T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

TASARIMLA KALİTE YAKLAŞIMI KULLANILARAK TABLET FORMÜLASYONUNUN GELİŞTİRİLMESİ ve OPTİMİZASYONU

MELİK BUĞRA DOĞRU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SERKAN NACİ KOÇ

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
PROSES ve REAKTÖR TASARIMI PROGRAMI

İSTANBUL-2020

Bu çalışma, 18.06.2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Proses ve Reaktör Tasarımı Programında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Serkan Naci KOÇ(Danışman)
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. M. A. Faruk ÖKSÜZÖMER
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Selva ÇAVUŞ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Belma KIN ÖZBEK
Yıldız Teknik Üniversitesi
Kimya Metalurji Fakültesi

Prof. Dr. Atıf KOCA
Marmara Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarımda desteğini benden esirgemeyen ve değerli tecrübelerini paylaşan değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Serkan Naci KOÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Ara dönem raporlarında vermiş oldukları geri bildirimler ve önerilerle tezimi zenginleştiren Sayın Prof. Dr. M.A. Faruk ÖKSÜZÖMER 'e ve Prof. Dr. Belma KIN ÖZBEK'e, doktora süreçleri ve prosedürlerle ilgili beni yönlendiren Dr. Vedat SARIBOĞA'ya ve Dr. Hasan ÖZDEMİR'e şükranlarımı sunarım.

Yoğun çalışma temposu içerisinde deney tasarımı çalışmalarındaki engin tecrübelerini ve yorumlarını paylaşan Sayın Dr. Fırat YERLİKAYA'ya teşekkür ederim.

Tez kapsamındaki laboratuvar ve üretim çalışmalarımı Abdi İbrahim İlaç A.Ş şirketinin Ar-Ge departmanında gerçekleştirmeme imkân sağlayan ve destekleyen başta yönetim kurulu başkanı Nezih BARUT olmak üzere Udaya Kumar DUDE'ye, Dr. Zdravka KNEZEVIC'e, Srinivasa Reddy ALMAREDDY'e, Dr. Mustafa UYGUN'a, Mesut GÜNDAR'a, Volkan ESKİ'ye ve bütün Abdi İbrahim Ar-Ge çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmakta olduğum BASF şirketindeki yöneticilerim Sayın Tanju CEPHELİ'ye ve Dr. Rainer DOBRAWA'ya tez çalışmalarım için vermiş oldukları destek ve göstermiş oldukları anlayış için teşekkür ederim.

Doktora tezimi, çalışmalarım süresince sabır, anlayış ve fedakârlık gösteren, başarımda büyük pay sahibi olan eşim Semiha DOĞRU'ya, kızım Mina DOĞRU'ya ve oğlum Ömer Alp DOĞRU'ya ithaf ediyorum. Her zaman yanımda olan anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunuyorum.

Haziran 2020 Melik Buğra DOĞRU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **iv**
İÇİNDEKİLER ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**
TABLO LİSTESİ ..... **xv**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xx**
ÖZET ..... **xxiii**
SUMMARY ..... **xxiv**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL KISIMLAR **4**
2.1 TASARIMLA KALİTE 4
2.2 TASARIMLA KALİTE BİLEŞENLERİ 7
2.2.1 Hedef Ürün Kalite Profili 8
2.2.2 Kritik Kalite Özellikleri 9
2.2.3 Risk Değerlendirmesi 9
2.2.4 Tasarım Aralığının Oluşturulması 11
2.2.5 Kontrol Stratejisinin Belirlenmesi 12
2.2.6 Yaşam Döngüsü Yönetimi ve Sürekli İyileştirme 14
2.3 TASARIMLA KALİTE UYGULAMALARI 15
2.4 DENEY TASARIMI 20
2.4.1 Deney Tasarımı Türleri 22
2.4.1.1. Plackett Burman Tasarımı 23
2.4.1.2. Box-Behnken Tasarımı 25
2.4.2 Deney Tasarımı Uygulamaları 30
2.5 HIZLI SALIMLI TABLET FORMÜLASYONLARI 32
2.5.1. Yardımcı Maddeler 33
2.5.2. Tablet Üretim Teknolojileri 35
2.5.3. Deferasiroks İçeren İlaçlar 39
2.5.3.1. Deferasiroks 41
2.5.3.2. Deferasiroks Film Tablet Yardımcı Maddeleri 44

3 MALZEME VE YÖNTEM 47
3.1 KULLANILAN MALZEMELER, EKİPMANLAR VE YAZILIM 47
3.2 YÖNTEM 49
3.2.1. Ön Formülasyon Çalışmaları 51
3.2.1.1. Literatür ve Patent Araştırması 51
3.2.1.2. Hedef Ürün Kalite Profili 54
3.2.1.3. Kritik Kalite Özellikleri 56
3.2.1.4. Geçimlilik Çalışması 58
3.2.1.5. Üretim Metodu ve Akış Şeması 60
3.2.2. Risk Değerlendirme Çalışmaları 64
3.2.2.1. Ishikawa Diyagramı 64
3.2.2.2. Başlangıç Risk Değerlendirilmesi 65
3.2.2.3. Hata Türü ve Etkileri Analizi (FMEA) 65
3.2.3. Deney Tasarımı Çalışmaları 66
3.2.3.1. Ön Deneme Üretimleri 66
3.2.3.2. Plackett-Burman Tasarımı 67
3.2.3.3. Box-Behnken Tasarımı 68
3.2.3.4. Tasarım Aralığı ve Doğrulama 70
3.2.3.5. Formülasyon Optimizasyonu 70
3.2.4. Stabilite ve Biyomuafiyet Çalışmaları 72
3.2.4.1. Stabilite Çalışması 72
3.2.4.2. Biyomuafiyet Çalışması 73
3.2.5. Kontrol Stratejisi 74
3.3 TEST VE ANALİZ METOTLARI 74
3.3.1. Partikül Boyutu Dağılımı Testi 74
3.3.1.1. Lazer Difraksiyon Testi 74
3.3.1.2. Elek Testi 75
3.3.2. Tozun Fiziksel Testleri 76
3.3.2.1. Yığın Yoğunluk 76
3.3.2.2. Sıkıştırılmış Yoğunluk 77
3.3.2.3. Hausner Oranı ve Basılabilirlik İndeksi 77
3.3.2.4. Yığın Açısı 78
3.3.3. Nem Tayini Testi 79
3.3.4. Sertlik Testi 80

3.3.5. Ağırlık, Uzunluk ve Kalınlık Testi ... 81
3.3.6. Aşınma Testi ... 82
3.3.7. Dağılma Testi ... 83
3.3.8. X-Işını Kırınımı Analizi ... 84
3.3.9. Dinamik Buhar Sorpsiyonu (DVS) Analizi ... 86
3.3.10. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi ... 88
3.3.11. Su Miktarı Tayini ... 89
3.3.12. Miktar Tayini ve Dozaj Tekdüzeliği Analizleri ... 90
3.3.13. Çözünme Hızı Analizi ... 93
3.13.1.1. Benzerlik Faktörü ... 94
3.13.1.2. Çökme ve Çözünme Testi ... 96
3.3.14. Safsızlık Tayini Analizi ... 97
4 BULGULAR ... 99
4.1. ÖN FORMÜLASYON BULGULARI ... 99
4.1.1. Etken Madde Analiz Sonuçları ... 99
4.1.1.1. Partikül Boyutu Dağılımı, Nem ve Miktar Tayini Analiz Sonuçları ... 99
4.1.1.2. X-Işını Kırınımı Analiz Sonucu ... 100
4.1.1.3. Çökme ve Çözünme Analizleri Sonuçları ... 100
4.1.2. Referans Ürün Analiz Sonuçları ... 102
4.1.3. Geçimlilik Çalışması Sonuçları ... 104
4.2. RİSK DEĞELENDİRME BULGULARI ... 106
4.2.1. Ishikawa Diyagramı Gösterimi ... 107
4.2.2. Başlangıç Risk Değerlendirmesi Sonucu ... 107
4.2.3. Hata Türü ve Etkileri Analizi Sonucu ... 114
4.3. DENEY TASARIMI BULGULARI ... 117
4.3.1. Ön Deneme Üretimleri Bulguları ... 117
4.3.2. Plackett-Burman Deney Tasarımı Bulguları ... 123
4.3.2.1. 50 Rpm Test Metoduyla Elde Edilen Çözünme Hızı Sonuçları ... 124
4.3.2.2. 75 Rpm Test Metoduyla Elde Edilen Çözünme Hızı Sonuçları ... 129
4.3.2.3. Toz Akışı ve Dağılma Testleri Sonuçları ... 134
4.3.2.4. Partikül Boyutu Dağılımı Testi Sonucu ... 137
4.3.2.5. Nem, Tablet Ağırlığı, Sertlik ve Aşınma Testleri Sonucu ... 138
4.3.3. Box- Behnken Deney Tasarımı Bulguları ... 139
4.3.3.1. 50 Rpm Test Metoduyla Elde Edilen Çözünme Hızı Sonuçları ... 140

4.3.3.2. 75 Rpm Test Metoduyla Elde Edilen Çözünme Hızı Sonuçları 150
4.3.3.3. Toz Akışı ve Dağılma Testleri Sonuçları..... 160
4.3.3.4. Partikül Boyutu Dağılımı Testi Sonucu..... 164
4.3.3.5. Nem, Tablet Ağırlığı, Sertlik ve Aşınma Testleri Sonucu..... 165
4.3.3.6. Işın Kırınımı Testi Sonucu..... 166
4.3.3.7. Dinamik Buhar Sorpsiyonu Testi Sonucu..... 176
4.3.4. Tasarım Aralığı ve Doğrulama Serilerinin Çözünme Hızı Sonuçları 187
4.3.5. Formülasyon Optimizasyonunun Sonuçları..... 195
4.4. STABİLİTE VE BİYOMUAFİYET ÇALIŞMALARI BULGULARI 198
4.4.1. Stabilite Sonuçları 198
4.4.2. Biyomuafiyet Çalışmasının Sonuçları 203
4.5. KONTROL STRATEJİSİ BULGULARI 207
5 TARTIŞMA VE SONUÇ 210
6 KAYNAKLAR..... 227
7 ÖZGEÇMİŞ..... 251

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Tasarımla kalite bileşenleri. 7

Şekil 2.2: Risk değerlendirmesi adımları ve araçları. 10

Şekil 2.3: Kritik kalite özelliği ile kritik proses parametresi ve kritik materyal özelliği arasındaki ilişki. 11

Şekil 2.4: 3 faktörlü Box-Behnken tasarımı gösterimi. 27

Şekil 2.5: Deferasiroks kimyasal yapısı. 42

Şekil 3.1: Uygulanan tasarımla kalite yöntemi. 50

Şekil 3.2: Geliştirmede kullanılan üretim ekipmanları. 62

Şekil 3.3: Üretim şeması. 63

Şekil 3.4: Örnek Ishikawa diyagramı. 64

Şekil 3.5: Lazer difraksiyon enstrümanı düzeneği. 75

Şekil 3.6: Titreşimli eleme testi cihazı Retsch AS 200. 76

Şekil 3.7: Sıkıştırılmış yoğunluk testi cihazı Erweka SVM 102. 77

Şekil 3.8: Yığın açısı testi cihazı Erweka GTB. 79

Şekil 3.9: Nem tayini cihazı Mettler Toledo HG 63. 80

Şekil 3.10: Sertlik cihazı Copley TBF 1000. 80

Şekil 3.11: Sotax HT 100. 82

Şekil 3.12: Aşınma cihazı Erweka TAR. 82

Şekil 3.13: Dağılma cihazı Sotax DT2. 83

Şekil 3.14: XRD cihazı Rigaku Ultima IV. 84

Şekil 3.15: DVS Advantage cihazı. 87

Şekil 3.16: DSC cihazı Shimadzu DSC-60A. 89

Şekil 3.17: Su miktarı tayini cihazı V10S Compact KF Titratörü. 90

Şekil 3.18: UPLC cihazı Acquity. 91

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 3.19: Çözünme testi cihazı Agilent Varian 7010. 93

Şekil 3.20: Safsızlık tayini cihazı Waters HPLC e2695. 97

Şekil 4.1: Deferasiroks etken maddelerinin difraktogramları. Mavi renk ile gösterilen difraktogram 82170039 serisini, kırmızı renkli difraktogram 82150390 serisini temsil etmektedir. 100

Şekil 4.2: Exjade 360 mg film tablet çoklu ortam çözünme hızı sonuçları. 104

Şekil 4.3: Ishikawa diyagramı gösterimi. 107

Şekil 4.4: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 5. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri. 125

Şekil 4.5: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 10. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri. 125

Şekil 4.6: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 15. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri. 126

Şekil 4.7: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 20. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri. 127

Şekil 4.8: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 30. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri. 128

Şekil 4.9: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 5. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri. 130

Şekil 4.10: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 10. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri. 131

Şekil 4.11: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 15. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri. 131

Şekil 4.12: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 20. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri. 132

Şekil 4.13: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 30. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri. 133

Şekil 4.14: Dağılma verisine ait pareto ve ana etki grafikleri. 135

Şekil 4.15: Hausner oranı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri. 136

Şekil 4.16: Basılabilirlik verisine ait pareto ve ana etki grafikleri. 136

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 4.17: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 5. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği. 141

Şekil 4.18: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 5. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 142

Şekil 4.19: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 10. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği. 143

Şekil 4.20: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 10. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 143

Şekil 4.21: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 15. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği. 144

Şekil 4.22: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 15. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 145

Şekil 4.23: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 20. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği. 145

Şekil 4.24: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 20. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 146

Şekil 4.25: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 30. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği. 147

Şekil 4.26: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 30. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 147

Şekil 4.27: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 45. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği. 148

Şekil 4.28: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 45. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 149

Şekil 4.29: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 5. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği. 151

Şekil 4.30: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 5. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 152

Şekil 4.31: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 10. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği. 153

Şekil 4.32: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 10. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 153

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 4.33: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 15. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği. 154

Şekil 4.34: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 15. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 155

Şekil 4.35: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 20. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği. 155

Şekil 4.36: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 20. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 156

Şekil 4.37: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 30. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği. 157

Şekil 4.38: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 30. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 157

Şekil 4.39: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 45. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği. 158

Şekil 4.40: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 45. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 158

Şekil 4.41: Box-Behnken dağılma verisine ait pareto grafiği. 160

Şekil 4.42: Box-Behnken dağılma verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 161

Şekil 4.43: Box-Behnken basılabilirlik verisine ait pareto grafiği. 162

Şekil 4.44: Box-Behnken basılabilirlik verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 162

Şekil 4.45: Box-Behnken Hausner oranı verisine ait pareto grafiği. 163

Şekil 4.46: Box-Behnken Hausner oranı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri. 163

Şekil 4.47: Deferasiroks etken maddesi (82150390) ve D42 serisi film tablet kırınım desenleri. 167

Şekil 4.48: Deferasiroks etken maddesi (82150390) ve deneme serileri film tablet kırınım desenleri. 167

Şekil 4.49: D42 serili film tablet ve Exjade 360 mg film tablet kırınım desenleri. 168

Şekil 4.50: D18 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 168

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 4.51: D19 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 169

Şekil 4.52: D20 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 169

Şekil 4.53: D21 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 170

Şekil 4.54: D22 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 170

Şekil 4.55: D23 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 171

Şekil 4.56: D24 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 171

Şekil 4.57: D25 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 172

Şekil 4.58: D26 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 172

Şekil 4.59: D27 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 173

Şekil 4.60: D28 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 173

Şekil 4.61: D29 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 174

Şekil 4.62: D30 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 174

Şekil 4.63: D31 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 175

Şekil 4.64: D32 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 175

Şekil 4.65: D42 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri. 176

Şekil 4.66: D18 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 177

Şekil 4.67: D19 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 177

Şekil 4.68: D20 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 178

Şekil 4.69: D21 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 179

Şekil 4.70: D22 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 179

Şekil 4.71: D23 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 180

Şekil 4.72: D24 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 181

Şekil 4.73: D25 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 181

Şekil 4.74: D26 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 182

Şekil 4.75: D27 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 183

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 4.76: D28 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 183

Şekil 4.77: D29 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 184

Şekil 4.78: D30 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 185

Şekil 4.79: D31 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 185

Şekil 4.80: D32 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi. 186

Şekil 4.81: D42 serili film tabletin DVS izotermi. 187

Şekil 4.82: 50 rpm çözünme hızı metodu ile 10. dakika. ve 15. dakika çözünme hızları için kontur grafiği. 189

Şekil 4.83: 75 rpm çözünme hızı metodu ile 15. dakika. çözünme hızı için kontur grafiği. 190

Şekil 4.84: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm metoduyla elde edilen doğrulama numunelerinin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları. 193

Şekil 4.85: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm metoduyla elde edilen doğrulama numunelerinin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları. 194

Şekil 4.86: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm metoduyla elde edilen D42 serili deneme üretiminin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği. 197

Şekil 4.87: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm metoduyla elde edilen D42 serili deneme üretiminin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği. 198

Şekil 4.88: Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks180 mg film kaplı tabletin pH 8.0 ortamındaki karşılaştırmalı çözünme hızı grafikleri. 204

Şekil 4.89: Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks180 mg film kaplı tabletin pH 6.8 + % 0.5 Tween 20 ortamındaki karşılaştırmalı çözünme hızı grafikleri. 205

Şekil 4.90: Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks180 mg film kaplı tabletin pH 4.5 + % 0.5 Tween 20 ortamındaki karşılaştırmalı çözünme hızı grafikleri. 206

Şekil 4.91: Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks180 mg film kaplı tabletin 0.1 N HCl + % 0.5 Tween 20 ortamındaki karşılaştırmalı çözünme hızı grafikleri. 207

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Endüstri ve regülasyon açısından tasarımla kalite yaklaşımı. 16

Tablo 2.2: 12 adet deneyden ve 11 adet faktörden oluşan Plackett Burman deney tasarım matrisi. 24

Tablo 2.3: Üç faktörlü Box-Behnken deney tasarım matrisi. 28

Tablo 2.4: Diğer deney tasarımı uygulamaları. 30

Tablo 2.5: Uygulama yollarına göre tablet türleri. 33

Tablo 3.1: Malzeme listesi. 47

Tablo 3.2: Ekipmanlar ve yazılım listesi. 48

Tablo 3.3: Deferasiroks 90 mg, 180 mg ve 360 mg film kaplı tablet için hedef ürün kalite profili (QTPP). 54

Tablo 3.4: Deferasiroks 90 mg, 180 mg ve 360 mg film kaplı tablet için kritik kalite özellikleri. 56

Tablo 3.5: Geçimlilik çalışması saklama koşulları. 58

Tablo 3.6: Deferasiroks film tablet için seçilen yardımcı maddeler. 59

Tablo 3.7: Etken madde ve yardımcı madde karışım oranları. 60

Tablo 3.8: Risk sınıflandırması. 65

Tablo 3.9: Girdi değişkenlerinin tanımlanması. 67

Tablo 3.10: Plackett-Burman dizaynı ile oluşturulan deney tasarım matrisi. 68

Tablo 3.11: Box-Behnken dizaynı ile oluşturulan deney tasarım matrisi. 69

Tablo 3.12: Sabit tutulan parametrelerin değerleri. 69

Tablo 3.13: Lazer difraksiyon analizi metodu. 75

Tablo 3.14: Hausner oranı ve basılabilirlik indeksi ile tozun akış özelliklerinin belirlenmesi. 78

Tablo 3.15: Yığın açısı ile tozun akış özelliklerinin belirlenmesi. 79

Tablo 3.16: Çekirdek ve kaplı tablet ağırlıklarının limitleri. 81

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3.17: X-ışını kırınım analizi metodu. 86

Tablo 3.18: DVS analizi metodu. 88

Tablo 3.19: DSC analizi metodu. 89

Tablo 3.20: Miktar tayini ve çözünme hızı UPLC metot parametreleri. 92

Tablo 3.21: Safsızlık analizi HPLC metot parametreleri. 98

Tablo 4.1: Deferasiroks etken maddelerinin partikül boyutu, nem ve miktar tayini sonuçları. 99

Tablo 4.2: Deferasiroks için 10 katı konsantrasyonda çökme çalışması sonuçları. 101

Tablo 4.3: Deferasiroks için 3 katı konsantrasyonda çökme çalışması sonuçları. 101

Tablo 4.4: Referans ürünlerin karakterizasyonu ve analiz sonuçları. 102

Tablo 4.5: Exjade 360 mg film tablet çoklu ortam çözünme hızı sonuçları. 103

Tablo 4.6: Etken madde ve yardımcı madde karışımlarına ait safsızlık sonuçları. 105

Tablo 4.7: Etken madde ve yardımcı madde karışımlarına ait DSC sonuçları. 106

Tablo 4.8: Etken madde özellikleri için risk sınıflandırılması. 108

Tablo 4.9: Etken madde özellikleri için risk değerlendirilmesi. 108

Tablo 4.10: Yardımcı maddeler için risk sınıflandırılması. 110

Tablo 4.11: Yardımcı maddeler için risk değerlendirilmesi. 110

Tablo 4.12: Üretim prosesleri için risk sınıflandırılması. 112

Tablo 4.13: Üretim prosesleri için risk değerlendirilmesi. 112

Tablo 4.14: Hata türü ve etkileri analizi ile risk değerlendirme. 115

Tablo 4.15: Ön deneme üretimleri birim formülleri. 118

Tablo 4.16: D1 ve D2 deneme üretimleri çözünme hızı sonuçları. 120

Tablo 4.17: D3 ve D4 deneme üretimleri çözünme hızı sonuçları. 120

Tablo 4.18: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçları. 124

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.19: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçlarının varyans analizi. 129

Tablo 4.20: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçları. 129

Tablo 4.21: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçlarının varyans analizi. 134

Tablo 4.22: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait dağılma, yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk, Hausner oranı ve basılabilirlik indeksi sonuçları. 134

Tablo 4.23: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait dağılma süresi, yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk, Hausner oranı ve basılabilirlik sonuçlarının varyans analizi. 137

Tablo 4.24: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait final karışımlarına ait partikül boyutu dağılımı sonuçları. 137

Tablo 4.25: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait final tozların sonuçları ve çekirdek tabletlerin ortalama tablet ağırlığı, sertlik ve aşınma sonuçları. 138

Tablo 4.26: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçları. 141

Tablo 4.27: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçlarının varyans analizi. 150

Tablo 4.28: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçları. 151

Tablo 4.29: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçlarının varyans analizi. 159

Tablo 4.30: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait dağılma, yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk, Hausner oranı ve basılabilirlik indeksi sonuçları. 160

Tablo 4.31: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait dağılma süresi, yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk, Hausner oranı ve basılabilirlik sonuçlarının varyans analizi. 164

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.32: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait final karışımlarına ait partikül boyutu dağılımı sonuçları. 165

Tablo 4.33: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait final tozların nem sonuçları ve çekirdek tabletlerin ortalama tablet ağırlığı, sertlik, aşınma ve film kaplı tabletlerin ortalama ağırlıkları sonuçları. 166

Tablo 4.34: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki metot ile analiz edilen referans ürünün 10. ve 15. dakikalardaki çözünme hızları ve belirlenen limitler. 187

Tablo 4.35: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki metot ile analiz edilen referans ürünün 15. dakikadaki çözünme hızları ve belirlenen limit. 188

Tablo 4.36: Tasarım aralığının doğrulanması için seçilen noktalar. 190

Tablo 4.37: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki metot ile analiz edilen doğrulama numuneleri. 191

Tablo 4.38: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki metot ile analiz edilen doğrulama numuneleri. 192

Tablo 4.39: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm metoduyla elde edilen doğrulama numunelerinin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları. 193

Tablo 4.40: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm metoduyla elde edilen doğrulama numunelerinin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları. 194

Tablo 4.41: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm metoduyla elde edilen D42 serili deneme üretiminin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği. 196

Tablo 4.42: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm metoduyla elde edilen D42 serili deneme üretiminin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği. 197

Tablo 4.43: 40°C %75 RH koşulundaki D33 seri numaralı deneme üretimi numunelerinin stabilite analizleri sonuçları. 199

Tablo 4.44: 40°C %75 RH koşulundaki WP820 seri numaralı Exjade 360 mg film tablet numunelerinin stabilite analizleri sonuçları. 200

Tablo 4.45: 30°C %65 RH koşulundaki D33 seri numaralı deneme üretimi numunelerinin stabilite analizleri sonuçları. 201

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.46: 30°C %65 RH koşulundaki WP820 seri numaralı Exjade 360 mg film tablet numunelerinin stabilite analizleri sonuçları. 201

Tablo 4.47: 25°C %60 RH koşulundaki D33 seri numaralı deneme üretimi numunelerinin stabilite analizleri sonuçları. 202

Tablo 4.48: 25°C %60 RH koşulundaki WP820 seri numaralı Exjade 360 mg film tablet numunelerinin stabilite analizleri sonuçları. 202

Tablo 4.49: Deferasiroks 360 mg film tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks180 mg film kaplı tabletlerin pH 8.0 ortamındaki çözünme hızlarının karşılaştırılması. 203

Tablo 4.50: Deferasiroks 360 mg film tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks180 mg film kaplı tabletlerin pH 6.8+ % 0.5 Tween 20 ortamındaki çözünme hızlarının karşılaştırılması. 204

Tablo 4.51: Deferasiroks 360 mg film tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks180 mg film kaplı tabletlerin pH 4.5 + % 0.5 Tween 20 ortamındaki çözünme hızlarının karşılaştırılması. 205

Tablo 4.52: Deferasiroks 360 mg film tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks180 mg film kaplı tabletlerin 0.1 N HCl + % 0.5 Tween 20 ortamındaki çözünme hızlarının karşılaştırılması. 206

Tablo 4.53: Deferasiroks film kaplı tablet ürünü için oluşturulan kontrol stratejisi. 208

Tablo 4.54: Serbest bırakma için kabul kriterleri. 209

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
β_0	: Kesim Noktası
β_i	: Ana Faktör Etkileri Katsayısı
β_{ii}	: Kuadratik Faktör Etkileri Katsayısı
β_{ij}	: Etkileşim Faktör Etkileri Katsayısı
μ	: Mikron
ρ_b	: Yığın Yoğunluk
ρ_t	: Sıkıştırılmış Yoğunluk
Å	: Armstrong (10^{-10} m)
AV	: Kabul Edilebilirlik Değeri
A_N	: Numune Çözeltisinden Elde Edilen Deferasiroks Pik Alanı
A_S	: Miktar Tayini Standart Çözeltisinden Elde Edilen Deferasiroks Pik Alanı
b_1, b_2, b_3	: İstenebilirlik Fonksiyonlarının Şekil Katsayıları
C_0	: Merkez Nokta Sayısı
$Ç_T$	: T Dakikasındaki Çözünme Değeri
D_K	: Kompozit İstenebilirlik
d_i	: İstenebilirlik İndeksi
e	: Model Hatası
ED	: Etiket Değeri
F_N	: N Numaralı Faktörler
f_2	: Benzerlik Faktörü
h	: Kabul Edilebilirlik Sabiti
k	: Faktör Sayısı
kV	: Kilovolt
m	: Ağırlık
mA	: Miliamper
M	: Molar
M_T	: Ortalama Tablet Ağırlığı
N	: Deney Sayısı
n	: Numune Alma Zaman Noktalarının Sayısı

Simgeler	Açıklama
p	: Olasılık Faktörü
p^2	: Tahmin Varyansı
P	: Hata Oluş İhtimali
R	: Referans Değeri
R^2	: Regresyon Uyumu Parametresi
R^2-pred	: Regresyon Modeli Tahmin Parametresi
R_t	: Referans Formülün t Anındaki Çözünmesi
R_A	: Safsızlık Standart Çözeltisinden Elde Edilen Deferasiroks Pik Alanı
R_N	: Bilinmeyen Safsızlık Pik Alanı
P_D	: Deferasiroks Potensi
s	: Standart Sapma
S	: Saptama
S_B	: Bilinmeyen Safsızlık Miktarı
T_t	: Test Formülün t Anındaki Çözünmesi
T_{maks}	: Kan Plazmasında Maksimum Konsantrasyona Ulaşılması için Geçen Süre
U_i	: Hedeflenen Cevap Değişkeni Değeri
V	: Şiddet
V_0	: İlk Okunan Hacim
V_t	: Sıkıştırılmış Hacim
$\overline{W}$	: Ortalama Tahmini Etken Madde İçeriği
W_A	: Safsızlık Standart Çözeltisindeki Deferasiroks Tartımı
W_N	: Numune Tartımı
W_S	: Miktar Tayini Standart Çözeltisindeki Deferasiroks Tartımı
W_ω	: Ağırlık Katsayıları
w_i	: Tartılan Tek Tabletin Ağırlığı
x_i ve x_j	: Model Faktörleri
y	: Cevap Değişkeni
$\hat{y}$	: Cevap Değişkeni Tahmini
y_{min}	: Cevap Değişkeninin Minimum Değeri
y_{maks}	: Cevap Değişkeninin Maksimum Değeri
z_i	: Hesaplanan Etken Madde İçeriği
$\overline{Z}$	: Hesaplanan Ortalama Etken Madde İçeriği

Kısaltmalar	Açıklama
ANOVA	: Varyans Analizi
BP	: İngiliz Farmakopesi
CCD	: Merkezi Bileşik Tasarım
CMA	: Kritik Materyal Özelliği
CPP	: Kritik Proses Parametresi
CQA	: Kritik Kalite Özelliği
DEM	: Ayrık Elementler Modeli
DOE	: Deney Tasarımı
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Ajansı
FMEA	: Hata Analizi Modu
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
ICH	: Uluslararası Uyum Konferansı
ISPE	: Uluslararası Toplum İçin İlaç Mühendislik
JP	: Japon Farmakopesi
KASA	: Bilgi Destekli Değerlendirme Ve Yapısal Uygulamalar Sistemi
LOQ	: Tayin Limiti
NIR	: Yakın Kızılötesi
PAT	: Proses Analitik Teknolojileri
PDSA	: Planla-Yap-Çalış-Aksiyon Al
Ph. Eur.	: Avrupa Farmakopesi
PLGA	: Poli(laktik asit-ko-glikolik asit)
RÖS	: Risk Öncelik Sayısı
rpm	: Dakikadaki Dönüş Hızı
QbD	: Tasarımla Kalite
QTPP	: Hedef Ürün Kalite Profili
UPLC	: Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi
USP	: Amerika Birleşik Devletler Farmakopesi

ÖZET

DOKTORA TEZİ

Tasarımla Kalite Yaklaşımı Kullanılarak Tablet Formülasyonunun Geliştirilmesi ve Optimizasyonu

Melik Buğra DOĞRU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Serkan Naci KOÇ

Bu tez çalışmasında, düşük çözünürlüğe sahip deferasiroks etken maddesini içeren hızlı salımlı film kaplı tablet formülasyonunun tasarımla kalite yaklaşımı çerçevesinde geliştirilmesi ve deney tasarımı araçları kullanılarak kritik kalite parametrelerinin optimum değerlerinin ve tasarım aralıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Üç aşamalı risk değerlendirme stratejisi kullanılarak kritik kalite materyalleri ve proses parametreleri tespit edilmiştir. Plackett-Burman deney tasarımı oluşturularak çözünme hızı ve toz akış özellikleri üzerinde etkili olan kritik parametreler tespit edilmiştir. Box-Behnken deney tasarımı uygulanarak anlamlı bulunan bağlayıcı konsantrasyonu, dağıtıcı konsantrasyonu ve glidant konsantrasyonu için referans ürün çözünme hızı spesifikasyonları esas alınarak tasarım alanları belirlenmiştir. Validasyon çalışmaları kapsamında, çözünme hızları için belirlenen tasarım aralıkları doğrulanmıştır. Bağlayıcı, dağıtıcı ve glidant parametrelerinin referans ürün çözünme hızı profili hedeflenerek tasarım aralığı içerisindeki optimum konsantrasyonları elde edilmiştir. Referans ürünün çözünme hızı değerleri ile optimum formülasyonun çözünme hızları, pH 8.0 borat tamponu ortamında ve iki çözünme hızı metodu uygulanarak karşılaştırılmıştır. Ürünün stabil olduğunu ve alt dozların benzerliğini göstermek için stabilite ve biyomuafiyet çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Haziran 2020, 272 sayfa.

Anahtar kelimeler: Deney tasarımı, deferasiroks, tasarımla kalite, film kaplı tablet.

SUMMARY

Design and Optimization of Tablet Formulation Using Quality by Design Approach

Ph.D. THESIS

Melik Buğra DOĞRU

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemical Engineering

Supervisor : Prof. Dr. Serkan Naci KOÇ

In this thesis, the goal is to develop immediate release film coated tablet formulation including deferasirox as active ingredient having low solubility within the scope of quality by design (QbD) and to define design space and to optimize critical quality parameters using design of experiment tools. Critical quality attributes and process parameters were detected using risk evaluation strategy composed of three stages. Plackett-Burman design was established to define critical parameters on dissolution and powder flow attributes. Design space was established based on the specifications obtained from release profile of the reference product for binder concentration, disintegrant concentration and glidant concentration defined to be significant parameters by applying Box-Behnken design. The design space established for dissolution was confirmed with validation studies. The optimum concentrations of binder, disintegrant and glidant within the design space were obtained by targeting release profile of the reference product. Release profiles of reference product and optimized formulation were compared at pH 8.0 borate buffer medium by applying two dissolution methods. Stability and biowaiver studies were conducted to ensure the stability of the product and similarity for lower strengths.

June 2020, 272 pages.

Keywords: Design of experiments, deferasirox, QbD, film coated tablet.

1. GİRİŞ

Tasarımla kalite (QbD), ürünün tüm yaşam döngüsü boyunca kalitesini, etkinliğini ve güvenilirliğini sağlamak ve sürekli iyileştirmek amacıyla risk yönetiminden, matematiksel ve istatistiksel araçlardan faydalanılarak oluşturulan sistemli metodolojiye sahip bir yaklaşımdır. Hedef ürün kalite profilinin ve kritik kalite özelliklerinin belirlenmesi, risk değerlendirilmesi, tasarım aralığı oluşturulması, kontrol stratejisinin belirlenmesi ve yaşam döngüsü yönetimi adımlarından oluşmaktadır.

Tasarımla kalite yaklaşımı ile kalitenin farmasötik geliştirme aşamasından başlanarak hasta kullanımına sunulana kadar sürekli olarak inşa edilmesi gerekliliği ve bu gerekliliğin regülasyon kapsamında değerlendirilmesi ilk olarak Amerikan İlaç ve Gıda Ajansı (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından 2000'li yılların başında gerçekleşmiştir. Literatürdeki mevcut risk değerlendirme ve deney tasarımı araçları kullanılarak tasarımla kalite esaslı birçok farmasötik ürün geliştirme çalışmaları yapılmıştır.

Farmasötik geliştirme sırasında kullanılan sistematik olmayan konvansiyonel yöntemler ile ilacın kalitesini güvence altına almak ve değişen parametreler ile kalitenin nasıl değişeceğini tahmin etmek mümkün değildir. Proses ve formülasyona ait kritik parametrelerin etkileşiminin kritik kalite özellikleri üzerindeki etkileri ile ilgili derinlemesine bilimsel bilgi elde edilememektedir. İstatiksel deney tasarımı modelleri ile gerçekleştirilen geliştirme çalışmaları sonucunda ürünün kalitesini birinci dereceden etkileyen kritik parametrelerin etkileri, olası etkileşimleri, tasarım aralığı ve optimum değerleri belirlenmektedir. Bu bilgiler ışığında oluşturulan kontrol stratejisi ile ürünün kalitesi sürekli olarak korunmaktadır.

İlaç pazarının önemli bir kısmını teşkil eden ve uygulama kolaylığı açısından hasta uyumlu olan hızlı salımlı tablet formülasyonları, tedavide anında etkiye ihtiyaç duyulduğunda tercih edilmektedir. Tez kapsamında, katma değeri yüksek olan ve demir şelasyon tedavisinde kullanılan deferasiroks etken maddesini içeren hızlı salımlı film kaplı tablet formülasyonu, tasarımla kalite yaklaşımı esas alınarak geliştirilmiştir.

Deferasiroks, fizyolojik pH aralığında ve suda çözünürlüğü düşük olan ve biyofarmasötik sınıflandırma sistemine göre düşük çözünürlük ve yüksek geçirgenliğe sahip 2. sınıfa ait bir moleküldür. Referans ürüne benzer hızlı salımlı bir çözünme profili elde edebilmek amacıyla düşük çözünürlüğe sahip deferasiroks molekülünün çözünme hızı geliştirilen formülasyon ile arttırılmıştır.

Ön formülasyon çalışmaları kapsamında literatür ve patent araştırmaları, referans ürün karakterizasyonu ve geçimlilik çalışması gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bilgiler ile patent ihlaline sebebiyet vermeyen üretim metodu ve formülasyon içeriği belirlenmiştir. Hedef ürün kalite profili ve kritik kalite özelliklerini belirlemek adına referans ürün karakterizasyonu yapılmıştır. Deferasiroks film kaplı tablet için kritik kalite özellikleri olarak belirlenen polimorf yapısı, dağılma, su miktarı, miktar tayini, içerik tekdüzeliği, çözünme hızı ve safsızlıklar farmasötik geliştirme çalışmaları sırasında incelenmiştir. Kritik kalite özelliklerini etkileyen kritik materyal özellikleri ve kritik proses parametreleri, Ishikawa diyagramı ile hata türü ve etkileri analizi kullanılarak risk değerlendirilmesi çalışmaları sonucunda belirlenmiştir.

Risk değerlendirme çalışmaları sonrasında risk seviyesi yüksek olarak değerlendirilen formülasyon ve proses parametreleri deney tasarımı kapsamında incelenmiştir. İlk olarak üretilebilirlik çerçevesinde kritik parametrelerin çalışma aralıklarını tespit etmek amacıyla ön deneme üretimleri gerçekleştirilmiştir. Plackett-Burman tasarımından faydalanılarak risk seviyesi yüksek olarak belirlenen parametrelerin kritik kalite özellikleri üzerindeki etkileri görüntülenmiş ve etkisi kritik seviyede olan parametreler belirlenmiştir. Ardından dağıtıcı, bağlayıcı ve glidant konsantrasyonlarının optimum değerlerinin ve tasarım aralığının belirlenmesi için Box-Behnken deney tasarımı uygulanmıştır. Tasarım aralıklarını doğrulamak ve valide etmek amacıyla tasarım aralığı içerisinde ve dışarısında seçilen noktaların temsil ettikleri formülasyonlar üretilmiştir ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Kritik kalite parametrelerinin tasarım aralığı içerisinde yer alan optimum değerleri tayin edilmiştir. Elde edilen sonuçların doğruluğunu göstermek adına parametrelerin optimum değerleri kullanılarak bir deneme üretimi gerçekleştirilmiş ve uygunluğu gösterilmiştir.

Stabilite çalışmaları kapsamında Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet ürünü ve Exjade 360 mg film tablet referans ürünü belirli sıcaklık ve nem koşullarında şartlandırılmış kabinlere konulmuştur ve kritik kalite özelliklerinde meydana gelebilecek olası değişimleri gözlemlemek amacıyla 6 ay boyunca stabilitesi takip edilmiştir. Referans ürün ve geliştirilen ürünün stabilite verileri karşılaştırılmıştır ve belirlenen spesifikasyonlara uygunluğu değerlendirilmiştir.

Alt dozlar için biyomuafiyetin sağlanması amacıyla Deferasiroks 90 mg ve 180 mg film kaplı tablet için deneme üretimleri gerçekleştirilmiştir ve 0.1 N HCl, pH 4.5 asetat tamponu, pH 6.8 fosfat tamponu ve pH 8.0 borat tamponu ortamlarında çözünme hızları analiz edilmiştir. Optimum formülasyon ile üretilen Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet ürünü çözünme hızı profili ile Deferasiroks 90 mg ve 180 mg film kaplı tablet üretim serilerine ait çözünme hızı profilleri çoklu çözünme ortamlarında karşılaştırılmıştır ve in-vitro çözünme hızı sonuçları biyomuafiyete uygunluk çerçevesinde değerlendirilmiştir.

Hedef ürün kalite profiline uygun olarak geliştirilen ürünün kalitesinin devamlı olarak korunması ve iyileştirilmesi amacıyla deney tasarımı çıktıları göz önünde bulundurularak hammaddelerin kritik özellikleri ile ilgili spesifikasyonları, proses esnasındaki ve sonrasındaki testleri, proses parametrelerinin çalışma aralıklarını ve bitmiş ürün spesifikasyonlarını kapsayan bir kontrol stratejisi oluşturulmuştur.

Doktora tezinde amaç, Deferasiroks film kaplı tablet formülasyonunun tasarımla kalite yaklaşımı çerçevesinde geliştirilmesi ve deney tasarımı araçları kullanılarak hedef çözünme hızı değeri için kritik kalite parametrelerinin optimum değerlerinin ve tasarım aralıklarının elde edilmesidir. Referans ürünle eşdeğer kaliteye sahip olan ve mevcut patent korumalarının dışında kalacak farklı formülasyon tasarımına sahip bir ürün geliştirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL KISIMLAR

2.1 TASARIMLA KALİTE

Tasarımla kalite (QbD), ürünün tüm yaşam döngüsü boyunca kalitesini, etkinliğini ve güvenilirliğini sağlamak ve sürekli iyileştirmek amacıyla risk yönetiminden, matematiksel ve istatistiksel araçlardan faydalanılarak oluşturulan sistemli metodolojiye sahip bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım, ürünün farmasötik geliştirilmesi aşamasından hastanın kullanımına sunulması aşamasına kadar tüm yaşam döngüsünü kapsadığından dolayı her bir aşamada kalite sorunlarının proaktif olarak çözülmesine imkân vermektedir. Risk yönetimi, proaktif çözüm üretiminde önemli bir rol oynamaktadır. İstatistiksel araçlar ile gerçekleştirilen çalışmalar, ürünün özelliklerinin ve proses parametrelerinin birbirleriyle olan etkileşimlerini ve ürünün kalitesi, etkinliği ve güvenilirliği üzerindeki etkilerini derinlemesine anlamamıza olanak verir.

Tasarımla kaliteyi meydana getiren bileşenleri tam anlamıyla kavrayabilmek için öncelikle kaliteyi iyi bir şekilde tanımlamak gerekir. Kaliteye olan bakış açısı firmaların yönetim şekilleri ve hedefleri ile değişkenlik göstermektedir. W. Edwards Deming, kitabında [1] Amerikan firmalarının kaliteyi ve üretkenliği arttırabilmesi için yeni bir felsefe ile birlikte üst yönetim şeklinin değiştirilmesi gerektiğini belirtmiştir. Kalitenin ve endüstride sürekli başarının sağlanabilmesi için yönetimle ile ilgili 14 maddeden bahsetmiştir. Bu maddelerden biri de denetimlerin kaliteyi geliştirmediği ve garanti etmediğidir. Kalitenin iyi veya kötü bir şekilde üründe olduğunu belirtmiştir. Kalitenin sürekli iyileştirme kapsamında ele alınarak önceden alınacak önlemler ve geliştirmeler kapsamında sağlanabileceği sonucuna varılmaktadır. Deming ise Shewhart'ın Planla-Yap-Çalış-Aksiyon Al (PDSA) döngüsü ile sürekli olarak kalitenin geliştirilmesi ve kontrol şemaları ile istatiksel proses kontrol konularındaki çalışmalarını ilerletmiştir [2].

Crosby, 'ilk seferde doğru işi yap' ve 'sıfır hata' terimleri ile özdeşleştirilen kalite yönetimi anlayışıyla önemli çalışmalar gerçekleştirmiş bir isimdir [3]. Geleneksel kalite kontrolün ve kalite limitlerinin başarı şansını değil başarısızlığı yansıttığını belirtir. Kaliteyi, müşterinin ihtiyaçlarına göre firmaların ürünleri için belirledikleri gerekliliklerinin uygunluğu olarak tanımlar. Crosby, kalite yönetimi ile ilgili dört mutlak madde belirlemiştir. İlk maddede kalitenin ihtiyaçlara göre uygunluk olduğunu ve kaliteyi sadece iyi veya mükemmel olarak nitelendirmenin doğru olmadığını, ikinci maddede kaliteyi oluşturan sistemin tasnif edici değil

önleyici olması gerektiğini, üçüncü maddede performans standardının yaklaşık olarak değil sıfır hata olarak belirlenmesi gerektiğini, dördüncü maddede kalitenin ölçüsünün uygunsuzluğun maliyeti olduğunu belirtmektedir.

Tasarımla kalite (QbD) ifadesi ilk olarak Joseph M. Juran tarafından 1970'li yıllarda ortaya atılmıştır. 1990'lı yıllarda tasarımla kalitenin temelini oluşturan kitabında [4] firmaların kalitede liderliği elde etmesi için kalite planlamalarını nasıl yapmaları gerektiği, kalite planlamasının ana basamaklarını ve bu basamakların var olan kalite anlayışı ile ilişkilerini içeren bilgilere yer vermektedir. Müşteriyi tanımlama, ihtiyaçları belirleme, ihtiyaçları ürünün özelliklerine yansıtma, prosesi geliştirme ve bunu operasyona transfer etme adımlarından oluştuğunu ifade etmiştir. Juran üçlemesi (trilogy) adı verilen kalite planlaması, kalite kontrol ve kalite iyileştirmesi süreçlerini içeren yaklaşım halen günümüzde kalite yönetiminde geçerliliğini korumaktadır.

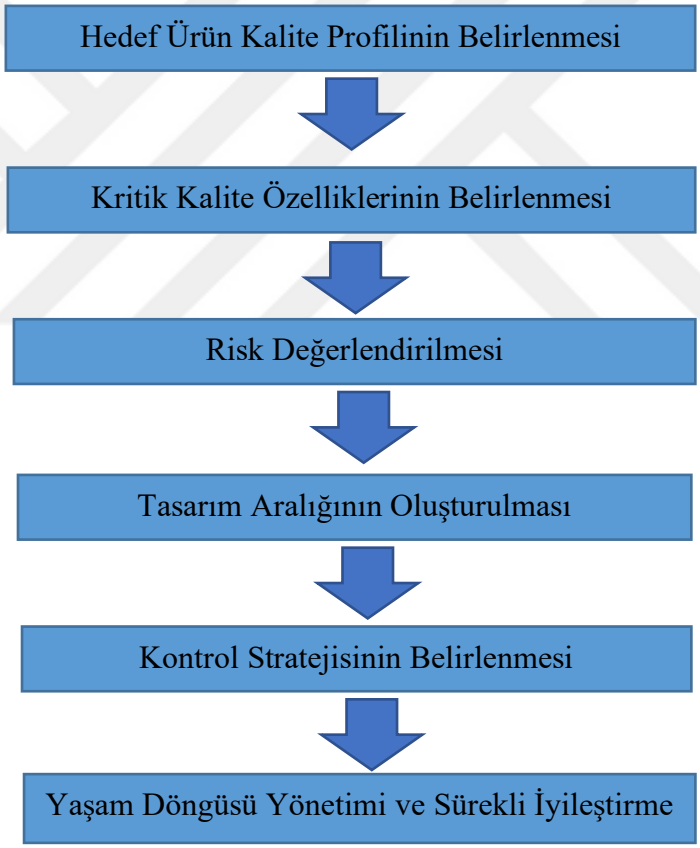
İlaç endüstrisinin proses esaslı ve kalite odaklı yaklaşımını geliştirmek amacıyla ilk olarak tasarımla kalite metodolojisi Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Amerika Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) tarafından kalitenin ürünlerin içinde test edilmesi yerine dizayn edilerek ürünlere kazandırılması düşüncesiyle 2000'li yılların başlarında önerilmiştir [5]. 2002 yılında Janet Woodcock görev aldığı Amerika Gıda ve İlaç Ajansı'nda ilaç güvenliliği kapsamında risk esaslı yaklaşımı öne sürmüştür ve 2004 yılında risk yönetimi ile ilgili çalışmalarını [6] derinleştirmiştir. Risk yönetimi yaklaşımı ile birlikte modern üretim teknikleri uygulamaları ile elde edilen yenilikçi ürünler hedeflenen kalitede üretilebilmektedir. 2004 yılında risk esaslı yaklaşım geliştirilerek proses analitik teknolojileri ile inovatif ilaç gelişimi, üretimi ve kalitesinin desteklenmesi hedeflenmiştir. İlgili kılavuzda belirtilen [7] bu yaklaşımın iki temel bileşeni, inovasyonu destekleyecek olan bilimsel prensipler ve araçlar ile inovasyonu kapsayacak regülasyon uygulamalarıdır. Nanoteknoloji gibi yeni teknolojilerin geleneksel üretim yöntemlerinin yerini alabilmeleri için regülasyon gerekliliklerinin ve uygulamalarının ilaç gelişimindeki ve kalite güvence alanındaki yeniliklere adapte edilmesi gerekmektedir. Ürünün kalitesinin ve performansının iyileştirilmesinin üretim prosesinin etkin bir şekilde dizayn edilmesi ile mümkün olması, ürün ve proses spesifikasyonlarının formülasyon ve proses parametrelerinin ürün üzerindeki etkileri dikkate alınarak belirlenmesi, dizayn, veri toplama ve analizi için çok değişkenli araçlar, proses analiz ediciler, proses kontrol araçları, sürekli geliştirme ve bilgi yönetimi araçları gibi PAT araçları kullanılarak sürekli gerçek zamanlı kalite

güvencenin sağlanması, en yeni bilimsel bilgiye göre ilgili regülasyonların güncellenmesi ve risk esaslı regülasyon yaklaşımının benimsenmesi gibi konuların ürün geliştirme ve ruhsatlandırma süreçlerinde dikkate alınması gerekmektedir.

Uluslararası Uyum Konferansı (The International Conference on Harmonisation, ICH) tarafından, tasarımla kalitenin parçalarını oluşturan ve ürünün kalitesinin garanti altına alınması için gerekli olan uygulamaları ve dokümanları içeren ilaç geliştirme Q8 [8], kalite risk yönetimi Q9 [9], ilaç kalite sistemi Q10 [10], etken maddelerin (kimyasal madde ve biyoteknoloji/biyolojik maddeler) geliştirilmesi ve üretimi Q11 [11] kılavuzları yayınlanmıştır. Kalite risk yönetimi Q9 kılavuzu 2005 yılında yayınlanmış olup kalite risk yönetimi prensiplerini ve kullanılan araçları içermektedir. 2008 yılında ilaç kalite sistemi kılavuzu yayınlanmıştır. İlgili kılavuzda yaşam döngüsü boyunca biyoteknoloji ve biyolojik ürünleri de içeren ilaçların ve etken maddelerin üretimini ve geliştirilmesini kapsamaktadır. 2009 yılında yayınlanan ilaç geliştirme Q8 kılavuzu ruhsat başvurusunda istenilen ürünün geliştirme sürecinin detaylı bir şekilde anlatılmaktadır ve farmasötik geliştirme kısmının içeriği ve formatı ile ilgili bilgileri içerir. 2011 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) tarafından tasarımla kalite bileşenlerini içeren dosya başvurularını paralel olarak değerlendirebilecekleri ortak bir pilot program başlatıldı. Bu programın amacı, Uluslararası Uyum Konferansı (The International Conference on Harmonisation, ICH) tarafından Q8, Q9 ve Q10 başlıkları ile yayınlanan tasarımla kalite konseptini içeren dokümanların uygulanmasını sürekli hale getirmekti. ICH tarafından etken maddelerin (kimyasal madde ve biyoteknoloji/biyolojik maddeler) geliştirilmesi ve üretimini içeren Q11 kılavuzu 2012'de yayınlanmıştır. 2017 yılında taslak olarak hazırlanan Q12 kılavuzu [12], farmasötik ürünlerin yaşam döngüsü yönetimi için regülasyon ve teknik değerlendirmeleri içermektedir. Bu kılavuzda ruhsatı alınmış ve pazarda olan ilaçlar için gerçekleştirilecek olan değişiklik ve sapma başvurularının gereklilikleri ile ilgili detaylı bilgiler yer almaktadır. Etken madde ve ilaçların sürekli üretimleri ile ilgili bilgileri içeren Q13 ve analitik prosedür geliştirme ve analitik validasyon revizyonu ile ilgili bilgileri içeren Q14 kılavuzlarının hazırlıkları devam etmektedir.

2.2 TASARIMLA KALİTE BİLEŞENLERİ

Farmasötik gelişim, ürünü oluşturan malzemelerin değerlendirilmesinden başlanarak bitmiş ürün haline gelene kadar geliştirilen formülasyona ve prosese ait parametrelerin ürünün kalitesi, etkinliği ve güvenliliğine etkisini gösteren çalışmaları içeren bir süreçtir. Farmasötik gelişimde yer alan tasarımla kalite bileşenleri ICH tarafından yayınlanan Q8 kılavuzunun ekinde [8] detaylı bir şekilde açıklanmıştır. Bu süreçte, tasarımla kalite bileşenleri kullanılarak ürünün etkinliği, kalitesi ve güvenliliği garanti altına alınır. Geliştirilen ürün ve proses hakkında bilimsel temelli derinlemesine bir anlayış edinilir. Aşağıda tasarımla kalite bileşenlerini içeren şekil bulunmakta olup detaylı açıklamalar alt başlıklar halinde verilmiştir.



Şekil 2.1: Tasarımla kalite bileşenleri.

2.2.1 Hedef Ürün Kalite Profili

Geliştirme çalışmalarında referans olacak ve tasarımın dayanak noktasını oluşturacak hedef ürün kalite profili (quality target product profile, QTPP) istenilen ürün kalitesini özet bir şekilde tanımlamaktadır. Aşağıda belirtilen bilgiler hedef ürün kalite profilinde yer almaktadır [8].

- Uygulama yolu, dozaj formu, salım sistemi
- Dozlar
- Ambalaj
- Geliştirilen dozaj formuna uygun olarak farmakokinetik özellikleri etkileyen terapötik etken madde salımı ve özellikleri
- Hedeflenen ilaç pazarına uygun kalite kriterleri

Referans ürün, orijinatör firmalar tarafından etken maddeden yola çıkarak hayvanlar üzerindeki deneyleri içeren bütün faz çalışmaları gerçekleştirilerek sonunda etkinliği, güvenilirliği ve kalitesi onaylanarak elde edilen farklı dozaj formlarda olabilen ilaçtır. Jenerik ilaç bir diğer adıyla eşdeğer ilaç ise kalitesi, etkinliği ve güvenilirliği referans ürünle aynı olduğu ispatlanmış ilaçtır. Jenerik ilaç alanında bu kriterlerde ilaç geliştirilebilmesi için öncelikle ürün ve proses ile ilgili patentleri aşmak gerekmektedir. Patenti aşmak için sıkı bir şekilde istemlerle koruma altına alınan ürünün formülasyonunda veya prosesinde yeni bir strateji uygulamak gerekmektedir. Genel olarak eşdeğer ilaç geliştirmede izlenen yol, mevcut orijinatör ve jenerik üreticiye ait patentleri ihlal etmeden referans ürün formülasyonundan farklı yenilikçi bir formülasyon ile aynı etkinlik ve kalitede ilaç elde etmektir. Öncelikli olarak bir strateji belirlenmeli ve bu doğrultuda jenerik ilaç geliştirme adımları oluşturulmalıdır.

Eşdeğer ilaç geliştirme sırasında hedef ürün kalite profili, hasta kullanımına sunulan referans ürün esas alınarak oluşturulur. Bu nedenle, referans olarak kabul edilen ürüne ait literatür taranarak yukarıda bahsi geçen bilgilere ulaşılır. Örneğin, oral uygulama için kullanılan 300 mg dozunda tablet formunda ve hızlı salım sistemine sahip bir referans ürün olduğunu varsayalım. Ambalaj olarak da maliyet açısından daha uygun olan alt folyo kısmı alüminyum, yuvaların açıldığı üst folyo kısmı polivinil klorür ve polivinil diklorür katmanlarından oluşan blisterler tercih edilebilir. Hızlı salımlı tablet dozaj formunun farmakokinetik özelliklerini etkileyebilecek etken madde özellikleri; partikül boyutu, çözünürlüğü, geçirgenliği (permeabilitesi), çözünme hızı olarak sıralanabilir.

Tablet formu için kalite kriterleri; renk, boyut, şekil, etken madde tanıma ve miktar tayini, içerik tekdüzeliği, nem değeri, çözünme hızı, safsızlık, sertlik, aşınma, mikrobiyoloji olarak sıralanabilir.

2.2.2 Kritik Kalite Özellikleri

Kritik kalite özellikleri, hedeflenen ürün kalitesini sağlayabilmek için belirli bir limit, aralık veya dağılım içerisinde olması gereken fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik özelliklerdir. Bu özellikler, etken madde, yardımcı maddeler, ara ürünler ve bitmiş ürünler ile bağlantılıdır. Katı oral dozaj formları için kritik kalite özellikleri, ürünün saflığı, dozu, etken madde salımı ve stabilitesi olarak sıralanabilir. Diğer taşıyıcı sistemler için ürüne özel daha fazla kritik kalite özellikleri tanımlanabilir. Örneğin, inhalasyon tozlarında aerodinamik özellikler, göz damlası ve enjeksiyon ürünlerinde sterilite, önemli kalite parametreleridir. Katı formdaki etken madde ve ara ürünler için partikül boyutu dağılımı ve yoğunluklar kritik özellikler olarak belirlenebilir.

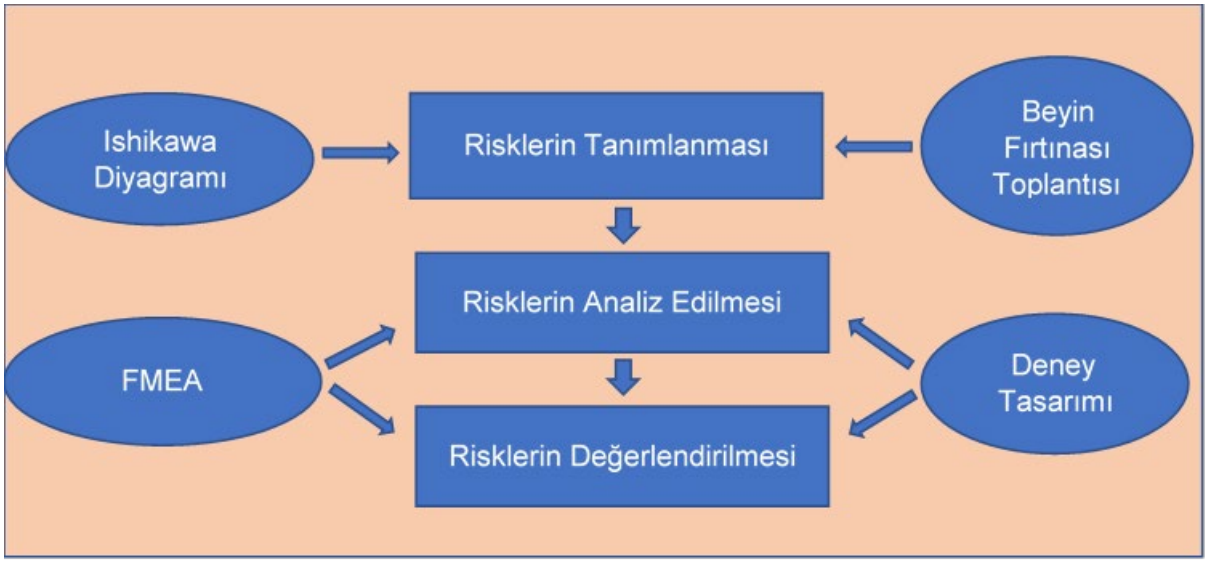
Hedef ürün kalite profilinde yer alan kalite kriterleri ile kritik kalite özellikleri ilişkilendirilir. Ürün ve proses geliştirme çalışmalarına başlamadan önce kritik kalite özellikleri incelenir. Ardından seçilen ürün ve proses çalışmaları ışığında potansiyel kritik kalite özellikleri tekrar seçilir ve risk yönetimi araçları kullanılarak seçilen kalite özellikleri önceliklendirilir.

2.2.3 Risk Değerlendirmesi

Risk değerlendirmesi kapsamında kritik materyal özellikleri (Critical Material Attributes, CMA) ve kritik proses parametreleri (Critical Process Parameters, CPP) belirlenerek kritik kalite özellikleri üzerindeki etkileri tanımlanır. Kritik materyal özellikleri, ürünün kalitesine etki edebilen ve belirli bir limit, aralık ve dağılım içerisinde tutulması gereken girdi materyallerinin fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özellikleridir. Etken madde partikül boyutu, polimorfik yapısı, erime noktası gibi özellikler örnek olarak verilebilir. Kritik proses parametreleri, ürünün kritik kalite özellikleri üzerindeki etkisini gözlemleyeceğimiz ve kontrol edeceğimiz parametrelerdir. Ürünü oluşturan yardımcı maddelerin konsantrasyonlarını, üretim metodunda bahsi geçen proseslere ait parametreleri (yaş granülasyonda sıyırıcı ve parçalayıcı hızı, elemede elek boyutu, tablet baskıda sertlik, kaplamada kaplama miktarı gibi) içermektedir.

Literatür taramalarında elde edilen veriler ve başlangıçta yapılan deneysel çıktılar dikkate alınarak risk değerlendirme araçlarıyla gerçekleştirilen çalışmalar ile parametrelerin kritiklik seviyeleri değerlendirilir ve risk seviyelerine göre kategorize edilerek öncelik sıralaması yapılır. İlk aşamada çok fazla olabilen kritik proses parametreleri ve kritik materyal özellikleri risk değerlendirilmesi kapsamında değerlendirilerek elenip azaltılabilmektedir.

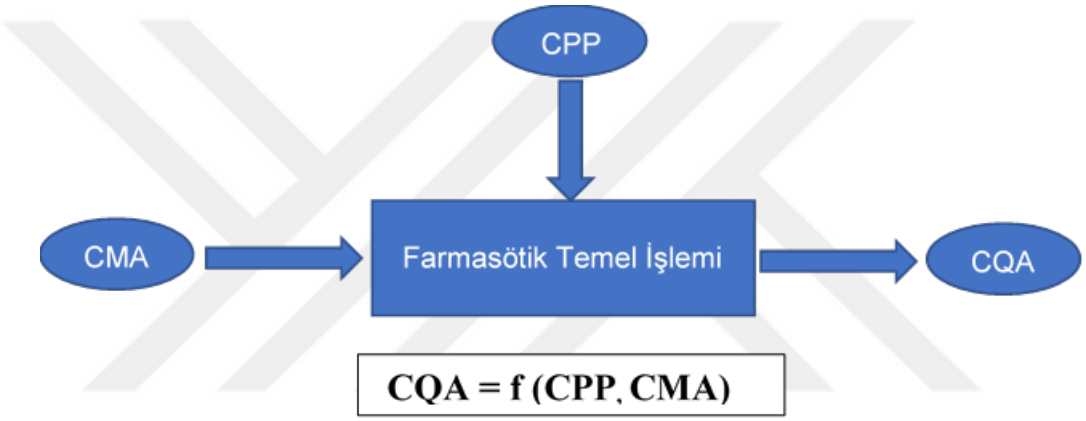
ICH tarafından yayınlanan kalite risk yönetimi Q9 kılavuzu [9] rehber alınarak risk değerlendirilmesi bilimsel bir zeminde yapılır. Risk değerlendirme, riski tanımlama, analiz etme ve değerlendirme aşamalarından meydana gelmektedir [9]. Farmasötik gelişim başlamadan önce oluşturulur ve ilerlendikçe elde edilen yeni veriler ışığında güncellenir. İlk adım olarak kritik kalite özelliklerini etkileyebilecek bütün riskler kritik kalite prosesleri ve kritik kalite materyalleri kapsamında değerlendirilir. Farklı bölümlerin ve departmanların katılımlarıyla gerçekleşen risk değerlendirme toplantısında potansiyel riskler Ishikawa (balık kılçığı) diyagramı oluşturularak tanımlanır. Ardından potansiyel riskler, hata türü ve etkileri analizi (FMEA) ile analiz edilir ve hata oluşma ihtimaline, şiddetine ve tespit edilebilirliğine göre seviyeleri değerlendirilir. Deney tasarımı yaklaşımı istatistikler modelleme esasına dayanan programlar kullanılarak kritik proses parametrelerinin ve kritik materyal özelliklerinin ürünün kalite özellikleri üzerindeki etkileri incelenebilir, proses ile ilgili detaylı bilgiler edinilebilir ve olası riskleri engellemek amacıyla kontrol stratejileri geliştirilebilir.



Şekil 2.2: Risk değerlendirmesi adımları ve araçları.

2.2.4 Tasarım Aralığının Oluşturulması

Tasarım aralığı, kritik materyal özellikleri ve kritik proses parametreleri girdileri ile kritik kalite özellikleri çıktısının arasındaki ilişkinin tanımlandığı alandır [8]. Girdiler ve girdilerin etkileşimleri ile çıktılar arasındaki çok yönlü fonksiyonel ilişkinin tespit edilmesini sağlamaktadır [13]. Tasarım aralığı oluşturulması risk değerlendirmesi adımı ile doğrudan bağlantılıdır. Ürün kalitesi üzerinde etkili olan kritik girdi parametreleri tasarım aralığı oluşturulması amacıyla deney tasarımı çalışmalarında kullanılır. Çıktı olarak ise seçilen kritik parametrelerin etkilediği kritik kalite özelliği seçilir. Aşağıdaki şekilde [14] ilaç üretimindeki bir işlem için girdiler ve çıktılar arasındaki ilişki verilmiştir.



Şekil 2.3: Kritik kalite özelliği ile kritik proses parametresi ve kritik materyal özelliği arasındaki ilişki.

Tasarım aralığı oluşturulması aşamasında ilk olarak risk değerlendirilmesi sonucunda elde edilen bilgiler değerlendirilir. Deney tasarımına başlamadan önce parametrelerin ürün kalitesine etkilerini ve uygulanabilirliğini gözlemleyebileceğimiz ön formülasyon geliştirme çalışmaları gerçekleştirilir. Ön formülasyon geliştirme kapsamında deneme üretimleri kritik proses parametreleri değiştirilerek yapılır ve değişken olarak seçilen parametrenin hangi aralıklar içerisinde fiziksel olarak çalışılabildiği ve kalite özelliklerine etkileri gözlemlenir. Risk değerlendirme ve ön formülasyon çalışmaları sayesinde kritik kalite özellikleri ve kritik proses parametreleri ile kritik kalite özelliği arasındaki ilişki hakkında detaylı bilgi elde edilir. Tasarım oluşturma çalışmasında yer alacak olan kritik proses parametreleri belirlenir. Tasarım oluşturma kapsamında belirlenen parametrelerin seçilme nedenleri ve diğer parametrelerin dışarıda bırakılma nedenleri açıklanır. Belirlenen parametrelerin aralıkları baz alınarak belirli bir üretim adımı için girdiler ve çıktılar arasındaki ilişki kompleks matematiksel denklemler ile belirlenir. Tasarım aralığı, sıcaklık, basınç gibi zamana bağlı bir fonksiyon olarak

tanımlanabileceği gibi çok değişkenli bir model içerisinde değişkenlerin kombinasyonu ile de tanımlanabilir [8]. Önemli olan nokta istenilen kalite özelliğinin belirlenen tasarım aralığı içerisinde sağlanmasıdır. Proses parametreleri için tasarım aralıkları belirlenirken değişken olarak seçilen kritik kalite parametreleri dışındaki parametreler sabit tutulur. Sadece tek bir parametrenin belirli bir aralıkta değiştirildiği çalışmaların sonucunda tasarım aralığı oluşturulmasa da proses hakkında bilgi derinliğinin arttırılması ve kontrol stratejisinin geliştirilmesinde son derece faydalı olmaktadır.

Tasarım aralığı sadece tek bir proses için oluşturulabileceği gibi birkaç prosesin birleştirilerek değerlendirilmesi ile de oluşturulabilir. Örneğin kritik kalite özelliği olarak çözünme hızı belirlendiğinde kritik proses parametreleri olarak tablet baskı aşamasında, granülasyon aşamasında ve film kaplama aşamasındaki çalışma parametreler seçilebilir. Burada önemli olan bir diğer nokta ise seçilen proses parametrelerin hangi ölçekte gerçekleştirilen üretim için geçerli olduğu ve şarj ölçeklendirme çalışmaları sırasında uygulanabilirliğidir. Laboratuvar ölçekli üretimler sırasında seçilen üretim proses parametrelerine ait tasarım aralıkları, pilot veya üretim ölçekli üretimlerde kullanılacak olan proses parametrelerinin değer aralıkları ile çoğu zaman örtüşmemektedir [15]. Bu nedenle, tasarım oluşturma kapsamında seçilen proses parametrelerinin şarj ölçeklendirme sırasında uygulanabilirliği ile ilgili açıklamalar yapılması gerekmektedir. Tasarım aralığı içerisinde ve dışarısında seçilen noktalar seçilerek yapılan çalışmalar ile ürünün kalitesinin sağlandığı bölgenin geçerliliği doğrulanabilir.

2.2.5 Kontrol Stratejisinin Belirlenmesi

Ürünün kalitesinin devamlı olarak sağlanması ve buna bağlı olarak kritik kalite özelliklerinin hedeflenen değer aralıklarında tutulması amacıyla kontrol stratejisi belirlenmelidir. Kontrol stratejisi, hammaddelerin (etken maddeler ve yardımcı maddeler) kontrolünü, ambalaj malzemelerin kontrolünü, üretim metodunda yer alan proseslere ait çalışma parametrelerinin takibi ve kontrolünü, in proses kontrol olarak adlandırılan prosesler arasında üretilen ara ürünlere ait kontrolleri ve spesifikasyonları, bitmiş ürün kontrollerini ve spesifikasyonlarını kapsayabilir [16]. Risk yönetimi çalışmaları sonucunda elde edilen kritik materyal özellikleri ve kritik proses parametreleri ile kritik kalite özellikleri arasındaki ilişki kontrol stratejileri oluştururken değerlendirilir [17]. Kritik olan parametreler düzenli olarak takip edilir ve kontrol altında tutulur.

Etken madde ve yardımcı maddeler üretim öncesinde satın alınırken analiz sertifikalarında yer alan belirli spesifikasyonlara göre tedarik edilirler. Ürün kalitesini etkileyebilecek kritik materyal özellikleri etken madde ve yardımcı madde spesifikasyonlarında belirtilerek belirli bir limit içerisinde tutulması sağlanır [18]. Bu da kontrol stratejisi kapsamında gerçekleştirilen bir çalışmadır.

Sadece ara ürün ve bitmiş ürün testleri ile basit bir kontrol stratejisi oluşturulabilir. Ürünün kalitesi, risk yönetimi yaklaşımı dikkate alınarak bitmiş ürün kontrollerinin azaltıldığı gerçek zamanlı kontrollerin arttırıldığı ve ürünün tasarım alanı içerisinde üretilmesini sağlandığı geliştirilmiş kontrol stratejisi [19] ile garanti altına alınabilir. Kontrol stratejisi mühendislik, üretim, kalite güvence ve farmasötik geliştirme takımlarının bir araya gelerek oluşturabileceği disiplinler arası bir çalışma ile geliştirilebilir. Ekipmanların çalışma parametrelerinin ürün kalitesi üzerindeki etkileri mühendislik bölümü, proseste oluşabilecek maksimum riski kalite güvence bölümü, prosesi tasarım alanı içerisinde tutmak için gerekli in proses kontrolleri farmasötik geliştirme takımı tarafından ele alınmalıdır.

Uluslararası Toplum için İlaç Mühendisliği (International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE) kontrol takımı tarafından, hastalar için önem arz eden kalite özellikleri ile üretim prosesi kontrolleri arasında bağlantı oluşturan bir kontrol stratejisi modeli [19] önerilmiştir. Modelin başlangıç noktası kritik kalite özellikleri olup son nokta üretilen ürünün dağıtılmasıdır. Model üç seviyeden oluşmaktadır. İlk seviye, hedef ürün kalite profilinde yer alan kritik kalite özelliklerinin, ürün ve proses ile ilgili edinilen tecrübe ışığında ürünün kalitesi, etkinliği ve güvenliliği düşünülerek belirlenmesidir. Kritik olan ve kritik olmayan parametreler sınıflandırılır ve kritiklik seviyesi yüksek olan parametreler için kontrol stratejisi oluşturulur. İkinci seviyede seçilen kritik kalite özelliklerini sağlamak için gerekli olan hammadde, reaktif, çözücü ve ambalajların özellikleri gözlemlenir ve kontrol edilir. Ayrıca, üretim prosesindeki parametreler ve ortam koşulları kontrol edilir ve kayıt altında tutulur. Kritik kalite özellikleri direk olarak ölçülebilir veya etken madde ve yardımcı madde bilgileri kullanılarak tanımlanabilir. Tasarım alanı içerisinde üretimin gerçekleşmesi kritik proses parametrelerinin kontrolü ile sağlanır. Üçüncü seviyede analitik ve diğer kontrol metotları tanımlanır. Ekipman parametrelerinin ve hammadde özelliklerinin ölçümleri için uygulanan teknolojiye ait bilgiler toplanır. Bu ölçümler, proses gerçekleştikten sonra (offline) ve proses gerçekleştiği sırada eşzamanlı olarak (online) elde edilebilir. Genel olarak ilaç sektöründe özellikle yarı katı ve katı

dozaj formları gibi geleneksel ilaç formlarının analizleri üretim prosesi tamamlandıktan sonra farklı bir laboratuvarda gerçekleştirilir. Örneğin, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) veya ultra performanslı sıvı kromatografisi (UPLC) cihazları ile karışım tekdüzeliği, miktar tayini ve safsızlık analizleri, dissolüsyon cihazları ile çözünme hızı analizleri yapılmaktadır.

Proses analitik teknolojileri (PAT) araçları, üretim ve kalite ile ilgili detaylı bilgi edinilmesi ve kritik parametrelerin kontrol edilmesi için proses gerçekleştiği esnada testlerin aynı yerde yapılmasına (atline) veya otomasyon sistemleri aracılığıyla proses ile eş zamanlı olarak yapılmasına (online) imkân tanımaktadır [20]. Yakın kızıl ötesi (NIR), Raman, orta kızıl ötesi gibi görüntüleme teknikleri özellikle online ölçümler için sıkça kullanılmaktadır. Tabletin ağırlık, sertlik, kalınlık ve uzunluk gibi fiziksel ölçümleri ise 'atline' ölçüm tipine örnek olarak verilebilir. Gelişmiş proses analitik teknoloji araçları, belirli bir otomasyon sisteminin parçası olup proses kontrol ediciler ile birlikte çalışır. Geri beslemeli ve ileri beslemeli kontrol ediciler tercih edilmekte olup istenilen kalite özelliğinin sağlanması amacıyla kritik proses parametrelerinin kontrol altında tutulması görevini yerine getirir [21]. Sürekli üretim uygulamalarında özellikle proses analitik teknolojilerinden faydalanılarak istenilen kalitede ve yüksek verime sahip ürünler elde edilebilir.

2.2.6 Yaşam Döngüsü Yönetimi ve Sürekli İyileştirme

Ürünün kalitesi, gelişim aşamasından hasta kullanımına sunulduğu aşamaya kadar bütün yaşam döngüsü boyunca garanti altına alınmalıdır. Bu kapsamda, kalite için oluşabilecek riskler yaşam döngüsünün bütün aşamalarında değerlendirilmelidir. ICH tarafından yayınlanan Q10 kılavuzunda [10], yaşam döngüsü aşamaları farmasötik gelişim, teknoloji transfer, ticari üretim ve ürünün durdurulması olarak belirtilmiştir. Farmasötik geliştirme aşamasında hedeflenen ürün kalitesi, risk değerlendirme çalışmaları, belirlenen tasarım aralıkları ve kontrol stratejileri ile elde edilmektedir. Geliştirme ölçeğinde elde edilen ürün ve proses bilgilerinin üretim ölçeğinde uygulanabilmesi amacıyla transfer edilmesi teknoloji transferi aşamasında gerçekleşmektedir. Aynı zamanda ürünün bir üretim yerinden başka bir üretim yerine transferi de bu aşamada ele alınmaktadır. Teknoloji transferi sırasında farmasötik geliştirme aşamasında oluşturulan kontrol stratejisinin uygulanması hedeflenen ürün kalitesinin süreçten etkilenmemesi açısından önemlidir. Ticari üretimlere geçilmeden önce üretim ölçeğinde validasyon kapsamında üretimler gerçekleştirilerek ürün kalite özellikleri ve üretim metodunda

yer alan proseslere ait parametreler valide edilmektedir. Ticari üretim aşamasında amaç, istenilen ürün kalitesinin sürekli olarak sağlanması, uygun proses parametrelerinin belirlenmesi, kritik değişkenlerin kontrolünün sağlanması, iyileştirmeye açık alanların belirlenmesi ve değerlendirilmesidir. Bir ürün rutin olarak ticari ölçekte üretilmeye başlandığında üretilen her bir seriye ait analiz sonuçları, proses parametreleri, ekipman ve alan bilgileri şarj dosyasında kayıt altına alınır ve bu bilgiler kullanılarak ürüne ait bilgi havuzu oluşturulur.

Ticari üretimler veya teknoloji transferi sırasında ekipmanların ölçeklerindeki farklılıktan kaynaklı olarak, uygulanan proses parametreleri geliştirme aşamasında belirlenen tasarım aralıklarının dışında kalan değerlerde kullanılabilir. Bu durumda onaylı ürün için değişiklik (varyasyon) başvurusu yapılarak bu parametredeki değişikliğin ürün kalitesi üzerinde meydana getirebileceği etkiler hakkında bilimsel kanıt ve tartışma sunulması gerekir. Ettore Ohage ve diğerleri [22] tarafından onaylı ürünlerin varyasyon başvuruları için yapılması gereken adımları içeren bir metodoloji sunulmuştur. Kalitenin sadece geliştirme aşamasında değil ürünün yaşam döngüsü boyunca korunması ve kontrol edilmesi gerektiği konusu Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) tarafından 2019 yılında ele alınmıştır. Bilgi destekli değerlendirme ve yapısal uygulamalar sistemi (Knowledge-aided assessment and structured applications, KASA) ile ürüne ait bilginin yaşam döngüsü boyunca toplanması ve yönetilmesi, risk değerlendirme, kontrol ve iletişim ile ilgili kuralların ve algoritmaların oluşturulması, uygulamaların yazılım araçları ile analiz edilmesi ve belirli bir yapıda değerlendirme şablonu oluşturulması amaçlanmaktadır [23]. KASA sisteminin tam anlamıyla geliştirilmesi ve uygulanması sonucunda regülasyon bakış açısıyla kalitenin etkinliğinin ve tutarlılığının ürünün yaşam döngüsü boyunca iyileştirilmesi sağlanabilmektedir.

2.3 TASARIMLA KALİTE UYGULAMALARI

Tasarımla kalite yaklaşımı, ilaç endüstrisi için etkinliğin, verimliliğin ve maliyet tasarrufunun sağlanmasına imkân vermektedir. Aynı zamanda, inovasyona, üretim etkinliğinin arttırılmasına, maliyetin azaltılmasına, potansiyel hasta şikayetlerinin önlenmesine, geri çekilen ürünlerin azaltılmasına, ürünün ilk ruhsat onayı ve ruhsat onayı sonrasındaki değişikliklerinin yönetilmesine ve sürekli iyileştirmeye de yardımcı olmaktadır (Shah, 2009). Regülasyon otoriteleri ile endüstrinin tasarımla kaliteye bakış açıları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir [24].

Ruhsat başvurusu öncesinde endüstrideki ilaç üreticilerinin regülasyon gerekliliklerini göz önünde bulundurarak geliştirme çalışmalarını yapmaları ve belgelendirmeleri önemlidir. Regülasyon kararları, bilimsel ve kalite risk değerlendirme prensiplerine dayanmalıdır [25].

Tablo 2.1: Endüstri ve regülasyon açısından tasarımla kalite yaklaşımı.

Endüstri	Regülasyon
Ürün özellikleri ve kritik parametreler ile ilgili bilimsel temelli anlayışın geliştirilmesi	Ürün ve üretim prosesinin dizaynının ve geliştirilmesinin bilimsel olarak değerlendirilmesi
Geliştirme sırasına elde edilen bilimsel bilginin limitleri baz alınarak kontroller ve testler oluşturulması	Standartlara uygun olarak ürün kalite spesifikasyonlarının değerlendirilmesi ve onaylanması
Ürünün yaşam döngüsü boyunca elde edilen bilginin sürekli iyileştirme amacıyla kullanılması	Risk ve bilimsel bilgi esaslı olarak ruhsat onay sonrası değişikliklerin değerlendirilmesi

Avrupa İlaç Ajansı'nın temsilcilerinden Korakianiti, hammaddeler ve üretim prosesinde kontrol edilemeyen ve ürünün kalitesini etkileyen değişkenliklerin mevcut olduğunu belirtmiştir [26]. Ayrıca, üretim prosesi ve ürün hakkındaki bilgi çoğaldıkça değişkenliğe yol açan parametrelerin etkilerinin ve kaynağının tespit edilebileceğini ve uygun deney tasarımı ve kontrol stratejisi ile değerlendirilebileceğinden bahsetmiştir [26].

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Ocak 2013 itibari ile tasarımla kalite yaklaşımı uygulanarak oluşturulan ruhsat dosyalarını kabul edeceğini açıklamıştır [27]. Pfizer, tasarımla kalite ve PAT konseptlerini uygulayan ilk ilaç firmasıdır. Bu sayede, firma üretim prosesleri ile ilgili detaylı bilgiyi ve yüksek performansı, ürün kalitesinde gelişmeyi ve sürekli iyileştirme için gerekli olan esnekliği elde etmiştir [27]. Geliştirme sırasında yatırım olarak yapılan tasarımla kalite çalışmaları meyvelerini ticari üretimler sırasında vermektedir. Tasarımla kalite yaklaşımı ile geliştirilen ürünlerde meydana gelen sapmaların geleneksel yöntemlerle sürekli olarak iyileştirilen ürünlere göre daha az oranlarda olduğu tespit edilmiştir [27].

Short ve diğerleri [28], ilacın klinik performansı ile kritik kalite parametreleri ve kritik materyal özellikleri arasındaki bağlantıyı oluşturmak adına tasarımla kalite yaklaşımından faydalanmışlardır. Uzatılmış salımlı teofilin içeren tabletler analiz edildi ve sonuç olarak terapötik etkinlik sonuçlarındaki değişkenliği gösterecek herhangi bir testin olmadığı tespit edildi. Bütün kritik ve kritik olmayan özellikler, etkisizliği ve toksisite riskini kantitatif olarak tahmin etmek amacıyla deney tasarım çalışmasına dahil edilerek çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Ayrık elementler modeli (Discrete element model, DEM) simülasyonu ve tasarımla kalite yaklaşımı birleştirilerek karıştırma prosesi için proses ve formülasyon parametrelerinin karıştırma kalitesi ve karışım sonlandırma noktası üzerindeki etkileri karakterize edilmiştir [29]. Tasarımla kalite yaklaşımı çerçevesinde homojen dağılımın ölçüsü olan içerik tekdüzeliği kritik kalite özelliği olarak seçilmiş olup potansiyel kritik faktörlerin karıştırma prosesinin kalitesi üzerindeki etkileri belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar ile üç boyutlu bilgi alanı oluşturulmuş olup deney tasarım ve kontrol stratejisinin belirlenmesi için parametreler seçilmiştir.

Hammaddelerin özelliklerinden yola çıkılarak partikül, toz ve farmasötik toz karışımının basılabilirlik gibi mekanik özelliklerinin geliştirilmesi amacıyla kantitatif bir yaklaşım geliştirilmiştir [30]. Çok değişkenli bir model kullanılarak proses hakkında bilgi elde ederken toz karışımının özelliklerini tahmin etmenin ne kadar zorlu olduğu gösterilmektedir.

Bileşik proses analitik teknoloji yaklaşımı kullanılarak çöktürme prosesinin karakterizasyonu ve deney tasarım alanının geliştirilmesi Wu ve diğ. tarafından [31] çalışılmıştır. Yapay sinir ağları ve lineer modeller ile kritik proses parametrelerinin kritik kalite özellikleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kritik proses parametrelerinin belirlenen aralıkları için kontur grafikleri çizilmiş ve tasarım aralıkları oluşturulmuştur.

Hidrofilik etken madde içeren lipozomların geliştirilmesinde tasarımla kalite yaklaşımı uygulanmıştır [32,33]. Risk değerlendirme çalışmaları ile formülasyon ve proses dizaynları kolaylaştırılmış olup kritik kalite özelliği olarak belirlenen lipozomların enkapsülasyon etkinliği ve partikül boyutları üzerinde etkili olabilecek 8 potansiyel faktör belirlenmiştir. Deney tasarımı ile hedeflenen tasarım alanı oluşturularak stabil bir lipozom hazırlama prosesi meydana getirilmiştir.

Tasarımla kalite prensipleri ticari akışkan yataklı granülasyon prosesinde uygulanmıştır [34]. Proses analitik teknoloji araçları ticari üretim ölçeğinde kurulmuş ve çok değişkenli veri analizi prosesi ile birleştirilerek proses bilgisi derinleştirilmiştir. Kritik kalite parametrelerindeki değişiklikleri gözlemlemek amacıyla daha küçük şarj boyundaki pilot ölçekte üretimler gerçekleştirildi. Ürünün kalitesinin güvence altında olduğu tasarım alanı, kritik proses parametreleri ile kritik kalite özellikleri arasındaki bağlantı kurularak oluşturuldu ve ürünün ticari üretim boyutunda da yüksek kalite ile üretilmesi sağlandı.

Lebrun ve diğ. [35] sprey kurutma prosesi için tasarım alanı belirlemek adına Bayesian istatistiksel metodolojiyi uygulamıştır. Türetilmiş kritik kalite özelliklerinde ve proses içerisindeki belirsizlikleri tanımlayabilmek için tahmin kabiliyetine sahip risk bazlı bir yaklaşım oluşturulmuştur. Belirlenen tasarım alanında optimum koşulun validasyonu yapılmıştır. Optimize edilen proses için dizayn içerisinde ürünün kalitesi sağlanmaktadır ve belirlenen kritik proses parametreleri ekipmanlar ile kontrol edilmektedir.

Tasarımla kalite yaklaşımı dağılabilen tabletlerin formülasyonunda kullanılmıştır [36]. Kritik kalite özellikleri ile kritik materyal özellikleri ve kritik proses parametreleri ilişkilendirilmiştir. Prosesi daha iyi anlama ile değişkenlik azaltılmış olup kalite iyileştirmesi, risk azaltılması ve üretkenlik artışı sağlanmıştır. Risk yönetimi yaklaşımı ile riskler daha iyi anlaşılmış, elimine edilmiş ve kontrol stratejileri belirlenen risklere bağlı olarak oluşturulmuştur.

Rouiller ve diğ. [37], biyoreaktör içerisindeki Fc-füzyon protein üretiminin bir adımı olan hücre kültürü prosesi tasarımla kalite prensipleri kullanılarak geliştirmiştir. Geliştirme sırasında ve literatür araştırması sonrasında elde edilen bilgiler ışığında potansiyel kritik parametreler ve ürünün kalitesi üzerindeki olası etkileri risk değerlendirme çalışmaları ile belirlenmiştir. Deney tasarımı yardımıyla belirlenen kritik parametreler değerlendirilmiştir. Verilerden elde edilen regresyon modelleri kullanılarak ürünün kritik kalite özellikleri üzerindeki etkileri karakterize edilmiştir. Çalışmalar sonucunda hücre kültürü prosesi için her zaman aynı ve istenilen kalitede ürünün üretilmesini garanti eden tasarım alanı oluşturulmuştur.

İnsülinin solunum yolları (pulmoner) uygulamaları için sprey kurutma prosesi tasarımla kalite prensipleri ile incelenmiştir [38]. Formülasyon ve proses parametrelerinin partikül karakteristikleri ve insülinin bütünlüğü üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Deney tasarımları ve çoklu değişken veri analizi, önemli proses parametrelerini ve partikül karakteristiklerinin arasındaki korelasyonu tanımlamak için kullanılmıştır. Esas bileşen analizi, bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki korelasyonu bulmak için gerçekleştirilmiştir.

Selekoksibin etken maddesinin spesifik olarak kolon bölgesinden salınımı için çoklu partikül sistemi tasarımla kalite yaklaşımı ile geliştirildi [39]. İstatistiksel deney tasarımından (Doehlert dizaynı) faydalanılarak dört formülasyon değişkeninin ilaç yükleme ve salım hızı üzerindeki bileşik etkisi araştırılmıştır. İki cevap değişkeninin optimizasyonu için istenebilirlik (desirability) fonksiyonu kullanılmıştır.

Tasarımla kalite yaklaşımının temel unsurları, nanosüspansiyonların hazırlanması prosesinde [40], yüksek mertebede korelasyona sahip etken madde özellikleri için uygun spesifikasyonların belirlenmesinde [41], analitik metotların geliştirilmesinde [42], etken madde keşfi için uygun olan aday maddelerin optimizasyon çalışmalarında [43], ilaç geliştirmedeki biyofarmasötik modelleme ve simülasyon çalışmalarında [44] kullanılmıştır.

Yerlikaya ve diğ. [45] tasarımla kalite yaklaşımı ile Poli(laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA) bazlı nanopartikül formülasyonu geliştirmiştir. Sekiz formülasyon ve proses değişkeni Plackett-Burman dizaynı için girdi olarak seçilmiş olup kritik kalite özellikleri olarak ortalama partikül boyutu, zeta potansiyeli ve enkapsülasyon etkinliği belirlenmiştir. Etkisiz parametreler elendikten sonra üç parametre için üç seviyeli Box-Behnken dizayn oluşturulmuş ve organik fazdaki PLGA oranı, yüzey aktif madde konsantrasyonu ve homojenizasyon hızı parametreleri optimize edilmiştir. Tasarım alanı kontur grafiklerinden faydalanılarak oluşturulmuştur.

Ghosh ve diğ. [46], naproksen etken maddesi ile yukarıdan aşağıya öğütme prosesine ait kritik proses parametrelerinin optimize edilmesi çalışmasını gerçekleştirmiştir. Faktöriyel dizayn ile üç parametre optimizasyonu hedeflenmiş ve öğütme ortamının büyüklüğü ile etken madde miktarının etkili olmadığı, karıştırma hızının partikül boyutu dağılımı üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Kritik olmayan parametreler elendikten sonra farklı polimerlerin etkileri araştırılmış ve hidroksipropil metil selüloz polimeri ile yapılan çalışmalarda depolama sırasında kristal yapının büyümesinin inhibe edilebildiği görülmüştür.

Tablet kaplama prosesi için tabletlerin kaplama homojenliğinin sağlanması amacıyla tasarımla kalite prensiplerinden yararlanılmıştır [47]. Kaplama kalınlığı varyasyonları kantitatif olarak ölçülmüştür. Kaplama kazanındaki yavaş dikey karıştırmanın yetersizliği tablet kaplamasında varyasyonun en önemli nedeni olarak tespit edilmiştir. Bağımsız değişken olarak kazan dönüş hızı, yüzde (%) cinsinden kaplama miktarı ve kaplama sıcaklığı belirlenmiştir. Yüzey cevap modelleme ile Kriging metodu kullanılarak optimizasyon çalışması ve tasarım alanının tahmini gerçekleştirilmiştir.

Tasarımla kalite prensipleri kullanılarak etil selüloz bazlı kaplamanın ve kaplama sonrasında uygulanan kurutma koşulunun peletlerin kalitesi üzerindeki etkisi Thapa P. ve diğ [48] tarafından incelenmiştir. Metimazol etken maddesinin salım hızı, peletlerin mekanik kuvveti ve yoğunlukları değerlendirilmiştir. Termal ve spektroskopik ölçümler ile çalışma desteklenmiştir.

Sürekli üretim prosesleri özellikle son yıllarda, verimliliğin arttırılması, atıkların azaltılması, daha küçük tesis ile düşük maliyetli üretimin gerçekleştirilmesi, sürekli olarak ilaç kalite parametrelerinin takip edilebilirliğinin sağlanması gibi avantajları nedeniyle geleneksel üretim yöntemlerine alternatif olarak uygulanmaktadır [49]. Sürekli üretimde tablet baskı [50], granülasyon [51] ve kristalizasyon [52] gibi proseslerin uygulanabilmesi için proses analitik teknoloji araçları ve tasarımla kalite yaklaşımı kullanılarak çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

2.4 DENEY TASARIMI

Tasarımla kalite çalışmalarının temelini deney tasarımı oluşturmaktadır. Deney tasarımın temelleri 1920'li yıllarda Ronald Fisher [53] tarafından endüstride istatiksel analiz düşüncesiyle atılmıştır. İstatiksel analizin deney çalışmalarının tamamlanmasından sonra değil, gerçekleştirilmeden önce yapılması gerektiği fikrini öne sürmüştür. Fisher'in çalışmaları, Walter A. Shewhart, William E. Deming ve Joseph M. Juran tarafından ilerletilerek ürünlerin kalitesini arttırmak için proses merkezli bir yapıya ihtiyaç duyulduğu ortaya çıkmıştır. [54].

Literatürdeki çalışmalardan da görüleceği üzere tasarımla kalite (QbD) çalışmalarının temelini ürünün ve prosesin bilimsel olarak anlaşılması, dolayısıyla istatistiksel deney tasarımları (Design of Experiments, DoE) oluşturmaktadır. Tasarımla kalite, ürünün hedef kalite profilinin belirlenmesi, kritik üretim ve formülasyon parametrelerinin belirlenmesi, ürünün kalitesine etki eden kritik proses parametreleri ile kritik malzeme özelliklerini bağdaştırarak risk değerlendirilmesinin yapılması, deney tasarımın oluşturulması, tasarım alanı ve kontrol stratejilerinin belirlenmesi adımlarını içermektedir [54]. Tasarımla kalitenin önemli bir bileşeni olan deney tasarımı, kritik değişkenlerin seçilerek bu değişkenlerin ürün kalitesi üzerindeki etkisini belirleyecek deney çalışmalarının sistematik olarak planlanmasını ve istatiksel modelleme ile kritik parametrelerin analiz edilerek optimize edilmesini sağlamaktadır [55]. Deney tasarımı, ürünün kalitesine etki eden proses parametresi, bağımsız değişken, girdi gibi farklı faktörler ile bağımlı değişken, ürün kalite özelliği, çıktı gibi cevap değişkenleri arasındaki etkileşimi belirlemek ve anlamak için kullanılan yapısal ve organize bir yaklaşım olarak tanımlanabilir. Girdiler ve çıktılar arasındaki ilişkiyi ifade eden matematiksel modeller, planlanan deneme setlerinden türetilen veriler baz alınarak istatiksel analizler aracılığıyla elde edilmektedir. Matematiksel modellerden faydalanılarak kritik değişkenin ürünün kalitesi

üzerindeki negatif veya pozitif etkisi gözlemlenebilir. Aynı zamanda bu modeller ile sonuçlar yorumlanır, tahminde bulunulur ve optimizasyon yapılarak tasarım aralığı belirlenir [56].

Deney tasarımı yaklaşımı 7 adet ana basamaktan oluşmaktadır [57]. Bu basamaklar aşağıda özetlenmiştir.

1- *Ulaşılabilir hedef belirleme:* Hedef ürün kalite profili, bilimsel literarür verileri taranarak, geçmiş deneyimlerden faydalanılarak ve kalite risk değerlendirmesi yaklaşımı kullanılarak dikkatli bir şekilde belirlenir.
2- *Proses değişkenlerinin (CPP) ve cevaplarının (CQA) seçimi:* Deney tasarımın amacına paralel olarak seçimler yapılmalıdır ve bütün dizaynın istenilen amaca yönelik olması ve uygulanabilir olması sağlanmalıdır. Kategorik veya nümerik faktör türleri ve seviyeleri uygun olarak seçilmelidir.
3- *Deney tasarımının seçimi:* Deney tasarımı hedefi baz alınarak formülasyon ve prosesin görüntülemesi, karakterizasyonu veya optimizasyonu gerçekleştirilmelidir. Faktöriyel veya karışım gibi birçok dizayn türü seçilebilir.
4- *Dizaynın yürütülmesi:* Oluşturulan dizayn matrisi doğru bir şekilde yürütülmeli ve dizayn içerisinde kritik olmayan parametrelerin sabit tutulduğundan emin olunmalıdır.
5- *Verilerin deney varsayımlarla uyumu:* Potansiyel olarak zayıf olan denemelerle bile deney tasarımı taslak oluşturmada etkilidir.
6- *Sonuçları analiz etme:* Varyans analizi ve grafik araçları baskın faktörlerin ana etkilerinin ve diğer faktörlerle olan etkileşiminin görülmesinde son derece faydalıdır. Sonuçlar sadece istatiksel bazlı olarak değil aynı zamanda mevcut geliştirilen teoriler ile değerlendirilerek proses hakkında derinlemesine bilgi sahibi olunur.
7- *Sonuçların kullanımı ve yorumlanması:* Deney tasarım yaklaşımı ile elde edilen sonuçlar ışığında tekrarlanabilirlik çalışmasının yapılması, dizaynın çoğaltılması, ölçeklendirme ve teknoloji transfer işlemlerinin başlatılması gibi bilimsel dayanaklı kararlar verilebilir.

İlaç geliştirme alanında günümüzde yaygın olarak kullanılan sistematik olmayan konvansiyonel deneme-yanılma yöntemi ile ilacın kalitesini güvence altına almak ve değişen parametreler ile kalitenin nasıl etkileneceğini tahmin etmek mümkün olmadığı gibi plansız bir şekilde

gerçekleştirilen çok sayıda deneme üretimleri yüzünden hammadde ve kaynak israfı meydana gelmektedir. Dizayn aralığı belirli olmayan kritik parametrelerdeki değişimler ürünün kalitesini olumsuz etkileyerek ilacın etkinliğini negatif yönde etkiler. Laboratuvar ölçeğinden pilot veya ticari boyuttaki üretime proses ve ürün transferi sırasında çoklu girdi-çoklu çıktı etkileşimi derinlemesine anlaşılamadığı için sorunlar yaşanmakta olup ürünün kalite ve etkinliği çok dar bir tasarım aralığında sağlanabilmektedir. Kritik parametrelerin optimizasyonu gerçekleştirilemediğinden dolayı verimlilik düşmekte ve distürbansların maruziyetinde uygun olmayan sonuçlar elde edilmektedir. Proses ve formülasyona ait kritik parametrelerin etkileşimi ve bu etkileşimin doğurabileceği sonuçlar hakkında derinlemesine bilimsel bilgi elde edilemediğinden dolayı hata veya uygunsuz durumların öngörülmesi mümkün olamamaktadır. İstatistik bazlı matematiksel modeller sayesinde yukarıda bahsi geçen ve ürünün kalitesi ile etkinliğini birinci dereceden etkileyen olumsuz durumların oluşması engellenebilir. Özellikle ilaçlar insan sağlığını direkt olarak etkileyen ürünler olduğundan dolayı istatiksel modelleme ile etkinlik ve kalitede oluşabilecek uygunsuzlukların sıfıra indirilmesi önem arz etmektedir. Risk değerlendirilmesi ve optimizasyon çalışmaları ile istenilen seviyedeki kalite gereksinimleri karşılanabilir.

2.4.1 Deney Tasarımı Türleri

Deney tasarımı çalışılan parametrelerin türüne göre karışım dizaynı, proses veya faktöriyel dizayn ve karışım-proses dizaynı olarak üç ana kategoride incelenmektedir [54].

Karışım dizaynları, formülasyon karakterizasyonu ve optimizasyonu için ağırlığı sabit olan tablet formülasyonu gibi kompozisyonun toplam miktarı bilindiğinde kullanılabilir. Amaç, kompozisyonu meydana getiren bileşenlerin oranını bulmaktır. En basit dizayn olan Simplex dizaynda komponentlerin oranı %0'dan maksimum oran olan %100'e kadar değiştirilir [58]. Farmasötik teknoloji alanındaki tipik uygulamaları katı dozaj formülasyonundaki seyreltici oranının bulunması ve sıvı formda ise çözücü ile yardımcı çözücü oranlarının tespiti olarak belirtilebilir. Faktöriyel deneyler ise genellikle proses geliştirme amacıyla uygulanır. Birbirlerinden farklı olan baskı kuvveti, sıcaklık ve spreyleme hızı gibi cevabın faktöriyel seviyenin fonksiyonu olduğu bağımsız değişkenler için kullanılmaktadır [59]. Karışım-proses dizaynı ise formülasyon ve proses değişkenleri arasında etkileşim olduğunda tercih edilir. Her bir faktör için karışım dizaynı gerektirdiğinden dolayı çok fazla sayıda deney gerçekleştirme ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle çok sık tercih edilmemektedir. Sistemin cevabı,

bileşenlerin oranları, faktör seviyeleri ve bunların etkileşiminin bir fonksiyonu olarak tanımlanır [54].

Risk analizi kapsamında da kullanılan iki düzeyli Plackett Burman deney tasarımı kritik parametrelerin görüntülenmesinde kullanılmaktadır [60]. İki seviyeli faktöriyel tasarımlar lineer modellere uygulanabilir olduğundan daha kompleks olan yüksek mertebeli modeller için kullanılamazlar. Bu tür modellerde kavisi öngörebilmek adına ek olarak orta noktalar da tasarıma dahil edilir [61]. Daha kompleks faktör cevap etkileşimini tahmin edebilmek için yüzey cevap metodolojisinden faydalanılmaktadır. Özellikle cevap değişkeni birden fazla parametreden etkileniyor ve optimize edilmesi gerekiyorsa tercih edilmektedir. Merkezi bileşik tasarım (CCD), yüzey merkezli bileşik tasarım ve Box-Behnken tasarımı yüzey cevap metodoloji kapsamında kullanılan tasarımlardır. Merkezi bileşik tasarımı sıralı denemeler ile dizayn edilen bir tasarımdır. Öncelikle birinci mertebeden denklemleri temsil eden faktöriyel tasarım ile başlanır ve modelin kavisli olup olmadığına bakılır. Model kavisli ve uygunluk değeri kötü çıktığı takdirde kuadratik terimler modelde yer alacak şekilde denemeler eklenerek merkezi bileşik tasarımı oluşturulur [61]. Box-Behnken, 1960'lı yıllarda cevap yüzeyleri için üç seviyeli dizayn önermiştir. Box-Behnken küresel bir tasarımdır ve merkezi bileşik tasarımında yer alan köşe noktaları ve tasarım alanı dışındaki noktayı içermediğinden dolayı daha az sayıda deneme çalışması gerçekleştirilerek deney tasarımı oluşturulmaktadır [61].

2.4.1.1. Plackett-Burman Tasarımı

Deney tasarımının ana amacı matematiksel olarak, çoğunlukla polinom denklemleri ile oluşturulan istatistik modeller yardımıyla incelenen sistemin davranışını anlayabilmek ve tahmin edebilmektir [62]. Uygun bir tasarım yardımıyla model hataları minimum seviyeye indirilebilir ve deney sayılarını azaltarak para ve zaman kaybının önüne geçilebilir [62].

Plackett ve Burman [63], iki seviyeli fraksiyonel faktöriyel tasarımın bir sınıfı olarak N sayıda deneyin N-1 faktör için incelenmesine olanak veren bir tasarım oluşturmuştur. Hadamard matrisinden türetilen Plackett-Burman tasarımında deney sayısı, ikinin kuvveti olmaması koşulu ile 4'ün katları olarak tanımlanmıştır [64]. Örneğin 12 adet deney setinde 11 faktör, 16 adet deney setinde 15 faktör ve 28 deney setinde 27 faktör bu kapsamda incelenebilmektedir.

Plackett Burman tasarımı ortogonaldir [64]. Bir başka deyişle, bağımsız değişkenlerin veya faktörlerin birbirleri ile olan etkileşiminden kaynaklı bileşik etkiler ve korelasyonlar tasarım kapsamında ihmal edilmiştir. Faktörlerin ana etkileri değerlendirilerek tasarım

oluşturulduğunda uygun sonuçlar elde edilmektedir. Bu nedenle, Plackett-Burman tasarımı, dizayn alanı oluşturmak ve parametreleri optimize etmek için değil, faktörlerin ana etkilerini görüntülemek ve değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.

Tablo 2.2: 12 adet deneyden ve 11 adet faktörden oluşan Plackett Burman deney tasarım matrisi.

Deney No.	**Faktörler**										
	F_1	**F_2**	**F_3**	**F_4**	**F_5**	**F_6**	**F_7**	**F_8**	**F_9**	**F_{10}**	**F_{12}**
1	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-
2	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+
3	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-
4	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-
5	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-
6	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+
7	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+
8	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+
9	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-
10	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+
11	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

'+' işareti faktörün seçilen değer aralığındaki maksimum değeri, '-' işareti faktörün seçilen değer aralığındaki minimum değeri temsil etmektedir.

İstatistiksel modeller, genellikle matematiksel olarak polinom denklemleri ile tanımlanmaktadır. Analiz edilen cevap değişkeni (y) ve k adet faktör için oluşturulan kuadratik model aşağıda denklem (2.1) ile verilmiş [65] olup; y sistem cevap değişkenini, β_0 sabiti, β_i ve β_{ij} faktörlerin katsayılarını, x_i ve x_j model faktörlerini, e ise model hatasını temsil etmektedir.

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^{k} \beta_i X_i + \sum_{i=1}^{k} \sum_{j=i}^{k} \beta_{ij} X_i X_j + e \qquad (2.1)$$

Denklem (2.1), bir kesim noktası (β_0), k adet ana faktör etkileri (β_i), [k(k−1)/2] adet iki faktör için etkileşim terimlerini (β_{ij} i≠j) ve k adet kuadratik terimlerini (β_{ii}) içermektedir. Üç faktör için etkileşim terimleri çok nadir olarak model denklemlerinde kullanılmaktadır. Genel yaklaşım, üçüncü veya daha yüksek mertebeden modelleri basitleştirerek ikinci dereceden model denklemler ile ifade etmektir [65].

Plackett Burman tasarımı aşağıda belirtilen birinci derence polinom denklemi (2.2) ve modelin açık ifadesi (2.3) ile tanımlanmaktadır [66]. Yukarıdaki denklemden (2.1) etkileşim terimleri ve yüksek mertebe terimlerinin çıkarılarak sadeleştirilmesi ile elde edilmektedir.

$$y = \beta_0 + \sum \beta_i X_i \tag{2.2}$$

$$y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \cdots . \beta_i X_i \tag{2.3}$$

Plackett-Burman deney tasarımı, farmasötik ürün geliştirme çalışmalarında parametrelerin istenilen ürün özellikleri üzerindeki etkilerini gözlemlemek ve değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.

Anand ve diğerleri [67], rivastigmin etken maddesi ile yüklenmiş lipit nano taşıyıcıların üretilmesi prosesinde kritik parametrelerin görüntülenmesi amacıyla Plackett-Burman tasarımından faydalanmışlardır. Bir diğer çalışmada, on iki deneyli Plackett-Burman tasarımı kullanılarak formülasyon parametrelerinin kaptopril etken maddesi içeren ilacın kümülatif salımı üzerindeki etkileri incelenmiştir [68]. Raafat ve diğerleri [69], Plackett-Burman deney tasarımı kullanılarak silindirik kompaksiyon yöntemi ile üretilen siprofloksasin hidroklorür hızlı salım tabletinin formülasyon ve proses parametrelerinin kritik tablet ve granül özellikleri üzerindeki ana etkilerini görüntülemek ve değerlendirmek amacıyla bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bir diğer çalışmada protein yüklenmiş Poli(laktik asit-ko-glikolik asit) nanopartiküllerinin kalitesi Plackett-Burman deney tasarımı ile değerlendirilmiştir [70]. Jin ve diğerleri [71], Plackett-Burman deney tasarımı ile paroksetin hidroklorür içeren matris tabletlerin kontrollü salımı üzerinde formülasyon değişkenlerinin etkilerini incelemişlerdir. Yerlikaya ve diğ. [55], Poli(laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA) bazlı nanopartikül formülasyonu geliştirmek amacıyla formülasyon ve proses değişkenlerinden oluşan sekiz adet faktör Plackett-Burman dizaynı için girdi olarak seçmiştir ve bu faktörlerin kritik kalite özellikleri olarak belirlenen ortalama partikül boyutu, enkapsülasyon etkinliği ve zeta potansiyeli üzerindeki etkilerini incelemiştir.

2.4.1.2. Box-Behnken Tasarımı

Yüzey cevap, Box-Behnken tasarımını da içerisinde barındıran bir metodoloji olup girdi değişkenlerine bağlı olarak cevap değişkeni veya değişkenlerinin belirli bir tasarım alanı içerisinde ve çevresinde tahmin edilmesi amacıyla kullanılmaktadır [72]. Belirlenen alan içerisinde cevap değişkeninde meydan gelen değişimleri yeterli derecede temsil edebilen ve

genellikle empirik olan matematiksel modeller yardımıyla her bir cevap değişkeni için tahminler gerçekleştirilir. Aşağıda maddeler halinde listelenen amaçlar doğrultusunda araştırma ve geliştirme faaliyetlerinde kullanılmaktadır [72].

- Formülasyon için prosesin optimizasyonu (cevap değişkenini veya değişkenlerini minimize veya maksimize etmek).
- Model denklemler ile simülasyon gerçekleştirmek.
- Belirli bir değer aralığı içerisinde ürüne veya prosese ait cevap değerlerini elde etmek.
- Prosesi daha iyi anlayarak ölçeklendirme, geliştirme ve teknoloji transfer işlemlerini daha etkin gerçekleştirmek.
- Hedeflenen ürün özelliklerine uygun olarak optimum üretim koşullarını bulmak.
- Cevap değişkenlerinin grafiğini çizmek.

Box ve Behnken [73], 1960 yılında ikinci mertebeden üç seviyeli bir yüzey cevap tasarımı oluşturmuştur. Aşağıda belirtilen ikinci derece polinom denklemi (2.4) ile ifade edilebilir [61].

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^{k} \beta_i X_i + \sum_{i=1}^{k} \beta_{ii} X_i^2 + \sum\sum_{i<j} \beta_{ij} X_i X_j + e \quad (2.4)$$

Denklemde (2.4), y cevap değişkenini, β_0 kesim noktası sabiti, $\sum_{i=1}^{k} \beta_i X_i$ terimi ana etkileri, $\sum_{i=1}^{k} \beta_{ii} X_i^2$ terimi kuadratik etkiyi, $\sum\sum_{i<j} \beta_{ij} X_i X_j$ terimi etkileşim etkilerini ve e ise model hatalarını temsil etmektedir.

Box-Behnken, az sayıda faktör için pratik olan ve tercih edilen, bütün noktaların yarıçapı √2 olan bir kürenin içerisinde bulunduğu küresel bir tasarımdır [61]. Aşağıdaki şekilde gösterildiği üzere Box-Behnken tasarımı her bir değişkenin alt ve üst limitlerini temsil eden küpün köşe noktalarını içermez. Özellikle faktörlerin uç değerlerinin kombinasyonu ile temsil edilen prosesin fiziksel olarak gerçekleştirilmesinin zor olduğu koşullar, tasarım alanı içerisinde yer almadığı için deneylerin ve optimizasyonun uygulanabilirliğine imkân verir [61] ve bu uygulama diğer tasarım türlerine göre bir avantaj teşkil etmektedir.

Box-Behnken tasarımları, 4 veya 7 faktörlü dizayn için döndürülebilir veya diğer faktörlü dizaynlar için büyük oranda döndürülebilir olarak nitelendirilir [74]. Döndürülebilirlik, cevap değişkenlerinin tahmini için gerekli olan önemli bir model parametresidir. M boyutunda bir dizayn, (x_1…..x_m) noktalarındaki tahmin varyansı denklem (2.5)'in fonksiyonu olduğunda döndürülebilir olarak tanımlanır. Tahmin varyansları, tasarım alanının merkezinden eşit uzaklıktaki bütün noktalarda aynıdır [74].

$$p^2 = \sum_{i=1}^{M} x_i^2 \tag{2.5}$$

Denklem (2.5)'de, p^2 tahmin varyansını, x_i faktörleri ve M tasarım boyutunu temsil etmektedir. Aşağıda belirtilen (2.6), (2.7), (2.8) ve (2.9) denklemleri ile ikinci mertebeden denklemler için döndürülebilirlik koşulları ifade edilir [74].

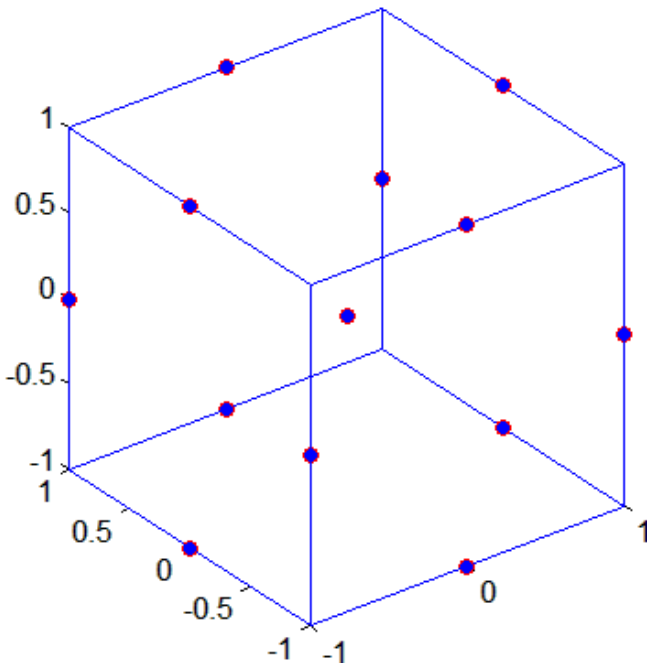
$$\sum x_i = 0,\ \sum x_i^3 = 0,\ \sum x_i x_j = 0,\ \sum x_i x_j^2 = 0, \sum x_i x_j^3 = 0, \sum x_i x_j x_k = 0,$$
$$\sum x_i x_j x_k^2 = 0 \ ve\ \sum x_i x_j x_k x_l = 0\ ,\ i \neq j\ \neq k \neq l. \tag{2.6}$$

$$\sum x_i^2 = sabit; \tag{2.7}$$

$$\sum x_i^4 = sabit; \tag{2.8}$$

$$\sum x_i^4 \,/\, \sum x_i^2 x_j^2 = 3\ ,\ i \neq j \tag{2.9}$$

Denklemler (2.6), (2.7) ve (2.8) ile belirtilen koşullar ve denklem (2.9)'da belirtilen koşul $\sum x_i^4 \,/\, \sum x_i^2 x_j^2 \backsimeq 3$ olarak sağlandığında büyük oranda döndürülebilir tasarım olarak tanımlanır. Box-Behnken tasarımı, düşük, orta ve yüksek seviye olmak üzere üç seviyeli bir tasarımdır. Deney sayısı tasarıma dahil edilen faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Üç faktörlü bir Box-Behnken tasarımına ait tasarım alanı içerisindeki noktalar Şekil 2.4 ile gösterilmiştir.



Şekil 2.4: 3 faktörlü Box-Behnken tasarımı gösterimi [75].

Üç faktörlü bir tasarım için farklı noktaları temsil eden 12 adet deney, merkezi noktayı temsil eden 3 adet deney olmak üzere toplamda 15 adet deneyin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Tablo 2.3'de üç faktör için tasarım matrisi verilmiştir.

Tablo 2.3: Üç faktörlü Box-Behnken deney tasarım matrisi.

Deney	Faktörler		
	F_1	F_2	F_3
1	-1	-1	0
2	-1	1	0
3	1	-1	0
4	1	1	0
5	-1	0	-1
6	-1	0	1
7	1	0	-1
8	1	0	1
9	0	-1	-1
10	0	-1	1
11	0	1	-1
12	0	1	1
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0

'+' işareti faktörün seçilen değer aralığındaki maksimum değeri, '-' işareti faktörün seçilen değer aralığındaki minimum değeri ve '0' ise orta değeri temsil etmektedir.

Tasarım kapsamında gerçekleştirilecek olan deney sayısı, denklem (2.10) ile verilen formül ile hesaplanır [76].

$$N = 2k(k-1) + C_0 \tag{2.10}$$

Denklem (2.10)'da N deney sayısını, k faktör sayısını ve C_0 merkez nokta sayısını ifade etmektedir.

Literatürde Box-Behnken tasarımını kullanılarak geliştirilen ve optimize edilen katı, yarı-katı ve sıvı formülasyonlara ait çalışmalar bulunmaktadır. Siklosforin içeren nano düzeyde kendinden emülsifiye olan ilaç salım sistemlerinin formülasyon değişkenlerinin etkilerini incelemek için Box-Behnken tasarımından faydalanılmıştır [77]. Lee ve diğerleri [78], fenofibrat etken maddesi ile yüklenmiş mikron düzeyinde kendinden emülsifiye olan ilaç salım sistemlerinin hazırlanmasında Box-Behnken tasarımını uygulamışlardır. Rosuvastatin etken maddesi yüklenerek kendinden emülsifiye olan sistemler ile ilgili benzer bir çalışma da Ahsan ve diğerleri [79] tarafından gerçekleştirilmiştir. Formülasyonların uygunluğunu görebilmek amacıyla gerçekleştirilmesi gereken analizlere ait test metotları Box-Behnken tasarımı kullanılarak değerlendirilmiştir [76, 80]. Guo ve diğerleri [81], epirubisin lipozom formülasyonunu Box-Behnken dizaynı ile optimize etmişlerdir.

Fluoksetin etken maddesi içeren ağızda dağılabilen tablet formülasyonunda, tabletin fiziksel özellikleri üzerinde kaydırıcı konsantrasyonu, kaydırıcı karıştırma zamanı ve tablet baskı kuvveti faktörlerinin etkilerini değerlendirmek ve optimize etmek amacıyla Box-Behnken tasarımı kullanılmıştır [82]. Kang ve diğerleri [83], pramipeksol hidroklorür içeren uzatılmış salımlı tablet formülasyonu için hedeflenen salım profilini elde etmek ve bu doğrultuda farklı matris oluşturucu ajanların konsantrasyonlarını optimize etmek amacı ile Box-Behnken tasarımından faydalanmışlardır. Hızlı çözünen ve uradipil etken maddesi içeren tablete ait dağıtıcı, bağlayıcı ve dolgu maddesi fonksiyonlarındaki yardımcı maddelerin oranlarının, tozun ve tabletin fizikokimyasal özellikleri üzerindeki etkilerini gözlemleyebilmek amacıyla Box-Behnken tasarımı ile çalışmalar yapılmıştır [84]. Malladi ve diğerleri [85], klaritromisin içeren midede uzun süre kalabilen tablet formülasyonunu Box-Behnken tasarımıyla optimize etmişlerdir. Bu çalışmada, bağımlı değişken olarak adlandırılan cevap değişkenleri tabletin yüzme süresi, aşınma, sertlik ve beşinci ile onuncu saatlerdeki ilaç salımı olup optimize edilen bağımsız değişkenler ise formülasyonda yardımcı madde olarak görev alan hidroksipropil metil selüloz, sodyum bikarbonat ve kafur hammaddelerinin miktarlarıdır.

Hipertansiyon tedavisinde endike olan lisinopril etken maddesi içeren hidrojel formülasyonunun geçirgenlik kinetiği üzerinde poliakrilik asit (Carbopol 971), mentol ve propilen glikol hammaddelerinin etkileri değerlendirilmiş ve hammaddelerin konsantrasyonları Box-Behnken tasarımı ile optimize edilmiştir [86]. Kumar ve diğerleri [87], antibakteriyel metrodinazol etken maddesi yüklenmiş mikro sünger esaslı jel formülasyonunun deri üstü

uygulamaları için geliştirilmesinde Box-Behnken tasarımdan faydalanmışlardır. Yerlikaya ve diğerleri [55], paklitaksel içeren nanopartiküllerin optimizasyon çalışmasında Box-Behnken tasarımı kullanılmış olup homojenizasyon hızının, yüzey aktif madde konsantrasyonunun ve PLGA miktarının, enkapsülasyon etkinliği ve partikül boyutu üzerindeki etkilerini incelemişlerdir.

2.4.2 Deney Tasarımı Uygulamaları

Deney tasarımı yaklaşımı kullanılarak gerçekleştirilen uygulamalar ve seçilen tasarım türleri ile ilgili yapılan çalışmalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir [54]. Plackett-Burman ve Box-Behnken tasarımlarına ait çalışmalar önceki bölümlerde özetlendiğinden dolayı diğer deney tasarımlarına ait çalışmalar aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 2.4: Diğer deney tasarımı uygulamaları.

Alan	Uygulama	Deney Tasarımı Türü	Yazar (yılı)
Oral ilaç	Tablet formülasyon geliştirme	Çok değişkenli dizayn (fraksiyonlu faktöriyel dizayn 14 değişkenli, 35 deney)	Gabrielsson ve diğerleri (2003) [88]
Oral ilaç	Tablet formülasyon geliştirme	Çok değişkenli dizayn ve Modde optimize edici ile simpleks optimizasyon	Gabrielsson ve diğerleri (2004) [89]
Oral ilaç	Tablet formülasyon geliştirme	Fraksiyonel faktöriyel dizaynlar (2 çalışma) Basitleştirilmiş Bayesian Monte Carlo Simülasyonları	Claycamp ve diğerleri (2016) [90]
Oral ilaç	Tablet formülasyon geliştirme	Karışım dizaynı	Charoo ve diğerleri (2012) [36]
Oral ilaç-hızlı salınımlı	Suda dağılabilen tablet geliştirilmesi	2-3 faktörlü çok sayıda 2-3 seviyeli faktöriyel deneyler	Chavez ve diğerleri (2015) [91]
Oral ilaç-hızlı salınımlı	Hızlı salınımlı tablet platformu	Resolüsyon V S^{5-1} fraksiyonel faktöriyel dizaynı	Kushner ve diğerleri (2014) [56]
Oral ilaç-hızlı salınımlı	Hızlı çözünen peletler	2^{5-1} fraksiyonel faktöriyel dizayn, 4 nümerik 1 adet kategorik olmak üzere 5 faktör ve 2 seviyeli dizayn	Karatzas ve diğerleri (2016) [92]
İnhalasyon ilaç	İnhalasyon tozu (formülasyon ve proses geliştirme)	Yarı fraksiyonlu 5 faktörlü 2 seviyeli resolüsyon V ile faktöriyel dizayn	Belotti ve diğerleri (2014) [93]
İnhalasyon ilaç	İnhalasyon tozu (formülasyon ve proses geliştirme)	3 faktörlü ve 3 seviyeli yüzey merkezli bileşik dizayn	Belotti ve diğerleri (2015) [94]

Tablo 2.4 (devamı): Diğer deney tasarımı uygulamaları.

Alan	Uygulama	Deney Tasarımı Türü	Yazar (yılı)
Transdermal ilaç	Flaster geliştirme	2^4 tam faktöriyel dizayn	Cilurzo ve diğerleri (2014) [95]
Transdermal ilaç	İyontoforetik uygulama	3 faktörlü ve 3 seviyeli yüzey merkezli bileşik dizayn	Patel ve diğerleri (2016) [96]
Topikal ilaç	Leishmaniasis için nanoemülsiyon formülasyonu geliştirilmesi	2^2 tam faktöriyel dizayn	De Mattos ve diğerleri (2015) [97]
Oküler ilaç	PEG ve PLGA nanoküreler (optimizasyon ve karakterizasyon)	Merkezi bileşik faktöriyel dizayn	Sanchez-Lopez ve diğerleri (2016) [98]
Oküler ilaç	Sıvı kristal nanopartiküller (optimizasyon ve karakterizasyon)	2^{5-1} fraksiyonel faktöriyel dizayn, simpleks kafes (lattice) deney tasarımı	Achouri ve diğerleri (2015) [99,100]
Enjeksiyonlar	Parenteral besin için formülasyon geliştirme	D-optimal deneysel dizayn (karışım dizaynı)	Rahali ve diğerleri (2010) [101]
Biyofarmasötikler	Antikor formülasyonunun dayanıklılığı	2 seviyeli 3 faktöriyel çok değişkenli (tam faktöriyel) çalışma	Wurth ve diğerleri (2016) [102]
Nanofarmasötikleri	İnhalasyon için katı yağ nanopartikülleri (proses geliştirme)	2 seviyeli tam faktöriyel tasarım (orta nokta yok ve her seviye için üç tekrar)	Maretti ve diğerleri (2016) [103]
Farmasötik proses	Kuru toz inhaler kapsül dolum	Dizayn istatistikleri ile D-optimal model	Faulhammer ve diğerleri (2014) [104]
Farmasötik proses	Yardımcı madde mikronizasyonu	Tam Faktöriyel (2 seviyede, 3 değişkenli 8 çalışmalı)	Shariare ve diğerleri (2011) [105]
Farmasötik proses	Enjaktabl ürünlerin dondurularak kurutulması	Dizayn aralığı hesaplamaları	Pisano ve diğerleri (2013) [106]
Farmasötik proses	Spreyleme ile film kaplama	Rechtschaffner resolüsyon V 4, değişkenli bir merkez noktalı, 2-seviye fraksiyonlu dizayn	Korhonen ve diğerleri (2016) [107]
Jenerik ilaçlar	Referansa eşdeğer ilaç geliştirme	Fraksiyonel faktöriyel dizayn	Krishnaiah ve diğerleri (2014) [108]

2.5 HIZLI SALIMLI TABLET FORMÜLASYONLARI

2018 yılında yapılan araştırmalara göre dünya ilaç pazarı 1.2 trilyon dolar civarındadır [109]. 2019 yılında dünya çapında reçeteli ilaç satışları 844 milyar dolardır ve bunun 79 milyar dolarlık kısmını jenerik ilaç satışları oluşturmaktadır [110]. Hadi ve diğerleri [111] tarafından yayınlanan makalede global ilaç endüstrisinde oral yoldan alınan ilaçların pazarın %53'ünü oluşturduğu belirtilmektedir. Endüstri Standart Araştırma (ISR) ekibi tarafından yapılan anket çalışmasında, ilaç firmalarını temsilen bulunan katılımcılar, oral dozaj formunda yer alan üretim ve geliştirme aşamalarındaki ilaçlarının %65'inin tablet ve %51'inin de hızlı salım tablet formunda olduğunu belirtmişlerdir [112]. 2018 yılına ait global raporda [113], tip 5 onayları, biyobenzer ürünler, geçici başvurular ve yeni dozaj formu ilaveleri dışında kalan ilaçlar arasında 2018 yılında FDA tarafından onaylanan 113 ürünün %52'si ve EMA tarafından onaylanan 69 ürünün %43'ü oral ilaçlardır. 2017 yılında, tip 5 onayları, biyobenzer ürünler, geçici başvurular ve yeni dozaj formu ilaveleri dışında kalan ilaçlar arasında FDA tarafından onaylanan oral ilaçların %64'ü ve EMA tarafından onaylanan oral ilaçların %77'si tablet formundadır [113].

Hızlı salımlı terimi, formülasyon bileşenlerinin etken maddenin dozaj formundan salım hızını ve/veya absorbsiyonunu uzatmadığı veya geciktirmediği ve salımın hızlı olarak gerçekleştiği formülasyonlar için kullanılmaktadır [114]. Özellikle, tedavide anında etkiye ihtiyaç duyulduğu zaman tercih edilmektedir. Diğer bir salım çeşidi olan değiştirilmiş salım kapsamında, doz uygulama sıklığında en az iki katı kadar bir azalma sağlayan etken madde salımının uzun sürdüğü uzatılmış salım, ilaç alımından belirli bir süre geçtikten sonra etken maddenin salındığı geciktirilmiş salım, fizyolojik etki alanında veya yakınında salımın gerçekleştiği hedeflendirilmiş salım türleri bulunmaktadır [115]. Hızlı salımlı formülasyonlar oluşturulurken;

- midede kısa sürede dağılması,
- midede hızlı bir şekilde çözünmesi,
- hızlı etkinin gözlemlenmesi,
- ağızda kalıntı bırakmaması,
- tat maskeleme ile ilgili sorunların olmaması,
- sıcaklık ve neme karşı hassasiyeti olmaması,
- düşük maliyetle kolay bir şekilde üretilebilmesi,

gibi faktörler dikkate alınmaktadır [116]. Hızlı salım formülasyonlarının sağladığı avantajlar;

- uygulama kolaylığı ve hasta uyumluluğu,
- geliştirilmiş stabilite ve biyoyararlanım,
- ilaç yüklemeye elverişlilik,
- katı preparatların sıvı formda hazırlanabilmesine imkân vermesi,
- mevcut konvansiyonel üretim ve ambalajlama proseslerine uygunluk,
- düşük maliyet

olarak sıralanabilir [117]. Günümüzde tablet, dozaj formları arasından en yaygın kullanıma sahip olanıdır. Hızlı salım formülasyonlarında, uygulama ve üretim kolaylığı nedeniyle tabletler sıkça tercih edilmektedir. Aşağıdaki tabloda tabletlerin uygulama yollarına göre türleri ve sınıfları özetlenmiştir [117].

Tablo 2.5: Uygulama yollarına göre tablet türleri.

Sindirilen Oral Tabletler	Ağız Boşluğunda Kullanılan Tabletler	Solüsyon Formunda Hazırlanan Tabletler	Diğer Yollarla Uygulanan Tabletler
Basılan tabletler	Ağızda dağılabilen tabletler	Efervesan tabletler	Vajinal tabletler
Çoklu basılan tabletler	Dil altı tabletler	Suda dağılabilen tabletler	İmplantasyon tabletler
Katmanlı tabletler	Pastiller	Hipodermik tabletler	
Baskı kaplamalı tabletler	Diş uygulamalı tabletler		
Hızlı salımlı tabletler			
Geciktirilmiş etkili / enterik tabletler			
Şeker kaplamalı tabletler			
Film kaplı tabletler			
Çiğnenebilen tabletler			

2.5.1. Yardımcı Maddeler

Hızlı salımlı tablet formülasyonlarında kullanılacak olan yardımcı maddeler aşağıda maddeler halinde belirtilen karakteristik özelliklere sahip olmalıdır [118].

- Toksik olmamalıdır.
- Farkmakolojik olarak etkili olmamalıdır.
- Fizyolojik olarak inert olmalıdır.
- Etken madde ve diğer hammaddeler ile geçimli olmalıdır.
- Stabil olmalıdır.
- Mikrobiyolojik üremeye yatkın olmamalıdır.
- Formülasyonda renk değişimine neden olmamalıdır.
- İlacın biyoyararlanımına negatif yönde etki etmemelidir.

Bir tabletin formülasyonunda etken maddenin stabil tablet formuna dönüştürülmesini ve istenilen hızlı salımın elde edilmesini sağlayan dolgu maddesi, dağıtıcı, bağlayıcı, yüzey aktif madde, kaydırıcı ve akışkanlık arttırıcı (glidant) gibi fonksiyonel yardımcı maddeler belirli bir konsantrasyonda bulunmaktadır. Yardımcı maddelerin seçimi ve kullanıldıkları miktarlar formülasyonun performansını belirlemektedir.

Hızlı salım formülasyonların en önemli özelliği olan hızlı dağılma ve hızlı çözünmenin gerçekleşebilmesi için dağıtıcı fonksiyonundaki yardımcı maddeler kullanılmaktadır. Kullanılan dağıtıcının türüne göre farklı dağılma mekanizmaları bulunmaktadır. Bunlar, kapiler etki, şişme, ıslanma ısısı, partikül-partikül itme kuvveti, deformasyon, gaz salımı ve enzimatik etki olarak sıralanabilir [118]. Özellikle süper dağıtıcılar olarak adlandırılan çapraz bağlı karboksimetil selüloz (kroskarmelloz) sodyum, çapraz bağlı polivinilpirolidon (krospovidon) ve sodyum nişasta glikolat hammaddeleri dağılma süresini kısaltma da çok etkili olduğundan dolayı tercih edilmektedir [116]. Bunların dışında, polivinilpirolidon, metil selüloz, mikrokristalin selüloz, düşük sübstitüye hidroksipropil selüloz, polakrilin potasyum, nişasta, prejelatinize nişasta ve sodyum aljinat gibi hammaddeler dağıtıcı olarak dozaj formunun türüne göre %1 a/a ile %25 a/a konsantrasyonları arasında kullanılmaktadır [118].

Tozun basılabilirliğinin ve akış özelliklerinin iyileştirilmesi amacıyla toz karışımında bulunan çoğu kez etken maddeyi de içeren hammaddelerin granüle edilerek veya karıştırılarak birbirlerine bağlanması amacıyla bağlayıcılar kullanılır. Nişasta türevleri, polivinilpirolidon, polietilen glikol, hidroksipropil selüloz, hidroksimetil selüloz, aljinik asit, ksantan zamkı, arap zamkı ve karboksimetil selüloz gibi hammaddeler genellikle %0.5 a/a ile % 5 a/a konsantrasyonları arasında bağlayıcı olarak kullanılmaktadır [119].

Özellikle çözünürlüğü düşük olan hidrofobik etken maddeler ile hızlı salım formülasyonları oluşturulmaya çalışılırken yüzey aktif maddelerden faydalanılır. Etken maddenin ıslatılması ve çözünürlüğünün arttırılmasında yağ asidi ve benzalkonyum klorür gibi alkil sülfonatlar; dioktil sodyum sülfosüksinat, polioksietilen sorbitan yağ asidi esterleri, sodyum tauro klorik asit gibi doğal yüzey aktif maddeler; lesitin, sodyum lauril sülfat, polioksietilen-polioksipropilen kopolimeri (poloksamer) gibi hammaddeler % 0 a/a ile % 10 a/a konsantrasyonları arasında kullanılmaktadır [118].

Kaydırıcılar, tablet baskı sırasında metal zımba yüzeyi ile tablet arasındaki etkileşimden kaynaklı yapışmanın engellenmesi amacıyla genellikle %0 a/a ile %5 a/a konsantrasyonları [119] arasında kullanılmaktadır. Magnezyum stearat, kalsiyum stearat, sodyum stearil fumarat, stearik asit, talk, hidrojene bitki yağı, hafif mineral yağı, sodyum lauril sülfat, çinko stearat, polietilen glikol ve gliserol dibehenat kullanılan kaydırıcılara örnek olarak verilebilir [118].

Tozun akışkanlığını arttırmak amacıyla kullanılan glidant olarak isimlendirilen akışkan arttırıcılar genellikle %0 a/a ile %5 a/a konsantrasyonları [119] arasında kullanılmaktadır. En çok kullanılan glidantlar silikon dioksit ve talk hammaddeleridir.

Tablet formülasyonlarının çoğunlukla büyük bölümünü oluşturan seyreltici veya dolgu maddeleri tozun akışkanlığında ve uygulanacak prosesin seçiminde önemli bir yere sahiptir. Laktoz, mannitol, ksilitol, mikrokristalin selüloz, sükroz, dekstroz, şeker, nişasta, prejelatinize nişasta, dekstrin, maltodekstrin, kalsiyum karbonat, dikalsiyum fosfat, tribazik kalsiyum fosfat, gibi hammaddeler seyreltici veya dolgu maddesi olarak tablet formülasyonlarında kullanılmaktadır [118].

2.5.2. Tablet Üretim Teknolojileri

Hızlı salımlı tabletlerin üretiminde genellikle maliyeti düşük olan tablet şekillendirme, direkt basım, granülasyon ve kütle ekstrüzyon yöntemleri kullanılır.

Direkt basım yönteminde yardımcı maddeler ile etken madde karıştırıldıktan sonra başka bir işlem gerçekleştirmeden doğrudan tabletler basılır [120]. Diğer teknolojiler ile karşılaştırıldığında maliyeti en düşük olan üretim yöntemidir. Özellikle etken maddenin ısıya ve neme karşı duyarlı olduğu ilaçlarda tercih edilmektedir. Özellikle bu teknoloji kullanılırken hazırlanan toz karışımının akışının iyi olması ve basılabilir olması son derece önemlidir [118]. Tabletin hızlı bir şekilde dağılması formülasyonda yer alan dağıtıcı fonksiyonundaki yardımcı

madde ile sağlandığından dolayı dağıtıcı konsantrasyonu ve türü etken maddenin hızlı salımı için kritiktir.

Granülasyon teknolojisiyle, tablet formülasyonlarında tozun akışının ve basılabilirliğinin iyileştirilmesi ve etken maddenin toz karışımı içerisinde homojen bir şekilde dağıtılması amaçlanarak granül yapısının oluşumu ile etken madde ve yardımcı maddelere ait partiküllerin birbirlerine bağlanması sağlanmaktadır. Kuru granülasyon ve yaş granülasyon olmak üzere iki çeşit granülasyon yöntemi vardır. Kuru granülasyon, ısı ve çözücü kullanmadan tozun sıkıştırılması ve ardından elenmesi ile granüllerin elde edilmesi prosesidir. Kuru granülasyon yöntemlerinden kaba baskı (slugging) ile toz karışımı büyük çaptaki zımbalar ile tablet şeklini oluşturmaya yeterli sertlikte basılır ve ardından elenerek istenilen boyutta kuru granüller elde edilir [118]. Bir diğer kuru granülasyon yönteminde ise kompaktör adı verilen makinede dönen silindirlerin arasında toz karışımı sıkıştırılarak şerit (ribbon) haline dönüştürülür [118]. Ardından eleme işlemi gerçekleştirilerek granüller elde edilir. Yaş granülasyon, su veya organik çözücü kullanılarak toz karışımının bağlayıcı ile granüle edildiği ve nemli veya ıslak granüllerin elde edildiği yöntemdir. Yaş granüller daha sonra fırınlarda veya akışkan yataklı kurutucularda belirli bir nem değerine ulaşıncaya kadar kurutulur ve ardından elenir. Yaş granülasyon prosesinde ilave edilen çözücü miktarı, fazla ıslatmayı ve çamur oluşumunu engellemek amacıyla dikkatlice kontrol edilmelidir. Çözücü miktarı çok az konulduğunda ise oluşan granüller az miktarda, yumuşak ve kırılgan olabilir [118].

Tablet şekillendirme teknolojisinde, tabletin hızlı bir şekilde dağılmasını sağlamak için suda çözünen maddeler kullanılır [120]. Toz karışımı, çözücü olarak su ve alkol karışımı ile nemlendirilir [121]. Ardından nemli toz karışımı, tablet baskı makinesinde kullanılan standart baskı basıncından daha düşük bir basınç ile şekillendirilir ve hava ile kurutularak çözücü uzaklaştırılır [121]. Çözücü uzaklaştıktan sonra şekillenmiş tabletlerin gözenekli bir yapısı oluşur ki bu da etken maddenin hızlı salımını kolaylaştırır [118].

Kütle ekstrüzyonu teknolojisiyle, etken maddeyi içeren toz karışımı suda çözünebilen polietilen glikol ve metanol çözücüleri yardımıyla daha yumuşak hale getirilmektedir ve ardından ekstrüder veya şırıngadan geçirilerek silindirik yapıda ürün oluşturulmaktadır [120,121]. Isıtılan bıçaklar ile ekstrüderden çıkan ürün kesilerek tabletler elde edilmektedir [120]. Ayrıca, bu yöntem ile acı tada sahip etken madde granülleri kaplanarak tatları maskelenebilir.

Son yıllarda tablet üretimlerinde yenilikçi teknikler geliştirilmiştir. Pnömatik kuru granülasyon, dondurarak granülasyon, buhar granülasyon, nemli granülasyon, termal yapışma granülasyonu, köpük granülasyonu, eriyik ekstrüzyonu ve enjeksiyon kalıplama gibi teknikler tableti oluşturan formülasyon bileşenlerine, etken maddenin özelliğine ve hedef ürün kalite profiline göre tercih edilebilir [122]. Hızlı salımlı dozaj formlarından en yaygın olan film kaplı tabletlerin üretimi ve geliştirilmesinde genel olarak uygulanan prosesler; granülasyon, kurutma, eleme, karıştırma, tablet baskı ve kaplama olarak sıralanabilir.

Granülasyon işlemi farklı çalışma prensibine sahip makinalar ile gerçekleştirilebilir. Kuru granülasyon ve yaş granülasyon endüstride sıkça kullanılan granülasyon prosesleridir. Kuru granülasyon prosesiyle, çözücü kullanılmadan sadece bağlayıcı hammaddesi varlığında granül yapısı elde edilmektedir. Bu proses, tozun silindirler arasında sıkıştırılması prensibiyle çalışan kompaktörler ve yüksek kesme kuvvetlerine sahip hızlı karıştırmalı granülatörler ile gerçekleştirilebilmektedir. Granülatörler ile yaş granülasyon prosesi, etken madde ile yardımcı maddelerin su veya organik çözücü ile bağlayıcı özellikteki hammadde varlığında granüle edilerek gerçekleştirilir. Bu proseste, bağlayıcı maddenin miktarı, türü ve fizikokimyasal özellikleri, kullanılan çözücünün miktarı ve ilave edilme süresi, sıyırıcı ve parçalayıcı hızları önemli rol oynamaktadır. Granülasyon süresi boyunca granül oluşumuna bağlı olarak mukavemetin ve direncin göstergesi olan tork değerleri ölçülebilmektedir. Aynı zamanda granül yapısının oluşumunda önemli bir yere sahip olan sıyırıcı ve parçalayıcı hızları ayarlanabilmektedir. Yaş granülasyon kapsamında sprey granülasyon prosesinin uygulanmasında iki yol bulunmaktadır. Bunlardan birisi etken maddeyi içeren çözelti veya süspansiyonun, spreyleme yöntemiyle akışkan yataklı granülatörün içerisindeki toz karışımı veya peletlerin üzerine püskürtülmesidir. Diğer uygulama ise akışkan yataklı granülatörün içerisinde bulunan ve etken maddeyi içeren toz karışımına bağlayıcı özelliği taşıyan hammadde çözeltisinin veya sadece çözücünün püskürtülmesidir. Spreyleme hızı, giriş hava sıcaklığı, atomizasyon basıncı, giriş hava miktarı, ürün sıcaklığı gibi parametreler istenilen salım profilinin elde edilmesinde kullanılabilecek ayarlanabilen önemli proses parametrelerdir. Sprey granülasyon prosesi için kullanılan akışkan yataklı granülatörler aslında sprey tabancaları monte edilen akışkan yataklı kurutuculardır.

Akışkan yataklı kurutucular ve etüvler, granülasyon işlemi sonrasında granüllerin kurutulması amacıyla kullanılmaktadır. Akışkan yataklı kurutucuda giriş hava sıcaklığı, ürün sıcaklığı, giriş hava miktarı ve çıkış hava sıcaklığı parametrelerinin istenilen granül nem değerinin elde edilmesi için ayarlanması ve takip edilmesi gerekmektedir. Kurutma esnasında sürekli olarak nem analizleri gerçekleştirilir ve hedef nem değerine ulaşıldığında proses sonlandırılır. Granülün nem miktarı aşırı kurutma sonrasında çok düşük değerlere ulaştıysa tablet baskı prosesinde kapak atma ve tablet formunda aşınmalar gözlemlenebilir. Yeterli kurutma gerçekleştirilmeden granüller kurutucudan alındığında ise kısmen yaş granüllerden oluşan toz karışımı istenilen sertlik değerlerinde basılamaz ve yapışma eğilimi gösterir. Ayrıca yüksek orandaki çözücü varlığından dolayı ürünün stabilitesi olumsuz yönde etkilenebilir.

Eleme prosesinde kullanılan makinalar titreşimle ve bıçakla kesme gibi çalışma prensipleri ile çalışmaktadır. Eleme işlemi, kurutulan granüllerin belirli ve benzer partikül boyutu dağılımına sahip olması ve tozun topaklanmasının engellenmesi için çok önemlidir.

Karıştırma işlemi, direkt baskı yönteminde etken maddenin yardımcı maddelerin içerisinde homojen olarak dağıtılması veya granülasyon prosesi sonrasında elde edilen elenmiş granüllerle dış fazda yer alan diğer yardımcı maddelerin homojen bir şekilde karıştırılması için uygulanmaktadır. Tablet baskı sırasında tozun zımbaya yapışmasını engellemek amacıyla kaydırıcı fonksiyonundaki magnezyum stearat gibi yardımcı maddeler ve tozun akışkanlığını arttırmak amacıyla kullanılan silikon dioksit gibi yardımcı maddeler, toz karışımlarına ilave edilerek karıştırılır. Karıştırıcının tipi, hızı ve karıştırma süresi homojen bir karışımın elde edilmesinde kullanılan önemli proses parametreleridir.

Tablet baskı prosesi ise hazırlanan toz karışımının farklı dizaynlara sahip olabilen baskı makinaları kullanılarak tablet formuna dönüştürülmesi işlemidir. Toz karışımı, tablet baskı makinasında bulunan ve karşılıklı olarak sıralanan alt ve üst zımbaların hareketi sonucunda mekanik ön baskı kuvvetleriyle sıkıştırılır ve ardından mekanik ana baskı kuvvetiyle de basılarak tablet formunu alır. Toz karışımı makinanın üst kısmındaki besleme hunisinden beslenir. Zımbaların olduğu tablada yer alan ve rotasyon hareketi yaparak alt ve üst zımbaların karşılaştığı mühreye tozun dolmasını sağlayan filomatik sayesinde istenilen hızda toz beslenir. Tablet baskı makinesinde çeşitli büyüklerde olan ve alt zımbaları taşıyan kamlar, hedeflenen tablet ağırlığına göre seçilir. Tabletin sertliği ise üst zımbalara uygulanan ön baskı ve ana baskı kuvvetleri ile ayarlanmaktadır. Tablet baskı prosesi sırasında takip edilmesi gereken önemli proses parametreleri; ön baskı kuvveti, ana baskı kuvveti, tablet baskı hızı ve filomatik hızı

olarak sıralanabilir. Tabletlerin ise ağırlıkları, sertlikleri, çapları, kalınlıkları, aşınma değerleri ve dağılmaları üretim esnasında kontrol edilmektedir. Uygulanan mekanik kuvvetler nedeniyle tozun yapısı ve buna bağlı olarak tabletin dağılması etkilenebilmektedir [123].

Çekirdek tabletlerin fonksiyonel olmayan film kaplamasındaki amaç, tableti renklendirerek hasta uyumu için görünüşünü daha iyi hale getirmek, nem bariyeri sağlamak, ışıktan korumak ve tadı maskelemektir. Kaplama, tablet baskıdan çıkan kaplanmamış çekirdek tabletlerin üzerine film kaplama solüsyonunun sprey tabancaları vasıtasıyla püskürtülmesi ve tabletlerin yüzeyinde film tabakası oluşturulması işlemidir. Dönebilen bir kazan içerisine çekirdek tabletler yüklenir ve belirli bir sıcaklığa kadar sıcak hava beslemesi ile ısıtılır. Ardından halihazırda karışmakta olan kaplama solüsyonu, bir tarafından basınçlı havanın diğer taraftan solüsyonun girdiği sprey tabancaları vasıtasıyla çekirdek tablet üzerine belirli bir atomizasyon basıncı ile püskürtülür. Kazan içerisinde giren yüksek hızdaki sıcak hava ile küçük damlacıklar halinde püskürtülen solüsyonun çözücüsü buharlaşır ve solüsyondaki kaplama polimeri çekirdek tablet yüzeyine yapışarak film tabakası oluşturur. Bu prosese hedef film kaplı tablet ağırlığına ulaşılana kadar devam edilir. Kaplama prosesi sırasında izlenmesi ve kontrol edilmesi gereken değişkenler; ürün sıcaklığı, spreyleme hızı, giriş hava miktarı, atomizasyon basıncı, giriş hava sıcaklığı ve kazan hızı olarak sıralanabilir.

2.5.3. Deferasiroks İçeren İlaçlar

Deferasiroks içeren tabletler, kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesinin (transfüzyonel hemosideroz) tedavisinde kullanılmaktadır. Deferasiroks içeren ilaçlar, pazarda suda dağılabilen tablet, film kaplı tablet ve granül formlarında bulunmaktadır.

Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından onaylı deferasiroks etken maddesini içeren suda dağılabilen tablet formundaki 125 mg, 250 mg ve 500 mg dozlarındaki Exjade®, Defroni®, Enferox®, Febind®, Fesor®, Fuarte® ve Jadebel® ilaçları Türkiye pazarında bulunmaktadır. EMA tarafından onaylı Novartis firması tarafından geliştirilen Exjade® 125 mg, 250 mg ve 500 mg suda dağılabilen tablet [124], Exjade® 90 mg, 180 mg ve 360 mg film kaplı tablet [125] ve Exjade® 90 mg, 180 mg ve 360 mg granül [126] ürünleri üç farklı formda bulunmaktadır. Novartis tarafından üretilen ve ticari isimleri Exjade® 125 mg, 250 mg ve 500 mg tablets for oral suspension, Jadenu® 90 mg, 180 mg ve 360 mg tablets ve Jadenu® 90 mg, 180 mg ve 360 mg sprinkle granules olan FDA tarafından onaylı ilaçlar Amerika pazarında bulunmaktadır [127].

Suda dağılabilen, film kaplı tablet ve granül formlarının eşdeğer ilaçlarının geliştirilmesi için Exjade® ticari isimli ilaç referans olarak alınmaktadır. Enferox®, Febind®, Fesor®, Fuarte® ve Jadebel® ilaçları yerli jenerik firmalar tarafından geliştirilen suda dağılabilen tablet formu için eşdeğer ilaçlardır. Defroni® ise Teva tarafından ithal eşdeğer ilaç olarak Türkiye'de satılmaktadır.

Piyasada mevcut olan süspansiyon formunda uygulanan suda dağılabilen tablet formu ile aynı etkinliğin arttırılmış biyoyararlanıma sahip film tablet formu sayesinde daha düşük dozlar ile sağlanabildiği görülmüştür. Suda dağılabilen tabletler kullanmadan önce suda süspande edilip daha sonra alınması gerektiği için hastalar tarafından uygulamada sorunlar yaşanabilmektedir. Film tablet formu ile direk uygulama kolaylığı getirilmiş olmaktadır. Suda dağılabilen tabletlerin en üst dozu 500 mg iken geliştirilen film tablet formu sayesinde biyoyararlanımı arttırılmış olarak 360 mg doz ile kimyasal maruziyet azaltılarak aynı etkinlik sağlanabilmektedir [125]. Yüksek oranda deferasiroks etken maddesini içeren yüksek dozdaki suda dağılabilen tablet formunu kullanan hastalarda gastrik irritasyon yan etkisine bağlı mide şikayetlerinin daha sık olduğu belirtilmiştir [128]. Yapılan bir çalışmada [129], film kaplı tablet formu kullanan hastalarda daha az mide ile ilgili yan etki şikâyeti olduğu ve hastaların daha uzun süre tedaviye devam ettiği görülmüştür. Buna bağlı olarak, hasta uyumunda artış olduğu ve aşırı demir yüklemesine bağlı komplikasyonların azaldığı tespit edilmiştir. Özellikle, uzun süren demir şelasyon tedavisinde hastanın ilaç kullanımında devamlılığının sağlanması çok önemlidir. Hasta uyumu ve devamlılık konusunda önemli bir kriter olan tat ile ilgili yapılan çalışmada [130], suda dağılabilen tablet formunda ağızda kalan kötü tadın film kaplı tablet formunda olmadığı ve hastalar tarafından film kaplı tabletin daha çok tercih edildiği belirtilmektedir. Deferasiroks içeren granül formu, özellikle yutma zorluğu yaşayan ve pediatrik hasta gruplarının kullanımı için uygundur. Saşe içerisindeki granüller yoğurt veya elma suyu ile uygulamadan hemen öne karıştırılıp alınabilir.

Tasarımla kalite yaklaşımı ile geliştirilecek ürün deferasiroks etken maddesini içeren film kaplı tablet olarak belirlenmiştir.

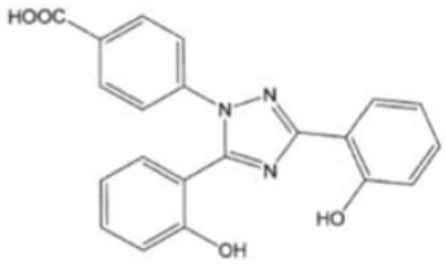
2.5.3.1. Deferasiroks

Deferasiroks etken maddesi, demir şelasyonu, Herediter Hemokromatosiz gibi hücrelerden kana fazla miktarda transfer olan demirin yüksek oranda absorblanmasına bağlı olarak oluşan hastalığı tedavi etmek ve talasemi major gibi kronik transfüzyona bağımlı hastalarda mevcut demir dengesinin korunması veya demiri optimum seviyelere indirmek üzere negatif demir dengesinin sağlanması amacıyla kullanılmaktadır. Zamanında başlatılan demir şelasyon tedavisi ile vücuttaki demir optimumumda tutularak uzun dönem hastalık sekellerini azaltmak ve normale yakın bir yaşam sansı sağlamak mümkün olabilmektedir [131]. Şelasyon tedavisinde başlıca deferoksamin, deferipron ve deferasiroks demir şelatörleri kullanılmaktadır. Deferasiroks şelatörü içeren ilaçlar, deferoksamin ve deferipron şelatörlerinden farklı olarak günde bir kez kullanım ile daha etkin bir şekilde demirin uzaklaştırılmasına imkân verdiği için hasta uyumunun arttırılmasını ve tedavinin devamlılığını sağlamaktadır [131].

Yapılan çalışmalara göre [132] uygun tedavi almayan beta talasemi major olan hastalarda başta kalp yetmezliği olmak üzere ağır klinik bulgular gözlemlenebilmektedir. Bu hasta grubunda artmış intestinal demir absorbsiyonunun yanında düzenli kan transfüzyonunun sonucu olarak ortaya çıkan demir birikimi organ yetmezliklerine neden olabilmektedir [133, 134]. Gerçekleştirilen çalışmalar çerçevesinde düzenli olarak şelasyon tedavisi uygulanan hastalarda bu tür komplikasyonların daha seyrek görülmesi beklenmektedir ve demir birikimine bağlı olarak meydana gelen organ yetmezlikleri önlenebilmektedir [135]. Beta talasemi hastalarında gerçekleştirilen bir diğer çalışmada [136] deferasiroks ve deferoksamin demir şelatörlerinin demir yükleme etkinlikleri karşılaştırılmıştır. 64 hasta üzerinde uygulanan çalışma sonucunda deferasiroks demir şelatörü ile tedavi edilenlerde nispeten daha düşük ferritin seviyeleri ölçülmüş olup deferasiroksun deferoksamine göre demir yüklemede daha etkin olduğu tespit edilmiştir.

Etken maddenin fizikokimyasal özellikleri ile ilgili bilgiler aşağıda paylaşılmıştır [137,138].

- *Kimyasal Yapı*: 4-[3,5-Bis (2-hidroksifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-benzoik asit
- *Görünüş*: Deferasiroks beyaz, hafif sarı toz halindedir.
- *Açık Formül*:



Şekil 2.5: Deferasiroks kimyasal yapısı.

- *Kimyasal Özet Hizmeti (CAS) Kayıt Numarası*: 201530-41-8
- *Molekül Formülü*: $C_{21}H_{15}N_3O_4$
- *Molekül Ağırlığı*: 373.4 g/mol
- *Çözünürlük*: Dimetilformamid içerisinde serbestçe çözünür, metanol içerisinde az çözünür, su içerisinde pratik olarak çözünmez.
- *pKa* : 4.57, 8.71, 10.56
- *Erime Noktası*: 264.0°C – 265.0°C
- *Polimorfik Formu*: Form A
- *Higroskopisite*: Higroskopik değil

Deferasiroks etken maddenin farmakokinetik özellikleri aşağıda belirtilmiştir [127].

Emilim: T_{maks} değeri maksimum kan plazmasındaki konsantrasyona ulaşılması için geçen süreyi temsil etmektedir. Deferasiroks oral kullanım için bu değer 1.5 ile 4 saat arasındadır. Exjade ticari ismi ile Novartis tarafından üretilen suda dağılabilen tablette bulunan deferasiroksun mutlak biyoyararlanımı oral doz için intravenöz dozdakinin %70'i kadarına tekabül etmektedir. Biyoyararlanım açısından suda dağılabilen tablet ile film kaplı tablet karşılaştırıldığında film kaplı tabletin biyoyararlanımının %36 oranında daha fazla olduğu belirlenmiştir. İçerdiği kalorinin %50'sinden fazlası yağ olan bir kahvaltıyla birlikte tablet alındığında toplam maruziyet (AUC) yaklaşık olarak iki katına çıkmaktadır. Standart yağ oranına sahip bir kahvaltıyla birlikte alındığında zaman yaklaşık %50 oranında artış göstermektedir. Yağ ihtivası açısından normal veya yüksek olan yemeklerden 30 dakika önce

kullanılması sonucunda deferasiroks biyoyararlanımının (AUC) yaklaşık %13-25 arasında orta derece olarak nitelendirilebilecek seviyede yükseldiği görülmüştür.

Dağılım: Plazma proteinlerine deferasiroks neredeyse hepsi serum albümine olmak üzere çok yüksek bir oranda bağlanmaktadır. Deferasiroks, erişkinlerde 14 litre civarında dağılım hacmine sahiptir.

Biyotransformasyon: Glukuronidasyon deferasiroksun ana metabolizma yolu olup ardından safra ile vücuttan atılır. Glukuronidasyonun barsaktaki dekonjugasyonu ve hemen ardından tekrar emilimi meydana gelebilir. Sağlık gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada deferasiroks kullanıldıktan sonra kolestiramin alınmış ve bu da deferasiroks maruziyetinde %45 azalmaya neden olmuştur. Deferasiroksun genel olarak UGT1A1 ile glukuronidasyonu meydana gelmekte olup UGT1A3 ile daha az gerçekleşmektedir. Deferasiroksun CYP450 ile katalizlenen oksidatif metabolizasyonu, insanlarda çok düşük oranlarda (yaklaşık %8) görülmektedir. In-vitro çalışmalarında, deferasiroksun metabolizasyonunun hidroksiüre ile inhibisyonu gözlemlenmemiştir.

Eliminasyon: Vücuttan dozun yaklaşık %84'ü dışkı yolu ile atılır. Sadece dozun yaklaşık %8'i böbrek yoluyla atılır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 8 ile 16 saat arasında değişmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum: Deferasiroksun maksimum konsantrasyonu ve 24 saatlik maruziyet değerleri, kararlı plazma düzeylerinde yaklaşık dozla doğrusal bir şekilde artar. Çoğul dozları izleyen birikim faktörü, 1.3-2.3'tür. Kararlı hal koşullarında deferasiroksun maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve maruziyeti doz ile yaklaşık olarak doğrusal artış gösterir. Çoğul doz kullanımı ile maruziyet birikim faktörü 1.3-1.8 oranında artış gösterir.

Deferasiroks, Fe^{3+} demir iyonu için seçici şelatlama ajanı olup yüksek afinite ile 2:1 oranında demiri bağlamaktadır. Ayrıca, çinko ve bakıra karşı düşük afinitiye sahip olduğundan dolayı kanda düşük oranda bulunan bu elementlerde meydana gelebilecek olası etkileşimler klinik anlamda önemli değildir [137].

Deferasiroks, fizyolojik pH aralığında ve suda çözünürlüğü düşük olan ve biyofarmasötik sınıflandırma sistemine göre düşük çözünürlük ve yüksek permeabiliteyi temsil eden 2. sınıfa ait bir moleküldür.

2.5.3.2. Deferasiroks Film Tablet Yardımcı Maddeleri

Exjade film kaplı tablet referans ürünü, yardımcı madde olarak mikrokristalin selüloz, krospovidon, poloksamer, povidon, kolloidal silikon dioksit, magnezyum stearat ve hidroksipropilmetil selüloz bazlı kaplama hammaddesini içermektedir.

Yardımcı maddeler ile ilgili olarak yapılan literatür araştırmaları sonucunda referans ürüne benzer olan hammaddeler için edinilen bilgiler özet halinde aşağıda sunulmuştur [119].

MİKROKRİSTALİN SELÜLOZ

Kimyasal Adı: Selüloz

CAS No: 9004-34-6

Farmakope Durumu: Ph. Eur., BP ve USP'de mevcuttur.

Görünüş: Beyaz, tatsız, kokusuz, gözenekli parçacıklardan oluşan kristalin tozdur.

Moleküler Formül: $(C_6H_{10}O_5)_n$, n=220

Moleküler Ağırlık: 36000 g/mol

Mikrokristalin selüloz beyaz, tatsız, kokusuz ve kristal yapısında bir tozdur. Farklı partikül büyüklüğüne ve nem içeriğine sahip türleri ve bunların özelliklerine göre farklı kullanım alanları vardır. Farmasötik alanda oral tablet ve kapsül formülasyonlarında gerek yaş granülasyon gerekse direkt baskı proseslerinde, dolgu maddesi veya seyreltici olarak sıklıkla kullanılan bir yardımcı maddedir. Aynı zamanda yüksek konsantrasyonda kullanıldığında dağıtıcı ajan olarak da formülasyonlarda yer alabilmektedir.

MAGNEZYUM STEARAT

Kimyasal Adı: Oktadekonaik asit magnezyum tuzu

CAS No: 557-04-0

Farmakope Durumu: Ph. Eur., BP, JP ve USP'de mevcuttur.

Görünüş: Açık beyaz, düşük yığın yoğunluğa sahip, hafif stearik asit kokusu olan ve karakteristik bir tada sahip ince toz.

Moleküler Formül: $C_{36}H_{70}MO_4$

Moleküler Ağırlık: 591. 24 g/mol

Magnezyum stearat, tablet ve kapsül üretiminde kaydırıcı olarak çok sık olarak kullanılan bir yardımcı maddedir. Farmasötik ürünlerde genellikle %0.25 a/a ile %5 a/a arasında değişen oranlarda kullanılmaktadır.

POLOKSAMER

Kimyasal Adı: α-hidro-ω-hidroksipoli(oksietilen) poli(oksipropilen) poli- (oksietilen) blok kopolimer

CAS No: 9003-11-6

Farmakope Durumu: Ph. Eur., BP ve USP'de mevcuttur.

Moleküler Formül: $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)b(C_2H_4O)_aH$

Moleküler Ağırlık: 7680–9510 g/mol (tip 188)

Poloksamer, farmasötik formülasyonlarda emülgatör veya çözünürlük artıcı ajan olarak kullanılan non-iyonik polioksietilen-polioksipropilen kopolimeridir. Poloksamer, intravenöz yağ emülsiyonlarında emülsiyon yapıcı ajan; şuruplarda ve çözeltilerde stabilizatör; merhem, jel ve suppozituarlarda ıslatma ajanı; tablet formülasyonlarında çözünürlük arttırıcı ajan olarak kullanılır.

KOLOİDAL SİLİKON DİOKSİT

Kimyasal Adı: Silikon dioksit

CAS No: 7631-86-9

Farmakope Durumu: Ph. Eur., BP ve USP'de mevcuttur.

Moleküler Formül: SiO_2

Moleküler Ağırlık: 60.08 g/mol

Koloidal silikon dioksit mavimsi-beyaz renkli, tatsız, kokusuz amorf tozdur. Koloidal susuz silika, küçük partikül boyutuna ve geniş yüzey alanına sahip olduğundan tablet baskı ve kapsül dolum gibi proseslerde toz akışını iyileştirmek için kullanılan yardımcı maddedir.

POVİDON

Kimyasal Adı: 1-Ethenil-2-pirolidinon homopolimer

CAS No: 9003-39-8

Farmakope Durumu: Ph. Eur., BP ve USP 'de mevcuttur.

Moleküler Formül: $(C_6H_9NO)_n$

Moleküler Ağırlık: 2500-3000000 g/mol

Povidon, tablet üretimindeki yaş granülasyon prosesinde bağlayıcı fonksiyonunda kullanılmaktadır. Povidon aynı zamanda kuru karışımın içerisine eklenip daha sonra solvent beslemesi ile granüle edilebilir.

KROSPOVİDON

Kimyasal Adı: 1-Ethenil-2-pirolidinon homopolimer

CAS No: 9003-39-8

Farmakope Durumu: Ph. Eur., BP ve USP'de mevcuttur.

Moleküler Formül: $(C_6H_9NO)_n$

Moleküler Ağırlık: >1000000 g/mol

Krospovidon, suda çözülmeyen çapraz bağlı polivinilpirolidon polimeri olup tablet ve kapsüllerde dağıtıcı fonksiyonunda kullanılmaktadır. Tablet üretiminde direkt baskı ve yaş granülasyon proseslerinde kullanılabilir. Yüksek kapiler aktiviteye ve hidrasyon kapasitesine sahiptir. Buharlaştırma tekniği ile çözünürlüğü düşük etken maddelerin uygun çözücü ile birlikte krospovidon yüzeyine adsorbe edilmesi ve çözücünün ortamdan uzaklaştırılması ile çözünürlüğü arttırmak amacıyla kullanılabilir.

HİDROKSİPROPİL METİL SELÜLOZ

Kimyasal Adı: Selüloz hidroksipropil metil eter

CAS No: 9004-65-3

Farmakope Durumu: Ph. Eur., BP ve USP'de mevcuttur.

Moleküler Formül: $CH_3CH(OH)CH_2$

Moleküler Ağırlık: 10000-1500000 g/mol

Farklı tip ve viskozite birçok çeşit hidroksipropil metil selüloz bulunmaktadır. Oral, oftalmik, nazal ve topikal uygulamalarda kullanılmaktadır. Oral katı formülasyonlarda bağlayıcı ve kaplama ajanı olarak kullanılmaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı tipleri uzatılmış salımlı formülasyonlarda matris oluşturucu ajan olarak kullanılmaktadır. Nazal ve topikal formülasyonlarda kalınlaştırıcı ve viskozite arttırıcı ajan olarak sıklıkla tercih edilmektedir.

3 MALZEME VE YÖNTEM

3.1 KULLANILAN MALZEMELER, EKİPMANLAR VE YAZILIM

Tablo 3.1: Malzeme listesi.

Malzeme	**Üretici**
Deferasiroks	Hindistan Kaynaklı Hammadde
Polivinilpirolidon (Kollidon 30)	BASF SE, Almanya
Çapraz bağlı polivinilpirolidon, Krospovidon (Kollidon CL)	BASF SE, Almanya
Poloksamer 188 mikronize (Kolliphor P 188 micro)	BASF SE, Almanya
Magnezyum Stearat	Mallinckrodt Inc., ABD
Kolloidal Silikondioksit (Aerosil 200)	Evonik Degussa GMBH, Almanya
Mikrokristalin Selüloz Tip 101 (Avicel PH 101)	JRS Pharma, Almanya
Mikrokristalin Selüloz Tip 102 (Avicel PH 102)	JRS Pharma, Almanya
Hidroksipropil metil selüloz bazlı kaplama maddesi (Opadry 00F205006)	Colorcon, İngiltere
Exjade 90 mg Film Kaplı Tablet	Novartis, İsviçre
Exjade 180 mg Film Kaplı Tablet	Novartis, İsviçre
Exjade 360 mg Film Kaplı Tablet	Novartis, İsviçre
Asetonitril	Sigma-Aldrich Co., ABD
Metanol	Sigma-Aldrich Co., ABD
Etanol	Sigma-Aldrich Co., ABD
Hidroklorik asit	Sigma-Aldrich Co., ABD
Trifloroasetik asit	Sigma-Aldrich Co., ABD
HPLC/UPLC viali ve kapağı	Sigma-Aldrich Co., ABD
Amonyum Asetat	Merck, Almanya
Asetik Asit	Merck, Almanya
Sodyum hidroksit	Merck, Almanya

Tablo 3.1 (devamı): Malzeme listesi.

Malzeme	**Üretici**
Potasyum klorür	Merck, Almanya
Borik asit	Merck, Almanya
Filtre (0.45 mm PVDF ve Naylon)	Sartorius, Almanya

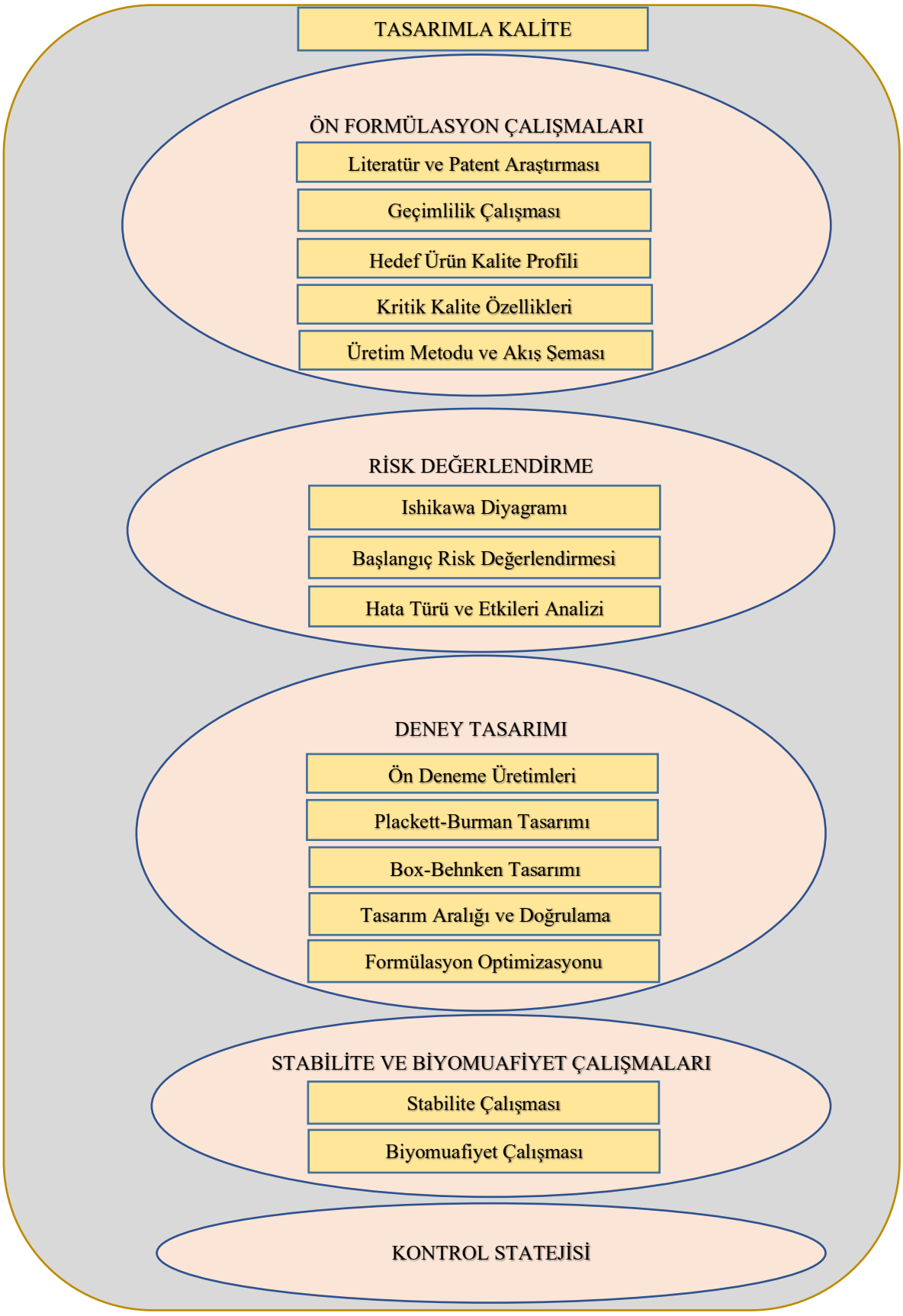
Tablo 3.2: Ekipmanlar ve yazılım listesi.

Ekipman	**Marka**
Granülasyon makinesi	GEA Collette Microgral, Almanya
Akışkan yataklı kurutucu	Glatt GPCG 5, Almanya
Konteyner karıştırıcı	Erweka AR 403 CM, Almanya
Eksantrik tablet baskı makinesi	Korsch EKO, Almanya
Döner tablet baskı makinesi	Korsch XL100, Almanya
Eleme makinesi	Frewitt MF-Lab, Almanya
Kaplama makinesi	Ohara Labcoat, Japonya
Mekanik karıştırıcı	IKA Eurostar 40, Almanya
Sıkıştırılmış yoğunluk testi	Erweka SVM 102, Almanya
Aşınma testi	Erweka TAR, Almanya
Yığın açısı testi	Erweka GTB, Almanya
Çözünme hızı testi	Agilent Varian 7010, ABD
Dağılma testi	Sotax DT2, İsviçre
Kalınlık, boyut ve ağırlık testleri	Sotax HT 100, İsviçre
Sertlik testi	Copley TBF 1000, İngiltere
Nem tayini cihazı	Mettler Toledo HG 63, ABD
Su miktarı tayini cihazı	Mettler Toledo V10S Compact KS, ABD
Ultra yüksek basınçlı sıvı kromatografisi	Acquity UPLC, ABD
Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi	Waters HPLC e2695, ABD
Partikül boyutu dağılımı testi	Retsch AS 200, Almanya Malvern Mastersizer 2000, İngiltere
X-ışını kırınımı (XRD)	Rigaku Ultima IV, Japonya
Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC)	Shimadzu DSC-60A, Japonya
Dinamik buhar emilim ölçer (DVS)	DVS Advantage, İngiltere
İstatistiksel yazılım	Minitab 18, ABD

* Tabloda yer alan bütün ekipmanlar, Abdi İbrahim İlaç A.Ş'nin Ar-Ge departmanı bünyesinde bulunmakta olup tez çalışması kapsamında kullanılmıştır.

3.2 YÖNTEM

Deferasiroks etken maddesini içeren film kaplı tablet formülasyonunun geliştirilmesinde tasarımla kalite metodolojisi uygulanmıştır. İlk olarak referans ürün, etken madde, formülasyon ve proses ile ilgili detaylı literatür ve patent araştırması gerçekleştirilmiştir. Ardından etken madde ile yardımcı maddelerin geçimliliğini gösteren bir çalışma gerçekleştirilmiştir ve uygun bir üretim yöntemi belirlenmiştir. Hedef ürün kalite profili ve kritik kalite özellikleri, referans ürün analizleri ve literatür verileri esas alınarak oluşturulmuştur. Tasarımla kalite yaklaşımının önemli bir diğer adımı olan risk değerlendirme, Ishikawa diyagramı ve hata türü ve etkileri analizi araçlarından faydalanılarak tamamlanmıştır. Kritik kalite özelliklerini etkileyecek kritik materyal ve proses parametreleri seçilmiştir. Deney tasarımı kapsamında Plackett-Burman tasarımı ile kritik kalite parametreler görüntülenmiştir. Box-Behnken deney tasarımı ile tasarım aralıkları oluşturulmuştur ve hedef çözünme hızı için seçilen kritik kalite parametrelerinin tasarım aralığı içerisindeki optimum değerleri elde edilmiştir. Geliştirilen ürünün stabilite performansını değerlendirmek amacıyla optimize edilen Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet formülasyonuna ve referans ürüne ait numuneler ile stabilite çalışmaları yapılmıştır. Alt dozlar için gerçekleştirilen biyomuafiyet çalışmaları kapsamında, en yüksek ve aynı zamanda biyoeşdeğerlik dozu olan 360 mg ile 90 mg ve 180 mg alt dozlarının farklı ortamlardaki çözünme hızı profilleri karşılaştırılmıştır. Ürünün kalitesinin devamlı olarak sağlanması ve buna bağlı olarak kritik kalite özelliklerinin hedeflenen değer aralıklarında tutulması amacıyla kontrol stratejisi belirlenmiştir. Aşağıdaki şekilde tez çalışmalarında kullanılan tasarımla kalite yöntemi özetlenmiştir.



Şekil 3.1: Uygulanan tasarımla kalite yöntemi.

3.2.1. Ön Formülasyon Çalışmaları

Farmasötik geliştirme çalışmalarına başlamadan önce ön formülasyon çalışmaları kapsamında deferasiroks etken maddesi, tablet formülasyonları ve üretim prosesleri hakkında literatür ve patent araştırmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bilgiler ile patent ihlaline sebebiyet vermeyen ve geliştirme çalışmaları için bir başlangıç noktası oluşturacak üretim metodu ve formülasyon içeriği belirlenmiştir. Hedef ürün kalite profili ve kritik kalite özelliklerini belirlemek adına referans ürün karakterizasyonu yapılmıştır. Formülasyon geliştirme çalışmalarında kullanılacak olan yardımcı maddeler ile deferasiroks etken maddesi arasında ürünün kalitesini olumsuz yönde etkileyecek bir etkileşimin olup olmayacağını öngörmek amacıyla geçimlilik çalışması gerçekleştirilmiştir.

3.2.1.1. Literatür ve Patent Araştırması

Farmasötik geliştirmede etken maddenin kimyasal ve fizikokimyasal özellikleri ürünün etkinliğini ve kalitesini doğrudan etkilemektedir. Deferasiroks, çözünürlüğü düşük ve permeabilitesi yüksek olan biyofarmasötik sınıflandırma sisteminde 2. sınıfta yer alan bir etken maddedir. Bu sınıftaki etken maddeler için biyoyararlanımı sınırlayıcı adım çözünürlüktür. Bu noktadan hareketle, deferasiroks etken maddesinin partikül boyutunun çözünürlüğe olan etkisi gözlemlenmiştir.

Referans olarak alınan Exjade film tablet ürününün 90 mg, 180 mg ve 360 mg dozları mevcuttur. Yardımcı madde olarak mikrokristalin selüloz, povidon, koloidal silikon dioksit, poloksamer, krospovidon, magnezyum stearat ve hidrokipropil selüloz bazlı kaplama maddesi içermektedir [125]. Çözünürlüğü arttırmak amacıyla yüzey aktif madde olarak hidrofilik, polioksietilen ve hidrofobik polioksipropilen gruplarını içeren bir kopolimer olan poloksamer yardımcı maddesi kullanılmıştır [128]. Deferasiroks etken maddesi, alternatif üretim prosesleri, referans ürün ve yardımcı maddeler ile ilgili literatür verileri bir önceki bölümde detaylı olarak sunulmuştur.

Deferasiroks etken maddesini içeren formülasyonların ve proseslerin korunması amacıyla çok sayıda patent bulunduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda, geliştirme aşamasında önemli olabilecek patentler değerlendirilmiştir. EP3124018A1 numaralı Novartis firmasına ait olan patent kapsamında [128], toplam tablet ağırlığının %45 ile %60'ı arasındaki oranlarda deferasiroks etken maddesini veya tuz formunu içeren 90 mg, 180 mg ve 360 mg dozlarındaki farmasötik bileşim, bağımsız istem kısmında yer almaktadır. Bunun yanı sıra bağımlı

istemlerinde ise dolgu maddesi olarak %10 - %40 a/a arasında değişen konsantrasyonlarda mikrokristalin selüloz, %1 - %10 a/a arasında değişen konsantrasyonlarda dağıtıcı olarak çapraz bağlı polivinilpirolidon, %1 - %5 a/a arasında değişen konsantrasyonlarda bağlayıcı olarak polivinilpirolidon, % 0.1 - %1.0 a/a arasında değişen konsantrasyonlarda glidant olarak koloidal silikon dioksit, %0.1 - %2.0 a/a arasında değişen konsantrasyonlarda kaydırıcı olarak magnezyum stearat ve %0 - % 2 a/a arasında değişen konsantrasyonlarda yüzey aktif madde olarak poloksamer patent kapsamında yer almaktadır. İstemler içerisinde mide koşulları altında salımı azaltılmış ve nötr pH civarında veya nötr pH'da salımı hızlı oral yolla uygulanabilen deferasiroks formülasyonları şeklinde bir ifade de bulunmaktadır. Belirtilen patent aynı zamanda TR2018/01832 numarası ile Türkiye Patent Ofisi'nde kayıtlıdır. Rüçhan tarihi 08.03.2013 olup Türkiye ve Avrupa'da 03.2033 tarihine kadar geçerlidir. Bu patentin aşılmasında ilk olarak uygulanacak strateji, toplam tablet ağırlığının %60'ının üzerinde etken madde içeren bir formülasyon geliştirilmesidir. Patentin kapsamı dışında kalacak alternatif ve ekonomik formülasyon ile üretim yöntemlerinin geliştirilmesi teknolojik zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle etken madde konsantrasyonunun %45-%60 arasında patentlenmesi üretilecek olan tabletin ağırlığını, boyutunu, çözünürlüğünü ve basılabilirliğini birinci dereceden etkilemektedir. Etken madde konsantrasyonu yüksek olan ince toz karışımlarının akış ve basılabilirlik niteliklerinin düşük olması nedeniyle tablet baskı prosesinde tozun mühreye dolmaması, yapışma ve kapak atma problemleri ile karşılaşılabilmektedir. Çözünürlüğü arttırmak adına mikronize hammadde kullanımı ise tozun akışını kötüleştirmektedir. Etken madde konsantrasyonunun yüksek olması tabletin ağırlığının düşük ve boyutunun küçük olmasını sağlarken konsantrasyonun düşük olması ise tabletin ağırlığının ve boyutunun artmasına neden olmaktadır. Düşük etken madde konsantrasyonu içeren tabletlerin büyük boyutlarda olması sebebiyle pediatrik kullanıma da sunulacak ilgili ürünün yutulması zor olacağı için hasta uyumluluğu açısından uygun bir strateji olmayacaktır. 08.03.2013 rüçhan tarihli EP2964202A1 patent numaralı bir diğer Novartis patentinde [139] ise özellikle sodyum lauril sülfat ve laktoz bulunmayan içerisinde ağırlıkça %40 ile %60 arasında deferasiroks etken maddesi bulunan formülasyon koruma altına alınmıştır. Bu patentin aşılmasında aynı şekilde uygulanacak strateji, toplam tablet ağırlığının %60'ının üzerinde bir konsantrasyonda etken madde içeren tablet formülasyonu geliştirilmesidir.

EP0914118B1 numaralı Novartis patenti kapsamında [140] ise 25.06.1996 rüçhan tarihli deferasiroks etken maddesine ait Avrupa'da geçerli molekül patenti yer almakta olup

28.08.2021 tarihinde dolmaktadır. Bu nedenle belirtilen tarihe kadar geliştirme ve tasarım çalışmalarının tamamlanması ilacın Avrupa pazarında öncelikli olarak hasta kullanımına ve pazara sunulması için son derece önemlidir.

10.05.2013 rüçhan tarihli EP2994131A1 patent numaralı Cipla firmasına ait patentte [141], partikül boyutu 2 mikrondan büyük olan ve 8 mikrondan küçük veya eşit olan deferasiroks etken maddesini, en az bir yüzey stabilizatörü, en az bir bağlayıcı, en az bir dağıtıcı, en az bir kaydırıcı, en az bir glidant ve kanal oluşturucu ajan içeren farmasötik bileşimi yer almaktadır. Şu anda Avrupa ve Türkiye'ye giriş yapmamış olup başvuru aşamasındadır. Film kaplı tablet formülasyonuna kanal oluşturucu ajan dahil edilmediğinde patent kapsamı dışında kalınabilmektedir.

08.07.2010 rüçhan tarihli EP2590630B1 numaralı patent [142], Ratiopharm GmbH tarafından yayınlanmış olup deferasiroks, bağlayıcı, %35 ile % 60 oranları arasında dağıtıcı ve süspande edici ajanı içeren oral dozaj formunu ve suda süspande olan bu formun partiküllerinin ortalama partikül boyutunun d(0.5) değerinin tercihen 50 μm ile 110 μm arasında olmasını kapsamında bulundurmaktadır. Patent, Avrupa'da kabul almış olup geliştirme esnasında dikkate alınmalıdır. Özellikle suda dağılabilen tablet formunu yakından ilgilendiren bir patenttir. 07.06.2015 rüçhan tarihli WO2016205658 numaralı patent [143], Dispersol Technologies tarafından yayınlanmış olup seçilen özel yardımcı maddelerle eriyik karıştırma yöntemi kullanılarak deferasiroks etken maddesini içeren farmasötik kompozisyonunun elde edilmesini kapsamı içinde bulundurmaktadır. Şu anda Avrupa'da ve Türkiye'de patentin geçerliliği bulunmamakta olup üretim yönteminin seçilmesi aşamasında tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir.

10.05.2016 rüçhan tarihli CN105853367A numaralı patent [144], Guangzhou Jaden Pharma tarafından yayınlanmış olup deferasiroks etken maddesi ile povidon, hidroksipropil metil selüloz ve kopovidon gibi uygun yardımcı maddelerin birlikte proses edilerek katı dispersiyon formunda hazırlanmasını kapsamında tutar.

Patent taraması sonucunda elde edilen veriler ışığında, patent ihlaline sebebiyet vermeyecek şekilde deferasiroks içeren hızlı salımlı film kaplı tablet formülasyonu geliştirmek için deferasiroks etken maddesinin çekirdek tabletteki konsantrasyonunun %65 a/a olarak belirlenmesine karar verilmiştir. Buna ek olarak eriyik granülasyon, eriyik karıştırma, etken maddeyi uygun çözücü ortamında süspande etmek gibi yöntemlerden uzak durulması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

3.2.1.2. Hedef Ürün Kalite Profili

Literatür taraması, patent araştırmaları ve referans ürün olarak kabul edilen Exjade film kaplı tablet ürününün karakterizasyonu çalışmaları sonrasında elde edilen bilgilerden faydalanılarak hedef ürün kalite profili oluşturulmuştur. Aşağıdaki tabloda detaylı olarak sunulmuştur. Referans ürüne ait fiziksel ve fizikokimyasal analizler, karakterizasyon çalışması kapsamında gerçekleştirilerek hedeflenen kalite özellikleri tanımlanmıştır.

Tablo 3.3: Deferasiroks 90 mg, 180 mg ve 360 mg film kaplı tablet için hedef ürün kalite profili (QTPP).

QTPP Elementleri	Hedef	Açıklama	Dizayn	
Dozaj Form	Film Kaplı Tablet	Farmasötik olarak referans ürüne eşdeğer olması gerekmektedir.	Film Kaplı Tablet	
Dozaj Dizaynı	Film Kaplı Tablet	Film kaplı tablet dizaynı etiket değerleri ile uyumlu olmalıdır.	Film Kaplı Tablet	
Görünüş/ Ticari Sunum	Referans ürünle aynı şekilde daha küçük çapta ve her bir doz için farklı baskılı tablet	En az iki özellik farklı olmalıdır.	90 mg	Daha küçük tablet ve bir yüzeyi D1 baskılı
			180 mg	Daha küçük tablet ve bir yüzeyi D2 baskılı
			360 mg	Daha küçük tablet ve bir yüzeyi D3 baskılı
Dozlar	90 mg, 180 mg ve 360 mg	Farmasötik eşdeğerlilik gereğince referans ürünle aynı dozlarda geliştirilmelidir.	90 mg, 180 mg ve 360 mg	
Uygulama Şekli	Oral	Farmasötik eşdeğerlilik gereğince referans ürünle aynı uygulama şekline sahip olmalıdır.	Oral	
Alternatif Uygulama Şekli	Yoktur.	Referans ürünün prospektüsünde belirtilmemiştir.	Uygulaması yoktur.	
Ambalaj Şekli	Coğrafi bölgeye uygun olarak referans ürünle benzer olmalıdır.	Hedeflenen raf ömrüne ulaşılana kadar stabil olması gerekmektedir ve tablet bütünlüğü taşınma sırasında korunmalıdır.	PVC/PE/PVDC/Alüminyum blister (250/25/120)/20 µ Alu folyo	
Stabilite ve Raf Ömrü	En az 3 sene (Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.)	Referans ürüne benzer ve uygun raf ömrüne sahip ürün elde edilmelidir.	Geliştirilen ürünün raf ömrünü belirlemek adına geçimlilik çalışmaları, stres çalışmaları ve stabilite çalışmaları gerçekleştirilebilir.	

Tablo 3.3 (devamı) : Deferasiroks 90 mg, 180 mg ve 360 mg film kaplı tablet için hedef ürün kalite profili (QTPP).

QTPP Elementleri	Hedef	Açıklama	Dizayn
Farmakokinetik	Deferasiroks mutlak biyoyararlanımı dağılabilen tablet için %70 olup film kaplı tablet için bu oranın %30 oranında arttırıldığı görülmüştür. T_{maks} değeri ise 1.5-4 saat arasındadır.	Referans ürüne biyoeşdeğer ürün elde edilmelidir.	En yüksek doz olan 360 mg için referans ürüne karşı biyoeşdeğerlik çalışması gerçekleştirilecektir.
Patent	Patent ihlal etmeyen ürün	-Patent kapsamında %45-60 oranında deferasiroks içeren ve sodyum lauril sülfat ve laktoz içermeyen film tablet formülasyonu yer almaktadır. - En az bir yüzey sabitleyici, en az bir bağlayıcı, en az bir dağıtıcı, en az bir kaydırıcı, tercihen en az bir glidant ve tercihen en az bir kanallaştırma ajanı içeren düşük doz oral farmasötik bileşim diğer bir patent kapsamındadır.	Ana patentleri aşmak adına çalışmalar gerçekleştirilecektir. EP2964202A1 EP3124018A1 EP2994131 A1
Tablet Ağırlıkları	Genel olarak referans ürünle aynı olacak şekilde seçilir.	EP3124018A1 patentinde etken madde oranı koruma altında olduğu için tablet ağırlıklarında ayarlamalar yapılmalıdır.	Tablet ağırlıkları farklı olsa dahi referans ürüne biyoeşdeğer ve stabil bir ürün elde edilmelidir.
Bitmiş Ürünün Kalite Özellikleri	Fiziksel Özellikler Tanıma Miktar Tayini İçerik Tekdüzeliği Dağılma Çözünme Hızı Safsızlık Kalıntı Solventler Su Miktarı Mikrobiyolojik Limitler	Farmasötik eşdeğerlik gereklilikleri kapsamında farmakopelerde belirlenen veya regülasyonlarda yer alan kalite standartlarına uygun olmalıdır.	Referans ürün profiline uygun olması amacıyla formülasyon ve proses geliştirme çalışmaları gerçekleştirilmelidir.
Uygulama/ Kullanım Şekli	Referans ürüne benzer olmalıdır.	Film kaplı tabletlerin tamamı bir miktar su ile alınmalıdır. Yutma zorluğu çeken hastalara, tabletler kırılabilir ve bütün doz yoğurt veya elma suyu ile karıştırılarak verilebilir. Dozun tamamı hemen alınmalıdır. Sonraki kullanım için saklanmamalıdır. Film kaplı tabletler günde bir defa mümkünse aynı saatlerde aç karnına veya hafif yemeklerle birlikte alınmalıdır.	Referans ürüne benzer uygulama ve kullanım şekli olacaktır.

3.2.1.3. Kritik Kalite Özellikleri

Hedef ürün kalite profilini elde etmek için bitmiş ürünün kalitesini, etkinliğini ve güvenliliğini etkileyen kritik kalite özelliklerinin belirlenmesi gerekmektedir. Aşağıda belirtilen tabloda da görüldüğü üzere dağılma, miktar tayini, içerik tekdüzeliği, çözünme hızı (dissolüsyon) ve safsızlıklar, formülasyon ve proses parametrelerinden etkilenme potansiyelleri olduğundan dolayı geliştirme çalışmalarında incelenecek olan kritik kalite özellikleri olarak belirlenmiştir. Özellikle katı dozaj formundaki ürünler için tanıma ve mikrobiyolojik limitler formülasyon ve proses parametrelerinden doğrudan etkilenmediğinden dolayı bu özellikler için hedef ürün kalite profilinin bir parçası olarak gerekli olan analizler gerçekleştirilerek sonuçlar kontrol edilecektir ancak bitmiş ürün analizleri dışında detaylı bir inceleme yapılmayacaktır.

Tablo 3.4: Deferasiroks 90 mg, 180 mg ve 360 mg film kaplı tablet için kritik kalite özellikleri.

Kalite Özellikleri		**Hedef**	**Kritiklik**	**Açıklama**
Fiziksel Özellikler	**Görünüş**	Tablet şekli hastaya uygun olmalı ve tablet yüzeyinde bozukluk olmamalıdır.	Hayır	Şekil, renk ve görünüş direkt olarak güvenliliği ve etkinliği etkileyen özellikler değildir. Bu nedenle kritik kalite özelliği değildir. Amaç, hasta uyumunu sağlamaktır.
	Tat ve Koku	Hoş olmayan tat ve kokuların engellenmesi	Hayır	Gene olarak tat ve koku direkt olarak güvenliliği ve etkinliğini etkileyen özellikler değildir. Ancak tat ve koku hasta uyumunu etkileyebilir. Bu nedenle formülasyon dizaynı, yardımcı maddeler ve olası çözücüler değerlendirilmelidir.
	Boyut	Referans ürüne benzer (ilgili patentler dikkate alınmalı)	Hayır	İlgili patent kısıtlamaları, pazar ihtiyacı ve ilacın uygulama şekli dikkate alınarak mümkün olduğunca referans ürüne benzer boyutlarda tablet geliştirilmesi hedeflenmiştir.
	Çentik Yapısı	Çentiksiz	Hayır	Referans ürün çentiksiz olduğu için geliştirilen üründe çentik olmayacaktır. Dolayısıyla kritik bir özellik değildir.
	Aşınma	Maksimum %1.0 a/a	Hayır	Çekirdek tabletler için aşınma rutin bir in proses kontrol testi olmasına karşı bitmiş ürün yani film kaplı tabletler için uygulanan bir test değildir. Dolayısıyla bitmiş ürünün kritik kalite özelliği değildir.

Tablo 3.4 (devamı): Deferasiroks 90 mg, 180 mg ve 360 mg film kaplı tablet için kritik kalite özellikleri.

Kalite Özellikleri	Hedef	Kritiklik	Açıklama
Tanıma	Deferasiroks için pozitif olmalıdır.	Evet	Tanıma, güvenlilik ve etkinlik açısından kritik olmasına karşı bu özellik etkin bir biçimde kalite yönetim sistemi tarafından bitmiş üründe kontrol edilmektedir. Formülasyon ve proses değişkenleri tanımayı etkilememektedir. Bu nedenle, tanıma formülasyon ve proses geliştirme sırasında detaylı olarak incelenmeyecektir.
Dağılma	Maksimum 30 dakika olmalıdır.	Evet	Avrupa monografına göre film kaplı tablet ürünü 30 dakika içerisinde dağılmalıdır. Dağılma, çözünme hızını etkilediğinden dolayı bitmiş üründe takip edilmesi gereken özelliktir.
Miktar Tayini	Ortalama miktar tayini, %95 - 105 a/a olmalıdır.	Evet	Miktar tayinindeki değişkenlik ürünün etkinlik ve güvenliliğini direkt olarak etkilemektedir. Proses değişkenleri bitmiş ürünün miktar tayinini etkileyebilir. Bu nedenle, ürün ve proses geliştirme çalışmaları boyunca miktar tayini değerlendirilecektir.
İçerik Tekdüzeliği	Ph. Eur. 2.9.40 (Dozaj Tekdüzeliği) monografına uygun olmalıdır.	Evet	İçerik tekdüzeliğinde meydana gelebilecek değişkenlikler, ürünün etkinliğini ve güvenliliğini etkilemektedir. Formülasyon ve proses değişkenleri içerik tekdüzeliğini etkilemektedir. Bu nedenle, ürün ve proses geliştirme çalışmaları boyunca içerik tekdüzeliği değerlendirilecektir.
Çözünme Hızı	pH 8.0 borat tamponu ortamında 15 dakikada minimum % 85 çözünme olmalıdır.	Evet	Belirlenen spesifikasyonlar dışında gerçekleşen çözünme hızları biyoyararlanımı olumsuz olarak etkilemektedir. Formülasyon ve proses değişkenleri çözünme hızı profilini etkilemektedir. Ürün ve proses geliştirme çalışmaları boyunca çözünme hızı profilleri değerlendirilecektir
Safsızlık	ICH tarafından belirlenen safsızlık spesifikasyonlarına uygun olmalıdır.	Evet	Degredasyon ürünleri, güvenliliği doğrudan etkilendiğinden dolayı ICH spesifikasyonları ile referans ürün karakterizasyonu sonucu elde edilen analiz verilerine göre kontrol altında tutulmalıdır. Bilinmeyen safsızlık limiti ise etken madde ve ICH spesifikasyonları baz alınarak verilecektir. Formülasyon ve proses değişkenleri safsızlık ürünlerini etkileyebilmektedir. Bu nedenle safsızlıklar, ürün ve proses geliştirme sırasında incelenecektir.

Tablo 3.4 (devamı): Deferasiroks 90 mg, 180 mg ve 360 mg film kaplı tablet için kritik kalite özellikleri.

Kalite Özellikleri	Hedef	Kritiklik	Açıklama
Su Miktarı	Maksimum %5.0	Hayır	Bitmiş üründeki degredasyonu ve mikrobiyolojik üremeyi etkileme potansiyeli vardır. Ancak deferasiroks etken maddesi hidrolize eğilimli olmadığından dolayı kritikliği düşüktür.
Mikrobiyolojik Limitler	Ph. Eur. 5.1.4 limitlerine uygun olmalıdır.	Evet	Mikrobiyolojik limitlere uygun olmayan ürün hasta güvenliğini etkilemektedir. Hammaddelerin seçimi ve kalitesinin belirlenmesi ve üretim sırasında alınan önlemlerle mikrobiyolojik limitler kontrol altında tutulacaktır. Bu kritik kalite özelliği formülasyon ve proses geliştirme sırasında detaylı olarak incelenmeyecektir. Ancak bitmiş ürün analizlerinde yer alacaktır.

3.2.1.4. Geçimlilik Çalışması

Formülasyon geliştirme çalışmalarında kullanılacak olan yardımcı maddelerin seçimi etken madde ile yardımcı maddelerin birbiriyle olan geçimliliğine bağlıdır. Yardımcı maddelerin seçimi, arzu edilen çözünme profiline ulaşma ve stabil bir ürün elde etme açısından formülasyon geliştirmede kritik rol oynar. Deferasiroks ile yardımcı maddeler arasındaki etkileşimi incelemek amacıyla etken madde ile çeşitli yardımcı maddelerin farklı oranlardaki karışımları hazırlanmıştır. Etken madde ve yardımcı maddelerden oluşan toz karışımları, havan ve tokmak yardımıyla iyice toz haline getirilip ezildikten sonra viallere doldurulmuştur. Aşağıdaki tabloda gösterilen koşullarda geçimlilik çalışması gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.5: Geçimlilik çalışması saklama koşulları.

Sıra No	Saklama Şartları	Saklama Süresi
1.	2-8◦C, Kontrol	1 ay
2.	25◦C / %60 RH	1 ay
3.	50°C	1 ay
4.	50°C	1 ay
5.	40◦C / %75 RH	1 ay
6.	40◦C / %75 RH	1 ay

Aynı şartlar ve belirlenen süreler için etken madde içermeyen sadece yardımcı maddelerden oluşan plasebolar da hazırlanmıştır. 50°C, 25°C/ %60 bağıl nem (RH) ve 40°C/ %75 bağıl nem (RH) koşullarında şartlandırılmış stabilite kabinlerine hazırlanan vialler konulmuştur ve bir ay sonra numuneler çıkarılarak fiziksel görünüşleri kontrol edilmiştir. Ardından diferansiyel taramalı kalorimetri, miktar tayini ve safsızlık analizleri gerçekleştirilmiştir.

Deferasiroks film tablet geçimlilik çalışması için seçilen yardımcı maddeler ve karışım oranları aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Tablo 3.6: Deferasiroks film tablet için seçilen yardımcı maddeler.

No.	Yardımcı Madde	Fonksiyonu	Tipi	Tedarikçi
1.	Mikrokristalin selüloz	Dolgu Maddesi/ Seyreltici	Tip 101 Tip 102	JRS Pharma
2.	Krospovidon	Dağıtıcı	Tip A	BASF
3.	Poloksamer	Yüzey aktif madde	188 (mikronize)	BASF
4.	Povidon	Bağlayıcı	K 30	BASF
5.	Koloidal silikon dioksit	Glidant	Aerosil 200	Evonik
6.	Magnezyum stearat	Kaydırıcı	-	Mallinckrodt
7.	Hidroksipropil metil selüloz	Kaplama Ajanı	2910	Colorcon
8.	Laktoz monohidrat	Dolgu Maddesi/ Seyreltici	SD	Domo
9.	Sodyum lauril sülfat	Yüzey aktif madde	Fine	BASF
10.	Sodyum nişasta glikolat	Dağıtıcı	Tip A	JRS Pharma
11.	Kroskarmelloz sodyum	Dağıtıcı	Vivasol GF	JRS Pharma
12.	Talk	Kaydırıcı	-	Luzenac Pharma
13.	Sodyum stearil fumarat	Kaydırıcı	-	JRS Pharma

Tablo 3.7: Etken madde ve yardımcı madde karışım oranları.

No	Etken: Yardımcı Madde Karışımı	Karışım Oranı
1.	Deferasiroks	--
2.	Deferasiroks : Mikrokristalin Selüloz	1:1
3.	Deferasiroks : Laktoz monohidrat	1:1
4.	Deferasiroks : Sodyum lauril Sülfat	1:0.04
5.	Deferasiroks : Poloksamer	1:0.04
6.	Deferasiroks : Povidon	1:0.10
7.	Deferasiroks : Hidroksipropilmetil selüloz	1:0.10
8.	Deferasiroks : Krospovidon	1:0.5
9.	Deferasiroks : Kroskarmelloz sodyum	1:0.5
10.	Deferasiroks : Sodyum nişasta glikolat	1:0.5
11.	Deferasiroks : Silika Kolloidal Susuz	1:0.05
12.	Deferasiroks : Talk	1:0.05
13.	Deferasiroks : Magnezyum stearat	1:0.05
14.	Deferasiroks : Sodyum stearil fumarat	1:0.05

3.2.1.5. Üretim Metodu ve Akış Şeması

İlk olarak herhangi bir patent ihlaline sebebiyet vermemek adına patent koruması altında olan eriyik granülasyon, eriyik karıştırma ve etken maddeyi uygun çözücü ortamında süspande etme yöntemlerinin üretim metodu içerisinde yer almamasına karar verilmiştir. Üretim yöntemi seçilirken deferasiroks etken maddesinin çekirdek tabletteki konsantrasyonunun patent korumaları nedeniyle yüksek bir oranda (%65 a/a) olması ve çözünürlüğü arttırmak amacıyla küçük partikül boyutuna sahip hammadde seçilmesi gereklilikleri göz önünde bulundurulmuştur. Bu noktadan hareketle, yaş granülasyon, tasarlanan formülasyon stratejisine uygun üretim metodu olarak belirlenmiştir. Özellikle içerisinde fazla miktarda küçük partikül boyutunda etken madde bulunan formülasyonların direkt baskı yöntemiyle üretilmesinde tabletlerde yapışma ve ağırlık sapması problemleri gözlemlenebilmektedir. Etken madde ve yardımcı maddeleri içeren toz karışımının akışının iyileştirilmesi ve tablet formunda basılabilmesi için küçük partikül boyutu ve ince toz yapısındaki etken maddenin granüle edilmesi gerekmektedir. Uygulanan yaş granülasyon üretim metodu aşağıda detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

1. Tartım

Hammaddeler üretim formülüne uygun olarak tartılır.

2. Yaş Granülasyon

2.1. Yüzey Aktif Madde Çözeltisinin Hazırlanması: Uygun büyüklükte bir konteynere saf su alınır. Üzerine poloksamer ilave edilir ve çözününceye kadar karıştırılır.

2.2. Bağlayıcı Çözeltisinin Hazırlanması: Uygun büyüklükte bir konteynere saf su alınır. Üzerine povidon ilave edilir ve çözününceye kadar karıştırılır.

2.3. Ön Karıştırma: Deferasiroks, mikrokristalin selüloz tip 101 ve krospovidonun bir kısmı granülatöre yüklenir ve ön karıştırma yapılır.

2.4. Yaş Granülasyon: Basamak 2.1' de elde edilen solüsyon, basamak 2.3' deki toz karışımın üzerine eklenirken karıştırılır. Ardından basamak 2.2' de elde edilen solüsyon, granülatördeki toz karışımın üzerine eklenirken karıştırılır.

2.5. Yoğurma: Bağlayıcı solüsyonu eklendikten sonra belirli bir süre granül oluşumunu sağlamak amacıyla karıştırmaya devam edilir. Karıştırma işlemi bittikten sonra granül kontrol edilir eğer gerekli ise istenen granül elde edilinceye kadar saf su ilave edilerek granülasyona devam edilir.

2.6. Yaş Eleme: Granülasyon sonrasında elde edilen granüller çok büyük ise yaş eleme işlemi uygulanabilir.

3. Kurutma

Elde edilen granüller akışkan yataklı kurutucuya yüklenir ve istenilen nem değerine gelinceye kadar kurutmaya devam edilir.

4. Eleme

Kurutulan granüller uygun boyuttaki elekten elenir.

5. Kaydırıcı Öncesi Karışım

Elenen kuru granüller karıştırıcıya yüklenir. Üzerine elendikten sonra mikrokristalin selüloz tip 102, krospovidonun kalan kısmı ve koloidal silikon dioksit hammaddeleri ilave edilir ve karıştırılır.

6. Final Karışım

Magnezyum stearat elendikten sonra toz karışımın üzerine ilave edilir ve karıştırılır.

7. Tablet Baskı

Final karışım tablet baskı makinesine aktarılır ve belirlenen spesifikasyonlarda tabletler basılır.

8. Kaplama

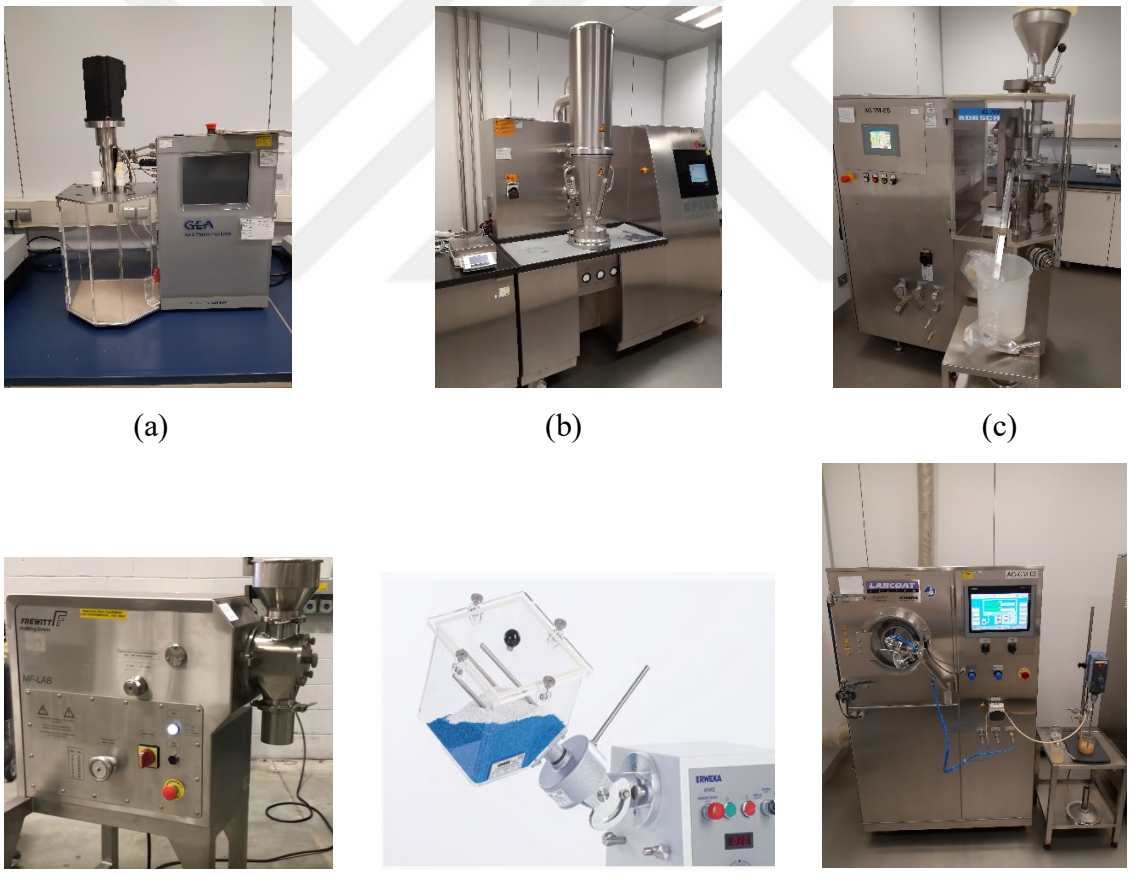
8.1. Kaplama Çözeltisinin Hazırlanması: Uygun büyüklükte bir konteynere saf su alınır. Üzerine hidroksipropil metil selüloz bazlı kaplama hammaddesi ilave edilir ve 45 dakika boyunca karıştırılır. Kaplama prosesi boyunca sürekli karıştırılır.

8.2. Kaplama Prosesi: Çekirdek tabletler kaplama kazanına yüklenir ve spreyleme başlamadan önce ön ısıtma yapılır. Ardından kaplama çözeltisi püskürtülerek istenilen film kaplı tablet ağırlığı elde edilene kadar kaplamaya devam edilir.

8.3. Kurutma: İstenilen film kaplı tablet ağırlığı elde edildiğinde kaplanmış tabletler kazanda yavaş bir hızda döndürülerek kurutulur.

9. Ambalajlama

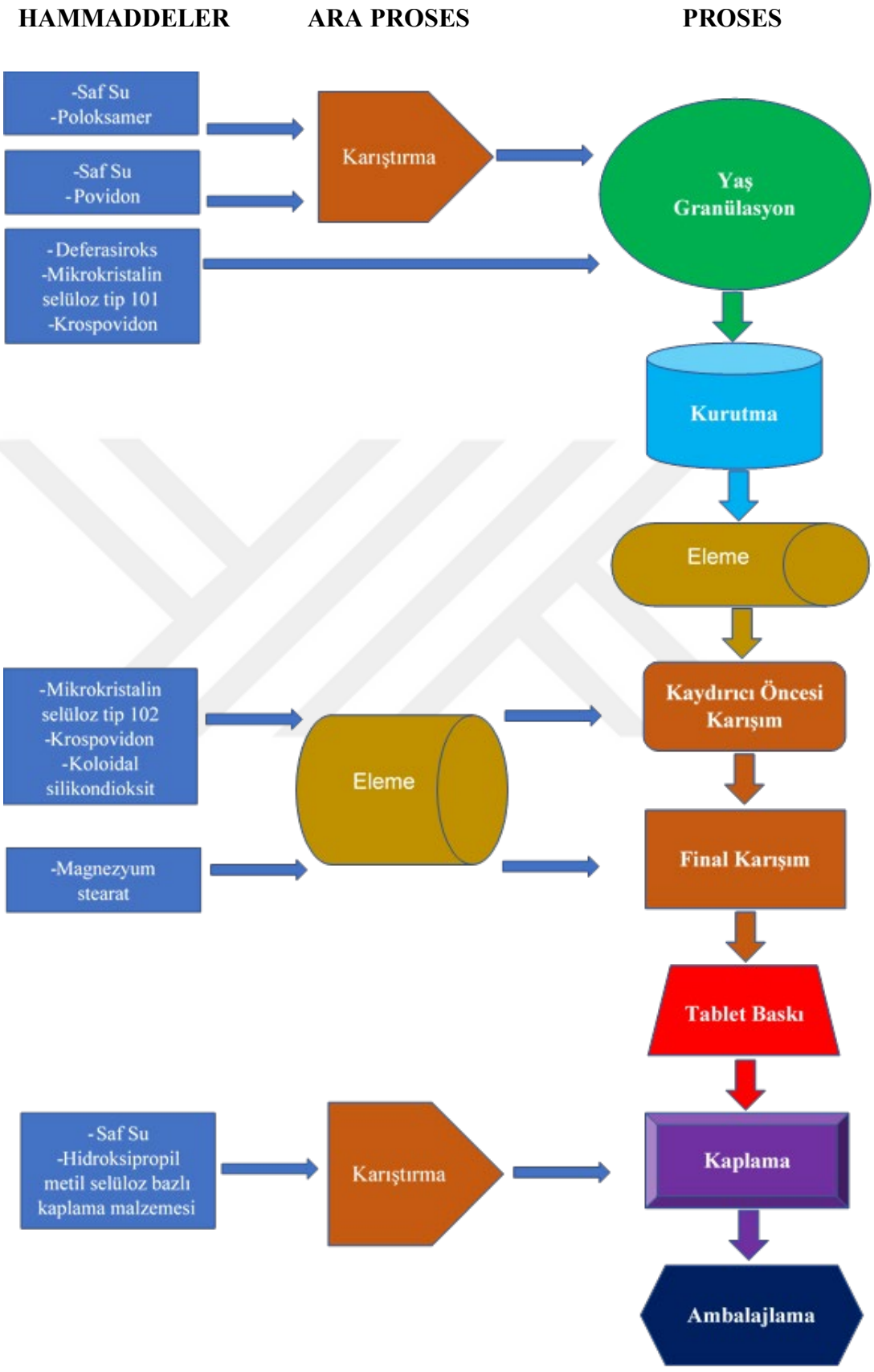
Film kaplı tabletler, PVC/PE/PVDC ve Alüminyum folyo ambalaj malzemeleri ile blisterlenir.



(a) (b) (c)

(d) (e) (f)

Şekil 3.2: Geliştirmede kullanılan üretim ekipmanları. (a) Granülatör (b) Akışkan yataklı kurutucu (c) Döner tablet baskı makinesi (d) Titreşimli eleme makinesi (e) Konik karıştırıcı (f) Kaplama makinesi.



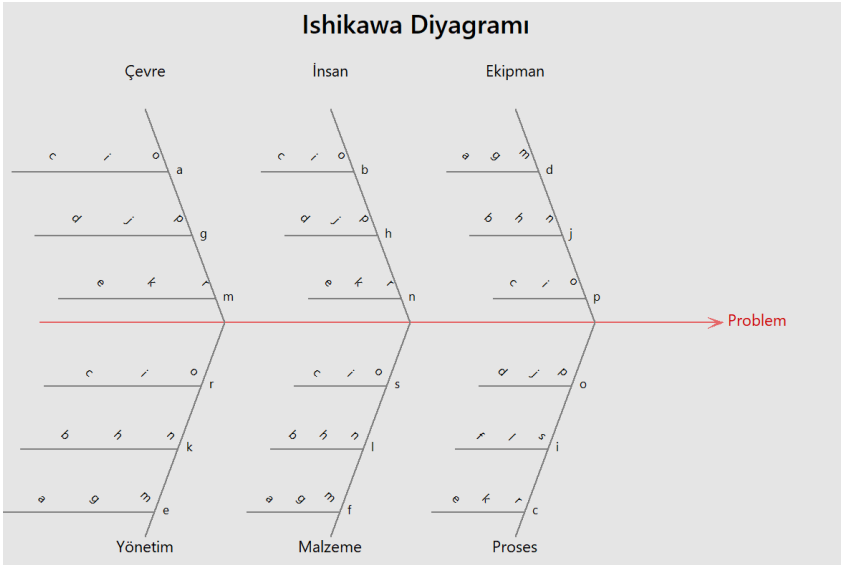
Şekil 3.3: Üretim şeması.

3.2.2. Risk Değerlendirme Çalışmaları

Deferasiroks film kaplı tablet için kritik kalite özellikleri olarak belirlenen dağılma, miktar tayini, içerik tekdüzeliği, çözünme hızı ve safsızlıklar farmasötik geliştirme çalışmaları sırasında incelenecektir. Kritik kalite özelliklerini etkileyen kritik materyal özellikleri ve kritik proses parametreleri risk değerlendirilmesi sonucunda belirlenmiştir. İlk olarak Ishikawa diyagramı yardımıyla bitmiş ürün kalite özellikleri üzerinde etkisi olabilecek bütün malzeme ve ekipman parametreleri sıralanmıştır. Başlangıç risk değerlendirmesi kapsamında formülasyon ve proses parametre değişimlerinden, bitmiş ürüne ait kritik kalite özelliklerinden hangilerinin ne kadar etkilendiği değerlendirilmiştir Ardından hata türü ve etkileri analizi metodu uygulanarak deney tasarımı kapsamında incelenecek olan yüksek risk seviyesindeki parametreler tespit edilmiştir. Bitmiş ürün kritik kalite özelliklerinin yanı sıra üretilebilirlik açısından kritik öneme sahip olan tozun akış ve basılabilirlik özellikleri de risk değerlendirmesi kapsamında hata türü ve analizi metodu ile incelenmiştir.

3.2.2.1. Ishikawa Diyagramı

Ishikawa diyagramı, proseslerde meydana gelen sorunların neden sonuç ilişkisi kurularak belirlenmesi amacıyla kullanılan basit ve kullanışlı bir araçtır [145]. Balık kılçığı diyagramı olarak da bilinen bu araç ile kalite eksiklikleri önlenebilir ve sorunun kaynağına etki eden kritik parametreler belirlenebilir. Ana dallar ve alt dallanmalar, sonuç olarak görülen problem ile nedeni teşkil eden parametreler arasındaki ilişkiyi detaylı bir biçimde göstermektedir. Örnek bir Ishikawa diyagramı aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 3.4: Örnek Ishikawa diyagramı.

Deferasiroks film kaplı tabletin kritik kalite özelliklerini etkileyebilecek bütün olası kritik materyal özellikleri ve kritik proses parametreleri Ishikawa diyagramı yardımıyla belirlenmiştir.

3.2.2.2. Başlangıç Risk Değerlendirilmesi

Ishikawa diyagramında gösterilen kritik materyal özelliklerinin ve kritik proses parametrelerinin dağılma, miktar tayini, içerik tekdüzeliği, çözünme hızı ve safsızlıklar üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda bazı kritik kalite özellikleri, formülasyon ve proses parametrelerinden daha çok etkilendiğinden dolayı farmasötik geliştirme çalışmalarında bütün deneme üretimlerinde sürekli olarak kontrol edilmiştir ve deney tasarımı çalışması ile detaylı olarak incelenmiştir. Diğer kritik kalite özellikleri ise bitmiş ürün analizleri ve stabilite çalışmaları ile kontrol edilmiştir.

Başlangıç risk değerlendirmesi aşağıdaki tabloda belirtilen risk seviyelerine göre etken madde özellikleri, yardımcı maddeler ve üretim metodunda yer alan prosesler için gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.8: Risk sınıflandırması.

Seviye	Risk Tanımı
Düşük	Risk yüksek oranda kabul edilebilir. Detaylı araştırmaya gerek yoktur.
Orta	Risk kabul edilebilir ancak riski elimine etmek için araştırma yapılması gerekebilir.
Yüksek	Risk kabul edilemez. Detaylı araştırma yapmak zorunludur.

3.2.2.3. Hata Türü ve Etkileri Analizi (FMEA)

Hata türü ve etkileri analizi, kompleks bir sürecin daha küçük adımlar halinde incelenmesine olanak veren sistematik bir metot olup kalitenin daha iyi hale getirilmesi, hataların önceden belirlenmesi ve engellenmesi amacıyla kullanılmaktadır [146]. Bu analizle, oluşabilecek hataların türleri, etkileri ve önemlilik dereceleri tayin edilir. Kritik kalite özelliklerinin formülasyon ve proses değişkenlerinden etkilenme dereceleri ve meydana gelebilecek olası etkileri belirlemek amacıyla hata etkisi ve analizi metodu uygulanmıştır.

Risk öncelik sayısı (RÖS), hataların değerlendirilerek öncelik sıralamasına konulması için kullanılan bir parametredir. Bu sayısal parametrenin belirlenmesi için şiddet, hata oluş ihtimali ve saptama puanlarının belirlenmesi gerekmektedir [147].

Şiddet (V): Hatanın ciddiyetini/şiddetini tanımlayan bir parametre olup 1 en düşük, 5 en yüksek dereceleri temsil etmektedir.

Hata Oluş İhtimali (P): Hatanın meydana gelme ihtimalini belirleyen parametre olup 1 en düşük, 5 en yüksek dereceleri temsil etmektedir.
Saptama (S): Hata meydana geldiğinde kontroller ile saptama kolaylığını gösteren parametre olup 1 en kolay, 5 en zor dereceleri temsil etmektedir.

$$RÖS = V\ x\ P\ x\ S \tag{3.1}$$

RÖS değerleri baz alınarak 0-29 arası düşük, 30-59 arası orta, 60 ve üzeri ise yüksek risk seviyesinde değerlendirilmektedir [148].

3.2.3. Deney Tasarımı Çalışmaları

Risk değerlendirme çalışmaları sonrasında risk seviyesi yüksek olarak değerlendirilen formülasyon ve proses parametreleri deney tasarımı kapsamında incelenmiştir. İlk olarak üretilebilirlik çerçevesinde kritik parametrelerin çalışma aralıklarını tespit etmek amacıyla ön deneme üretimleri gerçekleştirilmiştir. Ardından risk seviyesi yüksek olarak belirlenen parametrelerin, kritik kalite özellikleri üzerindeki etkileri Plackett-Burman tasarımından faydalanılarak görüntülenmiştir ve etkisi en fazla olan parametreler belirlenmiştir. Hedeflenen çözünme hızlarına ulaşılabilmesi için yüksek etkiye sahip üç parametrenin tasarım aralıklarının belirlenmesi ve tasarım aralığı içerisindeki optimum değerlerin elde edilmesi amacıyla Box-Behnken deney tasarımı uygulanmıştır. Elde edilen sonuçların doğruluğunu göstermek adına parametrelerin optimum değerleri kullanılarak bir deneme üretimi gerçekleştirilmiştir ve formülasyonun uygunluğu değerlendirilmiştir. Tasarım aralıklarını doğrulamak amacıyla tasarım alanı içerisinde ve dışarısında seçilen noktalara tekabül eden formülasyonlar üretilmiştir ve sonuçlar yorumlanmıştır.

3.2.3.1. Ön Deneme Üretimleri

Deney tasarımı uygulamaları için dikkat edilmesi gereken önemli olan noktalardan birisi girdi değişkenlerinin çalışma aralıklarını belirlemektedir. Tabletlerin basılabilir olması, yapışma eğilimi göstermemesi, kaplama aşamasında ufalanmayacak düzeyde sertliğe sahip olması ve hazırlanan toz karışımının tablet baskı aşamasında huniden akacak seviyede akıcı olması gibi üretilebilirlik gereklilikleri ve yardımcı maddelerin fonksiyonlarına göre kullanım oranları düşünülerek deney tasarım matrisi oluştururken girilecek parametrelerin aralıkları tayin edilmelidir. Aksi halde çözünme hızı, miktar tayini ve dağılma gibi kritik kalite özellikleri

uygun olmasına karşı üretilebilirliği olmayan bir formülasyon geliştirilebilir. Bu tür riskleri ortadan kaldırmak amacıyla ön deneme üretimleri gerçekleştirilmiştir.

3.2.3.2. Plackett-Burman Tasarımı

Risk değerlendirmeleri sonucunda yüksek risk kategorisinde yer alan 11 adet parametrenin çözünme hızı, dağılma ve toz akışı üzerinde etkileri incelenmiştir. Minitab istatistik analiz programı kullanılarak Plackett-Burman tasarımı ile parametrelerin cevap değişkeni üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilecek verilerle hangi parametrelerin anlamlı olarak çözünme hızı ve toz akışını etkilediği görüntülenmiştir. İncelenecek olan faktörler aşağıda sıralanmıştır.

Tablo 3.9: Girdi değişkenlerinin tanımlanması.

Numara	Girdi Değişkenleri	Birim	Minimum Değeri	Maksimum Değeri	Hammadde/Proses Adı
1	Yüzey aktif madde konsantrasyonu (F_1)	%	0.05	0.30	Poloksamer 188 mikro
2	Dağıtıcı konsantrasyonu (F_2)	%	2.0	10.0	Krospovidon
3	Kaydırıcı konsantrasyonu (F_3)	%	1.0	2.5	Magnezyum stearat
4	Glidant konsantrasyonu (F_4)	%	0.2	1.0	Kolloidal silikon dioksit
5	Bağlayıcı konsantrasyonu (F_5)	%	1.0	6.0	Povidon
6	Sıyırıcı hızı (F_6)	rpm	250	500	Yaş granülasyon
7	Parçalayıcı hızı (F_7)	rpm	500	1200	Yaş granülasyon
8	Yoğurma süresi (F_8)	dakika	1	5	Yaş granülasyon
9	Bağlayıcı ekleme süresi (F_9)	dakika	2	6	Yaş granülasyon
10	Etken madde partikül boyutu (F_{10})	µ (mikron)	7	34	Deferasiroks
11	Su seviyesi (F_{11})	%	25	35	Saf su

Su seviyesi, yaş granülasyon prosesinde eklenen toplam su miktarının granülatörün içerisinde yer alan kuru toz karışımına oranı olarak tanımlanmıştır. Yapışmayı önlemek için yeterli oranda granüllerin elde edilmesi ve aşırı ıslanmanın engellenmesi amacıyla uygun olan su seviyesi oranları ön deneme çalışmalarıyla belirlenmiştir.

Plackett-Burman tasarımı kullanılarak deney tasarım matrisi oluşturulmuştur. 11 adet değişkeni inceleyebilmek için 12 adet deney gerçekleştirilmiştir. Minitab programı yardımıyla 11x12 ebatlarında bir matris oluşturulmuştur ve çıktı değişkenleri olarak belirlenen çözünme hızı, dağılma ve toz akışı verileri değerlendirilmiştir. İlgili parametreye ait '–' değeri minimumu, '+' değeri ise maksimum değeri temsil etmektedir.

Tablo 3.10: Plackett-Burman dizaynı ile oluşturulan deney tasarım matrisi.

Deneme No.	F_1	F_2	F_3	F_4	F_5	F_6	F_7	F_8	F_9	F_{10}	F_{11}
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+
3	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+
4	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-
5	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-
6	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+
7	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+
8	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-
9	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-
10	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+
11	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+
12	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-

3.2.3.3. Box-Behnken Tasarımı

Plackett-Burman tasarımı uygulandıktan sonra çözünme hızı ve akış özellikleri üzerinde etkili olan kritik parametreler anlamlılık derecelerine göre sıralanmıştır. Kritik olan parametrelerden dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu ve glidant konsantrasyonu, tasarım aralıklarının belirlenmesi ve optimum değerlerinin bulunması için Box-Behnken deney tasarımı çalışmalarında kullanılmak üzere seçilmiştir. Box-Behnken metodu kapsamında belirlenen 15 adet deneme çalışması için bir tasarım matrisi oluşturulmuştur. 3 adet değişkeni inceleyebilmek için 15 adet deneme üretimi gerçekleştirilmiştir. Minitab istatistiksel analiz programı yardımıyla 3x15 ebatlarında bir matris oluşturulmuştur ve çıktı olarak belirlenen çözünme hızı ve akış verileri değerlendirilmiştir. Çözünme hızı, dağılma ve toz akış özellikleri farklı zamanlarda test edilmiş ve veri analizleri yapılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilerek incelenen kritik parametrelerin cevap değişkenleri üzerindeki ana etkileri ve parametrelerin etkileşimleri sonucunda meydana gelen etkiler tespit edilmiştir.

Tasarım ile belirlenen deneme serileri, tabloda belirtilen parametrelere ait değerler baz alınarak üretilmiştir. Diğer parametreler deneme üretimleri sırasında sabit tutulmuştur.

Tablo 3.11: Box-Behnken dizaynı ile oluşturulan deney tasarım matrisi.

Deneme Seri No.	Bağlayıcı Konsantrasyonu (%)	Dağıtıcı Konsantrasyonu (%)	Glidant Konsantrasyonu (%)
D18	2.5	10.0	0.2
D19	4.0	7.0	0.6
D20	1.0	4.0	0.4
D21	1.0	7.0	0.2
D22	2.5	7.0	0.4
D23	4.0	4.0	0.4
D24	1.0	7.0	0.6
D25	1.0	10.0	0.4
D26	2.5	10.0	0.6
D27	2.5	7.0	0.4
D28	2.5	7.0	0.4
D29	2.5	4.0	0.6
D30	4.0	7.0	0.2
D31	4.0	10.0	0.4
D32	2.5	4.0	0.2

Tablo 3.12: Sabit tutulan parametrelerin değerleri.

Numara	Sabit Parametreler	Birim	Sabit Değerler
1	Yüzey aktif madde konsantrasyonu	%	0.12
2	Kaydırıcı konsantrasyonu	%	1.5
3	Sıyırıcı hızı	rpm	375
4	Parçalayıcı hızı	rpm	850
5	Yoğurma süresi	dakika	3
6	Bağlayıcı ekleme süresi	dakika	4
7	Etken madde partikül boyutu	µ (mikron)	7
8	Su seviyesi	%	30

3.2.3.4. Tasarım Aralığı ve Doğrulama

Girdi değişkenleri için tasarım aralıkları, hedeflenen referans çözünme hızı sonuçları esas alınarak belirlenmiştir. Tasarım aralığı içerisinde yer alan iki nokta ve dışarısında kalan iki nokta seçilerek deneme üretimleri gerçekleştirilmiştir ve çözünme hızı testleri yapılarak sonuçlar referans ürün ile karşılaştırılmıştır. Test edilmiş olan referans ürünün çözünme hızı profili ile geliştirilen formülasyona ait çözünme hızı profilinin birbirlerine benzer olduğunu ispatlamak için istatistiksel benzerlik faktörü olarak tabir edilen f_2 değerinin 50'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir. Bu şekilde, belirlenen tasarım aralıkları doğrulanmıştır.

3.2.3.5. Formülasyon Optimizasyonu

İstenebilirlik (desirability) fonksiyonu ile optimizasyon esasına dayalı olarak çalışan Minitab modülü kullanılarak bağlayıcı konsantrasyonu, dağıtıcı konsantrasyonu ve glidant konsantrasyonu parametrelerinin tasarım aralığı içerisinde yer alan ve hedef çözünme hızı değerlerini sağlayan optimum değerleri tayin edilmiştir.

Optimizasyon çalışmasının ilk adımı olarak Box-Behnken deney tasarımının çıktıları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Regresyon uyumluluk ve model tahmin parametreleri uygun bulunan çözünme hızı modelleri seçilmiştir ve Minitab programının cevap optimizasyonu modülü yardımıyla her bir cevap değişkeni için istenebilirlik indeksi belirlenmiştir. Çoklu cevap değişkenleri için toplam istenebilirlik indeksi değerlendirilmiştir. Hedeflenen çözünme hızı değerleri için en yüksek istenebilirlik değerine ulaşıldığında girdi olarak belirlenen konsantrasyonlar optimum olarak tayin edilmiştir. Ardından bu değerler kullanılarak optimum formülasyon üretimi gerçekleştirilmiştir ve cevap değişkeni olarak test edilen çözünme hızı profilinin hedeflenen referans ürün çözünme hızı sonuçları ile benzerliği karşılaştırılmıştır.

İstenebilirlik indekslerinin hesaplanmasında kullanılan fonksiyonlar hedeflenen cevap değişkenine göre farklılık göstermektedir. Cevap değişkeninin belirli bir sayısal değerinin elde edilmesi için denklem (3.2), minimum değerinin elde edilmesi için denklem (3.3), maksimum değerinin elde edilmesi için (3.4) kullanılmaktadır [149,150]. Her bir cevap değişkeninin istenebilirlik indeksi, en düşük 0 ve en yüksek 1 olacak şekilde hesaplanmaktadır. İstenebilirlik indeksi 1 olduğunda ideal cevap değerinin elde edildiği ve en uygun sonucun bulunduğu; 0 olduğunda ise cevap değişkeni için uygun bir değerin elde edilemediği anlaşılmaktadır.

$$d_i = \begin{cases} \left(\frac{\hat{y}-y_{min}}{U_i-y_{min}}\right)^{b_1}, & y_{min} \le \hat{y} \le U_i, \quad b_1 \ge 0 \\ \left(\frac{\hat{y}-y_{maks}}{U_i-y_{maks}}\right)^{b_2}, & U_i \le \hat{y} \le y_{maks}, \ b_2 \ge 0 \\ 0, & \hat{y} < y_{min} \\ 0, & \hat{y} > y_{maks} \end{cases} \tag{3.2}$$

$$d_i = \begin{cases} 1, & \hat{y} \le U_i \\ \left(\frac{\hat{y}-y_{maks}}{U_i-y_{maks}}\right)^{b_3}, & U_i \le \hat{y} \le y_{maks}, b_3 \ge 0 \\ 0, & \hat{y} \ge y_{maks} \end{cases} \tag{3.3}$$

$$d_i = \begin{cases} 0, & \hat{y} \le y_{min} \\ \left(\frac{\hat{y}-y_{min}}{y_{maks}-y_{min}}\right)^{b_3}, & y_{min} \le \hat{y} \le U_i, \ b_3 \ge 0 \\ 1, & \hat{y} \ge U_i \end{cases} \tag{3.4}$$

Yukarıdaki denklemlerde yer alan d_i terimi bir cevap değişkeninin istenebilirlik indeksini, $\hat{y}$ terimi cevap değişkeni tahminini, y_{min} terimi cevap değişkeninin minimum değerini, y_{maks} terimi cevap değişkeninin maksimum değerini, U_i terimi hedeflenen cevap değişkeni değerini, b_1, b_2 ve b_3 ise fonksiyonların şekil katsayılarını temsil etmektedir.

Çoklu cevap değişkenleri varlığının bir sonucu olarak birden fazla istenebilirlik indeksi mevcudiyetinden dolayı optimizasyon performansının değerlendirilmesi kompozit istenebilirlik değeri göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmektedir. Aşağıda verilen denklem (3.5) ile kompozit istenebilirlik değeri, her bir cevap değişkeni için bulunan istenebilirlik indekslerinin geometrik ortalaması alınarak hesaplanır ve optimizasyonun uygunluğu 0 ve 1 arasındaki değerler ile belirlenir.

D_K terimi, kompozit istenebilirlik değerini ve W_{ω} terimi, cevap değişkenlerinin ağırlık katsayılarını ifade etmektedir.

$$D_K = \left(\prod_{\omega=1}^{u} {d_i}^{W_\omega}\right)^{1/\sum_{\omega=1}^{u} W_\omega} \tag{3.5}$$

3.2.4. Stabilite ve Biyomuafiyet Çalışmaları

Box-Behnken çalışmaları sonucunda elde edilen Deferasiroks 360 mg film kaplı ürününün formülasyonuna ait deneme serisi numuneleri, stabilite çalışması kapsamında farklı nem ve sıcaklık koşullarında şartlandırılan kabinlere belirli bir süre için konulmuştur. Ardından kritik kalite özellikleri dikkate alınarak stabilite analizleri yapılmıştır. Alt dozlar olarak ifade edilen 90 mg ve 180 mg için biyomuafiyet çalışması kapsamında formülasyon stratejisi belirlenerek deneme üretimleri gerçekleştirilmiştir. Üretilen serilerin çözünme hızları analiz edilmiştir ve üst doz olan 360 mg ile karşılaştırılmıştır.

3.2.4.1. Stabilite Çalışması

Geliştirilen ürünün kritik kalite özellikleri, çevresel etmenler maruziyetinde raf ömrü boyunca belirlenen spesifikasyonlarla uyumlu olmalıdır. Stabilite çalışmaları, ürünün kalitesinin raf ömrü boyunca korunduğunu gösterecek şekilde ilgili kılavuzun [151] belirttiği koşullar çerçevesinde yapılmalıdır.

Optimizasyon çalışmaları sonucunda belirlenen formülasyon ile üretilen D33 numaralı Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet serisi ve WP820 seri numaralı Exjade 360 mg film tablet referans ürünü, stabilite çalışmalarında kullanılmıştır. Ambalaj malzemesi olarak alt kısmı alüminyum folyodan üst kısmı üç katmanlı PVC/PE/PVDC malzemesinden oluşan blisterler seçilmiştir. Ambalajlanan numuneler, 40°C sıcaklık ile %75 bağıl nem, 30°C sıcaklık ile %65 bağıl nem ve 25°C sıcaklık ile %60 bağıl nem koşullarında şartlandırılmış stabilite kabinlerine konulmuştur. Stabilite kabinlerine konulmadan önce ve numuneler stabiliteye kaldırıldıktan sonra 6 ay boyunca çeşitli zaman aralıklarında kritik kalite özelliklerini temsil eden miktar tayini, safsızlık ve çözünme hızı analizleri ile görünüş, dağılma, su miktarı ve ortalama tablet ağırlığı gibi fiziksel testler yapılmıştır. Referans ürün ve geliştirilen ürünün stabilite verileri karşılaştırılmıştır ve analiz sonuçlarının belirlenen spesifikasyonlara uygunluğu değerlendirilmiştir.

3.2.4.2. Biyomuafiyet Çalışması

Geliştirilen eşdeğer ürünün referans ürünle aynı etkinliğe sahip olduğunu göstermek adına biyoeşdeğerlik çalışmaları gerçekleştirilmektedir. Aynı etken maddeyi içeren farmasötik olarak eşdeğer olan iki farmasötik ürünün biyoyararlanımları, aynı dozda uygulandıklarında kılavuzda belirlenen limitler [152] içerisinde ise bu iki ürünün biyoeşdeğer olduğu kabul edilir. Hızlı salımlı tabletler ile ilgili biyoeşdeğerlik kılavuzu [152] gereğince birden fazla dozu olan farmasötik ürünlerde dozların kompozisyonları orantısal ise ve lineer farmakokinetik gösteriyorsa biyoeşdeğerlik çalışmasının sadece en üst doza uygulanması yeterli olmaktadır. Alt dozların üç farklı ortamdaki çözünme hızları biyoeşdeğerlik dozu ile karşılaştırılarak biyomuafiyet kapsamında değerlendirilebilir. Bu bağlamda, farmasötik geliştirme aşamasında biyoeşdeğerlik çalışması gerçekleştirilmeden önce alt dozlar ile üst dozun çözünme hızları karşılaştırılmalıdır. Alt dozların biyomuafiyeti için aşağıda belirtilen genel koşullar sağlanmalıdır.

- Bütün dozlar aynı üretim metodu ile üretilmelidir.
- Bütün dozların kalitatif kompozisyonları aynı olmalıdır.
- Dozların kompozisyonları kantitatif olarak orantısal olmalıdır. Çekirdek tablet içerisindeki etken madde ve yardımcı maddelerin tablet ağırlığına oranları aynı olmalıdır. Kantitatif bazı farklılıklar ilgili kılavuzda [152] belirtilen şartlarda kabul edilebilmektedir.
- 0.1 N HCl (pH 1.2), pH 4.5 ve pH 6.8 çözünme ortamlarında biyoeşdeğerlik dozu ile alt dozların benzer in-vitro çözünme hızı profillerine sahip olması gerekmektedir. Çözünme hızının 15.dakikada %85 ve üzerinde olmadığı bütün ortamlarda benzerlik faktörü 50 ve üzerinde olmalıdır.

Deferasiroks film kaplı tablet ürünü, katlı doz formülasyon stratejisi uygulanarak geliştirilmiştir. Bütün dozlar, aynı kalitatif kompozisyonda olup aynı üretim metodu ile üretilmiştir. Çekirdek tabletteki etken madde ve yardımcı madde konsantrasyonları aynı tutularak tablet ağırlıkları dozlarla doğru orantılı olacak şekilde belirlenmiştir.

Biyoeşdeğerlik dozu olan 360 mg ile 90 mg ve 180 mg alt dozlarının çözünme hızı profillerinin karşılaştırılması amacıyla bütün dozların çözünme hızı analizleri, 0.1 N HCl, pH 4.5 asetat tamponu, pH 6.8 fosfat tamponu çözünme ortamlarında ve ayrıca pH 8.0 borat tamponu ortamında gerçekleştirilmiştir. In-vitro çözünme hızı sonuçları biyomuafiyete uygunluk çerçevesinde değerlendirilmiştir.

3.2.5. Kontrol Stratejisi

Hedef ürün kalite profiline uygun olarak geliştirilen ürünün kalitesinin devamlı korunması ve iyileştirilmesi amacıyla hammaddelerin kritik özellikleri ile ilgili spesifikasyonları, proses esnasındaki ve sonrasındaki testleri, proses parametrelerinin çalışma aralıklarını ve bitmiş ürün spesifikasyonlarını kapsayan bir kontrol stratejisi oluşturulmuştur. Stabil bir proses elde edebilmek için kontrol alanı tasarım alanı içerisinde kalacak şekilde tasarlanmalıdır [18]. Bu nedenle kontrol stratejileri tasarlanırken, deney tasarımı çalışmaları sonucunda belirlenen tasarım alanı ve etken madde, yardımcı maddeler ve üretim metodunda yer alan her bir proses için yapılmış olan risk değerlendirme çalışmaları göz önünde bulundurulmuştur.

3.3 TEST VE ANALİZ METOTLARI

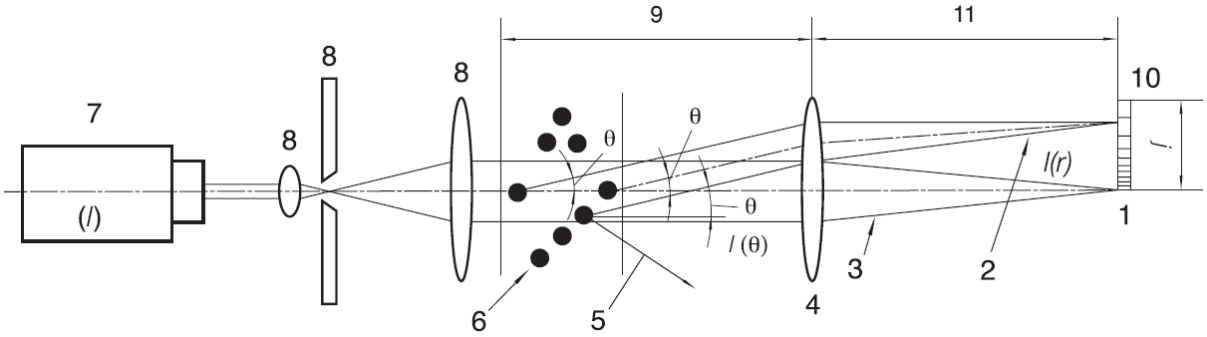
Deferasiroks film kaplı tablet ürününün geliştirilmesi sırasında kullanılan testler ve metotlar ile ilgili bilgiler bu bölümde paylaşılmıştır. İlaçların kalite kontrolü ve geliştirilmesi ile ilgili monograflarda, kılavuzlarda ve literatürlerde yer alan metotlarla analizler ve testler gerçekleştirilmiştir.

3.3.1. Partikül Boyutu Dağılımı Testi

Deferasiroks etken maddesinin partikül boyutu dağılımı lazer difraksiyon testiyle, üretimde ara ürün olarak hazırlanan toz karışımının partikül boyutu dağılımı ise elek testiyle tayin edilmiştir.

3.3.1.1. Lazer Difraksiyon Testi

Deferasiroks etken maddesinin partikül boyutu dağılımı, lazer difraksiyon (kırınım) prensibi ile çalışan Malvern Mastersizer 2000 cihazıyla analiz edilmiştir. Partiküllerin üzerine ışın gönderilir ve çarpan ışınlar kırılarak yansırlar [153]. Yansıyan ışınlar bir mercekte toplanır ve dedektörler vasıtasıyla sayısal bir veriye dönüştürülür. Partikül boyutu büyük olduğu zaman düşük kırılma açısı, partikül boyutu küçük olduğunda ise büyük kırınım açısı ölçülür. Aşağıdaki şekilde lazer difraksiyon enstrümanı düzeneği gösterilmiştir.



Şekil 3.5: Lazer difraksiyon enstrümanı düzeneği [153]. (1) Dedektör (2) Saçılan ışın (3) Direkt ışın (4) Fourier lensi (5) Lenste toplanamayan saçılan ışın (6) Partikül grubu (7) Işık kaynağı lazeri (8) Işın proses birimi (9) Lens çalışma mesafesi (10) Çoklu element dedektörü (11) Lens odak mesafesi.

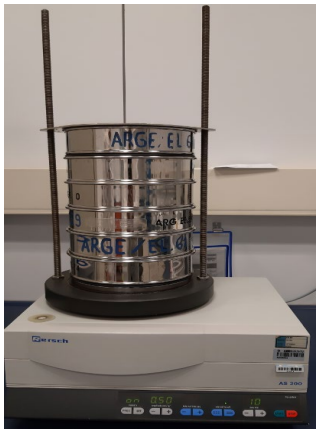
Deferasiroks etken maddesinin partikül boyutu dağılımının Malvern Mastersizer 2000 cihazı ile analiz edildiği kuru test metoduna ait bilgiler ve parametreler aşağıdaki tabloda detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 3.13: Lazer difraksiyon analizi metodu.

Parametreler	**Değerler**
Numune birimi	Scirocco A
Aralık	0.020-2000 mm
Analiz modeli	Genel amaçlı
Hesap hassasiyeti	Normal
Partikül şekli	Düzensiz
Refraktif indeks	1.50
Absorbsiyon	0.1
Ölçüm zamanı	12 saniye
Arka plan ölçüm zamanı	12 saniye
Hava basıncı	1.0 bar
Vibrasyon	% 70
Kararma	Minimum % 1
Kalıntı	Maksimum %1

3.3.1.2. Elek Testi

Deferasiroks film tablet üretimi sırasında ara ürün olarak elde edilen toz karışımının partikül boyutu dağılımı analizleri Retsch AS 200 cihazı kullanılarak elek testi ile gerçekleştirilmiştir. Mekanik olarak uygulanan titreşim ile gerçekleştirilen elek testi 75 mikrondan daha büyük partikül boyutuna sahip tozların analizleri için uygundur [154]. Daha küçük partikül boyutuna sahip tozlar lazer difraksiyon testi ile analiz edilmelidir.



Şekil 3.6: Titreşimli eleme testi cihazı Retsch AS 200.

Çeşitli gözenek boyutlarına sahip olan tel örgülü elekler en büyük boyut en üstte en küçük boyut en altta olacak şekilde yukarıdan aşağıya doğru dizilir. Ardından mekanik olarak titreşim uygulanarak önceden tartılan tozun ne kadarının daha büyük partikül boyutundaki tozu tutan üst eleklerde kaldığı, ne kadarının ise daha küçük partikül boyutundaki kısmı tutan alt taraftaki eleklerde kaldığı belirlenir.

850 µ, 710 µ, 500 µ, 355 µ, 200 µ ve 90 µ boyutlarındaki elekler yukarıdan aşağıya doğru dizilmiştir. Test edilecek tozdan 50 gram tartılıp eleklerin en üst kısmına konulmuştur. Eleklere 10 dakika boyunca 50 rpm hız ile titreşim uygulanmıştır. Ardından elekler cihazdan alınıp her bir elek üzerinde kalan toz tartılarak toplam ağırlığa oranlanmıştır. Böylece tozun partikül boyutu dağılımı elde edilmiştir.

3.3.2. Tozun Fiziksel Testleri

Ara ürün olarak hazırlanan toz karışımının tablet baskı aşaması öncesinde akış özelliklerini ve basılabilirliğini görmek amacıyla gerçekleştirilen testlerdir.

3.3.2.1. Yığın Yoğunluk

Yığın yoğunluk, sıkıştırılmamış toz numunesinin ağırlığının hacmine oranı olarak ifade edilir ve toz partiküllerinin yoğunluğunun yanı sıra partiküllerin diziliş ve şeklinden kaynaklı olarak oluşan boşlukları da içermektedir. Avrupa farmakopesinin 2.9.34 monografında [155] belirtildiği gibi 100 gram toz karışımı 250 ml hacimdeki ölçü skalasına sahip silindire sıkıştırılmadan konulmuştur ve skaladan tozun hacmi okunmuştur. Ardından aşağıdaki formüle göre yığın yoğunluk hesaplanmıştır.

$$\rho_b = \frac{m}{V_0} \tag{3.6}$$

ρ_b yığın yoğunluğu (g/ml), m ağırlığı ve V_0 başlangıçta ölçülen hacmi temsil etmektedir.

3.3.2.2. Sıkıştırılmış Yoğunluk

Sıkıştırılmış yoğunluk, ölçülü silindirin içerisinde bulunan tozun mekanik vuruşlarla sıkıştırılması sonucunda partiküller arasında boşluğun azaltılmasıyla elde edilen arttırılmış yığın yoğunluktur. Avrupa farmakopesinin 2.9.34 monografında [155] yer aldığı gibi ilk olarak yığın yoğunluk ölçümü ilk hacim okunarak yapılır. Ardından sırasıyla 10, 500 ve 1250 vuruş gerçekleştirilerek hacim değişimleri kontrol edilir. 500 vuruşta okunan hacim ile 1250 vuruşta okunan hacim arasındaki fark 2 ml'den az ise vuruş sayısı 1250 vuruş olarak belirlenir. Aradaki hacim farkı 2 ml'den fazla olduğu takdirde vuruş sayısı arttırılarak teste devam edilir.



Şekil 3.7: Sıkıştırılmış yoğunluk testi cihazı Erweka SVM 102.

Yığın yoğunluğu belirli olan toz numunesinin hacmi, Erweka SVM 102 cihazıyla 1250 vuruş uygulandıktan sonra ölçülmüştür ve aşağıdaki denkleme (3.7) göre hesaplanmıştır.

$$\rho_t = \frac{m}{V_t} \tag{3.7}$$

ρ_t yığın yoğunluğu (g/ml), m ağırlığı ve V_t sıkıştırılmış hacmi temsil etmektedir.

3.3.2.3. Hausner Oranı ve Basılabilirlik İndeksi

Partiküller arasındaki etkileşim, tozun yığın ve sıkıştırılmış yoğunluklarını etkilediği için bu yoğunlukların oranları bu etkileşimin ne kadar önemi olduğu hakkında bilgi vermektedir. Hausner oranı ve basılabilirlik indeksi (Carl indeksi), yığın yoğunluk hesaplanırken kullanılan tozun başlangıçtaki hacmi ile sıkıştırılmış hacminin karşılaştırılması ile elde edilen parametrelerdir. Tozun akış özelliklerini tanımlayan ve aynı zamanda tozun partiküller arası etkileşime bağlı olarak basılabilirliğini de gösteren parametrelerdir ve sırasıyla (3.8) ve (3.9) denklemleri ile ifade edilir [154].

$$Hausner\ Oranı = \frac{V_0}{V_t} \tag{3.8}$$

$$Carl\ İndeksi\ (\%) = \frac{100\ (V_0 - V_t)}{V_0} \tag{3.9}$$

Hausner oranı sıkıştırılmış hacmin yığın yoğunluğa oranıdır. Basılabilirlik indeksi, yığın hacmi ile sıkıştırılmış hacim arasındaki farkın yığın hacme oranının 100 ile çarpımı sonucu elde edilen değerdir. Elde edilen sayısal değerlerin, tozun akış özelliği hakkında verdiği bilgi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 3.14: Hausner oranı ve basılabilirlik indeksi ile tozun akış özelliklerinin belirlenmesi [155].

Basılabilirlik İndeksi (%)	Akış Karakteri	Hausner Oranı
1-10	Mükemmel	1.00-1.11
11-15	İyi	1.12-1.18
16-20	Orta	1.19-1.25
21-25	Geçer	1.26-1.34
26-31	Kötü	1.35-1.45
32-37	Çok kötü	1.46-1.59
>38	Aşırı kötü	> 1.60

3.3.2.4. Yığın Açısı

Yığın açısı, partiküller arası sürtünmeye ve dirence bağlı olarak katıların akış özelliklerini tanımlamak için kullanılan bir parametredir. Yığın açısı test sonuçları, uygulanan test metoduna bağlı olarak farklılık göstermektedir. Konik yapı oluşurken tozun ayrışması, sıkışması veya havalanması deney sırasında karşılaşılan zorluklardır [156].

Gerçekleştirilen yığın açısı analizlerinde 50 gram toz numunesi alınmıştır ve huninin üzerinden beslenmiştir. Erweka GTB cihazı kullanılarak belirli bir miktardaki numunenin huniden akış hızı g/s cinsinden hesaplanmıştır. Tozun huniden akış zamanı ile numune ağırlığı verileri kullanılarak aşağıdaki formül ile yığın açısı hesaplanmıştır. Toz akışının kötü olduğu durumlarda istenilen hızda ayarlanabilen karıştırıcı kullanılarak test tekrarlanabilmektedir.

$$Yığın\ Açısı\ (\alpha) = arctan(ağırlık/zaman) \tag{3.10}$$



Şekil 3.8: Yığın açısı testi cihazı Erweka GTB.

Tablo 3.15: Yığın açısı ile tozun akış özelliklerinin belirlenmesi [155].

Yığın Açısı (°)	Akış Karakteri
25-30	Mükemmel
31-35	İyi
36-40	Orta
41-45	Geçer
46-55	Kötü
56-65	Çok kötü
>66	Aşırı kötü

Orta olarak nitelendirilen yığın açısına sahip bir toz karışımı herhangi bir yardıma gerek olmadan akabilir. Geçer olarak nitelendirilen toz hunide askıda kalabilir ve karıştırma veya titreşim desteği gerekebilir. Kötü akış karakterine sahip toz için kesinlikle karıştırma ve titreşim uygulanarak akış testi gerçekleştirilmelidir.

3.3.3. Nem Tayini Testi

Kısa bir sürede sıcaklığı arttırabilen halojen ısıtma sistemine ve %0.001'lik tartım hassasiyetine sahip Mettler Toledo HG 63 nem tayini cihazı kullanılarak kurutma aşamasında granüllerin nem değerleri tayin edilmiştir. Hedef nem değerine ulaşıldığında akışkan yataklı kurutucu ile gerçekleştirilen granüllerin kurutma işlemi sonlandırılmıştır.



Şekil 3.9: Nem tayini cihazı Mettler Toledo HG 63.

İlk olarak yuvarlak şekildeki alüminyum kap cihaza yerleştirilmiştir ve 2 gram numune bu haznede tartılmıştır. 105 °C sıcaklıkta sabit ağırlık metodu uygulanarak test gerçekleştirilmiştir. Sabit ağırlık metodu, belirli bir derecede ısı uygulanarak uzaklaştırılan su miktarının sabit kaldığı noktada testin sonlandırıldığı metottur. Örneğin, 2 gram numunede bulunan 0.02 gram su buharlaştırıldığında ve geriye kalan 1.98 gram ağırlık 30 saniye boyunca sabit olarak kaldığında test sonlandırılır ve nem miktarı % 1.0 a/a olarak tayin edilir.

3.3.4. Sertlik Testi

Tablet baskı prosesi sırasında tabletlerin sertlik değerlerini ölçmek amacıyla gerçekleştirilen bir testtir. Sertliği ölçülecek olan tabletler bir tarafı sabit diğer tarafı hareketli olan metal ağızların arasına yerleştirilir. Ağızların düz yüzeyleri hareket yönüne dik konumdadır ve hareketli metal ağız tableti sabit yüzeye doğru ittirerek bir güç uygular ve tableti kırar [158]. 10 adet tablet her defasında aynı pozisyonda metal yüzeyler arasında yerleştirilmiştir ve ölçüm alınmıştır. Ardından ortalama sertlik değeri kayıt edilmiştir. Sotax HT 100 cihazı ile de sertlik ölçümleri yapılabilmektedir.



Şekil 3.10: Sertlik cihazı Copley TBF 1000.

3.3.5. Ağırlık, Uzunluk ve Kalınlık Testi

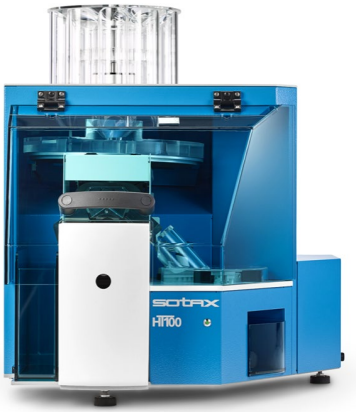
Tablet baskı ve kaplama prosesleri sırasında tabletlerin ağırlıkları, uzunlukları ve kalınlıkları Sotax HT 100 cihazı ile test edilmiştir. Tabletlerin hedeflenen ağırlık limitleri içerisinde basılmaları ve kaplanmaları miktar tayini uygun olan ürün elde etmek için son derece önemlidir. Bunun yanı sıra, hedef kalite profilinde belirlenen ölçülere ve ambalajlama işlemi sırasında kullanılan kalıba uygun uzunlukta ve kalınlıkta tabletlerin üretilmesi gerekmektedir. Tabletlerin uzunluklarını ve derinliklerini belirleyen temel unsurlar, tablet baskı zımbalarının ölçüleri ve kaplama sırasında oluşturulan film kaplamanın miktarıdır. Tablete uygulanan baskı kuvveti ile tabletin kalınlığı değişmekte olup tabletin sertliği arttıkça kalınlığı ters orantılı olarak azalmaktadır.

Ağırlık testleri, tabletlerin ortalama ağırlığı ve ağırlık tekdüzeliği ile ilgili yayınlanan Avrupa farmakopesindeki 2.9.5 monografına [159] uygun olarak gerçekleştirilmiştir. 20 adet tabletin ağırlıkları, uzunlukları ve kalınlıkları ölçülmüştür ve aşağıdaki tabloda her bir hedef ortalama ağırlık için belirlenen limit göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir. Test edilen 20 adet tabletten yalnızca 2 tanesinin ağırlığı, belirlenen limitin üst noktası veya alt noktası ile bu noktaların iki katı kadarına tekabül eden değerlerin arasında yer alabilir. Aksi takdirde ürünün spesifikasyon dışı ağırlık değerlerine sahip olduğu sonucuna varılmaktadır.

Tablo 3.16: Çekirdek ve kaplı tablet ağırlıklarının limitleri [159].

Ortalama Ağırlık	Sapma (%)
80 mg ve daha az	10
80 mg'dan fazla 250 mg'dan az	7.5
250 mg ve fazlası	5

Sotax HT 100 cihazına hedef tablet ağırlığı ve hedef uzunluk değerleri girilmiştir. Ardından Avrupa farmakopesinin 2.9.5 monografında belirtilen limitlerin uygulanacağı bilgisi dahil edilmiştir. Tablet ağırlığı 250 mg'dan fazla olduğu için ortalama ağırlık limiti ± %5.0 olarak belirlenmiştir. 20 adet tabletten en fazla iki adet tabletin ± %10.0 limitine kadar sapması kabul edilmiştir. Cihazın üst kısmında yer alan besleme hunisine 20 adet tablet yerleştirilmiştir. Dönen bant üzerinde hareket eden tabletler ilk olarak sırayla keseli hassas terazide tartılmıştır ve aşağı kısımda bulunan döner bölmeli çarka aktarılmıştır. Burada tabletlerin sırasıyla kalınlıkları, uzunlukları ve sertlikleri hareketli metal parçalar vasıtasıyla ölçülmüştür.



Şekil 3.11: Sotax HT 100.

3.3.6. Aşınma Testi

Aşınma testi, çekirdek tabletlerin döner mekanik kuvvete maruz bırakıldığında ufalanma veya kırılma eğilimlerini görmek amacıyla yapılmaktadır. Kaplı olmayan çekirdek tabletlerin aşınma değerleri tablet baskı prosesi sırasında ve sonrasında kontrol edilmektedir. Özellikle düşük baskı kuvveti uygulanarak basılan tabletlerin sertlik değerleri düşük ve dolayısıyla aşınma eğilimi daha yüksek olmaktadır. Tabletler, kaplama prosesi sırasında dönme hareketinin etkisiyle kazan içerisinde birbirlerine ve metal yüzeylere çarpmaktadır. Yeterince sert olmayan tabletler kaplama kazanı içerisinde ufalanabilmektedir veya kırılabilmektedir. Bu nedenle aşınma testi kaplama prosesi öncesinde gerçekleştirilmesi gereken önemli bir testtir.



Şekil 3.12: Aşınma cihazı Erweka TAR.

Avrupa farmakopesinin 2.9.7 monografına [160] uygun olarak test edilecek tabletlerin ağırlığı 650 mg'dan daha düşük olduğu için 6.5 g civarında numune tartılarak plastikten yapılan yuvarlak haznelere konulmuştur. Erweka TAR cihazına bağlı hazne toplamda 100 dönüş olacak şekilde 4 dakika boyunca dakikada 25 devir hızı ile döndürülmüştür. Ardından tabletler hazneden çıkarılarak yüzeyleri kontrol edilmiştir ve ardından tartılmıştır.

İlk tartım ile son tartım arasındaki fark hesaplanarak ilk tartıma oranlanmıştır. Aşınma spesifikasyonu ilgili monografa [160] göre maksimum %1.0 a/a olarak belirlenmiştir.

3.3.7. Dağılma Testi

Oral olarak uygulanan hızlı salımlı tabletler için dağılma süresi kritik bir özelliktir. Dağılma, çözünme sürecinin ilk adımı olarak belirli bir süre içerisinde gerçekleşmelidir. Dağılma süresindeki olası uzamalar çözünme hızını da etkileyeceğinden dolayı geliştirme ve üretim aşamalarında kontrol edilmelidir. Avrupa farmakopesi 2.9.1 monografına [161] uygun olarak çekirdek tablet 15 dakikada, hızlı salım film kaplı tabletler 30 dakika içerisinde dağılmalıdır. Uzatılmış salımlı ve çiğneme tabletler için dağılma önemli olmadığından dolayı ilgili farmakopelerde bu dozaj formları için dağılma testleri yer almamaktadır.

Dağılma süresi, sıcaklık probu, ısıtmalı su banyosu, banyo içerisindeki bölmelere yerleştirilen iki adet 1 litrelik beher, beherlerin içerisine yerleştirilen 2 adet sepetten oluşan Sotax DT2 cihazı ile test edilmektedir. Sepetlerin içerisinde tabletlerin içerisine konulduğu cam silindirler ile çevrelenen 6 adet altı delikli bölme bulunmaktadır. Aşağı yukarı yönde hareket eden kollar vasıtasıyla sepetler belirli sıcaklıktaki su ile doldurulan beherlerin içerisine daldırılıp çıkarılmaktadır. Test sırasında suyun yüzeyine çıkan tablet ve kapsüller için diskli dağılma metodu tercih edilmektedir. Cam silindirlerin üzerine tabletlerin bölme içerisinde tutulmasını sağlayan diskler konularak test gerçekleştirilmektedir. Tabletlerin yoğunluğu ve dağılma türüne göre diskli veya disksiz metot kullanılabilir.

Tablet tamamıyla yok olup herhangi bir kalıntı olmadığında, ıslanmamış parça içermeyen yumuşak bir kalıntı olduğunda veya kaplı tabletin sadece film kaplamasının kaldığı durumlarda dağılmanın tamamlandığı kabul edilmektedir [161].



Şekil 3.13: Dağılma cihazı Sotax DT2.

İlk olarak beherler, içerisine daldırılacak sepetlerin alt kısmı su yüzeyinin en az 15 mm aşağısında kalacak şekilde 800 ml kadar su ile doldurulmuştur. Isıtmalı su banyosu ile beher içerisindeki su ısıtılmıştır ve sıcaklık 37 °C'ye getirilmiştir. 6 adet tablet sepetlerdeki bölmelere konularak disk kullanılmadan dağılma testi gerçekleştirilmiştir. Tabletlerin dağılıp dağılmadıkları görsel olarak kontrol edilmiştir ve bütün tabletler kalıntı olmadan dağıldığında test sonlandırılmıştır. Tabletlerin dağılma süreleri kayıt edilmiştir.

3.3.8. X-Işını Kırınımı Analizi

Kristal yapıların kendilerine özgü karakteristik X-ışını kırınım dağılımı vardır. Bu kırınım dağılımı, sonsuz boyuttaki kristal kesitler meydana gelmiş rastgele yönelmiş kristal tozlardan elde edilir. Tozun kırınım deseni incelenerek çeşitli bilgilere ulaşılabilmektedir. Örneğin, birim hücrenin geometrisi ve büyüklüğüne göre kırınım çizgilerinin açısal pozisyonu; atomun türü ve dizilişine göre kırınım çizgilerinin yoğunluğu; enstrümanın çözünürlüğüne, kristalin boyutuna ve türün kalınlığına göre difraksiyon çizgilerinin profili bilgileri türetilmektedir [162].

X-ışını kırınımı, atomun elektron bulutu ile X-ışınları arasındaki etkileşim sonucunda ortaya çıkmaktadır. Atomik dizilime göre saçılan X-ışınlarından girişimler ortaya çıkmaktadır. Genel olarak X-ışını kırınımı deneyleri, X-ışını kaynağı, ışın optiği, açı ölçer, dedektör ve veri analiz sistemlerinden oluşan toz difraktometreleri ile gerçekleştirilir [162].



Şekil 3.14: XRD cihazı Rigaku Ultima IV.

Karakteristik bir X-ışını kırınım desenine sahip deferasiroks etken maddesinin polimorf yapısının, formülasyon ve proses değişikliklerinden etkilenmeyerek üretim prosesi boyunca ve bitmiş üründe stabil olarak kaldığını göstermek amacıyla XRD cihazı Rigaku Ultima IV ile analizler gerçekleştirilmiştir.

Cihaz, bakır anodu ile 1.54 Å dalga boyunda veya molibden anodu ile 0.71 Å dalga boyunda çalışabilmektedir ve ani sıcaklık değişimlerini kontrol etmek için kullanılan soğutma sistemine sahiptir. Açı ölçer, dört farklı pozisyonda yer alan ayırt edici, dağıtıcı, alıcı ve monokromatör alıcı kesitlerine sahiptir. Her bir kesitin aralığı mm veya derece cinsinden ifade edilmektedir. Geniş kesit aralıkları, daha fazla ışın şiddeti ve daha düşük çözünürlük sağlamaktadır. Özellikle numune küçük olduğu durumlarda tercih edilmesi gereken dar kesit aralıkları daha düşük ışın yoğunluğu ve daha yüksek çözünürlük sağlamaktadır [163].

Numuneyi analiz etmeden önce ilk olarak soğutma suyu miktarı ve 70° F civarında olması gereken suyun sıcaklığı kontrol edilmiştir. Vakum pompaları açılmıştır. Tüp kulesi içerisindeki basınç 10^{-4} pascal veya daha düşük olduğunda X-ışınları açılmalıdır. Numune haznesinin üzerindeki ışığın yanıp yanmadığı kontrol edildikten sonra radyasyon kapağı kapatılmıştır. Ardından anot rotasyonu açılmıştır. Tüp voltajı ve tüp akımı sırasıyla 20 kV ve 10 mA değerlerine getirilmiştir. XG kontrol sisteminde X-ışını açık pozisyonuna getirilmiştir. 5 dakika akım ve voltajın stabil hale gelmesi beklenmiştir.

Tüpün voltajı her bir adımda 10 saniye bekleyerek 10 kV'den 45 kV'ye yükseltilmiştir. Tüpün içerisindeki basınç değişimi gözlemlenmiştir. Ardından akım, her bir adımda 10 saniye bekleyerek 10 mA değerinden 40 mA'ya yükseltilmiştir. Tartılan 1 mg kadar numune cihaza yüklenmiştir ve aşağıdaki tabloda sunulan analiz metoduna ait parametreler kullanılarak X-ışını kırınım analizi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.17: X-ışını kırınım analizi metodu.

Parametreler	Değerler
X-ışını	Bakır/45 kV/ 40 mA
Açı ölçer	185 mm
Filtre	Kullanılmadı.
I.Monokromatör	Kullanılmadı.
C.Monokromatör	Sabit (U4)
Ayırt edici kesit (DivSlit)	1 derece
Dağıtıcı kesit (SctSlit)	1 derece
Alıcı kesit (RecSlit)	0.3 mm
Monokramatör Alıcı Kesit (MonRecSlit)	Kullanılmadı.
Tarama modu	Sürekli
Tarama hızı	1.0000 derece/dakika
Numune aralığı	0.0170 derece
Tarama ekseni	2 Theta/Theta
Tarama aralığı	2.5000- 40.0020 derece
Theta açısı sapması	0.0000 derece

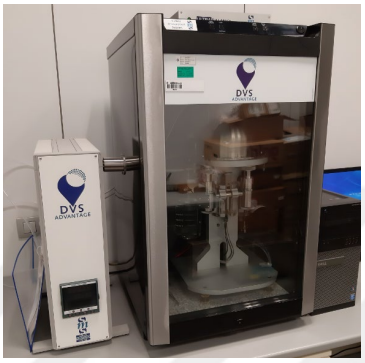
3.3.9. Dinamik Buhar Sorpsiyonu (DVS) Analizi

Dinamik buhar sorpsiyonuyla izotermal koşullarda farklı nem değerlerinde şartlandırılmış gazın numune ile teması sağlanarak gravimetrik olarak nem sorpsiyonu ve desorpsiyonu ölçülmektedir. Çıktı olarak nem sorpsiyon izotermleri üretilerek denge nem içeriği ve su aktivitesi arasındaki ilişki incelenmektedir [164].

Dinamik buhar sorpsiyonu cihazı, gazın akış hızının ayarlandığı kontrol ediciyi, gazın nemlendirildiği iklimlendiriciyi, numune haznesini, hassas mikro tartıyı, fırını ve grafiklerin üretilerek verilerin işlendiği yazılımı içermektedir [165]. Mikro tartı, referans ile karşılaştırmalı olarak numunenin belirli nem değerine sahip gaza maruziyeti sonrasında soğurduğu nemi hassas bir biçimde ölçmektedir. Numune haznesi, iklimlendirici, mikro tartı ve numune haznesini içerisinde barındıran istenilen sıcaklıkta izotermal koşulun sağlandığı kapalı sistem, fırın olarak adlandırılmaktadır.

Ortamın sabit sıcaklık değeri 5-60 °C arasında ayarlanabilmektedir. Mikro tartının tartım hassasiyeti 10 milyonda bir olup en küçük ağırlık değişimlerini dahi rahatlıkla tespit edebilmektedir.

İstenilen buhar basınçları kuru gaz ile doygun gaz akışlarının doğru oranda karıştırılması ile elde edilmektedir. Optik buhar sensörleri ve sıcaklık probları numunenin hemen yanında ölçüm almak ve sistem performansını değerlendirmek adına yerleştirilmiştir.



Şekil 3.15: DVS Advantage cihazı.

Gerçekleştirilen deneme üretimlerine ait final toz karışımlarının ve optimum formülasyon ile üretilen film kaplı tabletin nem sorpsiyon kapasitelerini ölçmek amacıyla dinamik buhar sorpsiyonu (DVS) analizleri yapılmıştır. Ürünlerin saklama koşulları ve neme karşı hassasiyetleri konusunda bilgi vermektedir. Nem tutma kapasitesi yüksek bir final karışım uygun nem koşulunda saklanmadığı takdirde tablet baskı aşamasında tabletin yüzeyinde yapışma, istenilen sertlik değerlerini elde edememe gibi sorunlar meydana gelebilmektedir. Film kaplı tabletlerde artan nem değerlerine bağlı olarak, polimorf yapısı ve geçirgenliği değişebilir; tabletin ağırlığı artabilir; sertlikleri ve dağılma süreleri düşebilir; hidrolize bağlı olarak degredasyon gözlemlenebilir [165].

Analize başlamadan önce Cahn mikro tartı kontrol ünitesi, DVS kontrol ünitesi ve fırın sistemi aktif hale getirilmiştir. Taşıyıcı gaz olarak kullanılan hava beslemesi açılmıştır ve basınç 1 bar değerine ayarlanmıştır. DVS yazılımı çalıştırılmıştır. Yoğuşmayı engellemek amacıyla başlangıç aşamasında kısmi basınç her zaman 0 değerinde tutulmaya çalışılmıştır. Bu nedenle numune konulmadan önce ön ısıtma uygulanarak hazne kurulmuştur. Daha sonra 0-500 mg ağırlığındaki numune hazneye yerleştirilmiştir. Fırın içerisinde izotermal koşullar 25 °C sıcaklık için sağlanmıştır. Nem sorpsiyon ve desorpsiyon değerlerini ölçmek için kütle değişimini % cinsinden belirleyen kısmi basınç metoduna ait zaman modu kullanılmıştır.

Belirli bir süre boyunca numune çeşitli oranlarda nemlendirilmiştir ve hava ile temas halinde olmuştur. Aşağıdaki tabloda belirtilen metot parametreleri kullanılarak DVS analizi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.18: DVS analizi metodu.

Parametreler	Değerler
Taşıyıcı gaz	Hava
Süre	405 dakika
Nem aralığı	%0-95 RH
Adım uygulama süresi	15 dakika
Ortam sıcaklığı	25 °C

3.3.10. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi

Diferansiyel taramalı kalorimetre, malzemelerin camsı geçiş sıcaklıklarını, kristalizasyon sıcaklıklarını, faz değişim sıcaklıklarını ve ısılarını, ısı kapasitelerini, endotermik veya ekzotermik tepkime ısılarını ölçmek için kullanılan ısıl bir analitik yöntemdir [166]. Numunenin ve referansın sıcaklıklarını arttırmak için gerekli olan ısı miktarları arasındaki farkın sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ölçüldüğü tekniktir [167]. Isı akışlı diferansiyel taramalı kalorimetre analizlerinde numune sıcaklığı sabit bir hızda arttırılırken referansa ve numuneye doğru olan ısı akış farkı ölçülmektedir.

Numuneye daha fazla veya daha az ısı akışının olması tepkimenin ekzotermik veya endotermik olmasına göre değişiklik göstermektedir. Örneğin, sıcaklık artışı ile numune endotermik olan kristalizasyon aşamasında ise daha az ısıya, katıdan sıvı faza geçtiği ekzotermik olan erime aşamasında daha fazla ısıya ihtiyaç duymaktadır [167].

Geçimlilik çalışmaları kapsamında etken madde ile yardımcı maddeler arasındaki etkileşimi gözlemlemek amacıyla karışım şeklinde hazırlanan oda sıcaklığındaki numunelerin ve 50°C sıcaklığa maruz bırakılan stabilite numunelerinin diferansiyel taramalı kalorimetre analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen DSC grafiklerindeki pik değerleri karşılaştırılarak etkileşim olup olmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 3.16: DSC cihazı Shimadzu DSC-60A.

Diferansiyel taramalı kalorimetre analizi, referans ve numunenin yerleştirildiği ölçüm hücresi, fırın ve sıvı azot beslemeli soğutma ünitesinden meydana gelen ve ısı akış prensibi ile çalışan Shimadzu DSC-60A cihazı ile gerçekleştirilmiştir. İlk olarak 1-2 mg ağırlığındaki numune ve referans, ölçüm hücrelerine yerleştirilmiştir. Soğutucu azot beslemesinin hızı, çalışılacak sıcaklık aralığı ve sıcaklık artış hızı değerleri tanımlanmıştır. Ardından aşağıdaki tabloda belirtilen analiz metoduna ait parametreler uygulanmıştır.

Tablo 3.19: DSC analizi metodu.

Parametreler	Değerler
Azot besleme hızı	50 ml/dakika
Sıcaklık aralığı	50°C - 350°C
Sıcaklık artış hızı	10 °C/dakika

3.3.11. Su Miktarı Tayini

Tabletlerin su miktarı tayini, iki adet platin elektrotu, otomatik büret, çözücü ve titrant girişleri, desikant ile hava beslemesi girişi, numune besleme ve titrasyon kısımlarından oluşan V10S Compact Karl Fischer titratörü ile gerçekleştirilmiştir [168]. Moleküller arasında bağlı olarak bulunan veya yüzeyde serbest olarak bulunan su miktarı bu metot ile tayin edilebilmektedir. Uygun çözücü ve yeterli tamponlama kapasitesine sahip baz ortamında, su ile sülfür dioksit ve iyot arasında gerçekleşen reaksiyon sonucunda numune içerisindeki su miktarı volumetrik olarak belirlenmektedir [169]. Titrasyon hücresinde yer alan ortamın içerisindeki elektrot çifti sabit bir akım ve voltaj ile polarize edilir. Voltajda ani bir düşüş veya akımda bir yükseliş meydana geldiğinde titrasyon işlemi sonlandırılır.



Şekil 3.17: Su miktarı tayini cihazı V10S Compact KF Titratörü.

Avrupa farmakopesinin 2.5.12 monografında [168] yer alan A metodu baz alınarak tabletin su miktarı tayin edilmiştir. Büretin içerisine, reaktif olarak sülfür dioksit ve iyot, tamponlama ajanı fonksiyonunda imidazol ve çözücü olarak metanol bulunan hazır karışım halindeki titrant konulmuştur. Numune haznesinin ölçüleceği kısımdaki kalıntı su uzaklaştırılmıştır. Alt kısımda yer alan titrasyon ortamına da metanol koyulmuştur. Daha sonra 0.2 gram numune hızlı bir şekilde cihaza konularak titrasyon işlemi tamamlanmıştır.

$$Su\ Miktarı\ (\%) = \frac{Harcanan\ Titrant\ \ x\ Eşdeğerlik\ Faktörü\ x\ 100}{Numune\ Tartımı} \tag{3.11}$$

Numune içerisindeki % cinsinden su miktarı, titrasyon sırasında ml cinsinden harcanan titrant hacminin, titrantın suya eşdeğerlik faktörü ile çarpılarak mg cinsinden numune ağırlığına bölünmesi ile hesaplanmaktadır.

3.3.12. Miktar Tayini ve Dozaj Tekdüzeliği Analizleri

Tablet içerisindeki etken maddenin miktarının tayini, Acquity UPLC cihazı ile ultra yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çeşitli maddeleri çözünmüş olarak içeren hareketli faz, sabit faz olarak adlandırılan dolgu maddelerini içeren kolondan yüksek basınç ortamında geçirilirken çözünmüş maddeler fazlara olan ilgilerine göre farklı hızlarla hareket ederler ve farklı zamanlarda kolondan ayrılırlar. Bu prensip ile çalışan sıvı kromatografisinin çıktısı, kolondan ayrılan maddelerin konsantrasyonlarını temsil eden piklerden oluşan bir grafiktir. UPLC cihazları HPLC cihazlarına göre daha yüksek basınçta çalıştığından dolayı çözücü tüketimi düşüktür ve proses zamanları çok daha kısadır [170].



Şekil 3.18 : UPLC cihazı Acquity.

Mobil fazlar, asetonitril, metanol, amonyum asetat tamponu ve asetik asit karışımında oluşmuştur. Ardından mobil fazlar filtreden süzülerek gazı alınmıştır. Standart çözelti ise deferasiroks miktar tayini standardının su ve metanol karışımı ile 0.288 mg/ml konsantrasyonuna seyreltilmesi ile hazırlanmıştır.

Numune hazırlık aşamasında 20 adet Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet numunesi tartılmıştır ve ortalama tablet ağırlığı belirlenerek havanda iyice ezilmiştir. Tablet numuneleri 100 ml' lik balon jojeye tartılmıştır ve hacmine metanol ile tamamlanmıştır. Bu çözeltinin 4 ml'si 50 ml'lik balon jojeye aktarılmıştır ve hacmine metanol ile tamamlanmıştır. Filtreden süzülerek viale alınmıştır.

UPLC cihazının numune haznesinin ilk iki sırasına hazırlanan standart numuneleri yerleştirilerek pik alanlarının ve kurulan sistemin uygunluğu kontrol edilmiştir. Mobil fazlar cihazın yukarısında yer alan bölmelere konularak bağlantıları yapılmıştır. Numune hazırlığı da tamamlandıktan sonra aşağıdaki tabloda belirtilen metot parametreleri kullanılarak miktar tayini analizi gerçekleştirilmiştir. Aynı metot parametreleri çözünme hızı analizleri için de kullanılmıştır. Aşağıdaki formül kullanılarak cihazdan okunan pik alanlarından etken madde miktarı % cinsinden hesaplanmıştır.

$$M_D = \frac{A_N}{A_S}\ x\ \frac{W_S}{100}\ x\ P_D\ x\ \frac{100}{W_N}\ x\ \frac{50}{4}\ x\ \frac{M_T}{ED}\ x\ 100 \qquad (3.12)$$

M_D % cinsinden deferasiroks etken madde miktarını, A_N numune çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki deferasiroks pik alanını, A_S standart çözeltisinin enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki deferasiroks pik alanını, W_S standart çözeltisindeki mg cinsinden

deferasiroks tartımını, W_N mg cinsinden numune tartımını, P_D etken madde potensini, M_T mg cinsinden ortalama tablet ağırlığını, ED etiket değeri olan dozu temsil etmektedir.

Tablo 3.20: Miktar tayini ve çözünme hızı UPLC metot parametreleri.

Parametreler	**Değerler**
Dedektör	UV
Kolon	RP-18 türevi
Akış hızı	0.4 ml/dakika
Numune sıcaklığı	25 °C
Dalga boyu	245 nm

Deferasiroks 360 mg film tabletin içeriğindeki etken madde konsantrasyonu %25'den ve dozu 25 mg'dan fazla olduğundan dolayı dozaj tekdüzeliği kapsamında ağırlık değişimi testi gerçekleştirilmektedir. 10 adet film kaplı tablet numunesi alındıktan sonra her bir tabletin ağırlıkları tartılır. Etken maddenin miktar tayini analizi yapılır ve % cinsinden etiket değeri (ED) bulunur.

Kabul edilebilirlik değeri olarak belirlenen AV'nin 15'in altında olması gerekmektedir. Denklemler (3.13) ve (3.14) kullanılarak AV değeri hesaplanmaktadır [171].

$$z_i = w_i \; x \; \frac{ED}{M_T} \tag{3.13}$$

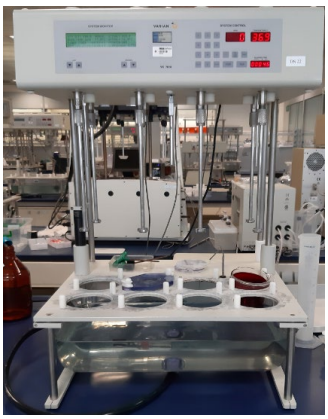
$$AV = |R - \bar{Z}| + h \; x \; s \tag{3.14}$$

Her bir tablet için hesaplanan etken madde içeriği (z_i), tartılan tek tablet ağırlığının (w_i) etken madde etiket değeri (ED) ile çarpımı ve ortalama tablet ağırlığına (M_T) bölümü ile elde edilir. Kabul edilebilirlik değeri (AV) hesaplanırken referans değerden (R) hesaplanan ortalama etken madde içeriği ($\bar{Z}$) çıkarılır ve kabul edilebilirlik sabiti (h) ile standart sapmanın (s) çarpımı eklenir.

3.3.13. Çözünme Hızı Analizi

Çözünme hızı testleri, hızlı salımlı tabletler, enterik kaplı tabletler veya uzatılmış salımlı tabletler gibi oral dozaj formlarının çözünme hızlarının tayin edilmesi için kullanılır ve genellikle Amerikan farmakopesinde belirtilen yöntemler [172] referans alınarak gerçekleştirilir. Farklı fonksiyonlara sahip oral dozaj formlarından salınan etken maddelerin biyolojik ortamdaki (in-vivo) çözünürlüklerini ve çözünme hızlarını öngörebilmek amacıyla çözünme hızı laboratuvar testleri (in-vitro) yapılmaktadır. Geliştirilen çözünme hızı metodu, formülasyon ve proses parametrelerinde meydana gelen değişiklikleri ayırt edebilme yetkinliğine sahip olmalıdır. Böylece, kritik kalite özelliği olan çözünme hızı kontrol altında tutularak ürünün kalitesi ve etkinliği korunabilir.

Etken maddenin çözünme hızının belirlenmesi için Agilent Varian 7010 cihazı kullanılarak çözünme hızı analizleri gerçekleştirilmiştir. Pedallı çözünme testi cihazı, cam veya inert bir malzemeden yapılan transparan 6 adet çözünme beheri, karıştırıcı element olarak kullanılan şaft ve pedallar, ısıtıcı banyo, motor ve sıcaklık probundan oluşmaktadır. Tabletler, sıcaklığı ayarlanmış olan çözünme ortamı ile dolu beherlere konulur ve belirli bir pedal dönme hızında test süresi boyunca karıştırılarak çözündürülür. Belirlenen dakikalarda çözünme ortamından enjektör yardımıyla numuneler alınır ve viallere konulur. Ardından HPLC ve UPLC gibi cihazlarla çözünmüş olarak bulunan etken madde miktarları analiz edilir. Çözünme hızı testinde, seçilen çözünme ortamı pH değeri, tamponun hazırlanışı, analiz yöntemi (basket veya pedal), pedal hızı ve ortam sıcaklığı önemli parametrelerdir.



Şekil 3.19: Çözünme testi cihazı Agilent Varian 7010.

Çözünme hızı testi analizlerinde USP <711> monografında [172] belirtilen pedallı çözünme hızı yöntemi (USP II) kullanılmıştır. İlk olarak ön formülasyon kapsamındaki çözünürlük çalışmaları sonucunda çözünme ortamı olarak belirlenen pH 8.0 borat tamponu çözeltisi, 0.2 M sodyum hidroksit, 0.2 M borik asit ve potasyum klorür tampon çözeltileri kullanılarak hazırlanmıştır.

Beherlere, 900'er ml pH 8.0 borat tamponu çözeltileri aktarılmıştır ve ortam 37.0°C ± 0.5°C'ye getirildikten sonra her bir beher içine birer adet tablet atılmıştır. Çözünme cihazı, bazı çalışmalarda 50 rpm ve bazı çalışmalarda ise 75 rpm pedal dönme hızlarında çalıştırılmıştır. Çözünme ortamlarından, 5., 10., 15., 20., 30. ve 45. dakikalarda yaklaşık 5 ml alınarak filtreden süzülmüştür ve numuneler viallere konulmuştur. Mobil faz hazırlık kısmı miktar tayini kısmında belirtildiği şekildedir. Standart çözelti ise deferasiroks miktar tayini standardının çözünme ortamı ile 0.4 mg/ml konsantrasyonuna seyreltilmesi ile hazırlanmıştır.

Çözünme testi sonrasında viallere doldurulan numuneler miktar tayini metodundaki parametreler kullanılarak Acquity UPLC cihazı ile analiz edilmiştir. Denklem (3.15) ile çözünmüş olarak bulunan deferasiroks etken madde miktarı % cinsinden hesaplanmıştır.

$$M_D = \frac{A_N}{A_S}\ x\ \frac{W_S}{50}\ x\ P_D\ x\ \frac{900}{ED}\ x\ 100 \qquad (3.15)$$

M_D % cinsinden deferasiroks etken madde miktarını, A_N numune çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki deferasiroks pik alanını, A_S standart çözeltisinin enjeksiyonundan elde edilen kromatogramdaki deferasiroks pik alanını, W_S standart çözeltisindeki mg cinsinden deferasiroks tartımını, P_D etken madde potensini, ED etiket değeri olan dozu temsil etmektedir.

3.13.1.1. Benzerlik Faktörü

Çözünme hızı testleri, ürün geliştirme aşamasında referans ürünle benzer çözünme hızı değerlerini elde etmek ve birden fazla dozu olan ürünler için alt dozların üst doz veya biyoeşdeğerlik dozu ile benzer çözünme profiline sahip olduğunu göstermek amacıyla farklı zaman noktalarında alınan numuneler analiz edilerek gerçekleştirilmektedir. Bunun dışında sağlık otoriteleri tarafından üretim yeri değişikliğinde, formülasyon değişikliğinde, üretim prosesi değişikliğinde ve üretim boyutu ölçeklendirmelerinde karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları talep edilmektedir [173]. Hızlı salımlı ilaçların rutin üretimlerinde, çözünme hızı spesifikasyonlarında sadece tek bir zaman noktasına ait limit bulunmaktadır ve ürün serbest bırakılmadan önce tek nokta için çözünme hızı analiz edilerek limite uygunluğu karşılaştırılır.

Geliştirilen tablet formülasyonunun çözünme hızı değerlerinin referans ürün çözünme profili ile benzerliğini kanıtlamak amacıyla modelden bağımsız bir gösterge olan benzerlik faktörü kullanılmaktadır [173]. Belirlenen zaman noktalarında test ürünü ve referans üründen alınan numuneler analiz edilerek çözünme profilleri karşılaştırılır.

Benzerlik faktörü (f_2), her bir zaman noktası için test ve referans ürün çözünme değerleri arasındaki farkın karelerinin toplamı alınır ve bu toplamın logaritmik dönüşümü hesaplanarak elde edilmektedir. Denklem (3.16)'da benzerlik faktörü hesaplaması gösterilmiştir ve f_2, 0 ile 100 arasında değerler alabilmektedir [173].

$$f_2 = 50\ x \log([1 + \left(\frac{1}{n}\right) \sum_{t=1}^{n} (R_t - T_t)^2]^{-0.5}\ x\ 100) \quad (3.16)$$

R_t referans formülün t anındaki % cinsinden çözünmesini, T_t test formülün t anındaki % cinsinden çözünmesini ve n numune alınan zaman noktalarının sayısını temsil etmektedir. Çözünme profillerinin benzer olduğunu belirtebilmek için f_2 değerinin 50 ve 100 arasında olması gerekmektedir ve bu aralıkta benzerlik faktörünün elde edilebilmesi için her bir zaman noktasındaki çözünme değerleri arasındaki farkın en fazla %10 olması gerekmektedir [174].

Doğru bir değerlendirme yapabilmek için referans ve test numunelerinin çözünme hızı analizlerinin aynı koşullar altında yapıldığından ve özellikle numune alınan zaman noktalarının uygunluğundan emin olunması gerekmektedir. Çözünme hızı testi birden fazla tablet için gerçekleştirildiğinden dolayı benzerlik faktörü hesaplanırken daima ortalama çözünme değerleri alınmaktadır. Ortalama değerlerin kullanılabilmesi için ilk zaman noktalarında sapmanın %20'den fazla olmaması, diğer zaman noktalarında ise sapmanın %10'dan fazla olmaması gerekmektedir [174].

Referans ürün veya test ürünlerinden birinin veya her ikisinin bir zaman noktasındaki çözünme değeri %85 ve üzerinde olduğu tespit edildiğinde sadece bir sonraki zaman noktasındaki çözünme değerleri göz önünde bulundurularak benzerlik faktörü hesaplanmaktadır [175]. Referans ürün ve test ürünlerin çözünme değerleri 15. dakikada %85 ve üzerinde olduğunda çözünme çok hızlı meydana geldiğinden ve biyoyararlanım çözünürlük ile sınırlandırılmadığından dolayı benzerlik faktörü hesaplanmaz ve çözünme hızı profillerinin benzer olduğu kabul edilir [152,176].

3.13.1.2. Çökme ve Çözünme Testi

Deferasiroks etken maddesi biyofarmasötik sınıflandırma sisteminde 2. sınıfta (düşük çözünürlük/yüksek geçirgenlik) yer alan bir moleküldür. Etken maddenin farklı pH aralıklarındaki çözünürlüğünü belirlemek amacıyla çökme ve çözünme testi gerçekleştirilmiştir.

Deferasiroks için çökme koşulları aşağıda listelenen farklı çözünme ortamlarında test edilmiştir.

- 0.1N HCI
- pH 4.5 Asetat Tamponu
- pH 6.8 Fosfat Tamponu
- 0.1N HCI + %0.5 Tween 20
- pH 4.5 Asetat Tamponu + %0.5 Tween 20
- pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.1 Tween 20
- pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.3 Tween 20
- pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.5 Tween 20
- pH 6.8 Fosfat Tamponu + %1.0 Tween 20
- pH 6.8 Fosfat Tamponu + %2.0 Tween 20
- pH 8.0 Borat Tamponu

Tabletin çözünme analizleri için teorik çalışma konsantrasyonları 900 ml çözünme hacminde 0.556 mg/ml ve 1000 ml çözünme hacminde 0.500 mg/ml olarak belirlenmiştir.

Çökme koşulları, Avrupa Farmakopesine göre belirlenmiştir. Teorik çalışma konsantrasyonlarının 10 katı fazlasında 1 saat bekletilen numunelerin çözünürlük sonuçları düşük bulunduğundan numuneler teorik çalışma konsantrasyonlarının 3 katı konsantrasyonda çalışılmıştır. 3 katında çözünürlüğünü ispatlamak amacıyla hammadde numunesi 50 ml'lik balon jojeye alınmıştır. Deferasiroks konsantrasyonu 0.534 mg/ml olacak şekilde çözücü ilave edilerek hacmine tamamlanmıştır.

3.3.14. Safsızlık Tayini Analizi

Etken maddenin kimyasal yapısına ve sentez metoduna, formülasyonda kullanılan yardımcı maddelere ve çözücülere, uygulanan üretim proseslerine, nem, oksijen ve sıcaklık gibi çevresel etmenlere bağlı olarak bitmiş üründe safsızlıklar meydana gelebilmektedir. Bu safsızlıkların bir kısmı etken madde üreticisi tarafından analiz sertifikalarında ve farmakopelerin ilgili monograflarında limitleri ile birlikte yer almaktadır. Bilinmeyen safsızlar ise çevresel koşulların etkisi altında üretim prosesine ve formülasyona bağlı olarak oluşabilmektedir ve limitleri ICH Q3A kılavuzu [177] referans alınarak verilebilmektedir.

Deferasiroks etken maddesi içeren film kaplı tabletlerin safsızlık analizleri, stabilite çalışmaları kapsamında belirli sıcaklık ve nem koşullarında şartlandırılmış kabinlere kaldırılmadan önce ve belirlenen stabilite periyotlarının sonunda yapılmıştır. Ürünün etkinliği, kalitesini ve güvenliliği için önemli olan safsızlık analizi sonuçları dikkate alınarak ürünün belirlenen safsızlık limitlerine uygunluğu, saklama koşulu ve raf ömrü değerlendirilmiştir. Safsızlık analizleri, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi cihazı olan Waters HPLC e2695 ile gerçekleştirilmiştir. Cihaz ile analiz yapılmadan önce numune, plasebo, standart ve mobil fazlar hazırlanmıştır. Plasebo, etken madde dışında bütün yardımcı maddelerin fiziksel karışımını içeren tozdur. Kromatogramda plaseboya ait olan pikler belirlenerek safsızlık piklerinden ayrılmıştır.



Şekil 3.20: Safsızlık tayini cihazı Waters HPLC e2695.

Mobil faz A triflora asetik asit ile su karışımından, mobil faz B ise triflora asetik asit, asetonitril ve metanol karışımından oluşmaktadır. Her iki mobil faz da filtreden süzülerek gazı alınmıştır. Standart çözelti ise deferasiroks safsızlık standardının çözücü ile 0.000288 mg/ml konsantrasyonuna seyreltilmesi ile hazırlanmıştır ve filtreden süzülerek viale alınmıştır.

Numune hazırlığı aşamasında 20 adet Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet için ortalama tablet ağırlığı ölçülmüştür ve tabletler havanda iyice ezilmiştir. Tablet numuneleri 100 ml'lik balon jojeye alınmıştır ve hacmine çözücü ile tamamlanmıştır. Bu çözeltinin 4 ml'si 50 ml'lik balon jojeye aktarılmıştır ve hacmine çözücü ile tamamlanmıştır. Daha sonra filtreden süzülürek viallere alınmıştır. Yaklaşık 208.0 mg plasebo tozu 100 ml'lik balon jojeye alınmıştır ve hacmine çözücü ile tamamlanmıştır. Ardından filtreden süzülürek viallere alınmıştır. Numune analizi gerçekleştirmeden önce çözücü, plasebo ve standart çözeltilerinden birer enjeksiyon HPLC sistemine verilmiştir. Ardından aşağıdaki tabloda belirtilen HPLC metot parametreleri kullanılarak numunelerin safsızlık analizleri gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.21: Safsızlık analizi HPLC metot parametreleri.

Parametreler	**Değerler**
Dedektör	UV
Kolon	RP-18 türevi
Akış hızı	1.0 ml/dakika
Numune sıcaklığı	25 °C
Dalga boyu	245 nm

Numune çözeltisinden elde edilen kromatogramlarda çözücü ve plasebodan gelen pikler safsızlık olarak değerlendirilmemiştir. Tayin limitinin (LOQ) altında kalan safsızlıklar, toplam safsızlık hesabına katılmamıştır ve bilinmeyen safsızlık tayini limiti % 0.01 olarak belirlenmiştir.

$$S_B = \frac{R_N}{R_A}\ x\ \frac{W_A}{25}\ x\ \frac{1}{100} x\ \frac{5}{50}\ x\ P_D\ x\ \frac{100}{W_N}\ x\ \frac{50}{4}\ x\ \frac{M_T}{ED}\ x\ 100 \qquad (3.17)$$

S_B % cinsinden bilinmeyen safsızlık miktarını, R_N numune çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki bilinmeyen safsızlık pik alanını, R_A safsızlık standart çözeltisinin enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki deferasiroks pik alanını, W_A safsızlık standart çözeltisindeki mg cinsinden deferasiroks tartımını, W_N mg cinsinden numune tartımını, P_D etken madde potensini, M_T mg cinsinden ortalama tablet ağırlığını, ED etiket değeri olan dozu temsil etmektedir. Toplam safsızlık değeri, analiz sonucunda elde edilen kromatogramda yer alan bütün safsızlık piklerinin toplamını temsil etmektedir. Hızlandırılmış stabilite boyunca bilinmeyen ve toplam safsızlık değerleri takip edilmiştir.

4 BULGULAR

4.1. ÖN FORMÜLASYON BULGULARI

Gerçekleştirilen literatür ve patent araştırmaları sonucunda formülasyonda deferasiroks etken madde konsantrasyonu %65 a/a olarak belirlenmiştir ve üretim metodu olarak yaş granülasyon prosesi seçilmiştir. Geliştirmede kullanılan etken maddeler analiz edilmiştir. Hedef ürün kalite profilinin belirlenmesi amacıyla referans ürün analiz edilmiştir ve etken madde ile yardımcı madde arasındaki olası etkileşimleri gözlemlemek amacıyla geçimlilik çalışması yapılmıştır.

4.1.1. Etken Madde Analiz Sonuçları

4.1.1.1. Partikül Boyutu Dağılımı, Nem ve Miktar Tayini Analiz Sonuçları

Deferasiroks etken maddesi, biyofarmasötik sınıflandırma sisteminde ikinci sınıfta yer alan çözünürlüğü düşük bir moleküldür. Literatür araştırması safhasında elde edilen veriler ışığında istenilen çözünürlük profilinin elde edilmesi için mikronize hammadde kullanımının önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Plackett-Burman deney tasarımı çalışmalarında farklı partikül boyutlarındaki etken maddelerin çözünme hızı ve toz akış özellikleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan etken maddelerin farklı serilerinin partikül boyutu dağılımı, nem ve miktar tayini analiz sonuçları aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

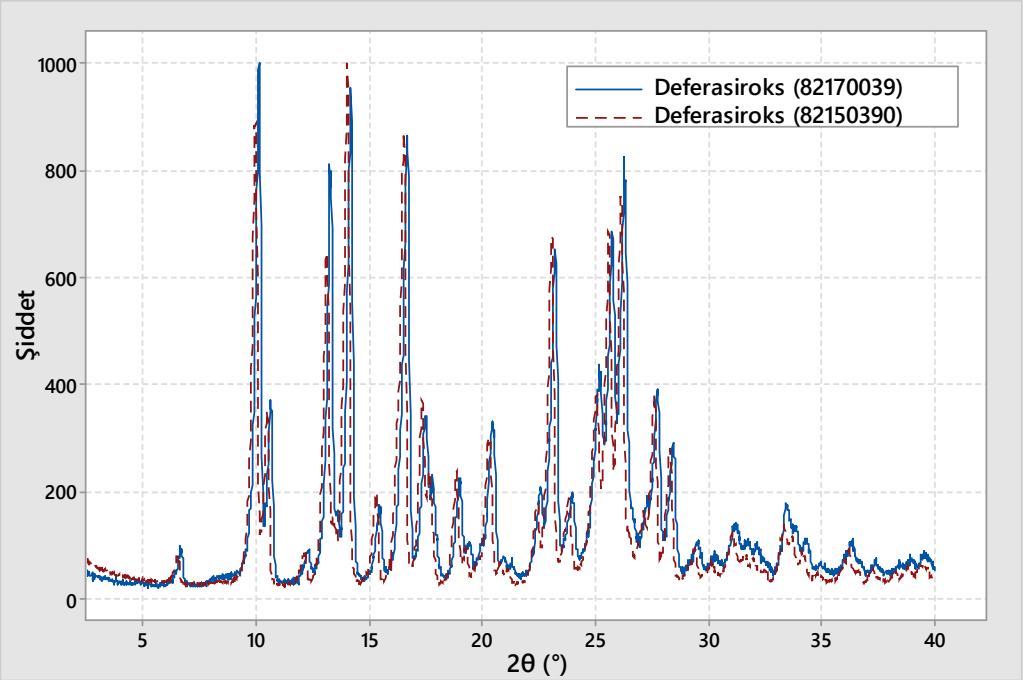
Tablo 4.1: Deferasiroks etken maddelerinin partikül boyutu, nem ve miktar tayini sonuçları.

Testler	82170039 Seri Numaralı Deferasiroks	82150390 Seri Numaralı Deferasiroks
Miktar Tayini (Kuru baz)	%101.3	%100.5
Nem	%0.37	%0.20
Partikül Boyutu Dağılımı	D (0.1): 2.7 µm D (0.5): 10.3 µm D (0.9): 34.3 µm	D (0.1): 0.6 µm D (0.5): 3.0 µm D (0.9): 7.0 µm

Partikül boyutu dağılımı analizleri sonucunda 82170039 numaralı seriden tartılan numune hacminin % 90'ının (D(0.9)) 34.3 µm ve daha düşük partikül boyutuna sahip olduğu, 82150390 numaralı seriden tartılan numune hacminin % 90'ının (D(0.9)) ise 7.0 µm ve daha düşük partikül boyutuna sahip olduğu tespit edilmiştir. Geliştirme aşamasında her iki seriye ait miktar tayini sonuçları dikkate alınarak tartımlar gerçekleştirilmiştir.

4.1.1.2. X-Işını Kırınımı Analiz Sonucu

Deferasiroks etken madde serilerinin X-ışını kırınım analizleri yapılmıştır. Gerçekleştirilen analiz sonucunda her iki serinin difraktogramlarında yer alan karakteristik 2θ değerleri, deferasiroks stabil polimorf yapısı olan Form A'yı temsil eden 6.6, 10.0, 10.6, 13.2,14.1, 16.6, 20.3, 23.1, 25.7 ve 26.2 ± 0.2° 2θ değerleri ile örtüşmektedir. Her iki serinin de Form A polimorf yapısında olduğu görülmüştür.



Şekil 4.1: Deferasiroks etken maddelerinin difraktogramları. Mavi renk ile gösterilen difraktogram 82170039 serisini, kırmızı renkli difraktogram 82150390 serisini temsil etmektedir.

4.1.1.3. Çökme ve Çözünme Analizleri Sonuçları

Deferasiroks etken maddesinin farklı pH değerlerindeki çözünürlükleri analiz edilmiştir ve bu noktadan hareketle bitmiş ürün için uygun olabilecek çözünme ortamları değerlendirilmiştir. Teorik çalışma konsantrasyonlarının 10 katı kullanılarak elde edilen çözünürlük değerleri çok düşük bulunduğundan dolayı 3 katı konsantrasyonlarında elde edilen çözünürlük değerlerine dayanılarak çözünme ortamı belirlenmiştir.

Tablo 4.2: Deferasiroks için 10 katı konsantrasyonda çökme çalışması sonuçları.

Ortam	900 ml hacimdeki çözünürlük	1000 ml hacimdeki çözünürlük
0.1 N HCI	Çözünmedi.	Çözünmedi.
pH 4.5 Asetat Tamponu	Çözünmedi.	Çözünmedi.
pH 6.8 Fosfat Tamponu	%1.8	%2.0
0.1 N HCI + %0.5 Tween 20	%1.9	%2.2
pH 4.5 Asetat Tamponu + %0.5 Tween 20	%1.8	%2.0
pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.1 Tween 20	%2.1	%2.3
pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.3 Tween 20	%2.5	%2.9
pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.5 Tween 20	%3.7	%3.9

Tablo 4.3: Deferasiroks için 3 katı konsantrasyonda çökme çalışması sonuçları.

Ortam	900 ml hacimdeki çözünürlük	1000 ml hacimdeki çözünürlük
0.1 N HCI	Çözünmedi.	Çözünmedi.
pH 4.5 Asetat Tamponu	Çözünmedi.	Çözünmedi.
pH 6.8 Fosfat Tamponu	%5.2	%5.5
0.1 N HCI + %0.5 Tween 20	%2.9	%3.2
pH 4.5 Asetat Tamponu + %0.5 Tween 20	%4.0	%4.4
pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.1 Tween 20	%8.8	%10.1
pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.3 Tween 20	%19.0	%21.4
pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.5 Tween 20	%31.3	%34.6
pH 6.8 Fosfat Tamponu + %1.0 Tween 20	%62.2	%69.3
pH 6.8 Fosfat Tamponu + %2.0 Tween 20	%98.5	%98.4
pH 8.0 Borat Tamponu	%42.2	%47.3

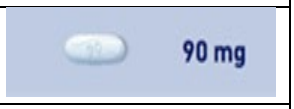
Deferasiroks, tabloda verilen 11 farklı çözünme ortamından pH 6.8 fosfat tamponu + %1.0 Tween 20, pH 6.8 fosfat tamponu + %2.0 Tween 20 ve pH 8.0 borat tamponu ortamlarında diğer ortamlara göre daha iyi çözünme göstermiştir. Çözünme ortamında yüzey aktif madde kullanımı, etken maddenin çözünmesini geliştirilen formülasyondan bağımsız olarak arttırmaktadır ve sağladığı çözünürlük arttırıcı etki nedeniyle tam olarak formülasyonun gerçek çözünme hızı performansı değerlendirilememektedir. Ancak pH artışı ile hiçbir anlamlı

çözünme hızı değeri elde edilemediği durumlarda tercih edilmektedir. Formülasyon geliştirme ve optimizasyon çalışmalarında çözünme ortamı olarak pH 8.0 borat tamponu seçilmiştir ve diğer çoklu ortam analizlerinde, pH 6.8 fosfat tamponu ortamında anlamlı çözünme değerlerinin elde edildiği minimum yüzey aktif madde (Tween 20) konsantrasyonu olan %0.5 kullanılmıştır.

4.1.2. Referans Ürün Analiz Sonuçları

Hedef ürün kalite profilinin ve formülasyon stratejisinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen Exjade 90 mg film tablet, Exjade 180 mg film tablet ve Exjade 360 mg film tablet referans ürünlerinin karakterizasyonu ve analizlerine ait sonuçlar aşağıdaki tabloda paylaşılmıştır.

Tablo 4.4: Referans ürünlerin karakterizasyonu ve analiz sonuçları.

No.	Özellik	Tanım		
	Ürün Adı	**Exjade 360 mg film tablet**	**Exjade 180 mg film tablet**	**Exjade 90 mg film tablet**
1.	**Üretici**	Novartis, Almanya		
2.	**Lot Numarası**	WP820	WU4444	WR547
3.	**Son Kullanma Tarihi**	01.2020	07.2019	07.2019
4.	**Etiket Değeri**	Her tablet 360 mg deferasiroks içerir.	Her tablet 180 mg deferasiroks içerir	Her tablet 90 mg deferasiroks içerir
5.	**Dozaj Formu**	Film kaplı tablet		
6.	**Görünüş**	Koyu mavi, oval, bikonveks bir yüzü 360 diğer yüzü NVR baskılı film tablet	Mavi, oval, bikonveks bir yüzü 180 diğer yüzü NVR baskılı film tablet	Açık mavi, oval, bikonveks bir yüzü 90 diğer yüzü NVR baskılı film tablet
7.	**Film Tablet Görüntüsü**			
8.	**Yardımcı Maddeler**	Mikrokristalin selüloz, Krospovidon, Povidon, Kolloidal silikon dioksit, Poloksamer, Magnezyum stearat, Sarı demir oksit (E172), Hidroksipropil metil selüloz, Makrogol 4000, Titanyum dioksit (E171), Talk.		

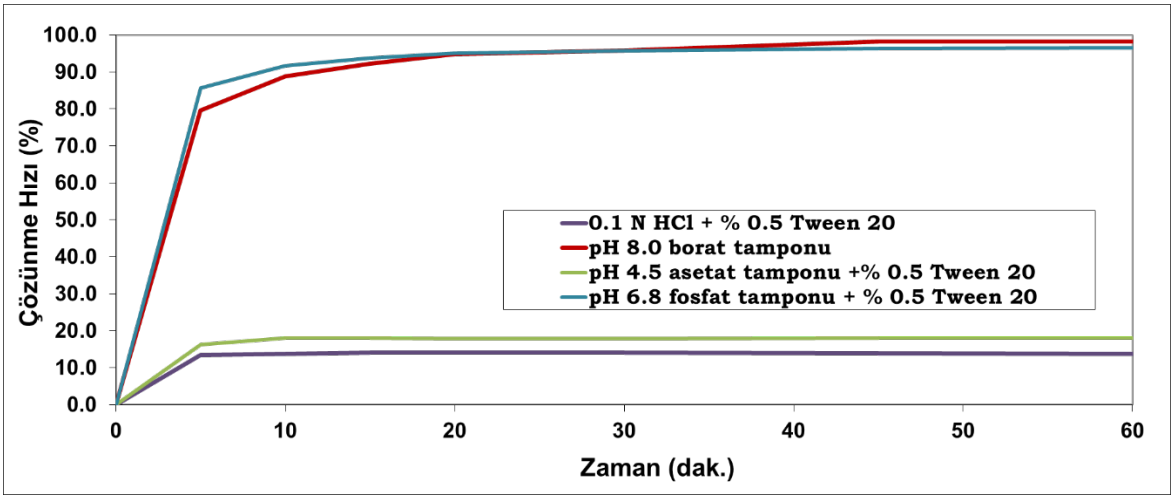
Tablo 4.4 (devamı): Referans ürünlerin karakterizasyonu ve analiz sonuçları.

No.	Özellik	Tanım		
	Ürün Adı	**Exjade 360 mg film tablet**	**Exjade 180 mg film tablet**	**Exjade 90 mg film tablet**
9.	**Tablet Şekli**	Oval		
10.	**Tablet Rengi**	Koyu Mavi	Mavi	Açık Mavi
11.	**Çentik**	Yok		
12.	**Boyut**	17 mm x 6.7 mm	14 mm x 5.5 mm	10.7 mm x 4.2 mm
13.	**Kalınlık**	6.30 mm	4.76 mm	3.76 mm
14.	**Ortalama Tablet Ağırlığı**	667.3 mg	332.4 mg	166.6 mg
15.	**Dağılma Süresi**	2-3 dakika	3-4 dakika	3-4 dakika
16.	**Miktar Tayini**	%101.4	%97.9	%99.6
17.	**Çözünme Hızı**	**% Deferasiroks salımı / 15. dakika**		
		%92.3	%99.9	%94.5
18.	**Ambalaj Malzemesi**			
	Blister	PVC/PVDC/Alüminyum blister		

Exjade 360 mg film tablet referans ürününün çözünme hızları baz alınarak deney tasarımı ve biyomuafiyet çalışmaları gerçekleştirilmiştir. 0.1 N HCl + %0.5 Tween 20, pH 4.5 asetat tamponu + % 0.5 Tween 20, pH 6.8 fosfat tamponu + % 0.5 Tween 20 ve pH 8.0 borat tamponu ortamlarındaki çözünme hızı profilleri aşağıdaki tablo ve şekilde gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Exjade 360 mg film tablet çoklu ortam çözünme hızı sonuçları.

Zaman (dk.)	Exjade 360 mg Film Tablet (WP820)			
	0.1 N HCL + %0.5 Tween 20, 75 RPM, 900 ML	**pH 4.5 asetat tamponu + %0.5 Tween 20, 75 RPM, 900 ML**	**pH 6.8 fosfat tamponu + %0.5 Tween 20, 75 RPM, 900 ML**	**pH 8.0 borat tamponu, 75 RPM, 900 ML**
5	13.5	16.2	85.6	79.6
10	13.7	18.0	91.6	88.9
15	14.1	18.0	93.7	92.3
20	14.1	17.9	95.0	94.8
30	14.0	17.9	95.8	95.8
45	13.9	18.0	96.3	98.3
60	13.8	18.1	96.6	98.2



Şekil 4.2: Exjade 360 mg film tablet çoklu ortam çözünme hızı sonuçları.

4.1.3. Geçimlilik Çalışması Sonuçları

Bitmiş ürün stabilitesi hakkında öngörü sağlayan ve yardımcı maddelerin seçiminde belirleyici olan geçimlilik çalışması kapsamında 50°C, 25°C/ %60 RH ve 40°C/ %75 RH koşullarında şartlandırılan kabinlere kaldırılan etken madde ve yardımcı madde karışımlarının ve sadece yardımcı madde karışımlarından oluşan plaseboların, fiziksel görünümlerinde herhangi bir değişim gözlemlenmemiştir. En kötü koşulları temsil eden 50°C ve 40°C/ %75 RH kabinlerinde yer alan numunelerin safsızlık ve miktar tayini analizleri yapılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde safsızlık artışının ve miktar tayini düşüşünün olmadığı görülmüştür. Bu sebeple 25°C/ %60 RH ve 2-8°C koşullarında saklanan numunelerin analizlerinin yapılmasına gerek duyulmamıştır. Aynı doğrultuda sadece 50°C koşulundaki numunelere diferansiyel taramalı kalorimetre analizi yapılmıştır ve erime noktasını gösteren pik değerlerinde önemli bir farklılık ve piklerde girişim gözlemlenmemiştir. Sonuç olarak yardımcı maddelerin etken madde ile geçimli olduğu ve formülasyon geliştirme çalışmalarında kullanılabileceği tespit edilmiştir.

Tablo 4.6: Etken madde ve yardımcı madde karışımlarına ait safsızlık sonuçları.

No.	Etken Madde ve Yardımcı Madde Karışımları	Toplam Safsızlık Limitleri	50ºC, 30.gün	40ºC/ %75 RH, 30.gün	Etken Madde Miktar Tayini Spesifikasyonu	50, 30.gün	40ºC/ %75 RH, 30.gün
1.	Deferasiroks	Maks. %0.5	0.054	0.058	%95.0 - %105.0	98.4	99.9
2.	Deferasiroks + Mikrokristalin selüloz		0.073	0.093		96.1	98.8
3.	Deferasiroks + Laktoz monohidrat		0.068	0.061		95.3	100.2
4.	Deferasiroks + Sodyum lauril sülfat		0.071	0.060		96.5	97.8
5.	Deferasiroks + Poloksamer		0.075	0.060		101.2	101.8
6.	Deferasiroks + Povidon		0.071	0.059		97.0	98.1
7.	Deferasiroks + Hidroksipropilmetil selüloz		0.076	0.059		96.9	98.0
8.	Deferasiroks + Krospovidon		0.064	0.048		96.4	100.5
9.	Deferasiroks + Kroskarmelloz sodyum		0.066	0.050		98.1	98.4
10.	Deferasiroks + Sodyum nişasta glikolat		0.075	0.064		97.6	98.0
11.	Deferasiroks + Silika kolloidal susuz		0.073	0.064		101.2	98.6
12.	Deferasiroks + Talk		0.078	0.065		101.1	97.7
13.	Deferasiroks + Magnezyum stearat		0.069	0.052		100.9	100.0

Tablo 4.7: Etken madde ve yardımcı madde karışımlarına ait DSC sonuçları.

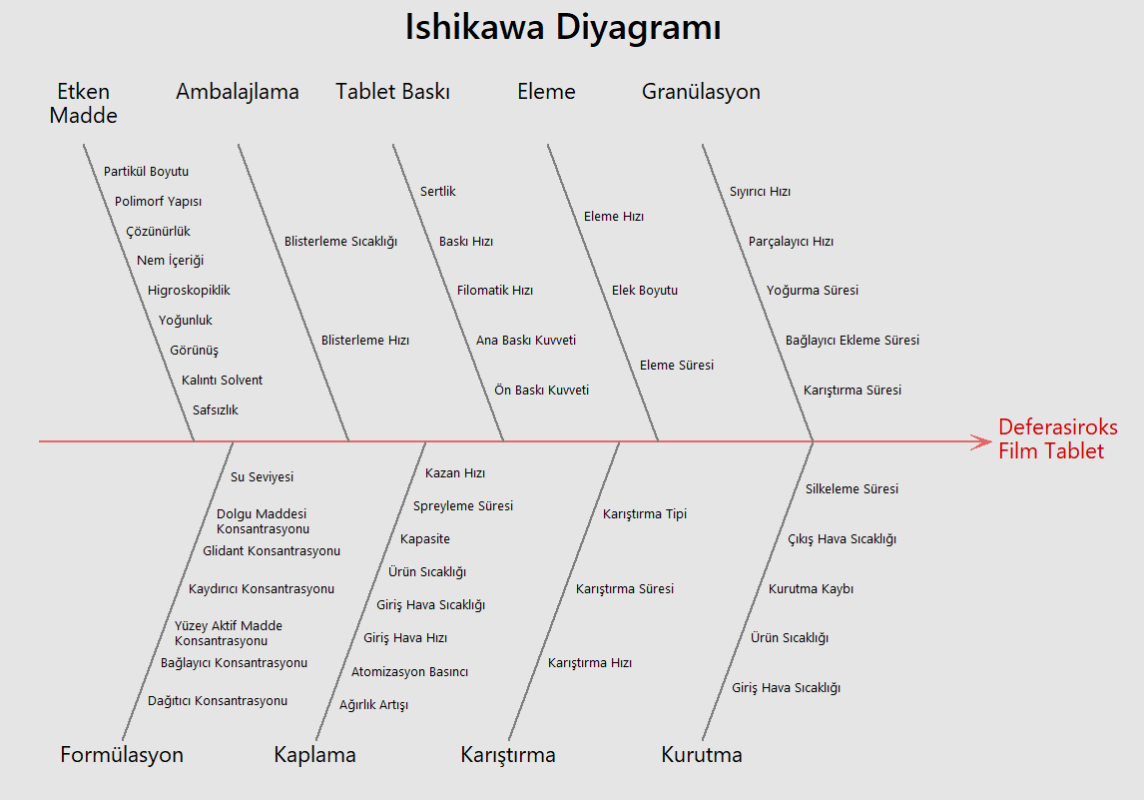
No	Etken Madde ve Yardımcı Madde Karışımları	Etken Madde: Yardımcı Oranı	Erime Noktası Başlangıç	Erime Noktası 50ºC, 30 gün	Değerlendirme
1.	Deferasiroks	--	264.34 ºC	264.32 ºC	Uygun
2.	Deferasiroks + Mikrokristalin selüloz	1:1	265.23 ºC	263.96 ºC	Uygun
3.	Deferasiroks + Laktoz monohidrat	1:1	259.79 ºC	262.49 ºC	Uygun
4.	Deferasiroks + Sodyum lauril sülfat	1:0.04	263.11 ºC	263.38 ºC	Uygun
5.	Deferasiroks + Poloksamer	1:0.04	262.60 ºC	263.05 ºC	Uygun
6.	Deferasiroks + Povidon	1:0.10	264.06 ºC	263.87 ºC	Uygun
7.	Deferasiroks + Hidroksipropilmetil selüloz	1:0.10	262.78 ºC	262.37 ºC	Uygun
8.	Deferasiroks + Krospovidon	1:0.5	263.54 ºC	264.00 ºC	Uygun
9.	Deferasiroks + Kroskarmelloz sodyum	1:0.5	264.08 ºC	264.24 ºC	Uygun
10.	Deferasiroks + Sodyum nişasta glikolat	1:0.5	264.44 ºC	264.84 ºC	Uygun
11.	Deferasiroks + Silika kolloidal susuz	1:0.05	264.84 ºC	264.20 ºC	Uygun
12.	Deferasiroks + Talk	1:0.05	268.14 ºC	264.54 ºC	Uygun
13.	Deferasiroks + Magnezyum stearat	1:0.05	261.67 ºC	266.38 ºC	Uygun
14.	Deferasiroks + Sodyum stearil fumarat	1:0.05	262.42 ºC	262.41 ºC	Uygun

4.2. RİSK DEĞELENDİRME BULGULARI

Risk değerlendirme çalışması üç aşamalı olarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak Ishikawa diyagramı yardımıyla bütün olası kritik parametreler tanımlanmıştır. Ardından başlangıç risk değerlendirme çalışmaları ile kritik parametrelerin kalite özellikleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Son olarak, hata türü ve etkileri analizi yardımıyla kritik kalite parametrelerinin ve kritik materyal özelliklerinin film kaplı tabletin çözünme hızı, dağılma, toz akışı ve basılabilirlik üzerindeki etkileri için riskler sayısal olarak derecelendirilmiştir.

4.2.1. Ishikawa Diyagramı Gösterimi

Deferasiroks film tablet ürününün kalitesini etkileyebilecek bütün olası kritik parametreler Ishikawa diyagramı ile gösterilmiştir. Bu bağlamda, aşağıdaki şekilde yer alan diyagramda üretim metodunda yer alan proseslere ait parametrelere, etken maddenin materyal özelliklerine ve yardımcı madde konsantrasyonlarını içeren formülasyon değişkenlerine yer verilmiştir.



Şekil 4.3: Ishikawa diyagramı gösterimi.

4.2.2. Başlangıç Risk Değerlendirmesi Sonucu

Literatür ve edinilen tecrübeler ışığında Ishikawa diyagramı ile listelenen olası kritik parametreler göz önünde bulundurularak başlangıç risk değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. Etken madde özelliklerinin, üretim metodunda yer alan proses parametrelerinin ve yardımcı maddelerin konsantrasyonlarının, Deferasiroks film tablet için belirlenen kritik kalite özellikleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir ve riskler düşük, orta ve yüksek olarak üç seviyede sınıflandırılmıştır. Etken madde için yapılan başlangıç risk değerlendirmeleri sonucunda deferasiroks etken maddesinin çözünürlüğünün ve partikül boyutunun, çözünme hızı ve dağılma üzerindeki etkisi yüksek risk seviyesinde değerlendirilmiştir. Deferasiroks etken

maddesinin polimorf yapısının bitmiş ürün safsızlığı, çözünme hızı ve dağılması üzerindeki etkisi orta risk seviyesinde değerlendirilmiştir.

Tablo 4.8: Etken madde özellikleri için risk sınıflandırılması.

No.	Etken Madde Özellikleri	Bitmiş Ürün Kritik Kalite Özellikleri (CQA)				
		Miktar Tayini	Safsızlık	İçerik Tekdüzeliği	Çözünme Hızı	Dağılma
1.	Görünüş	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
2.	Çözünürlük	Düşük	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek
3.	Nem İçeriği	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
4.	Partikül Boyutu	Düşük	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek
5.	Kalıntı Solvent	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
6.	Higroskopik	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
7.	Safsızlık	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
8.	Polimorf Yapısı	Düşük	Orta	Düşük	Orta	Orta
9.	Yığın ve Sıkıştırılmış Yoğunluk	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük

Tablo 4.9: Etken madde özellikleri için risk değerlendirilmesi.

Etken Madde Özellikleri	Bitmiş Ürün Kritik Kalite Özellikleri	Açıklamalar
Görünüş	Miktar Tayini	Etken maddenin renginde meydana gelen değişimler, degredasyon ve polimorf yapısının dönüşümlerinden kaynaklı olabilmektedir. Ancak deferasiroks etken maddesi için X-ışını kırınımı ve safsızlık testleri ilk aşamada yapıldığından dolayı görünüşün risk seviyesi düşük olarak tanımlanmıştır.
	Safsızlık	
	Çözünme Hızı	
	İçerik Tekdüzeliği	
	Dağılma	
Çözünürlük	Miktar Tayini	Çözünürlük, etken maddenin fizikokimyasal özelliği olup bitmiş ürünün çözünme hızını ve dağılmasını doğrudan etkilemektedir ve diğer özellikler üzerinde etkisi yoktur. Risk düşük seviyededir.
	Safsızlık	
	İçerik Tekdüzeliği	
	Dağılma	Deferasiroks suda ve asidik ortamda çözünürlüğü olmayan ve pH'a bağlı olarak çözünürlüğü artan bir moleküldür. Çözünürlük ile etken madde partikül boyutu ilişkili parametrelerdir. Etken maddenin partikül boyutu spesifikasyonları sağlanarak çözünürlüğü de kontrol edilebilir. Çözünürlüğü yüksek olan etken maddeler daha çabuk ıslanır ve hızlı dağılırlar. Risk yüksek seviyededir.
	Çözünme Hızı	
Nem İçeriği	Miktar Tayini	Nem, etken maddenin spesifikasyonlarında yer alan ve kontrol altında tutulan bir parametredir. Literatüre göre de hem etken madde hem de bitmiş ürün neme karşı hassas değildir ve bitmiş ürüne ait kritik kalite özellikleri olan miktar tayinini, safsızlığı, çözünme hızını, içerik tekdüzeliğini, dağılmayı ve içerik tekdüzeliğini etkilememektedir. Risk düşük seviyededir.
	Safsızlık	
	Çözünme Hızı	
	İçerik Tekdüzeliği	
	Dağılma	
Kalıntı Solvent	Miktar Tayini	Kalıntı solventler, ICH limitlerine göre etken madde spesifikasyonları ile kontrol edilmektedir. Ppm seviyelerindeki kalıntı solventler bitmiş ürünün miktar tayinini, içerik tekdüzeliğini, safsızlığını, çözünme hızını ve dağılmayı etkilememektedir. Risk düşük seviyededir.
	Safsızlık	
	Çözünme Hızı	
	İçerik Tekdüzeliği	
	Dağılma	

Tablo 4.9 (devamı): Etken madde özellikleri için risk değerlendirilmesi.

Etken Madde Özellikleri	Bitmiş Ürün Kritik Kalite Özellikleri	Açıklamalar
Partikül Boyutu Dağılımı	Miktar Tayini	Etken madde düşük çözünürlüğe sahip olduğu için mikronize partikül boyutuna sahip etken madde kullanılacaktır. Etken maddenin dozu fazla olduğundan ve yaş granülasyon metodu kullanılacağından dolayı partikül boyutu, miktar tayini ve içerik tekdüzeliği için düşük risk seviyesindedir.
	İçerik tekdüzeliği	
	Çözünme Hızı	Düşük çözünürlüğe sahip olan deferasiroks molekülü biyofarmasötik sınıflandırma sistemine göre 2.sınıftadır. Bu nedenle partikül boyutu dağılmayı, çözünme hızını ve biyoeşdeğerliği etkilemektedir. Risk seviyesi yüksektir.
	Dağılma	
	Safsızlık	Partikül boyutu dağılımına bağlı yüzey alanı artışı ile herhangi bir safsızlık artışı beklenmemektedir. Risk seviyesi düşüktür.
Higroskopisite	Miktar Tayini	Deferasiroks etken maddesi higroskopik değildir ve bitmiş ürünün miktar tayinini, içerik tekdüzeliğini, safsızlığını, çözünme hızını ve dağılmayı etkilememektedir. Risk düşük seviyededir.
	Safsızlık	
	Çözünme Hızı	
	İçerik Tekdüzeliği	
	Dağılma	
Safsızlıklar	Miktar Tayini	Toplam safsızlıklar etken madde spesifikasyonları ile kontrol edilmektedir. Safsızlık limitleri ICH Q3A kılavuzuna göre belirlenmiştir. Bu limitler içerisinde proses safsızlıkları bitmiş ürünün miktar tayinini, içerik tekdüzeliğini, çözünme hızını ve dağılmayı etkilememektedir. Risk düşük seviyededir.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Çözünme Hızı	
	Dağılma	
	Safsızlık	Etken maddenin safsızlığında meydana gelebilecek bir artış direkt olarak bitmiş ürün safsızlığını etkilemektedir. Ancak spesifikasyonlar ile safsızlıklar kontrol altında tutulduğundan ve geçimlilik çalışmaları ile etken maddenin stabil olduğu görüldüğünden dolayı risk seviyesi düşük olarak tanımlanmıştır.
Polimorf Yapısı	Safsızlık	Farklı polimorf yapılarına sahip etken maddeler, farklı çözünürlüklere ve farklı çözünme hızı profillerine sahip olabilmektedir. Aynı zamanda farklı polimorfların degredasyona eğilimleri de farklı olmaktadır. Deferasiroks molekülüne ait farklı polimorf yapıları mevcuttur. Geliştirme çalışmalarında stabil olan Form A polimorf yapısı kullanılmıştır. Stabilite ve üretim sırasında polimorf yapısı değişikliği riskine karşı araştırma ve değerlendirme yapılmalıdır. Bu nedenle risk seviyesi orta olarak değerlendirilmiştir.
	Dağılma	
	Çözünme Hızı	
	İçerik Tekdüzeliği	Polimorf yapısının bitmiş ürünün içerik tekdüzeliği ve miktar tayini üzerinde etkisi yoktur. Risk düşük seviyededir.
	Miktar Tayini	
Yığın ve Sıkıştırılmış Yoğunluk	Miktar Tayini	Deferasiroks film tablet ürününde etken madde oranının yüksek olması ve yaş granülasyon metodunun kullanılması nedeniyle yığın ve sıkıştırılmış yoğunluğun içerik tekdüzeliği ve miktar tayini üzerinde etkisi yoktur. Bu nedenle risk seviyesi düşük olarak değerlendirilmiştir.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Çözünme Hızı	Yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk, etken maddenin fiziksel özelliğidir. Bu özelliğin çözünme hızı, dağılma ve safsızlık üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Risk seviyesi düşük olarak değerlendirilmiştir.
	Safsızlık	
	Dağılma	

Geliştirme çalışmaları sırasında kullanılacak olan yardımcı maddeler için başlangıç risk değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. Yüzey aktif madde konsantrasyonunun, dağıtıcı konsantrasyonunun, bağlayıcı konsantrasyonunun, kaydırıcı konsantrasyonunun, glidant konsantrasyonunun, dolgu maddesi konsantrasyonunun ve granülasyonda çözücü olarak kullanılan suyun seviyesinin, bitmiş ürünün dağılmasını ve çözünme hızını etkileme riskinin yüksek seviyede olduğu belirtilmiştir. Aşağıdaki tablolarda çeşitli fonksiyonlara sahip yardımcı maddelerin kritik kalite özellikleri üzerindeki olası etkileri değerlendirilmiştir.

Tablo 4.10: Yardımcı maddeler için risk sınıflandırılması.

Kritik Kalite Özellikleri	Yardımcı Maddeler						
	Dolgu Maddesi	Yüzey Aktif Madde	Dağıtıcı	Bağlayıcı	Kaydırıcı	Glidant	Su Seviyesi
Miktar Tayini	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
Dağılma	Düşük	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Çözünme Hızı	Düşük	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
İçerik Tekdüzeliği	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
Safsızlık	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük

Tablo 4.11 : Yardımcı maddeler için risk değerlendirilmesi.

Yardımcı Madde	Kritik Kalite Özellikleri	Açıklama
Dolgu Maddesi	Çözünme Hızı	Formülasyondaki etken madde konsantrasyonu yüksek olduğundan ve mikrokristalin selülozun sudaki çözünürlüğü düşük olduğundan dolayı bilinen kullanım oranından daha düşük miktarda bulunan dolgu maddesinin çözünme hızı ve dağılma üzerindeki etkisi düşük risk seviyesinde sınıflandırılmıştır.
	Dağılma	
	Miktar Tayini	Etken madde konsantrasyonu yüksek olduğundan dolayı dolgu maddesinin miktar tayini ve içerik tekdüzeliği üzerindeki etkisi düşük risk seviyesindedir. Üretim prosesi daha büyük rol oynamaktadır.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Safsızlıklar	Geçimlilik çalışması sonucunda yardımcı madde ile etken madde arasında bir geçimsizlik gözlemlenmediğinden dolayı safsızlık için risk seviyesi düşüktür.
Yüzey Aktif Madde	Çözünme Hızı	Etken madde çözünürlüğü düşük bir molekül olduğundan ve yüzey aktif madde kullanıldığında ıslanmaya bağlı molekülün çözünürlüğü artabileceğinden dolayı yüzey aktif maddenin dağılma ve çözünme hızı üzerine etki etme riski yüksek seviyededir.
	Dağılma	
	Miktar Tayini	Etken maddeye oranla çok düşük miktardaki yüzey aktif maddenin miktar tayini ve içerik tekdüzeliği üzerindeki etkisi düşük risk seviyesindedir. Üretim prosesi daha büyük rol oynamaktadır.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Safsızlıklar	Geçimlilik çalışması sonucunda yardımcı madde ile etken madde arasında bir geçimsizlik gözlemlenmediğinden dolayı safsızlık için risk seviyesi düşüktür.

Tablo 4.11 (devamı): Yardımcı maddeler için risk değerlendirilmesi.

Yardımcı Madde	Kritik Kalite Özellikleri	Açıklama
Dağıtıcı	Çözünme Hızı	Etken madde çözünürlüğü düşük bir molekül olduğundan dolayı dağıtıcının tabletin dağılmasına etkisi ve dağılma süresinin kısa olması daha da önemli hale gelmektedir. Dağılma süresi özellikle ilk zaman noktalarındaki çözünme hızlarını doğrudan etkilemektedir. Dağıtıcının dağılma ve çözünme hızı üzerine etki etme riski yüksek seviyededir.
	Dağılma	
	Miktar Tayini	Etken maddeye oranla düşük miktardaki dağıtıcının miktar tayini ve içerik tekdüzeliği üzerindeki etkisi düşük risk seviyesindedir. Üretim prosesi daha büyük rol oynamaktadır.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Safsızlıklar	Geçimlilik çalışması sonucunda yardımcı madde ile etken madde arasında bir geçimsizlik gözlemlenmediğinden dolayı safsızlık için risk seviyesi düşüktür.
Bağlayıcı	Çözünme Hızı	Bağlayıcı kullanımıyla partiküller arasında etkileşim ve bağlanma gerçekleştiğinden dolayı bağlayıcının dağılma ve çözünme hızı üzerine etki etme riski yüksek seviyede sınıflandırılmıştır.
	Dağılma	
	Miktar Tayini	Etken maddeye oranla düşük miktardaki bağlayıcının miktar tayini ve içerik tekdüzeliği üzerindeki etkisi düşük risk seviyesindedir. Üretim prosesi daha büyük rol oynamaktadır.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Safsızlıklar	Geçimlilik çalışması sonucunda yardımcı madde ile etken madde arasında bir geçimsizlik gözlemlenmediğinden dolayı safsızlık için risk seviyesi düşüktür.
Glidant	Çözünme Hızı	Düşük konsantrasyona sahip olmasına karşı geniş yüzey alanına sahip olan glidant fonksiyonundaki silikon dioksit, suda koloidal bir yapı oluşturarak yardımcı maddeler ve yüksek miktardaki çözünürlüğü düşük etken maddeyle etkileşime girebileceğinden dolayı dağılma ile çözünme hızına etki edebilir. Bu nedenle, risk yüksek seviye olarak belirlenmiştir.
	Dağılma	
	Miktar Tayini	Etken maddeye oranla düşük miktardaki glidantın miktar tayini ve içerik tekdüzeliği üzerindeki etkisi düşük risk seviyesindedir. Üretim prosesi daha büyük rol oynamaktadır.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Safsızlıklar	Geçimlilik çalışması sonucunda yardımcı madde ile etken madde arasında bir geçimsizlik gözlemlenmediğinden dolayı safsızlık için risk seviyesi düşüktür.
Kaydırıcı	Çözünme Hızı	Magnezyum stearat hidrofobik bir hammadde olduğundan ve suda çözünürlüğü düşük olan etken madde konsantrasyonunun yüksek olduğu bir formülasyon mevcudiyetinden dolayı kaydırıcı dağılma ile çözünme hızına etki edebilir. Risk yüksek seviye olarak belirlenmiştir.
	Dağılma	
	Miktar Tayini	Etken maddeye oranla düşük miktardaki kaydırıcının, miktar tayini ve içerik tekdüzeliği üzerindeki etkisi düşük risk seviyesindedir. Üretim prosesi daha büyük rol oynamaktadır.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Safsızlıklar	Geçimlilik çalışması sonucunda yardımcı madde ile etken madde arasında bir geçimsizlik gözlemlenmediğinden dolayı safsızlık için risk seviyesi düşüktür.
Su Seviyesi	Çözünme Hızı	Granülasyon çözeltisinde kullanılan su miktarı oluşan granüllerin partikül boyutunu ve yoğunluğunu etkilediğinden dolayı etkisi çözünme hızı ve dağılma için yüksek risk seviyesinde değerlendirilmiştir.
	Dağılma	
	Miktar Tayini	Kurutma sırasında su uzaklaştırıldığından dolayı miktar tayini ve içerik tekdüzeliği üzerindeki etkisi düşük risk seviyesindedir.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Safsızlıklar	Etken madde hidrolize eğilimli olmadığından dolayı safsızlık üzerindeki etkisi düşük risk seviyesindedir.

Üretim metodunda yer alan proseslerin ürünün kritik kalite özellikleri üzerindeki etkileri başlangıç risk değerlendirmesi kapsamında ele alınmıştır. Granülasyon, final karışım ve tablet baskı proseslerinde uygulanan parametrelerin çözünme hızı ve dağılma üzerindeki etkileri yüksek risk seviyesinde değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tablolarda üretim proseslerinin risk değerlendirmeleri sunulmuştur.

Tablo 4.12: Üretim prosesleri için risk sınıflandırılması.

Kritik Kalite Özellikleri	Granülasyon	Kurutma	Eleme	Kaydırıcı Öncesi Karışım	Final Karışım	Tablet Baskı	Film Kaplama	Ambalajlama
Miktar Tayini	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Orta	Düşük	Düşük
İçerik Tekdüzeliği	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Orta	Düşük	Düşük
Dağılma	Yüksek	Orta	Orta	Orta	Yüksek	Yüksek	Orta	Düşük
Çözünme Hızı	Yüksek	Orta	Orta	Orta	Yüksek	Yüksek	Orta	Düşük
Safsızlık	Düşük	Orta	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Orta	Düşük

Tablo 4.13: Üretim prosesleri için risk değerlendirilmesi.

Proses Basamakları	Kritik Kalite Özellikleri	Açıklama
Granülasyon	**Miktar tayini**	Granüle edilecek toz karışımı yüksek miktarda etken madde içerdiğinden dolayı granülasyon prosesinin miktar tayini ve içerik tekdüzeliği üzerine etkisi düşük risk seviyesindedir.
	İçerik tekdüzeliği	
	Dağılma	Proses sonrasında elde edilen granüllerin partikül boyutu ve yapısı etken maddenin salımını doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle, granülasyonun çözünme hızı ve dağılma zamanı üzerindeki etkisi yüksek risk seviyesinde değerlendirilmiştir.
	Çözünme Hızı	
	Safsızlık	Gerçekleştirilen geçimlilik çalışmalarının sonuçlarına dayanarak etken maddenin stabil olduğu görülmüştür ve granülasyon sırasında safsızlığın prosesten etkilenme riskinin düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Bitmiş ürün için ayrıca stabilite çalışmaları gerçekleştirilecektir.
Kurutma	**Miktar tayini**	Kurutulan yaş granüllerin içerdiği etken madde miktarı yüksek olduğundan dolayı kurutma prosesinin miktar tayini ve içerik tekdüzeliğine etki etme riski düşük olarak sınıflandırılmıştır.
	İçerik tekdüzeliği	
	Dağılma	Kurutma sonrası granüllerin nem değeri çözünme hızını ve dağılmayı etkileyebilen bir parametredir. Ancak nem değeri limiti kurutma sonrası için maksimum %2.0 olarak belirlendiğinden dolayı risk orta seviye olarak sınıflandırılmıştır.
	Çözünme Hızı	
	Safsızlık	Kurutma prosesi sırasında uygulanan yüksek akış hızındaki sıcak hava ve granül içerisinde kalan nem safsızlığı önemli derecede etkileyebilmektedir. Deferasiroks etken maddesinin hidrolize eğiliminin az olması, kurutma sonrası için nem limiti belirlenmesi ve geçimlilik çalışmasının sonuçları göz önünde bulundurularak kurutmanın safsızlığa etki etme riski orta olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.13 (devamı): Üretim prosesleri için risk değerlendirilmesi.

Proses Basamakları	Kritik Kalite Özellikleri	Açıklama
Eleme	**Miktar tayini**	Yüksek miktarda etken madde içeren bir ürün olduğu için granüllerin elenmesinin miktar tayini ve içerik tekdüzeliği üzerindeki etkisi düşük risk seviyesinde değerlendirilmiştir.
	İçerik tekdüzeliği	
	Dağılma	Eleme neticesinde oluşabilecek fazla miktardaki ince partiküller dağılmayı ve çözünme hızını etkileyebilir. Bu nedenle orta risk seviyesinde değerlendirilmiştir.
	Çözünme Hızı	
	Safsızlık	Eleme hızlı bir biçimde gerçekleştiğinden dolayı etken madde üzerine yüksek miktarda gerilim uygulanmayacaktır. Bu nedenle, eleme prosesinin safsızlık üzerine etkisi düşük risk seviyesindedir.
Kaydırıcı Öncesi Karışım	**Miktar tayini**	Toz karışımı yüksek miktarda etken madde içerdiğinden dolayı karıştırma prosesinin miktar tayini ve içerik tekdüzeliği üzerindeki etkisi düşük risk seviyesinde değerlendirilmiştir.
	İçerik tekdüzeliği	
	Dağılma	Dağıtıcının bir kısmının bu aşamada eklendiği ve tozun içerisinde homojen olarak karıştırılamadığı takdirde tabletin dağılmasının ve çözünme hızının etkilenebileceği göz önünde bulundurularak risk orta seviye olarak belirlenmiştir.
	Çözünme Hızı	
	Safsızlık	Karıştırma prosesi ile etken madde ve diğer yardımcı maddeler üzerinde herhangi bir gerilim kuvveti uygulanmaması nedeniyle safsızlık için risk seviyesi düşük olarak değerlendirilmiştir.
Final Karışım	**Miktar tayini**	Final karışım prosesinde, birim formülde çok düşük konsantrasyonda yer alan kaydırıcı hammaddesi ilave edilmektedir ve karıştırılmaktadır. Dolayısıyla, miktar tayininin ve içerik tekdüzeliğinin etkilenme riski düşük seviyededir.
	İçerik tekdüzeliği	
	Dağılma	Kaydırıcı hidrofobik yapıda olduğundan dolayı karıştırma süresi bitmiş ürünün dağılmasını ve çözünme hızı performansını etkileyebilir. Risk yüksek seviye olarak değerlendirilmiştir.
	Çözünme Hızı	
	Safsızlık	Karıştırma prosesi ile etken madde ve diğer yardımcı maddeler üzerinde herhangi bir gerilim kuvveti uygulanmaması nedeniyle safsızlık için risk seviyesi düşük olarak değerlendirilmiştir
Tablet Baskı	**Miktar tayini**	Tablet baskı sırasında tozun akış karakteristiğinden veya baskı hızından kaynaklı ağırlık sapmaları nedeniyle miktar tayini ve içerik tekdüzeliği etkilenebilir. Tozun yüksek miktarda etken madde içermesi bu riski azaltsa da, mikron seviyesinde küçük partikül boyutuna sahip etken madde mevcudiyeti toz akışından kaynaklı ağırlık sapmalarının gerçekleşme ihtimalini arttırmaktadır. Bu nedenle, risk seviyesi orta olarak değerlendirilmiştir.
	İçerik tekdüzeliği	
	Dağılma	Tabletin sertliğinin artmasıyla dağılma süresi uzayabilmektedir ve olası sertlik varyasyonları nedeniyle de çözünme hızı profili etkilenebilmektedir. Bu nedenle risk seviyesi yüksek olarak değerlendirilmiştir.
	Çözünme Hızı	
	Safsızlık	Tablet baskı prosesinde toz karışımı çok kısa süreliğine tabletin şekillendirilmesi sırasında uygulanan baskı kuvvetlerinin oluşturduğu basınca maruz kalmaktadır. Geçimlilik çalışmaları da dikkate alındığında risk düşük seviye olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.13 (devamı): Üretim prosesleri için risk değerlendirilmesi.

Proses Basamakları	Kritik Kalite Özellikleri	Açıklama
Film Kaplama	**Miktar tayini**	Hedef film kaplı tablet ağırlığı belirli olduğundan ve tablet ağırlıkları kaplama boyunca kontrol edildiğinden dolayı kaplama prosesinin miktar tayini ve içerik tekdüzeliği üzerindeki etkisi düşük risk seviyesindedir.
	İçerik tekdüzeliği	
	Dağılma	Kaplı tablet ağırlığındaki artışa paralel olarak oluşan film tabakasının yapısı ve kalınlığı, dağılmayı ve dolaylı olarak çözünme hızı profilini etkileyebilir. Risk seviyesi orta olarak değerlendirilmiştir.
	Çözünme Hızı	
	Safsızlık	Tabletlerin sıcak havaya maruz kalması ve üzerlerine basınçlı hava ile kaplama solüsyonu püskürtülmesi hassas etken maddelerin safsızlığını etkileyebilmektedir. Deferasiroks etken maddesinin hidrolize eğiliminin az olması, geçimlilik çalışmasının sonuçları ve stabilite çalışmalarının yürütüleceği dikkate alınarak film kaplamanın safsızlık üzerindeki etkisi orta risk seviyesinde değerlendirilmiştir.
Ambalajlama	**Miktar tayini**	Ambalajlama prosesinin ilgili kalite güvence sistemleri eşliğinde GMP koşulları altında kontrollü nem ve sıcaklık ortamında gerçekleştirildiği ve deferasiroks etken maddesinin stabil ve geçimli bir molekül olduğu göz önünde bulundurularak ambalajlamanın kritik kalite özelliklerine etkisi düşük risk seviyesinde değerlendirilmiştir.
	İçerik tekdüzeliği	
	Dağılma	
	Çözünme Hızı	
	Safsızlık	

4.2.3. Hata Türü ve Etkileri Analizi Sonucu

Deferasiroks film kaplı tablet ürününün kritik kalite özellikleri olan dağılma ve çözünme hızı kriterleri ile tozun akış özellikleri ve basılabilirliği esas alınarak hata türü ve etkileri analizi tamamlanmıştır. Etken madde, yardımcı madde ve üretim prosesleri için yapılan başlangıç risk değerlendirmeleri sonucunda belirlenen risk seviyeleri, hata türü ve etkileri analizinde risk öncelik sayısı hesaplanmasında kullanılan şiddet parametresine değer verilirken göz önünde bulundurulmuştur. Başlangıç değerlendirmelerinde yüksek risk seviyesinde sınıflandırılan parametrelerin şiddet değerleri 4 veya 5 olacak şekilde belirlenmiştir. Aşağıdaki tabloda hata türü ve etkileri analizi metoduyla gerçekleştirilen risk değerlendirmelerinin sonuçları paylaşılmıştır.

Tablo 4.14: Hata türü ve etkileri analizi ile risk değerlendirme.

Proses	Hata Türü	Hata Etkisi	Şiddet	Potansiyel Sebep	Hata Oluş İhtimali	Kontrol ve Tespit Metodu	Saptama	Risk Öncelik Sayısı	Risk Seviyesi
Granülasyon	Sıyırıcı Hızı	Granül boyutu, yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk, çözünme hızı, dağılma, toz akışı, basılabilirlik ve yapışma eğilimi	5	Makine ve ölçüm hatası	4	PLC Ekran kontrolü, görsel kontrol, tork değeri takibi	3	60	Yüksek
	Parçalayıcı Hızı		5		4		3	60	Yüksek
	Yoğurma Süresi		5	Operatör hatası ve tork ile voltaj değerlerinde meydana gelen dalgalanmalar	4		4	80	Yüksek
	Bağlayıcı Ekleme Süresi		4		4		4	64	Yüksek
	Karıştırma Süresi		4		2		4	32	Orta
Kurutma	Giriş Hava Sıcaklığı	Tozun basılabilirliği, yapışma eğilimi, dağılma, çözünme hızı, safsızlık	3	Makinedeki basınç hatası, filtre tıkanması veya delinmesi, ölçüm hatası	3	PLC Ekran kontrolü, IR nem ölçümü, görsel kontrol	2	18	Düşük
	Ürün Sıcaklığı		4		4		2	32	Orta
	Kurutma Kaybı		4		4		2	32	Orta
	Çıkış Hava Sıcaklığı		2		3		3	18	Düşük
	Silkeleme Süresi		1		3		2	6	Düşük
Eleme	Eleme Hızı	Granül boyutu, yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk, çözünme Hızı, dağılma, toz akışı ve basılabilirlik	2	Elek bütünlüğünün bozulması, operatör hatası	3	Eleğin fiziksel kontrolü, partikül boyutu dağılımı ölçümü, yoğunluk ve toz akışı ölçümleri	1	6	Düşük
	Elek Boyutu		4		3		4	48	Orta
	Eleme Süresi		2		3		1	6	Düşük
Kaydırıcı Öncesi Karışım	Karıştırıcı Tipi	Homojen karışım, çözünme hızı ve dağılma	3	Konteynırdan toz kaçışı, makine hatası, tozun akışının kötü olması	2	Ekipmanın görsel ve ekran kontrolü, HPLC analizleri	2	12	Düşük
	Karıştırma Süresi		3		3		2	18	Düşük
	Karıştırma Hızı		3		3		2	18	Düşük
Final Karışım	Karıştırıcı Tipi	Çözünme hızı, dağılma ve yapışma eğilimi	4	Konteynırdan toz kaçışı, makine hatası, tozun akışının kötü olması	2	Ekipmanın görsel ve ekran kontrolü, HPLC analizleri	2	16	Düşük
	Karıştırma Süresi		5		3		2	30	Orta
	Karıştırma Hızı		5		3		2	30	Orta
Tablet Baskı	Sertlik	Görünüş, kalınlık, ağırlık tekdüzeliği, çözünme hızı ve dağılma	5	Operatör hatası, makine hatası, toz akışının kötü olması	5	Sertlik ölçümü, Ekran PLC kontrolü, dağılma ölçümü, ağırlık ölçümü ve HPLC ile çözünme hızı analizi	2	50	Orta
	Ana Baskı Kuvveti		4		4		2	32	Orta
	Ön Baskı Kuvveti		3		3		2	18	Düşük
	Filomatik Hızı		3		2		2	12	Düşük
	Baskı Hızı		4		3		2	24	Düşük

Tablo 4.14 (devamı) : Hata türü ve etkileri analizi ile risk değerlendirme.

Proses	Hata Türü	Hata Etkisi	Şiddet	Potansiyel Sebep	Hata Oluş İhtimali	Kontrol Metodu	Saptama	Risk Öncelik Sayısı	Risk Seviyesi
Kaplama	Kazan Hızı	Görünüş, çözünme hızı, dağılma ve degredasyon	2	Fan hızı, sprey hızı ve sıcaklık ölçümü ile ilgili makine problemleri, operatör hatası	2	Ekran PLC kontrolü, HPLC ile çözünme hızı analizi, tablet yüzeyinin görsel kontrolü, ağırlık ölçümleri	2	8	Düşük
	Spreyleme Hızı		4		4		2	32	Orta
	Kapasite		3		2		2	12	Düşük
	Ürün Sıcaklığı		4		4		2	32	Orta
	Giriş Hava Sıcaklığı		3		2		2	12	Düşük
	Giriş Hava Hızı		2		2		2	8	Düşük
	Atomizasyon Basıncı		4		4		2	32	Orta
	Ağırlık Artışı		4		5		2	40	Orta
Formülasyon	Dağıtıcı	Dağılma ve çözünme hızı	5	Tartımda meydana gelen hatalar, geliştirme sırasında uygun miktarların belirlenmemesi	4	Dağılma ölçümü ve çözünme hızı analizi	4	80	Yüksek
	Bağlayıcı	Granül boyutu, toz akışı, dağılma ve çözünme hızı	5		4	Dağılma ölçümü, çözünme hızı analizi, granül partikül boyutu dağılımı ve yoğunluk ölçümleri	4	80	Yüksek
	Yüzey Aktif Madde	Dağılma ve çözünme hızı	5		4	Dağılma ölçümü ve çözünme hızı analizi	4	80	Yüksek
	Kaydırıcı	Dağılma, çözünme hızı ve tablet yapışma eğilimi	4	Tartımda meydana gelen hatalar, geliştirme sırasında uygun miktarların belirlenmemesi	4	Dağılma ölçümü, çözünme hızı analizi ve fiziksel yapışma kontrolü	4	64	Yüksek
	Glidant	Dağılma, çözünme hızı ve toz akışı	4		4	Toz akışı ölçümü, dağılma ölçümü ve çözünme hızı analizi	4	64	Yüksek
	Dolgu Maddesi	Toz akışı ve basılabilirlik	2		4	Partikül boyutu dağılımı ölçümü ve toz akışı ölçümü	4	32	Orta
	Granülasyon Su Seviyesi	Toz akışı, granül boyutu, dağılma ve çözünme hızı	4		4	Granülün görsel kontrolü, partikül boyutu dağılımı ölçümü, toz akışı ölçümü, dağılma ölçümü ve çözünme hızı analizi	5	80	Yüksek
	Etken Madde Partikül Boyutu	Dağılma, çözünme hızı, toz akışı ve granül boyutu	5	Hammaddedeki değişkenlik	5	Malvern ile partikül boyutu dağılımı ölçümü, toz akışı ölçümü, dağılma ölçümü ve çözünme hızı analizi	3	75	Yüksek

Gerçekleştirilen hata türü ve etkileri analizi sonucunda yüzey aktif madde konsantrasyonu (%), dağıtıcı konsantrasyonu (%), kaydırıcı konsantrasyonu (%), glidant konsantrasyonu (%), bağlayıcı konsantrasyonu (%), sıyırıcı hızı (rpm), parçalayıcı hızı (rpm), yoğurma süresi (dak.), bağlayıcı ekleme süresi (dak.), etken madde partikül boyutu (mikron) ve su seviyesi (%) parametreleri yüksek risk seviyesinde değerlendirilmiştir. Plackett-Burman deney tasarımı çalışması ile bu parametrelerin etkileri detaylı olarak incelenecektir.

4.3. DENEY TASARIMI BULGULARI

Plackett-Burman deney tasarımı kapsamında incelenecek olan parametrelerin değer aralıkları ön deneme üretimlerinden edinilen tecrübeler ışığında belirlenmiştir. Ardından risk değerlendirme sonucunda belirlenen 11 adet parametrenin, dağılma süresi, 50 rpm ve 75 rpm pedal dönüş hızlarındaki test metotları ile analiz edilen çözünme hızları, Hausner oranı ve basılabilirlik indeksi ile tanımlanan tozun akış özellikleri ve basılabilirliği üzerindeki etkileri Plackett-Burman deney tasarımı ile değerlendirilmiştir. Box-Behnken deney tasarımı kapsamında dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu ve glidant konsantrasyonu cevap değişkeni olarak çözünme hızı baz alınarak optimize edilmiştir. Belirlenen çözünme hızı limiti değerleri göz önünde bulundurularak parametrelerin tasarım aralıkları belirlenmiştir ve ardından tasarım aralığı doğrulama çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

4.3.1. Ön Deneme Üretimleri Bulguları

Ön deneme üretimleri, deney tasarımları çerçevesinde gerçekleştirilecek olan deneme serilerinin sorunsuz olarak üretilebilmesi ve edinilen tecrübeler ışığında Plackett-Burman deney tasarımı ile incelenecek sıyırıcı hızı, parçalayıcı hızı, su seviyesi, bağlayıcı ekleme süresi, yoğurma süresi, bağlayıcı konsantrasyonu, yüzey aktif madde konsantrasyonu, dağıtıcı konsantrasyonu, kaydırıcı konsantrasyonu ve glidant konsantrasyonu parametrelerinin değer aralıklarını belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Ön deneme üretimlerinde, çekirdek tablette % 65 a/a oranında mikron ölçeğinde partikül boyutuna (D(0.9) değeri 7 mikron) sahip deferasiroks etken maddesi kullanılmıştır. Yüksek konsantrasyonda mikronize etken madde içeren ve direkt baskı yöntemi kullanılarak üretilen ürünlerde tablet baskı aşamasında kötü toz akışı nedeniyle tablet ağırlığında yüksek derecede sapmalar ve yapışma gözlemlenmektedir. Bu nedenle, yaş granülasyon prosesi kullanılarak

akışı düzgün, basılabilirliği uygun ve referans ürünle benzer kalite özelliklerine sahip ürün elde edilmesi hedeflenmiştir. Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet ürünü için üretilen ön deneme serilerine ait birim formüller karşılaştırmalı olarak aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 4.15: Ön deneme üretimleri birim formülleri.

Hammadde Adı	**Birim Formüller**									
	D1	**D2**	**D3**	**D4**	**D5-A**	**D5-B**	**D5-C**	**D5-D**	**D5-E**	**D5-F**
Deferasiroks	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00
Mikrokristalin Selüloz Tip 101	83.10	83.10	83.76	82.44	83.10	83.10	83.10	83.10	83.10	83.10
Krospovidon	18.77 (İç Faz)	18.77 (İç Faz)	18.77 (İç Faz)	18.77 (İç Faz)	5.54 (İç Faz)	5.54 (İç Faz)	5.54 (İç Faz)	27.70 (İç Faz)	27.70 (İç Faz)	27.70 (İç Faz)
	20.00 (Dış Faz)	20.00 (Dış Faz)	20.00 (Dış Faz)	20.00 (Dış Faz)	5.54 (Dış Faz)	5.54 (Dış Faz)	5.54 (Dış Faz)	27.70 (Dış Faz)	27.70 (Dış Faz)	27.70 (Dış Faz)
Mikrokristalin Selüloz Tip 102	47.92	47.92	47.92	47.92	87.08	87.08	87.08	15.06	15.06	8.41
Poloksamer 188 Mikronize	0.66	0.66	-	1.32	0.554	0.554	0.554	0.554	0.554	2.77
Povidon K 30	12.47	12.47	12.47	12.47	5.54	5.54	5.54	33.24	33.24	33.24
Kolloidal Silikon Dioksit	2.77	2.77	2.77	2.77	1.108	1.108	1.108	1.108	1.108	5.54
Magnezyum Stearat	8.31	8.31	8.31	8.31	5.54	5.54	5.54	5.54	5.54	5.54
Çekirdek Tablet Ağırlığı	**554.0**	**554.0**	**554.0**	**554.0**	**554.0**	**554.0**	**554.0**	**554.0**	**554.0**	**554.0**
Hidroksipropil Metil Selüloz Bazlı Kaplama Malzemesi	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00
Film Tablet Ağırlığı	**568.0**	**568.0**	**568.0**	**568.0**	**568.0**	**568.0**	**568.0**	**568.0**	**568.0**	**568.0**

Ön deneme serilerinin üretimleri sırasında uygulanan üretim yöntemi basamaklar halinde aşağıda paylaşılmıştır.

Üretim Yöntemi:

1. Deferasiroks, mikrokristalin selüloz PH 101 ve krospovidon'un yarısı granülatöre yüklenir ve karıştırılır. Ardından su içerisinde çözündürülen poloksamer sıyırıcı ve parçalayıcı açıkken granülatöre beslenir. Povidon su içerisinde çözündürülür ve granülasyon çözeltisi olarak sıyırıcı ve parçalayıcı açıkken beslenir.
2. Elde edilen granüller akışkan yataklı kurutucuda nem miktarı %2.0'nin altında olacak şekilde kurutulur ve 1.0 mm elekten elenir.
3. Krospovidon'un kalan kısmı, kolloidal silikon dioksit ve mikrokristalin selüloz PH 102 elendikten sonra konteyner içerisine konulan granüllerin üzerine eklenir ve 20 dakika karıştırılır.
4. Magnezyum stearat elenir ve konteynere eklenerek 5 dakika karıştırılır.
5. Tablet baskı makinesinde uygun zımbalar ile tabletler basılır.
6. Hidroksipropil metil selüloz bazlı kaplama malzemesi, su içerisinde disperse edilir ve 45 dakika karıştırılır. Ardından çekirdek tabletlerin üzerine püskürtülerek istenilen kaplı tablet ağırlığı elde edilene kadar kaplama işlemine devam edilir.

D1 ve D2 denemelerinin formülasyonları aynı olup aralarındaki tek fark D1 denemesinde poloksamer ve povidon hammaddelerinin aynı çözelti içerisinde çözülüp granülasyon sırasında beslenmesidir. D2 ve diğer denemelerde ise poloksamer ayrı bir kapta suda çözülüp granülatöre beslenir ve ardından povidon suda çözülerek bağlayıcı çözeltisi hazırlandıktan sonra granülatöre ilave edilir. Aşağıda sunulan çözünme hızı profilleri incelendiğinde poloksamerin ayrı bir çözelti olarak beslenmesi durumunda etken maddenin çözünme hızında bir artış olduğu tespit edilmiştir. Düşük konsantrasyondaki yüzey aktif madde, yüksek oranda etken madde içeren toz karışımının içerisinde daha homojen bir biçimde dağıtılmıştır ve etken madde ile yüzey aktif madde arasındaki etkileşim arttırılmıştır. Özellikle yüzey alanı geniş mikronize etken madde ile düşük konsantrasyonda kullanılan poloksamerin etkileşimi henüz povidonun bağlayıcı etkisi oluşmadan sağlanmıştır. Bu etki sayesinde poloksamer çözeltisinin ilavesinden sonra povidon çözeltisinin eklenmesinin gerektiği görülmüştür.

Tablo 4.16: D1 ve D2 deneme üretimleri çözünme hızı sonuçları.

Zaman (dakika)	pH 6.8 Fosfat tamponu + 0.5% Tween 20, 50 RPM, 900 ML	
	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet	
	D1	D2
5	41.0	53.4
10	64.5	74.5
15	72.7	81.0
20	77.1	84.0
30	82.9	88.6
45	87.9	91.7
60	89.6	93.1

D3 denemesinde yüzey aktif madde fonksiyonuna sahip poloksamer kullanılmamıştır. D4 denemesinde %0.24 a/a oranında poloksamer kullanılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde poloksamerin çözünme hızı üzerinde etkili olduğu ve poloksamer içeren denemenin etken madde çözünme hızının daha yüksek olduğu görülmüştür. Formülasyon açısından poloksamerin çözünme hızı üzerinde etkili olduğu ve aynı zamanda poloksamerin granülasyon sırasında ilave biçiminin kritik olduğu anlaşılmıştır. D3 ve D4 çözünme hızı verileri göz önünde bulundurularak yüzey aktif madde konsantrasyonunun üst limiti %0.3 a/a ve alt limiti ise % 0.05 a/a olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.17: D3 ve D4 deneme üretimleri çözünme hızı sonuçları.

Zaman (dakika)	pH 8.0 Borat tamponu, 75 RPM, 900 ML	
	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet	
	D3	D4
5	54.6	70.1
10	68.4	86.9
15	76.2	91.3
20	84.4	93.8
30	86.1	96.5
45	90.2	97.7
60	92.5	98.2

%1.0 a/a oranında bağlayıcı içeren D5-A, D5-B ve D5-C deneme serileri, üretilebilirlik açısından kritik su seviyelerini belirleyebilmek adına üretilmiştir. Su seviyesi, poloksamer ve povidon hammaddelerini çözmek için kullanılan ve beslenen toplam su miktarının, granülatör içerisinde yer alan deferasiroks, krospovidon ve mikrokristalin selüloz Tip 101 içeren toz karışımına ağırlıkça oranı olarak tanımlanmaktadır. D5-A denemesinde %15, D5-B denemesinde %20 ve D5-C denemesinde ise %35 oranlarında su seviyeleri kullanılmıştır. D5-A denemesinin granülasyon işlemi sonrasında granül oluşumunun çok az olduğu ve toz akışı ile tabletin basılabilirliğinin kötü olduğu görülmüştür. Hausner oranının 1.38 olduğu tespit edilmiştir. D5-B denemesine ait granüller incelendiğinde su miktarındaki artışa bağlı olarak granüllerin daha fazla oluştuğu ve akış özelliklerini belirleyen Hausner oranının 1.28 olarak tespit edildiği, bir başka ifadeyle akışın D5-A serisine göre daha iyi olduğu görülmüştür. Tablet baskı aşamasında tabletlerin yüzeylerinde az da olsa yapışma gözlemlenmiştir. D5-C denemesinde ise kullanılan % 35 seviyesindeki su, tozun akışını daha da iyileştirmiş olup Hausner değeri 1.22 olarak elde edilmiştir ve tablet baskı sırasında yapışma ve ağırlık sapması gözlemlenmemiştir. Yüksek bağlayıcı konsantrasyonlarında su seviyesinin etkisini daha iyi anlayabilmek adına D5-E denemesinde su seviyesi %50'ye kadar çıkarılmıştır. Su seviyesi %45'in üzerine çıktığında granülatördeki karışımın çamurlaşmaya başladığı ve %50 seviyesinde tamamen çamurlaştığı görülmüştür.

D5-F denemesinde ise D5-E denemesinden farklı olarak yüzey aktif madde konsantrasyonu 5 katına çıkarılmıştır ve su seviyesinin nasıl değiştiği incelenmiştir. Yüzey aktif maddedeki artışa bağlı olarak granüllerin çamurlaşmaya başladığı su seviyesi %40 olarak belirlenmiştir. Su seviyesini belirlemek için üretilen deneme serileri değerlendirildiğinde su seviyesinin alt limiti %25 ve üst limiti de %35 olarak belirlenmiştir. Deneme üretimleri sonucunda elde edilen verilere göre mevcut bağlayıcı konsantrasyonu olan %1.0 a/a alt değer olarak tanımlanmıştır.

Bağlayıcı konsantrasyonunun üst limitini belirlemek için povidon konsantrasyonu %6.0 a/a seviyesine çekilerek D5-D deneme serisi üretilmiştir. Su seviyesi %35 a/a oranında kullanılmıştır. Hausner oranı bu formülasyon için 1.18 olarak elde edilmiştir. Ancak kullanılan yüksek orandaki bağlayıcı nedeniyle dağılma süresi yaklaşık 13 dakika olarak bulunmuştur. Tablet baskı sırasında toz akışı ve basılabilirlik açısından daha iyi bir performans elde edilmesine karşı dağılma süresinin çekirdek tablet için farmakopelerde belirlenen maksimum

15 dakika limitine yakın olması nedeniyle bağlayıcı konsantrasyonu için üst değer %6.0 a/a olarak belirlenmiştir. D5-C serisine ait dağılma süresi ise 2 dakika civarındadır.

Belirlenen su seviyesine uygun olarak kuru toz karışımının homojen bir biçimde ıslanmasını sağlayan en kısa besleme süresi 1 dakika ve en uzun besleme süresi de 5 dakika olarak belirlenmiştir. D5-B deneme serisi için uygulanan 2 dakikalık yoğurma süresi 6 dakikaya çıkarıldığında tablet baskı sırasında herhangi bir yapışmanın olmadığı tespit edilmiştir. Bu noktadan hareketle, yoğurma süresinin alt değeri 2 dakika ve üst değeri ise 6 dakika olarak tanımlanmıştır. Deferasiroks, krospovidon ve mikrokristalin selüloz tip 101 hammaddelerinden oluşan granülatör içerisindeki kuru tozun homojen bir şekilde karıştırılması ve ölü nokta oluşmadan hareket ettirilebilmesi için sıyırıcı hızının minimum değerinin ve aynı zamanda tasarım aralığındaki alt sınır değerinin 250 rpm olması gerektiğine karar verilmiştir. Sıyırıcı hızının üst değeri ise toz karışımının granülatörün çeperine yapışmadan döndürülebildiği maksimum hız olan 500 rpm olarak belirlenmiştir. Parçalayıcı hızının alt değeri, bağlayıcı solüsyon beslemesi sırasında ve sonrasında oluşan büyük granüllerin etkin bir şekilde parçalanmasını sağlayan en düşük hız olan 500 rpm olarak tanımlanmıştır. Parçalayıcı hızı üst değeri, granülatör ekipmanının maksimum parçalayıcı hızı esas alınarak 1200 rpm olarak tanımlanmıştır.

Alt değer olarak belirlenen bağlayıcı konsantrasyonu ile üretilen D5-D serisinde kullanılan ve tablet baskının sorunsuz şekilde gerçekleştirilebildiği %1.0 a/a oranındaki kaydırıcı konsantrasyonu ve % 0.2 a/a oranındaki glidant konsantrasyonu alt değerler olarak belirlenmiştir. İlaç endüstrindeki tablet uygulamaları ve yardımcı madde el kitabı [119] göz önünde bulundurularak kaydırıcı konsantrasyonu ve glidant konsantrasyonu için üst değerler sırasıyla %2.5 a/a ve %1.0 a/a olarak belirlenmiştir.

Dağıtıcı konsantrasyonunun alt ve üst değerleri, D5-C ve D5-D deneme serilerinde kullanılan dağıtıcı konsantrasyonları ve formülasyonda çözünürlüğü düşük olan lipofilik karakterli etken maddenin yüksek miktarda yer aldığı gerçeği göz önünde bulundurularak sırasıyla %2.0 a/a ve % 10.0 a/a olarak belirlenmiştir.

4.3.2. Plackett-Burman Deney Tasarımı Bulguları

Plackett-Burman deney tasarımında yer alan parametrelerin çözünme hızları, dağılma ve toz akışı üzerindeki etkilerini incelenmek amacıyla 12 adet deneme üretimi gerçekleştirilmiştir. Etken madde partikül boyutu haricinde diğer parametrelerin değer aralıkları ön deneme üretim çalışması sırasında belirlenmiştir. Deney tasarımı çalışmasında anlamlı çıktılar elde edebilmek adına deferasiroks hammaddesinin düşük çözünürlüğü göz önünde bulundurularak partikül boyutu dağılımını temsil eden D(0.9) değerleri 7 µm v 34.3 µm olan etken madde serileri kullanılmıştır.

Çökme ve çözünme çalışması sonuçları esas alınarak deneme üretimleri arasındaki çözünme hızı farklılıklarını tespit edebileceğimiz çözünme ortamı pH 8.0 borat tamponu olarak belirlenmiştir. 50 rpm pedal dönüş hızındaki metot ile gerçekleştirilen çözünme hızı, 75 rpm pedal dönüş hızındaki metot ile gerçekleştirilen çözünme hızı, dağılma, Hausner oranı ve basılabilirlik indeksi verileri Minitab istatistik programı ile analiz edilmiştir ve çıktılar yorumlanmıştır.

Varyans analizi sonucunda elde edilen pareto grafikleri, her bir parametrenin ana etkilerinin istatistiksel olarak ne kadar anlamlı olduğunu göstermektedir. Grafikte yer alan kırmızı çizgi, varyans analizinde anlamlılığı ifade eden olasılık faktörüne (p) karşılık gelmektedir. Bu çizginin sağında kalan parametreler anlamlı, solunda kalan parametreler ise anlamsız olarak nitelendirilmektedir. Plackett-Burman metodu ile 11 adet değişken 12 adet deneme serisine ait veriler kullanılarak incelenmiştir. Model sapmalarının hesaplanması için atanan serbestlik derecesi yeterli olmadığından dolayı ilk aşamada varyans analizleri sonucunda anlamlı bir çıktı elde edilememiştir. Daha sonra çözünme hızları için oluşturulan modellerden en etkisiz olan 2 parametre çıkarılarak 9 adet değişken 12 adet deneme üretimi ile incelenmiştir ve fazladan serbestlik derecesi atanarak istatistiksel veri analizinin anlamlı bir biçimde yapılması sağlanmıştır. 50 rpm pedal dönüş hızındaki testin sonuçları esas alınarak oluşturulan çözünme hızı modelinden en etkisiz parametreler olarak tespit edilen parçalayıcı hızı ve kaydırıcı konsantrasyonu, 75 rpm pedal dönüş hızındaki testin sonuçları esas alınarak oluşturulan çözünme hızı modelinden en etkisiz parametreler olarak tespit edilen parçalayıcı hızı ve bağlayıcı ekleme süresi, Hausner oranı ve basılabilirlik indeksi modellerinden en etkisiz parametre olarak tespit edilen yoğurma süresi ve dağılma modelinden en etkisiz parametre olarak tespit edilen sıyırıcı hızı çıkarılarak istatistiksel veri analizi gerçekleştirilmiştir.

Ana etkiler grafiği, her bir parametreye ait etkinin büyüklüğü ve yönü (pozitif/negatif) hakkında bilgi vermektedir. Regresyon uyumu parametresi olan R^2, model ile analizler sonucu elde edilen deneysel verilerin uyumu ile ilgili bilgi vermektedir.

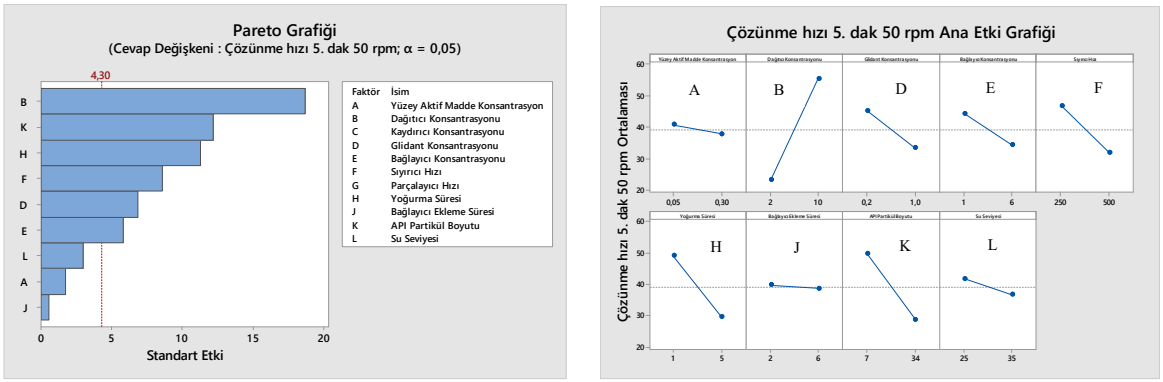
4.3.2.1. 50 Rpm Test Metoduyla Elde Edilen Çözünme Hızı Sonuçları

Üretilen deneme serilerinin 5., 10., 15., 20. ve 30. dakikalardaki çözünme değerleri pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal hızındaki test metoduyla analiz edilmiştir. Aşağıdaki tabloda analiz sonuçları paylaşılmıştır.

Tablo 4.18: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçları.

Sıra No.	Seri No.	Çözünme Hızı Sonuçları (pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal hızında)				
		5. Dakika (%)	10. Dakika (%)	15. Dakika (%)	20. Dakika (%)	30. Dakika (%)
1	D6	67.4	86.2	91.0	93.0	94.9
2	D7	70.0	87.7	92.3	94.6	97.4
3	D8	39.6	54.4	60.6	63.8	69.7
4	D9	70.0	85.8	92.2	94.3	95.9
5	D10	43.1	55.9	64.2	68.7	73.9
6	D11	59.9	70.5	75.2	78.3	81.4
7	D12	36.8	57.4	64.9	70.4	77.2
8	D13	49.8	79.4	88.7	92.6	96.4
9	D14	17.7	26.1	34.0	46.6	41.7
10	D15	8.9	18.6	26.2	33.0	38.7
11	D16	4.7	8.9	13.7	18.5	24.2
12	D17	2.8	7.0	11.3	17.5	29.0

5. dakika için çözünme değerlerine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, etken madde partikül boyutu, yoğurma süresi, sıyırıcı hızı, glidant konsantrasyonu ve bağlayıcı konsantrasyonu parametrelerinin anlamlı parametreler olduğu bulunmuştur. En anlamlı parametrenin dağıtıcı konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir. Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, etken madde partikül boyutu, yoğurma süresi, sıyırıcı hızı, glidant konsantrasyonu ve bağlayıcı konsantrasyonunda meydana gelen artışların çözünmeyi azalttığı gözlemlenmiştir.

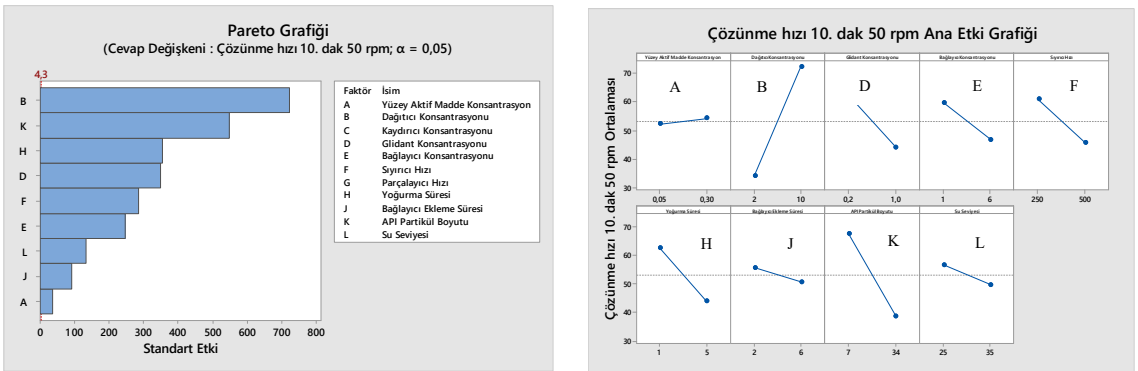


Şekil 4.4: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 5. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri.

R^2 değeri, %99.75 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun çok iyi olduğu tespit edilmiştir. Faktörlerin 5. dakika için çözünme değerlerine etkisini gösteren lineer model aşağıda paylaşılmıştır.

$$Ç_5\,(\%) = 102.64 - 12.07\,F_1 + 4.044\,F_2 - 14.94\,F_4 - 2.030\,F_5 - 0.05953\,F_6 - 4.879\,F_8 - 0.262\,F_9 - 0.7821\,F_{10} - 0.515\,F_{11} \quad (4.1)$$

10. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, etken madde partikül boyutu, yoğurma süresi, sıyırıcı hızı, glidant konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, su seviyesi, bağlayıcı ekleme süresi ve yüzey aktif madde konsantrasyonu parametrelerinin anlamlı parametreler olduğu bulunmuştur. En anlamlı parametrenin dağıtıcı konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir. Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonu ve yüzey aktif madde konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, etken madde partikül boyutu, yoğurma süresi, sıyırıcı hızı, glidant konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, su seviyesi ve bağlayıcı ekleme süresinde meydana gelen artışların çözünmeyi azalttığı gözlemlenmiştir.

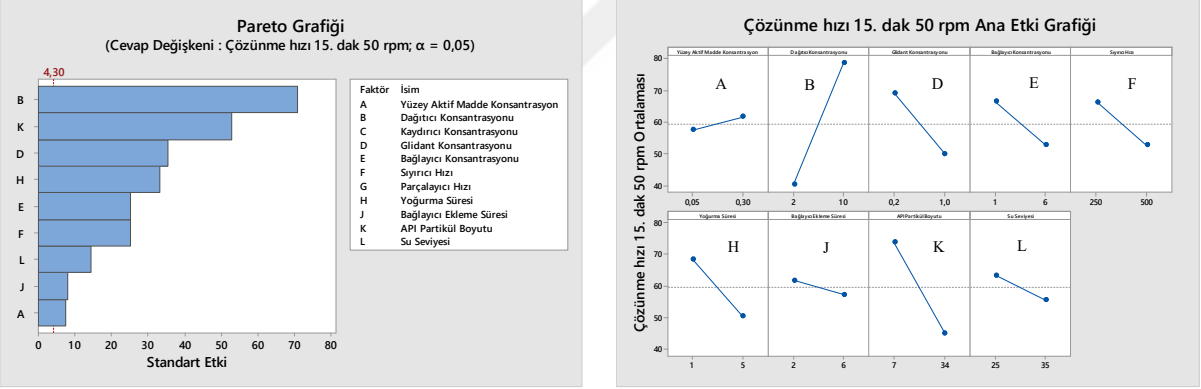


Şekil 4.5: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 10. dakika çözünme hızı verisine ait Pareto ve ana etki grafikleri.

R^2 değeri, %100.0 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun çok iyi olduğu tespit edilmiştir. Faktörlerin 10. dakika için çözünme değerlerine etkisini gösteren lineer model aşağıda paylaşılmıştır.

$$Ç_{10}\ (\%) = 130.840 + 7.733F_1 + 4.7667F_2 - 23.0833F_4 - 2.6000F_5 - 0.06053F_6 - 4.6917F_8 - 1.225F_9 - 1{,}0716F_{10} - 0.70333F_{11} \quad (4.2)$$

15. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, etken madde partikül boyutu, yoğurma süresi, sıyırıcı hızı, glidant konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, su seviyesi, bağlayıcı ekleme süresi ve yüzey aktif madde konsantrasyonu parametrelerinin anlamlı parametreler olduğu bulunmuştur. En anlamlı parametrenin dağıtıcı konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir. Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonu ve yüzey aktif madde konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, etken madde partikül boyutu, yoğurma süresi, sıyırıcı hızı, glidant konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, su seviyesi ve bağlayıcı ekleme süresinde meydana gelen artışların çözünmeyi azalttığı gözlemlenmiştir.

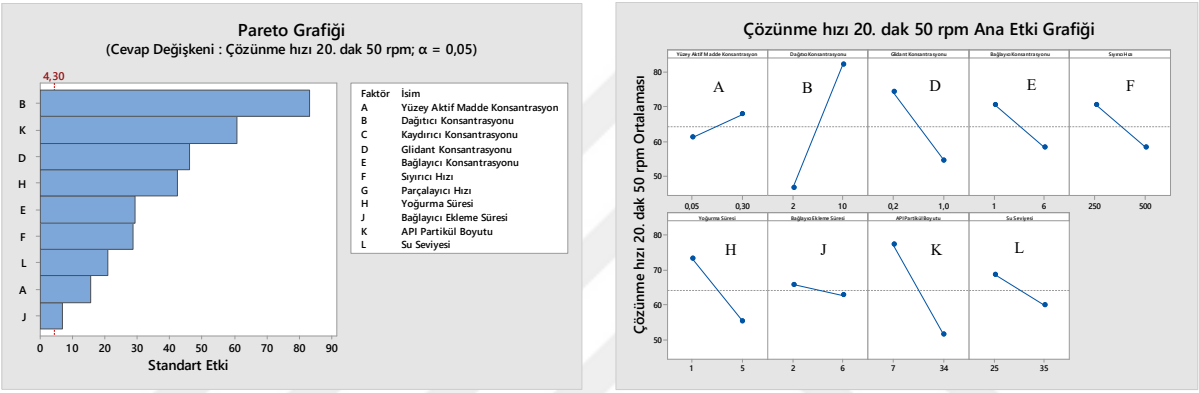


Şekil 4.6: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 15. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri.

R^2 değeri, %99.98 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun çok iyi olduğu tespit edilmiştir. Faktörlerin 15. dakika için çözünme değerlerine etkisini gösteren lineer model aşağıda paylaşılmıştır.

$$Ç_{15}\ (\%) = 130.92 + 16.80F_1 + 4.8125F_2 - 24.083F_4 - 2.760F_5 - 0.05493\,F_6 - 4.525F_8 - 1.125F_9 - 1.0642F_{10} - 0.7900F_{11} \quad (4.3)$$

20. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, etken madde partikül boyutu, yoğurma süresi, sıyırıcı hızı, glidant konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, su seviyesi, bağlayıcı ekleme süresi ve yüzey aktif madde konsantrasyonu parametrelerinin anlamlı parametreler olduğu bulunmuştur. En anlamlı parametrenin dağıtıcı konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir. Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonu ve yüzey aktif madde konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, etken madde partikül boyutu, yoğurma süresi, sıyırıcı hızı, glidant konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, su seviyesi ve bağlayıcı ekleme süresinde meydana gelen artışların çözünmeyi azalttığı gözlemlenmiştir.

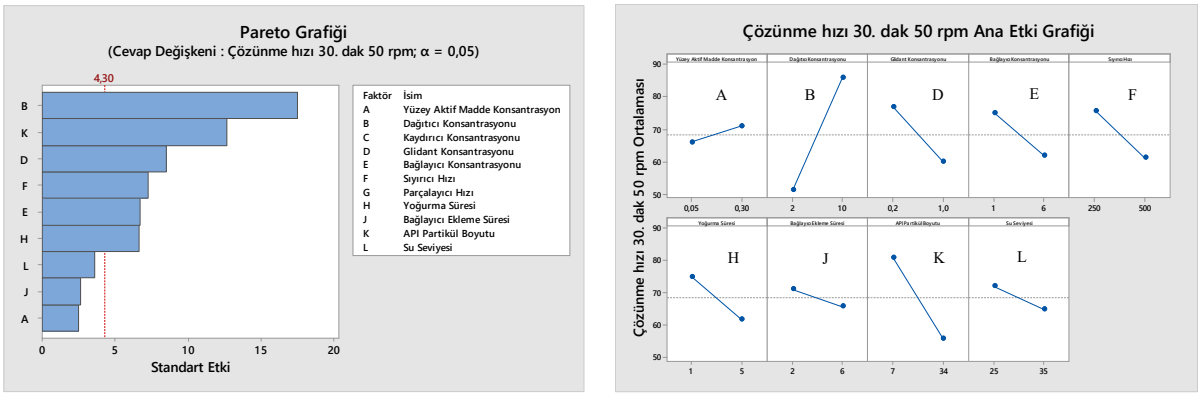


Şekil 4.7: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 20. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri.

R^2 değeri, %99.99 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun çok iyi olduğu tespit edilmiştir. Faktörlerin 20. dakika için çözünme değerlerine etkisini gösteren lineer model aşağıda paylaşılmıştır.

$$Ç_{20}\ (\%) = 138.00 + 26.80F_1 + 4.4375F_2 - 24.667F_4 - 2.4933F_5 - 0.04893F_6 - 4.525F_8 - 0.750F_9 - 0.9617F_{10} - 0.8967F_{11} \quad (4.4)$$

30. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, etken madde partikül boyutu, glidant konsantrasyonu, sıyırıcı hızı, bağlayıcı konsantrasyonu ve yoğurma süresi parametrelerinin anlamlı parametreler olduğu bulunmuştur. En anlamlı parametrenin dağıtıcı konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir. Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, etken madde partikül boyutu, yoğurma süresi, sıyırıcı hızı, glidant konsantrasyonu ve bağlayıcı konsantrasyonunda meydana gelen artışların çözünmeyi azalttığı gözlemlenmiştir.



Şekil 4.8: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 30. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri.

R^2 değeri, %99.72 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun çok iyi olduğu tespit edilmiştir. Faktörlerin 30. dakika için çözünme değerlerine etkisini gösteren lineer model aşağıda paylaşılmıştır.

$$Ç_{30}\,(\%) = 138.68 + 20.13F_1 + 4.354F_2 - 21.29F_4 - 2.673F_5 - 0.05813F_6 - 3.317F_8 - 1.325F_9 - 0.9358F_{10} - 0.720F_{11} \qquad (4.5)$$

Bütün zaman noktaları için 50 rpm çözünme hızı sonuçlarına ait istatistiksel analizlerin sonuçlarına bakıldığında dağıtıcı konsantrasyonunun ve etken madde partikül boyutunun çözünme hızını etkileyen en anlamlı faktörler olduğu tespit edilmiştir. Formülasyonda kullanılan diğer yardımcı maddelerin istatistiksel olarak anlamlılık derecelerine bakıldığında glidant konsantrasyonunun ve bağlayıcı konsantrasyonunun çözünme hızı üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Proses parametrelerinden yoğurma süresinin ve sıyırıcı hızının anlamlı faktörler olduğu görülmüştür.

Faktörlerin istatistiksel olarak anlamlılık derecelerini ifade eden p olasılık faktörü, 0.05 ve altında bir değere sahip olduğunda o faktörün anlamlı olduğu kabul edilmektedir. Aşağıdaki tabloda 50 rpm pedal hızındaki çözünme testi sonuçlarının varyans analizi sunulmuştur.

Tablo 4.19: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçlarının varyans analizi.

Faktörler	Varyans Analizi (pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal hızında)									
	5. Dakika		10. Dakika		15. Dakika		20.Dakika		30.Dakika	
	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri
Model Sabiti	39.225	0.000	53.1000	0.000	59.433	0.000	64.250	0.000	68.367	0.000
Yüzey Aktif Madde Konsantrasyonu (%)	-1.508	0.222	0.9667	0.001	2.100	0.016	3.350	0.004	2.517	0.127
Dağıtıcı Konsantrasyonu (%)	16.175	0.003	19.0667	0.000	19.250	0.000	17.750	0.000	17.417	0.003
Glidant Konsantrasyonu (%)	-5.975	0.020	-9.2333	0.000	-9.633	0.001	-9.867	0.000	-8.517	0.013
Bağlayıcı Konsantrasyonu (%)	-5.075	0.028	-6.5000	0.000	-6.900	0.002	-6.233	0.001	-6.683	0.021
Sıyırıcı Hızı (rpm)	-7.442	0.013	-7.5667	0.000	-6.867	0.002	-6.117	0.001	-7.267	0.018
Yoğurma Süresi (dak.)	-9.758	0.008	-9.3833	0.000	-9.050	0.001	-9.050	0.001	-6.633	0.022
Bağlayıcı Ekleme Süresi (dak.)	-0.525	0.605	-2.4500	0.000	-2.250	0.014	-1.500	0.019	-2.650	0.116
Etken Madde Partikül Boyutu (µm)	-10.558	0.007	-14.4667	0.000	-14.367	0.000	-12.983	0.000	-12.633	0.006
Su Seviyesi (%)	-2.575	0.096	-3.5167	0.000	-3.950	0.005	-4.483	0.002	-3.600	0.068

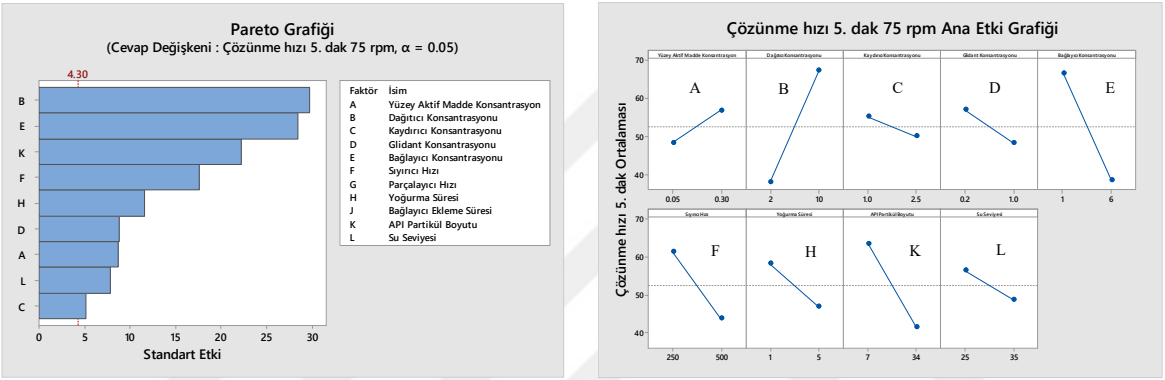
4.3.2.2. 75 Rpm Test Metoduyla Elde Edilen Çözünme Hızı Sonuçları

Üretilen deneme serilerinin 5., 10., 15., 20. ve 30. dakikalardaki çözünme değerleri pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal hızındaki test metoduyla analiz edilmiştir. Aşağıdaki tabloda analiz sonuçları paylaşılmıştır.

Tablo 4.20: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçları.

Sıra No.	Seri No.	Çözünme Hızı Sonuçları (pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal hızında)				
		5. Dakika (%)	10. Dakika (%)	15. Dakika (%)	20. Dakika (%)	30. Dakika (%)
1	D6	84.3	97.1	101.0	102.7	104.1
2	D7	76.4	99.5	102.1	99.9	99.1
3	D8	53.6	64.8	71.8	75.7	82.4
4	D9	82.0	91.2	96.5	98.2	98.3
5	D10	80.9	87.4	90.7	93.8	96.7
6	D11	51.2	69.3	77.7	82.2	88.2
7	D12	68.0	81.6	90.6	91.6	95.8
8	D13	59.9	90.5	98.6	100.3	101.5
9	D14	24.6	48.8	66.6	78.1	87.0
10	D15	31.3	43.1	52.4	59.4	69.3
11	D16	10.9	25.0	38.2	47.9	62.3
12	D17	7.1	14.5	22.2	30.9	47.3

5. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, etken madde partikül boyutu, sıyırıcı hızı, yoğurma süresi, glidant konsantrasyonu, yüzey aktif madde konsantrasyonu, su seviyesi ve kaydırıcı konsantrasyonu parametrelerinin anlamlı parametreler olduğu bulunmuştur. En anlamlı parametrenin dağıtıcı konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir. Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonu ve yüzey aktif madde konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, etken madde partikül boyutu, yoğurma süresi, sıyırıcı hızı, glidant konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, su seviyesi ve kaydırıcı konsantrasyonunda meydana gelen artışların çözünmeyi azalttığı gözlemlenmiştir.

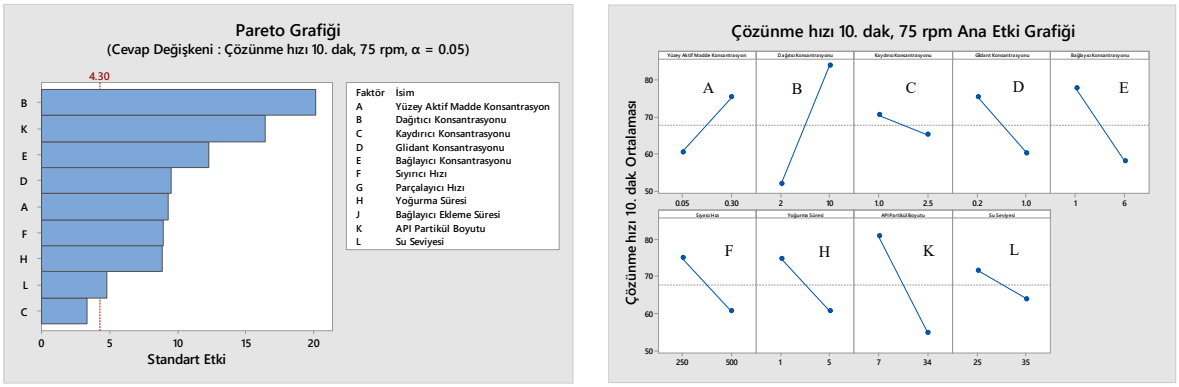


Şekil 4.9: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 5. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri.

R^2 değeri, %99.93 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun çok iyi olduğu tespit edilmiştir. Faktörlerin 5. dakika için çözünme değerlerine etkisini gösteren lineer model aşağıda paylaşılmıştır.

$$Ç_5\ (\%) = 132.33 + 34.67\ F_1 + 3.704F_2 - 3.467F_3 - 11.04F_4 - 5.667F_5 - 0.07040F_6 - 2.892F_8 - 0.8198F_{10} - 0.7900\ F_{11} \quad (4.6)$$

10. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, etken madde partikül boyutu, bağlayıcı konsantrasyonu, glidant konsantrasyonu, yüzey aktif madde konsantrasyonu, sıyırıcı hızı, yoğurma süresi ve su seviyesi parametrelerinin anlamlı parametreler olduğu bulunmuştur. En anlamlı parametrenin dağıtıcı konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir. Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonu ve yüzey aktif madde konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, etken madde partikül boyutu, yoğurma süresi, sıyırıcı hızı, su seviyesi, glidant konsantrasyonu ve bağlayıcı konsantrasyonunda meydana gelen artışların çözünmeyi azalttığı gözlemlenmiştir.

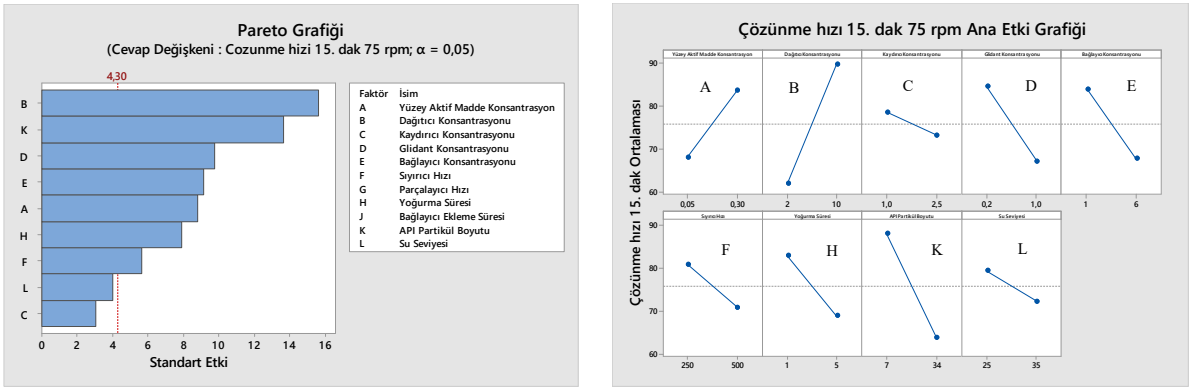


Şekil 4.10: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 10. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri.

R^2 değeri, %99.83 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun çok iyi olduğu tespit edilmiştir. Faktörlerin 10. dakika için çözünme değerlerine etkisini gösteren lineer model aşağıda paylaşılmıştır.

$$Ç_{10}\,(\%) = 139.84 + 59.33F_1 + 4.013F_2 - 3.60F_3 - 19.04F_4 - 3.092F_5 - 0.05733F_6 - 3.550F_8 - 0.9691F_{10} - 0.770F_{11} \quad (4.7)$$

15. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, etken madde partikül boyutu, glidant konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, yüzey aktif madde konsantrasyonu, yoğurma süresi ve sıyırıcı hızı parametrelerinin anlamlı parametreler olduğu bulunmuştur. En anlamlı parametrenin dağıtıcı konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir. Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonu ve yüzey aktif madde konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, etken madde partikül boyutu, yoğurma süresi, sıyırıcı hızı, glidant konsantrasyonu ve bağlayıcı konsantrasyonunda meydana gelen artışların çözünmeyi azalttığı gözlemlenmiştir.

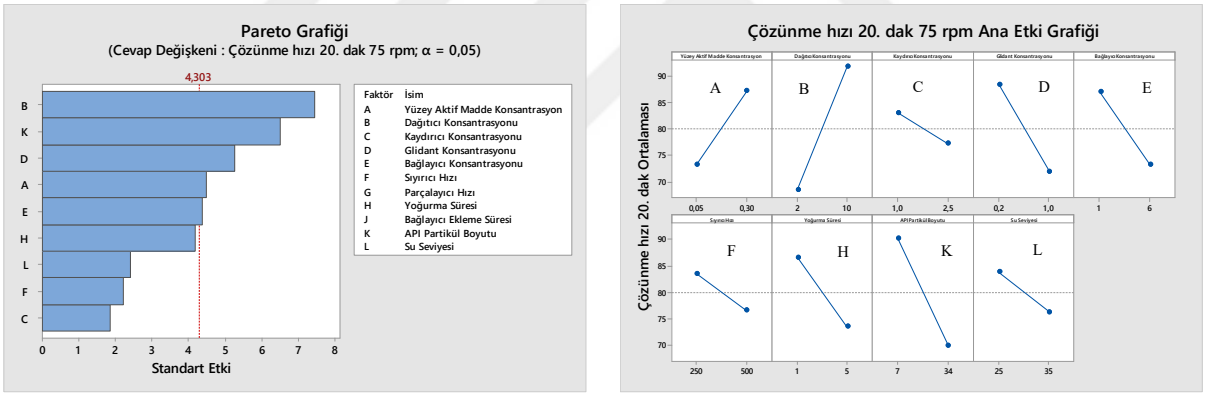


Şekil 4.11: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 15. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri.

R^2 değeri, %99.75 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun çok iyi olduğu tespit edilmiştir. Faktörlerin 15. dakika için çözünme değerlerine etkisini gösteren lineer model aşağıda paylaşılmıştır.

$$Ç_{15}\ (\%) = 140.09 + 62.40F_1 + 3.467F_2 - 3.60F_3 - 21.71F_4 - 3.253F_5 - 0.04013\,F_6 - 3.508\,F_8 - 0.8988\,F_{10} - 0.713\,F_{11} \quad (4.8)$$

20. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, etken madde partikül boyutu, glidant konsantrasyonu, yüzey aktif madde konsantrasyonu ve bağlayıcı konsantrasyonu parametrelerinin anlamlı parametreler olduğu bulunmuştur. En anlamlı parametrenin dağıtıcı konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir. Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonu ve yüzey aktif madde konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, etken madde partikül boyutu, glidant konsantrasyonu ve bağlayıcı konsantrasyonunda meydana gelen artışların çözünmeyi azalttığı gözlemlenmiştir.

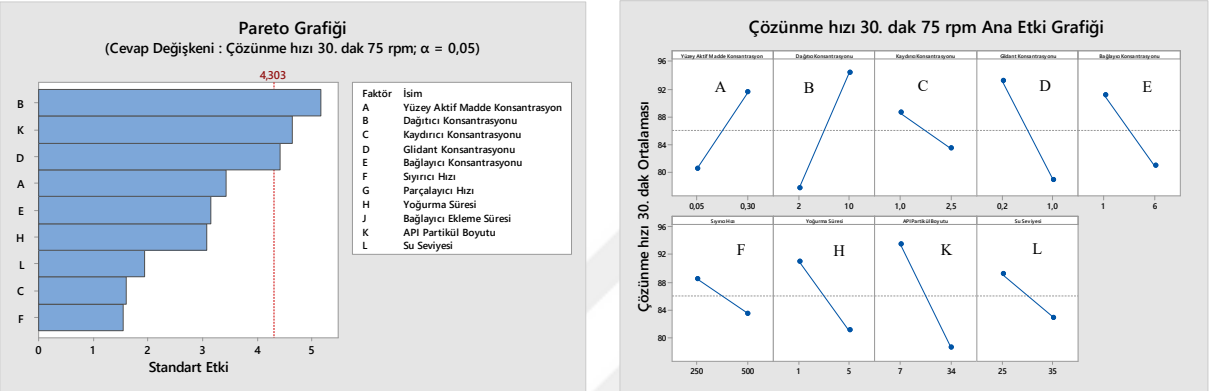


Şekil 4.12: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 20. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri.

R^{-2} değeri, %99.00 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun çok iyi olduğu tespit edilmiştir. Faktörlerin 20. dakika için çözünme değerlerine etkisini gösteren lineer model aşağıda paylaşılmıştır.

$$Ç_{20}\ (\%) = 140.00 + 56.00F_1 + 2.912F_2 - 3.91F_3 - 20.58F_4 - 2.740F_5 - 0.0277F_6 - 3.275\,F_8 - 0.753\,F_{10} - 0.760F_{11} \quad (4.9)$$

30. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, etken madde partikül boyutu ve glidant konsantrasyonu parametrelerinin anlamlı parametreler olduğu bulunmuştur. En anlamlı parametrenin dağıtıcı konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir. Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, etken madde partikül boyutu ve glidant konsantrasyonu meydana gelen artışların çözünmeyi azalttığı gözlemlenmiştir.



Şekil 4.13: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 30. dakika çözünme hızı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri.

R^2 değeri, %98.18 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun çok iyi olduğu tespit edilmiştir. Faktörlerin 30. dakika için çözünme değerlerine etkisini gösteren lineer model aşağıda paylaşılmıştır.

$$Ç_{30}\,(\%) = 135.00 + 44.50F_1 + 2.092F_2 - 3.47F_3 - 17.92F_4 - 2.040F_5 - 0.0203F_6 - 2.500F_8 - 0.557F_{10} - 0.630F_{11} \quad (4.10)$$

Bütün zaman noktaları için 75 rpm çözünme hızı sonuçlarının istatistiksel analizlerinin sonuçlarına bakıldığında dağıtıcı konsantrasyonunun ve etken madde partikül boyutunun çözünme hızı etkileyen en anlamlı faktörler olduğu tespit edilmiştir. Formülasyonda kullanılan diğer yardımcı maddelerin istatistiksel olarak anlamlılık derecelerine bakıldığında bağlayıcı konsantrasyonunun, glidant konsantrasyonunun ve yüzey aktif madde konsantrasyonunun çözünme hızı üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Proses parametrelerinden yoğurma süresinin ve sıyırıcı hızının anlamlı faktörler olduğu görülmüştür. Aşağıdaki tabloda 75 rpm pedal hızındaki çözünme testi sonuçlarının varyans analizi sunulmuştur.

Tablo 4.21: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçlarının varyans analizi.

Faktörler	Varyans Analizi (pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal hızında)									
	5. Dakika		10. Dakika		15. Dakika		20.Dakika		30.Dakika	
	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri
Model Sabiti	54.517	0.000	67.733	0.000	75.700	0.000	80.03	0.000	86.00	0.000
Yüzey Aktif Madde Konsantrasyonu (%)	4.333	0.013	7.417	0.011	7.800	0.013	7.00	0.046	5.57	0.075
Dağıtıcı Konsantrasyonu (%)	14.817	0.001	16.050	0.002	13.867	0.004	11.65	0.017	8.37	0.035
Kaydırıcı Konsantrasyonu (%)	-2.600	0.035	-2.700	0.077	-2.700	0.093	-2.93	0.201	-2.60	0.249
Glidant Konsantrasyonu (%)	-4.417	0.012	-7.617	0.011	-8.683	0.010	-8.23	0.034	-7.17	0.047
Bağlayıcı Konsantrasyonu (%)	-14.167	0.001	-9.800	0.007	-8.133	0.012	-6.85	0.048	-5.10	0.088
Sıyırıcı Hızı (rpm)	-8.800	0.003	-7.167	0.012	-5.017	0.030	-3.47	0.156	-2.53	0.258
Yoğurma Süresi (dak.)	-5.783	0.007	-7.100	0.012	-7.017	0.016	-6.55	0.052	-5.00	0.091
Etken Madde Partikül Boyutu (µm)	-11.067	0.002	-13.083	0.004	-12.133	0.005	-10.17	0.023	-7.52	0.043
Su Seviyesi (%)	-3.950	0.015	-3.850	0.040	-3.567	0.057	-3.80	0.135	-3.15	0.191

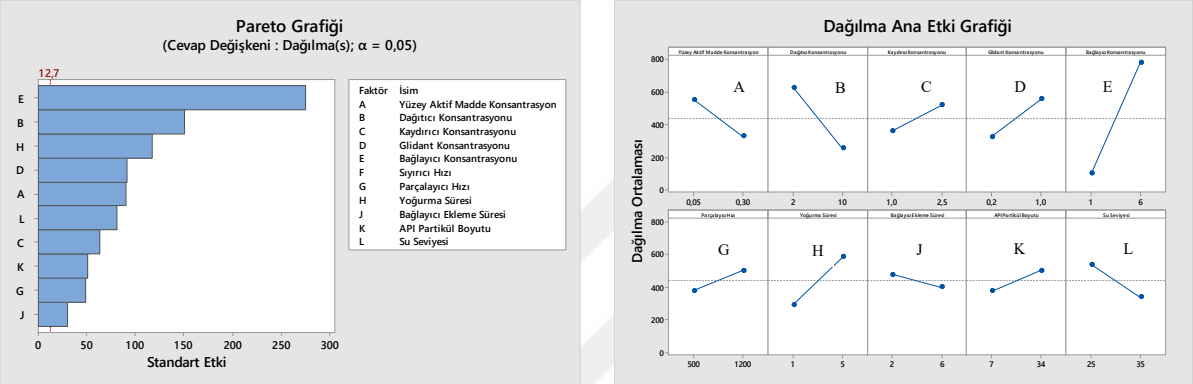
4.3.2.3. Toz Akışı ve Dağılma Testleri Sonuçları

Üretilen deneme serilerinin dağılma süreleri, yığın ve sıkıştırılmış yoğunlukları test edilmiştir. Toz karışımlarına ait yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk verileri kullanılarak Hausner oranları ve basılabilirlik indeksleri hesaplanmıştır. Aşağıdaki tabloda analiz sonuçları paylaşılmıştır.

Tablo 4.22: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait dağılma, yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk, Hausner oranı ve basılabilirlik indeksi sonuçları.

Sıra No.	Seri No.	Dağılma (Saniye)	Yığın Yoğunluk (g/ml)	Sıkıştırılmış Yoğunluk (g/ml)	Hausner Oranı	Basılabilirlik İndeksi
1	D6	68	0.4742	0.5783	1.22	18
2	D7	303	0.5147	0.5919	1.15	13
3	D8	35	0.5255	0.6182	1.18	15
4	D9	131	0.4005	0.5412	1.35	26
5	D10	40	0.4413	0.5658	1.28	22
6	D11	385	0.4773	0.5615	1.18	15
7	D12	139	0.5180	0.6241	1.21	17
8	D13	609	0.5570	0.6804	1.22	18
9	D14	707	0.5526	0.6352	1.15	13
10	D15	158	0.4868	0.5795	1.19	16
11	D16	1004	0.5365	0.5961	1.11	10
12	D17	1694	0.4626	0.5573	1.21	17

Dağılma verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bütün parametrelerin anlamlı olduğu görülmüştür. En anlamlı parametrenin bağlayıcı konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir. Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonu, yüzey aktif madde konsantrasyonu, bağlayıcı ekleme süresi ve su seviyesindeki artış ile dağılma süresinin azaldığı, etken madde partikül boyutu, yoğurma süresi, parçalayıcı hızı, glidant konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu ve kaydırıcı konsantrasyonunda meydana gelen artışların dağılma süresini arttırdığı gözlemlenmiştir.

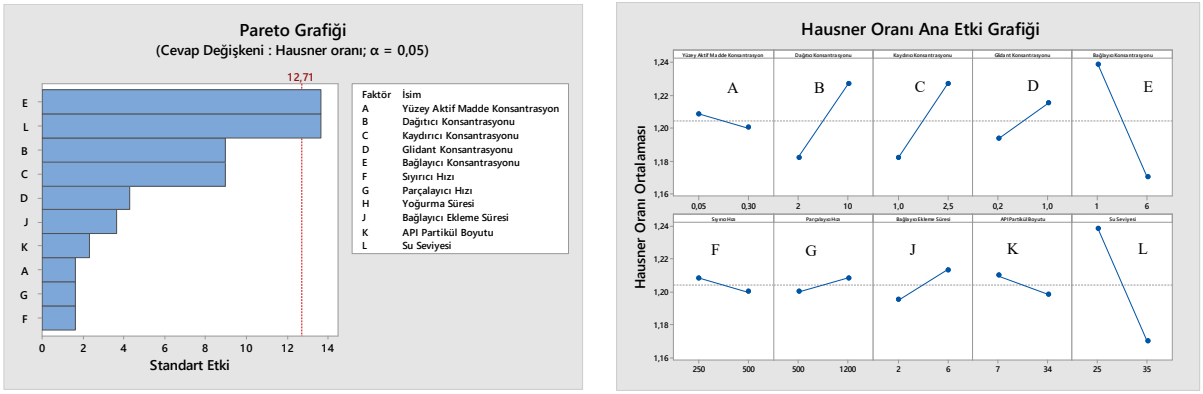


Şekil 4.14: Dağılma verisine ait pareto ve ana etki grafikleri.

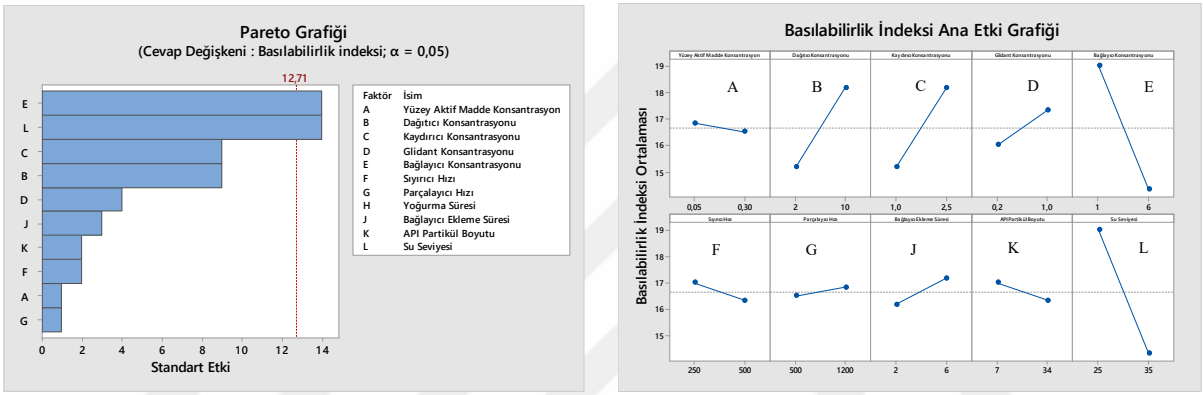
R^2 değeri, %100.0 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun çok iyi olduğu tespit edilmiştir. Faktörlerin dağılma süresine etkisini gösteren lineer model aşağıda paylaşılmıştır.

$$Dağılma\ (Saniye) = 260.4 - 907.3F_1 - 47.229F_2 + 106.56F_3 + 288.96F_4 + 137.70F_5 + 0.17738\,F_7 + 73.708\,F_8 - 19.208\,F_9 + 4.7222\,F_{10} + 20.417\,F_{11} \quad (4.11)$$

Hausner oranı ve basılabilirlik indeksi verilerine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bağlayıcı konsantrasyonu ve su seviyesi parametrelerinin anlamlı olduğu görülmüştür. Ana etkiler grafiği incelendiğinde, bağlayıcı konsantrasyonu ve su seviyesinde meydana gelen artış ile Hausner oranının ve basılabilirlik indeksinin azaldığı, buna paralel olarak tozun akışının iyileştiği tespit edilmiştir.



Şekil 4.15: Hausner oranı verisine ait pareto ve ana etki grafikleri.



Şekil 4.16: Basılabilirlik verisine ait pareto ve ana etki grafikleri.

R^2 değerleri, %99.83 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemlerin uyumunun çok iyi olduğu tespit edilmiştir. Faktörlerin Hausner oranı ve basılabilirlik üzerine etkilerini gösteren lineer modeller aşağıda paylaşılmıştır.

$$Hausner\ Oranı = 1.3532 - 0.0333F_1 + 0{,}005625F_2 + 0.03000F_3 + 0.02708F_4 - 0.01367\,F_5 - 0.000033\,F_6 + 0.000012F_7 + 0.00458\,F_9 - 0.000432\,F_{10} - 0.006833\,F_{11} \quad (4.12)$$

$$Basılabilirlik = 27.52 - 1.33F_1 + 0{,}3750F_2 + 2.000F_3 + 1.667F_4 - 0.9333F_5 - 0.00267F_6 + 0.000476F_7 + 0.2500\,F_9 - 0.0247F_{10} - 0.4667\,F_{11} \quad (4.13)$$

Dağılma süresini ve toz akış özelliklerini etkileyen en önemli faktörün bağlayıcı konsantrasyonu olduğu tespit edilmiştir. Dağılma süresi, Hausner oranı ve basılabilirlik sonuçlarına ait varyans analizi aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 4.23: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait dağılma süresi, Hausner oranı ve basılabilirlik sonuçlarının varyans analizi.

Faktörler	Varyans Analizi					
	Dağılma (saniye)		Hausner Oranı		Basılabilirlik	
	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri
Model Sabiti	439.42	0.002	1.20417	0.001	16.667	0.006
Yüzey Aktif Madde Konsantrasyonu (%)	-113.42	0.007	-0.00417	0.344	-0.167	0.500
Dağıtıcı Konsantrasyonu (%)	-188.92	0.004	0.02250	0.070	1.500	0.070
Kaydırıcı Konsantrasyonu (%)	79.92	0.010	0.02250	0.070	1.500	0.070
Glidant Konsantrasyonu (%)	115.58	0.007	0.01083	0.144	0.667	0.156
Bağlayıcı Konsantrasyonu (%)	344.25	0.002	-0.03417	0.046	-2.333	0.045
Sıyırıcı Hızı (rpm)	-	-	-0.00417	0.344	-0.333	0.295
Parçalayıcı Hızı (rpm)	62.08	0.013	0.00417	0.344	0.167	0.500
Yoğurma Süresi (dak.)	147.42	0.005	-	-	-	-
Bağlayıcı Ekleme Süresi (dak.)	-38.42	0.021	0.01833	0.170	0.500	0.205
Etken Madde Partikül Boyutu (µm)	63.75	0.012	-0.01167	0.258	-0.333	0.295
Su Seviyesi (%)	-102.08	0.008	-0.06833	0.046	-2.333	0.045

4.3.2.4. Partikül Boyutu Dağılımı Testi Sonucu

Deneme serilerine ait final toz karışımlarının partikül boyutu dağılımları elek testi ile belirlenmiştir. Tozların partikül boyutu dağılımları, eleğin üstünde kalan miktarların toplam tartılan miktara oranlanmasıyla elde edilmiştir. Aşağıdaki tabloda toz karışımlarının partikül boyutu dağılımları paylaşılmıştır.

Tablo 4.24: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerinin final karışımlarına ait partikül boyutu dağılımı sonuçları.

Sıra No.	Seri No.	850 µm (%)	710 µm (%)	500 µm (%)	355 µm (%)	200 µm (%)	90 µm (%)	Taban (%)
1	D6	4.55	8.94	14.72	11.67	22.69	21.86	15.57
2	D7	8.95	13.22	19.75	13.89	19.16	15.61	9.42
3	D8	1.41	2.82	4.96	5.18	26.47	38.69	20.47
4	D9	3.20	5.35	8.14	6.29	10.59	42.41	24.02
5	D10	0.48	0.99	1.72	1.49	15.10	24.04	56.18
6	D11	2.42	5.28	8.30	7.21	27.76	34.48	14.55
7	D12	5.48	10.76	17.73	13.03	16.50	22.43	14.07
8	D13	7.19	10.13	14.04	9.24	11.59	18.66	29.15
9	D14	5.64	8.10	10.73	7.77	27.86	24.49	15.41
10	D15	2.84	4.80	8.81	10.18	30.55	32.02	10.80
11	D16	12.49	13.94	19.31	13.63	16.52	17.33	6.78
12	D17	2.83	4.80	6.88	4.98	22.44	39.63	18.44

Gerçekleştirilen partikül boyutu testine göre deneme serilerinin toz karışımını oluşturan partiküllerin %50'sinden fazlası 500 µm'den küçük partikül boyutuna sahiptir. Deneme üretimlerinin çoğunda partiküllerin %50'sinden fazlasının 500 µm ile 90 µm arasında olduğu görülmüştür. Düşük Hausner oranına sahip D16 denemesine ait partiküllerin %45.74'ünün 500 µm üstünde ve % 24.11'inin 200 µm altında olduğu tespit edilmiştir. Yüksek Hausner oranına sahip D9 denemesinin partikül boyutu dağılımları incelendiğinde partiküllerin %66.43'ünün 200 µm altında olduğu tespit edilmiştir.

4.3.2.5. Nem, Tablet Ağırlığı, Sertlik ve Aşınma Testleri Sonucu

Granüllerin kurutulması aşamasında nem testi ve tabletlerin basılması sırasında tablet ağırlığı, sertlik ve aşınma testleri gerçekleştirilmiştir. Tablet baskı sırasında hiçbir seride yapışma eğilimi ve kötü toz akışından kaynaklı limit dışı ağırlık sapması gözlemlenmemiştir. Aşağıdaki tabloda sunulan veriler incelendiğinde bütün sonuçların belirlenen nem değeri limiti (maksimum %2.0), ortalama tablet ağırlığı limiti (526.3 mg- 581.7 mg), aşınma limiti (maksimum %1.0) ve sertlik limiti (13-19 kP) içerisinde olduğu görülmüştür.

Tablo 4.25: Plackett-Burman tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait final tozların nem sonuçları ve çekirdek tabletlerin ortalama tablet ağırlığı, sertlik ve aşınma sonuçları.

Sıra No.	**Seri No.**	**Kurutma Sonrası Granül**	**Çekirdek Tablet**		
		Nem (%)	**Ortalama Tablet Ağırlığı (mg)**	**Sertlik (kP)**	**Aşınma (%)**
		Limit: Maksimum %2.0	**Limit:** 554.0 mg ±% 5.0 (526.3 mg- 581.7 mg)	**Limit:** 13-19 kP	**Limit:** Maksimum %1.0
1	D6	1.05	553.7	17.7	0.1
2	D7	1.27	552.7	16.2	0.0
3	D8	1.19	553.0	16.0	0.0
4	D9	1.07	555.2	15.8	0.1
5	D10	1.18	554.8	15.5	0.1
6	D11	1.18	552.8	15.8	0.0
7	D12	0.98	552.6	16.3	0.0
8	D13	1.47	556.1	17.6	0.1
9	D14	1.20	554.9	16.1	0.0
10	D15	0.82	554.4	17.3	0.0
11	D16	1.20	554.9	16.4	0.0
12	D17	1.13	553.4	13.8	0.0

4.3.3. Box- Behnken Deney Tasarımı Bulguları

Box-Behnken tasarımı kapsamında seçilen üç adet kritik parametrenin ana etkilerini ve birbirleri ile olan etkileşimleri sonucunda ortaya çıkan etkilerini görüntülemek, tasarım aralıklarını belirlenmek ve optimum formülasyonu elde etmek amacıyla 15 adet deneme üretimi gerçekleştirilmiştir. Cevap değişkenleri olarak çözünme hızları, dağılma ve toz akışı özellikleri seçilmiştir. Minitab programı yardımıyla veriler analiz edilmiştir.

Plackett-Burman metodu kullanılarak elde edilen farklı zaman aralıklarındaki çözünme hızı verileri dikkate alınarak kritik olduğu tespit edilen parametreler değerlendirilmiştir. Kritik olarak belirlenen dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu ve glidant konsantrasyonu parametrelerinin tasarım aralıkları belirlenmiştir. Ayrıca bu parametreler formülasyonu optimize etmek için Box Behnken tasarımına dahil edilmiştir. Ön deneme üretimleri ve Plackett-Burman deney tasarımı kapsamında edinilen tecrübeler ışığında Box-Behnken deney tasarımı için glidant konsantrasyonu değer aralığı % 0.2 - % 0.6 a/a, bağlayıcı konsantrasyonu değer aralığı % 1.0 - % 4.0 a/a ve dağıtıcı konsantrasyonu değer aralığı % 4.0 - % 10.0 a/a olarak belirlenmiştir.

Dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu ve glidant konsantrasyonu değişkenleri istatistiksel yüzey cevap modelinin girdisi; analiz edilen çözünme hızı verileri, basılabilirlik indeksi ve Hausner oranı ise modelin çıktıları bir diğer adıyla cevap değişkenleri olarak tanımlanır. Matematiksel denklemden oluşan regresyon modeli, değişkenlerin tek başlarına ana etkilerini (A, B, C), birbirleriyle olan etkileşimden kaynaklı etkilerini (AB, BC, AC) ve değişkenlerin kareleri ile orantılı etkileri (AA, BB ve AA) içermektedir. Kuadratik denklemden oluşan bir model belirlenmiş olup deneysel verilerle uyumluluğu sağlayabilmek adına bazı model denklemlerinden kare terimleri veya etkileşim terimleri çıkarılarak sadeleştirme yapılmıştır. Özellikle anlamlı olmayan parametreler model denklemden çıkarılarak deneysel veri ile model uyumu iyileştirilmiştir.

Farklı zamanlarda ölçülen çözünme hızı değerleri farklı model denklemler ile ifade edilmiştir. 50 rpm pedal hızındaki metot ile analiz edilen 5. dakika çözünme hızı için BB kare terimini içermeyen regresyon model denklemi, 10. dakika çözünme hızı için tüm etkileşim, lineer ve kare parametrelerini içeren kuadratik model denklemi, 15. dakika çözünme hızı için AA ve CC kare terimlerini içermeyen regresyon model denklemi, 20. dakika çözünme hızı için AA ve CC

kare terimlerini içermeyen regresyon model denklemi, 30. dakika çözünme hızı için AA ve CC kare terimlerini ve AC etkileşim terimini içermeyen regresyon model denklemi ve 45. Dakika çözünme hızı için tüm etkileşim, lineer ve kare parametrelerini içeren kuadratik model denklemi kullanılmıştır. 75 rpm pedal hızındaki metot ile analiz edilen 5. dakika çözünme hızı için tüm etkileşim, lineer ve kare parametrelerini içeren kuadratik model denklemi, 10. dakika çözünme hızı için AA, BB ve CC kare terimlerini içermeyen regresyon model denklemi, 15. dakika çözünme hızı için tüm etkileşim, lineer ve kare parametrelerini içeren kuadratik model denklemi, 20. dakika çözünme hızı için AB ve BC etkileşim terimlerini ve BB kare terimini içermeyen regresyon model denklemi, 30. dakika çözünme hızı için AB ve BC etkileşim terimlerini ve BB kare terimini içermeyen regresyon model denklemi ve 45. dakika çözünme hızı için C lineer terimini, BC etkileşim terimini, AA ve BB kare terimlerini içermeyen regresyon modeli kullanılmıştır.

Ana etkiler grafiği, faktörlerin tek başına olan etkilerinin büyüklüğü ve yönü (pozitif/negatif) hakkında bilgi vermektedir. Etkileşim grafikleri ise faktörlerin etkileşiminden doğan etkilerin büyüklüğü ve yönü hakkında bilgi vermektedir. Regresyon parametresi olan R^2, model ile deneysel verilerin uyumluluğu ile ilgili bilgi vermektedir. R^2-pred değeri, modelin tahmin gücünü gösteren regresyon parametresidir. Özellikle istenilen çıktı değerinin elde edilmesi için girdilerin tahmini değer aralıklarının ve bu aralık içerisindeki optimum değerinin belirlenmesi noktasında dikkate alınması gereken model parametresidir. R^2-pred değeri 85 ve üzerinde olan modellerin tahmin gücü yüksek olarak nitelendirilmiştir ve optimizasyon çalışmalarında kullanılmıştır.

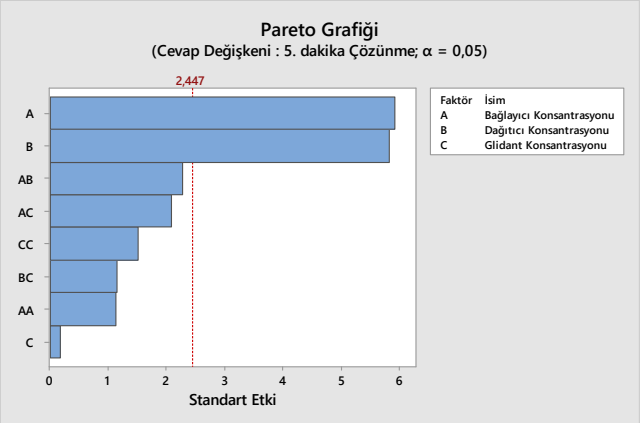
4.3.3.1. 50 Rpm Test Metoduyla Elde Edilen Çözünme Hızı Sonuçları

Üretilen deneme serilerinin 5., 10., 15., 20., 30. ve 45. dakikalardaki çözünme değerleri pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal hızındaki test metoduyla analiz edilmiştir. Aşağıdaki tabloda analiz sonuçları paylaşılmıştır.

Tablo 4.26: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçları.

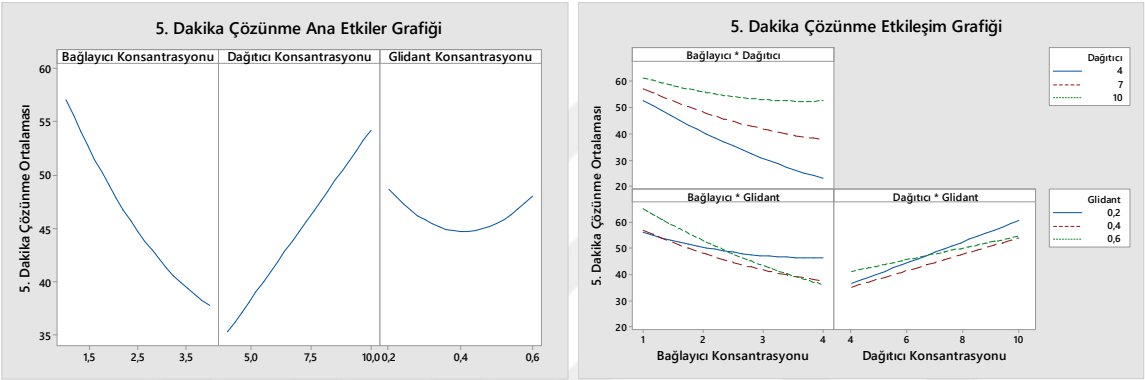
Sıra No.	Seri No.	Çözünme Hızı Sonuçları (pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal hızında)					
		5. Dakika (%)	10. Dakika (%)	15. Dakika (%)	20. Dakika (%)	30. Dakika (%)	45. Dakika (%)
1	D18	59.6	73.8	80.9	84.8	88.7	91.2
2	D19	37.9	50.4	56.1	59.4	63.4	67.3
3	D20	51.6	66.4	73.3	77.0	80.2	82.5
4	D21	54.9	69.7	76.8	80.0	83.2	85.0
5	D22	52.1	66.5	73.7	78.2	82.4	85.4
6	D23	20.5	40.3	50.1	54.5	60.2	63.9
7	D24	65.4	72.9	79.0	82.1	85.0	86.9
8	D25	63.8	71.3	76.9	80.1	82.8	84.8
9	D26	52.2	61.9	66.6	69.6	73.3	76.2
10	D27	38.6	57.5	64.0	69.2	75.3	78.6
11	D28	44.0	64.2	71.3	75.2	79.7	82.8
12	D29	42.3	55.3	61.7	65.6	69.1	71.8
13	D30	46.6	60.7	65.2	67.5	69.9	72.2
14	D31	53.6	64.5	68.9	71.3	74.4	77.8
15	D32	39.0	51.1	56.9	60.2	63.7	66.6

5. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu ve bağlayıcı konsantrasyonu parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. Glidant konsantrasyonunun ise anlamlı olmadığı görülmektedir.



Şekil 4.17: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 5. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin azaldığı tespit edilmiştir. Etkileşim terimlerinin çözünme hızı üzerindeki etkileri anlamlı bulunmamasına rağmen farklı konsantrasyonlardaki etkileri incelenmiştir. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük dağıtıcı konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, bağlayıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin yüksek glidant konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, dağıtıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin farklı glidant konsantrasyonu seviyelerinde doğru orantılı olarak yaklaşık aynı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

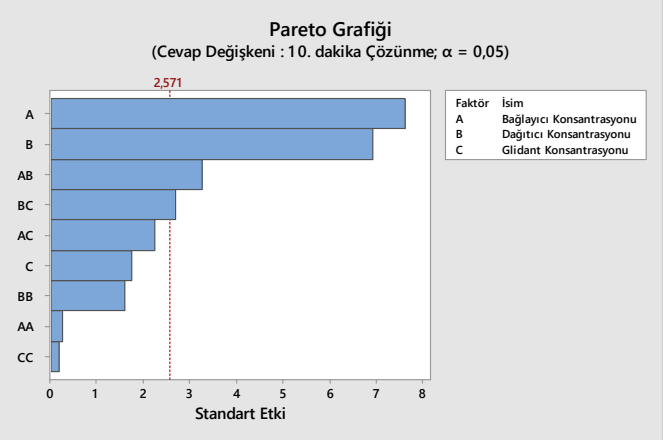


Şekil 4.18: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 5. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri.

R^2 değeri, %93.27 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında, modelin tahmin gücünü belirten R^2-pred değerinin %71.25 olduğu ve optimizasyon çalışmalarında kullanılması için belirlenen minimum değer olan % 85'in altında kaldığı görülmüştür. 5. dakika için model denklem aşağıda paylaşılmıştır.

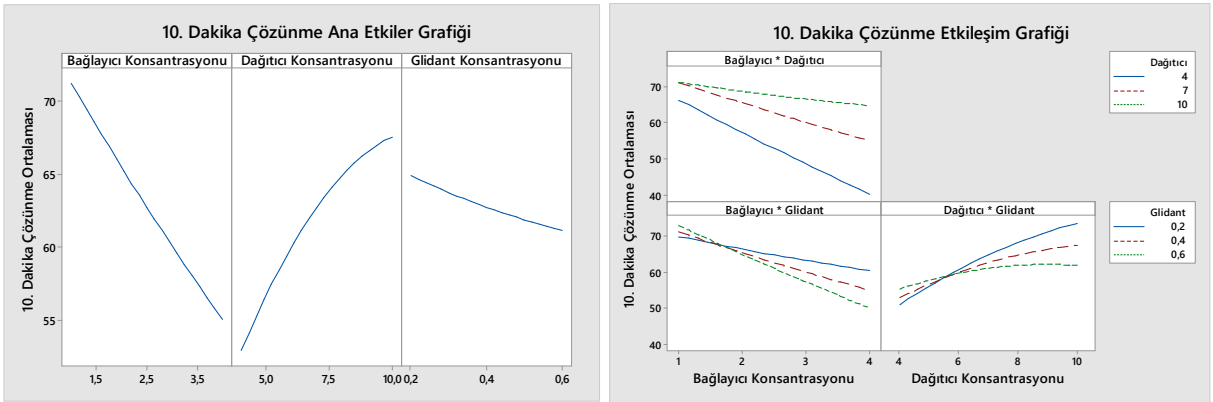
$$Ç_5\,(\%) = 53.1 - 14.15\,F_5 + 2.03\,F_2 - 2.4\,F_4 + 1.21F_5^2 + 90.2\,F_4^2 + 1.161F_2F_5 - 16.08\,F_4F_5 - 4.44\,F_2F_4 \quad (4.14)$$

10. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, bağlayıcı ve dağıtıcı etkileşimi, dağıtıcı ve glidant etkileşimi parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. En anlamlı olan parametrelerin bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları olduğu görülmüştür.



Şekil 4.19: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 10. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünme hızının arttığı, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünme hızının azaldığı tespit edilmiştir. Glidant konsantrasyonun ise ana etkisinin anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük dağıtıcı konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, bağlayıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin yüksek glidant konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, dağıtıcı ve glidant konsantrasyonlarını arasındaki etkileşimin düşük glidant konsantrasyonu seviyelerinde doğru orantılı olarak daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

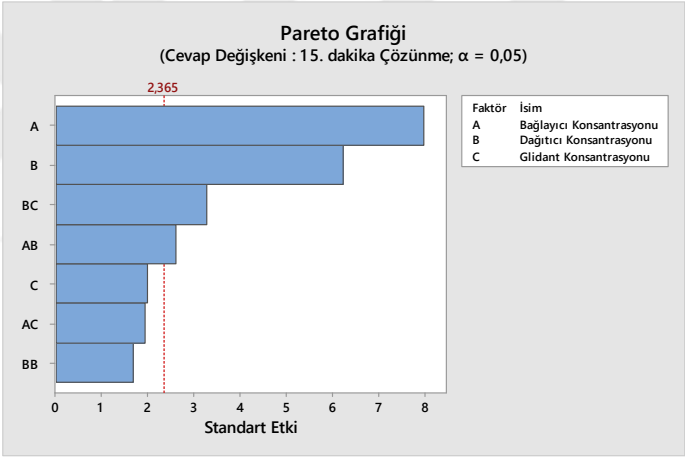


Şekil 4.20: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 10. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri.

R^2 değeri, %96.43 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında, modelin tahmin gücünü belirten R^2-pred değerinin %91.60 olduğu ve modelin tahmin gücü yüksek olduğundan dolayı optimizasyon çalışmalarında modelin kullanılması uygun bulunmuştur. 10. dakika için model denklem aşağıda paylaşılmıştır.

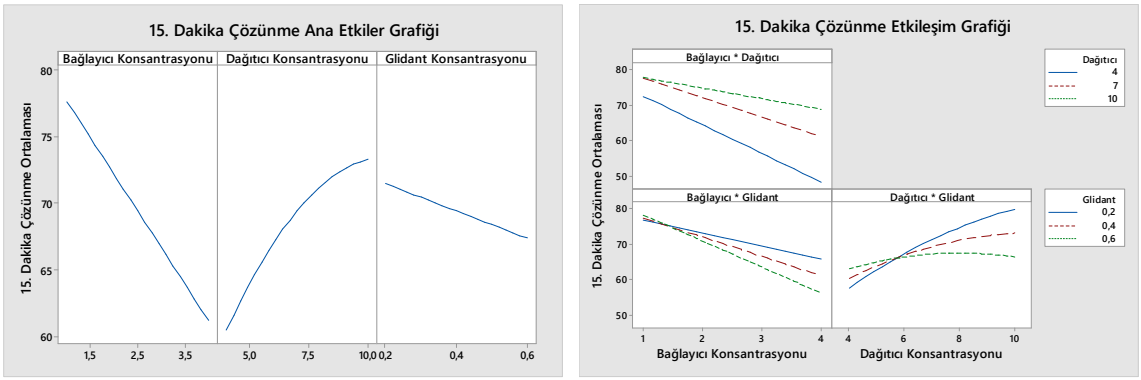
$$Ç_{10}\ (\%) = 40.4 - 9.31\,F_5 + 6.30\,F_2 + 59.8\,F_4 + 0.176F_5^2 - 0.277\,F_2^2 + 7.4\,F_4^2 + 1.079F_2F_5 - 11.20\,F_4F_5 - 6.70\,F_2F_4 \quad (4.15)$$

15. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, dağıtıcı ve glidant etkileşimi, bağlayıcı ve dağıtıcı etkileşimi parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. En anlamlı olan parametrelerin bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları olduğu görülmüştür.



Şekil 4.21: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 15. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin azaldığı tespit edilmiştir. Glidant konsantrasyonunun ana etkisinin anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük dağıtıcı konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, bağlayıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin yüksek glidant konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, dağıtıcı ve glidant konsantrasyonların arasındaki etkileşimin düşük glidant konsantrasyonu seviyelerinde doğru orantılı olarak daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

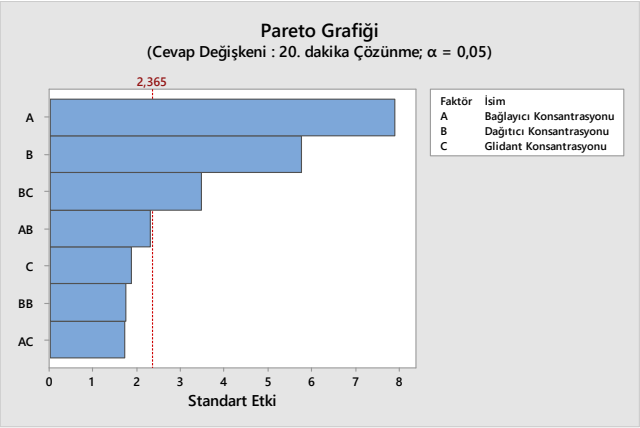


Şekil 4.22: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 15. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri.

R^2 değeri, %94.89 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında, modelin tahmin gücünü belirten R^2-pred değerinin %88.67 olduğu ve optimizasyon çalışmalarında kullanılması için belirlenen minimum değer olan %85'nin üzerinde olduğu görülmüştür. Modelin tahmin gücü yüksek olduğundan dolayı optimizasyon çalışmalarında kullanılması uygun bulunmuştur. 15. dakika için model denklem aşağıda paylaşılmıştır.

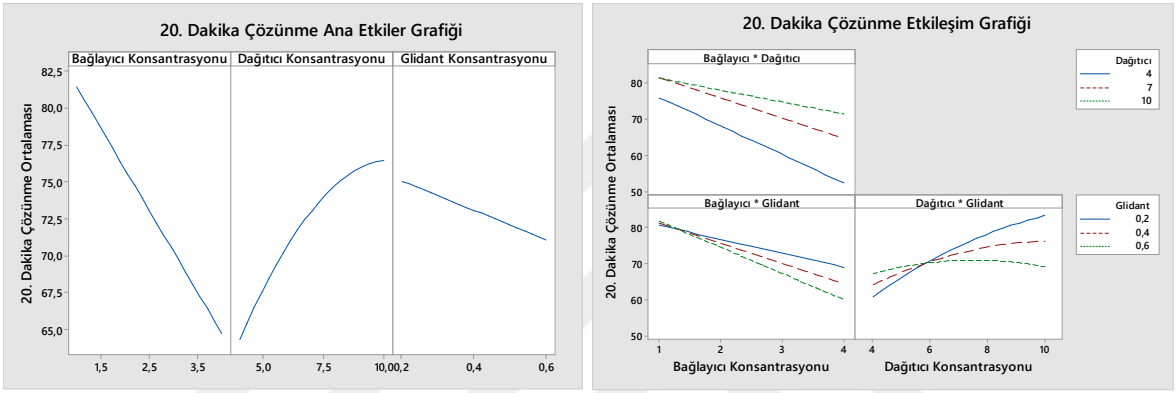
$$Ç_{15}\,(\%) = 41.4 - 7.61\,F_5 + 7.18\,F_2 + 68.9\,F_4 - 0.284F_2^2 + 0.842F_2F_5 - 9.42\,F_4F_5 - 7.94F_2F_4 \quad (4.16)$$

20. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, dağıtıcı ve glidant etkileşimi parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. En anlamlı olan parametrelerin bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları olduğu görülmüştür.



Şekil 4.23: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 20. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin azaldığı tespit edilmiştir. Glidant konsantrasyonunun ana etkisi anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük dağıtıcı konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, bağlayıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin yüksek glidant konsantrasyonu seviyelerinde nispeten ters orantılı olarak daha etkili olduğu, dağıtıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük glidant konsantrasyonu seviyelerinde doğru orantılı olarak daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

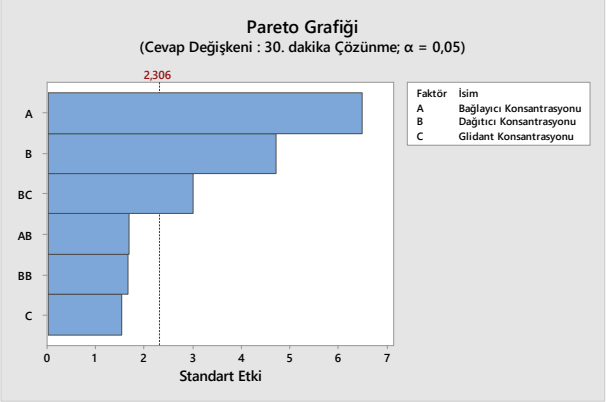


Şekil 4.24: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 20. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri.

R^2 değeri, %94.59 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Modelin tahmin gücünü belirten R^2-pred değerinin %83.91 olduğu ve optimizasyon çalışmalarında kullanılması için belirlenen minimum değer olan %85'in altında kaldığı görülmüştür. Bu nedenle, optimizasyon çalışmalarına dahil edilmemiştir. 20. dakika için model denklem aşağıda paylaşılmıştır.

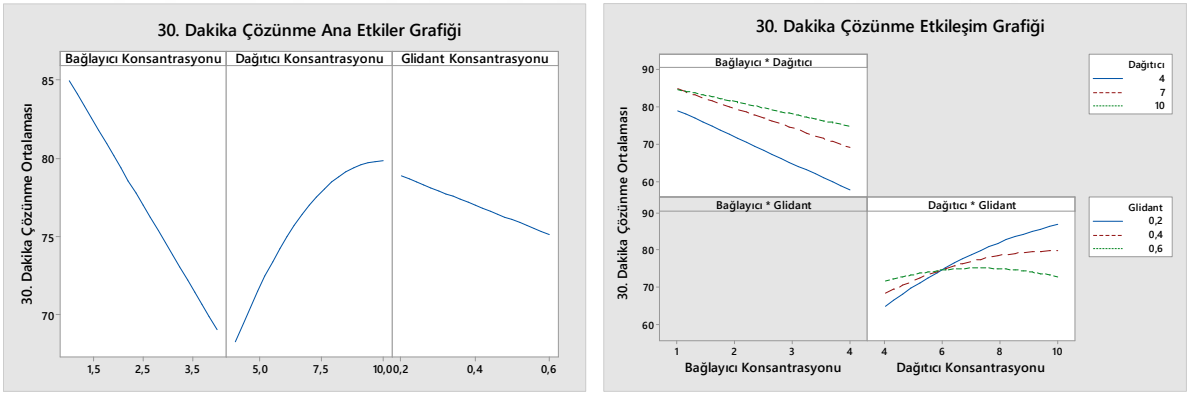
$$Ç_{20}\ (\%) = 42.8 - 7.48\,F_5 + 7.75\,F_2 + 71.5\,F_4 - 0.299F_2^2 + 0.761F_2F_5 - 8.48\,F_4F_5 - 8.59F_2F_4 \quad (4.17)$$

30. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, dağıtıcı ve glidant etkileşimi parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. En anlamlı olan parametrelerin bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları olduğu görülmüştür.



Şekil 4.25: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 30. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin azaldığı tespit edilmiştir. Glidant konsantrasyonunun ana etkisi anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük dağıtıcı konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, dağıtıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük glidant konsantrasyonu seviyelerinde doğru orantılı olarak daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

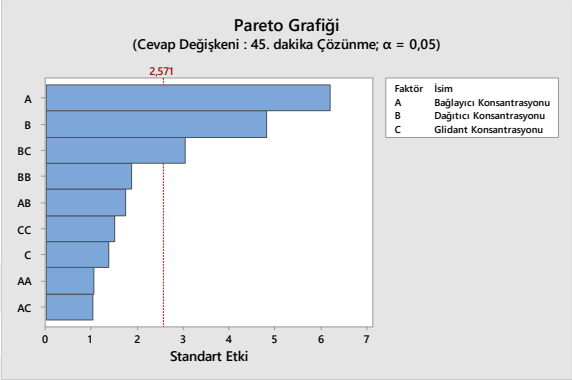


Şekil 4.26: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 30. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri.

R^2 değeri, %91.03 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Modelin tahmin gücünü belirten R^2-pred değerinin %70.65 olduğu görülmüştür ve optimizasyon çalışmalarında kullanılması için belirlenen minimum değer olan %85'in altında kalmıştır. 30. dakika için model denklem aşağıda paylaşılmıştır.

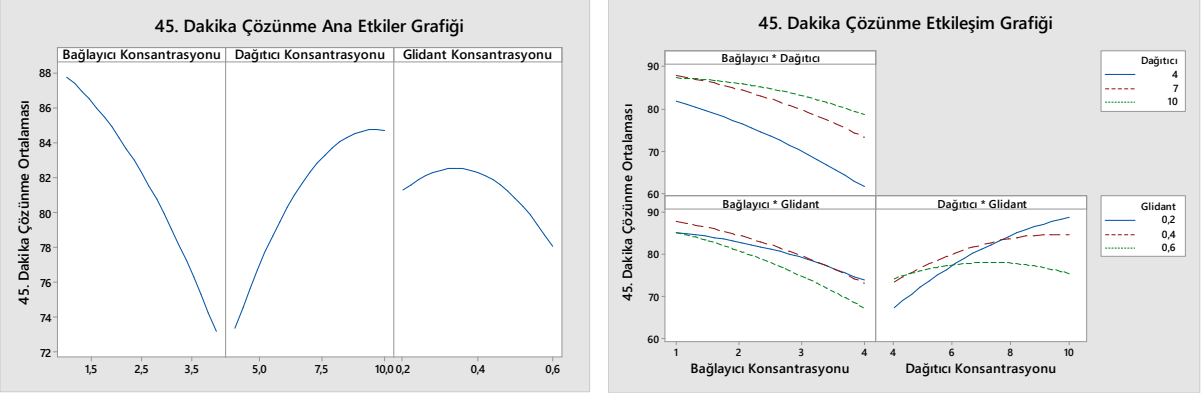
$$Ç_{30}\ (\%) = 51.5 - 9.78\,F_5 + 8.35\,F_2 + 51.2\,F_4 - 0.327F_2^2 + 0.644F_2F_5 - 8.64F_2F_4 \quad (4.18)$$

45. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, dağıtıcı ve glidant etkileşimi, bağlayıcı ve dağıtıcı etkileşimi parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. En anlamlı olan parametrelerin bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları olduğu görülmüştür.



Şekil 4.27: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 45. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin azaldığı tespit edilmiştir. Glidant konsantrasyonunun ana etkisi anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük dağıtıcı konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, bağlayıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin yüksek glidant konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, dağıtıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük glidant konsantrasyonu seviyelerinde doğru orantılı olarak daha etkili olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.28: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki 45. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri.

R^2 değeri, %94.31 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Modelin tahmin gücünü belirten R^{2}-pred değerinin %41.66 olduğu ve optimizasyon çalışmalarında kullanılması için belirlenen minimum değer olan % 85'in altında kaldığı görülmüştür. 45. dakika için model denklem aşağıda paylaşılmıştır.

$$Ç_{45}\ (\%) = 33.4 - 3.09F_5 + 8.67\,F_2 + 117.2\,F_4 - 0.804F_5^2 - 0.359F_2^2 + 65.2F_4^2 + 0.645F_2F_5 - 5.63F_4F_5 - 8.42F_2F_4 \quad (4.19)$$

Faktörlerin istatistiksel olarak anlamlılık derecelerini ifade eden p olasılık faktörü, 0.05 ve altında bir değere sahip olduğunda o faktörün anlamlı olduğunu gösterir. Aşağıdaki tabloda 50 rpm pedal hızındaki çözünme testi sonuçlarının varyans analizi sunulmuştur.

Tablo 4.27: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçlarının varyans analizi.

Faktörler	Varyans Analizi (pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal hızında)											
	5. Dakika		10. Dakika		15. Dakika		20.Dakika		30.Dakika		45.Dakika	
	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri
Model Sabiti	53.1	0.005	40.4	0.004	41.4	0.001	42.8	0.001	51.5	0.001	33.4	0.012
Bağlayıcı Konsantrasyonu	-14.5	0.001	-9.31	0.001	-7.61	0.000	7.48	0.000	-9.78	0.000	-3.09	0.002
Dağıtıcı Konsantrasyonu	2.03	0.001	6.30	0.001	7.18	0.000	7.75	0.001	8.35	0.001	8.67	0.005
Glidant Konsantrasyonu	-2.4	0.861	59.8	0.139	68.9	0.088	71.5	0.103	51.2	0.168	117.2	0.230
Bağlayıcı-Bağlayıcı Kare Etkileşimi	1.21	0.299	0.176	0.809	-	-	-	-	-	-	-0.804	0.342
Dağıtıcı-Dağıtıcı Kare Etkileşimi	-	-	-0.277	0.169	-0.284	0.135	-0.299	0.124	-0.327	0.137	-0.359	0.120
Glidant-Glidant Kare Etkileşimi	90.2	0.182	7.4	0.857	-	-	-	-	-	-	-65.2	0.191
Bağlayıcı-Dağıtıcı Etkileşimi	1.161	0.064	1.079	0.023	0.842	0.036	0.761	0.055	0.644	0.131	0.645	0.140
Bağlayıcı-Glidant Etkileşimi	-16.08	0.081	-11.20	0.074	-9.42	0.094	-8.48	0.131	-	-	-5.63	0.355
Dağıtıcı-Glidant Etkileşimi	-4.44	0.291	-6.70	0.043	-7.94	0.014	-8.59	0.011	-8.64	0.017	-8.42	0.029

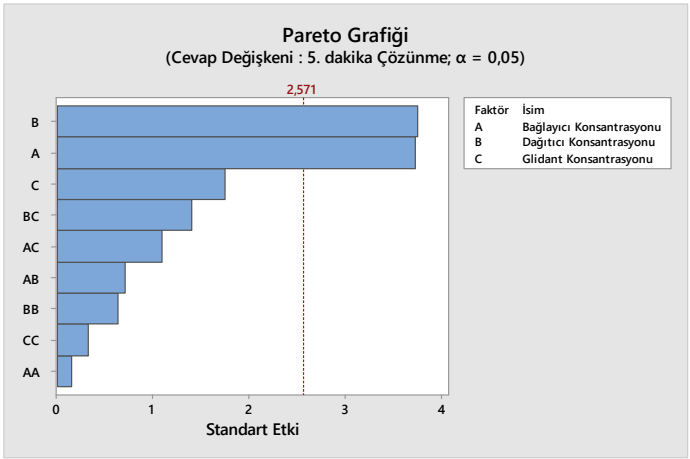
4.3.3.2. 75 Rpm Test Metoduyla Elde Edilen Çözünme Hızı Sonuçları

Üretilen deneme serilerinin 5., 10., 15., 20., 30. ve 45. dakikalardaki çözünme değerleri pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal hızındaki test metoduyla analiz edilmiştir. Aşağıdaki tabloda analiz sonuçları paylaşılmıştır.

Tablo 4.28: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçları.

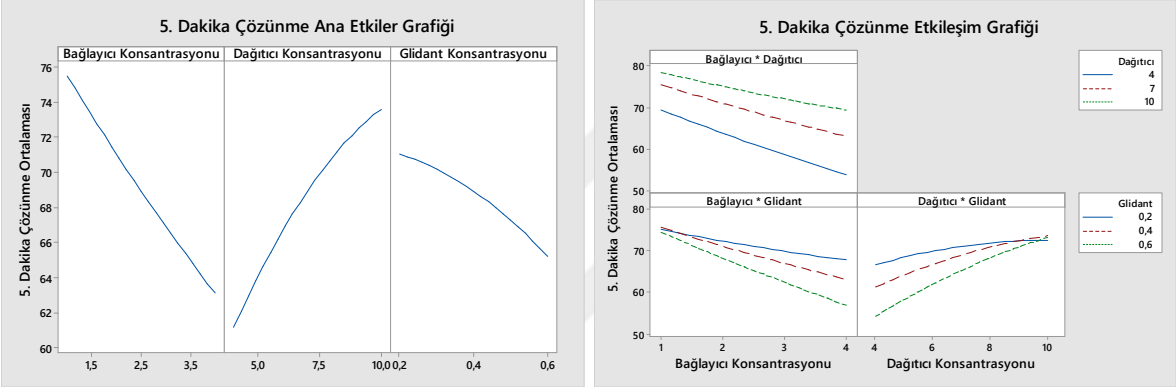
Sıra No.	Seri No.	Çözünme Hızı Sonuçları (pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal hızında)					
		5. Dakika (%)	10. Dakika (%)	15. Dakika (%)	20. Dakika (%)	30. Dakika (%)	45. Dakika (%)
1	D18	74.3	85.9	90.6	92.4	95.3	97.0
2	D19	61.1	71.5	74.7	81.5	85.1	89.0
3	D20	71.0	83.7	89.6	92.5	95.4	98.0
4	D21	70.8	83.2	88.3	90.8	94.2	96.1
5	D22	72.6	84.1	89.2	92.4	96.0	98.4
6	D23	51.4	69.1	77.6	81.5	86.6	89.4
7	D24	74.6	84.8	89.8	92.5	96.0	98.2
8	D25	80.8	88.2	92.2	95.2	97.8	99.4
9	D26	70.6	82.2	85.8	91.0	94.6	98.3
10	D27	64.2	80.6	86.9	90.5	93.8	96.4
11	D28	70.0	83.8	88.8	91.5	95.1	97.5
12	D29	52.3	73.0	81.4	85.6	90.9	95.0
13	D30	67.5	80.4	84.5	87.5	91.1	94.7
14	D31	67.8	79.2	83.0	86.4	90.4	94.1
15	D32	69.1	80.6	84.5	87.5	90.7	93.6

5. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu ve bağlayıcı konsantrasyonu parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.29: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 5. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin azaldığı tespit edilmiştir. Glidant konsantrasyonu parametresi anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük dağıtıcı konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, bağlayıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin yüksek glidant konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, dağıtıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin yüksek glidant konsantrasyonu seviyelerinde doğru orantılı olarak daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

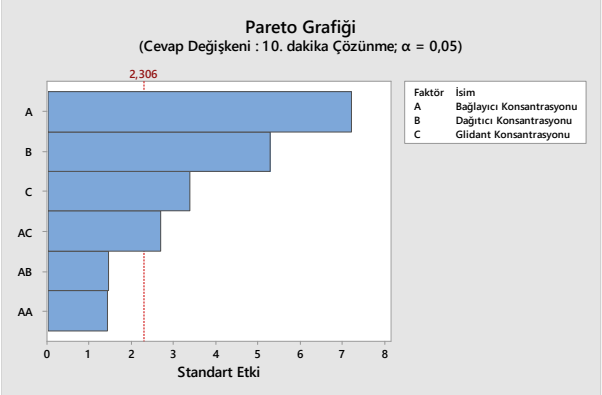


Şekil 4.30: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 5. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri.

R^2 değeri, %87.61 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olmadığı tespit edilmiştir. Modelin tahmin gücünü belirten R^2-pred değerinin %50'nin altında olduğu ve optimizasyon çalışmalarında kullanılması için belirlenen minimum değer olan %85'in altında kaldığı görülmüştür. 5. dakika için model denklem aşağıda verilmiştir.

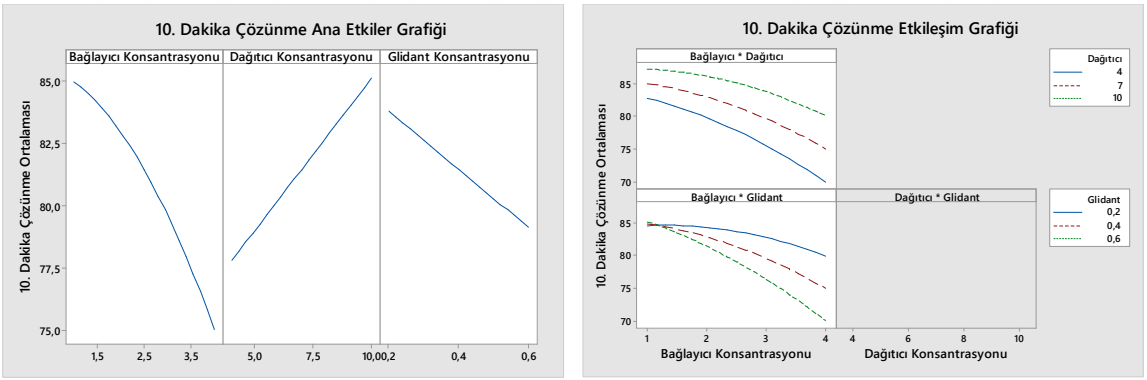
$$Ç_5\ (\%) = 73.1 - 4.11F_5 + 1.39\,F_2 - 15.3\,F_4 + 0.16F_5^2 - 0.173F_2^2 - 20.1F_4^2 + 0.367F_2F_5 - 8.50F_4F_5 + 5.46F_2F_4 \quad (4.20)$$

10. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, glidant konsantrasyonu, bağlayıcı ve glidant etkileşimi parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. En anlamlı olan parametrelerin bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları olduğu görülmüştür.



Şekil 4.31: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 10. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin azaldığı tespit edilmiştir. Glidant konsantrasyonu ile çözünme hızı arasında ters orantılı bir ilişki olduğu görülmüştür. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük dağıtıcı konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, bağlayıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin yüksek glidant konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

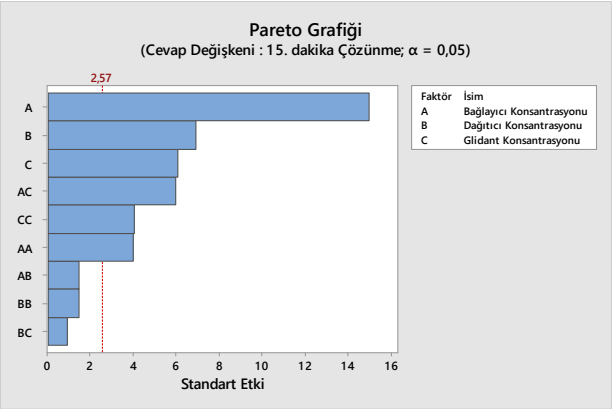


Şekil 4.32: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 10. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri.

R^2 değeri, %92.78 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Modelin tahmin gücünü belirten R^2-pred değerinin %76.23 olduğu ve optimizasyon çalışmalarında kullanılması için belirlenen minimum değer olan % 85'in altında olduğu görülmüştür. 10. dakika için model denklem aşağıda verilmiştir.

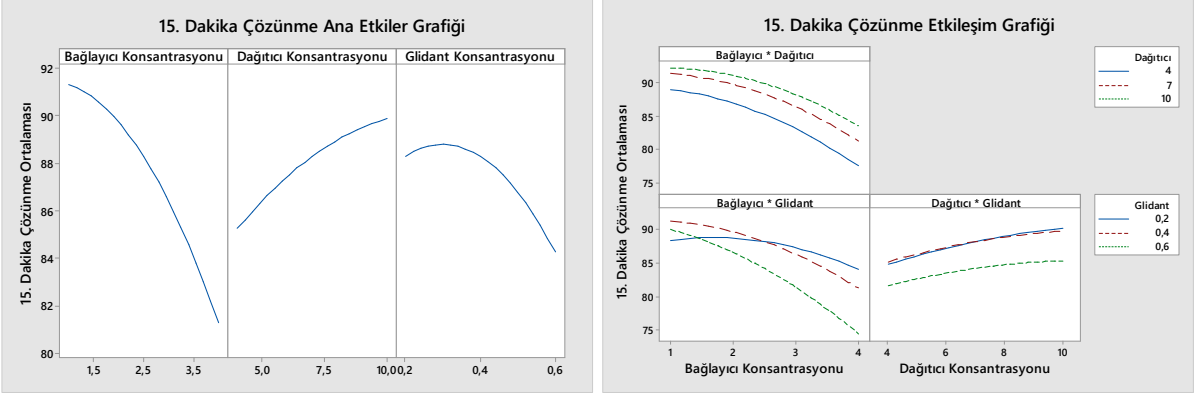
$$Ç_{10}\ (\%) = 78.57 + 1.22F_5 + 0.435\,F_2 + 10.25\,F_4 - 0.642F_5^2 + 0.311F_2F_5 - 8.75F_4F_5 \quad (4.21)$$

15. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, glidant konsantrasyonu, bağlayıcı ve glidant etkileşimi, glidant konsantrasyonu karesi ve bağlayıcı konsantrasyonu karesi parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. En anlamlı olan parametrelerin bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları olduğu görülmüştür.



Şekil 4.33: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 15. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin azaldığı tespit edilmiştir. Glidant konsantrasyonu ile çözünme hızı arasında ters orantılı bir ilişki olduğu görülmüştür. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük dağıtıcı konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, bağlayıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin yüksek glidant konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, dağıtıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin farklı glidant konsantrasyonlarında yaklaşık aynı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

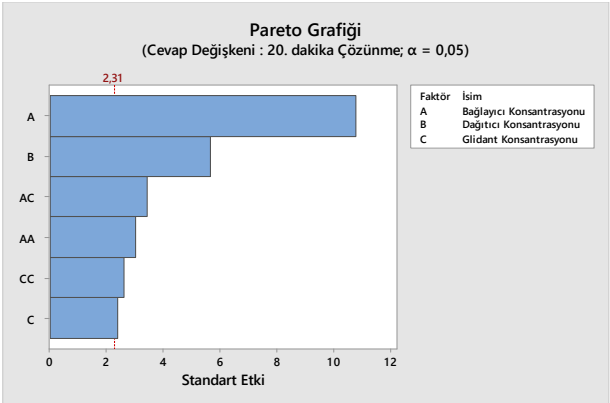


Şekil 4.34: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 15. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri.

R^2 değeri, %98.70 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında, modelin tahmin gücünü belirten R^2-pred değeri %91.21 olarak bulunmuştur ve model optimizasyon çalışmaları için kullanılmıştır. 15. dakika için model denklem aşağıda verilmiştir.

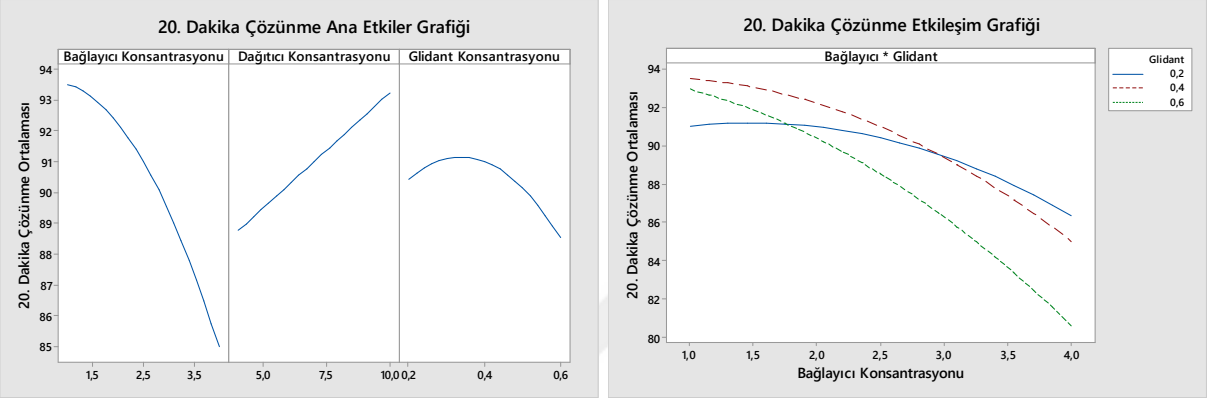
$$Ç_{15}\ (\%) = 69.20 + 3.73F_5 + 1.793\ F_2 + 58.4\ F_4 - 0.878F_5^2 - 0.0806F_2^2 - 50.0F_4^2 + 0.156F_2F_5 - 9.42F_4F_5 - 0.708F_2F_4 \quad (4.22)$$

20. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bağlayıcı konsantrasyonu, dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı ve glidant etkileşimi, bağlayıcı konsantrasyonu karesi, glidant konsantrasyonu karesi ve glidant konsantrasyonu parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. En anlamlı olan parametrelerin bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları olduğu görülmüştür.



Şekil 4.35: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 20. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin azaldığı tespit edilmiştir. Glidant konsantrasyonu ile çözünme hızı arasında ters orantılı bir ilişki olduğu görülmüştür. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin yüksek glidant konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

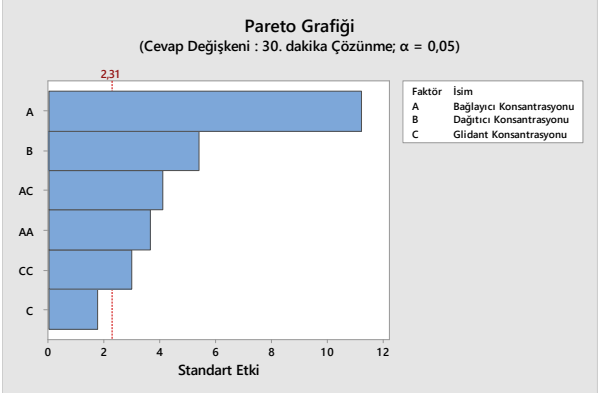


Şekil 4.36: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 20. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri.

R^2 değeri, %95.77 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında, modelin tahmin gücünü belirten R^2-pred değerinin %80.35 olduğu ve optimizasyon çalışmalarında kullanılması için belirlenen minimum değer olan % 85'in altında olduğu görülmüştür. 20. dakika için model denklem aşağıda verilmiştir.

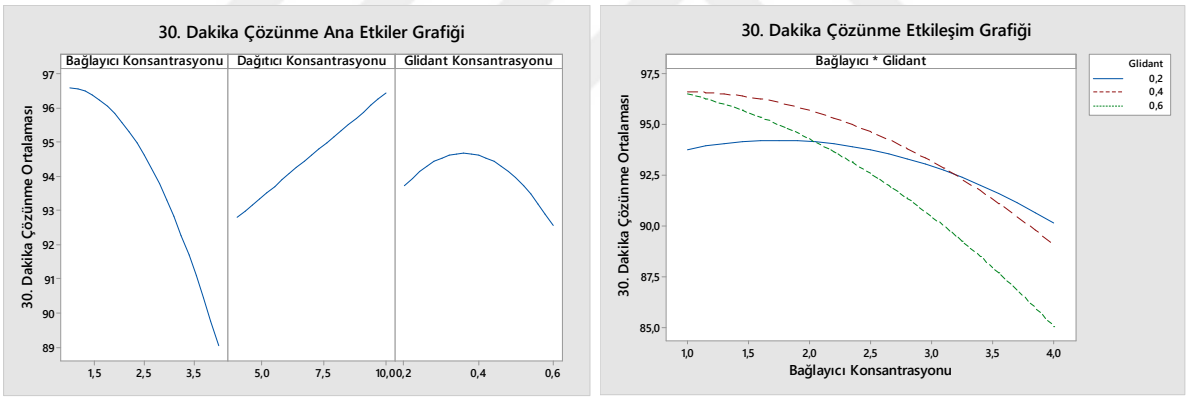
$$Ç_{20}\ (\%) = \ 77.41 + 3.61F_5 + 0.746F_2 + 41.8\,F_4\ - 0.778\,F_5^2 - 38.1F_4^2 - 6.42F_4F_5 \qquad (4.23)$$

30. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bağlayıcı konsantrasyonu, dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı ve glidant etkileşimi, bağlayıcı konsantrasyonu karesi ve glidant konsantrasyonu karesi parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. En anlamlı olan parametrelerin bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları olduğu görülmüştür.



Şekil 4.37: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 30. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin azaldığı tespit edilmiştir. Glidant konsantrasyonunun ana etkisi anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin yüksek glidant konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

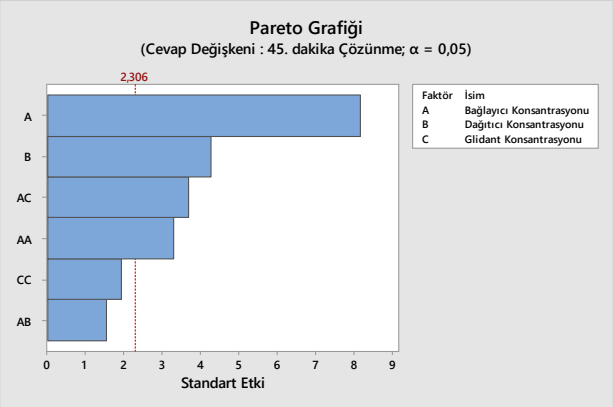


Şekil 4.38: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 30. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri.

R^2 değeri, %96.09 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında, modelin tahmin gücünü belirten R^2-pred değerinin %84.03 olduğu ve optimizasyon çalışmalarında kullanılması için belirlenen minimum değer olan %85'in altında olduğu görülmüştür. 30. dakika için model denklem aşağıda verilmiştir.

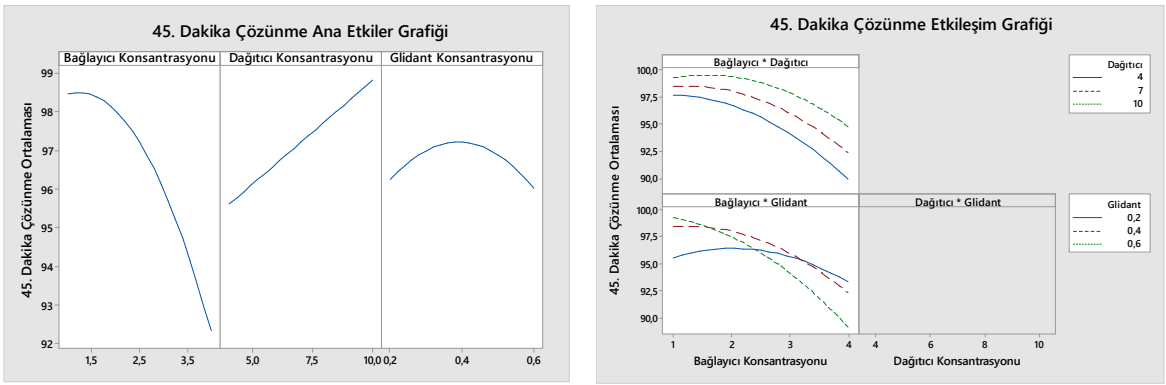
$$Ç_{30}\ (\%) = \ 80.44 + 4.09F_5 + 0.604F_2 + 42.9\ F_4\ - 0.801\ F_5^2 - 36.9F_4^2 - 6.50F_4F_5 \qquad (4.24)$$

45. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu, bağlayıcı ve glidant etkileşimi ve bağlayıcı konsantrasyonu karesi parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. En anlamlı parametrelerin bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları olduğu görülmüştür.



Şekil 4.39: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 45. dakika çözünme hızı verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, dağıtıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin arttığı, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile çözünmenin azaldığı tespit edilmiştir. Glidant konsantrasyonunun ana etkisi anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin yüksek glidant konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük dağıtıcı konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.40: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki 45. dakika çözünme hızı verisine ait ana etki ve etkileşim grafikleri.

R^2 değeri, %93.49 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Modelin tahmin gücünü belirten R^2-pred değerinin %72.41 olduğu ve optimizasyon çalışmalarında kullanılması için belirlenen minimum değer olan % 85'in altında kaldığı görülmüştür. 45. dakika için model denklem aşağıda verilmiştir.

$$Ç_{45}\ (\%) = \ 97.208 - 3.063F_5 + 1.600F_2 - 1.813\ F_5^2 - 1.063F_4^2 + 0.825F_2F_5\ - 1.950F_4F_5 \quad (4.25)$$

Aşağıdaki tabloda 75 rpm pedal hızındaki çözünme testi sonuçlarının varyans analizi sunulmuştur.

Tablo 4.29: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki çözünme hızı sonuçlarının varyans analizi.

Faktörler	Varyans Analizi (pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal hızında)											
	5. Dakika		10. Dakika		15. Dakika		20.Dakika		30.Dakika		45.Dakika	
	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri
Model Sabiti	73.1	0.073	78.57	0.000	69.20	0.000	77.41	0.000	80.44	0.000	97.208	0.000
Bağlayıcı Konsantrasyonu	-4.11	0.013	1.22	0.000	3.73	0.000	3.61	0.000	4.09	0.000	-3.063	0.000
Dağıtıcı Konsantrasyonu	1.39	0.013	0.435	0.001	1.793	0.001	0.746	0.000	0.604	0.001	1.600	0.000
Glidant Konsantrasyonu	-15.3	0.141	10.25	0.010	58.4	0.002	41.8	0.043	42.9	0.118	-	-
Bağlayıcı-Bağlayıcı Kare Etkileşimi	0.16	0.885	-0.642	0.190	-0.878	0.010	-0.778	0.017	-0.801	0.006	-1.813	0.011
Dağıtıcı-Dağıtıcı Kare Etkileşimi	-0.173	0.551	-	-	-0.0806	0.201	-	-	-	-	-	-
Glidant-Glidant Kare Etkileşimi	-20.1	0.754	-	-	-50.0	0.010	38.1	0.030	36.9	0.017	-1.063	0.089
Bağlayıcı-Dağıtıcı Etkileşimi	0.367	0.512	0.311	0.188	0.156	0.199	.	-	-	-	0.825	0.158
Bağlayıcı-Glidant Etkileşimi	8.50	0.325	-8.75	0.027	-9.42	0.002	-6.42	0.009	6.50	0.003	-1.950	0.006
Dağıtıcı-Glidant Etkileşimi	5.46	0.220	-	-	-0.708	0.410	-	-	-	-	-	-

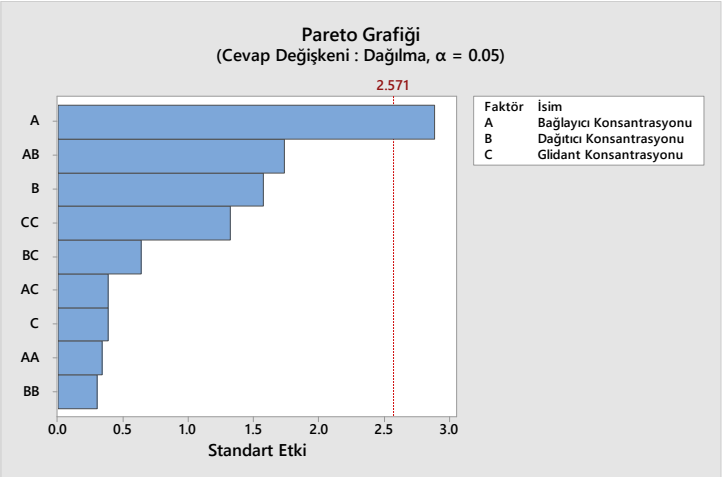
4.3.3.3. Toz Akışı ve Dağılma Testleri Sonuçları

Üretilen deneme serilerinin dağılma süreleri, yığın ve sıkıştırılmış yoğunlukları test edilmiştir. Toz karışımlarına ait yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk verileri kullanılarak Hausner oranları ve basılabilirlik indeksleri hesaplanmıştır. Aşağıdaki tabloda analiz sonuçları paylaşılmıştır.

Tablo 4.30: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait dağılma, yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk, Hausner oranı ve basılabilirlik indeksi sonuçları.

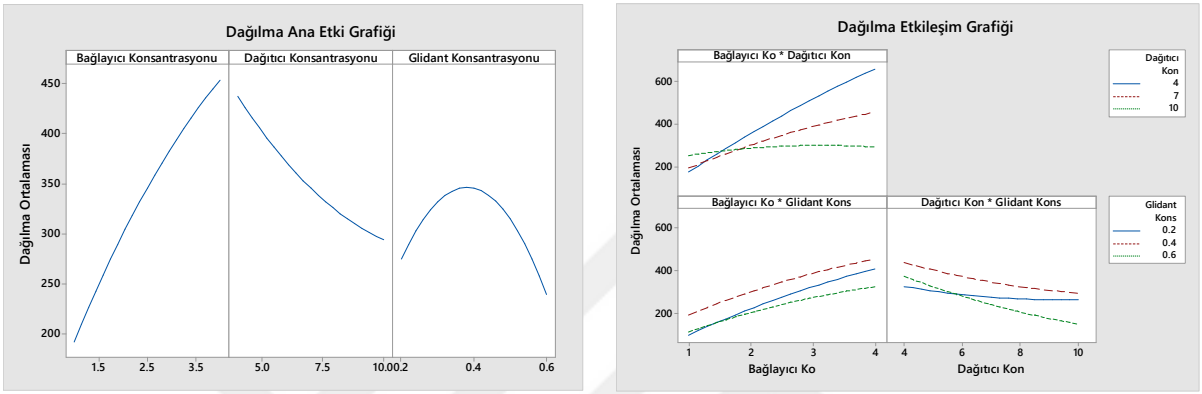
Sıra No.	Seri No.	Dağılma (Saniye)	Yığın Yoğunluk (g/ml)	Sıkıştırılmış Yoğunluk (g/ml)	Hausner Oranı	Basılabilirlik İndeksi
1	D18	327	0.5283	0.6143	1.163	14
2	D19	252	0.5442	0.6402	1.177	15
3	D20	183	0.4955	0.5970	1.205	17
4	D21	168	0.5201	0.6343	1.220	18
5	D22	300	0.5187	0.6102	1.176	15
6	D23	790	0.5458	0.6274	1.150	13
7	D24	164	0.4998	0.5950	1.191	16
8	D25	119	0.4954	0.6041	1.219	18
9	D26	229	0.5344	0.6214	1.163	14
10	D27	311	0.5200	0.6118	1.177	15
11	D28	427	0.5265	0.6122	1.163	14
12	D29	311	0.5324	0.6191	1.163	14
13	D30	355	0.5543	0.6371	1.149	13
14	D31	282	0.5555	0.6313	1.137	12
15	D32	245	0.5573	0.6480	1.163	14

Dağılma verileri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bağlayıcı konsantrasyonu parametresinin anlamlı olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.41: Box-Behnken dağılma verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile dağılma süresinin arttığı tespit edilmiştir. Dağıtıcı konsantrasyonu ve glidant konsantrasyonu parametreleri anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük dağıtıcı konsantrasyonu seviyelerinde doğru orantılı olarak etkili olduğu, bağlayıcı ve glidant arasındaki etkileşiminin glidant konsantrasyonu seviyelerinden az etkilendiği tespit edilmiştir.

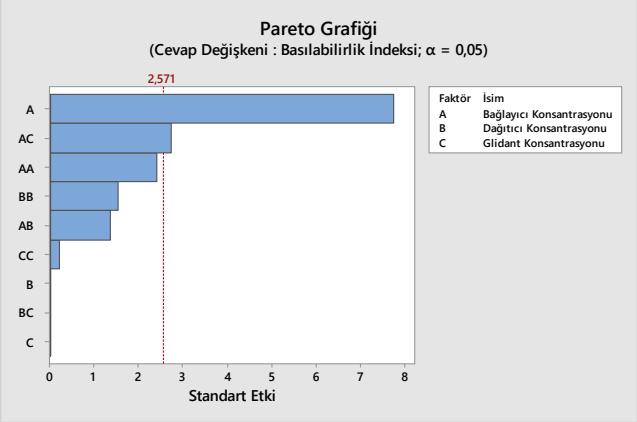


Şekil 4.42: Box-Behnken dağılma verisine ait ana etki ve etkileşimler grafikleri.

R^2 değeri, %76.75 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olmadığı tespit edilmiştir. R^2-pred değeri %50'nin altında bulunduğundan dolayı modelin tahmin gücünün de düşük olduğu tespit edilmiştir ve model çalışmalara dahil edilmemiştir. Faktörlerin dağılma süresine etkisini gösteren model aşağıda paylaşılmıştır.

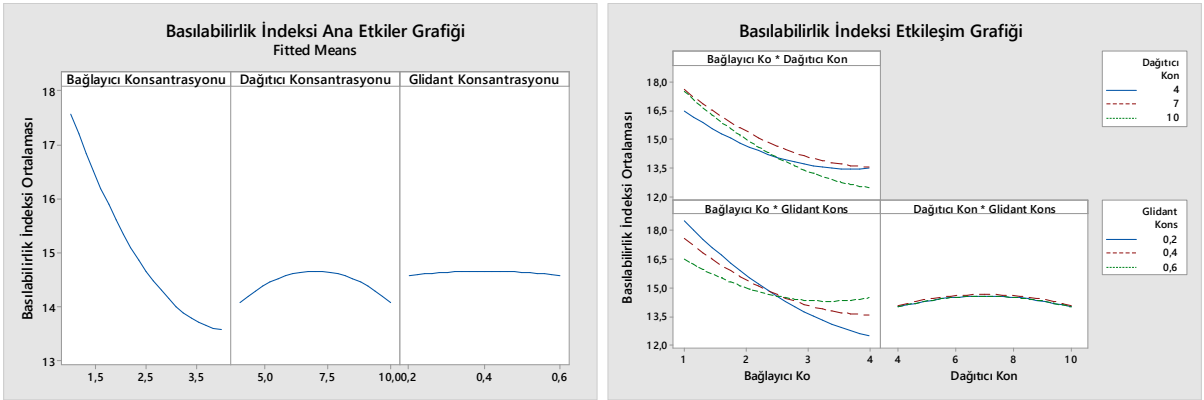
$$Dağılma\ (Saniye) = -682 + 344F_5 + 33F_2 + 2365F_4 - 10.2F_5^2 + 2.26F_2^2 - 2209\ F_4^2 - 24.7F_2F_5 - 82\ F_4F_5 - 68\ F_2F_4 \quad (4.26)$$

Basılabilirlik indeksine ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bağlayıcı konsantrasyonu ve bağlayıcı ile glidant etkileşimi parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. En anlamlı parametrenin bağlayıcı konsantrasyonu olduğu görülmüştür.



Şekil 4.43: Box-Behnken basılabilirlik verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile basılabilirlik indeksinin azaldığı dolayısıyla akışın iyileştiği tespit edilmiştir. Dağılma konsantrasyonu ve glidant konsantrasyonu parametreleri anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük glidant konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları arasındaki etkileşimin farklı dağıtıcı konsantrasyonlarında yaklaşık aynı etkiye sahip olduğu, dağıtıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin farklı glidant konsantrasyonlarında yaklaşık aynı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

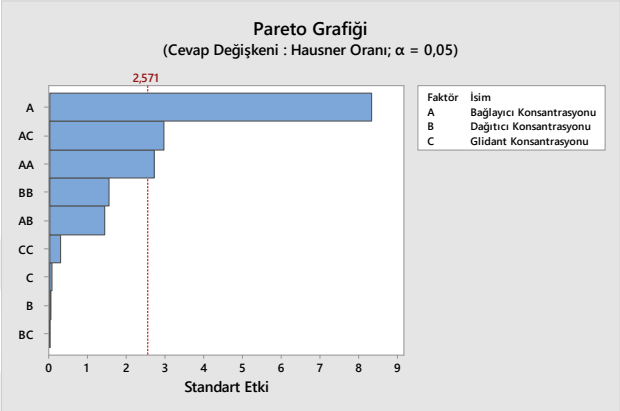


Şekil 4.44: Box-Behnken basılabilirlik verisine ait ana etki ve etkileşimler grafikleri.

R^2 değeri, %93.99 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında, modelin tahmin gücünü belirten R^2-pred değerinin %24.55 olduğu ve optimizasyon çalışmalarında kullanılması için belirlenen minimum değer olan %85'in altında kaldığı görülmüştür. Model denklem aşağıda verilmiştir.

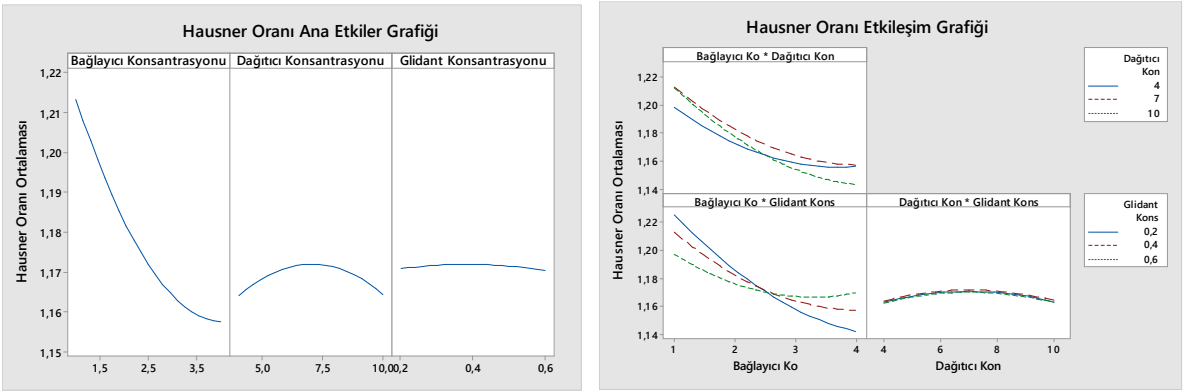
$$Basılabilirlik = \quad 18.43 - 3.93F_5 + 1.185F_2 - 6.67F_4 + 0.407F_5^2 - 0.0648F_2^2 - 2.08\,F_4^2 \; - 0.1111F_2F_5 + 3.33\,F_4F_5 \qquad (4.27)$$

Hausner oranına ait pareto grafiği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bağlayıcı konsantrasyonu, bağlayıcı ile glidant etkileşimi ve bağlayıcı konsantrasyonu karesi parametrelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. En anlamlı parametrenin bağlayıcı konsantrasyonu olduğu görülmüştür.



Şekil 4.45: Box-Behnken Hausner oranı verisine ait pareto grafiği.

Ana etkiler grafiği incelendiğinde, bağlayıcı konsantrasyonundaki artış ile Hausner oranının azaldığı dolayısıyla akışın iyileştiği tespit edilmiştir. Etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin düşük glidant konsantrasyonu seviyelerinde ters orantılı olarak daha etkili olduğu, bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları arasındaki etkileşimin farklı dağıtıcı konsantrasyonlarında yaklaşık aynı etkiye sahip olduğu, dağıtıcı ve glidant konsantrasyonları arasındaki etkileşimin farklı glidant konsantrasyonlarında yaklaşık aynı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.46: Box-Behnken Hausner oranı verisine ait ana etki ve etkileşimler grafikleri.

R^2 değeri, %94.78 olarak hesaplanmış olup deneysel veriler ile model denklemin uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında, modelin tahmin gücünü belirten R^2-pred değerinin %36.06 olduğu ve optimizasyon çalışmalarında kullanılması için belirlenen minimum değer olan %85'in altında kaldığı görülmüştür. Model denklem aşağıda paylaşılmıştır.

$$Hausner\ Oranı = \quad 1.2292 - 0.0565F_5 + 0.01565F_2 - 0.090F_4 + 0.00594F_5^2 - 0.000847F_2^2 - \ 0.034\ F_4^2 - 0.00150F_2F_5 + 0.0467F_4F_5 \qquad (4.28)$$

Dağılma süresini ve toz akış özelliklerini etkileyen en önemli faktörün bağlayıcı konsantrasyonu olduğu tespit edilmiştir. Aşağıdaki tabloda Hausner oranı, basılabilirlik ve dağılma testi sonuçlarının varyans analizi sunulmuştur.

Tablo 4.31: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerine ait dağılma süresi, Hausner oranı ve basılabilirlik sonuçlarının varyans analizi.

Faktörler	Varyans Analizi					
	Dağılma		Hausner Oranı		Basılabilirlik İndeksi	
	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri	Katsayı	p değeri
Model Sabiti	-682	0.005	1.2292	0.010	18.43	0.014
Bağlayıcı Konsantrasyonu	344	0.034	-0.0565	0.000	-3.93	0.001
Dağıtıcı Konsantrasyonu	33	0.175	0.01565	0.972	1.185	1.000
Glidant Konsantrasyonu	2365	0.717	-0.090	0.943	-6.67	1.000
Bağlayıcı-Bağlayıcı Kare Etkileşimi	-10.2	0.746	0.00594	0.042	0.407	0.061
Dağıtıcı-Dağıtıcı Kare Etkileşimi	2.26	0.772	-0.000847	0.182	-0.0648	0.185
Glidant-Glidant Kare Etkileşimi	-2209	0.242	-0.034	0.791	-2.08	0.835
Bağlayıcı-Dağıtıcı Etkileşimi	-24.7	0.144	-0.00150	0.213	-0.1111	0.229
Bağlayıcı-Glidant Etkileşimi	-82	0.715	0.0467	0.032	-3.33	0.041
Dağıtıcı-Glidant Etkileşimi	-68	0.550	0.0000	1.000	0.000	1.000

4.3.3.4. Partikül Boyutu Dağılımı Testi Sonucu

Deneme serilerine ait final toz karışımlarının partikül boyutu dağılımları elek testi ile belirlenmiştir. Tozların partikül boyutu dağılımları, belirlenen elek boyutlarından geçemeyerek eleğin üstünde kalan miktarların toplam tartılan miktara oranlanmasıyla elde edilmiştir. Aşağıdaki tabloda toz karışımlarının partikül boyutu dağılımları paylaşılmıştır.

Tablo 4.32: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme üretimlerinin final karışımlarına ait partikül boyutu dağılımı sonuçları.

Sıra No.	Seri No.	850 µm (%)	710 µm (%)	500 µm (%)	355 µm (%)	200 µm (%)	90 µm (%)	Taban (%)
1	D18	4.31	9.40	16.70	13.00	19.00	24.83	12.76
2	D19	8.89	14.73	20.16	12.15	13.74	18.46	11.87
3	D20	2.30	6.52	13.76	12.33	20.86	30.59	13.64
4	D21	3.52	8.14	14.64	11.94	16.96	30.80	14.00
5	D22	6.07	10.67	16.33	12.33	17.64	23.39	13.57
6	D23	10.46	13.90	18.16	11.68	14.74	19.79	11.27
7	D24	2.87	7.31	14.33	12.03	18.33	28.97	16.16
8	D25	3.22	7.68	13.34	10.86	16.58	31.25	17.07
9	D26	8.32	13.57	18.90	12.45	14.78	21.11	10.87
10	D27	5.71	10.74	16.71	12.25	16.55	22.56	15.48
11	D28	5.61	10.84	17.15	12.67	17.54	24.76	11.43
12	D29	9.17	13.82	19.09	12.15	15.33	18.04	12.40
13	D30	9.42	13.95	18.60	11.77	14.46	20.06	11.74
14	D31	9.57	15.67	20.24	11.61	13.73	20.24	8.94
15	D32	9.74	14.61	19.06	11.27	13.55	19.24	12.53

Gerçekleştirilen partikül boyutu testine göre deneme serilerine ait toz karışımlarını oluşturan partiküllerin %50'sinden fazlası 500 µm'den küçük partikül boyutuna sahiptir. D20, D21, D24 ve D25 deneme serilerinin final toz karışımlarını oluşturan partiküllerin sırasıyla % 44.2'si, % 44.8'i, % 45.1'i ve % 48.32'si 200 µm'nin altında olup bu serilerde küçük partikül oranlarının nispeten daha fazla olduğu tespit edilmiştir. D19, D23, D26, D29, D30, D31 ve D32 deneme serilerinin final toz karışımlarını oluşturan partiküllerin sırasıyla % 43.8'i, % 42.5'i, % 40.8'i, % 42.8'i, % 42.0'si, % 45.48'i ve % 43.4'ü 500 µm'nin üstünde olup bu serilerde büyük partikül oranlarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak, deneme serilerine ait final toz karışımlarının partikül boyutu dağılımı sonuçları değerlendirildiğinde 90 µm'den küçük partikül boyutuna sahip çok ince partiküllerin oranının %8.94 ile %17.07 arasında olduğu görülmüştür.

4.3.3.5. Nem, Tablet Ağırlığı, Sertlik ve Aşınma Testleri Sonucu

Granüllerin kurutulması aşamasında nem testi ve tabletlerin basılması sırasında tablet ağırlığı, sertlik ve aşınma testleri gerçekleştirilmiştir. Tablet baskı sırasında hiçbir seride yapışma problemi ve kötü toz akışından kaynaklı limit dışı ağırlık sapması gözlemlenmemiştir. Aşağıdaki tabloda sunulan veriler incelendiğinde bütün sonuçların belirlenen nem değeri limiti (maksimum % 2.0), ortalama çekirdek tablet ağırlığı limiti (526.3 mg- 581.7 mg), aşınma limiti (maksimum % 1.0), sertlik limiti (13-19 kP) ve ortalama film kaplı tablet ağırlığı limiti (539.6 mg-596.4 mg) içerisinde yer aldığı görülmüştür.

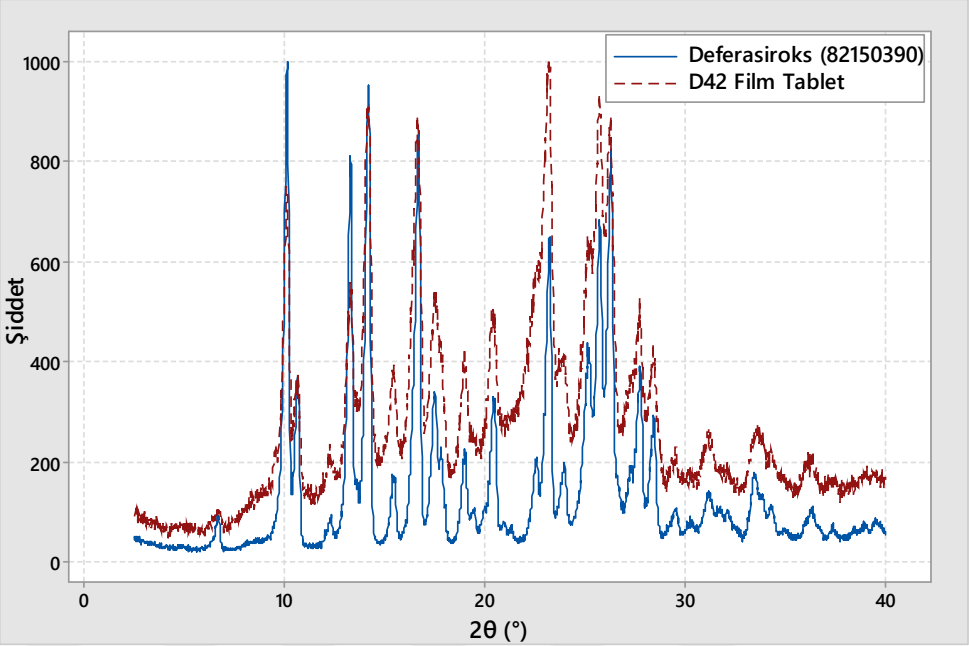
Tablo 4.33: Box-Behnken tasarımı ile oluşturulan deneme serilerine ait final tozların nem sonuçları, çekirdek tabletlerin ortalama tablet ağırlığı, sertlik, aşınma ve film kaplı tabletlerin ortalama ağırlıkları sonuçları.

Sıra No.	Seri No.	Kurutma Sonrası Granül	Çekirdek Tablet			Film Kaplı Tablet
		Nem (%)	Ortalama Çekirdek Tablet Ağırlığı (mg)	Sertlik (kP)	Aşınma (%)	Ortalama Film Tablet Ağırlığı (mg)
1	D18	1.03	555.8	16.9	0.0	566.9
2	D19	1.08	553.3	14.8	0.0	566.0
3	D20	0.87	557.8	15.9	0.1	565.6
4	D21	0.92	554.4	13.7	0.1	567.0
5	D22	0.98	554.7	16.6	0.1	565.2
6	D23	1.13	556.0	17.6	0.0	565.3
7	D24	1.02	555.0	15.8	0.0	566.9
8	D25	0.80	553.9	15.9	0.1	564.0
9	D26	0.95	555.8	14.6	0.0	564.5
10	D27	1.00	556.0	14.4	0.1	566.1
11	D28	1.04	554.0	14.7	0.0	566.9
12	D29	1.35	552.3	15.8	0.0	565.4
13	D30	1.28	553.9	15.4	0.0	567.8
14	D31	1.36	555.2	15.9	0.0	569.2
15	D32	1.17	553.9	16.4	0.0	569.6

4.3.3.6. Işın Kırınımı Testi Sonucu

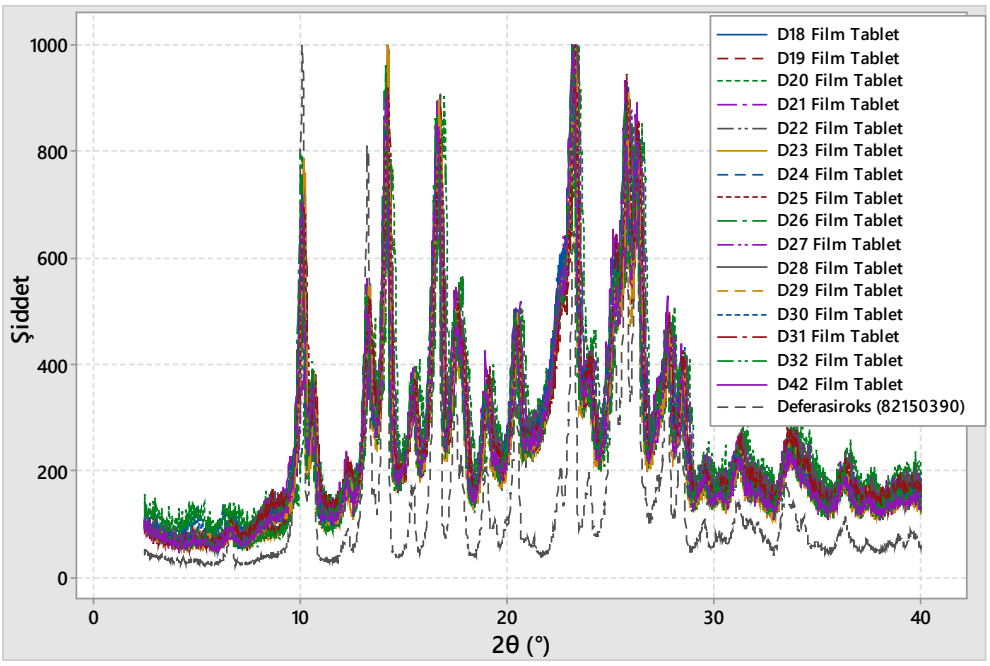
Geliştirme çalışmalarında, 6.6, 10.0, 10.6, 13.2, 14.1, 16.6, 20.3, 23.1, 25.7 ve 26.2 ± 0.2° karakteristik 2θ değerlerine sahip olan stabil Form A polimorf yapısındaki deferasiroks hammaddesi kullanılmıştır. Deferasiroks etken maddesinin, Box-Behnken kapsamında üretilen deneme serilerinin ve referans ürün Exjade 360 mg film tabletin ışın kırınımı analizleri gerçekleştirilmiştir ve etken maddenin polimorf yapısının üretim prosesinden ve formülasyon değişikliklerinden etkilenme durumu değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki grafikte D42 numaralı optimum formülasyona ait deneme serisi ile deferasiroks etken maddesinin ışın kırınımı desenleri karşılaştırılmıştır. Grafik incelendiğinde etken maddenin başlangıçtaki ve bitmiş üründeki kırınım desenlerinin aynı olduğu ve Form A polimorf yapısının üretim prosesi boyunca değişmeyerek korunduğu tespit edilmiştir.



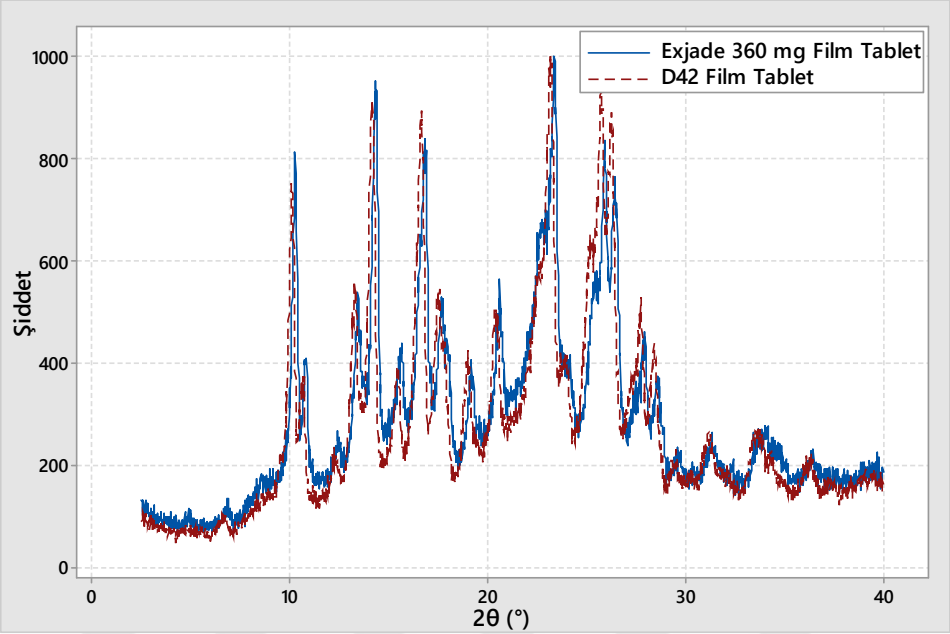
Şekil 4.47: Deferasiroks etken maddesi (82150390) ve D42 serisi film tablet kırınım desenleri.

Bütün deneme serilerine ait olan film tabletler ile etken maddenin kırınım desenleri karşılaştırıldığında benzer piklerin aynı karakteristik 2θ değerlerinde elde edildiği ve deferasiroks etken maddesinin polimorf yapısının Box-Behnken kapsamındaki formülasyon değişikliklerinden etkilenmediği görülmüştür.



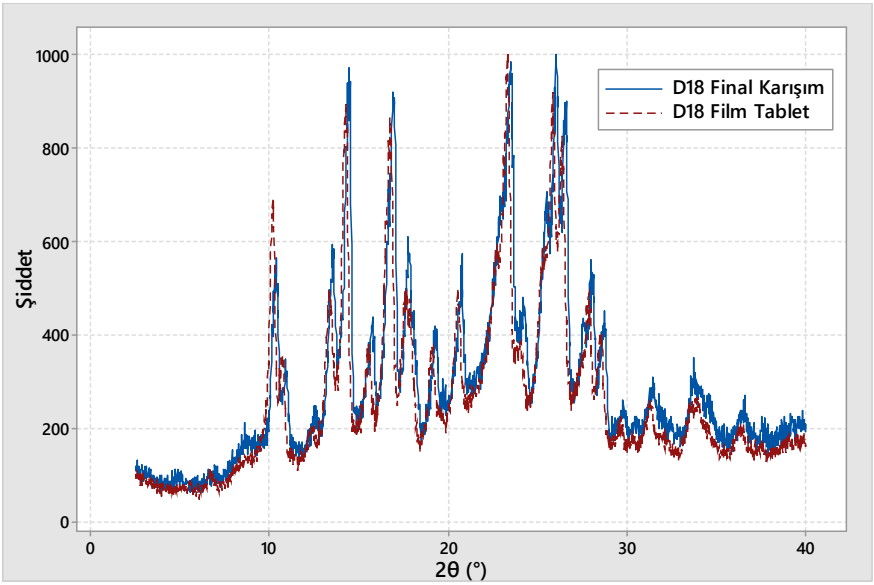
Şekil 4.48: Deferasiroks etken maddesi (82150390) ve deneme serileri film tablet kırınım desenleri.

Referans ürün olan Exjade 360 mg film tablet ile D42 numaralı optimum formülasyona ait deneme serisi karşılaştırıldığında kırınım desenlerinin örtüştüğü ve her ikisinin de Form A polimorf yapısında oldukları görülmüştür.

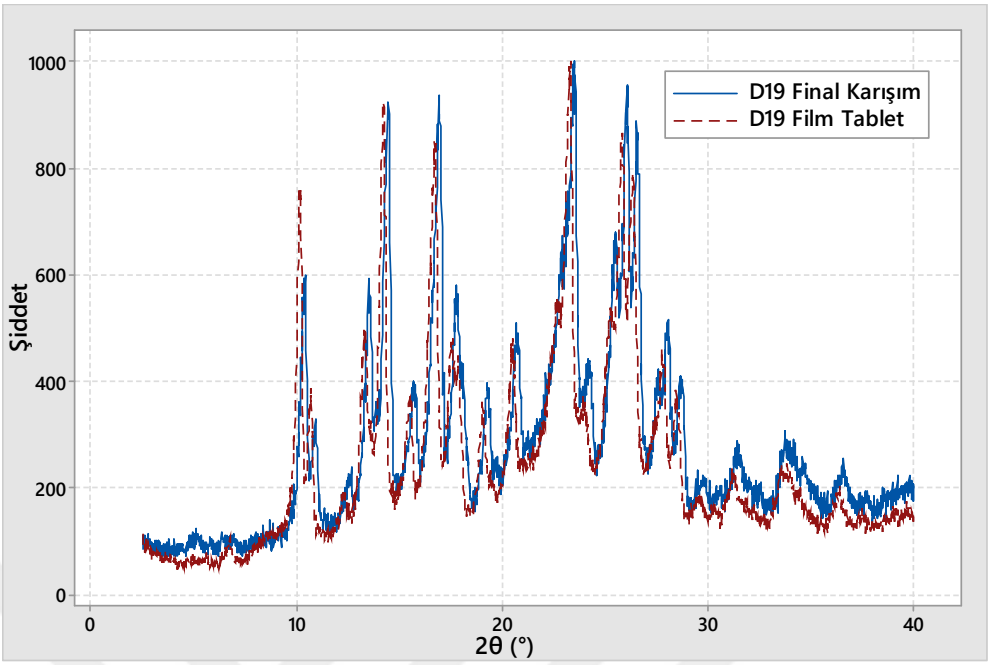


Şekil 4.49: D42 serili film tablet ve Exjade 360 mg film tablet kırınım desenleri.

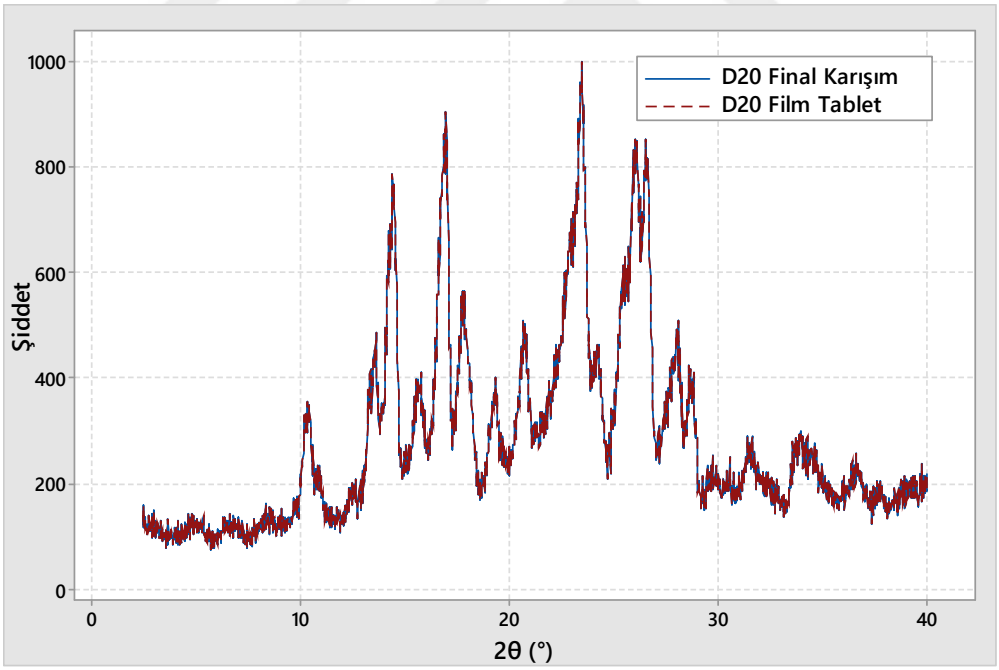
Box-Behnken kapsamında üretilen deneme üretimlerinin final karışımlarına ve film tabletlerine ait kırınım desenleri aşağıdaki grafiklerde yer almaktadır. Bütün serilerin kırınım desenleri birbirlerine benzer olup etken maddenin polimorf yapısı değişmemiştir.



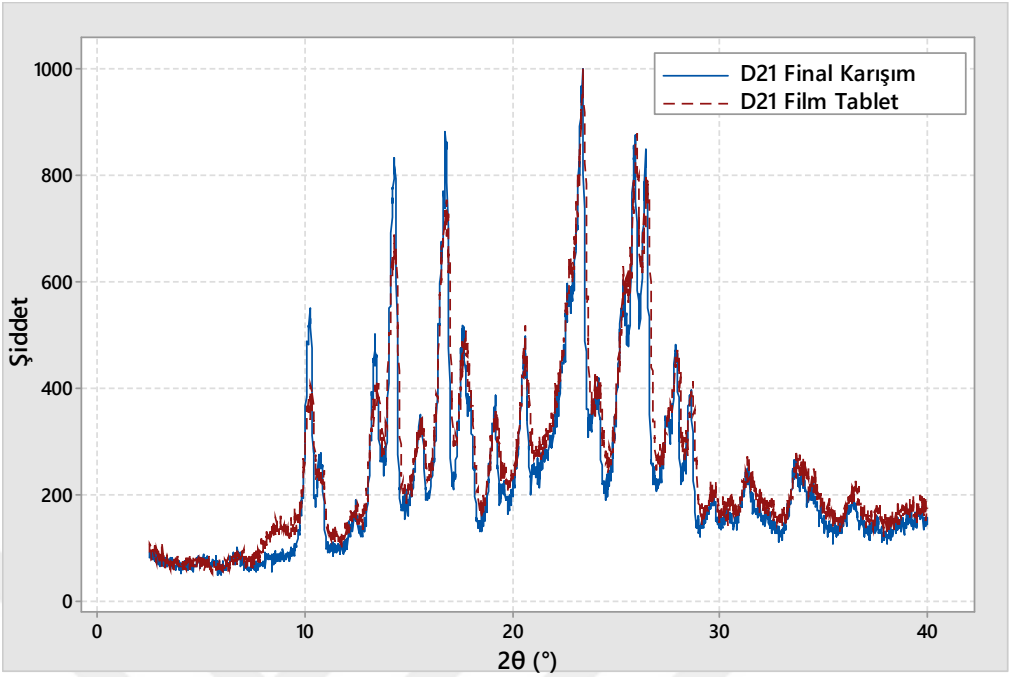
Şekil 4.50: D18 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



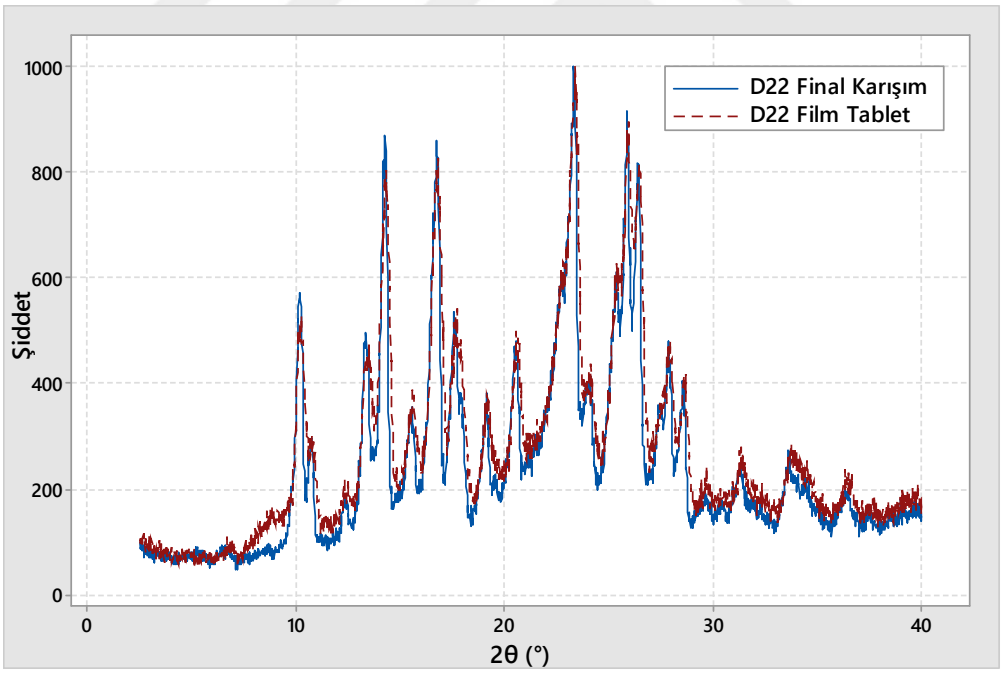
Şekil 4.51: D19 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



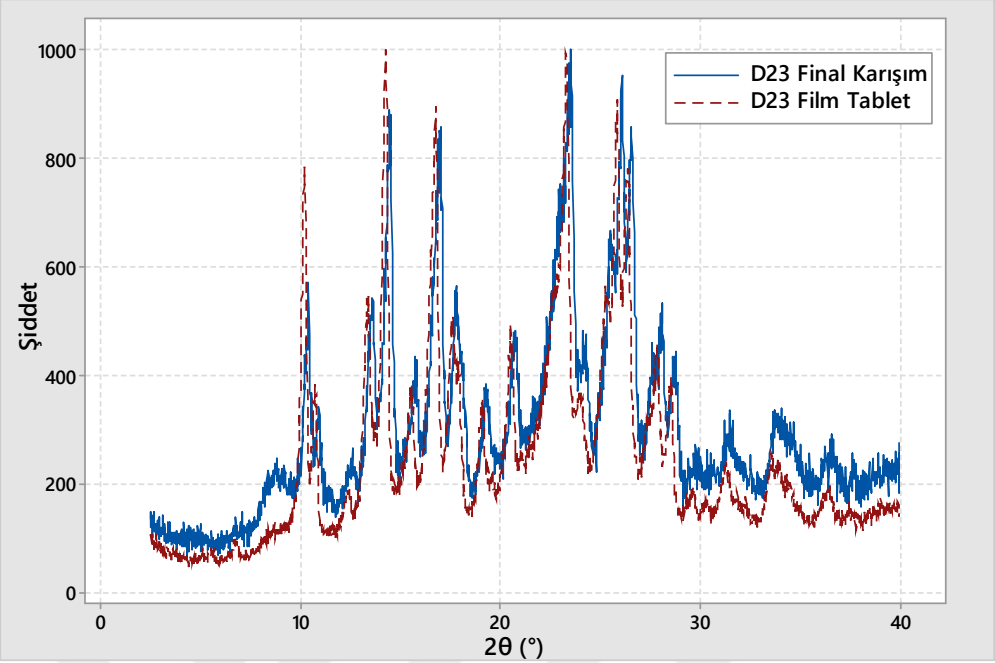
Şekil 4.52: D20 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



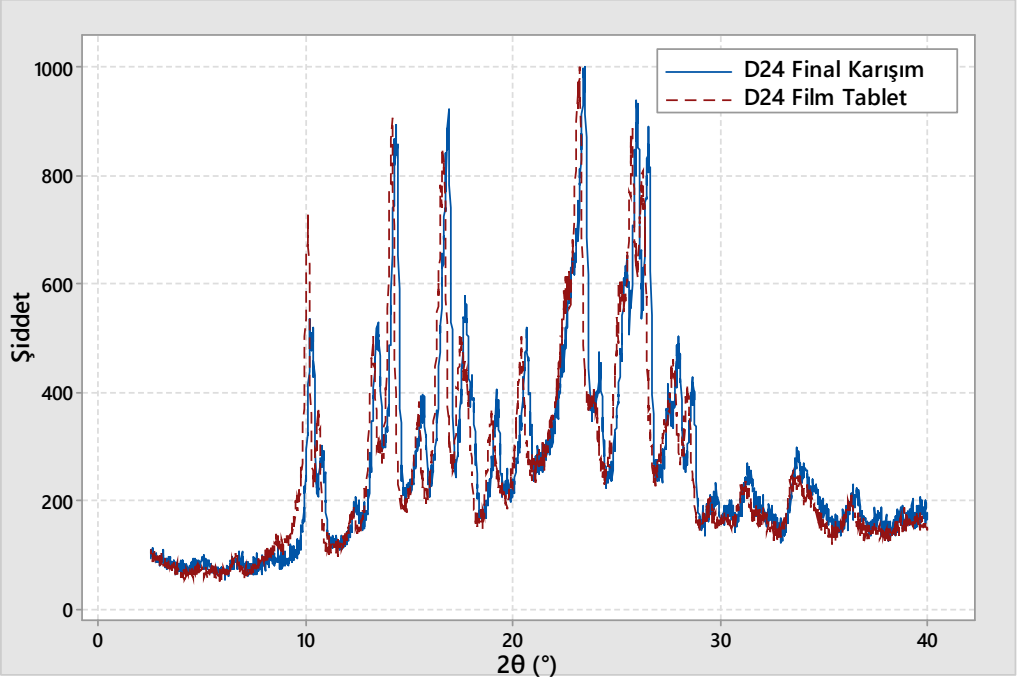
Şekil 4.53: D21 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



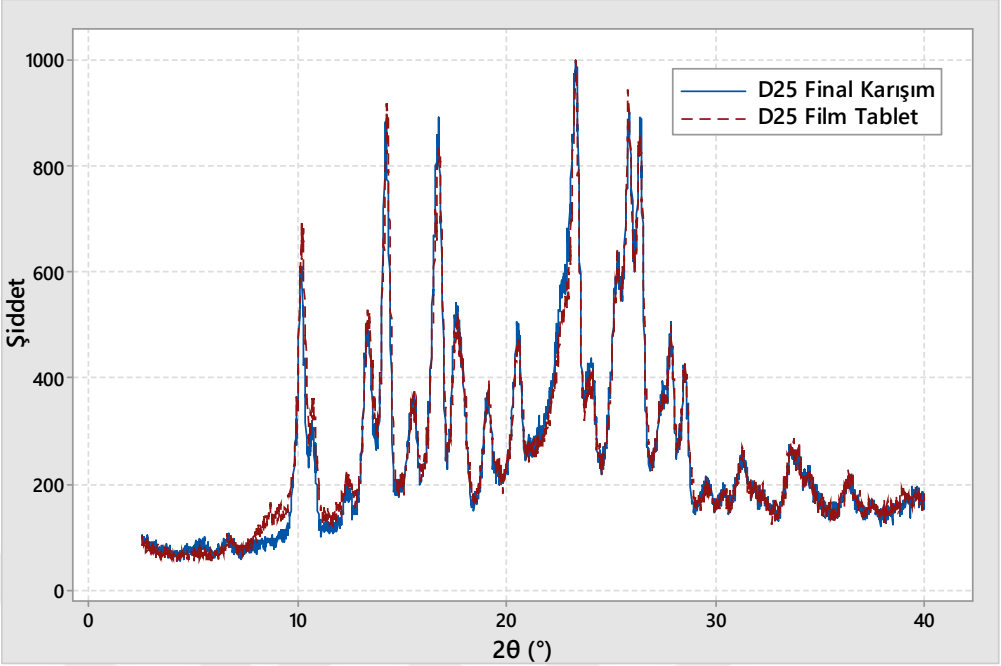
Şekil 4.54: D22 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



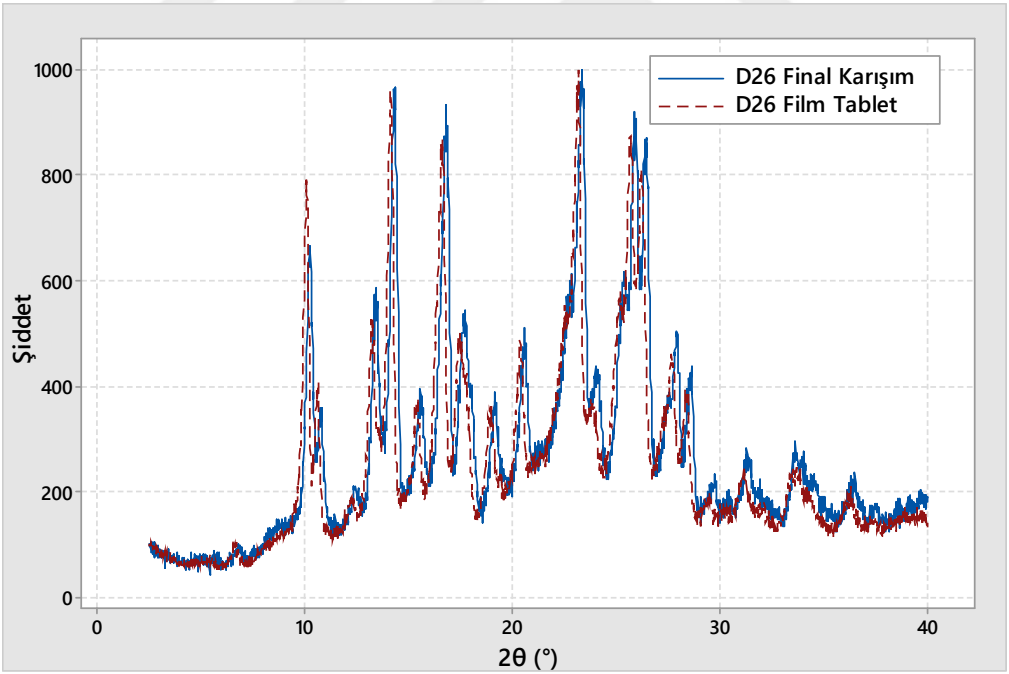
Şekil 4.55: D23 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



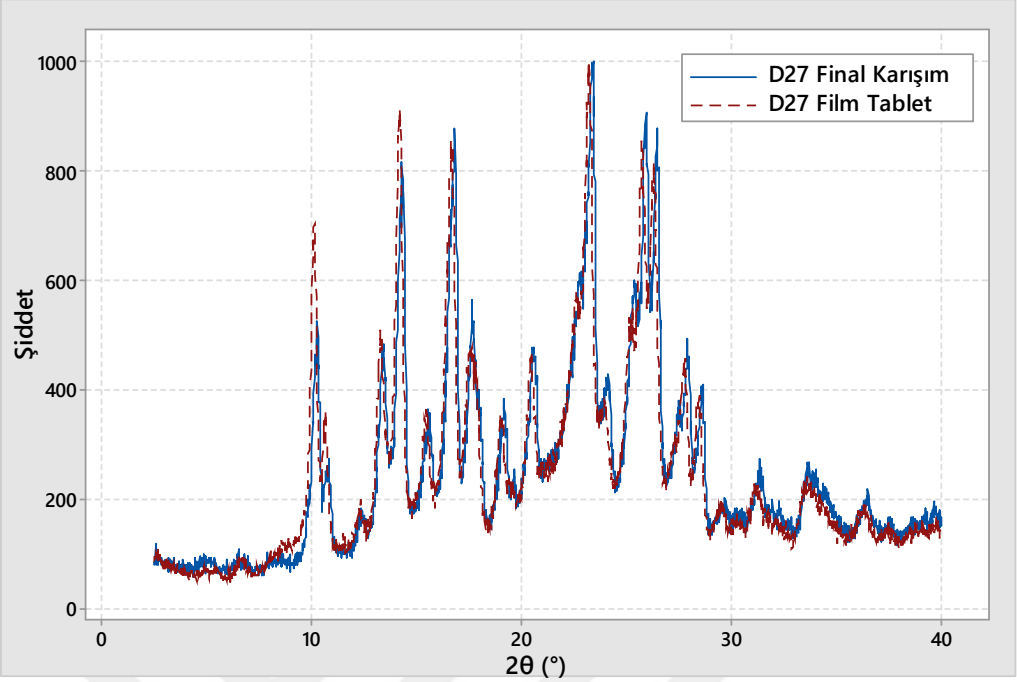
Şekil 4.56: D24 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



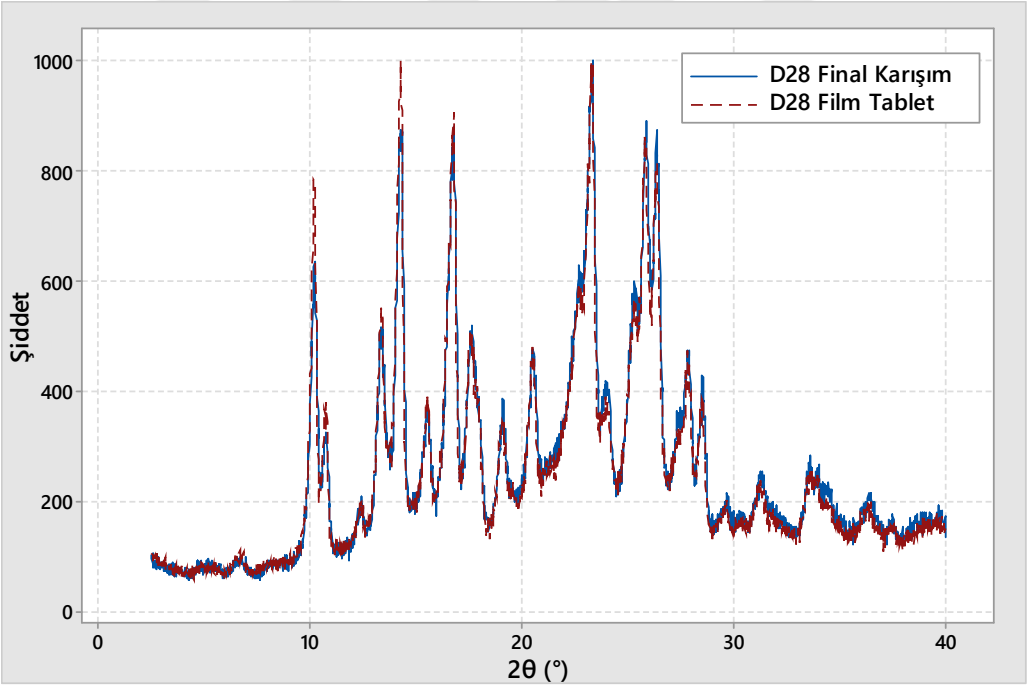
Şekil 4.57: D25 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



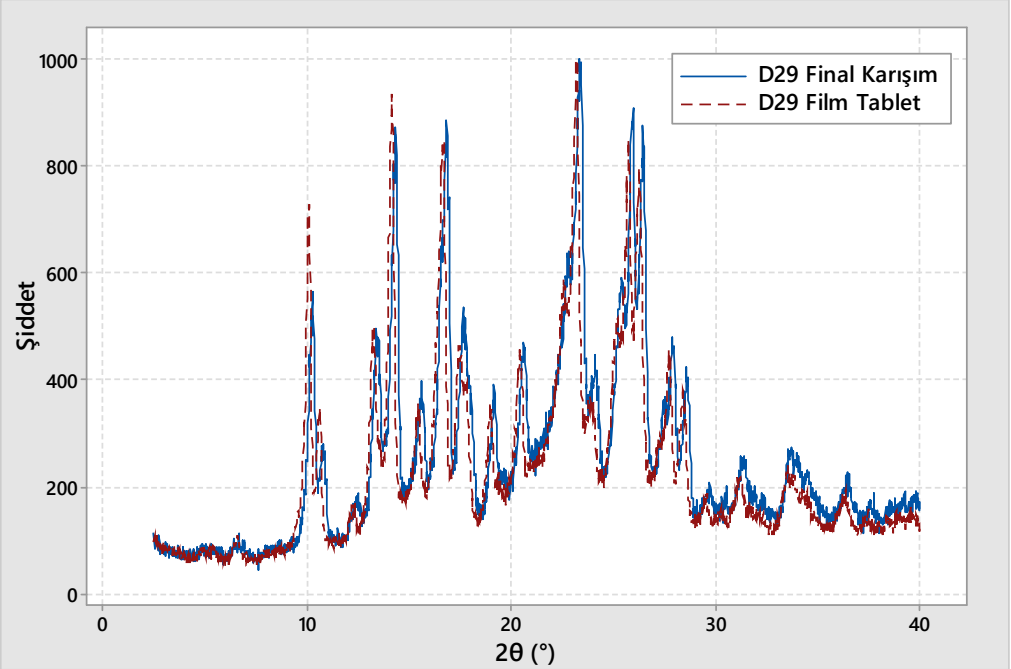
Şekil 4.58: D26 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



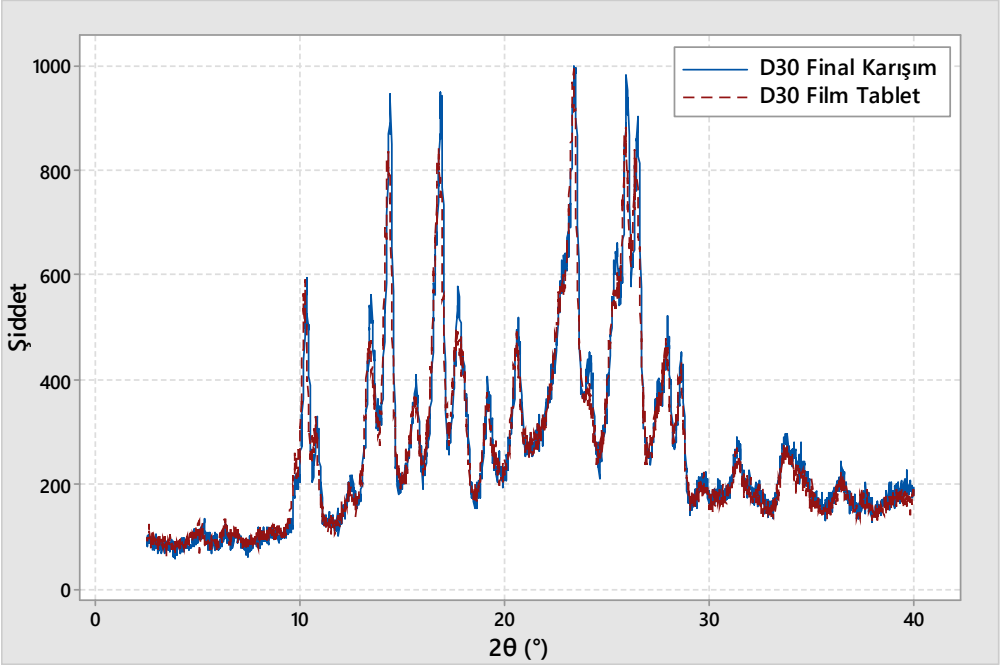
Şekil 4.59: D27 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



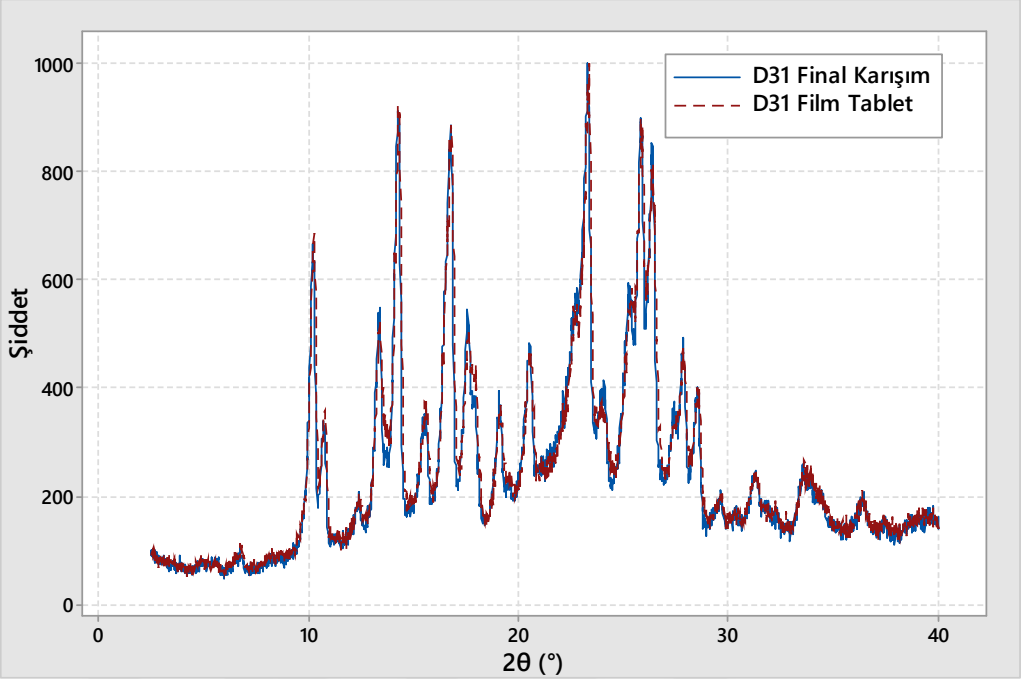
Şekil 4.60: D28 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



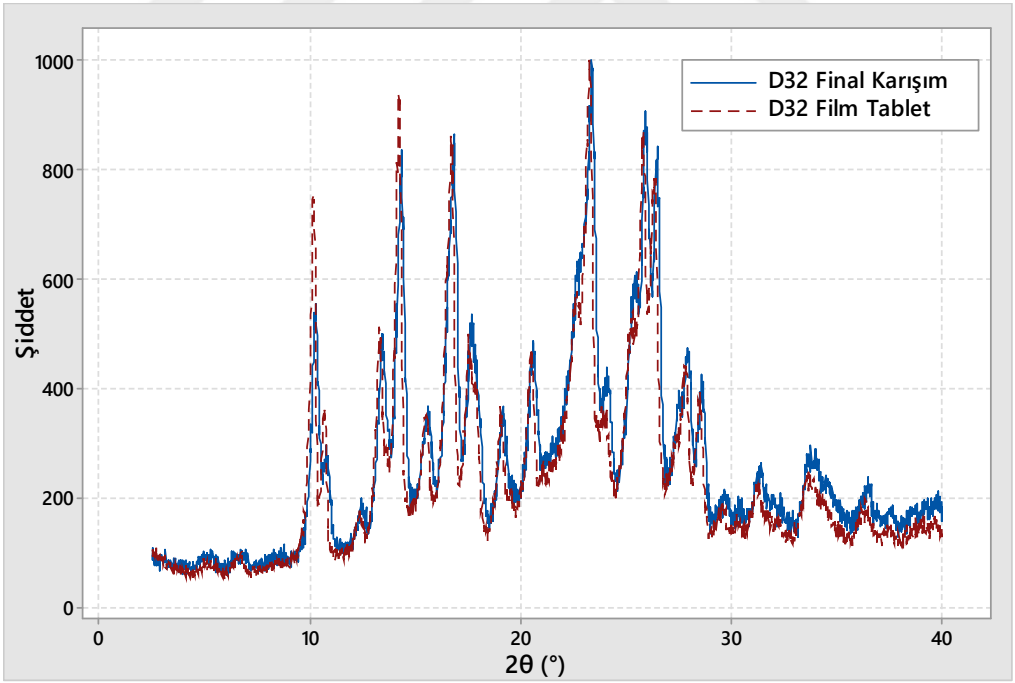
Şekil 4.61: D29 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



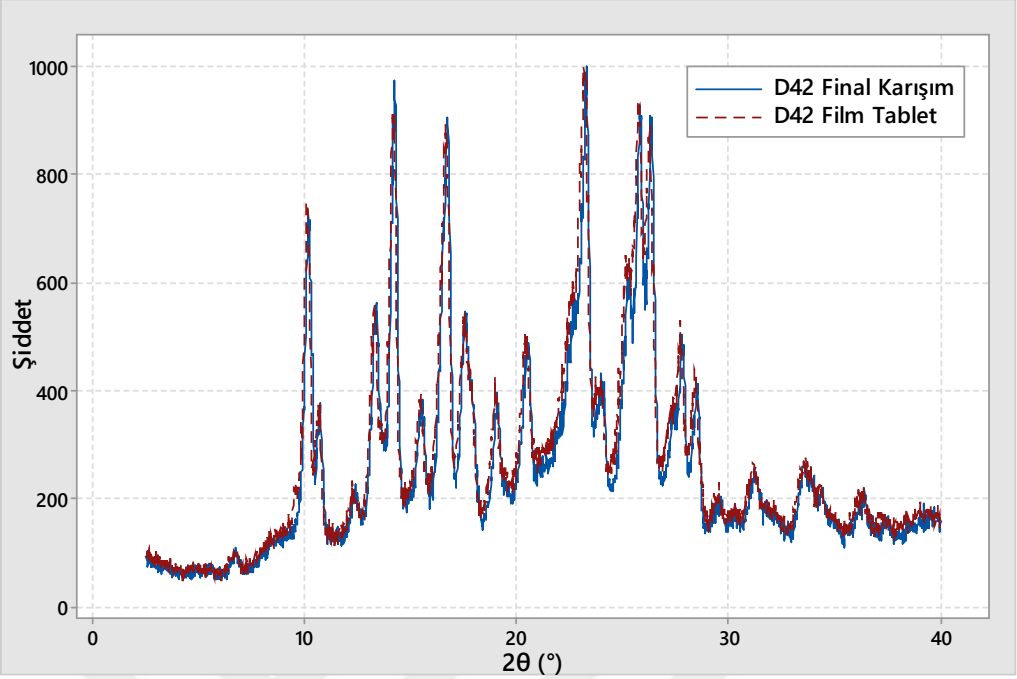
Şekil 4.62: D30 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



Şekil 4.63: D31 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.



Şekil 4.64: D32 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.

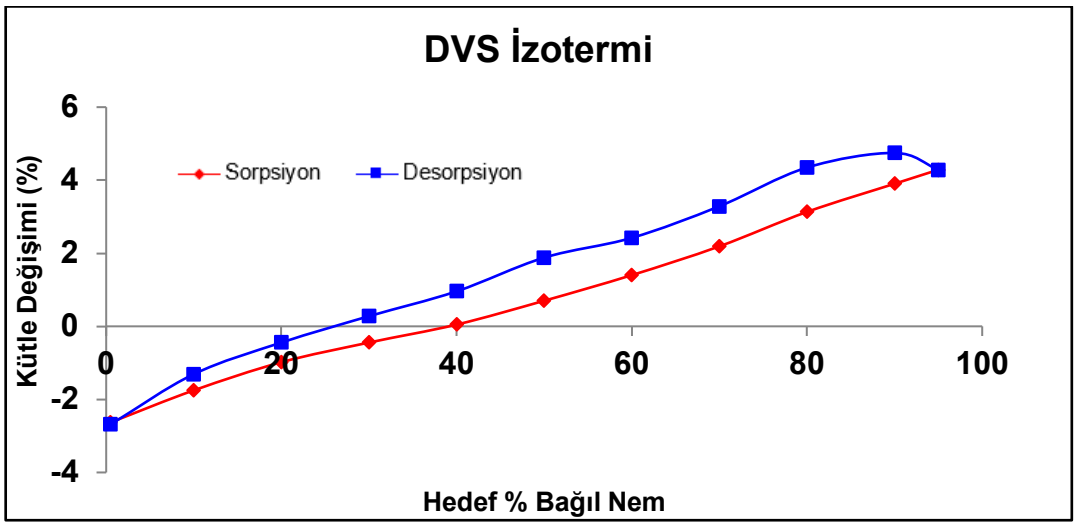


Şekil 4.65: D42 serili deneme üretiminin final karışım ve film tablet kırınım desenleri.

4.3.3.7. Dinamik Buhar Sorpsiyonu Testi Sonucu

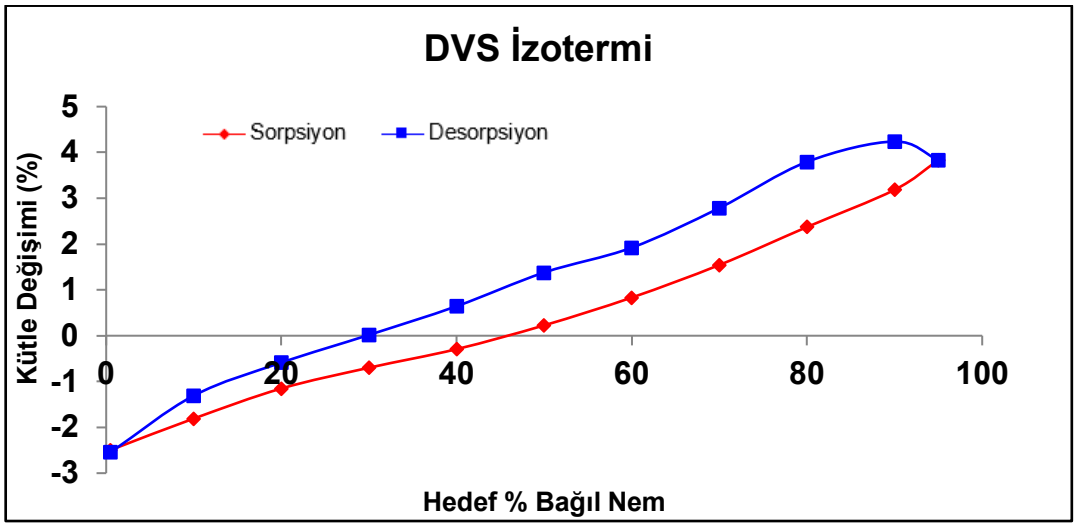
Box-Behnken çalışması kapsamında gerçekleştirilen deneme üretimlerinin nem tutma kapasitelerini ölçmek amacıyla final toz karışımlarının dinamik buhar sorpsiyonu (DVS) analizleri yapılmıştır. DVS izotermleri incelendiğinde final karışım numunelerinin en yüksek bağıl nem maruziyetinde dahi nem tutma kapasitelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Neme karşı hassasiyet gözlemlenmemiştir.

D18 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - %2.6 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki % 95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi % 4.3 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %6.9 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarının en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça %3.3 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %0.84 olarak bulunmuştur.



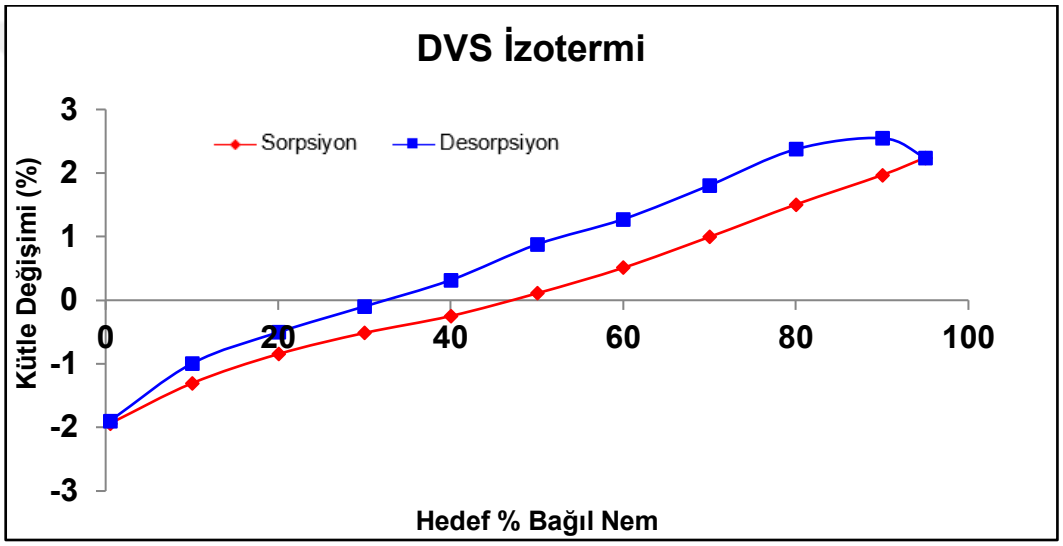
Şekil 4.66: D18 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D19 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - % 2.5 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki % 95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi % 3.8 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %6.3 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça %2.7 civarında olabileceği öngörülmüştür Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %1.05 olarak bulunmuştur.



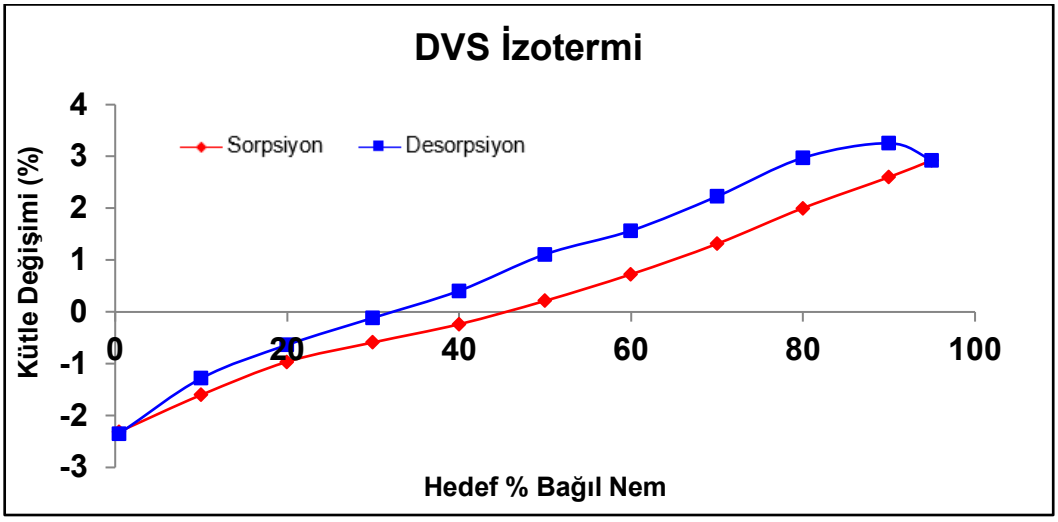
Şekil 4.67: D19 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D20 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - %1.9 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki %95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi %2.2 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %4.1 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça %2.0 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %0.58 olarak bulunmuştur.



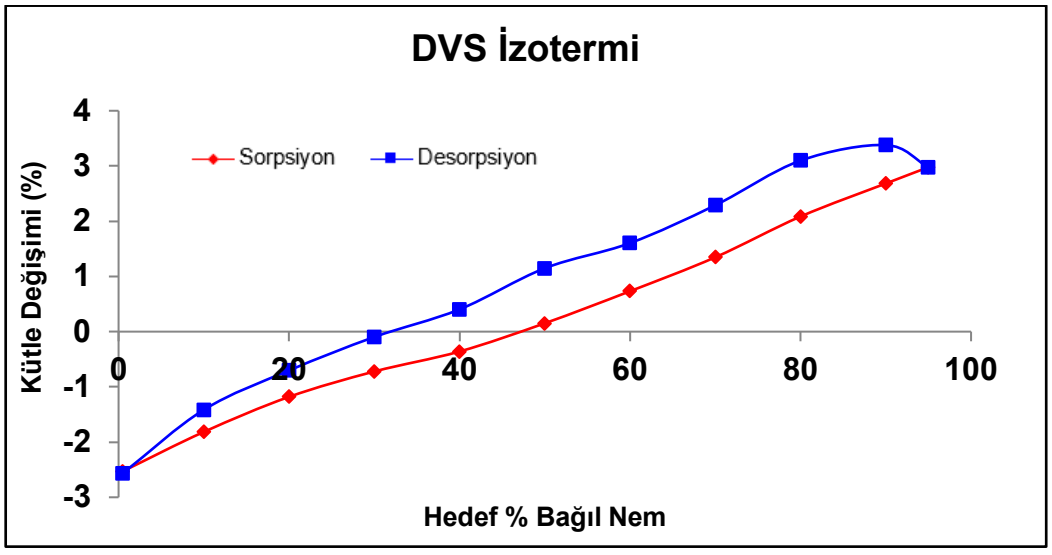
Şekil 4.68: D20 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D21 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - % 2.3 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki % 95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi % 2.9 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %5.2 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça %2.5 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %0.65 olarak bulunmuştur.



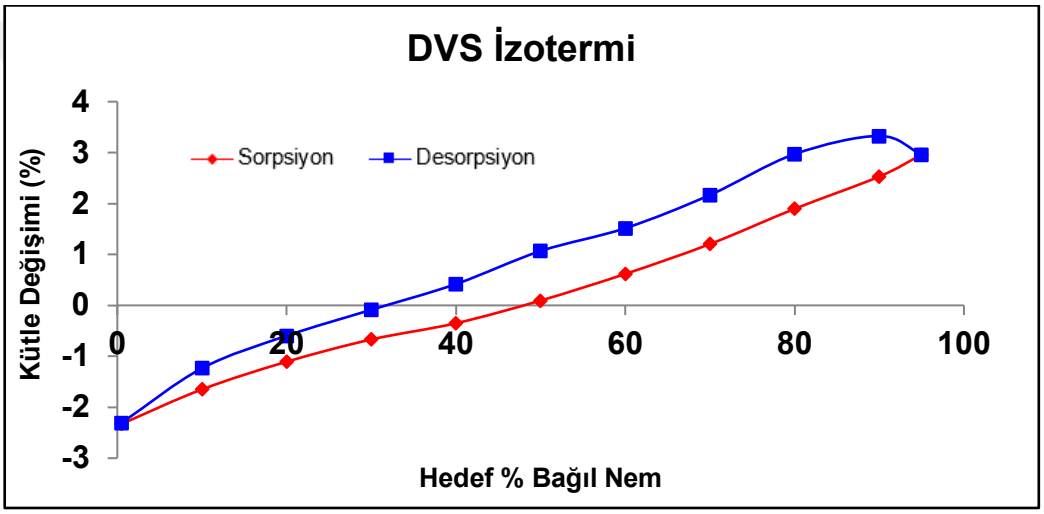
Şekil 4.69: D21 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D22 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi -% 2.5 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki %95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi %3.0 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %5.5 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça % 2.7 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %0.70 olarak bulunmuştur.



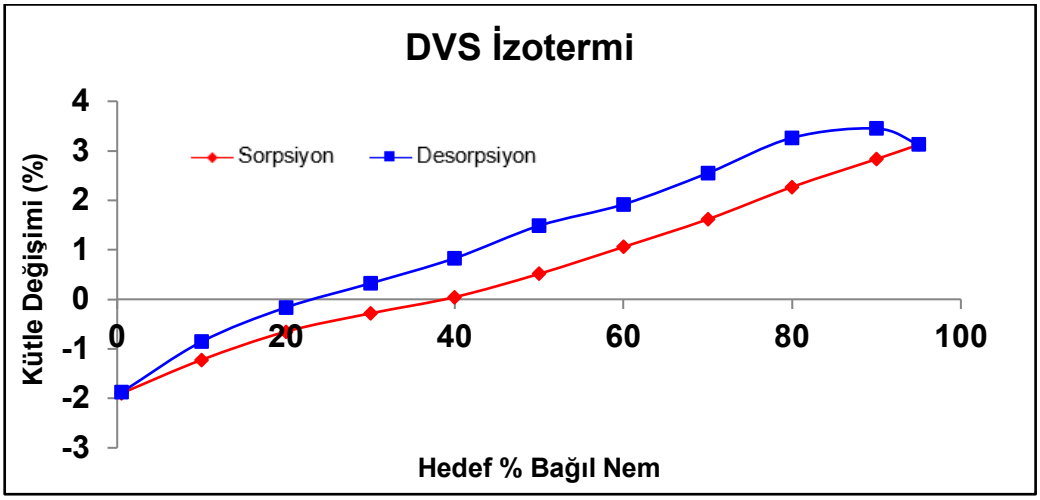
Şekil 4.70: D22 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D23 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - %2.3 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki %95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi %3.0 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %5.3 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça %2.4 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %0.80 olarak bulunmuştur.



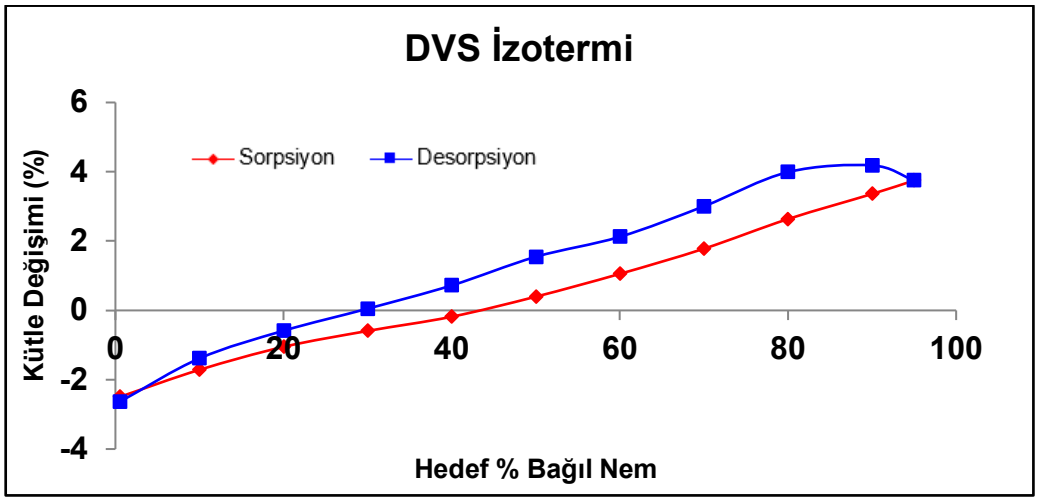
Şekil 4.71: D23 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D24 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - %1.9 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki %95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi % 3.1 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %5.0 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça %2.4 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %0.62 olarak bulunmuştur.



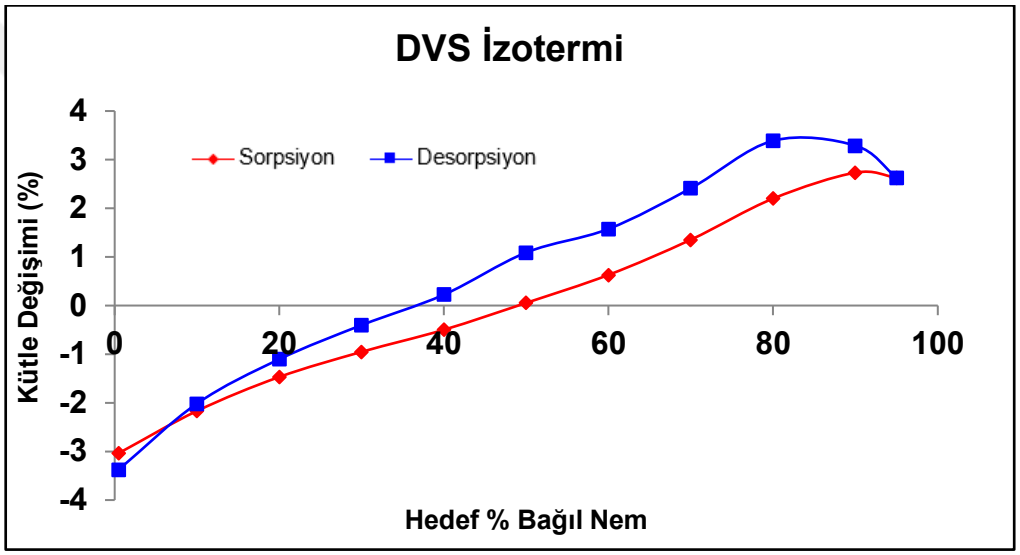
Şekil 4.72: D24 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D25 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - %2.5 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki %95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi % 3.8 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %6.3 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça %2.9 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %0.82 olarak bulunmuştur.



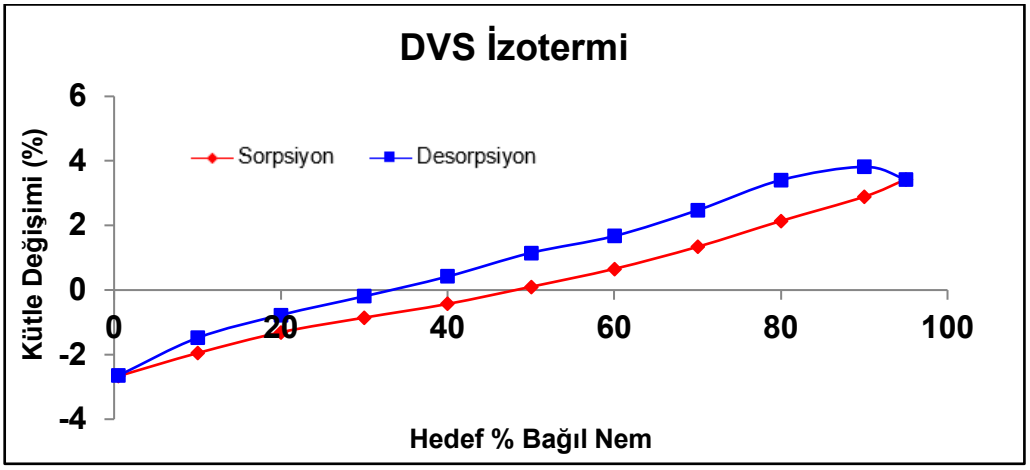
Şekil 4.73: D25 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D26 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - %3.0 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki %95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi %2.6 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %5.6 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça % 3.1 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %0.56 olarak bulunmuştur.



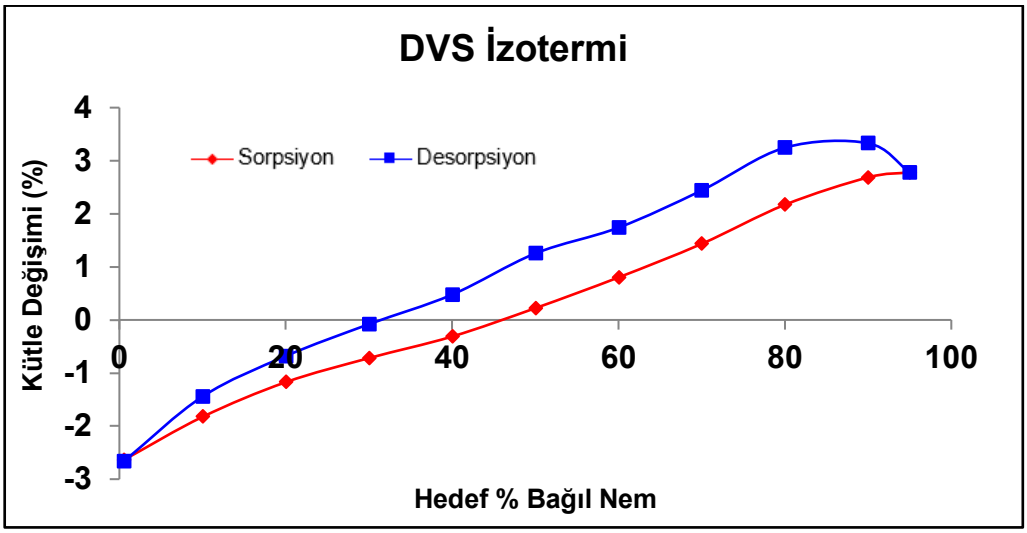
Şekil 4.74: D26 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D27 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - %2.7 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki %95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi %3.4 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %6.1 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça % 2.8 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %0.92 olarak bulunmuştur.



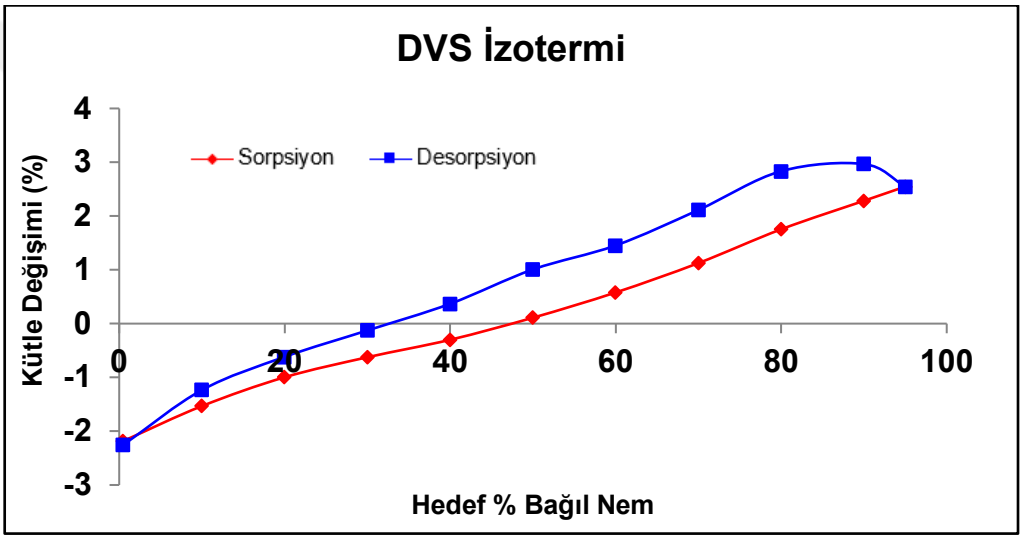
Şekil 4.75: D27 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D28 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - %2.6 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki %95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi %2.8 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %5.4 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça %2.8 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %0.64 olarak bulunmuştur.



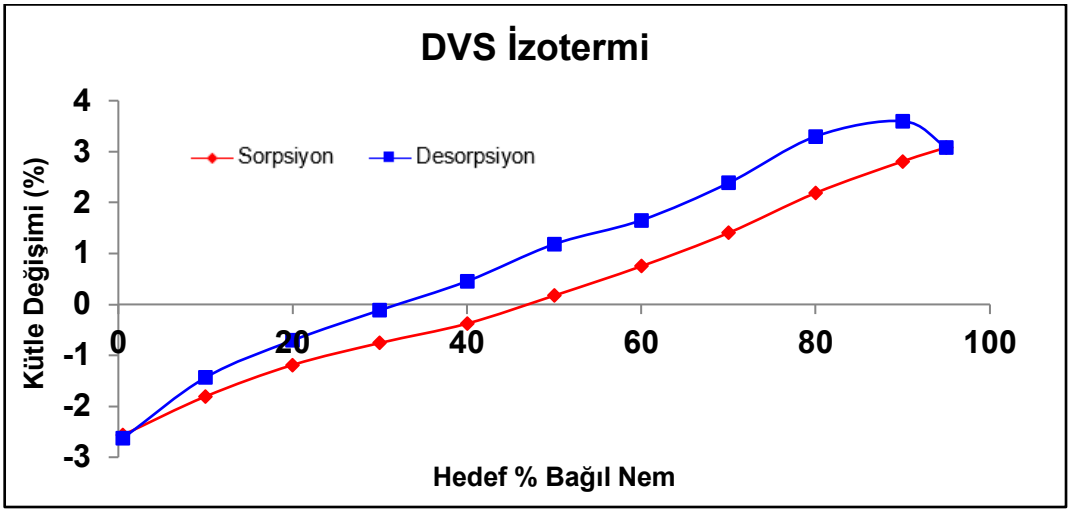
Şekil 4.76: D28 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D29 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - % 2.2 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki %95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi %2.6 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %4.8 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça %2.3 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %0.68 olarak bulunmuştur.



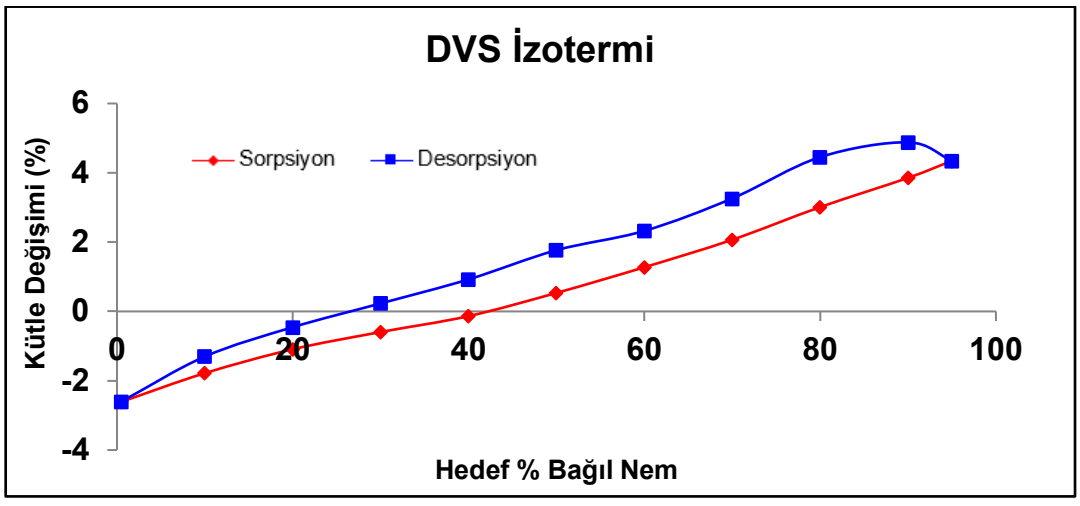
Şekil 4.77: D29 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D30 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - %2.6 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki %95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi %3.1 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %5.7 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça %2.8 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %0.79 olarak bulunmuştur.



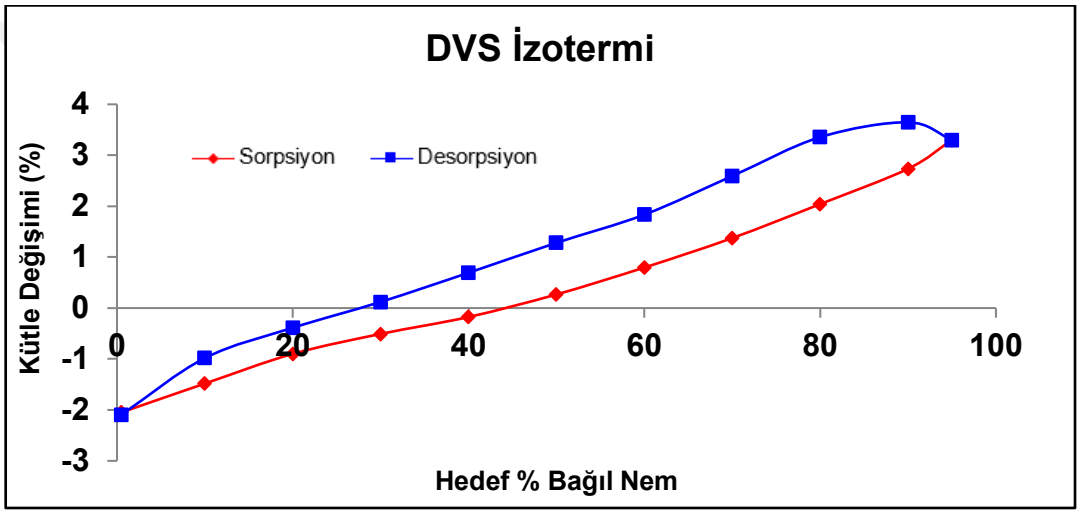
Şekil 4.78: D30 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D31 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - %2.6 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki %95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi % 4.4 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %7.0 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça %3.1 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %1.03 olarak bulunmuştur.



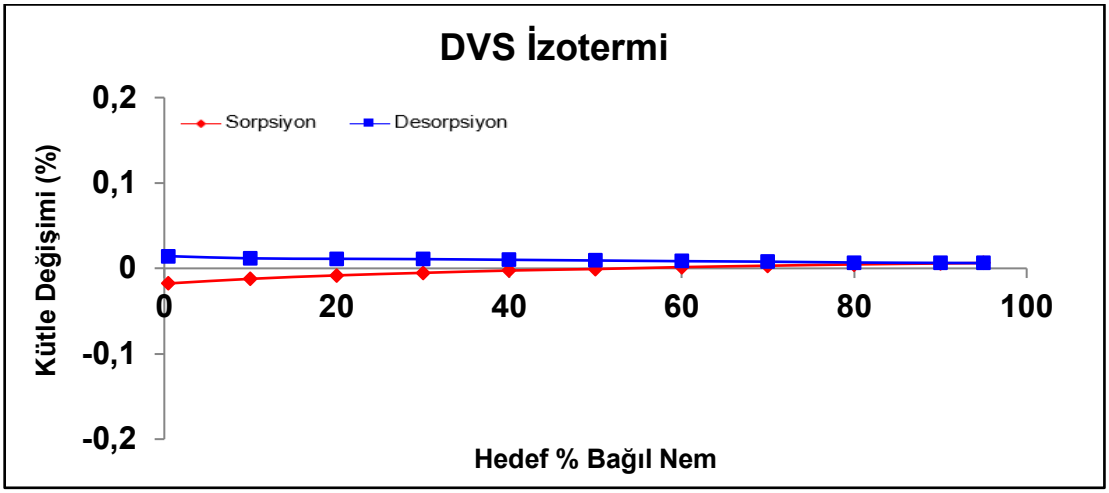
Şekil 4.79: D31 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D32 seri numaralı deneme üretiminin final toz karışımının DVS analizi sonucunda başlangıç noktasındaki kütle değişimi - %2.1 ve sorpsiyon prosesinin sonundaki %95 oranında bağıl neme sahip havaya maruziyeti sonrasında gerçekleşen kütle değişimi %3.3 olarak ölçülmüştür. İki nokta arasındaki %5.4 oranındaki fark final karışımın zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesini göstermektedir. Normal üretim koşullarındaki nem miktarı en fazla %50 civarında olacağı göz önünde bulundurulduğunda nem tutma kapasitesinin ağırlıkça %2.4 civarında olabileceği öngörülmüştür. Sorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri incelendiğinde başlangıç noktasında eğrilerin kesiştiği ve prosesin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. En yüksek bağıl nem oranındaki histeris %0.91 olarak bulunmuştur.



Şekil 4.80: D32 serili deneme üretiminin final karışımının DVS izotermi.

D42 seri numaralı deneme üretiminin film tabletinin DVS analizi sonucunda anlamlı nem sorpsiyonu ve desorpsiyonu gözlemlenmemiştir. Tablet formunun oluşması ve kaplama sonrasında yüzeyde meydana gelen film tabakası nem sorpsiyonunu engellemektedir.



Şekil 4.81: D42 serili film tabletin DVS izotermi.

4.3.4. Tasarım Aralığı ve Doğrulama Serilerinin Çözünme Hızı Sonuçları

Tasarım aralığının belirlenmesi ve doğrulanması için gerçekleştirilen çalışmalar kapsamında 50 rpm ve 75 rpm pedal hızlarındaki metotlar ile tasarım aralığının içerisindeki ve dışarısındaki noktaları temsil eden doğrulama serilerinin ve referans ürünün çözünme hızları analiz edilmiştir. Box-Behnken deney tasarımının istatistiksel değerlendirmeleri sonucunda regresyon uyumu ve model tahmin parametreleri uygun bulunan 50 rpm metoduyla analiz edilen 10. ve 15. dakikalardaki çözünme hızlarına ait veriler için oluşturulan model denklemler ve 75 rpm metoduyla analiz edilen 15. dakika çözünme hızına ait veri için oluşturulan model denklem kullanılarak tasarım aralığı belirlenmiştir.

Referans ürünün çözünme hızı profili, 50 rpm ve 75 rpm metotlarıyla analiz edilmiştir. 50 rpm metodu ile analiz edilen referans ürünün 10. ve 15. dakikalardaki çözünme hızlarına ait sonuçlar baz alınarak çözünme hızı limitleri tayin edilmiştir. Benzerlik faktörü değerinin 50'nin üzerinde olması için referans ürünün çözünme hızı değerlerinin ± %10'u alınarak çözünme hızı limiti tanımlanmıştır. Belirlenen limitler esas alınarak tasarım aralığı belirlenmiştir.

Tablo 4.34: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki metot ile analiz edilen referans ürünün 10. ve 15. dakikalardaki çözünme hızları ve belirlenen limitler.

Zaman (Dak.)	Exjade 360 mg Film Kaplı Tablet (WP820)	Çözünme Hızı Limiti (± %10)
	Çözünme hızı (%)	
10	77.8	67.8 – 87.8
15	82.9	72.9 – 92.9

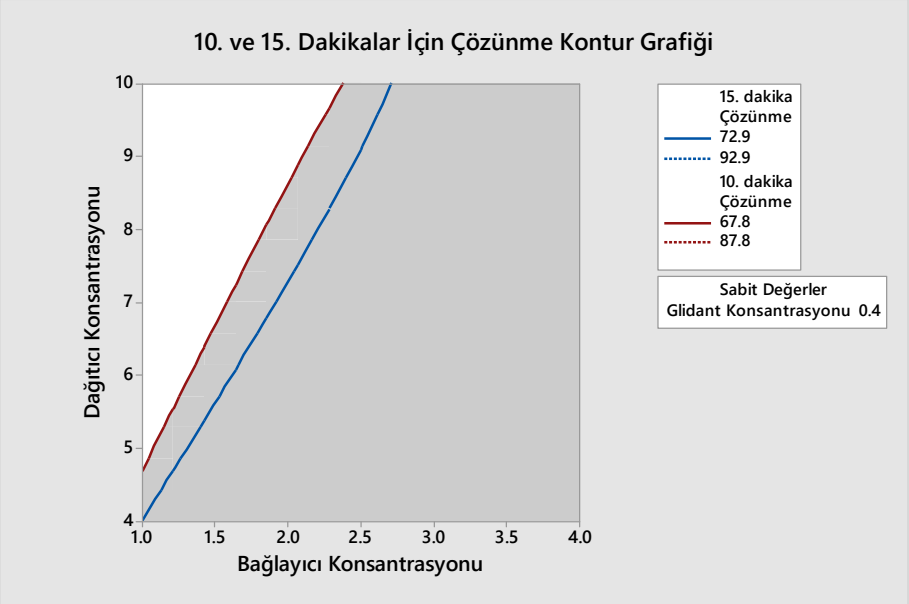
75 rpm metodu ile analiz edilen referans ürünün 15. dakikadaki çözünme hızı sonucu baz alınarak tasarım aralığı belirlenmiştir. 15. dakikadaki çözünme hızı %85.0'in üzerinde olduğundan dolayı benzerlik faktörü dikkate alınmamıştır. Çözünme hızı limiti, referans ürünün 15. dakika çözünme hızı değerinin ± %10'u olarak belirlenmiş olup üst limit %100.0 ile sınırlandırılmıştır.

Tablo 4.35: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki metot ile analiz edilen referans ürünün 15. dakikadaki çözünme hızı ve belirlenen limit.

Zaman (Dak.)	**Exjade 360 mg Film Kaplı Tablet (WP820)**	**Çözünme Hızı Limiti (± % 10)**
	Çözünme hızı (%)	
15	92.3	82.3 – 100.0

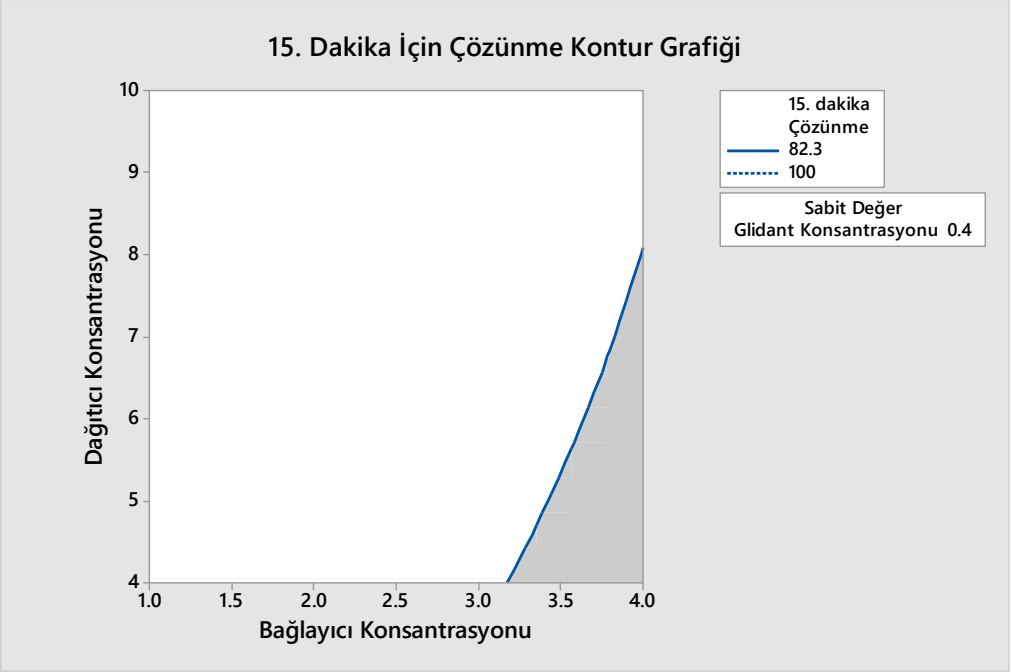
Box-Behnken deney tasarımı çalışması sonucunda anlamlı ve baskın parametreler olarak belirlenen dağıtıcı ve bağlayıcı konsantrasyonları tasarım aralığını oluşturmak için değişken olarak seçilmiştir ve glidant konsantrasyonu %0.4 değerinde sabit tutulmuştur.

Bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonlarının tasarım aralıkları, 50 rpm metodu ile elde edilen çözünme hızı analizinin sonuçları baz alınarak belirlenmiştir ve aşağıdaki şekilde yer alan kontur grafiğinde gösterilmiştir. Kontur grafiğindeki kırmızı ve mavi çizgiler sırasıyla 10. ve 15. dakikalar için belirlenen limitlere uygun çözünme hızı değerlerinin sağlanması adına uygulanması gereken bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonlarının sınırlarını temsil etmektedir. Beyaz ile gösterilen alan her iki çözünme hızı koşulunun da sağlandığı alan olup bu alan içerisinde seçilen herhangi bir noktanın hedeflenen çözünme hızı profilini sağlayacağı öngörülmektedir. Beyaz alan dışarısında kalan kırmızı çizgi ile mavi çizgi arasındaki alanda bulunan bir noktanın, 15. dakika için belirlenen çözünme hızı koşulunu sağlayacağı ve aynı zamanda 10. dakika için belirlenen çözünme hızı koşulunu sağlamayacağı öngörülmektedir. Mavi çizginin sağında kalan alanda seçilen bir noktanın ise hiçbir çözünme hızı koşulunu sağlamaması beklenmektedir. 10. ve 15. dakikalardaki çözünme hızı analizlerinin sonuçları ve limitler baz alınarak oluşturulan tasarım aralığı incelendiğinde hedeflenen çözünme hızlarının elde edilebileceği bir formülasyonda maksimum bağlayıcı konsantrasyonunun %2.4 civarında ve minimum dağıtıcı konsantrasyonunun da % 4.5 civarında olabileceği görülmüştür. Beyaz alan içerisindeki noktaların temsil ettiği formülasyonların bağlayıcı konsantrasyonları %1.0 ile % 2.4 arasında, dağıtıcı konsantrasyonları ise % 4.5 ve % 10.0 arasında değişmektedir.



Şekil 4.82: 50 rpm çözünme hızı metodu ile 10. dakika ve 15. dakika çözünme hızları için kontur grafiği.

75 rpm metodu ile analiz edilen çözünme hızının sonuçları esas alınarak aşağıdaki şekilde yer alan kontur grafiği elde edilmiştir. Kontur grafiğindeki mavi çizgi, 15. dakika için belirlenen çözünme hızı limitlerinin sağlanması adına uygulanması gereken bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonlarının sınırlarını temsil etmektedir. Beyaz ile gösterilen alan çözünme hızı koşulunun sağlandığı alan olup bu alan içerisinde seçilen herhangi bir noktanın hedeflenen çözünme hızı değerini sağlayacağı öngörülmektedir. Beyaz alan dışarısında kalan bir noktanın ise 15. dakika için belirlenen çözünme hızı koşulunu sağlamayacağı öngörülmektedir. 75 rpm metodu ile gerçekleştirilen 15. dakikadaki çözünme hızının sonucu ve limiti baz alınarak oluşturulan tasarım aralığı incelendiğinde hedeflenen çözünme hızının elde edilebileceği bir formülasyonda maksimum bağlayıcı konsantrasyonunun %3.2 ve minimum dağıtıcı konsantrasyonunun da % 4.0 olabileceği görülmüştür. Beyaz alan içerisindeki noktaların temsil ettiği formülasyonların bağlayıcı konsantrasyonları % 1.0 ile % 3.2 arasında, dağıtıcı konsantrasyonları ise %4.0 ve %10.0 arasında değişmektedir.



Şekil 4.83: 75rpm çözünme hızı metodu ile 15. dakika çözünme hızı için kontur grafiği.

Belirlenen tasarım aralıklarını doğrulamak amacıyla beyaz alanın içerisinden ve dışarısından noktalar seçilmiştir ve bu noktaların temsil ettiği formülasyonlar ile deneme üretimleri gerçekleştirilmiştir. Üretilen film kaplı tablet numuneleri, 50 rpm ve 75 rpm çözünme hızı metotları kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz sonuçları belirlenen çözünme hızı limitleri ile karşılaştırılarak oluşturulan tasarım aralıkları doğrulanmıştır. Tasarım aralığının içerisinde ve dışarısında seçilen noktaların temsil ettiği formülasyonlar aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 4.36: Tasarım aralığının doğrulanması için seçilen noktalar.

Parametreler	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-A)**	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-B)**	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-C)**	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-D)**
	Konsantrasyon (%)	**Konsantrasyon (%)**	**Konsantrasyon (%)**	**Konsantrasyon (%)**
Dağıtıcı	7.0	4.0	4.0	7.0
Bağlayıcı	4.0	4.0	1.0	1.0
Glidant	0.4	0.4	0.4	0.4

50 rpm pedal hızındaki çözünme hızı metodu ile D48-A, D48-B, D48-C ve D48-D seri numaralı deneme üretimlerine ait numuneler analiz edilmiştir. Sonuçların belirlenen çözünme hızı limitlerine uygunluğu ve referans ürünün çözünme hızı profiliyle olan benzerliği değerlendirilmiştir. D48-A ve D48-B serileri, tasarım aralığının dışarısında yer alan noktaları temsil eden formülasyonlar ile üretilmiştir. Bu serilerin 10. ve 15. dakikalardaki çözünme hızı sonuçlarının belirlenen limitin altında olduğu görülmüştür. D48-C serisi, 15.dakika için belirlenen çözünme hızı limiti içerisinde ancak 10. dakika için belirlenen limitin dışarısında yer alan noktayı temsil eden formülasyon kullanılarak üretilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde 10. dakikadaki çözünme hızı, %64.8 olarak bulunmuştur ve belirlenen limitinin altında bir çözünme hızı elde edilmiştir. 15. dakikadaki çözünme hızı ise %74.2 olarak bulunmuş olup elde edilen sonuç belirlenen %72.9 ile %92.9 arasındaki limitin içerisinde yer almaktadır. D48-D serisi, tasarım aralığının içerisinde yer alan bir noktayı temsil eden formülasyon ile üretilmiştir. Çözünme hızı sonuçlarının, hem 10. dakika hem de 15. dakika için belirlenen çözünme hızı limitlerinin içerisinde yer aldığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.37: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm pedal dönüş hızındaki metot ile analiz edilen doğrulama numuneleri.

Zaman (Dak.)	**Exjade 360 mg Film Kaplı Tablet (WP820)**	**Çözünme hızı Limiti (± %10)**	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-A)**	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-B)**	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-C)**	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-D)**
	Çözünme hızı (%)		**Çözünme hızı (%)**	**Çözünme hızı (%)**	**Çözünme hızı (%)**	**Çözünme hızı (%)**
10	77.8	67.8 – 87.8	53.3	38.5	64.8	76.0
15	82.9	72.9 – 92.9	57.9	48.0	74.2	82.7

Elde edilen sonuçlar ışığında tasarım aralığının içerisinde seçilen noktaların hedeflenen çözünme hızı limitlerini karşıladığı, tasarım aralığının dışarısında yer alan noktaların çözünme hızlarının belirlenen limitlerin dışında olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile 50 rpm metoduyla elde edilen çözünme hızları için oluşturulan tasarım aralığı doğrulanmıştır.

75 rpm pedal hızındaki metot ile analiz edilen D48-A, D48-B, D48-C ve D48-D serilerinin çözünme hızı sonuçlarının belirlenen limite uygunluğu değerlendirilmiştir ve referans ürünün çözünme hızıyla karşılaştırılmıştır. D48-A ve D48-B serileri, tasarım aralığının dışarısında yer alan noktaları temsil eden formülasyonlar ile üretilmiştir. Bu serilerin 15. dakikadaki çözünme hızı sonuçları belirlenen limitin altında yer almıştır.

D48-C ve D48-D serileri, tasarım aralığı içerisinde yer alan noktaları temsil eden formülasyonlar ile üretilmiştir ve elde edilen çözünme hızı sonuçlarının 15. dakikadaki çözünme hızı limitini karşıladığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.38: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal dönüş hızındaki metot ile analiz edilen doğrulama numuneleri.

Zaman (Dak.)	Exjade 360 mg Film Kaplı Tablet (WP820)	Çözünme Hızı Limiti (± %10)	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-A)	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-B)	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-C)	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-D)
	Çözünme hızı (%)		Çözünme hızı (%)	Çözünme hızı (%)	Çözünme hızı (%)	Çözünme hızı (%)
15	92.3	82.3 – 100.0	72.8	68.9	84.5	89.0

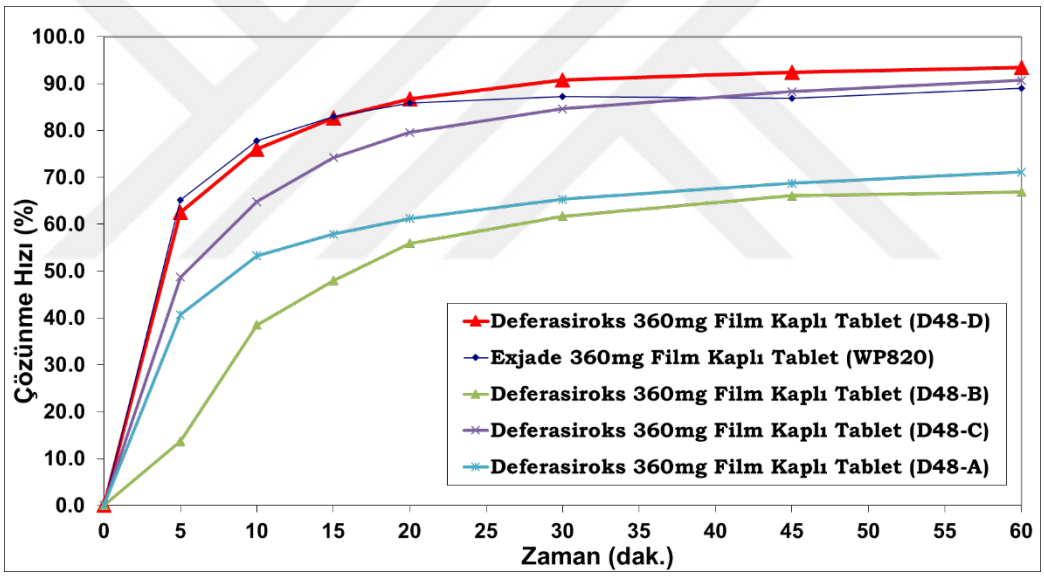
Elde edilen sonuçlar ışığında tasarım aralığının içerisinde seçilen noktaların hedeflenen çözünme hızı limitini karşıladığı, tasarım aralığının dışarısında yer alan noktaların çözünme hızlarının belirlenen limitin dışında olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile 75 rpm metoduyla elde edilen çözünme hızları için oluşturulan tasarım aralığı doğrulanmıştır.

Doğrulama amacıyla üretilen deneme serilerinin çözünme hızı profilleri analiz edilmiştir. Çözünme hızı profili, 5., 10., 15., 20., 30., 45., ve 60. dakikalardaki çözünme hızı sonuçlarını kapsamaktadır. 75 rpm metodu ile çözünme daha hızlı olduğundan ve 45 dakika sonra referans ürünün çözünmesi tamamlandığından dolayı bu metot ile 60. dakikadaki çözünme hızı analizi gerçekleştirilmemiştir.

Üretilen deneme serilerinin 5., 10., 15., 20., 30., 45., ve 60. dakikalardaki çözünme hızları 50 rpm metodu ile analiz edilerek referans ürünün çözünme hızı profiliyle karşılaştırılmıştır. Tasarım aralığının dışarısında yer alan D48-A ve D48-B noktalarını temsil eden formülasyonların çözünme hızı profilleri için hesaplanan benzerlik faktörü (f_2) 50'nin altında kalmıştır. Bu serilerin, referans ürün ile benzer çözünme hızı profili sergilemediği görülmüştür. D48-C deneme serisinin çözünme hızı profili incelendiğinde 10. dakikadaki çözünme hızı değeri belirlenen limitin dışında olmasına rağmen diğer dakikalardaki çözünme hızı değerleri referans ürüne yakın olduğundan dolayı benzerlik faktörü 53.3 olarak bulunmuştur. Bu serinin referans ürün ile benzer çözünme hızı profiline sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Tasarım aralığı içerisinde yer alan D48-D noktasını temsil eden formülasyonun çözünme hızı profili için benzerlik faktörü (f_2) 82.3 olarak hesaplanmıştır. D48-D serisinin, referans ürün ile çok benzer çözünme hızı profili sergilediği tespit edilmiştir.

Tablo 4.39: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm metoduyla elde edilen doğrulama numunelerinin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları.

Zaman (Dak.)	Exjade 360 mg Film Kaplı Tablet (WP820)	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-A)	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-B)	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-C)	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-D)
	Çözünme hızı (%)	Çözünme hızı (%)	Çözünme hızı (%)	Çözünme hızı (%)	Çözünme hızı (%)
5	65.1	40.7	13.7	48.7	62.5
10	77.8	53.3	38.5	64.8	76.0
15	82.9	57.9	48.0	74.2	82.7
20	85.8	61.2	55.9	79.6	86.7
30	87.3	65.3	61.7	84.6	90.8
45	86.9	68.7	66.1	88.3	92.4
60	89.0	71.1	66.9	90.7	93.4
f_2 Değeri	-	**30.9**	**24.2**	**53.3**	**82.3**



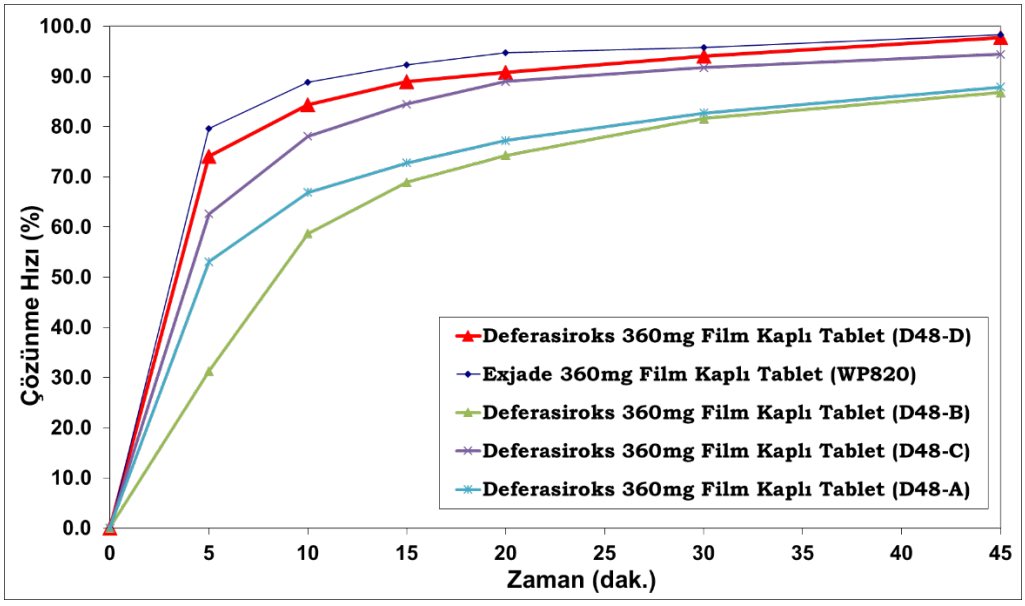
Şekil 4.84: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm metoduyla elde edilen doğrulama numunelerinin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları.

Üretilen deneme serilerinin 5., 10., 15., 20., 30. ve 45. dakikalardaki çözünme hızları 75 rpm metodu ile analiz edilerek referans ürünün çözünme hızı profiliyle karşılaştırılmıştır. Tasarım aralığının dışarısında yer alan D48-A ve D48-B noktalarını temsil eden formülasyonların çözünme hızı profilleri için hesaplanan benzerlik faktörü (f_2) 50'nin altında kalmıştır. Bu serilerin, referans ürün ile benzer çözünme hızı profili sergilemediği görülmüştür.

D48-C deneme serisinin çözünme hızı profili incelendiğinde 15. dakika çözünme hızı değeri %85.0'in altında kaldığından dolayı benzerlik faktörü hesabına gerek duyulmuştur ve yapılan hesaplama sonucunda benzerlik faktörü 51.2 olarak bulunmuştur. Bu serinin, referans ürün ile benzer çözünme hızı profiline sahip olduğu görülmüştür. Tasarım aralığının içerisinde yer alan D48-D noktasını temsil eden formülasyonun ve referans ürünün 15. dakikadaki çözünme hızları %85.0'in üzerinde olduğundan dolayı benzerlik faktörü hesaplanmamıştır ve benzer çözünme hızı profillerine sahip oldukları sonucuna varılmıştır.

Tablo 4.40: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm metoduyla elde edilen doğrulama numunelerinin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları.

Zaman (Dak.)	**Exjade 360 mg Film Kaplı Tablet (WP820)**	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-A)**	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-B)**	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-C)**	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D48-D)**
	Çözünme hızı (%)	**Çözünme hızı (%)**	**Çözünme hızı (%)**	**Çözünme hızı (%)**	**Çözünme hızı (%)**
5	79.6	53.1	31.3	62.6	74.1
10	88.9	66.9	58.7	78.1	84.3
15	92.3	72.8	68.9	84.5	89.0
20	94.8	77.2	74.3	89.0	90.8
30	95.8	82.7	81.6	91.8	94.1
45	98.3	87.9	86.8	94.4	97.8
f_2 Değeri	-	**34.1**	**28.4**	**51.2**	**> %85 (15. dakika)**



Şekil 4.85: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm metoduyla elde edilen doğrulama numunelerinin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları.

4.3.5. Formülasyon Optimizasyonunun Sonuçları

Tasarım aralıklarının oluşturulmasında kullanılan regresyon uyumluluğu ve tahmin gücü yüksek olan çözünme hızı modellerine formülasyon optimizasyonu çalışmasında yer verilmiştir. Özellikle düşük tahmin gücüne sahip çözünme hızı regresyon modellerine bu çalışmada yer verilmemiştir. 50 rpm metoduyla elde edilen çözünme hızlarının regresyon modellerinden 10. ve 15. dakikalardaki modeller; 75 rpm metoduyla elde edilen çözünme hızlarının regresyon modellerinden 15. dakikadaki model kullanılarak formülasyon optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Faktörlerin tasarım aralıkları içerisindeki optimum değerleri belirlenmiştir.

Referans olarak alınan Exjade 360 mg Film Kaplı Tablet ürününün 50 rpm metodu ile pH 8.0 borat tamponu ortamında gerçekleştirilen çözünme hızı analizinin sonucunda elde edilen 10. dakikadaki çözünme hızı (%77.8) ve 15. dakikadaki çözünme hızı (%82.9), hedeflenen cevap değerleri olarak belirlenmiştir. Minitab programı yardımıyla istenebilirlik fonksiyonu kullanılarak optimizasyon gerçekleştirilmiştir. 10. dakika için istenebilirlik değeri 0.90, 15. dakika için istenebilirlik değeri 0.96 ve her iki değerin geometrik ortalaması alınarak hesaplanan ve optimizasyonun uygunluğunun göstergesi olan kompozit istenebilirlik değeri 0.93 olarak bulunmuştur. Çoklu cevap tahmini işlemi gerçekleştirildiğinden ötürü kompozit uygunluk değeri, tahmini optimum değerlerin kesinliğini ve modelin tahmin gücünü yansıtan önemli bir göstergedir. Hedeflenen çözünme değerlerine ulaşmak için önerilen optimum formülasyonda, %10.0 oranında dağıtıcı, %1.0 oranında bağlayıcı ve %0.2 oranında glidant bulunmaktadır.

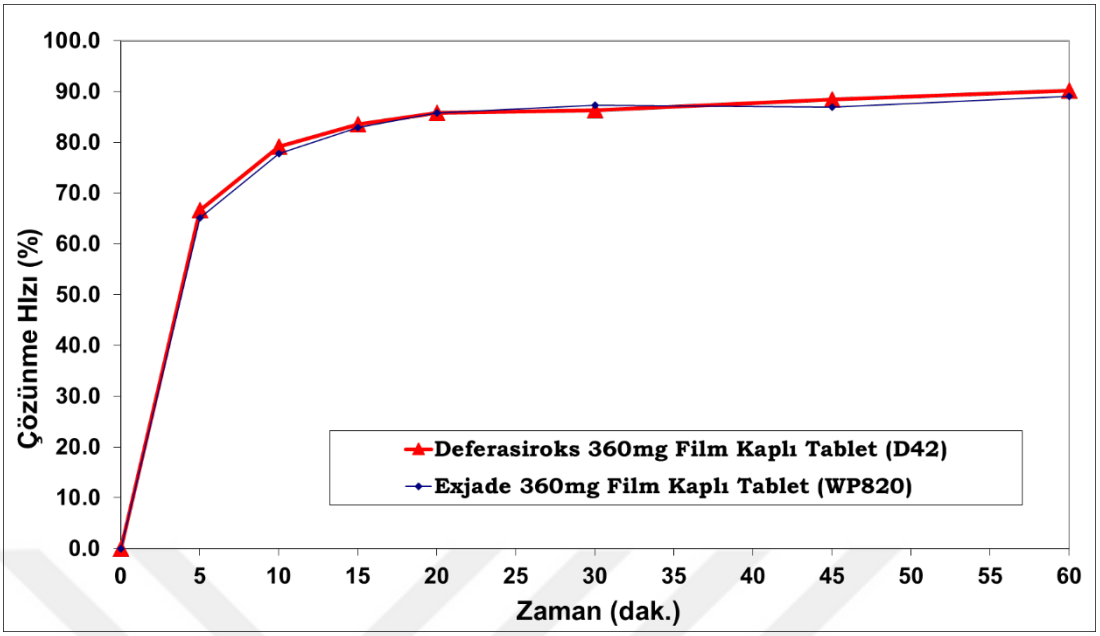
Diğer optimizasyon çalışmasında ise 75 rpm metodu ile pH 8.0 borat tamponu ortamında gerçekleştirilen referans ürünün çözünme hızı analizinin sonucunda elde edilen 15. dakikadaki çözünme hızı (%92.3), hedef cevap değeri olarak belirlenmiştir. Tek bir cevap değişkeni olduğundan dolayı istenebilirlik indeksi ile kompozit istenebilirlik değerleri aynıdır ve 0.99 olarak bulunmuştur. Minitab yardımıyla optimizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir ve hedeflenen çözünme değerine ulaşmak için %10.0 oranında dağıtıcı, %1.0 oranında bağlayıcı ve % 0.42 oranında glidant içeren bir formülasyon önerilmiştir.

50 rpm ve 75 rpm metotları ile analiz edilen çözünme hızlarına ait uygun regresyon modelleri kullanılarak elde edilen optimum formülasyonlar karşılaştırıldığında önerilen bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonlarının aynı olduğu ancak glidant konsantrasyonları arasında yaklaşık %0.2 oranında bir farkın olduğu görülmüştür. Glidant konsantrasyonu diğer faktörlere göre daha az anlamlı olduğundan ve aradaki fark fazla olmadığından dolayı kompozit istenebilirlik değeri daha yüksek olan optimum formülasyon ile ilerlenmesine karar verilmiştir. 75 rpm metodu ile analiz edilen numunelerin 15. dakikadaki çözünme hızı modelinin çıktısı olan, kompozit istenebilirlik değeri daha iyi olan ve bağlayıcı konsantrasyonunun %1.0, dağıtıcı konsantrasyonunun %10.0 ve glidant konsantrasyonunun %0.42 olduğu optimum formülasyon ile deneme serisi üretilmiştir. Optimizasyon sonucunda elde edilen formülasyon ile referans ürünün çözünme hızlarının benzerliği karşılaştırılmıştır. Optimum formülasyonun uygunluğunu teyit etmek için D42 seri numaralı deneme üretimi gerçekleştirilmiştir. 50 rpm ve 75 rpm çözünme hızı metotları ile referans ürün ve optimum formülasyonun çözünme hızı profilleri analiz edilmiştir.

D42 seri numaralı deneme üretiminin ve referans ürünün 50 rpm metodu ile analiz edilen çözünme hızlarının sonuçları karşılaştırıldığında f_2 değeri 91.7 olarak hesaplanmıştır ve referans ürünle benzer profillin elde edildiği görülmüştür.

Tablo 4.41: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm metoduyla elde edilen D42 serili deneme üretiminin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları.

Zaman (dak.)	**Exjade 360 mg Film Kaplı Tablet (WP820)**	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D42)**
	Çözünme hızı (%)	**Çözünme hızı (%)**
5	65.1	66.6
10	77.8	79.2
15	82.9	83.6
20	85.8	85.8
30	87.3	86.3
45	86.9	88.4
60	89.0	90.2
f_2 Değeri	-	**91.7**

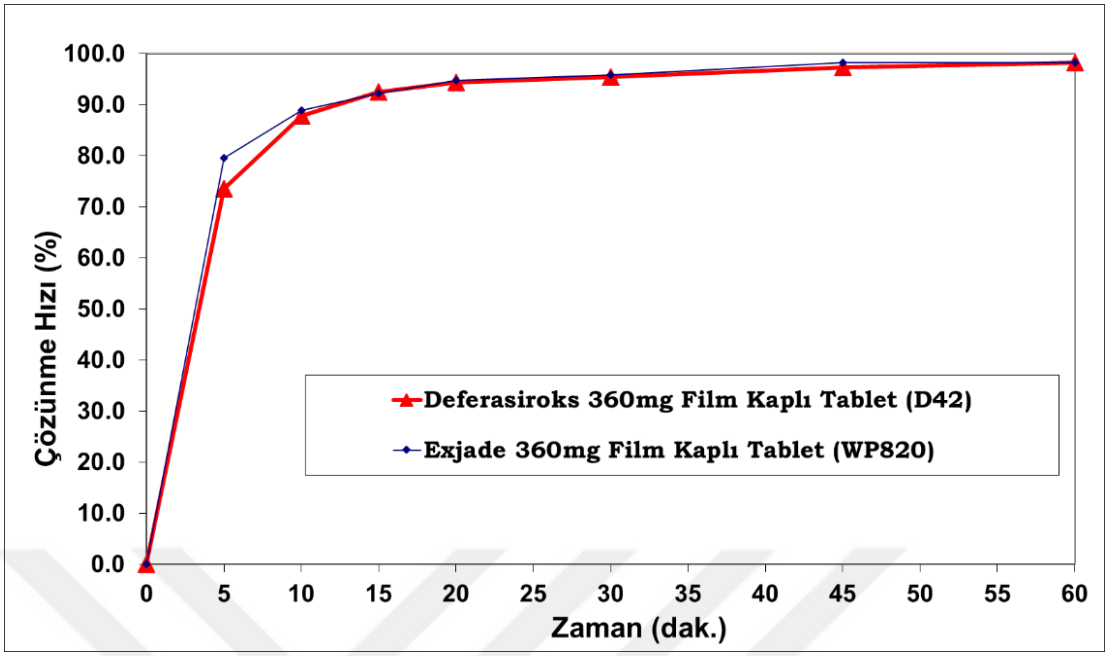


Şekil 4.86: pH 8.0 borat tamponu ortamında 50 rpm metoduyla elde edilen D42 serili deneme üretiminin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları.

D42 seri numaralı deneme üretiminin ve referans ürünün 75 rpm metodu ile analiz edilen çözünme hızlarının sonuçları karşılaştırıldığında her iki numunenin de 15. dakikada % 85'in üzerinde çözündüğü tespit edilmiştir. Referans ve test ürünlerinin çözünme hızları 15. dakikada %85.0'in üzerinde çözünme gösterdiğinden ötürü benzerlik faktörü hesabına gerek duyulmadan profillerin benzer olduğu kabul edilmiştir.

Tablo 4.42: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm metoduyla elde edilen D42 serili deneme üretiminin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları.

Zaman (dak.)	**Exjade 360 mg Film Kaplı Tablet (WP820)**	**Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet (D42)**
	Çözünme hızı (%)	**Çözünme hızı (%)**
5	79.6	73.5
10	88.9	87.8
15	92.3	92.5
20	94.8	94.4
30	95.8	95.4
45	98.3	97.3
60	98.2	98.2
f_2 Değeri	-	**15.dakikada %85.0 üzerinde çözünme**



Şekil 4.87: pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm metoduyla elde edilen D42 serili deneme üretiminin ve referans ürünün karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları.

4.4. STABİLİTE VE BİYOMUAFİYET ÇALIŞMALARI BULGULARI

Formülasyon geliştirme çalışmaları kapsamında, ürünün kalitesinin raf ömrü boyunca korunduğunu göstermek amacıyla stabilite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Belirlenen sıcaklık ve nem koşulları maruziyetinde, ambalajlı bitmiş ürünün kritik kalite özelliklerinin değişmediği gösterilmiştir. Biyomuafiyet çalışması kapsamında, regülasyonlara uygun bir formülasyon stratejisiyle geliştirilen alt dozların, en üst doz ile çoklu çözünme ortamlarında benzer çözünme hızı profilleri sergilediği ispatlanmıştır.

4.4.1. Stabilite Sonuçları

Stabilite çalışmalarında, Deferasiroks 360 mg film tablet ürününün optimum formülasyonu ile üretilen D33 serisi ve WP820 seri numaralı Exjade 360 mg film tablet referans ürünü kullanılmıştır. Referans ve deneme üretimi numuneleri, 40°C %75 bağıl nem (RH), 30°C %65 bağıl nem (RH) ve 25°C %60 bağıl nem (RH) koşullarında şartlandırılan stabilite kabinlerine kaldırılmıştır. Numunelerin miktar tayini, safsızlık, çözünme hızı, dağılma, görünüş, ortalama tablet ağırlığı ve su miktarı analizleri gerçekleştirilmiştir.

Dinamik buhar sorpsiyonu çalışmaları sonucunda film kaplı tabletlerin buhar sorpsiyon kapasiteleri düşük olduğu bilindiğinden dolayı su miktarı analizleri sadece başlangıç ve stabilitenin son periyotlarında yapılmıştır.

40°C %75 bağıl nem (RH) stabilite koşulunda saklanan D42 seri numaralı deneme üretimi ve referans ürün numuneleri, başlangıçta, 1., 3. ve 6. ay periyotlarının sonunda analiz edilmiştir. Aşağıdaki tablolarda sunulan stabilite sonuçları incelendiğinde 40°C % 75 bağıl nem (RH) koşulunda saklanan numunelerde limit dışı olarak nitelendirilebilecek safsızlık artışı; tabletin görünüşünde değişiklik; tabletin ortalama ağırlığında, su miktarında ve dağılma süresinde artış; miktar tayininde ve çözünme hızında azalma gözlemlenmemiş olup geliştirilen ürünün stabil olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.43: 40°C %75 RH koşulundaki D33 seri numaralı deneme üretimi numunelerinin stabilite analizleri sonuçları.

Testler	**Limitler**	**Başlangıç**	**1.Ay**	**3.Ay**	**6.Ay**
Görünüş	Koyu mavi, oval, bikonveks, her iki tarafı da düz film kaplı tabletler	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Ortalama Tablet Ağırlığı	565.0 ± %5.0 (536.8-593.2 mg)	566.4 mg	571.3 mg	575.1 mg	579.3 mg
Su Miktarı	Maksimum %5.0	% 2.1	-	-	% 3.4
Dağılma	Maksimum 30 dakika	5 dakika	5 dakika	4 dakika	4 dakika
Miktar Tayini	%100 ± %5.0 (%95.0- %105.0)	%101.1	%98.0	%98.8	%99.0
Çözünme Hızı	15. dakikada Minimum %85.0	%89.4	%92.4	%90.3	%92.5
Maksimum Bilinmeyen Safsızlık	Maksimum %0.1	%0.02	%0.05	%0.04	%0.03
Toplam Safsızlık	Maksimum %0.5	%0.03	%0.08	%0.07	%0.11

Tablo 4.44: 40°C %75 RH koşulundaki WP820 seri numaralı Exjade 360 mg film tablet numunelerinin stabilite analizleri sonuçları.

Testler	Limitler	Başlangıç	1.Ay	3.Ay	6.Ay
Görünüş	Koyu mavi, oval, bikonveks, bir yüzü 360 diğer yüzü NVR baskılı film kaplı tabletler	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Ortalama Tablet Ağırlığı	636.5 mg - 703.5 mg	667.3 mg	675.3 mg	676.9 mg	682.1 mg
Dağılma	Maksimum 30 dakika	2 dakika	3 dakika	5 dakika	3 dakika
Su Miktarı	Maksimum %5.0	%2.6	-	-	%4.6
Miktar Tayini	% 100 ± % 5.0 (%95.0- %105.0)	%101.4	%99.5	%100.1	%100.5
Çözünme Hızı	15. dakikada Minimum %85.0	%92.4	%96.7	%95.8	%90.7
Maksimum Bilinmeyen Safsızlık	Maksimum %0.1	%0.01	%0.04	%0.04	%0.02
Toplam Safsızlık	Maksimum %0.5	%0.02	%0.06	%0.05	%0.09

30°C %65 bağıl nem (RH) stabilite koşulunda saklanan D42 seri numaralı deneme üretimi numuneleri başlangıçta, 3. ve 6. ay periyotlarının sonunda analiz edilmiştir. Referans ürün numunelerinin analizi başlangıçta ve 6. ayın sonunda yapılmıştır. Aşağıdaki tablolarda sunulan stabilite sonuçları incelendiğinde 30°C %65 bağıl nem (RH) koşulunda saklanan numunelerde limit dışı olarak nitelendirilebilecek safsızlık artışı; tabletin görünüşünde değişiklik ; tabletin ortalama ağırlığında, su miktarında ve dağılma süresinde artış; miktar tayininde ve çözünme hızında azalma gözlemlenmemiş olup geliştirilen ürünün stabil olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.45: 30°C %65 RH koşulundaki D33 seri numaralı deneme üretimi numunelerinin stabilite analizleri sonuçları.

Testler	Limitler	Başlangıç	3.Ay	6.Ay
Görünüş	Koyu mavi, oval, bikonveks, her iki tarafı da düz film kaplı tabletler	Uygun	Uygun	Uygun
Ortalama Tablet Ağırlığı	565.0 ± %5.0 (536.8-593.2 mg)	566.4 mg	570.8 mg	570.9 mg
Dağılma	Maksimum 30 dakika	5 dakika	5 dakika	5 dakika
Su Miktarı	Maksimum %5.0	%2.1	-	%2.5
Miktar Tayini	%100 ± %5.0 (%95.0- %105.0)	%101.1	%99.8	%100.2
Çözünme Hızı	15. dakikada Minimum %85.0	%89.4	%88.7	%92.8
Maksimum Bilinmeyen Safsızlık	Maksimum %0.1	%0.02	%0.04	%0.03
Toplam Safsızlık	Maksimum %0.5	%0.03	%0.07	%0.10

Tablo 4.46: 30°C %65 RH koşulundaki WP820 seri numaralı Exjade 360 mg film tablet numunelerinin stabilite analizleri sonuçları.

Testler	Limitler	Başlangıç	6.Ay
Görünüş	Koyu mavi, oval, bikonveks, bir yüzü 360 diğer yüzü NVR baskılı film kaplı tabletler	Uygun	Uygun
Ortalama Tablet Ağırlığı	636.5 mg - 703.5 mg	667.3 mg	673.5 mg
Dağılma	Maksimum 30 dakika	2 dakika	3 dakika
Su Miktarı	Maksimum %5.0	%2.6	%3.8
Miktar Tayini	%100 ± %5.0 (%95.0- %105.0)	%101.4	%100.2
Çözünme Hızı	15. dakikada Minimum %85.0	%92.4	%91.9
Maksimum Bilinmeyen Safsızlık	Maksimum %0.1	%0.01	%0.01
Toplam Safsızlık	Maksimum %0.5	%0.02	%0.08

25°C %60 bağıl nem (RH) stabilite koşulunda saklanan D42 seri numaralı deneme üretimi numuneleri başlangıçta, 3. ve 6. ay periyotlarının sonunda analiz edilmiştir. Referans ürün numunelerinin analizi başlangıçta ve 6. ayın sonunda yapılmıştır. Aşağıdaki tablolarda sunulan stabilite sonuçları incelendiğinde 25°C %60 bağıl nem (RH) koşulunda saklanan numunelerde limit dışı olarak nitelendirilebilecek safsızlık artışı; tabletin görünüşünde değişiklik; tabletin ortalama ağırlığında, su miktarında ve dağılma süresinde artış; miktar tayininde ve çözünme hızında azalma gözlemlenmemiş olup geliştirilen ürünün stabil olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.47: 25°C %60 RH koşulundaki D33 seri numaralı deneme üretimi numunelerinin stabilite analizleri sonuçları.

Testler	Limitler	Başlangıç	3.Ay	6.Ay
Görünüş	Koyu mavi, oval, bikonveks, her iki tarafı da düz film kaplı tabletler	Uygun	Uygun	Uygun
Ortalama Tablet Ağırlığı	565.0 ± %5.0 (536.8-593.2 mg)	566.4 mg	570.7 mg	573.6 mg
Dağılma	Maksimum 30 dakika	5 dakika	5 dakika	5 dakika
Su Miktarı	Maksimum % 5.0	%2.1	-	%2.4
Miktar Tayini	%100 ± %5.0 (%95.0- %105.0)	%101.1	%98.7	%98.9
Çözünme Hızı	15. dakikada Minimum %85.0	%89.4	%92.1	%92.6
Maksimum Bilinmeyen Safsızlık	Maksimum %0.1	%0.02	%0.05	%0.03
Toplam Safsızlık	Maksimum %0.5	%0.03	%0.07	%0.10

Tablo 4.48: 25°C %60 RH koşulundaki WP820 seri numaralı Exjade 360 mg film tablet numunelerinin stabilite analizleri sonuçları.

Testler	Limitler	Başlangıç	6.Ay
Görünüş	Koyu mavi, oval, bikonveks, bir yüzü 360 diğer yüzü NVR baskılı film kaplı tabletler	Uygun	Uygun
Ortalama Tablet Ağırlığı	636.5 mg - 703.5 mg	667.3 mg	673.8 mg
Dağılma	Maksimum 30 dakika	2 dakika	3 dakika
Su Miktarı	Maksimum %5.0	%2.6	%3.4
Miktar Tayini	%100 ± %5.0 (%95.0- %105.0)	%101.4	%100.8
Çözünme Hızı	15. dakikada Minimum %85.0	%92.4	%93.1
Maksimum Bilinmeyen Safsızlık	Maksimum %0.1	%0.01	%0.01
Toplam Safsızlık	Maksimum %0.5	%0.02	%0.02

4.4.2. Biyomuafiyet Çalışmasının Sonuçları

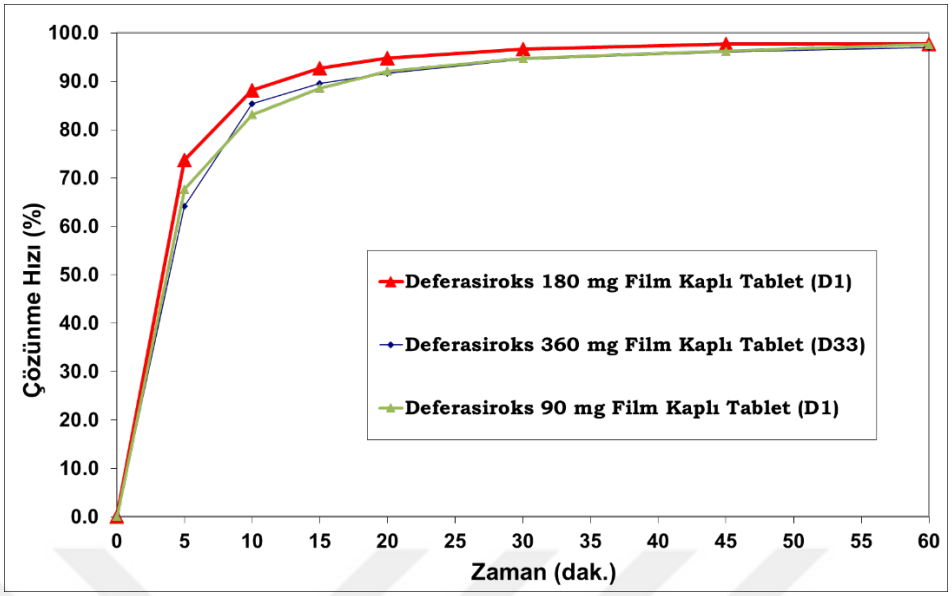
Alt dozların biyomuafiyet kapsamında değerlendirilebilmesi için ilgili kılavuzda [152] yer alan çoklu çözünme ortamlarında biyoeşdeğerlik dozu olan 360 mg'ı içeren formülasyon ile alt dozları içeren formülasyonların benzer çözünme hızı profillerine sahip olması gerekmektedir. En üst dozu içeren Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet ile alt dozları içeren Deferasiroks 90 mg ve 180 mg film kaplı tabletlerin belirtilen çözünme ortamlarında benzer çözünme hızı profillerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda, 0.1N HCl + %0.5 Tween 20, pH 4.5 asetat tamponu + %0.5 Tween 20, pH 6.8 fosfat tamponu + %0.5 Tween 20 çözünme ortamlarında ve ilaveten pH 8.0 borat tamponu ortamında 75 rpm pedal hızındaki metot ile bütün numuneler analiz edilmiştir.

D1 seri numaralı Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve D1 seri numaralı Deferasiroks 180 mg film kaplı tablet formülasyonları, D33 seri numaralı Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet formülasyonu ile aynı kalitatif kompozisyona sahip olup aynı üretim metodu ile üretilmiştir. Çekirdek tablet ağırlıkları dozlarla doğru orantılı olacak şekilde belirlenerek doz orantısal formülasyon stratejisi uygulanmıştır. Çekirdek tablet içerisinde bulunan etken madde ve yardımcı maddelerin tablet ağırlığına oranları da aynı tutulmuştur.

İlk olarak pH 8.0 borat tamponu ortamında bütün numunelerin analizleri yapılmıştır. Aşağıdaki tabloda ve grafikte sunulan çözünme hızı profilleri karşılaştırıldığında bütün numunelerin 15. dakikada %85.0'in üzerinde çözünme hızı değerlerine ulaştığı ve alt dozları içeren formülasyonların üst dozu içeren formülasyon ile benzer profile sahip olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.49: Deferasiroks 360 mg film tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks 180 mg film kaplı tabletlerin pH 8.0 ortamındaki çözünme hızlarının karşılaştırılması.

Zaman (dakika)	**pH 8.0 borat tamponu, 75 rpm, 900 ml**		
	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet	**Deferasiroks 90 mg Film Kaplı Tablet**	**Deferasiroks 180 mg Film Kaplı Tablet**
	D33	**D1**	**D1**
5	64.2	67.7	73.7
10	85.4	83.1	88.1
15	89.5	88.6	92.7
20	91.6	92.1	94.8
30	94.6	94.7	96.6
45	96.1	96.2	97.7
60	97.0	97.6	98.2
f_2	-	**>% 85 (15. dakikada)**	

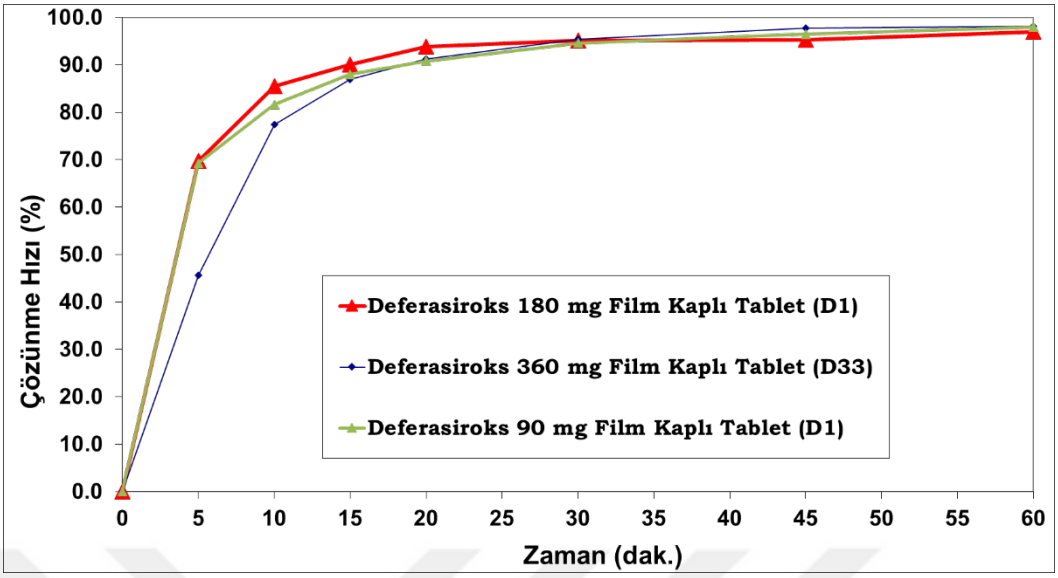


Şekil 4.88: Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks180 mg film kaplı tabletin pH 8.0 ortamındaki karşılaştırmalı çözünme hızı grafikleri.

Aşağıdaki tabloda ve grafikte sunulan pH 6.8 + %0.5 Tween 20 ortamındaki çözünme hızı profilleri karşılaştırıldığında bütün numunelerin 15. dakikada % 85.0'in üzerinde çözünme hızı değerlerine ulaştığı ve alt dozları içeren formülasyonların üst dozu içeren formülasyon ile benzer profile sahip olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.50: Deferasiroks 360 mg film tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks 180 mg film kaplı tabletlerin pH 6.8 + %0.5 Tween 20 ortamında çözünme hızlarının karşılaştırılması.

Zaman (dakika)	**pH 6.8 fosfat tamponu + %0.5 Tween 20 , 75 rpm, 900 ml**		
	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet	**Deferasiroks 90 mg Film Kaplı Tablet**	**Deferasiroks 180 mg Film Kaplı Tablet**
	D33	**D1**	**D1**
5	45.6	69.3	69.7
10	77.5	81.6	85.5
15	87.0	88.0	90.0
20	91.2	90.8	93.8
30	95.4	94.6	95.1
45	97.8	96.5	95.3
60	98.1	98.0	97.0
f_2	-	**>%85 (15. dakikada)**	

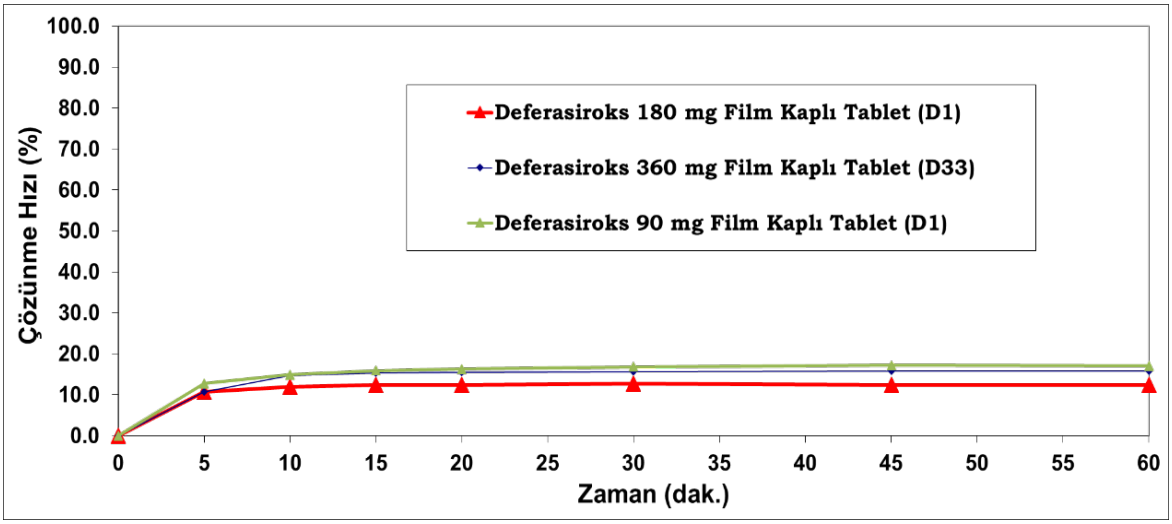


Şekil 4.89: Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks180 mg film kaplı tabletin pH 6.8 + %0.5 Tween 20 ortamındaki karşılaştırmalı çözünme hızı grafikleri.

Aşağıdaki tabloda ve grafikte pH 4.5 + %0.5 Tween 20 ortamındaki çözünme hızı profilleri karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. 90 mg ve 360 mg dozlarını içeren formülasyonların çözünme hızı profillerinin benzer olduğu tespit edilmiştir ve benzerlik faktörü 92.6 olarak hesaplanmıştır. Aynı zamanda, 180 mg ve 360 mg dozlarını içeren formülasyonların çözünme hızı profillerinin benzer olduğu tespit edilmiştir ve benzerlik faktörü 74.5 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.51: Deferasiroks 360 mg film tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks 180 mg film kaplı tabletlerin pH 4.5 + %0.5 Tween 20 ortamındaki çözünme hızlarının karşılaştırılması.

Zaman (dakika)	**pH 4.5 asetat tamponu + %0.5 Tween 20 , 75 rpm, 900 ml**		
	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet	**Deferasiroks 90 mg Film Kaplı Tablet**	**Deferasiroks 180 mg Film Kaplı Tablet**
	D33	**D1**	**D1**
5	10.7	12.8	10.8
10	14.7	14.9	11.9
15	15.3	15.9	12.4
20	15.5	16.3	12.4
30	15.7	16.8	12.7
45	15.8	17.2	12.5
60	15.8	17.1	12.5
f_2	-	**92.6**	**74.5**

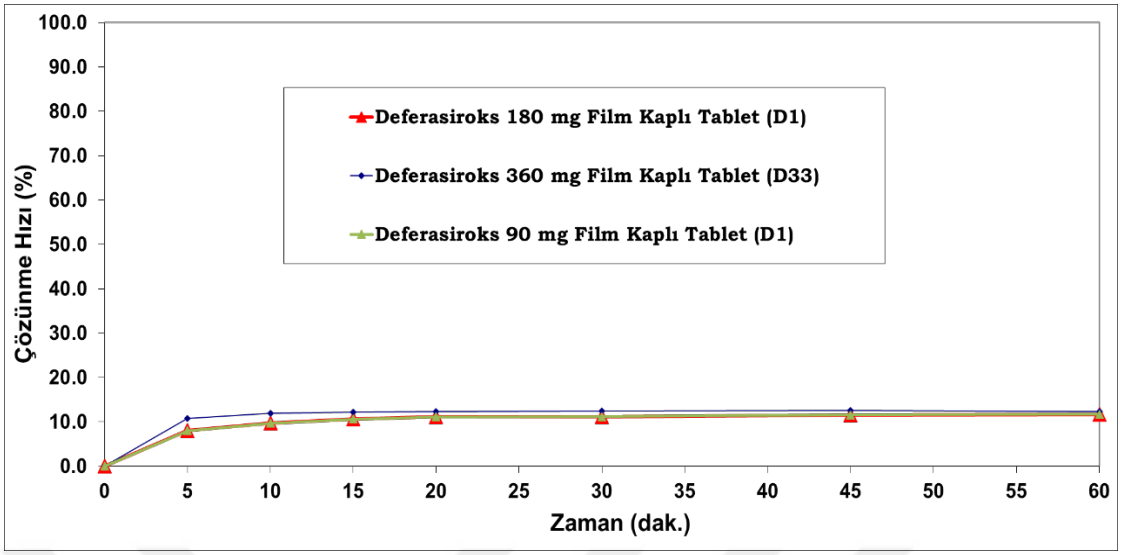


Şekil 4.90: Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks180 mg film kaplı tabletin pH 4.5 + %0.5 Tween 20 ortamındaki karşılaştırmalı çözünme hızı grafikleri.

Aşağıdaki tabloda ve grafikte 0.1 N HCl + %0.5 Tween 20 ortamındaki çözünme hızı profilleri karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. 90 mg ve 360 mg dozlarını içeren formülasyonların çözünme hızı profillerinin benzer olduğu tespit edilmiştir ve benzerlik faktörü 87.9 olarak hesaplanmıştır. Aynı zamanda, 180 mg ve 360 mg dozlarını içeren formülasyonların çözünme hızı profillerinin benzer olduğu tespit edilmiştir ve benzerlik faktörü 98.0 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.52: Deferasiroks 360 mg film tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks 180 mg film kaplı tabletlerin 0.1 N HCl + % 0.5 Tween 20 ortamındaki çözünme hızlarının karşılaştırılması.

Zaman (dakika)	**0.1 N HCl + %0.5 Tween 20 , 75 rpm, 900 ml**		
	Deferasiroks 360 mg Film Kaplı Tablet	**Deferasiroks 90 mg Film Kaplı Tablet**	**Deferasiroks 180 mg Film Kaplı Tablet**
	D33	**D1**	**D1**
5	10.8	8.0	10.7
10	12.0	9.7	12.0
15	12.2	10.6	12.6
20	12.3	11.1	12.9
30	12.5	11.2	13.0
45	12.6	11.6	12.9
60	12.3	11.7	13.0
f_2	-	**87.9**	**98.0**



Şekil 4.91: Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet ile Deferasiroks 90 mg film kaplı tablet ve Deferasiroks180 mg film kaplı tabletin 0.1 N HCl + %0.5 Tween 20 ortamındaki karşılaştırmalı çözünme hızı grafikleri.

4.5. KONTROL STRATEJİSİ BULGULARI

Formülasyon geliştirme çalışmaları sonucunda elde edilen veriler ışığında Deferasiroks film kaplı tablet ürününün kalitesini güvence altına alacak ve üretimler sırasında seriden seriye oluşabilecek kalite varyasyonlarını engelleyecek bir kontrol stratejisi oluşturulmuştur. Ürünün kalitesini direkt olarak etkileyen materyallerin ve parametrelerin spesifik değerleri veya değer aralıkları belirlenmiştir. Özellikle, ticari ölçekli üretimler sırasında ekipman ve şarj boyutu değişikliklerinden etkilenmeyecek somut verilere dayalı bir kontrol stratejisi sunulmuştur. Granülasyon, kurutma, karıştırma, eleme, tablet baskı ve kaplama proseslerine ait kritik parametreler, etken maddenin polimorf yapısı ve partikül boyutu dağılımı için belirlenen değerler ve limitler aşağıdaki tabloda yer alan kontrol stratejisinde paylaşılmıştır.

Tablo 4.53: Deferasiroks film kaplı tablet ürünü için oluşturulan kontrol stratejisi.

Faktörler	Özellikler veya Parametreler	Değerler	Kontrol Amacı
Etken Madde Özellikleri			
Deferasiroks polimorfik yapısı	XRD 2θ değerleri	6.6, 10.0, 10.6, 13.2, 14.1, 16.6, 20.3, 23.1, 25.7 ve 26.2 ± 0.2°	Stabil polimorf A yapısını sağlamak
Deferasiroks partikül boyutu dağılımı	D(0.9)	Maksimum 10 µm	Çözünme hızının spesifikasyonda belirtilen limitin içerisinde tutmak ve etken maddenin farklı üretim serilerinden kaynaklanacak varyasyonunu engellemek
Yüzey aktif madde konsantrasyonu	Toz akışı, Dağılma süresi, Çözünme hızı	0.12	Lipofilik etken maddenin ıslatılması ve çözünürlüğün arttırılması
Dağıtıcı konsantrasyonu		%10.00	Hızlı dağılmanın ve hedeflenen çözünme hızının gerçekleşmesi
Bağlayıcı konsantrasyonu		%1.00	Toz akışını iyileştirecek granüllerin elde edilmesi, hızlı dağılmanın ve hedeflenen çözünme hızının gerçekleşmesi
Kaydırıcı konsantrasyonu		%1.50	Tozun tablet baskı sırasında zımbaya yapışmasının engellenmesi
Glidant konsantrasyonu		%0.42	Toz akışının iyileştirilmesi, hızlı dağılmanın ve istenilen çözünme hızının gerçekleşmesi
Granülasyon Prosesi			
Kuru karışım zamanı	Karışım tekdüzeliği	15 dakika	Hedeflenen çözünme hızı değerlerini ve akış özelliklerini sağlayacak granüllerin elde edilmesi
Su seviyesi	Dağılma, Çözünme hızı, Toz akışı	%25 - 35 a/a	
Solüsyon ekleme süresi		4 dakika	
Yoğurma süresi		3 dakika	
Kurutma Prosesi			
Giriş hava sıcaklığı (ºC)	Granüllerin akışı, Kurutma kaybı değeri, Stabilite	50-65ºC	Yaş granüllerin uygun nem değerine kadar kurutulması
Ürün sıcaklığı (ºC)		30-40 ºC	
Kurutma nem değeri (%)		Maksimum %2.0	
Eleme Prosesi			
Elek boyutu	Granüllerin partikül boyutu dağılımı	1.0 mm	Homojen granül partikül boyutu dağılımının sağlanması
Kaydırıcı Öncesi Karışım Prosesi			
Karıştırma hızı	Karışım tekdüzeliği	12 rpm	Dış faz olarak eklenen yardımcı maddeler ile granüllerin homojen olarak karışması
Karıştırma zamanı		20 dakika	
Final Karışım Prosesi			
Karıştırma hızı	Karışım tekdüzeliği	12 rpm	Kaydırıcının homojen bir şekilde toz karışımının içerisine dağıtılması, olası yapışma ve aşırı lubrikasyon problemlerinin engellenmesi
Karıştırma zamanı		5 dakika	
Tablet Baskı Prosesi			
Baskı hızı	Tablet ağırlık tekdüzeliği, Dağılma, Çözünme hızı, Miktar tayini	31-47 rpm	Tablet ağırlık değişiminin ve miktar tayininin limit içerisinde olması, çözünme hızının ve dağılma süresinin hedeflenen değerlerde olması
Sertlik değerleri		90-220 N	
Kaplama Prosesi			
Giriş hava sıcaklığı (ºC)	Film tablet görünüşü, Film tablet ağırlık tekdüzeliği, Çözünme hızı, Stabilite	50-65ºC	Tablet görünüşünün uygun olması, kaplamanın homojen ve film tablet ağırlık değişiminin limit içinde olması, hedeflenen kaplama miktarına ve çözünme hızına ulaşılması, tabletlerin iyi kurutularak raf ömrü boyunca kritik kalite özelliklerinin hedeflenen değerlerde sağlanması
Ürün sıcaklığı (ºC)		30-45 ºC	
Kaplama miktarı (%)		%2.3	

Bitmiş ürünün serbest bırakılarak satışa sunulabilmesi için bazı kabul kriterlerinin karşılanması gerekmektedir. Geliştirme aşamasında belirlenen kritik kalite özellikleri göz önünde bulundurularak belirlenen kabul kriterleri aşağıdaki tabloda paylaşılmıştır. Kontrol stratejisi uygulanarak üretilen her seri bütün kabul kriterlerini karşılamıştır ve gerçekleştirilen serbest bırakma analizleriyle ürünün kalitesi garanti altına alınmıştır.

Tablo 4.54: Serbest bırakma için kabul kriterleri.

Testler	**Kabul Kriterleri**
Görünüş	Koyu mavi renkli oval, bikonveks film kaplı tablet
Miktar Tayini	%95.0 - %100.0
Dozaj Tekdüzeliği	AV<15
Ağırlık Tekdüzeliği	568.0 mg ± %5.0 (539.6 - 596.4 mg)
Su Miktarı	Maksimum %5.0
Dağılma	Maksimum 30 dakika
Çözünme Hızı	Minimum %85.0 çözünme / 15 dakika
Maksimum Bilinmeyen Safsızlık	Maksimum %0.1
Toplam Safsızlık	Maksimum %1.0

5 TARTIŞMA VE SONUÇ

Deferasiroks etken maddesini içeren tablet formülasyonları ile ilgili birçok patent bulunmaktadır. Çekirdek tabletteki deferasiroks etken madde konsantrasyonunu %45a/a ile % 60 a/a arasında koruyan patent [128], formülasyon geliştirme açısından en kritik olanıdır. Patent ihlaline sebebiyet vermeyecek şekilde etken madde konsantrasyonu tercihen %40 a/a oranında kullanıldığında tablet ağırlığı yaklaşık 800 mg civarında olmaktadır. Hasta uyumu ve pediatrik uygulamalar dikkate alındığında referans üründen daha büyük olan tablet boyutlarının uygun olmayacağı düşünülmüştür. %60 a/a'ın üzerinde tercihen %65 a/a konsantrasyonunda etken madde içeren tabletin, referans ürüne kıyasla daha küçük boyutta ve ağırlıkta olması nedeniyle hasta uyumu açısından daha uygun bir dizayna sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Yüksek etken madde miktarına sahip tablet formülasyonlarının üretimi sırasında yapışma, kötü toz akışı ve basılabilirlik problemleri ile karşılaşılabilmektedir. Sun, C.C. ve diğerleri [178], yüksek miktarda etken madde içeren toz karışımının basılabilirliğini ve akışını iyileştirmek amacıyla değişik formülasyonlar ve üretim yöntemleri denemişlerdir. Etken madde miktarı yüksek olduğundan dolayı direkt baskı prosesinin uygun olmadığı ve yaş granülasyon prosesiyle farklı fonksiyonlardaki yardımcı maddelerin kombinasyonları denenerek istenilen özellikte toz karışımının elde edilebileceği sonucuna varılmıştır. Plackett-Burman deney tasarımı çıktıları ve literatür verileri esas alınarak deferasiroksun çözünme hızını arttırmak amacıyla mikronize edilmiş etken madde kullanılmıştır. Vogt M. ve diğerleri [179], çözünürlüğü düşük olan fenofibrat etken maddesinin çözünme hızını arttırmak; Liversidge ve diğerleri [180], danazol etken maddesinin biyoyararlanımını arttırmak; Voelker ve diğerleri [181], asetilsalisilik asit formülasyonlarının çözünme hızını ve biyoyararlanımının arttırmak amacıyla çalışmalarında mikronize edilmiş etken maddeler kullanmışlardır. Mikronize edilmiş etken maddelerin tablet içerisindeki konsantrasyonu % 20 a/a'den fazla olduğunda iyi bir akış ve basılabilirliğe sahip toz karışımının elde edilebilmesi için granülasyon işlemi uygulanması gerekmektedir [182]. Etken maddenin partikül boyutunun tozun akış özelliklerine ve basılabilirliğine etkisini göstermek amacıyla yapılmış olan deney çalışmalarında, farklı partikül boyutlarındaki ibuprofen etken maddesi kullanılmış olup partikül boyutu küçüldükçe artan kohezyon ve statik etkileşimler nedeniyle yapışmanın arttığı ve toz akışının kötüleştiği tespit edilmiştir [183,184].

Geliştirilen tablet formülasyonunda %65 a/a oranında ve D(0.9) değeri 7 µm olan etken madde kullanılması nedeniyle çözünme hızı, toz akışı ve basılabilirlik açısından yaş granülasyon prosesi çok önemlidir ve risk değerlendirme sonuçlarına paralel olarak bu aşamadaki proses ve formülasyon parametreleri detaylı bir şekilde incelenerek yorumlanmıştır. Etken maddenin partikül boyutu dağılımındaki olası varyasyonlarından kaynaklanabilecek kalite problemlerini engellemek adına deferasiroks etken maddesinin partikül boyutu dağılımı için kontrol stratejisinin içerisine maksimum 10 µm olarak tanımlanan bir spesifikasyon dahil edilmiştir.

Çökme ve çözünme analizleri sonucunda elde edilen deferasiroks etken maddesinin çözünürlük değerleri dikkate alınarak yüzey aktif madde içeremeyen, proseste ve formülasyonda meydana gelen değişiklikleri yansıtan çözünme hızı ortamı olarak pH 8.0 borat tamponu seçilmiştir. Çözünme ortamında bulunan yüzey aktif maddelerin etken maddeyle ve formülasyonda yer alan yardımcı maddelerle etkileşime girerek çözünmeyi etkilemesi nedeniyle Avrupa İlaç Ajansı'nın yayınladığı kılavuzlarda [152,185] çözünme ortamında yüzey aktif madde kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Çözünme ortamında yüzey aktif madde kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlarda anlamlı çözünme değerlerinin elde edilebildiği minimum yüzey aktif madde konsantrasyonu belirlenmelidir ve kullanım amacı açıklanmalıdır [185].

Tasarımla kalite yaklaşımının ana adımlarından biri olan risk değerlendirme farklı yöntemler ve metotlar ile uygulanabilmektedir. Thapa, P. ve diğerleri [48], kritik parametrelerin risk seviyelerini, ön formülasyon çalışmaları ve literatür taramaları sırasında edinilen bilgiye dayanarak düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırmışlardır. Yerlikaya F. ve diğerleri [55], Ishikawa diyagramıyla paklitaksel nanopartiküllerinin formülasyonu için kritik olan parametreleri belirlemişlerdir ve ardından Plackett-Burman deney tasarımı ile faktörlerin kritik kalite özellikleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Claycamp ve diğerleri [90], hata türü ve etkileri analizi metodunu kullanarak sifrofloksasin formülasyonu için kritik parametrelerin risklerini değerlendirmişlerdir. Deferasiroks film kaplı tablet için risk değerlendirme çalışmaları, kritik parametrelerin olası risklerini detaylı bir şekilde belirlemek, incelemek ve değerlendirmek amacıyla üç aşamada gerçekleştirilmiştir. Literatürde uygulanan risk değerlendirme yaklaşımından farklı olarak tez kapsamında parametrelerin kritikliği ve risk seviyeleri kademeli olarak değerlendirilmiştir. Bilimsel esaslı üç aşamalı risk değerlendirme stratejisi ilk kez tez kapsamında uygulanmıştır. İlk olarak Ishikawa diyagramı kullanılarak kritik kalite özellikleri üzerinde etkili olabilecek tüm faktörler belirlenmiştir. Ardından literatür

ve ön formülasyon çalışmaları ışığında yardımcı maddelerin, etken maddelerin ve üretim proseslerinin başlangıç risk değerlendirmeleri yapılarak kritik parametreler detaylı bir şekilde incelenmiştir. Üçüncü aşamada ise hata türü ve etkileri metodundan faydalanılarak kritik parametreler için risk öncelik sayıları hesaplanmıştır ve kritik parametreler değerlendirilmiştir. Başlangıç risk değerlendirmesi sonucunda belirlenen risk seviyeleri dikkate alınarak risk öncelik sayısının hesaplanmasında kullanılan şiddet parametrelerinin değerleri tayin edilmiştir. Risk değerlendirme aşamaları birbirleriyle bağlantılı olduğundan dolayı her aşamada belirlenen risk seviyeleri kendi içerisinde tutarlıdır ve elde edilen çıktılar birbirlerini desteklemektedir.

Çözünürlüğü düşük ve hidrofobik etken maddelerin ıslanabilirliğini arttırmak ve yüzey gerilimini azaltmak amacıyla granülasyon çözeltilerine yüzey aktif maddeler ilave edilebilmektedir [186]. Yüzey aktif madde fonksiyonundaki poloksamer hammaddesi granülasyon çözeltisine ilave edilip kullanıldığında düşük çözünürlüğe sahip etken maddelerin çözünme hızlarının arttırılabileceği gözlemlenmiştir [187,188]. Kaul, G. ve diğerleri [189], deney tasarımı araçlarından faydalanılarak poloksamerin yaş granülasyon prosesi ile üretilen hızlı salımlı formülasyonuna etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, poloksamerin formülasyona dahil edilmesiyle bağlayıcının etkinliğinin arttığı ve daha büyük partikül boyutunda granüllerin oluştuğu görülmüştür. Buna bağlı olarak dağılma sürelerinin arttığı ve çözünme hızlarının düştüğü tespit edilmiş olup bu etki göz önünde bulundurularak poloksamer solüsyonunun bağlayıcı solüsyonundan ayrı olarak hazırlanmasına karar verilmiştir. Ön deneme üretimleri sırasında poloksamer içeren ayrı bir çözeltinin povidon bağlayıcı çözeltisinden önce ilave edilmesinin etken madde ile yüzey aktif madde etkileşimini arttırdığı, bağlayıcı ile yüzey aktif madde etkileşimini azalttığı ve çözünme hızını arttırdığı görülmüştür. D1 ve D2 deneme üretimlerinin çözünme hızı sonuçları bu etkiyi doğrulamaktadır. Bu noktadan hareketle, bütün deneme üretimlerinde granülasyon sırasında iki ayrı çözelti beslemesi yapılmıştır.

Deney tasarımı çalışmaları öncesinde ön deneme üretimlerinin yapılması kritik parametrelerin değer aralıklarını belirlemek için çok önemlidir. Ön deneme çalışmaları, üretilebilirlik açısından uygulanabilir bir formülasyon elde edilmesinde ve üretim metodu basamaklarının tam olarak belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Sadece literatür verilerine dayalı olarak belirlenecek değer aralıkları uygulanabilir olmayabilir. Ön deneme üretimleri ile geçmiş tecrübeler ve literatür verileri birleştirilerek deney tasarımı uygulamaları için parametrelerin alt

ve üst değerleri belirlenmelidir. Aksi takdirde deney tasarımı çıktısı olarak üretilebilirliği olmayan bir formülasyon elde edilebilir. Örneğin su seviyesi için değer aralıkları ön formülasyon deneme üretimleri sırasında belirlenmemiş olsaydı granülasyon sonunda çamurumsu bir yapı elde edilebilirdi ve üretilebilirliği olmayan bir deney tasarımı oluşturulabilirdi.

Plackett-Burman, çok sayıda faktörün ana etkilerinin az sayıda deney çalışmasıyla görüntülenmesine imkân veren ekonomik bir deney tasarımıdır [190]. Deney tasarımı çalışmaları kapsamında belirlenen 11 adet faktörün çözünme hızı ve toz akış özellikleri üzerindeki etkileri, üretilen 12 adet deneme serisine ait verilerin istatistiksel analiz çıktıları esas alınarak belirlenmiştir. Mevcut Plackett-Burman tasarımında, hata terimi için yeterli serbestlik derecesi oluşturulamamıştır. Sonuç olarak faktörlerin ana etkileri görüntülenememiştir. Literatürde belirtildiği üzere [191], ana etkilerin incelenmesi amacıyla oluşturulan doygun bir tasarımda hata terimi için serbestlik derecelerinin atanması ana etkilere ait olasılık (p) değerlerinin daha etkin bir şekilde hesaplanmasına olanak verir. Bu bağlamda, en anlamsız çıkan iki faktör oluşturulan çözünme hızı modellerinden çıkarılarak serbestlik derecesi arttırılmıştır ve anlamlı bulunan faktörlerin ana etkileri görüntülenmiştir.

Shah, V.P. ve diğerleri tarafından yayınlanan makalede, farklı karıştırma (pedal) hızlarındaki analiz metotları ile çeşitli tablet formülasyonlarının çözünme hızları analiz edilmiştir ve farklı pedal hızlarındaki metotlarla elde edilen çözünme hızı sonuçları karşılaştırılmıştır [192]. Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı tarafından yayınlanan kılavuzda [175], yukarıda bahsi geçen makale referans gösterilerek çözünme hızı analizinin metotları için pedal hızları 50 rpm ve 75 rpm olarak önerilmiştir. Deney tasarımı çalışmaları çerçevesinde, çözünme hızları önerilen her iki pedal hızındaki metotlarla analiz edilmiştir. Artan karıştırma hızıyla birlikte etken maddenin çözünme ortamına doğru difüzyonu artacağından dolayı literatürdeki çalışmalarda [193,194,195] belirtildiği üzere çözünme hızlarının artacağı öngörülmüştür. 50 rpm ve 75 rpm pedal hızlarının uygulandığı metotlar ile analiz edilen çözünme hızı sonuçları arasındaki farklılığın Plackett-Burman deney tasarımı çıktılarına etkisi değerlendirilmiştir. Yüksek çözünme hızlarının gözlemlendiği 75 rpm ve nispeten düşük çözünme hızlarının elde edildiği 50 rpm pedal hızlarındaki metotlarla yapılan çözünme hızı analizlerine ait sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bulunan faktörlerin benzer olduğu görülmüştür.

Her iki metotla yapılan çözünme hızı analizlerinin sonuçlarına göre formülasyon parametrelerinden dağıtıcı konsantrasyonu, etken madde partikül boyutu, bağlayıcı konsantrasyonu ve glidant konsantrasyonu faktörlerinin; proses parametrelerinden sıyırıcı hızı ve yoğurma süresi faktörlerinin anlamlı oldukları tespit edilmiştir.

Plackett-Burman deney tasarımı kapsamında üretilen deneme serilerine ait toz karışımlarının Hausner oranlarının ve basılabilirlik indekslerinin, bağlayıcı konsantrasyonundan ve granülasyon çözeltisinde kullanılan su miktarından önemli derecede etkilendiği tespit edilmiştir. Farklı su seviyelerinin etkisini öngörebilmek ve değer aralığını belirleyebilmek adına D5-A, D5-B ve D5-C ön deneme serileri üretilmiştir. Elde edilen Hausner oranı sonuçlarına göre %35 su seviyesiyle gerçekleştirilen deneme üretiminin toz akışının diğer serilere göre daha iyi olduğu görülmüştür. D5-D ön deneme serisi, %6.0 oranında bağlayıcı kullanılarak üretilmiştir ve elde edilen toz karışımının akış özelliklerinin daha iyi olduğu ancak dağılma süresinin arttığı görülmüştür. Plackett-Burman deney tasarımı çerçevesinde elde edilen dağılma süresi verilerinin istatistiksel analizi sonucunda dağılma süresi için en anlamlı faktörün bağlayıcı konsantrasyonu olduğu ve artan bağlayıcı miktarı ile dağılma süresinin uzadığı tespit edilmiştir. Ön deneme üretimleri sırasında Hausner oranları ve dağılma süreleri ile ilgili edinilen deneysel tecrübeler ve literatür bilgisi [186], Plackett-Burman deney tasarımı ile elde edilen istatistiksel değerlendirme sonuçlarını doğrulamaktadır.

Plackett-Burman deney tasarımı kapsamında partikül boyutu dağılımı çıktıları için gerçekleştirilen varyans analizi sonucunda cevap ve girdi değişkenleri arasındaki korelasyonu tanımlayan uygun bir matematiksel model elde edilememiştir. Partikül boyutu dağılımının toz akış özellikleri üzerindeki etkisini anlamak için deneme üretimlerine ait toz karışımlarının partikül boyutu dağılımları ve Hausner oranları karşılaştırılarak incelenmiştir. Partikül boyutundaki artışa bağlı olarak toz karışımının akış özelliklerinin iyileştiği bilinmektedir. 250 µm'den büyük partikül boyutuna sahip tozların akışlarının iyi olduğu ve 100 µm'nin altında partikül boyutuna sahip tozların kohezyon eğilimleri nedeniyle akışlarının problemli olabileceği belirtilmektedir [196,197]. Deneme serilerine ait final toz karışımlarının partikül boyutu dağılımları incelendiğinde en iyi toz akışı ve basılabilirlik indeksi değerlerine sahip olan D16 deneme serisinin partiküllerinin %45.74'ünün 500 µm üstünde ve %24.11'inin 200 µm altında olduğu tespit edilmiştir. En kötü toz akışına sahip olan D9 deneme serisinin partikül boyutu dağılımı incelendiğinde partiküllerin %66.43'ünün 200 µm altında olduğu tespit

edilmiştir. Partiküllerin %65'inden fazlasının 200 µm altında olduğu deneme serileri diğer serilere kıyasla daha kötü akışa sahiptir. İnce tozlar olarak nitelendirilen küçük partikül boyutuna sahip toz karışımlarının akışlarının kötü olduğu bilinmektedir ve bu nedenle final karışımlara ait partiküllerin en fazla %65'ının 200 µm altında olması toz akışının istenilen seviyede tutulması için önemlidir.

Plackett-Burman deney tasarımı sonucunda 50 rpm ve 75 rpm test metotları ile yapılan çözünme hızı analizlerinin sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde etken madde partikül boyutu dağılımı, dağıtıcı konsantrasyonu, bağlayıcı konsantrasyonu ve glidant konsantrasyonu parametrelerinin anlamlı olduğu belirlenmiştir. Etken maddenin partikül boyutu da kritik bir parametre olarak ön plana çıkmasına karşı Box-Behnken çalışmasına dahil edilmemiştir. Bunun nedeni, etken maddenin partikül boyutu tedarikçi tarafından belirli spesifikasyonlar dahilinde sağlanabilen bir parametre olduğundan dolayı optimizasyon sonucunda elde edilecek değere uygun partikül boyutu dağılımına sahip etken maddenin tedariki ve dolayısıyla ticari uygulaması mümkün olamamaktadır. Buna ek olarak referansa ürüne benzer çözünme hızı değerlerine ulaşmak ve istenilen biyoyararlanımı elde edebilmek [179,180] adına mümkün olduğunca küçük partikül boyutuna sahip etken madde kullanılması çok önemlidir. Granülasyon prosesinin ve ekipman parametrelerinin ölçeklendirme çalışmalarında Froude, Newton ve Reynold gibi boyutsuz sayılardan, geometrik benzerliğe dayalı modellerden ve tork değerine dayalı sonlandırma noktası tekniklerinden faydalanılmaktadır [198,199]. Ancak granülasyon prosesinin kompleksliğine bağlı olarak ölçeklendirme tekniklerinin pratik anlamda uygulanmasının zor olması ve her bir şarj boyu değişikliğinde ekipman kapasitesine göre uygulanan parametrelerin değişmesi [199] nedeniyle bazı zaman noktalarındaki çözünme hızları için anlamlı olan yoğurma süresi ve sıyırıcı hızı gibi proses parametreleri Box-Behnken çalışmalarına dahil edilmemiştir.

Plackett-Burman deney tasarımının 50 rpm ve 75 rpm pedal hızlarındaki metotlar ile elde edilen çözünme hızlarının istatistiksel analizi sonucunda glidant konsantrasyonunun, dağıtıcı konsantrasyonu ve etken madde partikül boyutuna kıyasla daha yüksek p değerine sahip olan anlamlı parametrelerden biri olduğu belirlenmiştir. Ana etkiler grafiği incelendiğinde artan glidant konsantrasyonu ile çözünme hızında azalmalar meydana geldiği görülmüştür. Plackett-Burman deney tasarımında sadece faktörlerin ana etkileri görüntülendiğinden ve faktör etkileşimleri dahil edilmediğinden [64,190] dolayı glidant konsantrasyonunun başka faktörler

ile olası etkileşimlerinin de dikkate alınması gerektiği düşünülmüştür. Sadeghi, F. ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada [200], propranolol hidroklorür içeren polimer matrisinden etken madde salınımının artan koloidal silikon dioksit konsantrasyonu (Aerosil 200) ile düştüğü tespit edilmiştir. Özellikle magnezyum stearat ile koloidal silikon dioksitin birlikte kullanıldığı formülasyonlarda etkileşimden kaynaklı olarak hidrofobikliğini arttığı ve buna bağlı olarak tabletlerin dağılma sürelerinde artış ve çözünme hızlarında düşüşlerin meydana geldiği görülmüştür [201,202]. Pingali, K. ve diğerleri, farklı toz karışımlarına uygulanan gerilim kuvvetinin hidrofobikliğe bağlı olarak değişen etken madde salınımı üzerine etkilerini gözlemlemişlerdir [203]. Yapılan çalışmada magnezyum stearat ve koloidal silikon dioksit içeren toz karışımının yüksek hidrofobik özellik gösterdiği ve bu etkinin etken madde salınımında düşüşlere neden olduğu görülmüştür. Gerçekleştirilen bu çalışmalar ışığında çözünme hızında meydana gelen düşüşün koloidal silikon dioksitin magnezyum stearat ile olan etkileşiminin bir sonucu olarak ortaya çıkabileceği düşünülmüştür.

Box-Behnken deney tasarımı, faktörlerin ana etkilerinin ve diğer faktörlerle olan etkileşimlerinin anlamlılık derecelerini ve çıktı değişkenleri üzerindeki etkilerini incelemeye olanak verir. Plackett-Burman tasarımı ile parametrelerin anlamlılık dereceleri doğrusal modellerle değerlendirildiğinden ve parametrelerin etkileşimlerinden meydana gelen etkiler ihmal edildiğinden [190] dolayı verilen geniş değer aralıkları, parametreleri olduğundan daha etkili veya anlamlı olarak gösterebilir [191]. Bu nedenle, glidant konsantrasyonu için Plackett-Burman tasarımında verilen %0.2 - %1.0 a/a aralığı, Box-Behnken tasarımı kapsamında %0.2 - %0.6 a/a olarak değiştirilmiştir. %6.0 a/a oranında bağlayıcı konsantrasyonu içeren formülasyonların dağılma sürelerinin uzun ve çözünme hızlarının nispeten yavaş olması göz önünde bulundurularak Box-Behnken deney tasarımında bağlayıcı konsantrasyonu değer aralığı %1.0 - %4.0 a/a olarak belirlenmiştir. Aynı şekilde %2.0 a/a seviyesinde dağıtıcı konsantrasyonu içeren formülasyonların çözünme hızları nispeten düşük olduğundan dolayı Box-Behnken deney tasarımında dağıtıcı konsantrasyonu değer aralığı %4.0 - %10.0 a/a olarak belirlenmiştir.

Box-Behnken deney tasarımı kapsamında 50 rpm ve 75 rpm pedal hızlarındaki metotlarla gerçekleştirilen çözünme hızı analizleri sonuçları toplu olarak değerlendirildiğinde bağlayıcı konsantrasyonunun en anlamlı parametre olduğu ve diğer anlamlı parametrenin ise dağıtıcı konsantrasyonu olduğu görülmüştür. Dağıtıcı konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak çözünme hızlarının arttığı, bağlayıcı konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak çözünme hızlarının azaldığı tespit edilmiştir. Glidant konsantrasyonunun ana etkisi, sadece 75 rpm pedal hızındaki metot ile elde edilen 10. ve 15. dakikalardaki çözünme hızlarının istatistiksel analizi sonucunda anlamlı bulunmuştur. Ancak bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonlarının anlamlılık dereceleri ile karşılaştırıldığında oldukça düşük seviyede olduğu görülmüştür. 75 rpm pedal hızındaki metot ile analiz edilen çözünme hızlarının sonuçlarına ait etkileşim grafikleri incelendiğinde özellikle 10. ve 15. dakikalarda bağlayıcı ile glidant etkileşiminin çözünme hızlarını düşürdüğü tespit edilmiştir. Yüksek glidant konsantrasyonlarında bağlayıcı ile glidant etkileşiminin daha etkili olduğu ve artan glidant konsantrasyonuna bağlı olarak çözünme hızındaki düşüşün arttığı gözlemlenmiştir. 50 rpm metodu ile analiz edilen çözünme hızı sonuçlarına ait etkileşim grafikleri incelendiğinde bağlayıcı ile dağıtıcı etkileşiminin çözünme hızlarında düşüşe neden olduğu belirlenmiştir. Özellikle, bağlayıcı ile dağıtıcı etkileşiminde bağlayıcının etkisi düşük dağıtıcı konsantrasyonlarında baskın hale geldiğinden ötürü tabletin dağılması yavaşlamaktadır ve çözünme hızındaki düşüş daha fazla olmaktadır. Dağıtıcı konsantrasyonu arttıkça bağlayıcı ile dağıtıcı etkileşiminden kaynaklanan çözünme hızındaki düşüş azalmaktadır. Dağıtıcı ile glidantın etkileşiminin çözünme hızı üzerindeki etkisini gösteren grafikler incelendiğinde glidant konsantrasyonu arttıkça dağıtıcının etkisinin azaldığı ve buna bağlı olarak çözünme hızında meydana gelen artışın da azaldığı görülmüştür. Düşük glidant konsantrasyonlarında dağıtıcı ile glidantın etkileşiminin çözünme hızı üzerindeki etkisi daha fazladır. Krospovidon yardımcı maddesi, dağıtıcı fonksiyonunu kapiler etki mekanizması ile göstermektedir. Suyun tablet içerisine nüfuz etmesiyle partiküller arasındaki bağlar zayıflamaktadır. Özellikle magnezyum stearat gibi hidrofobik kaydırıcıların ortamda bulunması durumunda suyun içeriye doğru nüfuz etmesi zorlaştığından dağılma sürelerinde artışlar tespit edilmektedir [204]. Krospovidon, kaydırıcı partikülleri ile çevrelendiğinde geç ıslanmaya bağlı olarak dağılma süreleri uzayabilmektedir [205]. Koloidal silikon dioksit ve magnezyum stearat hammaddelerinin birlikte kullanılmasıyla hidrofobikliğin artabileceği [203] ve buna bağlı olarak dağıtıcı etkinliğinin azalabileceği düşünülmüştür. Glidant olarak kullanılan koloidal silikon dioksitin dağıtıcıyla ve bağlayıcıyla olan etkileşimleri, baskın olmasa da çözünme hızını

düşürücü yönde bir etkiye sahiptir. 200 m^2/g spesifik yüzey alanına sahip koloidal silikon dioksit hammaddesinin sudaki çözünürlüğünün düşük ve suda koloidal dispersiyonlar oluşturduğu [119] düşünüldüğünde magnezyum stearat ve diğer yardımcı maddeler ile etkileşim gösterebileceği, dağıtıcının ve bağlayıcının ana etkileri kadar anlamlı olmasa da çözünme hızında düşüşlere neden olabileceği söylenebilir.

Box-Behnken deney tasarımı kapsamında, Hausner oranı, basılabilirlik indeksi ve dağılma verilerinin istatistiksel analizleri sonucunda bağlayıcı konsantrasyonu faktörü anlamlı bulunmuştur ve bu sonuç Plackett-Burman deney tasarımı çıktısıyla, ön formülasyon çalışmalarında edinilen pratik bilgiyle ve literatürle [186] örtüşmektedir. Bağlayıcı konsantrasyonu arttıkça dağılma süresinde artış; Hausner oranı ve basılabilirlik indeksi değerlerinde azalma gözlemlenmiştir. Bağlayıcı konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak tozun akışı iyileşmiştir. Hausner oranı ve basılabilirlik indeksi verileri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde regresyon uyumluluk parametre değerleri uygun olsa da model tahmin gücü düşük olduğundan dolayı modeller optimizasyon çalışmasına dahil edilmemiştir. Dağılma süresi verileri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hem regresyon uyumluluk parametre değeri hem de model tahmin gücü düşük olduğundan dolayı modeller optimizasyon çalışmasına dahil edilmemiştir.

Box-Behnken deney tasarımı çalışmaları kapsamında üretilen deneme serilerine ait final toz karışımlarının partikül boyutu dağılımları incelenmiştir. D20, D21, D24 ve D25 deneme serilerinin final toz karışımlarına ait partiküllerin %44 ile % 49 arasındaki oranlarda 200 µm'nin altında olduğu tespit edilmiştir. Bahsi geçen deneme serilerinin Hausner oranları ve basılabilirlik indeksleri incelendiğinde bu değerlerin diğer serilerin sonuçlarına kıyasla daha yüksek oldukları görülmüştür. Aynı zamanda bu seriler düşük oranda bağlayıcı ile üretildiğinden dolayı yaş granülasyon prosesi sonrasında nispeten daha küçük granüller elde edilmiştir. Buna bağlı olarak, Hausner oranları ve basılabilirlik indeksleri nispeten yüksek olan ve akışı diğer serilere kıyasla daha kötü olan final karışımların elde edildiği sonucuna varılmıştır. D19, D23, D26, D29, D30, D31 ve D32 deneme serilerinin toz karışımlarına ait partiküllerin %40 ile %46 arasındaki oranlarda 500 µm'nin üstünde olduğu görülmüştür. Bu serilerin üretiminde daha yüksek oranda bağlayıcı kullanılmasına bağlı olarak yaş granülasyon prosesi sonrasında daha büyük granüller elde edilmiştir. Diğer serilerle karşılaştırıldığında Hausner oranları ile basılabilirlik indekslerinin nispeten daha düşük olduğu ve dolayısıyla toz

akışlarının daha iyi olduğu görülmüştür. Bütün deneme serilerinin partikül boyutu dağılımları incelendiğinde 90 µm'den küçük partikül boyutuna sahip çok ince partiküllerin en fazla %17 civarında olduğu tespit edilmiştir ve bu bağlamda ince partikül oranı yüksek olmadığından dolayı bütün deneme serilerinin üretilebilirlik açısından uygun olduğu partikül boyutu dağılımı verileriyle de desteklenmektedir. Plackett-Burman deney tasarımı çerçevesinde üretilen deneme serilerinin partikül boyutu dağılımlarının incelenmesi sonucunda toz akışının istenilen seviyede olması için belirlenen, partiküllerin en fazla %65'inın 200 µm altında olması koşulunun, Box-Behnken deney tasarımı çalışması esnasında üretilen deneme serileri için de geçerliliğini koruduğu tespit edilmiştir. Literatürde [196] belirtilen 100 µm altındaki partiküllerin akışının iyi olmadığı bilgisi ve Box-Behnken deney tasarımı kapsamında üretilen deneme serilerinin partikül boyutu dağılımı sonuçları birlikte değerlendirildiğinde mevcut partikül boyutu koşuluna ek olarak partiküllerin en fazla %17'sinın 90 µm altında olması gerekliliği de toz akışının iyi seviyede tutulması için dikkate alınmalıdır.

Etken maddenin polimorf yapısı, bitmiş ürünün stabilitesi ve çözünme hızı üzerinde önemli rol oynamaktadır [206]. Ürünün stabilitesinin ve çözünürlüğünün sağlanması için deferasiroks etken maddesinin termodinamik olarak stabil formu olan Form A'nın [137], proses parametrelerinden ve formülasyon değişkenlerinden etkilenmeden bitmiş üründe korunması gerekmektedir. Deferasiroks etken maddesinin polimorf yapısının formülasyon değişkenlerinden etkilenmediği Box-Behnken deney tasarımı kapsamında üretilen deneme serilerinin ve etken maddenin ışın kırınımı desenleri karşılaştırılarak gösterilmiştir. Etken maddenin Form A polimorf yapısının üretim prosesi boyunca korunduğu optimum formülasyonu temsil eden deneme serisinin ve etken maddenin ışın kırınımı desenleri karşılaştırılarak ispatlanmıştır. Kontrol stratejisinde Form A polimorf yapısı için karakteristik 2θ değerleri belirtilmiştir. Etken maddenin polimorf yapısı hammadde analizi aşamasında kontrol edilmektedir ve uygulanan kontrol stratejisiyle deferasiroks etken maddesinin Form A polimorf yapısı güvence altına alınmıştır.

Nem sorpsiyon eğilimi, higroskopik yardımcı madde veya etken madde içeren formülasyonların kalite özelliklerini etkileyen bir faktördür. Nem miktarı, farmasötik katı ürünlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini ve buna bağlı olarak akış özelliklerini, basılabilirliğini, çözünme hızını ve stabilitesini etkilemektedir [207]. Ortamda bulunan nem veya üretim prosesi sırasında kullanılan çözücü varlığında etken madde ve yardımcı maddelerin polimorf yapıları değişebilmektedir [208]. Ortamdaki su mevcudiyetine bağlı olarak oluşan kristal yapıya göre molekülün stabilitesi farklılık göstermektedir. Sacchetti, M. ve diğerleri [209] tarafından yapılan çalışmada, çeşitli nem ve sıcaklık koşullarına maruz bırakılan asetaminofen, sodyum naproksen ve griseofulvin etken maddelerini içeren farklı formülasyonlardaki tabletler analiz edilmiştir ve hammaddelerin mekanik özelliklerinin, su sorpsiyon yüzey alanlarının, amorf materyallerin su sorpsiyon yığın etkilerinin ve su varlığında hacim genişlemesinden kaynaklı partiküller arası bağların numunelerin dağılma süreleri, sertlikleri ve çözünme hızları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Seyreltici olarak dikalsiyum fosfat dihidrat ve etken madde olarak sodyum naproksen içeren tabletin sertlik değeri değişmese de dağıtıcı fonksiyonundaki hammaddelere ait partiküllerin etrafında meydana gelen lokal stres relaksiyonuna bağlı olarak dağılma süresinin arttığı ve çözünme hızının azaldığı görülmüştür. Dağıtıcı olarak krospovidon ve etken madde olarak griseofulvin içeren tabletin, su sorpsiyonu ile tetiklenen elastik kazanıma bağlı olarak sertliğinin düştüğü ve dağılma süresinin arttığı tespit edilmiştir. Griseofulvin çözünürlüğü düşük bir etken madde olduğundan dolayı nem maruziyeti çözünme hızını diğer formülasyonlardaki kadar etkilememiştir. Seyreltici olarak dikalsiyum fosfat dihidrat, bağlayıcı olarak povidon ve etken madde olarak asetaminofen içeren tabletin, povidon akışı (viskoz akış) nedeniyle partiküllerinin arasındaki bağların kuvvetlendiği, sertliğinin arttığı, dağılma süresinin arttığı ve çözünme hızının düştüğü belirlenmiştir. Higroskopik tozların havadaki nemi absorbe etmesi, partiküller arasındaki kohezyonu arttırarak tozun akış özelliklerinin kötüleşmesine [210] ve diğer yüzeylerle kapiler köprü oluşturarak tablet baskı sırasında yapışma meydana gelmesine [211] neden olmaktadır. Su ve nem maruziyetinde meydana gelen kimyasal stabilite problemleri çoğunlukla karboksilik asit türevleri (esterler, amitler), asetal ve hidroliz reaksiyonu veren diğer fonksiyonel gruplara bağlı olarak oluşmaktadır [212]. Hidroliz reaksiyonu, kristal hidrat yapısındaki sudan ziyade yardımcı maddelere gevşek bir şekilde bağlı olan su moleküllerinden etkilenmektedir ve hidroliz hızı yüzeydeki su aktivitesi ile belirlenmektedir. Nem sorpsiyonunun ilacın kritik kalite özellikleri üzerindeki bahsi geçen olası etkileri nedeniyle Box-Behnken deney tasarımı

kapsamında üretilen deneme serilerine ait final toz karışımlarının dinamik buhar sorpsiyonu analizleri gerçekleştirilerek nem tutma kapasiteleri incelenmiştir. %1.0 oranında en düşük bağlayıcı ve %4.0 a/a oranında en düşük dağıtıcı konsantrasyonlarını içeren D20 serisinin zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesi %4.1 olarak belirlenmiştir ve diğer serilerle karşılaştırıldığında bu serinin en düşük nem tutma kapasitesine sahip olduğu görülmüştür. %4.0 oranında en yüksek bağlayıcı ve %10.0 a/a oranında en yüksek dağıtıcı konsantrasyonlarını içeren D31 serisinin zorlayıcı koşullardaki nem tutma kapasitesi %7.0 olarak belirlenmiştir ve diğer serilerle karşılaştırıldığında bu serinin en yüksek nem tutma kapasitesine sahip olduğu görülmüştür. Dağıtıcı görevinde kullanılan krospovidon ve bağlayıcı görevinde kullanılan povidon hammaddeleri, higroskopik özellikleri ile bilinen nem tutma eğilimi yüksek yardımcı maddelerdir [209]. Bu nedenle, bu yardımcı maddelerin konsantrasyonlarının yüksek olduğu deneme serilerinin nem tutma kapasiteleri diğer serilere göre nispeten daha fazla olmaktadır. Bütün deneme serilerinin izotermleri incelendiğinde sorpsiyon ve desorpsiyon eğrilerinin başlangıç noktasında kesiştikleri tespit edilmiştir. Bu tespit ile prosesin geri dönüşümlü olduğu ve kurutma ile soğurulan nemin kolayca uzaklaştırılabileceği anlaşılmıştır. Su molekülleri ile final toz karışımının arasında yüzeysel ve zayıf fiziksel bağlanmanın olduğu söylenebilir. Çünkü, soğurulan nem kristal formun oluşmasına yol açsaydı nemi uzaklaştırmak için daha fazla enerji gerekeceğinden dolayı başlangıç noktasından saparak histeris meydana getiren ve geri dönüşümü olmayan bir desorpsiyon eğrisi görülmesi gerekirdi. Ticari üretimin gerçekleştirildiği kontrollü alanlarda, sıcaklık 15-20°C arasında ve nem maksimum %50 olacak şekilde ayarlanmaktadır. Bütün serilerin %50 bağıl nem değerine karşılık gelen nem tutma kapasiteleri incelendiğinde elde edilen en yüksek değerin %3 civarında olduğu görülmüştür. Şartlandırılmış sıcaklık ve nem koşulları altında düşük seviyede nem tutma kapasitesi değerlerinin gözlemlendiği ve final karışımların içerisinde çift kat polietilen torbalar bulunan sızdırmayan paslanmaz çelik kaplarda saklandığı dikkate alındığında ürün kalitesini etkileyecek nem ve sıcaklıktan kaynaklı bir durumun söz konusu olmadığı sonucuna varılmıştır. Optimum formülasyonu temsil eden D42 deneme serisinin kaplı tableti için gerçekleştirilen dinamik buhar sorpsiyonu analizinin sonucu değerlendirildiğinde tablet formunun oluşması ile yüzey alanının küçülmesine ve yüzeyde oluşan film tabakası ile nem geçişi için bir bariyerin [213] meydana gelmesine bağlı olarak final toz karışımına kıyasla çok düşük ve ihmal edilebilir olan nem sorpsiyonu değerlerinin ölçüldüğü görülmüştür.

Literatürde, hedeflenen çözünme hızı değerlerinin elde edilmesi amacıyla istatistiksel analiz prensibiyle çalışan deney tasarımı araçlarıyla tablet formülasyonlarının optimize edilmesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Kaptopril etken maddesi içeren ilacın kümülatif salımına [68]; paroksetin hidroklorür içeren matris tabletlerin kontrollü salımına [71]; eriyik ekstrüzyonla hazırlanan teofilin ve kafein içeren tabletin uzatılmış salımına [214]; glibenklamid nanopartiküllerinin salımına [215] etki eden faktörler, Plackett-Burman deney tasarımından faydalanılarak incelenmiştir. Faktörlerin etkileri ve anlamlılık dereceleri, tek bir çözünme hızı metoduyla elde edilen sonuçlar esas alınarak değerlendirilmiştir. Bir çözünme hızı metoduyla analiz edilen numunelerin sonuçları baz alınarak oluşturulan Box-Behnken deney tasarımı kullanılarak hızlı çözünebilen rizatriptan benzoat film [216], ibuprofen katı dispersiyon [217] ve metformin hidroklorür uzatılmış salımlı tablet [218,219] formülasyonları geliştirilmiştir ve belirli çözünme hızları hedeflenerek formülasyonlar optimize edilmiştir. Tak, J. W. ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada [220], loksoprofen etken maddesini içeren formülasyonun pH 1.2, pH 6.8 ve su ortamlarındaki çözünme hızları esas alınarak oluşturulan matematiksel model denklemleri ve istenebilirlik fonksiyonu yardımıyla tablet formülasyonu optimize edilmiştir. Her bir çözünme ortamı için yalnızca tek bir zaman noktasındaki değer hesaplamaya dahil edilerek optimizasyon çalışması gerçekleştirilmiştir. Diğer bir çalışmada, mesalazin etken maddesini içeren formülasyonun farklı pH değerlerine sahip ortamlarda belirli zaman noktalarındaki çözünme hızı verileri değerlendirilerek salım düzenleyici polimer ve dağıtıcı konsantrasyonları optimize edilmiştir [221]. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, deney tasarımı çalışmaları kapsamında çözünme hızları iki farklı metot ile analiz edilmiştir ve elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilerek faktörlerin bütün zaman noktalarındaki ana etkileri ve etkileşimleri kıyaslanmıştır. Aynı zamanda bu metotlar ile elde edilen çözünme hızı verilerinin istatistiksel analizi sonucunda türetilen matematiksel modellerin yardımıyla oluşturulan tasarım aralıkları ve istenebilirlik fonksiyonu kullanılarak iki optimum formülasyon belirlenmiştir ve benzerlikleri karşılaştırılmıştır. Daha sonra optimum formülün uygunluğunu doğrulamak amacıyla bir deneme üretimi gerçekleştirilmiştir ve üretilen D42 serisinin çözünme hızı profilinin referans ürünle olan benzerliği gösterilmiştir. Box-Behnken deney tasarımı kapsamında farklı karıştırma hızlarındaki metotlar ile elde edilen çözünme hızlarının istatistiksel analiz sonuçları karşılaştırıldığında faktörlerin etkilerinin benzer olduğu tespit edilmiştir. 50 rpm metodu ile elde edilen 10. ve 15. dakikalardaki çözünme hızları ve 75 rpm

metodu ile elde edilen 15. dakikadaki çözünme hızı verileri kullanılarak gerçekleştirilen optimizasyon çalışmaları sonucunda birbirine benzeyen optimum formüller elde edilmiştir.

Referans ürün ile tasarım aralıklarının doğrulanması amacıyla üretilen serilerin çözünme hızı profilleri karşılaştırıldığında hem 50 rpm hem de 75 rpm metotları ile gerçekleştirilen çözünme hızı analizlerinin sonuçlarına göre tasarım alanı dışarısındaki noktaları temsil eden D48-A ve D48-B serilerinin benzerlik faktörü değerlerinin 50'nin altında kaldığı ve referans ürün ile bu serilerin benzer olmadıkları görülmüştür. D48-C serisi, 10. ve 15. dakikalardaki hedef çözünme hızları için belirlenen koşulların sınır değerlerine yakın olan aradaki bir noktayı temsil etmektedir. D48-C serisinin temsil ettiği noktanın tasarım alanındaki konumu gereğince benzerlik faktörünün 50'ye yakın değerlerde olabileceği öngörülmüştür. 50 rpm metodu ile elde edilen analiz sonuçlarına göre benzerlik faktörü 53.3 olarak bulunmuştur ve elde edilen bu değer tasarım aralığının geçerliliğini ve öngörüyü doğrular niteliktedir. 75 rpm metodu ile gerçekleştirilen analiz sonuçlarına göre D48-C serisinin benzerlik faktörü değerinin 50'nin üzerinde olduğu ve referans ürünün çözünme hızı profiliyle benzer olduğu tespit edilmiştir. Tasarım alanı içerisinde bütün koşulları sağlayan noktayı temsil eden D48-D serisinin 50 rpm metodu ile gerçekleştirilen analiz sonuçlarına göre benzerlik faktörü değerinin 50'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. 75 rpm metodu ile gerçekleştirilen analiz sonuçlarına göre referans ürünle benzer şekilde 15. dakikada %85'in üzerinde çözünme hızı değerleri elde edilmiştir. 50 rpm ve 75 rpm metotları ile gerçekleştirilen D48-D serisinin çözünme hızı analizlerine ait sonuçlar incelendiğinde tüm zaman noktalarındaki değerlerin referans ürünle örtüştüğü görülmüştür. D48-A ve D48-B serilerinin çözünme hızı sonuçları incelendiğinde 50 rpm metoduyla analiz edilen 10. ve 15. dakikalardaki çözünme hızı değerlerinin ve 75 rpm metoduyla analiz edilen 15. dakikadaki çözünme hızı değerinin belirlenen spesifikasyonların dışında olduğu ve referans ürünle benzemediği görülmüştür. Aynı şekilde diğer zaman noktalarındaki çözünme hızlarının analizleri sonucunda elde edilen değerlerin referans üründen farklı olduğu ve bu serilerin benzerlik faktörlerinin 50'nin altında kaldığı belirlenmiştir. Bütün bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda tasarım aralıkları içerisinden seçilen bir formülasyon ile referans ürünün 50 rpm metodu ile elde edilen 10. ve 15. dakikalardaki ve 75 rpm metodu ile elde edilen 15. dakikadaki çözünme hızlarının benzer olduğu ve aynı zamanda tüm zaman noktalarını kapsayan çözünme hızı profillerinin de örtüştüğü saptanmıştır.

Formülasyon optimizasyonu çalışmaları, referans ürünün çözünme hızı profili hedeflenerek 75 rpm pedal hızında metot ile elde edilen 15. dakika çözünme hızına ait model, 50 rpm pedal hızındaki metot ile elde edilen 10. ve 15. dakikalardaki çözünme hızlarına ait modeller ve istenebilirlik fonksiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her iki metot ile analiz edilen çözünme hızlarına ait modeller esas alınarak tasarım alanı içerisinde gerçekleştirilen optimizasyon çalışmaları sonucunda elde edilen istenebilirlik değerleri karşılaştırılmıştır. 75 rpm pedal hızındaki metot ile elde edilen 15. dakika çözünme hızı modelinin kullanıldığı optimizasyon çalışması sonucunda daha yüksek kompozit istenebilirlik değerine ulaşıldığı için %10.0 konsantrasyonunda dağıtıcı, %1.0 konsantrasyonunda bağlayıcı ve %0.42 konsantrasyonunda glidant içeren formülasyon optimum olarak belirlenmiştir. Optimizasyon çalışması sonucunda belirlenen formülasyon ile üretilen D42 serisinin ve referans ürünün çözünme hızları her iki metot ile analiz edilmiştir ve elde edilen çözünme hızı profillerinin benzer olduğu gözlemlenmiştir. 50 rpm ve 75 rpm metotları ile analiz edilen çözünme hızlarına ait modeller kullanılarak elde edilen optimum formüllerin birbirine benzediği görülmüştür. İstatistiksel analizler sonucunda en anlamlı parametreler olarak tanımlanan bağlayıcı ve dağıtıcı konsantrasyonları her iki optimum formülasyonda da aynı değerlerde bulunmuştur. Optimum formüller, %1.0 konsantrasyonunda bağlayıcı ve %10.0 konsantrasyonunda dağıtıcı içermektedir. 50 rpm ve 75 rpm metotları uygulanarak gerçekleştirilen optimizasyon çalışmaları sonucunda glidant konsantrasyonları sırasıyla %0.20 ve %0.42 olarak bulunmuştur. Anlamlı parametrelerin dağıtıcı ve bağlayıcı konsantrasyonları olduğu gerçeği ve kompozit istenebilirlik değerleri göz önünde bulundurularak bir optimum formül seçilmiştir ve glidant konsantrasyonu %0.42 olarak belirlenmiştir. Özellikle çözünme hızı profilinin hedeflendiği formülasyon optimizasyon çalışmalarında iki farklı metot ile çözünme hızlarının analiz edilmesi ve elde edilen optimum formüllerin benzerliklerinin karşılaştırılması farklı dinamiklerin etkili olduğu test koşullarında optimum formülün uygun olduğunun gösterilmesi açısından önemlidir. Box-Behnken deney tasarımı kapsamında belirlenen optimum formülün çözünme hızları 50 rpm ve 75 rpm metotlarıyla analiz edilerek her bir metot için belirlenen hedef değerlere ulaşıldığı gösterilmiştir ve optimum formülün uygulanabilir olduğu doğrulanmıştır. Elde edilen sonuçlar ışığında, yüksek tahmin gücüne sahip çözünme hızı modellerinin optimizasyon çalışmasına dahil edilmesinin ve yüksek kompozit istenebilirlik değeri baz alınarak yapılan optimum formülasyon seçiminin uygun ve geçerli bir optimizasyon stratejisi olduğu söylenebilir. Optimizasyon çalışması kapsamında yalnızca çözünme hızları

hedeflenerek girdi değişkenlerinin optimum değerleri belirlendiği için şarj boyu değişikliğine veya farklı ekipman kullanımına bağlı olarak ticari üretimler sırasında toz akışının daha da iyileştirilmesine gerek duyulabilir. Bu olasılık dahilinde, her iki metot ile analiz edilen çözünme hızlarına ait modeller ile oluşturulan tasarım alanları içerisinde yer alan bağlayıcı konsantrasyonunun nispeten daha yüksek olduğu noktalara tekabül eden ve toz akışının daha iyi olabileceği formülasyonlar tercih edilebilir.

Yüksek sıcaklık (40°C) ve nem koşuluna (%75 bağıl nem) maruz bırakılan deneme serisi ve referans ürün numunelerinin 1.,3. ve 6. ay sonunda gerçekleştirilen stabilite analizlerine ait sonuçlar incelendiğinde kritik kalite özellikleri olarak nitelendirilen miktar tayini, safsızlık, çözünme hızı ve dağılma süresinde limit dışı bir sonuç gözlemlenmemiştir. ICH stabilite kılavuzunda [151] belirtilen diğer stabilite koşullarındaki sonuçlar da uygun bulunmuş olup geliştirilen ve optimize edilen formülasyonun raf ömrü boyunca kalitesinin korunduğu gösterilmiştir. Referans üründen daha yüksek oranda etken madde konsantrasyonuna sahip olan bir formülasyon geliştirilmiştir ve stabilite çalışması boyunca referans ürünle benzer çözünme hızı, miktar tayini, dağılma ve safsızlık sonuçlarının elde edildiği gösterilmiştir.

Formülasyon geliştirme, optimizasyon ve tasarım aralığı belirleme çalışmaları en üst dozu içeren Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet için gerçekleştirilmiştir. Deferasiroks 90 mg ve 180 mg film tabletler doz orantısal formülasyon stratejisi uygulanarak geliştirilmiştir. İlgili kılavuzda [152] belirtilen biyomuafiyet gereklilikleri tümüyle sağlanmış olup bu kapsamda dört farklı çözünme ortamında en üst doz ile alt dozlar arasındaki çözünme hızı profilleri karşılaştırılmıştır. 0.1N HCl + %0.5 Tween 20 ve pH 4.5 asetat tamponu + %0.5 Tween 20 ortamlarında gerçekleştirilen analizlerin sonuçlarına göre benzerlik faktörü değerlerinin 50'nin üzerinde olduğu ve pH 8.0 borat tamponu ile pH 6.8 fosfat tamponu+ %0.5 Tween 20 ortamlarında etken maddenin 15. dakikada %85'in üzerinde çözündüğü tespit edilmiştir. Dört farklı ortamda analiz edilen çözünme hızlarının sonuçları incelendiğinde Deferasiroks 90 mg ve 180 mg film kaplı tabletlere ait çözünme hızı profillerinin biyoeşdeğerlik dozunu içeren Deferasiroks 360 mg film kaplı tablet ile benzer olduğu ve düşük dozların biyomuafiyet kapsamında değerlendirebileceği saptanmıştır.

Deferasiroks film kaplı tablet ürününün kalitesini ve etkinliğini her bir üretilen seride korumak için risk değerlendirme, ön formülasyon, Plackett-Burman deney tasarımı, Box-Behnken deney tasarımı ve optimizasyon çalışmalarının çıktılarından elde edilen bilgi ve tecrübelerden faydalanılarak kontrol stratejisi oluşturulmuştur. Kontrol stratejisi kapsamında, ölçek büyütme çalışmaları sırasında meydana gelen üretim şarj boyu ve ekipman değişikliklerinden etkilenmeyecek kritik proses parametreleri ve etken madde partikül boyutu ile polimorf yapısı gibi kritik materyal özellikleri için değerler ve limitler belirlenmiştir. Ayrıca, bitmiş ürünün kritik kalite özellikleri göz önünde bulundurularak ürün serbest bırakılmadan önce yapılması gereken testler ve uyulması gereken spesifikasyonlar tanımlanmıştır. Oluşturulan kontrol stratejisi ile ürünün kalitesi güvence altına alınmıştır.

Sonuç olarak, deferasiroks etken maddesini içeren ve referans ürünle benzer çözünme hızı profiline ve aynı kaliteye sahip olan hızlı salımlı kaplı tablet formülasyonu ; Ishikawa diyagramı, başlangıç risk değerlendirmesi ile hata türü ve etkileri analizinden oluşan üç aşamalı risk değerlendirme stratejisi, Plackett-Burman ve Box-Behnken deney tasarımı araçları, oluşturulan tasarım aralıkları ve kontrol stratejisi kullanılarak tasarımla kalite yaklaşımı çerçevesinde geliştirilmiştir ve elde edilen istatistiksel modeller ile istenebilirlik fonksiyonu yardımıyla formülasyon optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. İleriki çalışmalarda, merkezi bileşik ve faktöriyel deney tasarımı ile aynı kritik kalite parametreleri ve çözünme hızı metotları kullanılarak tasarım aralıkları oluşturulabilir ve formülasyon optimizasyonu çalışması gerçekleştirilebilir. Tez kapsamında Box-Behnken deney tasarımı uygulanarak ulaşılan optimum formülasyon ile merkezi bileşik ve faktöriyel deney tasarımı kullanılarak elde edilecek olan optimum formülasyon karşılaştırılabilir ve farklı deney tasarımlarının performansları değerlendirilebilir.

6 KAYNAKLAR

[1]. Deming, W.E., 1982, *Out of the crisis*, MIT Press, England, ISBN:0-262-541115-7

[2]. Hunter, J., 2019, *PDSA cycle,* https://blog.deming.org/2019/06/deming-on-management-pdsa-cycle/ [Ziyaret tarihi: 10 Haziran 2019].

[3]. Ho,.M.S., 1999, *The TQM gurus' ideas*, Operations and quality management, Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development, Ho K.M.S., Chapter 3, International Thomson Business Press, United Kingdom, ISBN: 1-86152-398-X, 47-68

[4]. Juran, J. M., 1999, *Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services*, The Free Press, United State of America, ISBN:0-02-916683-7

[5]. Malik, A., Gochhayat, G., Alam, M.S., Kumar, M., Pal, P., Singh, R. and Saini, V., 2019, Quality by Design: A new practice for production of pharmaceutical products, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(1), 416-424.

[6]. Woodcock, J., 2004, *The concept of pharmaceutical quality* , American Pharmaceutical Review, 7 (6),10–15.

[7]. Office of pharmaceutical science in the center for drug evaluation and research (CDER), 2004, *PAT — A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance,* U.S. Department of Health and Human Services.

[8]. ICH specialist working group, 2009, ICH harmonised tripartite guideline pharmaceutical Development Q8 (R2), International Conference On Harmonisation.

[9]. ICH specialist working group, 2005, ICH harmonised tripartite guideline quality risk management Q9, International Conference On Harmonisation.

[10]. ICH specialist working group, 2008, ICH harmonised tripartite guideline pharmaceutical quality management Q10, International Conference On Harmonisation.

[11]. ICH specialist working group, 2012, ICH harmonised tripartite guideline development a manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) Q11, International Conference On Harmonisation.

[12]. ICH specialist working group, 2017, ICH harmonised tripartite guideline technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management Q12, International Conference On Harmonisation.

[13]. Garcia, T, Cook, G. and Nosal, R., 2008, PQLI key topics-criticality, design space and control strategy, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 3, 60-68.

[14]. Yu, L. X., Amidon, G.,Khan, A.M., Hoag, W.S., Polli, J., Raju, G.K. and Woodcock, J. 2014, Understanding pharmaceutical quality by design, *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 16(4), 771-783.

[15]. Aksu, B. and Mesut, B.,2015, Quality by design for pharmaceutical area, *Journal Of Istanbul Pharmacy Faculty,* 45 (2), 233-251.

[16]. Yüce, M. ve Çapan, 2010, Farmasötik tasarımla kalite: tasarımla kalite yaklaşımı ve unsurları, *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi,* 39(4), 369-390.

[17]. Aksu, B. and Yegen, G., 2014, New quality concepts in pharmaceuticals, *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi,* 4(2), 96-104.

[18]. Yu, L. X., 2008, Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control, *Pharmaceutical Research*, 25(4), 781-791.

[19]. Davis, B., Lundsberg, L. and Cook, G., 2008, PQLI control strategy model and concepts, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 3, 95-104.

[20]. Kamble, R., Sharma, S., Varghese, V. and Mahadik, K.R., 2013, Process analytical technology (PAT) in pharmaceutical development and its application, PQLI control strategy model and concepts, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 23 (2), 212-223.

[21]. Mali, A.S., Jagtap, M., Karekar, P. and Maruska, A., 2016, A brief review on process analytical technology (PAT), *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 8 (1), 10-15.

[22]. Ohage, E., Iverson, R., Krummen, L., Taticek, R. and Vega, M., 2016, QbD implementation and post approval lifecycle management (PALM), *Biologicals*, 44 (5), 332-340.

[23]. Yu, L. X., Raw, A., Wu, L., Daniel, C.C., Zhang, Y. and Rosencrance, S., 2019, FDA's new pharmaceutical quality initiative: Knowledge-aided assessment and structured applications, *International Journal of Pharmaceutics: X*, 1, 100010.

[24]. Shah, R.B., 2009, Quality by design in pharmaceutical manufacturing, Chicago IL, American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition.

[25]. Nasr, M.M., 2011, Implementation of quality by design (QbD) – current perspectives on opportunities and challenges: topic introduction and ICH update, FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology.

[26]. Korakianiti, E., 2009, New quality paradigm: quality by design *ICH Q8-9-10*, Quality Working Party, Quality Assessors Training.

[27]. Miksinski, S. P., 2011, Implementation of quality by design (QbD) – current perspectives on opportunities and challenges : regulatory assessment of applications containing QbD elements - FDA perspective, FDA Advisory Committee For Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology.

[28]. Short, S.M., Codgill, R.P., Drennen, III J.K., and Anderson, C.A., 2011, Performance-based quality specifications: the relationship between process critical control parameters, critical quality attributes, and clinical performance, *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 100 (4), 1566 – 1575 .

[29]. Adam, S., Suzzi, D., Radeke, C. and Khinast, J.G., 2011, An integrated quality by design (QbD) approach towards design space definition of a blending unit operation by discrete element method (DEM) simulation , *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42 (1-2), 106 – 115.

[30]. Polizzi, M.A. and García-Muñoz, S., 2011, A framework for in- silico formulation design using multivariate latent variable regression methods, *International Journal of Pharmaceutics*, 418 (2), 235 – 242 .

[31]. Wu, H., White, M. and Khan, M.A., 2011, Quality by design (QbD): an integrated process analytical technology (PAT) approach for a dynamic pharmaceutical co- precipitation process characterization and process design space development, *International Journal of Pharmaceutics*, 405 (1-2), 63 – 78 .

[32]. Xu, X., Khan, M.A. and Burgess, D.J., 2011, A quality by design (QbD) case study on liposomes containing hydrophilic API I: formulation, processing design and risk assessment, *International Journal of Pharmaceutics*, 419 (1-2), 52 – 59 .

[33]. Xu, X., Khan, M.A. and Burgess, D.J., 2012, A quality by design (QbD) case study on liposomes containing hydrophilic API II: screening of critical variables, and establishment of design space at laboratory scale, *International Journal of Pharmaceutics*, 423 (2), 543 – 553 .

[34]. Lourenço, V., Lochmann, D., Reich, G., Menezes, J.C., Herdling, T. and Schewitz, J., 2012, A quality by design study applied to an industrial pharmaceutical fluid bed granulation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , 81 (2), 438 – 447 .

[35]. Lebrun, P., Krier, F., Mantanus, J., Grohganz, H., Yang, M., Rozet, E., Boulanger, B., Evrard, B., Rantanen, J. and Hubert, P., 2012, Design space approach in the optimization of the spray- drying process , *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80 (1), 226-234 .

[36]. Charoo, N.A., Shamsher, A.A.A., Zidan, A.S. and Rahman, Z., 2012, Quality by design approach for formulation development: a case study of dispersible tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, 423 (2), 167 – 178 .

[37]. Rouiller, Y., Solacroup, T., Deparis, V., Barbafieri, M., Gleixner, R., Broly, H. and Eon-Duval, A., 2012, Application of quality by design to the characterization of the cell culture process of an Fc-fusion protein , *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81 (2), 426 – 437 .

[38]. Maltesen, M.J., Bjerregaard, S., Hovgaard, L. , Havelund, S. and Van de Weert, M., 2008, Quality by design: spray drying of insulin intended for inhalation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70 (3), 828 – 838 .

[39]. Mennini, N., Furlanetto, S., Cirri, M.and Mura, P., 2012, Quality by design approach for developing chitosan- Ca alginate microspheres for colon delivery of celecoxib- hydroxypropyl-ß-cyclodextrin-PVP complex , *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80 (1), 67 – 75 .

[40]. Verma, S., Lan Y., Gokhale, R.and Burgess, D.J., 2009, Quality by design approach to understand the process of nanosuspension preparation, *International Journal of Pharmaceutics*, 377 (1-2), 185 – 198 .

[41]. Cui, Y., Song, X., Reynolds, M., Chuang, K. and Xie, M., 2011, Interdependence of drug substance physical properties and corresponding quality control strategy, *Journal of Pharmaceutical Sciences* , 101 (1): 312 – 321.

[42]. Vogt, F.G. and Kord, A.S., 2011, Development of quality by design analytical methods, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100 (3), 797 – 812 .

[43]. Rossi, T. and Braggio, S., 2011, Quality by design in lead optimization: a new strategy to address productivity in drug discovery, *Current Opinion In Pharmacology*, 11 (5), 515 – 520.

[44]. Jiang, W., Kim, S., Zhang, X., Lionberger, R.A., Davit, B.M., Conner, D.P. and Yu, L.X., 2011, The role of predictive biopharmaceutical modeling and simulation in drug development and regulatory evaluation , *International Journal of Pharmaceutics*, 418(2), 151 – 160 .

[45]. Izat, N., Yerlikaya, F. and Capan, Y., 2014, A glance on the history of pharmaceutical quality by design, *OA Drug Design & Delivery,* 2 (1), 1-8.

[46]. Ghosh, I., Schenck, D., Bose, S., Liu, F. and Motto, M., 2013, Identification of critical process parameters and its interplay with nanosuspension formulation prepared by top down media milling technology—a QbD perspective, *Pharmaceutical Development and Technology,* 18(3), 719–729.

[47]. Dubey, A., Boukouvala, F., Keyvan, G., Hsia, R., Saranteas, K., Brone, D., Misra, T., Ierapetritou, M.G. and Muzzio, F.J., 2012, Improvement of tablet coating uniformity using a quality by design approach, *American Association of Pharmaceutical Scientists,* 13(1), 231–246.

[48]. Thapa, P., Thapa, R., Choi, R. and Jeong, S.H., 2018, Effects of pharmaceutical processes on the quality of ethyl cellulose coated pellets: Quality by design approach, *Powder Technology,* 339(1) , 25-38.

[49]. Kleinebudde, P., Khinast, J. and Rantanen, J., 2017, *Continuous manufacturing: definitions and engineering principles,* Continuous manufacturing of pharmaceuticals, Chapter 1, John Wiley & Sons Ltd, A division of Harcourt Brace & Company, USA, ISBN: 9781119001348, 1-31.

[50]. Su, Q., Bommireddy, Y., Shah, Y., Ganesh, S., Moreno, M., Liu, J., Gonzales, M., Yazdanpanah, N., O'Connor, T., Reklaitis, G.V. and Nagy, Z.K., 2019, Data reconciliation in the quality-by-design (QbD) implementation of pharmaceutical continuous tablet manufacturing, *International Journal of Pharmaceutics,* 563 (1), 259-272.

[51]. Ko, S.J., Lee, J., Kang, C. and Park, J., 2018, Granulation development in batch-to-batch and continuous processes from a quality by design perspective, *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* 46(1), 34-45.

[52]. Su, Q., Nagy, Z. K. and Rielly, C. D., 2015, Pharmaceutical crystallization processes from batch to continuous operation using MSMPR stages: Modelling, design, and control, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification ,* 89 (1) , 41-53.

[53]. Fischer, R.A., 1935, *The design of experiments*, 1st edition, Hafner Publishing Company, New York, USA.

[54]. Politis, S. N., Colombo, P., Colombo, G. ve Rekkas, D.M., 2017, Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(6), 889-901.

[55]. Yerlikaya, F., Ozgen, A., Vural, I., Guven, O., Karaagaoglu, E., Khan, M.A. and Capan, Y., 2013, Development and evaluation of paclitaxel nanoparticles using a quality-by design approach, *Journal of Pharmaceutical Sciences,*102 (10), 3748–3761.

[56]. Kushner, J., Langdon, B.A., Hicks, I., Song, D., Li, F., Kathiria, L., Kane, A., Ranade, G and Agarwal, K., 2014, A quality-by-design study for an immediate-release tablet platform: examining the relative impact of active pharmaceutical ingredient properties, processing methods, and excipient variability on drug product quality attributes, *Journal of Pharmaceutical Sciences* , 103(2), 527–538.

[57]. Montgomery, D.C., 2013, *Introduction*, Design and analysis of experiments, Chapter 1, 8th edition, John Wiley Sons, New York, USA.

[58]. Piepel, G.F. and Cornell, J.A., 1994, Mixture experiment approaches: examples, discussion and recommendations., *Journal of Quality Technology*, 26 (1), 177–196.

[59]. Smith, W.F., 2005, *Introduction*, Experimental design for formulation, Chapter 1, ASA-SIAM Series on Statistics and Applied Mathematics, New York, USA.

[60]. Orlewicz, K.W. and Jachowicz R., 2011, Analysis of wet granulation process with plackett-burman design - case study, *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 68 (5), 725–733.

[61]. Montgomery, D.C., 2013, *Response surface methods and other approaches to process optimization*, Design and analysis of experiments, Chapter 11, 8th edition, John Wiley Sons, New York, USA.

[62]. Quinlan, K.R. and Lin, D.K.J., 2015, Run order considerations for Plackett and Burman designs, *Journal of Statistical Planning and Inference*, 165 (1), 56-62.

[63]. Plackett, R. L. and Burman, J. P., 1946, The design of optimum multifactorial experiments, *Biometrika*, 33 (4), 305-325.

[64]. John, P.W.M., 1996, Nesting plackett-burman designs, *Statistics and Probability Letters*, 27 (3), 221-223.

[65]. Magallanes, J. F. and Olivieri, A.C., 2010, The effect of factor interactions in Plackett–Burman experimental designs-comparison of Bayesian-Gibbs analysis and genetic algorithms, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 102 (1), 8-14.

[66]. Vanaja, K., and Shobha, Rani R. H., 2007, Design of experiments: concept and applications of Plackett-Burman design, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11 (12), 155-158.

[67]. Anand, A., Singh, G. and Saraf, S.A., 2018, Plackett–burman design as a tool for screening and process optimization of rivastigmine-loaded lipid nanocarriers, *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 24 (1), 1-23.

[68]. Khan, M. A., Sastry, S. V., Vaithiyalingam, S. R., Agarwal, V., Nazzal, S. and Reddy, I. K., 2000, Captopril gastrointestinal therapeutic system coated with cellulose acetate pseudolatex: evaluation of main effects of several formulation variables, *International Journal of Pharmaceutics*, 193 (2), 147-156.

[69]. Raafat, F., Ravikanth, K., Ramesh, D., Walter, X., Gregg, C. and Stephen W. H., 2012, Quality by design I: application of failure mode effect analysis (FMEA) and Plackett–Burman design of experiments in the identification of "main factors" in the formulation and process design space for roller-compacted ciprofloxacin hydrochloride immediate-release tablets, *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmaSciTech,* 13(4), 1243-1254.

[70]. Rahman, Z., Zidan, A. S., Habib, M. J. and Khan, M. A., 2010, Understanding the quality of protein loaded PLGA nanoparticles variability by Plackett-Burman design, *International Journal of Pharmaceutics*, 389 (1-2), 186-194.

[71]. Jin, S. J., Yoo, Y. H., Kim, M. S., Kim, J. S., Park, J. S. and Hwang, S. J., 2008, Paroxetine hydrochloride controlled release polyox matrix tablets: screening of formulation variables using Plackett-Burman screening design, *Archives of Pharmacal Research*, 31 (3), 399-405.

[72]. Lewis, G., Mathieu, D. and Phan-Tan-Luu, R., 2008, *Response surface methodology*, Pharmaceutical Experimental Design, Chapter 5, Marcel Dekker Inc., New York, 195-258.

[73]. Box, G. E. P. and Behnken, D. W. , 1960, Some new three level designs for the study of quantitative variables, *Technometrics*, 2 (4), 455-475.

[74]. Nguyen, N. and Borkowski, J.J., 2007, New 3-level response surface designs constructed from incomplete block designs, *Journal of Statistical Planning and Inference*, 138(1), 294-305.

[75]. Duan, L., Wang, X., Bourov, A., Peng, B. and Bu, P., 2011, In situ aberration measurement technique based on principal component analysis of aerial image, *Optics Express*, 19 (19), 18080-18090.

[76]. Ferreira, S. L. C., Bruns, R. E., Ferreira, H. S., Matos, G. D., David, J. M., Brandao, G. C., Silva, E.G.P., Portugala, L.A., Dos Reisca, P.S., Souza, A.S. and Dos Santos, V.N.L., 2007, Box-Behnken design: an alternative for the optimization of analytical methods. *Analytica Chimica Acta*, 597 (2), 179-186.

[77]. Zidan, A. S., Sammour, O. A., Hammad, M. A., Megrab, N. A., Habib, M. J. and Khan, M. A., 2007, Quality by design: understanding the formulation variables of a cyclosporine a self-nanoemulsified drug delivery systems by Box-Behnken design and desirability function, *International Journal of Pharmaceutics*, 332 (1-2), 55-63.

[78]. Lee, D.W., Marasini, N., Poudel, B.K., Kim, J.H., Cho, H.J., Moon, B.K., Choi, H.G., Yong, C.S. and Kim, J.O., 2014, Application of Box-Behnken design in the preparation and optimisation of fenofibrate-loaded self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS), *Journal of Microencapsulation*, 31(1), 31-40.

[79]. Ahsan, M.N., Verma, P.R.P., Singh, S.K., Yashpal, S. And Yashpal M., 2013, Formulation of rosuvastatin-loaded self-nanoemulsifying drug delivery system using Box-Behnken design, *Particulate Science and Technology*, 32(1), 46-60.

[80]. Ragonese, R., Macka, M., Hughes, J. and Petocz P., 2002, The use of the Box-Behnken experimental design in the optimization and robustness testing of a capillary electrophoresis method for the analysis of ethambutol hydrochloride in a pharmaceutical formulation, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,* 27(6), 995-1007

[81]. Guo, J., Hong, Z.W. and Fang, X.L., 2007, Optimization of epirubicin liposome formulation using box-behnken experimental design, *Journal of Medical Sciences*, 34 (6), 816-820.

[82]. Ali, B.E., Rabba, A.K., Fayed, M.H., El-Say, K.M., Anwer, M.K., Ansari, M.J., Al-Shdefat, R. and Gabr, G.A., 2016, Development and optimization of fluoxetine orally disintegrating tablets using Box-Behnken design, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(4), 667-677.

[83]. Kang, Z., Chen, Y., Xu, C., You, J., Qin, M. and Qin, Y., 2015, Optimization of pramipexole hydrochloride sustained-release tablets using Box-Behnken design and mechanism of in vitro drug release, *Journal of China Pharmaceutical University*,46(1), 66-72.

[84]. Roy, H. and Rahaman, S.A., 2018, Box-Behnken design for optimization of formulation variables for fast dissolving tablet of urapidil, *Asian Journal of Pharmaceutics*,12 (3), 946-954.

[85]. Malladi, M. and Jukanti, R., 2016, Formulation development and evaluation of a novel bi-dependent clarithromycin gastroretentive drug delivery system using Box–Behnken design, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 35(1-2),134–145.

[86]. Gannu, R., Yamsani, V.V., Yamsani, S.K., Palem, C.R. and Yamsani, M.R., 2009, Optimization of hydrogels for transdermal delivery of lisinopril by Box-Behnken statistical design, *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmaSciTech*, 10 (2), 505-514.

[87]. Kumar, P.M. and Ghosh, A., 2015, Development and evaluation of metronidazole loaded microsponge based gel for superficial surgical wound infections, *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* 30(1), 15–29.

[88]. Gabrielsson, J, Lindberg, N.O. and Pålsson, M., 2003, Multivariate methods in the development of a new tablet formulation, *Drug Development and Industrial Pharmacy,* 29(10), 1053–1075.

[89]. Gabrielsson, J, Lindberg, N.O. and Pålsson, M., 2004, Multivariate methods in the development of a new tablet formulation: optimization and validation, *Drug Development and Industrial Pharmacy,* 30(10), 1037–1049.

[90] Claycamp, H.G., Kona, R., Fahmy, R. and Hoag, S.W., 2016, Quality-by-design II: application of quantitative risk analysis to the formulation of ciprofloxacin tablets. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists,* 17(2),233–244.

[91]. Chavez, P.F., Lebrun, P., Sacre, P.Y., De Bleye, C., Netchacovitch, Cuypers, S., Mantanus, J., Motte, H., Schubert, M., Evrard, B., Hubert, P. and Ziemons, E., 2015, Optimization of a pharmaceutical tablet formulation based on a design space approach and using vibrational spectroscopy as PAT tool, *International Journal of Pharmaceutics*, 486 (1-2), 13–20.

[92]. Karatzas, A.A., Politis, S.N. and Rekkas, D.M., 2017, Development of rapidly dissolving pellets within the quality by design approach, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43 (5), 770-779.

[93]. Belotti, S., Rossi, A., Colombo, P. Bettini, R., Rekkas, D., Politis, S., Colombo, G., Balducci, A.G. and Buttini, F., 2014, Spray dried amikacin powder for inhalation in cystic fibrosis patients: a quality by design approach for product construction, *International Journal of Pharmaceutics*, 471(1-2), 507–515.

[94]. Belotti, S., Rossi, A., Colombo, P. Bettini, R., Rekkas, D., Politis, S., Colombo, G., Balducci, A.G. and Buttini, F., 2015, Spray-dried amikacin sulphate powder for inhalation in cystic fibrosis patients: the role of ethanol in particle formation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 93(1), 165–172.

[95]. Cilurzo, F., Minghetti, P., Gennari, C.G., Casiraghi, A., Selmin, F. and Montanari, L., 2014, Formulation study of a patch containing propranolol by design of experiments, *Drug Development and Industrial Pharmacy,* 40 (1), 17–22.

[96]. Patel, N., Jain, S., Madan, P. and Lin, S., 2016, Application of design of experiments for formulation development and mechanistic evaluation of iontophoretic tacrine hydrochloride delivery, *Drug Development and Industrial Pharmacy,* 42(11), 1894–1902.

[97]. De Mattos, C.B., Argenta, D.F., Melchiades, G. L., Cordeiro, M.N., Tonini, M.L., Moraes, M.H., Weber, T.B., Roman, S.S., Nunes, R.J., Teixeira, H.F., Steindel, M. and Koester, L.S., 2015, Nanoemulsions containing a synthetic chalcone as an alternative for treating cutaneous leshmaniasis: optimization using a full factorial design. *International Journal of Nanomedicine,* 10 (1), 5529–5542.

[98]. Sanchez-Lopeza, E., Egea, M.A., Cano, A., Espina, M., Calpena, A.C., Ettcheto, M., Camins, A., Souto, E.B., Silva, A.M. and García, M.L., 2016, PEGylated PLGA nanospheres optimized by design of experiments for ocular administration of dexibuprofen – in vitro, ex vivo and in vivo characterization, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 145(1), 241–250.

[99]. Achouri, D., Hornebecq, V., Piccerelle, P., Andrieu, V. and Sergent, M., 2015, Self-assembled liquid crystalline nanoparticles as an ophthalmic drug delivery system. Part I: influence of process parameters on their preparation studied by experimental design, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(1), 109–115.

[100]. Achouri, D., Sergent, M., Tonetto, A., Piccerelle, P., Andrieu, V. and Hornebecq, V., 2015, Self-assembled liquid crystalline nanoparticles as an ophthalmic drug delivery system. Part II: optimization of formulation variables using experimental design, *Drug Development and Industrial Pharmacy,* 41(3), 493–501.

[101]. Rahali, Y., Saulnier, P., Benoit, J.P. and Bensouda, Y., 2010, Incorporating vegetal oils in parenteral nutrition using lipid nanocapsules, *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* 20(6), 425–429.

[102]. Wurth, C., Demeule, B., Mahler, H.C. and Adler, M., 2016, Quality by design approaches to formulation robustness – an antibody case study, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(5), 1667–1675.

[103]. Maretti, E., Rustichelli, C., Romagnoli, M., Balducci, A.G., Buttini, F., Sacchetti F., Leo, E. and Iannuccelli, V, 2016, Solid Lipid Nanoparticle assemblies (SLNas) for an anti-TB inhalation treatment – a design of Experiments approach to investigate the influence of pre-freezing conditions on the powder respirability, *International Journal of Pharmaceuticals*, 511(1), 669–679.

[104]. Faulhammer, E., Fink, M., Llusa, M., Lawrence, S.M., Biserni, S., Calzolari, V. and Khinast, J.G., 2014, Low-dose capsule filling of inhalation products: critical material attributes and process parameters, *International Journal of Pharmaceutics*, 473(1-2), 617–626.

[105]. Shariare, M.H., De Matas, M., York, P. and Shao, Q., 2011, The impact of material attributes and process parameters on the micronisation of lactose monohydrate, *International Journal of Pharmaceutics*, 408(1-2), 58–66.

[106]. Pisano, R., Fissore, D., Barresi, A.A., Brayard, P., Chouvenc, P. and Woinet, B., 2013, Quality by design: optimization of a freeze-drying cycle via design space in case of heterogeneous drying behavior and influence of the freezing protocol, *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(1), 280–295.

[107]. Korhonen, K., Poikolainen, M., Korhonen, O., Ketolainen, J. and Laitinen, R., 2016, Systematic evaluation of a spraying method for preparing thin Eudragit drug films by design of experiments, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 35(1), 241–251.

[108]. Krishnaiah, Y.S., Xu, X., Rahman, Z., Yang, Y., Katragadda, U., Lionberger, R., Peters, J.R., Uhl, K. and Khan, M.A., 2014, Development of performance matrix for generic product equivalence of acyclovir topical creams, *International Journal of Pharmaceutics*, 475(1-2), 110–122.

[109]. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası, 2019, *Dünya İlaç Pazarı*, www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/32/dunya-ilac-pazari [Ziyaret Tarihi: 13 Temmuz 2019].

[110]. Evaluate Pharma, 2019, *World Preview 2019 Outlook To 2024*, 12th Edition.

[111]. Hadi, M.A., Rao, N.G.R., Rao, A.S., Shiva, G. and Akram, J.W., 2013, Impact of capsules as a carrier for multiple unit drug delivery and the importance of HPMC capsules, *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 6 (1), 34-43.

[112]. Industry Standard Research, 2017, *Oral Dosage Forms Market Overview and Outlook*, 2nd Edition, ISR Reports.

[113]. Sedo, K. and Kararli T., 2019, *2018 Global Drug Delivery & Formulation Report: Part 1 A Global Review*, https://drug-dev.com/global-report-2018-global-drug-delivery-formulation-report-part-1-a-global-review [Ziyaret Tarihi: 13 Temmuz 2019].

[114]. Neeraj, B., Abhishek K., Abhilash C., Rubia, C. and Rajni, B., 2014, A review on immediate release drug delivery system, *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 4 (1), 78-87.

[115]. Rout, S.K. and Kar, D.M., 2015, A brief review on modified release solid dosage form with special reference to design, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*, 2 (2), 25-40

[116]. Sandeep, N. and Gupta, M.M., 2013, Immediate drug release dosage form: a review, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3 (2), 155-161.

[117]. Sisodiya, M.H. and Saudagar, R.B., 2018, Review on immediate release drug delivery systems, W*orld Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7 (4), 539-561.

[118]. Bhaskar, R., Ola, M. and Bhamare, S. S., 2018, A review on formulation approaches in immediate release tablet, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 8 (3), 153-161.

[119]. Cowe, R.C., Sheskey, P., J. and Quinn, M. E., 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, United States.

[120]. Ahmed, J.A., 2015, A Review on Immediate release tablet dosage form, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*, 2 (3), 1-17.

[121]. Ölmez, S.S., Vural, İ., Şahin, S., Ertuğrul, A. ve Çapan, Y., 2010, Ağızda dağılabilen tabletler I: hazırlama teknolojileri, *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi,* 30 (2), 205-230.

[122]. Neha, D., Manjot, Neeraj, P., Manmohan, S., Kamal, V., Neeraj, S. and Neeraj B., 2017, Immediate release tablets : a review, W*orld Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6 (4), 595-611.

[123]. Kitazawa, S., Johno, I., Ito, Y., Teramura, S. and Okado, J.,1975, Effects of hardness on the disintegration time and the dissolution rate of uncoated caffeine tablets, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 27 (10), 765-770.

[124]. Committee for medicinal products for human use, 2016, Assessment report Exjade dispersible tablets, Procedure no: EMEA/H/C/000670/X/0043, European Medicines Agency.

[125]. Committee for medicinal products for human use, 2016, Assessment report Exjade film coated tablet, Procedure no: EMA/CHMP/107225/2016, European Medicines Agency.

[126]. Committee for medicinal products for human use, 2017, Assessment report Exjade granules, Procedure no: EMEA/H/C/000670/X/0054, European Medicines Agency.

[127]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2017*, Full prescribing information*, Reference ID: 3723516, FDA.

[128]. Ghosh, I. and Zhang, J., 2017, *Oral formulation of deferasirox*, European Patent Office, EP3124018A1.

[129]. Taher, A. T., Origa, F., Perrotta, S., Kouraklis, A., Ruffo, G. B., Kattamis, A., Goh, A., Cortoos, A., Huang, V., Weill, M., Herranz, R.M. and Porter, J. B., 2016, New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or MDS: results of the randomized, phase II E.C.L.I.P.S.E. study, *Blood*, 128 (22), 1285.

[130]. Taher, A. T., Origa, F., Perrotta, S., Kouraklis, A., Ruffo, G. B., Kattamis, A., Goh, A., Cortoos, A., Huang, V., Weill, M., Herranz, R.M. and Porter, J. B., 2018, Patient-reported outcomes from a randomized phase II study of the deferasirox film-coated tablet in patients with transfusion-dependent anemias, *Health Quality of Life Outcomes*, 216 (16), 1-12.

[131]. Aydınok, Y., 2014, Şelasyon Tedavisi, *Türk Hematoloji Derneği*, 4 (1), 154-167.

[132].Whetherall, D.J., 1998, Pathophysiology of Thalassemia, *Bailliere's Clinical Hematology*, 11 (1), 46-127.

[133]. Rachmilewitz, E.A, Giardina,P.J., 2011, How I Treat Thalassemia, *Blood*, 118 (13), 3479-3488.

[134]. Rund, D, Rachmilewitz, E., 2005, Beta-Thalassemi, *N Engl J Med.* 353 (11),1135-1146.

[135]. Ware, H.M., Kwiatkowski, J.L., 2013, Evaluation and Treatment Of Transfusional Iron Overload In Children, Pediatric Clinics of North America, 60 (6),1393-1406.

[136]. Al-Kuraishy, M.H. and Al-Gareeb, A., 2017, Comparison of deferasirox and deferoxamine effects on iron overload and immunological changes in patients with blood transfusion-dependent β-thalassemia, *Asian Journal of Transfusion Science*, 11 (1),13-17.

[137]. Committee for medicinal products for human use, 2006, *Exjade-Deferasirox Scientific Discussion*, European Medicines Agency.

[138]. O'Neil, M..J., 2006, *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, Merck and Co. Inc., New Jersey, USA, Page:483.

[139]. Ghosh, I. and Zhang, J., 2017, *Oral formulation of deferasirox*, European Patent Office, EP2964202A1.

[140]. Lattmann, R. and Pierre A., 1999, *Substituted 3,5-diphenyl-1,2,4-triazoles and their use as pharmaceutical metal chelators*, EP0914118B1.

[141]. Geena, M. and Madhukar, P.S., 2016, *Low dose pharmaceutical composition*, EP2994131A1.

[142]. Jana, P. and Katrin, R., 2013, *Oral dosage form of Deferasirox*, EP2590630B1.

[143]. Miller, D. A., Keen, J. M. and Kucera, S. U., 2016, *Improved formulations of deferasirox and methods of making the same*, WO2016205658.

[144]. Jianxıng, H., Jianmın S. and Baolian, L., 2016, *Preparation method and pharmaceutical preparation of deferasirox solid dispersion*, CN105853367A.

[145]. Ishikawa K., 1976, *Guide to Quality Control*, Asian Productivity Organization, Juse, Tokio.

[146]. Aydan, M. ve Kaya, S., 2017, Hata türü ve etkileri analizi (HTEA): üniversite hastanesinde bir uygulama, *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi* , 20 (4), 475-502.

[147]. Yılmaz B. S., 2000, Hata türü ve etki analizi, *Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 2 (4), 133-150.

[148]. Fahmy, R., Kona, R., Dandu, R., Xie, W., Claycamp, G. and Hoag, S.W., 2012, Quality by design I: Application of failure mode effect analysis (FMEA) and Plackett–Burman design of experiments in the identification of "main factors" in the formulation and process design space for roller-compacted ciprofloxacin hydrochloride immediate-release tablets, *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, 13 (4), 1243-1254.

[149]. Li, Z., Cho, B.R. and Melloy, B.J., 2013, Quality by design studies on multi-response pharmaceutical formulation modeling and optimization, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 8 (1), 28-44.

[150]. Ramanujam, R., Maiyar, M. L., Venkatesan, K. and Vasan, M., 2014, Multi-response optimization using anova and desirability function analysis: a case study in end milling of inconel alloy, *Journal of Engineering and Applied Sciences*, 9 (4), 457-463.

[151]. ICH expert working group, 2003, ICH harmonised tripartite guideline stability testing of new drug substance and products Q1A (R2), International Conference On Harmonisation.

[152]. Committee For Medicinal Products For Human Use, 2010, *Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98*, European Medicines Agency, London, England.

[153]. Council of Europe, 2010, *Particle size analysis by laser light diffraction*, European Pharmacopoeia 8th edition, Strasbourg, 2.9.31, 333-334.

[154]. European Medicine Agency, 2009, Note for evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on analytical sieving general chapter, *ICH Topic Q4B Annex 12 Analytical Sieving General Chapter*, EMEA/CHMP/ICH/730808/2009.

[155]. Council of Europe, 2010, *Bulk density and tapped density of powders*, European Pharmacopoeia 7th edition, Strasbourg, 2.9.34, 305-307.

[156]. The United States Pharmacopeial Convention, 2012, *Powder flow*, General information, United States Pharmacopeial Convention, United States, USP 35, 1174, 801-803.

[157]. Carr, R.L., 1965, Evaluating flow properties of solids, *Chemical Engineering*, 72, 163-168.

[158].Council of Europe, 2008, *Resistance to crushing of tablets*, European Pharmacopoeia 6th edition, Strasbourg, 2.9.8, 279.

[159].Council of Europe, 2005, *Uniformity of mass of single-dose preparations*, European Pharmacopoeia 5th edition, Strasbourg, 2.9.5, 233

[160].Council of Europe, 2005, *Friability of uncoated tablets*, European Pharmacopoeia 6th edition, Strasbourg, 2.9.7, 278-279.

[161].Council of Europe, 2005, *Disintegration of capsules and tablets*, European Pharmacopoeia 5th edition, Strasbourg, 2.9.1, 225-227.

[162]. Expert Committee, 2016, Characterization of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction, *Harmonization Stage 6*, 35 (3), 731.

[163]. Blomqvist, P., 2003, *Rikagu XRD-system instruction manual*, The Krishnan Group/Wilcox 132, University of Washington, United States.

[164]. Erbaş, M., Candal, C., Kılıç, Ö. ve Mutlu, C., 2016, Gıdaların nem sorpsiyon izotermlerinin belirlenmesi ve eşitliklerinin çözümü, *Gıda*, 41 (3), 171-178.

[165]. Burnett, D., Garcia, A. R., Naderi, M. and Acharya, M., 2015, *Moisture sorption properties of pharmaceutical materials studied by DVS*, Surface Measurement Systems, England.

[166]. Bucci, R., Magri, A.D. and Magri, A.L., 2000, Determination of diclofenac in pharmaceutical formulations, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 61 (2), 369-376.

[167]. Kodre, K.V., Attarde, S.R., Yendhe, P.R., Patil, R.Y. and Barge, V.U., 2014, Differential scanning calorimetry: A review, *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 3 (3), 11-22.

[168]. Council of Europe, 2008, *Water: Semi-micro determination*, European Pharmacopoeia 6th edition, Strasbourg, 2.5.12, 141.

[169]. Isengard, H.D., 2006, Karl Fischer titration, a selective method for determining water in food, *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*, 12 (1), 65-74.

[170]. Naresh, S., Bhawani, S. and Kumar, T.M., 2014, Ultra performance liquid chromatography, *Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences*, 3 (3), 84-94.

[171]. Council of Europe, 2008, *Uniformity of dosage forms*, European Pharmacopoeia 7th edition, Strasbourg, 2.9.40, 315-317.

[172]. Expert Committee, 2016, <711> Dissolution, *Fourth Interim Revision Announcement*, 33 (4), 1-15.

[173]. Ruth, E.S., Gray, V., Dorantes, A., Gold, L. and Pham, L., 2015, Scientific and regulatory standards for assessing product performance using the similarity factor f_2, *Journal of American Association of Pharmaceutical Scientists*, 17 (2), 301-306.

[174]. Shah, V.P., Tsong, Y., Sathe, P. and Liu, J., 1998, In-vitro dissolution profile comparison- Statistics and analysis of the similarity factor f_2, *Pharmaceutical Research*, 15 (6), 889-896.

[175]. Food and Drug Administration, 1997, *Guidance for industry dissolution testing for immediate release solid oral dosage forms*, Center for Drug Evaluation and Research, United States.

[176]. Swami, R., Singh, G., Bhasin, P. and Dureja, H., 2011, In vitro dissolution profile comparison: a tool for biowaivers based on BCS, *Journal of Pharmaceutical Research*, 10 (2), 73-76.

[177]. ICH expert working group, 2006, ICH harmonised tripartite guideline impurities in new drug products Q3B (R2), International Conference On Harmonisation.

[178]. Sun, C.C., Hou, H., Gao, P., Ma, C., Medina, C. and Alvarez, F.J., 2009, Development of a high drug load tablet formulation based on assessment of powder manufacturability: moving towards quality by design, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98 (1), 239-247.

[179]. Vogt, M., Kunath, K. and Dressman, J.B., 2008, Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, cogrinding and spray-drying: comparison with commercial preparations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68, 283–288.

[180]. Liversidge, G.G. and Cundy, K.C., 1995, Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs: I. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs, *International Journal of Pharmaceutics*, 125 (1), 91–97.

[181]. Voelker, M. and Hammer, M., 2012, Dissolution and pharmacokinetics of a novel micronized aspirin formulation, *Inflammopharmacology*, 442 (1), 74-85.

[182]. Han,Xi., Ghoroi, C. and Dave, R., 2013, Dry coating of micronized API powders for improved dissolution of directly compacted tablets with high drug loading, *International Journal of Pharmaceutics*, 442 (1), 74-85.

[183]. Thomas, J.V., 2015, *Evaluation and study on the adhesion of powder onto punch faces during tablet compaction*, Master of Science, Materials Engineering, Drexel University.

[184]. Saniocki, I., 2014, *New Insights into Tablet Sticking: Characterization and Quantification of Sticking to Punch Surfaces During Tablet Manufacture by Direct Compaction*, Doctor of Philosophy, Naturel Sciences, Hamburg University.

[185]. Committee For Medicinal Products For Human Use, 2017, *Reflection paper on the dissolution specification for 6 generic oral immediate release products EMA/CHMP/CVMP/QWP/336031/2017*, European Medicines Agency, London, England.

[186]. Augsburger, L.L. and Hoag, S.W., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 2008, *Pharmaceutical Granulation Processes, Mechanism, and the Use of Binders*, Cantor, S.L., Augsburger, L.L. and Hoag, S.W., Chapter 8, CRC Press, New York, USA, 261-301.

[187]. Bashir, A., Abdel-Hamid, S., Badawi, A. and Geneidi, A.S., 2019, Enhancing dissolution of artesunate from immediate release tablets using a green granulation technique, *Archives of Pharmaceutical Sciences Ain Shams University*, 3 (1), 55-77.

[188]. Chowdary, K.P.R. and Prakasa, R.K.S., 2012, Formulation development of etoricoxib tablets employing hp β cyclodextrin- poloxamer 407- pvp k30: a factorial study, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5 (1), 161-164.

[189]. Kaul, G., Huang, J., Chatlapalli, R., Ghosh, K. and Nagi, A., 2011, Quality-by-design case study: investigation of the role of poloxamer in immediate-release tablets by experimental design and multivariate data analysis, *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech* , 12 (4), 1064-1076.

[190]. Vanaja, K. and Rani R.H.S., 2007, Design of experiments: concept and applications of Plackett Burman design, *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 24 (1), 1-23.

[191]. Valentine, P., 2012, Using the Plackett-Burman family of designed experiments for troubleshooting process controls, *Metal Finishing* , 110 (1), 16-21.

[192]. Shah, V.P., Gurbarg, M., Noory, A., Dighe, S. and Skelly, J.P., 1991, Influence of higher rates of agitation on release patterns of immediate-release drug products, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81 (6), 500-503.

[193]. Kolla, S.B., Vallabhaneni1, M. R., Puttagunta, S.B. and Venkata, M.S., 2019, Design of experiments approach to discriminatory dissolution method development of poorly soluble drug in immediate release dosage form, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 53 (1), 435-445.

[194]. Qiu, Y., 2015, *Dissolution Mechanisms: Theoretical and Experimental Investigations*, Philosophy Degree, Pharmacy, The University of Iowa.

[195]. Shekunov, B. and Montgomery, E.R., 2016, Theoretical analysis of drug dissolution: I. solubility and intrinsic dissolution rate, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(1), 2685-2697.

[196]. Liua, L.X., Marzianob, I., Benthamb, A.C., Litsterc, J.D., Whitea, E.T., Howesa, T., 2008, Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders, *International Journal of Pharmaceutics*, 361 (1), 109-117.

[197]. Aulton, M.E., Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, 2002, *Particle Science and Powder Technology*, Staniforth, J., Part Two, Churchill Livingstone, London, United Kingdom, 197-210.

[198]. Han, J. K., Shin, B. S. and Choi, D.H., 2019, Comprehensive study of intermediate and critical quality attributes for process control of high-shear wet granulation using multivariate analysis and the quality by design approach, *Pharmaceutics*, 252 (11), 1-25.

[199]. Qiu, Y., Chen and Y., Porter, W.R., Developing solid oral dosage forms pharmaceutical theory and practice, 2009, *Process Development and Scale-up of Wet Granulation by the High Shear Process*, Liu, L., Levin, M. and Sheskey, P., Chapter 29, Academic Press, New York, USA, 667-699.

[200]. Sadeghi, F., Mosaffa, F. and Garekani, H. A., 2007, Effect of particle size, compaction force and presence of Aerosil 200 on the properties of matrices prepared from physical mixture of propranolol hydrochloride and Eudragit RS or RL, *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 10 (3), 197-205.

[201]. Katewongsa, P. and Phaechamud, T., 2012, Cetirizine dihydrochloride tablets comprising two different lubricants with highly loaded colloidal silicon dioxide, *Journal of Metals, Materials and Minerals*, 22 (2), 13-18.

[202]. Pingalia,K., Mendeza, R., Lewisa, D., Michniak-Kohnb, B., Cuitinoc, A., and Muzzio, F., 2011, Mixing order of glidant and lubricant – Influence on powder and tablet properties, *International Journal of Pharmaceuticals*, 409 (0), 269-277.

[203]. Pingali, K., Mendez, R., Lewis, D., Michniak-Kohn, B., Cuitino, A. and Muzzio, F., 2010, Evaluation of strain-induced hydrophobicity of pharmaceutical blends and its effect on drug release rate under multiple compression conditions, *Drug Development and Industrial Pharmacy* , 37 (4), 428-435.

[204]. Rojas, J., Guisao, S. and Ruge, V., 2012, Functional assessment of four types of disintegrants and their effect on the spironolactone release properties, *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 13 (4), 1054-1062.

[205]. Narang, A.S. and Badaway, S.I.F., Handbook of pharmaceutical wet granulation: Theory and practice in a quality by design paradigm, 2019, *Material Attributes and Their Impact on Wet Granulation Process Performance*, Hiremath, P., Nuguru K. and Agrahari, V., Part2, Chapter 8, Academic Press, London, United Kingdom, 263-315.

[206]. Censi, R. and Martino, P. D., 2015, Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs, *Molecules*, 20 (1), 18759-18776.

[207]. Airaksinen, S., Karjalainen, M., Shevchenko, A., Westermarck, S., Leppanen, E., Rantanen, J. and Yliruusi1, J., 2005, Role of water in the physical stability of solid dosage formulations, *Journal of Pharmaceutical Sciences,*, 94 (10), 2147–2165.

[208]. Hilfiker, R., Polymorphism In The Pharmaceutical Industry, 2019, *Physical Characterization of Hygroscopicity In Pharmaceutical Solids*, Susan, M., Newman, R. and Newman A.W., Chapter 9, Wiley-VCH, Germany, 235-256.

[209]. Sacchetti, M., Teerakapibal, R., Kim, K. and Elder, E. J., 2016, Role of water sorption in tablet crushing strength, disintegration and dissolution, *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, 18 (6), 2214-2226.

[210]. Juarez-Enriquez, E., Olivas, G.I., Zamudio-Flores, P.B., Ortega-Rivas E, Perez-Vega, S. and Sepulveda, D.R., 2017, Effect of water content on the flowability of hygroscopic powders, *Journal of Food Engineering*, 205 (1), 12-17.

[211]. Chattoraj, S., Daugherity , P., McDermott, T., Olsofsky, A., Roth, W. J. and Tobyn, M., 2018, Sticking and picking in pharmaceutical tablet compression: An IQ consortium review, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107 (9), 1-16.

[212]. Ahuja, S. and Alsante, K.M., Handbook of isolation and characterization of impurities in pharmaceuticals, 2003, *Impurities in Drug Products*, Waterman, K. C., Adam, R.C. and Hong, J., Chapter 4, California, United States, 75-85.

[213]. Bley, O., Siepmann, J. and Bodmeier, R., 2007, Characterization of moisture-protective polymer coatings using differential scanning calorimetry and dynamic vapor sorption, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98 (2), 651-664.

[214]. Jain, S.P., Singh, P. P., Javeer, S. and Amin, P.D., 2010, Use of plackett–burman statistical design to study effect of formulation variables on the release of drug from hot melt sustained release extrudates, *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, 11 (2), 936-944.

[215]. Shah, S. R., Parikh, R. H., Chavda, J. R. and Sheth, N. R., 2013, Application of Plackett–Burman screening design for preparing glibenclamide nanoparticles for dissolution enhancement, *Powder Technology*, 235 (1), 405-411.

[216]. Mehta, D.M., Dave, D.J., Dadhaniya, D.V., Shelat, P.K., Parejiya, P.B. and Barot B.S., 2014, Application of Box-Behnken design to formulate and optimize multipolymeric fast dissolving film of rizatriptan benzoate, *Asian Journal of Pharmaceutics*, 8 (1), 35-42.

[217]. Maulvi, F.A., Boda,,A.M., Desai, A.R., Choksi, H.H., Ranch, K.M. and Shah, D.O., 2015, Application of Box-Behnken design in optimization of ibuprofen ternary solid dispersion, *Journal of Pharmacy and Applied Sciences*, 2 (2), 11-19.

[218]. Ghosh, A., Bose, A., Bhaumik, U., Mandal, U., Gowda, K. V. and Pal, T.K., 2008, Application of response surface methodology in the formulation of sustained release matrix tablets of metformin hydrochloride, *Asian Journal of Chemistry*, 20 (7), 5541-5556.

[219]. Lee, Y., Kim, M., Park, M. and Han, K., 2012, Quality by design: Understanding the formulation variables and optimization of metformin hydrochloride 750 mg sustained release tablet by Box–Behnken design, *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 42 (4), 213-220.

[220]. Tak, J. W., Gupta, B., Thapa, R.J., Woo, K. B., Kim, S.Y., Go, T.G., Choi, Y., Choi, J. Y., Jeong, J., Choi, H., Yong, C. S. and Kim, J. O., 2017, Preparation and optimization of immediate release/sustained release bilayered tablets of loxoprofen using Box–Behnken design, *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, 18 (4), 1125-1134.

[221]. Elbary, A. A., Aboelwafa, A.A., and Sharabi, I. M., 2011, Once daily, high-dose mesalazine controlled-release tablet for colonic delivery: optimization of formulation variables using Box–Behnken design, *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, 12 (4), 1454-1464.

7 ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Melik Buğra Doğru
Doğum Yeri	Şişli
Doğum Tarihi	01.01.1985
Uyruğu	☑ T.C. ❒ Diğer:
Telefon	05496800228
E-Posta Adresi	bugradogru@yahoo.com
Web Adresi	-



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Kimya Mühendisliği
Mezuniyet Yılı	2008

Yüksek Lisans	
Üniversite	Dortmund Teknik Üniversitesi
Enstitü Adı	Biyokimya ve Kimya Mühendisliği
Anabilim Dalı	Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Programı	Proses Sistem Mühendisliği

Makale ve Bildiriler
Finkler T., Dogru M.B., Lucia, S. and Engell, S., 2012, Optimizing control of semi-batch polymerization reactors, *2nd International Conference on Advances in Control and Optimization of Dynamical Systems.* Finkler T., Dogru M.B., Lucia, S. and Engell, S., 2013, Simple control scheme for batch time minimization of exothermic semi-batch polymerizations, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 52 (17), 5906-5920. Dogru, M.B., Farsi, F., Dude, U.K., Reddy, S.A., Akdağ, K. and Evin, H., 2016, A gel formulation comprising analgesic and anesthesic agents, Patent No: EP3097907B1. Dogru, M.B. and Dude, U.K., 2017, Preparation of a solid pharmaceutical composition comprising Rivaroxaban and production thereof, Patent No: EP3505160A1.