zamanlarındaki bu fark, muhtemelen tabletin istif geometrisini değiştirerek porozitesiyle (gözenekliliği) ilgili farklılığa sebep olur¹⁶.



Şekil 2-12: Çok istasyonlu döner tablet baskı makinesinin proses döngüsü.

2.4.8. Tabletlerin Kaplanması

Tabletler, içeriğindeki maddeleri hava, nem veya ışıktan korumak, hoş olmayan tat ve kokuları maskeleyerek, görünüşü iyileştirmek ve gastrointestinal kanalda etkin madde salım yerini kontrol etmek gibi pek çok nedenden dolayı kaplanırlar.

Tabletler, nişasta, kalsiyum karbonat, talk veya titanyum dioksit gibi çözünmeyen tozların akasya veya jelatin yoluyla süspansiyon edilmesi ile hazırlanan sulu süspansiyonlar uygulanarak şekerle kaplanır. Tanınma ve estetik amaçla, dış kaplama renklendirilir. Son kaplamadan sonra tabletler, mumların kloroform gibi çözücüler veya toz karışımlar içindeki seyreltik çözeltilerinin uygulanması ile parlatılırlar. Şellak veya selüloz asetat ftalat gibi maddeleri içeren sudan koruyucu kaplama, susuz çözücülerin dışında, şeker kaplamadan önce uygulanırlar.

Şeker kaplamanın uzun zaman alması, su geçirmezliğin gerekli olması, böylece çözünmenin olumsuz etkilenmesi, tablet büyüklüğünün artması gibi nedenlerden dolayı günümüzde film kaplama daha çok tercih edilir. Film kaplamalar, hidroksipropilmetilselüloz, metilselüloz, hidroksipropilselüloz, sodyum karboksimetilselüloz ile selüloz asetat ftalat ve polietilen glikol karışımları gibi suda çözünen veya disperse olan maddelerden oluşmuş olup susuz veya sulu çözücüler halinde uygulanırlar. Çözücülerin buharlaştırılması, tablete doğrudan yapışan ince film bırakır ve orijinal şeklini kaybetmemesine olanak sağlar⁵.

2.5. Tasarımla Kalite (QbD)

Geleneksel yaklaşımda ilk geliştirme aşamalarında üretim prosesleri, uygulanacak değişik işlemler yüzünden elde edilecek ürünün kalitesinde herhangi bir değişme olmaması için sabit olarak belirlenmektedir. Böylelikle istenen spesifikasyonlar yerine getirilerek ürün kalitesi, bitmiş ürün testleriyle ölçülmektedir. Daha sonra yeni ürünün üretim serilerinin orijinal ürünün pivot klinik çalışmalarında kullanılan serileriyle aynı in-vitro performansa sahip olduğunu göstermek adına, ürüne çözünme hızı gibi in-vitro testler yapılır.

Tasarımla kalitenin (QbD) amacı, ürün yaşam döngüsü boyunca en güncel farmasötik teknolojilerin ve mühendislik ilkelerinin etkin bir şekilde kullanılmasını sağlamaktır. Bu da ruhsatlandırma işlemlerinde daha fazla esneklik tanımaktadır. Örneğin onay sonrası değişiklikler ön izne gerek olmaksızın bildirilebilmekte ve bitmiş ürün testleri yerine gerçek zamanlı (PAT sayesinde proses ile eş zamanlı) ürün salıverme testleri uygulanabilmektedir. Bu yaklaşımla uygulanan proses ve ürün tasarımı, bitmiş ürün testlerinin rolünü azaltarak ve tasarım aşamasında kaliteyi sağlar¹.

QbD, proses tasarımı ve geliştirilmesi aşamasında, ürün ve üretim değişkenleri ile formülasyon değişkenlerini kontrol etmek ve bu değişkenleri derinlemesine anlamak için uygulanan 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 etmiştir¹⁰¹.

Tasarımla kalite (QbD) yaklaşımında formülasyon ve uygulanacak prosesler, kritik proses parametreleri ve bu parametrelerle yakından ilgili olan kritik kalite özelliklerine bağlıdır. Kritik kalite özellikleri ve proses parametreleri, risk değerlendirmesi ile belirlenmektedir. Proses geliştirmede bu yaklaşım kullanılarak, örneğin kritik kalite özelliklerinin biyolojik performans ve stabilite olduğu bir sistemde, bu özelliklere olumlu etki edecek istenilen kilit kalite özelliklerini (partikül boyutu ve yoğunluk) ve proses performansını (verimlilik) sağlayabilecek püskürtme kurutma proses parametrelerinin seçimi yapılabilir.

Bu modelleme tabanlı proses geliştirme süreci, mevcut proseste sürekli iyileştirme sağlayan nihai tasarım aralığının oluşturulduğu, otorite ruhsat işlemlerinin temelini oluşturacak bir tasarımla kalite yaklaşımı sunmaktadır. Bu tasarımla kalite yaklaşımı, güncel Farmasötik Geliştirme (Q8) kılavuzuyla paralellik göstermektedir. Söz konusu yaklaşımın pek çok unsuru, tablet kaplama ve akışkan yataklı proseslerde olduğu gibi diğer püskürtme/buharlaştırma proseslerinde de kullanılabilir³.

QbD, ‘kalitenin geliştirme aşamasından başlayarak ürünün yaşam döngüsü boyunca inşa edilmesi’ veya ‘üretim prosesinin sonunda ürünün tutarlı olarak önceden belirlenmiş kaliteyi sağlaması için ürün geliştirme boyunca kullanılacak ilgili üretim proseslerini ve ürünü tasarlama ve geliştirme’ anlamına gelmektedir². QbD, aşağıdaki unsurları içermektedir:

- Hedef Ürün Profili (Target Product Profile, TPP)
- Kritik Kalite Özelliği (Critical Quality Attribute, CQA)
- Tasarım Alanı (Design Space, DS)
- Kontrol Stratejisi

QbD’yi açıklamadan önce ilaç kalitesini, “kontamine olmamış ilacın etiketinde belirtildiği şekilde hastaya tekrarlanabilir bir şekilde uygulanarak öngörülen tedavi edici etkinin sağlanması” olarak tanımlayabiliriz. Bu tanım, 2004 yılında FDA direktörü Janet Woodcock tarafından yapılmıştır^{102,103}. Geleneksel olarak ürün kalitesine etki eden parametreler çok iyi anlaşılmadığı için, FDA üretim esnasında sıkı denetim ve kontroller ile tespit edilmiş üretim koşullarında ürünün öngörülen kaliteyi sağlaması için kurallar getirmiştir. Bu yaklaşım içinde FDA ve diğer sağlık otoriteleri tarafından öngörülen spesifikasyonlar, sadece ürünün kalitesi ile ilişkili olmayıp; aynı zamanda

potansiyel olarak terapötik farklılığa yol açacak seriler arası farklılığı ortadan kaldırmaya yöneliktir¹⁰⁴.

QbD, farmasötik ürün geliştirmede sistematik bir yaklaşımdır. Önceden belirlenmiş ürün kalitesini garanti altına almak için formülasyon ve üretim yöntemlerini geliştirmek ve tasarlamak anlamına gelir. Bazı QbD öğeleri şunları içermektedir¹⁰⁵:

- TPP'yi belirlemek
- Ürün ve üretim yöntemlerini tasarlamak ve geliştirmek
- CQA'ları, proses parametrelerini ve değişkenlik kaynaklarını tanımlamak
- Zaman içinde sürekli kaliteyi üretmek için üretim yöntemlerini kontrol etmek

Uluslararası Uyum Komisyonu (ICH) Q8 kılavuzunda QbD, “kalite üründe test edilmez, kalite tasarımla inşa edilmelidir” olarak ifade edilir. ICH Q8 kılavuzunda tanımlanan kalite, etkin madde veya bitmiş ürünün amaçlanan kullanımına uygunluğudur. Bu terim, tanıma, doz ve saflık gibi özellikleri içermektedir¹⁰⁶.

2.5.1. QbD Kavramları

2.5.1.1. Hedef Ürün Profili

FDA tarafından Hedef Ürün Profili (TPP), ilk defa 2007 yılında taslak rehber olarak yayınlanmıştır. TPP, tüm bitmiş ürün geliştirme programını içine alır ve ürünle ilgili geliştirmenin her aşamasında bilgi verir. TPP, ürünün etiketindeki anahtar bölümler ve farmasötik geliştirme kapsamındaki çalışmalara dayanır.

TPP, aslında öncelikli olarak klinik farmakoloji, endikasyon ve kullanım, kontrendikasyon, uyarı, önlem, yan etkiler, ilaç suiistimali ve bağımlılık, aşırı doz gibi klinik terimlerle ifade edilir. Ürün geliştirmeyi ilacın etiketi ile ilgili özel ifadelerle ilişkilendirir.

TPP'de hasta ve prospektüs temel kavramlardır. Jenerik ürünü geliştirirken referans alınan orijinal ürünle aynı TPP sağlanmalıdır. Geliştirilecek ürünün orijinal ürünle aynı TPP'yi sağlaması için, farklı formülasyon ve tasarımlar kullanılabilir.

Eğer geliştirilecek ürünün, orijinal üründen TPP'si farklı olursa; klinik çalışmalarla yeni güvenlik ve etkinlik verisine ihtiyaç vardır. TPP ilacın veriliş yolu, dozaj şekli ve büyüklüğü, maksimum ve minimum dozlar, farmasötik görünüm, hedef hasta popülasyonu gibi bilgileri de dikkate alır. Burada hedef hasta popülasyonundan

kastedilen; örneğin bir pediatrik formülasyonun çiğneme tableti veya süspansiyon halinde geliştirilmesidir¹⁰⁷.

2.5.1.2. Hedef Ürün Kalite Profili

Hedef Ürün Kalite Profili (TPQP), ilacın etiketinde belirtilen terapötik yararı verebilmek için ürünün sahip olması gereken kalite özellikleridir. Ürün geliştirilmeden önce, ürün spesifikasyonlarını belirli ölçüde tanımlayabilmek için kullanılabilir.

TPQP, hedef bitmiş ürünün güvenlik ve etkinliğini sağlayan veya sağlaması için üretim prosesi ve formülasyonunun optimizasyonunda kullanılan tasarımdır. Bu tanımlama ilk defa Uluslararası İlaç Mühendisleri Derneği (ISPE) tarafından kullanılmıştır. TPQP kapsamında, bitmiş ürünün safsızlık, stabilite, salım profilleri, tanıma, miktar tayini ve ürüne özgü özellikler yer almaktadır. Ürüne özgü özellikler arasında oral süspansiyonun yeniden süspande edilebilmesi, transdermal bir sistemin adhezyonu, topik bir kremin viskozitesi örnek olarak gösterilebilir. Yine bitmiş ürünün referans ürünle karşılaştırmalı biyoeşdeğerliği TPQP kapsamındadır. Eğer bir parametre TPQP’yi etkiliyorsa kritik, etkilemiyorsa kritik olmayan bir parametredir.

TPQP’de; özetlenecek olursa hasta ile ilgili ürün performansı söz konusudur. Örnek olarak; partikül büyüklüğü katı dozaj şeklinin çözünmesini etkilediğinde TPQP kapsamında partikül büyüklüğü değil, bitmiş ürünün çözünme profili yer almalıdır. Partikül büyüklüğü burada CMA olarak yer almakta olup proses tanımı ve kontrol stratejisi kapsamındadır¹⁰⁷.

2.5.1.3. Kritik Kalite Özelliği

Kritik Kalite Özelliği (CQA), “Ürünün kalitesini güvence altına almak için doğrudan veya dolaylı olarak kontrol edilmesi gerekli fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özellik veya karakteristiklerdir”. CQA, ürünün doğrudan performansını veya performansını belirleyen parametreleri tanımlar. ICH Q8 (R1) kontrol edilmesi gereken bu özellik ve karakteristiklerle ilgili limit değerleri vermektedir. CQA’lar genellikle etkin madde, yardımcı maddeler, ara ürünler ve bitmiş ürün ile ilişkilidir. Bitmiş ürünün CQA’ları, istenen kalite, güvenlik ve etkinliği veren özellikleri içermektedir.

Bazı araştırmacılar çözünme testini CQA olarak verirken, bazıları ise bunu Kritik Madde Özellikleri (CMA) olarak tanımlar. Örneğin çözünme testi, partikül

büyüklüğü ve sertliğe bağlı bir parametre olabilir. Partikül büyüklüğü ve sertlik, CMA olarak hammaddeler ve üretim proses parametrelerine doğrudan bağlı olabilir.

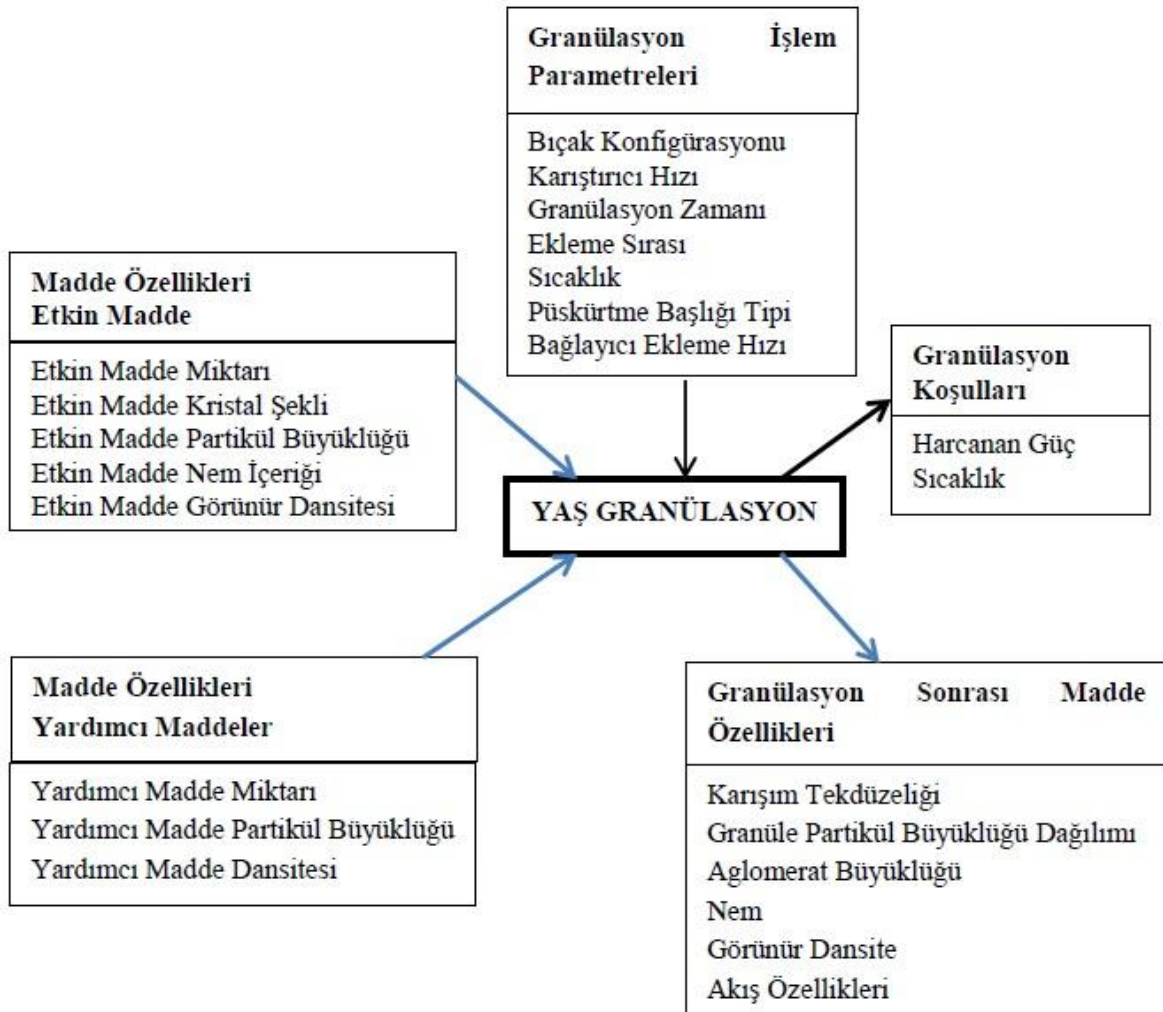
Ürünün performans ve üretimini etkileyen fizikokimyasal ve biyolojik özellikler tam tanımlanmalıdır. Bunlar formülasyon özelliklerini belirler. Katı dozaj formlarını etkileyen etkin madde özellikleri pH, yağda çözünürlük, çözünme, partikül büyüklüğü dağılımı, partikül şekli, polimorfizm, biyolojik aktivite veya potens ve/veya immünolojik aktivitedir. Bu özelliklerin araştırılması ‘Önformülasyon’ olarak adlandırılır. Önformülasyon çalışmalarının amacı, etkin maddenin uygun tuz ve polimorfik formunu belirlemek, kritik özellikleri değerlendirmek ve anlamak, en uygun ilaç taşıyıcı sistemine götüren in vivo koşullar ve birçok işlem altında madde stabilitesinin tam olarak anlaşılmasının sağlanmasıdır¹⁰⁷.

2.5.1.4. Kritik Proses Parametresi

Kritik Proses Parametreleri (CPPs), bir işlem aralığında değişkenlik gösterdiklerinde CQA'lara doğrudan ve belirgin etkisi olan proses girdileridir. Pek çok formülasyona giren maddeler ve gerçekleştirilen prosesle ilgili parametrelerin bazıları ürünün kalitesini belirgin şekilde etkileyebilir.

Şekil 2-13'te verilen her bir parametre bir proses parametresi olup, örneğin farmasötik operasyonla ilgili karıştırma hızı, akış hızı veya sıcaklık, basınç gibi proses değişkenleri bir proses parametresi olarak tanımlanabilir. Ölçek büyütmede ürün özelliklerinin kontrol altında tutulması, izlenmesinden daha önemlidir. Örneğin katı bir dozaj şekli hazırlarken toz karışımının veya granülenin nem içeriği, pilot ve ticari serilerde aynı olmalıdır.

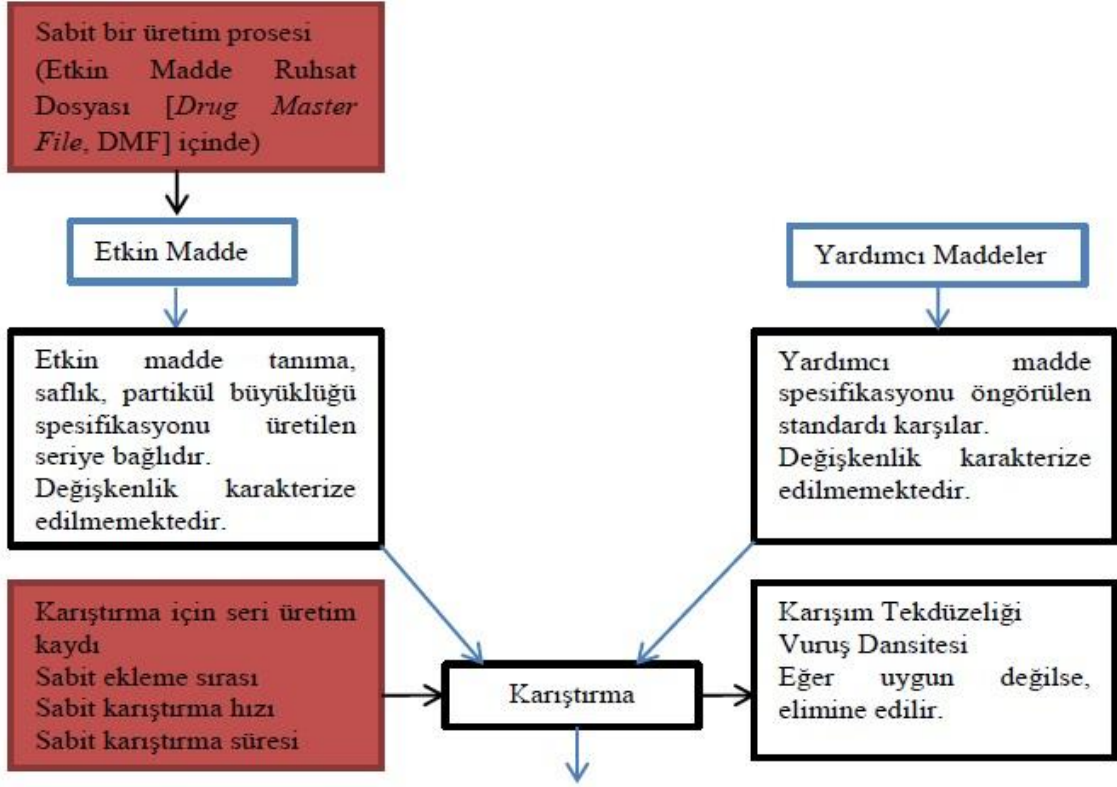
Sınıflandırılmamış Proses Parametrelerinin (UPPs) kritik olmasının nedeni, bu parametrelerin tanımlanmamış veya bilinmiyor olmasından kaynaklanır. UPP'lerin “kritik” veya “kritik olmayan” olarak sınıflandırılması, prosesin ilerleyişine göre değişir. Örneğin, yaş granülasyonda karıştırıcı hızı UPP olup karıştırıcı hızı elde edilen granüleyi etkiliyorsa kritik, etkilemiyorsa kritik olmayan bir parametredir¹⁰⁷.



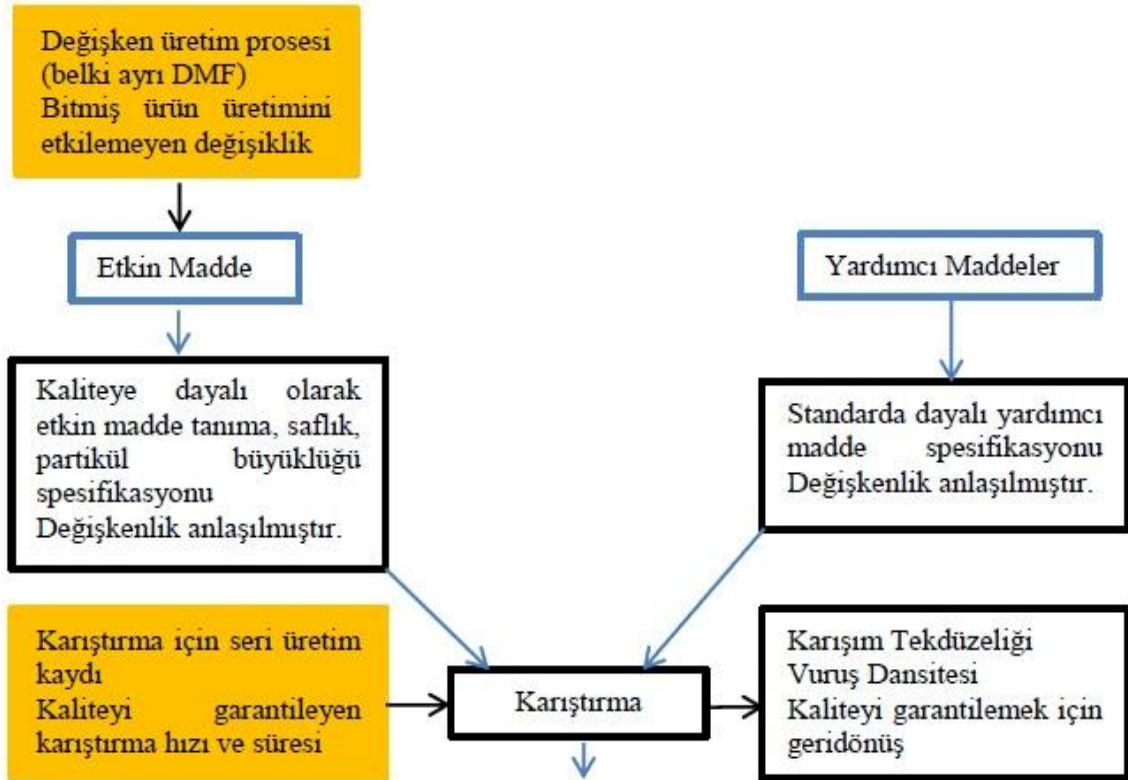
Şekil 2-13: Farmasötik geliştirme öncesinde proses parametreleri ve madde özelliklerinin tanımlanmasının bir örneği.

2.5.1.5. Kontrol Stratejisi

Bir kontrol stratejisi, sürekli kaliteyi garantileyen başlangıç maddesi kontrollerini, proses kontrollerini ve izlenmesini, tekli veya çoklu birim operasyon etrafındaki tasarım alanlarını ve/veya bitmiş ürün spesifikasyonlarını içerir. Kontrol stratejisi, örneğin hammadde özelliklerini, etkin madde özelliklerini, proses parametrelerinin çalışma aralıklarını, in-proses kontrollerini ve kabul kriterlerini, serbest bırakma testini ve etkin madde veya bitmiş ürün spesifikasyonları ile kabul kriterlerini içerebilir¹⁰⁸.



Şekil 2-14: QbD öncesi prosesler için kontrol stratejisi örneği.



Şekil 2-15: QbD prosesi için kontrol stratejisi örneği.

Her bir prosesin bir kontrol stratejisi vardır. Şekil 2-14’de mevcut otorite değerlendirme sistemi altında basitleştirilmiş bir kalite güvence diyagramı gösterilmiştir. Bu sistemde ürün kalitesi, etkin madde üretim prosesini sabitleyerek, hammaddelerin (etkin madde ve yardımcı maddeler) test edilmesi, sabit bir seri üretim kaydında tanımlandığı şekilde ürünün üretimini gerçekleştirerek in-proses ve bitmiş ürün testlerinin yapılması ile sağlanmaktadır. QbD’ye dayalı bir kontrol stratejisi ise Şekil 2-15’de gösterilmiştir¹⁰⁴.

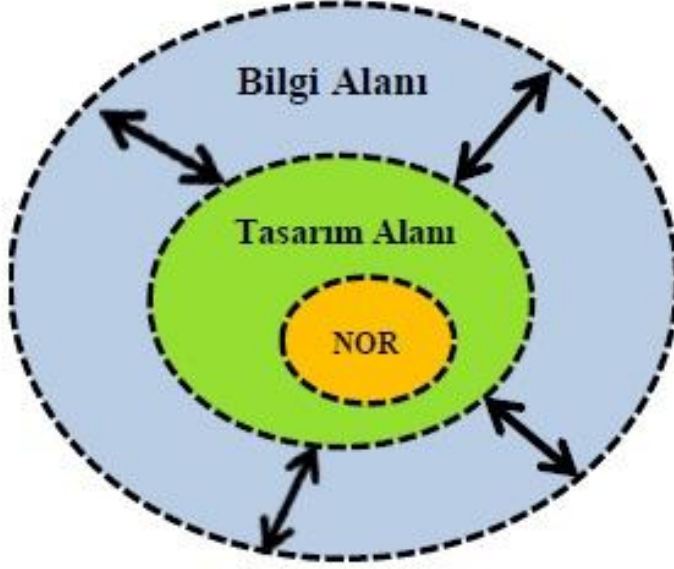
2.5.1.6. Tasarım Alanı

Ürün kalitesini garantileyen girdi değişkenlerinin (madde özellikleri) ve proses parametrelerinin çok boyutlu birleşimi ve etkileşimi tasarım alanı olarak tanımlanır¹⁰⁶. Bu tanım tasarım alanı oluşturmayı, girdi değişkenlerinin çok boyutlu etkileşimini içeren DOE yapmaya sıkıca bağlar. Kontrol alanı, tasarım alanı içinde olmalıdır. Kontrol alanı, tasarım alanından küçükse, proses stabil kabul edilir¹⁰⁵.

Tasarım alanı, proses anlayışının sunulma yoludur. Tasarım alanı oluşturulmasında kilit nokta DOE dışında bırakılan UPP’lerin, CPP olmadıkları ve böylece birbirleri ile etkileşim içinde olmadıklarının gösterilmesidir. Tasarım alanı oluşturmadan önce proses parametreleri arasındaki belirgin etkileşim incelenerek UPP’lerin sayısı azaltılmalıdır. Birbiri arasında etkileşim olmayan non-CPP’ler için tek değişkenli aralıklar uygun olup, ek çalışma gerektirmeden tasarım alanına dahil edilebilirler. Tasarım alanının madde özellikleri açısından anlaşılması, ölçek büyütme ve ekipman değişikliğinde önceki bilgilerin değerlendirilmesi için bağıntı oluşturur. Tasarım alanı oluşturma, ürünün istenilen performans özelliklerini tanımlayan TPP tanımı ile başlar. ICH Q8 (R) TPP’yi, bir ürünün istenen kalitesinin garanti altına alınması dolayısıyla etkinlik ve güvenliğinin gerçekleşmesi için ideal olarak ulaşılabilecek ürün kalite özelliklerinin dinamik ve olası özeti olarak tanımlamaktadır. Tasarım alanı, CQA ve CPP arasındaki ilişkiyi tanımlar ve CPP’ler için kabul edilebilir çalışma aralıklarını tanımlar. Bilgi alanı, tasarım alanı ve Normal İşlem Aralığı (NOR) arasındaki ilişki Şekil 2-16’da gösterilmektedir.

Şekil 2-16’da verilen bilgi alanı; ürün geliştirme sırasında elde edilen tüm proses bilgisinin bir özetidir. Kritik ve kritik olmayan özellikler ve proses parametreleri ile ilgili bilgileri içerir. Tasarım alanı ve NOR ile birlikte kabul edilemez bir ürün üretilen

alanları da kapsar. Bilgi alanı, araştırılan bölgeleri ile ilgili bilgileri içerir ve kendi sınırları ötesinde keşfedilmemiş bir alan olarak kabul edilir¹⁰⁸.



Şekil 2-16: Bilgi alanı, tasarım alanı ve NOR arasındaki ilişki.

2.5.2. Ürün ve Proses Anlayışı

Bir dozaj formu tasarımı, üreticilere kendine özgü bir ürün kalitesi sağlar ve en uygun verimlilik ile düzgün bir teknoloji transferi yapılmasına yardım eder. İdeal olarak bir dozaj formu tasarımı, en sonunda istenen ürüne dönüşecek olan hammaddelerin fizikokimyasal ve mekanik dönüşümlerinin yapısal olarak anlaşılmasına dayanmalıdır. Ancak ilaç bileşenlerinin çeşitliliği ve karmaşıklığı, ilaç üretiminde gerçekleştirilen bir dizi birim operasyonlarla da birleştiğinde genellikle tam olarak anlaşılmayı başarılabilir hale getirir. Çoğu durumda belirli ekipman ve malzemelerden elde edilen bilgiler (makine tasarımı, geometrisi, modeli, üreticisi vesaireye bağlı olarak), farklı ölçeklere, proseslere ve farklı ürünlere doğrudan uygulama yapılması açısından evrensel modeller geliştirilebilmesini zorlaştırmaktadır. Yine de proses dizisinin derinlemesine anlaşılması sayesinde, kaynakların değişkenliği ve ürün bütünlüğüne karşı olabilecek riskler dikkate alınarak dozaj formu geliştirilebilmesi ile deney tasarımına sistematik bir yaklaşım uygulanması hem olasıdır hem de önemlidir.

Örneğin ürün ve proses anlayışının artması, ancak birim operasyonlar birkaç parçaya bölünerek ve bunlara bütünlük farmasötik teoriler ve mühendislik ilkeleri uygulanarak elde edilebilir. Sistemin zamanla oluşmuş bilimsel bilgileri ile malzemelerin ve bazı birim operasyonların karmaşıklığına da bağlı olarak, temel birim operasyonların arkasında yatan teoriye ve hammaddelerin dönüşümüne sebep olmada kritik olan parametrelere de dayanarak, mekanizmalar ve deneysel modeller oluşturulabilir veya birleştirilebilir. Uygun olduğunda ölçek büyütme yapılması veya ekipmandan bağımsız işlemlerin direkt uygulanması açısından mekaniksel modellerin kullanılması, genellikle daha kullanışlıdır.

Çoğu durumda proses parametrelerinin ve malzeme özelliklerinin birbirleriyle nasıl ilişkili olduğunu tarif eden bilimsel teoriler ve pratik modeller, geliştirme veya problem çözme sürecine uygulanabilir. Örneğin yüksek hızlı yaş granülasyon ile karşılaştırıldığında akışkan yatak kurutma, mekaniksel modellere daha uygun görülür. Bir ürün ve üretim süreci tasarımında uygun bir salım teknolojisi, bileşenler ve ilgili proses seçeneklerinin seçimi, aşağıda belirtilen bilgilerin kapsamlı bir analizine dayanmalıdır:

1. Hedef ürün özellikleri (doz, salım biçimi vs.),
2. Önformülasyon çalışmaları,
3. Biyofarmasötik çalışmalar,
4. Formülasyon teknolojisi,
5. Ar-Ge ve üretimdeki birim operasyonların gerçekleştirilmesinde kullanılan ekipman ve yöntem tipleri,
6. Hammadde özellikleri ve olası etkileşimler (ilaç-eksipiyan, eksipiyan-eksipiyan gibi),
7. Malzemeler ve birim operasyonlar arasındaki karşılıklı ilişki ve,
8. Birim operasyonları etkileyen ürün özelliklerinin nasıl seçildiğidir.

Bu bilgiler, uygun ürün ve proses tasarımı için bir rehber olunmasında, proses üzerine formülasyonun veya tam tersi durumun etkisinin etkin bir şekilde değerlendirilmesinde, ürün kalitesi ve performansı üzerine formülasyon ve/veya prosesin etkisinin anlaşılmasında ve son olarak ileride olabilecek teknoloji transferlerine

kolaylık sağlamasında kullanılabilir. Örneğin çoklu partiküler sistemler, tekil birim dozaj formlarına belli bazı avantajlar sunar. Bu sistemler daha elverişli GI geçiş özelliklerinden dolayı düşük in-vivo değişkenliği gösterirler ve doz boşaltımında minimum riske sahiptirler. Ayrıca çok birimli sistemler, farklı salım hızlarındaki boncukları (pelletleri) birleştirerek veya aynı dozaj biriminde birbirlerine zıt ilaçları tutarak isteğe göre uyarlanmış salım profillerini sağlamak için tasarlanabilir. MR dozaj formlarında, USP’de kayıtlı olan veya olmayan salım hızı kontrol eden maddenin kritik özellikleri ve seriden seriye kendi iç değişkenliği ile tedarikçinin spesifikasyonlarının anlaşılması ve kontrol edilmesi, proses, ilaç salımı ve/veya in-vivo performansı üzerine olan olası etkilerini en düşük seviyeye indirmede sıklıkla yeterlidir⁷⁸.

Bir tablet üretiminde formülasyonda yüksek yüzde oranlarında bulunan bileşenler (ilaç veya polimer vs.), çoğunlukla akışkanlık, granülasyon, karışım homojenitesi veya kompakte olabilme gibi prosesleri önemli derecede etkiler veya tamamen prosesin üzerinde hakimiyet bile kurabilir. Bir tablet bileşiminin sıkıştırılabilirliği, sadece ana bileşenlerin deformasyonu ve bağlanma özelliklerine bağlı değildir, aynı zamanda sıkıştırma parametreleri (baskı kuvveti, taret dönüş hızı/duruş zamanı, ön baskı) veya büyük oranda plastik deformasyona uğrayan maddelerin nem içeriği gibi durumlara da bağlıdır. Çok katlı bir ilaç üretim prosesinde, ilaç-eksipiyan etkileşiminden kaynaklanan düşük kaplama etkinliği, proses parametreleriyle oynamak yerine sadece bu tarz etkileşimleri ortadan kaldırarak çözülebilir. Benzer şekilde çok katlı tabletlerde, maddeler arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanan tabaka ayrılmasında, çözüm için bu maddelerin temel özelliklerine başvurulmalıdır (deformasyon, bağlanma, nem, zamana bağımlılık vs.). Son yıllarda proses sırasındaki katı hal değişimlerinin olası sonuçları artan bir ilgi odağıdır¹⁰⁹. Örneğin proses şartlarından kaynaklanan stabil kristal halden daha az stabil amorf ilaç haline katı hal geçişi, üründe doğrudan kimyasal kararsızlık yaratabilir¹¹⁰. Depolama sırasında tabletlerin zamanla artan sertliği (veya yaşlanma sertleşmesi), çözünme hızını olumsuz yönde etkileyebilir¹¹¹.

Maddelerin özellikleri ve proses şartlarına bağlı olarak gerçekleşen tablet sertliğindeki değişiklik, ya ilaç etkin maddesi ya da eksipiyanın (manitol vb.) metastabil veya amorf bir halinin küçük bir oranının fiziksel olarak kararlı bir hale tekrar kristalleşmesine dayandırılabilir. Şu da bilinmelidir ki, bu tür hal geçişleri sıklıkla madde özelliklerinin, bileşiminin, tipinin ve belirli bir birim operasyondaki şartların bir

fonksiyonudur. Maddelerin özelliklerine bağlı olarak dozaj formu içindeki etkileşimleri ile proses boyunca katı hal değişimleri beklenebilir. Eğer bu durum istenmeyen bir durum ise bundan kaçınılabılır ya da ürün performansını (çözünme hızı vb.) arttırmak için bundan yararlanılabilir ve kontrol de edilebilir¹⁰⁹.

Bir geliştirme stratejisi oluşturulurken, araştırma ve proses gelişimine sistematik bir yaklaşım getirmek, ürünü ve üretim prosesini çok iyi anlamak için temel bir gereksinimdir. Bu ön bilginin oluşturulmasında, kalite risk yönetim araçlarına ek olarak en yaygın kullanılan istatistiksel araçlardan biri de Deneysel Tasarımdır (DOE). Bir proses veya sistemi etkileyen (Xs) faktörü ile proses çıktısı (Y) arasındaki ilişkiyi belirlemek için düzenlenmiş ve yapısı oluşturulmuş bir yöntemdir. Ölçülebilir girdi ve çıktıları olan farmasötik sistem veya prosesler için DOE, en uygun girdilerin seçilmesinde, formülasyon seçim çalışması yapılmasında, problem çözümü, parametre tasarımı ve sağlamlık çalışmasında en uygun sonuçların seçiminde rehberlik etmede kullanılabilir¹¹².

Farmasötik gelişimde DOE uygulaması, en az kaynak ile elde edilen bilgiyi en fazla hale getirmede, çok sayıda girdi değişkenleri arasından kritik faktörlerin tanımlanmasında, karışıklığa neden olan çok sayıda faktör içeren karmaşık bir sistemde problem çözmede, ürün ve proses değişkenlerini tanımlamada, en uygun hale getirme ve kontrol etmede çok değerli bir yöntem olduğunu kanıtlamıştır¹¹³. Aslında DOE, istatistiksel olarak tasarlanmış deneylerin çalışmasının genel bir algı olarak görüldüğü günümüzün ilaç Ar&Ge ve operasyonlarında geniş çapta uygulanmaktadır ve bu da ürün ve proses anlayışına eşdeğer bir yaklaşımdır. Bu, bir dereceye kadar çeşitli endüstrilerde DOE kullanımının tarihsel başarısının bir sonucudur. Ayrıca farmasötik ve biyolojik sistemlerin karmaşık deneysel çalışmalarının tasarlanması ve uygulanması, bu karmaşıklığın ve tuzak noktalarının iyi anlaşılmasının bir sonucudur.

Örneğin bir deneysel tasarım tablosunu oluşturmak basit bir iş olmasına rağmen çıktılarına karşı girdilerin kesin ölçümlerde olması ve karmaşık faktörlerin tekrar tanımlanması veya gözlemlenmesi ihtiyacının anlaşılması, küçümsenecek bir konu değildir. Tüm iyi bilinen standart istatistiksel deney tasarımı sınıfları, girdi değişkenlerinin tipi, sayısı ve bu girdilerin çıktıları (istenen kritik kalite özellikleri), ilgili bilgisayar yazılımına bir kere tanımlandığında bu tasarım sınıfları otomatik olarak üretilebilir. Şuna da dikkat çekmek gerekir ki, doğru veya uygun olmayacak şekilde yapılan

deneysel tasarım, sadece boşa kaynak ve zamanın harcanması ile sonuçlanmaz aynı zamanda genellikle kafa karıştırıcı veya yanıltıcı veriler üretir. Dozaj formu geliştirilmesi ya da araştırılmasındaki deneysel tasarımlarla ilgili bazı yaygın sorunlar şu şekildedir:

1. Uygun olmayan tasarım değişkenlerinin seçilmesi ve özellikle de bu girdi değişkenlerinin uygun olmayan aralıklarının seçilmesi;
2. Karmaşık faktörlerin etkisinden habersiz şekilde kontrolsüz deneylerin yapılması;
3. Uygunsuz şekilde tekrarlanan ölçümler, yetersiz büyüklükte numune boyutları alınması veya sinyal-gürültü oranının (SNR) anlaşılmasındaki eksikliklerden kaynaklanan güvenilir veya kesin olmayan yetersiz verilerin üretilmesi.

Deneysel bir tasarım oluştururken, çalışılan sistemin öncelikle temel bilgilerini elde etmek çok önemlidir. Ayrıca faktörleri ve faktör seviyelerini tanımlamak için çok disiplinli prensipler ve uzmanlıklardan (ilaç kimyası, genel kimya, mühendislik, istatistik vs.) yararlanmak da üst düzey bir hüner gerektirir. Dahası, kontrol ve gürültü faktörü arasındaki farkın temiz bir şekilde anlaşılması da kritiktir. Özellikle de kontrollü şartlar altında az sayıda deneyin dikkatlice seçilmesi ve aşağıda belirtilen birbirleriyle ilişkili adımların yapılması da çok önemlidir:

1. Araştırma için bir amaç tanımlanır, örneğin önemli girdi değişkenleri çözümlenir veya en uygun değeri bulunur.
2. Kontrol edilecek olan tasarım değişkenleri belirlenir, seviyeleri veya değişim aralıkları ile sabit olacak olan değişkenlerde belirlenir.
3. Çıktıyı tanımlamak için ölçülecek olan cevap değişkenleri belirlenir ve bu değişkenlerin kesinliği test edilir.
4. Eldeki standart tasarımlar arasından ölçümlerin kesinliği, tasarım değişkenlerinin sayısı ve amaç ile uyumlu olan biri seçilir.

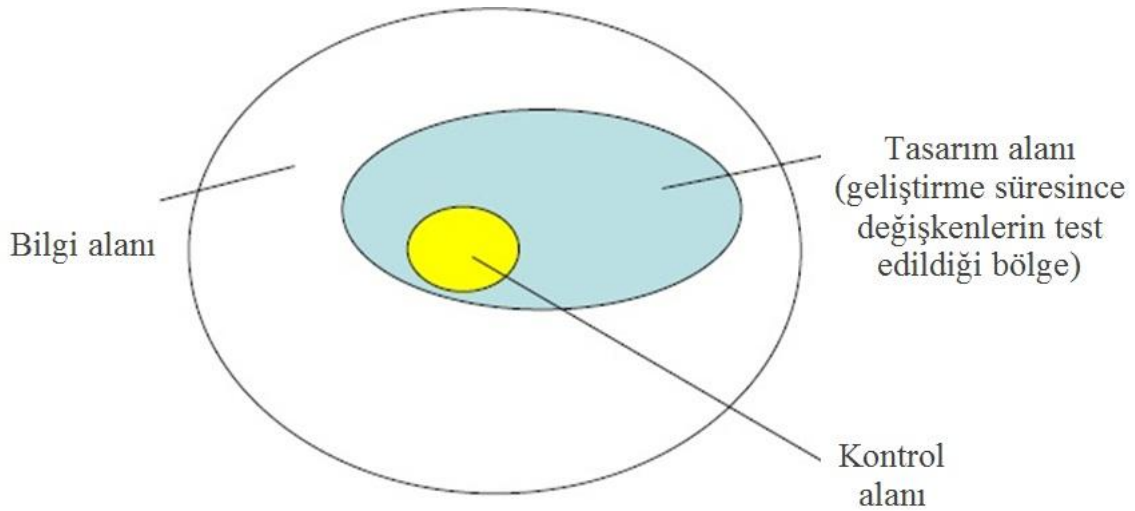
Şu da vurgulanmalıdır ki çoğu durumda DOE, deneysel bilgi elde etmek için kullanılan bir stratejidir. Bu deneysel bilgi, kuramsal modellere değil de, deneysel verilerin analizine dayanır. Bu yüzden esasen bir problemin mekanik kök nedeni temelinde olmayan bir olayın araştırılması daha yararlıdır. Bilim ve mühendislik kuramlarının uygulamaları ile bağlantılı olarak deneysel tasarım stratejisinin kullanımı,

laboratuvardan üretim ölçeğine sağlam bir ürün ve prosesin akılcı ve etkin bir şekilde geliştirilmesi açısından vazgeçilmezdir⁷⁸.

2.5.3. Tasarımla Kalitede Disolüsyon

QbD kavramı şu şekilde tanımlanmıştır; kritik süreç ve ürün niteliklerinin bilimsel olarak daha iyi anlaşılmasını içine alan, geliştirme evresinde bilimsel anlayış limitlerine dayalı olarak kontroller ve testler tasarlayan ve ürünün yaşam döngüsü boyunca edinilen bilgiyi sürekli iyileştirme ortamında çalışmak için kullanan bir yaklaşımdır. Faz 3 evresi boyunca uygulanacak QbD yaklaşımı, ilaç formülasyonunu ve üretim proseslerini en uygun ve son haline getirmek için kullanılabilir. Geleneksel geliştirme yaklaşımlarıyla karşılaştırıldığında QbD, formülasyon ve üretim proses dinamiklerinin daha iyi anlaşılması ile bu formülasyon ve üretim proseslerinin ürünün kalite özellikleri ile olan ilişkisi ve bu formülasyon ve üretim proseslerinin ürün güvenliği ve etkinliğine olan etkisini anlamaya yaramaktadır. QbD yaklaşımı seçildiğinde, istenilen ürün performansı ve klinik performansın elde edilebilmesi için sağlam formülasyon ve üretim prosesleri tasarlanabilir. Ürün performansı, in-vitro disolüsyon testleriyle uygun bir şekilde ölçülebiliyorsa, disolüsyon testi etkin bir araç olmaktadır. Disolüsyon testi, kritik kalite özelliklerinin ve kritik proses parametrelerinin tanımlanmasını sağlamaktadır. Dolayısıyla QbD yaklaşımı ile in-vitro in-vivo korelasyon ilişkisinin (IVIVC/R) kullanılması, in-vivo performans açısından önem arz edecek spesifikasyonlara katkı sağlamaktadır. FDA ve EMA, ilaç firmalarını geliştirme aşamasında QbD yaklaşımı kullanmaları için teşvik etmektedir. Bu yaklaşımın kullanımına ilişkin ilkeler ICH Q8 (Farmasötik Geliştirme), Q9 (Kalite Risk Yönetim) ve Q10 (Kalite Sistemi) da ana hatlarıyla belirtilmiştir.

Bir proses ancak tüm kritik (doğrudan etkisi olan) ve kilit (dolaylı etkisi bulunan) değişkenlerin tanımlanması ve açıklanmasıyla tam olarak anlaşılabilir (Kontrol Alanı). Değişkenlik, proses tasarımı ve kontrolleriyle yönetilebilir. Ürün kalite özellikleri, proses, ekipman ve tesisdeki tüm operasyon parametrelerinin uç kombinasyonlarının test edilmesiyle güvenli olarak ve doğru bir şekilde öngörülebilmektedir. Tüm bunların öncesinde, ilaç etkin maddesi, eksipyanlar ve proses operasyonlarına ilişkin bilgiler bir bilgi alanında toplanmalı. QbD'nin karşılıklı ilişki içerisinde bulunduğu alanlar Şekil 2-17'de ana hatlarıyla gösterilmektedir.



Şekil 2-17: QbD'nin karşılıklı ilişki içerisinde bulunduğu alanlar.

Uygulamada QbD, aşağıdaki unsurları içermektedir (ICH Q8(R2)):

- Hedef Ürün Kalite Profilinin (TPQP) belirlenmesi.
- Hedef Ürün Kalite Profiline (tasarım aralığı) erişmek için ürün ve üretim proseslerinin tasarlanması ve geliştirilmesi.
- Kritik hammadde özelliklerinin, proses parametrelerinin ve değişkenlik kaynaklarının (kritik kalite özellikleri) tanımlanması ve kontrol edilmesi.
- Zaman içerisinde değişiklik göstermeyecek kalitenin elde edilmesi için proseslerin kontrol edilmesi ve kontrole uyumlu hale getirilmesi (Kontrol Stratejisi).

QbD sisteminde farmasötik kalite, formülasyon ve üretim değişkenlerini anlayarak ve kontrol ederek sağlanır. Tüm bunlar yapılırken aynı zamanda in-vitro disolüsyon testleri de dahil olmak üzere bitmiş ürün testleri yapılarak ürün kalitesi onaylanır. Bu bağlamda QbD, hammadde özellikleri (partikül boyutu gibi), formülasyon değişkenleri (eksiptan seviyeleri ve derecesi), proses parametreleri (baskı kuvveti, karıştırma süresi gibi) ve hedef ürün kalite profili arasında bir ilişki kurar. Böylelikle tasarım alanı belirlenmiş olur. QbD'nin etkin bir şekilde uygulanabilmesi için ürün geliştirme aşamasında biyo-İlgili disolüsyon testleri gerekli kılınmıştır. QbD'nin uygulandığı bir sistemde, daha önceden kalite kontrol disolüsyon testleriyle dolaylı olarak kontrol edilen partikül boyutu veya polimorfik formlar gibi ürün özellikleri, üretim prosesinin kontrolü (kontrol aralığı) ve tasarımı boyunca izlenir ve kontrol edilir.

Her ne kadar QbD'nin doğrudan klinik olarak anlamlı olması gerekmeseyse de, ürün özelliklerinin QbD ile tam olarak anlaşılması, ürün salıverme için istenilen in-vitro in-vivo korelasyon ilişkisini (IVIVC/R) sağlayacak disolüsyon testinin seçimini olanaklı kılmaktadır. Dolayısıyla, QbD dahilinde disolüsyon testlerinin oluşturulmasında, bu testlerin klinik anlamlılığına odaklanılması gerekir.

Tasarımla kalite (QbD), önceden belirlenmiş hedeflerle başlayan ürün ve proses anlayışını vurgulayan proses kontrollerini, sağlam bilimsel veriler ve kalite risk yönetimi ile kuran, ürün geliştirme ve proses kontrolüne yönelik sistematik bir yaklaşımdır. Tasarımla kalite yaklaşımı, proses ve tasarım aralığının belirlenmesi sayesinde hem analitik metotların hem de ilaç formülasyonlarının geliştirilmesi için olan istatistiksel yöntemlerin ve deneysel tasarım stratejilerinin uygulanmasına dayanmaktadır. Ayrıca ilaç üretiminde yeterli proses kontrollerinin yapılması, mevcut FDA taleplerinin karşılanması için de gerekli olmaktadır (PAT gibi). Analitik Proses Teknolojisi (PAT) tasarımı, hat üzerindeki kritik proses parametreleri ve kalite özelliklerinin ölçülerek proses kontrolünün ve ürün analizlerinin sağlanmasını içermektedir. Ancak PAT bölümü "21. Yüzyıl için Mevcut İyi Üretim Uygulamaları-Risk Temelli Yaklaşım" kılavuzunun sadece ufak bir kısmını oluşturmaktadır. Ürün performansının tasarım aralığı içinde olması halinde, disolüsyon testlerine, bitmiş ürün spesifikasyonlarına yönelik rutin bir test olarak gerek duyulmayabilir veya bu disolüsyon testlerinin yerine onları temsil eden "vekil testler" yapılabilir.

Prosesin tam anlamıyla anlaşılabilmesindeki temel hedeflerden bir diğeri de, biyomuafiyetin sağlanmasıdır. Biyofarmasötiklerin Sınıflandırma Sistemiyle ilişkilendirilen QbD ve in-vitro in-vivo korelasyon ilişkisi (IVIVC/R), geleceğin biyomuafiyetine yönelik yeni bir yaklaşım sunar.

Pek çok potansiyel faydasına rağmen, endüstride henüz QbD tam anlamıyla kabul görmemiştir. Özellikle Q8, Q9 ve Q10 ötesinde ruhsat dosyalarının nasıl hazırlanacağına yönelik net bir açıklama bulunmamasından dolayı, yetkili mercilerin bu bağlamda ne kadar esneklik sunacağı net değildir. Buna ek olarak, QbD dosyalarının hazırlanmasında ciddi miktarda veri paylaşımına ihtiyaç duyulmaktadır (her ne kadar bu bilgiler halihazırda uygulanmakta olan geleneksel dosyalama yöntemlerinde de herhangi bir talep için hazır bulundurulması gerekse bile). Sonuç olarak, QbD dosyalarının oluşturulmasına yönelik planlamanın erken safhalarında bilginin

koordinasyonun sağlanması için ciddi zaman ve çaba gerekir. QbD, gelişmekte olan bir prodestir. QbD, 3 seri üzerinden yapılan validasyon paradigmasına farklı bir bakış açısı ile yaklaşmamızı gerekli kılmaktadır. Bu yöntem, geliştirme aşamasının erken safhalarından disolüsyon sonrasına değin temel bir yöntem olarak kendini göstermektedir¹.

2.5.3.1. Disolüsyon Profillerinin İstatiksel Karşılaştırılması

Ürün performansının bir göstergesi olarak disolüsyon testinin sonuçları, üretimin tutarlılığını sağlamada kullanılır. Bu disolüsyon testleri, üretim prosesi, tesis değışikliği veya ekspiyan değışikliği sonrası salımın değışmediğini göstermede kullanılır. Üründeki farklılığı veya benzerliği göstermek için uygulanan deneylerde, testler gerçekleştirildiği zaman muhtemel varyasyon kaynaklarına çok dikkat edilmesi gerekir. Laboratuvarlar veya analistler arasındaki değışkenlik, farklı üreticiler tarafından yapılan test aparatı kullanımı, gaz giderme veya mekanik kontrollerin uygulama şekli ve analist eğitiminin kalitesi gibi durumlardan ileri gelmektedir.

Disolüsyon profillerinin miktarsal karşılaştırmasının, aynı olma durumunu göstermesi gerekir. Modele bağımlı veya modelden bağımsız yöntemler kullanılabilir. Çözünme Modeline bağımlı yöntem (örneğin Hixson-Crowell, Nernst-Brunner, Rigter ve Peppas çözünürlük modelleri gibi), uygun matematiksel modelin seçimine, modelin uygunluğunun karşılaştırılmasına ve model tarafından üretilmiş parametrelerde değışikliğe dayanmaktadır. Çoğu durumda bu modeller, partiküllerin çözünmesi veya belli bir şekle sahip matristen difüzyonu göstermede ve ölçülen disolüsyon profili biçiminin modele fazla etki etmemesi bakımından idealdir. Modelin iyi bir şekilde kestirimde bulunduğu bu durumlarda, salım mekanizması ve olası durumlara maruz kalma konusunda tutarlılık sağlanarak profilin hem biçimi hem de boyutunun karşılaştırılması yapılabilir. Doğru modelin belirlenmesi, aşağıda ya da alternatif yaklaşımlarda açıklanan χ^2 , f_1 ve f_2 gibi faktörlerinin en aza indirilmesi gibi kestirimlerin karşılaştırılması için yöntemler gerektirir. Örneğin Polli, metoprolol tartrat tabletlerin disolüsyon profilini açıklamada kullanılan belirli bir modelin uygunluğunu değerlendirmek adına sayısal bir değeri elde etmek için Akaike Bilgi Kriterini kullanmıştır.

Miktarsal modelleri kullanarak profillerin karşılaştırılması esnasında muhtemelen karmaşık olmasına rağmen kestirilmiş parametrelerin normal

varyasyonunun birleşimi, benzerliği uygun bir şekilde değerlendirmek için gereklidir. ANOVA veya t testi gibi yaygın kullanılan istatistiksel araçlar, kestirilmiş parametrelerin istatistiksel olarak aynı olduğunu göstermede kullanılabilir.

Çözünme modelinden bağımsız yaklaşımda, test edilen bir profilin, referans profile karşı başka bir matematiksel ifadeye dönüşümünün yapılmasına gerek olmadan direkt olarak karşılaştırılmasını sağlar. Hesaplamalar, salınan yüzde miktara karşı zaman profili eğrisinin altında kalan alan veya belirli bir zaman noktası veya noktalarında salınan ilaç miktarını da içerecek şekilde yapılabilir. Bu hesaplanan miktarlar, salınan ilaç miktarının aynı olduğunu gösterebilmesine rağmen profil biçiminin çözünme mekanizmasının mutlaka aynı olup olmadığını göstermeyecektir. Yuksel ve arkadaşları, test ve referans profillerin paralel olup olmadığını göstermek için çok değişkenli bir ANOVA testi kullanarak varyans analizi temelli bir metodolojinin kullanımını açıklamıştır. Sonrasında bu yöntemde, bireysel zaman noktalarında salınan miktar ile istatistiksel anlamlılık için yapılan t testi arasındaki farkları tanımlamak için ANOVA kullanılmıştır.

Bu tür bilgilerin sağlandığı en yaygın olarak kullanılan çözünme modelinden bağımsız yaklaşım, Moore ve Flanner tarafından tanımlanan benzemezlik faktörü f_1 ve benzerlik faktörü f_2 gibi faktörlerin kullanımınıdır. Bu benzemezlik faktörü, iki eğri arasındaki ortalama yüzde farkı verir ve şu şekilde hesaplanır (2-2):

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n (R_t - T_t) \right] / \sum_{t=1}^n R_t \right\} \cdot 100\% \quad (2-2)$$

Burada:

n , profildeki zaman noktalarının sayısıdır.

R_t , t zamanında referans ürünün ortalama salım miktarıdır.

T_t , t zamanında test ürününün ortalama salım miktarıdır.

Profillerin aynı olması durumunda f_1 değeri sıfır olacaktır. Genellikle bu değer $\%15$ 'den daha düşük olması, disolüsyon profillerinin aynı olduğunu gösterir.

Çoğunlukla benzemezlik faktörüne göre benzerlik faktörü daha yaygın olarak kullanılır. Benzerlik faktörü f_2 , ortalama toplamların farkının karelerinin logaritmik bir dönüşümüdür ve şu şekilde hesaplanır (2-3):

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\} \quad (2-3)$$

İki disolüsyon profili aynı olduğu zaman f_2 değeri 100'dür. Disolüsyon profilleri arasındaki %10'luk bir fark, f_2 değerinin 50 olmasıyla sonuçlanır. Bu yüzden 50'den büyük bir f_2 değeri, profiller arasındaki benzerliği göstermede kullanılır. Aradaki farkın karesi, referans profilden pozitif ve negatif sapmaları verir. Çünkü f_2 hesaplaması, değişkenliği dolaylı bir şekilde içermez ve başlangıçtaki zaman noktalarında varyasyon katsayısı %20'den az olacak şekilde sınırlı ve ileriki zaman noktalarında %10'dan daha az olacak şekilde sınırlı olan ortalama değerlerin bir karşılaştırılmasıdır. Ayrıca bu f_2 karşılaştırmasında daha doğru sonuç elde edebilmek için hesaplamada, %85'den yüksek salım gösteren sadece bir zaman noktası kullanılır¹⁴.

2.5.4. Teknoloji Transferi

İlaç sanayisinde teknoloji transferi, ilaç etkin madde keşfinden ürün geliştirmeye kadar olan süreçte, klinik çalışmalar ile tam ölçekte üretimin ticarileştirilmesinin başarılı bir şekilde ilerlemesi için gerekli olan işlemler olarak düşünülebilir. Katı dozaj formundaki bitmiş ürünlerin üretim teknolojisi ile diğer bilgilerinin transferi ve geliştirilmesi, genellikle ürünün geliştirme laboratuvarı veya ticari ölçekte üretim yapılan tesisdeki proses geliştirme pilot üretim alanı dışına transferi şeklinde tanımlanır. İkinci bir yerde ticarileştirmenin gerekli olduğu durumlarda değişik bölge veya ülkelerdeki farklı tesislere de transfer olabilir.

Uygun bir teknoloji transferi, bir bilgi mekezinden (verici) bir üretim tesisine (alıcı) bilimsel bilginin, kapasitenin, ürün ve prosesin teknolojik temelleri ve analitik test yöntemlerinin aktarılmasını içermelidir. Bu işlem, Ar&Ge aşamasında oluşturulan ürün kalitesi ve performansının büyük ölçekli ticari seri üretiminde de değişmeden

kalmasını sağlamak için son derece önemlidir. Teknoloji transferinin oluşturulması; genellikle ilaç etkin maddesi ve analitik Ar&Ge çalışmaları, birim operasyonlar, kalite, ruhsatlandırma ve program yönetimi gibi çok işlevli alanları içeren karmaşık bir işlemdir. Nihai amaç, verimlilik ve esnekliğin en uygun hale getirilmesine çalışılarak bilimsel ve mühendislik ilkelerine dayalı analitik yöntemler ile birlikte kontrol işlemlerinin, ürün spesifikasyonları ile birlikte üretim ve prosesin güvenilir ve etkin bir şekilde aktarılmasıdır. Üretimin sürdürülebilirliği için teknoloji transferi, tek bir zamandaki olaylar ile ilgilenmek yerine sürekli bir bilgi/deneyim aktarımı ve üretim serileri arasında bilgi değiş-tokuşu şeklinde olmalıdır. Transfer işleminin uygun bir şekilde planlanmadığı ve uygun bir iletişim ile uygulamanın olmadığı zaman, ara birimlerde sıklıkla sorunlar ortaya çıkar ve yüksek oranda üretim serilerinin reddedilmesi veya yeni ürünlerin piyasaya sunulmasında bir gecikmeyle sonuçlanabilir. Bu yüzden teknoloji transferi daha önce de, şimdi ve gelecekte de, ilaç endüstrisinin başarısında kritik bir süreç olmayı sürdürecektir.

Etkin bir teknoloji transferi, planlama (kontrol listeleri vb.) ve aşağıda belirtilen başarı kriterlerinin oluşturulmasıyla başlamalıdır:

1. Talimatlar, kabul kriterleri, ekipman ve tesis gereksinimlerinin tanımlanması;
2. Deneysel tasarımların uygulanması ve;
3. Kalifikasyon ve validasyonlarda en son noktaya ulaşılması.

Farmasötik teknoloji transferi için ayrıntılı bir rehber, 2003 yılında Uluslararası İlaç Mühendisliği Derneği (ISPE) tarafından yayımlanmıştır¹¹⁵. Bu rehber prosedür, iki üretim serisi arasındaki teknoloji transferi için anlaşılabilir ve standartlaştırılmış bir proses sunar. Ayrıca transfer gereksinimlerinin desteklenmesinde kullanılması gereken temel dökümantasyon işlemlerini tavsiye eder. Rehber, aşağıda belirtilen üç bölümden oluşur:

- İlaç Etkin Maddesi (APIs),
- Dozaj formları,
- Analitik Metotlar.

Bu rehber, temel bilginin alınması ve paylaşılmasını sağlayan tutarlı anlamları olan anahtar terimleri tanımlar. Bu terimler, bir ürünün yaşam döngüsünde ilk aşamadan

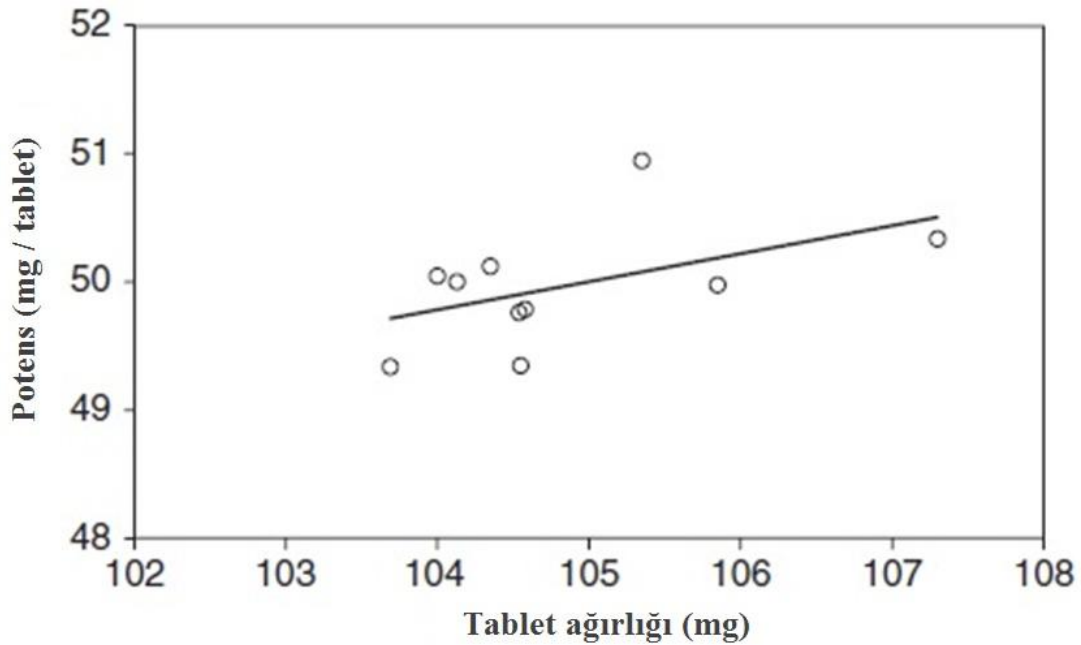
ileriki safhalardaki onay transferlerine kadar olan süreçlerde oldukça kullanışlıdır. Ayrıca bir ürünün, prosesin veya yöntemin bir birimden başkasına taşınması için gerekli olan dökümantasyon ve temel faaliyetlerde rehberlik eder ve teknoloji transferini anlama kabiliyeti sağlar. Rehber, dünyanın herhangi bir bölgesinden gelen orjinal ve jenerik ürünlere eşit derecede uygulanabilir. Avrupa ruhsatlandırma otoritelerine girişi olmuştur ve Japonya Sağlık Bakanlığına da sunularak FDA ve Amerikan Eczacılar Derneğinin (AAPS) işbirliği ile yayınlanmıştır⁷⁸.

2.5.5. Proses Modelleme

Filozof Karl Popper'ın bir zamanlar dediği gibi; "Bilim sistematik bir basitleştirme sanatıdır". Bilim adamları ve mühendisler, karmaşık süreçleri matematiksel modellere indirgeyerek sistematik olarak basitleştirirler. George Box'un da dile getirdiği üzere "Tüm modeller yanlıştır, fakat bazıları kullanışlıdır". Tüm süreçlere ilişkin olan ve geçmişteki çalışmalardan hareketle gerçekleşmesi öngörülebilir tesadüfi değişimleri yansıtan bir kavram (ya da kavramlar dizisi) içeren stokastik modeller, bu kullanışlı modeller arasında yer almaktadır. Bir örnekle açıklayacak olursak, formülasyoncunun aktif bileşen içeren bir seri tablet ürettiğini, bu tabletleri suda çözünebilir enterik kaplamayla kapladığını ve 30 tableten oluşan bir numuneyi, miktar tayininin ölçülmesi için laboratuvara yolladığını düşünelim. Analist, rastgele 10 tablet seçer ve çok dikkatli bir şekilde tabletlerin ağırlığını ölçer ve karmaşık kromatografik yöntemler kullanarak her bir tabletin miktar tayinini yapar. Formülasyoncu, tabletlerdeki ağırlık değişiminin içerik tekdüzeliğine olan etkisini öngörmeye çalışmaktadır. Tablet başına düşen etkin madde miktarıyla, tablet ağırlığı arasındaki ilişki nedir? Tablet ağırlığı, tablet içerisindeki ilaç miktarını öngörmeye kullanılabilir mi? Tabii ki tüm bu sorulara cevap verebilmemiz için yapmamız gereken ilk iş, veri toplamamız olacaktır. Bu verileri topladıktan sonra formülasyoncu, potensin tablet ağırlığı ile belirli bir orantıda olacağını, kaplamayla gelen ek ağırlığı göz ardı etmeyerek düşünebilir. Eğer göz önünde bulundurulması gereken herhangi bir tesadüfi dalgalanma yoksa toplanan verilerin matematiksel düzlemde düz bir çizgi oluşturması gerekmektedir. Ancak genellikle bu düz çizgi oluşmaz.

Şekil 2-18'de de görülebileceği üzere tablet ağırlıklarını gösteren bu noktaların düz bir çizgi ekseninde toplanmadığı, aksine bu çizgi etrafında dağıldıkları bir durum karşımıza çıkacaktır. Hâlihazırda bu çizginin kendisi de hafifçe yukarı doğru bir eğim

yapmaktadır. Asıl önemli olan konu, bu durumun matematiksel olarak nasıl gösterilebildiğidir⁷⁴.



Şekil 2-18: Potens'e karşı tablet ağırlığı dağılım grafiği örneği.

2.5.5.1. Güven Aralığı Kestirimi ve Hipotez Testleri

Tesadüfi değişimin etkisinin değerlendirilmesi, hipotezin istatistiksel olarak test edilebilmesinin ardında yatan etkidir. Burada amaç, bir model parametresi hakkında bir önermede bulunabilmek ve bu önermenin doğruluk veya yanlışlığına ilişkin bir olasılık sunabilmektir. Matematiksel olarak bir hipoteze ilişkin istatistiksel bir test gerçekleştirme işlemi, bir parametre için güven aralığı kestirimine eşdeğerdir. Uygulamaya gelindiğinde bu iki yaklaşımda aynı şeyi ifade etmektedir. Lakin mevcut hipotezin sınanması açısından değerlendirildiğinde bazı ek kavrayışlarda elde edilebilmektedir. Bir hipotez ya doğrudur ya yanlıştır. İstatistiksel olarak hipotezin sınanmasındaki amaç, bu hipotezin doğru veya yanlış olduğuna ilişkin bir olasılığın oluşturulmasından ibarettir. Her iki olasılığında matematiksel olarak %100'ü vermesi gerekmektedir. Yalnızca iki muhtemel cevabı olan bir soru sorulduğunda dört tane muhtemel çıktı oluşmaktadır.

1. Önermenin hakikaten doğru olduğu ve senin de onu doğru olarak nitelendirdiğin durum,
2. Önermenin gerçekte yanlış olduğu ve senin de onu yanlış olarak nitelendirdiğin durum,
3. Önermenin gerçekte yanlış olduğu fakat senin doğru olarak nitelendirdiğin durum (tip 1 hata)
4. Önermenin gerçekte doğru olduğu fakat senin yanlış olarak nitelendirdiğin durum (tip 2 hata)

Tip 1 hata yapma olasılığı, bir parametrenin güven aralığı kestirimiyle ilişkilendirilen bir olasılıktır. Ancak tip 2 hata yapma olasılığının belirlenmesi daha zor olmaktadır. Çünkü tip 2 hata yapma olasılığı belirlenirken alternatif bir hipotezin belirlenmesi ve daha sonra bu iki hipotezin sistematik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Çünkü test edilmekte olan hipotez ile karşılaştırıldığında tip 2 hata yapma olasılığı tamamen gerçekte doğru olan alternatif hipoteze bağlıdır⁷⁴.

2.5.5.2. İki Prosesin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi

İstatiksel hipotez sınamalarına ilişkin mevcut literatürdeki örnekler genellikle iki veri setinin farklı olup olmadığını ölçmeye yönelik şekillenmektedir. Bunu karşı hipotezi test ederek yaparlar. Karşı hipotez aynı popülasyondan alınan örneklemelerin oluşturduğu iki veri seti ile test edilir. Bu testin sonucunda eğer örneklemelerin aynı olduğuna dair ihtimal yeterince az ise, bunların büyük ihtimalle farklı olduğuna sonucuna varırız. Eğer ortaya konulmak istenen soru bu değil de, bunun yerine kurulmak istenen hipotez, iki prosesin aynı olması ise, bu durumda belirli kritik bir miktardan daha fazla miktarda birbirinden farklı olan iki veri seti gibi farklı bir hipotezi test etmemiz gerekecektir.

Eğer elinizde iki prosesin en azından belli bir miktarın üzerinde farklı olduğunu gösteren yeterli kanıtlar yok ise, o zaman iki veri seti arasındaki farkın dikkate almaya değmeyecek oranda yeterince küçük olduğu sonucuna varmak doğru olabilir. Bu demek değildir ki; bu iki veri seti tam olarak aynı popülasyondan alınan örneklemelerdir. Bunlar şu anlama gelir; bu veri setleri hangi popülasyonlardan çekilmiş olursa olsun bu popülasyonlar pratik sonuçlar açısından fark olarak yeterince birbirinden ayrılmaz. Bu iki veri setinin aynı popülasyondan geldiğini gösterebilecek miktarda ortada kanıt olmayabilir. Önemli olan aynı popülasyondan gelip gelmediklerinden çok, istatiksel

olarak aralarında belli bir miktardan daha fazla fark olup olmadığıdır. Eğer ölçülen farkın, izin verilen farktan daha küçük olduğunu gösterebilirseniz, pratik olarak iki prosesin birbirinin yerine kullanılabileceği sonucuna varabilirsiniz⁷⁴.

2.5.5.3. Karmaşık Modeller

Gerçek hayattaki proses modelleri sıklıkla karmaşıktır; proses tasarımcının kontrolü altında olan veya olmayan birçok faktör, bir prosesin ölçülen çıktılarını etkileyebilir. Bir model, basit ek terimler (tek faktör etkileri) veya çarpımsal terimler (birden fazla faktörün birlikte etkileri) içerebilir. Eğer model, sadece ek terimler içeriyorsa, tekli faktörlerin etkisini gösterir. Bu nedenle faktörler, birbirlerine göre bağımsız davranış sergilerler. Model, faktörlerin kombinasyonlarıyla daha karmaşık terimler içerirse, bu durumda faktörler bağımsız değildir. Ancak birbirleriyle etkileşim halindedir. Yeni bir proses geliştirme aşaması, çoklu faktörlerin etkisinin araştırılmasını gerektirebilir. Sistematik bir araştırmada muhtemel faktörleri bulmak, değişimlerinin etkisini anlamak, sonuç çıkarmak ve süreci değiştirmek için genellikle bilimsel yöntemlerle plan uygulanır. Bu durum, istenen sonuçları üretmek için prosesin sürekli olarak yapılabildiğinden emin olana kadar tekrarlayarak devam eder. İstatiksel yöntemlerin uygulanması, etkin bir şekilde bilgi (sinyal) üreten deneysel tasarımların gelişimini ve rasgele varyasyondan (gürültü) kaynaklanan karmaşanın en düşük düzeyde olmasını sağlar. İstatiksel ilkelere göre tasarlanan deneylerden elde edilen verilerin analizinde kullanılan temel araçlar, regresyon modellemesi ve varyans analizidir (ANOVA)⁷⁴.

2.5.5.4. Veri Madenciliği

Veri madenciliği, formüle edilen bir modele dayanarak veri yığını içindeki örneklemelerin seçilmesi işlemidir. Bu, yapılması gerekli ek deneylerin önerilmesi gibi yararlı bir amaca hizmet eden kritik bir faaliyettir. Ancak bazı araştırmacılar ellerinde öncelikle belirli bir plan veya model olmadan, sonuçlarda bazı örneklemeleri bulmadan, gözlemlenen örnekleme uyan bir model seçmeden ve sonrasında bu modelin verilere uyduğunu iddia etmeden veri toplama işine girişerek hata yaparlar. Araştırmacının ortaya atmak isteyebileceği herhangi bir olasılık ifadesini doğrulamayan çeşitte bir yaklaşım ile herhangi bir çıkarım yapmak çok genel olacağından büyük ihtimalle veriye uydurulan model kullanılacaktır. İzlenecek doğru yol, model önermektir. Ancak sonrasında modeli test etmek için tamamen yeni bir deney, yeni veri toplama ve

önerilen modelin yeni verilere uydurulması tasarlanmalıdır. Eğer model yeni verilere uyarsa, o zaman orjinal veri seti tarafından önerilen örnekleme onaylanmış olur. Veri içinde gördüğünüz bir örnekleme, bir deney yaparak gerçek olma olasılığını muhakkak keşfedebilirsiniz. Deneysel bir onaylamaya tabi tutulmayan eski veriler içinden alınan örneklemlerde şans eseri modele uyabilir, ancak bu örneklemler istatistiksel olarak anlamsızdırlar⁷⁴.

2.5.6. Deneysel Tasarım

DOE, bilginin olabildiği kadar tam ve etkili bir şekilde elde edildiği deneyleri planlama stratejisi olarak tanımlanır. Farklı faktörler ile onların etkilediği proses ve proses çıktıları arasındaki ilişkiyi belirlemek için kullanılan yapısal ve organize bir yöntemdir. Tüm ilgili faktörlerin sistemli olarak değiştiği ve faktör sayısı ile faktörlerin seviye sayısına göre değişen sayıda deneyin tasarımını içermektedir. Analiz edilen bu deney sonuçları; optimal koşulları, sonuçları en çok etkileyen ve etkilemeyen faktörleri, faktörler arası etkileşimlerin varlığını tanımlamaya yardımcı olurlar.

DOE'nin amacı, tüm ilgili faktörleri planlanan deneylere yerleştirerek, matematiksel modeller ile sonuçları yorumlamaktır. Sistemik DOE yaklaşımlarının, etkili bir formülasyonu garantilemek için daha az deneysel metodoloji, daha kolay problem tanımlama ve önleme, herhangi etkin madde-yardımcı madde etkileşimlerini ve ürün performansını gösterme, ölçek büyütme aşamasında iyi sonuç eldesi için proses optimizasyonu gibi avantajları vardır^{4,112}.

DOE'nin QbD'de uygulanması aşağıdakilerin gerçekleşmesini sağlar¹¹⁶:

- Az sayıda deneyden çok bilgi almak,
- Tüm işlem parametrelerinin eşzamanlı değiştirilmesi ile etkileri tek tek incelemek,
- Deney, operatör, hammadde veya proses değişkenliğini dikkate almak,
- Bir zamanda tek faktör deneyleri yerine proses parametreleri arasındaki etkileşimleri tanımlamak,
- Kalite güvencesini sağlayan tasarım alanının tanımlanmasına yardımcı olan CPP'lerin kabul edilme aralıklarını karakterize etmek.

DOE, aşağıdaki gibi sınıflandırılır¹¹⁷:

- 1) Tam faktöriyel ve kısmi faktöriyel tasarım

- 2) Plackett-Burman tasarım
- 3) D-optimal tasarım
- 4) Optimizasyon tasarımları
 - a. Basit optimizasyon
 - b. Dohlert tasarım
 - c. Merkezi bileşik tasarımlar
- 5) Karışım tasarımı

2.5.6.1. Kontrollü ve Kontrolsüz Faktörler

Bazı yazarlar, nominal (sınıflama) değişkenleri tanımlamada isim faktörünün kullanımını kısıtlayarak nominal değişkenler veya faktörleri, sürekli değişkenler veya faktörlerden ayrı tutarlar. Bir başka bakış açısı da, belki proses tasarımcısına daha kullanışlı geldiğinden değişkenlerin (faktörlerin) kontrollü veya kontrolsüz olarak tanımlandığı durumdur. Formülasyoncu, %35'i bir eksipiyen olan bir formülasyon belirleyebilir ve bu örnekteki formülasyonda eksipiyen miktarı daha sonradan belirlenebildiği ve ölçülebildiği için kontrollü bir değişken olarak düşünülmelidir. Eğer bir yaş granülasyon yapıyorsanız, kullanılması gerekli bağlayıcı sıvısı miktarı bilinemeyebilir, ancak granülasyon sırasında bazı özellikler ölçülerek belirlenebilir (örneğin nem içeriği) veya granülasyon yapmada kullanılan ekipmanın bazı operasyon parametreleri ölçülerek belirlenebilir (örneğin karıştırma motorunun harcadığı güç, kilowatt). Formülasyoncu nem içeriğini veya harcanan motor gücünü belirleyebildiği ve ölçebildiği için bunlar da kontrollü faktörlerdir.

Ancak örneğin tartım işleminin ve karıştırma işleminin yapıldığı odanın açıldığı koridordaki bağıl nem gibi diğer proses değişkenleri kontrollü olmayabilir. Proses tasarımcının amacı, prosesin başarıyla gerçekleşmesine veya hatalı olmasına katkıda bulunan tüm faktör veya değişkenlerin tanımlanmasıdır. Ayrıca her birinin kabul edilebilir aralıklarının belirlenmesi ve kabul edilebilir aralıklarda yapay olarak tutulmak zorunda olan bu faktör ve değişkenlerin kontrol edilmesi ile bunların sınırlama gibi bir duruma gerek kalmadan izlenmesidir. Kompleks bir proseste, birçok proses değişkeni ortaya çıkabilir⁷⁴.

2.5.6.2. Yanıt Yüzeyi Modellemesi: Tasarım Alanı

Bir proses için tasarım alanı, her bir değişkenin kabul edilebilir aralıkta tanımlanmış olduğu n adet proses değişkeni tarafından belirlenen basit olarak n boyutlu bir alandır. Bir ilaç ürünü için tasarım alanı tamamıyla karmaşık olabilir. Proses tasarımcısının bir amacı da, ürünün ölçülmüş kritik özelliklerini kestirebilmektir. Özellikle de proses değişkenlerinin bu ürün özellikleri üzerine olan etkilerini bilerek ve anlayarak bunu gerçekleştirmelidir. Proses tasarımcı, bu kestirimleri yapabilmek için istatistiksel bir model kurar. Eğer ortada iki proses değişkeni ve bir ürün özelliği varsa o zaman örneğin ürünün ölçülen kritik özelliğine karşı proses değişkenlerinin seçilmiş değerlerinin üç boyutlu grafiği, iki boyutlu bir yüzey olacaktır (yanıt yüzeyi). Proses tasarımcının amacı, ürün özelliklerinde istenen kalite kriterlerini karşılayan bu yüzey üzerindeki kendine özgü limit noktalarını belirlemek olacaktır (iki boyutlu örnekteki tasarım alanı). Tasarımcı bu grafikten yola çıkarak ürünün kritik özelliğinin istenen limitler içinde kalmasını sağlamak için proses değişkenlerinin hangi aralık içinde kalacağını belirleyecektir. Eğer n adet proses değişkeni tarafından kontrol edilmek zorunda olan m adet ürün özelliği varsa, o zaman amaç yine aynıdır. Kalite beklentilerini karşılayan ve uygun n adet proses değişkeni aralığını tanımlayan dolayısıyla m adet ürün özelliğini kabul edilebilir aralıkta kalmasını sağlayacak olan $n+m$ boyutlu hiperuzaydaki n -boyutlu hiper uzay bölgesini belirlemektir. Bu limit aralıkları tarafından tanımlanan n -boyutlu hiper uzay bölgesi, tasarım alanıdır⁷⁴.

2.5.6.3. Klasik Faktöriyel Tasarımlar

Çok faktörlü varyans analizi modelinde, her birinde iki veya daha fazla seviye olan, iki veya daha fazla faktörlü model denemelerinin bir prosesin çıktı değerini kontrol etmede kullanıldığı bilinmektedir. Örneğin Ronald Fisher, uygulanan suni gübrenin miktarı ve tipi, sürülmüş toprağın büyüklüğü ve tohumun tipi gibi çoklu faktörlerin etkilerini içeren bir çalışma deneyinde, proses çıktısı olarak ekin verimi değerini verecek her biri farklı seviyede bir varyans analizi modeli kullanarak modelleme yapmıştır. Genellikle kullanılan deneysel ANOVA modeli, model parametrelerinde doğrusaldır. Gerçekte, daha karmaşık doğrusal olmayan bir model, daha büyük fiziksel anlama sahip olabilir. Olası performansı tahmin edebilmek için kestirilmiş herhangi bir modelin kullanışlılığı, her zaman değerlendirilmek zorundadır⁷⁴.

2.5.6.4. Model Varsayımları

Genellikle tasarlanan deneyler, ölçümler yapılmadan önce bazı katı varsayımlar gerektirir:

1. Modelden kestirilen değerlerden gelen rasgele sapmaların hepsi, ortalaması $\mu=0$ olan tekil ve sabit frekans dağılımı ile bir varyansa σ^2 sahip olan muhtemelen gözlemlenebilir sapmalardan oluşan daha büyük bir popülasyondan gelen bir örneklem olarak görülebilir (Değişkenlik, herhangi bir tasarım değişkeni ya da ölçülen bir cevap ile ilişkili değildir).

2. Rasgele değişkenler bağımsızdır ve birbirleriyle ilişkisizdir (Dizi şeklinde olan ölçümlerde son ölçümün çıktısının bir sonraki ölçüm üzerine etkisi yoktur).

3. Model doğrudur (Bütün önyargı kaynakları modele eklenmiştir).

4. Tasarım değişkenlerinin hepsi bilinmektedir, sabit değer, miktarlar (eğer sayısal ise) veya kaliteleri (eğer nominal ise).

5. Eğer olasılıksal çıkarımlar yapılıyor ise, modelden elde edilen rasgele sapmalarla ilişkili olasılık dağılımı, ortalaması $\mu=0$ ve varyansı σ^2 olan normal dağılımdır (tabii ki bundan asla emin olamayız).

Herhangi bir model varsayımının geçersiz olduğuna dair bir kanıt olup olmadığını görme açısından modelleme sonuçlarının dikkatlice test edilmesi son derece önemlidir. Bu tarz bir kanıt bulgusu, modelin reddedilmesine sebep olur ve başka bir model denenir. Bu tür bir kanıt bulunamaması gerçekte hiçbir şey kanıtlamaz; aşırı varyasyon, bağımsız değişkenler için aşırı sınırlı bir aralık seçme veya zamanlama sıkıntılarını hesaba katmak, bir veya daha fazla model varsayımının ihlal edildiği inandırıcı bir kanıt bulmayı zorlaştırır veya imkansız hale getirir. Bir modelin doğru olduğunu asla kanıtlayamazsınız; ancak bir modelin uygun olmadığını belirten inandırıcı bir kanıt keşfedebilirsiniz ve bu şekilde o modeli kullanmamaya karar verebilirsiniz⁷⁴.

2.5.6.5. Deneysel Tasarım Seçimi

Albert Einstein'ın tavsiyesini dinleyerek herşeyi olabildiğince basitleştirin, ama bu olabildiğince daha fazla da basitleştirmeyin. Herşeyin tek seferde tasarlandığı bir çalışmanın planlanması, uygulanması ve yorumlanması zordur. Aynı zamanda maliyeti yüksektir ve çok zaman alır. Bir başka deyişle, belli bir zamandaki tek bir faktör

tasarımı, değişkenler arasındaki önemli etkileşimleri dikkate almaz ve tamamen yanlış sonuçlara sebep olabilir. Tüm faktörlerin eş zamanlı olarak düşünüldüğü, ancak belli bir zamanda sadece bir faktörün değiştiği bir yaklaşım, basit optimizasyona sahiptir. Muhtemel olarak bu epey zaman harcayan bir proses olmasına rağmen nihayetinde optimum bir çıktı verir. Kontrol edilen değişken setinin küçük olduğu ve bir deney uygulamasında ölçülen bir çıktının üretilmesi için gerekli zaman kısa olduğu durumlarda düşünmeye değer bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım ardışık kararlar vermeyi gerektirir ve bu kararların her biri hata ihtimaline işaret eder. Bir adımın atlanması yanlış bir optimizasyona sebep olabilir.

Başka bir yaklaşımda, her olası faktörün her olası kombinasyonu, her bir değişken için birkaç olası seviye aralığında küçük bir ölçekte paralel olarak çalışılabilir. Bu tip bir tasarım, bazen robotik ekipmanların verimli kullanılmasını sağlamak için kullanılır. Bu yaklaşım, prosesin kolaylıkla minyatürünün ve otomasyonunun yapılabildiği zaman düşünmeye değerdir. Bu yaklaşım, örneğin zayıf çözünen ilaçlarda potansiyel sıvı formülasyonları görmek için belli derecede başarı ile kullanılır. Ancak, bu yaklaşımda çok fazla miktarda veri üretilir ve genellikle bunların çoğu ya az ya da hiçbir değere sahip olmaz.

Daha önceden benzer ürünlerin geliştirilmesinde yaşanan deneyimler, size her zaman bir rehber olarak hizmet etmelidir. Bir tablet formülasyonunda gereken kaydırıcı miktarı, örneğin daha önce başarılı bir şekilde üretilmiş tabletlerde kullanılan miktara göre kabaca kestirilebilir. Karmaşık üretim operasyonları, daha basit birim operasyonlara bölünmelidir. Her bir operasyon sonrası elde edilen ara ürünün özelliklerini kestirmede, her bir kademede giriş değişkenlerinin varyasyonuna bağlı olarak modeller geliştirilmelidir. Her bir kademenin nasıl yürüdüğünü anladığınızda, her bir girdinin aralıklarını tanımlamak için proste geriden başlayarak kabul edilebilir ürün verimliliklerinin elde edildiği son kademeye doğru gitmelisiniz. Daha sonra, bir sonraki kademedeki son kademeye kadar olan girdi değerleri aralığı tanımlanır. Bu tanımlanan aralık, final kademesinde girdi değeri olarak kullanılabilen kabul edilebilir bir çıktı değerleri aralığını tanımlar ve bu şekilde döngü devam eder⁷⁴.

2.5.7. Kalite Risk Yönetimi ve Risk Yönetim Araçları

Risk yönetiminde, ürün kalitesi ile ilgili riskin yönetilerek hastanın korunması birinci önceliklidir. Etkili bir kalite risk yönetimi yaklaşımı, ilacın geliştirilmesi ve

üretimi sırasında proaktif davranışlar ile potansiyel kalite konularının tanımlanması ve kontrol edilmesi yoluyla hastaya ulaşan ürünün iyi kalitede olduğundan emin olunmasıdır. Ayrıca kalite risk yönetiminin kullanılması, herhangi bir kalite problemi olması durumunda karar verme mekanizmasını da geliştirir. Kalite risk yönetimi, farmasötik kaliteye etki eden farklı koşulları kapsar. Bu koşullar, ürünün veya hammaddenin yaşam döngüsü boyunca gerçekleşen geliştirme, üretim, dağıtım, kontrol ve gözden geçirme proseslerini içerir.

Kalite risk yönetimi konusunda uluslararası rehber olan ICH Q9 kılavuzu, farmasötik kalitenin farklı alanlarına uygulanabilen kalite risk yönetimi araçları için örnekler ve prensipler sağlar. Bu kılavuz, ilaç ürünü, biyolojik ve biyoteknolojik ilaç ürünleri ile etkin maddenin tüm yaşam döngüsü boyunca üretim, geliştirme, dağıtım, denetleme ve gözden geçirme işlemlerini kapsar. Kalite risk yönetimi, riskin değerlendirilmesi, kontrolü, risk ile ilgili iletişim ve gözden geçirme işlemlerinde ürünün yaşam döngüsü boyunca gerçekleştirilen sistematik bir yaklaşımdır¹¹⁸.

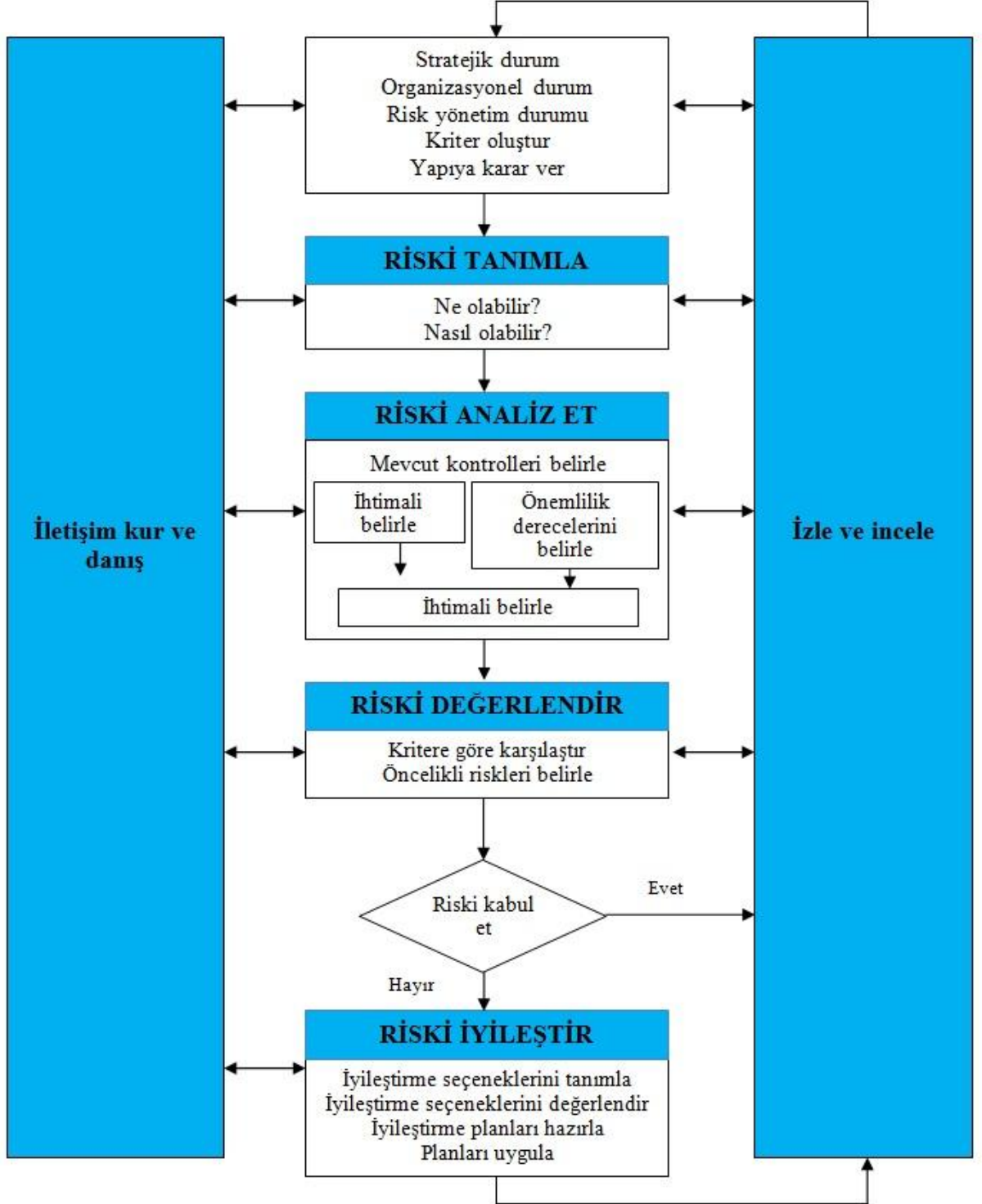
Risk yönetimi, AS/NZS 4360:2004 standartında şöyle tanımlanmıştır. “Şartları oluşturma, tanımlama, analiz etme, değerlendirme, iyileştirme, izleme ve iletişim kurma işlevlerinin yönetim politika, prosedür ve uygulamalarına sistematik uygulanmasıdır. Bu, her bir döngüsüyle devamlı tekrarlanan bir prosestir. Risklerin ve etkilerinin çok iyi anlaşıldığı bir yönetim sağlayarak sürekli organizasyonel gelişime katkıda bulunur.

Risk yönetimi, bir organizasyonun tüm aşamalarına uygulanabilir. Stratejik ve operasyonel durumların her ikisi, belirli projeler ve tanımlanmış risk alanlarıyla kararlara kadar tüm aşamalara uygulanabilir.

Risk analizi, en iyi şekilde, her bir üyesi analiz edilen alanın görev ve amaçlarını iyi anlamış bir grupla yapılabilir. Şekil 2-19’da Avustralya’da Southern Cross üniversitesinde uygulanan bir risk yönetim proses akış diyagramı bulunmaktadır. Bu diyagramda risk yönetim sürecinin adımları ve bu adımların birbirleriyle olan ilişkisi etkili bir biçimde akış diyagramı olarak sunulmuştur¹¹⁹.

Risk yönetimini kolaylaştırmak için kullanılan bazı temel yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler, sapma, şikayet, ürün kusurları ve diğer olumsuz durumların risk analizinin kolaylaştırılması ve desteklenmesi için gözlemlerin, trendlerin ve diğer deneysel ya da tecrübeye dayanan bilgilerin derlendiği uygulamalardır. Bu uygulamalar, verileri organize ederek risk yönetimini yapılandırmak

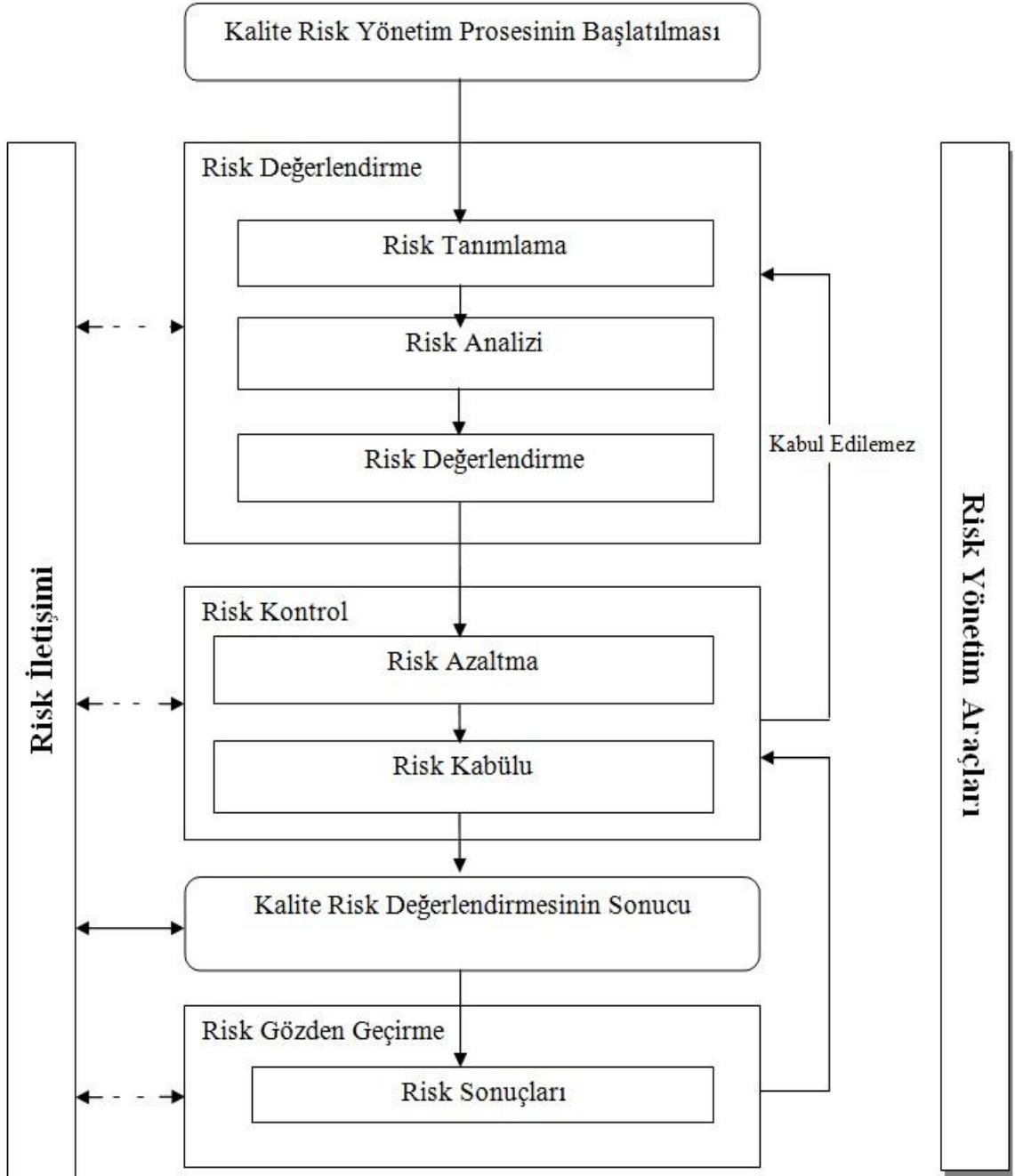
için yaygın olarak kullanılan ve karar vericilere kolaylık sağlayan basit tekniklerdir. Bu temel yöntemler ile risk yönetiminde kullanılan ana yöntemlerin bazıları aşağıda açıklanmıştır.



Şekil 2-19: Southern Cross üniversitesinde uygulanan risk yönetim modeli.

2.5.7.1. Akış Diyagramları

Kalite risk yönetimi, ürünün kalitesi ile ilgili risklerin, ürün yaşam döngüsü boyunca değerlendirilmesi, kontrolü, bildirilmesi ve gözden geçirilmesi için uygulanan sistematik bir prosedir. Kalite risk yönetimi için bir akış diyagramı Şekil 2-20'de verilmiştir.



Şekil 2-20: Kalite risk yönetimi akış diyagramı.

Şekilde, her bileşenin önemi duruma göre değişiklik gösterebilir. Ancak dayanıklı bir proses, risk ile orantılı seviyedeki detayda tüm bileşenleri bünyesinde barındırır. Prosesin herhangi bir aşamasında karar oluşturulabileceğinden karar verme aşamaları akış diyagramında belirtilmemiştir.

Kalite Risk Yönetimi Prosesinin Başlatılması

Kalite risk yönetimi prosesinin başlatılması ve planlanması için mümkün adımlar aşağıda belirtilmiştir:

- i. Problemin ve/veya risk sorusunun tanımlanması,
- ii. Risk değerlendirmeye bağlı olan potansiyel risk, zarar veya insan sağlığına etkisi ile ilgili bilgi ve/veya verilerin biraraya getirilmesi,
- iii. Risk değerlendirme takım lideri ve gerekli kaynakların tanımlanması,
- iv. Zaman çizelgesinin belirlenmesi.

Risk Değerlendirme

Risk değerlendirme, zararların tanımlanması ve bu zararları ortaya çıkaran risklerin analizi ve değerlendirilmesinden oluşur. Kalite risk değerlendirmesi, iyi belirlenmiş bir problem tanımıyla veya risk sorusuyla başlar. Risk değerlendirmesi amacıyla riskin açık olarak tanımlanması için yardımcı olacak belli başlı sorular aşağıda verilmiştir:

- Ne yanlış gidebilir?
- Olasılığı nedir?
- Sonuçları nedir?

Risk tanımlama: Zararın belirlenmesi için risk sorusuna veya problem tanımına uygun bilginin sistematik kullanımudur. Risk tanımlama, mümkün sonuçların tanımlanması ile birlikte ‘Ne yanlış gidebilir?’ sorusunu işaret eder.

Risk analizi: Riskin tanımlanmış zararlarla ilişkili olarak değerlendirilmesidir.

Risk değerlendirme: Tanımlanmış ve analiz edilmiş riskin verilen risk kriterleri ile karşılaştırılmasıdır.

Risk Kontrol

Riskin azaltılması ve/veya kabul edilmesi için yapılan karar verme mekanizmasını içerir. Risk kontrolün amacı, riskin kabul edilebilir bir seviyeye düşürülmesidir. Risk kontrolü, aşağıdaki sorular üzerine yoğunlaşabilir:

- Risk, kabul edilebilir bir seviyenin üzerinde mi?
- Riski azaltmak veya yok etmek için ne yapılabilir?
- Yararlar, risk ve kaynaklar arasındaki uygun denge nedir ?
- Tanımlanmış risklerin kontrol edilmesi ile yeni riskler ortaya çıkabilir mi?

Risk azaltma: Kalite riskinin belirli (kabul edilebilir) bir seviyeyi geçmesi durumunda azaltılması veya önlenmesi sürecine odaklanır.

Risk kabulü: Riskin kabulü için alınan bir karardır. Risk kabulü kalan riskin kabulü için resmi bir karar olabilir veya kalan risklerin belirlenmediği pasif bir karar olabilir.

Risk İletişimi

Risk iletişimi, karar veren ve diğer kişiler arasında risk ve risk yönetimi ile ilgili bilgilerin paylaşılmasıdır. Şekil 2-20'de de belirtildiği üzere risk yönetiminin her aşamasında uygulanabilir.

Risk Gözden Geçirme

Risk yönetim prosesinin (eğer mevcut ise) riskle ilgili yeni bilgi ve deneyimleri de dikkate alarak çıktı ve sonuçlarının izlenmesidir. Gözden geçirmenin periyodu, riskin seviyesine bağlıdır. Risk izleme, ayrıca risk kabul kararlarının tekrar değerlendirilmesini içerebilir.

Risk Yönetim Araçları

Kalite riskleri gözlemlerin, verilerin ve diğer bilgilerin birleştirilmesi gibi genel olarak birbirinden farklı, resmi olmayan bir çok yöntemle değerlendirilir¹¹⁸.

2.5.7.2. Kontrol Listeleri

Bir tesisin ya da prosesin tüm donanımının ve aletlerinin tam olup olmadığını ve kusursuz işleyip işlemediğini saptar. İki adımda gerçekleştirilir:

- i. Kontrol listelerindeki özel sorularla, analizi yapılan tesisin eksiklikleri saptanır.
- ii. Bir önlemler kataloğu ile, yapılması gereken düzeltmeler önerilir.

Şekil 2-21'de bir kontrol listesi örneği verilmiştir. En verimli sonuçlar, uzun deneyimlere dayalı veya deneyimli uzmanlar tarafından hazırlanmış listelerden alınır¹²⁰.

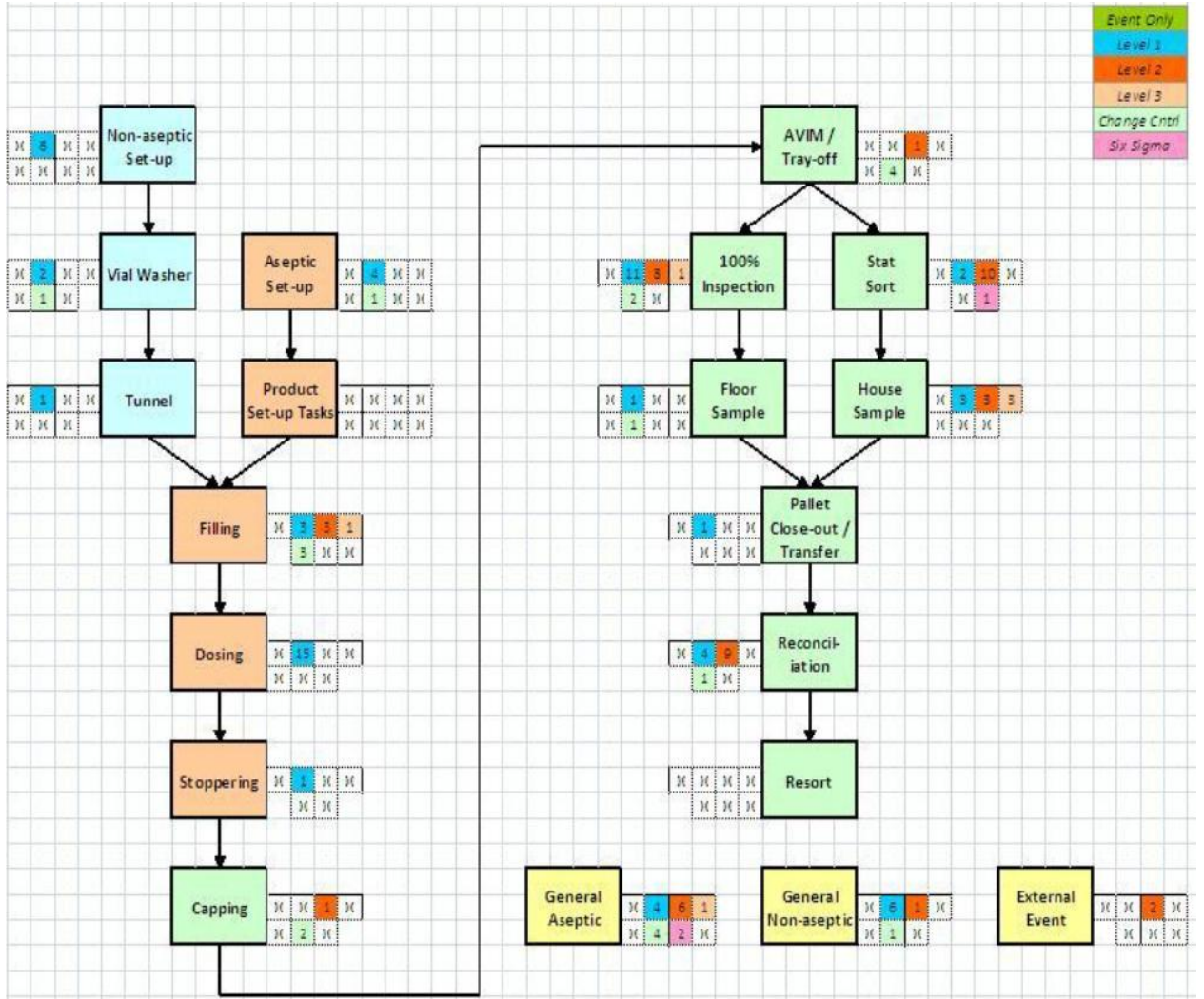
Proses/Sistem:		Değerlendirme No:	
Alt Sistem :		Düzenleme Tarihi:	
Düzenleyen :		Sayfa No	: 1
KONTROL MADDESİ (Tesbitinizi uygun sütuna "X" işareti koyarak belirtiniz.)	EVET	HAYIR	GEREKSİZ
A- GENEL ÇALIŞMA KOŞULLARI			
1- Zemin (Yürüme Yüzeyleri)			
a) Zeminde artık malzemeler etrafa saçılmış durumda temizlenmemiş			
b) Zemin uygun değil, kayma ve düşme tehlikesi var			
c) Zemin sürekli ıslak, ıslak zeminde çalışma var			
c) Zeminde tehlike yaratacak demir talaşı, çivi, sivri uçlu malzeme vb. var			
d) Zeminde yanıcı tozlar var (talaş, un,			
2- Geçitler ve Koridorlar			
a) Koridorlar işaretlenmiş			
b) Koridorlarda malzeme depolanmış, geçişi zorlaştırıyor			
c) Koridorlarda aydınlatma yeterli değil			
3- Acil çıkış yolları ve kapıları			
a) Acil çıkış kapıları belirlenmemiş			
b) Acil çıkışlar işaretleri görülüyor, önlerinde engel var			
c) Acil çıkış yolları ve kapıları doğrudan dışarıya veya güvenli bir alana açılıyor			
d) Acil çıkış kapıları içeriye doğru açılıyor			
e) Acil çıkış kapıları kilitli veya bağlı			
f) Acil çıkış yollarında geçişi engelleyecek malzeme var			
d) Acil çıkışın olduğu yerde aydınlatma yetersiz			

Şekil 2-21: Kontrol listeleriyle risk analizi örneği.

2.5.7.3. Proses Haritalama

Proses haritalama, bir prosese görsel bir kaynak sağlamak için kullanılır. Olaylar, değişiklikler ve diğer aksiyonlar her bir proses adımında haritalanır. Bir prosesi görsel olarak izlemek ve kontrol etmek için etkili araçlar sağlar.

Proses haritalama, bir şirketin veya iş biriminin iş yapabilme kabiliyetine önemli oranda etkisi olan bir risk grubunun değerlendirilmesi ve önem sırasının belirlenmesi için kullanılır. Bu yöntemde önemliliği ve ihtimali önceden ölçülmüş ve belirlenmiş olan risklerin krokisi (haritası) çizilir (Şekil 2-22). Bu harita sayesinde risklerin birbirleriyle olan ilişkileri ve büyüklüğü görülebilir. Ayrıca riskleri azaltmak için ne tip kontrollerin yapılması gerektiğini gösteren bir planda görülebilir.



Şekil 2-22: Dolum hatlarının proses haritalaması.

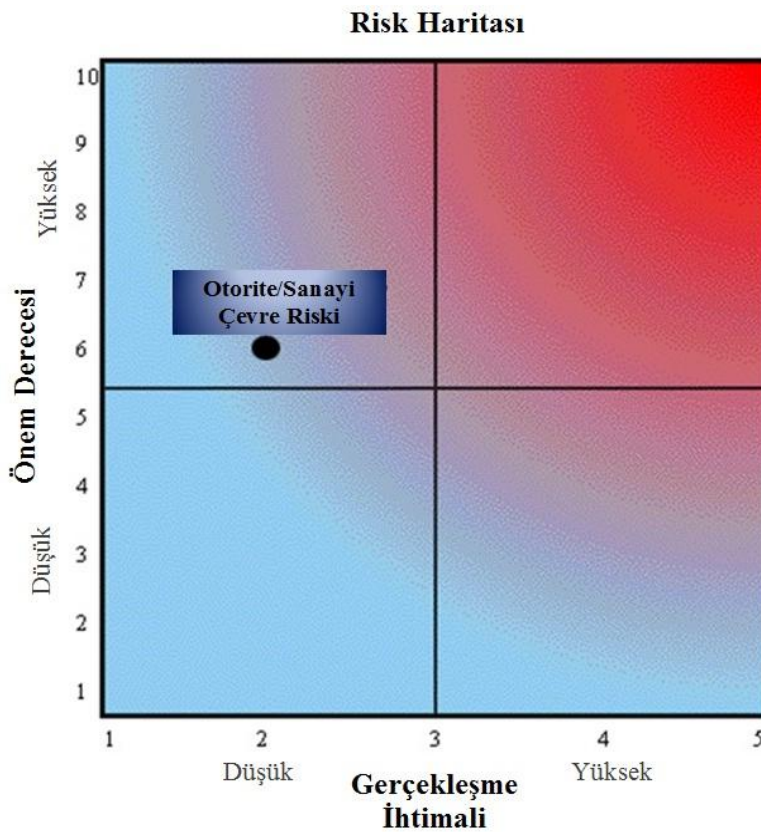
Tablo 2-13’de, bir risk değerlendirme anketinden alınmış tek bir satır görülmektedir. Burda belirtilen riskler, analiz edilen sistem, iş veya ekipman için çeşitlendirilir.

Tablo 2-13: Bir risk değerlendirme anketinden alınmış örnek.

Önem	Gerçekleşme İhtimali	Risk	Risk Tanımı
6	2	Yasal Mercii / Sanayi Çevresi	Yasal düzenleyiciler tarafından değiştirilmiş yasa ve yönetmelikler, rekabet baskısının artmasıyla sonuçlanabilir ve şirketin verimli bir şekilde iş yapabilme yeteneğini önemli ölçüde etkiler.

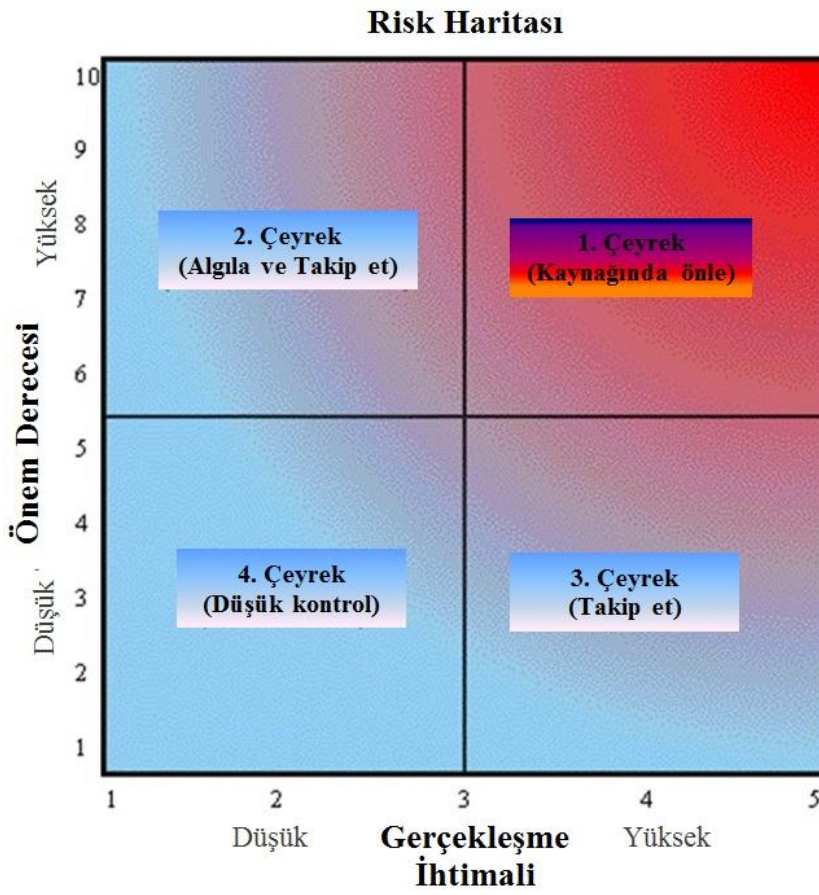
Tablo 2-13’de belirtilen önem derecesi, 1–10 arasında ölçeklendirilir ve 10 değeri en önemli (şiddetli) risk demektir. Ayrıca her bir numara sadece bir kere kullanılır. Gerçekleşme ihtimali ise, 1–5 arasında ölçeklendirilir. 5 değeri gerçekleşmesi kesin, 1 ise muhtemelen gerçekleşmez demektir.

Risk haritası, her bir riski önem ve gerçekleşme ihtimaline göre dört çeyreklik içinde gösterir. Şekil 2-23’de de görüldüğü gibi Tablo 2-13’de verdiğimiz riskin konumu risk haritasında belirlenmiştir.



Şekil 2-23: Risk haritası.

Aynı zamanda Şekil 2-24’e baktığımızda da bu örneğin önemi yüksek, ihtimali düşük olan 2. çeyreklikde olduğunu görürüz. Bu çeyreklikde alınacak aksiyon “algıla ve izle” dir. Anlamı, sürekli olarak tespit edici kontroller yapılmalı ve izlenmelidir. En yüksek kritik riskli bölge, 1. çeyreklikdir ve alınacak aksiyon “kaynağında önle” dir. Bu riskler oluşmadan önleyici kontrollerle yok edilmeli veya azaltılmalıdır. 3. çeyreklikde alınacak aksiyon “izle” dir, 4. çeyreklikde “düşük kontrol” dür¹²¹.



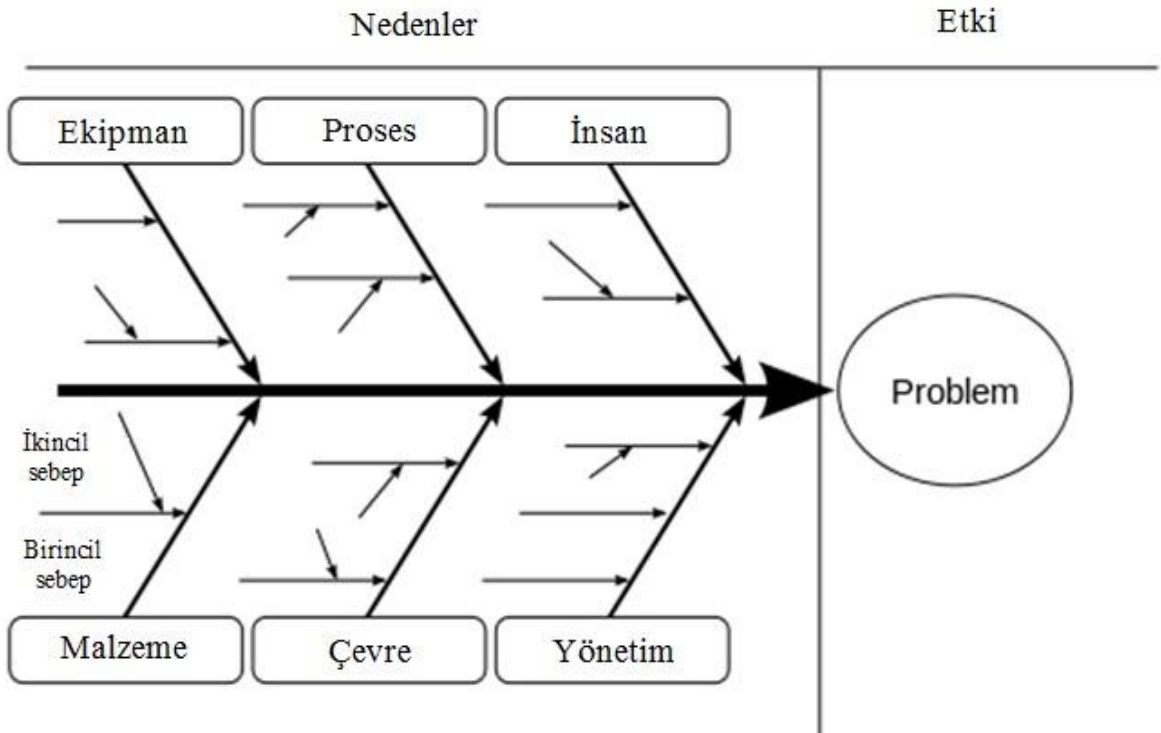
Şekil 2-24: Dört çeyreğe ayrılmış risk haritası.

2.5.7.4. Neden Sonuç Diyagramları

Neden sonuç diyagramlarına aynı zamanda Ishikawa diyagramı yada kılçık diyagramı da denilmektedir. Belirli bir olayın sebeplerini gösteren basit diyagramlardır¹²². Prosesin tanımlanması ve kritik proses parametrelerinin görülebilmesi için son derece kullanışlı araçlardır. Ishikawa diyagramları, istenmeyen bir olaya sebep olan potansiyel faktörler tanımlanarak ürün tasarımı ve kalite eksikliklerinin önlenmesinde yaygın olarak kullanılır. Kusura sebep olan her bir etki bir değişim kaynağıdır. Bu etkiler, değişimin kaynağını tanımlamak için çoğunlukla ana kategorilere gruplanır. Bu kategoriler genellikle şunları içerir¹²³:

- İnsanlar: Prosesle dahil olan herhangi biri olabilir.
- Metodlar: Prosesin nasıl yapıldığı ve bunu yapabilmek için politika, kural, prosedür, yasa veya yönetmelik gibi belirli gereksinimlerin neler olduğudur.

- Makineler: İşi yapabilmek için gerekli ekipman, bilgisayar veya herhangi bir araç olabilir.
- Malzemeler: Bitmiş ürünü üretmek için gerekli olan hammadde, ambalaj malzemesi, kalem ve kağıt gibi her türlü malzeme olabilir.
- Ölçümler: Prosesin kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan ve prosesden elde edilen verilerdir.
- Çevre: Yer, zaman, sıcaklık, nem ve prosesin gerçekleştiği yerin kültürü gibi ortam şartlarıdır.



Şekil 2-25: Ekipman, proses, insan, malzeme, çevre ve yönetim gibi problemi etkileyen tüm faktörleri gösteren balık kılçığı şeklinde Ishikawa diyagramı.

Şekil 2-25’de gösterilen daha küçük ve çapraz olan oklar, ikincil (alt) sebepleri ana (birincil) sebeplere bağlamak için kullanılmıştır. Üretim endüstrisi için bu diyagramdaki yönetim (management) yerine “Ölçümler” kullanılır. 6M de denilen bu faktörler Toyota üretim sisteminde kullanıldığında “Yönetim/Finans Gücü ve Bakım” faktörlerini de içerecek şekilde 8M olarak genişletilmiştir. Fakat bu 8M dünya çapında kabul görmüş ve yaygınlaşmış değildir^{124,125}.

2.5.7.5. Hata Türü ve Etki Analizi

Hata Türü ve Etki Analizi (FMEA), işletmeye zarar verebilecek hatalı ve başarısız ürünlerin piyasaya sürülmesi olasılığını önlemeye yarayan bir tekniktir. Bu teknik sezgisel bir yaklaşıma dayanmamaktadır. Gazetelerde büyük şirketlerin ürünlerinde ortaya çıkan ciddi güvenilirlik sorunları nedeniyle tasfiye aşamasına geldiklerine dair haberlere rastlanmaktadır. Bu şirketler bu türden bir sorunla karşılaşınca kadar işlerini iyi yürütmüş, pazarda belirli bir yere gelmişlerdir. Bu türden bir sorun şirketleri, ürünün piyasadan toplanması gereğinden dolayı büyük maddi zararlara sokmakta ve hatta şirket aleyhine davalar açılmasına neden olabilmektedir¹²⁶.

FMEA, prosesler için potansiyel hata modlarının değerlendirilmesini sağlar ve bunların çıktılar ve/veya ürün performansı üzerindeki etkilerini sunar. Hata modları kurulduktan sonra, risk düşürme, potansiyel hataları ortadan kaldırmak, azaltmak ya da kontrol etmek için kullanılabilir. FMEA, ürün ve prosesin anlaşılmasına dayanır. FMEA, metodolojik olarak karmaşık proses analizlerini yönetilebilir adımlara ayırır. Önemli hata modlarının, bu hatalara neden olan faktörlerin ve bu hataların olası etkilerinin özetlenmesi için güçlü bir araçtır. Değerlendirme aşamasında çok yüksek derecede ürün, proses ve/veya tesisin anlaşılmasına bağlıdır. Her bir hata modu çıktısı, bağlı bir risk skorudur.

FMEA, çeşitli endüstri kollarında risk yönetimi için yaygın olarak kullanılır. Riskin basit olarak ölçümünün elverişli olmadığı, riskin kök nedenlerinin tanımlandığı ve risk azaltma araçlarının üstün olduğu yerlerde kullanılır. FMEA, tasarım, hizmet ve proseslerin geliştirilmesinde en kullanışlı ve etkili araçlardan biridir. FMEA'nın amacı, mümkün olduğunca risklerin kaynağına yaklaşmaktır. Bu, riskin kök nedeninin belirlenmesini sağlar. Aynı zamanda belirli bir hata oluşumu algılama yollarının seçimine izin verir ve/veya bu hatanın etkilerini engelleme veya azaltma seçeneklerini sağlar. İyi bir FMEA metodolojisi, bir sistem ve bu sistemin sonuçlanan etkilerinin olası hatalarının tanımlanması ve kayıt edilmesini sağlar. Aynı zamanda zarar şiddetini azaltan aksiyonları belirleyerek potansiyel hatanın değerlendirilmesini sağlar. Zarar şiddetinin oluşumunu azaltır ve algılamayı artırır.

FMEA sürecinde tüm adımlar potansiyel hata olasılıkları bakımından analiz edilir. Her bir potansiyel hata ihtimalinin sonucu olarak gelişen ürün kalitesi, hasta güvenliği ve/veya etkinlik üzerine olan yüksek etkilerin miktarı belirlenir. Sonra

algılama veya etkisini azaltma kapasitesine göre son atanmış risk skorlarına ulaşılır. Her bir hatanın risk hesaplaması için risk skor matrisine değerler girilir. Bu risk matrisi, her bir adımda toplam Risk Öncelik Numarası (RPN) temelinde uygulanmış gerekli olan dikkat seviyesi ve/veya önceliğin kolay belirlenmesini sağlar. FMEA çıktıları, kabul edilebilir bir seviyede toplam riskin azaltılması ve bir kontrol stratejisinin tasarlanması için kaynak olması adına bir tavsiyeler listesidir.

FMEA risk yönetim aracının avantaj ve dezavantajları aşağıda belirtildiği gibidir (Tablo 2-14).

Tablo 2-14: FMEA'nın avantaj ve dezavantajları.

Avantajlar	Dezavantajlar
<ul style="list-style-type: none"> • Aşırı karmaşık durumlara bile uygundur. • Tekdüze bir risk değerlendirmesi elde edilebilir. • Elde edilen sonuçlar direkt olarak ilgili risklerle ilişkilendirilebilir. • Risk üzerindeki çeşitli azaltma/algılama yöntemlerinin etkisi kolayca modellenebilir. • Uygulanan düzeltici aksiyonlardan gelen geliştirme/düzeltilmelerin iyi dökümanite edilmesini sağlar. • Test programlarının gelişimi ve hat izleme kriterinde kullanışlı bilgiler sağlar. • Üretim sürecinde potansiyel ürün hatalarını, analiz ederek geriye dönük tarihsel veri sağlar. • Benzer tasarım veya proseslerde yeni geliştirme fikirleri sağlar. 	<ul style="list-style-type: none"> • Şartların açık ve net olarak tanımlanması sırasında önemli derecede çaba gerektirir. • Her bir adımın risk skorunun atanmasında önemli derecede çaba gerektirir.

Risk Değerlendirme Amacını Tanımla

FMEA'nın değerlendirme bileşenleri aşağıdaki gibidir:

Şiddet: Eğer bir hata oluşursa, bunun ürün kalitesi ve varsa hasta üzerine olan etkisi ne olur?

Gerçekleşme ihtimali: Belirli bir hatanın olması ne kadar muhtemeldir?

Algılanabilirlik: Eğer bir hata oluşursa varsa alanda ne gibi algılama mekanizmaları vardır?

Toplam Proses, Birim Operasyonlar ve Adımlar gibi Proses Artışlarını Tanımla

FMEA başlangıcında öncelikle bir takım lideri ve geliştirme, üretim, kalite ve ruhsatlandırma gibi mümkün olan tüm bölümlerden uzmanlar toplanarak bir takım oluşturulur. Bu takım, önce genel birim operasyonlarını ve bölüm operasyonlarını tanımlamalı. Değerlendirme için detaylı proses akış diyagramları ve şemalarının kullanımı özellikle tavsiye edilir. Takım üyeleri, uygulanabilirlik sağlaması için verilen tavsiyelerin uygulanmasından sorumlu olacak anahtar kişilerle bilgi alışverişi içinde olması da çok önemlidir. Takımın doğru risk skorunu ilgili adıma uygun olarak atayabilmesi için her bir adımı mümkün olduğunca detaylandırarak tarif etmesi çok kritiktir. Bu ek detaylandırmalar daha fazla çaba gerektirmesine rağmen yüksek doğrulukta sonuçlar alınmasını sağlar. Her bir takım için uygun ve yeterli detaylandırma derecesi, inisiyatif alınarak karar verilir ve projenin toplam önemine bağlıdır.

Açık Tanımlar Kur

FMEA'da değerlendirme için “şiddet, İhtimal ve Algılama” gibi üç bileşen vardır. Bu bileşenlerin çeşitli seviyelerde tanımları açık ve net bir şekilde oluşturulmadır. Her bir bileşen tanımlamalarının örnekleri, aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir (Tablo 2-15, 2-16 ve 2-17). Bu beş-nokta derecelendirme ölçeği olan tablodaki risk profil özellikleri, aşağıda verilenleri sağlamak için derecelendirme yapmaktadır:

- Anlamlı risk önceliklendirmeyi desteklemek için uygun aşama ayrımları,
- Proses ve ürün kalitesine olan toplam risk içeriğinde açık ve net olarak görünür anlamlılık,
- Toplam risk önceliklendirmeye orantısız olarak katkı sağlayan bir özellik olmamasını sağlayan risk profil özelliklerinde (şiddet, ihtimal ve algılama) tutarlılık.

Tablo 2-15: FMEA için şiddet kriteri tablosu.

Şiddet (S)		
Değer	Tanım	Kriter
1	Önemsiz	Proses kalitesi ve sağlamlığına etki yoktur.
4	Hafif	Ürün kalitesine etki yoktur.
9	Önemli	Ürün kalitesine dikkate değer bir etki vardır ama reproses yapılarak geri dönüşüm yapılabilir.
16	Kritik	Ürün kalitesine, yeniden çalışma gerektirebilecek kadar yüksek etki vardır.
25	Feci	Ürün serisinde yeniden çalışma ile geri dönüştürülemez seviyede hata vardır.

Tablo 2-16: FMEA için gerçekleşme ihtimali kriteri tablosu.

Gerçekleşme İhtimali (P)		
Değer	Tanım	Kriter
1	Gerçekleşme ihtimali yok	Şimdiye kadar laboratuvar veya ölçek büyütme çalışmalarında görülmemiş bir hata, ama teorik olarak görülme ihtimali var.
3	Düşük gerçekleşme ihtimali	İlgili laboratuvar çalışmalarında bir veya iki kere görülmüş ama ölçek büyütme çalışmalarında hiç görülmemiş hata.
5	Ara ara gerçekleşme ihtimali	Hata potansiyeli ilgili laboratuvar veya ölçek büyütme çalışmalarında birkaç kez görülmüş ama eğer prosedürler doğru olarak izlenirse hata ihtimali çok düşük.
7	Orta seviyede gerçekleşme ihtimali	Hata potansiyeli ilgili laboratuvar veya ölçek büyütme çalışmalarında birkaç kez görülmüş, hatayı önlemede proses içi kontroller gerekebilir.
9	Yüksek gerçekleşme ihtimali	Hata potansiyeli ilgili laboratuvar veya ölçek büyütme çalışmalarında birkaç kez görülmüş, etkin standart dışı geri besleme kontrol döngüsü gerekebilir.

Tablo 2-17: FMEA için algılanabilirlik kriteri tablosu.

Algılama (D)		
Değer	Tanım	Kriter
1	Yüksek algılanabilirlik derecesi	A: Hatayı direkt olarak ölçen valide otomatik algılama sistemi B: İki veya daha fazla miktarda manuel olarak yapılan direkt veya dolaylı ölçüm yapan valide algılama sistemleri (Örneğin kontrol aralığı ve istatistiksel proses kontrol).
3	İyi algılanabilirlik	A: Bir kere manuel olarak yapılan ve hatanın direkt ölçümünü yapan valide algılama sistemi (Örneğin hatanın istatistiksel proses kontrolü ve valide PAT sistemi).
5	Algılanması muhtemel	A: Bir kere manuel olarak yapılan ve hatanın direkt ölçümünü yapmayan valide algılama sistemi (Örneğin PAT ölçümleri ve istatistiksel proses kontrole direkt bağlı olmayan hatalar).
7	Vasat algılanabilirlik	A: Valide olmayan (manuel veya otomatik) algılama (Örneğin görsel seviye kontrolü, görsel fiziksel kontrol).
9	Düşük algılanabilirlik veya hiç algılanamaz	Hatanın algılanabilme kabiliyeti yoktur.

Şunu belirtmenin önemi büyüktür; tanımlar, seviye ve farklı aşamalara atanan numaralar, değerlendirilen sisteme veya ilgili organizasyon/firma tarafından daha önce oluşturulmuş tanımlara bağlı olarak değişir. Genel olarak şiddet, ihtimal ve algılama gibi bileşenlere, Risk Öncelik Numarasında (RPN) çarpıklık görülmesini önlemek için hep aynı derecelendirme ölçeği uygulanmalıdır. RPN, şiddet, ihtimal ve algılama değerlerinin tümünün çarpımıyla hesaplanır. Ayrıca bu derecelendirmede 1,2,3,4,5 gibi ardıl sayılar yerine 1,3,5,7,10 gibi ardıl olmayan sayıların kullanılmasının daha kullanışlı olduğu ispatlanmıştır. Ek olarak ardıl olmayan sayıların kullanılması, derecelendirmeler arasında daha iyi bir ayırım olmasını ve takım üyeleri arasında daha az fikir ayrılığının olmasını sağlar.

Algılanabilirlik, algılanmakta olan hatanın gerçekleşme ihtimalinin daha hatanın değerlendirilen sisteme veya prosese etkisi olmadan algılanabilme gücüdür.

Risk Skoru Matrisi

Her bir birim operasyon adımı için risk skoru bileşimi, daha önce de belirtildiği gibi şiddet, ihtimal ve algılanabilirlik derecelerinin birbirleriyle çarpımıdır. Bu risk bileşimi, RPN olarak adlandırılır ve denklem 2-4'deki gibi hesaplanır.

$$RPN = S \times P \times D \quad (2-4)$$

RPN numarası mutlak bir değer değildir ve bu değerlendirmedeki bakış açısının dışında ürün risklerini etkileyen diğer faktörlerle birlikte düşünülmelidir. RPN, aksiyon almak için göreceli bir öncelik sağlar, daha büyük RPN değeri olması demek, değerlendirilmekte olan hatanın daha önemli olduğuna işaret eder.

Tablo 2-18: Bir hata modu etki analizi (FMEA) formu örneği.

SİSTEM / PROJE:

FMEA NUMARASI:

ALT SİSTEM / PROBLEM:

REFERANS ÇİZİM:

ÇEKİRDEK TAKIM:

HAZIRLAYAN:

FMEA TARİHİ:

Kısım / Proses	Hata Modu	Hata Etkisi	ŞİDDET	Sebepler	İHTİMAL	Kontroller	ALGILANMA	RPN	Aksiyonlar	Sorumlu ve Hedeflenen Tamamlama Tarihi	Alınan Aksiyonlar	YENİ	YENİ	YENİ	YENİ
(Her bir adımın işlevi ne)	(Neyin yanlış gidebileceğini tanımla)	(Bu etki, işlem adımını nasıl etkileyebilir)		(Kök neden veya hatanın sebebi nedir)		(Hatayı önlemek veya yakalamak için şu an uygulanan kontroller nelerdir)									

Tablo 2-18, FMEA değerlendirme formunun bir örneğidir. Değerlendirilmekte olan her bir formülasyon bileşeni veya üretim proses adımı, bileşenlerin işlevi veya

süreç adımı, potansiyel hata modü ve hata modunun etkisi kayıt edilmelidir. Daha sonra şiddet skoru atanır. Hatanın kök nedeni tanımlanır ve hatanın gerçekleşme ihtimaline bir skor atanır. Hatayı algılamak için alanda halihazırda mevcut olan kontroller listelenir ve sonra bir algılanabilirlik skoru atanır. RPN numarası hesaplanır. Riski azaltmak veya hafifletmek için alınması gereken aksiyonlar listelenir ve aksiyonların uygulanmasından sorumlu departmanlar veya bireyler, hedeflenen tamamlanma tarihlerini de içerecek şekilde tanımlanır.

Risk Kontrol

Her bir birim operasyon adımında riski düşürmenin veya kontrol etmenin iki yolu vardır: bunlar hafifletme ve algılamadır. Hafifletme durumunda, hatanın etkisinin şiddetini düşürecek şekilde veya hatanın oluşma ihtimalini düşürecek şekilde işlem adımı değiştirilir. Algılama işlemi, ek kontrollerin ve geri besleme mekanizmalarının sisteme eklenmesi demektir. Bu şekilde şiddet ya da ihtimal veya her ikisi birden düşürülebilir.

Algılama

Algılama, prosesin performansını izleme kabiliyetini arttırabilen ek fiziksel kontroller ve/veya prosese analitik araçlar konularak sağlanabilir. Bunlar geri beslemeli veya beslemesiz olabilir. Geri beslemesiz izleme/kontrol hatanın ihtimalini düşürebilir, fakat gerçek zamanlı (anında) geribesleme hatanın hem ihtimalini hem de şiddetini düşürebilir.

Hafifletme

Hafifletmede, proses adımıdaki bir hatanın yüksek derecede olmamasını sağlayacak veya bu hata gerçekleşmiş olsa bile hastaya olan etkisinin çok az olmasını sağlayacak şekilde proses adımı değiştirilebilir. Bu durum çoğunlukla kök nedenin veya hatanın kaynağının tanımlanarak ortadan kaldırılmasını gerektirir. Bu bize daha sağlam bir proses sağlar. Muhtemel risk hafifletme seçenekleri tanımlanarak ve sonuçları değerlendirilerek, risk değerlendirme takımları toplam riske etkisi en iyi olacak hafifletme seçeneklerini tanımlayabilirler.

Risk İletişimi ve Gözden Geçirilmesi

Risk değerlendirme ve seçenek analizlerinin çıktıları, artan bir ayrıntılılıkta sunulmalıdır. Bu şekilde, raporu okuyan kişinin, tavsiyelere ve sadece ilgi alanındaki

ayrıntılara odaklanması sağlanır. Okuyucuların ilgisi, raporun ilgili bölümünde toplanarak ilgili bölümün hak ettiği incelemeyi görmesi sağlanır.

Bir risk değerlendirme ve seçenek analizinin çıktısı, çoğunlukla verilen tavsiyelerin uygulanmasından sorumlu anahtar kişilerle görüşülmeli ve gözden geçirilmelidir. Çünkü bu kişiler konuyu anlamalı ve gerekli satın almaları yapabilmelidir. Uygulamadan sonra kalan riskleri de maddeler halinde belirtmek çok önemlidir. Kalan bu riskler, oldukça düşük riskler olarak tanımlanır. Bu riskler etkilediği birim operasyon adımı orta seviyeden üst seviyeye çıkmadan periyodik olarak gözden geçirilmelidir¹²⁷.

Potansiyel Kullanım Alanları

FMEA, risklere öncelik vermek ve risk kontrol faaliyetlerinin etkinliğini takip etmek için kullanılabilir. FMEA, ekipman ve tesislere uygulanabilir ve bir üretim faaliyetinin ve bunun ürün ve proses üzerindeki etkilerinin analiz edilmesi için kullanılabilir. Sistem içerisinde onu, saldırı ve tenkide açık yapan bileşenleri/faaliyetleri belirler. FMEA çıktıları/sonuçları, tasarım ya da daha sonraki analizler için baz alınabilir ya da kaynakların kullanılmasına kılavuzluk yapar.

FMEA, özellikle aşağıdaki durumlar için çok kullanışlı bir araçtır¹²⁸:

- İlaç ürün formülasyonlarının seçimi ve optimizasyonu,
- İlaç etkin maddesi ve dozaj formu üretim proseslerinin tasarım alanı belirlenmesi,
- Cihaz/aygıtların üretim ve tasarımı.

2.5.7.6. Hata Türü, Etkiler ve Kritiklik Analizi

FMEA'ya, sonuçlarının ciddiyet düzeyi, bunların ilgili olma ihtimalleri ve tespit edilebilme derecelerinin bulunması için bir araştırma dahil edilerek geliştirilebilir ve bu şekilde bir Hata Türü, Etkiler ve Kritiklik Analizine (FMECA) dönüşebilir. Bu tür bir analizin gerçekleştirilebilmesi için ürün yada proses özellikleri belirlenmelidir. FMECA, riskin azaltılabilmesi için ek önleyici önlemlerin alınması gereken yerleri belirleyebilir.

Eczacılık sektöründe FMECA uygulaması, çoğunlukla üretim prosesi ile ilgili hata ve riskler için kullanılmalıdır. Bununla birlikte sadece bu uygulama ile sınırlı

değildir. Bir FMECA'nın çıktısı her bir hata modu için bağıl bir risk "skorudur" ve bu modları bağıl risk bazında derecelendirmek için kullanılır¹²⁹.

2.5.7.7. Hata Ağacı Analizi

Hata Ağacı Analizi (FTA) aracı, bir ürün ya da prosesin işlevselliğinde hata varsayımı yapan bir yaklaşımdır. FTA, sistem (ya da alt sistem) hatalarını bir seferde bir kez olacak şekilde değerlendirir, ancak nedensel zincirleri tanımlayarak çoklu hata nedenlerini birleştirebilir. Sonuçlar, hata modlarının ağacı şeklinde resim olarak ifade edilir. Ağaçtaki her bir düzeyde, hata modlarının kombinasyonu mantıksal işlemciler (VE, VEYA, vb.) tarafından tanımlanmıştır. FTA, uzmanların nedensel faktörleri tanımlamak için proses anlayışına dayanır.

Hata ağacı, tanımlanmış istenmeyen olay veya durumun nedenlerinin mantıksal kombinasyonunun grafiksel ifadesidir. Sonuç olaya örnek; patlama, teçhizatın arızalanması, zehirli gaz çıkışı ve üretime ara verilmesi olabilir.

Hata ağacı analizi, belki de en iyi bilinen güvenlik analizi yöntemidir. 1960'lardan itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Fonksiyonel hatanın ciddi sonuçlara neden olabileceği ve aynı zamanda önemli miktarda kaynağın tehlike analizi için ayrılabilirdiği karmaşık teknik sistemler için büyük önemi vardır. Metot oldukça zordur ve genel olarak uzmanlar tarafından kullanılır. Metot üzerine geniş literatür mevcuttur (Örn. IEC,1990; Kumamoto ve Henley, 1996; Lees, 1996). Ayrıca hata ağacının tasarımına yardım etmek ve hesaplamalar yapmak için birkaç bilgisayar programı vardır.

Yöntemin yüksek risk sektörleri dışında genel iş güvenliği için uygun olup olmadığı sorgulanabilir. Fakat metodu direkt olarak kullanmayacak olanlar için dahi genel Hata Ağacı Analizi bilgisi faydalıdır. Burada verilen tanımlamanın amacı, okuyucuyu metotla ilgili bilgilendirmek ve daha basit hata ağaçlarının nasıl oluşturulabileceği hakkında temel bilgi sağlamaktır. Hata Ağacı Analizinin geleneksel merkezi, bir yere kadar genişletilmiştir. Şu an teknik etmenlerden daha fazlasını kapsar, insan hareketleri ve kontrol önlemleri almak ayrıca dikkate alınır. Hata Ağacı Analizinin bazı avantajları ve dezavantajları aşağıda verilmiştir (Tablo 2-19).

Tablo 2-19: Hata Ağacı Analizinin bazı avantajları ve dezavantajları.

Avantajlar	Dezavantajlar
<ul style="list-style-type: none"> • Karmaşık sistemlerde risklerin belirlenmesine yardım eder. • Genel bakış açısını kaybetmeden aynı anda tek hata üzerine odaklanmayı mümkün kılar. • Hataların nasıl ciddi sonuçlara neden olabileceği hakkında genel bakış açısı sağlar. • Analiz ile belirli yakınlığı olanlar ile, sonuçları oldukça hızlı şekilde anlamak mümkündür. • Olasılık hesapları yapmak için bir fırsat sağlar. 	<ul style="list-style-type: none"> • Oldukça ayrıntılı ve genelde zaman alıcıdır. • Uzmanlık ve eğitim gerektirir. • Yüksek doğruluk imajı yaratabilir. Sonuçları gelişmiş görünebilir ve ihtimal hesapları yapıldığında, bunlar tek bir değer formunda ifade edilebilir. Fakat, çoğu metottaki gibi, çok miktarda muhtemel hata kaynağı vardır. • Mekanik olarak uygulanamaz ve bütün hataların bulunmasını garanti etmez. Genelde, değişik analizciler değişik çeşitlilikte ağaçlar üretebilir. Fakat ağacın değişik formları olsa da içeriği hâlâ aynıdır. • Gerçekleşmesi için genellikle ayrıntılı doküman materyali mevcut olmalıdır.

Prensip ve Semboller


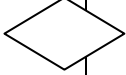
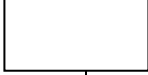
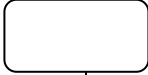
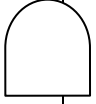


Hata ağaçlarında, olaylar ve mantıksal kapılar temel kavramlardır. Hata Ağacı Analizinde bir ya ... ya da yaklaşımı benimsenmiştir. Bir olay ya oluşuyordur ya da oluşmuyordur. Daha sonra olay ifadesi “doğru” veya “yanlış” olarak belirtilebilir. Bu aynı zamanda ikili mantığın ve yanlış veya doğru şeklinde değer alan cebirin uygulanabileceği anlamına gelen mantıksal değerler “1” ve “0” şeklinde de ifade edilebilir.

Bu hem güçlülük hem de zayıflıktır. Karmaşık sistemlerdeki hataların basit bir şekilde tanımlanabilmesi yaklaşımı, avantajdır. Gerçek hayatta oluşabilecek kadar çok sayıda farklılıkların analist tarafından hesaba katılmaması bir zayıflıktır.

Bir hata ağacı tasarlarırken, bir grup sembol kullanılmıştır. Grup bir miktar değişken içerir, ve burada sadece sınırlı sayıda sembol ele alınmıştır. Hata ağacındaki semboller iki türdür, kapılar ve olaylar. En önemlileri Şekil 2-26’da gösterilmiştir.

İlk üç sembol, kim türündeki “olaylar” ile ilgilidir. “Olaylar” kaba anlamdaki olaylar olabilir, fakat aynı zamanda hatalı bir durum ile ilgilidir, örneğin bir parçanın

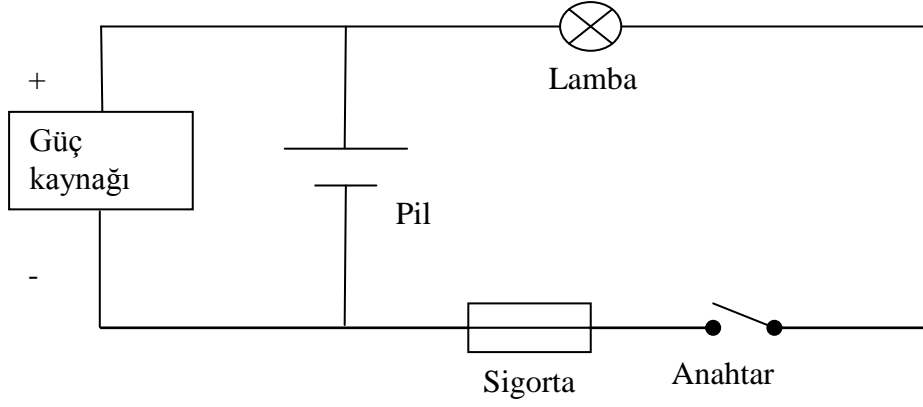
arızalanması nedeniyle oluşan hata gibidir. Bu nedenle, bu türdeki olayların “hata olayları” olarak tanımlanması daha doğru olabilir.

Sembol	İşaret edilen	İşlev
	Temel olay	Temel olay veya hata.
	Gelişmemiş olay	Gelişmemiş durum.
	Olay	Daha temel olaylardan oluşan olay
	Durumsal olay	Normal şekilde oluşabilecek olay
	VE kapısı	C çıktı olayı eğer bütün girdi olayları (A ve B) aynı anda oluşuyorsa oluşur.
	VEYA kapısı	C çıktı olayı eğer herhangi bir girdi olayı oluşursa meydana gelir.
	Transfer sembolü	Ağacın başka bir yerde daha ileri noktaya geliştiğini gösterir.

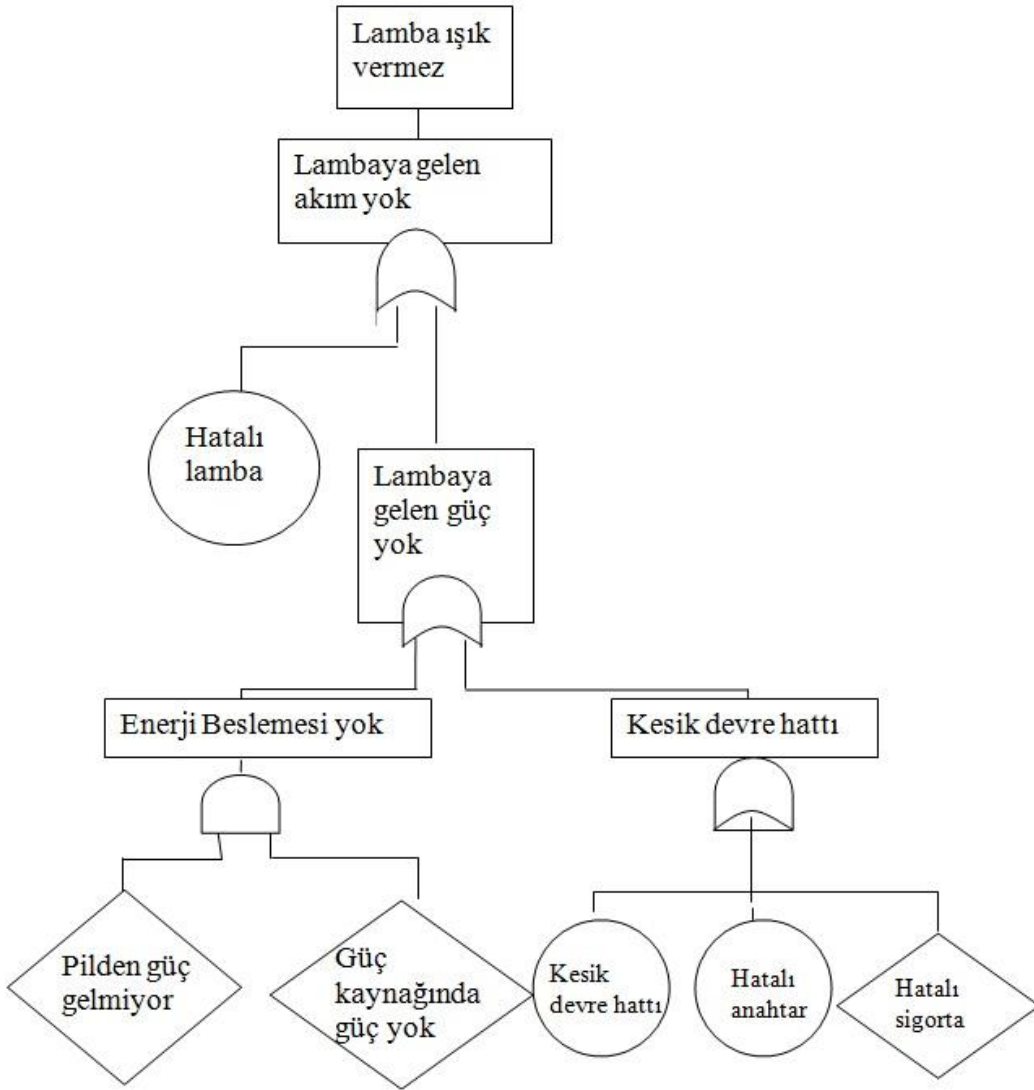
Şekil 2-26: Hata Ağacı Analizinde kullanılan semboller

Koşullara bağlı semboller, normal şartların veya olayların aynı zamanda sistemi etkileyebileceğini göstermek için kullanılmıştır. Bazen, ENGELLEME olarak adlandırılan özel kapı ile birlikte kullanılır. Transfer sembolü, ağacı birkaç küçük parçaya bölmek için kullanılır.

VE ve VEYA kapıları çeşitli olaylar arasında mantıksal bağlantılar sağlamak için kullanılır.



Şekil 2-27: Hata Ağacı Analizi lamba devresi örneği.

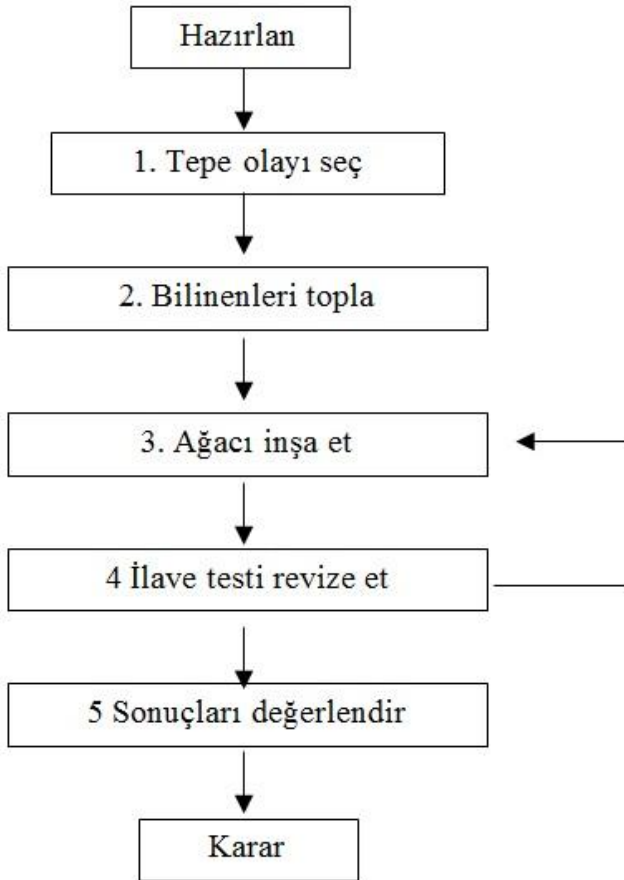


Şekil 2-28: Lamba devresi için hata ağacı analizi.

Hata ağacının görünüşü basit bir örnekle gösterilebilir. Bir lamba, Şekil 2-27’de gösterildiği gibi devreye bağlanmıştır. Bir güç kaynağı lambayı besler ve bir pil, güç kaynağının arızası durumunda güç sağlar. Sistemin açılmasına rağmen lambanın ışık vermemesi durumu bir hata ağacı ile analiz edilmek istenmiştir.

Burada tepe olay lambanın ışık vermemesidir. Bunun nedeni lambaya akım gelmemesidir. Bu lambanın hatalı veya lambaya güç kaynağının ulaşmaması nedeniyle oluşabilir. Güç beslemesi, hem güç kaynağının ve hem de pilin arızalanması durumunda hata verir (VE kapısı).

Ağaç, üç temel olay içerir ve aynı zamanda üç tane “tamamlanmamış olay” vardır. Sigorta eskimesi veya başka etmenler nedeniyle hasarlıdır. Fakat aşırı yüklenme sonucu da oluşabilir, örneğin geçici kısa devre durumu. Bu daha da geliştirilebilir. Benzer şekilde, neden gücün pil veya güç kaynağından gelmediğini de araştırmak mümkündür. Bu örnek üzerinden yapılan FTA analizi, Şekil 2-28’de görülmektedir.



Şekil 2-29: Hata Ağacı Analizindeki yöntemin ana aşamaları.

Hata Ağacı Analizi Prosedürü

Hata Ağacı Analizi, diğer risk yönetim araçları gibi direkt olarak yürütülemez. Ağacı oluşturmak, bir bina inşaatı gibi bir sanat eseridir. Elde edilecek başarı, analizi yapan kişinin yeteneklerine bağlıdır. Bu nedenle, nasıl kurulacağı hakkında evrensel ve açık tanımlama yapmak zordur.

Olasılık uygulamaları çoğunlukla 4 ana aşamayı içerir, sistem tanımı, hata ağacı kurulumu, nitel değerlendirme ve niceliksel değerlendirme. İnşa aşamasını vurgulayan değişik bir biçim, Şekil 2-29'da gösterilmiştir.

Güvenlik analizinde olağan olduğu gibi, analiz yürütülmeden önce ön koşulların belirlenmesi gereklidir. Hata ağacının inşası, ayrıntılı analiz gerektirir ve geniş kapsamda varsayıma gerek duyulabilir. Bunlar, örneğin çalışılan sistemin sınırlarına ve geçerli olacağı varsayılan operasyon durumlarına uygulanabilir. Aynı zamanda ne tür hatalar oluşabileceği ve analizden çıkarılması gerekenler hakkında varsayımlar yapılabilir.

1. Tepe Olayı Seç

İlk aşamada analiz edilecek istenmeyen olay seçilir. Eğer tepe olay kabaca belirlenmişse, muhtemelen birkaç farklı olaya bölünebilir. Daha sonra her durum için ayrı hata ağacı üretilebilir.

2. Bilinen Sebepleri Birleştir

Hata ağacı oluştururken, mevcut hatalı durumlar ve hata olayları hakkındaki bilgi ve birikimden yararlanılmalıdır. Ortaya çıkabilecek hataların başlangıç araştırması, analizin yürütülmesine olanak sağlar. Alternatif şekilde, varsa sapmanın veya diğer risk analizlerinin sonuçları kullanılabilir. Bu sonuçlar, ağacın bir kısmının oluşturulmasında kullanılabilir.

Bu basamaktan sonra, tepe olayın oluşmasında katkı yapabilecek hataların bir listesi elde edilmiş olur. Genel olarak hata listesi tam değildir, fakat ağacın oluşturulmasındaki önemi hâlâ büyüktür.

3. Hata Ağacını İnşa Et

Hata ağacının inşası, tepe olay ile başlar. İlk basamak, tepe olayın birden çok bağımsız yolla oluşup oluşmayacağını göz önüne alınmasıdır. Bu durumda, sistem

VEYA kapısı ile bölünmelidir. Analiz, aşağı yönde hareket ederek ve daha fazla temel neden arama ile devam eder. Bunların bazıları, az önce değinilen ön listeden elde edilebilir.

4. Gözden Geçirme, İlave ve Test

İnşa süreci, bir deneme yanılma sürecidir. İyi ve daha eksiksiz bir ağaca ilerleme, aşama aşama olur. Bunu yerine getirmek için bazı ana kurallar aşağıda verilmiştir. Ağacın tamam olarak kabul edileceğini kesin olarak bilmek zordur. Hataya neden verebilecek hiçbir önemli neden atlanmamalıdır. Ön listenin bütün noktaları kapsayıp kapsamadığını görmek için ilk kontrol yapılmalıdır.

5.Sonuçları Değerlendir

Tamamlanmış ağaç değerlendirilir ve kararlar verilir. Analizin amacına göre, bu aşama birkaç farklı basamak içerebilir.

Sonuçların direkt değerlendirmesi: Ağaç, tepe olayın hangi değişik şekillerde oluşabileceği hakkında sıkıştırılmış bir görüntü sağlar. Aynı zamanda mevcut koruyucular (güvenlik koruyucuları) hakkında bilgi verir. Tepe olayın oluşmasına direkt neden olabilecek bazı hatalar için kontrol yapılabilir.

Minimum kesme setlerinin bir listesinin hazırlanması: Kesme seti birlikte tepe olaya neden olabilecek temel olay yığındır. Minimum kesme seti, kendi içinde başka kesme seti bulundurmeyen settir.

Minimum kesme setlerinin derecelemesi: Özel ilgi gösterilmesi gereken hata kombinasyonları, minimum kesme setleri temelinde değerlendirilebilir ve derecelendirilebilir.

İhtimallerin hesaplanması: Hata ağacının klasik uygulamasıdır. Dip olaylar için ihtimaller hakkında bilgi varsa, veya tahmin edilebiliyorsa, tepe olayın olma olasılığı minimum kesme setleri listesinden hesaplanabilir.

Sonlandır

Sonuç, varsayımlar hakkında bilgi veren bir özet içerir. Sadece hata ağacı, anlaması ve yorumlamak zor olabileceği için yeterli değildir. Muhtemelen analiz üzerine kurulu birkaç sonuç yazılabilir.

Ana Kurallar

Hata ağacını oluştururken, Tablo 2-20'de gösterilen ana kurallardan faydalanılabilir. 1-7 arasındaki kurallar ağacın inşa aşamasında uygulanır. 8-10 arasındaki kurallar zaman zaman ağacın geçerli mantıksal yapısı olup olmadığını test etmek için kullanılır.

Tablo 2-20: Hata ağacını inşa ve test etmek için genel kurallar.

1. Sağlam olaylar ve durumlar ile çalış. Bunlar, ya doğru ya da yanlış olabilen olay anlatımlarının formunda gösterilmelidirler.
2. Olayı daha sağlam ve temel olan başka bir olay olarak oluştur.
3. Olayı daha basit olaylara böl (VEYA kapısı).
4. Üzerinde çalışılan olayın oluşması için etkileşmesi gereken nedenleri belirle.
5. Tetikleyici olayı güvenlik fonksiyonu ile ilişkilendir (VE kapısı).
6. Sık şekilde alt gruplar oluştur, tercihen çiftlere bölerek.
7. Her kapının üzerine başlık yaz.
8. Kaba varsayımlar yapma, ve az inandırıcı olan düşüncelerin (açık olmayan varsayımlar) analizi kontrol etmesine izin verme.
9. Mantıklı ve yapı açısından düşün.
10. İnşa aşamasında zaman zaman ağacın mantığını test et. Dipteki olaylardan başla ve onların oluştuğunu varsay. Sonuçlar ne olacaktır?

Kurallar listesinin bir kısmı Henley ve Kumamoto (1981) tarafından yapılan açıklama üzerine kuruludur. Diğer kaynak ise acemilerin Hata Ağacı Analizi üzerine ilk çalıştıkları zaman karşılaştıkları sorunların yazarın deneyimine göre yazılması ile oluşmuştur.

Sonuç olarak FTA, hatanın kök nedenine bir yol açmak için kullanılabilir. FTA, istenen değişikliklerin sorunu tamamen çözmesini temin etmek ve başka sorunlara neden olmamasını sağlamak için (yani bir sorunu çözerken diğerine neden olmamak için) şikayetleri ve sapmaları bunlarla ilgili kök nedenleri anlamak için kullanılabilir. Hata Ağacı Analizi, çoklu faktörlerin verilen belirli bir konuyu nasıl etkilediğinin değerlendirilmesi konusunda etkin bir araçtır. Bir FTA çıktısı, hata modlarının görsel bir gösterimini de içerir. Bu gerek risk değerlendirmeleri gerekse takip programlarının geliştirilmesinde faydalıdır¹³⁰.

2.5.7.8. Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları

Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (HACCP), ürün kalitesi, güvenilirliği ve güvenliğinin sağlanması için sistematik, proaktif ve koruyucu bir araçtır (bakınız WHO Teknik Rapor Seri No 908, 2003 Ek 7). HACCP; tasarım, geliştirme, üretim ve ürünlerin kullanımından kaynaklanan tehlikelerin risk ya da olumsuz sonuçlarını analiz etmek, değerlendirmek, önlemek ve kontrol etmek için teknik ve bilimsel prensipler uygulayan yapılandırılmış bir yaklaşımdır.

HACCP, özellikle gıda sektöründe yaygın olan ve gıda ürünlerinin güvenliğinde garanti sağlayan sistematik bir yaklaşımdır. Hammaddeden son ürüne kadar bilimsel kontrollerin uygulanmasıyla gıdaların neden olduğu tehlikelerin önlenmesine odaklı bir sistemdir.

Yaklaşık 40 yıl önce FDA, Amerika uzay programındaki astronotların uzayda tüketecekleri gıda maddelerinin güvenliğini sağlamak amacıyla gıda güvenliği programı geliştirmiştir. 1971 yılında NASA ve Amerikan Ordusu Araştırma Laboratuvarlarında geliştirilerek Amerika Birleşik Devletleri Milli Gıda Konferansında tanıtılmıştır. 1974 yılında ise detaylarıyla ilk olarak uygulanmaya başlamıştır. Başlangıçta imalat sanayinde uygulanmış olan sistem, üretici ve tüketici arasında yer alan tüm pazarlama faaliyetlerinde uygulanmaya başlanmıştır.

HACCP, temel 3 ihtiyaçtan doğmuştur; gıdalardan kaynaklanan hastalıkların artması ve daha önceki dönemlere göre daha hızlı yayılması; gıda endüstrisinde yaşanan hızlı büyüme, ürün çeşitliliği, yurt içi ve ithal işlenmiş ürünlerin giderek artması; FDA'nın eyalet ve yerel yönetimlerin gıda güvenliğini sağlamada sınırlı kaynağa sahip olmasıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde başlangıçta konserve ürünleri için yönetmelik çıkmış, daha sonra ise su ürünleri ve içecekler için yönetmelik yürürlüğe girmiştir. Uluslararası ticaretin gelişmesi ve Kodeks Komisyonu'nun HACCP'yi uluslararası gıda güvenlik standardı olarak benimsemesi ile daha yaygın olarak yasal uygulanmanın başlaması için ürün grupları bazında HACCP planı geliştirilmiştir.

FDA, tüm gıda ürünlerinde hem yurt içi hem de ithal ürünlerde HACCP basamakları tespit etmektedir ve uygulanabilir basamaklar için pilot HACCP programlarını gönüllü işletmelerde yürütmektedir. Pilot uygulamalar hâlâ peynir, dondurulmuş hamur, hazır salata, ekmek, un ve diğer bazı ürünlerde devam etmektedir. Yasalar ürün bazında çıkarıldığı gibi işletme büyüklüğü de dikkate alınarak

hazırlanmaktadır ve 21 Ocak 2003'te su ürünleri ve içeceklerde büyük işletmeler için yasa çıkarılmış ve 20 Ocak 2004'te de küçük işletmeler için yasanın yürürlüğe gireceği belirlenmiştir. Kanada, Yeni Zelanda, Japonya'da da uygulama oldukça yaygın ve yasal boyutta yapılmaktadır. HACCP sistemi düzenlenerek 7 basamakla tanımlanmıştır (www.kkgm.gov.tr). Bunlar;

1. Risk Analizi: Tüketicinin maruz kalacağı gerçek ve potansiyel tehlikelerin hangi safhada meydana gelebileceğinin uzmanlar tarafından belirlenmesi.
2. Kritik Kontrol Noktalarının Belirlenmesi: Üretimden tüketim sürecinin herhangi bir noktasında kontrolün yapılmaması veya gözden kaçırılması sonucu oluşabilecek fiziksel, biyolojik ve kimyasal tehlikelerin belirlenmesi.
3. Belirlenen her bir kritik kontrol noktasında önlemler için kriterlerin belirlenmesi, kritik sınırların saptanması.
4. Kritik kontrol noktalarıyla belirlenen uyarı ve önlemlerin uygulanabilmesi için yöntemlerin saptanması.
5. Belirlenen sınırlardan (kriterlerden) sapmaların kontrol altına alınarak düzeltilmesi.
6. Doğrulama prosedürlerinin/yöntemlerinin oluşturulması.
7. Belgeleme ve kayıt tutmanın sağlanması.

HACCP her üretim dalında uygulanabilir bir sistemdir, fakat her ürün için standart bir reçete söz konusu değildir. Her ürün için yeniden düzenlenmesi gerekir. Çünkü, her ürünün işleme tekniği, hammadde, depolama, ambalajlama ve taşıma aşamasında farklı riskler içermektedir. Ayrıca, ürünün hedef kitlesi için risk sınırları da farklıdır. Yetişkinlerin, bebeklere ve yaşlılara göre toleransı ve risk düzeyleri de mutlaka farklı olacaktır.

Gıda güvenliğini sağlamak için etkin bir yöntem olan HACCP, gerek işletmeye, gerek tüketiciye ve de ülkeye önemli avantajlar sağlar;

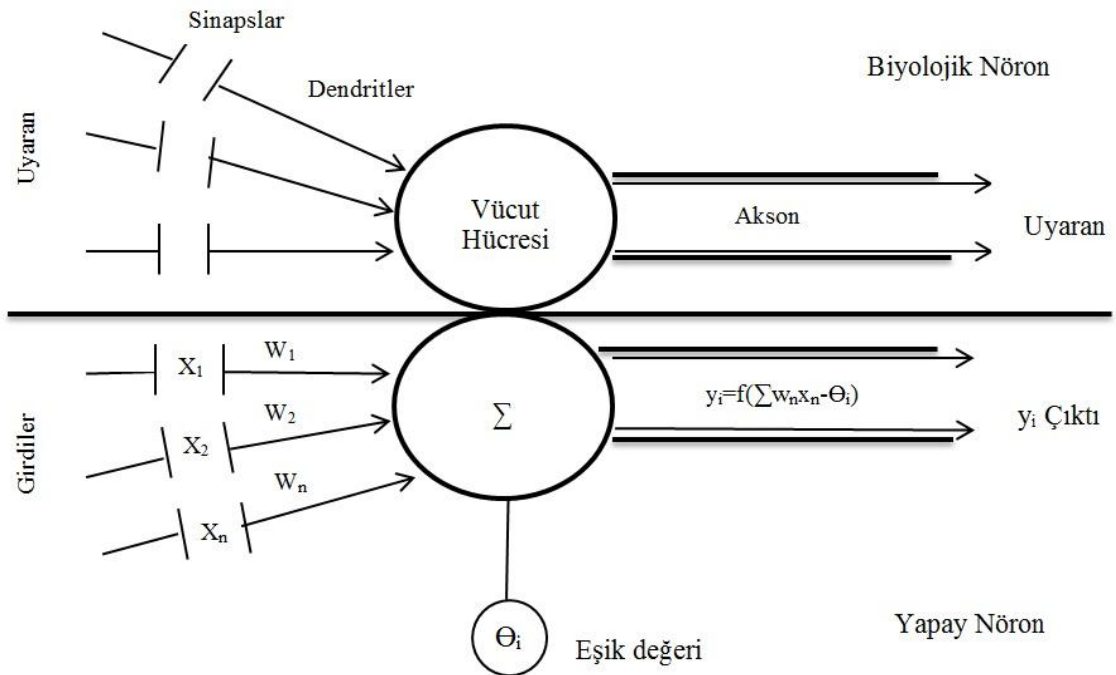
- ✓ Gıda endüstrisine eleman yetiştirme, tüketiciyi bilinçlendirme yönünde yaptırımlarıyla iyi bir eğitim programı sunar,
- ✓ Tehlike önlemeye dayandığı için ürün kayıplarını azaltarak hatalı ürün riskini elimine eder ve maliyetleri düşürür,

- ✓ Ürünün pazarlama gücünü artırır ve müşteri güvenini kazandırarak pazarda rekabet avantajı yaratır,
- ✓ Tüketicinin güvenilirlik kontrolü yapma çabası ve riskler hakkında endişeleri azalacağından tüketici faydasını artırır,
- ✓ Tüketicilerin ve işverenlerin gıdalardan doğan hastalıklar karşısında ekonomik kayıplarını da azaltır,

Sonuç olarak HACCP; fiziksel, kimyasal ve biyolojik tehlikelerle (mikrobiyolojik kirlilik de dahil) ilgili risklerin belirlenip yönetilmesinde kullanılabilir. HACCP, ürün ve proses anlayışının kritik kontrol noktalarının belirlenmesini desteklemek için yeterince kapsamlı olması halinde son derece faydalıdır. HACCP analizinin sonucu, sadece üretim prosesinde değil, diğer yaşam döngüsü aşamalarında da kritik noktaların takibini kolaylaştıran bir risk yönetim bilgisidir^{128,131}.

2.5.8. Yapay Sinir Ağları

Yapay sinir ağları (ANN), biyolojik sinir ağlarını taklit eden bilgisayarlı hesaplama sistemleridir. Biyolojik sinir ağları, ana bileşenleri nöronlar ve sinaps bağlantıları vasıtasıyla diğer nöronlardan sinyal veya uyarı alabilen elektrokimyasal olarak uyarılabilen hücrelerdir (Şekil 2-30).



Şekil 2-30: Bir biyolojik nöron ile yapay nöronun karşılaştırılması.

Uyaran, dendritler üzerinden alınır ve vücut hücresine iletilir. Eğer uyaranlar yeterince yoğun ise, nöron akson üzerinden sinapslar vasıtasıyla bir sonraki nörona iletilen başka uyaranlar üretir.

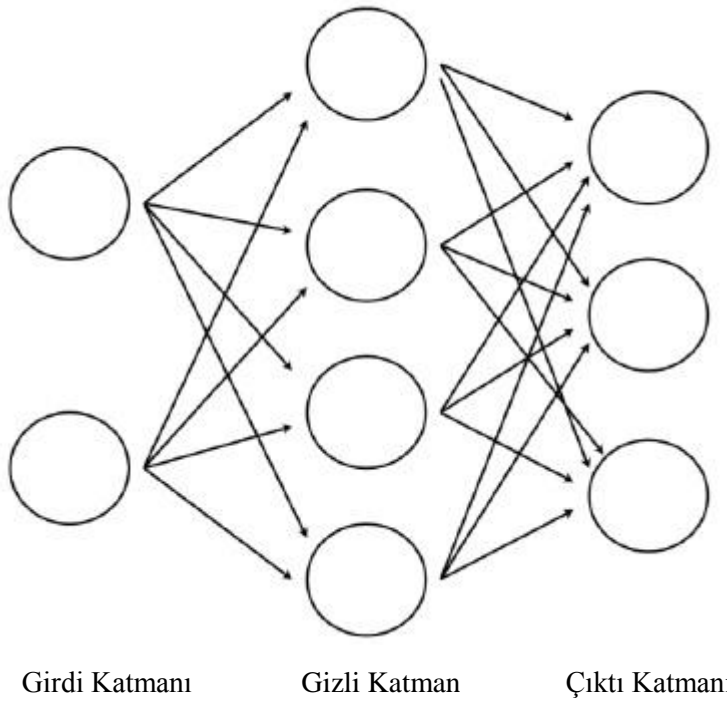
X = Girdi değişkeni; W = Girdinin ağırlığı; Θ = İç eşik değeri; f = transfer fonksiyonu.

Yapay sinir ağı mimarisi, algılayıcı: “tekil nodlar” veya “yapay nöronlar” olarak adlandırılan özgün işleme elemanları birleşiminin birbirine bağlanmış bir halidir (Şekil 2-19). Her bir yapay nöron, komşu nod’dan bir veya daha fazla girdiyi alır. Bu girdi bilgisini işler ve bir sonraki nod’a iletilecek bir çıktı üretir. İki birim arasındaki bağlantının gücü, verilen bir problemi çözmek veya yorumlamak için bilgisayar hesaplamalı bir yaklaşım tarafından tanımlanmak zorunda olan “ağırlık, w ” olarak adlandırılır. Çıktı hesaplanırken, girdi bilgisinin (X_i) pozitif ya da negatif olarak ağırlığı bulunur. Hesaplama yaklaşımı, çıktı hareketini taklit etmek için bir iç eşik değeri (Θ) atamak zorundadır. Her bir nod’da, kendi eşik değeri tarafından ayarlanan bir sonuç vermek için girdi değerleri (X_n), ilgili ağırlık (W_n) değerleri ile çarpılır. Daha sonra çıktı, doğrusal olmayan ağırlıklı toplamı kullanan “transfer fonksiyonu” veya “aktivasyon fonksiyonu” (f) olarak adlandırılan fonksiyon yardımıyla belirlenir (2-5).

$$y_i = f(\sum w_n x_n - \Theta_i) \quad (2-5)$$

Çeşitli yapay nöronları (yüzlerce ve binlerce) veya basit nod’ları birbirine bağlayarak karmaşık bir yapay sinir ağı elde edilebilir. Şekil 2-31, en popüler ve başarılı ağ mimarilerinden birinin topolojisini göstermektedir. Bu ağ mimarisi, biri girdi katmanı, biri de sadece bir gizli katmanı olan bir çıktı katmanı olmak üzere toplamda üç basit katmandan oluşan Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP) ağdan oluşmaktadır¹³².

Yapay sinir ağları, bilgisayar programı yazılmasına gerek olmadan uzman sistemler geliştirmeye izin veren matematiksel model tanımlama araçlarıdır. Bu olanak sayesinde ANN konusunda uzman olmayan, ancak kendi alanında uzman olanlar tarafından kolaylıkla kullanılabilir hale gelmiştir. Bu teknoloji sayesinde, ihtiyaçların giderilmesi için formülasyon bileşimlerini tahmin eden uzman sistemler geliştirmek mümkün olmaktadır.



Şekil 2-31: Bir gizli katmana sahip çok katmanlı bir algılayıcı.

Yapay sinir ağı, biyolojik sinir ağını taklit eden matematiksel bir modeldir. İnsan beyni birçok nörondan oluştuğu gibi yapay sinir ağı da birçok nod veya yapay nöronlardan oluşmaktadır. Bu nodlar girdi sinyali almak, bunları işlemek ve çıktı sinyali üretmek ile görevlidirler¹³³.

ANN, insan beyninin bazı nörolojik işlem yeteneklerini taklit etme üzerine odaklanan bilgisayar teknikleridir. Aslında ANN, karar verme sürecinin tamamlanmasından sorumlu olan ve nöron olarak adlandırılan işlemci ünitelerin birbirine bağlı ağlarıdır¹³⁴. ANN'ler onlara sunulan bilgide karışık ve latent örnekleri algılama ve ayırt etme yeteneğine sahiptirler. ANN'lerin bu özellikleri, sunulan verilerden latent bilgiyi çekip alabilmeleri, modelleme ve tahmin amaçları için kullanımında çok güçlü araçlar olduklarını kanıtlamakta ve birçok disiplinde kullanılmaları için büyük bir potansiyel sunmaktadır. ANN, birçok bilgisayar bilimcisinin dikkatini çekmiştir ve birçok bilim, mühendislik ve iş alanlarında pek çok problemin çözümünde başarıyla uygulanmıştır^{135,136}.

Bütün organizmalar arasında insanın nörolojik işlem yeteneği tamamen benzersizdir. Bu yeteneğin makina aracılığıyla taklit olasılığı, özellikle belli bir miktarı,

arzu edilmektedir ve bu istek ANN'lerin gelişimine yol açmıştır. ANN, çevresel bilgiye uyumlu cevaplar geliştirebilen paralel işlemci sistemlerdir. Ayrıca, yüksek miktarda paralellik potansiyeli taşır ve örnek-örnek haritalama, örnek sınıflandırma ve örnek tamamlama içeren problemlerin çözümünde üstündür. Performanslarının geleneksel uygulamalara göre üstünlüğü gösterilmiştir¹³⁵.

2.5.8.1. Gen Ekspresyon Programlama

Son yıllarda matematik ve bilgisayar bilimlerinde yaşanan gelişmeler, sorunların çözümünde kullanılacak "Sinir Ağı" programlarının geliştirilmesine yardımcı olmuştur. Yapay zeka, insan beyninin çalışma prensibine benzer şekilde ileri düzeyde ve akıllıca hesaplamalar yapabilme yeteneği olan yazılımların geliştirildiği bir bilgisayar bilimi olarak tanımlanır. Yapay Sinir Ağları (ANN), Gen Ekspresyon Programlaması (GEP) ve bulanık mantık, üretim prosesleri boyunca gerekli olan veriler için deneysel bir alan tasarlanmasına yardımcı olan bilgisayar temelli sistemlerdir. ANN'nin en büyük özelliği, aralarında doğrusal ilişki bulunmayan veri setleri için umut vaad eden bir modelleme tekniği olmasıdır. GEP ise, karmaşık ve çok boyutlu araştırma alanlarında en güçlünün ayakta kalması (doğal seleksiyon) prensibine dayanarak en uygun bütünsel çözümler üreten bir işlemler sürecidir¹³⁷.

GEP, genetik programlamanın bir koludur ve her ikisi de evrimsel bilgisayar bilimleri diye adlandırılan daha büyük bir aileye bağlıdır. Evrimsel bilgisayar bilimlerinde, yüksek ihtimal seviyesinde veri gereksinimlerinin tatmin edici olmasını sağlamak için çeşitli gruplardan rasgele olarak üyeler seçilir. Her bir bireysel üye, eğitim setlerine ne oranda uyduğuna göre değerlendirilir. En iyi olası çözümler, yeni bir kuşak yaratılmasına yardım eder. Bu yeni kuşak, ya bir sonraki kuşağa ait bir birey yaratmak için farklı çözümlerin çeşitli bileşenlerinin bir araya getirilmesi yöntemini kullanarak ya da başkalaşım geçirme yöntemini kullanarak oluşturulur. Birkaç farklı grup seçilebilir ve uygun bir popülasyonun boyutuyla ilgili spesifikasyonlar oluşturulabilir.

Bu şekilde popülasyonlar, deneysel verilere daha iyi uyma gereksinimini karşılayacak şekilde geliştirilir. Oluşturulan herhangi bir modelin evrimi, birkaç yeni kuşaktan sonra tamamlanır. Eğitim verilerinin kalitesi ve modellemede kullanılan parametreler ya da proseslerin her ikisi de, elde edilecek son modelin kalitesinde ayrı ayrı rol oynarlar¹³⁸.

Gen Ekspresyon Programlaması ya da diğer adıyla genetik algoritma (GEP), farklı şekil ve büyüklükteki karmaşık sinir ağlarını (fenotip) haritalandıran sabit uzunluktaki doğrusal kromozomları (genotip) kullanarak bütünsel ağ tetiklemesi başlatan bir işlem süreci (algoritma) olarak ifade edilmiştir. Şu ana kadar ilaç formülasyonlarının optimizasyonunda GEP'in kullanıldığı çok az çalışma bulunmaktadır. GEP ile kurulan optimizasyon modelinde, programa girilen deney verilerinden bileşenlerin kullanıldığı miktarlar ve proses koşullarına göre çıktıların aldığı değerler “Eğitim” aşamasında program tarafından öğrenilir. Sonrasında kurulan model ile çıktılarının nasıl olması istendiği tanımlanarak olması gereken girdi değerleri bulunabilir.

Aksu B. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, farklı katı-lipid nanopartikül formülasyonları GEP modellemesi kullanılarak geliştirilmiş ve optimizasyonu yapılmıştır. Çalışmada katı-lipid tipi ve yüzdesi, yüzey aktif madde tipi ve yüzdesi ile yardımcı yüzey aktif madde yüzdesi girdi değişkenleri olarak, ortalama partikül boyutu, zeta potansiyeli ve polidispersite indeksi çıktı değişkenleri olarak tanımlanmıştır. Çalışmada elde edilen deney verileri INForm programına girilerek “Eğitim” kısmında programa öğretilmiştir. Kurulan model kullanılarak partikül boyutunun 500 nm'nin altında, polidispersite indeksinin 0,5'in altında ve zeta potansiyelinin ± 30 mV'un üstünde istendiği optimizasyon parametreleri girilerek optimum formül belirlenmiştir¹³⁹.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deksketoprofen trometamol (Hubei Huangshi Shixing Pharmaceutical Co., Ltd / Çin)

Deksketoprofen trometamol (Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş. / Türkiye)

Kısmi prejelatinize nişasta (Starch 1500-LM, Colorcon / Amerika)

Mikrokristalin selüloz (Avicel PH102, JRS Pharma / Almanya)

Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200, Degussa, Almanya)

Sodyum nişasta glikolat Tip A (Primojel, DMV-Fonterra Excipients / Hollanda)

Gliserol distearat (Precirol ATO 5, Gattefosse / Fransa)

Gliseril dibehenat (Compritol 888 ATO, Gattefosse / Fransa)

Sodyum stearil fumarat (PRUV, JRS Pharma / Amerika)

Opadry White 03J280000 kaplama maddesi (Colorcon / Amerika)*

3.1.2. Kullanılan Ekipmanlar

GEA SP 15 kübik karıştırıcı / İngiltere

Korsch eksantrik tablet baskı makinesi / Almanya

Glatt SIEB GS 60 öğütücü / Almanya

30 ve 40 mesh el eleği / Türkiye

Glatt GMPCI Minicoater kaplama makinesi / Almanya

Sartorius CP225D hassas terazi / Kuzey Amerika

Sartorius CP4202S-OCE terazi (0 - 4200gr) / Kuzey Amerika

Mettler HR83-P Halojen Nem Tayin Cihazı

Copley Scott Volumeter yağın yoğunluk ölçer / İngiltere

Copley BEP2 Yağın açısı ölçer / İngiltere

*Opadry White 03J280000 içeriği: Hidroksipropilmetilselüloz, propilen glikol, polietilen glikol 6000, titanyum dioksit.

Sotax TD1 sıkıştırılmış yoğunluk ölçer / İsviçre

Sotax FT2 ufalanabilirlik ölçme cihazı / İsviçre

Sotax HT1 tablet test cihazı / İsviçre

Malvern MasterSizer 2000 partikül boyutu ölçüm cihazı / İngiltere

Distek Evolution 6100 UV-VIS Spektrofotometre / Amerika

Agilent Technologies 1200 HPLC / Amerika

3.1.3. Kullanılan Bilgisayar Yazılımları

Word 2010 (Microsoft)

Excel 2010 (Microsoft)

Minitab 17.1.0 (LEAD Technologies, Inc.)

INForm V5.1 (Intelligensys Ltd.)

3.2. Yöntemler

3.2.1. Etkin Madde Fiziksel Özellikleri

Deksketoprofen Trometamol etkin maddesi, Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaleti, Huangshi şehrinde bulunan Huangshi Shixing Pharmaceutical Co., Ltd. firmasından temin edilmiştir. Kullanılan etkin maddenin üretici parti numarası "20110401" şeklindedir. Deksketoprofen Trometamol potansı %68,2'dir ve dolayısıyla birim dozaj formunda 25 mg Deksketopropene denk gelmesi için $25/0,682 = 36,66$ mg deksketoprofen trometamol kullanılması gerekmektedir. Tez çalışmasında Huangshi Shixing kaynağı ile yapılan çalışmalar sonrasında oluşturulan en uygun formül, yerli ilaç firması Mustafa Nevzat İlaç Sanayi Şekerpınar tesisinde üretilen ve çok daha büyük partikül boyutuna sahip etkin maddeye de uygulanacak ve analizleri yapılacaktır.

3.2.1.1. Etkin Madde Toz Numunesinin Carr İndeksi Tayini

Kullanılan etkin madde kaynaklarına ait toz numunelerinin yığın ve sıkıştırılmış yoğunlukları, Yöntem 3.2.3.1. ve 3.2.3.2.'de belirtildiği gibi tayin edilir. Sonra bu değerler kullanılarak Yöntem 3.2.3.3.'de belirtilen denklem 3-3'e göre sıkıştırılabilirlik değeri (%Carr indeksi) hesaplanır. Bu şekilde kullanılacak etkin maddenin formüle edilmeden önceki akış özelliği hakkında fikir sahibi olunur.

3.2.1.2. Etkin Madde Partikül Büyüklüğü Tayini

Scirocco 2000 kuru toz dispersiyon numune ünitesi bulunan Malvern MasterSizer 2000 cihazı kullanılarak lazer difraksiyon metodu ile kuru analiz yapılmıştır. Numune haznesi ve eleğin kuru, sabit ve temiz olduğu kontrol edilir. Bilya kullanılmaz. Numune haznesine 500 mg etkin madde yerleştirilir. Cihaz yazılımında numune ünitesi seçeneği “Ceramic Venturi” olarak seçilir. Aşağıda verilen yöntem parametreleri girildikten sonra ölçüm yapılır (Tablo 3-1).

Tablo 3-1: Malvern MasterSizer 2000 partikül boyut ölçümü yöntem parametreleri.

Metot Parametresi	Değer
Malzeme adı	Glass beads (typical)
Refraktif index değeri (Refractive index)	1,52
Absorpsiyon (Absorption)	0,00
Model	Genel kullanım (General purpose) İnce toz (Fine powder mode)
Hesap hassasiyeti (Calculation sensitivity)	Geliştirilmiş (Enhanced)
Ölçüm zamanı (Measurement time)	15 saniye
Arka alan ölçüm zamanı (Background time)	15 saniye
Karartma sınırları (obscuration limits)	Lower limit 0,5 Upper limit 6,0
Örnek tablası (Sample tray)	Genel kullanım (General purpose)
Vibrasyon besleme hızı (Vibration feed rate)	%50
Dağıtıcı hava basıncı (Dispersive air pressure)	2 bar

3.2.2. Formülasyon Çalışmaları

Formülasyon geliştirme çalışmalarında çekirdek tablet ağırlığı, referans ürün Arveles 25 mg Film Tablet ile benzer olacak şekilde 260 mg olarak seçilmiştir (Arveles 25 mg film kaplanmış tabletin ağırlığı yaklaşık 270 mg'dır). Gerçekleştirilen tüm deneme formülasyonlarında etkin maddenin kullanım oranı %14,19 olacak şekilde sabittir. Kullanılan tüm yardımcı maddelerin tablet hazırlanmasında kullanıldığı işlevleri ve önformülasyonda dahil olmak üzere tüm deneme formülasyonlarındaki kullanım oranları Tablo 3-2’de özetlenmiştir.

Tablo 3-2: Deksketoprofen trometamol film tablet bileşiminde kullanılan yardımcı maddelerin işlevleri ve kullanım oranları.

Yardımcı Madde	İşlev	Kullanım Oranı (%)
Kolloidal Silikon Dioksit (Aerosil 200)	Akış düzeltici	0 – 1,0
Kısmi Prejelatinize Nişasta (Starch 1500-LM)	Bağlayıcı	15,0
Mikrokristalin Selüloz (Avicel PH 102)	Dolgu maddesi	62,81 – 65,81
Sodyum Nişasta Glikolat (Primojel)	Dağıtıcı	4,0
Gliserol Distearat (Precirol ATO 5)	Kaydırıcı	1,0 – 4,0
Gliseril Dibehepat (Compritol 888 ATO)	Kaydırıcı	1,5 – 4,0
Sodyum Stearil Fumarat (PRUV)	Kaydırıcı	1,5 – 4,0
Opadry White 03J280000	Kaplama maddesi	3,5 – 4,0

3.2.2.1. Önformülasyon

Deksketoprofen Trometamol 25 mg tablet dozaj formundaki Menarini firmasına ait (Türkiye’de ruhsat sahibi UFSA İlaç’dır) referans ilaç Arvels 25 mg Film Tablet’in kaplama maddeleri dışındaki kalitatif bileşimi; deksketoprofen trometamol, mikrokristalin selüloz, mısır nişastası, sodyum nişasta glikolat ve gliserol distearat şeklindedir⁸. Mevcut bilgi, “Huangshi Shixing kaynaklı deksketoprofen trometamol içeren tabletlerin yaş granülasyon yöntemi ile üretilmesi halinde, 40°C, %75 bağıl nem olan hızlandırılmış stabilite şartlarında, 6 ay sonunda toplam safsızlık değerlerinin başlangıçtaki 6-7 katı gibi yüksek değerlerde olduğu” şeklindedir. Bu nedenle, deksketoprofen trometamol etkin maddesinin yaş granülasyon yöntemi ile üretilmesi halinde, impüritesinin arttığı tahmin edildiği için üretim yöntemi olarak direkt baskı veya briket baskı şeklinde kuru granülasyon yöntemi düşünülmüştür.

Seçilen yardımcı maddelerin konsantrasyonları, direkt baskı için tavsiye edilen oranlar dikkate alınarak İlaç Yardımcı Maddeleri El Kitabı’ndan alınmıştır⁹. Aynı şekilde yardımcı maddelerin tipi de, direkt baskıya uygun olacak şekilde seçilmiştir. Mikrokristalin selüloz olarak 90 mikron ortalama partikül büyüklüğündeki iyi akışlı Avicel PH 102, mısır nişastası olarak 50 – 150 mikron partikül boyut aralığında olan iyi akışlı Starch 1500-LM kullanılmıştır. Shixing kaynaklı deksketoprofen trometamol, zımba ve mühre yüzeylerine çok yapışan yaklaşık 12 mikron ortalama partikül

büyükliğünde bir madde olduğu için yapışmayı azaltacağı düşünülerek Starch 1500'ün düşük nemli tipi Starch 1500-LM kullanılmıştır.

Öncelikli amaç, direkt baskı veya briket baskı gibi kuru granülasyona uygun şekilde bir toz akışı olan, zımba ve mühre yüzeylerine yapışmayan sağlam bir formülasyon elde etmektir. Bu nedenle, önformülasyon çalışmasında referans ürün Arveles 25 mg Film Tablet'in formül içeriğinden farklı olarak etkili bir akış düzeltici olan kolloidal silikon dioksidin (Aerosil 200) çeşitli oranları, briket baskının olduğu ve olmadığı proseslerde denenmiştir (Tablo 3-3). Ayrıca yapılan denemelerin sonuçlarına göre daha iyi bir değerlendirme yapabilmek için etkin madde içermeyen ve direkt baskı ile hazırlanan bir plasebo da önformülasyon denemelerine dahil edilmiştir.

Tablo 3-3: Deksketoprofen trometamol tablet önformülasyon tasarım tablosu.

Deneme Sırası	Faktörler		Birim Formül (%)				
	Briket Baskı	Aerosil 200 (%)	Deksketoprofen trometamol	Avicel PH 102	Starch 1500-LM	Primojel	Gliserol Distearat
Plasebo (Direkt Baskı)	Yok	0	İçermez	65,81	15,00	4,00	1,00
Deneme-01	Yok	0	14,19	65,81	15,00	4,00	1,00
Deneme-02	Var	0	14,19	65,81	15,00	4,00	1,00
Deneme-03	Yok	0,5	14,19	65,31	15,00	4,00	1,00
Deneme-04	Var	0,5	14,19	65,31	15,00	4,00	1,00
Deneme-05	Yok	1,0	14,19	64,81	15,00	4,00	1,00
Deneme-06	Var	1,0	14,19	64,81	15,00	4,00	1,00

Tablo 3-3'de sunulan tüm önformülasyon denemelerine yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk, Carr indeksi, Hausner oranı, yığın açısı, tablet ağırlık sapması, dağılma süresi, ufalanabilirlik ve sertlik gibi fiziksel testler yapılmıştır. Ancak sadece Deneme-01'e, bu fiziksel testlere ek olarak çözünme hızı, miktar ve safsızlık tayini testleri de yapılmıştır. Bu şekilde mevcut bilgi ve literatürden yararlanılarak oluşturulan ön formül (Deneme-01) ile ilerlemenin uygun olup olmayacağı görülecektir. Deneme-01'in kimyasal testleri uygun, ancak fiziksel testlerinde uygunsuzluklar görüldüğü için

bu formül ile ilerleme kararı alınmıştır. Bu yüzden formülasyon çalışmalarında Kritik Kalite Özellikleri (CQA) olarak Carr indeksi, tablet ağırlık sapması, ufalanabilirlik ve dağılma süresi gibi fiziksel özellikler alınmıştır.

Gerçekleştirilen önformülasyon çalışmalarına göre akıcılık açısından en iyi sonuç veren formülasyonlarda Aerosil 200 oranının %0,5 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca briket baskı uygulanmasının, akıcılığı önemli oranda arttırdığı ve yapışma sorununu az miktar azalttığı gözlenmiştir.

3.2.2.2. Tasarım Alanının Belirlenmesi

Deksketoprofen film tablet tasarımı için olabilecek muhtemel CPP, CMA ve CQA'lar aşağıda liste halinde sunulmuştur (Tablo 3-4).

Tablo 3-4: Deksketoprofen film tablet tasarımında olabilecek muhtemel CPP, CMA ve CQA'ların listesi.

Muhtemel CPP'ler	Muhtemel CMA'lar	Muhtemel CQA'lar
El eleği mesh boyutu	API kaynağı	<i>Carr indeksi</i>
Karıştırıcı tipi	API ortalama partikül boyutu	<i>Tablet ağırlık sapması</i>
Karıştırma süresi	API partikül boyut dağılımı	<i>Dağılma süresi</i>
Karıştırıcı dönüş hızı	Avicel PH 102 yüzdesi	<i>Ufalanabilirlik</i>
Kaydırıcı ile karıştırma süresi	Avicel PH 102 partikül boyutu	Yığın açısı
Tablet baskı kuvveti	Avicel PH 102 nemi	Tablet sertliği
Tablet baskı makinesi hızı	Starch 1500-LM yüzdesi	Toz karışım homojenitesi
<i>Briket baskı uygulanması</i>	Starch 1500-LM partikül boyutu	Kütle tekdüzeliği
Öğütücü elek gözenek boyutu	Starch 1500-LM nemi	İçerik tekdüzeliği
Öğütücü elek gözenek şekli	Primojel yüzdesi	Çözünme hızı
Öğütücü dönüş deviri	Primojel nemi	Miktar
	Aerosil 200 yüzdesi	Safsızlıklar
	<i>Kaydırıcı tipi</i>	
	<i>Kaydırıcı yüzdesi</i>	

Önformülasyon aşamasında belirtildiği gibi API kaynağı olarak Huangshi Shixing kaynaklı deksetoprofen trometamol kullanılmıştır. Ayrıca referans ürün Arveles 25mg Film Tablet ile aynı kalitatif içeriğe sahip olan önformülasyon denemesi Deneme-01'e kontrol serisi olarak Tablo 3-4'de belirtilen testlerden içerik tekdüzeliği

dışında tüm CQA testleri uygulanmıştır. Yapılan tüm bu testlerin sonuçları, referans ürün Arveles ile karşılaştırmalı olarak Bulgular bölümünde sunulmuştur (Arveles'e içerik tekdüzeliği ve tozlara uygulanan testler dışında tüm CQA testleri uygulanmıştır).

Arveles tablete yapılan testler; görünüş, tablet kütle tekdüzeliği, çap ve kalınlık ölçümü, dağılma süresi, ufalanabilirlik, tablet sertliği, çözünme hızı, miktar ve safsızlık tayini şeklindedir. Bölüm 4.3.7. – 4.3.9.'da verilen sonuçlardan görüleceği üzere, %55,1 benzerlik oranı çıkan çözünme hızı da dahil olmak üzere, miktar ve safsızlık tayini testlerinin Deneme-01 sonuçları, referans ürün Arveles ile benzerlik gösterir ve kabul edilebilir limitler içerisindedir. Ancak fiziksel test sonuçlarından bazıları uygun bulunmamış olup, zımba ve mühre yüzeylerine aşırı bir yapışma da gözlenmiştir.

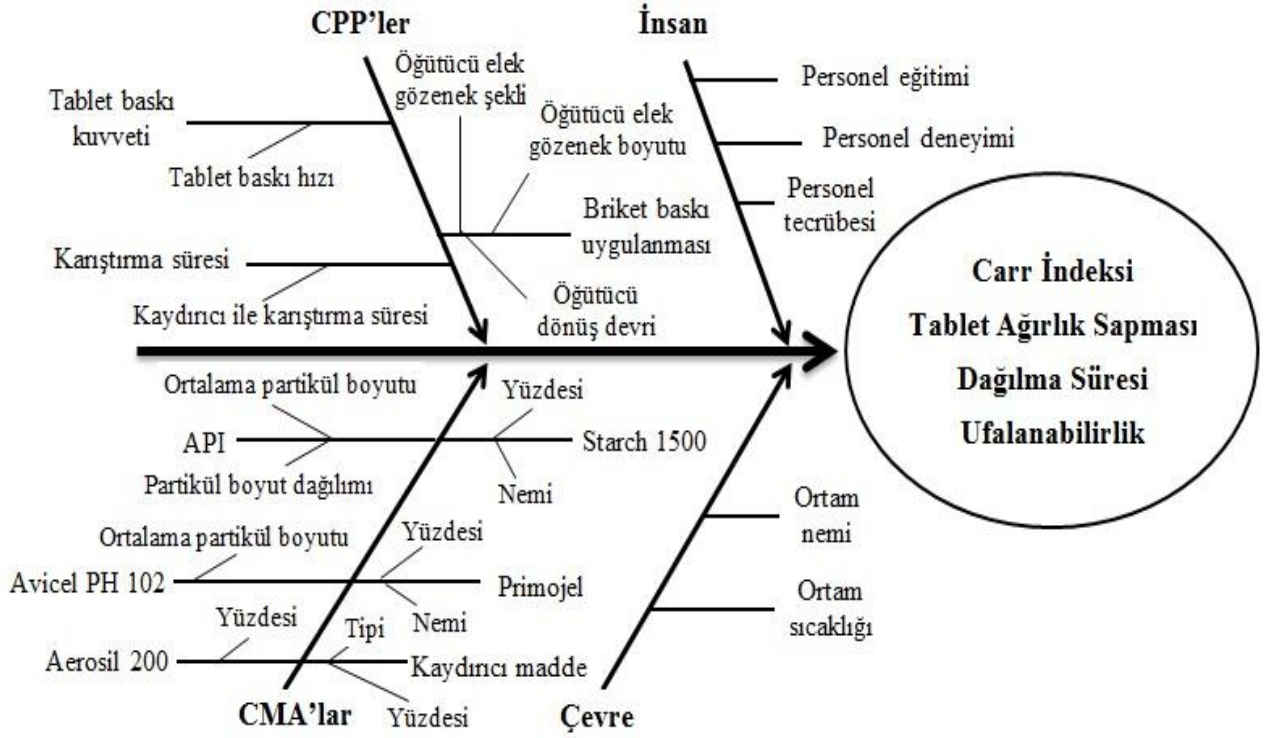
Farmakopelerde monografi bulunmayan ilaçların geleneksel hemen salım tabletleri için Avrupa Farmakopesinin (EP 5.17.1)¹⁴⁰ çözünme hızı tavsiyesi, "45 dakika ya da daha altında bir sürede ilacın etiketinde belirtilen değerin en azından %75,0'ı çözünmelidir" şeklindedir. Bu koşul, ön formülasyon denemesi Deneme-01 için sağlanmıştır. Ayrıca benzerlik faktöründe 50'nin üzerinde olduğunu belirtmiştik. Ancak her ne kadar bu testler açısından uygun olsa da, Carr indeksi, yığın açısı ve tablet ağırlık sapması sonuçlarından anlaşılacağı üzere akıcılığı çok kötüdür. Aynı zamanda Deneme-01'de dahil olmak üzere tüm önformülasyon denemelerinde baskı makinesinin zımba ve mühre yüzeylerine, kalın bir film tabakası şeklinde aşırı bir yapışma bulunmaktadır. Bu bakımdan formülasyon aşamasında öncelikle yapışma sorunu çözülmeli ve formülasyonun fiziksel özellikleri geliştirilmelidir.

Öngörü sağlaması için aynı formüle (Deneme-01) yaş granülasyon uygulanmış olup, aynı baskı makinesi, zımba ve mühre takımında baskısı yapılmıştır. Sonuç olarak fiziksel özelliklerin gelişmesinin yanı sıra, herhangi bir yapışma sorunu gözlenmemiştir. Bu bilgiye dayanarak, yapışmanın çok küçük partikül boyutuna sahip Shixing kaynaklı API'den kaynaklandığı öngörülebilir. Ayrıca kaydırıcı madde gliserol distearatın ya kullanım yüzdesinin ya da hangi oranda kullanılırsa kullanılsın kendisinin yetersiz kaldığı düşünülebilir. Ancak safsızlık değerlerinin düşük düzeyde olması için istenen üretim yöntemi, öncelikle direkt baskı veya kuru granülasyon olduğu için toz akış özelliklerinin iyileştirilmesi ve yapışma sorununun ortadan kaldırılması ihtiyacı göze çarpmaktadır.

Bahsi geçen önformülasyon deneyimlerine dayanarak, öncelikle tasarımı yapacağımız ürünün Hedef Ürün Kalite Profili'ni (TPQP) en çok etkileyebilecek CQA'lar; *Carr indeksi, tablet ağırlık sapması, dağılma süresi ve ufalanabilirlik* olarak seçilmiştir. Zira kontrol serisi olarak düşündüğümüz Deneme-01'de oldukça kötü Carr indeksi, yığın açısı ve tablet ağırlık sapması sonuçları olmasına rağmen çözünme hızı, miktar ve safsızlık tayini sonuçları gayet iyidir. Bölüm 2.1.3.'de belirtildiği gibi Deksketoprofen trometamol, suda serbestçe çözünür ve yaklaşık 12 µm olan küçük bir partikül boyutuna sahiptir. Hem bu bilgiye dayanarak dağılma ne kadar hızlı olursa, çözünmesinde hızlı olabileceği öngörülmektedir. Hem de dağılma sonuçları ile çözünme hızı sonuçları karşılaştırıldığında, dağılma süresi kontrol edilerek düşük tutulduğunda çözünme hızında benzer oranda yüksek olacağı öngörülmektedir. Ufalanabilirliğin seçilme sebebi de, dozaj formumuz film kaplı tablet olduğu için tasarımı yapılan tabletlerin kaplama prosesine, ambalajlama, depolama ve sevkiyata dayanabilmesi gerekmektedir. Bu da, düşük ufalanabilirlik değerleri ile sağlanabilir.

Bu kalite çıktılarını en çok etkileyebilecek CPP, CMA, İnsan ve Çevre etmenleri, Ishikawa diyagramı şeklinde Şekil 3-1'de sunulmuştur. Formülasyon çalışmalarında Minitab 17 programı ile yapılacak olan deneysel tasarımda (DOE), faktör sayısını düşürmek için Bölüm 2.5.7.5.'de ayrıntılı olarak verilen risk değerlendirme aracı FMEA'dan yararlanılmıştır.

Bilindiği üzere, FMEA'da istenmeyen bir duruma sebep olabilecek hatalar tanımlanır. Daha sonra bu hataların gerçekleşmesi durumunda sebep olacağı zararın büyüklüğüne göre bir "Şiddet" değeri, ilgili hatanın görülme sıklığına göre belirlenen bir "Gerçekleşme İhtimali" değeri ve mevcut kontrol yöntemleriyle önceden tespit edilebilmesine göre belirlenen bir "Algılanabilirlik" değeri atanır. Sonra her bir hata için bu değerler birbirleri ile çarpılarak bir "Risk Öncelik Numarası (RPN)" bulunur. RPN değeri, en yüksek olan hatalar en önemlileridir.



Şekil 3-1: Belirlenen CQA'ları en çok etkileyebilecek etmenlerin Ishikawa diyagramı şeklinde sunulması.

Bu çalışmada belirlenen CQA'lar, FMEA yöntemindeki istenmeyen olay olarak varsayılacaktır. CPP ve CMA'lar ise, istenmeyen olaya sebep olan hatalar olarak varsayılacaktır. Ancak uyarlamamızda, bu etmenlerin "Algılanabilirlik" ve "Gerçekleşme İhtimali" değerlerinin karşılığı olmadığı için sadece "Şiddet" değerleri üzerinden değerlendirilir. "Şiddet" derecelendirmesi yapılırken Tablo 2-15'de verilen FMEA için şiddet kriteri tablosundan yararlanılır. Bu şekilde risk değerlendirme aracı FMEA'dan yararlanılarak faktör sayısı düşürülür (Tablo 3-5). Tabloda "Toplam Şiddet" değeri, en yüksek olan 3 faktör, DOE çalışmalarında CPP ve CMA olarak kullanılmıştır. Briket baskı uygulanması CPP, kaydırıcı madde tipi ile yüzdesi de CMA olarak tanımlanmıştır.

Tablo 3-5: Risk değerlendirmesi ile faktör sayısının düşürülmesi.

Etmenler (CPP, CMA)	Etkilediği CQA	Etkileme Şiddeti	Toplam Şiddet
Kaydırıcı ile Karıştıma Süresi	Carr İndeksi	9	50
	Tablet Ağırlık Sapması	9	
	Dağılma süresi	16	
	Ufalanabilirlik	16	
Tablet Baskı Kuvveti	Carr İndeksi	1	34
	Tablet Ağırlık Sapması	1	
	Dağılma süresi	16	
	Ufalanabilirlik	16	
Briket Baskı Uygulanması	Carr İndeksi	25	73
	Tablet Ağırlık Sapması	16	
	Dağılma süresi	16	
	Ufalanabilirlik	16	
Öğütücü Elek Gözenek Boyutu	Carr İndeksi	9	43
	Tablet Ağırlık Sapması	9	
	Dağılma süresi	16	
	Ufalanabilirlik	9	
API Ortalama Partikül Boyutu	Carr İndeksi	16	38
	Tablet Ağırlık Sapması	9	
	Dağılma süresi	9	
	Ufalanabilirlik	4	
Kaydırıcı Madde Tipi	Carr İndeksi	16	57
	Tablet Ağırlık Sapması	16	
	Dağılma süresi	16	
	Ufalanabilirlik	9	
Kaydırıcı Madde Yüzdesi	Carr İndeksi	16	66
	Tablet Ağırlık Sapması	9	
	Dağılma süresi	25	
	Ufalanabilirlik	16	
Aerosil 200 Yüzdesi	Carr İndeksi	16	40
	Tablet Ağırlık Sapması	16	
	Dağılma süresi	4	
	Ufalanabilirlik	4	
Avicel PH 102 Ortalama Partikül Boyutu	Carr İndeksi	16	45
	Tablet Ağırlık Sapması	16	
	Dağılma süresi	9	
	Ufalanabilirlik	4	

Tasarım alanı çalışmasıyla belirlenen faktörler (CPP ve CMA'lar), faktör seviyeleri ve değerlendirilmesi yapılacak yanıt değişkenleri (CQA'lar) Tablo 3-6'da sunulmuştur.

Tablo 3-6: Tasarım alanı çalışmasıyla belirlenen faktörler, seviyeleri ve yanıt değişkenleri.

Deneme Sırası	Deneme Seri No	Faktörler			Yanıt Değişkenleri			
		Briket Baskı	Kaydırıcı (%)	Kaydırıcı Tipi	Carr İndeksi (%)	Dağılıma (dk.)	Tablet ağırlık sapması (%RSD)	Ufalanabilirlik (%)
1	DOE-13	Yok	1,5	S. Stearil Fumarat				
2	DOE-12	Var	3,5	S. Stearil Fumarat				
3	DOE-09	Yok	3,5	Gl. Dibehenat				
4	DOE-16	Var	1,5	Gl. Dibehenat				
5	DOE-08	Var	3,5	Gl. Distearat				
6	DOE-14	Var	1,5	S. Stearil Fumarat				
7	DOE-18	Var	1,5	Gl. Distearat				
8	DOE-11	Yok	3,5	S. Stearil Fumarat				
9	DOE-03	Var	2,5	Gl. Distearat				
10	DOE-17	Yok	1,5	Gl. Distearat				
11	DOE-15	Yok	1,5	Gl. Dibehenat				
12	DOE-02	Var	2,5	Gl. Dibehenat				
13	DOE-01	Yok	2,5	Gl. Dibehenat				
14	DOE-06	Yok	2,5	Gl. Distearat				
15	DOE-04	Yok	2,5	S. Stearil Fumarat				
16	DOE-07	Yok	3,5	Gl. Distearat				
17	DOE-05	Var	2,5	S. Stearil Fumarat				
18	DOE-10	Var	3,5	Gl. Dibehenat				

3.2.2.3. Minitab ile Deney Tasarımı (DOE) Uygulaması

3 Faktörlü Genel Tam Faktöriyel DOE Uygulaması

Kullanılan Program: Minitab 17

Faktör Sayısı: 3

Toplam Deney Sayısı: 18

Temel Blok Sayısı: 1

Toplam Blok Sayısı: 1

Tekrarlar: 1

Faktörlerin Seviye Sayıları: 2; 3; 3

Minitab Tasarım Tablosu (Rasgele Sırada)

Run	Deneme No	A	B	C
1	DOE-13	1	1	3
2	DOE-12	2	3	3
3	DOE-09	1	3	2
4	DOE-16	2	1	2
5	DOE-08	2	3	1
6	DOE-14	2	1	3
7	DOE-18	2	1	1
8	DOE-11	1	3	3
9	DOE-03	2	2	1
10	DOE-17	1	1	1
11	DOE-15	1	1	2
12	DOE-02	2	2	2
13	DOE-01	1	2	2
14	DOE-06	1	2	1
15	DOE-04	1	2	3
16	DOE-07	1	3	1
17	DOE-05	2	2	3
18	DOE-10	2	3	2

Faktörler

A: Briket Baskı (Seviyeler: Yok (1); Var (2))

B: Kaydırıcı Yüzdesi (Seviyeler: %1,5 (1); %2,5 (2); %3,5 (3))

C: Kaydırıcı Tipi (Seviyeler: Gl. Distearat (1); Gl. Dibehenat (2); S. Stearil Fumarat (3))

Yanıt Değişkenleri

D: Carr İndeksi (%),

E: Dağılıma (dk.)

F: Tablet Ağırlık Sapması (%RSD),

G: Friabilite (%)

Minitab programı ile yapılan DOE tasarımının yöntem parametreleri, aşağıda verilen program resimleri ile anlatılmıştır. İlk olarak “Faktöriyel Tasarım Yarat” simgesine tıklanır (Şekil 3-2). Daha sonra “Design” simgesine tıklanarak faktörler ve seviyeleri tanımlanır. Her bir denemenin tekrar sayısı “1” olarak bırakılır (Şekil 3-3.).

Figure 3-2 shows the initial Minitab worksheet for a DOE design. The worksheet contains 18 rows of data, each representing a different experimental run. The columns are labeled C1 through C12. A tooltip is visible over the data, indicating that a 2-level or full factorial design, or a Plackett-Burman design, can be created.

	C1	C2-T	C3-T	C4	C5-T	C6	C7			C11	C12
	Deneme Sırası	Deneme Seri No	Briket Baskı	Kaydırıcı %	Kaydırıcı Tipi	Carr İ. (%)	Dağılıma (dk.)	Tb. ağırlık s			
1	1	DOE-13	Yok	1,5	S. Stearil Fumarat	35,24	5,00				
2	2	DOE-12	Var	3,5	S. Stearil Fumarat	28,07	8,25	2,96	0,6200		
3	3	DOE-09	Yok	3,5	Gl. Dibehenat	32,94	6,00	2,53	0,1679		
4	4	DOE-16	Var	1,5	Gl. Dibehenat	28,81	8,50	1,18	0,2733		
5	5	DOE-08	Var	3,5	Gl. Distearat	26,32	8,75	1,16	0,6294		
6	6	DOE-14	Var	1,5	S. Stearil Fumarat	27,09	8,50	2,14	0,4897		
7	7	DOE-18	Var	1,5	Gl. Distearat	30,00	9,00	1,06	0,6520		
8	8	DOE-11	Yok	3,5	S. Stearil Fumarat	34,02	4,50	4,21	0,2948		
9	9	DOE-03	Var	2,5	Gl. Distearat	28,07	8,50	1,29	0,5215		
10	10	DOE-17	Yok	1,5	Gl. Distearat	32,50	2,00	2,25	0,6103		
11	11	DOE-15	Yok	1,5	Gl. Dibehenat	32,93	2,50	3,08	0,3850		
12	12	DOE-02	Var	2,5	Gl. Dibehenat	25,86	8,00	1,35	0,4476		
13	13	DOE-01	Yok	2,5	Gl. Dibehenat	36,36	4,25	1,76	0,1833		
14	14	DOE-06	Yok	2,5	Gl. Distearat	30,49	5,00	1,53	0,3071		
15	15	DOE-04	Yok	2,5	S. Stearil Fumarat	34,38	5,25	1,74	0,4261		
16	16	DOE-07	Yok	3,5	Gl. Distearat	34,88	5,50	1,43	0,2471		
17	17	DOE-05	Var	2,5	S. Stearil Fumarat	28,81	9,25	1,03	0,5137		
18	18	DOE-10	Var	3,5	Gl. Dibehenat	28,53	8,00	2,09	0,6665		

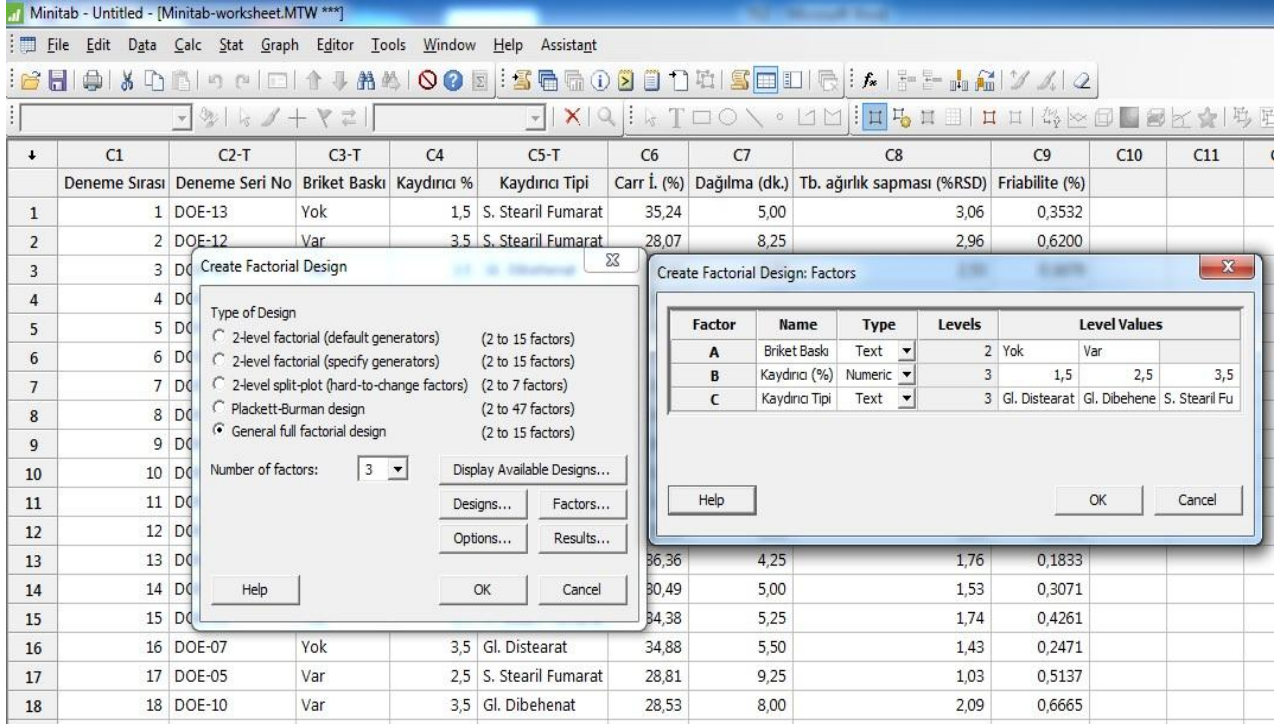
Şekil 3-2: Minitab ile DOE tasarımına başlangıç.

Figure 3-3 shows the Minitab software interface with two dialog boxes open. The 'Create Factorial Design' dialog box is open, showing the 'Type of Design' and 'Number of factors' options. The 'Create Factorial Design: Designs' dialog box is also open, showing the 'Factor' and 'Name' columns.

	C1	C2-T	C3-T	C4	C5-T	C6	C7	C8	C9	C10
	Deneme Sırası	Deneme Seri No	Briket Baskı	Kaydırıcı %	Kaydırıcı Tipi	Carr İ. (%)	Dağılıma (dk.)	Tb. ağırlık sapması (%RSD)	Friabilite (%)	
1	1	DOE-13	Yok	1,5	S. Stearil Fumarat	35,24	5,00	3,06	0,3532	
2	2	DOE-12	Var	3,5	S. Stearil Fumarat	28,07	8,25	2,96	0,6200	
3	3	DOE-09	Yok	3,5	Gl. Dibehenat	32,94	6,00	2,53	0,1679	
4	4	DOE-16	Var	1,5	Gl. Dibehenat	28,81	8,50	1,18	0,2733	
5	5	DOE-08	Var	3,5	Gl. Distearat	26,32	8,75	1,16	0,6294	
6	6	DOE-14	Var	1,5	S. Stearil Fumarat	27,09	8,50	2,14	0,4897	
7	7	DOE-18	Var	1,5	Gl. Distearat	30,00	9,00	1,06	0,6520	
8	8	DOE-11	Yok	3,5	S. Stearil Fumarat	34,02	4,50	4,21	0,2948	
9	9	DOE-03	Var	2,5	Gl. Distearat	28,07	8,50	1,29	0,5215	
10	10	DOE-17	Yok	1,5	Gl. Distearat	32,50	2,00	2,25	0,6103	
11	11	DOE-15	Yok	1,5	Gl. Dibehenat	32,93	2,50	3,08	0,3850	
12	12	DOE-02	Var	2,5	Gl. Dibehenat	25,86	8,00	1,35	0,4476	
13	13	DOE-01	Yok	2,5	Gl. Dibehenat	36,36	4,25	1,76	0,1833	
14	14	DOE-06	Yok	2,5	Gl. Distearat	30,49	5,00	1,53	0,3071	
15	15	DOE-04	Yok	2,5	S. Stearil Fumarat	34,38	5,25	1,74	0,4261	
16	16	DOE-07	Yok	3,5	Gl. Distearat	34,88	5,50	1,43	0,2471	
17	17	DOE-05	Var	2,5	S. Stearil Fumarat	28,81	9,25	1,03	0,5137	
18	18	DOE-10	Var	3,5	Gl. Dibehenat	28,53	8,00	2,09	0,6665	

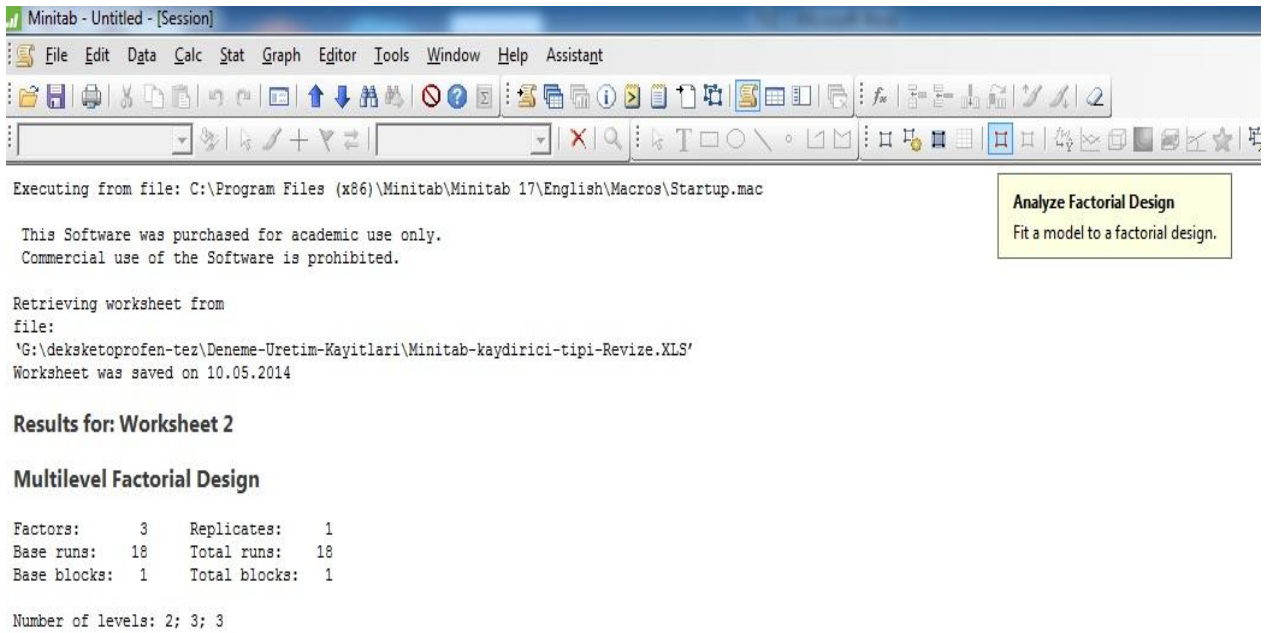
Şekil 3-3: Minitab'da faktör ve seviyelerinin tanımlanması.

“Factors” simgesine tıklanarak, her bir faktörün seviye değerlerinin sayısal ya da metin olup olmadığı ile seviye değerleri tanımlanır (Şekil 3-4).



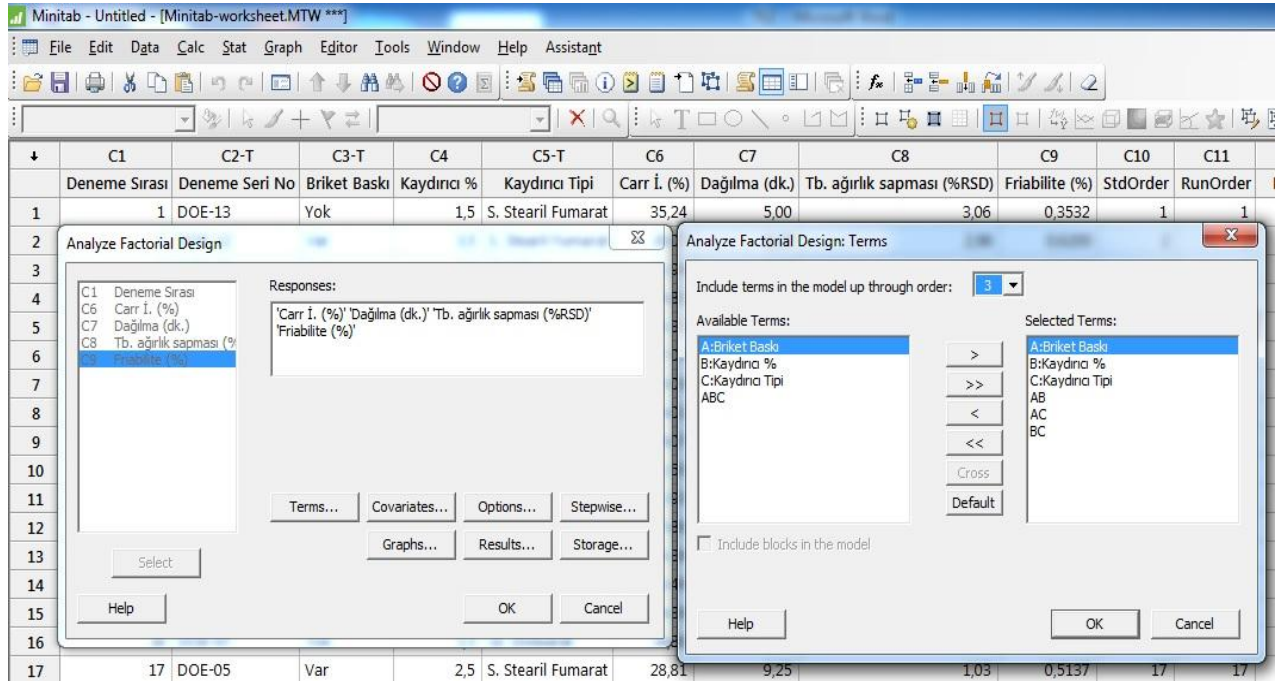
Şekil 3-4: Minitab’da faktör seviye değerlerinin tanımlanması.

Daha sonra “Options” ve “Results” kısmı değiştirilmeden “OK” simgesi tıklanır. Gelen ekranda “Analyze Factorial Design” simgesi tıklanır (Şekil 3-5).



Şekil 3-5: Minitab’da faktöriyel tasarımın analizine başlangıç.

Gelen ekranda, daha önce belirlenmiş CQA'lar olan cevap değişkenleri, "Responses" kısmına taşınır ve seçeneklerden sadece "Terms" kısmı değiştirilerek "OK" tıklanır. Bu kısımda, oluşturulacak modele dahil edilmek istenen faktörler ile ikili ya da üçlü etkileşimleri, "Selected Terms" kısmına taşınır (Şekil 3-6).



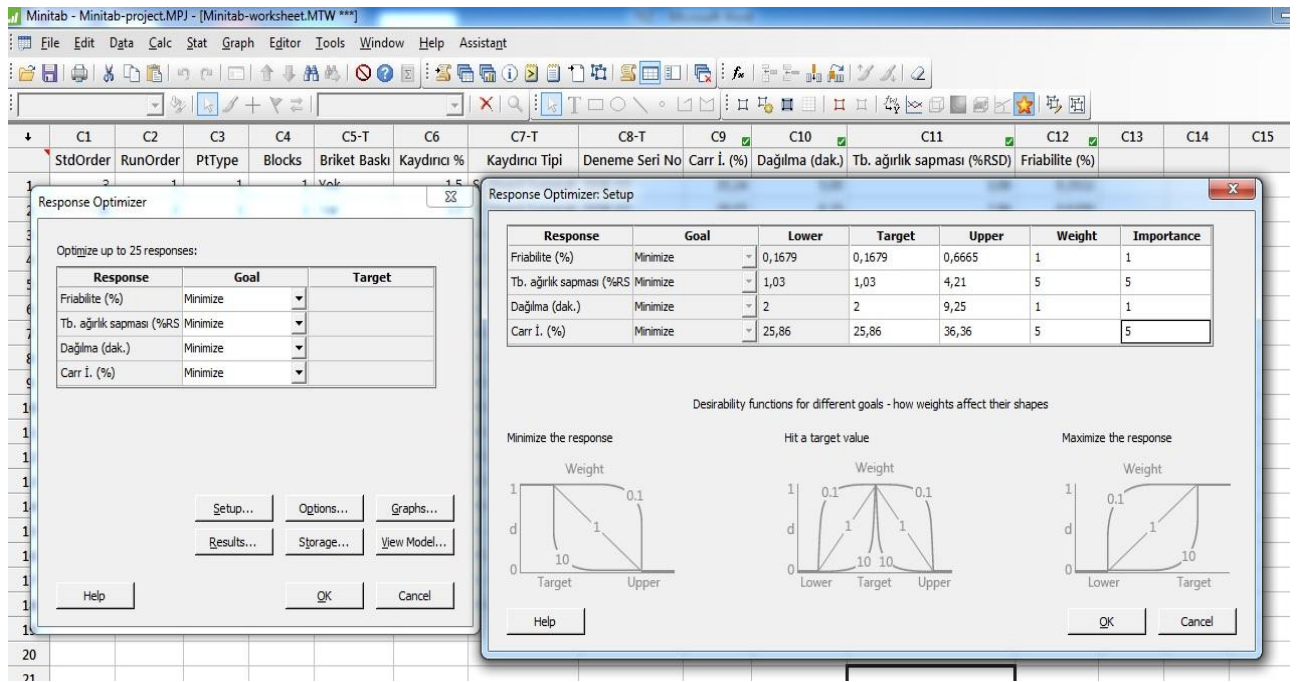
Şekil 3-6: Minitab faktöriyel tasarım analizinde cevap değişkenleri ile modele dahil edilecek faktör etkileşimlerinin tanımlanması.

	C1	C2	C3	C4	C5-T	C6	C7-T	C8-T	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15
	StdOrder	RunOrder	PTType	Blocks	Briket Baskı	Kaydırıcı %	Kaydırıcı Tipi	Deneme Seri No	Carr I. (%)	Dağılıma (dak.)	Tb. ağırlık sapması (%RSD)				
1	3	1	1	1	Yok	1,5	S. Stearil Fumarat	DOE-13	35,24	5,00	3,06				
2	18	2	1	1	Var	3,5	S. Stearil Fumarat	DOE-12	28,07	8,25	2,96				
3	8	3	1	1	Yok	3,5	Gl. Dibehenat	DOE-09	32,94	6,00	2,53				
4	11	4	1	1	Var	1,5	Gl. Dibehenat	DOE-16	28,81	8,50	1,18	0,1679			
5	16	5	1	1	Var	3,5	Gl. Distearat	DOE-08	26,32	8,75	1,16	0,6294			
6	12	6	1	1	Var	1,5	S. Stearil Fumarat	DOE-14	27,09	8,50	2,14	0,4897			
7	10	7	1	1	Var	1,5	Gl. Distearat	DOE-18	30,00	9,00	1,06	0,6520			
8	9	8	1	1	Yok	3,5	S. Stearil Fumarat	DOE-11	34,02	4,50	4,21	0,2948			
9	13	9	1	1	Var	2,5	Gl. Distearat	DOE-03	28,07	8,50	1,29	0,5215			
10	1	10	1	1	Yok	1,5	Gl. Distearat	DOE-17	32,50	2,00	2,25	0,6103			
11	2	11	1	1	Yok	1,5	Gl. Dibehenat	DOE-15	32,93	2,50	3,08	0,3850			
12	14	12	1	1	Var	2,5	Gl. Dibehenat	DOE-02	25,86	8,00	1,35	0,4476			
13	5	13	1	1	Yok	2,5	Gl. Dibehenat	DOE-01	36,36	4,25	1,76	0,1833			
14	4	14	1	1	Yok	2,5	Gl. Distearat	DOE-06	30,49	5,00	1,53	0,3071			

Şekil 3-7: Minitab'da oluşturulan regresyon modeline göre en iyi formülü belirleyen "Response Optimizer" kısmına giriş.

Programda oluşturulan faktöriyel regresyon modeli kullanılarak, yanıt değişkenlerinin istenilen yönde değerler almasını sağlayan, mevcut denemeler arasından en iyi iki formül belirlenebilir. Bunun için programın “Response Optimizer” kısmına tıklanır (Şekil 3 -7).

“Response Optimizer” kısmında çıktıların nasıl olmasını istediğimize göre değerler verilir. Şekil 3-8’de görüleceği üzere tüm yanıt değişkenlerinin (CQA’lar) minimum değerleri alması istenmiştir. Daha sonra “Setup” kısmına tıklanarak her bir yanıt değişkeninin hangi ağırlık ve önem derecesinde olması gerektiği belirlenir. Ağırlık ve önem derecelerine 0,1 – 10 arasında değerler verilebilir. Genel mantık, elde edilecek sonuçlarda daha yüksek ağırlık ve önem değerlerine sahip yanıt değişkenlerinin etkisinin daha çok görüldüğü şeklindedir. Diğer ayar kısımları değiştirilmeden “OK” tıklanır.



Şekil 3-8: Minitab’da “Response Optimizer” kısmında optimizasyon parametrelerinin seçilmesi.

Hiçbir denemenin dağılma değerleri, çekirdek tabletler için Avrupa farmakopesinde (EP, 2.9.1)¹⁴⁰ verilen 15 dakikayı geçmediği ve aynı şekilde ufalanabilirlik değerleri de Amerikan farmakopesinde (USP, <1216>⁵ verilen %1,0’ı

geçmediği için bu çıktılarda “Ağırlık” ve “Önem” değerleri “1” olarak girilmiştir. Carr indeksi ve tablet ağırlık sapmasının düşük değerlerde olması, daha önemli görüldüğü için bu çıktılarda “Ağırlık” ve “Önem” değerleri “5” olarak girilmiştir.

3.2.2.4. INForm ile Yapay Sinir Ağı (ANN) Modellemesi

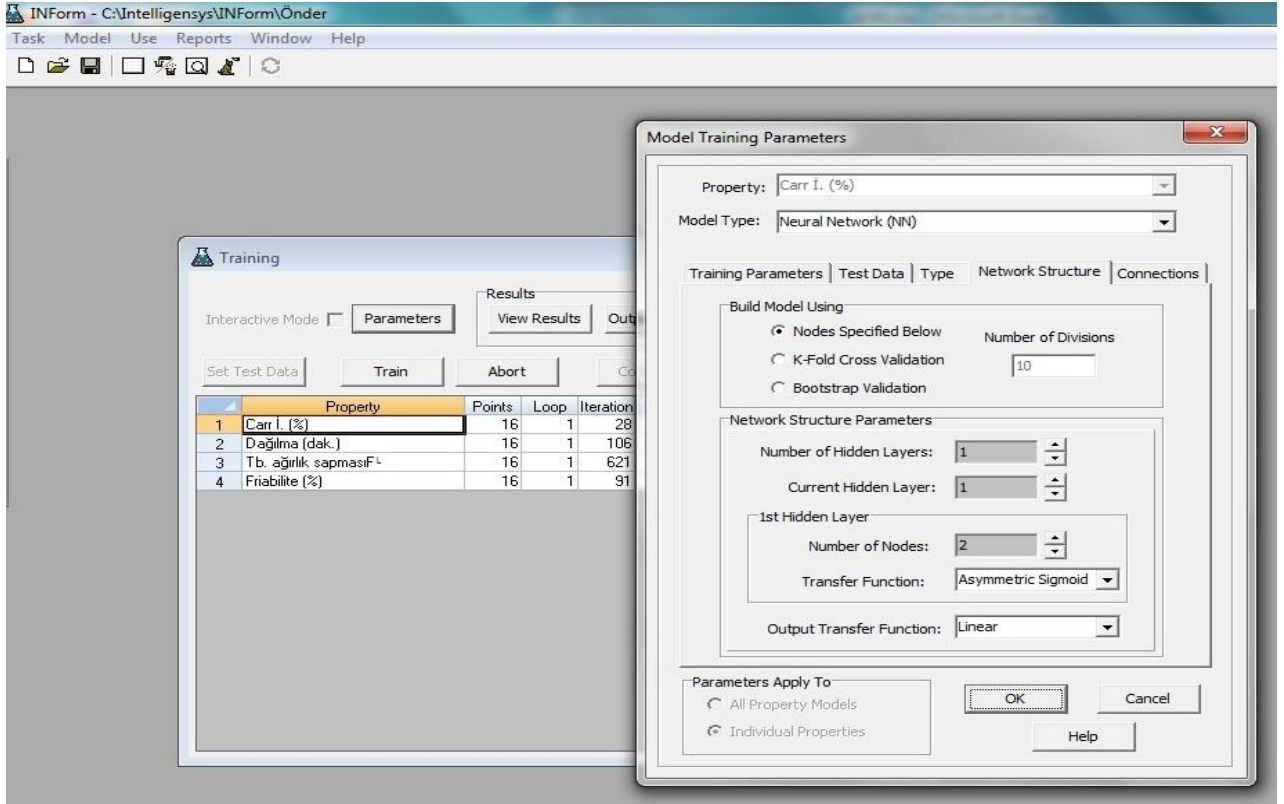
Öncelikle Excel’de var olan veriler, kopyala/yapıştır yöntemi ile INForm programının sayfasına aktarılır. INForm programı, faktör seviyelerini metin olarak değerlendirme yapamadığı için “Briket Baskı” ve “Kaydırıcı Tipi” faktörlerinin metin şeklinde olan seviyelerine numara atanır. Sonra CMA olan faktörler “Ingredient”, CPP olan Briket Baskı faktörü ise “Processing Condition” olarak tanımlanır (Tablo 3-7).

Tablo 3-7: INForm programına faktörler, faktör seviyeleri ve kalite çıktılarının tanımlanması.

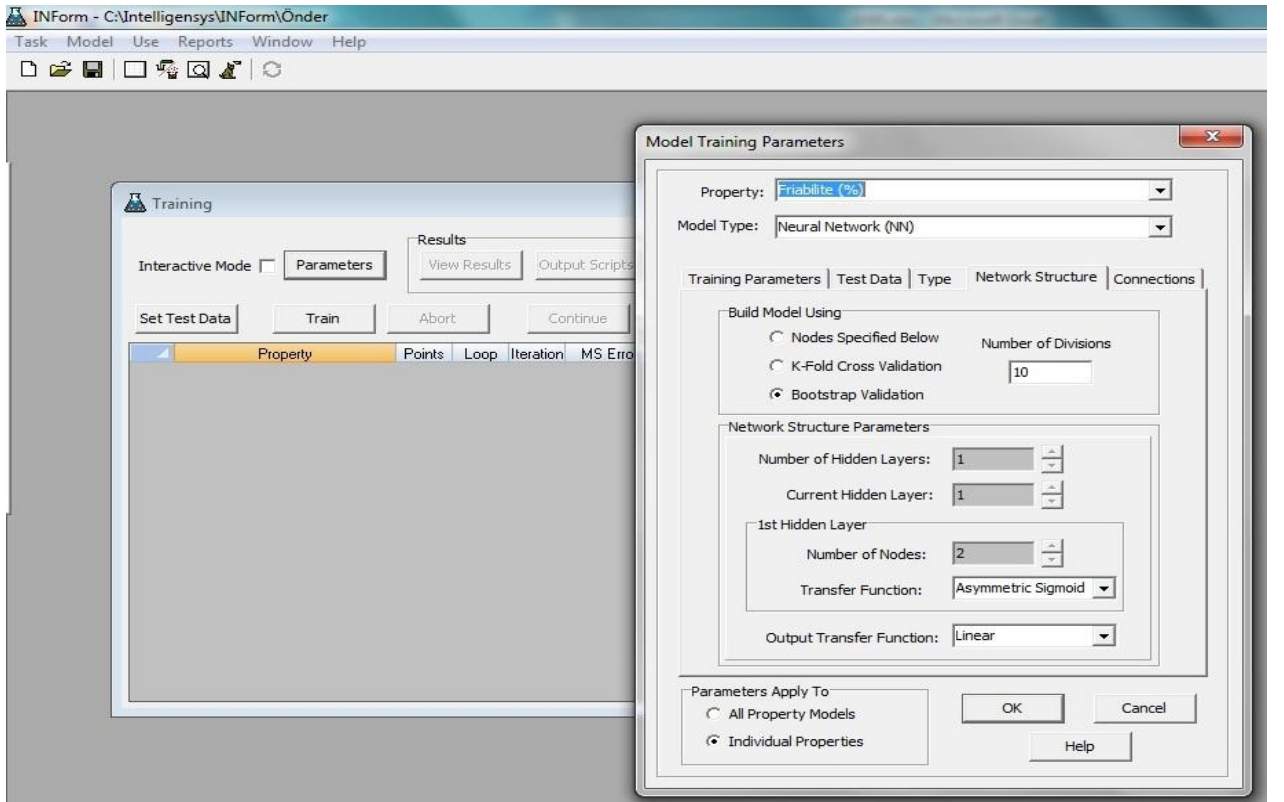
Alan Adı	Alan Tipi	Faktör Seviyeleri	Numara Karşılığı
Briket Baskı	Processing Condition	Yok	1
Kaydırıcı (%)	Ingredient	Var	2
Kaydırıcı Tipi	Ingredient	Gl. Distearat	1
Carr İ. (%)	Property	Gl. Dibehepat	2
Dağılma (dak.)	Property	S. Stearil Fumarat	3
Tb. ağırlık sapması	Property		
Friabilite (%)	Property		

Daha sonra model eğitim parametreleri kısmına tıklanır ve tüm kalite çıktıları (property) için ayarlamalar yapılır. Ağ yapısı (Network Structure) sekmesine tıklanır ve Carr İndeksi, Tablet Ağırlık Sapması ve Dağılma için Şekil 3-9’da görülen ayarlar kullanılır. Bu kritik kalite özellikleri için model oluşturmada kullanılan yöntem, yüksek korelasyon değerlerinden (Eğitim Seti R^2 değeri) dolayı “Nodes Specified Below” şeklindedir.

Bu üç CQA, “Nodes Specified Below” seçeneğinde modele uyumluluğun göstergesi olan yüksek korelasyon değerlerini sağlamasına rağmen Ufalanabilirlik için yüksek korelasyon “Bootstrap Validation” seçeneğinde sağlanmıştır (Şekil 3-10).

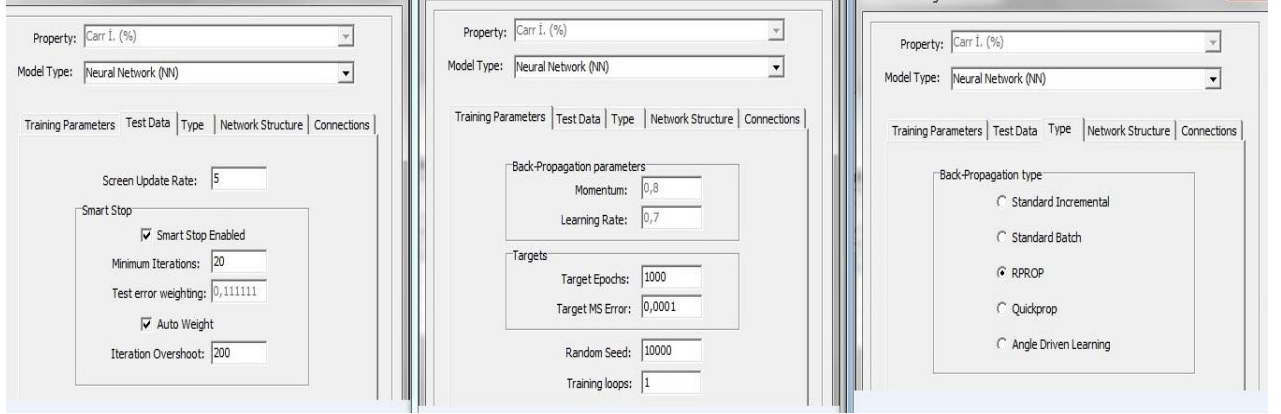


Şekil 3-9: INForm programında ağ yapısı parametrelerinin seçilmesi.



Şekil 3-10: INForm programında ufulanabilirlik için ağ yapısı parametrelerinin seçilmesi.

Bundan sonra diğer sekmelerdeki (eğitim parametreleri, test verisi, tip ve bağlantılar) seçenekler, değiştirilmeden varsayılan haliyle bırakılarak “OK” tıklanır (Şekil 3-11).



Şekil 3-11: INForm programı ANN modellemede test verileri, eğitim parametreleri ve tip sekmelerindeki seçenekler.

Program, 18 DOE denemesinden 2 tanesini rasgele ve otomatik olarak “Test Verisi” olarak seçer (Tablo 3-8).

Tablo 3-8: INForm programının seçtiği test verileri.

Test Verisi Deneme No	Briket Baskı	Kaydırıcı (%)	Kaydırıcı Tipi	Carr İ. (%)	Dağılma (dk.)	Tb. Ağ. Sapması (%RSD)	Ufalanabilirlik (%)
DOE-12	Var (2)	3,5	S. Stearil Fumarat (3)	28,07	8,25	2,96	0,620
DOE-15	Yok (1)	1,5	Gl. Dibehenat (2)	32,93	2,5	3,08	0,385

Programda oluşturulan model kullanılarak, çıktıların istenilen yönde değerler almasını sağlayan en iyi (optimum) formül belirlenebilir. Bunun için programın “Optimization” kısmına tıklanır ve çıktıların nasıl olmasını istediğimize göre değerler verilir. Ayrıca girdiler hakkında programın sorduğu bazı sorular cevaplanır (Tablo 3-9).

Tablo 3-9: INForm programında seçilen optimizasyon parametreleri.

Çıktı	Ağırlık	İşlev	Min.	Orta1	Orta2	Maks.
Carr İ. (%)	5	DÜŞSÜN	25,86	31,11	31,11	36,36
Dağılma (dk.)	1	DÜŞSÜN	2	5,625	5,625	9,25
Tb. ağırlık sapması (%RSD)	5	DÜŞSÜN	1,03	2,62	2,62	4,21
Friabilite (%)	1	DÜŞSÜN	0,1679	0,4172	0,4172	0,6665
Girdi	Min.	Maks.	Başlangıç Değeri	Tam sayı mı?	Sabit mi?	
Briket Baskı	1	2	RASGELE	EVET	HAYIR	
Kaydırıcı (%)	1,5	3,5	RASGELE	HAYIR	HAYIR	
Kaydırıcı Tipi	1	3	RASGELE	EVET	HAYIR	

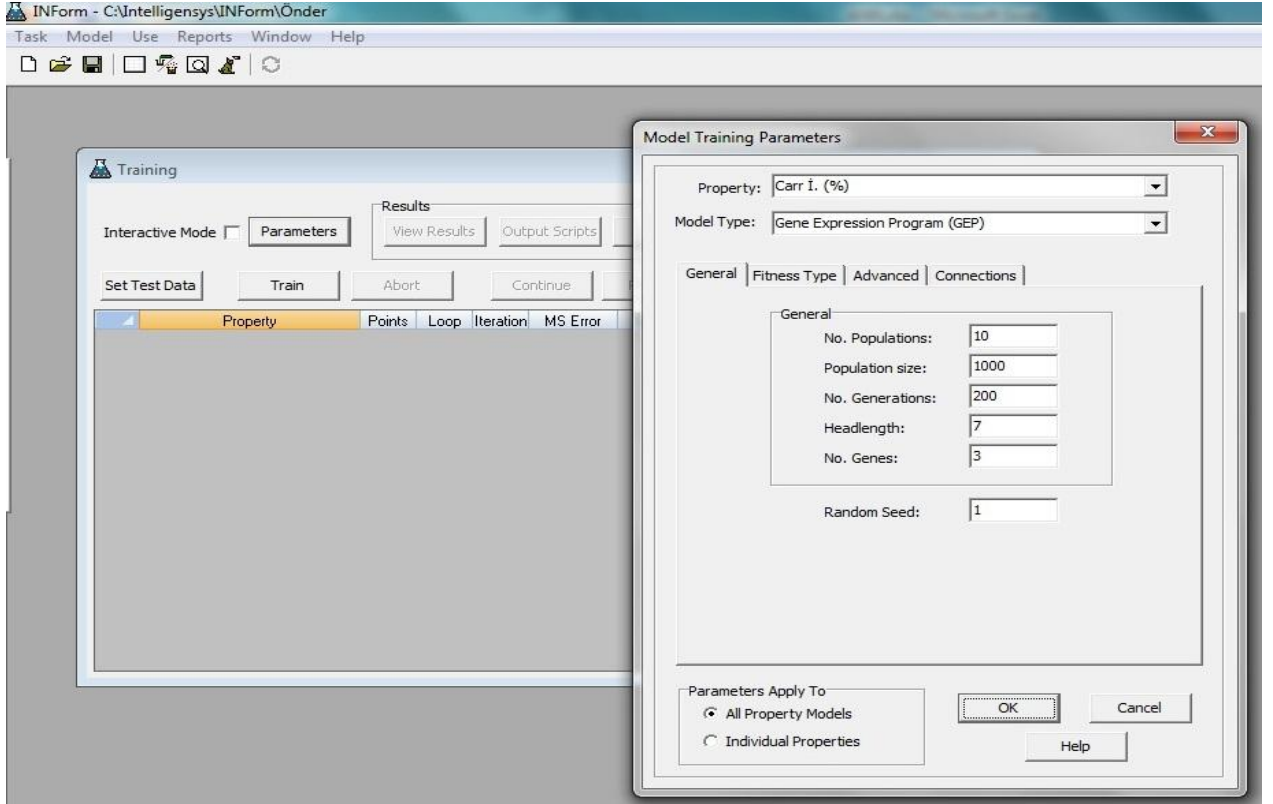
İşlev olarak çıktılarının hepsinin düşük değerlerde olması istenmiştir. Ancak hiçbir denemenin dağılma değerleri, çekirdek tabletler için Avrupa farmakopesinde (EP, 2.9.1)¹⁴⁰ verilen 15 dakikayı geçmediği ve aynı şekilde ufalanabilirlik değerleri de Amerikan farmakopesinde (USP, <1216>)⁵ verilen %1,0'ı geçmediği için bu çıktılarının “Ağırlık” değerleri “1” olarak girilmiştir. Carr indeksi ve tablet ağırlık sapmasının düşük değerlerde olması, daha önemli görüldüğü için bu çıktılarının “Ağırlık” değerleri “5” olarak girilmiştir. Ağırlık değerleri 1-10 arasında değişen değerler olabilir.

Ayrıca programda oluşturulan model kullanılarak mevcut denemeler arasından optimizasyon parametrelerine en iyi uyan denemenin seçildiği “Best Match” işlevi de bulunmaktadır. Programda “Optimization” alanı içinde “Best Match” üzerine tıklanırsa, programın önerdiği yeni parametrelerle bir deneme yapmadan mevcut denemeler arasından hangisinin en iyi eşleşen olduğu bulunabilir.

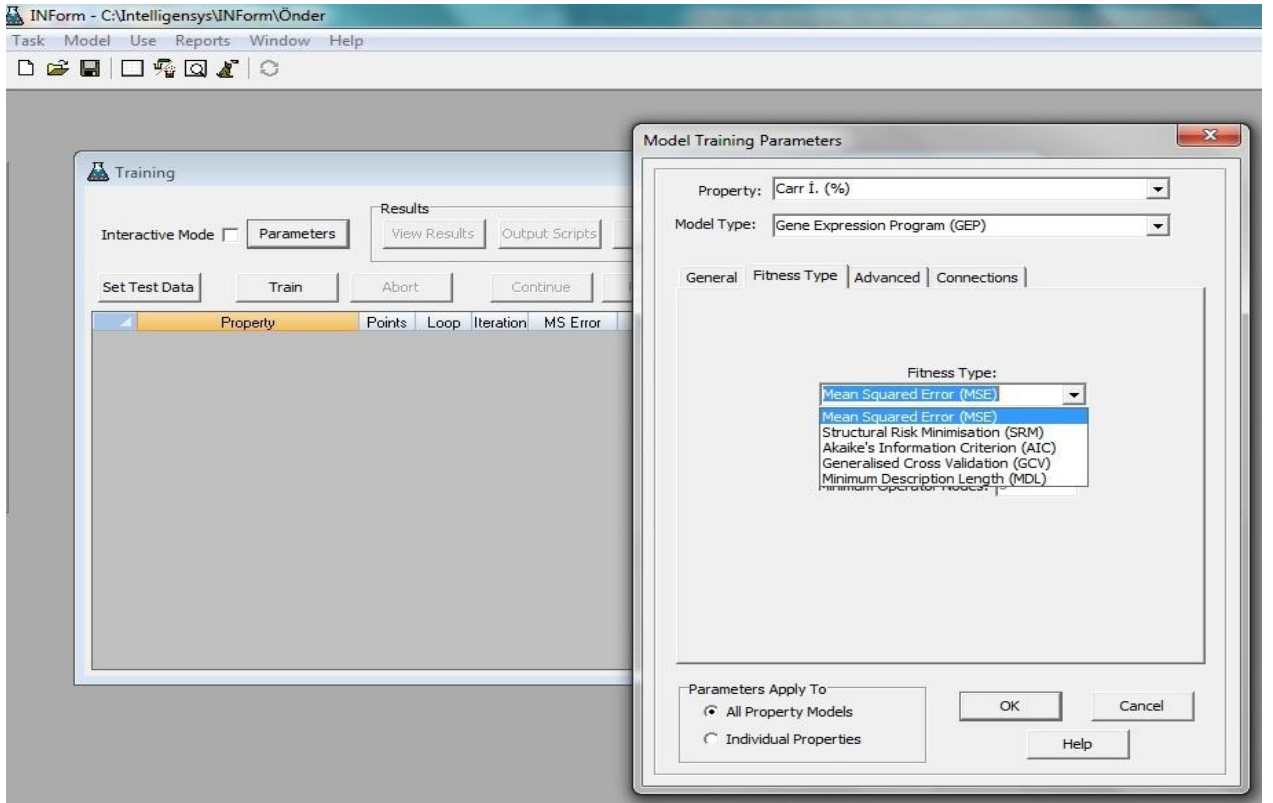
3.2.2.5. INForm ile Gen Ekspresyon Programlama (GEP) Modellemesi

Bölüm 3.2.2.4’de belirtildiği gibi INForm programına modellemesi yapılacak veriler aktarılır ve sayısal veri yerine metin şeklinde olan faktör seviyelerine numaralar atanır. Daha sonra “Model Eğitim Parametreleri” kısmına tıklanır ve model tipi olarak Gen Ekspresyon Programlama (GEP) seçilerek “Genel” sekmesindeki varsayılan ayarlar kullanılır (Şekil 3-12).

Bundan sonra “Fitness Type” sekmesine tıklanarak modellemede kullanılacak istatistiksel yöntem olarak Ortalamaların Karesel Hatası (MSE) seçilir (Şekil 3-13).



Şekil 3-12: INForm’da gen ekspresyon programlama genel parametrelerinin seçilmesi.



Şekil 3-13: GEP ile modellemede verilerin uydurulacağı istatistiksel yöntemin seçilmesi.

“Advanced” ve “Connections” sekmeleri varsayılan haliyle bırakılarak “OK” kısmına tıklanır. ANN yerine GEP yöntemi kullanıldığında nasıl bir farklılık olduğu görülmek istendiğinden “Test Verisi” olarak Bölüm 3.2.2.4. Tablo 3-7’de ANN için verilen test verileri kullanılır. Aynı sebepten dolayı, optimizasyon parametreleri olarak da yine ANN’de kullanılan ve Tablo 3-8’de verilen parametreler kullanılır.

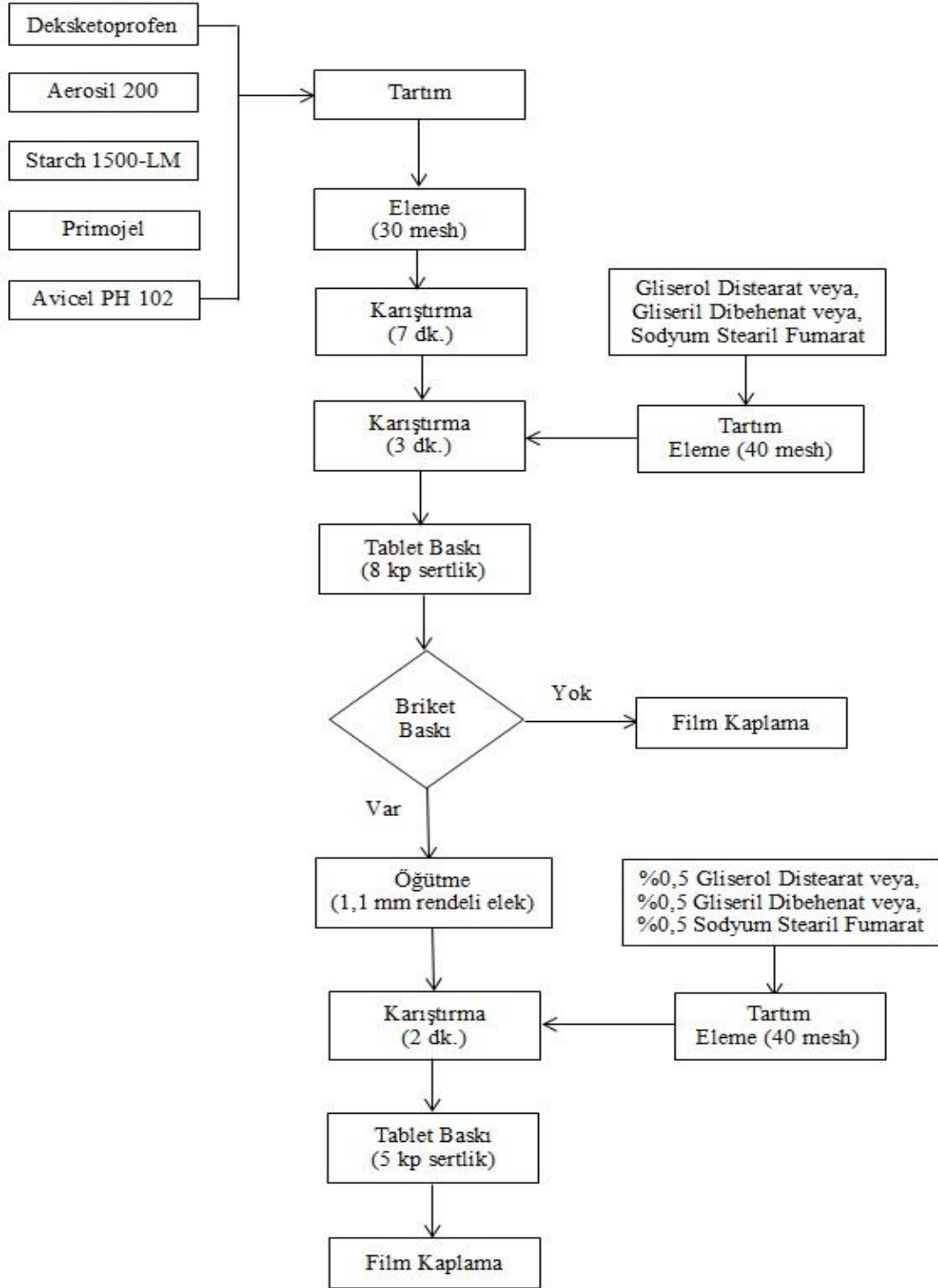
ANN modellemesinde olduğu gibi GEP modellemesinde de “Best Match” işlevi bulunmaktadır. Programda “Optimization” alanı içinde “Best Match” üzerine tıklanırsa, programın önerdiği yeni parametrelerle bir deneme yapmadan mevcut denemeler arasından hangisinin en iyi eşleşen olduğu bulunabilir.

3.2.2.6. Formülasyonların Üretim Yöntemi

Üretim yöntemi, kritik proses parametresi (CPP) olarak briket baskının olduğu veya olmadığı (direkt baskı) şeklinde iki yöntem olarak uygulanmıştır. Tüm deneme formülasyonlarında aynı üretim yöntemi uygulanmıştır ve üretim akış diyagramı Şekil 3-14’de sunulmuştur.

Aşağıda maddeler halinde verilen üretim yönteminde, ilgili deneme formülasyonu 5. madde dahil olacak şekilde üretildiğinde, CPP olarak briket baskının olmadığı direkt baskı yöntemi ile üretilir. Eğer ilgili deneme formülasyonunda briket baskı uygulanıyor ise 6. adım atlanarak 7. adımdan devam edilir.

- 1) Deksketoprofen trometamol, Aerosil 200, Starch 1500-LM, Primojel ve Avicel PH 102 tartılır ve 30 mesh elekten elenir.
- 2) GEA SP15 2 litrelik kübik karıştırıcıya aktarılır ve karıştırıcıda 12 rpm dönüş hızında 7 dakika karıştırılır.
- 3) Deneme formülasyonunda belirtilen kaydırıcı maddenin (gliserol distearat, gliseril dibehenat veya sodyum stearil fumarat) tamamı, 40 mesh elekten elenerek karıştırıcıya alınır ve 12 rpm hızında 3 dakika karıştırılır.
- 4) Elde edilen karışımdan yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve nem bakılır.
- 5) Tablet baskı makinesinde ağırlığı 260 mg, sertliği 8 kp (78,45 N) olacak şekilde basılır.
- 6) Eğer üretim yöntemi direkt baskı ise, basılan tabletlere ağırlık tekdüzeliği, dağılma, sertlik ve ufalanabilirlik testleri uygulandıktan sonra 13. adıma geçilir. Eğer üretim yöntemi briket baskı içeriyorsa, 6. adım atlanır ve 7. adıma geçilir.



Şekil 3-14: Deneme formülasyonlarının üretim akış diyagramı.

- 7) Basılan tabletler Frewitt öğütücüsünde 1,1 mm yuvarlak gözenek çapı olan rendeli elekten geçirilerek kırılır. Frewitt devri, 500 rpm'dir. Kırılan tabletlerin tozu/granülü tartılır.
- 8) % 0,5 kaydırıcı madde için gereken miktar hesaplanır ve 40 mesh elekten elenir.

- 9) Kaydırıcı madde eklenmiş toz karışımı, 2 litrelik karıştırıcıda 12 rpm hızında 2 dakika karıştırılır.
- 10) Elde edilen karışımdan yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve nem bakılır.
- 11) Baskı makinesinde ağırlığı 260 mg, sertliği 5 kp (49,03 N) olacak şekilde basılır.
- 12) Basılan tabletlere ağırlık tekdüzeliği, dağılma, sertlik ve ufalanabilirlik testleri uygulanır.
- 13) Çekirdek tabletler aşağıda belirtilen parametrelere göre Glatt GMPCI Minicoater film kaplama makinesinin 1,6 litrelik tamburunda kaplanır.

Film kaplama işlemi tüm denemelere uygulanmamış olup, sadece değerlendirmeler sonucunda belirlenen optimum formülasyon denemeleri ile önformülasyon denemesi Deneme-01'e başarıyla uygulanmıştır. Film kaplama prosesinde kaplama maddesi olarak, %6'lık sulu dispersiyonu hazırlanan Opadry White 03J280000 kullanılmıştır. Çekirdek tabletler %3,0 – 3,5 arasında ağırlık artışı alıncaya kadar kaplanmıştır. Özellikle briket baskı uygulanan denemelerdeki tabletlerin sertliği yaklaşık 5 kp (49,03 N) civarında düşük değerlerde tutulduğu için solüsyon püskürtme miktarı, püskürtme basıncı ve tambur dönüş devri gibi parametreler düşük değerlerde tutulmuştur. Uygulanan kaplama proses parametreleri Tablo 3-10'da sunulmuştur.

Tablo 3-10: Film kaplama proses parametreleri.

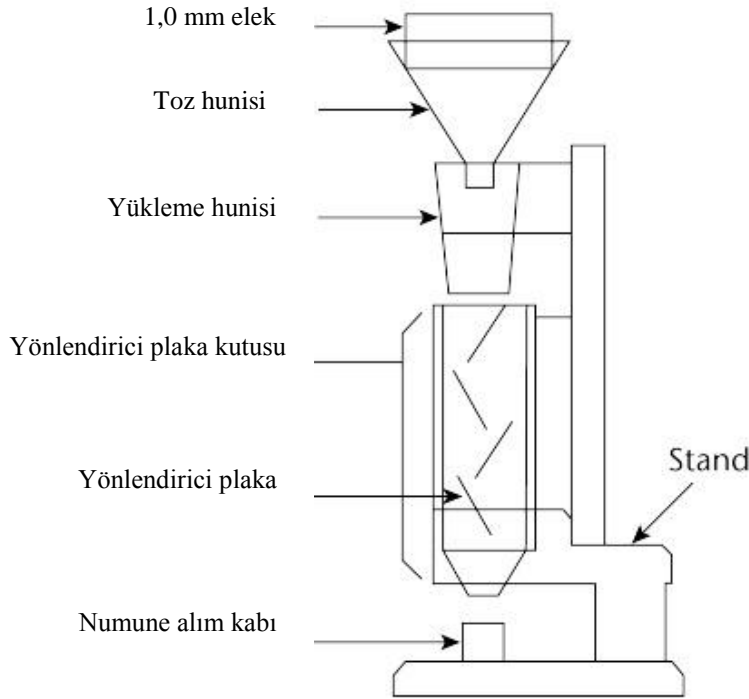
Kaplama Parametreleri	Ön Isıtma Aşaması	Kaplama	Kurutma ve Soğutma
Giriş hava sıcaklığı (°C)	55	55	55
Giriş Hava Hacmi (m ³ /h)	48	48	48
Çıkış hava sıcaklığı (°C)	-	36 – 38	-
Püskürtme tabancası – yatak arası mesafe (cm)	-	12	-
Tambur Devri (rpm)	3	6 – 7	3
Püskürtme hızı (pompa devri, rpm)	-	10 – 15	-
Püskürtme basıncı (bar)	-	0,7	-
Püskürtme açısı	-	0,6	-

3.2.3. Toz Karışımında Yapılan Kontroller

3.2.3.1. Yığın Yoğunluk Tayini

Yığın yoğunluk ölçümü için USP'de tanımlı, Şekil 3-15'de temsili resmi görülen yöntem kullanılmıştır (USP Method II, <616>)⁵. Kullanılan cihaz, Copley Scott Volumeter yığın yoğunluk ölçeridir. Paslanmaz çelik numune kabı, standart olarak $25 \pm 0,05$ ml hacime sahip silindirik bir kaptır.

Paslanmaz çelik numune kabı, boş ve kuru bir şekilde tartılır ve yönlendirici plakaların altında kalan açıklığın altına yerleştirilir. Toz/granül, huninin üstünden yavaşça dökülür. Numune kabı fazlasıyla dolduğunda, bir spatula ile üst kısmı düzeltilir. Böylece numune kabının tamamı, eksik ya da fazla olmayacak şekilde doldurulmuş olur. Numune kabı, dolu şekilde tartılır ve tozun/granülün ağırlığını belirlemek için numune kabının boş ağırlığı çıkarılır.



Şekil 3-15: USP II metodu ile yığın yoğunluk ölçümü.

Yığın yoğunluk, tozun/granülün ağırlığı kabın hacmine (25 ml) bölünerek hesaplanır (3-1).

$$\text{Toz/Granül yığın yoğunluğu} = \frac{\text{Toz/Granül ağırlığı (g)}}{\text{Toz/Granül hacmi (ml)}} \quad (3-1)$$

3.2.3.2. Sıkıştırılmış Yoğunluk Tayini

Sıkıştırılmış yoğunluk tayini için Sotax TD1 sıkıştırılmış yoğunluk ölçer cihazı kullanılmıştır (Şekil 3-16). Yöntem olarak Amerikan Farmakopesinde tanımlı metot kullanılmıştır (USP Method I, <616>)⁵.

Bu yöntemde tüm ölçümlerde 30 gram numune ve 100 ml hacminde dereceli mezür kullanılmıştır. Cihazda mezür, 14 mm ± 2 mm yüksekliğe çıkarılır ve kendi ağırlığı ile düşer. Vuruş hızı 300 ± 15 vuruş / dakikadır. Teste başlamadan önce mezür içine çok yavaş ve dikkatlice konulan 30 gram tozun hacmi (V_0) ölçülür. Daha sonra 10 vuruş yapılır ve toz hacmi (V_{10}) ölçülür.



Şekil 3-16: Sotax TD1 cihazında USP I metodu ile sıkıştırılmış yoğunluk ölçümü.

Ardından 500 vuruş yapılır ve toz hacmi (V_{500}) ölçülür. Daha sonra 1250 vuruş yapıp toz hacmi (V_{1250}) yeniden ölçülür. İki hacim arasındaki fark 2 ml'den az ise

V_{1250} son hacimdir ve test bitmiştir. Eğer fark 2 ml'den büyük ise 1250 vuruş daha yapılarak fark, 2 ml'nin altına inene kadar tekrarlanır.

Toz/granülün mezürde kapladığı son hacim (V_{1250}) tespit edildikten sonra aşağıda verilen formül uygulanır (3-2).

$$\text{Sıkıştırılmış yoğunluk} = \frac{\text{Toz/Granül ağırlığı (g)}}{\text{Sıkıştırılmış toz/granül hacmi (ml)}} \quad (3-2)$$

3.2.3.3. Sıkıştırılabilme Değeri ve Hausner Oranı

Tozun/granülün akıcılığının bir göstergesi olan sıkıştırılabilme değeri (%Carr indeksi) ve Hausner oranının tayini için yöntem 3.2.3.1. ve 3.2.3.2.'de anlatıldığı şekilde hesaplanan sıkıştırılmış toz/granül yoğunluğu ve yığın yoğunluğu, aşağıda verilen denklem 3-3 ve 3-4'e uygulanır (USP, <1174>)⁵.

$$\% \text{Carr İndeksi} = \frac{\text{Sıkıştırılmış yoğunluk} - \text{Yığın yoğunluk}}{\text{Sıkıştırılmış yoğunluk}} \times 100 \quad (3-3)$$

$$\text{Hausner oranı} = \frac{\text{Sıkıştırılmış yoğunluk}}{\text{Yığın yoğunluk}} \quad (3-4)$$

Tablo 3-11: Carr indeksi ve Hausner oranının tozun akış özelliğinin belirlenmesinde kullanılması.

Carr İndeksi (%)	Akış Kapiliyeti	Hausner Oranı
≤ 10	Mükemmel	1,00 – 1,11
11 – 15	İyi	1,12 – 1,18
16 – 20	Orta	1,19 – 1,25
21 – 25	Fena değil	1,26 – 1,34
26 – 31	Zayıf	1,35 – 1,45
32 – 37	Çok zayıf	1,46 – 1,59
> 38	Aşırı zayıf	> 1,60

Tozun akış özelliğinin belirlenmesinde kullanılan Carr indeksi ve Hausner oranlarına karşılık gelen toz akış özellikleri Tablo 3-11’de belirtilmiştir⁵.

3.2.3.4. Yığın Açısı Tayini

Yığın açısının tayini için Amerikan Farmakopesinde tanımlı huni yöntemi kullanılmaktadır (USP, <1174>)⁵. Huniden tozun düşeceği tabanda titreşim olmamalıdır. Toz huniye boşaltılırken, tozun zeminde simetrik bir koni oluşturmasını sağlamak için huninin yüksekliği dikkatlice değiştirilir. Toz yığını üzerine olan düşme etkisini en aza indirmek için huni ağzı ile oluşan toz yığınının tepesi arasında 2-4 cm mesafe olmalıdır. Eğer toz yığnında simetrik bir koni şekli elde edilemez ise akış tayini için bu metot uygun değildir. Zemindeki milimetrik kağıt üzerinde granülenin oluşturduğu koninin yüksekliği (h) ve çapı (2r) ölçülür ve aşağıdaki formül kullanılarak granülenin yığın açısı (α) bulunur (2-2)⁵.

$$\tan(\alpha) = h / r \quad (3-5)$$

α : Yığın açısı

h: Tozun/granülün oluşturduğu koninin yüksekliği

r: Tozun/granülün oluşturduğu koninin yarıçapı

Kullanılan cihaz, Copley BEP2 Yığın açısı ölçerdir. Tüm ölçümlerde 50 g numune kullanılmıştır ve huni ağzı ile oluşan toz yığınının tepesi arasında yaklaşık 3 cm mesafe bırakılmıştır. Her bir denemede iki kere ölçüm yapılmıştır. Ancak yığın açısının yaklaşık 46 derece ve üstünde olduğu formülasyonlarda ölçümler arası değişkenliğin yüksek olduğu görülmüştür (Bulgular Tablo 4-5). Ayrıca bazı numunelerde huniden akışta durmalar yaşanmış ve akışın devam etmesi için müdahaleler yapılmıştır. Bu nedenle uygulanan bu testin, çalışmamız için akıcılığın sağlam bir göstergesi olduğu düşünülmeyerek sadece önformülasyon aşamasında 6 adet deneme formül ile plaseboya uygulanmıştır. Akıcılık ölçümü için tüm formülasyonlarda değişkenliği daha düşük olan Carr İndeksi yöntemi tercih edilmiştir.

Tozun akış özelliğinin belirlenmesinde kullanılan yığın açısı değerlerine karşılık gelen toz akış özellikleri Tablo 3-12’de belirtilmiştir⁵.

Tablo 3-12: Yığın açısı değerlerinin tozun akış özelliğinin belirlenmesinde kullanılması.

Akış Özelliği	Yığın Açısı (derece)
Mükemmel	25 – 30
İyi	31 – 35
Orta - akış için yardım gerekmez	36 – 40
Fena değil – akmadan kalma ihtimali var	41 – 45
Zayıf – karıştırma, titreşim gerekir	46 – 55
Çok zayıf	56 – 65
Aşırı zayıf	> 66

3.2.3.5. Nem Tayini

Nem tayin cihazları, termogravimetrik prensip ilkesine göre çalışan, optimum büyüklükteki katı ve sıvı maddelerin çok kısa bir zaman içerisinde nem içeriğinin belirlenmesi için kullanılır. Kullanılan cihaz, Mettler HR83-P halojen nem tayin cihazıdır. Sıcaklık aralığı 40 – 200 °C şeklindedir, ölçümde uygulanan sıcaklık 105 °C, süre 1 dakika, numune miktarı yaklaşık 0,5 gramdır.

Bu cihaz ile numune ısıtılarak kurutulur ve bu şekilde oluşan kütle kaybından gidilerek, numunenin içerdiği nem miktarı belirlenir. Ölçüm başlangıcında cihaz, numunenin ağırlığını belirler ve numune integral halojen kurutma ünitesi tarafından hızlı bir şekilde ısıtılır ve nemi buharlaştırılır. Başlangıçtaki numune tartımı ile ısıtma sonrasındaki tartım arasındaki fark yüzde (%) nem olarak belirlenir.

Uygulanan proses yaş granülasyon olmayıp, direkt baskı veya briket baskı olduğu için nem değerleri kritik bir kalite özelliği olarak görülmemiştir. Bu test, sadece bilgi amaçlı uygulanmıştır.

3.2.4. Tabletlerde Yapılan Kontroller

3.2.4.1. Tablet Fiziksel Görünüşü

Yapışma, kapak atma, kenarlardan aşınma, çentik düzgünlüğü, tablet üstünde leke, benek ve kırılma gibi sorunların oluşup oluşmadığını incelemek için 10 tabletin şekil ve yüzeyi gözle kontrol edilmiştir.

3.2.4.2. Dozaj Birimleri Tekdüzeligi

Dozaj birimleri tekdüzeliği, içerdiği etkin maddenin miktarına veya yüzdesine bağlı olarak “İçerik Tekdüzeligi” ya da “Kütle Tekdüzeligi” şeklinde iki yöntemle gösterilebilir. Eğer etkin madde, tabletin büyük bir kısmını oluşturuyorsa ve ağırlık kontrolü, ilacın içerik tekdüzeliği kontrolü olarak ifade edilebiliyorsa, tabletler ağırlık sapması (kütle tekdüzeliği) testini gerektirir. Eğer etkin madde, tabletin küçük bir kısmını oluşturuyorsa veya tablet film kaplama dışında bir kaplama içeriyor ise ağırlık sapması, içerik tekdüzeliği için uygun bir tanımlama olmaz.

Çekirdek tablet ve film kaplı tabletler için etkin madde içeriği, 25 mg ve üstünde veya tablet ağırlığının %25'i ve üstünde ise kütle tekdüzeliği, değilse içerik tekdüzeliği uygulanmalıdır. Etkin madde içeriğinin 25 mg veya tablet ağırlığının %25'inden küçük olması durumunda proses validasyonu ve geliştirme çalışmaları verilerine dayanarak etkin madde miktar değerlerinin bağıl standart sapmasının (RSD) %2'den küçük olduğu gösterilirse içerik tekdüzeliği yerine ağırlık tekdüzeliği uygulanabilir (USP, <905>)⁵.

Bu çalışmada formülasyon geliştirilmesi yapılan dozaj formu, 25 mg etkin madde içeren film kaplı tablet olduğu için dozaj birimi tekdüzeliği olarak Amerikan Farmakopesinde belirtilen “Kütle Tekdüzeligi” testi uygun görülmüştür.

Kütle tekdüzeliği için Avrupa Farmakopesi EP 2.9.5 gerekleri karşılanmalıdır. 250 mg ve üstündeki tabletler için ortalama ağırlığın \pm % 5 limiti dışında 2 adetten fazla tablet olmamalıdır. Ortalama ağırlığın \pm % 10 limiti dışında hiçbir tablet olmamalıdır¹⁴⁰.

Ağırlık tekdüzeliği ölçümünde Sartorius CP225D model hassas terazi kullanılmıştır. Her bir formülasyonda 20 tablet tek tek tartılarak ortalama tablet ağırlığı ve %RSD değerleri bulunmuştur. Bulunan %RSD değerleri, değerlendirmelerde kullanılmak üzere “Tablet Ağırlık Sapması” olarak tanımlanmıştır. Tablet ağırlık sapması, genellikle akıcılığı iyi olmayan toz formülasyonların baskı makinesinde mühreyi iyi ve düzenli dolduramamasından dolayı yüksek olur. Bu nedenle Minitab ve INForm programları ile yapılan değerlendirmelerde Carr İndeksi ile birlikte akıcılığın bir göstergesi olarak düşünülmüştür.

3.2.4.3. Sertlik Tayini

Tablet sertliği tayini ile belirli koşullar altında tablete baskı uygulayarak kırılması için gerekli olan kuvvetin belirlenmesi amaçlanır (USP, <1217>)⁵.

Sertlik tayini için Sotax HT1 tablet test cihazı kullanılmıştır. Ölçülecek tablet, cihazın yuvasına ortalanarak, yatay durarak ve çentik üstte olacak şekilde yerleştirilir. İlk ölçümde tablet, cihaz tarafından yuvada düzeltildikten sonra ölçülür. Sertlik, birimi kilopound (Kp) olarak ölçülmüştür. Her formülasyonda 10 adet tabletin sertliği, ortalaması ve %RSD değerleri hesaplanmıştır.

Yöntem 3.2.2.6'da belirtilen üretim yöntemine göre direkt baskı ile üretilen deneme tabletlerin sertliği 8 kp (78,45 N), briket baskı ile üretilenlerin sertliği 5 kp (49,03 N) olarak hedeflenmiştir. Bu nedenle kontrol stratejisi için aşağıda belirtildiği gibi bir çalışma içi spesifikasyon oluşturulmuştur.

Kabul Koşulu: Ortalama tablet sertliğinin \pm %15 limiti dışında en fazla 2 tablet olmalıdır. Ortalama tablet sertliğinin \pm %20 limiti dışında hiçbir tablet olmamalıdır. Briket şeklinde basılan tabletlerin sertliği 6 - 10 Kp dışında olmamalı. Briket basılan tabletler kırılıp, kaydırıcı ile karıştırıldıktan sonra üretilen tabletlerin sertliği 3 – 7 Kp dışında olmamalıdır.

3.2.4.4. Çap-Kalınlık Tayini

Her bir formülasyona ait 10'ar adet tablet alınarak Sotax HT1 tablet test cihazı ile çap ve kalınlıkları ölçülür. Tabletlerin kalınlık ve çap değerleri milimetre cinsinden ölçülür. Ortalama çap ve kalınlık ile % RSD değerleri hesaplanır.

3.2.4.5. Ufalanabilirlik Tayini

Tabletlerin belirli koşullar altında mekanik basınç veya aşınmaya maruz bırakılarak yüzeylerinin zarar gördüğü ve/veya tabaka ayrılması ya da kırılmanın olup olmadığının belirlendiği teste ufalanma tayini denir¹⁴⁰.

Cihazın ön tarafında bulunan dönen haznenin temizliği ve kuru olup olmadığı kontrol edilir. Haznenin içerisine, üzerindeki tozu alınmış ve toplu şekilde tartılmış 20 tablet, dikkatli bir şekilde yerleştirilir. Cihazın ekranında ayarlara girilerek parametreleri farmakope metoduna göre ayarlanmış olan "USP/EP" metodu seçilir ve "Start" tuşuna basılır.

Bu farmakope metoduna göre tabletler dakikada 25 ± 1 devir olacak şekilde toplam 4 dakika (toplam 100 devir), hazne içinde dönerek düşerler ve bu şekilde aşınmaya/ufalanmaya uğrarlar. Daha sonra işlem görmüş bu 20 tablet, üzerindeki tozları

dikkatlice uzaklaştırıldıktan sonra tekrar tartılır. İlk tartıma göre % 1,0'dan daha fazla ağırlık kaybı olmamalıdır (USP, <1216>⁵).

Bu çalışmada gerçekleştirilen tüm ufalanabilirlik testleri, en kötü şartları temsil etmesi bakımından “USP/EP” metodunun iki katı olacak şekilde dakikada 25 devir, toplam 8 dakika (200 devir) uygulanmıştır. Dozaj formumuz film kaplı tablet olduğu için çekirdek tabletin kaplamaya dayanıklı olması açısından düşük bir ufalanabilirliğe sahip olması gerekir. Bu yüzden DOE ve INForm programı ile yapılan değerlendirmelerde kritik kalite özelliği olarak düşünülmüştür.

Ufalanabilirlik testinin, gerek farmakope yönteminin iki katı şeklinde uygulanması, gerekse optimum formül olan INForm-01, INForm-02 ve %2,5 sodyum stearil fumarat içeren DOE-05 deneme sonuçlarına dayanılarak ufalanabilirliği, “Kontrol Alanı” içinde tutmak için çalışma içi bir spesifikasyon oluşturulmuştur. Belirlenen bu spesifikasyon için USP/EP metodu 1 defa uygulanır.

Kabul Koşulu: İlk tartıma göre % 0,700 ve altında ağırlık kaybı olmalıdır.

3.2.4.6. Dağılma Testi

Dağılma, ağız yoluyla alınan hemen salım özellikli tabletler için gerekli iken yutulmadan önce çiğnenen ve uzatılmış etkili tabletler için gerekli değildir. Sudaki çözünürlüğü sınırlı olan etkin maddeler için dağılmadan çok, çözünme daha anlamlı bir tayindir (USP, <701>⁵).

Çalışmadaki dozaj formu, hemen salım film kaplı tablet olduğu için dağılma testleri uygulanmıştır. Kullanılan cihaz, Sotax DT2'dir. Cihaz, sıcak su banyosu, ısıtıcı, sıcaklık probu, 2 adet dağılma ortamı beheri ve 2 adet numune sepetinden oluşur.

Dağılma ortamı beherleri, saf su ile doldurulur ve bir süre ısınması beklendikten sonra sıcaklık probu ile 37 ± 2 °C'de olduğu kontrol edilir. Numune sepetinin 6 adet gözüne testi yapılacak numuneler konulur. Monografda belirtiliyorsa, numunelerin üstüne plex diskler yerleştirilir. Numune sepetleri askılarına asılır ve test başlatılır. Numune sepetleri, beher içindeki 37 ± 2 °C'deki suyun içinde aşağı ve yukarı devamlı hareket eder. Monografında belirtilen süre sonunda tamamen dağılmayan 1 veya 2 tablet var ise test, 12 tablet üzerinden tekrarlanır. Test edilen toplam 18 tableten en az 16'sı belirlenen sürede tamamen dağılmalıdır (USP, <701>⁵).

Deksketoprofen trometamol'ün EP 8.0, USP37–NF32, BP 2014, JP 16 ve Martindale: The Extra Pharmacopoeia 32th Edition farmakopelerinde monografi bulunmadığı için EP 7.0'da belirtilen yönteme göre numunelerin üstüne plex diskler yerleştirilmiştir ve kaplamasız çekirdek tabletler için belirlenen süre olan 15 dakika üzerinden test edilmiştir (EP, 2.9.1)¹⁴⁰. Ayrıca medyan dağılma süresini görebilmek için her bir tabletin tamamen dağılıp, görünmediği süreler kaydedilir. Bu dağılma süreleri arasındaki değişkenlik katsayısı (%RSD), medyan ortalama dağılma süresi kullanılarak hesaplanır.

Tablet dağılma süreleri, tablet sertliklerine çok bağımlı olduğu için sertliklerde olabilecek değişkenliğin yanıltıcı bir değerlendirmeye sebep olmaması için test edilen 6 tabletin hepsinin dağıldığı son dağılma süresi yerine, ortalama (medyan) dağılma süresi tespit edilmiştir. Testi yapılan 6 tabletin dağılma sürelerinin orta noktası (medyan) değerleri bulunur ve ortalama dağılma süresi olarak modelleme değerlendirmelerinde kullanılır.

Etkin maddenin zımba yüzeylerine yapışma ve kötü akış özelliklerinden dolayı, formülasyonlarda akışı düzeltmek için hidrofobik özellikteki kolloidal silisyum dioksit ve çeşitli kaydırıcı maddeler yüksek oranlarda kullanılmıştır. Bu durum, dağılmayı ve çözünme hızını olumsuz etkiler. Ancak etkin maddenin sudaki çözünürlüğü yüksek (serbestçe çözünür) olduğu için tabletin tamamen dağılmasından çok kısa bir süre sonra serbestleşerek çözüneceği tahmin edilmektedir. Bu yüzden DOE ve INForm programı ile yapılan değerlendirmelerde, çözünme hızı için de bir fikir vereceğinden kritik kalite özelliği olarak dağılma süresi düşünülmüştür.

Dağılma değerlerini, dolayısıyla formülasyonun çözünme hızını “Kontrol Alanı” içinde tutmak için elde edilen sonuçlardan yararlanılarak çalışma içi bir spesifikasyon oluşturulmuştur. Optimum formül olan INForm-01, INForm-02 ve %2,5 sodyum stearil fumarat içeren DOE-05 deneme sonuçlarından yararlanılmıştır.

Kabul Koşulu: Ortalama (medyan) dağılma süresi 12 dakikanın altında olmalıdır. Hiçbir tablet, 15 dakikanın üzerinde dağılmamalıdır. Test edilen 6 tabletin tek tek dağılma sürelerinden hesaplanan bağıl standart sapma (%RSD) değeri %15,0 ve altında olmalıdır.

3.2.4.7. Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları

Hazırlanan tüm standart ve stok çözeltiler, Huangshi Shixing Pharmaceutical Co., Ltd. firmasından temin edilen Deksketoprofen Trometamol kullanılarak hazırlanmıştır. Kullanılan çözeltiler aşağıda belirtildiği gibi hazırlanır:

0,2 M Potasyum Dihidrojen Fosfat Çözeltisi:

27,2 g potasyum dihidrojen fosfat 1000 mL'lik balonjojede su ile çözülür ve hacmine tamamlanır.

0,2 M Sodyum Hidroksit Çözeltisi:

8,0 g sodyum hidroksit 1000 mL'lik balonjojede su ile çözülür ve hacmine tamamlanır.

pH 6,8 Fosfat Tampon Çözeltisi:

250,0 mL 0,2 M potasyum dihidrojen fosfat çözeltisi 1000 mL'lik balonjojeye alınır ve üzerine 112,0 mL 0,2 M sodyum hidroksit çözeltisi ilave edilir. Hacmine su ile tamamlanır.

pH 3,5 Fosfat Tampon Çözeltisi:

17,0 g potasyum dihidrojen fosfat 250 mL'lik balonjoje içerisinde su ile çözülür ve hacmine tamamlanır. Elde edilen çözeltinin pH'ı %85'lik fosforik asit ile $3,5 \pm 0,1$ 'e ayarlanır.

Standart Çözelti (%25):

Hassas tartılmış 2,5 mg Deksketopropene eşdeğer Deksketoprofen trometamol standardı (3,675 mg) 100,0 mL'lik balonjojeye alınır, su ile çözülür ve hacmine tamamlanır. 0,45 µm PVDF filtreden süzülerek enjeksiyon yapılır ($C_{\text{Deksketoprofen}} = 0,025$ mg / mL).

Standart Çözelti (%50):

Hassas tartılmış 5,0 mg Deksketopropene eşdeğer Deksketoprofen trometamol standardı (7,35 mg) 100,0 mL'lik balonjojeye alınır, su ile çözülür ve hacmine tamamlanır. 0,45 µm PVDF filtreden süzülerek enjeksiyon yapılır ($C_{\text{Deksketoprofen}} = 0,050$ mg / mL).

Standart Çözelti (%80):

Hassas tartılmış 8,0 mg Deksketoprofene eşdeğer Deksketoprofen trometamol standardı (11,8 mg) 100,0 mL'lik amber renkli balonjojeye alınır, su ile çözülür ve hacmine tamamlanır. 0,45 µm PVDF filtreden süzülerek enjeksiyon yapılır ($C_{\text{Deksketoprofen}} = 0,080 \text{ mg / mL}$).

Standart Çözelti (%100):

Hassas tartılmış 10,0 mg Deksketoprofene eşdeğer Deksketoprofen trometamol standardı (14,7 mg) 100,0 mL'lik balonjojeye alınır, su ile çözülür ve hacmine tamamlanır. 0,45 µm PVDF filtreden süzülerek enjeksiyon yapılır ($C_{\text{Deksketoprofen}} = 0,100 \text{ mg / mL}$).

Stok Standart Çözeltisi:

%100'lük standart çözeltiden 1,0 mL hacminde alınarak 100,0 mL'lik balonjojeye alınır, su ile hacmine tamamlanır ve karıştırılır ($C_{\text{Deksketoprofen}} = 0,001 \text{ mg / mL}$).

Standart Çözelti (%120):

Hassas tartılmış 12,0 mg Deksketoprofene eşdeğer Deksketoprofen trometamol standardı (17,6 mg) 100,0 mL'lik amber renkli balonjojeye alınır, su ile çözülür ve hacmine tamamlanır. 0,45 µm PVDF filtreden süzülerek enjeksiyon yapılır ($C_{\text{Deksketoprofen}} = 0,120 \text{ mg / mL}$).

Mobil Faz Çözeltisi:

20 mL pH 3,5 fosfat tampon çözeltisi, 550 mL su ve 430 mL asetonitril karıştırılır. 0,45 µm membran filtreden süzülüp gazı giderilir.

Ketoprofen Safsızlık A Stok Çözeltisi:

10,0 mg Ketoprofen Safsızlık A standardı, 200,0 mL'lik amber renkli balonjojeye alınır ve mobil faz ile çözülür, hacmine mobil faz ile tamamlanır.

Sistem Uygunluk Çözeltisi:

%100'lük standart çözeltisinin 5,0 mL'si 100,0 mL'lik balonjojeye alınır, 2,0 mL Ketoprofen Safsızlık A stok çözeltisi eklenir, hacmine su ile tamamlanır ve karıştırılır. 0,45µm PVDF filtreden süzülerek enjeksiyon yapılır.

Numune Çözeltisi:

Her bir seriden 2 ayrı numune çözeltisi hazırlanır ve aynı çözeltiler, aynı HPLC sisteminde hem miktar, hem de ilgili maddeler tayini için kullanılır. 10 tablet numunesi tartılır ve ortalama tablet ağırlığı hesaplanır. Havanda toz edilerek içinden 10,0 mg Deksketoprofene eşdeğer miktarda tablet tozu (yaklaşık 104,0 mg) hassas olarak tartılır ve 100,0 mL'lik balonjojeye alınır. Su ilave edilerek ultrasonik banyoda 5 dakika tutulur. Daha sonra su ile hacmine tamamlanır ve karıştırılır. 0,45µm PVDF filtreden süzülerek enjeksiyon yapılır ($C_{\text{Deksketoprofen}} = 0,10 \text{ mg / mL}$).

3.2.4.8. Çözünme Hızı Tayini

Çözünme hızı tayini, Amerikan Farmakopesinde belirtilen palet yöntemine göre yapılmıştır (USP, <711>)⁵. Ortam sıcaklığı $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ 'dir. Çözünme ortamı olarak 1000 mL hacminde pH 6,8 fosfat tamponu kullanılmıştır. Karıştırma hızı, dakikada 75 devir olarak alınmıştır. Test çözeltisi hazırlamak için 6 adet tablet, belirtilen koşullarda Distek Evolution 6100 UV-VIS Spektrofotometre çözünme hızı cihazına konulur. 5, 10, 15, 30 ve 45. dakika sonunda çekilen numuneler 35 µm membran filtreden süzülür ($C_{\text{Deksketoprofen}} : 0,025 \text{ mg/mL}$). Alınan örnekler 260 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür ve absorbanslar kaydedilir.

Standart çözelti hazırlamak için hassas tartılmış 12,5 mg Deksketoprofen'e eşdeğer miktardaki Deksketoprofen trometamol standardı (18,5 mg) 500,0 mL'lik bir balonjojeye alınır. Fosfat tampon çözeltisi (pH 6,8) ile ultrasonik banyoda çözülerek, hacmine tamamlanır ve karıştırılır ($C_{\text{Deksketoprofen}} : 0,025 \text{ mg/mL}$).

İlk olarak pH 6,8 fosfat tampon çözeltisi, şahit çözelti olarak UV spektrofotometrede 260 nm'de okutulur. Sonra standart çözeltisi ile ardından test çözeltileri birer kez okutulur. Önce standart çözeltisi derişimi (mg/mL) hesaplanır (3-6).

$$C_s = \frac{W_{st}}{500} \times \frac{P}{100} \quad (3-6)$$

C_s : Standart çözelti derişimi (mg / mL)

W_{st} : Deksketoprofen trometamol standardı tartımı (mg)

P : Deksketoprofen trometamol standardının Deksketoprofen potensisi 'as is' (%)

500 : Çözelti hacmi (mL)

Daha sonra bu değer kullanılarak çözünen Deksketoprofen miktarı, denklem 3-7 kullanılarak hesaplanır.

$$\% \text{Çözünen Deksketoprofen/tb (etiket değerine göre)} = \frac{A_N}{A_S} \times C_S \times \frac{1000}{L} \times 100 \quad (3-7)$$

A_N : Test çözeltilisinden elde edilen Deksketoprofen absorbanısı

A_S : Standart çözeltilisinden elde edilen Deksketoprofen absorbanısı

C_S : Deksketoprofen standardı derişimi (mg/mL)

L : Etiket değeri (25 mg/tablet)

3.2.4.9. Miktar Tayini

Miktar tayini ve ilgili maddeler tayini, aşağıda belirtilen cihaz parametreleri kullanılarak yüksek basınçlı sıvı kromatografisi prensibi ile çalışan HPLC Agilent Technologies 1200 Series cihazı ile yapılmıştır (EP 2.2.29)¹⁴⁰. Kromatografi kolonu olarak Nucleosil ODS, 150 mm x 4,6 mm boyutunda, 5 mikron partikül büyüklüğünde dolgu maddesi içeren kolon kullanılmıştır.

HPLC Parametreleri:

Akış Hızı: 1,0 mL/dakika

Enjeksiyon Hacmi: 20 µL

Dedektör Dalga Boyu (λ): UV, 233 nm

Kolon Sıcaklığı: 25 °C

Analiz Süresi: 60 dakika

İlk olarak cihaza şahit çözeltili olarak çözücü (su) enjeksiyonu yapılır. Hazırlanan %25, %50, %80, %100 ve %120'lik standart çözeltilerden sırasıyla 3'er enjeksiyon yapılır. Bu beş nokta üzerinden kalibrasyon grafiği çizilir. %100'lük standart çözeltilisinden elde edilen Deksketoprofen piki alanları arasındaki bağıl standart sapma % 1,0'dan fazla olmamalıdır. Elde edilen alan değerlerine karşılık gelen mg / mL derişim değerleri ile regresyon doğrusu oluşturulur. Elde edilen regresyon doğrusunun denklemi ve determinasyon katsayısı (r) hesaplanır. Daha önce hazırlanmış olan 2 ayrı

numune çözeltisinden birer enjeksiyon yapılır. Numune içindeki Deksketoprofen miktarı, regresyon denklemi kullanılarak hesaplanır (3-8).

$$y = m x + n \quad (3-8)$$

y: Standart çözeltilerinden elde edilen Deksketoprofen piki alanı (alan)

x: Standart çözeltilerindeki Deksketoprofen konsantrasyonu (mg / mL)

m: Regresyon doğrusunun eğimi [(alan) / (mg/mL)]

n: Regresyon doğrusunun y eksenini kestiği nokta (alan)

Regresyon denklemindeki “x” değerleri, 3-9 no’lu denklem yardımı ile hesaplanır.

$$x = \frac{W_{st}}{100} \times \frac{P}{100} \quad (3-9)$$

x: Standart çözeltilerindeki Deksketoprofen konsantrasyonu (mg / mL)

W_{st} : Standart çözeltileri içindeki Deksketoprofen trometamol tartımı (mg)

100: Standart çözeltisi hacmi (mL)

P: Deksketoprofen trometamol standardının Deksketoprofen potansi “as is” (%)

Regresyon denkleminde elde edilen “m” ve “n” değerleri kullanılarak Deksketoprofen miktarı hesaplanır (3-10).

$$\% \text{ Deksketoprofen / tablet (Etiket degerine gore)} = \frac{A - n}{m} \times \frac{100}{W_f} \times W_{ort} \times \frac{100}{L} \quad (3-10)$$

A: Test çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki Deksketoprofen pikinin alanı

n: Regresyon doğrusunun y- eksenini kestiği nokta (alan)

m: Regresyon doğrusunun eğimi (alan / konsantrasyon)

W_t : Numune tartımı (mg)

W_{ort} : Ortalama tablet ağırlığı (mg)

L: Etiket değeri (25 mg / tablet)

3.2.4.10. İlgili Maddeler Tayini

İlgili maddeler tayini, yöntem 3.2.4.9. miktar tayininde belirtilen HPLC sistemi kullanılarak aynı şartlarda ve aynı parametrelerle çalışılmıştır.

İlk olarak şahit çözelti olarak cihaza çözücü (su) enjeksiyonu yapılır. Sistem uygunluk çözeltisi enjekte edilir. Sistem uygunluk çözeltisi kromatogramında elde edilen Deksketoprofen piki ile Ketoprofen Safsızlık A pikleri arasındaki ayrışım 7,0'dan az olmamalıdır. Hazırlanan %25, %50, %80, %100 ve %120'lik standart çözeltilerden sırasıyla 3'er enjeksiyon yapılır. Bu beş nokta üzerinden kalibrasyon grafiği çizilir. %100'lük standart çözeltisinden elde edilen Deksketoprofen piki alanları arasındaki bağıl standart sapma %7,5'den fazla olmamalıdır. Elde edilen alan değerlerine karşılık mg / mL cinsinden konsantrasyon değerleri kullanılarak regresyon doğrusu oluşturulur. Regresyon doğrusu denklemi ve determinasyon katsayısı (r) hesaplanır. Daha önce hazırlanmış olan 2 ayrı numune çözeltisinden birer enjeksiyon yapılır. Numune içindeki ilgili bileşiklerin miktarı, denklem 3-8'de belirtilen regresyon denklemi kullanılarak hesaplanır. Regresyon denklemindeki "x" değerleri, 3-11 no'lu denklem yardımı ile hesaplanır.

$$x = \frac{W_{st}}{100} \times \frac{1}{100} \times \frac{P}{100} \times F_V \quad (3-11)$$

W_{st}: Stok standart çözelti içindeki Deksketoprofen trometamol standart tartımı (mg)

100: Stok standart çözelti hacmi (mL)

1 / 100: Stok çözelti seyreltme faktörü

P: Deksketoprofen trometamol çalışma standardının Deksketoprofen potensisi 'as is' (%)

F_V: Seyreltme faktörü (Standart çözelti 1: 5/50, Standart çözelti 2: 5/25, Standart çözelti 3: 6/25)

Regresyon denkleminde elde edilen "m" ve "n" değerleri kullanılarak safsızlık miktarları hesaplanır (3-12).

$$\% \text{ Safsızlık} = \frac{A - n}{m} \times \frac{100}{W_N} \times W_{\text{ort}} \times \frac{100}{L} \times F \quad (3-12)$$

A: Test çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki ilgili safsızlık piki alanı

m: Regresyon doğrusunun eğimi [(alan) / (mg/mL)]

n: Regresyon doğrusunun y eksenini kestiği nokta (alan)

W_N : Numune tartımı (mg)

W_{ort} : Ortalama tablet ağırlığı (mg)

L: Etiket değeri (25 mg/ tablet)

F: İlgili safsızlık için düzeltme faktörü

4. BULGULAR

4.1. Etkin Madde Fiziksel Özellikleri

4.1.1. Etkin Madde Toz Numunesinin Carr İndeksi Sonuçları

Kullanılan etkin madde kaynaklarına ait toz numunelerinin nemli hali üzerinden (as is) potens değerleri, yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve yüzde Carr İndeksi değerleri Tablo 4-1’de sunulmuştur. Tablodan anlaşılacağı üzere, çok daha küçük partikül boyutuna sahip olan Shixing kaynağının Carr İndeksi değeri, yüksek olduğu için akış özelliği daha kötüdür.

Tablo 4-1: Çalışmada kullanılan etkin maddelerin yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve Carr İndeksi sonuçları.

Üretici	Parti No	Potens (%)	Yığın Yoğunluk (g/mL)	Sıkıştırılmış Yoğunluk (g/mL)	Carr İndeksi (%)
Shixing Pharmaceutical Co., Ltd.	20110401	68,2	0,21	0,37	43,24
Mustafa Nevzat İlaç Sanayi-Şekerpinar	N445L002	66,35	0,54	0,68	20,59

4.1.2. Etkin Madde Partikül Büyüklüğü Dağılımı Sonuçları

Kullanılan etkin madde kaynaklarına ait toz numunelerinin ortalama partikül boyut dağılımı sonuçları, Tablo 4-2’de sunulmuştur. Tablodan görüleceği üzere Shixing kaynağının ortalama partikül boyutu (~12 μm), Mustafa Nevzat kaynağındakine göre (~333 μm) çok daha küçüktür. Ancak partikül boyut dağılım aralığı (~2 – 20 μm), Mustafa Nevzat kaynağına göre (~5 – 850 μm) oldukça dar bir aralıktadır. Bu bakımdan Shixing kaynaklı API’nin akıcılığının daha kötü olmasına rağmen karışım homojenitesinde daha iyi olacağı tahmin edilebilir.

Tablo 4-2: Çalışmada kullanılan etkin maddelerin partikül boyut dağılımı sonuçları.

Üretici	Parti No	Ortalama Partikül Büyüklüğü Dağılımı (μm)
Shixing Pharmaceutical Co., Ltd.	20110401	d(0,1): 2,034 d(0,5): 6,161 d(0,9): 19,786 D[4,3]: 12,275
Mustafa Nevzat İlaç Sanayi-Şekerpinar	N445L002	d(0,1): 5,109 d(0,5): 208,291 d(0,9): 850,508 D[4,3]: 333,253

4.2. Toz Karışımında Yapılan Kontrollerin Sonuçları

4.2.1. Önformülasyon Aşaması Toz Karışım Sonuçları

Önformülasyon aşamasında toz karışımına uygulanan yığın yoğunluk ve sıkıştırılmış yoğunluk testlerinin ortalama sonuçları, standart sapma (SD) değerleri ile birlikte Tablo 4-3’de sunulmuştur.

Tablo 4-3’de sunulan ortalama yoğunluk değerleri kullanılarak hesaplanan ortalama Carr indeksi ve Hausner oranı değerleri ile toz karışımlarından sadece 1 defa ölçümü alınan nem değerleri Tablo 4-4’de sunulmuştur.

Tablo 4-3’de her bir deneme için görülen yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk ölçüm değerlerinin tamamına ait standart sapma (SD) değerleri oldukça düşüktür. Bu şekilde düşük standart sapma değerlerinin olması, ölçümlerin tutarlı ve uygulanan yöntemin uygunluğunu göstermektedir.

Tablo 4-4’de sunulan ortalama Carr indeksi ve Hausner oranı değerlerinin Amerikan Farmakopesinde⁵ belirtilen akış kabiliyeti karşılıklarına göre sadece Deneme-01 “Aşırı Zayıf”, diğerleri “Çok Zayıf” olarak gözükmektedir. Ancak deneysel çalışmalar sırasında yapılan gözlemlere göre sanayi tipi bir baskı makinesinde basılabilecek akıcılıkta toz formülasyonu olarak sadece Deneme-04 görülmüştür. Aynı tabloda görülen toz karışım nem değerlerinin plasebo dışında birbirleri ile tutarlı olduğu görülmektedir. Plasebonun nem değerinin daha yüksek olması, kullanılan etkin maddenin tek başına nem değerinin % 0,4 gibi düşük değerde olmasına bağlanmaktadır.

Tablo 4-3: Önformülasyon denemelerinin yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk sonuçları.

Önformülasyon Deneme No	Ortalama Yığın Yoğunluk (g/ml) \pm SD	Ortalama Sıkıştırılmış Yoğunluk (g/ml) \pm SD
Plasebo (Direkt Baskı)	0,349 \pm 0,006	0,545 \pm 0,000
Deneme-01 (Direkt Baskı)	0,321 \pm 0,008	0,543 \pm 0,011
Deneme-02 (Briket Baskı)	0,470 \pm 0,007	0,714 \pm 0,000
Deneme-03 (Direkt Baskı)	0,355 \pm 0,004	0,556 \pm 0,000
Deneme-04 (Briket Baskı)	0,482 \pm 0,003	0,714 \pm 0,000
Deneme-05 (Direkt Baskı)	0,349 \pm 0,007	0,552 \pm 0,011
Deneme-06 (Briket Baskı)	0,475 \pm 0,004	0,710 \pm 0,000

Tablo 4-4: Önformülasyon denemelerinin Carr indeksi, Hausner oranı ve nem sonuçları.

Önformülasyon Deneme No	Ortalama Carr İndeksi (%)	Akış Kabiliyeti Sonucu	Ortalama Hausner Oranı	Toz Karışımının Nemi (%)
Plasebo (Direkt Baskı)	36,05	Çok Zayıf	1,564	4,0
Deneme-01 (Direkt Baskı)	41,03	Aşırı Zayıf	1,696	3,6
Deneme-02 (Briket Baskı)	34,17	Çok Zayıf	1,519	3,5
Deneme-03 (Direkt Baskı)	36,15	Çok Zayıf	1,566	3,6
Deneme-04 (Briket Baskı)	32,49	Çok Zayıf	1,481	3,6
Deneme-05 (Direkt Baskı)	36,78	Çok Zayıf	1,582	3,3
Deneme-06 (Briket Baskı)	33,10	Çok Zayıf	1,495	3,5

Tablo 4-5’de önformülasyon denemelerinin ortalama yığın açısı değerleri ile standart sapma değerleri görülmektedir. Ancak yığın açısının yaklaşık 46 derece ve üstünde olduğu deneme formülasyonlarında ölçümler arası değişkenliğin yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca ölçümler sırasında bazı numunelerde huniden akışta durmalar yaşanmış ve akışın devam etmesi için müdahaleler yapılmıştır. Bu nedenle uygulanan bu testin, çalışmamız için akıcılığın sağlam bir göstergesi olduğu düşünülmeyerek sadece önformülasyon aşamasında 6 adet deneme formül ile plaseboya uygulanmıştır. Akıcılık ölçümü için tüm formülasyonlarda değişkenliği daha düşük olan Carr İndeksi yöntemi tercih edilmiştir.

Tablo 4-5: Önformülasyon denemelerinin yığın açısı sonuçları.

Önformülasyon Deneme No	Ortalama Yığın Açısı (derece) \pm SD	Akış Kabiliyeti Sonucu
Plasebo (Direkt Baskı)	46,6 \pm 0,85	Zayıf – karıştırma, titreşim gerekir
Deneme-01 (Direkt Baskı)	50,1 \pm 1,98	Zayıf – karıştırma, titreşim gerekir
Deneme-02 (Briket Baskı)	43,9 \pm 1,27	Fena değil – akmadan kalma ihtimali var
Deneme-03 (Direkt Baskı)	46,5 \pm 1,56	Zayıf – karıştırma, titreşim gerekir
Deneme-04 (Briket Baskı)	42,6 \pm 0,85	Fena değil – akmadan kalma ihtimali var
Deneme-05 (Direkt Baskı)	48,4 \pm 1,98	Zayıf – karıştırma, titreşim gerekir
Deneme-06 (Briket Baskı)	43,3 \pm 1,13	Fena değil – akmadan kalma ihtimali var

4.2.2. Formülasyon Aşaması Toz Karışım Sonuçları

Formülasyon aşamasında toz karışımına uygulanan yığın yoğunluk ve sıkıştırılmış yoğunluk testlerinin sonuçları Tablo 4-6’da sunulmuştur. Aynı testlerin önformülasyon aşaması Tablo 4-3’de sunulan değişkenlik katsayısı (%RSD) değerlerinin %2,4 ve altında olmasına dayanılarak, bu aşamada her bir denemeden tek bir ölçüm alınmıştır.

Tablo 4-6: Formülasyon denemelerinin yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk sonuçları.

Formülasyon Deneme No	Yığın Yoğunluk (g/ml)	Sıkıştırılmış Yoğunluk (g/ml)
DOE-01	0,341	0,536
DOE-02	0,517	0,698
DOE-03	0,526	0,732
DOE-04	0,349	0,532
DOE-05	0,521	0,732
DOE-06	0,366	0,526
DOE-07	0,349	0,536
DOE-08	0,526	0,714
DOE-09	0,353	0,526
DOE-10	0,536	0,750
DOE-11	0,359	0,545
DOE-12	0,540	0,750
DOE-13	0,360	0,556
DOE-14	0,521	0,714
DOE-15	0,366	0,545
DOE-16	0,508	0,714
DOE-17	0,375	0,556
DOE-18	0,500	0,714
INForm-01	0,545	0,750
INForm-02	0,545	0,750
INForm (Farklı API)	0,380	0,577

DOE denemelerinin tabloda sunulan yığın yoğunluk değerleri incelendiğinde, direkt baskı ile üretilen denemelerin yığın yoğunlukları yaklaşık 0,34 – 0,37 g/ml aralığında, briket baskı ile üretilenlerin ise yaklaşık 0,50 – 0,54 g/ml aralığında olduğu görülmektedir. Buradan briket baskı ile üretilen granüllerin, direkt baskıda kullanılan toz karışımına göre çok daha ağır ve yoğun partiküller içerdiği sonucuna varılabilir.

INForm ile ANN modellemesi sonucunda oluşturulan optimum formülü denemek ve valide etmek amacıyla 2 seri şeklinde uygulanan INForm-01 ve INForm-02 denemelerinin yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk sonuçlarının da birbirleriyle uyumlu olarak aynı değerlerde olduğu Tablo 4-6'da görülebilmektedir. Çok daha büyük partikül

boyutuna sahip Mustafa Nevzat İlaç API kaynağı ile INForm ANN modellemesinde önerilen kaydırıcı yüzdesi kullanılarak direkt baskı şeklinde hazırlanan “INForm (Farklı API)” deneme serisi sonuçları da aynı tabloda sunulmuştur.

Direkt baskı denemelerinde yığın yoğunluk, toz karışımında özellikle miktarı fazla olan herhangi bir maddenin partikül boyutu ve şeklinde farklılık olmasından çok fazla etkilenir ve farklı değerler alabilir. Ayrıca briket baskı uygulanan denemelerde, öğütülüp kırılan tabletlerin sertliği, öğütücü elek gözenek boyutu, şekli ve öğütücü devrinden çok fazla etkilenir. Bu yüzden yığın yoğunluk değerlerini “Kontrol Alanı” içinde tutmak için elde edilen sonuçlardan yararlanılarak çalışma içi bir spesifikasyon oluşturulmuştur. Optimum formül olan INForm-01, INForm-02 ve %2,5 sodyum stearil fumarat içeren DOE-05 deneme sonuçlarından yararlanılmıştır.

Kabul Koşulu: Yığın yoğunluk değeri 0,510 – 0,560 g/ml arasında olmalıdır.

Tablo 4-6’da sunulan yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk değerleri kullanılarak hesaplanan Carr indeksi, Hausner oranı, akış kabiliyeti sonucu ile toz karışımlarının nem değerleri Tablo 4-7’de sunulmuştur.

Tablo 4-7’de sunulan ortalama Carr indeksi ve Hausner oranı değerlerinin Amerikan Farmakopesinde⁵ belirtilen akış kabiliyeti karşılıklarına göre sadece DOE-02 “Fena değil”, diğerleri “Zayıf” veya “Çok Zayıf” olarak gözükmektedir. Ancak deneysel çalışmalar sırasında, %34,18 Carr indeksi değerine sahip olmasına rağmen “INForm (Farklı API)” deneme serisi ile %32,50 Carr indeksi değerine sahip DOE-17 ve bu Carr indeksi değerinin altında kalan tüm denemelerin sanayi tipi bir baskı makinesinde basılabilmeye yetecek akıcılıkta olduğu gözlemlenmiştir. Fakat yine de sorunsuz bir tablet baskı prosesi için %28,81 Carr indeksi değerine sahip olan DOE-05 ve bu Carr indeksi değerinin altında kalan tüm denemelerin kullanılması tavsiye edilebilir. Validasyon amacıyla aynı yöntem ve formülasyonla üretilen INForm-01 ve INForm-02 optimize formül denemelerinin Carr indeksi ve Hausner oranlarının gayet iyi olduğu görülebilmektedir.

Carr indeksi değerlerini, dolayısıyla formülasyonun akış özelliğini “Kontrol Alanı” içinde tutmak için elde edilen sonuçlardan yararlanılarak çalışma içi bir spesifikasyon oluşturulmuştur. Optimum formül olan INForm-01, INForm-02 ve %2,5 sodyum stearil fumarat içeren DOE-05 deneme sonuçlarından yararlanılmıştır.

Kabul Koşulu: Carr indeksi değeri %31,00 ve altında olmalıdır.

Tablo 4-7: Formülasyon denemelerinin Carr indeksi, Hausner oranı ve nem sonuçları.

Formülasyon Deneme No	Carr İndeksi (%)	Akış Kabiliyeti Sonucu	Hausner Oranı	Toz Karışım Nemi (%)
DOE-01	36,36	Çok Zayıf	1,571	2,7
DOE-02	25,86	Fena değil	1,349	3,3
DOE-03	28,07	Zayıf	1,390	3,5
DOE-04	34,38	Çok Zayıf	1,524	2,8
DOE-05	28,81	Zayıf	1,405	3,3
DOE-06	30,49	Zayıf	1,439	3,3
DOE-07	34,88	Çok Zayıf	1,536	3,2
DOE-08	26,32	Zayıf	1,357	2,8
DOE-09	32,94	Çok Zayıf	1,491	3,8
DOE-10	28,53	Zayıf	1,399	3,8
DOE-11	34,02	Çok Zayıf	1,518	3,6
DOE-12	28,07	Zayıf	1,389	4,1
DOE-13	35,24	Çok Zayıf	1,544	4,0
DOE-14	27,09	Zayıf	1,370	3,4
DOE-15	32,93	Çok Zayıf	1,491	4,0
DOE-16	28,81	Zayıf	1,405	4,0
DOE-17	32,50	Çok Zayıf	1,481	3,6
DOE-18	30,00	Zayıf	1,429	3,6
INForm-01	27,27	Zayıf	1,375	3,2
INForm-02	27,27	Zayıf	1,375	3,3
INForm (Farklı API)	34,18	Çok Zayıf	1,519	2,7

Aynı tabloda görülen toz karışım nem değerlerinin %2,7 – 4,1 aralığında olduğu görülmektedir. Birbirleri ile olan bu nem farklılıklarının, hem formülasyonların farklı madde içeriklerine sahip olmaları, hem de halojen nem tayini cihazında numune tozunun petri kabına yayılmasındaki farklılıklardan nem sonuçlarının etkilenmesine

dayandığı düşünölmektedir. Uygulanan proses yaş granölasyon olmayıp, direkt baskı veya briket baskı olduğu için nem değeri kritik bir kalite özelliği olarak görölmemiştir. Bu test, sadece bilgi amaçlı uygulanmıştır.

4.3. Tabletlerde Yapılan Kontrollerin Sonuçları

4.3.1. Tablet Fiziksel Görünüş Sonuçları

Yöntem 3.2.4.1.'de tarif edildiği gibi 10 tablet gözle kontrol edilir. Yöntemde belirtilen hiçbir kusuru içermeyenlere “Uygun” yazılır, herhangi bir kusur içeren denemelerin sonucuna da açıklama yapılır (Tablo 4-8).

Tablo 4-8'de DOE denemelerinin fiziksel görünüş sonuçları incelendiğinde, kaydırıcı olarak sodyum stearil fumaratın kullanıldığı ve briket baskı ile üretimi yapılan denemeler olan DOE-05, DOE-12 ve DOE-14'ün sonuçlarının uygun olduğu, referans ürün Arveles ve INForm optimize formül denemeleri haricindeki diğer DOE deneme tabletlerinin yapışmadan dolayı kusurlar içerdđi görölmektedir. Bu da, deney tasarımındaki en önemli amaçlarımızdan birisi olan yapışma sorununu çözecek kaydırıcı tipi ve proses parametresinin belirlendiğini göstermektedir. DOE-05, DOE-12 ve DOE-14 için sodyum stearil fumarat yüzdeleri sırasıyla %2,5; %3,5 ve %1,5 olup, bu oranların hepsinde yapışma sorunu çözüldüğu için uygun kullanım oranının tespitinde ilerleyen aşamalarda yapılacak modelleme analizlerinden yararlanılacaktır.

Tablo 4-8: Tablet fiziksel görünüş sonuçları.

Formülasyon Deneme No	Fiziksel Görünüş Sonucu
Arveles 25 mg Film Tablet	Uygun
Deneme-01	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat, düzgün olmayan çentik bulunmaktadır.
DOE-01	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat, düzgün olmayan çentik bulunmaktadır.
DOE-02	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat görünümündedir.
DOE-03	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat görünümündedir.
DOE-04	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat görünümündedir.
DOE-05	Uygun
DOE-06	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat görünümündedir.
DOE-07	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat görünümündedir.
DOE-08	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat görünümündedir.
DOE-09	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat, düzgün olmayan çentik bulunmaktadır.
DOE-10	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat görünümündedir.
DOE-11	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat görünümündedir.
DOE-12	Uygun
DOE-13	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat görünümündedir.
DOE-14	Uygun
DOE-15	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat, düzgün olmayan çentik bulunmaktadır.
DOE-16	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat, düzgün olmayan çentik bulunmaktadır.
DOE-17	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat, düzgün olmayan çentik bulunmaktadır.
DOE-18	Yapışmadan dolayı tablet yüzeyleri soluk ve mat görünümündedir.
INForm-01	Uygun
INForm-02	Uygun
INForm (Farklı API)	Uygun

4.3.2. Dozaj Birimleri Tekdüzeligi Sonuclari

Yöntem 3.2.4.2.'de belirtilen gerekçeden dolayı dozaj birimleri tekdüzeliği için içerik tekdüzeliği yerine kütle tekdüzeliği ölçümü kullanılır. Yöntemde tarif edildiği gibi 20 tablet ağırlıkları tek tek kontrol edilir. Tablo 4-9'da, referans ürün Arveles 25 mg Film Tablet, önformülasyon denemesi Deneme-01 ve INForm optimize formül denemeleri ile birlikte tüm formülasyon aşaması DOE denemelerinin sonuçları sunulmuştur. Sadece referans ürün Arveles, film kaplıdır. Diğer denemelerin kütle tekdüzeliği sonuçları, çekirdek tabletler üzerindedir. Deneme-01, DOE ve INForm denemelerindeki çekirdek tabletlerin teorik olarak hedeflenen ağırlığı 260 mg'dır. Ancak referans ürün Arveles, film kaplı olduğu için test edilen numunelerden hesaplanan ortalama ağırlığı Tablo 4-9'da görüldüğü gibi 271,92 mg'dır.

Kabul Koşulu: Avrupa Farmakopesi EP 2.9.5 gerekleri karşılanmalıdır. 250 mg ve üstündeki tabletler için ortalama ağırlığın \pm %5 limiti dışında 2 adetten fazla tablet olmamalıdır. Ortalama ağırlığın \pm %10 limiti dışında hiçbir tablet olmamalıdır¹⁴⁰. Ayrıca kurulacak olan kontrol stratejisi için çalışma içi ek bir spesifikasyon daha oluşturulmuştur. Bağlı standart sapma (%RSD) değeri, % 3,00 ve üzerinde olmamalıdır.

Tablo 4-9 incelendiğinde, DOE-11 ve DOE-13'ün "Kabul Koşulu" dışına çıktığı görülmektedir. Ayrıca DOE-04'de de, kriter dışına çıkmasa bile ortalamanın \pm %5 dışında 1 tablet bulunmaktadır. Bu üç deneme, sodyum stearil fumaratın sırasıyla %3,5; %1,5 ve %2,5 oranlarında kullanıldığı direkt baskı yöntemiyle hazırlanan çalışmalardır. Bölüm 4.3.1.'de yapışma sorununu çözen formülasyonların sodyum stearil fumaratın tüm oranlarının briket baskı yöntemiyle hazırlanması olduğundan bahsedilmiştir. Briket baskı yönteminde, briket şeklinde basılan ilk tabletler daha sonra öğütücüde kırılıp, partikül boyutu küçültüleceği için tablet ağırlık sapmalarının olması, büyük önem taşımamaktadır. Ancak briket tabletler kırılarak oluşturulan granüllerin her zaman benzer şekil ve boyut ile benzer fiziksel özellikte olması için briket şeklinde basılan tabletlerin sertliklerinin kontrol altında tutulması gereklidir. Önformülasyon denemesi olan Deneme-01'in "Kabul Koşulu" dışına çıkması normal karşılanmaktadır.

Yine Tablo 4-9'a bakıldığında, %3,5 oranında gliseril dibehenat içeren ve sırasıyla direkt baskı ve briket baskı ile üretilen DOE-09 ve DOE-10'da limit dışına çıkan 1'er tablet görülmektedir.

Tablo 4-9: Tablet kütle tekdüzeliği sonuçları.

Formülasyon Deneme No	Min. Tablet Ağırlığı (mg)	Maks. Tablet Ağırlığı (mg)	Standart Sapma (mg)	RSD (%)	Ortalama Tablet Ağırlığı (mg)	Ortalama \pm %5 Dışında Tb. Sayısı	Ortalama \pm %10 Dışında Tb. Sayısı
Arveles 25 mg F. Tb.	266,8	278,2	3,31	1,22	271,92	0	0
Deneme-01	237,3	268,6	10,28	4,18	255,66	5	0
DOE-01	253,7	270,6	4,38	1,66	263,38	0	0
DOE-02	253,2	265,0	3,49	1,35	259,38	0	0
DOE-03	253,2	263,8	3,33	1,29	259,04	0	0
DOE-04	254,9	274,6	4,52	1,74	260,48	1	0
DOE-05	254,7	264,4	2,67	1,03	259,35	0	0
DOE-06	253,5	269,3	4,03	1,53	262,76	0	0
DOE-07	253,6	266,3	3,72	1,43	260,47	0	0
DOE-08	251,6	262,4	2,97	1,16	256,20	0	0
DOE-09	253,9	278,4	6,82	2,53	269,07	1	0
DOE-10	245,5	269,8	6,76	2,59	260,63	1	0
DOE-11	241,4	284,7	10,12	4,21	266,78	6	0
DOE-12	248,4	271,0	7,41	2,96	258,29	0	0
DOE-13	249,8	280,2	8,75	3,06	265,21	4	0
DOE-14	256,0	274,2	5,68	2,14	265,24	0	0
DOE-15	244,0	268,6	7,95	3,08	258,04	1	0
DOE-16	257,4	265,9	2,24	1,18	261,03	0	0
DOE-17	252,8	273,8	5,89	2,25	262,24	0	0
DOE-18	257,8	266,7	2,79	1,06	262,13	0	0
INForm-01	252,2	262,7	2,67	1,03	259,97	0	0
INForm-02	252,9	268,2	4,29	1,64	261,86	0	0
INForm (Farklı API)	255,0	263,6	2,81	1,08	259,19	0	0

Aynı zamanda gliseril dibehenatın %1,5 oranında olduğu ve direkt baskı ile üretilen DOE-15 denemesinde RSD değeri %3,00 üstünde ve 1 tablet “Kabul Koşulu” dışına çıkmıştır. Gliseril dibehenatın %2,5 oranında olduğu formülasyonların (DOE-01 ve DOE-02) ise, “Kabul Koşulu” açısından uygun ve düşük %RSD değerlerine sahip olduğu görülmektedir. Yapışma sorunu düşünülmeyle birlikte tablet ağırlık sapması açısından

bakıldığında, gliseril dibehenat içeren en uygun formülasyon oranının %1,5 ile %3,5 arasında olacağı sonucu çıkarılabilir.

4.3.3. Tablet Sertlik Sonuçları

Yöntem 3.2.4.3.'de tarif edildiği gibi 10 tabletin sertlikleri kontrol edilir, ortalama sertlik ve %RSD değerleri hesaplanarak, “Kabul Koşulu” dışına çıkan tablet sayısı belirlenir. Referans ürün Arveles ve INForm optimize formül denemeleri ile birlikte tüm deneme formülasyonlarının sertlik sonuçları, “Kabul Koşulu” dışına çıkan tablet sayıları ile birlikte Tablo 4-10’da sunulmuştur.

Tablo 4-10: Tablet sertlik sonuçları.

Formülasyon Deneme No	Ortalama Tablet Sertliği (Kp)	Bağlı Standart Sapma (%)	Ortalama \pm %15 Dışında Tablet Sayısı	Ortalama \pm %20 Dışında Tablet Sayısı
Arveles 25 mg Film Tablet	3,5	13,7	2	0
Deneme-01	8,8	23,1	5	1
DOE-01	8,6	7,1	0	0
DOE-02	5,5	9,9	2	0
DOE-03	5,2	16,6	3	2
DOE-04	8,4	6,3	0	0
DOE-05	5,4	11,6	1	0
DOE-06	7,8	6,1	0	0
DOE-07	8,4	9,4	1	0
DOE-08	5,5	4,9	0	0
DOE-09	8,6	17,0	2	1
DOE-10	4,8	19,2	4	2
DOE-11	8,3	21,8	4	2
DOE-12	5,5	8,9	0	0
DOE-13	8,2	18,7	4	1
DOE-14	4,7	11,9	2	0
DOE-15	7,9	25,2	5	2
DOE-16	4,7	11,0	1	0
DOE-17	7,7	18,0	2	1
DOE-18	4,8	28,6	5	3
INForm-01	5,5	8,8	0	0
INForm-02	5,3	6,3	0	0
INForm (Farklı API)	8,2	8,5	1	0

Sadece referans ürün Arveles, film kaplıdır. Diğer denemelerin sertlik sonuçları, çekirdek tabletler üzerindedir.

Kabul Koşulu: Ortalama tablet sertliğinin \pm %15 limiti dışında en fazla 2 tablet olmalıdır. Ortalama tablet sertliğinin \pm %20 limiti dışında hiçbir tablet olmamalıdır. Briket şeklinde basılan tabletlerin sertliği 6 - 10 Kp dışında olmamalı. Briket basılan tabletler kırılıp, kaydırıcı ile karıştırıldıktan sonra üretilen tabletlerin sertliği 3 – 7 Kp dışında olmamalıdır (Yöntem 3.2.4.3.).

Tablo 4-10'da "Kabul Koşulu" dışına çıkan formülasyonların DOE-03, DOE-09, DOE-10, DOE-11, DOE-13, DOE-15, DOE-17 ve DOE-18 olduğu görülmektedir. Yapılacak modelleme çalışmalarında, eğer optimum formülasyon olarak bu limit dışına çıkan denemelerden birisi önerilirse, "Kontrol Alanı" dışına çıkılacağı için kabul edilemez. Önformülasyon denemesi olan Deneme-01'in "Kabul Koşulu" dışına çıkması normal karşılanmaktadır.

4.3.4. Tablet Çap ve Kalınlık Sonuçları

Yöntem 3.2.4.4.'de tarif edildiği gibi 10 tabletin çap ve kalınlıkları kontrol edilir, ortalama çap ve kalınlık ile %RSD değerleri hesaplanır (Tablo 4-11).

Sadece referans ürün Arveles, film kaplıdır. Diğer denemelerin çap ve kalınlık sonuçları, çekirdek tabletler üzerindedir. Çap ve kalınlık değerlerini "Kontrol Alanı" içinde tutmak için optimum formül validasyon denemeleri INForm-01, INForm-02 ve DOE-05 sonuçlarından yararlanılarak çalışma içi bir spesifikasyon oluşturulmuştur.

Kabul Koşulu: Tablet çapı 10,02 – 10,10 mm, kalınlığı 3,08 – 3,30 mm arasında olmalıdır. En fazla 1 tablet, limit dışı çap ve/veya kalınlık sonucu içerebilir.

Tablo 4-11: Tablet ap ve kalınlık sonuçları.

Formülasyon Deneme No	Ort. Tablet apı (mm)	Min. Tablet apı (mm)	Maks. Tablet apı (mm)	ap için RSD (%)	Ort. Tablet Kalınlığı (mm)	Min. Tablet Kalınlığı (mm)	Maks. Tablet Kalınlığı (mm)	Kalınlık için RSD (%)
Arvelas 25 mg F. Tb.	10,03	10,02	10,05	0,12	3,65	3,60	3,68	0,72
Deneme-01	10,06	10,04	10,08	0,12	3,44	3,36	3,53	1,64
DOE-01	10,05	10,04	10,07	0,12	3,49	3,43	3,51	0,65
DOE-02	10,06	10,04	10,07	0,11	3,18	3,12	3,25	1,39
DOE-03	10,08	10,07	10,08	0,05	3,13	3,02	3,21	1,92
DOE-04	10,05	10,03	10,07	0,11	3,29	3,26	3,32	0,60
DOE-05	10,07	10,05	10,08	0,08	3,17	3,10	3,28	1,82
DOE-06	10,06	10,04	10,08	0,11	3,46	3,41	3,49	0,74
DOE-07	10,03	10,02	10,05	0,12	3,19	3,15	3,23	0,88
DOE-08	10,07	10,05	10,08	0,10	3,09	2,98	3,15	2,18
DOE-09	10,05	10,03	10,06	0,11	3,40	3,37	3,43	0,56
DOE-10	10,09	10,07	10,10	0,12	3,25	3,10	3,39	3,37
DOE-11	10,03	10,02	10,04	0,09	3,36	3,31	3,49	1,63
DOE-12	10,07	10,05	10,08	0,10	3,18	3,07	3,29	2,44
DOE-13	10,06	10,04	10,08	0,14	3,37	3,34	3,46	1,18
DOE-14	10,08	10,04	10,10	0,19	3,37	3,22	3,47	2,94
DOE-15	10,06	10,04	10,07	0,11	3,48	3,39	3,52	1,13
DOE-16	10,07	10,06	10,10	0,12	3,22	3,11	3,34	2,64
DOE-17	10,06	10,05	10,07	0,07	3,45	3,41	3,50	0,88
DOE-18	10,08	10,07	10,10	0,11	3,25	3,21	3,30	0,94
INForm-01	10,06	10,05	10,07	0,09	3,15	3,11	3,19	0,87
INForm-02	10,06	10,05	10,07	0,09	3,16	3,12	3,20	0,84
INForm (Farklı API)	10,06	10,05	10,07	0,07	3,41	3,30	3,48	2,19

4.3.5. Tablet Ufalanabilirlik Sonuçları

Yöntem 3.2.4.5.'de tarif edildiğı gibi 20 tabletin ufalanabilirlik testi, film kaplama prosesine girecek çekirdek tabletler açısından en kötü şartları temsil etmesi için USP/EP metodunun 2 katı olacak şekilde 8 dakika (200 devir) olarak uygulanır ve

sonuçları % ağırlık kaybı olarak verilir (Tablo 4-12). Sadece referans ürün Arveles, film kaplıdır. Diğer denemelerin ufalanabilirlik sonuçları, çekirdek tabletler üzerindedir.

Tablo 4-12: Tablet ufalanabilirlik sonuçları.

Formülasyon Deneme No	Ufalanabilirlik (%)	Formülasyon Deneme No	Ufalanabilirlik (%)
Arveles 25 mg Film Tablet	0,0405	DOE-11	0,2948
Deneme-01	0,6420	DOE-12	0,6200
DOE-01	0,1833	DOE-13	0,3532
DOE-02	0,4476	DOE-14	0,4897
DOE-03	0,5215	DOE-15	0,3850
DOE-04	0,4261	DOE-16	0,2733
DOE-05	0,5137	DOE-17	0,6103
DOE-06	0,3071	DOE-18	0,6520
DOE-07	0,2471	INForm-01	0,5488
DOE-08	0,6294	INForm-02	0,4541
DOE-09	0,1679	INForm (Farklı API)	0,0424
DOE-10	0,6665		

Kabul Koşulu: İlk tartıma göre % 0,700 ve altında ağırlık kaybı olmalıdır (Yöntem 3.2.4.5.).

Tablo 4-12’de DOE-08, DOE-10, DOE-12, DOE-17 ve DOE-18 denemelerinin ufalanabilirlik sonuçlarının “Kabul Koşulu” dışına çıktığı görülmektedir. Buradan bu denemelerle yapılacak kaplama ve ambalajlama işlemlerinde sıkıntılar çıkabileceği sonucu çıkarılabilir. Önformülasyon denemesi olan Deneme-01’in “Kabul Koşulu” dışına çıkması normal karşılanmaktadır.

4.3.6. Tablet Dağılımı Sonuçları

Yöntem 3.2.4.6.’da tarif edildiği gibi 6 tabletin tek tek dağılım süreleri kaydedilir, medyan dağılım süresi ve bağıl standart sapma değeri tespit edilir (Tablo 4-13). Medyan dağılım süresi, 3. ve 4. tabletin dağılım sürelerinin aritmetik

ortalamasıdır. Sadece referans ürün Arveles, film kaplıdır. Diğer denemelerin dağılma sonuçları, çekirdek tabletler üzerindedir.

Tablo 4-13: Tablet dağılma sonuçları.

Formülasyon Deneme No	1. Tablet Dağılma Süresi (dk.)	2. Tablet Dağılma Süresi (dk.)	3. Tablet Dağılma Süresi (dk.)	4. Tablet Dağılma Süresi (dk.)	5. Tablet Dağılma Süresi (dk.)	6. Tablet Dağılma Süresi (dk.)	Bağıl Standart Sapma (%)	Medyan Dağılma Süresi (dk.)
Arveles 25 mg Film Tablet	6,0	6,5	6,5	6,5	6,75	7,0	5,1	6,5
Deneme-01	2,5	2,5	2,5	5,0	5,0	7,0	50,2	3,75
DOE-01	2,5	3,0	4,0	4,5	5,0	5,5	27,3	4,25
DOE-02	7,25	7,25	7,75	8,25	8,25	8,25	6,1	8,0
DOE-03	7,25	7,75	8,25	8,75	8,75	8,75	7,4	8,5
DOE-04	4,0	4,0	5,0	5,5	5,5	6,0	15,9	5,25
DOE-05	8,25	9,25	9,25	9,25	9,75	9,75	5,9	9,25
DOE-06	4,25	4,25	4,75	5,25	5,25	5,75	12,1	5,0
DOE-07	4,25	4,75	5,25	5,75	5,75	6,25	13,4	5,5
DOE-08	7,75	8,25	8,75	8,75	8,75	8,75	4,8	8,75
DOE-09	5,5	5,5	6,0	6,0	6,5	7,0	9,7	6,0
DOE-10	7,25	7,25	7,75	8,25	8,25	8,75	7,6	8,0
DOE-11	2,75	2,75	3,75	5,25	5,25	7,25	39,0	4,5
DOE-12	7,75	7,75	8,25	8,25	8,25	8,25	3,1	8,25
DOE-13	3,0	4,5	5,0	5,0	5,0	5,5	17,5	5,0
DOE-14	7,25	7,75	8,25	8,75	9,25	9,25	9,6	8,5
DOE-15	2,0	2,0	2,5	2,5	3,0	4,5	37,4	2,5
DOE-16	6,5	7,0	8,5	8,5	9,0	9,5	13,8	8,5
DOE-17	1,5	1,5	2,0	2,0	2,0	2,0	12,9	2,0
DOE-18	8,0	9,0	9,0	9,0	9,0	10,0	7,0	9,0
INForm-01	7,5	7,5	8,0	8,0	8,5	9,0	7,3	8,0
INForm-02	7,75	7,75	7,75	7,75	7,75	8,25	2,6	7,75
INForm (Farklı API)	2,5	2,5	3,0	3,0	3,5	3,5	14,9	3,0

Kabul Koşulu: Ortalama (medyan) dağılma süresi 12 dakikanın altında olmalıdır. Hiçbir tablet, 15 dakikanın üzerinde dağılmamalıdır. Test edilen 6 tabletin tek tek dağılma sürelerinden hesaplanan bağıl standart sapma (%RSD) değeri %15,0 ve altında olmalıdır (Yöntem 3.2.4.6.).

Tablo 4-13 incelendiğinde, hiçbir denemenin kabul koşulunda belirlenmiş dağılma süreleri dışına çıkmadığı görülmektedir. Ancak %15 RSD limiti dışına çıkan 6 deneme serisi görülmektedir. Belirlenmiş optimum formül ile yapılacak tüm üretimlerde Hedef Ürün Kalite Profiline (TPQP) her zaman ulaşılabilmesi için kontrol alanı sınırlarını oluşturan bu “Kabul Koşulları” dışına hiçbir zaman çıkılmamalıdır.

4.3.7. Çözünme Hızı Sonuçları

Çözünme hızı testi, sadece modelleme çalışmaları sonucunda uygun bulunan ve aşağıda tanımlamaları verilen denemelerin film kaplı tabletlerine uygulanmıştır.

Arveles 25 mg Film Tablet: Referans ürün.

Deneme-01: Kontrol serisi olarak kullanılan önformülasyon denemesi.

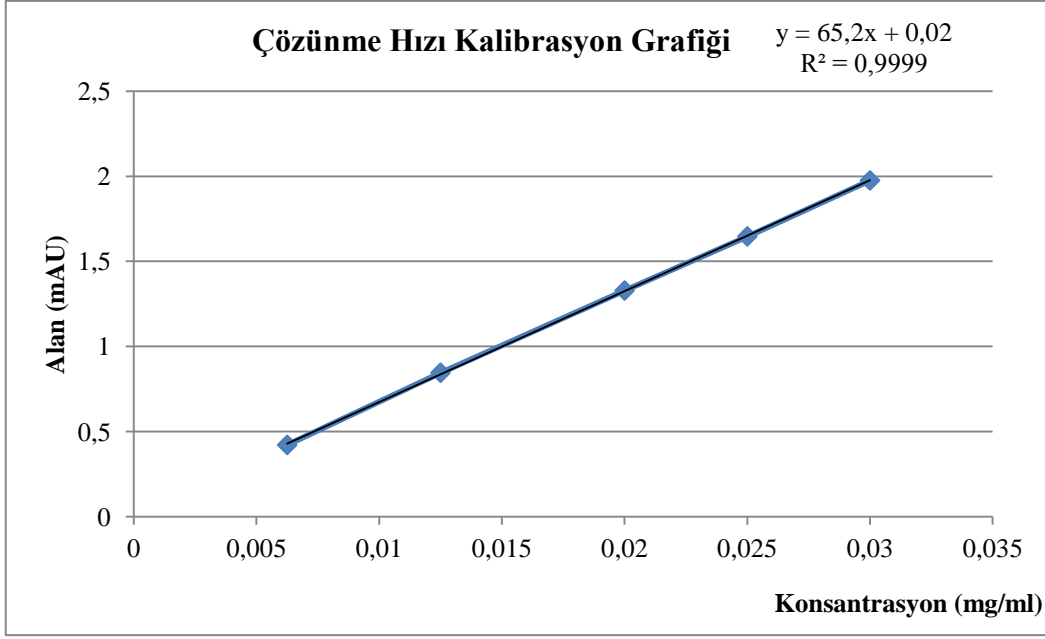
DOE-02: INForm’da hem ANN hem de GEP modelleme çalışmasında optimum formül ile en iyi eşleşen (“Best Match” işlevi) deneme.

DOE-05: INForm’da optimum formül ile en iyi eşleşen DOE-02 denemesinin yapışma sorununu çözen kaydırıcı olarak %2,50 sodyum stearil fumaratın kullanıldığı hali.

INForm-01 ve INForm-02: INForm ANN modellemesi sonucunda önerilen kaydırıcı yüzdesinin (%2,03), briket baskının ve kaydırıcı olarak sodyum stearil fumaratın kullanıldığı hali. Validasyon amaçlı olarak 2 seri üretilmiştir.

INForm (Farklı API): INForm’da önerilen kaydırıcı yüzdesi (%2,03), sodyum stearil fumarat ve direkt baskı kullanılarak üretilen farklı etkin madde kaynağı denemesi.

Çözünme hızı hesaplamasında kullanılan standartlar için beş noktadan (%25, %50, %80, %100 ve %120) kalibrasyon grafiği oluşturularak r^2 değeri hesaplanmış ve değeri 0,9999 olarak bulunmuştur (Şekil 4-1).



Şekil 4-1: Kalibrasyon grafiği.

Çözünme hızı sonuçları ve referans ürüne göre benzerlik faktörü değerleri Tablo 4-14’de sunulmuştur. Tablo incelendiğinde, direkt baskı olarak üretilen “INForm (Farklı API)” dışında kalan tüm optimizasyon denemeleri ile önformülasyon denemesi Deneme-01’in f_2 benzerlik faktörü, 50’nin üzerinde gözükmektedir. Ancak “INForm (Farklı API)” denemesinin f_2 değeri 50’nin altında olmasına rağmen daha 5. dakikada %85,0’ın üzerinde çözünmüştür.

FDA, hemen salım katı dozaj formlarının çözünme hızı testi kılavuzunda BCS (Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi) Sınıf I (yüksek çözünürlük ve yüksek permeabilite) ve bazı durumlarda BCS Sınıf III (yüksek çözünürlük ve düşük permeabilite) kategorisinde olan ilaçlar için 15 dakikada %85 ve üzerinde çözünme sağlanırsa f_2 benzerlik şartı aranmayacağını belirtmiştir. Çünkü bu tür bir durumda ilaç emilimi için hız sınırlayıcı basamağın çözünürlük değil, mide (gastrik) boşaltım süresine bağlı olduğundan bahsetmiştir¹⁴¹.

Bu sebeple, Tablo 4-14’de sunulan tüm denemelerin çözünme hızı sonuçlarının uygun olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca tablodan tüm denemelerin 15. dakika sonuçlarının %85,0’ın üzerinde olduğu görülebilir.

Tablo 4-14: Çözünme hızı sonuçları.

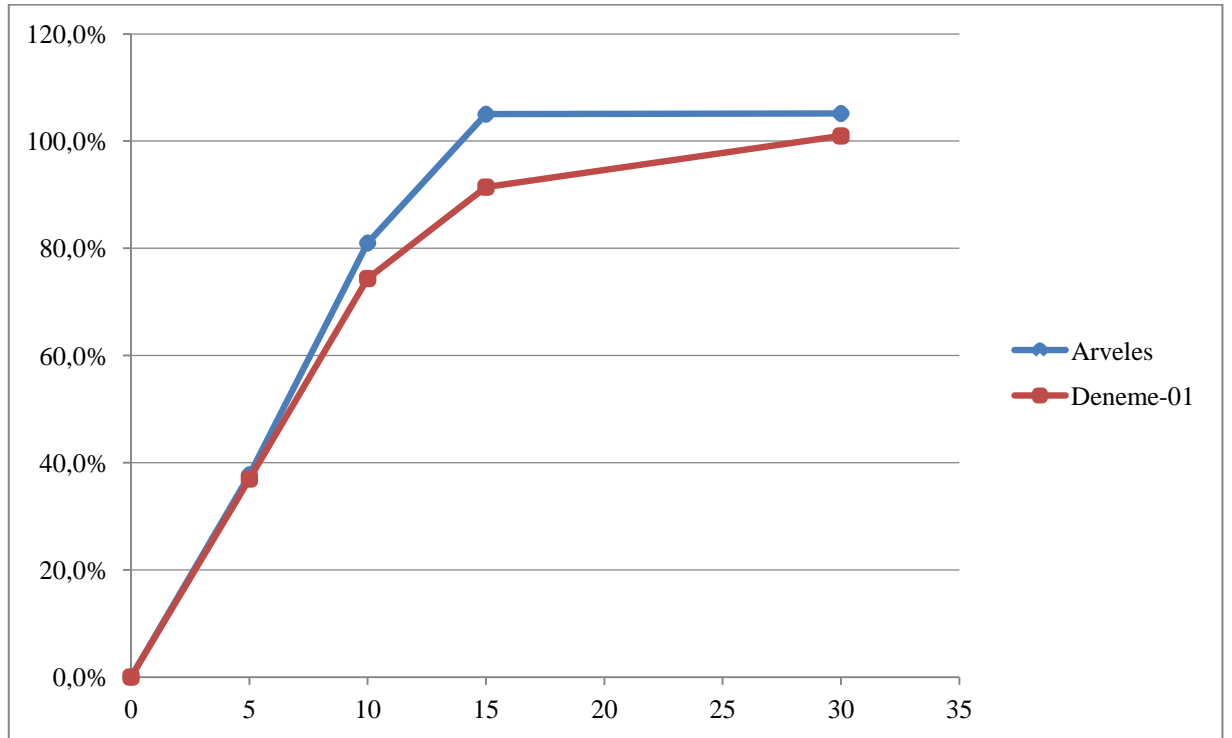
Deneme Serisi	Zaman (dk.)	1. Tablet	2. Tablet	3. Tablet	4. Tablet	5. Tablet	6. Tablet	Ortalama	RSD (%)	Benzerlik f_2 (%)
Arveles 25 mg Film Tablet	5	38,5	38,2	39,9	37,7	35,5	36,7	37,8	4,0	f ₂ testi uygulanmaz
	10	80,2	84,7	82,0	80,7	78,9	79,4	81,0	2,6	
	15	107,5	109,4	103,6	104,2	103,7	101,7	105,0	2,7	
	30	107,6	109,7	103,7	104,3	103,7	101,9	105,2	2,8	
	45	107,4	109,4	103,8	104,5	103,5	101,6	105,0	2,7	
Deneme-01	5	31,1	51,0	27,6	34,3	47,9	29,8	37,0	27,0	55,1
	10	68,8	96,3	63,2	62,1	88,7	67,0	74,4	19,5	
	15	87,6	96,5	89,6	85,7	97,3	91,8	91,4	5,2	
	30	104,3	96,8	101,8	102,1	97,7	103,1	101,0	3,0	
	45	104,1	97,5	101,6	102,4	98,1	103,0	101,1	2,7	
DOE-02	5	49,8	45,5	41,2	42,0	50,0	49,6	46,4	8,7	55,2
	10	79,6	87,5	86,4	83,9	92,7	94,1	87,4	6,2	
	15	100,2	94,7	95,1	95,0	97,3	97,0	96,6	2,2	
	30	95,4	96,4	95,7	95,3	98,5	104,0	97,6	3,5	
	45	95,7	96,5	95,6	96,5	98,6	104,2	97,9	3,4	
DOE-05	5	34,0	33,2	32,4	33,0	41,3	36,7	35,1	9,7	60,4
	10	68,3	74,0	73,5	74,7	74,9	75,0	73,4	3,5	
	15	98,3	104,0	92,3	93,6	98,0	98,2	97,4	4,3	
	30	99,7	98,3	99,0	100,1	99,3	103,6	100,0	1,9	
	45	100,3	98,9	99,7	100,4	99,8	104,3	100,6	1,9	
INForm-01	5	32,1	46,0	37,4	38,2	32,0	37,0	37,1	13,8	65,8
	10	67,9	78,0	78,3	68,5	80,0	73,4	74,4	7,1	
	15	93,4	101,3	99,6	101,0	100,0	100,5	99,3	3,1	
	30	105,0	100,8	99,9	100,8	102,0	101,7	101,7	1,8	
	45	100,8	101,0	99,8	106,0	101,5	102,1	101,9	2,1	
INForm-02	5	35,0	43,2	39,6	42,1	36,8	33,5	38,4	10,2	66,8
	10	75,6	71,6	78,0	79,5	69,2	73,0	74,5	5,3	
	15	99,1	97,5	101,5	101,0	100,6	100,9	100,1	1,5	
	30	101,6	99,8	101,4	101,7	102,4	101,4	101,4	0,8	
	45	100,9	100,0	100,5	104,3	101,2	102,0	101,5	1,5	
INForm (Farklı API)	5	95,5	90,6	95,0	90,7	91,1	95,8	93,1	2,7	26,3
	10	109,5	103,6	99,1	1101,0	98,4	101,3	102,2	4,0	
	15	104,3	99,4	100,1	105,6	99,4	103,7	102,1	2,7	
	30	104,0	99,5	100,2	101,4	103,9	104,7	102,3	2,2	
	45	104,2	99,5	100,4	101,3	104,0	105,0	102,4	2,2	

Farmakopelerde monografi bulunmayan ilaçların geleneksel hemen salım tabletleri için Avrupa Farmakopesinin (EP 5.17.1)¹⁴⁰ çözünme hızı tavsiyesi; “45 dakika ya da daha altında bir sürede ilacın etiketinde belirtilen değerin en azından %75,0’ı çözünmelidir” şeklindedir.

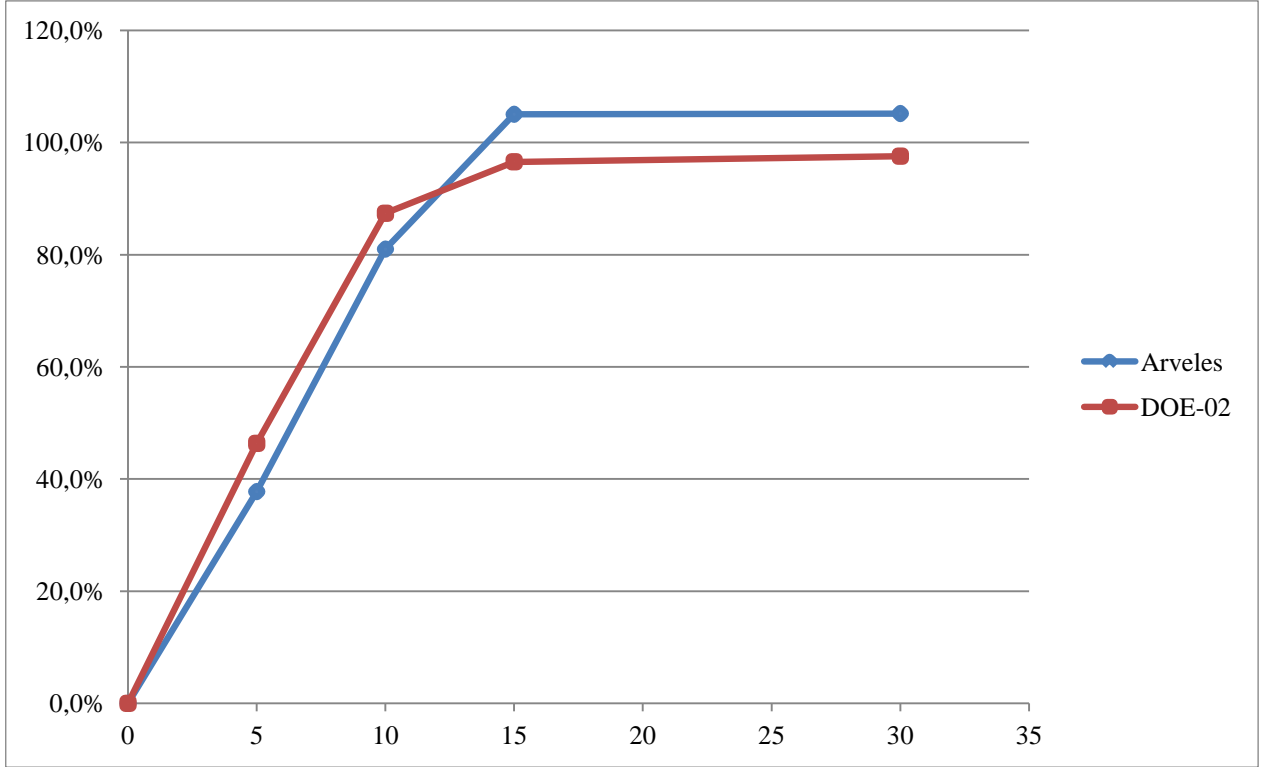
En önemli TPQP unsurlarından olan orijinal ürün ile geliştirilen ürünün biyoeşdeğer olduğunun, dolayısıyla benzer biyoyararlanımda olduğu öngörüsünü sağlayan çözünme hızı değerlerini “Kontrol Alanı” içinde tutmak için optimum formül validasyon denemeleri INForm-01, INForm-02 ve DOE-05 sonuçlarından yararlanılarak çalışma içi bir spesifikasyon oluşturulmuştur.

Kabul Koşulu: 30 dakikada çözünen Deksketoprofen miktarı, etiketinde belirtilen miktarın % 80,0’ından az değildir.

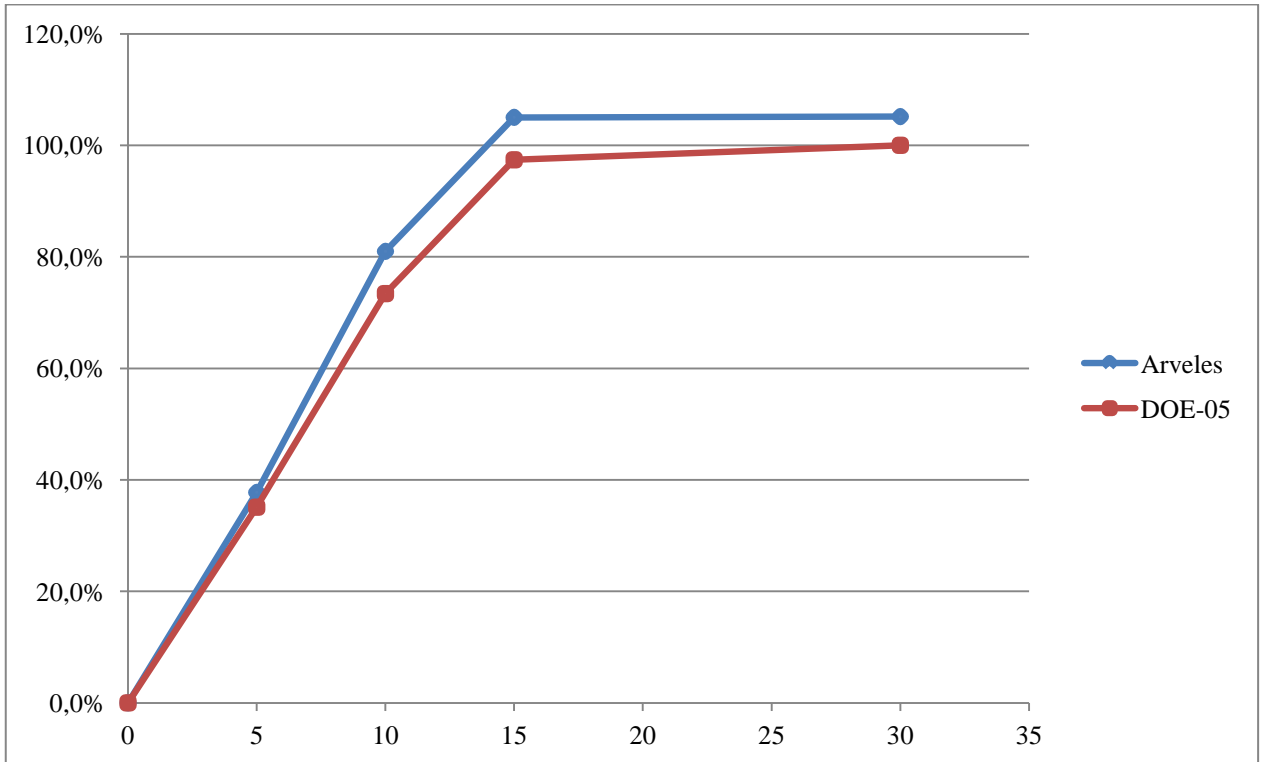
Tablo 4-14’de belirtilen tüm denemelerin referans ürün Arveles’e karşı çözünme hızı profili grafikleri aşağıda sunulmuştur (Şekil 4-2, Şekil 4-3, Şekil 4-4, Şekil 4-5, Şekil 4-6 ve Şekil 4-7). Grafiklerden de görüleceği üzere f_2 değeri 50’nin altında çıkan “INForm (Farklı API)” dışında tüm denemelerin profil eğrisi referans ürün Arveles’e çok benzerdir.



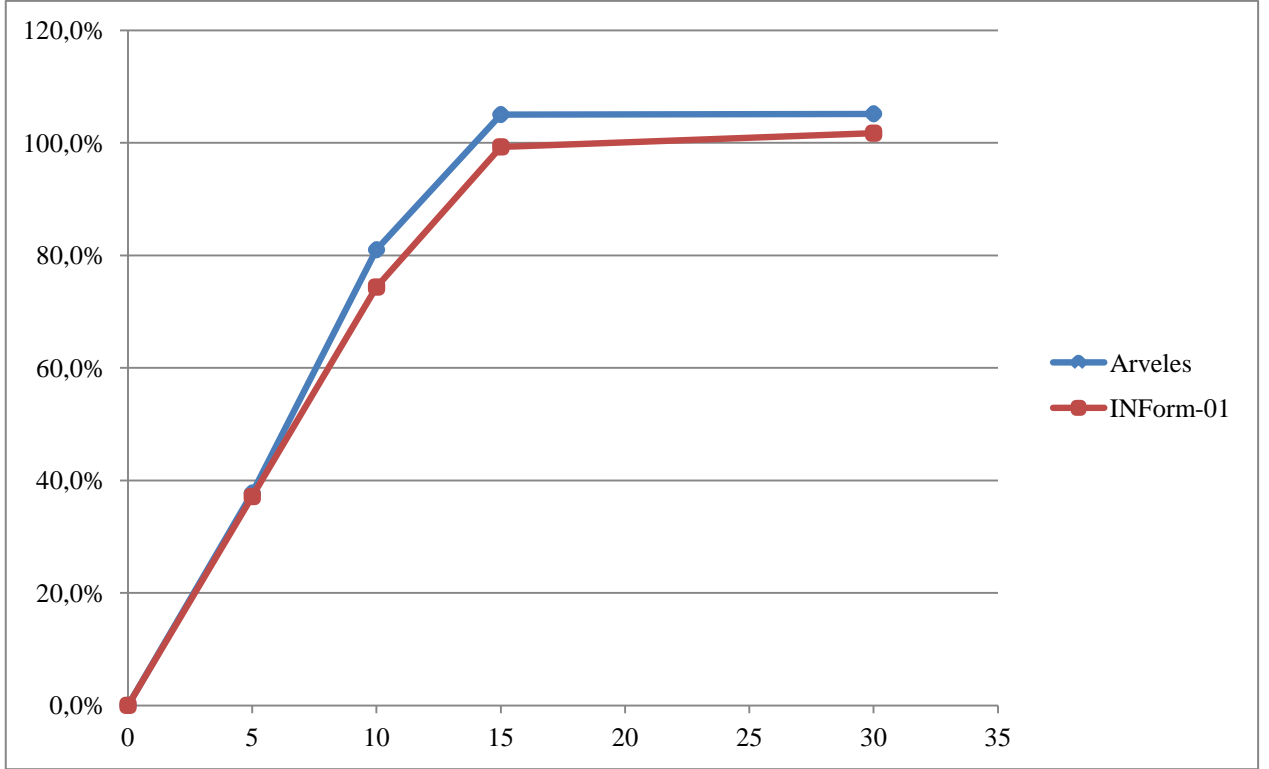
Şekil 4-2: Deneme-01’in referans ürün Arveles’e karşı çözünme hızı profili grafiği.



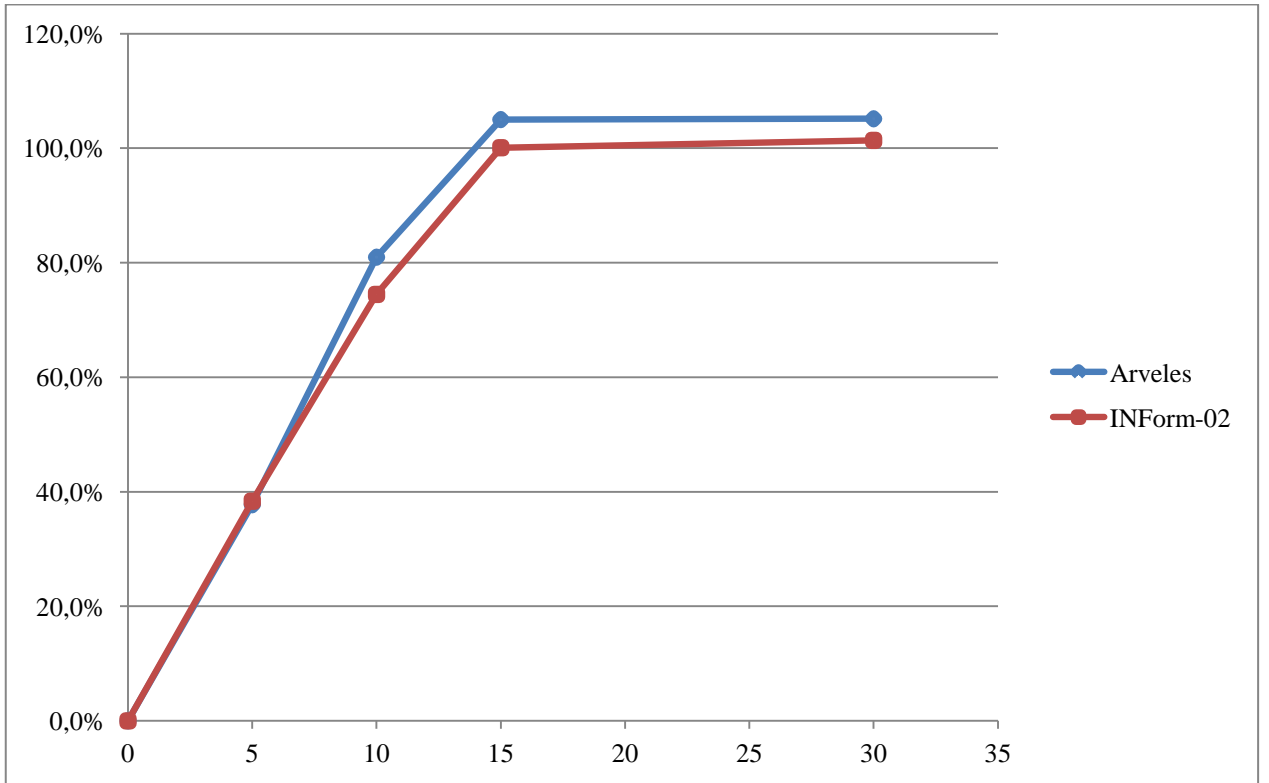
Şekil 4-3: DOE-02'nin referans ürün Arveles'e karşı çözünme hızı profili grafiği.



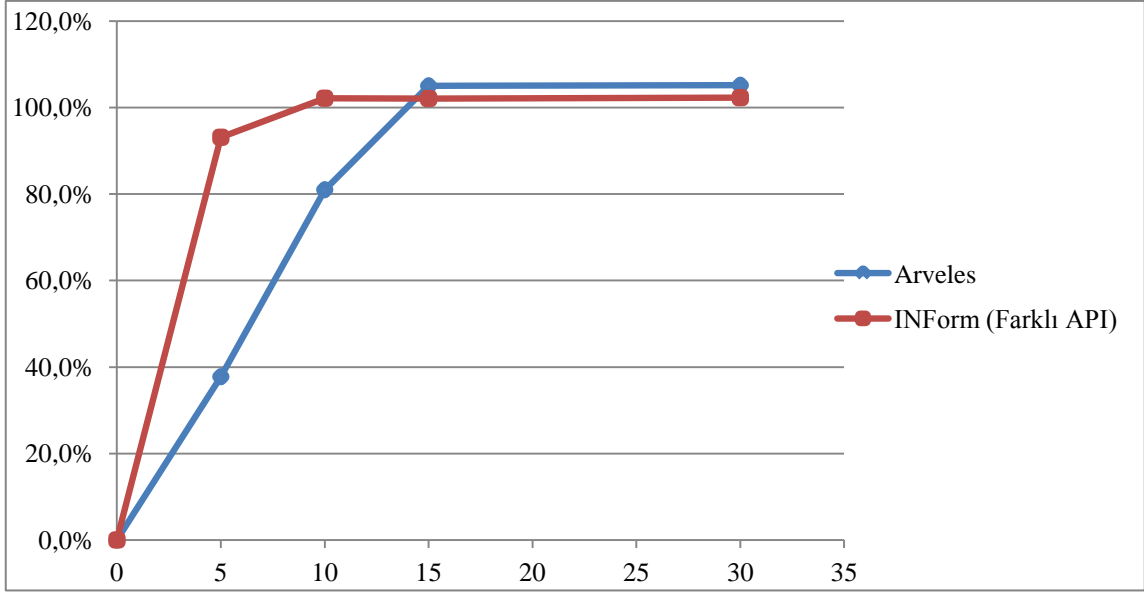
Şekil 4-4: DOE-05'in referans ürün Arveles'e karşı çözünme hızı profili grafiği.



Şekil 4-5: INForm-01'in referans ürün Arveles'e karşı çözünme hızı profili grafiği.



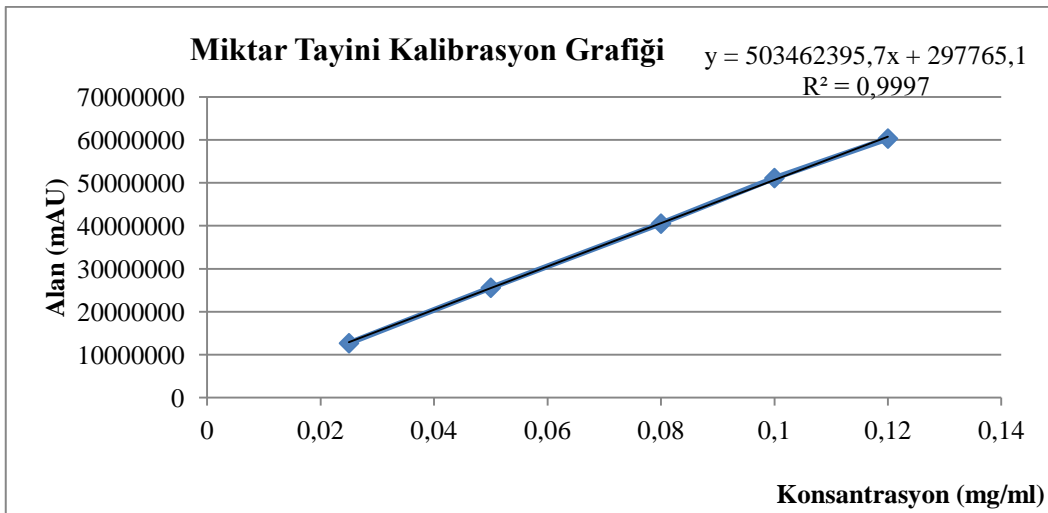
Şekil 4-6: INForm-02'nin referans ürün Arveles'e karşı çözünme hızı profili grafiği.



Şekil 4-7: INForm (Farklı API)'nin Arveles'e karşı çözünme hızı profili grafiği.

4.3.8. Miktar Tayini Sonuçları

Miktar tayini testi, sadece modelleme çalışmaları sonucunda uygun bulunan ve Bölüm 4.3.7.'de tanımlamaları verilen denemelerin film kaplı tabletlerine uygulanmıştır. Miktar tayini hesaplamasında kullanılan ve beş noktadan (%25, %50, %80, %100 ve %120) hesaplanan kalibrasyon grafiği ve r^2 değeri aşağıda gösterilmiştir. r^2 değeri 0,9997 olarak bulunmuştur (Şekil 4-8). Bu değer 0,995 kriterinden büyüktür.



Şekil 4-8: Kalibrasyon grafiği.

Kalibrasyon grafiğindeki denklem doğrultusunda hesaplanan sonuçlar Tablo 4-15’de sunulmuştur. Sonuçlar Tablo 4-15’de sunulmuştur. Tablodan tüm denemelerin sonuçlarının %92,5 – 107,5 arasında ve uygun olduğu görülebilmektedir.

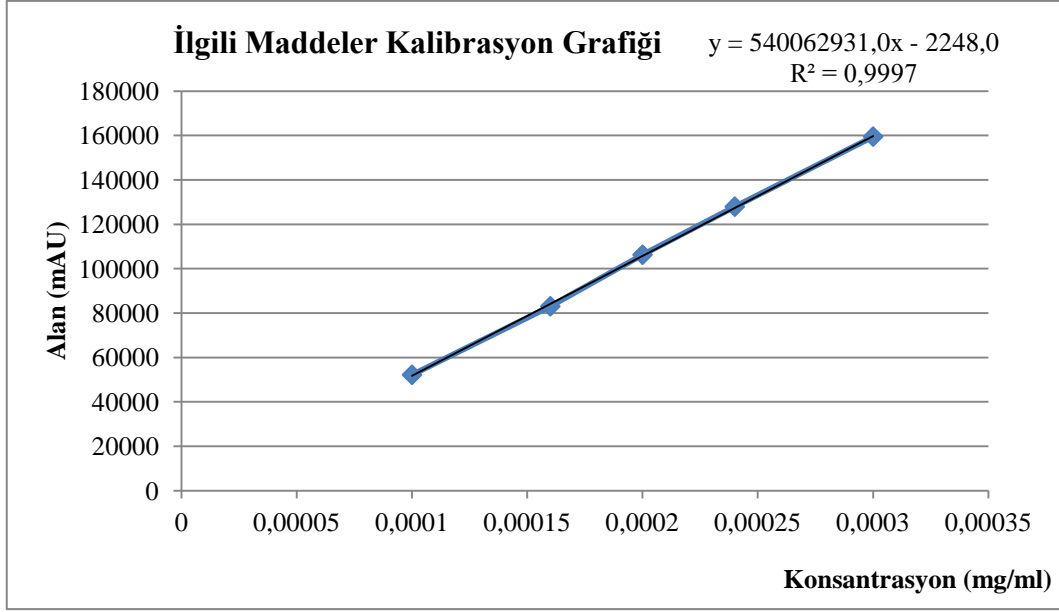
Tablo 4-15: Miktar tayini sonuçları.

Formülasyon Deneme No	Miktar Tayini (%)
Arveles 25 mg Film Tablet	99,9
Deneme-01	95,6
DOE-02	95,9
DOE-05	96,3
INForm-01	96,6
INForm-02	97,5
INForm (Farklı API)	103,5

4.3.9. İlgili Maddeler Tayini Sonuçları

İlgili maddeler tayini, sadece modelleme çalışmaları sonucunda uygun bulunan ve Bölüm 4.3.7.’de tanımlamaları verilen denemelerin film kaplı tabletlerine uygulanmıştır. İlgili maddeler tayini hesaplamasında kullanılan beş noktadan hesaplanan kalibrasyon grafiği ve r^2 değeri aşağıdaki grafikte gösterilmiştir (Şekil 4-9). r^2 değeri 0,9997 bulunmuştur. Bu değer 0,990 kriterinden büyüktür. Grafikteki denklem doğrultusunda hesaplanan sonuçlar Tablo 4-16’da sunulmuştur. Analiz yapıldığı sırada Arveles tabletler üretim tarihinden sonra yaklaşık 7. ayındadır.

Daha önce belirtildiği gibi farmakopelerde monografi bulunmayan Deksketoprofen trometamol’ün bilinen safsızlıkları (Safsızlık A ve C) için API üreticisinin DMF dosyasına başvurulmuştur¹⁴. Ayrıca farklı bağıl alıkonma zamanlarında (RRT) ortaya çıkan bilinmeyen safsızlıklarda tabloda belirtilmiştir. Tablodan tüm denemelerin maksimum bilinmeyen safsızlık değerlerinin %0,200’ün altında ve toplam safsızlık değerlerinin %0,300’ün altında olduğu görülebilmektedir.



Şekil 4-9: Kalibrasyon grafiği.

Tablo 4-16: İlgili maddeler tayini sonuçları.

İlgili Maddeler	Arveles 25 mg F. Tablet	Deneme-01	DOE-02	DOE-05	INForm-01	INForm-02	INForm (Farklı API)
Safsızlık A (%)	0,010	Tespit Edilmedi	0,009	Tespit Edilmedi	0,013	0,013	Tespit Edilmedi
Safsızlık C (%)	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi
Bilinmeyen safsızlık RRT 0,39 (%)	0,070	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi	0,040	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi
Bilinmeyen safsızlık RRT 0,45 (%)	0,010	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi
Bilinmeyen safsızlık RRT 2,03 (%)	Tespit Edilmedi	Tespit Edilmedi	0,042	0,040	0,049	0,040	Tespit Edilmedi
Bilinmeyen safsızlık RRT 2,26 (%)	Tespit Edilmedi	0,120	0,130	0,130	0,140	0,130	0,049
Toplam safsızlık (%)	0,090	0,120	0,181	0,170	0,242	0,183	0,049

Önemli TPQP unsurlarından olan ve ilacın hasta üzerindeki etkinliğini ve güvenilirliğini etkileyebilecek safsızlık değerlerini “Kontrol Alanı” içinde tutmak için optimum formül validasyon denemeleri INForm-01, INForm-02 ve DOE-05 sonuçlarından yararlanılarak çalışma içi bir spesifikasyon oluşturulmuştur.

Kabul Koşulu: Başlangıçtaki safsızlık limitleri aşağıdaki gibi olmalıdır:

Safsızlık A < %0,030

Safsızlık C < %0,020

Maksimum bilinmeyen safsızlık < %0,200

Toplam safsızlık < %0,400

Çalışmamızın kapsamında stabilite çalışması olmadığı için safsızlık spesifikasyonu başlangıç değerlerine göre belirlenmiş olup, sadece başlangıçtaki safsızlık sonuçları için geçerlidir.

4.4. Minitab ile Yapılan Deney Tasarımı (DOE) Sonuçları

Minitab ve daha sonra INForm’da analiz edilecek denemelerin faktör ve onlara bağlı oluşan yanıt değişkeni (aynı zamanda CQA’lar) verileri Tablo 4-17’de sunulmuştur.

Yöntem 3.2.2.3.’de belirtildiği gibi genel faktöriyel regresyon modeline, faktörlerin tek başına kendileri ve ikili etkileşimleri dahil edilir. Buna bağlı olarak her bir yanıt değişkeni için oluşturulan modelde, ilgili faktörler ve ikili etkileşimlerinin istatistiksel anlamlılıklarını gösteren, programın varyans analizi sonuçlarından alınmış p değerleri ile model özeti kısmından alınmış R^2 korelasyon değerleri Tablo 4-18’de sunulmuştur. Tablo 4-18’de görüleceği üzere bazı faktör ve etkileşimleri, %95 güven aralığında istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,050$). Bunun en büyük sebebi, gerçekte faktör ve yanıt değişkenlerinin doğrusal bir fonksiyon oluşturmamasına rağmen Minitab programının doğrusal bir regresyon modeli oluşturmaya çalışmasıdır. Bu konuda daha başarılı olan ve doğrusal olmayan modeller oluşturabilen INForm programı ile yapılan değerlendirmeler ilerleyen bölümlerde görülecektir.

Tablo 4-17: Minitab ve INForm’da analiz edilecek denemelerin faktör ve yanıt değişkenleri.

Deneme Sırası	Deneme Seri No	Faktörler			Yanıt Değişkenleri			
		Briket Baskı	Kaydırıcı (%)	Kaydırıcı Tipi	Carr İ. (%)	Dağılma (dk.)	Tb. ağırlık sapması (%RSD)	Ufalanabilirlik (%)
1	DOE-13	Yok	1,5	S. Stearil Fumarat	35,24	5,00	3,06	0,3532
2	DOE-12	Var	3,5	S. Stearil Fumarat	28,07	8,25	2,96	0,6200
3	DOE-09	Yok	3,5	Gl. Dibehenat	32,94	6,00	2,53	0,1679
4	DOE-16	Var	1,5	Gl. Dibehenat	28,81	8,50	1,18	0,2733
5	DOE-08	Var	3,5	Gl. Distearat	26,32	8,75	1,16	0,6294
6	DOE-14	Var	1,5	S. Stearil Fumarat	27,09	8,50	2,14	0,4897
7	DOE-18	Var	1,5	Gl. Distearat	30,00	9,00	1,06	0,6520
8	DOE-11	Yok	3,5	S. Stearil Fumarat	34,02	4,50	4,21	0,2948
9	DOE-03	Var	2,5	Gl. Distearat	28,07	8,50	1,29	0,5215
10	DOE-17	Yok	1,5	Gl. Distearat	32,50	2,00	2,25	0,6103
11	DOE-15	Yok	1,5	Gl. Dibehenat	32,93	2,50	3,08	0,3850
12	DOE-02	Var	2,5	Gl. Dibehenat	25,86	8,00	1,35	0,4476
13	DOE-01	Yok	2,5	Gl. Dibehenat	36,36	4,25	1,76	0,1833
14	DOE-06	Yok	2,5	Gl. Distearat	30,49	5,00	1,53	0,3071
15	DOE-04	Yok	2,5	S. Stearil Fumarat	34,38	5,25	1,74	0,4261
16	DOE-07	Yok	3,5	Gl. Distearat	34,88	5,50	1,43	0,2471
17	DOE-05	Var	2,5	S. Stearil Fumarat	28,81	9,25	1,03	0,5137
18	DOE-10	Var	3,5	Gl. Dibehenat	28,53	8,00	2,59	0,6665

Tablo 4-18’de sunulan düzeltilmiş R^2 (adj) korelasyon değerleri, modelin genellenebilirliğini gösterir. Yani model, örneklem (deneme sonuçları) yerine evrenden üretilmiş olsaydı, toplam varyansı R^2 (adj) oranında açıklayacaktır. Öngörülen R^2 (pred) ise modelin tahmin ettiği sonuçlar ile evrenin gerçek sonuçları arasındaki yakınlığı gösterir.

Tablo 4-18: Her bir yanıt değişkeninin faktör ve ikili etkileşimlerine karşı istatistiksel anlamlılık (p) değerleri ile modelin R² korelasyon değerleri.

Yanıt Değişkeni	Faktörler ve Etkileşimleri	p değeri	İstatistiksel Anlamlı mı?	R ²	R ² (adj)	R ² (pred)
Carr İndeksi	Model	0,269	Hayır	%86,49	%42,57	%0,00
	Briket Baskı (A)	0,008	Evet			
	Kaydırıcı % (B)	0,955	Hayır			
	Kaydırıcı Tipi (C)	0,835	Hayır			
	A*B	0,877	Hayır			
	A*C	0,755	Hayır			
	B*C	0,952	Hayır			
Dağılım	Model	0,032	Evet	%96,11	%83,47	%21,24
	Briket Baskı (A)	0,001	Evet			
	Kaydırıcı % (B)	0,296	Hayır			
	Kaydırıcı Tipi (C)	0,601	Hayır			
	A*B	0,174	Hayır			
	A*C	0,737	Hayır			
	B*C	0,565	Hayır			
Tablet Ağırlık Sapması	Model	0,025	Evet	%96,63	%85,66	%31,68
	Briket Baskı (A)	0,007	Evet			
	Kaydırıcı % (B)	0,018	Evet			
	Kaydırıcı Tipi (C)	0,013	Evet			
	A*B	0,168	Hayır			
	A*C	0,581	Hayır			
	B*C	0,053	Hayır			
Ufalanabilirlik	Model	0,085	Hayır	%93,33	%71,67	%0,00
	Briket Baskı (A)	0,008	Evet			
	Kaydırıcı % (B)	0,536	Hayır			
	Kaydırıcı Tipi (C)	0,110	Hayır			
	A*B	0,049	Evet			
	A*C	0,936	Hayır			
	B*C	0,267	Hayır			

Güvenilir bir model, dolayısıyla güvenilir sonuçlar elde edebilmek için istatistiksel olarak anlamlı olmayan tüm faktörler ve ikili etkileşimleri, Yöntem 3.2.2.3.'de bahsi geçen "Selected Terms" kısmından çıkarılmıştır. Bu şekilde elde edilen p değerleri ve R² değerleri Tablo 4-19'da sunulmuştur. Ancak şunu da belirtmek gerekir ki, bu şekilde

elde edilen modelin öngördüğü sonuçlarda, modelden çıkarılan faktörler ve etkileşimlerin etkisi görülemeyecektir.

Tablo 4-19: İstatiksel olarak anlamlı olmayan faktörler ve ikili etkileşimler çıkarıldıktan sonra elde edilen p değerleri ile R² korelasyon değerleri.

Yanıt Değişkeni	Faktörler ve Etkileşimleri	p değeri	İstatiksel Anlamlı mı?	R ²	R ² (adj)	R ² (pred)	Katsayı
Carr İndeksi	Model	0,000	Evet	%79,88	%78,62	%74,53	30,850
	Briket Baskı (A)	0,000	Evet				2,899
Dağılma	Model	0,000	Evet	%82,40	%81,30	%77,72	6,486
	Briket Baskı (A)	0,000	Evet				2,042
Tablet Ağırlık Sapması	Model	0,007	Evet	%69,93	%57,40	%32,34	1,992
	Briket Baskı (A)	0,011	Evet				0,407
	Kaydırıcı % (B)	0,039	Evet				0,137; (-0,542); 0,405
	Kaydırıcı Tipi (C)	0,024	Evet				(-0,538); 0,007; 0,532
Ufalanabilirlik	Model	0,002	Evet	%64,26	%56,60	%40,92	0,4327
	Briket Baskı (A)	0,001	Evet				0,1022
	A*B	0,029	Evet				0,0911; 0,0078; (±0,0989);

Tablo 4-19 incelendiğinde, tüm faktörler ve etkileşimlerinin kurulan modelde istatiksel olarak anlamlı olduğu görülebilir. Ancak yine de çok iyi korelasyon değerleri elde edildiği söylenemez. Bunun yanı sıra katsayı değerleri incelendiğinde, özellikle Carr indeksi ve Dağılma süresinde “Briket Baskı”nın sayısal olarak yüksek katsayılar aldığı, dolayısıyla bu yanıt değişkenleri için kurulan modelde etkisinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu çalışmada kritik kalite özellikleri olan bahsi geçen yanıt değişkenlerine ait regresyon modeli denklemleri aşağıda sunulmuştur (3-13, 3-14, 3-15 ve 3-16).

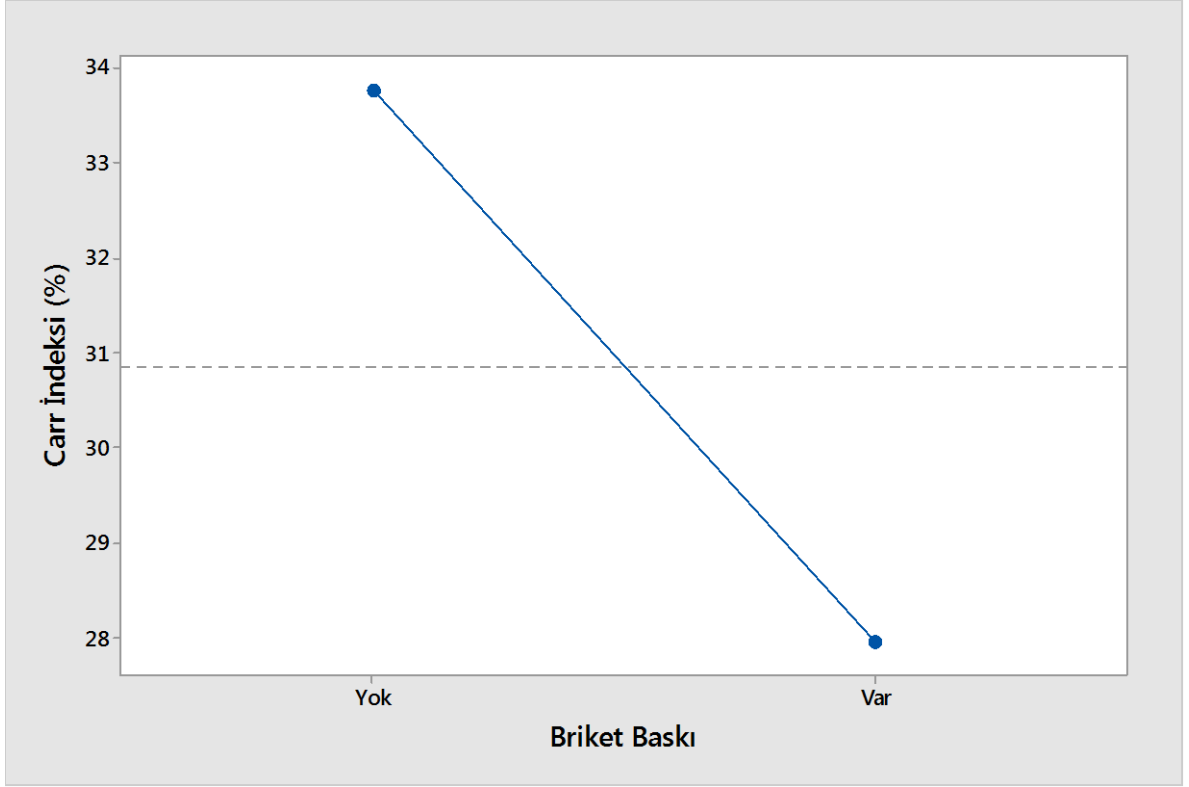
$$\underline{\text{Carr İndeksi (\%)}} = 30,850 + 2,899 \text{ Briket Baskı_Yok} - 2,899 \text{ Briket Baskı_Var} \quad (3-13)$$

$$\underline{\text{Dağılıma (dk.)}} = 6,486 - 2,042 \text{ Briket Baskı_Yok} + 2,042 \text{ Briket Baskı_Var} \quad (3-14)$$

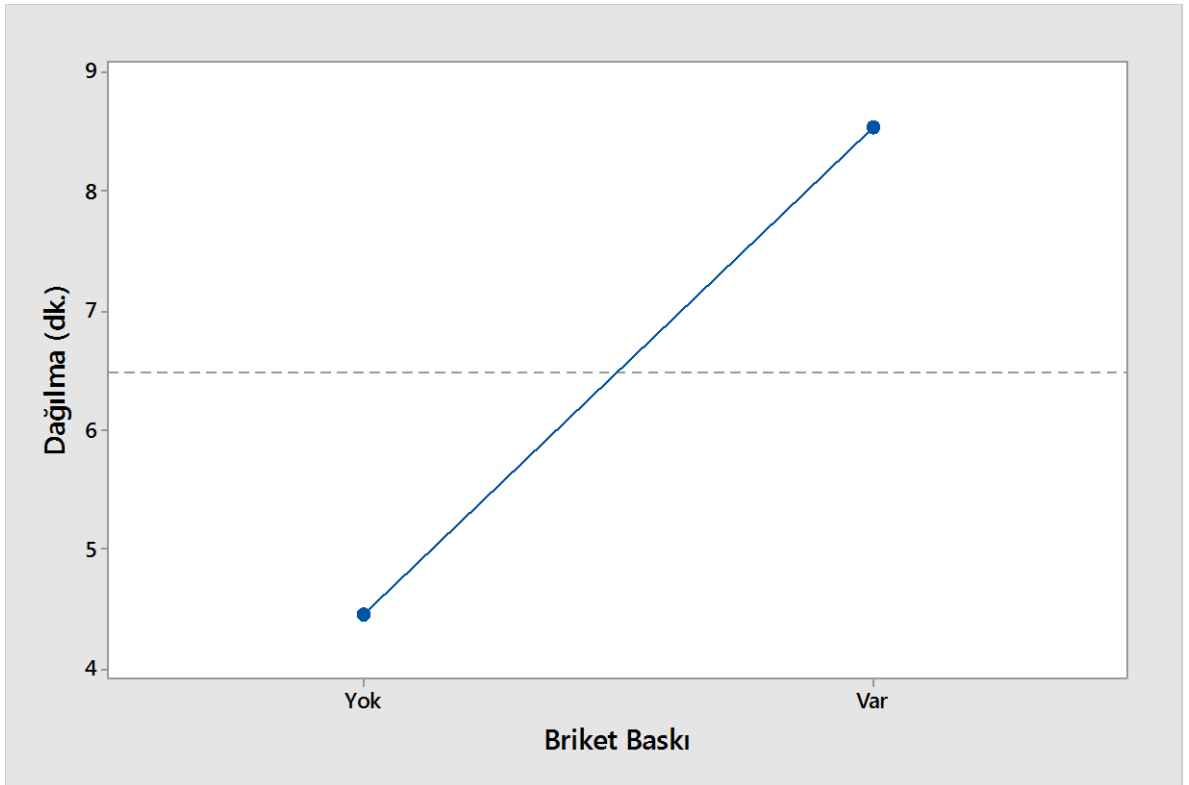
$$\begin{aligned} \underline{\text{Tablet ağırlık sapması (\%RSD)}} &= 1,992 + 0,407 \text{ Briket Baskı_Yok} - & (3-15) \\ &0,407 \text{ Briket Baskı_Var} + 0,137 \text{ Kaydırıcı \%_1,5} - 0,542 \text{ Kaydırıcı \%_2,5} \\ &+ 0,405 \text{ Kaydırıcı \%_3,5} - 0,538 \text{ Kaydırıcı Tipi_Gl. Distearat} \\ &+ 0,007 \text{ Kaydırıcı Tipi_Gl. Dibehenat} + 0,532 \text{ Kaydırıcı Tipi_S. Stearil} \\ &\text{Fumarat} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \underline{\text{Ufalanabilirlik (\%)}} &= 0,4327 - 0,1022 \text{ Briket Baskı_Yok} & (3-16) \\ &+ 0,1022 \text{ Briket Baskı_Var} + 0,0911 \text{ Briket Baskı*Kaydırıcı \%_Yok 1,5} \\ &+ 0,0078 \text{ Briket Baskı*Kaydırıcı \%_Yok 2,5} \\ &- 0,0989 \text{ Briket Baskı*Kaydırıcı \%_Yok 3,5} \\ &- 0,0911 \text{ Briket Baskı*Kaydırıcı \%_Var 1,5} \\ &- 0,0078 \text{ Briket Baskı*Kaydırıcı \%_Var 2,5} \\ &+ 0,0989 \text{ Briket Baskı*Kaydırıcı \%_Var 3,5} \end{aligned}$$

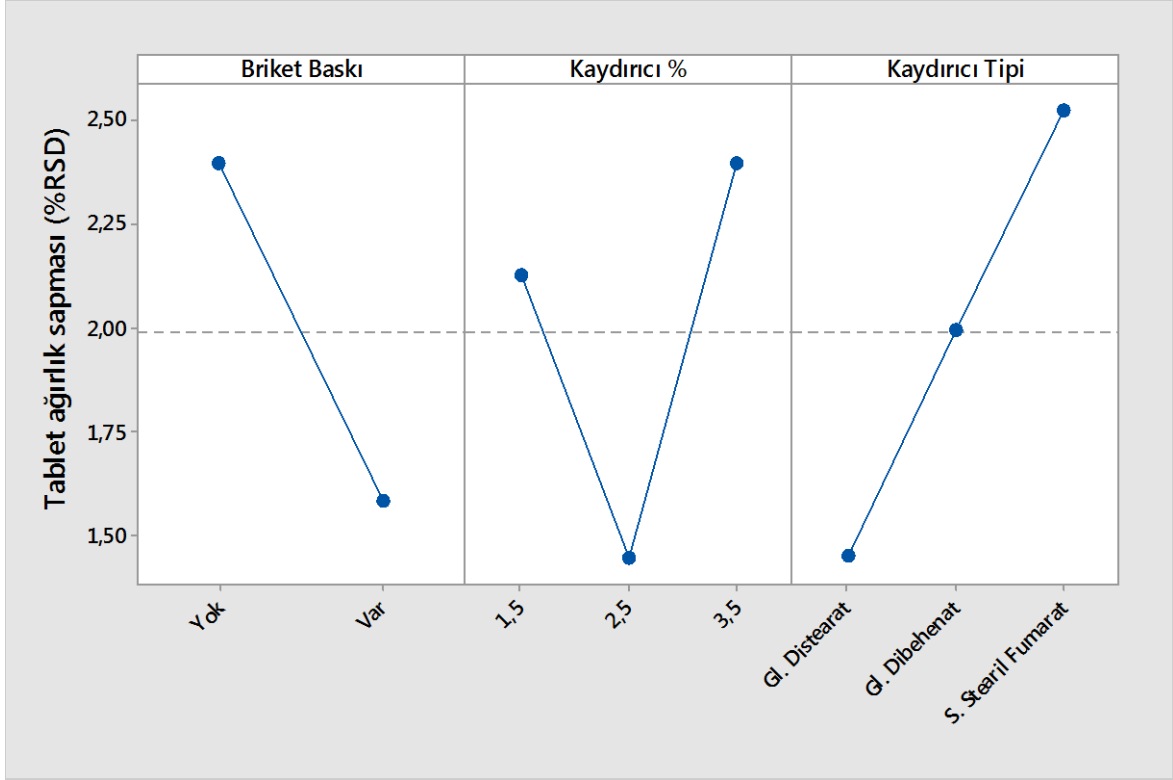
Bu regresyon modeli denklemlerinin, faktör seviyelerine göre öngördükleri yanıt değişkeni değerlerini gösteren doğrusal grafikler aşağıda sunulmuştur (Şekil 4-10, Şekil 4-11, Şekil 4-12 ve Şekil 4-13).



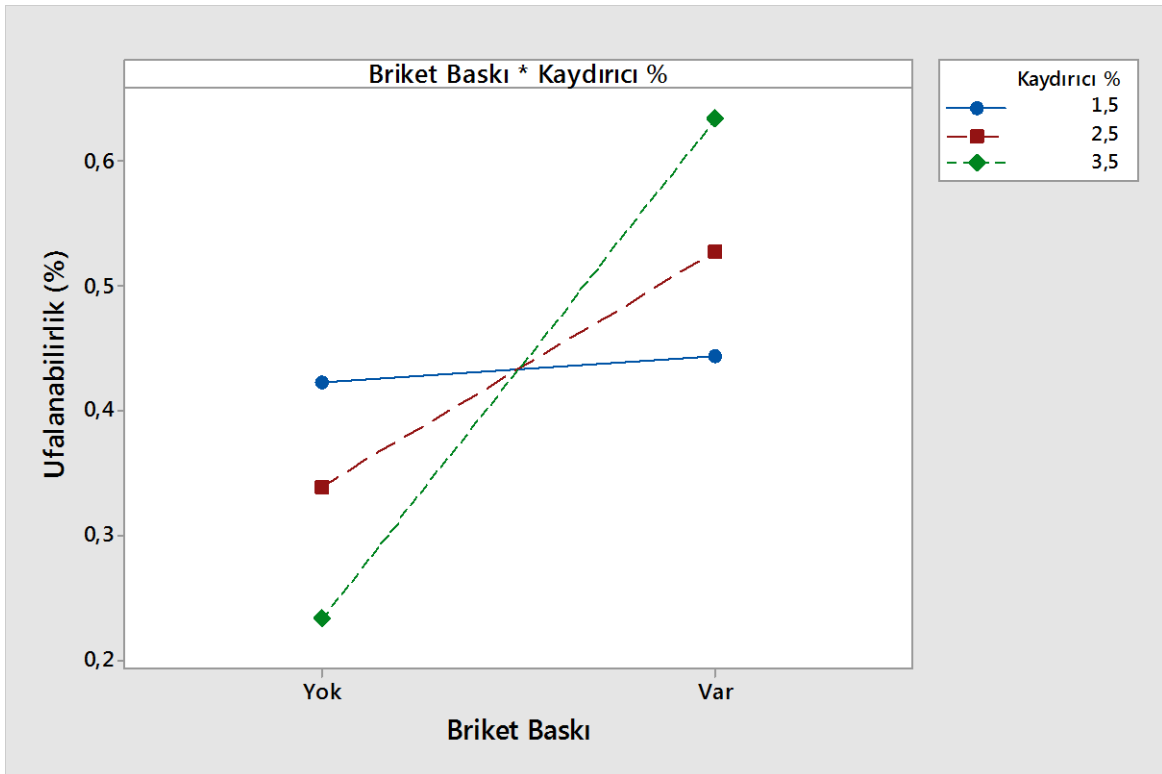
Şekil 4-10: Regresyon modeline göre Carr indeksine faktör etkisi grafiği.



Şekil 4-11: Regresyon modeline göre Dağılmaya faktör etkisi grafiği.



Şekil 4-12: Regresyon modeline göre Tablet Ağırlık Sapmasına faktör etkileri grafiği.



Şekil 4-13: Regresyon modeline göre Ufalanabilirliğe faktör etkileri grafiği.

Yöntem 3.2.2.3.'de bahsi geçen "Response Optimizer" kısmında gerçekleştirilen mevcut denemeler arasından en iyi iki formülün belirlendiği sonuçlar aşağıda sunulmuştur (Tablo 4-20).

Tablo 4-20: Minitab regresyon modeli optimizasyon çalışması sonucu belirlenen en iyi iki formülasyon.

Deneme No	Girdi Değerleri			Modelden Öngörülen Çıktı Değerleri			
	Briket Baskı	Kaydırıcı (%)	Kaydırıcı Tipi	Ufalanabilirlik (%)	Tb. Ağırlık Sapması (%)	Dağılma (dk.)	Carr İndeksi (%)
DOE-03	Var	2,5	Gl. Distearat	0,5271	0,5044	8,5278	27,9511
DOE-02	Var	2,5	Gl. Dibehepat	0,5271	1,0494	8,5278	27,9511

Tablo 4-20 incelendiğinde, en iyi iki formülü birbirinden ayıran faktörün kaydırıcı tipi ve modelin öngördüğü yanıt değişkeni değerlerinden tablet ağırlık sapması olduğu görülmektedir. Ancak biraz geriye dönülerek bu denemelerin deneysel olarak elde edilen gerçek yanıt değişkeni değerlerinin bulunduğu Tablo 4-17 incelenirse, DOE-02'nin DOE-03'e göre tablet ağırlık sapması dışında daha iyi yanıt değişkeni değerleri içerdiği görülebilir. Tablet ağırlık sapması bakımından da aralarındaki fark, çok azdır. Bu yüzden en iyi formül olarak DOE-02 kabul edilebilir. Bu sonuç, daha sonra yapılacak olan INForm modelleme çalışmalarında da "Best Match" sonucu ile desteklenecektir. Ancak yapışma sorununu çözen tek kaydırıcı, sodyum stearil fumarat olduğu için INForm'da elde edilen optimum formül parametreleri, bu kaydırıcı üzerinden uygulanacaktır.

4.5. INForm ile Yapılan ANN Modelleme Sonuçları

Yöntem 3.2.2.4'de anlatıldığı gibi INForm programına girilen deneme verilerinden oluşturulan modele ait istatistik bilgileri Tablo 4-21'de sunulmuştur. Tablo incelendiğinde, modelin çıktılardan Carr indeksi, dağılma ve tablet ağırlık sapmasının, modele uyumun göstergesi olan eğitim seti korelasyon (R^2) değerlerinin %93 ve üzerinde oldukça yüksek değerlerde olduğu görülmektedir. Ayrıca hesaplanmış f oranı

değerlerinden bu korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı oldukları görülmektedir (f oranı $> \pm 4,000$).

Tablo 4-21: INForm ANN modellemesinde model istatistiği sonuçları.

Property: Carr İndeksi (%)				
Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	Hesaplanmış f Oranı
Model	150,073	11	13,643	4,45289
Hata	12,2554	4	3,06386	
Toplam	177,288	15		
Kovaryans Terimi	Hatalar Toplamı			
14,9589	-0,0406398			
Eğitim Seti R ²	%93,09			
Property: Dağılma (dk.)				
Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	Hesaplanmış f Oranı
Model	69,5585	21	3,31231	-13,5982
Hata	1,4615	-6	-0,243584	
Toplam	71,75	15		
Kovaryans Terimi	Hatalar Toplamı			
0,729965	-0,473079			
Eğitim Seti R ²	%97,96			
Property: Tablet ağırlık sapması (%)				
Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	Hesaplanmış f Oranı
Model	10,8293	31	0,349334	-201,605
Hata	0,0277242	-16	-0,00173276	
Toplam	10,8791	15		
Kovaryans Terimi	Hatalar Toplamı			
0,0220724	0,0105273			
Eğitim Seti R ²	%99,75			
Property: Ufalanabilirlik (%)				
Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	Hesaplanmış f Oranı
Model	0,308756	11	0,0280687	0,935068
Hata	0,120071	4	0,0300178	
Toplam	0,423016	15		
Kovaryans Terimi	Hatalar Toplamı			
-0,00581121	-0,029971			
Eğitim Seti R ²	%71,62			

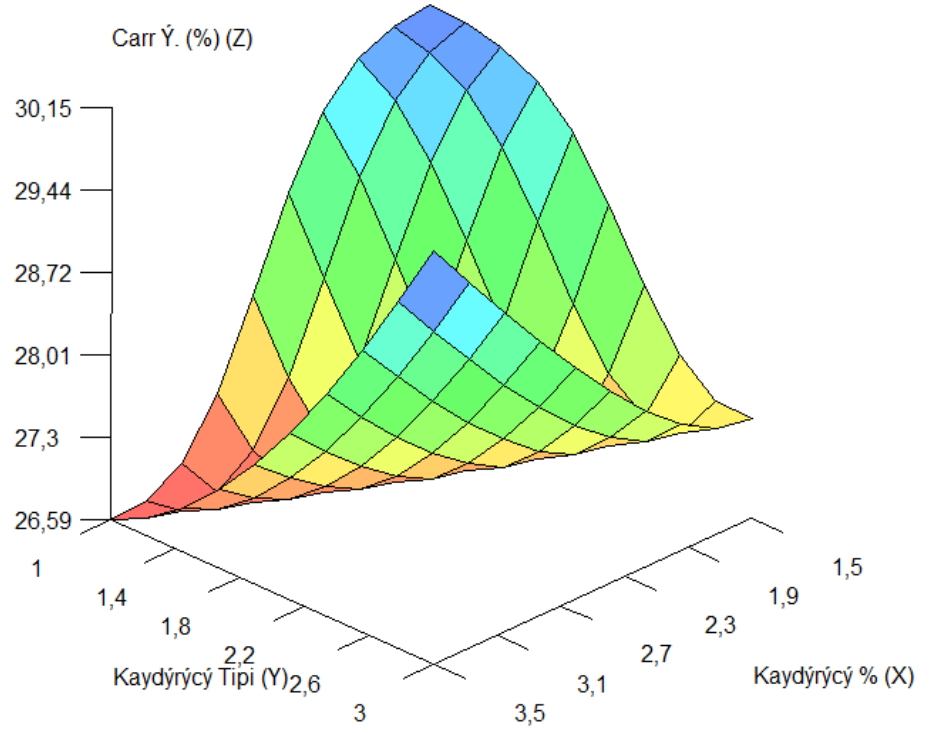
Ancak ufalanabilirlik çıktısı, bu konuda diğerleri kadar başarılı değildir. Zira tüm denemelerde ufalanabilirlik değeri, Amerikan farmakopesinde (USP, <1216>)⁵ verilen %1,0 limitinin altında olduğu ve optimizasyon aşamasında sonuca olan etkisi (Ağırlık değeri) düşük tutulacağı için modelden çıkarılmamıştır.

Yöntem 3.2.2.4'de belirtilen optimizasyon parametrelerine göre oluşturulan en iyi formülasyonu belirleme sonuçları, Tablo 4-22'de sunulmuştur. Tablodan görüleceği üzere en iyi formülasyonun, Minitab ile yapılan optimizasyon sonucuyla benzer olarak yine briket baskının olduğu ve kaydırıcı tipinin gliseril dibehenat olduğu formül seçilmiştir. Ancak kaydırıcı yüzdesi 2,03 olarak önerilmiştir. Mevcut denemeler arasından en iyi eşleşme (Best Match) sonucuna gelindiğinde ise, Minitab ile aynı olacak şekilde DOE-02 denemesi seçilmiştir.

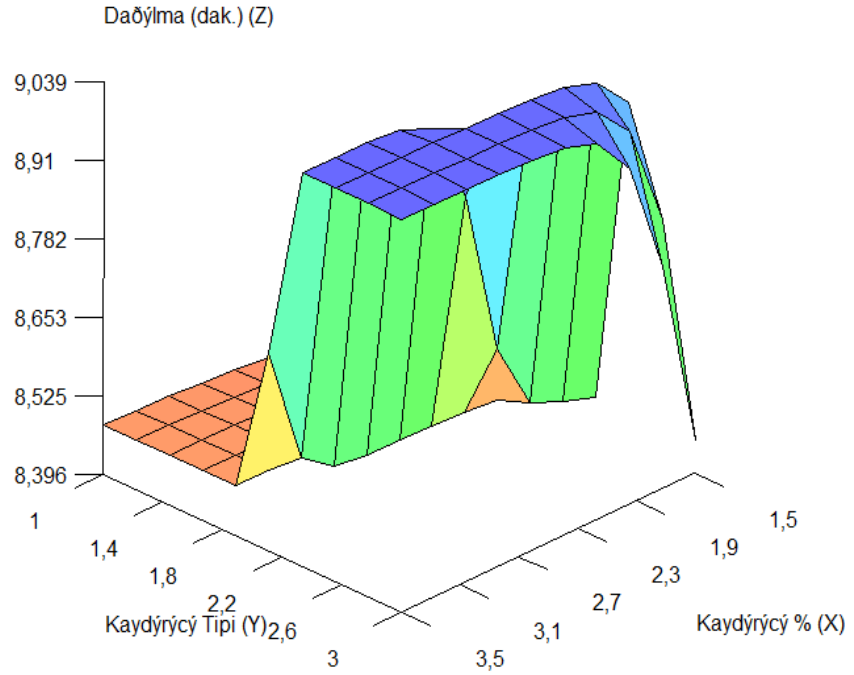
Tablo 4-22: INForm ANN modellemesinde optimizasyon sonuçları.

Önerilen Girdiler (Ingredient)		Değer	Karşılığı	En İyi Eşleşen Deneme	Eşleşme Yüzdesi
X ₁	Briket Baskı	2	Var	DOE-02	%87,5
X ₂	Kaydırıcı (%)	2,026729	~2,03		
X ₃	Kaydırıcı Tipi	2	Gliseril Dibehenat		
Önerilen Girdilere Göre Modelin Tahmin Ettiği Çıktılar (Property)		Değer			
Y ₁	Carr İndeksi (%)	27,40278			
Y ₂	Dağılma (dk.)	8,46815			
Y ₃	Tablet ağırlık sapması (%)	1,305857			
Y ₄	Ufalanabilirlik (%)	0,467903			

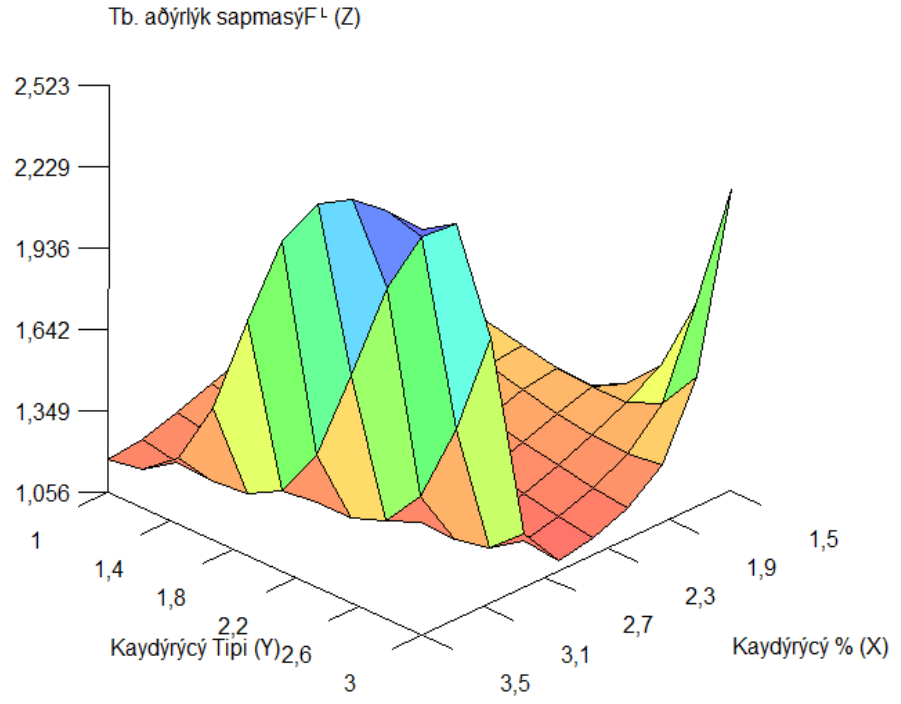
INForm ANN modellemesiyle oluşturulan modeldeki her bir yanıt değişkeninin kaydırıcı tipi (1 = Gl. Distearat, 2 = Gl. Dibehenat, 3 = S. Stearil Fumarat) ve kaydırıcı yüzdesine (%1,5; %2,5 ve %3,5) karşı üç boyutlu yanıt yüzeyi grafikleri aşağıda sunulmuştur (Şekil 4-14, Şekil 4-15, Şekil 4-16 ve Şekil 4-17).



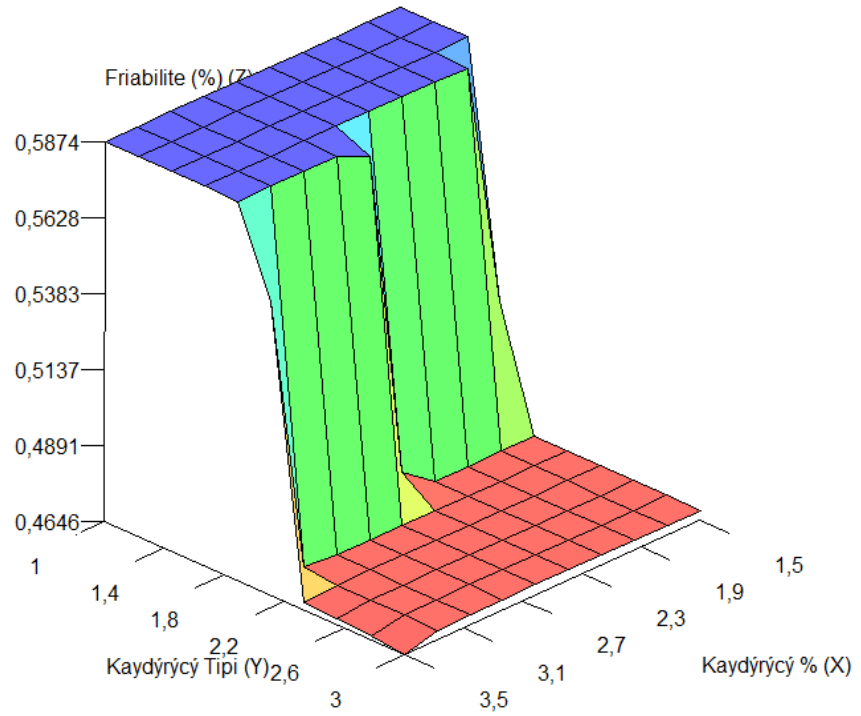
Şekil 4-14: Kaydırıcı tipi ve yüzdesine karşı Carr indeksi üç boyutlu yanıt yüzeyi grafiği.



Şekil 4-15: Kaydırıcı tipi ve yüzdesine karşı Dağılım süresi üç boyutlu yanıt yüzeyi grafiği.

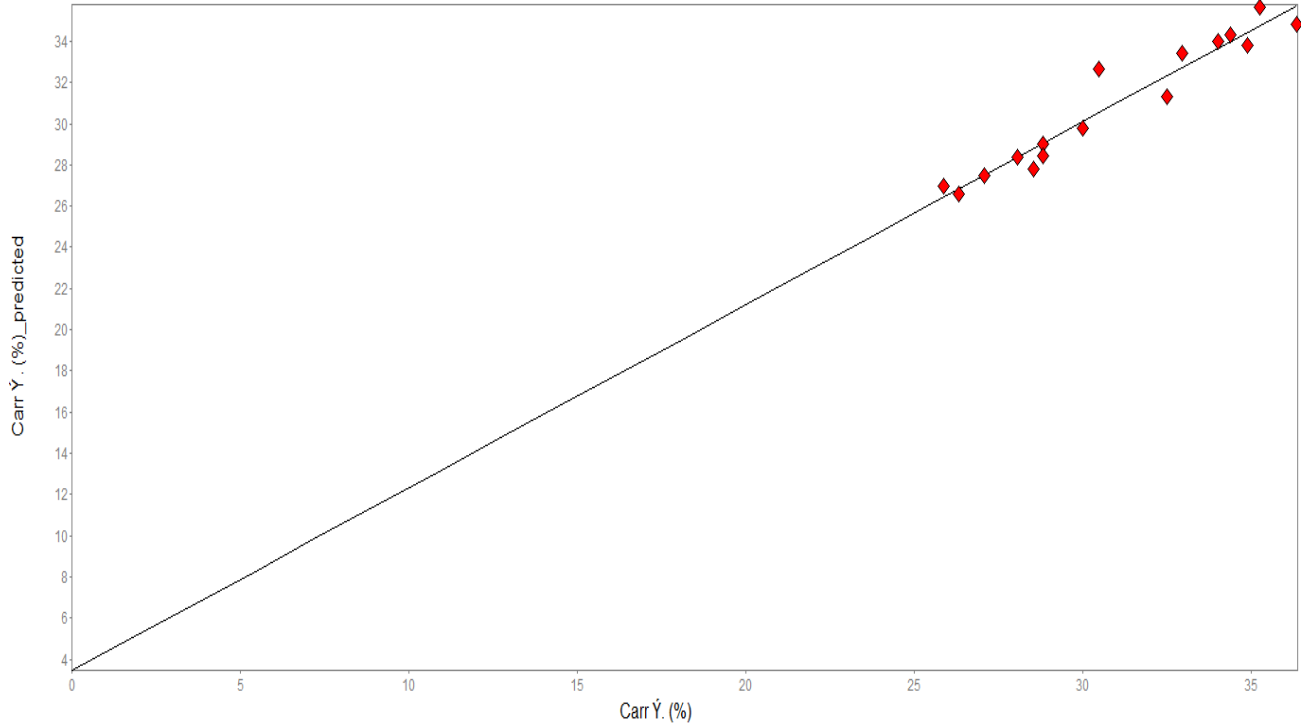


Şekil 4-16: Kaydırıcı tipi ve yüzdesine karşı Tablet Ağırlık Sapması üç boyutlu yanıt yüzeyi grafiği.



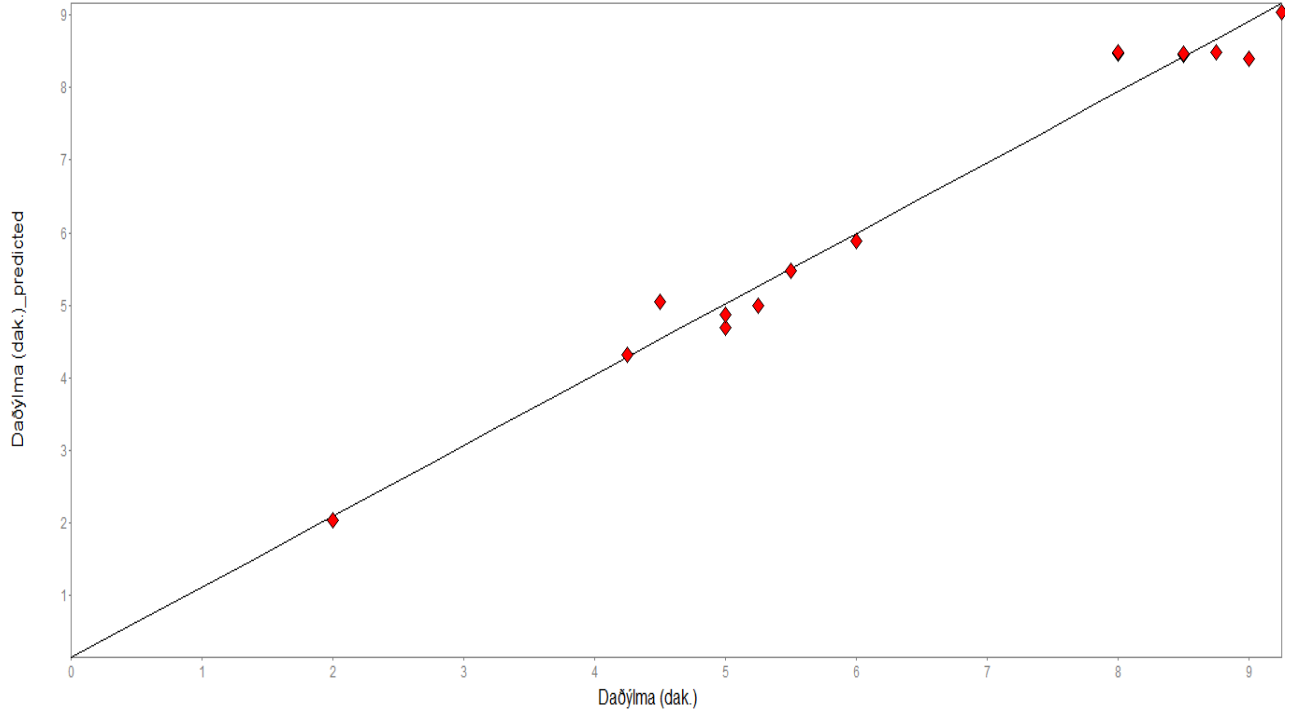
Şekil 4-17: Kaydırıcı tipi ve yüzdesine karşı Ufalanabilirlik üç boyutlu yanıt yüzeyi grafiği.

Şekil 4-18’de y ekseninde INForm ANN modelinin tahmin ettiği Carr indeksi değerlerine karşı x ekseninde deneysel olarak elde edilen gerçek Carr indeksi değerlerinin bulunduğu, tahmin edilen ile deneysel sonuç arasındaki korelasyonu gösteren bir saçılım grafiği bulunmaktadır. Şekilden Carr indeksi için tahmin edilen değerlerin iyi bir korelasyona sahip olduğu görülebilmektedir.

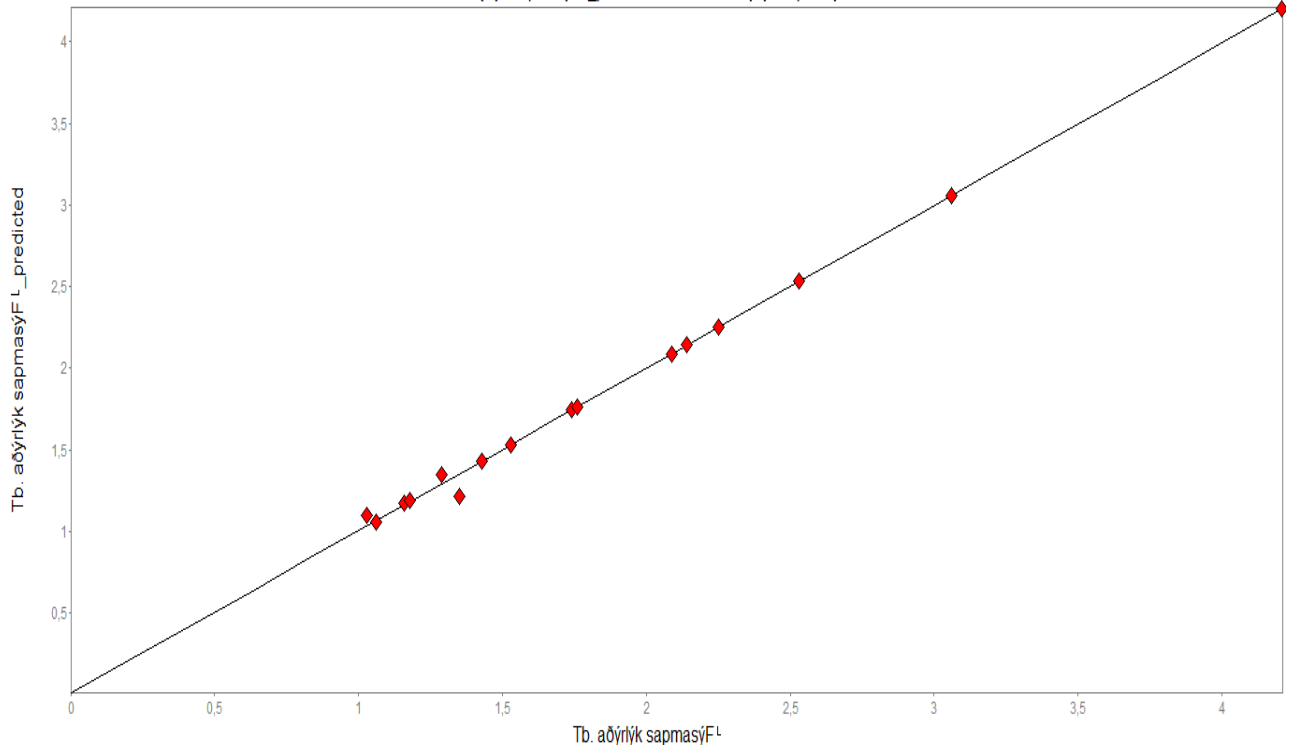


Şekil 4-18: INForm ANN modelinin tahmin ettiği Carr indeksi değerlerine karşı deneysel olarak elde edilen Carr indeksi değerleri saçılım grafiği.

Şekil 4-19’da y ekseninde INForm ANN modelinin tahmin ettiği Dağılma süresi değerlerine karşı x ekseninde deneysel olarak elde edilen gerçek Dağılma süresi değerlerinin bulunduğu, tahmin edilen ile deneysel sonuç arasındaki korelasyonu gösteren bir saçılım grafiği bulunmaktadır. Şekilden Dağılma süresi için tahmin edilen değerlerin iyi bir korelasyona sahip olduğu görülebilmektedir.



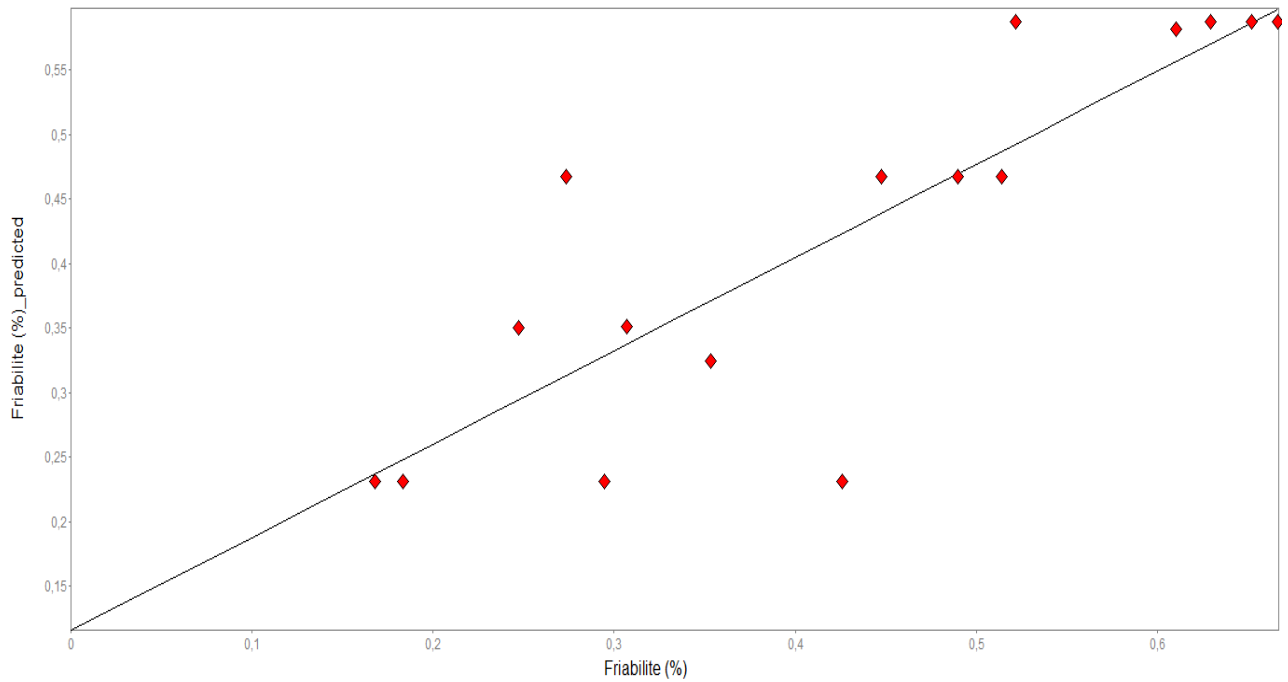
Şekil 4-19: INForm ANN modelinin tahmin ettiği Dağılma süresi değerlerine karşı deneysel olarak elde edilen Dağılma süresi değerleri saçılım grafiği.



Şekil 4-20: INForm ANN modelinin tahmin ettiği Tablet Ağırlık Sapması değerlerine karşı deneysel olarak elde edilen Tablet Ağırlık Sapması değerleri saçılım grafiği.

Şekil 4-20’de y ekseninde INForm ANN modelinin tahmin ettiği Tablet Ağırlık Sapması değerlerine karşı x ekseninde deneysel olarak elde edilen gerçek Tablet Ağırlık Sapması değerlerinin bulunduğu, tahmin edilen ile deneysel sonuç arasındaki korelasyonu gösteren bir saçılım grafiği bulunmaktadır. Şekilden Tablet Ağırlık Sapmasının daha önce verilen Carr indeksi ve Dağılma süresine göre daha iyi bir korelasyona sahip olduğu görülebilmektedir.

Şekil 4-21’de y ekseninde INForm ANN modelinin tahmin ettiği Ufalanabilirlik değerlerine karşı x ekseninde deneysel olarak elde edilen gerçek Ufalanabilirlik değerlerinin bulunduğu, tahmin edilen ile deneysel sonuç arasındaki korelasyonu gösteren bir saçılım grafiği bulunmaktadır. Şekilden Ufalanabilirliğin, diğerlerine göre daha kötü bir korelasyona sahip olduğu görülebilmektedir.



Şekil 4-21: INForm ANN modelinin tahmin ettiği Ufalanabilirlik değerlerine karşı deneysel olarak elde edilen Ufalanabilirlik değerleri saçılım grafiği.

4.6. INForm ile Yapılan GEP Modelleme Sonuçları

Yöntem 3.2.2.5 GEP Modellemesi bölümünde anlatıldığı gibi INForm programına girilen deneme verilerinden oluşturulan modele ait istatistik bilgileri Tablo 4-23’de sunulmuştur.

Tablo 4-23: INForm GEP modellemesinde model istatistiği sonuçları.

Property: Carr İndeksi (%)				
Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	Hesaplanmış f Oranı
Model	168,006	35	4,80018	-6,37335
Hata	15,0633	-20	-0,753164	
Toplam	177,288	15		
Kovaryans Terimi	Hatalar Toplamı			
-5,78207	0,0279741			
Eğitim Seti R ²	%91,50			
Property: Dağılma (dk.)				
Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	Hesaplanmış f Oranı
Model	69,598	37	1,88103	-19,8101
Hata	2,08897	-22	-0,094953	
Toplam	71,75	15		
Kovaryans Terimi	Hatalar Toplamı			
0,0630378	-0,0151467			
Eğitim Seti R ²	%97,09			
Property: Tablet ağırlık sapması (%)				
Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	Hesaplanmış f Oranı
Model	9,97591	37	0,269619	-8,25321
Hata	0,718705	-22	-0,0326684	
Toplam	10,8791	15		
Kovaryans Terimi	Hatalar Toplamı			
0,184524	-0,0420248			
Eğitim Seti R ²	%93,39			
Property: Ufalanabilirlik (%)				
Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	Hesaplanmış f Oranı
Model	0,299361	37	0,00809083	-3,47226
Hata	0,0512629	-22	-0,00233013	
Toplam	0,423016	15		
Kovaryans Terimi	Hatalar Toplamı			
0,0723922	0,0138653			
Eğitim Seti R ²	%87,88			

Tablo incelendiğinde, ANN modellemesiyle benzer bir şekilde modelin çıktılarında Carr indeksi, dağılma ve tablet ağırlık sapmasının, modele uyumun göstergesi olan eğitim seti korelasyon (R^2) değerlerinin yüksek ve hesaplanmış f oranı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Ancak yine ufalanabilirlik çıktısı, bu konuda diğerleri kadar başarılı değildir. Fakat tüm denemelerde ufalanabilirlik değeri, Amerikan farmakopesinde (USP, <1216>)⁵ verilen %1,0 limitinin altında olduğu ve optimizasyon aşamasında sonuca olan etkisi (Ağırlık değeri) düşük tutulacağı için modelden çıkarılmamıştır.

Yöntem 3.2.2.5’de belirtilen optimizasyon parametrelerine göre oluşturulan en iyi formülasyonu belirleme sonuçları, Tablo 4-24’de sunulmuştur. Tablodan görüleceği üzere GEP modellemesinde belirlenen en iyi formülasyon, aynı zamanda mevcut denemeler arasından en iyi eşleşen deneme ile neredeyse aynıdır. Birinde önerilen kaydırıcı yüzdesi 2,4591 iken en iyi eşleşen DOE-02 denemesinde %2,50’dir. Minitab ile yapılan optimizasyon sonucunda belirlenen en iyi iki formülasyondan ikincisi DOE-02 olup, aynı zamanda ANN modellemesinde de optimum formül ile en iyi eşleşen deneme olarak DOE-02 seçilmiştir.

Tablo 4-24: INForm GEP modellemesinde optimizasyon sonuçları.

Önerilen Girdiler (Ingredient)		Değer	Karşılığı	En İyi Eşleşen Deneme	Eşleşme Yüzdesi
X ₁	Briket Baskı	2	Var	DOE-02	%97,67
X ₂	Kaydırıcı (%)	2,4591	~2,50		
X ₃	Kaydırıcı Tipi	2	Gliseril Dibehepat		
Önerilen Girdilere Göre Modelin Tahmin Ettiği Çıktılar (Property)		Değer			
Y ₁	Carr İndeksi (%)	26,6813			
Y ₂	Dağılma (dk.)	8,6099			
Y ₃	Tablet ağırlık sapması (%)	1,4492			
Y ₄	Ufalanabilirlik (%)	0,4336			

4.7. Modelleme Sonuçlarından Optimum Formüle Karar Verilmesi

Modelleme sonuçlarını özetleyecek olursak, Minitab programında belirlenen en iyi iki formülasyon, briket baskının olduğu, kaydırıcının %2,50 olduğu ve kaydırıcı tipinin gliserol distearat olduğu DOE-03 ile kaydırıcı tipinin gliseril dibehenat olduğu DOE-02 şeklindedir. Ancak bu iki denemenin deneysel olarak elde edilen gerçek yanıt değişkenleri sonuçlarına bakıldığında (Tablo 4-17), DOE-02'nin daha iyi sonuçlara sahip olduğu görülmektedir.

INForm ANN modellemesinde, Minitab ile benzer olarak yine briket baskının olduğu, kaydırıcı tipinin gliseril dibehenat olduğu, ancak kaydırıcının %2,03 olduğu formülasyon önerilmiştir. En iyi eşleşen deneme olarak DOE-02 önerilmiştir. GEP modellemesinde ise, optimizasyon sonucu önerilen formülasyon, en iyi eşleşen deneme olarak verilen DOE-02 ile neredeyse aynıdır.

Buradan modelleme çalışmaları sonucunda, formülasyon tasarım aralığının briket baskının olduğu, kaydırıcı tipinin gliseril dibehenat olduğu, kaydırıcının %2,03 olduğu formülasyon ile kaydırıcının %2,50 olduğu DOE-02 denemesi arasında olduğu sonucuna varılabilir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi, zımba ve mühre yüzeylerine yapışma sorununu çözen tek kaydırıcı, sodyum stearil fumarattır. Bu nedenle gliseril dibehenat ile yapılacak olan çalışmanın endüstriyel olarak uygulanabilirliği yoktur.

Bu sebeptendir ki, formülasyon tasarım aralığı olarak briket baskının olduğu, kaydırıcı tipinin sodyum stearil fumarat olduğu, kaydırıcının %2,03 olduğu formülasyonlar (INForm-01 ve INForm-02) ile sodyum stearil fumaratın %2,50 olduğu DOE-05 denemesi düşünülmüştür. Ayrıca validasyon amaçlı olarak %2,03 sodyum stearil fumarat içeren INForm-01 ve INForm-02 denemeleri iki seri şeklinde uygulanmıştır.

Bu denemelere ek olarak partikül boyutu çok daha büyük olan Mustafa Nevzat İlaç / Şekerpinar'dan tedarik edilmiş API kaynağı ile %2,03 sodyum stearil fumarat içeren bir deneme yapılmıştır. Bu etkin madde ile direkt baskıda yapışma sorunu olmadığı için direkt baskı olarak üretilmiştir. Bu denemenin seri no'su "INForm (Farklı API)" olarak tüm analiz sonuçlarında gösterilmiştir.

4.8. Hedef Ürün Kalite Profilinin Belirlenmesi

QbD'nin temel yaklaşımı, kalitenin tasarım aşamasında oluşturulmasıdır. Dolayısıyla bu yaklaşımla üretilen ilaç ürünü, her zaman önceden belirlenmiş Hedef Ürün Kalite Profilini (TPQP) sağlamalıdır. TPQP, hastaya ulaşan nihai ürünün etkinlik ve güvenilirliğini garanti altına alır. Bu nedenle çalışmamızın konusu olan geleneksel hemen salım film kaplı bir tablet için TPQP aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

- İlaç ürünü, film kaplama, ambalajlama, depolama ve sevkiyata dayanıklı sağlam tabletlerden oluşmalıdır.
- İlaç ürününün dozaj birimleri tekdüzeliği, Avrupa Farmakopesi (EP) gereklerini karşılamalıdır.
- İlaç ürününün etkin madde miktar tayini, %92,5 ile %107,5 arasında olmalıdır.
- İlaç ürününün çözünme hızı profili, orijinal ürün ile benzer olmalıdır ($f_2 > 50$) ya da 15 dakikada çözünen etkin madde miktarı, etiketinde belirtilen miktarın % 85,0'ından az olmamalıdır.
- İlgili safsızlıklar, belirlenen limitlerden fazla olmamalıdır.

4.8.1. Kontrol Alanı ve Normal İşlem Aralığının Belirlenmesi

Daha önce formülasyon tasarım aralığının, proseste briket baskı içeren, kaydırıcı tipi olarak sodyum stearil fumarat olan ve kaydırıcı oranı %2,03 ile %2,50 arasında olan bir proses olacağından bahsedilmiştir.

Tablo 4-25: Tasarım alanı spesifikasyonları.

CMA ve CPP'ler	Limit
API Tanıma, Fiziksel Özellikler ve Safsızlık Testi	Uygun olmalıdır.
Yardımcı Maddeler Tanıma, Fiziksel Özellikler ve Safsızlık Testi	Uygun olmalıdır.
API Ortalama Partikül Boyutu D[4,3]	8,00 – 16,00 μm arasında olmalıdır.
API Partikül Boyutu Aralığı	$d(0,1) > 0,50 \mu\text{m}$ ve $d(0,9) < 30,0 \mu\text{m}$ olmalıdır.
Kaydırıcı Tipi	Sodyum Stearil Fumarat olmalıdır.
Kaydırıcı Oranı	%2,03 - 2,50 arasında olmalıdır.
Üretim Yöntemi	Yöntem 3.2.2.6'da belirtilen briket baskı yöntemine uygun olmalıdır.
Briket Baskı	Uygulanmalıdır.

İstenilen Hedef Ürün Kalite Profiline üretilen her seride ulaşılabilmesi için Kritik Madde Özellikleri (CMA) ve Kritik Proses Parametreleri (CPP) her zaman belirlenmiş Tasarım Alanı (DS) içinde olmalıdır. Bu çalışma için oluşturulan Tasarım Alanı spesifikasyonları yukarıda verilen Tablo 4-25’de sunulmuştur.

Tablo 4-26: Kontrol alanı spesifikasyonları.

Test	Limit
Yığın Yoğunluk	0,510 – 0,560 g/ml arasında olmalıdır.
Carr İndeksi	≤ %31,00 olmalıdır.
Tablet Görünüş	Beyaz ya da beyazımsı renkli, yuvarlak, tek tarafı çentikli film kaplı tabletler. Herhangi bir kusur içermez.
Tablet Çap ve Kalınlığı	Tablet çapı 10,02 – 10,10 mm, kalınlığı 3,08 – 3,30 mm arasında olmalıdır. En fazla 1 tablet, limit dışı çap ve/veya kalınlık sonucu içerebilir.
Dozaj Birimlerinin Tekdüzeliliği	EP test 2.9.5 kütle tekdüzeliği gerekleri karşılanmalıdır. Ortalama ağırlığın ± %5 limiti dışında 2 adetten fazla tablet olmamalıdır. Ortalama ağırlığın ± %10 limiti dışında hiçbir tablet olmamalıdır. Bağlı standart sapma (%RSD) değeri, % 3,00’ın altında olmalıdır.
Sertlik	Ortalama tablet sertliğinin ± %15 limiti dışında en fazla 2 tablet olmalıdır. Ortalama tablet sertliğinin ± %20 limiti dışında hiçbir tablet olmamalıdır. Briket şeklinde basılan tabletlerin sertliği 6 - 10 Kp dışında olmamalı. Briket basılan tabletler kırılıp, kaydırıcı ile karıştırıldıktan sonra üretilen tabletlerin sertliği 3 – 7 Kp dışında olmamalıdır
Ufalanabilirlik	% 0,700 ve altında olmalıdır.
Dağılma	Ortalama (medyan) dağılma süresi 12 dakikanın altında olmalıdır. Hiçbir tablet, 15 dakikanın üzerinde dağılmamalıdır. Test edilen 6 tabletin tek tek dağılma sürelerinden hesaplanan bağlı standart sapma (%RSD) değeri %10,0 ve altında olmalıdır.
Çözünme Hızı	30 dakikada çözünen Deksketoprofen miktarı, etiketinde belirtilen miktarın % 80,0’ından az değildir.
Miktar	Etiketinde belirtilen miktarın % 92,5’i ile % 107,5’i arasında Deksketoprofen içerir.
İlgili Maddeler	Başlangıçtaki safsızlık limitleri aşağıdaki gibi olmalıdır. Safsızlık A < %0,030 Safsızlık C < %0,020 Maksimum bilinmeyen safsızlık < %0,200 Toplam safsızlık < %0,400

Tasarım Alanı sınırlarının dışına çıkılıp çıkılmadığının göstergesi olan Kritik Kalite Özelliklerinin de (CQA) sürekli kontrol edilerek kontrol altına alınması gerekir. Bunun için geleneksel yöntemlerin yanı sıra Analitik Proses Teknolojisi (PAT) gibi NIR ve Raman teknolojilerini kullanarak her bir dozaj biriminin hat üzerinde sürekli kontrolünü sağlayan yenilikçi yaklaşımlar tavsiye edilebilir. Bu çalışmada CQA olan ve olmayan tüm özellikler için oluşturulan kontrol alanı spesifikasyonları yukarıda verilen Tablo 4-26'da sunulmuştur.

Tablo 4-27: Normal İşlem Aralığı (NOR) spesifikasyonları.

Test	Limit
Yığın Yoğunluk	0,515 – 0,555 g/ml arasında olmalıdır.
Carr İndeksi	≤ %29,50 olmalıdır.
Tablet Görünüş	Beyaz ya da beyazımsı renkli, yuvarlak, tek tarafı çentikli film kaplı tabletler. Herhangi bir kusur içermez.
Tablet Çap ve Kalınlığı	Tablet çapı 10,03 – 10,09 mm, kalınlığı 3,08 – 3,30 mm arasında olmalıdır. Hiçbir tablet, çap ve/veya kalınlık limiti dışında olmamalıdır.
Dozaj Birimlerinin Tekdüzeligi	EP test 2.9.5 kütle tekdüzeligi gerekleri karşılanmalıdır. Ortalama ağırlığın ± %5 limiti dışında 2 adetten fazla tablet olmamalıdır. Ortalama ağırlığın ± %10 limiti dışında hiçbir tablet olmamalıdır. Bağıl standart sapma (%RSD) değeri, % 2,00'ın altında olmalıdır.
Sertlik	Ortalama tablet sertliğinin ± %15 limiti dışında en fazla 1 tablet olmalıdır. Ortalama tablet sertliğinin ± %20 limiti dışında hiçbir tablet olmamalıdır. Briket şeklinde basılan tabletlerin sertliği 6,5 – 9,5 Kp dışında olmamalı. Briket basılan tabletler kırılıp, kaydırıcı ile karıştırıldıktan sonra üretilen tabletlerin sertliği 3,5 – 6,5 Kp dışında olmamalıdır
Ufalanabilirlik	% 0,600 ve altında olmalıdır.
Dağılma	Ortalama (medyan) dağılma süresi 10 dakikanın altında olmalıdır. Hiçbir tablet, 15 dakikanın üzerinde dağılmamalıdır. Test edilen 6 tabletin tek tek dağılma sürelerinden hesaplanan bağıl standart sapma (%RSD) değeri %10,0 ve altında olmalıdır.
Çözünme Hızı	20 dakikada çözünen Deksketoprofen miktarı, etiketinde belirtilen miktarın % 80,0'ından az değildir.
Miktar	Etiketinde belirtilen miktarın % 95,0'ı ile % 105,0'ı arasında Deksketoprofen içerir.
İlgili Maddeler	Başlangıçtaki safsızlık limitleri aşağıdaki gibi olmalıdır. Safsızlık A < %0,030 Safsızlık C < %0,020 Maksimum bilinmeyen safsızlık < %0,200 Toplam safsızlık < %0,300

Amaçlanan TPQP'yi sağlamayı garanti altına almak için tasarım alanı, dolayısıyla kontrol alanı dışına çıkılmaması gerekir. Bunun için kontrol alanından daha dar limitleri olan bir Normal İşlem Aralığı (NOR) oluşturulur ve rutin üretimlerde her zaman bu limitler içinde kalındığı sürece istenen Hedef Ürün Profiline (TPP) ulaşılır. Bu çalışma için oluşturulan NOR spesifikasyonları, yukarıda verilen Tablo 4-27'de sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

Deksketoprofen trometamol etkin maddesinin, çalışmanın yapıldığı sırada incelenen EP 8.0, USP37–NF32, BP 2014, JP 16 ve Martindale: The Extra Pharmacopoeia 32th Edition farmakopelerinde monografi bulunmamaktadır. Ancak Bölüm 2.1’de kaynak gösterilerek verilen molekül hakkındaki literatür bilgilerine dayanarak, ilacın yüksek çözünürlük ve yüksek permeabiliteye, dolayısıyla yüksek emilime sahip olduğu sonucuna varılabilir.

Deksketoprofen trometamol suda iyi çözünür¹³. Oral tablet şeklinde verilen deksetoprofen trometamolün, maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı (t_{max}) 0,25 ve 0,75 saat arasında olup, hızlıca emilir¹⁰.

Hedef Ürün Kalite Profilinin (TPQP) en önemli bileşenlerinden olan hastaya verilecek ilacın etkinliğinde, bu etkin maddenin çözünürlüğü ya da permeabilitesi, dolayısıyla emilimi sınırlayıcı bir basamak olmadığı için yeni geliştirilecek eşdeğer ürünün referans ürüne in-vitro testlerde benzemesi, benzer biyoyararlanım elde edilmesi için yeterli olacaktır. Referans ürüne benzeme şartı, özellikle dozaj formunun etkin madde miktarını belli limitler içinde kontrol altında tutarak, çözünme hızının referans ürüne benzerlik oranının ($f_2 > 50$) yüksek olmasıyla ya da hemen salım geleneksel tabletler için FDA’nın¹⁴¹ belirttiği çözünme hızının ilk 15 dakikada %85 ve üzerinde olmasıyla sağlanır. FDA’nın belirttiği bu koşul, tüm denemelerin çözünme hızı sonuçlarında sağlanmış olmasına rağmen yine de referans ürüne benzerliği göstermek için f_2 benzerlik testi uygulanmıştır.

Önformülasyon aşamasında mevcut bilgi ve literatür bilgisine dayanarak, sonraki formülasyon çalışmalarının temelini oluşturacak bir ön formül (Deneme-01) ortaya atılmıştır. Sonrasında bu ön formülün zayıf akış özelliklerinde değişim olup olmayacağını görmek için %0, %0,5 ve % 1,0 oranlarında Aerosil 200’ün olduğu direkt baskı ve briket baskı şeklinde toplamda 6 önformülasyon denemesi yapılmıştır. Sonuç olarak, akış özelliğinin bir göstergesi olan Carr indeksi ve tablet ağırlık sapması değerlerinin hem direkt baskı ile üretilenler arasında hem de briket baskı ile üretilenler arasında en düşük olduğu formül olarak, %0,5 Aerosil 200 içeren formül görülmüş olup, sonraki Deneysel Tasarım (DOE) formülasyon çalışmalarının temeli, bu formül olmuştur. Bu formül üzerinde çeşitli faktörler değiştirilerek formülasyon denemeleri yapılmıştır.

Tüm önformülasyon denemelerinde endüstriyel anlamda büyük bir sorun olan zımba ve mühre yüzeylerine yapışma gözlenmiştir. Bu amaçla bu sorunu çözebilecek farklı kaydırıcı tipi ve oranlarının kullanılması gerekliliği düşünülmüştür. Bunun yanı sıra briket baskı ile üretilen önformülasyon denemelerinin daha iyi akış özellikleri gösterdiği gözlenmiştir. Ancak öncelikli amaç, etkin maddenin bozunma riskinin çok düşük olduğu, zamandan ve maliyetten tasarruf sağlayan direkt baskı yöntemi olduğu için tüm formülasyon denemelerinin sadece briket baskı ile yapılması yerine, her iki yöntem de uygulanmıştır.

Önformülasyon aşamasında oluşturulan ön formül ile ilerleyip ilerlememeye karar verebilmek için bahsi geçen ön formül olan “Deneme-01”e tüm kalite kontrol testleri uygulanmış olup, özellikle çözünme hızı ($f_2 > 50$), miktar tayini ve ilgili safsızlıklar gibi ilacın etkinliği ve güvenilirliği hakkında fikir veren testler açısından uygun bulunmuştur. Bu nedenle, üzerinde değişiklikler yapılacak temel formül olarak bu formül ile devam etme kararı alınmıştır. Ancak “Deneme-01”in toz akış özellikleri, endüstriyel olarak üretilmeyecek derecede kötü olmakla birlikte zımba ve mühre yüzeylerine aşırı derecede yapışma sorunu bulunmaktadır. Dolayısıyla formülasyon aşamasında özellikle bu iki sorunu çözebilecek yaklaşımlar ile ilacın etkinliği ve güvenilirliğini garanti altına alabilecek sağlam bir formülasyon elde etmek üzerine odaklanılmıştır.

Daha önce belirtildiği gibi önformülasyon aşamasında oluşturulan ön formülün (Deneme-01) kimyasal testleri uygun çıkmasına rağmen, özellikle akış özellikleri olmak üzere bazı fiziksel testleri uygun çıkmamış ve tablet baskı sırasında zımba yüzeylerine yapışma sorunu da gözlemlenmiştir. Bu deneyimlere ve etkin maddenin yüksek çözünürlük ile yüksek permeabiliteye sahip olduğunun bilinmesine de dayanarak, tasarımı yapılacak ürünün Hedef Ürün Kalite Profili’ni (TPQP) en çok etkileyebilecek Kritik Kalite Özellikleri (CQA) olarak çözünme hızı, miktar tayini ve safsızlık miktarı gibi kimyasal özellikler yerine; *Carr indeksi*, *tablet ağırlık sapması*, *dağılma süresi* ve *ufalanabilirlik* gibi fiziksel özellikler seçilmiştir. Toz akışının göstergesi olarak Carr indeksi ve tablet ağırlık sapması, deksketoprofen trometamol gibi çözünürlüğü yüksek etkin maddeler içeren hemen salım tabletlerin çözünme hızı hakkında fikir vermesi için dağılma süresi, ayrıca kaplama, ambalajlama, depolama ve sevkiyata uygun kuvvetli tabletler elde etmek için ufanabilirlik, CQA olarak seçilmiştir.

CQA'ları etkileyen Kritik Proses Parametresi (CPP) ve Kritik Madde Özellikleri (CMA), FMEA risk değerlendirme aracı ile belirlenmiştir. Bu CPP ve CMA'lar DOE'de değişen faktörler olarak tanımlanmıştır ve bu değişen faktörlerle yapılan denemelerin CQA sonuçları kullanılarak önce Minitab programında doğrusal regresyon modellemesi, daha sonra INForm programında doğrusal olmayan ANN ve GEP modellemeleri yapılmıştır.

DOE formülasyon çalışmaları kapsamında, Minitab 17.1.0 bilgisayar programında biri 2 seviyeli, diğer ikisi 3 seviyeli olan toplam 3 faktörden oluşan ve deneme sayısı 18 olan bir DOE planlanmış olup, faktörler (CPP ve CMA'lar) ve seviyeleri şu şekildedir:

- CPP: Briket Baskı (Yok; Var)
- CMA 1: Kaydırıcı Yüzdesi (1,5; 2,5; 3,5)
- CMA 2: Kaydırıcı Tipi (Gliserol Distearat; Gliseril Dibehenat; Sodyum Stearil Fumarat)

Mura P. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, deksketoprofenin rasemik (optikçe yön değişimsiz) hali olan izomeri ketoprofenin çeşitli ekspiyanlar ile geçimlilik çalışmaları, Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ketoprofen, palmitik asit, stearik asit, stearil alkol, magnezyum stearat, polietilenglikol 6000 ve polivinilpirolidona karşı geçimsiz bulunmuştur¹⁴². Bu nedenle, ilgili çalışmada geçimsiz olduğu belirtilen yardımcı maddeler bu tez çalışmasında kullanılmamış olup, kaydırıcı madde olarak referans üründe kullanılan gliserol distearat ile gliseril dibehenat ve sodyum stearil fumarat kullanılmıştır.

Elde edilen deneysel veriler yardımıyla Minitab programında, faktörlerin ilgili yanıt değişkenlerine etkisinin sayısal büyüklüğü, faktör ve ikili etkileşimlerinin modeldeki istatistiksel anlamlılığı, modelin korelasyonu ve optimum 2 formülasyonun tahmini yapılmıştır. Ancak verilerin gerçekte doğrusal bir fonksiyon oluşturmamasından dolayı, Minitab programında istatistiksel anlamlılık ve korelasyon bakımından iyi sonuçlar elde edilmemiş olup, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bazı faktörler ve ikili etkileşimleri modelden çıkarılmıştır. Dolayısıyla modelin önerdiği sonuçlarda bu çıkarılan faktörlerin etkisi yoktur. Ancak bu şekilde bile modelin önermiş olduğu 2. en

iyi deneme “DOE-02” tahmininin doğruluğu, INForm ile yapılan modelleme çalışmalarında da desteklenmiştir.

INForm V5.1 programı ANN modellemesi model istatistiği sonuçlarında, modelin çıktılarında Carr indeksi, dağılma ve tablet ağırlık sapmasının, modele uyumun göstergesi olan eğitim seti korelasyon (R^2) değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı olduklarını gösteren hesaplanmış f oranı değerleri, beklenenin üzerinde iyi çıkmıştır. Sadece ufalanabilirlik çıktısı, bu konuda diğer model çıktıları kadar başarılı değildir. Zira tüm denemelerde ufalanabilirlik testi, farmakope yönteminin iki katı olacak şekilde 8 dakika olarak uygulanmasına rağmen Amerikan farmakopesinde (USP, <1216>)⁵ verilen %1,0 limitinin altında olduğu ve optimizasyon aşamasında sonuca olan etkisi (Ağırlık değeri) düşük tutulduğu için modelden çıkarılmamıştır.

ANN modellemesi optimizasyon sonuçlarında en iyi formülasyon olarak, Minitab ile yapılan optimizasyon sonucuyla benzer olarak yine briket baskının olduğu ve kaydırıcı tipinin gliseril dibehenat olduğu formül seçilmiştir. Ancak ANN modellemesi, Minitab’da önerilen %2,50 kaydırıcı yüzdesi yerine %2,03 önermiştir. Mevcut denemeler arasından en iyi eşleşme sonucuna gelindiğinde ise, yine Minitab ile benzer olarak DOE-02 denemesi seçilmiştir.

INForm V5.1 programı GEP modellemesi model istatistiği sonuçlarına gelindiğinde, ANN modellemesiyle benzer bir şekilde modelin çıktılarında Carr indeksi, dağılma ve tablet ağırlık sapmasının eğitim seti korelasyon (R^2) değerleri ile hesaplanmış f oranı değerleri oldukça iyi bulunmuştur. Ancak yine ufalanabilirlik çıktısı, bu konuda diğerleri kadar başarılı değildir. ANN modellemesinde sunulan aynı sebepten dolayı yine modelden çıkarılmamıştır.

GEP modellemesi optimizasyon sonuçlarında ise, belirlenen en iyi formülasyon, aynı zamanda mevcut denemeler arasından en iyi eşleşen deneme ile neredeyse aynıdır. Briket baskının olduğu, kaydırıcı tipinin gliseril dibehenat olduğu formülasyon için GEP modellemesinde önerilen kaydırıcı yüzdesi 2,4591 iken en iyi eşleşen DOE-02 denemesinde %2,50’dir.

Bu modelleme çalışmaları sonucunda, formülasyon tasarımında briket baskının olması gerektiği ve kaydırıcı tipinin gliseril dibehenat olması gerektiği sabit olup, tasarım aralığında kaydırıcı oranının %2,03 ile %2,50 arasında olması gerektiği sonucuna varılmıştır. Eğer gliseril dibehenatlı formüllerde zımba yüzeylerine yapışma

sorunu olmasaydı, optimum formül olarak mevcut denemeler arasından %2,50 gliseril dibehenat içeren DOE-02 denemesi görülecekti, ayrıca %2,03 gliseril dibehenat içeren yeni optimum formül denemeleri yapılacak ve sonuçlarına göre spesifikasyonları oluşturulacaktı. Ancak daha önce de belirtildiği gibi, zımba ve mühre yüzeylerine yapışma sorununu çözen tek kaydırıcı tipi, sodyum stearil fumarattır ve Shixing kaynaklı etkin madde için bu sorun sadece briket baskı uygulandığında çözülmektedir. Bu nedenle gliseril dibehenat ile yapılacak olan çalışmanın endüstriyel olarak uygulanabilirliği yoktur.

Bu sebeptendir ki, formülasyon tasarım aralığı olarak briket baskının olduğu, kaydırıcı tipinin sodyum stearil fumarat olduğu, kaydırıcının %2,03 olduğu formülasyonlar (INForm-01 ve INForm-02) ile sodyum stearil fumaratın %2,50 olduğu DOE-05 denemesi düşünülmüştür. Ayrıca validasyon amaçlı olarak %2,03 sodyum stearil fumarat içeren INForm-01 ve INForm-02 denemeleri iki seri şeklinde uygulanmıştır. DOE-05, INForm-01 ve INForm-02 optimizasyon denemelerinin tüm test sonuçları uygun çıkmıştır. Çözünme hızı testinde hem $f_2 > 50$ şartı sağlanmış olup, hem de f_2 benzerlik şartının aranmayacağı şekilde 15. dakika sonunda tüm çözünme hızı sonuçlarının %85,0 ve üzerinde olduğu gözlenmiştir.

“INForm (Farklı API)” adıyla sunulan tek bir deneme haricinde, tez çalışmasında gerçekleştirilen tüm denemeler Huangshi Shixing Pharmaceutical Co., Ltd. firmasından temin edilen yaklaşık 12 μm ortalama partikül boyutuna sahip etkin madde ile gerçekleştirilmiştir. Bu API kaynağı ile gerçekleştirilen denemeler sonrasında elde edilen verilerle modelleme çalışmaları yapılmış ve optimum formülasyon ve proses aralığı belirlenmeye çalışılmıştır. Elde edilen bu optimum parametreler kullanılarak bir de farklı tedarikçiden elde edilen etkin madde ile deneme yapılmak istenmiştir. Bahsi geçen farklı tedarikçi Mustafa Nevzat İlaç Şekerpınar tesisidir. Bu firmanın etkin maddesi yaklaşık 333 μm şeklinde çok daha büyük ortalama partikül boyutuna sahip olan farklı fiziksel özelliklerde API olmasına rağmen başarılı bir deneme gerçekleştirilmiş olup, tüm analiz sonuçları uygun çıkmıştır. Böylelikle oluşturulan formülasyonun sağlamlığı (değişkenlikleri tolere edebilmesi) test edilmiş olup, bu konuda başarılı olduğu görülmüştür.

Mustafa Nevzat İlaç Şekerpınar tesisinden temin edilen etkin maddenin muhtemelen çok daha büyük partikül boyutuna sahip olmasından dolayı, kaydırıcı

madde API partikülleri üzerine yayılarak işlevini daha etkili bir şekilde yerine getirdiğinden direkt baskıda yapışma sorunu gözlenmemiştir. Bu nedenle bu deneme direkt baskı olarak üretilmiştir. Bu denemenin seri no'su "INForm (Farklı API)" olarak tüm analiz sonuçlarında gösterilmiştir. Yine büyük olasılıkla, briket baskı gibi granül boyutu büyük ve sert granüller elde edilen kuru granülasyon yöntemi yerine, direkt baskı yöntemiyle üretildiği için çözünme hızı değerleri, daha 5. dakikada %85,0'ın üzerine çıkmış olup, diğer denemelerde de olduğu gibi f_2 benzerlik şartı aranmayacak bir formülasyon olmuştur.

Ayrıca çalışmada Hedef Ürün Kalite Profili (TPQP) belirlenmiştir. Üretilen her seride bu profile ulaşılabilmesi için Kritik Madde Özellikleri (CMA) ve Kritik Proses Parametrelerinin (CPP) her zaman belli limitler içinde olması gerektiği Tasarım Alanı (DS) spesifikasyonları belirlenmiştir. Tasarım Alanı sınırlarının dışına çıkılıp çıkılmadığının göstergesi olan Kritik Kalite Özelliklerinin de (CQA) sürekli denetlenerek kontrol altına alınması gerekir. Bu amaçla kontrol alanı spesifikasyonları oluşturulmuştur. Amaçlanan TPQP'yi sağlamayı garanti altına almak için tasarım alanı, dolayısıyla kontrol alanı dışına çıkılmaması gerekir. Bunun için kontrol alanından daha dar limitleri olan bir Normal İşlem Aralığı (NOR) oluşturulmuş olup, rutin üretimlerde her zaman NOR limitleri içinde kalındığı sürece istenen Hedef Ürün Kalite Profiline ulaşılacaktır, sonucuna varılmıştır.

Aksu B. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yapay sinir ağı programları kullanılarak optimum formülasyon aralığı belirlenmeye çalışılmıştır. İlgili çalışmada, formülasyon değişkenleri olarak hidrokspipropilmetilselülozün (HPMC) etkin madde ramprile olan oranı ile birlikte kaydırıcı madde olarak magnezyum stearat ve sodyum stearil fumaratın çeşitli oranları kullanılmış olup, bu değişkenlerin tablet sertliği, 30. dakikadaki çözünme hızı, miktar tayini, impürite C ve impürite D miktarı gibi kalite çıktıları üzerine olan etkisi incelenmiştir. Magnezyum stearat içeren formülasyonlar ile sodyum stearil fumarat içeren formülasyonlar ayrı bir şekilde yapay sinir ağı programlarında değerlendirilerek her iki kaydırıcı için optimum kullanım aralıkları belirlenmiştir. Çalışma sonucunda sodyum stearil fumarat içeren formülasyon denemeleri kendi içinde değerlendirildiğinde, optimum formülasyon için HPMC'nin ramprile oranının 0,542:1,0 ile 0,667:1,0 arasında olması ve sodyum stearil fumaratın kullanım oranının da %0.60 ile %1,054 arasında olması gerektiği sonucuna

varılmıştır¹⁴³. Bu tez çalışmasında da yapay sinir ağı programları kullanılarak optimum formülasyon tasarım aralığında sodyum stearil fumaratın %2,03 ile %2,50 arasında olması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu bakımdan QbD yaklaşımı ve yapay sinir ağı modellemesi kullanılarak gerçekleştirilen her iki çalışmanın birbirini desteklediği sonucuna varılabilir.

Ayrıca bu tez çalışmasında olduğu gibi yine modelleme programlarından yararlanılarak optimum formülasyon ve proses tasarım aralığının belirlendiği zamandan ve maliyetten kazanç sağlayan birçok çalışma bulunmaktadır. Aksu B. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, farklı katı-lipid nanopartikül formülasyonları GEP modellemesi kullanılarak geliştirilmiş ve optimizasyonu yapılmıştır. Çalışmada katı-lipid tipi ve yüzdesi, yüzey aktif madde tipi ve yüzdesi ile yardımcı yüzey aktif madde yüzdesi girdi değişkenleri olarak, ortalama partikül boyutu, zeta potansiyeli ve polidispersite indeksi çıktı değişkenleri olarak tanımlanmıştır. Çalışmada elde edilen deney verileri INForm programına girilerek “Eğitim” kısmında programa öğretilmiştir. Kurulan model kullanılarak partikül boyutunun 500 nm'nin altında, polidispersite indeksinin 0,5'in altında ve zeta potansiyelinin ± 30 mV'un üstünde istendiği optimizasyon parametreleri girilerek optimum formül belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, INForm gibi bilgisayar programlarının kullanılmasının Ar&Ge faaliyetleriyle elde edilen sonuçları geliştirip, desteklediği ve maliyetleri düşürdüğü belirtilmiştir. Sonuç olarak endüstriyel çalışmalarda bu şekilde bilgisayar programları kullanılması, ayrıntılı sonuçlar elde edilmesinde son derece yararlı bulunmuştur. Buna ek olarak, bu yaklaşımla gerçekleştirilen bir çalışmada gereksiz bazı laboratuvar çalışmalarının yapılmaması, zaman, enerji ve iş gücü bakımından önemli bir tasarruf sağlayacaktır¹³⁹.

Mesut B. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, uzatılmış salımlı Alfuzosin HCl tabletlerinin salım profilinin tasarımı, nöro-bulanık mantık altyapısını kullanan Form Rules V3.32 programı yardımı ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada polimer tipi ve konsantrasyonu, tablet baskı kuvveti ve kaydırıcı konsantrasyonu faktörlerinin her birine iki seviye verilerek toplamda 16 deneme yapılmıştır. Bu 16 denemenin çeşitli zamanlardaki salım yüzdesi sonuçları programa girilerek, referans ürüne salım profili açısından en benzer formülasyonu elde etmek için modelleme yapılmıştır ve sonuç olarak en uygun formülasyon belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, referans ürüne benzer bir ürün geliştirilmesi sırasında sadece çözünme hızı verilerinden elde edilen

benzerlik faktörü değerlerine odaklanmak yerine tüm fiziksel ve kimyasal parametreleri dikkate alacak şekilde formülasyon geliştirilmesi gerektiği belirtilmiştir¹³⁷. Ancak bu tür modelleme programlarının kullanılmaması halinde, formülasyoncunun tüm parametreleri bir arada değerlendirmesi imkansızdır. Bu şekilde kritik olarak belirlenen tüm parametreler dikkate alınarak değerlendirilebilir ve daha az deneme yaparak hızlı bir şekilde sonuca ulaşılabilir. Bu çalışmada sadece 16 deneme yapılarak referans ürünle benzerliği epey iyi olan bir salım profili elde edilmiştir. Eğer bu çalışma geleneksel deneme yanılma yaklaşımı ile yapılmış olsaydı, 16'dan çok daha fazla deneme yapılacağını öngörmek çok da zor değildir.

Sonuç olarak, modelleme çalışmaları açısından bakıldığında, doğrusal olmayan modeller oluşturabilen INForm yapay sinir ağı modellemesi daha başarılı bulunmuştur. Modelleme çalışmaları sonucunda optimum formülasyon olarak işaret edilen, ancak yapışma sorununun olduğu DOE-02 denemesi de dahil olmak üzere, yapışma sorunu olmayan DOE-05, INForm-01, INForm-02 ve INForm (Farklı API) gibi tüm optimizasyon serilerinin analiz sonuçları, farmakopelerde belirtilen ve çalışma içi oluşturulan spesifikasyonlara göre uygun bulunmuştur.

İlaç endüstrisinde formülasyon ve proses geliştirmede pek çok faktör etkili olabilmektedir. Formülasyon uzmanları, denemelerinde çoğu zaman hangi faktörleri değiştirerek denemeler yapması gerektiğinden emin olamayabilir. İşler genellikle plansız ve dağınık yürür, bu da hem zaman hem de maliyet açısından büyük kayıplara yol açar. Bu bakımdan, bu çalışmada olduğu gibi bilgisayar programlarından yararlanmak akıllıca bir yaklaşımdır.

Minitab programı, planlı bir deney tasarımının (DOE) oluşturulması ve hangi faktörlerin kritik kalite özellikleri üzerine etkisinin yüksek olduğunun anlaşılması, dolayısıyla faktör sayısının düşürülmesinde çok kullanışlıdır. Ancak faktörler ile kritik kalite özellikleri arasında doğrusal bir ilişki olmadığı zaman, kurulan model çok başarılı olmayabilmektedir. Bu sıkıntıyı da, doğrusal olmayan modeller kurabilen INForm programı çözmektedir. INForm programı ile oluşturulan modeller, yeterince isabetli ve doğru tahminler yapabilmektedir. Sonuç olarak, bu programlar ürün geliştirme sürecinde hem maliyet hem de zaman tasarrufu sağlarlar.

KAYNAKLAR

1. Emmanuel S., *Predictive in vitro dissolution tools: Application during formulation development*. PhD Thesis, Faculty of Pharmacy, Clermont-Ferrand, France, December 2010; page 43-46.
2. FDA. *Guidance for Industry: Quality System Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations*. US Department of Health and Human Service Rockville, MD 2006.
3. Dobry D.E., Settell D.M., Baumann J.M., Ray R.J., Graham L.J., Beyerinck R.A. A Model-Based Methodology for Spray-Drying Process Development, *J Pharm Innov* [serial online] 2009; **4** (3): 133-142. Erişim 03.03.2014, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2837209/>
4. Hardman J.G., Limbird L. E. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York: MC Graw-Hill Publishing House, 2002.
5. *USP37 – NF32*. The United States Pharmacopoeial Convention, Inc.; 2014.
6. Ezcurdia M., Cortejoso F.J., Lanzón R., Ugalde F.J., Herruzo A., Artigas R. ve ark. Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol* 1998 Dec; **38**(12 Suppl): 65-73.
7. Bhusari V.K., Dhaneshwar S.R. Development of a Validated Stability-Indicating HPLC Assay Method for Dexketoprofen Trometamol. *Int J Pharm Pharm Sci* **Vol 4** (Suppl 1): 321-326 (2012).
8. TİTCK. *Arveles 25 mg 20 Çentikli Film Tablet Kısa Ürün Bilgisi*, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (İnternette), Erişim 17.02.2014, http://212.174.130.226/Folders/KubKT/Ruhsatlı%20Ürünler-2%20Şube%20Müdürlüğü/k_Arveles_Tablet_25_070311_9ef0fa0.pdf
9. Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E., editor. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. Londra: Pharmaceutical Press ve Washington, DC: American Pharmacists Association, USA, 2009.
10. Barbanoj M.J., Antonijoan R.M., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clinical Pharmacokinetics* **Vol 40** (Issue 4): 245-262 (2001).

11. USP Convention. *Dexketoprofen Tromethamine [156604-79-4] Final Authorized Version 1.0*, Amerika Birleşik Devletleri: The United States Pharmacopeial Convention, Şubat, 2013 [web page on the Internet], Erişim 18.01.2014, <https://mc.usp.org/monographs/dexketoprofen-tromethamine-1-0>

12. Carganico G., Perez M.L.G., Casellas D.M. *Arylpropionic derivative, a process for the preparation and the use thereof as an analgesic agent*. U.S. Patent US5554789 (A), 10th September 1996, Laboratorios Menarini SA. [web page on the Internet], Erişim 12.01.2014, <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=5554789A&KC=A&FT=D>

13. O'Neil M.J., Heckelman P.E., Koch C.B., Roman K.J., Kenny M.C. ve D'Arecca M.R. *The Merck Index*. 14th Edition. New Jersey: Merck Research Laboratories Division of Merck&Co Inc.; 2006.

14. DMF. *Applicant's Part of Active Substance Master File for Deksketoprofen Trometamol, 3.2.S.1 ve 3.2.S.3*. Hubei, Çin: Huangshi Shixing Pharmaceutical Co., Ltd., Mayıs, 2011.

15. Yuandong L., Yinhua W. *Method for Synthesizing Dexketoprofen Trometamol*. CN101928214 (B), 19th December 2012, Huangshi Shixing Pharmaceutical Co Ltd. [web page on the Internet], Erişim 16.01.2014, <http://www.google.com/patents/CN101928214B?cl=en>

16. Kimura G., Leuenberger H., Caraballo I. *Design of pharmaceutical tablet formulation for a low water soluble drug: Search for the critical concentration of starch based disintegrant applying percolation theory and F-CAD (Formulation Computer Aided Design)*. PhD Thesis, University of Basel, Faculty of Science; 2012.

17. Lieberman H.A., Lachman L., Schwartz J.B., editor. *Pharmaceutical Dosage forms. Tablets. Volume I*, 2nd Edition. New York: Marcel Dekker; 1989.

18. Gürsoy A.Z. *Farmasötik Teknoloji: Temel Konular ve Dozaj Şekilleri*. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını; (2); 2004.

19. Gennaro A.R., Remington. *The Science and Practice of Pharmacy*. Mack Publishing Company 19th Edition, Easton, Pennsylvania; 1995.

20. Geçgil Ş. *Farmasötik Teknolojiye Başlangıç*. İstanbul, Kare Ajans; 1991.
21. Gibson M. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*. IHS Health Group; 2004.
22. Hammouda Y., Salakawy S.A. Lactose-induced discoloration of amino drugs in solid dosage form. *Pharmazie* 1971; **26** (3): 181.
23. Hammouda Y., Salakawy S.A. Non-enzymic browning in solid-dosage forms: Lactose-induced discoloration of neomycin tablets. *Pharmazie* 1971; **26** (10): 636-640.
24. Ferrari F., Bertoni M., Bonferoni C.M., Rossi S., Caramella C., Bolhuis GK. Dissolution enhancement of an insoluble drug by physical mixture with a superdisintegrant: optimization with a simplex lattice design. *Pharm Dev Technol* 1996; **1** (2): 159-164.
25. Okafor I.S., Ofoefule S.I., Udeala O.K. A comparative study of modified starches in direct compression of a poorly water soluble drug (hydrochlorothiazide). *Boll Chim Farm* 2001; **140** (1): 36-39.
26. Agrawal Y.K., Prakasam K. Effect of binders on sulfamethoxazole tablets. *J Pharm Sci* 1988; **77** (10): 885-888.
27. Gebert M.S., Friend D.R. Purified guar galactomannan as an improved pharmaceutical excipient. *Pharm Dev Technol* 1998; **3** (3): 315-323.
28. Asker A.F., Saied K.M., Abdel-Khalek M.M. Investigation of some materials as dry binder for direct compression in tablet manufacture. Part 4: Effect of disintegrants. *Pharmazie* 1975; **30** (6): 377-382.
29. Agrawal Y.K., Majumdar F. Effect of binders on anti hypertensive drugs. *Boll Chim Farm* 1999; **138** (10): 531-543.
30. Genç L., Bilaç H., Güler E. Studies on controlled release dimenhydrinate from matrix tablet formulations. *Pharm Acta Helv* 1999; **74** (1): 43-49.
31. Bayomi M.A., Al-Suwayeh S.A., El-Helw A.R. Excipient-excipient interaction in the design of sustained-release theophylline tablets: in vitro and in vivo evaluation. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; **27** (6): 499-506.

32. Becker D., Rigassi T., Bauer-Brandl A. Effectiveness of binders in wet granulation: A comparison using model formulation of different tableability. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; **23** (8): 791-808.
33. Bolhuis G.K., Zuurman K. Tableting properties of experimental and commercially available lactose granulations for direct compression. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; **21** (18): 2057-2071.
34. Chukwu K.L., Udeala O.K. Binding effectiveness of Colocassia esculenta gum in poorly compressible drugs-paracetamol and metronidazole tablet formulations. *Boll Chim Farm* 2000; **139** (2): 89-97.
35. Deshpande A.V., Panya L.B. Evaluation of sorghum starch as a tablet disintegrant and binder. *J Pharm Pharmacol* 1987; **39** (6): 495-496.
36. Aboutaleb A.E., Attia A.M., Habib F.S. Effect of various disintegrant on the availability of directly compressed sulphadimidine tablets. *Pharmazie* 1983; **38** (7): 473-475.
37. Nakagami H., Nada M. The use of micronized cellulose disintegrants as insoluble swellable matrices for sustained-release tablets. *Drug Design Delivery* 1991; **7** (4): 321-332.
38. Chang R.K., Shinwari M., Leonzio M., Wu L.S., Pang J., Hussain A.M. Evaluation of the disintegrant properties for an experimental, crosslinked polyalkylammonium polymer. *Int J Pharm* 1998; **173** (1-2): 87-92.
39. Chebli C., Cartilier L. Cross-linked cellulose as a tablet excipient: A binding/disintegrating agent. *Int J Pharm* 1998; **171**: 101-110.
40. Kerf D.M., Mondelaers W., Lahorte P., Vervaeet C., Remon J.P. Characterisation and disintegration properties of irradiated starch. *Int J Pharm* 2001; **221**: 69-76.
41. Ebba F., Piccerelle P., Prinderre P., Opota D., Joachim J. Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *Eur J Pharm Biopharm* 2001; **52** (2): 211-220.

42. Hlavatá D., Kruli Z., Horák Z., Lednický F., Hromádková J. The role of lubricants in reactive compatibilization of polyolefin blends. *Macromol. Symp.* 2001; **176**: 93-106.
43. Muzikova J. Effect of magnesium stearate on tensile strength of tablets made with the binder. *Prosolv SMCC 90. Ceska Slov Farm* 2002; **51** (1): 41-43.
44. Johansson M.E., Nicklasson M. Investigation of the film formation of magnesium stearate by applying a flow-through dissolution technique. *J Pharm Pharmacol* 1986; **38** (1): 51-54.
45. Shah A.C., Mlodozieniec A.R. Mechanism of surface lubrication: influence of duration of lubricant-excipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets. *J Pharm Sci* 1977; **66** (10): 1377-1378.
46. De Souza T.P., Bassani V.L., Gonzalez Ortega G., Dalla Costa T.C., Petrovick P.R. Influence of adjuvants on the dissolution profile of tablets containing high doses of spray-dried extract of *Maytenus ilicifolia*. *Pharmazie* 2001; **56** (9): 730-733.
47. York P. Application of powder failure testing equipment in assessing effect on glidants on flowability of cohesive pharmaceutical powders. *J Pharm Sci* 1975; **64** (7): 1216-1221.
48. Temel Ö. *Yapay Sinir Ağlarıyla Difenhidramin HCL İçeren Matriks Tabletlerin Modellenmesi ve Optimizasyonu*. Yüksek Lisans Tezi, T.C. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, 2008.
49. Çelebi B. *Hidralazın Hidroklorürün Uzun Etkili Tabletlerinin Hazırlanması Üzerine Çalışmalar*. Yüksek Lisans Tezi, T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Farmasötik Teknoloji Programı, İstanbul, 2010.
50. Inghelbrecht S., Remon J.P. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures. *Int J Pharm* 1998; **161**: 215-224.

51. Railkar A.M., Schwartz J.B. The effects of formulation factors on the moist granulation technique for controlled-release tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; **27** (9): 893-898.

52. Kothari S.H., Kumar V., Banker G.S. Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity celluloses, microcrystalline celluloses, and powdered celluloses. *Int. J. of Pharm.* 2002; **232**: 69-80.

53. Ardizzone S., Dioguardi F.S., Quagliotto P., Vercelli B., Viscardi G. Microcrystalline cellulose suspensions: effects on the surface tension at the air-water boundary. *Collo Surfo A* 2001; **176** (2-3): 239-244.

54. Uyar E. *Meloksikamın Hemen Dağılan Tabletlerinin Formülasyonu Üzerine Çalışmalar*. Yüksek Lisans Tezi, T.C. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı. Ankara, Eylül, 2010.

55. *Pharmaceutical Excipients*. Londra: Pharmaceutical Press, Elektronik versiyon, 2006.

56. Brubach J.B., Jannin V., Mahler B., Bourgaux C., Lessieur P., Roy P. ve ark. Structural and thermal characterization of glyceryl behenate by Xray diffraction coupled to differential calorimetry and infrared spectroscopy. *Inter J Pharm* 2007; **336**: 248-256.

57. N'Diaye A., Jannin V., Berard V., Andres C., Pourcelot Y. Comparative study of the lubricant performance of Compritol®HD5 ATO and Compritol® 888 ATO: effect of polyethylene glycol behenate on lubricant capacity. *Inter J Pharm* 2003; **254**: 263-269.

58. Battu S.K., Repka M.A., Majumdar S., Rao M. Formulation and evaluation of rapidly disintegrating fenoverine tablets: effect of superdisintegrants. *Drug Dev Ind Pharm* 2007; **33**: 1225-1232.

59. Hanna, S. A. Stability-Kinetics. İçinde Lieberman H.A., Lachman L., editor. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 3*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1982. pp. 339-366.

60. EMA. *Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products* Londra: European Medicines Agency [web page on the Internet], Erişim

22.02.2014,

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf

61. FDA. *Draft Guidance for Industry: Drug Product Chemistry, Manufacturing and Controls Information* January, 2003 [web page on the Internet], Erişim 22.03.2014, www.fda.gov/cder/guidance/

62. Chen W., Stithit S., Zheng J.Y., Hwang R. Specification Setting and Manufacturing Process Control for Solid Oral Drug Products. İçinde Qiu Y., Chen Y., Zhang G.G.Z., Liu L., Porter W.R. editor. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice, Chapter 26*. Burlington, USA: Academic Press; 2009 pp. 610-614.

63. Guidance on Q6A specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. *International Conference on Harmonization; Federal Register* 2000; **65** (251), 83041-83063.

64. Berman J. The compliance and science of blend uniformity analysis. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 2001; **55** (4), 209-222.

65. FDA. *Guidance for Industry: Powder blends and finished dosage units stratified in-process dosage unit sampling and assessment* October, 2003 [web page on the Internet], Erişim 22.03.2014, www.fda.gov/cder/guidance/

66. Gershon, M. Statistical process control for the pharmaceutical industry. *Journal of Parenteral Science and Technology* 1991; **45** (1), 41-50.

67. EDQM. *Near-Infrared Spectrophotometry*. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 7th edition; 2011.

68. Munson E.J., Analytical Techniques in Solid-state Characterization. İçinde Qiu Y., Chen Y., Zhang G.G.Z., Liu L., Porter W.R. editor. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice, Chapter 3*. Burlington, USA: Academic Press; 2009 pp. 68.

69. Terashita K. Near-infrared chemical imaging and the PAT initiative. *Pharm Tech Japan* 2005; **21** (5): 7-15.

70. Li W., Woldu A., Kelly R., McCool J., Bruce R., Rasmussen H. ve ark. Measurement of drug agglomeration in powder blending simulation samples by near infrared chemical imaging. *Int J Pharm* 2008; **350**: 369-373.

71. Maurer L., Leuenberger H. Terahertz pulsed imaging and near infrared imaging to monitor the coating process of pharmaceutical tablets. *Int J Pharm* 2009; **370**: 8-16.

72. Shah R.B., Tawakkul M.A., Khan M.A. Process analytical technology: Chemometrics analysis of raman and near infra-red spectroscopic data for predicting physical properties of extended release matrix tablets. *J. Pharm Sci.* 2007; **96**: 1356-1365.

73. Clark F. Extracting process-related information from pharmaceutical dosage forms using near infrared microscopy. *Vib Spectrosc* 2004; **34**: 25-35.

74. Porter W.R. Applied Statistics in Product Development. İçinde Qiu Y., Chen Y., Zhang G.G.Z., Liu L., Porter W.R. editor. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice, Chapter 10*. Burlington, USA: Academic Press; 2009 pp. 243-259.

75. Bandelin F. J. Compressed tablets by wet granulation. İçinde Lieberman H.A., Lachman L., Schwarts J.B., editor. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol.1, 2nd Edition*. Revised and Expanded, Chapter 3. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1989.

76. Lieberman H.A., Lachman L. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol. 1 and 2*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1981.

77. Lieberman H.A., Lachman L. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol. 3*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1982.

78. Qiu Y., Zhang G. Development of Modified-Release Solid Oral Dosage Forms. İçinde Qiu Y., Chen Y., Zhang G.G.Z., Liu L., Porter W.R. editor. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice, Chapter 21*. Burlington, USA: Academic Press; 2009 pp. 504- 508.

79. Ruff M.D., et al. *Pharmaceutical composition containing bupropion hydrochloride and a stabilizer*. US Patent 5 358 970.

80. Maitra, A., et al. *Pharmaceutical composition containing bupropion hydrochloride and an inorganic acid stabilizer*. US Patent 5 968 553.
81. Oberegger, W., et al. *Modified release formulations of a bupropion salt*. US Patent Application 20070027213, Feb 1, 2007.
82. Li X., Zhi F., Hu Y. Investigation of excipient and processing on solid phase transformation and dissolution of ciprofloxacin. *Int J of Pharm* 2007; **328** (2), 177-182.
83. Michelucci J.J. *Sustained release etodolac*. US Patent 4 966 768.
84. Rao V.M., Engh K., Qiu Y. Design of pH-independent controlled release matrix tablets for acidic drugs. *Int J Pharm* 2003; **252**, 81-86.
85. Shargel L. *Biopharmaceutics. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 2*, J. Swarbrick, J. C. Boylan, editor. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1990. p.: 49-56.
86. Fonner D.E., Banker J.R., Swarbrick G.S. J. Micromeritics of granuler pharmaceutical granules. *J. Pharm. Sci.* 1966a; **55**: 576-580.
87. Fonner D.E., Banker J.R., Swarbrick G.S. J. Micromeritics of granuler pharmaceutical solids I: Physical properties of particles prepared by five different granulation methods. *J. Pharm. Sci.* 1966b; **55**: 181-186.
88. Azarmi S., Farid J., Nokhodchi A., Bahari-Saravi S.M. ve Valizadeh, H. Thermal treating as a tool for sustained release of indomethacin from Eudragit RS and RL matrices. *Int. J.Pharm.* 2002; **246**: 171-177.
89. Sinko C.M. Granulation characterization: methods and significance. İçinde Parikh D.M. editor. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Marcel Dekker, Inc, New York; 1997.
90. Alderborn G., Börjesson E., Glazer M., Nyström C. Studies on direct compression of tablets. XIX. The effect of particle size and shape on the mechanical strength of sodium bicarbonate tablets. *Act Pharm Suec* 1988; **25** (1): 31-40.
91. Jaiyeoba K.T., Spring M.S. The granulation of ternary mixtures: the effect of wettability of powders. *J Pharm Pharmacol* 1980; **32** (6): 386-388.

92. Carless J.R., Sheak A. Changes in the particle size distribution during tableting of sulphathiazole powder. *J Pharm Pharmacol* 1976; **28** (1): 17-22.

93. Smith T.J., Sackett G., Sheskey P., Liu L. Development, Scale-up, and Optimization of Process Parameters: Roller Compaction. İçinde Qiu Y., Chen Y., Zhang G.G.Z., Liu L., Porter W.R. editor. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice, Chapter 31*. Burlington, USA: Academic Press; 2009 pp. 715-717.

94. Chowhan Z.T., Chi L.H. Drug-exciipient interactions resulting from powder mixing. III: Solid state properties and their effect on drug dissolution. *J Pharm Sci* 1986; **75** (6): 534-541.

95. Guo J.H., Skinner G.W., Harcum W.W., Malone J.P., Weyer L.G. Application of near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical solid dosage form. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; **25** (12): 1267-1270.

96. Batuyios N.H. Anhydrous lactose in direct tablet compression. *J Pharm Sci* 1966; **55** (7): 727-730.

97. Bhatia R.P., Lordi N.G. Electrical conductance of directly compressible materials under presssure. *J Pharm Sci* 1979; **68** (2): 222-226.

98. Kringsholm B., Christoffersen P. The nature and the occurrence of birefringent material in different organs in fatal drug addiction. *Forensic Sci Int* 1987; **34** (1-2): 53-62.

99. Tanino T., Aoki Y., Furuya Y., Sato K., Takeda, T., Mizuta, T. Occurrence of capping due to insufficient air escape during tablet compression and method to prevent it. *Chem Pharm Bull* 1995; **43** (10): 1772-1779.

100. Natoli D., Levin M., Tsygan L., Liu L. Development, Optimization, and Scale-up of Process Parameters: Tablet Compression. İçinde Qiu Y., Chen Y., Zhang G.G.Z., Liu L., Porter W.R. editor. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice, Chapter 32*. Burlington, USA: Academic Press; 2009 pp. 726.

101. Mesut B. *Nöro-Bulanık Mantık Yardımı ile Alfuzosin HCl İçeren Tablet Formülasyonlarının Tasarım Çalışması*. Yüksek Lisans Tezi, T.C. İstanbul Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Farmasötik Teknoloji Programı, İstanbul, 2011.

102. Woodcock J. The concept of pharmaceutical quality. *Am Pharm Rev* 2004; 1–3.

103. Nasr M.N. *Implementation of quality by design (QbD): status, challenges, and next steps*. FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Science [web page on the Internet], Erişim 25.03.2014, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4241s1_6.ppt

104. Lionberger R.A., Lee S.L., Lee L., Raw A., Yu L.X. Quality by Design: Concepts for ANDAs. *AAPS J* 2008; **10** (2), 268-276.

105. Yu L.X. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding and control. *Pharm Res* 2008; **25** (4), 781-791.

106. FDA CDER. *Guidance for industry: Pharmaceutical development*. Mayıs, 2006.

107. Yüce M. *Hemen Salım Sağlayan Kandesartan Sileksetil Tablet Formülasyonuna Tasarımla Kalite Uygulaması*. Doktora Tezi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Programı, Ankara, 2013.

108. Garcia T., Cook G., Nosal R. PQLI Key Topics – Criticality, Design Space and Control Strategy. *J Pharm Innov* 2008; **3**, 60-68.

109. Zhang G., Law D., Schmitt E., Qiu Y. Phase transformation considerations in process development and manufacturing of solid oral dosage forms. *Adv Drug Delivery Review* 2004; **56**, 371-390.

110. Wardrop J., Law D., Qiu Y., Engh K., Faitsch L., Ling C. Influence of solid phase and formulation processing on stability of ABT-232 tablet formulations. *J Pharm Sci* 2006; **95** (11), 2380-2392.

111. Tantry J.S., Tank J., Suryanarayanan R. Processing induced phase transitions of theophylline implications on the dissolution of theophylline tablets. *J Pharm Sci* 2007; **96** (5), 1434-1444.

112. Antony, J. *Design of Experiments for Engineers and Scientists*. Elsevier Inc., Burlington, MA. 2003.

113. Hwang R., Kowalski D.L. Design of experiments for formulation development. *Pharm Tech* 2005; **12**, 234-252.

114. Long M., Chen Y. Dissolution Testing of Solid Products. İçinde Qiu Y., Chen Y., Zhang G.G.Z., Liu L., Porter W.R. editor. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice, Chapter 14*. Burlington, USA: Academic Press; 2009 pp. 332-333.

115. *ISPE Good Practice Guide: Technology Transfer*. International Society for Pharmaceutical Engineering; 2003.

116. Shivhare M., McCreath G. *Practical Considerations for DOE Implementation in Quality by Design*. BioProcess International, 2010.

117. Kumar B.P., Karimulla S.K. Solid Lipid Nanoparticles – A Brief Review. *Int J Adv Pharm* 2012; **2** (1), 35-55.

118. ICH Q9 *Quality Risk Management*.

119. *The Risk Management Process*. Southern Cross University; Australia [web page on the Internet], Erişim 24.04.2014, http://scu.edu.au/risk_management/index.php/8

120. *Risk Yönetimi Değerlendirilmesi*. IKYWORLD İnsan Kaynakları Yönetimi (İnternette), Erişim 25.04.2014, http://www.ikyworld.com/egitim/risk_yonetimi_degerlemesi.pdf

121. Walsh F. *Pharmaceutical Manufacturing: In Control, Capable, Compliant and Continuously Improving*. PQRI 2010; Eli Lilly and Company Senior Vice President Global Quality [web page on the Internet], Erişim 26.04.2014, <http://www.pqri.org/workshops/ProcDrift/imagespdfs/Walsh.pdf>

122. Ishikawa K. *Guide to Quality Control*. Asian Productivity Organization, Tokyo: Juse, 1976.

123. Hankins J. *Infusion Therapy in Clinical Practice*. Saunders; 2nd edition page 42, 2001.

124. Tague N. R. *Seven Basic Quality Tools The Quality Toolbox*. Milwaukee, Wisconsin: American Society for Quality. p. 15. Retrieved 2010-02-05, 2004.

125. Copi I. M. *Introduction to Logic*. Third Edition. Macmillian. New York. p.322, 1968.

126. Yılmaz B. S. *Hata Türü ve Etki Analizi*. Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi **2** (4): 136. 2000 (İnternette), Erişim 24.04.2014, <http://makine2.kocaeli.edu.tr/kalite/hata.pdf>

127. *Manufacturing Technology Committee, Risk Management Working Group. Risk Management FMEA Training Guide*. PQRI 2008; Draft Proposal Revision 04 [web page on the Internet], Erişim 25.04.2014, http://www.pqri.org/pdfs/mtc/fmea_training_guide.pdf

128. Frank T., Brooks S., Creekmore R., Hasselbalch B., Murray K., Obeng K. ve arkadaşları. *Quality Risk Management Principles and Industry Case Studies*. PQRI 2008; Final Draft – Rev. December 28 [web page on the Internet], Erişim 25.04.2014, http://www.pqri.org/pdfs/MTC/Quality_Risk_Management_Principles_and_Industry_Case_Studies_December_28_2008.pdf

129. Rausand M. *System Analysis Failure Modes, Effects, and Criticality Analysis, Chapter 3*. Department of Production and Quality Engineering, Norwegian University of Science and Technology, October 7, 2005 [web page on the Internet], Erişim 25.04.2014, <http://frigg.ivt.ntnu.no/ross/slides/fmeca.pdf>

130. Öktem R. *Hata Ağacı Analizi*. Türk Tabipleri Birliği, A Sınıfı İş Sağlığı ve İş Güvenliği Uzmanı (İnternette), Erişim 26.04.2014, <http://ttb.org.tr/RD/data/FTA.doc>

131. *Manufacturing Technology Committee, Risk Management Working Group. Risk Management HACCP Training Guide*. PQRI [web page on the Internet], Erişim 26.04.2014, http://www.pqri.org/pdfs/MTC/HACCP_Training_Guide.pdf

132. Gallego P.P., Gago J., Landín M. *Artificial Neural Networks Technology to Model and Predict Plant Biology Process, Artificial Neural Networks - Methodological Advances and Biomedical Applications*. 2011, ISBN: 978-953-307-243-2, InTech, DOI: 10.5772/14945 [web page on the Internet], Erişim 22.04.2014, <http://www.intechopen.com/books/artificial-neural-networks-methodological-advances->

and-biomedical-applications/artificial-neural-networks-technology-to-model-and-predict-plant-biology-process

133. Chen Y., McCall T.W., Baichwal A.R., Meyer M.C. The application of an artificial neural network and pharmacokinetic simulation in the design of controlled-release dosage forms. *J. Controlled Release* 1999; **59**: 33-41.

134. Agatonovic-Kustrin S., Beresford R. Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2000; **22**: 717-727.

135. Frederichs M.S., Goldstein R.A., Wolynes P.G. Generalized protein tertiary structure recognition using associative memory hamiltonians. *J Mol Biol* 1990; **222**: 1013.

136. Heijne G.V. Computer analysis of DNA and protein sequences. *Eur J Biochem* 1991; **199**: 253.

137. Mesut B., Aksu B. ve Özsoy Y. Design of Sustained Release Tablet Formulations of Alfuzosin HCl by means of Neuro-Fuzzy Logic. *Lat. Am. J. Pharm.* **32** (9): 1288-97 (2013).

138. Aksu B., Aydoğan M., Kanik B. ve Aksoy E. A Flexible Regulatory Approach for Different Raw Materials Suppliers Using QbD Principles. *Res J Pharm Biol Chem Sci* **4** (4): 358-372 (2013).

139. Aksu B., Gokce E.H., Rençber S. ve Ozyazici M. Optimization of Solid Lipid Nanoparticles using Gene Expression Programming (GEP). *Lat. Am. J. Pharm.* **33** (4): 675-84 (2014).

140. *European Pharmacopoeia 7.0*. Council of Europe, 67075, Strasbourg, Cedex, France: 2011.

141. FDA CDER. *Guidance for Industry; Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. Ağustos, 1997.

142. Mura P., Manderioli A., Bramanti G., Furlanetto S. ve Pinzauti S. Utilization of Differential Scanning Calorimetry as a Screening Technique to Determine the Compatibility of Ketoprofen with Excipients. *Int. J. Pharm.* 1995; **119**: 71-79.

143. Aksu B., Paradkar A., Matas M., Özer Ö., Güneri T. ve York P. Quality by Design Approach: Application of Artificial Intelligence Techniques of Tablets Manufactured by Direct Compression. *Pharm. Sci. Tech.* 2012; **13**: 1138-1146.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Önder	Soyadı	DEMİR
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	14.07.1984
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	16364733126
Email	ondemir601@hotmail.com	Tel	0539 271 70 79

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi – İlaç Mühendisliği Programı	2014 (öngörülen)
Lisans	Yıldız Teknik Üniversitesi – Kimya Mühendisliği	2006
Lise	Şişli Mecidiyeköy Süper Lisesi	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Ürün Gel. ve Tek. Ruh. Uzm.	Mustafa Nevzat İlaç	2014 -
2.	Üretim Vardiya Mühendisi	Mustafa Nevzat İlaç	2011 - 2014
3.	Üretim Uzman Yardımcısı	Deva İlaç	2010 - 2011

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	-	79,5 / 100 (İstanbul Üniv.)

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	66,51	61,62	60,38
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office Programları	İyi
Minitab, SPSS	İyi
INForm	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Futbol, voleybol, bilgisayar donanım ve yazılım.