ECZ. ESHER ÖZÇELİK

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2014

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .

↓

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ; Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

KETİAPİN FUMARAT ETKİN MADDESİNİ İÇEREN UZATILMIŞ SALIMLI TABLET FORMÜLASYONLARININ YAPAY SİNİR AĞLARI İLE TASARIMI

ECZ.ESHER ÖZÇELİK

DANIŞMAN
PROF.DR.YILDIZ ÖZSOY

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANA BİLİM DALI
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2014

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Farmasötik Teknoloji Programında Esher Özçelik tarafından hazırlanan "Ketiapin Fumarat Etkin Maddesini İçeren Uzatılmış Salımlı Tablet Formülasyonlarının Yapay Sinir Ağları ile Tasarımı" başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

20 / 5 / 2014

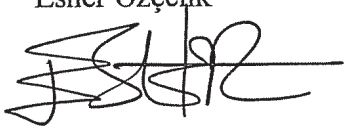
Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)	İmzası
1.Prof.Dr. Yıldız Özsoy İ.Ü. Ecz. Fak. Farm.Tek. ABD	
2.Prof.Dr. Ahmet Oğul Araman İ.Ü. Ecz. Fak.Farm.Tek. ABD	
3.Doç. Dr. Erdal Cevher İ.Ü. Ecz. Fak. Farm.Tek. ABD	
4.Doç.Dr. Sevgi Güngör İ.Ü. Ecz. Fak. Farm. Tek. ABD	
5.Doç.Dr. Oya Kerimoğlu M.Ü. Ecz. Fak. Farm. Tek. ABD	

BEYAN

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

Esher Özçelik



İTHAF

Sevgili eşim Muhittin Özçelik, çocuklarım Mehmet Kaan ve Ezgi Çağıl'a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Araştırmanın planlanmasından sonuçlanmasına kadar olan her aşamada bilimsel doğrularını bütün içtenliği ve ciddiyetiyle paylaşan, deneyimlerini her zaman aktaran, akademik olarak yetişmemde önemli düzeyde katkısı olan sabrı, güler yüzü ve hoş görüsüyle her zaman yanımda olan danışmanım ve sevgili hocam Sn. Prof. Dr. Yıldız Özsoy'a teşekkür ederim.

Bu kadar yıldan sonra bana güvenip fırsat vererek İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin kapılarını açan Farmasötik Teknoloji ABD Başkanı Sn. Prof. Dr. Ahmet Araman'a teşekkür ederim.

Bütün çalışma süresince her soruda ve zorlukta sabırla bana yol arkadaşlığı yapan canım arkadaşım Uzm. Ecz. Burcu Mesut'a teşekkür ederim.

Analitik ve invitro çalışmaların hepsinde kendi yoğunluklarına rağmen laboratuvarlarının imkanlarını kullanıma açan ve hiçbir desteği esirgemeyen Generica İlaç San. ve Tic. A.Ş Yönetim Kurulu Başkanı Sayın Hıfzı Alp Karaağaç'a, o dönemde Ar-ge müdürü olan Sayın Yaşar Erdoğan'a ve başta Ar-ge Uzmanı Sayın Uygar Arslan olmak üzere tüm güler yüzlü Ar-ge çalışanlarına teşekkür ederim.

Nöro-bulanık mantık, ANN ve GEP konusunda edindiği tecrübeyi benimle paylaşan ve programı kullanmama müsaade eden Sn. Dr. Ecz. N. Buket Aksu'ya teşekkür ederim.

Farmasötik Teknoloji ABD'da bana güler yüzle yakın ilgi gösteren Doç. Dr. Sevgi Güngör ve Doç. Dr. Erdal Cevher'e ayrıca araştırma laboratuvarındaki bütün asistan ve görevli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her zaman anlayış ve sevgiyle yaklaşan, eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteğini sürekli hissettiren sevgili eşim Muhittin Özçelik'e ve çalışmam süresince kendileriyle yeterince ilgilenemediğim dünya güzeli çocuklarım Mehmet Kaan ve Ezgi Çağıl'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje no: 26586

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ X
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ XV
ÖZET ..... XVİ
ABSTRACT ..... XVİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Ketiapin Fumarat Hakkında Genel Bilgiler 3
2.1.1. Titrimetrik Miktar Tayini Yöntemi: 6
2.1.2. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yöntemi: 6
2.1.3. Likit Kromatografisi Metodu: 7
2.1.4. Kapiler Elektroforez Metodu: 8
2.2. Türkiye Piyasasında Bulunan Farmasötik Dozaj Şekilleri, Dozu ve Üretici Firmaları 8
2.3. Ketiapin Fumarat İçeren Tablet Formülasyonu Çalışmalarına Örnekler 8
2.4. Çalışmada Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Genel Bilgiler 9
2.5. Tabletler Hakkında Genel Bilgiler 13
2.7.Granüller 16
2.8.Tablet Makineleri 19
2.6. Uzatılmış Salım Sistemleri Hakkında Genel Bilgiler 22
2.7. Uzatılmış Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler 24
2.8. Yapay Sinir Ağları 26
2.9. Yapay Sinir Ağlarının Farmasötik Çalışmalarda Kullanılmasına Ait Örnekler 32
2.10. Yeni ICH Klavuzları 39
2.10.1. ICH Q8(R2) 39

2.10.2. ICH Q9 40
2.10.2.1. Genel Kalite Risk yönetimi 41
2.10.3. ICH Q10 41
2.10.4. ICH Q11- Drug Substance 42
2.11. Tasarımda Kalite (QbD, Quality by Design) 42
2.12. Patent Araştırılması İle İlgili Genel Bilgiler 44
3. GEREÇ VE YÖNTEM 49
3.1. Ön Formülasyon Çalışmaları 51
3.2. Çözünme Hızı Testi ve Miktar Tayininde Kullanılan Analitik Metota Ait Validasyon 54
3.2.1. Özgünlük 54
3.2.2. Doğrusallık 54
3.2.3. Kesinlik 56
Tekrar üretilebilirlik: 56
3.2.4. Doğruluk 56
3.2.5. Aralık 57
3.2.6. Sağlamlık 57
3.2.7. Çözelti Stabilitesi 57
3.3. Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması 58
3.3.1. Kısa Üretim Metodu 60
3.4. Hazırlanan Tabletlerin Kontrolleri 61
3.4.1. Ortalama Ağırlık 61
3.4.2. Çap ve Yükseklik 61
3.4.3. Kırılma Kuvveti (Sertlik) Tayini 62
3.4.4. % Ufalanabilirlik (Friabilite) Tayini 62
3.4.5. Çözünme Hızı Testi 62
3.4.6. Miktar Tayini 63
3.5. Çözeltilerin Hazırlanması 63
3.5.1. pH 1,2 tamponu (0,1 N HCl) hazırlanması 63
3.5.2. pH 4,5 tamponu hazırlanması 63
3.5.3. pH 6,8 tamponu hazırlanması 63
3.5.4. Mobil fazın hazırlanması 63
3.6. Analitik yöntem 64

3.7. Verilerin Yapay Sinir Ağları ile Değerlendirilmesi....64
3.7.1. FormRules Programı ile Verilerin Değerlendirilmesi....64
3.7.1.1. Verilere Yönelik Eğitim....65
3.7.1.2. Bulanık Mantıkla Kullanılan Setler....65
3.7.1.3. Eğitim Sonuçlarının İncelenmesi....66
3.7.1.4. Tablolar....66
3.7.1.5. Grafik....66
3.7.1.6. Değerlendirme....67
3.7.2. INForm Programı İle Verilerin Değerlendirilmesi....68
3.7.2.1. Programın Tanımı....68
3.7.2.2. Veri Hazırlama ve İlk Analiz....70
3.7.2.3. Eğitim Bölümü....71
3.7.2.4. Danışma bölümü....72
3.7.2.5. Parametreler....73
3.7.2.6. Test verilerinin düzenlenmesi....73
3.7.2.7. Eğitimin gelişimini izleme....75
3.7.2.8. Eğitim günlükleri....75
3.7.2.9. Modeli kullanma....75
3.7.3. Genetik Algoritma (INForm V.4 GEP) Programı ile Verilerin Değerlendirilmesi....76
3.8. Optimize Formülasyonun Farklı pH Ortamlarındaki Çözünme Hızı Çalışması....77
4. BULGULAR....78
4.1. Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular....78
4.2. Analitik Metot Validasyon Çalışmasına Ait Bulgular....78
4.2.1. Özgünlük....78
4.2.2. Doğrusallık....79
4.2.3. Sistem Kesinliği....80
Analiz yönteminde tarif edildiği şekilde %100'lük standart çözeltisi hazırlandı ve peş peşe HPLC sistemine enjeksiyon verildi. Sonuçlar Tablo 4-4 de görülmektedir. 80
4.2.3.1. Sistem uygunluğu....80
4.2.4. Doğruluk (Accuracy) : 81
4.2.5. Uygulama Aralığı (Range)....82
4.2.6. Kesinlik (Presicion)....83

4.2.6.1. Tekrarlanabilirlik (Repeatability) : 83
4.2.6.2. Ortam Kesinliği (Intermediate Precision) 84
4.2.7. Sağlamlık-Yöntem stabilitesi (Robustness) 84
4.2.7.1. Akış Hızı : 1.5 ml/dk (± % 10) 84
4.2.7.2. Kolon Sıcaklığı : 25°C (±5°C) 85
4.2.8. Çözelti Stabilitesi: 86
4.3. Bitmiş Ürünlere Uygulanan Fiziksel ve Kimyasal Testlere Ait Bulgular 86
4.3.1. Ortalama ağırlık bulguları 86
4.3.2. Çap ve kalınlık bulguları 87
4.3.3. Kırılma kuvvveti (sertlik) testi bulguları 88
4.3.4. % Ufalanabilirlik testi bulguları 88
4.3.5. Miktar Tayini Bulguları 89
4.3.6. Çözünme hızı testi bulguları 90
4.4. Verilerin Yapay Sinir Ağları Kullanılarak Değerlendirilmesine Ait Bulgular 97
4.4.1. FormRules Programı Kullanılarak Verilerin Değerlendirilmesi 97
4.4.1.1. FormRules SRM (Yapısal Riski En Aza İndirgeme) Programını Kullanarak Elde Edilen Bulgular 100
4.4.2. INForm V.4 ANN Programı İle Elde Edilen Bulgular 105
4.4.3. INForm V.4 GEP Programı İle Elde Edilen Bulgular 110
4.5. Hazırlanan Tablet Formülasyonlarına Ait Referans Ürünle Mukayeseli Bulgular 114
4.6. INForm V.4 ANN Programı Tarafından Önerilen Optimum Formülasyona (F13) Ait Bulgular 118
4.6.1. INForm V.4 ANN tarafından Önerilen Optimum Formülasyonla (F13) Farklı pH'lardaki Çözünme Hızı Çalışmasına Ait Bulgular 119
5. TARTIŞMA 124
KAYNAKLAR 133
FORMLAR 150
PATENT HAKKI İZNİ 151
TELİF HAKKI İZNİ 152
ÖZGEÇMİŞ 153

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Ketiapin fumaratın piyasadaki farmasötik dozaj şekilleri ve firmaları 8
Tablo 2-2: Polimerler ve örnekleri 25
Tablo 2-3: Patent başvurularının yayınlandığı ücretsiz internet siteleri 45
Tablo 2-4: Ketiapin fumaratla ilgili patentler, numaraları ve koruduğu alanlar 46
Tablo 3-1: Ön formülasyon çalışmalarına ait birim formüller 51
Tablo 3-2: Ketiapin fumarat plasebo formülasyonları 57
Tablo 3-3: Çalışmamızdaki kritik kalite özellikleri ile kalite hedef ürün profili özellikleri üzerine etkili olan kritik proses parametreleri 59
Tablo 3-4: Ketiapin fumarat içeren tabletlerin birim formülleri 61
Tablo 3-5: Ketiapin içeren formüllerin polimer miktarları ve elek boyutları 61
Tablo 4-1: Hazırlanan ön formülasyonlara ait numunelerin zamana karşı çözünme hızı sonuçları 78
Tablo 4-2: Ketiapin fumarat özgünlük testi bulguları 79
Tablo 4-3: Doğrusallıkta Konsantrasyon (mg/ml)/Etkin madde alanları ortalaması 80
Tablo 4-4: Metota ait sistem tekrarlanabilirliği bulguları 80
Tablo 4-5: Metota ait sistem uygunluğu bulguları 81
Tablo 4-6: Ksantan zamklı formülasyondan elde edilen doğruluk çalışmasına ait bulgular 81
Tablo 4-7: Karbopol 974P'li formülasyondan elde edilen doğruluk çalışmasına ait bulgular 82
Tablo 4-8: Metota ait uygulama aralığı bulguları 82
Tablo 4-9: Ksantan zamklı formülasyona ait tekrarlanabilirlik bulguları 83
Tablo 4-10: Karbopol 974P'li formülasyona ait tekrarlanabilirlik bulguları 83
Tablo 4-11: Ksantan zamklı formülasyona ait ortam kesinliği bulguları 84
Tablo 4-12: Karbopol 974P'li formülasyona ait ortam kesinliği bulguları 84
Tablo 4-13: Ksantan zamklı formülasyon için akış hızı değişiminin etkisini gösteren bulgular 85
Tablo 4-14: Karbopol 974P'li formülasyon için akış hızı değişiminin etkisini gösteren bulgular 85

Tablo 4-15: Ksantan zamklı formülasyon için sıcaklık değişiminin etkisini gösteren bulgular 85
Tablo 4-16: Karbopol 974P'li formülasyon için sıcaklık değişiminin etkisini gösteren bulgular 86
Tablo 4-17: Ksantan zamklı formülasyon için çözelti stabilitesini gösteren bulgular .. 86
Tablo 4-18: Karbopol 974P'li formülasyon için çözelti stabilitesini gösteren bulgular 86
Tablo 4-19: Ksantan zamkı serilerine ait ortalama ağırlık bulguları (n=10) 87
Tablo 4-20: Karbopol 974P serilerine ait ortalama ağırlık bulguları (n=10)..... 87
Tablo 4-21: Ksantan zamkı serilerine ait çap ve kalınlık bulguları (n=10) 87
Tablo 4-22: Karbopol 974P serilerine ait çap ve kalınlık bulguları (n=10)..... 87
Tablo 4-23: Ksantan zamkı serilerine ait ortalama sertlik bulguları (n=10)..... 88
Tablo 4-24: Karbopol 974P serilerine ait ortalama sertlik bulguları (n=10) 88
Tablo 4-25: Ksantan zamkı serilerine ait % ufalanabilirlik bulguları (n=10)..... 88
Tablo 4-26: Karbopol 974P serilerine ait % ufalanabilirlik bulguları (n=10) 89
Tablo 4-27: Ksantan zamklı formülasyonların miktar tayini bulguları 89
Tablo 4-28: Karbopol 974P'li formülasyonların miktar tayini bulguları 89
Tablo 4-29: 0,1 N HCl de referans ürüne (solda) ve F1 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6) 90
Tablo 4-30: 0,1 N HCl de F2 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)... 91
Tablo 4-31: 0,1 N HCl'de F3 (solda) ve F4 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6) 92
Tablo 4-32: 0,1 N HCl'de F5 (solda) ve F6 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6) 93
Tablo 4-33: 0,1 N HCl'de F7 (solda) ve F8 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6) 94
Tablo 4-34: 0,1 N HCl'de F9 (solda) ve F10 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6) 95
Tablo 4-35: 0,1 N HCl'de F11 (solda) ve F12 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6) 96
Tablo 4-36: FormRules çalışma şartları..... 97
Tablo 4-37: FormRules programını eğitmek amacıyla, çalışmamızdaki girdi (CQA/CPP) ve çıktı olarak kullanılan bütün değerler 99

Tablo 4-38: FormRules programı SRM model seçim türevindeki kurallar, bağımlı değişkenler ve diğer sonuçlar 100
Tablo 4-39: FormRules programı SRM model seçim türevinde % benzerlik değerleri 105
Tablo 4-40: Girdi ve çıktı bilgilerinin INForm ANN programında değerlendirmesi sonucu elde edilen r^2 değerleri 107
Tablo 4-41: INForm V.4 ANN'den elde edilen % benzerlik bulguları 108
Tablo 4-42: Girdi ve çıktı bilgilerinin INForm GEP programında değerlendirilmesi sonucu elde edilen r^2 değerleri 110
Tablo 4-43: GEP modelleri 111
Tablo 4-44: INForm V.4 GEP programından elde edilen % benzerlik bulguları 112
Tablo 4-45: 0,1 N HCl de referans ürüne (solda) ve F1 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6) 115
Tablo 4-46: pH 4,5 tamponunda F1(solda) ve referans ürünün (sağda) çözünme hızı testi bulguları, (n=3) 116
Tablo 4-47: pH 6,8 tamponunda F1(solda) ve referans ürünün (sağda) çözünme hızı testi bulguları (n=3) 117
Tablo 4-48: F1 formülasyonunun referans ürün ile farklı pH larda karşılaştırılması sonucu f2 benzeşim değerleri 118
Tablo 4-49: Optimize F13 formülasyonunun içeriği 118
Tablo 4-50: Optimize formülasyonla (F13) basılan tabletlerin fiziksel özelliklerine ait bulgular 119
Tablo 4-51: pH 1,2 de F13 formülasyonuna (solda) ve referans ürüne (sağda) ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6) 120
Tablo 4-52: pH 4,5'de F13 formülasyonuna(solda) ve referans ürüne (sağda) ait çözünme hızı testi bulguları, (n=5) 121
Tablo 4-53: pH 6,8'de F13 formülasyonuna (solda) referans ürüne (sağda) ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6) 122
Tablo 4-54: F13 ile referans ürünün farklı ortamlarda karşılaştırılması sonucu elde edilen f2 benzeşim faktörü değerleri 123

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Ketiapin fumaratın kimyasal açık formülü 3
Şekil 2-2: A: Hemen, B: Uzatılmış, C: Modifiye, D: Geciktirilmiş salımlı preparatlardaki zamana karşı plazma ilaç seviyesi profilleri 23
Şekil 2-3: Akson ve sinapsları ile örnek bir sinir ağı 26
Şekil 2-4: Tek katlı yapay sinir ağının yapısı 28
Şekil 3-1: Üretim akış şeması 53
Şekil 3-2: Çalışmamızdaki kritik kalite özellikleri ve bunlara bağlı hedef ürün profili özelliklerinin kılçık modelinde incelenmesi 59
Şekil 3-3: Girdiler, saklı katmanlar ve çıktılarıyla örnek bir yapay ağ görüntüsü 64
Şekil 3-4: İki kuralın oluşturduğu 5 katlı nöral ağ örneği 65
Şekil 3-5: 30. dakika ve 5. saatteki % çözünme değerlerinin etkilendiği kritik kalite özellikleri ve etkilenme dereceleri 67
Şekil 3-6: İçerik maddeleri ve fiziksel /kimyasal özelliklere göre değerlendirme yapan FormRules ekranı 68
Şekil 3-7: INForm programının çalışmasındaki optimizasyon sirkülasyonu 69
Şekil 3-8: INFormda verilerin girildiği ekran görüntüsü 70
Şekil 3-9: INFormda bütün değişkenlerin girdi ve çıktılar olarak oluşturulduğu ekran görüntüsü 71
Şekil 3-10: INForm programında verilerin eğitim ekranı görüntüsü 72
Şekil 3-11: INForm programında çalışmamızdaki minimum ve maksimum değerler ile arzu edilen fonksiyon ekran görüntüsü 74
Şekil 3-12: INFormda üç boyutlu grafiklerdeki eksenlerin oluşturulduğu ekran görüntüsü 76
Şekil 3-13: Genetik algoritma ve nöral ağın formülasyon modellemesi ve optimizasyonda bir arada kullanımının şematik gösterimi 77
Şekil 4-1: Ketiapin fumaratın ksantan zamklı numune çözeltisine ait örnek HPLC kromatogramı 79
Şekil 4-2: Doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğri grafiği 80
Şekil 4-3: F1, F2 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili 91
Şekil 4-4: F3, F4 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili 92
Şekil 4-5: F5, F6 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili 93

Şekil 4-6: F7, F8 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili..... 94
Şekil 4-7: F9, F10 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili..... 95
Şekil 4-8: F11, F12 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili..... 96
Şekil 4-9: FormRules SRM programından elde edilen bazı üç boyutlu grafik örnekleri 104
Şekil 4-10: INForm ANN model eğitim parametreleri..... 106
Şekil 4-11: INForm V.4 ANN programının önerdiği optimum formülü gösteren ekran görüntüsü 108
Şekil 4-12: INForm ANN programından elde edilen bazı üç boyutlu grafik örnekleri 109
Şekil 4-13: INForm GEP programının önerdiği optimum formülü gösterir ekran görüntüsü 112
Şekil 4-14:GEP programından elde edilen bazı üç boyutlu grafik örnekleri..... 113
Şekil 4-15: 12 formülasyonun referans ürün ile 0,1 N HCl'de karşılaştırılması sonucu elde edilen f2 benzeşim değerleri 114
Şekil 4-16: F1 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili..... 115
Şekil 4-17: F1 ve referans ürünün pH 4,5 ortamındaki çözünme hızı profilleri..... 116
Şekil 4-18: F1 ve referans ürünün 6,8 ortamındaki çözünme hızı profilleri..... 117
Şekil 4-19: F13 ve referans ürünün pH 1,2 deki çözünme hızı profili 120
Şekil 4-20: F13 ve referans ürünün pH 4,5 ortamındaki çözünme hızı profilleri..... 121
Şekil 4-21: F13 ve referans ürünün pH 6,8 ortamındaki çözünme hızı profilleri..... 122

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

YSA: Yapay Sinir Ağı

YZ: Yapay zeka

RSM: Yüzey-Cevap Metodolojisi

GRNN: Generalize Regresyon Sinir Ağı

INN: International Nonproprietary Name

CMC: Karboksimetil selüloz

NaCMC: sodyum karboksimetil selüloz

MCC: Mikrokristalin selüloz

KZ: Ksantan zamkı

QTPP: Kaliteli hedef ürün profili

CQA: Kritik kalite özellikleri

CPP: Kritik proses parametreleri

ANN: Yapay sinir ağı (Artificial Neural Network)

GEP: Gen ekspresyon programı

FMEA: Hata modu etki analizi

TPE: Türk Patent Enstitüsü

GMP: İyi Üretim Uygulamaları

QbD: Tasarımda Kalite

ANOVA: Varyans analizi

Cmax: Maksimum konsantrasyon

EAA: Eğri altında kalan alan

Tmax: Maksimum konsantrasyondaki zaman noktası

CYP: Sitokrom P450 enzim ailesi

HPLC: Yüksek performanslı likit kromatografi

HPMC: Hidroksi propilmetil selüloz

PVP: Polivinil prolidon

ÖZET

Özçelik, E. (2014). Ketiapin Fumarat Etkin Maddesini İçeren Uzatılmış Salım Tablet Formülasyonlarının Yapay Sinir Ağları ile Tasarımı. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada Ketiapin Fumarat'ın değiştirilmiş salım tablet formülasyonunun kalite tasarımı ile bir nöro-bulanık mantık uygulaması olan FormRules V3.32 ve INForm V.4 ANN ile INForm V.4 GEP programları kullanılarak bulunması ve referans ürüne benzer olabilecek formülasyonun daha çabuk tespit edilebilmesi amaçlanmıştır.

Ketiapin Fumarat dibenzotiazepin türevi bir ilaçtır ve şizofrenide kullanılmaktadır. Türkiye'de ve dünyanın birçok ülkesinde hemen salım ile uzatılmış salım yapan preparatları mevcuttur. Klinik cevaba ve hastanın toleransına bağlı olarak dozu, konvansiyonel tablette günde 150-750 mg arasında değişebilmekte fakat uzatılmış salımlı tabletlerde ise 400 miligramı aşmamaktadır.

Tasarımda kalite (QbD), ürünün geliştirilmesi ve prosesin planlanmasında üretim değişkenlerini ve formülasyonu kontrol etmek, buna bağlı olarakta değişkenlerin bu süreçteki etkisini anlamayı sağlamak amacıyla kullanılan sistematik bilimsel bir yaklaşımdır. Buna göre ICH Q8-Q9-Q10 kılavuzları kapsamında bulunan QbD yaklaşımı çerçevesinde formülasyonda kritik olan parametreler tespit edilerek tasarım çalışması şekillendirilmiştir. Hazırlanan uzatılmış salımlı tablet formülasyonlarında, polimer tipi (Karbopol 974P veya Ksantan zamkı), polimer konsantrasyonu (Karbopol 974P: %10-30-50, Ksantan zamkı: %15-25-35) kritik kalite özelliklerini, elek boyutu ise (0,8 mm ve 1,4 mm) kritik proses parametresini temsil etmektedir. Bu kriterlerde değişen 12 farklı tablet formülasyonu üretilerek, fiziksel (ortalama ağırlık, sertlik, çap ve kalınlık, % ufalanabilirlik) ve kimyasal (miktar tayini ve çözünme hızı testi) testler uygulanmış ve elde edilen analiz sonuçları çıktılar olarak Intelligensys Ltd. şirketinin FormRules V3.32, INForm V.4 ANN ve INForm V.4 GEP programlarını eğitmek amacıyla kullanılmıştır. Aynı analizlerin yapıldığı referans ürün olan Seroquel 200 mg XR Uzatılmış Salımlı Tabletin (Astra Zeneca) farklı pH'lardaki sonuçları ile programın önerdiği formülasyona (F13) 3 farklı pH'da (1,2; 4,5 ve 6,8) çözünme hızı testi yapılmış ve sonuçlar f2 benzerlik testi ile karşılaştırılmış, programın önerdiği formülasyonun uygunluğu teyit edilmiştir. Böylece yapay zeka teknolojilerinin ve tasarımda kalite yaklaşımının ürün geliştirme safhasında geleneksel yöntemlere göre zaman ve maliyet tasarrufu sağladığı görülmüş ayrıca Ketiapin fumarat'ın uzun salımlı tablet formülasyonu başarıyla hazırlanmıştır. Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje no: 26586

Anahtar Kelimeler: Ketiapin fumarat, Tasarımla kalite, yapay sinir ağı, nöro-bulanık mantık, uzatılmış etkili salım sistemleri

ABSTRACT

Özçelik, E. (2014). Quetiapine Fumarate Sustained Release Tablet Formulation Design by Using Artificial Neural Networks. İstanbul University, Institute of Health Science, Pharmaceutical Technology Dept. Doctorate Thesis. İstanbul.

In this study, the aim was designing Quetiapine Fumarate sustained release formulations by using artificial neural networks with the help of Quality by Design.

Quetiapine fumarate is a dibenzothiazepine derivative and it uses in schizophrenia treatment. According to clinical response and patient tolerability can administer till 750 mg dozes one day for conventional tablet and up to 400 mg for sustained release formulations.

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

Polymer type (Carbopol 974P or Xanthan gum), polymer concentration (Carbopol 974P: 10-30-50%, of xanthan gum: 15-25-35%) were critical quality attributes and sieve size (0.8-1.4 mm) was critical proses parametre in this study. 12 different formulations were considered during the production of the sustained release tablets. Following production, the prepared tablets were tested for physical (average weight, tablet hardness, outer dimensions (diameter, thickness), friability) and chemical properties (assay, dissolution). Then, outputs which are obtained from test results were processed by FormRules V3.32 software (Intelligensys Ltd.), which is working on the basis of neuro fuzzy logic principles and INForm V.4 ANN and INForm V.4 GEP. The same approach for chemical properties testing were followed for the reference product; sustained release tablet Seroquel 200 mg (Astra Zeneca). The aim was to generate "the best match" proposed formulation based on the evaluation and determination by the used softwares FormRules V3.32, INForm V.4 ANN and INForm V.4 GEP.

After completion of the software run phase, dissolution tests at 3 different pH values (1.2; 4.5; 6.8) were performed with tablets of "the best match" formulation (F13) and the reference product. In order to measure the closeness between the profiles at each pH value separately, the obtained dissolution profiles were used to estimate the similarity factor f2 so that the proposed formulation was confirmed.

As a conclusion, it is obvious that compared to the traditional methodologies the artificial intelligent technologies and QbD approach have advantages about less time and less expenditure in terms of product development studies. Also Quetiapine fumarate sustained release tablets were prepared successfully. The financial support was provided for this study by I.U. Scientific Research Projects Coordination Unit. Project no: 26586

Key Words: Quetiapine fumarate, QbD, Artificial Neural Network, neuro-fuzzy logic, sustained release systems

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ketiapin fumarat, antipsikotik özellikte dibenzotiazepin türevi bir ilaçtır. Şizofrenide, bipolar bozukluktaki orta-ileri derecedeki mani ataklarının tedavisinde, bipolar bozukluktaki major depresif atakların tedavisinde, bipolar bozukluktaki manik veya depresif atakları ketiapin tedavisine cevap vermiş hastalarda rekurrenslerin önlenmesinde, major depresif atak tedavisinde ve diğer antidepresan tedavilere cevap alınamayan durumlarda endikedir.

Uzatılmış salımlı ketiapin fumarat tabletleri, ilacı günde tek doz kullanabilmek, doz ayarlamayı kolaylaştırabilmek, doz artışlarını basitleştirebilmek, hasta uyumunu artırabilmek, yan etkileri azaltmak ve uzun dönemli sonuçları optimize etmek amacıyla geliştirilmek istenmiştir (Üresin Y. ve Baran E. 2011).

Hidrofilik matriks, bir hidrofilik polimerinde içinde bulunduğu (selüloz türevleri, sodyum aljinat, ksantan zamkı, polietilen oksit veya karbopol) su ile teması halinde şişen, bir veya daha fazla yardımcı madde ile beraber ilaç molekülünün bir iskelet yapısı içindeki homojen dağılımıdır (Maderuelo ve ark. 2011).

QbD, ürünün proses dizaynı ve geliştirilmesinde, üretim değişkenlerini ve formülasyonu anlamayı ve kontrol etmeyi sağlayan sistematik bilimsel bir yaklaşımdır. 2006 yılında, QbD ICH Q8 (Farmasötik Gelişim), Q9 (Kalite Risk Yönetimi) ve Q10 (Farmasötik Kalite Sistemi) rehberleri içerisine güncellemeyle dahil edilmiştir. (Mesut B. 2011) Ürün hasta gereksinimlerini, ürünün kritik kalite vasıflarını karşılamak için tasarlanır, ayrıca başlangıç malzemelerinin ve proses parametrelerinin ürün kalitesi üzerine etkisi, proses değişkenlerinin kritik kökenleri tanımlanır ve kontrol edilir, proses sürekli gözlemlenir ve güncelleyerek zaman içinde sürekli kaliteye olanak sağlar (Qiu ve Zhang 2009 pp.501-517).

Bununla birlikte, günümüz endüstrisinde veri setlerinden veri madenciliği yapacak etkili, bilgisayar sistemleri de vardır. Bu sistemler, konu bilgisinin kolaylıkla oluşturulabilmesi ve bağımsız veya entegre bir tarzda kullanılabilmesini sağlamak için kılavuzlar ve matematiksel modeller kullanır. Veri madenciliği, veri tabanında bilgi araştırması olarak bilinir, enformasyon ve bilgiyi otomatik olarak verilerden çıkarır ve bilgisayar teknolojilerini, özellikle yapay zeka (YZ) kullanarak modelleme ve kural

oluşumu yapar. Yapay sinir ağları, genetik algoritma, bulanık mantık gibi bir çok program bu konuda ilaç sanayine yardım eder (Achanta A.S. ve ark. 1995).

FormRules V3.32 Intelligensys Ltd. şirketinin ticari bir veri madenciliği yazılım paketidir. INForm V.4 ANN ve INForm V.4 GEP programları ise yine Intelligensys Ltd. şirketine ait bulanık mantıkla beraber ileri istatistiksel teknikleri birarada kullanan programlardır.

Bu çalışmada Ketiapin Fumarat'ın uzatılmış salımlı formülasyonları, farklı polimer tipi, farklı polimer konsantrasyonu, farklı elek boyutu parametreleri ele alınarak üretilmiş ve FormRules V.3.32, INForm V.4 ANN ve INForm V.4 GEP programları kullanılarak referans ürüne en uygun formülasyonun tasarlanması ve buna bağlı olarak da Türkiye'de geçerli patentlerin taraması yapılarak patent kapsamında yer almayan polimerlerin kullanılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ketiapin Fumarat Hakkında Genel Bilgiler

Diğer ismi: Ketiapin hemifumarat

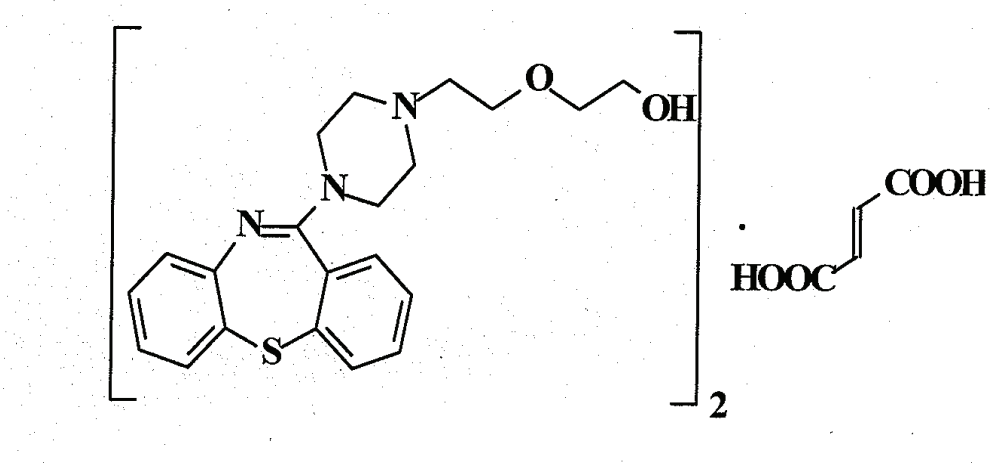
CAS No: 111974-72-2

Laboratuvar Kodu : QF

Kimyasal ismi (IUPAC adı):

Bis[2-[2-(4-dibenzo[b,f][1.4]tiazepin-11-yl) piperazin-1- yl]etoksi)-etanol] fumarat

Kimyasal açık formülü : Kimyasal açık formülü şekil 2-1'deki gibidir.



Şekil 2-1: Ketiapin fumaratın kimyasal açık formülü

Kapalı formül: $C_{46}\ H_{54}\ N_6\ 0_8\ S_2$

Molekül ağırlığı : 883,10 g/mol

Fizikokimyasal özellikleri : Beyaz veya beyazımsı kristalik tozdur.

Çözünürlük: Glasiyal asetik asitte kolayca çözünür, N,N dimetilformamitte çözünür, metanolde az çözünür.

Terapötik kategori: Antipsikotik

İyonizasyon katsayısı: $_PK_a1$= 6,83 fosfat tamponunda 22^0C de.

$_PK_a2$= 3,32 formik tamponda 22^0C de.

Partisyon katsayısı: Log P = 0,45 (oktanol/su)

Erime derecesi: 172 - 173^{0}C

Kaynama noktası : 556,5^0 Cal/760 mmHg

İzomerizasyon: Ketiapin fumaratın asimetrik karbonu olmadığı için optik izomeri yoktur.

Higroskopisite: Higroskopik değildir.

Polimorfizm: Ketiapin fumaratın polimorfik formu olduğuna dair bir kanıt yoktur.

Farmakolojik özellikleri:

Etki mekanizması:

Ketiapin fumarat tuzu antipsikotik özelliklerde bir dibenzotiazepin türevidir. Ketiapin fumarat 5-HT-1A ve 5-HT$_2$ resptörleri aracılığıyla serotonin aktivitesini antagonize eder, bu ajan düşük seviyeli bir ilgi ile ayrıca dopamin D_1 ve D_2 reseptörlerine bağlanarak, beyinde mezolimbik ve mezokortikal bölgelerdeki psikotik etkileri örneğin halüsinasyon ve delüzyonları azaltır. Buna ilaveten, diğer alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik ve histamin H1 reseptörlerine bağlanır. Ketiapin koşullandırılmış sakınma gibi antipsikotik etki testlerinde aktiftir (Özkan S., Doğan B. ve ark. 2006).

Farmakokinetik özellikleri:

Genel özelikler:

Ketiapin fumarat oral uygulamayı takiben iyi emilir ve yaygın olarak karaciğerden CYP3A4 yolu ile sulfoksidasyon ve oksidasyon ile metabolize olur. Ketiapin yaklaşık olarak % 83 oranında plazma proteinlerine bağlanır (Keck P.E., McElroy S.L. 2002).

Emilim:

Ketiapin, oral kullanım sonrası iyi emilir. Uygulandıktan yaklaşık 6 saat sonra ketiapin ve N-desalkil ketiapin pik plazma seviyelerine (tmax) ulaşır.

Ketiapinin aktif metaboliti olan N-desalkil ketiapinin sabit düzeylerdeki maksimal molar konsantrasyonları, ketiapinin % 35'i kadardır.

Ketiapin ve norketiapinin farmakokinetiği günde bir kez uygulanan 800 mg'a kadar dozlarda doğrusal ve doz ile orantılıdır. Günde bir defa kullanılan uzun salımlı

ketiapin fumarat ile günde iki defa aynı günlük toplam dozda kullanılan çabuk salımlı ketiapin fumarat karşılaştırıldığında, Eğri Altındaki Alan (EAA) değeri eşit, fakat sabit durumda maksimal plazma konsantrasyonu (Cmax) %13 düşük bulunmuştur. Aynı şekilde karşılaştırılan metabolitinin ise EAA değeri %18 daha düşüktür.

Besinlerin ketiapin biyoyararlanımı üzerindeki etkilerinin incelendiğinde ise, yüksek yağ içeren bir yemeğin formülasyon üzerindeki etkisinin daha fazla olabileceği göz ardı edilemez. Buna karşılık az miktarda yağ içeren bir yemeğin, ketiapinin Cmax ve EAA değerleri üzerinde anlamlı etki yapmadığı bulunmuştur (International clinical overview, 2008).

Dağılım:

Ketiapin vücutta yaygın olarak dağılır, görünür dağılım hacmi 10±4 L/kg'dır. Terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine %83 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Ketiapin yaygın olarak karaciğerden metabolize edilir ve radyoaktif olarak işaretlenmiş ketiapin verilmesinden sonra idrar veya dışkı ile değişmemiş olarak çıkan miktar ana bileşiğin %5'inden daha azdır. Ketiapinin sitokrom P450 aracılığıyla metabolize edilmesinden sorumlu başlıca enzimin CYP3A4 olduğu in vitro araştırmalarda gösterilmiştir. Norketiapin oluşması ve eliminasyonu, başlıca CYP3A4 enzimi tarafından gerçekleştirilir. Ketiapinin ve norketiapin dahil birçok metabolitinin insan sitokrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 aktivitelerinin zayıf inhibitörleri olduğu in vitro olarak gösterilmiştir. İnsanlarda in vitro CYP inhibisyonu yalnızca, günde 300-800 mg arasında değişen ketiapin dozlarına eşlik eden plazma konsantrasyonlarının 5-50 katı daha yüksek konsantrasyonlarda gerçekleşir. Bu in vitro sonuçlara göre ketiapinin diğer ilaçlarla birlikte verilmesinin, sitokrom P450 sistemi aracılığıyla metabolize edilen diğer ilaçların metabolizmasını klinikte önem taşıyacak derecede inhibe etmesi olası değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ketiapin, sitokrom P450 enzimlerinin indüksiyonuna neden olabileceği izlenimini vermiştir. Buna rağmen psikotik hastalarda yapılan, özel bir etkileşim çalışmasında ketiapin uygulamasından sonra sitokrom P450 aktivitesinde hiçbir yükselme olmadığı bulunmuştur.

Eliminasyon:

Ketiapinin ve norketiapinin eliminasyon yarı-ömürleri, sırasıyla 7 ve 12 saattir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş ilacın yaklaşık %73'ü idrarla ve %21 dışkıyla uzaklaştırılır. Toplam radyoaktivitenin %5'den daha az bir miktarını temsil eden ilaçla ilişkili madde ise değişmeden vücuttan atılır. Serbest ketiapinin ve insan plazmasındaki aktif metabolit olan norketiapinin ortalama molar doz fraksiyonunun %5'ten daha küçük bir bölümü idrarla vücuttan atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Günde bir defa uygulanan 800 mg'a kadar dozlarda ketiapin ve norketiapin farmakokinetiği doğrusal ve doz orantılıdır (Uzun etkili 50 mg ketiapin fumarat tabletin kısa ürün bilgisi, Astra Zeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. 24/03/2011).

2.1.1. Titrimetrik Miktar Tayini Yöntemi:

Bu metot susuz bir titrimetrik metottur ve ketiapinin glasiyal asetik asit içinde kristal violenin indikatör olarak kullanıldığı 0,01 M perklorik asit ile titrasyonuna dayanır. 2,0 ve 20,0 mg arasındaki ketiapin için uygulanabilir (Kanakapura B.V., Hosakere O. R. 2011).

2.1.2. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yöntemi:

Farmasötik formülasyonlardaki ketiapinin miktar tayini için basit, hızlı ve tekrar edilebilir bir spektrofotometrik yöntem geliştirilmiştir (Bagede S.B., Narkhede S.P., ve ark. 2009). 2. derece türevli ultraviole spektrofotometrik bir metottur. Spektrofotometrik olarak, ketiapinin D^2 değeri 254,76 nm'de, 0,1 N HCl içinde ölçülerek tespit edilmiştir. Analitik kalibrasyon eğrisi, 10-30 µg/ml konsantrasyon aralığında lineerdir. Eksipiyanlar analizi etkilememiştir. Sonuçlar, bu metodun, farmasötik tabletlerdeki ketiapinin hızlı tespitinde kararlılık, doğruluk, spesifite açısından kullanılabileceğini göstermiştir.

Diğer bir spektrofotometrik metot ketiapinin hem saf formu hem de tablet içindeki formunun tespiti için geliştirilmiştir (Nagaraju R., Kanakapura B. 2010). Metot, ilaç ve 2 sülfotalein asidik boya (birinin adı bromofenol mavisi (metot A) , diğeri timol mavisi (metot B)) arasındaki çift iyon kompleksinin oluşumuna dayanır. Sırasıyla absorbanslar, 410 nm ve 380 nm de ölçülmüştür. Metot A ve metot B için Beer kanununa uygunluk sırasıyla 1-20 ve 1,5- 30 µg/ml aralığında saptanmıştır. Her iki metot için LOD ve LOQ değerleri rapor edilmiştir. Her iki durumda da reaksiyon

stokiyometresi logaritmik metotla 1:2 (ilaç/boya) olarak bulunmuştur. Metotun başarıyla tabletlerdeki etkin madde tespitinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Metot, referans metotlara kıyasla iyi bir doğruluk ve kararlılık göstermiştir.

Diğer bir metotta, ketiapin 0,1 M asetik asit içinde, 222 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür (Kanakapura B.V., Hosakere O. R. 2011). Spektrofotometride de, Beer kanunu 1,25-15,0 µg/mL arası konsantrasyondakilere uyarlanmıştır. Deteksiyon limiti (LOD) ve kantitatif limit (LOQ), ICH rehberine göre 0,07 ve 0,21 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Metot ticari tabletlere başarıyla uygulanmıştır.

Başka bir basit ve hassas, spektrofotometrik metot ise, saf ketiapinin ve farmasötik formlarının tespiti için geliştirilmiştir (Sahu D. ve Rana A.C. 2011). Ketiapin 242 nm de absorbsiyon göstermiştir ve 5-25 µg/mL konsantrasyon sınırları arasında Beer kuralına uyumludur. Düşük deteksiyon limiti $3,5x10^{-2}$ olarak bulunmuş ve LOQ ise $11,6X10^{-2}$ olarak hesaplanabilir. Yöntemin rutin kalite kontroller için son derece hassas, basit olduğu bildirilmiştir.

2.1.3. Likit Kromatografisi Metodu:

Basit, hassas, izokratik hızlı likit kromatografik miktar tayini metodu, ketiapinin küme içindeki aktif farmasötiklerin arasından kantitatif tespitinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir (Raju S. ve ark. 2009). Bu metot ayrıca impürite tespit sürecinde de kullanılabilir. Bu etkili kromatografik ayırım, C18 sabit faz ile basit mobil faz kombinasyonunun izokratik modda dağıtımı ile olmuştur. Daha sonra 225 nm de, 1,0 mL/dk akış hızında miktar tayini yapılmıştır. Ketiapin hemifumaratın 3 tane impüritesi arasından rezolüsyonu bu likit kromatografik metot ile başarılı bulunmuştur.

Bir başka likit kromatografi metodunda ise, ketiapin ve ilişkili yan ürünleri küme içinde ve farmasötik formülasyonlarda kimliklendirilmiştir (Kumar N., Nageswara R. ve ark. 2011). Ayırım gradient modda, Kromasil 100, C18, 30x30 mm, 3,5 µm kolonda, mobil faz A %0,5 trietilamin tamponu, mobil faz B, %100 asetonitril olarak farklı zaman aralıklarında 1,0 mL/dk akış hızında kullanılarak yapılmıştır. UV deteksiyon 240 nm de yapılmıştır. Basit ve hassas olan bu metot, stabiliteyi de bozmaz.

2.1.4. Kapiler Elektroforez Metodu:

Bir spektrofotometrik metot ve bir kapiler elektoforez metodu ketiapinin kalite kontrolü için geliştirilmiş ve karşılaştırılmıştır (Pucci V., Mandrioli R.ve ark. 2003). Spektrofotometrik miktar tayininde absorbans ölçümleri 246 nm de yapılmıştır. Kapiler elektroforezde ise kaplı olmayan fused-silika kapiler ve pH'sı 2,5 olan 50 mM fosfat tamponu background elektrolit gibi kullanılmıştır. Deteksiyon dalga boyu 205 nm, ayırım voltajı 15 kV ve elektroforetik hız ise 2,5 dakikadan azdır. Spektrofotometrik metotta, 5-25 µm/mL, kapiler elektroforezde ise 5-50 µg/mL aralıkta ketiapin konsantrasyonunun lineer olduğu gözlemlenmiştir. Her iki metotta, tekrarlanabilirlik ve kesinlik açısından başarılı sonuçlar vermiştir.

2.2. Türkiye Piyasasında Bulunan Farmasötik Dozaj Şekilleri, Dozu ve Üretici Firmaları

Tablo 2-1'de ketiapin fumaratın piyasadaki farmasötik dozaj şekilleri ve üretici firmaları görülmektedir.

Tablo 2-1: Ketiapin fumaratın piyasadaki farmasötik dozaj şekilleri ve firmaları

İlaç adı ve dozu	Firması
Cedrina 25,100,200,300 mg 30/60 Tablet	Sanovel
Gyrex 25,100,200,300,400 mg 30/60 Tablet	Berksam İlaç Tic.A.Ş
Ketidose 25,100,200,300 mg 30 Tablet	Sandoz İlaç
Ketilept 25,100,150,200,300 mg 30/60 Tablet	EGIS İlaç
Piquet 100,200 mg 30 Tablet	Abdi İbrahim İlaç
Quet 25,100,150,200,300 mg 30/60 Tablet	Deva İlaç
Sequa 25,100,200,300 mg 30/60/90 Tablet	Mentis İlaç
Seroquel 25,100,200,300 mg 30/60 Tablet	Astra Zeneca
Seroquel XR 50,200,300,400 mg 30/60 Tablet	Astra Zeneca

2.3. Ketiapin Fumarat İçeren Tablet Formülasyonu Çalışmalarına Örnekler

Ketiapin fumaratın etil selüloz ile uzun salımlı mikroküreleri hazırlanmış ve polimer oranı ile ortalama partikül büyüklüğünün ilaç salımı üzerine etkisi 3^2 faktoriyel tasarım uygulanarak araştırılmıştır. Mikrokürelerinden ilaç salımının difüzyon kontrollü olduğu saptanmış ve partikül boyutu küçüldükçe ilaç salımının hızlandığı tespit edilmiştir (Patel J. ve ark. 2010).

Zayıf bazik ilaçlar pH'ya bağımlı çözünürlük gösterirler. Gastrointestinal kanalın artan pH'sı ile tabletlerdeki etkin maddenin salımı giderek azalmaktadır. Bu sorunu ortadan kaldırmak için ketiapinin tablet formülasyonunda süksinik asit pH düzenleyici olarak kullanılarak, pH'dan bağımsız matriks ve kaplı tabletler hazırlanmıştır. Eudrajit-RSPO matriks formu için ve Eudrajit-RSPO ile RLPO karışımı ise tablet kaplaması olarak kullanılmıştır (Kumar M.K. ve ark. 2010). pH 1,2 ve 6,8'de gerçekleştirilen salımı çalışmaları, kaplı tabletin matrikse göre pH'dan daha bağımsız olduğunu göstermiştir.

Bir diğer çalışmada, Ketiapin fumaratın uzatılmış salım tableti, rotary tip tablet makinesinde basılmış, çeşitli denemeler yapılarak küme yoğunluğuna, elek analizine, içerik tekdüzeliğine ve çözünme hızı profillerine bakılarak değerlendirilmiştir. Sonuçta stabil bir ketiapin fumarat uzatılmış salım tablet başarıyla geliştirilmiştir (Pattanayak D. P. ve ark. 2011).

Başka bir çalışmada farklı polimerler kullanılarak (HPMC, PVP K30), ketiapin fumaratın uzatılmış salım matriks tableti geliştirilmiştir. Çeşitli oranlarda ilaç ve polimer seçilmiştir. Arzulanan süre içerisinde salım sağlayan oranlar tespit edilmiştir. HPMC/PVP K30 karışımı ile hazırlanan matriks tabletler ile 12 saat etkin madde salımı sağlanmıştır (Deepak S., Rana A.C. 2010).

Ketiapin fumaratın model ilaç olarak seçildiği bir çalışmada, asidik ortamda salımı kontrol edecek polimer olarak enterik polimer Eudragit L30 D55 seçilmiştir. Sodyum alginat ve HPMC sırasıyla geciktirme ve matriks ajanı olarak kullanılmıştır. Granülü hazırlanmış ve farmasötik özelliklerine göre tabletler karakterize edilmiştir. HPMC ve sodyum alginatın farklı oranları (1:1, 1:1,5 ve 1,5:1) çalışılmıştır. Sonuçta pH bağımsız matriks tabletin pH bağımlı ilaçlarda biyoyararlılığı ve dozaj formunun klinik başarısını geliştirmek için potansiyel bir salım sistemi oluşturmada kullanılabileceği bildirilmiştir (Mulani T.H. ve ark. 2011).

2.4. Çalışmada Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Genel Bilgiler

Çalışmadaki formülasyonlarda yer alan yardımcı maddeler (polimer olarak ksantan zamkı veya Karbopol 974P, dolgu maddeleri olarak trisodyum sitrat, mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat, kaydırıcı olarak Mg stearat), farmasötik teknolojide yaygın olarak kullanılan yardımcı maddelerdir ve farmakopelerde tanımlıdır. Tablet formülasyonlarındaki yardımcı maddelerin miktarları uzatılmış

salımlı formülasyonlar için tavsiye edilen oranlar dikkate alınarak belirlenmiştir (Rowe , R.C., Sheskey, P.J. 2006, pp.126-822).

Trisodyum sitrat (sodyum sitrat): Sodyum sitrat, sitrik asitin üç sodyumlu tuzudur. Beyaz kristalize tozdur. Hafif mayhoş ve tuzlu bir tada sahiptir. Sitrik asitin yüksek saflıkta sodyum hidroksitle tamamen nötralizasyonunu takiben yapılan kristalizasyon işlemi sonucunda elde edilir. Nemli havada büyük kristaller oluşturma eğilimindedir, etanolde (%96) pratik olarak çözünmez, 25^0C'de 42,5 g/100 ml'de suda çözünür. Oksidan maddeler, indirgen maddeler, asitler ve alkali ile geçimsizdir (Rowe R.C., Sheskey P.J. 2006, pp.126-140).

Mikrokristalin selüloz: Alfa selülozun kısmi depolimerizasyonu ile elde edilen bir selüloz türevidir. Tablet biliminde dolgu maddesi, dezentegran olarak yer alır. Dezentegran olarak %5-15, bağlayıcı ve dolgu maddesi olarak ise, kullanım konsantrasyonu %20-90'dır. Güçlü oksitleyici ajanlarla geçimsizdir (Rowe R.C., Sheskey, P.J. 2006, pp.126-140).

Mikrokristalin selüloz ve mikronize selüloz, biriket basıcı (slag baskı) veya sıkıştırılarak (roller kompaksiyon) yapılan kuru granülasyon ve kuru karışım formülasyonlarında da çok yaygın olarak kullanılmaktadır (Kothari ve ark. 2002).

Diğer adıyla Avicel'in pH 101 olarak geçen şekli, katı formülasyonlarda en yaygın kullanılanıdır, yaklaşık olarak ortalama 50 μm partikül boyutuna sahiptir. Avicel pH 101 tablet ve kapsüllerde dolgu maddesi/dağıtıcı/bağlayıcı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca ekztrüzyon / sferonizasyona yardımcı amaçlı da kullanımı vardır (Levis 2001). Avicel pH 102'nin ise ortalama partikül büyüklüğü 100 μm'dir. Ancak her ikisininde nem içeriği %3-5 arasındadır. Avicel 102 ve Avicel pH 112 direkt basım eksipiyanı olarak kullanılır. Bunlardan başka pH 103, 301, 302 olmak üzere piyasada ticari olarak farklı formları vardır. Bunlar değişik gereksinimleri karşılarlar. Bizim mikrokristalin selüloz pH 101'i seçmemizin nedeni özellikle yaş granülasyon ve küresel granülasyonda kullanılıyor olmasıdır (FMC Bioplymer).

Laktoz monohidrat: Katı formülasyonlarda kullanılan en eski eksipiyanlardan birisi olup aynı zamanda en önemlilerden biridir ve genellikle dolgu maddesi, seyreltici olarak kullanılır. Beyaz kristalize tozdur ve hafif tatlı bir lezzeti vardır, kokusuzdur. Laktoz monohidrat, yaş granülasyon yöntemi ile üretilen tabletlerde kullanılan türüdür. Bu madde suda serbestçe çözünen bir madde olduğu için, suda düşük çözünürlüğe sahip

etkin maddeler için uygun bir seyreltici maddedir. Kullanılma konsantrasyonu %65-85'tir. Ayrıca katı şekildeyken, α-laktoz monohidrat ve β–laktoz anhidrat, α-laktoz anhidrat gibi izomer formları da vardır. α-laktoz monohidrat ve β–laktoz anhidrat stabil kristal formlarıdır (Rowe , R.C., Sheskey, P.J. 2006, pp.126-140). β–laktoz anhidrat düşük nem içeriği ve düşük higroskopi seviyesi nedeniyle neme hassas ilaçlar için ideal bir eksipiyandır ve iyi basım özellikleri göstrerir. İyi α-laktoz monohidrat partiküllerinin laktoz sulu çözeltisi ile doyurulup püskürterek kurutma yöntemi ile hazırlanan şekli laktopresstir ve direkt basımda en çok kullanılan eksipiyandır (Peters H.J.W. 2009). Ayrıca ön işleme tabi tutulmuş hazır madde karışımları arasında Ludipress (laktoz + PVP + X-PVP), Emdex (dekstroz + maltoz), Cellactose (laktoz + selüloz) da vardır. Kahverengi ve yeşil kahve renkteki amin grubu içeren bileşiklerle ayrıca aminoasitler, aminofilin, amfetamin ve lisinopril ile geçimsizdir (Rowe , R.C., Sheskey, P.J. 2006, pp.126-140).

Magnezyum stearat: Oktadekanoik asitin magnezyum tuzudur. Parlak beyaz bir tozdur. İki stearik asit anyonu ve bir magnezyum katyonu içerir.Tablet ve kapsüllerde % 0,25 – 5,0 konsantrasyonda lubrikan olarak kullanılır. Eterde çözünmez, benzende ise biraz çözünür. Kuvvetli asitler, alkaliler, demir tuzları, aspirin içeren ürünler, bazı vitaminler, alkaloidal tuzlar ile geçimsizdir (Rowe , R.C., Sheskey, P.J. 2006, pp.126-140). Katı dozaj formlarında en fazla kullanılan lubrikanttır (Wang ve ark. 2010).

Ksantan zamkı: Ksantan zamkı, doğal bir polisakkarittir (Garcia-Ochoa ve ark. 2000, Rana ve ark. 2011), beyaz veya krem renkli, kokusuz, iyi akıcılıkta, ince toz yapısındadır. Yüksek derecede şişme özelliğine sahiptir. Oksitleyici ajanlar, bazı tablet film kaplamaları, NaCMC, kurutulmuş alüminyum hidroksit jeli ve amitriptilin, tamoksifen, verapamil ile geçimsizdir (Rowe , R.C., Sheskey, P.J. 2006, pp.126-822).

Ksantan zamkı, jel yapıcı ajan, stabilizör ajan, süspansiyon ajanı, uzatılmış salım ajanı ve viskozite artırıcı ajan olarak kullanılmaktadır.

Ksantan zamkı, oral ve topikal birçok üründe kullanılmakla birlikte, kontrollü salımlı hidrofilik matriks tablet üretiminde de kullanılmıştır (Shalviri ve ark. 2010), Örneğin indometazin (Talukdar ve ark. 1998) ve daha spesifik olan kolona hedeflendirme (Ramasamy ve ark. 2011) çalışmaları da vardır.

Propranolol HCl ile hız geciktirici polimer olarak guar zamkı, ksantan zamkı ve hidroksi propilmetilselülozla yapılan matriks tabletli bir çalışmada, guar zamkı tek

başına salımı geciktirememiş, ksantan zamkı ise, tek başına kullanıldığında Higuchi modeline en uygun sonuçları vermiş ve salımı 24 saate uzatmıştır (Mughal M.A. ve ark. 2011). Guar zamkı ile %10 ve 20'lik karışımların etkin madde salımını kontrol ettiği ancak %30'luk karışımın ksantan zamkı sanki tek başınaymış gibi salımı geciktirdiği ve salımın Fick yasasına uygun olduğu saptanmıştır.

Başka bir çalışmada ise, karayan zamkı ve ksantan zamkının tek başına (%15, %20, %25) ve sonra da (2:8) oranındaki kombinasyonla yaş granülasyonla metoprolol süksinat tabletleri hazırlanmıştır (Deshmukh V.N. ve ark. 2009). (2:8) oranındaki % 20'lik karayan zamkı:ksantan zamklı formül 12 saatin sonunda %99,24 çözünürlükle en iyi salımı vermiştir.

Dhopeshwarkar ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptığı klorfeniramin ve teofilinli bir çalışmada %5 ksantan zamklı model tabletler, %15 HPMC içeren tabletlerle benzer salım profili vermiştir. Ayrıca ksantan zamkı içeren tabletlerdeki ilaç salımının asidik ortamda, yüzey erozyonundan dolayı yüksek pH'lardan daha hızlı olduğu görülmüştür. Zamkın hidrasyonundan sonra ise, ilaç salımının özellikle pH'ya bağlı olduğu tespit edilmiştir.

Karbopol 974P: Beyaz, tüy gibi yumuşak kabarık bir tozdur. Avrupa Farmakope'sinde Karbomer, Amerikan Farmakopesi ve Ulusal Formüler'de Karbomer Homopolimer tip B olarak geçer. Kontrollü salım tablet formülasyonlarında, salımı uzatma amaçlı ve bağlayıcı olarak %5-10 konsantrasyonda kullanılmaktadır. Rezorsinol ile rengini kaybeder, fenol, katyonik polimerler, kuvvetli asitler ve yüksek seviyedeki elektrolitler ile geçimsizdir (Rowe , R.C., Sheskey, P.J. 2006, pp.126-140).

Karbopolün jel özelliklerinin çapraz bağ seviyeleri ile belirlendiği ve bunun da ilaç salım kinetiği için çok önemli olduğu bilinmektedir. Karbopolün hidrate makromoleküler yapıları arasındaki farklar, jel tabakasının makro ve mikro viskozitesi, ilaç salım karakterlerini etkiler (Lubrizol, 2011).

Alendronat sodyum ile yapılan bir çalışmada, Karbopol 974P de dahil olmak üzere bütün Karbopol tipleri kullanılarak basılan uzatılmış salımlı matriks tabletler, ağırlık tekdüzeliği, çap, kalınlık, sertlik, friabilite, dinamik hidratasyon ve küresel davranışları açısından karşılaştırılmış ve % 15 karbopol içeren tabletlerin en iyi şişme ve erozyon karakteristikleri gösterdiği, uzatılmış salım alendronat tabletlerinin preparasyonunda tavsiye edilebileceği görülmüştür (O. Lacramioara ve ark. 2008).

Başka bir çalışmada ise, Karbopol 974P'nin %2, %3, %4, %5 ve %6 gibi farklı polimer konsantrasyonları denenerek ilaç salımı üzerine etkileri değerlendirilmiştir (S.V. Kulkarni ve ark. 2011).

2.5. Tabletler Hakkında Genel Bilgiler

Tabletler, etkin madde ve farklı yardımcı maddelerden meydana gelen homojen toz karışımlarına özel bir makine yardımı ile basınç uygulanmasıyla elde edilen katı dozaj şekilleridir (Marshall K., Rudnic E.M, 1990, pp. 355-426). Tabletler, silindir, disk veya mercimek şeklinde hazırlanan katı hazırlanabilirler. Mide veya bağırsak kanalında su alıp şişerler ve/veya dağılırlar (Chan H.K., Chew N.Y.K, 2007, pp.1646-1655). Tablet, ilk defa 1843 yılında İngiltere'de W. Brockedon tarafından hazırlanmıştır.

Farmasötik teknolojide farklı amaçlara hizmet eden pek çok tablet çeşidi vardır. Bunlar;

- Basit tabletler
- Çiğneme tabletleri
- Bukkal ve dilaltı tabletler
- Efervesan tabletler
- Katlı tabletler
- Kaplı tabletler
- Şeker kaplı tabletlerdir.

2.5.1. Tablet Formülasyonlarına Giren Yardımcı Maddeler

2.5.1.1. Dolgu maddeleri/seyrelticiler: Dolgu maddeleri düşük dozlardaki ilaçları makul bir tablet boyutuna getirmek amacı ile kullanılır. Tabletlerin yaklaşık 2/3'ü dolgu maddeleridir (Chan H.K., Chew N.Y.K, 2007, pp.1646-1655). Günümüzde modern dolgu maddeleri, dolgu maddesi ve bağlayıcı gibi birden fazla fonksiyonu yerine getirebilir. Örneğin, mikrokristalin sellüloz bunlardan biridir. Laktoz en bilinen dolgu maddesidir ve doğrudan basım için akış özelliği iyi olan püskürtmeli kurutulmuş tipi tercih edilir. Yaş granülasyon için α-laktoz monohidrat kullanılır. Susuz laktoz basınç altında diğer laktozlarla karşılaştırıldığında en sağlam tableti oluşturur. Ayrıca dolgu maddesi olarak nişasta, sakaroz, dekstrin, mannitol, prejelatinize nişasta, toz edilmiş

şeker, dibazik kalsiyum fosfat ve kalsiyum sülfat da kullanılır (Armstrong N.A, 2007, pp. 3653-3672)

2.5.1.2. Dağıtıcı maddeler: Dağıtıcılar, tablet veya kapsül içeriğinin mide ortamında hızla granüllere ve onu oluşturanlara parçalanmasını sağlamaya ve dolayısı ile ilacın kana karışması veya lokal etki göstermesi için etkin madde salımına hizmet eden maddelerdir (Chan H.K., Chew N.Y.K, 2007, pp.1646-1655). Dağıtıcılar su ile temas ettiklerinde hızla genleşerek tabletlerin parçalanmasına yol açarlar.

2.5.1.3. Bağlayıcı maddeler: Bağlayıcılar toz partiküllerinin birbirine bağlanarak, tozlardan granül, granüllerden tablet oluşumu için gerekli maddelerdir. Bağlayıcılar su veya alkol gibi bir çözücüde çözündürülerek eklenebileceği gibi kuru karışıma doğrudan da eklenebilir. Bir tabletin sağlamlığı ve bütünlüğü bağlayıcılar sayesinde başarılır. En fazla tercih edilen bağlayıcı polivinilprolidon (PVP) dur. PVP hem alkolde hem de suda çözünür, genellikle %2,5-5'lik çözeltisi hazırlanır ve yaş granülasyonda kullanılır (Hoepfner E.M, Lang S. 2007, pp. 1146-1148). Bağlayıcı madde olarak ayrıca jelatin, nişasta müsilajı, glukoz ve arap zamkı da kullanılmaktadır (Chukwu K.I., Udeala O.K. 2000, pp. 135-142) (Mattsson S. 2000, 7-54). NaCMC, HPMC (Düşük molekül ağırlıklı, 5 cps), basit şurup, mikrokristalin selüloz (Avicel), etil selüloz, metil selüloz, prejelatinize nişasta, Karaya zamkı, agar, aljinik asit, guar zamkı, kitre zamkı, poliakrilik asit (Carbopol), dekstrin diğer bağlayıcılara örneklerdir.

2.5.1.4.Kaydırıcı maddeler (lubrikantlar): Kaydırıcılar (Iubrikantlar), tablet preslerinde tabletlerin alt zımba tarafından kolaylıkla itilmeleri (ejeksiyon) için formüle katılan maddelerdir. Yani tablet basımı sırasında tabletlerin mühreye yapışmasını önlerler ve tablet presi ile tablet arasındaki sürtünmeyi azaltırlar (Chan H.K., Chew N.Y.K. 2007, pp.1646-1655). Bugüne kadar zımbalar ve mühreler üzerine kaplama yolu ile uygulanacak ve tablet imalatında sürtünmeyi azaltacak bir yol bulunamamıştır. Bu nedenle halen formüllere dışarıdan lubrikantlar katılmaktadır. En başarılı ve çoğunlukla kullanılan kaydırıcılardan biri magnezyum stearattır (Hoepfner E.M., Lang S. 2007, pp.1526-2248). Lubrikantlara örnek olarak magnezyum stearat, talk, stearik asit, hidrojene bitkisel yağlar (Lubritab, Sterotex, Durotex), PEG 6000 ve 4000 (ince toz), sodyum lauril sülfat, sodyum stearil fumarat, gliseril behenat (Compritol 888), sodyum benzoat, borik asit, Stearowet C (kalsiyum stearat + sodyum laurilsülfat), hafif mineral yağlar verilebilir.

2.5.1.5.Akış düzeltici; yapışmayı önleyiciler (Glidantlar): Tablet imalatı tozların ve granüllerin akış özelliklerine çok bağlıdır. Bu akış besleme hunilerinden mührelere, enjektörlere ve cihazların diğer bölümlerine olabilir. Akış özelliklerinin kötü olması tablet ağırlıklarının sapmasına, alt ve üst limit dışına taşmasına ve sonuçta üretimin aksamasına neden olur (Hoepfner E.M., Lang S. 2007, pp. 900-924).

En sık kullanılan glidant, kolloidal silikon dioksittir. Glidantlar tablet formülasyonlarına, akışı düzenlemek için granülasyon esnasında veya tablet basımından hemen önce ilave edilir (Armstrong N.A, 2007, pp.3653-3672). Glidantlara örnek olarak silika aerojeller (Cab-0-Sil M-5, Aerosil 200), kalsiyum stearat, magnezyum stearat, Stearowet C, çinko stearat, kalsiyum silikat, nişasta, nişasta 1500, magnezyum lauril sülfat, magnezyum karbonat (ağır), magnezyum oksit (ağır) ve talk verilebilir.

2.5.1.6.Tatlandırıcılar: Tatlandırıcılar ve lezzet maddeleri efervesan ve çiğneme tabletleri için çok önemlidir. Yapay tatlandırıcılar, meyve aromaları bu amaçla çok sık kullanılırlar. Tablet formülasyonlarına ilave edilen tatlandırıcılar, tabletlerin hasta tarafından alınabilirliğini etkilemektedir. Bu amaçla genellikle çiğneme ve pastil tabletlerinde şuruplar, gilserin, sorbitol, sukroz, fruktoz yanında aroma maddeleri kullanılmaktadır (Hoepfner E.M., Lang S. 2007, pp.926-927).

Ayrıca aspartam, amonyum glisirizinat gibi şekerden daha fazla tatlı olan maddelerde tablet formülasyonlarına az miktarda ilave edilerek istenen sonuçlar elde edilebilmektedir (Gennaro A.R. 1995, pp. 889-928).

2.5.1.7.Renklendiriciler: Tabletlerin renkli filmlerle kaplanması onların kolay tanımlanmalarına ve kolay yutulmalarına, tat maskelenmesi gibi amaçlara hizmet eder. Ayrıca renklendiriciler tablet görünümünü düzeltirler ve tedavinin doğruluğunun kontrolü amacıyla da kullanılırlar. Beşeri tıbbi ürünlerde kullanılan renklendiriciler, yasal olarak kullanımına izin verilen boyalar olmalıdır (Gennaro A.R. 1995, pp. 889-928).

2.7.Granüller

Tablet basımı için ön hazırlık aşamasında yapılan granüller; toz partiküllerin çeşitli bağlayıcı solüsyonlar ile birbirlerine yapışarak büyümesi ile oluşurlar. Granül oluşturulması her zaman tablet basma amacıyla değil, aynı zamanda kapsül doldurmada veya final ürün olarak da kullanılır.

Granül Oluşturmanın Amacı: Toz karışımını granül hâle getirmenin çeşitli amaçları vardır. Bunlardan bazıları:

- Toz karışımını serbest akabilir hale getirmek,
- Homojen bir karışım oluşturmak,
- Toz kütlesinin basılabilme özelliğini arttırmak,
- Etkin maddenin salım hızını kontrol edebilmek,
- Kütlenin homojen dağılmasını ve birim doz doğruluğunu sağlamak,
- Tozlanmanın önüne geçmek,
- Tozlara istenmeyen yabancı ve kirletici maddelerin bulaşmasını önlemektir.

2.7.1.Granülasyon Yöntemleri: İlaç üretim teknolojisinde kullanılan granülasyonda üç yöntem kullanılmaktadır.

2.7.1.1. Doğrudan (direkt) Basım*:* Doğrudan basım yönteminde, etken ve yardımcı maddeler karıştırıcıda karıştırılır ve tablet basımına gönderilir. En basit ve hızlı yöntemdir ama bu yöntemin kullanılabilmesi için toz ya da granül kütlesinin akışkan ve basılabilir olması şarttır.

İşlem basamakları aşağıdaki şekilde özetlenebilir (Augsburger L.L., Mark J. 2007, pp. 3641-3652).

- Ön karıştırma
- Kaydırıcı eklenmesi ve kısa bir karıştırma
- Tablet basımı

2.7.1.2.Kuru Granülasyon*:* Kuru granülasyon yönteminde, ön kompresyon ve silindirler arası sıkıştırma yöntemleri kullanılmaktadır. Kuru granülasyonda genellikle formüldeki kaydırıcının 1/3'ü diğer toz karışımlarına karıştırılır. Bunun nedeni tozların silindirlere yapışmasını engellemesidir. Kaydırıcının geri kalanı kuru granülasyondan sonra karışıma eklenir ve 3-5 dakika karıştırılır. Karışım sonrasında oluşan final karışımdan örnekler alınır ve laboratuvarda çeşitli testler yapılır. Laboratuvar sonucuna göre tablet basımına geçilebilir.

Bağlayıcı maddenin çözücüsünden etkin maddenin etkilenmemesi ve etkin maddenin stabilitesini güvence altına alabilmek için kuru granülasyon yöntemi tercih edilir. Çözücü kullanmadan uygulanan bu yönteme çözücüsüz granülasyon yöntemi de denilmektedir (Aulton M.E. 2007, pp. 223-258).

Yöntemin esası, toz maddelerin doğrudan basım işlemine tabi tutulması, elde edilen bu kütlelerin kırılıp belirli partikül büyüklüğüne getirilmesi ve daha sonrada tablet basımına geçilmesidir.

Kuru Granülasyon Yöntemleri: Kuru granülasyon iki farklı yöntemle gerçekleştirilmektedir. Bunlar ön kompresyon (slugging yöntemi) ve silindirler arası sıkıştırma (roller compaction) yöntemidir.

İlaç ve yardımcı maddeler ıslatma ya da kurutma olmadan granül haline getirilir. Isıya hassas ilaçlar için tercih edilen bir yöntemdir (Aulton M.E. 2007, pp. 223-258). Granülasyon mekanik sıkıştırma yolu ile basılır. Briket tablet basımı ve kırılması ya da tozların yüksek basınçta döner çelik silindirlerden geçirilmesi yolu ile sıkıştırma sağlanır.

2.7.1.3. Yaş Granülasyon*:* Katı ilaç şekillerinin üretim aşaması birçok işlem basamağını kapsar. Bunlardan ilk basamağı oluşturan yaş granülasyon işleminde, bağlayıcı özellikteki maddeler, toz karışımlarına katılarak toz partiküllerinin kümeleşmesi (agregasyon) sağlanır.

Yaş granülasyon yönteminde, yüksek hızlı akışkan yataklı granülasyon, püskürterek kurutma ve ekstrüsyon pelletleme yöntemleri kullanılmaktadır. Yaş granülasyonda, etkin madde ve bağlayıcı madde (solüsyon) belirli sürede karıştırılır, yaş olarak elenir ve akışkan yataklı kurutucuda kurutulur. Kurutulan bu karışım diğer dolgu maddeleri ile birlikte belirli bir homojenliğe gelinceye kadar karıştırılır. Karışımın son 3-5 dakikasında kaydırıcı eklenir. Elde edilen final karışımdan örnekler alınır ve laboratuvara gönderilir. Laboratuvar sonucuna göre tablet basımına geçilebilir. Yaş granülasyon işlemi şu sırayı izlemektedir:

- Etkin maddenin (gerekli görülür ise) öğütülmesi,
- Toz maddelerle karıştırılması,
- Bağlayıcı ilavesiyle toz karışımın partiküllerinin kümeleşmesinin sağlanması, (Bu işleme granülasyon denir.)
- Kümeleşmiş partiküllerin yaş olarak elenmesi,

- Elenmiş toz karışımının kurutulması kurutma işlemde yaygın olarak akışkan yataklı kurutucular kullanılması,
- Kurutma işleminden sonra kuru öğütme yapılması,
- Çift konik ya da V tipi karıştırıcılarda homojenize edilmesi
- Oluşan bu karışıma kaydırıcı ilave edilerek 5 dakika daha karıştırılması (bu karışıma final ürün denir)
- Tablet basımına geçilmesidir.

Tablet basımına uygun hâle gelen karışıma "final ürün" denir. Toz karışımın final ürün hâline gelmesi sürecinde, toz karışımının nasıl ıslatıldığı ve nasıl kurutulduğu önemlidir. Islatma işleminde bağlayıcının cinsi, derişimi ve birim toz karışımına ilave edilen miktarı çok iyi hesaplanmalıdır. Bağlayıcının toz karışımına püskürtülme hızı ve akışkan yataklı kurutucularda granüllerin kurutulma sıcaklığı ve süresi çok iyi ayarlanmış ve valide edilmiş olmalıdır.

Yaş Granülasyon Yöntemleri:

Etkin madde, bağlayıcı maddelerle karıştırılarak belirli irilikte yaş granüllerin oluşturulması yaş granülasyon tankında gerçekleştirilir. Yaş granülasyon tankında bir ana pervane bir de parçalayıcı pervane vardır. Bu pervanelerin dönüş hızları ayarlanabilmektedir. Solüsyon püskürtme musluğu yaş granülasyon tankının önemli bir parçasıdır. Hazırlanan bağlayıcı solüsyon ya da karışımın özelliğine göre saf su, toz karışımının üzerine kontrollü bir şekilde püskürtülür.

Belirlenmiş süre ve hızda karıştırılan toz karışımı istenen topaklanmayı sağlamalıdır. Yaş granülasyon işleminin tüm aşamalarının tek tek valide edilmiş olması gereklidir. Aksi takdirde istenen topaklanma sağlanamayabilir. Örneğin; solüsyonun ilave edilecek miktarı valide edilenden fazla verildiğinde, toz karışımı çamurlaşır veya solüsyonun ilave edilecek miktarı valide edilenden az verildiğinde gerekli bağlanma gerçekleşmez (M.E. 2007, pp. 223-258) (Armstrong N.A. 2007, pp. 3653-3672).

Akışkan Yatak Yöntemi:

Nem oranları farklı olan granüller akışkanlık kazandırılmış yatak sistemlerinde (Fluidized bed) kurutulurlar. Yaş granülün konulduğu sıcak hava dağılım tablasının alt kısmı deliklidir. Deliklerin gözenek çapı, genellikle 60-325 mesh aralığındadır. Sıcak hava, hava dağılım tablası deliklerinin alt kısmından basınçla gönderilir. İçindeki granüle kütlesini yukarıya doğru hareketlendirir. Sıcak hava dağılım tablası üst kısmında bulunan filtre torbaları vasıtasıyla kuruma yüzeyi genişler. Kuruyan çok ince

tozların dışarı kaçması hava emişi sayesinde önlenir. Günümüzde bu kurutuculardа bir defada 250 kg ağırlığına kadar granüle 1 saat içinde kurutulabilir. (Augsburger L.L., Hoag S.W. 2008)

Granülün kurutulmasında iki tip suyun uzaklaştırılması amaçlanmaktadır. Bunlardan birincisi, granülün yüzeyine tutunmuş (absorbe) su, diğeri ise granülün içine hapsolmuş sudur. Akışkan yataklı kurutma yönteminde yüzeye tutunmuş su tamamen uzaklaştırılır. Ama granül içinde belirli miktarda nem kalacak şekilde kurutulmalıdır. Eğer bu suyun tamamı kurutulur ise bu durumda toz karışımı aşırı kırılgan ve tablet olarak basılma özelliğini kaybetmiş olur. Bundan dolayı granül, içinde belirli miktarda nem kalacak şekilde kurutulmalıdır (Arling , E.R, Dowling M.E. 2008, pp. 239-309).

Yaş yöntemle granül üretimi için çeşitli tipte granülatörler kullanılmaktadır. Bunlar mikser, paletli ve sigma karıştırıcılardır. Bunların granülasyon oluşturma hızları düşük veya hızlı olabilir.

Püskürterek Kurutma Yöntemi:

Kurutulacak madde solüsyon, emülsiyon veya süspansiyon haline getirilip sıcak hava ile istenilen sıcaklığa getirilmiş kurutma sisteminin alt ya da üst kısmından püskürtülür. Sıcak hava ile karışan çok küçük partiküller kuruyarak sistemin alt kısmında toplanır (Chan H.K., Chew N.Y.K. 2007, pp. 1646-1655).

Ekstrüsyon Pelletleme Yöntemi:

Bu yöntem aynı veya birbirine yakın büyüklükte küresel granüller elde etmek için farklı aşamalardan geçirilerek oluşturulan mekanik bir yöntemdir. Toz maddeler önce kuru karıştırılır. Islatılarak granülasyon yapılır. Sonra belirli çaptaki deliklerden hamur halindeki kütlenin sıkıştırılarak geçirilmesiyle küresel eş partikül büyüklüğüne sahip granüller elde edilir. Bu yöntem, granülün yaş yöntemle hazırlanması, basınçla sıkıştırarak (ekstrüsyon) belli formdaki partiküllerin daha sonra küresel hale getirilmesidir.

2.8.Tablet Makineleri

Tablet presleri laboratuvar tipi tek zımbalı (eksantrik) ve sanayi tipi çok zımbalı döner veya rotari presler olarak sınıflanabilir. Bir üst zımba, bir alt zımba ve bir mühreden oluşan sisteme istasyon denir. Tek zımbalı presler saatte 3600 adet tablet basabilirler, 72 istasyonlu ve 100 rpm (dakikadaki dönü hızı) hızla dönen sanayi tipi bir pres saatte 400.000 adet tablet imal edebilir. Üst zımba alt zımba temas sürelerinin bu

kadar kısa olması tablet formüllerinin sağlam bir tablet oluşturabilmesi için çok dikkatle hazırlanmasını gerektirir. Formül geliştirmenin de eksantrik yerine küçük boy bir döner preste yapılması daha uygun olur. Mührelerin maksimum toz dolum yükseklikleri 16-18 mm civarındadır ve maksimum tablet çapı rotarilerde 11-13 mm, tek zımbalı preslerde 20 mm kadardır.

Tablet zımba ve mühreleri çelikten yapılır. Mekanik aşınmaya karşı direnç, tozlarla etkileşimde yapışmazlık ve kayganlık özelliği ve korozyona karşı direnç istenen özelliklerdir. Bu özellikleri sağlamak amacı ile zımba ve mührelere sert krom kaplama, titanyum nitrür, krom nitrür, nikel ve teflon kaplama uygulanmaktadır (Armstrong N.A. 2007, pp. 3653-3672) (Gürsoy A.Z. 2004, 349-361).

2.11.Tablet Kontrolleri

Üretilen tabletlere kalite kontrol testleri uygulanır. Bu testlerin bazıları farmakopelerde belirtilmiş resmî testlerdir. Bu testlerin yapılması ve sonuçların farmakope limitleri içinde çıkması zorunludur. Bazı testler ise ilaç fabrikalarının kendi belirledikleri spesifikasyonlar (ürünün özelliğine göre fiziksel, kimyasal özelliklerini, etkin madde miktarları ve yardımcı maddelerin miktarları gibi değerleri gösteren laboratuvar tahlil sonuçları) temelinde yapılır. Farmakopeler, Amerikan Farmakopesi (USP) veya Avrupa Farmakopesi (Ph Eur.) genel testler tanımladıkları gibi, her ilacın kendine ait özel testleri de tanımlarlar. Aşağıda tabletlere uygulanan testlerin bir listesi sunulmuştur.

2.11.1. Ağırlık Sapması Testi

Bu test bir seri tablet üretimi yapılırken, üretim sırasında ve üretim sonrasında en sık yapılan kontrollerdendir. Tabletler hassas teraziye tek tek konularak, seri 10 tablet oluncaya kadar tartılır. Bu tartım sonuçlarından ağırlık ortalaması alınır. Bu süreç, tablet basım aşamasında rutin olarak yapılır. Tablet ağırlığının ortalaması ve standart sapması belirlenir. Örneğin, tablet ağırlıklarında ± %5 sapmaya izin verilebilir.

2.11.2. Tablet Çap ve Kalınlık Testi

Bu test imal edilen tabletlerin çap ve kalınlıklarının bir mikrometre yardımı ile ölçülmesine dayanır. İmalat sırasında milimetrenin 1/10'u hassasiyetle ölçüm yapılmalıdır. Tablet kalınlığı imalat sırasında uygulanan basınçla ilişkili olduğundan ve blister ambalajlarda tabletin yuvadan dışarı taşmadan ambalajlanabilmesi için önemli bir ölçümdür (Gürsoy A.Z. 2004, pp. 349-361).

2.11.3. Tablet Kırılma Kuvveti (Sertlik)Testi

Üretilen tabletlerin kaplama, ambalajlama, taşıma gibi işlemlere dayanabilmesi için belli bir sağlamlıkta olmaları gerekir. Kırılma kuvveti testi farmakopelerde resmi bir test olarak yer almaz. Farmasötik tabletler amacına göre 7-20 kg kuvvet değerlerinde basılabilirler.

2.11.4. Tablet Aşınma (Friabilite) Testi

Bu test, tabletlerin ambalajlama sırasında ya da taşınması sırasında özellikle kenarlarından ya da yüzeylerinden ufalanma olup olmayacağını test etmek amacı ile yapılır. Kendi çapı etrafında dönen ve tabletleri hafifçe belli bir yükseklikten düşürerek ufalanma potansiyellerini ölçen cihaza friabilatör denir. Genellikle 100 tablet 4 dakika boyunca test edilir. Amerikan Farmakopesine göre kaplanmamış tabletlerin %1 'den daha az bir ufalanma değeri göstermesi istenir.

2.11.5. Dağılma Testi

Bu test, imal edilen tabletlerin suda, yapay mide - bağırsak ortamında 0.1 N HCl veya pH 6.8 tampon çözeltisi içinde tabletin ne kadar sürede granüllerine dağılacağını ölçmek amacı ile yapılır. Kaplanmamış basit tabletlerin en çok 15 dakikada dağılması beklenir. Suda çözünür film kaplı tabletler ise en çok 30 dakikada dağılmalıdır. Test 37 °C'de dağılma cihazında yürütülür.

2.11.6. İçerik Tekdüzeliği Testi

Bu test üretilmiş bir seri tablettin örneğin 12 tabletin tek tek analiz edilmesi ile her tablette ne kadar ilaç etkin maddesi bulunduğunun belirlenmesi testidir. Bu testler her üretilen ilaçta belirli aralıklarla ilacı üreten firmanın kimya laboratuvarlarında yapılır ve kayıt altına alınır. Bu test sonuçları Sağlık Bakanlığı tarafından sürekli denetlenir.

2.11.7. Çözünme Hızı Testi

Tabletlere uygulanan en önemli testlerden biridir. Testin amacı, bir ilacın belirli bir ortamda zamana karşı çözeltiye geçme hızının belirlenmesidir. Bu çalışmalarda farmakopelerde tipleri tanımlanmış, çözünme ortamı olarak $37 \pm 0,5\ ^{o}C$ su veya tampon çözelti kullanılır. Zamana karşı ilaç çözünme hızı profilleri bu çalışma sonucunda belirlenir.

Amerikan Farmakopesi 34(USP)/Ulusal Formüler 29 (2011)'de tanımlı dört dissolüsyon aparatı vardır. Bunlar;

- USP Dissolüsyon Aparat-I (Basket)

- USP Dissolüsyon Aparat-II (Palet)
- USP Dissolüsyon Aparat-III (Reciprocating Silindir)
- USP Dissolüsyon Aparat-IV (Flow-Through Cell) dir.

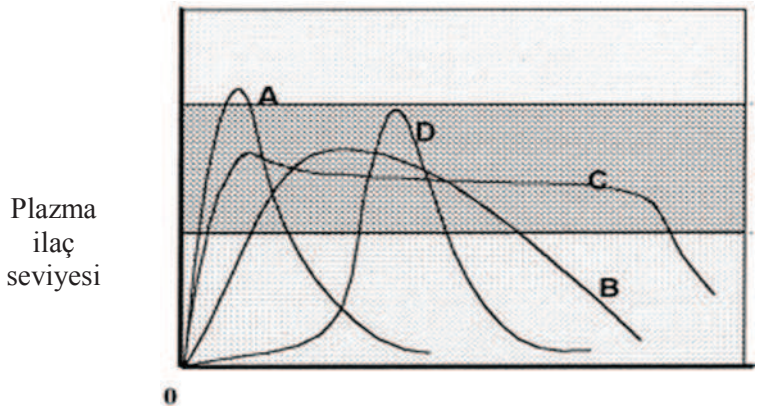
2.6. Uzatılmış Salım Sistemleri Hakkında Genel Bilgiler

Oral yoldan alınan değiştirilmiş salım sistemleri teknolojileri 60 yıldan uzun süredir ilaç geliştirmede uygulanmaktadır ve günümüzde hem orjinatör hemde jenerik firmalar için oldukça yaygın hale gelmiştir (Hamed ve Sakr 2001).

Uzatılmış salım ilaçlar şu sebeplerle hazırlanırlar:

- İlacın kan seviyesinin, tedavi edici orandayken sürekliliğinin korunması,
- Salımı belirli hücre tipi veya dokuya hedefleyerek, zararlı etkilerin azaltılabilmesi,
- Gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi yani düşük dozda ilaç verebilme esnekliği,
- Önerilen ilaç rejiminde hastanın uyuncunu artıracak şekilde dozaj miktarının azaltılabilmesi,
- Kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlar (protein, peptit tipi) için formülasyon yönetiminin kolaylaşması.

Bütün sistemlerin amacı, ilacın terapötik etkinliğini artırmaktır. Artan terapötik aktivite ve azalan yan etkiler (Sanchez-Lafuente ve ark. 2002), tedavi sırasında uygulanan ilaç sayısının azalması gibi bazı özel durumları da elimine eder. Şekil 2-2' de hemen, uzatılmış, modifiye, geciktirilmiş salımlı preparatların zamana karşı plazma ilaç seviye profilleri görülmektedir.



Şekil 2-2: A: Hemen, B: Uzatılmış, C: Modifiye, D: Geciktirilmiş salımlı preparatlardaki zamana karşı plazma ilaç seviyesi profilleri

Uzatılmış salım yapan dozaj şekillerinin dört potansiyel yararı vardır.

- kan seviyesinde süreklilik
- azaltılmış yan etkiler
- artırılmış hasta uyuncu
- düşük doz ilaçta artan etkinlik

Dezavantajları ise şunlardır:

- yüksek fiyat
- beklenmeyen ve sıkça zayıf *in vitro*-in vivo korelasyon
- doz yüklemesi
- zayıf sistemik yararlılık ve ilk geçişte eliminasyon için artan potansiyel
- oral kontrollü salım formülleri için GI kanalda sınırlı kalış süresi ve etkilenen ilaç salım profili
- doz ayarlaması için düşük potansiyel

Uzatılmış salım yapan dozaj şekilleri farklı salım mekanizmaları ile salım yaparlar. Bunlar;

- difüzyon kontrollü ürünler,
- dissolüsyon kontrollü ürünler,

- erozyonla salım yapanlar,
- ozmotik pompalı sistemler,
- iyon değişim reçineleridir.

Aşağıdaki özelliklere sahip olan ilaçlar ise kontrollü/uzatılmış salım karakteristiğine uymaz:

- Kısa eliminasyon yarılanma ömrü (2 saattten düşük olanlar)
- Uzun eliminasyon yarılanma ömrü (8 saatten fazla olanlar)
- Dar terapötik indeks
- Geniş doz aralığı
- Zayıf absorbsiyon
- Aktif absorbsiyon
- Düşük ve yavaş çözünürlük
- Yaygın ilk geçiş klerensi (Jayanthi B.ve ark. 2011).

Hidrofilik matriks sistemleri ilaç salım sistemlerinde sıklıkla kullanılır. Hidrofilik matriksten ilaç salımı, matriksin yüzdesi, çözünürlüğü, ilacın partikül büyüklüğü gibi pek çok faktörü içermektedir. Polimer tipi, yüzdesi ile olan ilişkisi, viskozite derecesi ve polimer partikül büyülüğü de bunları etkileyen faktörlerdendir. Ayrıca, ilaç /polimer oranı ve matriksin su çekme miktarı da önemlidir (Maderuelo C. ve ark. 2011).

Kontrollü salım sistemlerin yararlarının yanısıra kullanılan polimerin kendisinin veya parçalanma ürününün toksik etki veya biyolojik uyuşmazlık gösterme ihtimali ve her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi her ilaca uygun tek bir hazırlama yöntemi olmaması gibi sakıncaları da vardır (Gürsoy A. 2002).

2.7. Uzatılmış Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler

İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerleri doğal ve sentetik polimerler olarak sınıflandırabiliriz. Doğal polimerlere örnek olarak polisakkaritler, agaroz, aljinat, hyaluronik asit, dekstran, kitin, kitosan, kollajen, albümin, jelatin, sentetik polimerlere

ise poliesterler, polianhidritler, poliamidler, fosfor bazlı polimerler, silikonlar, akrilik polimerler ve selüloz türevleri verilebilir.

Ayrıca polimerler ısıya karşı gösterdikleri davranışa göre termoplastikler ve termosetler olarak da sınıflandırılabilirler. Termoplastik polimerler tekrar tekrar eritilip şekillendirilebilirler ve aynı zamanda doğrusal ve dallanmış olabilirler (örneğin; polivinil klorür, poli etilen, poli propilen, polistiren). Termosetler ise sadece çapraz bağlı olup bir kere şekillendirildikten sonra tekrar eritilip şekillendirilemezler (örneğin; poliüretan silikon, fenol-formaldehit, üre-formaldehit) (Pişkin E. 1989).

Polimerler genel olarak;

- Biyoparçalanan polimerler: Bunlar suda şişmezler ancak biyolojik sıvılarla temas edince kimyasal ve fiziksel değişim gösterirler.
- Biyoparçalanmayan polimerler: Bunlar hidrofob veya hidrofil olabilirler.

Tablo 2-2' de polimerlere çeşitli örnekler görülmektedir.

Tablo 2-2: Polimerler ve örnekleri

***Doğal polimerler**	
Protein bazlı polimerler (kollajen, albümin, jelatin) Polisakkaritler (Agaroz, aljinat, hyaluronik asit, dekstran, kitin, kitosan, ksantan zamkı)	
***Sentetik polimerler**	
Biyoparçalanan polimerler	**Biyoparçalanmayan polimerler**
polilaktik asit poliglikolik asit polikaprolakton polianhidrit polialkil2-siyano akrilat poliortoester poliüretanlar	polivinil asetat poliakrilik asit polimetakrilik asit polietilen glikol poliN-vinil-2-pirolidon Karbopol türevleri polimetoksietil metakrilat polihidroksi etil metakrilat polietilen glikol akrilat polietilen glikol dimetakrilat poliN-izopropil akrilamit polimetoksietoksietil metakrilat polihidroksidietoksietil metakrilat polihidroksietoksi etil metakrilat polimetoksidietoksietil metakrilat polietilen glikol dimetakrilat poliN-2-hidroksipropil metarilamit polietilen glikolmetakrilat polietilen glikol diakrilat

Biyoparçalanmayan çapraz bağlı polimerler su ortamında şişerse buna jel ya da hidrojel denir. Hidrojeller nötral, anyonik ve katyonik olarak sınıflandırılabilirler ve spesifik fonksiyonel gruplarından dolayı fiziksel şartlara çok hassastırlar (Byrne M. E. 2002).

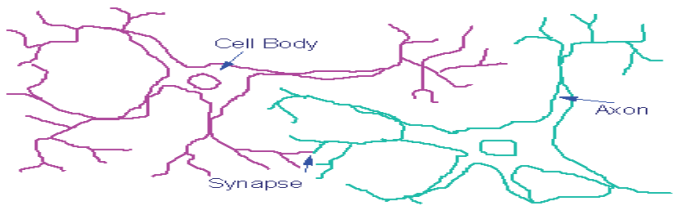
Hidrofilik jeller, nispeten yumuşak bir ağ oluştururlar ve özellikle protein tipli ilaçlar için daha uygundurlar (Lin C.C. ve Metters A.T. 2006). PLGA gibi hidrofobik bir polimerle oluşturulmuş kontrollü salım formülasyonlarında ise salım hızını polimerin değişen molekül ağırlığı ve kompozisyonu kontrol eder. Bununla birlikte bu durum hidrofobik polimerlerin, protein ve peptitlerin enkapsülasyonu ve dağıtımı sırasındaki insan immün cevabını tetikleyen zararlı etkilerini azaltır.

Hidrojellerin şişme ve büzülme davranışları pH, sıcaklık, iyonik şiddete bağlı olarak değişim gösterir (Dagani R. 1997).

2.8. Yapay Sinir Ağları

Nöronlar sinir ağının temel komponentidir. Bu basit matematiksel proses ünitesi, bir veya daha fazla girdiden oluşur ve daha sonra bunlar çıktıları üretir. Her nöron, girdi ağırlıkları ile ilişkilidir ki bunlar ağdaki önemleri ile tanımlanırlar.

Yapay Sinir Ağları, insan biyolojik sinir sisteminin çalışma şekline benzetilerek tasarlanan programlardır. Sinir sistemindeki sinir hücrelerine (nöronlar) benzer yapılar içerirler ve bu yapılar çeşitli şekillerde birbirlerine bağlanarak ağı oluştururlar. Bu ağlar öğrenme, hafızaya alma ve veriler arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarma kapasitesine sahiptirler. Diğer bir ifadeyle, YSA'lar, normal bir insanın düşünme ve gözlemlemeye yönelik doğal yetenekleri gibi, problemlere çözüm üretebilmekte ve insan beyni gibi yaşayarak veya deneyerek öğrenme yeteneğini kullanabilmektedir. Şekil 2-3, sinir hücresinin akson denilen ince uzun çıkıntıları ve sinaps denilen bağlantı noktalarını görsellemektedir.



Şekil 2-3: Akson ve sinapsları ile örnek bir sinir ağı

Yapay sinir ağlarında öğrenme, örnekler kullanarak eğitme yoluyla olur dolayısıyla girdi/çıktı verileri işlenir ve eğitme algoritması bu verileri kullanarak bağlantı ağırlıklarını (weights of the synapses) bir yakınsama sağlanana kadar, tekrar tekrar ayarlar.

YSA'lar, birbirlerine bağlanmış çok sayıda işlem elemanlarından (nöronlar) oluşan matematiksel sistemlerdir. Her bir denklem transfer fonksiyonu olarak anılan bir işlem elemanıdır. Diğer nöronlardan gelen sinyalleri alan bu işlem elemanı, bunları birleştirir, dönüştürür ve sayısal bir sonuç verir. Genelde bu işlem elemanları bir ağ içinde birbirlerine bağlıdır ve bu yapı da sinir ağlarını oluşturur.

Yapay sinir ağlarının kullanıldığı programların, tamamlanmamış veri kümelerinin etkin kullanımı, verilerin hızla analiz edilmesi, daha fazla veriden yararlanılabilmesi becerisi ve ağın yeni baştan eğitilebilmesi, toplam tasarım alanının karmaşıklıktan bağımsız olarak etkin bir şekilde keşfedilmesi, optimizasyonda kısıtlamalar ve tercihlerden yararlanılabilmesi becerisi, akıllı ve eyleme sokulabilir kuralların üretilmesi becerisi gibi birçok yararı vardır (Aksu B. 2010, p. 34).

2.14.1. Yapay Sinir Ağlarının Sınıflandırılması

Yapay sinir ağları içerdiği nöronların birbirine bağlanış şekline göre ileri ve geri beslemeli olarak iki gruptur.

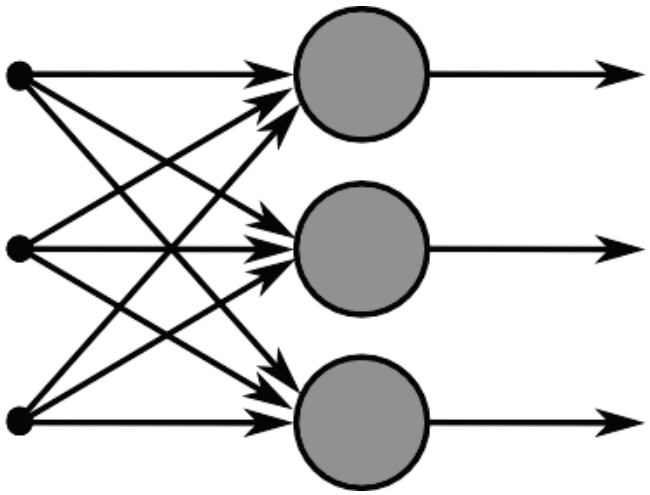
İleri Beslemeli Ağlar: Bu ağlarda nöronlar girişten çıkışa doğru düzenli katmanlar halindedir. Bir katmandan sadece kendinden sonraki katmana bağ bulunmaktadır. Yapay sinir ağına gelen bilgiler önce giriş katmanına sonra da sırasıyla ara katmanlara ve çıkış katmanına işlenerek gelip geçer en sonda da dış dünyaya çıkar.

Geri Beslemeli Yapay Sinir Ağları: Burada ileri beslemeli olanların tersine bir nöronun çıktısı sadece kendinden sonra gelen nöron katmanına girdi olarak gitmez. Kendinden önceki veya kendi katmanındaki herhangi bir nörona girdi olarak bağlanabilir.

Bu sebeple geri beslemeli yapay sinir ağları doğrusal olmayan dinamik bir davranış sergilerler.

2.14.2. Yapay Sinir Ağlarının Yapısı

Yapay sinir ağları yapay sinir hücrelerinin birbirine bağlanmasıyla oluşur. Yapay sinir ağları üç ana bölümde incelenir, Şekil 2-4'de tek katlı yapay sinir ağının yapısı görülmektedir.



Şekil 2-4: Tek katlı yapay sinir ağının yapısı

Giriş Katmanı: Yapay sinir ağına dış dünyanın girdileri buradan gelir. Bu katmanda dış dünyadan gelecek giriş sayısı kadar nöron bulunur ve girdiler herhangi bir işleme uğramadan alt katmanlara iletilir.

Ara Katmanı: Giriş katmandan çıkan bilgiler bu katmana gelir. Ara katman sayısı ağdan ağa farklı olabilir. Bazı yapay sinir ağlarında ara katman olmayabilir bazı yapay sinir ağlarında ise birden fazla ara katman olabilir. Ara katmanlardaki nöron sayıları giriş ve çıkış sayısı ile ilgili değildir. Birden fazla ara katmanlılarda ara katmanların kendi aralarındaki nöron sayıları değişik de olabilir. Ara katmanların ve bu katmanlardaki nöronların sayısının fazla olması hesaplama süresini arttırmasına rağmen yapay sinir ağının daha karmaşık problemlerin çözümünde kullanılabilmesine olanak sağlar.

Çıkış Katmanı: Ara katmanlardan gelen bilgileri işler ve girdi katmanından gelen verilere karşılık gelen çıktıları üretir. Bunlarda çıktılar olarak dış dünyaya verilir.

Öğrenilecek problemin ağa gösterimi önemli bir noktadır. YSA'lar nümerik bilgiler ile çalışmaktadır. O yüzden problemler YSA'lara tanıtılmadan önce nümerik değerlere çevrilirler.

Ağın eğitiminin ne zaman bitirilmesi gerektiğine ilişkin belli bir yol yoktur. Ağın örnekler üzerindeki hatasının belirli bir değerin altına inmesi eğitimin tamamlandığı anlamına gelir (Haykin S., 1994, pp. 41), (Öztemel E., 2003, pp. 29-40), (Elmas Ç., 2003, pp. 27-28),(Efe M. Ö., Kaynak O. 2004, pp. 1).

Sinir ağı yapısında pek çok nöron barındırır ki bunlar ağ mimarları olarak isimlendirilir. Pek çok ağ mimarı olası olmasına rağmen bir tanesi en popüleri ve başarılısıdır ki, o da MultiLayer Perceptron (MLP) ağıdır. Bu ağ, tüm kimliklendirilmiş nöronları içerir. Bunların hepsi birbiriyle ilişkilidir ve tabakalarla organizedir. Genel olarak kabul edilen bir şey ise, iyi dizayn edilmiş bir MLP modelinin performansının, klasik istatistiksel teknikle karşılaştırılabilir olmasıdır.

Bu bağlamda ilk çalışma 1990'dan önce Hussain ve arkadaşları tarafından Cincinati Üniversitesi'nde yapılmıştır. Onlar çeşitli hidrofilik polimerleri içeren matrikslerden birkaç ilacın in vitro salım karakterlerini modellemişlerdir. En temel durum olarak tespit edilen ise, tekli gizlenmiş tabakalı sinir ağının, ilaç salım profilinin tahminindeki akla yatkın performansıdır (Balakin V.K. 2009, pp. 404-408).

2.14.2. Yapay Sinir Ağları Programları

2.14.2.1. INForm ve FormRules

INForm ve FormRules programlarının her ikisi de sinir ağları, bulanık mantık ve genetik algoritma gibi ileri bilgisayar tekniklerine dayanır. Sinir ağları öğrenme kapasitesi olan matematiksel yapılardır. Son yıllarda, yapay sinir ağları başarılı model kompleksi oluşturmak için, farmasötik formülasyon ve üretim prosesinde kullanılmaktadır.

Sprey kaplamalı ramipril tabletleri için yapay zeka teknikleri kullanarak tasarımda kalite yaklaşımı gerçekleştirilmiştir. Buradaki belirgin girdi ve çıktılar, miktar tayini, 30. dakikadaki çözünürlük ve sertliktir. Bunlar yapay sinir ağı, nörobulanık mantık ve genetik programlama (INForm ve FormRules, GEP**)** ile araştırılmış ve

sonuçta formülasyon optimizasyonunda genetik programlama ve yapay sinir ağlarının etkili olarak kullanılabileceği görülmüştür (Aksu B. ve ark. 2012).

2.14.2.1. Bulanık mantık (fuzzy logic)

Bulanık mantık uygulamaları, veri kalite madenciliği bilgisayar uygulamalarından biridir (Köksal ve ark. 2011). Veri madenciliği ise büyük miktarda veri içinden gelecekle ilgili tahmin yapmamızı sağlayacak bağıntı ve kuralların bilgisayar programları kullanılarak aranmasıdır (Alpaydın E. 2000). Bulanık mantık, sezgisel bir dil yoluyla formulatörlerin amaçlarını gerçekleştirmesine izin verir. Bulanık mantık, belirsizliklerin anlatımı ve belirsizliklerle çalışılabilmesi için kurulmuş katı bir matematik düzen olarak da tanımlanabilir. Bulanık kuramının merkez kavramı bulanık (fuzzy) kümeleridir. Bir bulanık küme kendi aitlik fonksiyonu ile açık olarak temsil edilebilir. Geleneksel olarak, mantık manasında doğru (1), yanlış (0) değerindedir.

Bulanık mantık, bulanık setlerin teorisine dayanır ve her setin 0 veya 1 değerinde üyeleri olmasına izin verir. Bu setler aynı zamanda aitlik fonksiyonudur, 0 ile 1 arasındaki her değeri alabilir. Böyle bir aitlik fonksiyonu ile "kesinlikle ait" veya "kesinlikle ait değil" arasında istenilen incelikte ayarlama yapmak mümkündür (Intelligensys Ltd.). Bulanık mantıkta önemli bir diğer kavramda dilsel değişken kavramıdır. Bir dilsel değişkenin değerleri bulanık kümeler ile ifade edilir. Bulanık mantığın sağladığı en büyük fayda ise "insana özgü tecrübe ile öğrenme" olayının kolayca modellenebilmesi ve belirsiz kavramların bile matematiksel olarak ifade edilebilmesine olanak tanımasıdır. Bu nedenle doğrusal olmayan sistemlere yaklaşım yapabilmek için özellikle uygundur. Bunun için kural tabanı oluşturulur. Kural tabanı incelenen konuya ilişkin insanlığın o güne kadar edindiği tüm gözlem, deneyim ve matematiksel bağıntıları yani tüm bilgiyi içermelidir. Kural tabanı ne kadar iyi ve geniş hazırlanırsa o kadar hassas ve doğru sonuçlar elde edilir.

2.14.2.3. Genetik algoritma

Adının ifade ettiği gibi genetik algoritma (INForm), en iyi çözümün bulunmasında evrimsel bir yaklaşım olarak kullanılmaktadır. Bunu yapmak için, uygunluk ölçümünü kurmak gerekir ki bunun içinde, her özellik için arzulanan değerleri

kullanmak, diğer ilişkili özelliklerin önemiyle beraber toplu bir bakış gerekir. Burada problemler evrimsel bir süreç kullanarak, bu süreç sonunda en iyi sonucu veren çözüme erişmeye çalışmaktadır. Başka bir ifadeyle çözüm evrimleşmektedir.

Algoritma toplum adı verilen ve kromozomlarla temsil edilen bir çözüm kümesi ile başlamaktadır. Bir toplumdaki çözümler yeni toplumların üretilmesinde kullanılmaktadır. Bu işlem, yeni toplumun eskisinden daha iyi olacağı umuduyla yapılmaktadır. Yeni çözümler (yavru) üretmek için alınan çözümler uygunluklarına (fitness) göre seçilmektedir. Daha uygun olan tekrar üretim için daha fazla şansa sahiptir. Bu süreç belli bir durum (örneğin belli sayıda toplum veya en iyi çözümün gelişmesi) karşılanana kadar tekrar edilmektedir.

Bu teknolojilerin kombine kullanımı, kullanışlı ve güçlü metodolojilerin gelişimine imkan sağlar. Örneğin, modelleme için sinir ağları ve optimizasyon için genetik algoritmayı beraber kullanarak, kullanıcı formülasyonunun gelişimine, prosesi daraltmaya ve sık çekişmelere izin vermiş olur.

Son zamanlarda, bulanık mantık gibi metodolojiler çok yaygınlaşmaktadır. Bu kombinasyon sinir ağlarının, bulanık mantık kapasitesiyle kompleks konseptlerin basitçe öğrenilmesini olanaklı kılar ayrıca formulatör veya proses mühendisinin, formülasyon ve prosesteki altta yatan kuralları anlamasına izin verir (Rowe R. ve Colbourn E.2006).

Etkili faktörler, bağlayıcı tipi ve konsantrasyonu, roller kompakt numarası, ekstra granüler mikrokristalin selüloz ilavesi olmak üzere, asetaminofen üzerinde yapılan çalışmada, yapay sinir ağı ve genetik algoritma optimizasyon için kullanılmıştır. Analiz edildiğinde genetik algoritmanın önerisi, yapay sinir ağının önerdiğinden daha iyi sonuçlar vermiştir (Türkoğlu M. ve ark. 1999).

Nimodipin kaplı tablet formülasyonları için geliştirilen katı dispersiyonlarda optimizasyon, genetik program ve yapay sinir ağları ile yapılmıştır. Genetik programın seçtiği oranlardaki formül optimum olarak tespit edilmiştir (Barmpalexis P. ve ark. 2011).

Bilinmektedir ki; CaCo-2 hücre tekli tabakaları, insan barsak absorbsiyonunun tahmini için genişçe kullanımı olan sistemlerdir. Bununla ilgili olarak yapılan çalışmada kantitatif yapısal özellik ilişki (QSPR: Quantitative structure –property releationship)

modeli, genetik algoritmaya dayalı parsiyal least squares metot ile geliştirilerek kullanılmış ve sonuçta CaCo-2 hücrelerinin geçirgenliğinin tahmini için QSPR model yaklaşımı akla yatkın ve mantıklı bir analiz sağlamıştır (Yamashita F. ve ark. 2002).

Genetik algoritma, parsiyal least squares kalibrasyonu için uygun dalga boyunu seçmekte oldukça kullanışlı bir metottur. Çünkü özellikle karışımlarda tahmin kapasitesini düşürmeksizin tipik spekturumu bulabilmektedir. Önerilen prosedür, iki ilacın konsantrasyon farkından dolayı solvandan kaynaklanan matriks etkisini elimine eder (Arkos M.J. ve ark. 1997).

Mikrorobotların kontrollü ilaç salımında kullanımı göstermiştir ki; kontrol edilebilir yan etkiler ve arzulanan hedefe ulaşmada büyük potansiyelleri vardır. Burada da istenen genetik algoritma yaklaşımı ile planlanan yol, geleneksel hedefe giden yol planlama yaklaşımından daha avantajlı bulunmuştur (WerMin T.ve Zhang M. 2005).

Yapılan bir başka çalışmada, kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayıları ve molekül yapıları genetik algoritma ile tespit edilmiştir. Bunun içinde Delphi 7.0 ile MOLGA (MOLekül ve Genetik Algoritma) programı oluşturulmuştur. Genetik algoritma çözümde kullanılan bir yöntem olduğu için kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayısının belirlenmesi problemlerine de uygun olmaktadır. Çalışmada genetik algoritma ile optimizasyon yapılırken rastgele seçilen kimyasal maddelerin molekül yapılarını oluşturan 9 parametre baz alınmıştır. Genetik algoritma uygulaması için uygunluk fonksiyonu olarak bu parametrelere bağlı deriden geçiş katsayısının regresyon denklemi kullanılmıştır. MOLGA program sonuçlarına göre belirlenen katsayılar ve molekül yapıları literatürde mevcut kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayıları ile karşılaştırıldığında çok az bir hata payı ile doğrulandığı görülmektedir (Coşkun A. 2006).

2.9. Yapay Sinir Ağlarının Farmasötik Çalışmalarda Kullanılmasına Ait Örnekler

Geleneksel ilaç tasarım türleri ilaç endüstrisinde oldukça zahmetli ve pahalı bulunmaktadır. Araştırmacılar daha çok bilgisayarlı metotlara dönmekte ve bilgisayar destekli moleküler tasarımlar yapmaktadır. Son zamanlarda genetik ve evrimsel algoritmalar, kompleks problemlerin çözümünde etkili metotlar ortaya çıkarabilmektedirler. Genetik algoritma ve kantitatif yapısal özellik ilişkisini birarada kullanmak, ilaç dizaynında daha etkili olmaktadır. Burada da bu iki yöntem integre

edilip kullanılarak, potansiyel kimyasal penetrasyon artırıcı jenerasyonu için güvenilir sanal algoritma gösterimi geliştirilmek istenmiştir. Yöntem başarıyla insülinin transdermal ilaç dağıtımı için kullanılmıştır (Golla S. ve ark. 2012).

Yapay sinir ağları, başta farmasötik işlemlerde sıklıkla karşılaşılan doğrusal olmayan ilişkilere sahip veri dizileri için son derece uygun modelleme teknikleridir (Krogh A. 2008). Amacı iki etkili faktör olan kaplama kalınlığı ve pektin-kitosan miktarından hangisinin teofilinin in vitro salım profilini daha çok etkileyeceğini modelleyerek bulmak olan çalışmada yapay sinir ağlarından multi layer perceptron geri besleme ağı kullanılmıştır. Sonuçta pektin-kitosan miktarının, dissolüsyon profilinin belirlenmesinde baskın rol oynadığı, ağın önerdiği model ile tespit edilmiştir (Ghaffari A. ve ark. 2006).

Yapılan bir diğer araştırmada, kontrollü salım çalışmalarında kullanılan diğer konvansiyonel metotlara tamamlayıcı olarak, yapay sinir ağlarına dayalı alternatif bir metodoloji aracı geliştirilmiştir. Yaklaşımı test etmek için iki sistem kullanılmıştır. Bunlar; biyoparçalanan matriks içinde hidrokortizon ve biyoseramik matriks içinde rodyum (II) butirat kompleksidir. Tahmin edilmiş iki iyi matematiksel model farklı salım profillerine benzetilerek, önemli özelliklerin fonksiyonu gibi kullanılmıştır. Bunlar; difüzyon katsayısı (D), saturasyon çözünürlüğü (Cs), ilaç yüklemesi (A) ve yükseklik (h) olarak açıklanabilir. Modeller test edilmiş ve sonuçlar, bu önemli özelliklerin kontrollü salım sistemleri için model veri ya da deneysel öğrenilerden sonra tahmin edilebileceğini göstermiştir.

Sinir ağlarının sonuçları, öğrenim aşamasından sonra, ideal deneysel şartların kantitatif tayini dikkate alınarak elde edilmiştir. Genelde, önerilen metodolojinin ideal deneyler için etkili olduğu gösterilmiştir ki; her iki test içinde, relatif ortalama hata %1 'den küçük çıkmıştır. Bu yaklaşım, deneysel analizi taklit etmek ve etkili kontrollü salım sistem dizaynı için son derece kullanışlı bulunmuştur (Reis M. A.A. ve ark.2004).

Üç farklı zamanda salım yapan formülasyondan alınan verilerin analiz edilmesi için nöral ağları, genetik algoritmaları ve nöro-bulanık mantığı kullanan araştırmacılar oluşturulan modellerin arzu edilen özellikteki tabletlerin üretilmesinde son derece verimli olduğunu saptamışlardır (Colbourn E. ve Lindberg N.O. 2004).

Klopidogrel gibi düşük (%40-50) biyoyararlanımlı bir model ilaçta yapılan çalışmada, kontrollü salımlı bir formülasyon tasarlanmaya çalışılmış ve biyoyararlanımı artırılmak istenmiştir. Formülasyondan salım miktarları bilgisayar programına verilmiş (INFORM V.3.7 ve FORMRULES, Intelligensys Ltd.) ve formülasyondaki komponentlerin salım üzerine etkisi araştırılmıştır. İki uzatılmış salım ve bir de innovatör ürün bu iş için seçilmiş ve sonuçta, önerilen kontrollü salım formülasyon, ticari olandan daha uzun periyotta etkili olmuş ve diğerine alternatif oluşturmuştur (Tan C. ve Değim İ.T. 2012).

Hem formülasyon (seyreltici, bağlayıcı ve konsantrasyonları) hem de işlem değişkenlerini (granülatörün cinsi ve bağlayıcının eklenmesi), granül ve tablet özellikleri ile ilişkilendirmek üzere kafeinin tablet haldeki formülasyonunu Kesevan ve Peck (1996) modellemişlerdir. Her iki sorgulama da nöral ağların mevcut istatistiksel yöntemlerden daha iyi işlediğini göstermiştir.

Leane M.M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada amaç, yapay sinir ağları ile enterik kaplı uzatılmış salımlı mini tabletlerden, in vitro dissolüsyon geliştirmek ve formülasyonu ve prosesi, çeşitli faktörlerin önemine göre sınamaktır. Giren özelliklerin seçimi (input feature selection (IFS)) algoritmaları kullanarak, mini tablet dissolüsyon hızlarının, proses ve formülasyon değişkenlerinin relatif öneminin tespiti ve tahmini sağlanmıştır. Her bir ileri ve geri adım algoritması, jenerik algoritmalar gibi kullanılmıştır. Ağlar, geri yayılım algoritmalarının arkasından kullanılarak, IFS prosesinin doğru lokalizasyonuyla hiç bir bilinmeyen verini kalmamasını kontrol etmek içindir. IFS, mini tabletlerden ilaç salımının proses değişkenlerinin belirlenmesinin ve formülasyon değişkenlerinin öneminin uygun sıralamasını vermektedir. Uygun sıralama, prosesin her iki salım endeksi içinde başarılmıştır. Örneğin, T_{lag} ve T_{90-10} gibi. T_{lag} fazında, temel kaplama parametresi orijinal harmanlanmış küme miktarları ve kaydırıcı ile harmanlama zamanı en fazla etkileyenler olarak bulunmuştur. Tam karşı olarak ise T_{90-10} fazında matriks formundaki polimer miktarı ve direk kompresyondaki dolgu maddeleri en önemlileridir. Anlaşılmaktadır ki; yapay sinir ağlarının çeşitli formülasyonları ve mini tabletlerden salımı etkileyen proses değişkenlerini relatif önemlerine göre sıralama kapasitesi vardır. Bu, salım prosesinin bütün ana basamakları için kullanılabilir. Yapay sinir ağlarının ilişkideki daha az etkili verileri doğrulayıp azaltması onun performansının artması ile sonuçlanmaktadır (Leane M.M. ve ark.2003).

Bir farmasötik formülasyon, çeşitli formülasyon faktörleri ve proses değişkenleri içerir. Pek çok cevap etkili kullanım, stabil ve emniyetli olmakla ilişkilendirilir. Sonuçta uzmanlık ve deneyimle istenen özelliklerde, farmasötik formülasyonlar oluşturulur. Burada bir cevap-yüzey metodu, geniş olarak kabul edilebilen farmasötik formülasyonu seçmede kullanılmaktadır. Bununla beraber, farmasötik cevabın tahmini, ikinci derece polinom denklemine dayanarak yapılır. Bu da sıklıkla düşük seviyelerle sınırlıdır, sonuçta optimum formüllerin zayıf tahmini ortaya çıkar. Burada amaç çoklu objektif simultane optimizasyon tekniğinin temel konseptini yapay sinir ağları ile ortaklaşa tanımlamaktır. YSA, neden olan faktörler ve cevap değişkenleri arasındaki nonlineer ilişkiyi tahminde, farmasötik araştırmalarda artarak kullanılmaktadır. YSA yaklaşımının ilk fonksiyonu, optimizasyonla tipik numerik örnekler sunmaktır (Takayama K. ve ark.2003).

Kontrollü salım ilaç dağıtım sistemleri, konvansiyonel dozaj formlarından daha fazla avantajlar sunmaktadır. Bununla beraber bu dağıtım sistemlerinin kompleks olmalarına bağlı olarak gelişen etkinliğinde büyük değişiklikler vardır. Geleneksel istatistiki cevap-yüzey metodolojisi (response-surface methodology (RSM)) kontrollü salımlı dozaj formlarının formülasyonunu geliştirmek için kullanılan bir tekniktir. Bununla beraber RSM tekniği için bazı kısıtlamalarda vardır. Bu yüzden YSA olarak bilinen diğer bir teknik, kontrollü salım dozaj formlarının gelişiminde son dönemde popülerlik kazanmıştır (Sun Y.ve ark.2003).

Yapay bir sinir ağı, yapay bir zeka aracıdır ve nonlineer multiparametrik ayırım fonksiyonunu direk olarak deneysel datalardan kimliklendirir. YSA' nın kullanımı uygulamada artan popülaritesi ile bilinmeyen veya çok kompleks bağımlı ve bağımsız değişkenler arasında, bağlı olmanın mekanik tanımlamasını kazandırır. Bu mekanik öğrenme tekniği, evrensel cebirsel fonksiyonları kabaca tanımlar ve dolayısıyla deneysel verilerden kirlilikleri ve asıl işaretleri ayırabilir. Kompleks ilişkilerdeki YSA uygulamaları, onları biyolojik sistem çalışmaları için çok çekici kılmaktadır. Son dönem uygulamalar, genomik ve proteomik düzenler ve ekspresyon profillerinin analizlerini içermektedir (Almeida S. J. 2002).

Nöral bilgisayar teknolojisi, kompleks örüntü tanımlamaları içeren problemleri çözme kapasitesine sahiptir. En çok kullanılan bilgisayar algoritması, delta geri yayılım ağıdır ve de hidrofilik matriks kapsül sistemler için in vitro ilaç salım profili ve

formülasyon parametreleri arasındaki kompleks ilişkiyi tanımlamakta kullanılır. Bu yeni bilgisayar tekniği yüzey-cevap metodolojisi (RSM) ile kıyaslanabilir. YSA analizi RSM'den farklı olarak deneysel validasyon serilerinin cevaplarını kesin olarak tahmin edebilir. YSA, RSM 'ye alternatif olarak olarak önerilebilir çünkü farmasötik endüstrideki sıradan problemlerin çözümüne literatürlerle birleşerek imkan sağlar ve gelişimini destekler (Ajaz S. H.ve ark.1991).

YSA'ların yararı, amorf polimerlerin hidrasyon karakterleri, camsı geçiş sıcaklığı, reolojik özellikleri gibi fizikokimyasal özelliklerinin araştırılmasında önformülasyon aracı gibi belirleyici olmaktır. Yapay sinir ağ simülatörü, delta geri yayılım paradigmasına dayanılarak kullanılmıştır. YSA programı, farklı polimer karışımlarının sıvı alım profili, camsı geçiş sıcaklığı ve viskozite değerleri gibi özellikleri içeren deneysel veri setleri ile beslenmiştir. Benzer veri setleri, başlangıçta, tanımlı örüntülerin yapabilirliğinin validasyonu için kullanılmış ancak açığa çıkaramamıştır. Bu araştırma göstermiştir ki YSA sıvı alımını, camsı geçiş sıcaklığını ve amorf polimerlerin farklı viskozitelerini ve onların fiziksel karışımlarını düşük % hata ile doğru tahmin etmiştir. Ayrıca YSA, camsı geçiş sıcaklığındaki değişimleri ve sıvı alımı arasındaki güzel korelasyonu da göstermiştir. Sonuç olarak, YSA, amorf polimerlerin karakterlerinin değerlenmesinde preformülasyon aracı gibi kullanılabilir. Bu da özellikle, hızlı hidrasyonlu polimer matriksler kullanılmak istendiğinde uzatılmış salımlı formülasyonlarının dizaynıyla ilişkilidir (Nkere E.K. ve ark.2000).

Bir başka çalışmada ise nöro-bulanık mantık performansı ve sinir ağları kullanarak, iki yazılım paketini (InForm ve FormRules), hızlı salım tablet formülasyonları için verilen verilerle, tahmini model üretimi karşılaştırılmıştır. Her iki yaklaşımda, tablet gerilim kuvveti ve ilaç dissolüsyon profilleri için iyi tahmin geliştirmede başarılı bulunmuştur. Sinir ağları, keşfedilmemiş verilerin tahmin kapasitesinde biraz üstün gösterilirken, nöro-bulanık mantık ise deneysel veriler içinde etken–etki ilişkisini sunan üretim kuralları düzeninin avantajlarını vermektedir (Shao Q. ve ark.2006).

Bir araştırmanın amacı ise, bir yapay sinir ağını ve farmakokinetik simülasyonları, tahmin edilebilir *in vitro* ve *in vivo* davranışlar ile birlikte, kontrollü salım formülasyonlarının dizaynı içinde kullanmaktır. 7 formülasyon türevi ve 3 diğer farklı türdeki tablet (nemlilik, partikül büyüklüğü ve sertlik olarak), 22 tane, bir

sempatomimetik model ilaçtaki tablet formülasyonları için YSA model girdileri olarak ve 10 farklı örnek zamanındaki *in vitro* zaman profili ise çıktılar olarak kullanılmıştır. Bir YSA modeli, seçilmiş optimum tekrarlayan sonuçlar ve model yapıdan oluşur ki o da gizli katmanların sayısı ve gizli katman düğümlerinin sayısıdır. Optimum yapay sinir ağı modeli, tahmin edilen formülasyonlar için, iki farklı arzulanan hedefteki *in vitro* dissolüsyon profili ve iki arzulanan biyoyararlanım profiline dayanarak kullanılmıştır. Tahmin edilen formüllerin üçünde, yapay sinir ağı tahmini ile benzetilen *in vivo* özellikler ve gözlenen *in vitro* arasında çok iyi bir uyum vardır. Bu çalışma göstermiştir ki, yapay sinir ağının potansiyeli, farmakokinetik simülasyonlar ile birlikte, kompleks dozaj formlarını gelişimini desteklemektedir (Chen Y. ve ark.1999).

Yapay sinir ağları ile iç içe bir şekilde simultane optimizasyon tekniğine dayanarak, teofilin içeren kontrollü salım tablet formülasyonu geliştirilmiştir. Model formülasyon olarak, 16 çeşit teofilin tableti hazırlanmıştır. Hidroksi propil metilselülozun laktoz ile karışımı, mısır nişastası ve basım kuvveti, Controse miktarını etkileme faktörleri olarak seçilmiştir. Teofilin salım profili, hızlı ve yavaş salım fonksiyonlarının toplamıyla karakterizedir. Başlangıçtaki ağırlık, hızlı salım fraksiyonundaki hız sabiti ve yavaş salım fraksiyonundaki hız sabiti ile birlikte, salım parametresi olarak belirlenmiştir. Salım parametrelerinin bir serisi ve etkileme faktörleri, YSA için deneysel data gibi kullanılmış ve bilgisayarla analiz edilmiştir. Teofilinin plazma konsantrasyonuna dayanarak, insandaki farmakokinetik analizleri tahmin edilmiş ve salımın arzulanan bir serisi elde edilmiştir. Simultane optimizasyon, her sonucun tahmin edilen değerleriyle arzulanan arasındaki üretim farklarını minimize eder. Ayrıca bu optimizasyon tekniğinin YSA ile beraber kullanılması göstermiştir ki; salım parametrelerinin gözlenen değerler ve tahmin edilen sonuçlar arasında iyi bir uyum vardır (Takayama K. ve ark.2000).

Aspirinin uzatılmış salımlı tabletinin dizaynında, generalize regresyon sinir ağı (GRNN) kullanılmıştır. Model formülasyon olarak 10 çeşit aspirin matriks tableti hazırlanmıştır. Eudragit RSPO matriks maddesi olarak kullanılmıştır. Eudragit RSPO miktarı ve kompresyon basıncı, etkileme faktörleri olarak seçilmiştir. İnvitro dissolüsyon- zaman profili 4 farklı örnekleme zamanında katsayı (n: salım derecesi) ve log k (salım sabiti) olmak üzere Peppas denkleminden alınarak, salım parametresi olarak belirlenmiştir. Salım parametrelerinin bir serisi ve etkileme faktörleri, GRNN

için deneysel veri olarak kullanılmış ve analiz bilgisayarla yapılmıştır. Sonra da bir GRNN modeli yapılandırılmıştır. Optimum GRNN modeli, arzulanan in vitro ilaç salımını tahmin için kullanılmıştır. 2 test formülasyonu için de, GRNN tahmin edilen ve gözlenen in vitro profiller ve katsayı arasında iyi bir uyum olduğu görülmüştür. Farklar (f_1) hesaplanmış ve benzerlik (f_2) faktörü deneysel olarak gözlenen ilaç salım profili ile tahmin edilen arasında fark olmadığını göstermiştir. Yani GRNN, yapay sinir ağı olarak, uzatılmış salım dozaj formları geliştirmeyi desteklemektedir (Ibric S. ve ark.2002).

Doğrudan tablet basımında, bulanık mantık ile geleneksel deney tasarımı ve istatistik analizlerinin arasındaki karşılaştırmalı çalışmalarda bulanık mantık ile ulaşılan sonuçların doğruluk hassasiyetinin daha fazla olduğu görülmüştür (Landin ve ark. 2009).

Bir araştırmada multi-objektif simultane optimizasyon tekniği, yapay sinir ağları ile kombine edilerek geliştirilmiştir. Model formülasyon olarak, 18 çeşit Trapidil tablet hazırlanmıştır. Mikrokristalin selüloz miktarı ve basım basıncı etkileyen faktörler olarak seçilmiştir. Trapidil karakterize salım profiline göre, salım derecesi ve hız sabiti tahmin edilmiştir. Salım parametrelerinin bir serisi ve etkileyen faktörler, deneysel veriler olarak kullanılmış ve bilgisayara verilmiştir. Etkileyen faktörler ve salım parametreleri arasında non-lineer bir ilişki vardır ve yapay sinir ağlarının yüzey cevabı ile başarıyla sunulmuştur. Trapidil içeren uzun salım tabletin simultane optimizasyonu, her sonucun tahmin değeri ve optimize olanıyla arasındaki farkı minimize ederek gösterilmiş ve de tek tek gözlemlenmiştir. Optimum formülasyonlar, başarılı salım profilleri vermiştir. Tüm bu bulgular multi-objektif optimizasyon tekniğinin, YSA ile kombine kullanılmasının farmasötik formülasyonların optimizasyonu için kullanışlı olduğunu göstermiştir (Takahara J. ve ark. 1997).

Yapay sinir ağları ile çoklu regresyon analizlerini karşılaştırarak, yapay sinir ağlarının farmasötik formülasyonların optimizasyonundaki kullanımının regresyon analizlerine nazaran daha uygun olduğunu gösteren kişiler Subramanian ve ark. (2004) dır.

Matriks maddesi olarak Eudragit L 100'ün kullanıldığı ve bunun konsantrasyonunun ve basım basıncının en önemli proses ve formülasyon değişkeni

olarak kullanıldığı bir çalışmada aspirinin martiks tabletinin formülasyonun in vitro salım profili üzerine etkisi ve YSA ile formülasyon optimizasyonu çalışılmıştır. Model olarak, 10 çeşit aspirin matriks tableti hazırlanmıştır. İnvitro dissolüsyon zaman profilinde, 4 farklı örnekleme zamanı seçilerek sonuç gibi kullanılmıştır. Salım parametrelerinin bir seti ve etkileyen faktörler deneysel veri olarak generalize regresyon sinir ağı (GRNN) ve bilgisayar analizi için kullanılmıştır. Çalışılan ilaç salımının gözlenen sonuçları göstermiştirki, ilaç salım hızı geniş bir aralıkta araştırılmıştır ve 5 saatten başlayarak dissolüsyon tamamlandığında 10 saati bulmuştur. GRNN modeli opimizasyon için kullanılmıştır (Ibric S. ve ark. 2003).

Türkoğlu ve arkadaşları (1995) bir çalışmalarında doğrudan basım tekniği ile tablet formülasyonunun optimizasyonunda yapay sinir ağları kullanmışlardır. Model ilaç olarak olarak hidroklorotiazit seçilmiştir. Kaydırıcı tipi, tablet basım ve kırılma kuvveti, salım hızı üzerine kaydırıcının karıştırma süresinin etkisi incelenmiştir. Sonuçta yapay sinir ağlarının farmasötik teknolojide işlem ve formülasyon faktörlerini incelemede esnek ve doğru bir yöntem olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Ayrıca katı dozaj şekillerinden ilacın in vitro salım hızının (Peng ve ark. 2006, Peh ve ark. 2000) ve ilacın Caco-2 hücrelerinden geçişinin (Değim T.I, 2005) öngörülmesinde, in vitro- in vivo korelasyonda (Dowell ve ark. 1999) farmakokinetik ve farmakodinamik modelleme (Haidar ve ark. 2002) gibi daha pek çok alanda yapay sinir ağları kullanılmıştır. Diğer yandan granülasyon (Watano ve ark. 1997), reoloji (Schwarts A.G. 2001), stabil mikro emülsiyonların tahmini (Kustrin A.S ve ark. 2003), emülsiyonların viskozite ölçümlerinin değerlendirilmesi (Gasperlin M. ve ark. 2000), yapay sinir ağlarının eczacılıktaki diğer kullanım alanlarıdır.

2.10. Yeni ICH Klavuzları

2.10.1. ICH Q8(R2) Farmasötik Gelişim

ICH Q8(R2) rehberi Ağustos 2009 da resmen yürürlüğe girmiştir. Bu rehber, ICH M4 Common Technical Document (CTD) formatı içinde sunulan düzenleyici bölümdeki (3.2.P.2 (Pharmaceutical Development)) önerileri tanımlar. Pharmaceutical Development bölümü, bilimsel yaklaşımlar uygulamasına yeni bilgiler kazanma ve üretim prosesinde ve ürün gelişimindeki kalite risk yönetimine yeni fırsatlar sağlamakla ilgili bir bölümdür. Bu iş, orijinal uygulamanın ilk ürünü ve ürünün yaşam döngüsü

üzerine yeni bilgiler kazandırılarak güncellenmesi işidir. Pharmaceutical Development bölümü, experler için ürün ve üretim prosesinde kapsamlı bir anlamlılık sağlama eğilimindedir. Rehber ayrıca, farmasötik üretim bilimlerinin çok daha anlaşılır demonstratif bilgilerine dikkat çekerek, esneklik temeline dayalı düzenleme yaklaşımları oluştururlar. Düzenleme yaklaşımlarındaki esnekliğinin derecesi ise bilgi sağlanan ilişkili bilimlerin seviyesi üzerinden tanımlanır (ICH 2009).

Uluslararası Harmonizasyon Konferansı'nın (ICH) yayınladığı Q8, Q9, ve Q10 rehberleri, Gıda ve İlaç Uygulamaları'nın (FDA) 2003'te yayınladığı güncel İyi Üretim Uygulamaları (GMP) rehberinden sonra kalitede standardizasyonu düzenlemiştir. ICH Q8 rehberi tasarımda kaliteden bahseder ve ürünün yaşam döngüsü esnasında elde edilen bilgileri kullanarak kritik proseslere daha bilimsel yaklaşımlar getirir (Aksu B. ve ark. 2012).

2.10.2. ICH Q9 Kalite Risk Yönetimi

Kalite risk yönetimi üzerine olan ICH Q9 dökümanı, ICH Streering Committee tarafından 9 Kasım 2005'te kabul edilmiştir.

Kalite Risk Yönetimi, çevresel üretim, farmasötik gelişim ve ticari otoritelerin dosyalarının kalite bölümlerinin hazırlanmasında uygulanmakla beraber bu kalite bölümlerinin farmasötik değerlendirmesi ve GMP müfettişleri tarafından şüpheli kalite defektlerinin yakalanmasında da düzenleme otoritesidir. Bununla beraber tekstin uygunluğu için Mart 2008'deki Ek 20 gibi GMP Rehberlerini de içerir. GMP Rehberi Bölüm III'ün eklenmesi ile daha da zenginleşmiştir.

Risk yönetimi kuralları, sigorta, finans, meslek emniyeti, halk sağlığı, farmakovijilans gibi iş ve devlet işleri ile ilgili alanlarda tıpkı bir düzen otoritesi gibi etkin olarak rol almaktadır. Bugün farmasötik endüstrideki kalite risk yönetiminin kullanılması için bazı örnekler olmasına rağmen, bunlar sınırlıdır. Buna ilaveten kalite sisteminin önemi, farmasötik endüstride tanımlıdır ve kanıtlar göstermiştir ki kalite risk yönetimi, etkili kalite sisteminin komponentlerinden biridir (European Medicines Agency, 2011).

2.10.2.1. Genel Kalite Risk yönetimi

İlacın ömrü boyunca kalitesi ile ilgili risklerin değerlendirilmesi, kontrolü, iletimi ve gözden geçirilmesini kapsayan kalite risk yönetimi, sistematik bir işlemdir (ICH Q9). Bu işlem riskin değerlendirilmesi, riskin kontrolü, riskin gözden geçirilmesi gibi alt grupların bir bileşimidir.

Risk Değerlendirmesi: Tehlikeleri belirlemek, bu tehlikelere maruz kalmak sonucu oluşabilecek risklerin analizini "Ne yanlış gidebilir, bunun olasılığı nedir, sonuçları ne olabilir? " gibi sorularla inceleyerek risk veya risklerin net bir şekilde tanımlanmasını sağlar. Bunun için ilk önce risk belirleme daha sonra riskin analizi en sonda ise risk ölçümü yapılır.

Risk Kontrolü: Risk kontrolü riskin kabul edilebilir bir seviyede kalmasını sağlamaktır. Bu amaçla şu soruları sorar;

*Risk kabul edilebilir bir düzey üzerinde mi,

*Riski azaltmak veya ortadan kaldırmak için neler yapılabilir,

*Kaynaklar, riskler ve faydalar arasındaki uygun denge nasıldır,

*Kontrol altına alınmış riskler yeni risklere sebep olmuş mudur?

Riski Gözden geçirme: Risk gözden geçirme, risk ve risk yönetimi ile ilgili bilgilerin karar verici otoriteler ve diğer kişiler arasında paylaşılması sonucu riskin kontrolünün tekrar yapılmasını içerir. Bunun içinde risk iletimini ve risk yönetim araçlarını kullanır. Akış tabloları, kontrol dosyaları, hata modu etki analizi, hata ağaç analizi, esas tehlike analizi ve istatistiksel araçlarla desteklenme bu araçlardan bazılarıdır (Cogdill R. P. and Drennen J. K. 2008).

2.10.3. ICH Q10 Farmasötik Kalite Sistemi

Farmasötik kalite sistemi üzerine olan ICH Q10 dökümanı ICH Streeing Commitee'nin 4 Haziran 2008'deki toplantısında resmen kabul edilmiştir.

ICH Q10, ürün yaşam döngüsü için farmasötik kalite sistemi oluşturulmasında bir örnek teşkil etmektedir. Bu nedenle güncel GMP kurallarının ötesine geçerek insanlığın kullanımı için üretilen medikal ürünlerin araştırılması ve üretiminde de önem kazanır. ICH Q10'un içeriği, GMP'nin kapsamına da ilave edilerek en güzel bileşim sağlanmıştır. Bu rehberin kullanımı, inovasyonu, devam eden gelişimleri ve farmasötik

gelişimlerle üretim aktiviteleri arasındaki bağlantıyı desteklemek açısından çok yardımcı olmaktadır.

ICH Q10, dünya halk sağlığını ilgilendiren ilaçlar hakkında kalite ve yararlılığı artırmaya çalışır.

Bu rehber, farmasötik ilaç maddelerinin ve ilaç ürünlerinin üretim ve gelişimini destekleme sistemine uygulanır ki bunlar da biyoteknolojiyi, biyolojik ürünleri ve ürün yaşam döngüsüne kadar olan her şeyi kapsamaktadır.

Bu rehber yeni ve var olan ürün için aşağıdaki teknik aktiviteleri kapsar:

a) Farmasötik Gelişim

- İlaç maddesi gelişimi
- Formülasyon gelişimi
- Araştırılan ürünün üretimi
- Dağıtım sistemi gelişimi
- Üretim prosesinin gelişimi ve scale-up
- Analitik metot gelişimi

b) Teknolojik Transfer

c) Ticari Üretim

d)Ürün diskontinuasyonu (European Medicines Agency, 2011).

2.10.4. ICH Q11 Üretim ve Gelişimde Harmonize Edilmiş Öneriler

1 Mayıs 2012'de kabul edilmiş olan bu rehber, ilaç maddesinin üretim ve gelişimi için harmonize edilmiş önerileri bir araya getirir. Hem küçük molekülleri hem de biyoteknolojik ürünleri kapsayan bir rehberdir. ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10'dan oluşan kalite üçlüsüne dayanan ve ayrıntısında Tasarımda Kalite'yi içeren bir rehberdir (Mohep N. M. 2009).

2.11. Tasarımda Kalite (QbD, Quality by Design)

Farmasötik endüstride kalite, ürünün kritik kalite özellikleri (CQAs) ile onun klinik performansı arasındaki ilişki ile tanımlanır.

Genichi Taguchi, kaliteyi, en az kayıpla ürünü zaman içinde halka taşıyabilme olarak tanımlar. W.E. Deming ise, "İyi kalite, düşük fiyatı, ticari uygunluğu ve güvenirliği içinde barındıran tahmin edilebilir tam benzerlik derecesidir" der (Short S. M. ve ark. 2009).

Son yıllarda Tasarımda Kalite (QbD), farmasötik endüstride ciddi olarak ilgilenilen ana konu haline gelmiştir. Farmasötik endüstri için QbD tamamen aktifleşmiştir çünkü ürün kalitesinin kantitatif değerlendirmesinde yeni metotların kabul edilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Düzenleyici kurumlar, farmasötik üretimde QbD rehberini oldukça çabuk benimsemişlerdir ancak öncesinde Dr. Genichi Taguchi ve kalite yönetim alanındaki diğer liderler QbD'yi pek çok bilim için çekirdek olarak zaten kabul etmişlerdir (Cogdill R. P. and Drennen J. K. 2008).

QbD, gelişime sistematik bir yaklaşım, ilk belirlemelere objektif bir bakış yapacak iyi bir başlangıç, ürünü vurgulama, anlamlı bir proses ve proses kontrolü ve bilimin sesine dayanarak kaliteli bir risk yönetimi olarak tanımlanabilir. Ayrıca QbD, yüksek kalitede ürüne çabuk ulaşmayı sağlar (Verma ve ark. 2009).

Q8 R1'e göre, örnek bir QbD yaklaşımı şöyle olmalıdır:

- Kaliteli hedef ürün profili (QTPP)
- Kritik kalite özelliklerinin belirlenmesi (CQAs)
- Gelişmiş risk değerlendirmesi sunmak ve ürün hammaddesinin ve proses parametrelerinin CQAs ile bağlantısını sağlamak,
- Dizayn alanı sağlamak,
- Dizayn ve kontrol stratejisi gerçekleştirmek,
- Devam eden gelişimleri kapsayan ürün yaşam döngüsü yönetmek.

Bu yaklaşım, Ürün profili ►CQAs► Risk değerlendirmesi► Dizayn alanı► Kontrol stratejisi► Devam eden gelişmeler olarak özetlenebilir.

Yaş granülasyonla hazırlanan ramipril tabletlerde yapılan bir çalışmada kritik kalite özellikleri (CQAs) ve kritik üretim parametreleri (CPPs), kaliteli hedef ürün profiline (QTPPs) bağlı olarak tanımlanmıştır. Bunlar etkili analiz, risk değerlendirmesi metot başarısızlıkları (FMEA) ve daha önceki veriler kullanılarak yapılmıştır. Ramipril tabletler için belirtilen spesifik özellikler QTPPs'ye göre seçilmiştir. Sonuçta çalışmanın

verilerine bağlı olarak tasarım uzayı bulunmuş ve yeni formülasyon optimize edilmiştir. Keşfedilen formülün tasarım uzayını doğruladığı görülmüştür (Aksu B. ve ark. 2012).

QbD'nin hedefi şunlardır:

a) Yüksek derecede anlaşılır proses,

b) Zayıf kalitede bir ürün salımının dahi düşük risk ve yüksek etkide olması,

c) Hızlı ve yüksek etkide devam eden bir öğrenme ve gelişim. (Ajaz S. H. 2005)

QbD'yi gerçekleştirmek için kullanılan araçlardan birisi "İşlem Analiz Teknolojileri" diye bilinir ve kısaca PAT olarak ifade edilir. Bu da son ürün kapasitesini garanti etmek amacıyla işlemdeki ham maddelerin ve işlemlerin kritik kalite performansının zamanında ölçülmesi yoluyla üretimin tasarım, analiz ve kontrol edilmesini takip eder.

PAT yaklaşımının belirgin yararları ise şunlardır:

a) Tutarlı ürün kalitesi dolayısıyla hasta emniyeti,

b) Geriye dönüşlerin azaltılması,

c) Düşük fiyat,

d) Düşük depolama,

e) Az kayıp,

f) Yüksek verim,

g) Artan anlaşılır proses sonucunda daha etkili ürün prosesi,

h) Hızlı proses gelişimi,

ı) Düzenlenmiş esneklik ve daha kolay düzenleme yaklaşımı,

j) Artan klinik sonuç kalitesi,

k) Kolay ve hızlı teknolojik transfer (Bakeev K. 2005)

2.12. Patent Araştırılması İle İlgili Genel Bilgiler

Patent başvurusu yapmadan önce başvuru sahibinin buluş konusu tekniği ile ilgili bilinen durumun araştırılıp mevcut patentlerle karşılaştırma ve benzerliklerle farklılıkları görme olanağı elde etmek için bir ön araştırma yapması uygundur.

Dolayısıyla başvuru sahibi buluşunun yeni ve değişik olup olmadığını görür ve mevcut teknoloji bilinerek yapılan patent başvurusunun rededilme olasılığı azalır (TPE 2008 Yılı Faaliyet Raporu).

Bu ön araştırmalar TPE internet sitesinden de girilebilen ücretsiz patent araştırma sitelerinde yapılabilir. Ayrıca TPE'nün patent veri tabanındaki bibliyografik bilgilerin kullanılması ile de patent başvuruları arasında bir tarama yapmak mümkündür (Galipoğlu M. 2010, Kaynak: Çaylı 2009). Tablo 2.3'de patent başvurularının yayınlandığı ücretsiz internet siteleri görülmektedir.

Tablo 2-3: Patent başvurularının yayınlandığı ücretsiz internet siteleri

İsimler	Ana Sayfa	Araştırma Sayfası
EPO Avrupa Patent Ofisi	www.epo.org	http://ep.espacenet.com
USPTO ABD Patent Ofisi	www.uspto.gov	http://www.uspto.gov/patft/index.html
WIPO Dünya Fikri Mülkiyet Teşkilatı	www.wipo.int	http://www.wipo.int/ipdl/en/search/pct/search-adv.jsp
TPE Türk Patent Enstitüsü	www.tpe.gov.tr	http://tr.espacenet.com/

İlaçlar açısından Ar-Ge çalışmalarında mevcut patentlerin araştırılması veya bir sorunu çözmek amaçlı bir ön araştırma yapmak gerekebilir. Ayrıca buluş için patent almak gerektiğinde, yapılacak olan bu araştırmada şu konulara dikkat etmek lazımdır;

- Tekniğin bilinen durumunu bakabilmek için ilgili alanda yapılmış olan patent bilgileri derlenmesi,
- Buluşun patentlenebilir olup olmadığı, yeni olan özelliği ve ilgili alandaki diğer patentlerden farklı ve yeni olan yönü ortaya konur dolayıyla buluşun gerçek değeri vurgulanması,
- Başvurunun hazırlanmasına yardım ettiği ve konu ile ilgili teknik terimlerin doğru kullanımı da sağlandığı için tekniğin bilinen durumunun tartışılmasına da olanak tanınması,
- Buluş sahibinin buluşu ile ilgili lisans verme veya satma amacı varsa, diğer patentlerin buluş ya da yetki sahipleri incelenerek bu konu ile ilgili

olası kuruluşların öğrenilmesinin sağlanması (Galipoğlu M. 2010, Kaynak: Bulut 1998).

Biz de bu sebeple ketiapin fumaratla ilgili olarak daha önce alınmış patentleri taradık ve alınacak olan patentte bizi sınırlayan konuları görmek istedik. Tablo 2.4'te ketiapin fumaratla ilgili Türkiye'de geçerli olan patentler, numaraları ve neyi/neleri korudukları görülmektedir.

Tablo 2-4: Ketiapin fumaratla ilgili patentler, numaraları ve koruduğu alanlar

Patent Numarası	Firması	Patent Başlığı	Korumalı Bölüm
WO 9745124 EP 0907364 **TR 199802483** US 5948437	Astra Zeneca	Sustained release pharmaceutical compositions comprising a dibenzothiazepine derivative	Jelleştirici ajan içeren ketiapin SR formülasyonu korunmaktadır.
WO2010001413	Lupin	Sustained release pharmaceutical compositions comprising quetiapine	Ketiapin, yardımcı madde ve jelleştirici olmayan salınım kontrol polimeri içeren sürekli salınım formülasyonu korunmaktadır.
WO2009113051	Dexcel	Oral modified-release formulations containing thiazepines	Polimetakrilat, polimetakrilat kopolimeri, polivinilasetat, polivinilasetat bazlı kopolimer, hidrofobik modifiye selüloz türevleri, jelleştirici olmayan polisakkarit, jelleştirici olmayan modifiye polisakkarit, mumlar, zerin, shellac, C5 –C30 alkil metakrilat kopolimeri, C5 –C30 alkil metakrilat esteri ve bunların kombinasyonunu içeren gruptan seçilen en az bir polimer içeren modifiye salınımlı formülasyon korunmaktadır ve jelleştirici ajan içermemesi şartı vardır.
WO 07086079 EP 1976487	Astron	Sustained release dosage form of phenothiazine derivatives containing channelizer	Bir hız kontrol ajanı ve uygun yardımcı maddeler tarafından oluşturulan porlar vasıtasıyla dozaj formundan Ketiapinin salınımını kolaylaştırmak için bir channelizer, bir hız kontrol polimeri ve ketiapin içeren günde bir kere kullanılan sürekli salınımlı dozaj formu korunmaktadır.
WO 200050007 EP 1158959	Lıpocıne	Compositions and methods for improved delivery of hydrophobic therapeutic agents	Ketiapin ve en az bir hidrofilik surfaktan ile en az bir hidrofobik surfaktan içeren ve % 5 den az gliserol triesterleri (C6-C25) içeren sulu dispersiyon formülasyonu korunmaktadır.
WO0137808 EP1233756	Lıpocıne	Solid carriers for improved delivery of active ingredients in pharmaceutical compositions	Subtrat ve substratın üzerini kaplayan bir kaplama içeren katı taşıyıcı formunda kompozisyonu ve buradaki ketiapin kaplamasının, en az bir hidrofilik surfaktan ve en az bir lipofilik yardımcı madde(lipofilik sürfaktanlar ve trigliseritler ve bunların karışımlarının dahil olduğu gruplar) içermesi korunmaktadır.

WO2010011232	Handa Pharma	Stabilized atypical antipsychotic formulation	Ketiapin içeren kompozisyonda süksinik asit, fumarik asit ve bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen bir organik asit bulunması ve bu kompozisyonun %1'lik sulu süspansiyon çözeltisinin PH'sının 5'den küçük olması korunmaktadır.
WO2010012490	Krka	Quetiapine composition	Ketiapin ve jelleştirici olmayan carrageenan içeren formülasyon korunmaktadır.
EP2020995 WO2007133583	Mallinckrodt	Zero-order modified release solid dosage forms	Ketiapin ve hidrofobik materyal içeren bir matrix çekirdek ve bu çekirdeği saran modifiye salınımlı kaplama (hidrofobik polimer ve hidrofilik gözenek yapıcı ajan) içeren katı dozaj form korunmaktadır.
WO 2005051358 EP1684726	Alza	Composition and method for enhancing bioavailability	Etkin madde yanında suda çözünen polimer içeren gözenekli partikül taşıyıcıdan oluşan bileşim korunmaktadır.
EP2153834	Farmaprojects	Extended release pharmaceutical compositions comprising quetiapine salts	Ketiapin yanında famasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan ve ağırlıkça %1-25 aralığında en az bir hidrofobik salınım kontrol edici ajan içeren uzatılmış salımlı çoklu partikül sistem korunmaktadır.
EP1660051 WO05023228	Supernus	Osmotic delivery of therapeutic compounds by solubility enhancement	Ketiapin ve çözücü ajan olarak meglubin içeren osmotik formülasyon korunmaktadır.
WO 2008060228	Astra Zeneca	Extended release formulations comprising quetipine and methods for their manufacture	**1-**Ağırlıkça yaklaşık %9.6-10.4 ketiapin, yaklaşık %30 HPMC, yaklaşık %7.2 Na-sitrat dihidrat içeren formülasyon korunmaktadır **2-**Ağırlıkça yaklaşık %25.6-26.5 ketiapin, yaklaşık %30 HPMC, yaklaşık %12.5 Na-sitrat dihidrat içeren formülasyon korunmaktadır **3-**Ağırlıkça yaklaşık %32.9-33.8 ketiapin, yaklaşık %30 HPMC, yaklaşık %12.5 Na-sitrat dihidrat içeren formülasyon korunmaktadır **4-**Ağırlıkça yaklaşık %37.1-38.0 ketiapin, yaklaşık %30 HPMC, yaklaşık %12.5 Na-sitrat dihidrat içeren formülasyon korunmaktadır.Ayrıca HPMC'nin viskozite derecesinin 80-120cp (birinci tip) ve 3000-5600cp(ikinci tip) arasında olacak şekilde iki farklı tipte olması ve de birinci tipteki HPMC'nin yaklaşık %15-29(%30 olarak formülasyonda bulunan HPMC'nin %15-29'luk kısmı anlamına geliyor) arasında olması korunmaktadır **5-**Ağırlıkça yaklaşık %45.5-46.4 ketiapin, yaklaşık %30 HPMC, yaklaşık %11.5 Na-sitrat dihidrat içeren formülasyon korunmaktadır **6-**Psikozun tedavisi için günde bir kere uygulanan 50 mg /150mg /200mg/ 400mg ketiapin içeren uzatılmış salınımlı dozaj formu için tmax ve Cmax özellikleri korunmaktadır.

EP2114380 WO2008090569	Panacea	Modified release pharmaceutical composition and a process of making the same	Ketiapin ve hız kontrol edici polimer (%0.5'den fazla jelleştirme ajanı ve %2-17.5 jelleştirmeyi kolaylaştıran ajan) içeren modifiye salınımlı formülasyon korunmaktadır.
WO2009018514	Drugtech	Dosage form and method of use	Hemen salınımlı ve uzatılmış salınımlı iki formun birlikte kullanımı hali korumalıdır.
WO 200121179 EP 1218009 TR 200200716B	Astra Zeneca	Quetiapine granules	Ketiapin ve suda çözünürlüğü yüksek olan bağlayıcıdan oluşan %80'i 75-850 µm boyutlarındaki granül formülasyonu korumaktadır. Ayrıca granüllerin yığın yoğunluğunun 0.15-0.60 g/cm3 arasında ve tap density değerinin 0.20-0.70 g/cm3 arasında olması korunmaktadır.
WO 2005041935 EP 1689367	Alpharma	Pharmaceutical formulations containing quetiapine	Ketiapin hemifumarat ve wax materyalden oluşan matrix içeren katı formülasyon korunmaktadır.
WO 08110337 EP2131817	Sython BV	Pharmaceutical composition of quetiapine fumarate	Ketiapin(veya ketiapin fumarat gibi bir tuzu) ile 5:2-10:2 ağırlık oranında Polivinilasetat ve Polivinilpirolidon karışımlarını içeren eksipiyan karışımı içeren formülasyon korunmaktadır.
WO 08098969 EP1958617	Lesvi Lab	Pharmaceutical compositions containing quetiapine fumarate	Ketiapin ve bir bağlayıcı içeren çekirdek ile bir lubrikant olarak gliseril behenat içeren kaplamadan oluşan granül formülasyonu korunmaktadır.
WO2007036671 EP1931320	Patton Boggs	Microparticles with modified release of at least one active principle and oral galenic form comprising same	Ketiapin içeren en az 2 farklı kaplama filmi ile kaplanmış depo mikropartikül formülasyonu korunmaktadır.
WO 2006081347 EP 1846382	Elan	Controlled release compositions comprising an antipsychotic agent	Öncelikli olarak antipsikotik ajanlardan dibenzotiazepin türevi, ikincil olarak en az bir modifiye salımlı yardımcı komponentli (ör: lityum veya divalproex) formülasyon korumalıdır.
WO 2004012700 EP 1528917	Torrent	Dosage form comprising high dose high soluble active ingredient as modified release and low dose active ingredient as immediate release	Düşük doz etkin maddeyi hemen salan bir iç bölüm ve yüksek doz etkin maddeyi modifiye salan dış bölümden oluşan formulasyon korunmaktadır. Ayrıca mikromatrix partikül ve bunun üzerinde kaplama içeren dış bölümün yüksek doz etkin maddenin kontrollü salınımı için arka arkaya iki farklı geciktirme tekniği oluşturulup kullanılması korunmaktadır.
EP1951197 WO2007053904	Alphapharm	Process to control particle size	Partikül büyüklüğünü küçültmek için çok aşamalı bir proses korunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇLER

Kimyasal maddeler

Ketiapin fumarat (Aurobindo Pharma Limited, Unit-XI)

Mikrokristal selüloz 101 (FMC Biyopolimer)

Ksantan zamkı (JUNGBUNZLAUER)

Laktoz monohidrat (DMV)

Magnezyum stearat (FACI)

Sodyum sitrat (Merck)

Karbopol 974P (Lubrizol, Parkoteks Kimya)

HCl çözeltisi (%37) (Merck)

Sodyum dihidrojen monohidrat (Merck)

Potasyum dihidrojen fosfat (Merck)

Disodyum hidrojen fosfat dodekonat (Merck)

Sodyum hidroksit (Merck)

Ekipmanlar

Dissolüsyon test cihazı (Distek Syringe Pump - Evolution 4300 Dissolution Sampler)

HPLC (Waters PDA dedektör)

Mettler Toledo A T261 (Delta Range)

Hassas Terazi (Mettler PM100)

Ultrasonic banyo – RK 1028 CH (Bandelin Sonorex Super)

Manyetik karıştırıcı - Hei – Standart (Heidolph MR)

pH metre (Mettler Toledo – Seven Easy)

Sertlik Test cihazı (Caleva)

Friabilite Cihazı (Caleva)

Tablet baskı makinası (Rimek – Minipress- II-KARNAVATİ)

Nem ölçer (Mettler LP16)

Etüv KD 200 (Nüve)

Minisart RC 25 Milipor filtre - 45 µm (Sartorius)

Mekanik karıştırıcı-Stirrer LH (Velp Scientifica)

Yazılım

Intelligensys FormRules V3.32 (Intelligensys Ltd)

Intelligensys INForm V.4 ANN (Intelligensys Ltd)

Intelligensys InForm V.4 GEP (Intelligensys Ltd)

Microsoft Excel 2010

Microsoft Word 2010

YÖNTEM

3.1. Ön Formülasyon Çalışmaları

Öncelikle ketiapin fumarat etkin maddesinin uzatılmış salımlı tabletlerini elde etmek amacıyla ön formülasyon çalışmaları yapıldı. Ketiapinin patent taramaları dikkate alınarak patent kapsamına girmeyen polimerler seçildi. Bu çalışmalarda amaç, kullanılacak olan polimerin alt ve üst limitlerinin saptanmasıydı. Tablo 3-1 de belirtilen formülasyonlar, Şekil 3-1 deki üretim akış şemasına bağlı kalınarak hazırlandı. Ön denemeler, polimerlerden ksantan zamkı için ve tek bir elek boyutunda (0,8 mm) yapıldı.

Tablo 3-1: Ön formülasyon çalışmalarına ait birim formüller

Birim formül içeriği (mg)	Deneme 1 (%25 a/a)	Deneme 2 (% 50 a/a)
Ketiapin fumarat	230,24	230,24
MCC 101	100,00	100,00
Laktoz monohidrat	52,62	52,62
Sodyum sitrat	88,86	88,86
Karbopol 974P	-	-
Ksantan zamkı	154,78	463,78
Magnezyum stearat	6,00	6,00
Tablet ağırlığı (mg)	**632,50**	**941,50**

MCC 101: Mikrokristalin selüloz 101

Tablo 3-1 de belirtilen hammaddelerden Deneme I üretiminde, iç faz hammaddeleri (Ketiapin fumarat, MCC 101, laktoz monohidrat, sodyum sitrat, ksantan zamkı) tartılarak elendi ve 10 dk mekanik karıştırıcıda (Velp Scientifica) karıştırıldı. Toz kütlesi üzerine distile su azar azar ilave edildi (43 g), kıvamına geldiği görülen yaş kütle 4 mm elekten geçirildi. Elekten geçirilen granüle 45^0C'de kurutuldu ve 800 µm elekten elendi. Elenen granülenin nemi %5,91 ve ağırlığı 102 g olarak saptandı. Tablet basımından 5 dk önce gerekli miktar dış faz (magnezyum stearat) tartılarak elendi ve

karışımın üzerine eklendi. Karışım tekrar 5 dk karıştırıldıktan sonra tabletler hesaplanan tablet ağırlıklarında basıldı.

Deneme II üretiminde ise, yine Tablo 3-1 de belirtilen hammaddelerden, iç faz hammaddeleri (Ketiapin fumarat, MCC 101, laktoz monohidrat, sodyum sitrat, ksantan zamkı) tartılarak elendi ve mekanik karıştırıcıda (Velp Scientifica) 10 dk karıştırıldı. Toz kütlesi üzerine distile su azar azar ilave edildi (55 g), kıvamına geldiği görülen yaş kütle 4 mm elekten geçirildi. Elekten geçirilen granüle etüve konarak 45^0C'de kurutuldu ve 800 μm elekten elendi. Elenen granülenin nemi %6,96 ve ağırlığı 124,74g olarak saptandı. Tablet basımından 5 dk önce belirtilen miktar dış faz (Magnezyum stearat) tartılarak elendi ve karışımın üzerine eklendi. Karışım tekrar 5 dk karıştırıldıktan sonra tabletler hesaplanan tablet ağırlıklarında basıldı.



Şekil 3-1: Üretim akış şeması

3.2. Çözünme Hızı Testi ve Miktar Tayininde Kullanılan Analitik Metota Ait Validasyon

Validasyon (geçerlilik), bir cihazın, yöntemin veya sistemin başarımının belirlenen koşullara uygun olduğunu göstermek için yapılan işlemlerin bütünü olarak tanımlanır (ICH Q2).

230 mg Ketiapin fumarat etkin maddesi içeren uzatılmış salım tabletlere ait miktar tayini ve çözünme hızı metot validasyonu çalışmalarında ICH Q2'de belirtilen doğrusallık, kesinlik, doğruluk, seçicilik ve çözelti stabilitesi çalışmaları aşağıda verilmiştir.

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

3.2.1. Özgünlük

Özgünlük, var olması beklenebilen bileşenler varlığında analiti net bir şekilde değerlendirme kapasitesidir (Ertaş S.Ö. ve Kayalı A. 2005). Genel olarak bunlar safsızlıkları, bozunma ürünlerini, matrisleri vb. içerebilir. Dört farklı bileşik için metot validasyonunun tanımlandığı bir çalışmada biyoanalitik metotun güvenirlik ve tekrar üretilebilirliği değerlendirilmiştir. Sonuçlar önce deneysel şartlarda sonra istatistiksel şartlarda incelenmiştir. Burada analiz edilecek maddelerin doğru ve özgün belirlenmesi analitik yöntemin seçiciliğini belirlemiştir (Lang J.R ve Bolton S. 1991).

3.2.2. Doğrusallık

Analitik yöntemin doğrusallığı, belirlenen aralıkta elde edilen test sonuçlarının test içindeki ilgili madde ve/veya etkin madde konsantrasyonuyla doğru orantıya sahip olmasıdır (Green J.M. 1996).

Doğrusallık çalışma derişiminin % 10 ile % 120 seviyesi aralığında olacak şekilde, 6 ayrı konsantrasyonda standart çözeltisi hazırlanarak kabul kriterine uygunluğu değerlendirildi.

Çözücü hazırlığı (0.1 N HCl): 58,1 ml %37'lik derişik HCl çözeltisinden alınarak, 10 L'lik balonda 7000 ml'ye saf su ile tamamlandı.

Stok çözelti: Ketiapin fumaratın 20 mg'ı 20 ml'lik balon jojede 0,1 N HCl çözeltisi ile seyreltildi ve hacmine tamamlandı. Bu çözelti stok çözeltisi olarak kullanıldı.

Standart çözelti 1 (%10'luk çözelti): Hazırlanan stok çözeltisinden 200 µL alınarak 10 ml'lik balon jojede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. (C= 0,02 mg/ml)

Standart çözelti 2 (%30'luk çözelti): Hazırlanan stok çözeltisinden 700 µL alınarak 10 ml'lik balon jojede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. (C= 0,07 mg/ml)

Standart çözelti 3 (%50'lik çözelti): Hazırlanan stok çözeltisinden 1200 µL alınarak 10 ml'lik balon jojede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. (C= 0,12 mg/ml)

Standart çözelti 4 (%80'lik çözelti): Hazırlanan stok çözeltisinden 1800 µL alınarak 10 ml'lik balon jojede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı. (C= 0,18 mg/ml)

Standart çözelti 5 (%100'lük çözelti): Hazırlanan stok çözeltisinden 2300 µL alınarak 10 ml'lik balon jojede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı (C= 0,23 mg/ml).

Standart çözelti 6 (%120'lik çözelti): Hazırlanan stok çözeltisinden 2800 µL alınarak 10 ml'lik balon jojede çözücü ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı (C= 0,276 mg/ml).

Hazırlanan çözeltiler, Minisart RC 25 (0,45 µm - Sartorius) millipore filtreden süzüldü, HPLC şişelerine alındı ve aşağıdaki HPLC şartları kullanılarak HPLC analizi yapıldı.

Ters faz izokritik yöntem.

Kolon: C_{18} 250 x 4,6 mm, 5 µm

Mobil faz: 60 hacim Fosfat Tampon:40 hacim Asetonitril, pH 4,0

Dalga boyu: 225 nm

Akış hızı: 1,5 ml/dk

Retansiyon zamanı: 4 dk

Her konsantrasyon için okunan değerleri kullanmak suretiyle bir standart eğri çizildi. Eğri denklemi ve korelasyon katsayısı hesaplandı.

3.2.3. Kesinlik

Analitik yöntemin kesinliği, aynı homojen örnekten yapılan ardışık örneklemelerden elde edilen ölçüm serileri arasındaki uyuşum yakınlığı olarak tarif edilir (ICH Q2).

Kesinlik, homojen, orijinal numuneler kullanılarak incelenmelidir. Ama homojen bir numune elde etmek mümkün olmadığında, suni olarak hazırlanmış numuneler veya bir numune çözeltisi kullanılarak incelenebilir (ICH Q2).

Tekrar üretilebilirlik:

Tekrar üretilebilirlik, laboratuarlar arasında kesinliği açıklamaktadır.

Standart çözelti: Ketiapin fumaratın 23 mg'ı 100 ml'lik balon jojede 0,1 N HCl çözeltisi ile seyreltildi ve hacmine tamanlandı (C= 0,23 mg/ml). İki adet standart çözelti, altı tane de test çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan çözeltiler yukarıda şartları verilen HPLC sistemi kullanılarak analiz edildi.

Sistem kesinliği:

Aynı çalışma şartlarında ve kısa zaman aralığında test edilir. Sistem kesinliği, örnek hazırlama safhasından gelecek hatalardan bağımsız olarak sistem performansının ölçütüdür. % 100'lük konsantrasyonda standart çözeltisi hazırlandı ve art arda 6 analiz yapıldı. Sonuçların ortalaması, standart sapma (SD) ve rölatif standart sapma (RSD) hesaplandı.

3.2.4. Doğruluk

Doğruluk, örnek içindeki analiz edilecek maddenin hazırlanan konsantrasyonu ile tayin neticesi bulunan konsantrasyonunun birbiri ile uyum yakınlığını ifade eder. Çalışma derişiminin % 80, % 100 ve % 120'sini içerecek şekilde üçer paralel numune hazırlandı ve HPLC'de analiz edildi. Standart sapma (SD) ve rölatif standart sapma (RSD) hesaplandı.

Plasebo hazırlanması: 230 mg ketiapin dışında formülasyonda kullanılacak olan yardımcı maddelerin en yüksek derişimli polimerli plaseboları Tablo 3-2 de belirtildiği şekilde hazırlandı.

Tablo 3-2: Ketiapin fumarat plasebo formülasyonları

Birim formül	Plasebo 1	Plasebo 2
MCC 101	100,00 mg	100,00 mg
Laktoz monohidrat	52,62 mg	52,62 mg
Sodyum sitrat	88,86 mg	88,86 mg
Ksantan zamkı	217,00 mg	-
Karbopol 974P	-	142,97 mg
Magnezyum stearat	6,00 mg	6,00 mg

Standart Stok çözeltisi: Ketiapin fumaratın 23 mg'ı 100 ml'lik balon jojede 0,1 N HCl çözeltisi ile seyreltildi ve hacmine tamamlandı. Bu çözelti stok çözeltisi olarak kullanıldı.

3.2.5. Aralık

Bir analitik prosedürün aralığı, analitik prosedürün yeterli düzeyde kesinlik, doğruluk ve doğrusallığa sahip olduğu kanıtlamak için numunedeki analitin en yüksek ve en düşük (bu konsantrasyonlar dahil) konsantrasyon (miktar) arasındaki aralıktır.

3.2.6. Sağlamlık

Bir analitik prosedürün sağlamlığı, metot parametrelerinde küçük ama bilinçli değişimler ile etkilenmeden kalma kapasitesinin bir ölçüsüdür ve normal kullanım boyunca bir güvenilirlik göstergesi sağlamaktadır.

3.2.7. Çözelti Stabilitesi

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

Standart ve test çözeltisi yönteme göre hazırlanarak en az 48 saat boyunca 5°C - 25°C sıcaklıkta bekletilerek belirli zaman aralıklarında analiz edildi.

Standart çözeltisi: Ketiapin fumaratin 23 mg'ı 100 ml'lik balon jojede 0,1 N HCl çözeltisi ile seyreltildi ve hacmine tamamlandı daha sonra Minisart RC 25 (0,45 μm - Sartorius) milipore filtreden süzülüp şişelere alındı (C=0,23 mg/ml).

Belirtilen stabilite süresinde, standart ve test çözeltisi analiz sonuçları başlangıç değerine göre sapma % 2,0'dan fazla olmamalıdır.

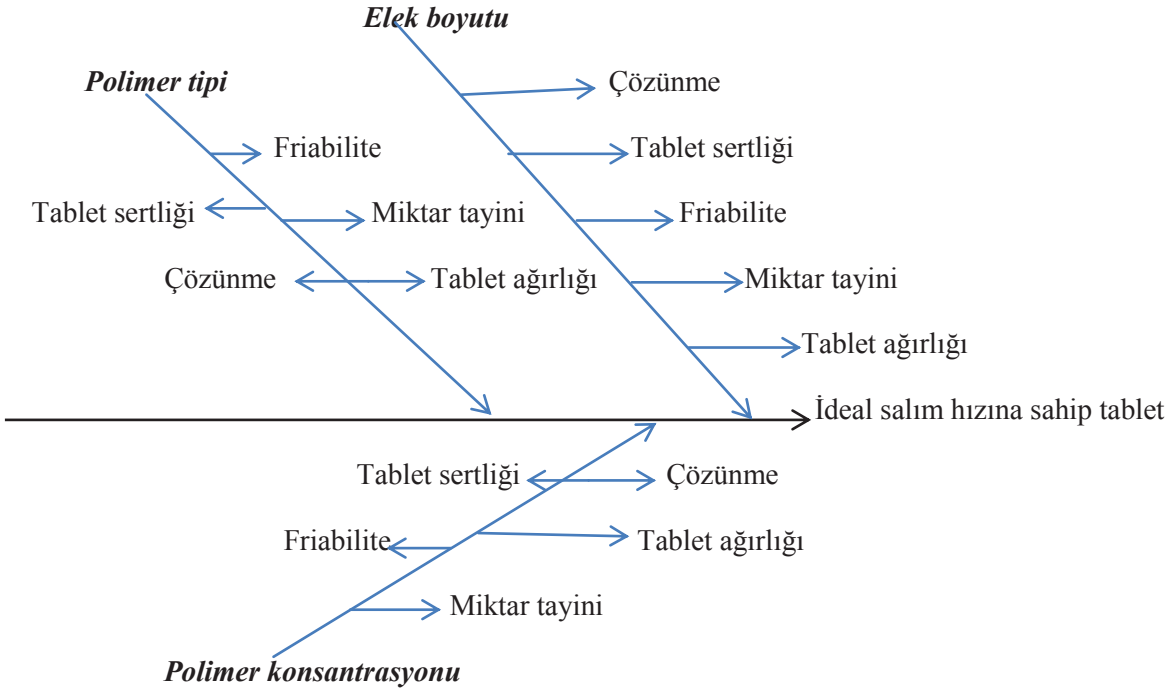
3.3. Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması

Ön formülasyon çalışmalarına ait çözünme hızı çalışması sonrası elde edilen bulgulara göre tabletlerin birim formülleri için polimer konsantrasyon aralıkları ve diğer yardımcı maddelerin oranları ve nihai formülasyon aralıkları belirlendi.

Burada, bir QbD çalışmasına uygun şekilde polimerin tipi, polimerlerin konsantrasyonları ve elek boyutu parametreleri, değişkenler olarak, tablet ağırlığı, tablet sertliği, % ufalanabilirlik, miktar tayini ve çözünme hızı testlerinde kullanılan tüm zaman noktalarındaki % çözünme miktarları (30. dk, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24. saatler) çıktılar olarak tanımlandı. Bunun için iki farklı polimer (ksantan zamkı ve Karbopol 974P), her polimer için üç farklı kullanım konsantrasyonu (ksantan zamkı için ön çalışma bulgularına göre: % 15-25-35 a/a, Karbopol 974P için: % 10-30-50 a/a) ve her polimerdeki her farklı konsantrasyon için iki farklı elek boyutu (0,8-1,4 mm) düşünüldü. Burada amacımız, Tasarımda Kaliteyi (QbD) kullanarak proses dizaynı ve geliştirilmesinde, üretim değişkenlerini ve formülasyonu kontrol etmek için sistematik bilimsel bir yaklaşım uygulamak ve ICH Q8-Q9-Q10 kapsamında bulunan QbD yaklaşımı çerçevesinde formülasyonda kritik olan parametreleri tespit ederek tasarım çalışmasını şekillendirmektir. Dolayısıyla bunlar aynı zamanda bizim çalışmamızın kritik kalite özelliklerini oluşturmaktadır. Bunun yanısıra bu parametrelerin değişiminde, ulaşmak istediğimiz uzatılmış salımlı ketiapin fumarat tabletlerin salım profilleri ve etkilenen diğer özelliklerinin üzerinde nasıl değişiklikler oluşacağını görmek ve incelemektir. Tablo 3.3' te QbD yaklaşımı çerçevesinde çalışmamızın kritik kalite özellikleri ve bunlara bağlı kritik proses parametrelerinin etkilediği kalite hedef özellikleri, Şekil 3.2 de ise bu özelliklerin birbiriyle olan etkileşimini görselleyen kılçık modelindeki durumları görülmektedir.

Tablo 3-3: Çalışmamızdaki kritik kalite özellikleri ile kalite hedef ürün profili özellikleri üzerine etkili olan kritik proses parametreleri

Kritik kalite özellikleri (CQA/girdiler)	Kritik proses parametreleri (CPP)	Kalite hedef ürün profili özellikleri (QTPP/çıktılar)
Polimer tipi Ksantan zamkı veya Karbopol 974P	**Elek boyutu** 0,8 veya 1,4 mm	Tablet ağırlığı
Polimer konsantrasyonları Ksantan zamkı: %15-25-35 (a/a) Karbopol 974P: %10-30-50 (a/a)		Tablet sertliği
		% Ufalanabilirlik
		Miktar tayini
		Çözünme hızı testlerinde kullanılan tüm zaman noktalarındaki % çözünme miktarları (30. dk, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24. saatler)



Şekil 3-2: Çalışmamızdaki kritik kalite özellikleri ve bunlara bağlı hedef ürün profili özelliklerinin kılçık modelinde incelenmesi

3.3.1. Kısa Üretim Metodu

Tablo 3-4 ve Tablo 3-5' te ketiapin fumarat içeren formülasyonların birim formülleri ve % polimer miktarları (a/a) ile elek boyutları görülmektedir.

Tablet formülasyonların hazırlanması ise aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

- İç faz olarak kullanılan ketiapin fumarat, MCC 101, laktoz monohidrat, sodyum sitrat ve formülasyondaki ilgili polimer hammaddeleri tartıldı.
- Tartılan hammaddeler elendi.
- Elenen hammaddeler mekanik karıştırıcıda 10 dk karıştırıldı.
- Toz karışımın üzerine yaş granül için gerekli saf su yavaş yavaş ilave edildi.
- Kıvamına geldiği görülen granül, 4 mm elekten geçirildi.
- Elekten geçirilen granül 45^0C de etüvde (Nüve-Türkiye) kurutuldu.
- Etüvden çıkarılan granül iki ayrı kısma ayrıldı ve farklı iki elek boyutundan (0,8- 1,4 mm) elendi.
- Farklı eleklerden elenen granüllere dış faz olarak, gerekli miktar Magnezyum stearat tartıldı ve elenerek karışımın üzerine eklendi.
- Magnezyum stearat ilavesinden sonra mekanik karıştırıcıda granül 5 dk daha karıştırıldı.
- Karışması tamamlanan granül tespit edilen tablet ağırlıklarında tablet basım makinesinde (Karnavati-Hindistan) basıldı.

Tablo 3-4: **Ketiapin fumarat içeren tabletlerin birim formülleri**

İÇERİK	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
Ketiapin fumarat (200.0 mg Ketiapin'e eşdeğer)	230,00	230,00	230,00	230,00	230,00	230,00	230,00	230,00	230,00	230,00	230,00	230,00
MCC 101	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Laktoz monohidrat	52,63	52,63	52,63	52,63	52,63	52,63	52,63	52,63	52,63	52,63	52,63	52,63
Sodyum sitrat	88,86	88,86	88,86	88,86	88,86	88,86	88,86	88,86	88,86	88,86	88,86	88,86
Karbopol 974P	-	-	-	-	-	-	53,05	53,05	143,2	143,2	477,48	477,48
Ksantan zamkı	93,0	93,0	155,0	155,0	217,0	217,0	-	-	-	-	-	-
Magnezyum stearat	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Toplam tablet ağırlığı (mg)	570,49	570,49	632,49	632,49	694,49	694,49	530,54	530,54	620,69	620,69	954,96	954,96

Tablo 3-5: Ketiapin içeren formüllerin polimer miktarları ve elek boyutları

Formül	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
Polimer Konsantrasyonu % (a/a)	15	15	25	25	35	35	10	10	30	30	50	50
Elek Boyutu (mm)	0,8	1,4	0,8	1,4	0,8	1,4	0,8	1,4	0,8	1,4	0,8	1,4

3.4. Hazırlanan Tabletlerin Kontrolleri

3.4.1. Ortalama Ağırlık

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

3.4.2. Çap ve Yükseklik

Hazırlanan her formülasyon için, 10 tabletin tablet özelliklerini ölçüm makinesi (Caleva-İngiltere) yardımı ile tek tek çapları ve tablet yükseklikleri ölçüldü.

3.4.3. Kırılma Kuvveti (Sertlik) Tayini

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

3.4.4. % Ufalanabilirlik (Friabilite) Tayini

Hazırlanan her formülasyondan 10 tablet alındı, hassas olarak tartıldı ve friabilitöre (Caleva-İngiltere) yerleştirildi, cihaz çalıştırıldı, dakikada 25 devirde 5 dakika boyunca test uygulandı ve işlem sonrası tabletler tartıldı % ağırlık kayıpları hesaplandı.

3.4.5. Çözünme Hızı Testi

Hazırlanan tabletlere aşağıda belirtildiği şekilde çözünme hızı testi uygulandı.

Metot: Palet (USP aparat II, pedal)

Devir hızı: 50 rpm

Çözünme ortamı: 0,1 N HCl

Sıcaklık: 37°C ± 0,5

Ortam hacmi: 900 ml (Draft Guidance on Quetiapine Fumarate)

Numune alma zamanları 30 dakika, 1 saat, 2 saat, 3 saat, 4 saat, 5 saat, 6 saat, 8 saat, 10 saat, 12 saat, 14 saat, 16 saat, 18 saat, 20 saat, 22 saat ve 24 saat olarak belirlendi.

Her bir beherden, her zaman noktası için 1,6 ml numune alınarak şişelere konuldu, eksilen hacim aynı çözünme ortamı ile tamamlanmak suretiyle çalışıldı. Alınan numuneler HPLC'de bölüm 3.2.2 daha önce bildirilen metot kullanılarak analiz edildi. Elde edilen ketiapin fumarat miktarları zamana karşı grafiğe geçirildi ve ayrıca referans ürüne karşı f2 benzerlik testi hesabı yapıldı. Çözünürlük hızı testlerinde kullanılan istatistik modellerinden biri olan bu test iki formülasyon arasında benzerlikten bahsedebilmek için f2 değerinin 50-100 arasında olması gerektiğini kabul eder (FDA Guideline 1987, Kaynak: Ağabeyoğlu 2006 pp 407-457). F2 değeri denklem (3-1) ile ifade edilir.

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{j=1}^{n} (R_j - T_j)^2}} \right] \times 100 \right\} \quad (3\text{-}1)$$

3.4.6. Miktar Tayini

Hazırlanan tabletlerdeki ketiapin fumarat miktarı HPLC metodu kullanılarak yapıldı. Yöntemin güvenilirliğini tayin etmek için ise bitmiş ürüne yönelik analitik metot validasyonu çalışması gerçekleştirildi.

3.5. Çözeltilerin Hazırlanması

3.5.1. pH 1,2 tamponu (0,1 N HCl) hazırlanması

Tabletlerin 0,1 N HCl'deki dissolüsyonu için 58,1 ml HCl ölçülerek 7000 ml'ye (900 ml lik 6 beher için) tamamlanmıştır. Bu ortamda elde edilen pik temiz olmadığından bütün okumalar mobil fazın pH'sı 7,2'den 4'e çekilerek yapılmıştır.

3.5.2. pH 4,5 tamponu hazırlanması

Tabletlerin pH 4,5 tamponundaki dissolüsyonu için ise 95,27 g potasyum dihidrojen fosfat tartılmış bir miktar suyla çözündürüldükten sonra 7000 ml'ye (900 ml lik 6 beher için) tamamlanmıştır. Çözelti pH'sı duruma göre 0,1 N NaOH veya 0,1 N HCl ile ayarlanmıştır.

3.5.3. pH 6,8 tamponu hazırlanması

6,8 fosfat tamponu için gerekli olan $Na_2HPO_4.12H2O$ ve $NaH_2PO_4.H2O$'dan sırasıyla 142,50 g ve 110,50 g tartılmıştır. Bunlar ayrı ayrı 2000 ml'ye seyreltilip, yine sırasıyla 1715 ml+1785 ml olarak bir çözelti oluşturulup üzerine 3500 ml daha distile su eklenerek 7000 ml dissolüsyon ortamı elde edilmiştir.

3.5.4. Mobil fazın hazırlanması

2,72 g potasyum dihidrojenortofosfat tartılıp bir miktar suda çözündürülüp sonra 2000 ml'ye tamamlanmıştır. Üzerine 2 ml trietilamin eklenmiş ve pH'sı 6,5'a ayarlanmıştır. Daha sonra 60:40 oranlarında pH 6,5 fosfat tamponu ve asetonitril karışımı hazırlanmıştır. 2000 ml için bunun oranları 1300:700'dür.

3.6. Analitik yöntem

Analitik yöntemde HPLC kullanılmıştır. Analitik yönteme ait parametreler aşağıda belirtildiği şekildedir:

Ters faz izokritik yöntem.

Kolon: C_{18} 250 x 4,6 mm, 5 µm

Mobil faz: 60 hacim Fosfat Tampon:40 hacim Asetonitril, pH 4,0

Dalga boyu: 225 nm

Akış hızı: 1,5 ml/dk

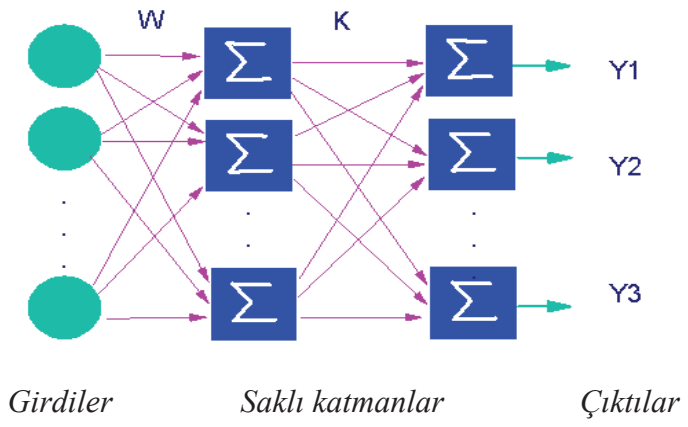
Retansiyon zamanı: 4 dk

3.7. Verilerin Yapay Sinir Ağları ile Değerlendirilmesi

Hazırlanmış olan tablet formülasyonları, FormRules V3.32 (Intelligensys Ltd.) INForm V.4 ANN (artificial neural network) ve INForm V.4 GEP (gene exprecion program) ticari programları kullanılarak değerlendirildi.

3.7.1. FormRules Programı ile Verilerin Değerlendirilmesi

FormRules programı, nörobulanık mantık kullanan bir yazılımdır. Program, herhangi bir işlem yapmadan önce verilerin programa aktarılmasına olanak sağlar. Veriler bu program içine tek tek girilerek veya Excel® gibi bir programda hazırlandıktan sonra kopyala-yapıştır fonksiyonu kullanılarak aktarılır. Veriler, aktarım sırasında program tarafından kodlanır ve çıktı aşamasında çözülür (FormRules, Intelligensys 2009). Şekil 3.3 te girdileri, saklı katmanları ve en sağda çıktılarıyla örnek bir yapay ağ görüntüsü verilmiştir.



Şekil 3-3: Girdiler, saklı katmanlar ve çıktılarıyla örnek bir yapay ağ görüntüsü

3.7.1.1. Verilere Yönelik Eğitim

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

Model Eğitim Parametreleri tuşundan,

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

bölümlerine ulaşmak mümkündür.

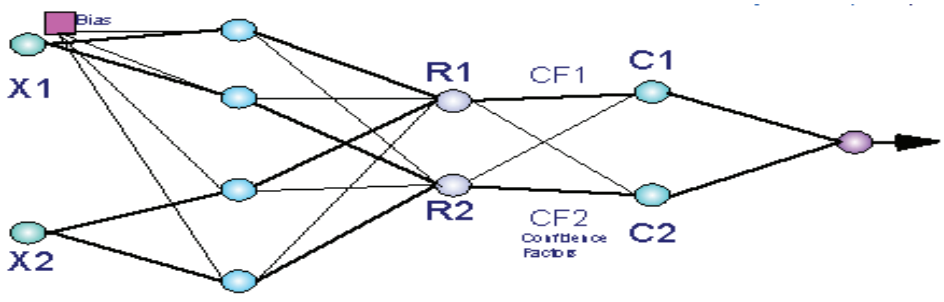
Bu bölümde her bir veri için aynı modeli uygulama veya seçili verilere modeli uygulama opsiyonu da mevcuttur (Shao ve ark. 2008, Kaynak: Aksu 2010).

3.7.1.2. Bulanık Mantıkla Kullanılan Setler

Bu programda 1. ve 2. sıra bulanık mantık set yoğunlukları olarak kullanılır. Bu ekranda fazla devreleri ilave etmek için "Düğüm ilavesi" (Adapt nodes) ve alt model sayısını etkileyecek giriş sayılarının bulunduğu "Maksimum alt model girdileri" seçenekleri vardır. Maksimum alt model girdileri verinin ifade edilebilirliğini etkiler, dolayısıyla ne kadar küçük bir sayı girilirse veri o kadar kolay yorumlanabilir. Örneğin değer olarak 3 girildiğinde, bize yorum olarak "Eğer…. ve….ve… sonra" gibi uzun bir yorum cümlesi verir (Shao ve ark. 2008, Kaynak: Aksu 2010). Şekil 3.4 te yukarıdaki şekilde tarif edilen R1 ve R2 kural örneklerinin oluşturduğu beş katlı nöral ağ örneği görülmektedir.

Örnek R1: Eğer X1, A1 ve X2 B1 ise sonra y C1 dir (CF1)

Örnek R2: Eğer X1, A2 ve X2 B2 ise sonra y C2 dir (CF2)



Şekil 3-4: İki kuralın oluşturduğu 5 katlı nöral ağ örneği

3.7.1.3. Eğitim Sonuçlarının İncelenmesi

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

3.7.1.4. Tablolar

Burada bütün alt modeller bir arada özet biçiminde görülür. Bu tablo modeller için ANOVA (Analyse of Variance) istatistiklerini verir. Modellerin ne kadar iyi olduğu burada görülebilir. "r2" değeri modelin eğitim verilerinde ne kadar değişken yakaladığının ifadesidir. Bu değer arttıkça yakalanan değişken değeri o kadar artmış demektir.

3.7.1.5. Grafik

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

Alt model, üzerine tıklandığında, kuralları (Show Rules) ve çıkış çizimini (Output plot) gösterir. Burada çizgi grafikler programın nöro bulanık sonuçlarını görüntüler ve bu grafikteki r^2 değeri ne kadar yüksek ise, model o kadar iyi bir şekilde eğitim verilerine uyumludur diye düşünülür. Ayrıca bu grafikten, alt modeli etkileyen bağımlı değişken ve ilişkili olan çıktıları görmek mümkündür.

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

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

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

$r^2 \leq 95$ ise model aşırı derecede uyumludur ve arka plan uyarı mahiyetinde kırmızıdır. Örnek olarak Şekil 3.5 deki çizgi grafikler incelendiğinde üstteki grafikte 30. dakikadaki % çözünürlük değerinin bir tane alt modeli olduğu, bunu etkileyen parametrelerin, polimer tipi ve konsantrasyonu olduğu ve oluşan çizginin renginin pembe-mor olmasından ise bu kriterlerin her ikisindende önemli ölçüde etkilendiğini, r^2 değerini gösteren bölümde ise renk yeşil olduğundan ve değer bire çok yaklaştığından (r2=0,966214) yüksek derecede etkilenmeye işaret ettiğini söyleyebiliriz. Aynı şekilde alttaki 5. saatteki % çözünürlük değerini gösteren grafikten, bu değeri etkileyen iki alt

modelin olduğunu, her iki alt modelin birbirinden farklı kriterlerden (alt model 1: polimer tipinden, alt model 2: polimer konsantrasyonundan) etkilenerek oluştuğunu, alt model birin pembe-mor renginden dolayı 5.saat % çözünürlük değeri için alt model ikiden daha önemli olduğunu, r^2=0,860829 ve yeşil renkli olmasından da bu kriterlerin alt modellerin oluşumuna yüksek bir seviyede etkili olduğunu, yani her iki grafikte oluşan alt modellerin eğitim verilerini çok iyi yansıttığını ve güvenli olduğunu söyleyebiliriz. FormRules bütün bu bilgileri bize tek bir grafikte verebilmektedir.

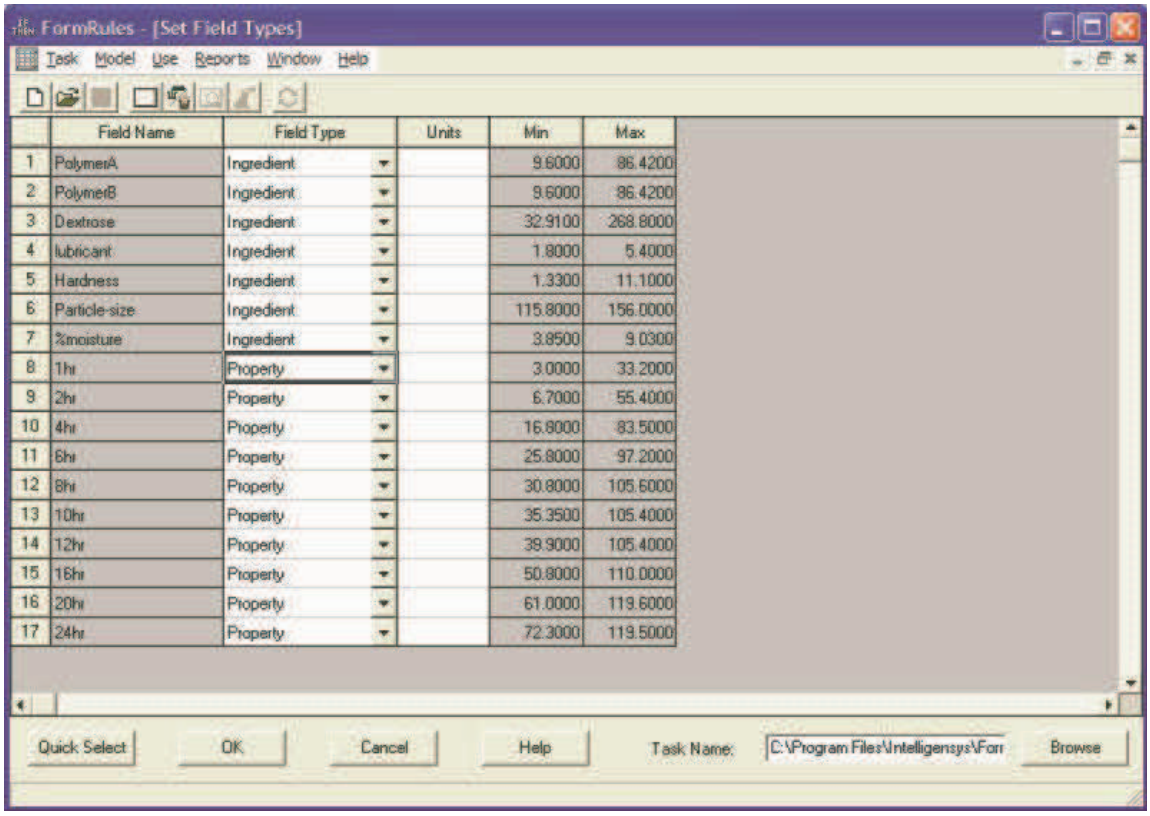


Şekil 3-5: 30. dakika ve 5. saatteki % çözünme değerlerinin etkilendiği kritik kalite özellikleri ve etkilenme dereceleri

3.7.1.6. Değerlendirme

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

match) ve öngörülen (predict) formülasyonlara göre şekillenir. Şekil 3.6 da içerik maddeleri ve fiziksel/kimyasal özelliklere göre değerlendirme yapan örnek bir çalışmadaki FormRules ekranı görülmektedir.



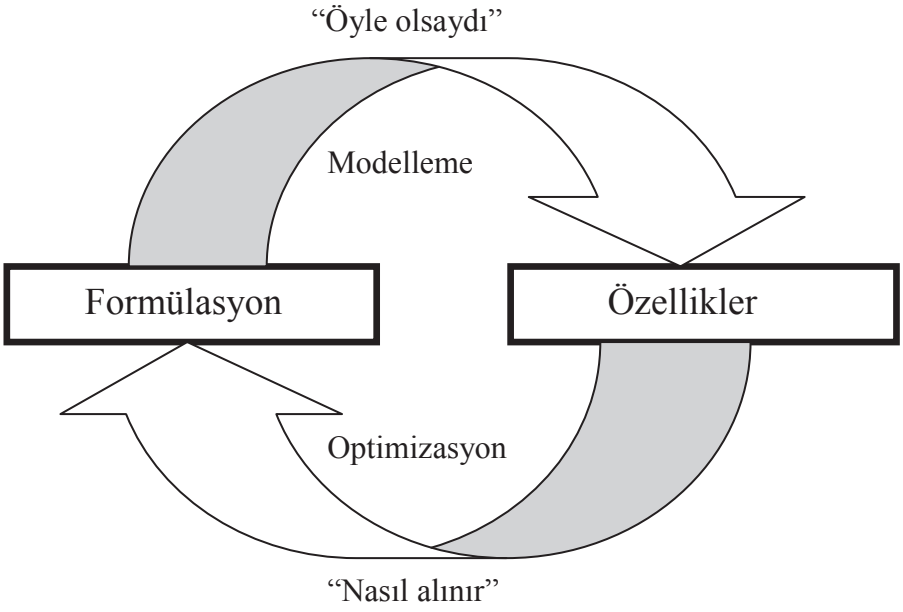
Şekil 3-6: İçerik maddeleri ve fiziksel /kimyasal özelliklere göre değerlendirme yapan FormRules ekranı

3.7.2. INForm Programı İle Verilerin Değerlendirilmesi

3.7.2.1. Programın Tanımı

INForm nöral ağlarını kullanarak, programa sağlanılan veriden öğrenen, "eğer denenirse", verilen aralık içindeki bileşen miktarının veya işlem koşullarının değişmesi halinde ne olabileceğini gösteren bir programdır (INFORM Intelligent Formulation V3. 7, 2009). INForm bir sinir ağı yazılım paketi olarak adlandırılır ancak sadece farklı geri yayılma algoritması türlerine sahip sinir ağlarını değil, aynı zamanda genetik algoritma, bulanık mantık, istatistik teknikleri ve grafiksel görselleştirme olanaklarını da kapsar. Merkezi model oluşturma görevi sinir ağı bileşeni tarafından gerçekleştirilirken, genetik algoritma ve bulanık mantıkta eğitilmiş modeller de formülasyon optimizasyonu için kullanılır (Ritchie ve ark. 2003, Kaynak: Aksu 2010). Şekil 3.7 de INForm programının

çalışma sirkülasyonu, formülasyondan, özelliklere tahmin etme ve nasıl elde edilir sorusunun cevabı olan optimizasyon aşamaları resmedilmiştir.



Şekil 3-7: INForm programının çalışmasındaki optimizasyon sirkülasyonu

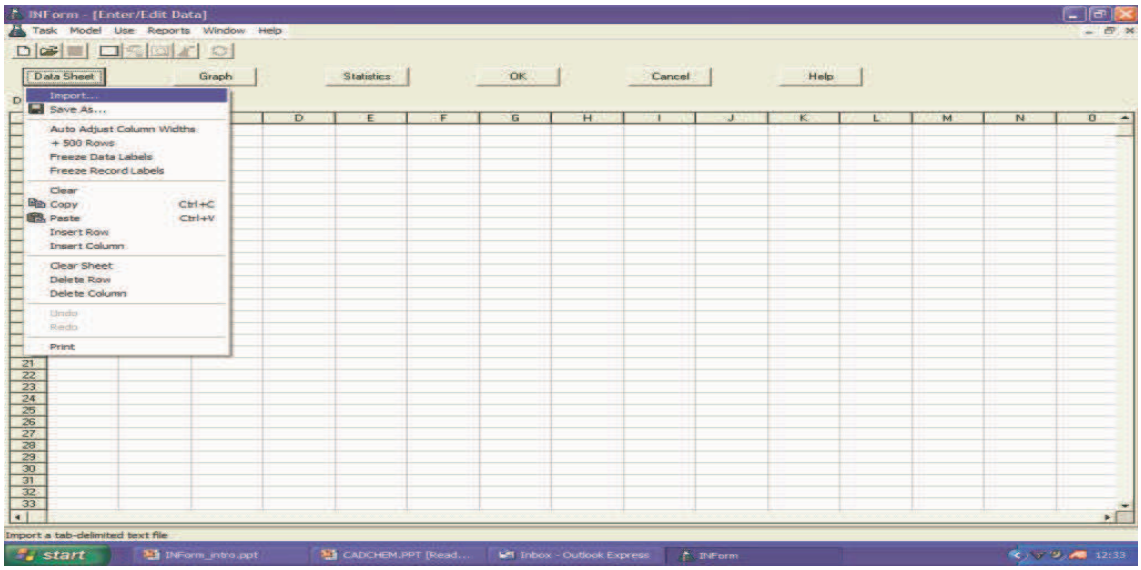
INForm V.4 GEP programı, ANN'den farklı olarak her çalışmada, o çalışma verilerine göre çalışma denklemlerini vermektedir. Burada mevcut probleme ait özellikler (property) olarak ve her bir özelliğe ait olan ağırlık (weight) değeri 0-10 arasında bir değer alarak, önem derecesi arttıkça yükselen bir kimlik kazanır. En önemli görülen parametrelere 10 vererek değerlendirmeye başlanır ve önem sırasına göre bu değer düşürülür. Parametrelerin istenebilirlik fonksiyonu ise Tent, Up, Down, Düz (Flat) ve Ayrık (Discrete) olarak 5 farklı değer alır. Bu şekilde girilen verilerden sonra program optimizasyon yapar. Burada da elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerlerinde daha yüksek r^2'li eğitim seti, daha çok modelin, datada değişiklik (variation) yakaladığını gösterir.

Programdan alınan ANOVA (Analysis of Variance) test sonuçlarına göre elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerlerinde daha yüksek r^2'li eğitim seti, daha çok modelin, datada değişiklik (variation) yakaladığını gösterir. ANOVA r^2 değerleri farklı bir arka planla gösterilir. Sonuçlar, r^2 değerleri, $\geq 0{,}70$ ve $\leq 0{,}95$ olarak değerlendiğinde durumun iyi olduğunu belirten yeşil renk ile 0,50 ile 0,70 arasında ise dikkatli olunması gerektiğini belirten sarı renk ile $r^2 \leq 0{,}50$ olduğunda ise

modelin iyi olmadığını gösteren kırmızı renk ile tanımlanır. Ayrıca $r^2 \geq 0,95$ ise, modelin gereğinden fazla eğitilmiş olması olasılığı nedeniyle renk yine kırmızı ile tanımlanır (INFORM Intelligent Formulation V3. 7, 2009).

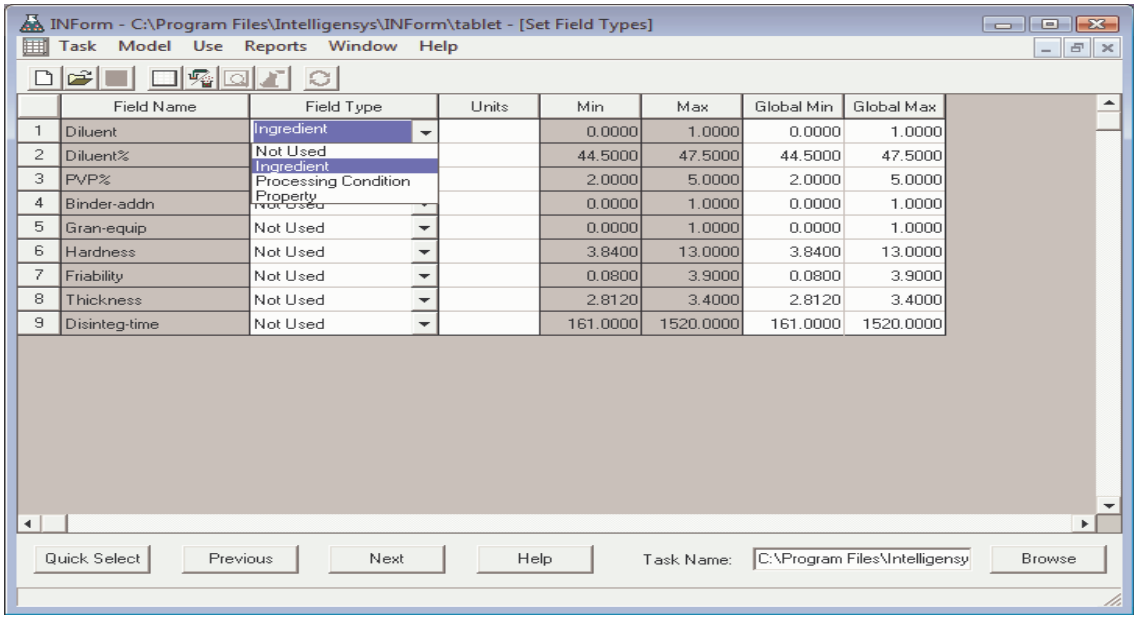
3.7.2.2. Veri Hazırlama ve İlk Analiz

Veriler doğrudan bir dosyadan içe aktarımda bulunarak veya doğrudan başka bir çalışma sayfasından kopyalanıp yapıştırılarak girilmektedir. INForm, önce verilerin girilmesini sağlar, sonrasında eğitim süreci öncesinde yerleştirilmiş özellik ile kodlar ve çıktı aşaması sonrasında kodu çözer. Eksik veriler, aşırı bir sayı olarak (-99999) işaretlendiklerinde ele alınabilir. Değişkenlerin sırasıyla girdi veya çıktı değişkeni olarak belirtilmesi gerekmektedir (INFORM Intelligent Formulation V3. 7, 2009). Şekil 3.8 de INFormda verilerin girildiği ilk ekran görüntüsü verilmiştir.



Şekil 3-8: INFormda verilerin girildiği ekran görüntüsü

Şekil 3.9 de ise örnek bir araştırmadaki bütün değişkenlerin içerik, üretim süreci şartı ve özellikler olarak işaretlenip, girdi ve çıktıların oluşturulması ekranı görülmektedir.



Şekil 3-9: INFormda bütün değişkenlerin girdi ve çıktılar olarak oluşturulduğu ekran görüntüsü

3.7.2.3. Eğitim Bölümü

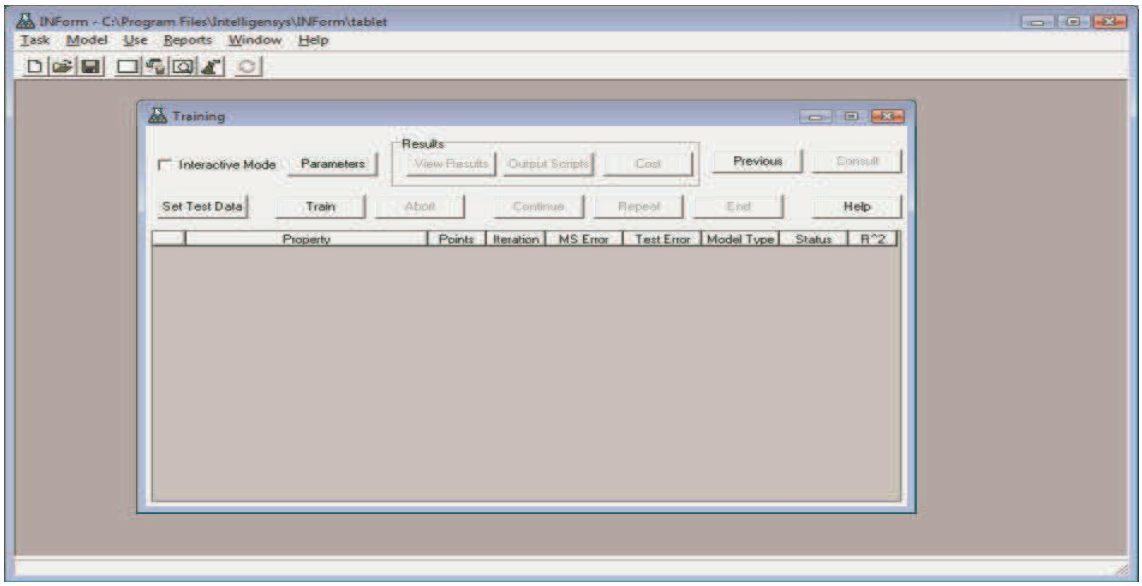
Veriler aktarıldıktan ve değişkenler belirlendikten sonra eğitim bölümünde sinir ağı modelleri geliştirilir. INForm'da, 5 çeşit geri yayılmalı öğrenme algoritması ile çok katmanlı bir algılayıcı sinir ağı vardır: Standart Kademeli, Standart Seri, RPROP, Quickprop ve Açı Yönelimli Öğrenme. Kaliteli modeller için farklı öğrenme algoritmalarının uygulanması gerekir. Böylece modeller farklı şekillerde oluşturulacaktır. Bu nedenle INForm, sadece tek bir gizli katman kullanmakta c katmandaki m düğümlerin sayısı, veri örneklerinin sayısına göre otomatik olarak belirlenmektedir (Ritchie ve ark. 2003, Kaynak: Aksu 2010). Aşırı eğitimin önüne geçilmesi için INForm 2 yaklaşımdan yararlanmaktadır. a) en fazla eğitim yinelemesi sayısının belirlenmesi, b) eğitim sırasında modellerin genelleştirilmesinin iyileştirilmesinin izlenmesidir. Bu fonksiyonlarla ilişkili parametreler aşağıda verilmiştir.

Akıllı seçim: Bu test verilerin seçilmesi için kullanılmaktadır ve veri noktalarının alınma seçimi tamamen rastgeledir. Bir noktanın çıkarılması için seçilmesi halinde, INForm 3,7 ilk olarak çok boyutlu alanda yakında başka noktaların olduğundan emin olmak için kontrol gerçekleştirilmektedir. Bu aralıkların uçlarındaki gibi önemli noktaların eğitim dizileri sırasında çıkarılmamasını sağlamaktadır (Ritchie ve ark. 2003, Kaynak: Aksu 2010).

Akıllı durdurma: Bu aşırı eğitim gerçekleşmeden önce eğitim işleminin durdurulması amacını taşımaktadır. "Akıllı durdurma" fonksiyonu, eğitim işleminin durdurulmasının en iyi olacağı noktayı belirlemek için eğitim hataları ve test hatalarının optimum kombinasyonunu değerlendirmektedir. Böylelikle ağ daha uzun eğitimde herhangi bir iyilaşma olup olmadığını veya eğitim hatalarının büyük bir artış gösterip göstermeyeceğini görmek için ileriye bakmaktadır (Ritchie ve ark. 2003, Kaynak: Aksu 2010).

Yineleme aşımı: Bu "akıllı durdurmaların" "ileri bakarken" almaları gereken evre sayısıdır. Modelin düzgün şekilde eğitilmemesi ve bu durumun test hatası/eğitim hatası değerlerindeki dalgalanmalarla da kanıtlanması durumunda, daha büyük bir "ileriye bakma" işlemiyle, erken durdurma gerçekleşir (Ritchie ve ark. 2003, Kaynak: Aksu 2010).

Asgari yineleme: Bu "akıllı durdurma" uygulamaya konulmadan önce kaç evrenin geçmesi gerektiğini belirlemektedir. Bu değerin çok küçük olması durumunda yine de bir model geliştirilecektir. Ancak bu model, özellikle "yineleme aşımının" da düşük olması halinde kısıtlı olacaktır (Ritchie ve ark. 2003, Kaynak: Aksu 2010). Şekil 3.10 da verilerin eğitildiği ekran görüntüsü verilmiştir.



Şekil 3-10: INForm programında verilerin eğitim ekranı görüntüsü

3.7.2.4. Danışma bölümü

Model eğitildikten sonra "EĞER ÖYLEYSE" öngörüsü aşaması başlamaktadır. Burada amaç, bileşenler/işleme koşullarında herhangi bir değişiklik yapılması

durumunda ürün özelliklerine, ne olacağının araştırılmasıdır (Ritchie ve ark. 2003, Kaynak: Aksu 2010).

3.7.2.5. Parametreler

Parametreler, en iyi modelin geliştirilebileceği bir dizi uygun parametrenin bulunabilmesi için eğitim işlemi sırasında ayarlanır.

INForm'un nöral ağı, bir dizi deneme parametresinin varsayıldığı ve bu parametrelerin hesaplanmış çıktılarla gözlemlenmiş çıktıların karşılaştırılması yoluyla düzeltildiği, hataların geri yayılımı adıyla bilinen bir eğitim yöntemi kullanır. Parametreler düzeltilir ve diğer çıktı hesaplanır. Bu süreç, parametreler eğitimde kullanılan gözlemlenmiş bir çıktıyla iyi bir uyum sağlayana kadar tekrarlanır (INFORM Intelligent Formulation V3. 7, 2009).

Yapay Sinir Ağı (ANN Neural Network) Parametreleri: Burada en iyi model, doğrulama veri dizisine kıyasla en yüksek öngörülebilirliğine sahip olandır. "Geri yayılmalı tip" ve "gizli katmandaki aktarım fonksiyonu" denilen iki parametre dizisi ağ oluşumunda en fazla etkiye sahiptir (Ritchie ve ark. 2003, Kaynak: Aksu 2010).

ANN programında eğitim modu ağları, tüm özellikleri bir arada veya her özelliği ayrı ayrı model seçim olanağı tanır. Eğer *hepsi*ni (All) seçersek, 4 girdili ve 4 çıktılı bir örnekte, 4 girdi, 4 çıktı ve gizli tabakada (layer) 3 tane düğüm (nod) bulunan bağıntı türüne sahip olmaktadır (INFORM Intelligent Formulation V3. 7, 2009).

Genellikle, her bir özellik için ayrı birer ağ eğittiğimiz durumda daha kesin modeller elde edilir. Bunun için eğitim seçeneğini ayrı ayrı seçmemiz gerekir. Bu durumda nöral ağ başka bir bağlantılanmayı sağlar. Her bir özellik için ayrı modeller eğitirken, INForm eğitilen her modelin ardından duraklayıp parametreleri değiştirme veya modeli yeniden eğitime sokma fırsatını verir (INFORM Intelligent Formulation V3. 7, 2009).

3.7.2.6. Test verilerinin düzenlenmesi

Nöral ağ verilerden öğrenir ancak öngörüde bulunamadığı zaman veriyi hatırlıyormuş gibi davranır. Bunu engellemek için "validasyon" uygulanmalıdır. Bu uygulamada bir miktar veri, test verisi olarak ayrı tutulur ve test verisi için girdiler kullanıp, özellikler tahmin edilir. Test bilgisi hazırla (Set Test Data) düğmesine basarak

eğitim verisi ve test verisi ayrımını yapacak işlem yapılır (INFORM Intelligent Formulation V3. 7, 2009).

Bu sayfada tam veri (complete data), eğitilmiş veri (training data) ve test verisi (test data) olmak üzere 3 bilgi tablosu oluşur. Başlangıçta tam veri ve eğitilmiş veri tüm veri kayıtlarını içermektedir ve test verisi tablosu boştur. Bilgi sayfası (data sheet) düğmesi standart seçeneklere sahiptir. Seçenek (options) düğmesi, test verilerimizi nasıl seçeceğimiz konusunda önemlidir. Bu düğme test verisi seçenekleri (test data options) penceresini açar.

Hiçbiri (None), hiçbir test verisi seçilmeyecek anlamına gelir. Elle seçim (Manually selected), istenilen veri kayıtlarını seçebileceğimiz anlamına gelir. Rastgele seçim (Random selection) veri kayıtlarından belirlenmiş veriyi rastgele seçer. Tavsiye edilen akıllı seçim (Smart selection) dir. Akıllı seçim, tıpkı rastgele seçim gibi veri kayıtlarından belirlenmiş veriyi çıkarır ancak bu seçim rastgele değildir. Eğer bir nokta seçilim için ayrılmışsa, INForm öncelikle bu noktanın minimum veya maksimumda değer taşıyıp taşımadığını kontrol eder ve kritik noktaların eğitim kümesinden silinmediğinden emin olunmasını sağlar. Akıllı seçim varsayılan ayardır (INFORM Intelligent Formulation V3. 7, 2009). Şekil 3.11 da çalışmamızdaki minimum ve maksimum değerler ile arzu edilen fonksiyonları gösteren ekran görüntüsü görülmektedir.

	Property	Weight	Min	Mid1	Mid2	Max	Desirability Function
1	Tablet wt(mg)	7.00	535.50	749.00	749.00	962.50	Tent
2	Crushing Strength(N	9.00	131.30	193.80	193.80	256.30	Tent
3	Friability(%)	7.00	0.03	0.23	0.23	0.42	Tent
4	Assay(%)	9.00	96.00	99.00	99.00	102.00	Tent
5	D-30 min	10.00	6.93	48.70	48.70	90.46	Down
6	D-1h	10.00	11.39	55.84	55.84	100.28	Down
7	D-2h	10.00	20.71	61.62	61.62	102.53	Down
8	D-3h	10.00	31.27	67.02	67.02	102.76	Down
9	D-4h	10.00	38.45	70.76	70.76	103.06	Down
10	D-5h	10.00	44.39	73.49	73.49	102.58	Down
11	D-6h	10.00	49.72	75.84	75.84	101.96	Down
12	D-8h	10.00	58.45	80.01	80.01	101.57	Down
13	D-10h	10.00	65.92	83.93	83.93	101.93	Up
14	D-12h	10.00	73.03	87.14	87.14	101.25	Up
15	D-14h	10.00	78.37	89.91	89.91	101.44	Up
16	D-16h	10.00	82.42	91.38	91.38	100.34	Up
17	D-18h	10.00	84.72	92.23	92.23	99.74	Up
18	D-20h	10.00	87.19	93.46	93.46	99.72	Up
19	D-22h	10.00	88.13	93.37	93.37	98.60	Up
20	D-24h	10.00	88.79	93.89	93.89	98.99	Up

Set Values | Show Plot | Constraints | Save

Şekil 3-11: INForm programında çalışmamızdaki minimum ve maksimum değerler ile arzu edilen fonksiyon ekran görüntüsü

3.7.2.7. Eğitimin gelişimini izleme

Eğitim süreci boyunca, ortalama karesel hata grafikleri ve test hatası grafikleri göstermektedir (INFORM Intelligent Formulation V3. 7, 2009).

Nöral ağın eğitilmesinden sonra sonuçları görme (view results) kısmına geçilir ve model istatistikleri (model statistics), eğitim verisi (train data), test verisi (test data) ve eğitim günlüğü (training log) tabloları görülür. Model istatistik tablosu ANOVA istatistiklerini içerir. r^2'li eğitim seti (train set R-squared) ve hesaplanmış f-oranı (computed f-ratio) incelenir. Daha yüksek r^2'li eğitim seti, daha çok modelin, datada değişiklik (variation) yakaladığını gösterir ve 4'ten büyük bir f-oranı değeriyle desteklenmiş, % 70'ten büyük bir değer uygun olarak değerlendirilir. ANOVA r^2 değerleri renkli bir arka planla gösterilir. Sonuçlar, r^2 değerleri, $\geq 0{,}70$ ve $\leq 0{,}95$ olarak değerlendirildiğinde durumun iyi olduğunu belirten yeşil renk ile 0,50 ile 0,70 arasında ise dikkatli olunması gerektiğini belirten sarı renk ile $r^2 \leq 0{,}50$ olduğunda ise modelin iyi olmadığını gösteren kırmızı renk ile tanımlanır. Ayrıca $r^2 \geq 0{,}95$ ise, modelin gereğinden fazla eğitilmiş olması olasılığı nedeniyle renk yine kırmızı ile tanımlanır (INFORM Intelligent Formulation V3. 7, 2009).

3.7.2.8. Eğitim günlükleri

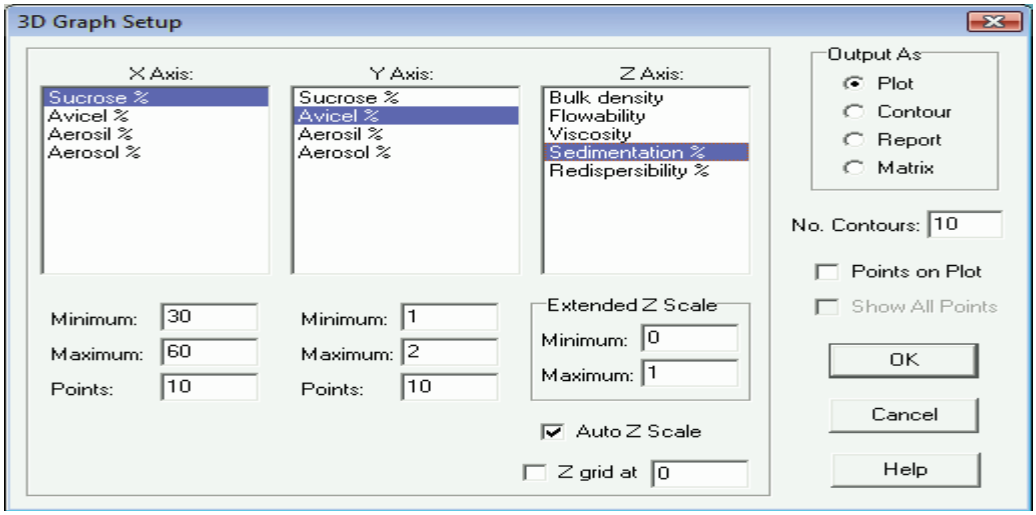
Eğitim günlükleri (training log) ağ yapısı, kullanılan parametreler ve ekrana gönderilen bilgiler dahil, eğitim oturumundaki tüm bilgileri özetler.

3.7.2.9. Modeli kullanma

Eğitimin tamamlanması modelin hem "şayet" araştırmaları hem de optimizasyon için kullanıma hazır olduğu anlamına gelir (INFORM Intelligent Formulation V3. 7, 2009).

Bu ekran üç alana bölünmüştür. Biri girdilerin listelendiği tablo, diğeri özelliklerin sıralandığı tablodur. Son olarak sağ tarafta yer alan bir dizi kontrol düğmesi bulunmaktadır. İçerik maddeleri (ingredient) tablosu, her bir girdi için kendi değerlerimizi girebileceğimiz değer (value) alanları içerir. Özellikler (properties)'de deney (actuel) değerleri ve öngörülen (predicted) değerler gösterilir. Kontrol (consult) düğmeleri bilgi toplanması ve geri besleme sağlanmasına olanak veren seçenekleri açarlar. X ve Y eksenlerindeki minimum ve maksimum değerleri de seçilebilir. Bu değerler normal şartta bilgi girme aşamasında belirlediğimiz küresel aralıklardır. Ayrıca

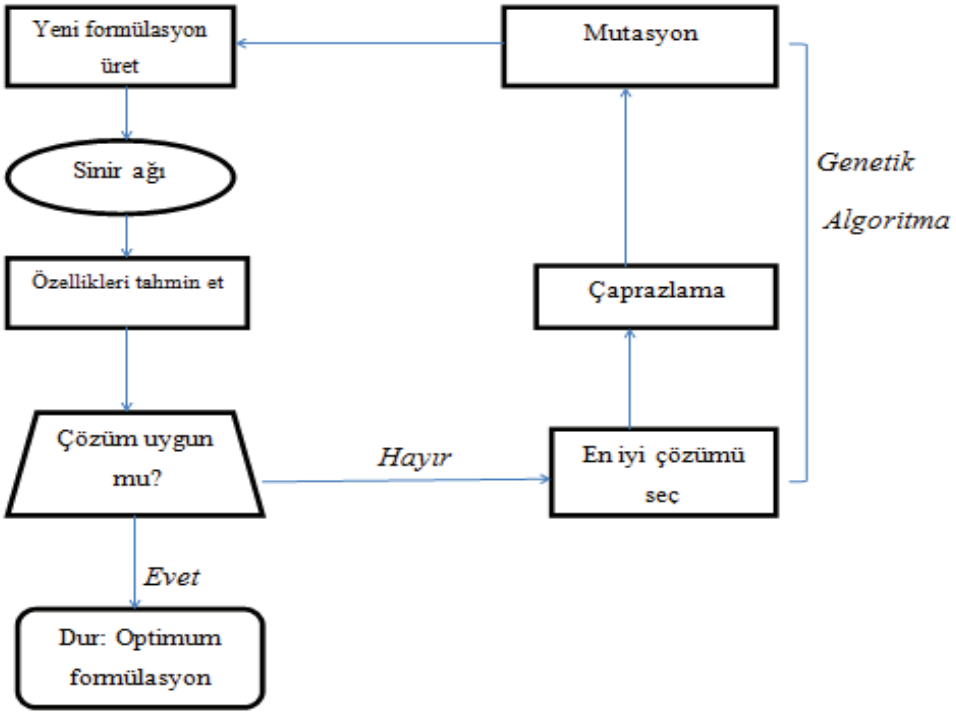
bir grafik (plot), kontur (contour) grafik, rapor (report) veya matris (matrix) de yapılabilir (INFORM Intelligent Formulation V3. 7, 2009). Şekil 3.12 de INFormda üç boyutlu grafiklerdeki eksenlerin oluşturulması ekranı görülmektedir.



Şekil 3-12: INFormda üç boyutlu grafiklerdeki eksenlerin oluşturulduğu ekran görüntüsü

3.7.3. Genetik Algoritma (INForm V.4 GEP) Programı ile Verilerin Değerlendirilmesi

Genetik algoritma programı, en iyinin hayatta kalması ilkesine göre çalışır. Genetik programlamada, bir popülasyonu oluşturan tekil öğeler doğrusal kromozomlar olarak kodlanır ve ardından ifade ağaçlarına tercüme edilir. Yani, GEP'te lineer kromozomlar (genotip) ve ifade ağaçları (fenotip) farklı kodlama yapılarına sahiptir. İfade ağaçlarının kendisi belirli bir problemi çözme performanslarına/uygunluklarına göre seçilirler. Tekrarlamalardan sonra, bu tür bilgisayar programı popülasyonları ideal olarak yeni boyutlar keşfeder ve belirli bir seçim ortamına daha iyi adapte olurlar. Algoritmanın istenen varış noktası, evrim süreci sayesinde geçirilen değişim ile iyi bir çözümün bulunmasıdır (Dhar V., Stein R. 1997, Kaynak: Aksu, 2010). Şekil 3.13 de optimizasyon açısından genetik algoritmalarla nöral ağların modelleme için bir arada kullanımı şematize edilmiştir.



Şekil 3-13: Genetik algoritma ve nöral ağın formülasyon modellemesi ve optimizasyonda bir arada kullanımının şematik gösterimi

GEN ekspresyonunda, ileri teknikte ilave fonksiyonlar (X^Y, Log, cos, acos, exp, sgrt, tan, atan, ln, sin, asin) da mevcuttur.

3.8. Optimize Formülasyonun Farklı pH Ortamlarındaki Çözünme Hızı Çalışması

Program tarafından belirlenen formülasyonun bölüm 3.4.5'da belirtildiği şekilde pH 1,2; 4,5 ve 6,8 ortamlarında çözünürlük hızı çalışmaları yapıldı ve benzerlik faktörü (f2), hesabı yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntem 3.3'de anlatıldığı şekilde hazırlanan tabletlerin, 0,1 N HCl içinde yapılan çözünme hızı tayinine ait sonuçları Tablo 4-1'de verilmiştir.

Tablo 4-1: Hazırlanan ön formülasyonlara ait numunelerin zamana karşı çözünme hızı sonuçları

Zaman noktaları	% çözünme miktarları		
	Referans Seroquel 200 mg XR tb	Deneme1 (% 25 KZ a/a)	Deneme 2 (% 50 KZ a/a)
30 dk	9,36	12,33	8,48
1 saat	16,20	18,45	13,25
2 saat	27,75	28,99	20,88
3 saat	38,03	38,29	27,70
4 saat	47,93	46,37	33,83
5 saat	55,30	53,36	39,67
6 saat	63,00	59,34	44,67
8 saat	76,92	68,38	52,91
10 saat	87,75	76,35	61,34
12 saat	93,44	83,26	68,99
14 saat	95,68	87,74	74,56
16 saat	95,97	90,53	78,73
18 saat	95,59	93,86	83,70
20 saat	95,48	94,42	84,85
22 saat	94,87	93,99	87,38
24 saat	94,27	93,58	88,73

4.2. Analitik Metot Validasyon Çalışmasına Ait Bulgular

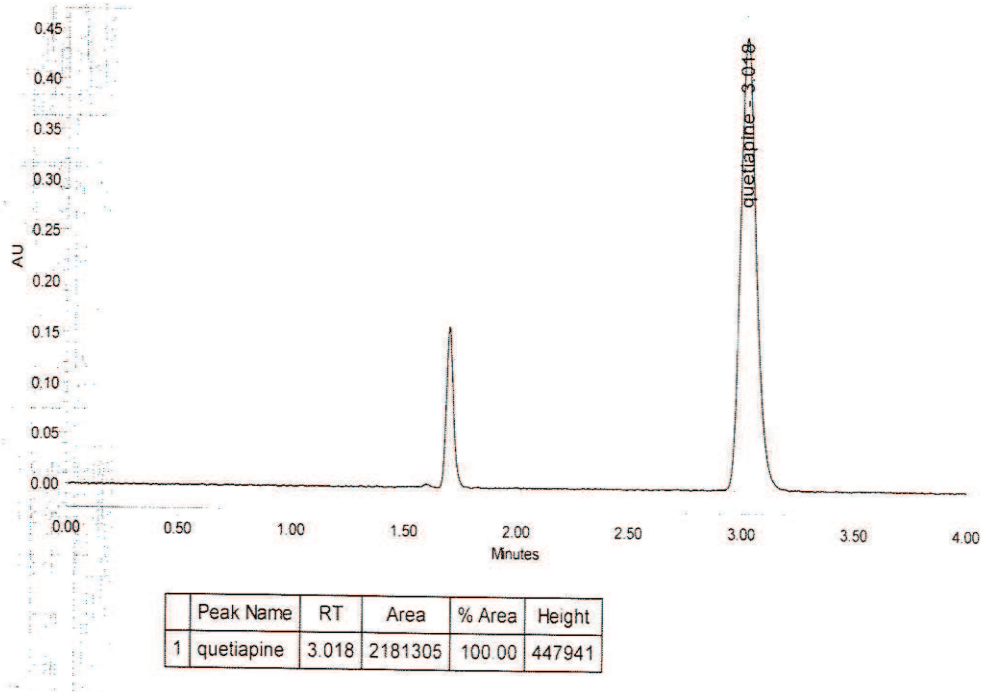
4.2.1. Özgünlük

Bu testin uygulanması için etkin madde, numune, placebo ve çözücü sisteme enjekte edildi. Elde edilen her bir kromatogramda etkin madde alıkonma zamanında pik

olup olmadığı incelendi. Sonuçlar Tablo 4-2 de verilmiştir. Şekil 4-1'de ise ksantan zamklı numuneye ait örnek HPLC kromatogramı görülmektedir.

Tablo 4-2: Ketiapin fumarat özgünlük testi bulguları

Numune adı	Alıkonma zamanı (dk)	Pik yüksekliği	Simetri	Teorik plaka sayısı
Mobil faz	-	-	-	-
Çözücü	-	-	-	-
Plasebo	-	-	-	-
Standart çözeltisi	3,020	415468	1,37	9233
Numune çözeltisi (KZ)	3,018	446984	1,39	9070
Numune çözeltisi (Karbopol 974P)	3,018	457773	1,40	9051



Şekil 4-1: Ketiapin fumaratın ksantan zamklı numune çözeltisine ait örnek HPLC kromatogramı

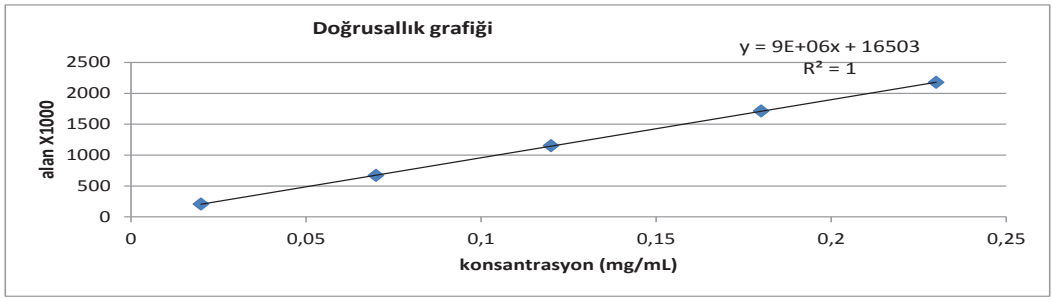
4.2.2. Doğrusallık

Ürün analizi için planlanan konsantrasyonun %10, %30, %50, %80, %100 ve %120'sini kapsayacak altı ayrı konsantrasyonda hazırlanan standart çözeltiler ile çalışıldı. Hazırlanan standart çözeltilerinden %10, %30, %50 ve %80, %100 den 3'er kez, %120 lük standart çözeltisinden 6 kez sisteme enjekte edildi. Her konsantrasyonda elde edilen ortalama alanların konsantrasyonlara karşı grafiği çizilerek, lineer regresyon

analizi ile doğrunun eğimi, çakışma noktası ve korelasyon katsayısı hesaplandı. Sonuçlar Tablo 4-3 ve Şekil 4-2 de görülmektedir.

Tablo 4-3: Doğrusallıkta Konsantrasyon (mg/ml)/Etkin madde alanları ortalaması

Konsantrasyon (mg/ml)	Etkin madde alanları ortalaması
0,02000	204135
0,07000	671198
0,12000	1152538
0,18000	1713512
0,23000	2177843
0,27600	2630200



Şekil 4-2: Doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğri grafiği

4.2.3. Sistem Kesinliği

Analiz yönteminde tarif edildiği şekilde %100'lük standart çözeltisi hazırlandı ve peş peşe HPLC sistemine enjeksiyon verildi. Sonuçlar Tablo 4-4 de görülmektedir.

Tablo 4-4: Metota ait sistem tekrarlanabilirliği bulguları

Enjeksiyon	Standart Çözeltinin Alanı
1	2055429
2	1976085
3	1983926
4	1954722
5	2011456
6	2044456
Ortalama	**2004346**
SD	**39867**
%RSD	**1,989**

4.2.3.1. Sistem uygunluğu

%100'lük standart çözeltisi hazırlandı ve gerekli sayıda sisteme enjekte edilip sistem uygunluk parametreleri incelendi. Sonuçlar Tablo 4-5 de görülmektedir.

Tablo 4-5: Metota ait sistem uygunluğu bulguları

Enjeksiyon	Alanı	Simetri Faktörü	Teorik Plaka Sayısı	Alıkonma zamanı (dk)
1	2055429	1,37	9160	3,020
2	1976085	1,36	9322	3,019
3	1983926	1,38	9217	3,020
4	1954722	1,36	9333	3,020
5	2011456	1,38	9184	3,019
6	2044456	1,37	9153	3,020
Ortalama	**2004346**	**1,37**	**9228**	**3,020**
SD	**39867**	**0,01**	**80**	**0,00**
%RSD	**1,989**	**0,65**	**0,87**	**0,02**

4.2.4. Doğruluk (Accuracy) :

Placebo çözeltileri üzerine 3 ayrı konsantrasyonda (%80, %100 ve %120) etkin madde ihtiva eden numune çözeltileri belirtildiği şekilde hazırlanarak eklendi. Herbir konsantrasyondan 3 set hazırlık yapıldı. Her konsantrasyondan 3 enjeksiyon olmak üzere toplam 27 adet enjeksiyon yapıldı. 3 konsantrasyondaki her set için ayrı ayrı % geri kazanılan miktar hesaplandı, Tablo 4-6 ve 4-7 de verilen sonuçlar elde edildi.

Tablo 4-6: Ksantan zamklı formülasyondan elde edilen doğruluk çalışmasına ait bulgular

Limit (%)	Eklenen Miktar (mg)	Bulunan Miktar (mg)	Elde Edilebilirlik(%)	Ortalama (%)
80	181,09	178,04	98,3	98,11
	179,55	175,87	98,0	
	183,09	179,51	98,0	
100	230,78	230,38	99,8	100,27
	230,78	233,16	101,0	
	230,78	230,67	100,0	
120	269,01	269,04	100,0	98,93
	266,61	262,36	98,4	
	266,62	262,26	98,4	
			Ortalama	**99,10**
			SD	**1,094**
			%RSD	**1,104**

Tablo 4-7: Karbopol 974P'li formülasyondan elde edilen doğruluk çalışmasına ait bulgular

Limit (%)	Eklenen Miktar (mg)	Bulunan Miktar (mg)	Elde Edilebilirlik(%)	Ortalama (%)
80	182,55	180,49	98,9	99,70
	184,15	182,24	99,0	
	184,15	186,47	101,3	
100	230,70	229,24	99,4	100,30
	230,70	231,13	100,2	
	230,70	233,79	101,3	
120	280,80	282,57	100,6	100,75
	280,80	280,89	100,0	
	283,25	287,75	101,6	
			Ortalama	**100,25**
			SD	**0,528**
			%RSD	**0,527**

4.2.5. Uygulama Aralığı (Range)

Uygulama aralığındaki %10 ve %120 seviyelerinden 3 kez sisteme enjeksiyon yapıldı. Belirlenen kabul kriterlerine uygun Tablo 4-8 deki sonuçlar elde edildi.

Tablo 4-8: Metota ait uygulama aralığı bulguları

Enjeksiyon	Minimum Seviye Alanı (%10)	Maximum Seviye Alanı (%120)
1	200131	2195625
2	205628	2182662
3	206647	2167421
Ortalama	204135	2181903
SD	3505	14117
%RSD	1,72	0,65

4.2.6. Kesinlik (Presicion)

Kesinlik testi 2 ayrı kriterde incelendi.

4.2.6.1. Tekrarlanabilirlik (Repeatability) :

Numune çözeltisi konsantrasyonunun % 100'ünü içeren 6 numune ayrı ayrı hazırlandı; standarda karşı 1 kez sisteme enjeksiyon yapıldı. Sonuçlar Tablo 4-9 ve Tablo 4-10 dadır.

Tablo 4-9: Ksantan zamklı formülasyona ait tekrarlanabilirlik bulguları

Test	Sonuç (%)
1	88,30
2	91,21
3	92,78
4	91,20
5	92,97
6	92,58
Ortalama	**91,505**
SD	**1,755**
%RSD	**1,918**

Tablo 4-10: Karbopol 974P'li formülasyona ait tekrarlanabilirlik bulguları

Test	Sonuç (%)
1	95,83
2	92,45
3	96,19
4	96,33
5	93,09
6	92,98
Ortalama	94,478
SD	1,815
%RSD	1,921

4.2.6.2. Ortam Kesinliği (Intermediate Precision)

Farklı bir günde, farklı cihazda ve aynı tip farklı bir kolon kullanarak 2 polimer için tekrarlanabilirlik serisi teste alındı. Sonuçlar Tablo 4-11 ve Tablo 4-12 de görülmektedir.

Tablo 4-11: Ksantan zamklı formülasyona ait ortam kesinliği bulguları

Test	Sonuç (%)
1	87,62
2	87,67
3	87,09
4	87,30
5	88,94
6	87,42
Ortalama	**87,672**
SD	**0,656**
%RSD	**0,748**

Tablo 4-12: Karbopol 974P'li formülasyona ait ortam kesinliği bulguları

Test	Sonuç (%)
1	92,27
2	88,39
3	91,49
4	92,35
5	89,49
6	92,11
Ortalama	**91,017**
SD	**1,673**
%RSD	**1,838**

4.2.7. Sağlamlık-Yöntem stabilitesi (Robustness)

Sağlamlık, rutin test parametrelerinin değiştirilmesi ile elde edilen analiz sonuçlarının tekrarlanabilirlik derecesidir. Analitik metodun güvenilirliğini gösterir.

4.2.7.1. Akış Hızı : 1.5 ml/dk (± % 10)

% 100 konsantrasyonda hazırlanan numune çözeltisi akış hızı ± %10 değiştirilerek tekrar test edildi. Sonuçlar Tablo 4-13 ve Tablo 4-14 de görülmektedir.

Tablo 4-13: Ksantan zamklı formülasyon için akış hızı değişiminin etkisini gösteren bulgular

Akış Hızı (ml/dk)	Etkin madde Alıkonma Zamanı (dk)	Çözünme Miktarı (%)	% Fark
1.35	3,336	92,706	1,88
1.50	3,018	90,993	-
1.65	2,807	92,194	-2,03

Tablo 4-14: Karbopol 974P'li formülasyon için akış hızı değişiminin etkisini gösteren bulgular

Akış Hızı (ml/dk)	Etkin madde Alıkonma Zamanı (dk)	Çözünme Miktarı (%)	% Fark
1.35	3,337	93,361	0,19
1.50	3,018	93,546	-
1.65	2,807	93,360	4,59

4.2.7.2. Kolon Sıcaklığı : 25°C (±5°C)

%100 konsantrasyonda hazırlanan numune çözeltisi kolon sıcaklığı ± 5°C olarak değiştirildi ve tekrar test edildi. Sonuçlar Tablo 4-15 ve Tablo 4-16 daki gibidir.

Tablo 4-15: Ksantan zamklı formülasyon için sıcaklık değişiminin etkisini gösteren bulgular

Sıcaklık (C^o)	Etkin madde Alıkonma Zamanı (dk)	Çözünme Miktarı (%)	% Fark
20	3,031	93,875	0,25
25	3,069	94,107	-
30	3,096	93,333	0,82

Tablo 4-16: Karbopol 974P'li formülasyon için sıcaklık değişiminin etkisini gösteren bulgular

Sıcaklık (C^o)	Etkin madde Alıkonma Zamanı (dk)	Çözünme Miktarı (%)	% Fark
20	3,031	96,959	0,81
25	3,068	97,752	-
30	3,095	97,242	0,52

4.2.8. Çözelti Stabilitesi:

Standart ve numune çözeltileri oda sıcaklığında ve buzdolabında (+5 ºC) 48 saat takip edilerek % fark hesaplandı. Sonuçlar Tablo 4-17 ve Tablo 4-18 deki gibidir.

Tablo 4-17: Ksantan zamklı formülasyon için çözelti stabilitesini gösteren bulgular

Sıcaklık	Zaman	Standart Alanları	Numune Alanları	Standart (%) fark	Numune (%) fark
5ºC	Başlangıç	2097263	2173220	-	-
	21. saat	2015349	2091405	3,91	-3,76
	40. saat	2067187	2160772	1,43	-0,57
	48. saat	2069707	2204127	1,31	1,42
25ºC	Başlangıç	2059378	2194306	-	-
	21. saat	1963959	2065087	-4,63	4,87
	40.saat	2056391	2001371	-0,15	4,45
	48.saat	2038693	2166648	-1,00	-0,15

Tablo 4-18: Karbopol 974P'li formülasyon için çözelti stabilitesini gösteren bulgular

Sıcaklık	Zaman	Standart Alanları	Numune Alanları	Standart (%) fark	Numune (%) fark
5ºC	Başlangıç	2097263	2355364	-	-
	21. saat	2015349	2244112	3,91	-4,72
	40. saat	2067187	2337863	1,43	-0,74
	48. saat	2069707	2354392	1,31	-0,04
25ºC	Başlangıç	2059378	2311803	-	-
	21. saat	1963959	2197106	-4,63	4,96
	40.saat	2056391	2206388	-0,15	4,56
	48.saat	2038693	2276722	-1,00	-1,52

4.3. Bitmiş Ürünlere Uygulanan Fiziksel ve Kimyasal Testlere Ait Bulgular

4.3.1. Ortalama ağırlık bulguları

Bölüm 3.4.1'de anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen ortalama ağırlık bulguları Tablo 4-19 ve 4-20 de verilmiştir.

Tablo 4-19: Ksantan zamkı serilerine ait ortalama ağırlık bulguları (n=10)

Formül	Ort. Ağırlık (mg)	SD (±)	% RSD
F1	560,20	2,05	0,37
F2	571,58	2,22	0,39
F3	623,40	0,81	0,13
F4	634,70	1,08	0,17
F5	693,20	0,76	0,11
F6	693,35	4,81	0,69

Tablo 4-20: Karbopol 974P serilerine ait ortalama ağırlık bulguları (n=10)

Formül	Ort. Ağırlık (mg)	SD (±)	% RSD
F7	531,41	5,13	0,97
F8	534,79	3,32	0,62
F9	623,95	3,32	0,53
F10	622,78	3,33	0,53
F11	960,64	3,12	0,32
F12	962,32	1,56	0,16

4.3.2. Çap ve kalınlık bulguları

Bölüm 3.4.2'de anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen çap ve kalınlık testi bulguları Tablo 4-21 ve 4-22 de verilmiştir.

Tablo 4-21: Ksantan zamkı serilerine ait çap ve kalınlık bulguları (n=10)

Formül	Ortalama Çap (mm)	Ortalama Kalınlık (mm)
F1	17,95	5,36
F2	17,88	5,36
F3	17,96	5,67
F4	17,94	5,84
F5	17,95	6,01
F6	17,99	5,47

Tablo 4-22: Karbopol 974P serilerine ait çap ve kalınlık bulguları (n=10)

Formül	Ortalama Çap (mm)	Ortalama Kalınlık (mm)
F7	17,54	5,14
F8	17,48	5,21
F9	17,96	5,85
F10	17,95	5,90
F11	17,99	8,20
F12	17,88	7,81

4.3.3. Kırılma kuvvveti (sertlik) testi bulguları

Bölüm 3.4.3'de anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen sertlik testi bulguları Tablo 4-23 ve 4-24 de verilmiştir.

Tablo 4-23: Ksantan zamkı serilerine ait ortalama sertlik bulguları (n=10)

Formül	Ortalama sertlik (N)	SD (±)	% RSD
F1	187,00	21,02	11,23
F2	133,10	16,44	12,35
F3	207,00	31,41	15,17
F4	239,00	19,12	8,00
F5	227,00	14,68	6,45
F6	169,00	28,07	16,52

Tablo 4-24: Karbopol 974P serilerine ait ortalama sertlik bulguları (n=10)

Formül	Ortalama sertlik (N)	SD (±)	% RSD
F7	131,30	37,86	28,83
F8	157,90	44,07	27,91
F9	242,50	19,69	8,12
F10	254,70	4,24	1,67
F11	255,40	0,70	0,27
F12	256,30	2,16	0,84

4.3.4. % Ufalanabilirlik testi bulguları

Bölüm 3.4.4'de anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen % ufalanabilirlik testi bulguları Tablo 4-25 ve 4-26 da verilmiştir.

Tablo 4-25: Ksantan zamkı serilerine ait % ufalanabilirlik bulguları (n=10)

Formül	% Ufalanabilirlik
F1	0,030
F2	0,140
F3	0,030
F4	0,420
F5	0,050
F6	0,068

Tablo 4-26: Karbopol 974P serilerine ait % ufalanabilirlik bulguları (n=10)

Formül	% Ufalanabilirlik
F7	0,190
F8	0,260
F9	0,063
F10	0,061
F11	0,120
F12	0,120

4.3.5. Miktar Tayini Bulguları

Bölüm 3.4.6'da anlatıldığı şekilde hazırlanıp analizi yapılan tablet formülasyonlarındaki etkin madde miktar tayini sonuçları tablo 4-27 ve tablo 4-28 de gösterilmiştir.

Tablo 4-27: Ksantan zamklı formülasyonların miktar tayini bulguları

Formüller	% miktar	SD	% RSD
F1	98,07	0,55	0,56
F2	98,07	0,55	0,56
F3	96,17	0,29	0,30
F4	96,17	0,29	0,30
F5	102,00	0,17	0,17
F6	102,00	0,17	0,17

Tablo 4-28: Karbopol 974P'li formülasyonların miktar tayini bulguları

Formüller	% miktar	SD	% RSD
F7	99,00	0,50	0,51
F8	99,00	0,50	0,51
F9	101,03	0,45	0,45
F10	101,03	0,45	0,45
F11	98,00	0,20	0,20
F12	98,00	0,20	0,20

4.3.6. Çözünme hızı testi bulguları

Bölüm 3.4.5'da belirtildiği şekilde 900 mL 0,1 N HCl ortamında, 50 rpm hızda, palet yöntemiyle çalışılarak elde edilen referans ürün ve hazırlanan formülasyonlara ait çözünme hızı testi bulguları Tablo 4.29-35' da ve çözünme hızı grafikleri Şekil 4.3-8' de verilmiştir.

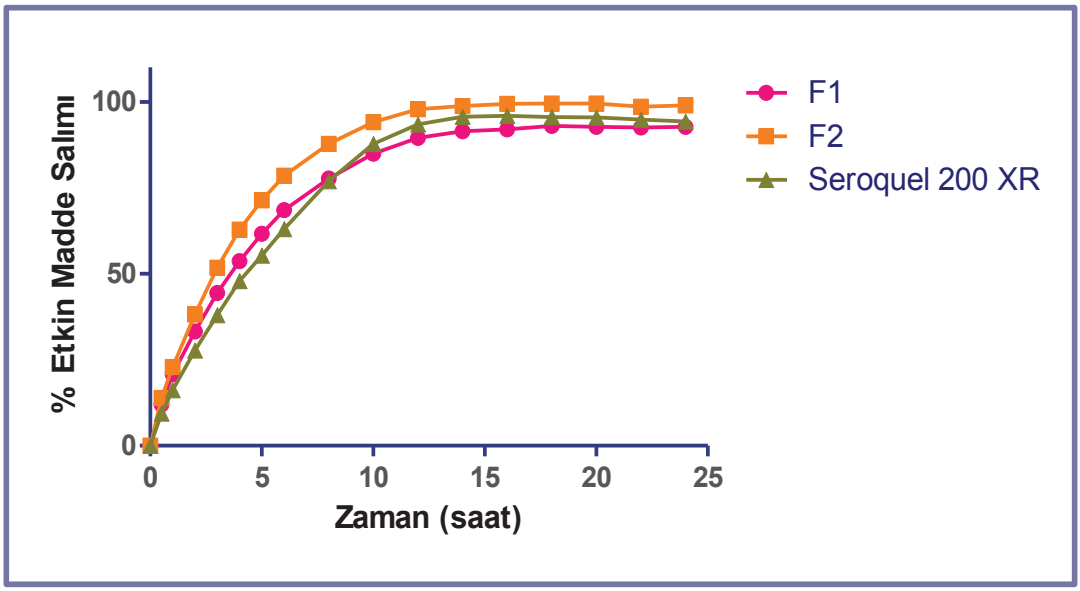
Tablo 4-29: 0,1 N HCl de referans ürüne (solda) ve F1 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	9,36	0,71	7,61
1	16,20	1,13	6,99
2	27,75	1,89	6,81
3	38,03	2,54	6,69
4	47,93	3,21	6,69
5	55,30	3,66	6,62
6	63,00	4,36	6,92
8	76,92	5,30	6,89
10	87,75	4,20	4,79
12	93,44	1,93	2,07
14	95,68	0,41	0,43
16	95,97	1,07	1,12
18	95,59	1,34	1,40
20	95,48	1,38	1,45
22	94,87	1,21	1,28
24	94,27	1,32	1,40

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	11,96	0,74	6,15
1	20,74	1,65	7,95
2	33,19	2,92	8,81
3	44,44	4,46	10,04
4	53,70	4,50	8,38
5	61,61	5,01	8,13
6	68,52	4,94	7,21
8	77,66	4,65	5,99
10	84,90	3,19	3,76
12	89,52	2,10	2,34
14	91,46	1,40	1,53
16	91,99	0,74	0,81
18	92,97	0,73	0,79
20	92,72	0,83	0,90
22	92,57	0,91	0,98
24	92,74	0,71	0,77

Tablo 4-30: 0,1 N HCl de F2 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	13,85	0,85	6,17
1	22,90	1,43	6,23
2	38,19	2,44	6,39
3	51,73	2,72	5,26
4	62,88	3,44	5,47
5	71,34	3,64	5,10
6	78,54	3,78	4,82
8	87,79	3,08	3,51
10	94,08	2,39	2,54
12	97,88	1,78	1,82
14	98,77	1,31	1,33
16	99,45	0,96	0,97
18	99,53	0,78	0,79
20	99,49	0,97	0,97
22	98,60	1,49	1,51
24	98,99	0,59	0,60

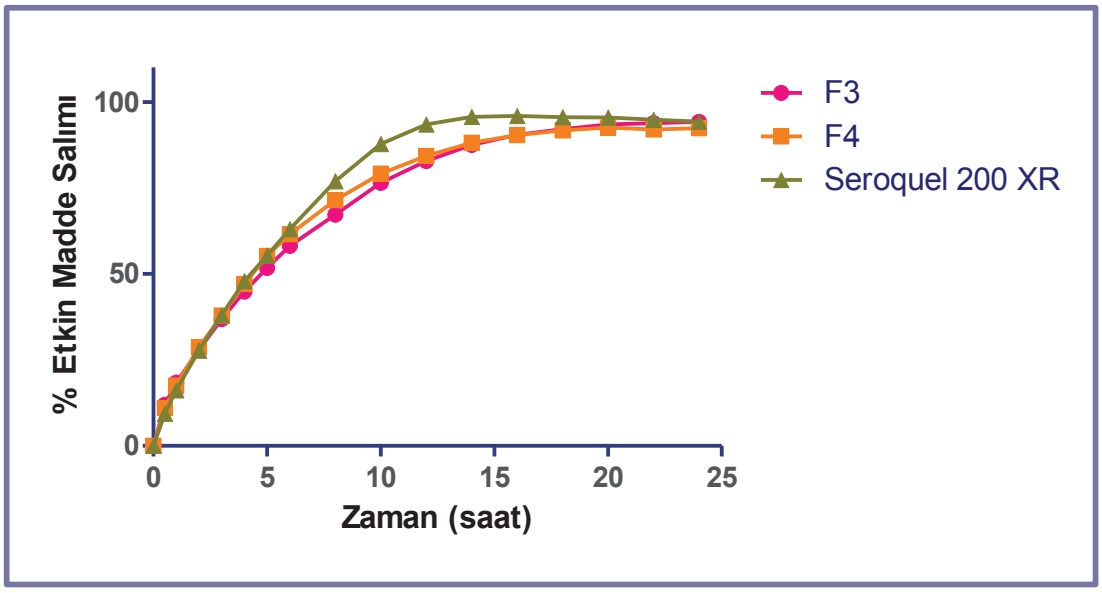


Şekil 4-3: F1, F2 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili

Tablo 4-31: 0,1 N HCl'de F3 (solda) ve F4 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6)

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	11,94	0,27	2,23
1	18,39	0,43	2,34
2	27,91	0,38	1,37
3	36,86	1,00	2,71
4	44,87	1,17	2,61
5	51,75	1,65	3,19
6	58,18	1,85	3,17
8	67,27	2,40	3,56
10	76,53	2,63	3,43
12	82,78	2,75	3,33
14	87,48	2,40	2,75
16	90,46	1,70	1,88
18	92,11	1,12	1,21
20	93,45	0,88	0,94
22	93,84	0,71	0,76
24	94,15	0,65	0,69

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	10,93	0,56	5,13
1	17,53	1,27	7,22
2	28,60	2,27	7,93
3	37,91	3,21	8,48
4	47,04	3,76	7,99
5	55,19	4,37	7,91
6	61,57	4,57	7,43
8	71,41	4,60	6,45
10	79,20	3,97	5,01
12	84,32	3,37	4,00
14	88,16	2,54	2,88
16	90,38	1,95	2,16
18	91,69	1,28	1,40
20	92,58	1,23	1,33
22	91,97	1,22	1,32
24	92,33	0,94	1,01

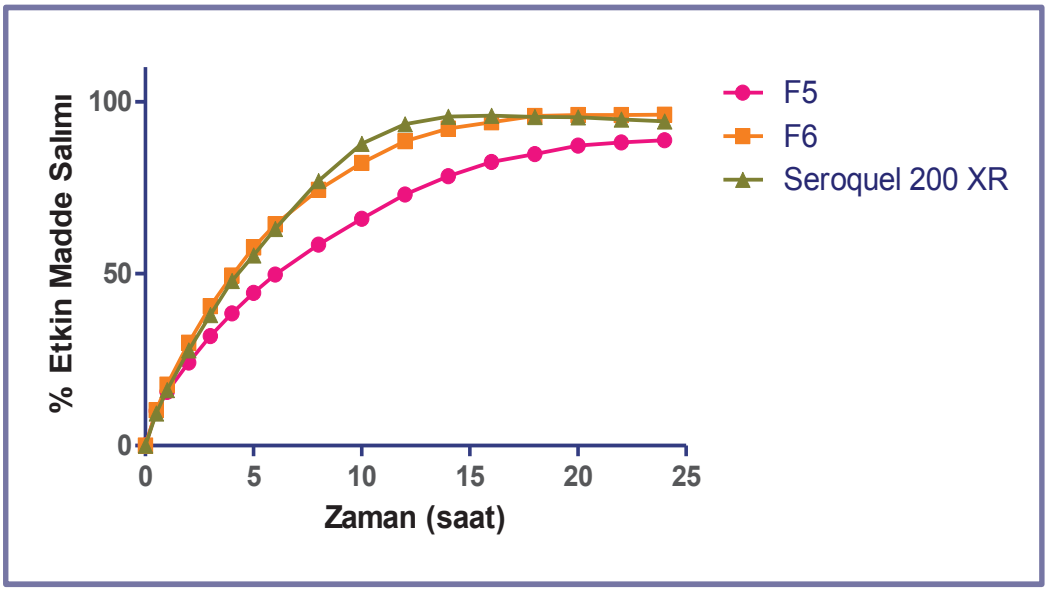


Şekil 4-4: F3, F4 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili

Tablo 4-32: 0,1 N HCl'de F5 (solda) ve F6 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6)

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	10,12	0,11	1,07
1	15,67	0,16	1,01
2	24,16	0,27	1,14
3	31,90	0,31	0,96
4	38,45	0,69	1,79
5	44,39	0,65	1,47
6	49,72	0,97	1,96
8	58,45	1,54	2,64
10	65,92	2,08	3,15
12	73,03	2,37	3,25
14	78,37	2,19	2,79
16	82,42	1,77	2,15
18	84,72	2,07	2,44
20	87,19	1,41	1,62
22	88,13	1,15	1,31
24	88,79	1,44	1,62

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	10,27	0,57	5,53
1	17,77	1,06	5,96
2	29,90	1,76	5,90
3	40,60	2,75	6,77
4	49,49	3,26	6,59
5	57,57	3,88	6,74
6	64,33	4,52	7,03
8	74,38	4,98	6,70
10	82,17	4,78	5,81
12	88,54	4,58	5,17
14	92,14	4,14	4,49
16	93,96	3,51	3,74
18	95,84	3,15	3,29
20	96,07	2,64	2,75
22	96,12	1,61	1,67
24	96,17	1,54	1,60

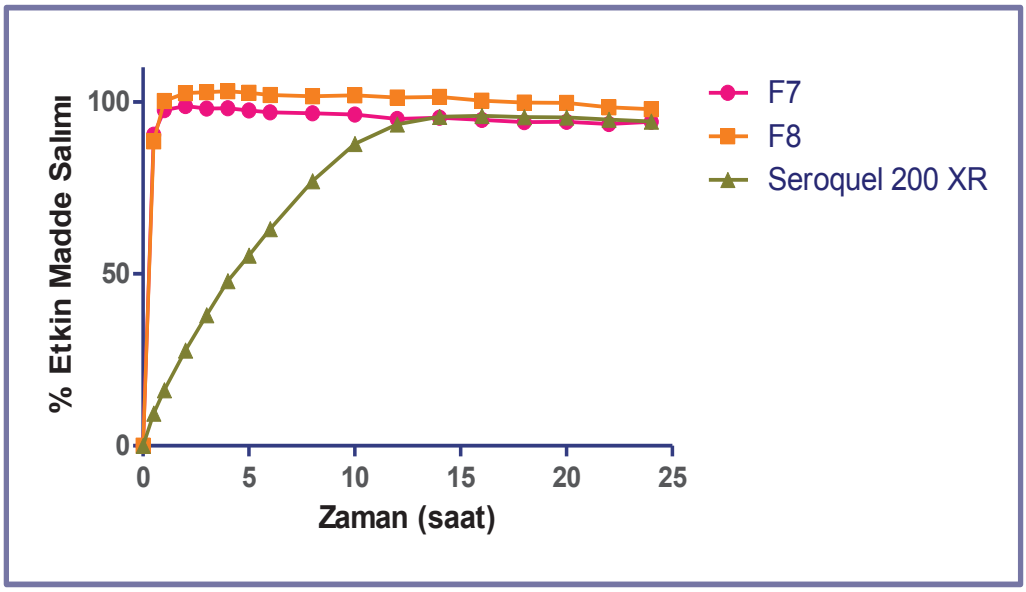


Şekil 4-5: F5, F6 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili

Tablo 4-33: 0,1 N HCl'de F7 (solda) ve F8 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6)

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	90,46	1,87	2,07
1	97,56	1,54	1,58
2	98,74	1,69	1,71
3	98,08	1,80	1,83
4	98,16	1,62	1,65
5	97,50	1,53	1,56
6	96,91	1,39	1,43
8	96,64	1,81	1,87
10	96,31	2,15	2,24
12	95,04	2,17	2,28
14	95,40	1,86	1,95
16	94,71	1,86	1,97
18	94,10	1,32	1,40
20	94,18	1,48	1,57
22	93,51	2,23	2,38
24	94,17	1,29	1,37

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	88,50	1,59	1,80
1	100,28	1,32	1,31
2	102,53	1,10	1,08
3	102,76	1,22	1,18
4	103,06	1,27	1,24
5	102,58	1,45	1,41
6	101,96	1,31	1,28
8	101,57	1,40	1,38
10	101,93	0,84	0,83
12	101,25	0,88	0,87
14	101,44	1,54	1,52
16	100,34	1,25	1,25
18	99,74	1,21	1,21
20	99,72	1,60	1,60
22	98,45	1,31	1,33
24	97,89	1,12	1,14

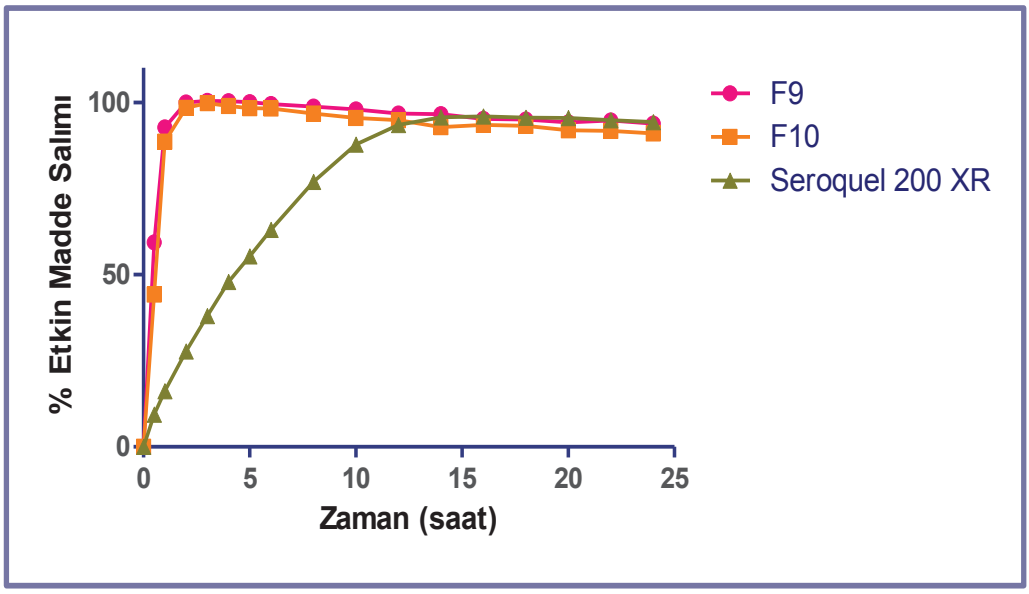


Şekil 4-6: F7, F8 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili

Tablo 4-34: 0,1 N HCl'de F9 (solda) ve F10 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6)

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	59,33	3,47	5,85
1	92,76	1,95	2,10
2	99,94	0,99	0,99
3	100,43	0,99	0,99
4	100,34	0,92	0,92
5	100,04	0,87	0,87
6	99,49	0,93	0,93
8	98,76	0,97	0,98
10	97,98	0,98	1,00
12	96,71	1,38	1,43
14	96,58	0,84	0,87
16	95,22	1,01	1,06
18	95,00	0,74	0,78
20	94,16	1,23	1,31
22	94,70	1,10	1,16
24	93,79	1,02	1,09

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	44,19	3,04	6,87
1	88,59	3,85	4,34
2	98,36	1,31	1,33
3	99,78	0,81	0,81
4	98,94	0,88	0,89
5	98,34	1,62	1,64
6	98,25	1,19	1,21
8	96,75	1,06	1,09
10	95,45	2,12	2,22
12	94,86	1,78	1,87
14	92,80	1,11	1,20
16	93,41	1,47	1,57
18	93,19	2,28	2,45
20	91,94	2,08	2,26
22	91,71	1,87	2,04
24	90,99	2,46	2,70

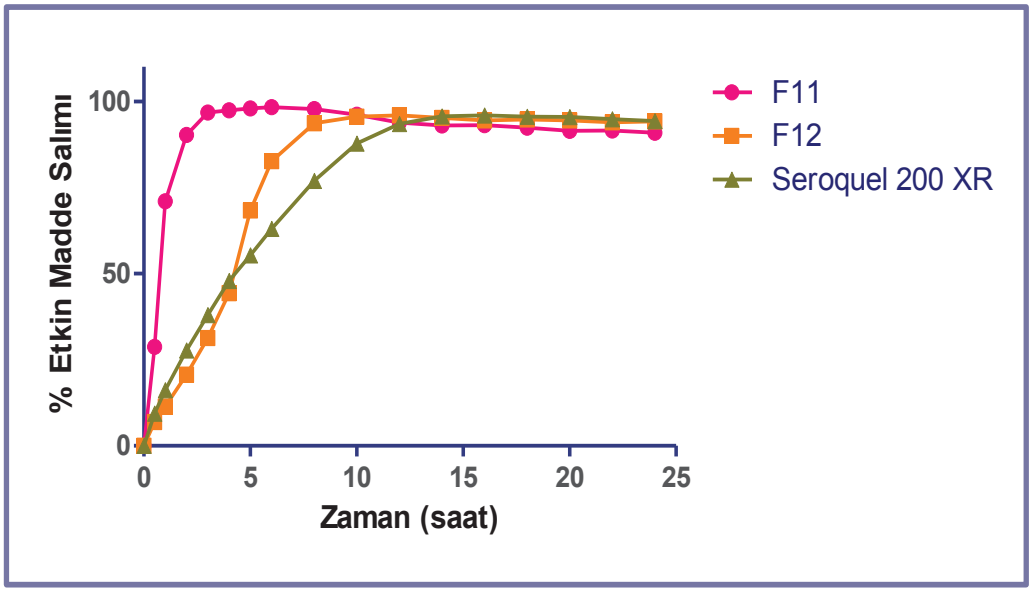


Şekil 4-7: F9, F10 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili

Tablo 4-35: 0,1 N HCl'de F11 (solda) ve F12 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6)

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	28,70	4,88	17,01
1	71,00	5,26	7,40
2	90,23	0,90	1,00
3	96,74	1,86	1,92
4	97,39	3,19	3,28
5	97,97	2,61	2,66
6	98,32	2,38	2,42
8	97,72	2,01	2,06
10	96,07	1,64	1,70
12	93,79	1,40	1,49
14	93,02	1,69	1,82
16	93,07	0,75	0,81
18	92,34	1,03	1,11
20	91,46	1,10	1,20
22	91,56	1,22	1,33
24	90,92	0,75	0,82

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	6,93	0,13	1,83
1	11,39	0,85	7,46
2	20,71	1,50	7,26
3	31,27	1,50	4,80
4	44,32	5,21	11,76
5	68,31	16,31	23,88
6	82,68	15,75	19,05
8	93,61	2,93	3,13
10	95,54	0,93	0,98
12	95,96	0,53	0,55
14	95,23	0,59	0,62
16	94,47	0,76	0,80
18	94,70	0,75	0,79
20	94,48	0,53	0,56
22	93,89	0,57	0,61
24	94,20	0,72	0,76



Şekil 4-8: F11, F12 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili

4.4. Verilerin Yapay Sinir Ağları Kullanılarak Değerlendirilmesine Ait Bulgular

4.4.1. FormRules Programı Kullanılarak Verilerin Değerlendirilmesi

Üretimi yapılan tabletlere ait FormRules çalışma şartları Tablo 4-36'da verilmiştir.

Tablo 4-36: FormRules çalışma şartları

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

FormRules programını eğitmek için kullanılan bütün değerler ise Tablo 4-37' de görülmektedir. Bu tabloda polimer tipi, polimer konsantrasyonu ve elek boyutu sütunları programa girdiler (CQA ve bunlarla ilişkili CPP değerleri yani bağımlı değişkenler) olarak yüklenmiş diğer bütün sütunlar ise çıktılar (QTPP özellikleri) olarak verilmiştir. FormRules bu tablodaki girdi ve çıktı değerlerinden faydalanarak alt modeller için kurallar oluşturur ve bunların r^2 değerlerine bakar. Bu r^2 değerlerinin 1'e yakınlığına görede modelin güvenirliğine karar verilir. FormRules V 3.32, değişik modeller oluşturmak ve hangisinin seçileceğini görmek için testler yapar. Bu testler için kullandığı model seçim kriterleri için beş seçenek vardır.

- Çapraz Doğrulama (CV)
- Asgari Tanımlayıcı Uzunluk (MDL)
- Yapısal Riski En Aza İndirgeme (SRM)
- Bir Değeri Dışarda Bırakan Çapraz Validasyon (LOOCV)
- Bayesian Bilgi Kriterleri (BIC)

Bunlardan üçü (MDL, SRM ve BIC) iki terimi içeren bir kriteri en aza indirgemeyi hedefleyen istatistik yöntemleridir, biri veri setinde hesaplanan tahmin hataları ile ilgilidir (ön yargılar) ve diğeri modeldeki parametrelerle ilgilidir. Diğer ikisi (CV ve LOOCV) verileri eğitim veya test için kullanılan alt setlere bölen doğrulama şekilleridir (Ritchie ve ark. 2003, Kaynak: Aksu 2010). FormRules en iyi modele ulaşabilmek için girilen verileri belleğindeki modellere denemek ve en iyi olanı seçmek suretiyle çalışır (Ritchie ve ark. 2003, Kaynak: Aksu 2010).

FormRules SRM, standart seçenekleme yapar ve "Eğer Polimer kons(%) düşük ise_1(4) Tablet ağırlığı (mg) düşüktür (1,00)" gibi bir kural koyar. Parantez içinde görülen sayılar güven seviyesini ifade eder ve alt modellere en çok katkı yapan kural kırmızı renk ile belirtilir. FormRules CV, LooCV, BIC, MDL ise ASMOD seçeneklemeye göre çalışır ve "Eğer X yüksek ise, o zaman Y'ye katkısı……şeklindedir (+L)" veya "Eğer X düşük ise, o zaman Y'ye katkısı…… şeklindedir (-S)". Burada alt modelin gerçek değerden hesaplanıp hesaplanamadığına (modele katkısı olup olmadığına) bakılır, bu katkı büyük (L), orta (M) ve küçük (S) olarak gösterilir. "+" olumlu yönde "-" olumsuz yönde katkı yaptığını ifade eder. ASMOD kurallarında da standart kurallarda olduğu biçimde renklerle ifadeler kullanılır (Shao ve ark. 2008, Kaynak: Aksu 2010). SRM seçeneği için oluşturulan kurallar, kuralların oluşturduğu alt modellerden etkilenen bağımlı değişkenler Tablo 4.38 de verilmiştir. Bu tabloda kuralları etkileyen bağımlı değişkenlerin yanısıra bunlara bağlı r2 değerleri ve modelin bu kurallardan olumlu ve/veya olumsuz etkilendiği de gözlenebilir.

Bulgular incelenirken yukarıda bahsi geçen FormRules model seçim seçeneklerinden SRM'nin (Yapısal riski en aza indirgeme) oluşturduğu kurallar tablosu ve ardından üç boyutlu grafikler görülecektir. Burada FormRules model seçim kriteri olarak SRM'nin tercih edilmesinin sebebi, araştırmacıların amacını basit terimler şeklinde ifade edebilmesi ve nöro-bulanık hesaplamalar vererek nöral ağlar gibi diğer teknolojilerle sıkı bir şekilde bir araya getirilmesine olanak sağlaması dolayısıyla da yararlı bir veri araştırma tekniği olmasıdır. Sonraki üç boyutlu grafiklerde ise, iki tane girdi yani bağımlı değişken olarak kullanılan ve bir tane de çıktı olarak verilen yani bu bağımlı değişkenlere göre etkilenen özelliğin birbiriyle olan etkileşimini görmek mümkündür. Son olarak değerlendirme aşamasında ise program, % benzerlik olarak en iyi eşleşme yapan (best match) formülasyonu bulabilme olanağı tanır. Tablo 4-37 de FormRules programını eğitmek için kullanılan tüm veriler görülmektedir.

Tablo 4-37: FormRules programını eğitmek amacıyla, çalışmamızdaki girdi (CQA/CPP) ve çıktı olarak kullanılan bütün değerler

[Girdiler, bağımlı değişkenleri (yeşil renkli), çıktılar ise bu değişkenlerden etkilenen özellikleri (turuncu renkli) göstermektedir.]

	Kritik formülasyon kalite ve proses parametreleri (Girdiler)			Çıktılar																		
Formül	CQA		CPP	Tablet ağırlığı (mg)	Sertlik (N)	Ufalanma (%)	Miktar tayini (%)	D*-30 dk % çöz.	D-1h % çöz.	D-2h % çöz.	D-3h % çöz.	D-4h % çöz.	D-5h % çöz.	D-6h % çöz.	D-8h % çöz.	D-10h % çöz.	D-12h % çöz.	D-14h % çöz.	D-16h % çöz.	D-18h % çöz.	D-20h % çöz.	D-22h % çöz.	D-24h % çöz.
	Polimer tipi	Polimer kons (%)	Elek boyutu (mm)																			
F7	1**	10	0,800	535,50	131,3	0,190	99,00	90,46	97,56	98,74	98,08	98,16	97,5	96,91	96,64	96,31	95,04	95,4	94,71	94,1	94,18	93,51	94,17
F8	1	10	1,4	535,50	157,9	0,260	99,00	88,50	100,3	102,5	102,8	103,1	102,6	102,0	101,6	101,9	101,3	101,4	100,3	99,7	99,72	98,45	97,89
F9	1	30	0,800	625,50	242,5	0,063	101,03	59,33	92,76	99,94	100,4	100,3	100,0	99,49	98,76	97,98	96,71	96,58	95,22	95,0	94,16	94,70	93,79
F10	1	30	1,4	625,50	254,7	0,061	101,03	44,19	88,59	98,36	99,78	98,94	98,34	98,25	96,75	95,45	94,86	92,8	93,41	93,1	91,94	91,71	90,99
F11	1	50	0,800	962,50	255,4	0,120	98,00	28,70	71,00	90,23	96,74	97,39	97,97	98,32	97,72	96,07	93,79	93,02	93,07	92,3	91,46	91,56	90,92
F12	1	50	1,4	962,50	256,3	0,120	98,00	6,93	11,39	20,71	31,27	44,32	68,31	82,68	93,61	95,54	95,96	95,23	94,47	94,7	94,48	93,89	94,2
F1	2***	15	0,800	570,00	187,2	0,030	98,07	11,96	20,74	33,19	44,44	53,70	61,61	68,52	77,66	84,9	89,52	91,46	91,99	93,0	92,72	92,57	92,74
F2	2	15	1,4	570,00	133,1	0,140	98,07	13,85	22,9	38,19	51,73	62,88	71,34	78,54	87,79	94,08	97,88	98,77	99,45	99,5	99,49	98,60	98,99
F3	2	25	0,800	632,48	207,1	0,032	96,17	11,94	18,39	27,91	36,86	44,87	51,75	58,18	67,27	76,53	82,78	87,48	90,46	92,1	93,45	93,84	94,15
F4	2	25	1,4	632,48	239,2	0,420	96,17	10,93	17,53	28,6	37,91	47,04	55,19	61,57	71,41	79,2	84,32	88,16	90,38	91,7	92,58	91,97	92,33
F5	2	35	0,800	694,48	227,6	0,050	102,00	10,12	15,67	24,16	31,90	38,45	44,39	49,72	58,45	65,92	73,03	78,37	82,42	84,7	87,19	88,13	88,79
F6	2	35	1,4	694,48	152,2	0,068	102,00	10,27	17,77	29,90	40,60	49,49	57,57	64,33	74,38	82,17	88,54	92,14	93,96	95,8	96,07	96,12	96,17

*D: Dissolüsyon zamanı

**: Karbopol 974P

***: Ksantan zamkı

4.4.1.1. FormRules SRM (Yapısal Riski En Aza İndirgeme) Programını Kullanarak Elde Edilen Bulgular

Tablo 4-38 de FormRules programı SRM model seçim türevinde hedef ürün kalite özelliklerinin r^2 ye göre modelleri etkileme dereceleri, oluşan kurallar ve bunları etkileyen bağımlı değişkenlerle, diğer program sonuçları görülmektedir.

Tablo 4-38: FormRules programı SRM model seçim türevindeki kurallar, bağımlı değişkenler ve diğer sonuçlar

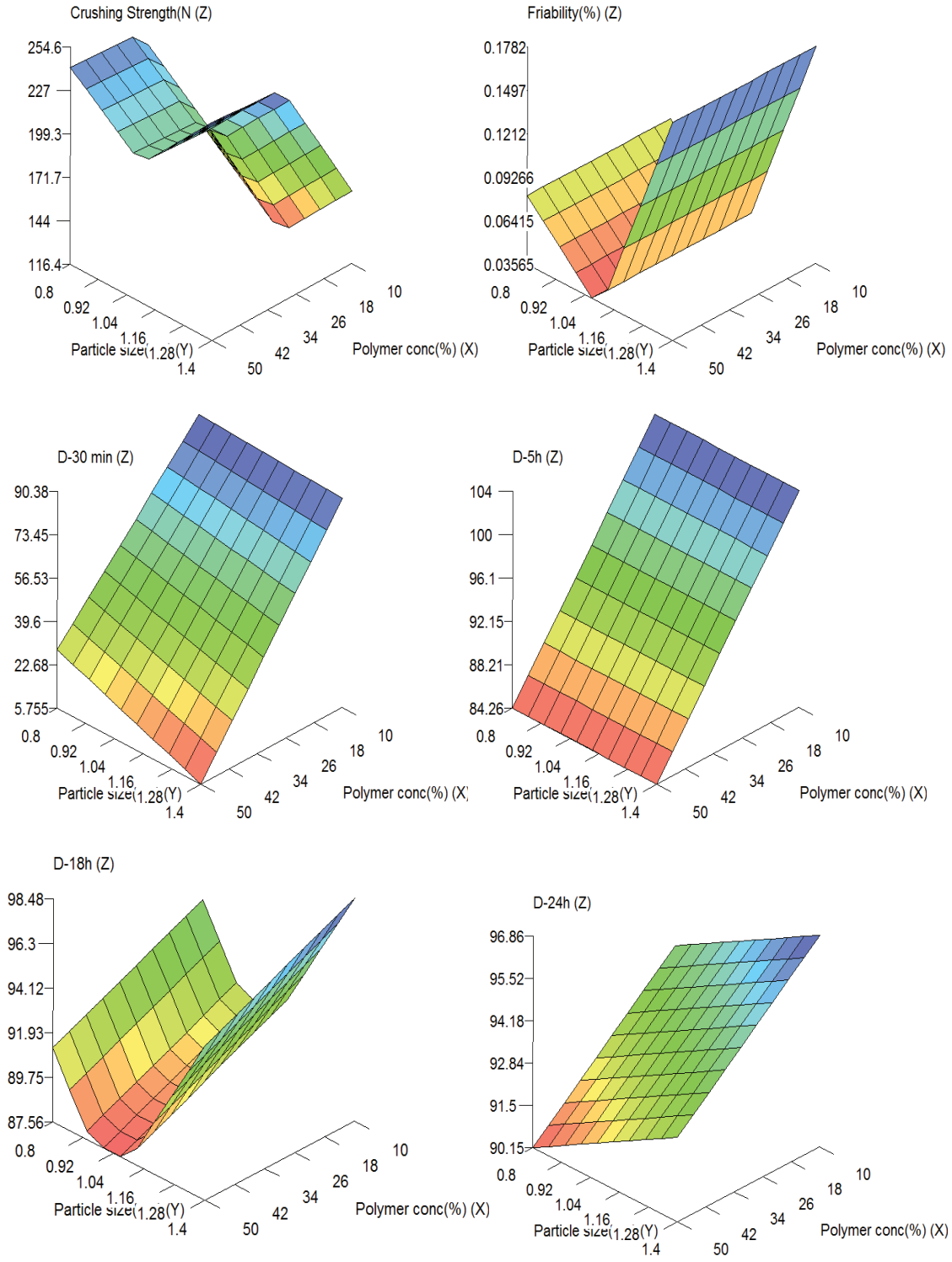
İşlem Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyonla Basım					
	r2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Kurallar
Ağırlık (mg)	0,99	+	1	Polimer konsantrasyonu	Eğer Polimer kons(%) düşük ise_1(4) Tablet ağırlığı (mg) düşüktür (1,00) Eğer Polimer kons(%) orta ise_2(4) Tablet ağırlığı (mg) düşüktür (0,79) Eğer Polimer kons(%) orta ise_3(4) Tablet ağırlığı(mg) düşüktür (0,80) Eğer Polimer kons(%) yüksek ise_4(4) Tablet ağırlığı(mg) yüksektir (0,99)
Sertlik (N)	0,53	+	1	Polimer konsantrasyonu	Eğer Polimer kons(%) düşük ise Sertlik (N) düşüktür (0,79) Eğer Polimer kons(%) yüksek ise Sertlik (N)yüksektir (1,00)
Ufalanabilirlik (%)	0,19	+	1	Partikül boyutu	Eğer Partikül boyutu(µm) düşük ise ufalanabilirlik(%) düşüktür (0,87) Eğer Partikül boyutu(µm) yüksek ise ufalanabilirlik(%) düşüktür (0,62)
Miktar Tayini (mg)	0,08	+	1	Polimer tipi	Eğer Polimer tipi düşük ise Miktar tayini(%) düşüktür (0,75) Eğer Polimer tipi yüksek ise Miktar tayini(%) düşüktür (0,56)

Çözünme Hızı 30dk	0,96	+	1	Polimer Tipi + Polimer konsantrasyonu	Eğer Polimer tipi düşük ise ve Polimer kons(%) düşük ise D-30 dk yüksektir (0,98) Eğer Polimer tipi düşük ise ve Polimer kons(%) yüksek ise D-30 dk düşüktür (0,88) Eğer Polimer tipi yüksek ise ve Polimer kons(%) düşük ise D-30 dk düşüktür (0,92) Eğer Polimer tipi yüksek ise ve Polimer kons(%) yüksek ise D-30 dk düşüktür (0,99)
Çözünme Hızı 1 h	0,82	+	2	Polimer Tipi + Polimer Konsantrasyonu	Eğer Polimer tipi düşük ise D-1h yüksektir (1,00) Eğer Polimer tipi yüksek ise D-1h düşüktür (1,00) Eğer Polimer kons(%) düşük ise D-1h yüksektir (0,92) Eğer Polimer kons(%) yüksek ise D-1h düşüktür (1,00)
Çözünme Hızı 2 h	0,77	+	2	Polimer Tipi + Polimer Konsantrasyonu	Eğer Polimer tipi düşük ise D-2h yüksektir (1,00) Eğer Polimer tipi yüksek ise D-2h düşüktür (1,00) Eğer Polimer kons(%) düşük ise D-2h yüksektir (0,91) Eğer Polymer kons(%) yüksek ise D-2h düşüktür (1,00)
Çözünme Hızı 3 h	0,62	+	1	Polimer Tipi	Eğer Polimer tipi düşük ise D-3h yüksektir (0,80) Eğer Polimer tipi yüksek ise D-3h düşüktür (0,87)
Çözünme Hızı 4 h	0,77	+	2	Polimer Tipi + Polimer konsantrasyonu	Eğer Polimer tipi düşük ise D-4h yüksektir (1,00) Eğer Polimer tipi yüksek ise D-4h düşüktür (1,00) Eğer Polimer kons(%) düşük ise D-4h yüksektir (0,92) Eğer Polimer kons(%) yüksek ise D-4h düşüktür (1,00)

Çözünme Hızı 5 h	0,86	+	2	Polimer Tipi + Polimer konsantrasyonu	Eğer Polimer tipi düşük ise D-5h yüksektir (1,00) Eğer Polimer tipi yüksek ise D-5h düşüktür (1,00) Eğer Polimer kons(%) düşük ise D-5h yüksektir(0,85) Eğer Polimer kons(%) yüksek ise D-5h düşüktür (0,82)
Çözünme Hızı 6 h	0,81	+	1	Polimer tipi	Eğer Polimer tipi düşük ise D-6h yüksektir (0,89) Eğer Polimer tipi yüksek ise D-6h düşüktür(0,74)
Çözünme Hızı 8 h	0,77	+	1	Polimer tipi	Eğer Polimer tipi düşük ise D-8h yüksektir (0,91) Eğer Polimer tipi yüksek ise D-8h düşüktür (0,67)
Çözünme Hızı 10 h	0,64	+	1	Polimer tipi	Eğer Polimer tipi düşük ise D-10h yüksektir (0,87) Eğer Polimer tipi yüksek ise D-10h düşüktür (0,60)
Çözünme Hızı 12 h	0,45	+	1	Polimer tipi	Eğer Polimer tipi düşük ise D-12h yüksektir (0,82) Eğer Polimer tipi yüksek ise D-12hdüşüktür (0,54)
Çözünme Hızı 14 h	0,30	+	1	Polimer tipi	Eğer Polimer tipi düşük ise D-14h yüksektir (0,75) Eğer Polimer tipi yüksek ise D-14h düşüktür (0,52)
Çözünme hızı 16h	0,20	+	1	Partikül boyutu	Eğer Partikül boyutu(µm) düşük ise D-16h düşüktür (0,50) Eğer Partikül boyutu(µm) yüksek ise D-16h yüksektir (0,72)

Çözünme hızı 18h	0,27	+	1	Partikül boyutu	Eğer Partikül boyutu(µm) düşük ise D-18h düşüktür (0,52) eğer Partikül boyutu(µm) yüksek ise D-18h yüksektir (0,74)
Çözünme hızı 20h	0,28	+	1	Partikül boyutu	Eğer Partikül boyutu(µm) düşük ise D-20h düşüktür (0,60) Eğer Partikül boyutu(µm) yüksek ise D-20h yüksektir (0,68)
Çözünme hızı 22h	0,23	+	1	Partikül boyutu	Eğer Partikül boyutu(µm) düşük ise D-22h düşüktür (0,59) Eğer Partikül boyutu(µm) yüksek ise D-22h yüksektir (0,67)
Çözünme hızı 24h	0,22	+	1	Partikül boyutu	Eğer Partikül boyutu(µm) düşük ise D-24h düşüktür (0,64) Eğer Partikül boyutu(µm) yüksek ise D-24h yüksektir (0,62)

Şekil 4-9 da ise FormRules SRM program sonuçlarının üç boyutlu görsellerine çeşitli örnekler yer verilmiştir. Burada polimer konsantrasyonu ve elek boyutunun sertlik ve friabilite, 30. dk, 5.saat,18.saat ve 24.saat % çözünürlük değerleri ile ilişkisi izlenebilir.



Şekil 4-9: FormRules SRM programından elde edilen bazı üç boyutlu grafik örnekleri

Tablo 4-39'de ise FormRules SRM programının bütün formülasyonlar için benzerlik değerleri % olarak verilmiştir. Program model şeçeneği SRM de % 100 benzerlikle F1 formülasyonunu Seroquel 200 mg XR tablete benzer bulmuştur. Bundan sonraki en yakın benzerlik ise % 97,77 ile F2 formülasyonudur.

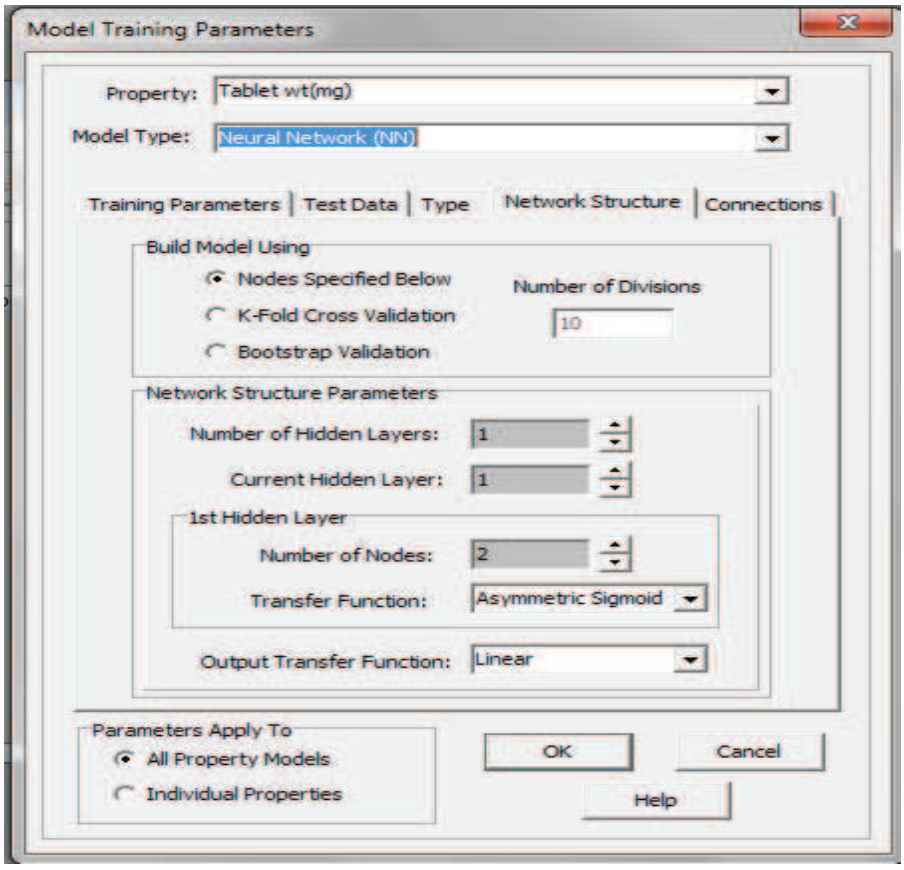
Tablo 4-39: FormRules programı SRM model seçim türevinde % benzerlik değerleri

Formüller	% Benzerlik
F1	100,00
F2	97,77
F3	97,14
F4	95,97
F6	90,18
F5	88,56
F10	85,25
F9	84,61
F7	83,63
F8	83,15
F12	70,45
F11	0,00

4.4.2. INForm V.4 ANN Programı İle Elde Edilen Bulgular

INForm ANN programında incelenen bütün kalite hedef ürün profil özelliklerindeki modellerin tipinin nöral net olduğu, modelin ise I(3) - HL(2) - O(1) olduğu tespit edilmiştir.

Şekil 4-10' daki model eğitim parametrelerinde ise saklı tabaka sayısının bir, geçerli saklı tabaka sayısının bir, düğüm sayısının iki, transfer fonksiyonunun "asimetrik sigmoit", çıktı transfer fonksiyonunun "lineer", parametrelerin ise her özellikteki modellerde incelendiğini görmekteyiz.



Şekil 4-10: INForm ANN model eğitim parametreleri

Tablo 4-40' da ise INForm ANN programında, girdiler ve incelenen tüm özellikler arasındaki değerlendirmeden elde edilen r^2 değerleri görülmektedir.

Tablo 4-40: Girdi ve çıktı bilgilerinin INForm ANN programında değerlendirmesi sonucu elde edilen r^2 değerleri

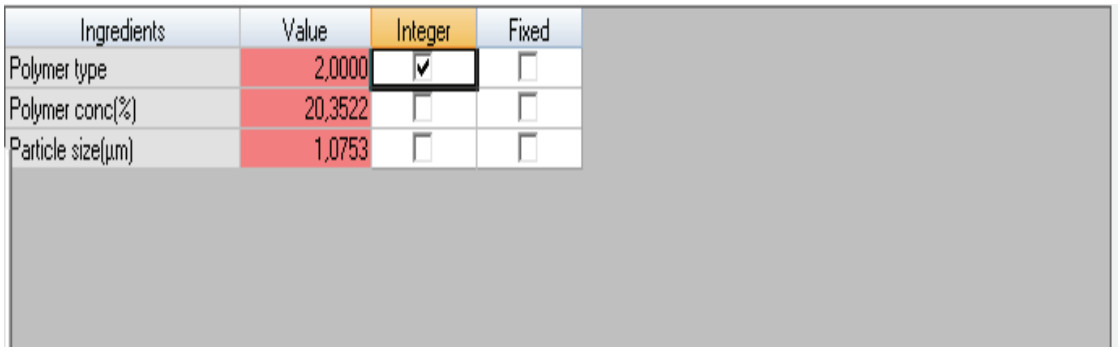
Özellik	R^2
Tablet ağırlığı(mg)	0,99
Sertlik(N™)	0,74
Ufalanabilirlik(%)	0,96
Miktar tayini(%)	0,88
D-30 dk	0,99
D-1 saat	0,99
D-2 saat	0,99
D-3 saat	0,98
D-4 saat	0,97
D-5 saat	0,98
D-6 saat	0,99
D-8 saat	0,99
D-10 saat	0,97
D-12 saat	0,95
D-14 saat	0,90
D-16 saat	0,74
D-18 saat	0,91
D-20 saat	0,90
D-22 saat	0,91
D-24 saat	0,89

Bölüm 3.3.1 de anlatıldığı gibi hazırlanan formülasyonların Seroquel 200mg XR tablete benzerlikleri program tarafından değerlendirilmiş ve en benzer formülasyonun F1 olduğu görülmüştür (Tablo 4-41).

Tablo 4-41: INForm V.4 ANN'den elde edilen % benzerlik bulguları

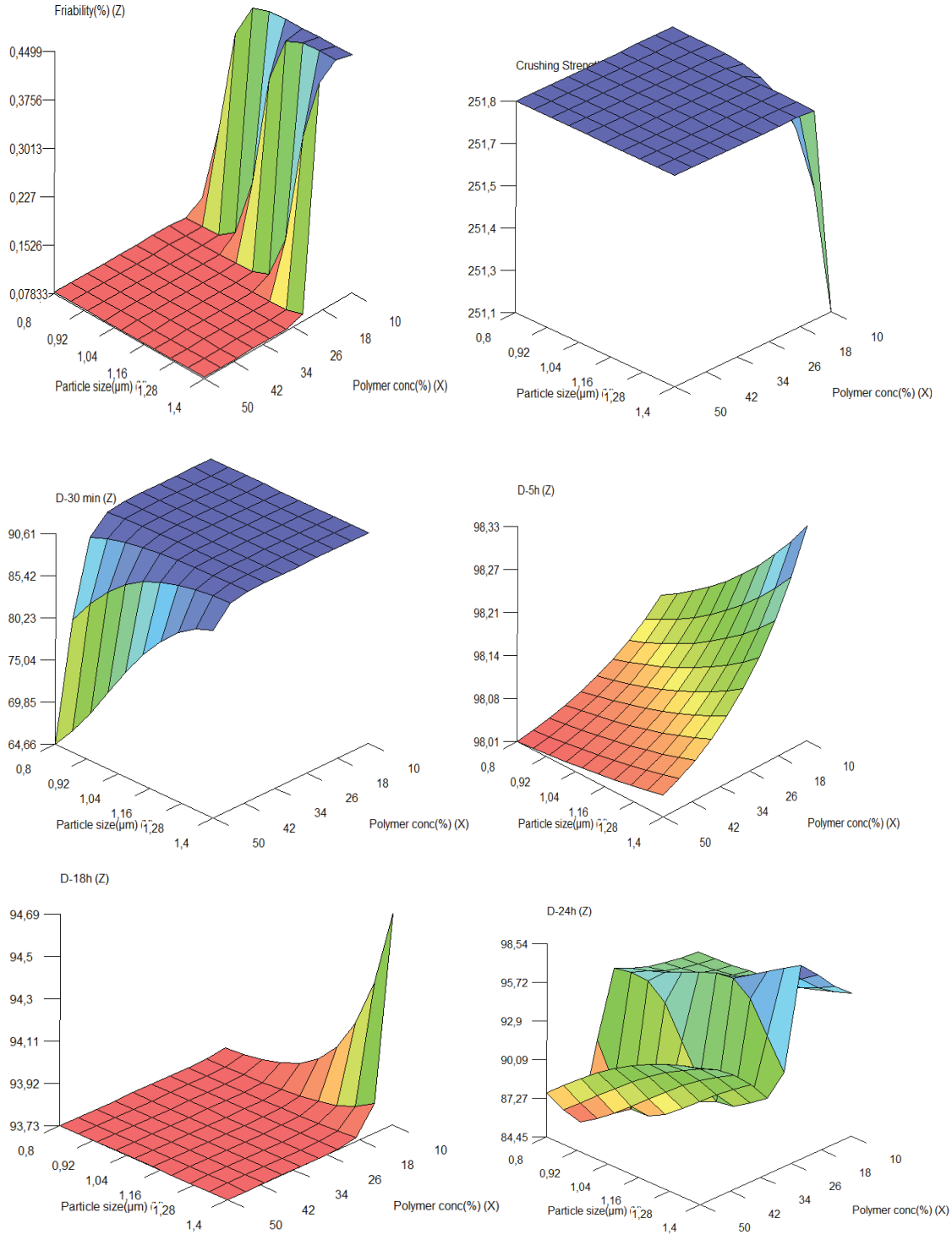
INForm ANN	
Formül	**% benzerlik**
F1	36,45
F2	36,43
F7	36,23
F8	34,72
F3	31,52
F4	30,50
F10	27,04
F6	27,00
F9	26,93
F5	26,65
F12	1,52
F11	0,00

Bu noktada program ayrıca optimum benzerliği gösterebileceğini tahmin ettiği formülasyonu da önermiştir. Bu formülün önerildiği ekran görüntüsü Şekil 4-11'da verilmiştir. Burada polimer tipi olarak 2 nolu polimer olan ksantan zamkı önerilmiştir. Programın önerisi, % 20,3522 (a/a) ksantan zamkı içeren, 1,0753 mm elek boyutundaki yeni formüldür. Bu formül daha sonra optimum formül (F13) olarak bahsedilecek ve ICH kılavuzlarının önerdiği 3 farklı pH'da in vitro çözünme hızı incelenecektir.



Şekil 4-11: INForm V.4 ANN programının önerdiği optimum formülü gösteren ekran görüntüsü

Şekil 4-12 de INForm ANN sonuçlarının üç boyutlu görsellerinden çeşitli örnekler verilmiştir. Üç boyutlu grafikler daha önce belirtildiği gibi 2 farklı girdi, bir çıktı olarak bilinen değişkenler arasındaki ilişki üzerine kurulu görsel bir bilgi olarak değerlendirilebilir.



Şekil 4-12: INForm ANN programından elde edilen bazı üç boyutlu grafik örnekleri

4.4.3. INForm V.4 GEP Programı İle Elde Edilen Bulgular

Genetik algoritma programı 5 farklı eğitim tipine sahiptir. Burada genellikle tercih edilen program olan MSE (ortalama karesel hata) kullanılmıştır. Tablo 4-42' de INForm ANN programında, girdiler ve incelenen tüm özellikler arasındaki ANOVA değerlendirmesi sonucu elde edilen r2 değerleri görülmektedir.

Tablo 4-42: Girdi ve çıktı bilgilerinin INForm GEP programında değerlendirilmesi sonucu elde edilen r^2 değerleri

Özellik	R^2
Tablet ağırlığı(mg)	0,99
Sertlik(N™	0,87
Ufalanabilirlik(%)	0,96
Miktar tayini(%)	0,99
D-30 dk	0,99
D-1 saat	0,99
D-2 saat	0,99
D-3 saat	0,99
D-4 saat	0,97
D-5 saat	0,96
D-6 saat	0,97
D-8 saat	0,97
D-10 saat	0,98
D-12 saat	0,97
D-14 saat	0,88
D-16 saat	0,90
D-18 saat	0,82
D-20 saat	0,84
D-22 saat	0,83
D-24 saat	0,80

GEP modelleri ve bunları etkileyen parametreler ise Tablo 4-43 de verilmiştir.

Tablo 4-43: GEP modelleri

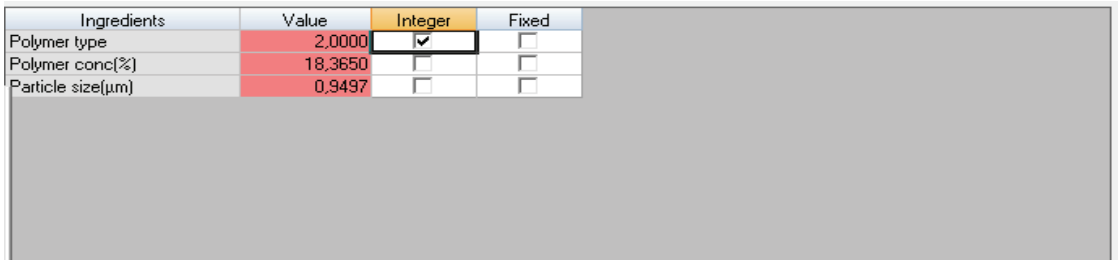
Tablet ağırlığı(mg) I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%)	D-3h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)	D-14h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)
Sertlik(N™ I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)	D-4h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)	D-16h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)
Ufalanma(%) I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)	D-5h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)	D-18h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)
Miktar tayini(%) I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%)	D-6h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)	D-20h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)
D-30 dk I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)	D-8h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)	D-22h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)
D-1h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)	D-10h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)	D-24h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)
D-2h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)	D-12h I1 = Polimer tipi I2 = Polimer kons(%) I3 = Partikül boyutu(µm)	

INForm V.4 GEP programında yapılan değerlendirmede en iyi benzerlik değerini veren formülün yine F1 formülü olduğu görülmüştür (Tablo 4-44).

Tablo 4-44: INForm V.4 GEP programından elde edilen % benzerlik bulguları

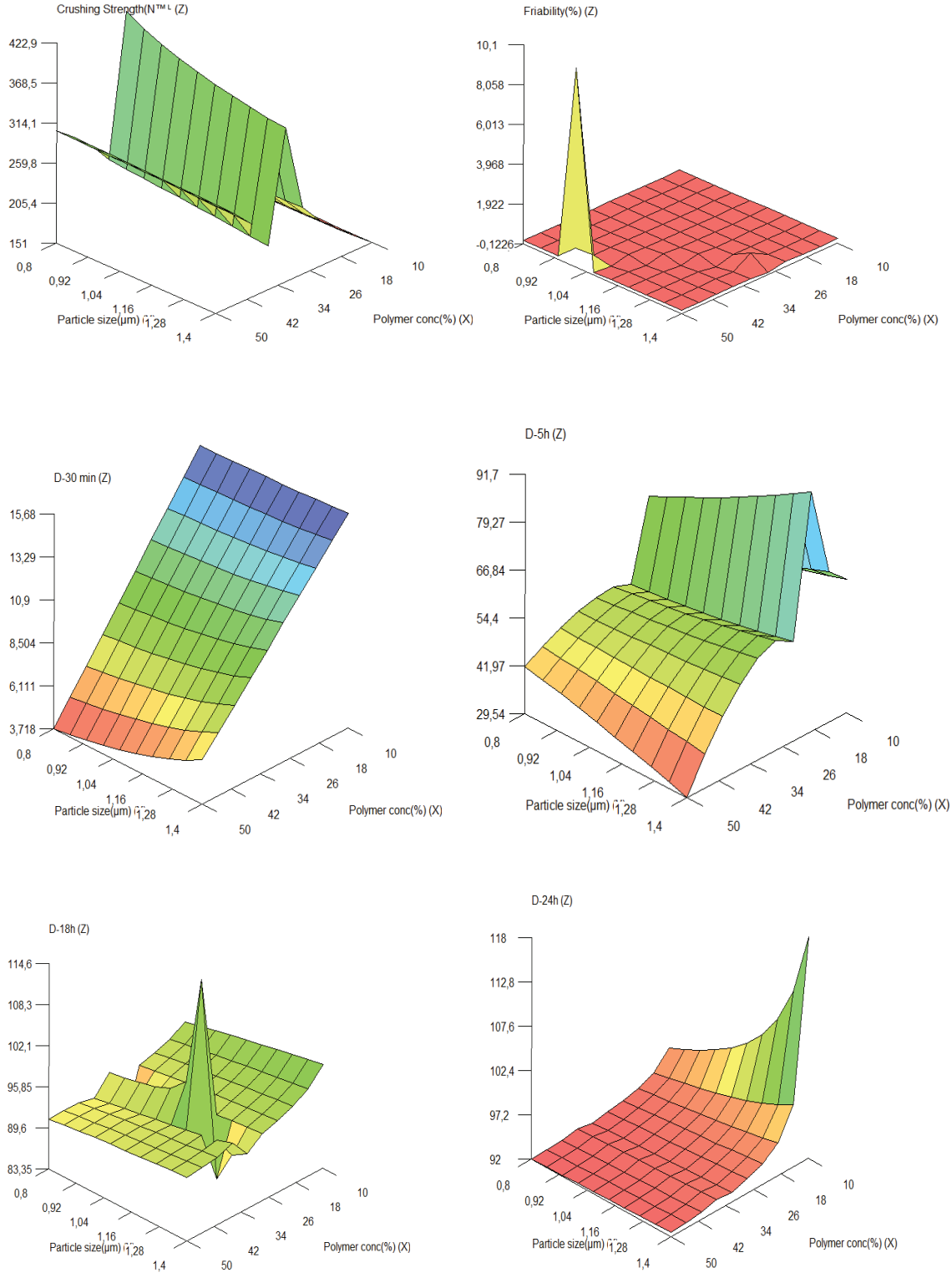
INForm GEP	
Formül	**% benzerlik**
F1	36,45
F2	36,43
F7	36,23
F8	34,72
F3	31,52
F4	30,50
F10	27,04
F6	27,00
F9	26,93
F5	26,65
F12	1,52
F11	0,00

Ancak, GEP programı, bize % 18,3650 (a/a) ksantan zamkı ve 0,9497 mm'lik elek boyutu ile yeni bir optimize formül önermiştir (Şekil 4-13). ANN ve GEP programlarının bize önerdiği formüller birbirine çok yakın olduğundan sadece ANN programının önerisi değerlendirmeye alınmıştır.



Şekil 4-13: INForm GEP programının önerdiği optimum formülü gösterir ekran görüntüsü

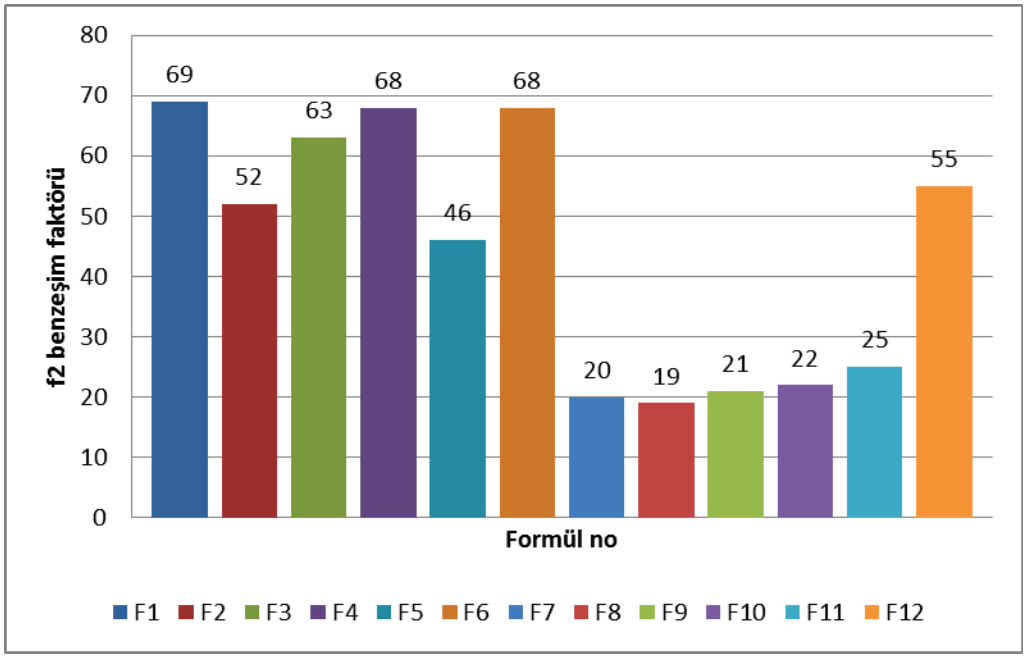
Şekil 4-14 de yine iki girdi bir çıktı özelliğindeki değişkenlerin görselleştirildiği üç boyutlu grafikler verilerek, etkileşimlerin izlenmesine olanak sağlanmıştır.



Şekil 4-14:GEP programından elde edilen bazı üç boyutlu grafik örnekleri

4.5. Hazırlanan Tablet Formülasyonlarına Ait Referans Ürünle Mukayeseli Bulgular

0,1 N HCl'de bütün tablet formülasyonlarında yapılan in vitro çözünme hızı testi çalışmalarından elde edilen f2 benzeşim değeri en yüksek olan formülasyonun, aşağıdaki şekilde (Şekil 4-15) verilen F1 (f2 benzeşim faktörü: 69) olduğu görülmektedir. Programlar da bize referans ürüne en benzer olarak F1 formülünü vermiştir. Bu nedenle F1 formülasyonunun ICH kılavuzlarının öngördüğü gastro intestinal kanalın üç farklı pH'sında (1,2; 4,5; 6,8) çözünme hızı testi çalışmaları da yapılmış ve referans ürünle karşılaştırmalı sonuçları Tablo 4.45-47 de ve grafikleri de Şekil 4.16-18 de verilmiştir.

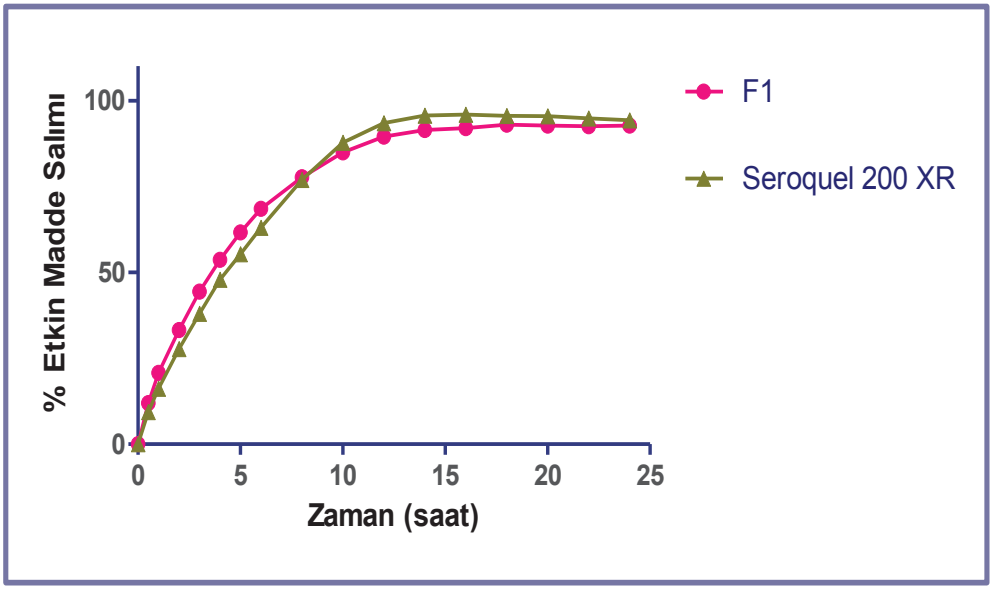


Şekil 4-15: 12 formülasyonun referans ürün ile 0,1 N HCl'de karşılaştırılması sonucu elde edilen f2 benzeşim değerleri

Tablo 4-45: 0,1 N HCl de referans ürüne (solda) ve F1 (sağda) formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	9,36	0,71	7,61
1	16,20	1,13	6,99
2	27,75	1,89	6,81
3	38,03	2,54	6,69
4	47,93	3,21	6,69
5	55,30	3,66	6,62
6	63,00	4,36	6,92
8	76,92	5,30	6,89
10	87,75	4,20	4,79
12	93,44	1,93	2,07
14	95,68	0,41	0,43
16	95,97	1,07	1,12
18	95,59	1,34	1,40
20	95,48	1,38	1,45
22	94,87	1,21	1,28
24	94,27	1,32	1,40

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	11,96	0,74	6,15
1	20,74	1,65	7,95
2	33,19	2,92	8,81
3	44,44	4,46	10,04
4	53,70	4,50	8,38
5	61,61	5,01	8,13
6	68,52	4,94	7,21
8	77,66	4,65	5,99
10	84,90	3,19	3,76
12	89,52	2,10	2,34
14	91,46	1,40	1,53
16	91,99	0,74	0,81
18	92,97	0,73	0,79
20	92,72	0,83	0,90
22	92,57	0,91	0,98
24	92,74	0,71	0,77

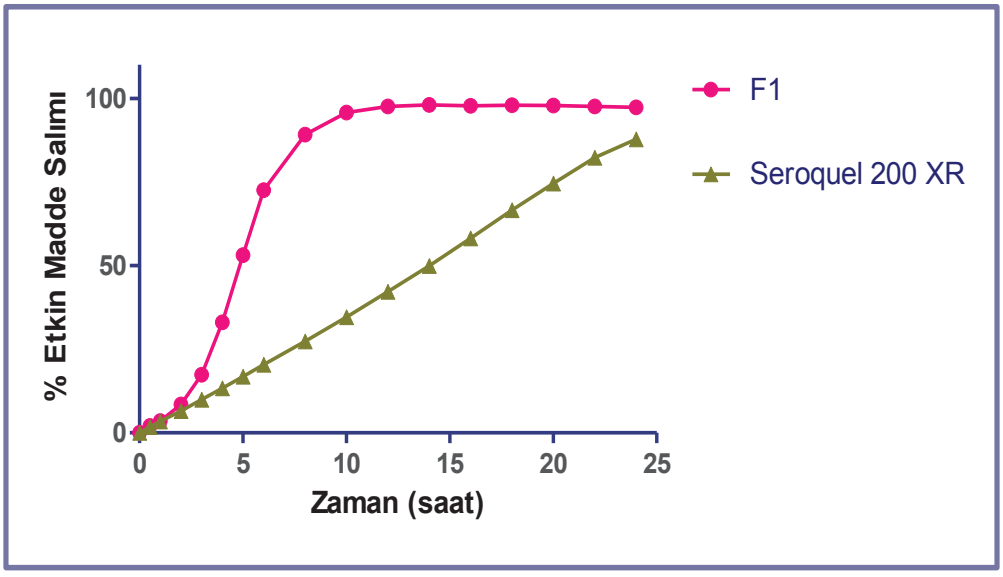


Şekil 4-16: F1 ve referans ürünün 0,1 N HCl de çözünme hızı profili

Tablo 4-46: pH 4,5 tamponunda F1(solda) ve referans ürünün (sağda) çözünme hızı testi bulguları, (n=3)

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	2,07	0,10	5,05
1	3,57	0,07	1,92
2	8,44	0,86	10,19
3	17,40	3,04	17,50
4	33,09	8,83	26,68
5	53,14	11,82	22,24
6	72,56	8,37	11,54
8	89,17	4,07	4,57
10	95,77	2,02	2,10
12	97,55	1,11	1,14
14	98,03	0,78	0,80
16	97,79	0,32	0,33
18	97,98	0,58	0,59
20	97,83	0,68	0,70
22	97,57	0,85	0,87
24	97,34	0,33	0,34

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	1,78	0,19	10,45
1	3,40	0,33	9,60
2	6,60	0,59	8,97
3	9,92	0,78	7,89
4	13,35	1,02	7,64
5	16,79	1,24	7,38
6	20,41	1,46	7,15
8	27,34	2,03	7,43
10	34,62	2,53	7,31
12	42,17	3,24	7,69
14	49,93	3,79	7,60
16	58,17	4,72	8,11
18	66,63	6,00	9,01
20	74,60	6,33	8,48
22	82,31	5,43	6,60
24	87,78	3,91	4,45

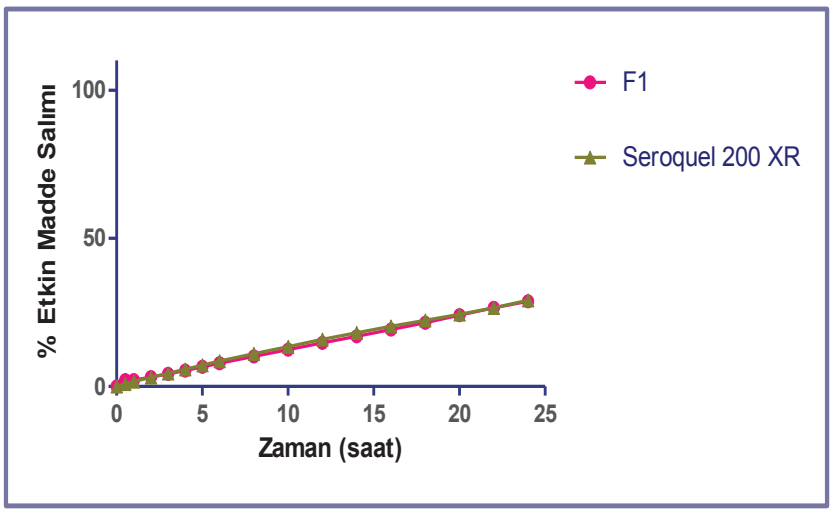


Şekil 4-17: F1 ve referans ürünün pH 4,5 ortamındaki çözünme hızı profilleri

Tablo 4-47: pH 6,8 tamponunda F1(solda) ve referans ürünün (sağda) çözünme hızı testi bulguları (n=3)

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	2,11	0,14	6,61
1	2,11	0,05	2,28
2	3,18	0,15	4,84
3	4,28	0,09	2,20
4	5,39	0,15	2,78
5	6,65	0,11	1,69
6	7,83	0,15	1,93
8	10,14	0,55	5,42
10	12,41	0,80	6,45
12	14,69	1,24	8,44
14	16,90	1,52	9,00
16	19,24	1,96	10,18
18	21,53	2,01	9,35
20	24,02	2,46	10,25
22	26,55	2,79	10,50
24	28,77	3,25	11,31

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	0,88	0,06	7,08
1	1,69	0,13	7,65
2	3,10	0,21	6,85
3	4,49	0,29	6,40
4	5,86	0,37	6,31
5	7,21	0,47	6,53
6	8,61	0,47	5,42
8	11,03	0,44	4,01
10	13,43	0,44	3,25
12	15,93	0,52	3,23
14	18,14	0,54	2,95
16	20,26	0,57	2,81
18	22,29	0,70	3,14
20	24,32	0,92	3,80
22	26,51	1,59	6,01
24	29,12	3,26	11,20



Şekil 4-18: F1 ve referans ürünün 6,8 ortamındaki çözünme hızı profilleri

Tablo 4-48: F1 formülasyonunun referans ürün ile farklı pH larda karşılaştırılması sonucu f2 benzeşim değerleri

pH	f2 Benzeşim faktörü
1,2	69
4,5	23
6,8	95

Tablo 4-48 da görüldüğü üzere F1 formülasyonunun pH 1,2 ve 6,8 ortamında 68 ve 95 olan f2 benzeşim faktörü değeri ile ICH kılavuzları kriterlerine uygun olduğu, ancak pH 4,5 ortamında ise 50'nin altında kalan benzeşim faktörü değeri ile ICH kılavuz kriterlerine uygun sonucu vermediği görülmüştür. Bu noktada INForm V.4 ANN ve INForm V.4 GEP programları bize yeni bir formülü (F13) optimum olarak önermiştir (Her iki programın önerisi birbirine çok yakın olduğundan sadece INForm V.4 ANN programının önerisi değerlendirilmiştir). Bundan sonraki çalışmalar F13 formülü üzerinde yapılmıştır.

4.6. INForm V.4 ANN Programı Tarafından Önerilen Optimum Formülasyona (F13) Ait Bulgular

Tablo 4.37 de görüldüğü gibi, program kontrollü salım için 2 nolu polimer olan ksantan zamkını, Karbopol 974P'ye tercih etmiş ve önerilen optimize formülasyonda (F13) ksantan zamkı konsantrasyonunu %20,3522 (a/a) ve elek boyutunu ise 1,0753 μm olarak vermiştir. Tablo 4-49'de programın önerdiği optimum formülasyonun (F13) içeriği ve Tablo 4-50 ise fiziksel özellikleri görülmektedir.

Tablo 4-49: Optimize F13 formülasyonunun içeriği

Optimize formülasyon (F13) birim formül içeriği (mg)	Miktarlar
Ketiapin fumarat (200 mg Ketiapine eşdeğer)	230,00
MCC 101	100,00
Lactoz monohidrat	52,63
Sodyum sitrat	88,86
Karbopol 974P	-
Ksantan zamkı	119,37
Magnezyum stearat	6,00
Tablet ağırlığı (mg)	596,86

Tablo 4-50: Optimize formülasyonla (F13) basılan tabletlerin fiziksel özelliklerine ait bulgular

Ortalama ağırlık (mg) 598,45	**SD** 7,08	**% RSD** 0,018
Ortalama Sertlik (N) 214,80	20,75	9,66
Miktar tayini (%) 98,03	0,55	0,56
Ortalama kalınlık (mm) 5,45		
Ortalama çap (mm) 17,90		
% Ufalanabilirlik 0,030		

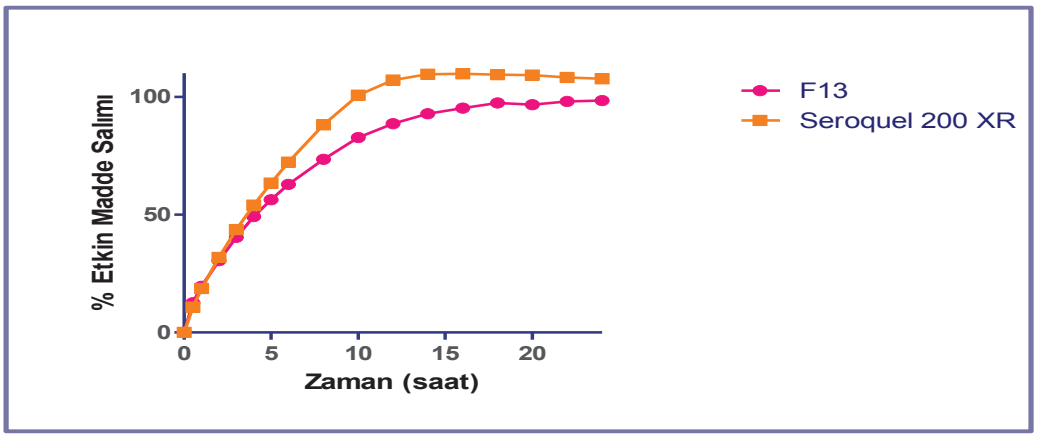
4.6.1. INForm V.4 ANN tarafından Önerilen Optimum Formülasyonla (F13) Farklı pH'lardaki Çözünme Hızı Çalışmasına Ait Bulgular

ANN programının önerdiği F13 formülasyonunun farklı pH'larda (1,2; 4,5; 6,8) çözünme hızı testi bulguları Tablo 4.51-53 ve Şekil 4-19 ile 4-21 arasında görülmektedir.

Tablo 4-51: pH 1,2 de F13 formülasyonuna (solda) ve referans ürüne (sağda) ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6)

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	12,56	0,40	3,22
1	19,54	1,10	5,63
2	30,50	1,52	4,97
3	40,41	2,33	5,77
4	49,20	1,83	3,73
5	56,35	2,33	4,14
6	62,85	2,76	4,39
8	73,47	2,89	3,94
10	82,75	4,48	5,41
12	88,61	3,26	3,68
14	92,81	1,94	2,10
16	95,21	2,61	2,74
18	97,43	2,38	2,44
20	96,64	1,33	1,37
22	98,03	1,95	1,99
24	98,42	2,64	2,69

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	9,36	0,71	7,61
1	16,20	1,13	6,99
2	27,75	1,89	6,81
3	38,03	2,54	6,69
4	47,93	3,21	6,69
5	55,30	3,66	6,62
6	63,00	4,36	6,92
8	76,92	5,30	6,89
10	87,75	4,20	4,79
12	93,44	1,93	2,07
14	95,68	0,41	0,43
16	95,97	1,07	1,12
18	95,59	1,34	1,40
20	95,48	1,38	1,45
22	94,87	1,21	1,28
24	94,27	1,32	1,40

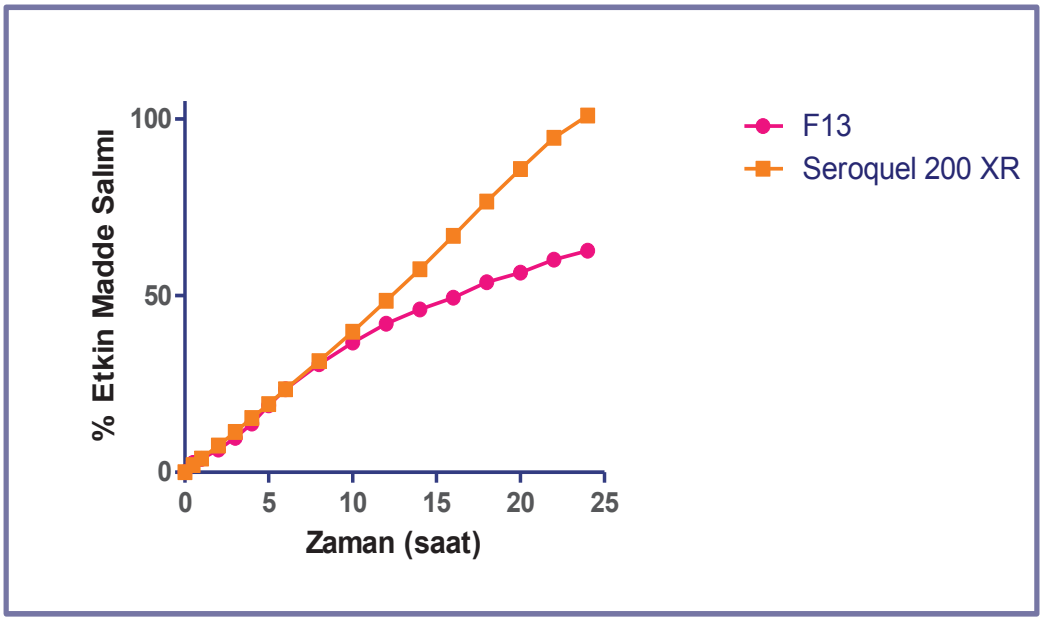


Şekil 4-19: F13 ve referans ürünün pH 1,2 deki çözünme hızı profili

Tablo 4-52: pH 4,5'de F13 formülasyonuna(solda) ve referans ürüne (sağda) ait çözünme hızı testi bulguları, (n=5)

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	2,67	0,36	13,62
1	3,82	0,18	4,75
2	6,39	0,43	6,76
3	9,72	0,79	8,18
4	13,79	1,03	7,45
5	18,93	1,54	8,13
6	23,47	1,58	6,71
8	30,56	1,46	4,78
10	36,69	1,22	3,31
12	42,08	0,91	2,15
14	46,11	0,92	1,99
16	49,38	0,67	1,36
18	53,79	1,14	2,12
20	56,49	0,44	0,78
22	60,13	1,73	2,88
24	62,69	1,24	1,97

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	1,78	0,19	10,45
1	3,40	0,33	9,60
2	6,60	0,59	8,97
3	9,92	0,78	7,89
4	13,35	1,02	7,64
5	16,79	1,24	7,38
6	20,41	1,46	7,15
8	27,34	2,03	7,43
10	34,62	2,53	7,31
12	42,17	3,24	7,69
14	49,93	3,79	7,60
16	58,17	4,72	8,11
18	66,63	6,00	9,01
20	74,60	6,33	8,48
22	82,31	5,43	6,60
24	87,78	3,91	4,45

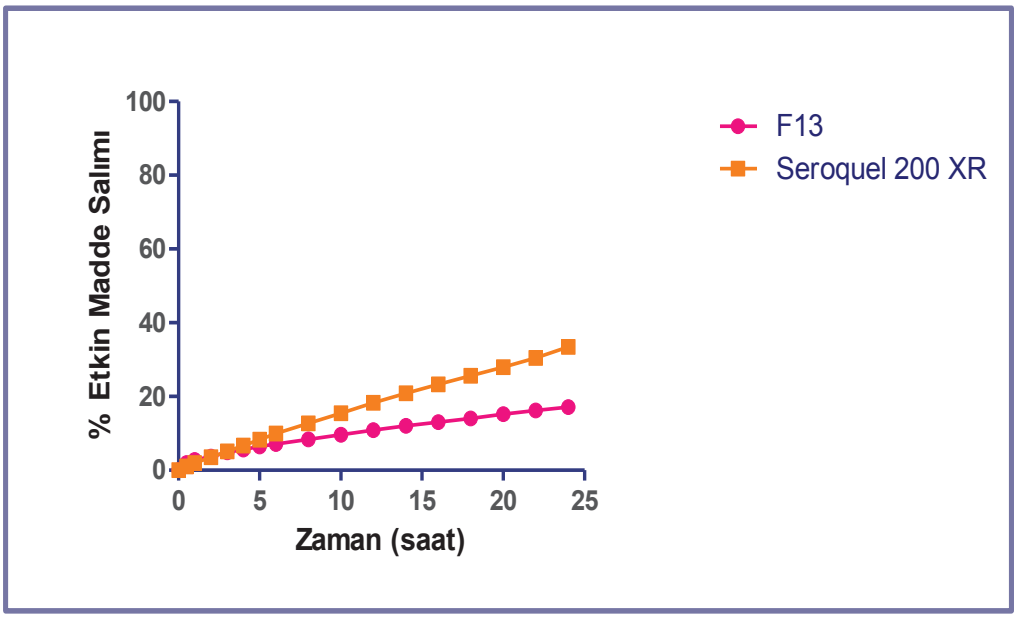


Şekil 4-20: F13 ve referans ürünün pH 4,5 ortamındaki çözünme hızı profilleri

Tablo 4-53: pH 6,8'de F13 formülasyonuna (solda) referans ürüne (sağda) ait çözünme hızı testi bulguları, (n=6)

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	1,94	0,33	17,21
1	2,82	0,46	16,41
2	3,68	0,57	15,47
3	4,84	0,34	6,95
4	5,63	0,39	6,84
5	6,46	0,39	5,97
6	7,16	0,37	5,11
8	8,38	0,40	4,82
10	9,65	0,45	4,61
12	10,89	0,49	4,50
14	12,00	0,58	4,86
16	13,06	0,63	4,86
18	14,07	0,60	4,26
20	15,23	0,69	4,51
22	16,24	0,76	4,67
24	17,16	0,79	4,63

Zaman (saat)	Ort.(%)	SD (±)	RSD(%)
0	0,00	0,00	0,00
0,5	0,88	0,06	7,08
1	1,69	0,13	7,65
2	3,10	0,21	6,85
3	4,49	0,29	6,40
4	5,86	0,37	6,31
5	7,21	0,47	6,53
6	8,61	0,47	5,42
8	11,03	0,44	4,01
10	13,43	0,44	3,25
12	15,93	0,52	3,23
14	18,14	0,54	2,95
16	20,26	0,57	2,81
18	22,29	0,70	3,14
20	24,32	0,92	3,80
22	26,51	1,59	6,01
24	29,12	3,26	11,20



Şekil 4-21: F13 ve referans ürünün pH 6,8 ortamındaki çözünme hızı profilleri

F13 formülasyonun farklı pH'lardaki çözünme hızı testi çalışmalarından elde edilen sonuçların referans ürün ile karşılaştırılması sonucu hesaplanan f2 benzeşim değerleri ise Tablo 4-54'de verilmiştir. Bu tabloya göre F13 formülasyonunun, üç farklı ortamda da 50 ve daha yüksek f2 benzeşim faktörü değeri ile ICH kılavuz kriterlerine uyduğu görülmüştür.

Tablo 4-54: F13 ile referans ürünün farklı ortamlarda karşılaştırılması sonucu elde edilen f2 benzeşim faktörü değerleri

pH	f2 Benzeşim faktörü
1,2	76
4,5	50
6,8	62

5. TARTIŞMA

Ketiapin fumarat tuzu, antipsikotik özelliklerde bir dibenzotiazepin türevi ilaçtır. Şizofrenide kullanılır. 5-HT-1A ve 5-HT2 resptörleri aracılığıyla serotonin aktivitesini antagonize eder, düşük seviyeli bir ilgi ile dopamin D1 ve D2 reseptörlerine bağlanarak, beyinde mezolimbik ve mezokortikal bölgelerdeki psikotik etkileri örneğin halüsinasyon ve delüzyonları azaltır. Buna ilaveten, diğer alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik ve histamin H1 reseptörlerine bağlanır.

Ketiapin fumarat oral uygulamayı takiben iyi emilir ve yaygın olarak karaciğerden CYP3A4 yolu ile sulfoksidasyon ve oksidasyon ile metabolize olur. Ketiapin yaklaşık olarak % 83 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Ketiapinin farmakokinetiği günde bir kez uygulanan 800 mg'a kadar dozlarda doğrusal ve doz ile orantılıdır.

pH bağımlı matriks tipi ilaç taşıyıcı sistemler, zayıf asidik ve bazik ilaçların absorbsiyonu ve dissolüsyonunu geliştirmek için ve ayrıca uzatılmış ilaç salımı için kullanılan yaklaşımlardan biridir. Bu çalışmada da amaç, zayıf asit olan ketiapin fumaratın farklı polimerlerle uzatılmış salımlı tablet formülasyonunun nöro-bulanık mantık (FormRules V.3.32), INForm V.4 ANN ve INForm V.4 GEP programları kullanılarak geliştirilmesidir. Ayrıca Türkiye'de geçerli patentlerin taraması yapılarak, özellikle patent kapsamında yer almayan polimerler seçilmiş ve formülasyonlar bunlarla hazırlanmıştır.

Ketiapin fumarat içeren tabletlerin ön formülasyon çalışmalarının bulguları ışığında, kullanılacak olan polimerin konsantrasyon aralığı saptanmıştır. Bu bulgulara göre, ksantan zamkının % 15-25-35 (a/a) oranlarında kullanılmasına karar verilmiştir. Karbopol 974P için ön formülasyon çalışması yapılmamış ancak konsantrasyon aralığı % 10-30-50 (a/a) olarak çalışılmıştır.

Ketiapin fumarat içeren tabletlerin çözünme hızı testi ve miktar tayini analizlerinde kullanılan analitik metot için validasyon çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada doğrusallık, doğruluk, seçicilik, kesinlik ve çözelti stabilitesi parametreleri (ICH Q2) değerlendirilmiştir. Gerçekleştirilen doğrusallık çalışmasında determinasyon katsayısı 1(bir) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-2). Kullanılan yöntemin kesinlik

çalışmalarında elde edilen % RSD değerleri ise %2'den küçük bulunmuştur (Tablo 4.9-10 ve 4.11-12). Doğruluk ve seçicilik çalışmalarında kullanılan Karbopol 974P ve ksantan zamkı için 2 ayrı plasebo hazırlanarak, geri kazanım çalışmaları her bir plasebo için ayrı ayrı hesaplanmış ve % RSD sonuçlarının %1,5'den küçük olduğu hesaplanmıştır (Tablo 4-6 ve 4-7). Hem standart hem de test çözeltisine uygulanan çözelti stabilitesi testi sonucunda her iki çözeltinin de 48 saat boyunca oda sıcaklığında stabil kaldığı (Tablo 4.17-18) görülmüştür. Yapılan tüm validasyon çalışmaları sonucunda, ketiapin fumarat için kullanılan analitik metodun uygun olduğu tespit edilmiştir.

Bazı organik baz moleküllerin denge çözeltisi değerlerinin saturasyon shake-flask metodu ile saptandığı bir çalışmada Ketiapin fumarat'ın 0,1 N HCl'nin pH'sına en yakın değer olan pH 1,03'teki 0,0423 g/ml ilaç konsantrasyonunun sink koşul gereksinimlerini sağladığı tespit edilmiştir (Völgyi ve ark. 2010).

Ön formülasyon çalışmalarına göre saptanan, polimer konsantrasyonları dikkate alınarak 12 farklı tablet formülasyonun her biri 200 mg ketiapine eşdeğer 230 mg ketiapin fumarat içerecek şekilde, yaş granülasyon yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır (Tablo 3-4). Bu formülasyonlarda farklı polimer tipleri ve farklı polimer konsantrasyonları kritik kalite özellikleri, farklı elek boyutları ise kritik proses parametreleri (girdiler) olarak ele alınmış ve bunlara bağlı olarak araştırılan çıktıların değişimleri izlenecek şekilde bir tasarım çalışması yapılmış sonra da nöro-bulanık mantıkta (FormRules V.3.32), INForm V.4 ANN ve INForm V.4 GEP programlarında değerlendirilmiştir. Çalışmamızda FormRules V.3.32, INForm V.4 ANN ve INForm V.4 GEP programlarının uygulanmasının nedeni, bahsedilen bu kalite parametrelerinin programlar üzerinden araştırılması ve bunun sonucu elde edilen tabletlerdeki etkin maddenin çözünme hızı profilinin referans ilacın (Seroquel 200 mg XR tb-Astra Zeneca) profiline en benzer olan optimum formülasyonun daha kolay saptanmasıdır.

Hazırlanan 12 farklı tablet formülasyonu üzerinde fiziksel ve kimyasal testler (miktar tayini ve çözünme hızı) gerçekleştirilmiştir. Fiziksel test olarak ortalama ağırlık, çap-kalınlık, kırılma kuvveti ve % ufalanabilirlik testleri yapılmıştır. Tabletlerin ortalama ağırlık sapmasının %RSD değerinin %1,5'den düşük olduğu tespit edilmiştir. Tabletlerin ortalama çapının her iki polimer için de 17,88-17,99 mm ve kalınlık değerlerinin ise ksantan zamkı serileri için 5,36-6,01 mm, Karbopol 974P serileri için

ise 5,21-8,20 mm arasında olduğu saptanmıştır. Aynı tablet basım makinesi kullanılmasına rağmen, tabletlerde elastik deformasyona bağlı görülen kalınlık farklılıklarının kullanılan polimerlerin farklı miktar ve konsantrasyonlarda olması sonucudur. Ksantan zamkı ile hazırlanan tablet serilerinin sertlik değerleri 133-214 N ve Karbopol 974P ile hazırlanan tablet serilerinin sertlik değerleri ise, 131-256 N arasında ölçülmüştür. Tabletlerin % ufalanabilirlik testleri sonuçları ise bütün formülasyonlar için % 0,1- 0,5 arasında bulunmuş, farmakopelerin verdiği limitlere (%1) uyduğu saptanmıştır.

Referans ürün ve hazırlanan 12 formülasyona ait ketiapin fumaratın çözünme hızı testi sonuçları ilgili tablolarda verilmiştir (Tablo 4-29 ile 4-35). Ayrıca formülasyonlardan ketiapin fumaratın çözünme hızı profilleri referans ürün ile mukayeseli olarak Şekil 4-3 ile 4-8'de verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre formülasyonlardan etkin madde çözünme hızı sonuçlarının referans ürünle mukayesesi ile hesaplanan f2 benzeşim faktörü sonuçları Şekil 4-15 de verilmiştir. F2-benzeşim faktörü profilleri mukayese ederek birbirine olan benzerliğini saptamaktadır. Bu faktör 50 ile 100 değeri arasında ise profillerin birbirine benzediği kabul edilmektedir (BCS Guidance, FDA guidance). Şekil 4-15 incelendiğinde F1, F2, F3, F4, F6 ve F12 formüllerinin f2 benzeşim değerinin sırasıyla 69, 52, 63, 68, 68 ve 55 olduğu görülmektedir.

Hazırlanan 12 formülasyonun miktar tayini sonuçları her seri için %96,17 ile %102 arasında bulunmuş ve farmakope limitlerini karşıladığı görülmüştür.

Bütün formülasyonlardan elde edilen fiziksel ve kimyasal test sonuçları ile programların eğitimi yapılmış ve öncelikle FormRules V3.32 nöro-bulanık mantık yazılım paketi kullanılarak elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu programla yapılan çalışmaya ait verilerden elde edilen kurallar, r2 değerleri, bağımlı değişkenler ve model durumları Tablo 4-38 de verilmiştir. Bu tabloya göre, FormRules programı, ortalama ağırlık verileri için r2 değerini 0,99 olarak hesaplamış ve polimer konsantrasyonunu bağımlı değişken olarak saptamıştır. Aynı zamanda program, ortalama tablet ağırlığı ile polimer konsantrasyonu arasında doğru orantı bulmuştur. Yani, polimer konsantrasyonu artışı ile tablet ağırlığı artmakta, her iki değişkenin azalması ile de tablet ağırlığı düşmektedir.

FormRules, sertlik verileri için r2 değerini 0,53 olarak hesaplamıştır. Bu değerler bağımlı değişken olan polimer konsantrasyonunun orta seviyede anlamlı bir bağımlı model oluşturduğunu göstermektedir. Programa göre, polimer konsantrasyonu ile sertlik değeri birbirini orta seviyede etkileyebilmektedir.

% Ufalanabilirlik testi için FormRules programı r2 değerini 0,19 bulmuştur. Bu değer bağımlı değişken olan partikül boyutunun anlamlı bir bağımlı model oluşturmadığını göstermektedir.

FormRules programı, miktar tayini için r2 değerini 0,08 vermiştir. Programa göre polimer tipi bağımlı değişken olarak verilmiş olmasına rağmen, bu değişkenin anlamlı olmadığı yorumu yapılmıştır. Bu parametre ile bağlantılı olabilecek faktör ortalama tablet ağırlığı olması gerekirken, program ortalama ağırlık sonuçlarını veriler içinde değerlendirdiğinden hesaplamalarda kullanmamış ve bağımlı değişken olarak düşünmemiştir.

30. dakika çözünme hızı sonucu için FormRules programı r2 değerini 0,96 olarak hesaplamıştır, bu bulguya göre program tarafından saptanan bağımlı değişkenler polimer tipi ve polimer konsantrasyonudur ve yüksek derecede anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Polimer tipi ve polimer konsantrasyonu değişir ise, çözünme hızı değişecektir. Bu süredeki çözünme hızı için polimer tipinin ve polimer konsantrasyonunun önemli olduğu program tarafından bildirilmiştir. Uzun süreli salım için ilk 30 dakikadaki çözünme hızı 24 saatlik salım profiline sahip ketiapin fumarat tablet için önemli bir parametredir. Bu süredeki veriler anlamlı bir salımı ifade etmektedir.

FormRules programı 1 saatlik çözünme hızı sonuçları için r2 değerini 0,82 olarak hesaplamıştır. Görüldüğü gibi program bağımlı değişkenleri yüksek bir r2 ile saptamıştır. Bağımlı değişkenler ise polimer tipi ve konsantrasyonu olmuştur. Polimer olarak Karbopol 974P'nin kullanılması ile çözünme hızının yüksek olduğu, bu polimer ile partikül boyutunun düşük veya yüksek olmasının etkin madde çözünme hızına etkide bulunmadığı saptanmıştır. Polimer olarak ksantan zamkın kullanıldığında ise etkin madde çözünme hızı düşmüştür. Ksantan zamkının Karbopol 974P'ye göre daha yavaş etkin madde salım profili sağladığı elde edilen grafiklerimizden de görülmektedir (Şekil 4-3 ile 4-8). Polimer tipinin salım hızını değiştirmesi verisi literatür bilgisi ile uyumludur, Körner ve ark (2009) yaptıkları çalışmada hidrofilik matriks tabletlerde

etkin madde salım hızının ürünün kendi davranışı, ilacın kendi özellikleri ile beraber polimerin özellikleri yani molekül ağırlığı, hidrofilisitesi, çapraz bağ derecesi gibi özellikleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Polimer konsantrasyonunun azalması, çözünme hızını arttırırken, artması çözünme hızını azaltmıştır. Yani, polimer konsantrasyonu ile etkin madde çözünme hızı arasında ters orantı saptanmıştır. Dolayısıyla in vitro ilaç salım davranışının polimer konsantrasyonuna bağlı olduğu söylenebilir. Aynı bulgu başka çalışmalarda da mevcuttur (Fu ve ark. 2004), (Pasha ve ark. 2013). Çünkü polimer konsantrasyonunun artışı ile çözünme ortamının tablete difüzyonu azalmakta ve dolayısıyla tabletteki etkin maddenin çözünme hızı yavaşlamaktadır.

2. saatteki etkin madde çözünme hızı için FormRules programı r2 değerini 0,77 olarak hesaplamıştır. Polimer tipi ve konsantrasyonu ise oldukça anlamlı bağımlı değişkenler olarak saptanmıştır. Bu zaman diliminde de her iki polimerden ksantan zamkının Karbopol 974P ye nazaran daha düşük çözünme hızı gösterdiğine program tarafından işaret edilmektedir. Bir önceki zaman diliminde olduğu gibi polimer konsantrasyonu ile çözünme hızı arasında ters bir orantı mevcuttur.

Çözünme hızı 3. ve 4. saatler için FormRules programı r2 değerini 0,62 ve 0,77 bularak yakın değerleri göstermiştir. Polimer tipi, 3.saat için, polimer tipi ve konsantrasyonu ise 4.saat için bağımlı değişken olarak saptanmıştır. Bu zaman diliminde de her iki polimerden Karbopol 974P ksantan zamkına nazaran daha yüksek çözünme hızı gösterdiğine program tarafından işaret edilmiştir.

Çözünme hızı 5. ve 6. saatler için FormRules programı r2 değerini 0,86 ve 0,81, bularak yine yakın değerlere işaret etmiştir. Polimer tipi ve konsantrasyonunu bağımlı değişken olarak saptamıştır. Bu zaman diliminde de Karbopol 974P, ksantan zamkına nazaran daha yüksek çözünme hızı göstermiştir.

FormRules programı 8. saatteki çözünme hızı için r2 değerini 0,77 olarak vermiştir ve sadece polimer tipi anlamlı bağımlı değişken olarak saptanmıştır. Bu zaman diliminde de ksantan zamkı Karbopol 974P'ye nazaran daha düşük çözünme hızı göstermiştir.

Çözünme hızı 10. saat için FormRules programı r2 değerini 0,64 olarak hesaplamıştır. Sadece polimer tipi, orta derecede anlamlı bağımlı değişken olarak saptanmıştır. Bu zaman diliminde de her iki polimerden ksantan zamkı Karbopol

974P'ye nazaran daha düşük çözünme hızı gösterdiğine program tarafından işaret edilmiştir. Daha önceki saatlere baktığımızda özellikle ilk saatlerde (3 ve 4. saat) polimer tipi ve konsantrasyonunun çözünme hızını yine orta derecede anlamlı olarak etkilediği, konsantrasyon artışının ise çözünme hızını düşürdüğü görülmektedir.

12. ve 14. saatler için FormRules programı r2 değerini 0,45 ve 0,30 olarak hesaplamıştır. Bu zaman dilimlerinde tek başına polimer tipi bağımlı değişken seçilmiş ancak çok anlamlı bulunmamıştır ancak orta derecede anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

16. ve 18. saatler için FormRules programı r2 değerini 0,20 ve 0,27 olarak hesaplamıştır. Bu zaman dilimlerinde tek başına partikül boyutu bağımlı değişken seçilmiş ancak çok da anlamlı bulunmamıştır.

Çözünme hızı 20. 22. ve 24. saatler için FormRules programı r2 değerini 0,28, 0,23 ve 0,22 olarak hesaplamıştır. Program bağımlı değişken olarak partikül boyutunu seçmiş ancak çok anlamlı bulmamıştır. Görüldüğü gibi bu zaman dilimlerinde artık polimer tipinin ve polimer konsantrasyonun bir önemi kalmamış, partikül boyutu nispeten önem kazanmıştır.

Anlaşıldığı üzere polimer tipi, polimer konsantrasyonu ve partikül boyutu beraber veya tek başına neredeyse her aşamada çözünme hızını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Bu sonuç literatür bilgisiyle uyumludur. Soppela ve ark. (2011) partikül boyutu ve şekli materyal karakterizasyonunda, proseste ve katı farmasötik dozaj şekillerinde önemli rol oynadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda kullandığımız ve bunlara benzeyen programlar, ICH Q8 kılavuzlarında belirtildiği gibi kalite tasarımı uygulandığında ürünümüzü daha iyi tanımamız, formülasyon ve proses parametrelerinin birbirini nasıl etkilediğini göstermeleri açısından çok faydalıdır. FormRules programı da bize bu veriyi sağlamaktadır. Ayrıca bütün test parametrelerini değerlendirerek referans ilaca benzer olan en yakın formülasyonu seçmiştir (Tablo 4-39). Bu tabloya göre referans ürüne benzerliği %90'ın üzerinde olan formülasyonlar F1, F2, F3, F4 ve F6'dır.

FormRules programının referans ürüne yüksek seviyede benzerlikle (%100) saptamış olduğu formülasyon olan F1 formülasyonunun, bizim de f2 benzeşim faktörü değerlendirmemizde saptamış olduğumuz en yüksek benzerlik gösteren formülasyon

olduğu görülmüştür. Buna rağmen programın F4 ve F6'yı en benzer formül seçmemesinin nedeni çözünme hızı dışında tablet ağırlığı, tablet sertliği, miktar tayini ve % ufalanabilirlik gibi diğer test parametrelerini de değerlendirmeye katmasından kaynaklanmaktadır. Şekil 4-15'ten de görüleceği gibi F2, F3, F4 ve F6 formülasyonlarının f2 değerleri sırasıyla 52, 63, 68 ve 68 olarak hesaplanmıştır.

INForm V.4 ANN ve INForm V.4 GEP programlarının her ikisinin değerlendirmesinde de tablet ağırlığı, sertlik, % ufalanma, miktar tayini ve % çözünme hızının tüm noktalarında r2 değerleri en düşük 74,31 ile en yüksek 99,97 arasında değişmekte olduğu görülmektedir (Tablo 4-40 ve 4-42). Burada r2 değerleri oldukça yüksek olduğundan modelin iyi kurgulandığı ve yeterli girdi sayısı olduğu söylenebilir. Tablo 4-43 teki INForm GEP program modellerin incelendiğinde ise, ağırlık ve miktar tayininde partikül boyutunun önemli olmadığını ancak çözünme ortamında önemli olduğu için programın modellemede bunu dikkate aldığını düşünebiliriz. INForm V.4 ANN ve INForm V.4 GEP programlarının her ikisinde de benzerliği en yüksek olan formülasyon yine F1 formülasyonudur (Tablo 4-41 ve 4-44).

Ayrıca INForm V.4 ANN ve V.4 GEP programları, referans ürüne en yüksek benzerlik gösteren formülasyonları da önermiştir (Şekil 4-11 ve 4-13). İki formülasyon birbirine çok yakın olduğundan sadece ANN programının önerisi çalışılmıştır.

Uzatılmış salımlı tabletler, gastrointestinal sistemin farklı pH'ları ile karşılaşacağından ICH kılavuzlarının ön gördüğü 3 farklı pH değerinde (1,2; 4,5 ve 6,8) in vitro çözünme hızı çalışmaları gerekmektedir. Bütün formülasyonların ve referans ürünün pH 1,2 deki çözünürlük hızı verilerinin f2 değerlendirmesi (Şekil 4-15) sonucu en yüksek benzerlik gösteren formülün F1 formülasyonu olduğu saptanmıştır. Ayrıca hem FormRules hem de diğer iki programda bize F1 formülasyonunu en yüksek benzer formülasyon olarak değerlendirmiştir (Tablo 4-39, 4-41 ve 4-44). Bu nedenle F1 formülasyonuna ICH kılavuzlarının öngördüğü üç farklı pH da çözünme hızı testi uygulanmıştır (Tablo 4.45-47). Ancak F1 formülasyonunun pH 1,2 ve 6,8 de ICH kılavuzları limitlerini tuttursa da ph 4,5 ortamındaki f2 benzeşim faktörü değerinin bu limitlerden düşük kaldığı görülmüştür. Burada ANN programı tarafından önerilen ve mukayese çalışmaları bulguları bulunan F13 formülasyonu ile referans ürününde bahsi geçen pH'larda in-vitro çözünme hızı çalışmaları yapılmış ve mukayeseli in-vitro çözünme hızı grafikleri (Şekil 4.19-21) elde edilmiştir. Bu noktada çözünme hızı

profillerin birbirlerine çok yakın olduğu gözlemlenmiştir. Bu profillerin benzerliğini kanıtlamak üzere f2 benzeşim faktörü hesabı yapılmıştır (Tablo 4-54). F13 formülasyonu ile referans ürünün in-vitro çözünme hızı bulgularının f2 benzeşim değeri, pH 1,2, 4,5 ve 6,8 için sırasıyla 76, 50 ve 62 olarak hesaplanmıştır. Buna göre F13 formülasyonu pH 1,2 ve pH 6,8 de referans ürün profiline oldukça benzer profiller vermiş, pH 4,5 ortamında ise referans ürününkünden biraz daha farklı olsa da ICH kılavuzlarının istediği limite ulaşıldığı görülmüştür. Bu formülün dissolüsyon profillerinden de anlaşılacağı üzere ksantan zamkı polimerinin kullanımıyla ketiapin fumaratın salımı, referans ürüne üç farklı pH'da benzer bulunmuştur.

Bulanık mantık esasına dayanan FormRules V.3.32 programının bu çalışmada bize sağladığı en büyük fayda deneysel olarak aldığımız sonuçlar ile öğrendiklerimizi kolayca modelleyebilmesi ve belirsiz kavramların bile matematiksel olarak ifade edilebilmesine olanak tanımasıdır. Bunun için bir kural tabanı oluşturmuş ve bu tabanı oluştururken konuya ilişkin edindiğimiz tüm gözlem, deneyim ve matematiksel bağıntıları yani tüm bilgiyi içermesini sağlamıştır. Bu programda kural tabanı ne kadar iyi ve geniş hazırlanırsa o kadar hassas ve doğru sonuçlar elde edilir. Ayrıca bize verdiği çizgi ve üç boyutlu grafikler ile görsel olarak verilerimizden çabuk ve kolayca maksimum bilgiyi süzüp çıkarmış dolayısıyla hangi girdinin gerçekten formülasyonumuzun üzerinde etkili olduğunu bu grafiklerden rahatça görebilmemizi sağlayarak en verimli olabilecek sonuçları nasıl elde edebileceğimize karar vermeyi kolaylaştırmıştır. Buna göre bu programların kullanılması ile çalışmamızda uzatılmış salım yapan ketiapin fumarat tablet formülasyonunda, salımı kontrol etmek için optimum formulasyonda polimer olarak ksantan zamkının seçilmesinden, ksantan zamkının Karbopol 974P'den daha başarılı olduğunu, konsantrasyon aralığının ve elek boyutunun da çok dikkatli seçilmesi gerektiğini çünkü salımı etkileyen parametrelerden biri olduğu bilgisini aldık. Bu noktada verilere nöral ağ ve gen ekspresyon yöntemi ile eğitim yapan INForm V.4 ANN ve INForm V.4 GEP programları ise grafikleri ve oluşturduğu modelleri ile yukarıda anlatılan bilgilere benzer bilgileri vermekle beraber amacımıza uygun olarak ICH kılavuzlarında bahsi geçen ve Gİ sirkülasyondaki farklı ortamları temsil eden pH'larda, 50 ve daha yukarıda f2 benzeşim faktörü oluşturabilecek polimer konsantrasyon aralığı ve elek boyutu parametrelerini genetik algoritma tabanlı optimizasyonla değerlendirip, optimize bir formül önermiştir. Aksi takdirde bizim, bu aralığı ve elek boyutunu tespit etmemiz için bu tezde sonuçları

verilen çözünme hızı testlerinden çok daha fazla miktarda deneme yapmamız gerekirdi. Oysa bu programlar sayesinde optimum formülasyon, daha hızlı ve daha az maliyetli olarak tespit edilebilmiş ve f2 benzeşim faktörü hesabı değerlendirmesinin formülasyonu etkileyen bütün faktörleri incelerken yeterli olamayacağı görülmüştür. Dolayısıyla bunlar araştırıcıya, hem zaman hem de kullanılan kimyasallar ve diğer malzemeler açısından çok büyük bir avantajlar sağlamaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada nöro-bulanık mantık (FormRules V3.32), INForm V.4 ANN ve INForm V.4 GEP uygulaması ile özellikle jenerik ilaç üreticilerinin kullandığı alışılagelmiş istatistiksel f2 faktörü ile hesaplanan çözünme hızı testi dışında, ürünün kalitesini etkileyen tüm fiziksel ve kimyasal parametreler değerlendirilmiş ve formülasyonların referans ürüne olan benzerliği bütün parametreler göz önünde bulundurularak programlar tarafından tespit edilmiştir. Uzatılmış salımlı tablet formülasyonlarının geliştirilmesinde kısa sürede ve en az deneme ile formülasyonun optimizasyonu önemli bir konudur (Mandal 2008). Programlar çoklu değerlendirme tekniğiyle klasik metotlara göre bu yönleri ile üstünlük sağlamaktadır. INForm programının seçtiği ketiapin fumarat içeren uzatılmış salımlı tabletin formülasyonu; 230 mg etkin madde, %20,3522 (a/a) oranında ksantan zamkı polimeri ve 1,0753 mm granül partikül boyutudur.

KAYNAKLAR

Dey N.S., Majumdar S. ve Rao M.E.B. (2008) Multiparticulate drug delivery systems for controlled release. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. ***7*** ,3, 1067-1075.

Majeti N.V. ve Kumar R. (2000). Nano and microparticles as controlled drug delivery devices. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci*. ***3*** (2) 234-258.

Maderuelo C., Zarzuelo A. ve Lanao J.M. (2011). Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release*. ***154***, 1, 2-19.

Villanova J.C.O. Ayres E. ve Orefice R.L. (2011). Design of prolonged release tablets using new solid acrylic excipients for direct compression. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. ***79***, 3, 664-674.

Estevez-Carrizo F. E. ve Parrillo S. (2011). Single-dose relative bioavailability of a new quetiapine fumarate extended release formulation: A post prandial, randomized, open-label, two-period crossover study in healty Uruguayan volunteers. *Clinical Therapeutics*, ***33***, 6, 738-745.

Patel J. ve Dhingani A. (2010). Design and development of sustained release microspheres of quetiapine fumarate using 3^2 full factorial design. *Journal of Pharmacy Research*. ***3***,12, 2871-2875.

Türk İlaç Rehberi. (2008, Mar 08). International clinical overwiev, quetiapine XR for treatment of depression and mania in bipolar disorder. GEL locator: [CNS. 000-215-024.3.0]
http://www.ilacrehberi.com/cgi-bin/kisaurun_bilgisi.asp?ilac=44535&tb=2

Uzun Etkili 50 mg Ketiapin fumarat tabletin kısa ürün bilgisi, Astra Zeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. 24/03/2011.

Özkan A.S., Doğan B. ve Uslu B. (2006) Voltametric analysis of the novel a typical antipysicotic drug quetiapine in human serum and urine. *Microchimica Acta*, ***153***, 1-2, 27-35.

European Pharmacopeaia 6. 2, (2008) European Pharmacopeaia Commision, Council of Europe, Strasburg, France.

United States Pharmacopeia, 32nd Edition (2009). United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, M.D.

Rowe, R.C., Sheskey, P.J ve Owen, S.C. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients,* USA, Pharmaceutical Press.

Armstrong, N.A. (Ed: Swarbrick, J.) (2007) *Tablet Manufacture Enyclopedia of Pharmaceutical Technology*, New York, Informa Healthcare, p.3653-3672.

Marshall, K. ve Rudnic, E.M. (Ed: Banker G. ve Rhodes C.T.) (1990). *Tablet Dosage Forms. Modern Pharmaceutics*, New York, Second Edition, Marcel Dekker Inc.

Chan, H.K. ve Chew, N.Y.K. (Ed: Swarbrick, J.) (2007). *Excipients: Powder and Solid Dosage Forms.Enyclopedia of Pharmaceutical Technology,* New York, Informa Healhtcare , p. 1646-1655.

Lieberman, H.A., Lachman, L. ve Schwartz, J.B., (1989). *Pharmaceutical Dosage Forms*, New York, Marcel Dekker, Inc.

Hoepfner, E.M., Lang, S., Reng, A. ve Schmidt, P.C. (Ed: Cantor Verlag Aulendorf) (2007). *Fiedler Encylopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas*, Germany, 6th Edition.

Mattsson, S. (2000). PhD Thesis, *Pharmaceutical Binders and Their Function Indrectly Compressed Tablets*. Uppsala, Acta Universitatis Upsaliensis.

Chukwu, K. I. ve Udeala, O.K .(2000) Binding effectiveness of colocassia esculenta gum in poorly compressible drug-paracetamol and metronidazole tablet formulations, *Boll. Chim. Farm*., ***51***: 135-142.

Gennaro, A.R. (1995). *Remington, The Science and Practise of Pharmacy*, Easton, Pensylvania, Mack Publishing Company, 19. Edition.

Gürsoy, A.Z. (2004). *Farmasötik Teknoloji – Temel Konular ve Dozaj Şekilleri*. İstanbul, Kontrollü Salım Sistemleri Yayını No: 2, Piksel Bilişim Matbaacılık Reklamcılık.

Gürsoy, A.Z. (2004). *Kontrollü Salım Sistemleri.* İstanbul, Kontrollü Salım Sistemleri Yayını No: 1, Piksel Bilişim Matbaacılık Reklamcılık.

Augsburger L.L. M. ve Zellhofer J., (Ed: Swarbrick. J.), (2007), *Tablet Formulation, Enyclopedia of Pharmaceutical Technology*, New York, Informa Healthcare, p. 3641-3652.

Bagede S.B., Narkhede S.P., Nikam D.S. ve Sachde C.K. (2009), Development and validation of UV-spectrophotometric method for determination of quetiapine fumarate in two different dosage tablets. *Int.J. Chem. Tech.Research*,***1***, 4, 898-904.

Nagaraju R., Kanakapura B. ve Kanakapura B. V. (2010). Sensitive and selective extaction-free spectrophotometric determination of quetiapine fumarate in pharmaceuticals using two sulphonthalein dyes. *J. Pre-clinical and Clinical Research*. ***4***. 1, 024-031.

Kanakapura B. V. ve Hosakere O. R. (2011). Titrimetric and sensitive spectrophotometric methods for the assay of quetiapine fumarate in pharmaceutical formulations. *Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly*. ***17*** ,1, 99-106.

Sahu D. ve Rana A.C. (2011). Development of analytical method for quetiapine fumarate by UV spectrophotometry. *IJRAP*, ***2***, 2, 588-591.

Raju S., Raghuram P.ve Sriramulu J. (2009), Development and validation of a new analytical method for the determination of related components in quetiapine hemi fumarate. *Chromatographia*, ***70***, 3-4, 545-550, Doi: 10.1365/s10337-009-1183-z.

Narendra K., Nageswara R. ve Naidu P.Y. (2011), Stability indicating fast LC method for determination of quetiapine fumarate related substances in bulk and pharmaceutical formulation. *Der Pharmacia Lettre*, ***3***, 3, 457-469.

Keck P.E.Jr. ve McElroy S.L. (2002). Clinical pharmacodynamics and pharmacocynetics of antimanic and mood-stabilizing medications. *J.Clin. Psychiatry*, ***63***, 4, 3-11.

Kocaefe Çetin, (2007) Yrd. Doç. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD. Nanotıp: Yaşam bilimlerinde nanoteknoloji uygulamaları, *Hacettepe Tıp Dergisi*, ***38***, 33-38.

Aulton M.E. (2007). *Pharmaceutics. The science of dosage form*. U.K. Design, Elsevier.

Augsburger L.L. ve Hoag S.W. (2008). *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. USA. Third Edition, volume 1, Unit Operations and Mechanical Properties, Informa Healthcare Inc.

Arling, E.R., Dowling, M.E. ve Frankel P.A. (Ed: Gad, S.C.) (2008), *Process analytical technology*. *Pharmaceutical manufacturing handbook regulations and quality*. USA, Wiley-Inter Science, p. 239-309.

Pucci V., Mandrioli R., Ferranti A., Furlanetto S. ve Raggi M. A. (2003), Quality control of commercial tablets containing the novel antipsycotic quetiapine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, ***32***, 1037-1044.

Jayanthi B., Manna P.K., Madhusudhan S., Mohanta G.P. ve Manavalan R. (2011), Per oral extended release products-an owerview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. ***01,*** 02, 50-55.

Kumar M.K., Reddy Y.P, Kumar V.K., Sowmya C. ve Deshmukh A.M. (2010). Development of matrix and coated units for pH-independent release of a weakly basic drug. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. ***3***, 2, Article 027, 142-144.

Pattanayak D.P., Narayan U.L., Kumar D.A., Jhansee M. ve Kumar M.M. (2011), Design and evaluation of an extended release tablet dosage form of Class-II drug, Quetiapine fumarate. *International Research Journal of Pharmacy*. ***2,*** 3, 121-124.

Deepak S. ve Rana A.C. (2010), Formulation development of quetiapine fumarate SR matrix tablets. *Der Pharmacia Sinica*, ***1***, 1, 48-57.

Mulani H., Parmar I., Shah J.N. Formulation and in vitro evaluation of pH – independent sustained release drug delivery system of quetiapine fumarate. *International Journal of Pharmaceutical Innovations*. (2011), volum 1, ıssue 2, 59-75.

Byrne M. E., (2002) Molecular imprinting within hydrogels*, Advanced Drug Delivery*, 54.
Dagani R., (1997), *Intelligent Gels*, C&Em .

Brannon-Peppas L. (1997) Polymers in controlled drug delivery. *Medicinal Plastics and Biomaterials*., ***4***, 34-44.

Pişkin E. (Ed.) Gürsoy A., Dortunç B., Pişkin E., Peppas N.A. (1989). İstanbul .*Polimer biliminin temelleri. Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemler*, Teknografik & Ada Ofset, pp.7-30.

Öztemel E., (2003) *Yapay Sinir Ağları*, İstanbul, Papatya Yayıncılık.

Haykin S., (1994) *Neural Networks*, New Jersey, Macmillan Collage Printing Company.

Efe M. Ö., Kaynak O. (2004) *Yapay Sinir Ağları ve Uygulamaları*, İstanbul, Boğaziçi Üniversitesi.

Elmas Ç., (2003) *Yapay Sinir Ağları Kuram, Mimari, Eğitim, Uygulama*, Ankara, Seçkin Yayıncılık.

Balakin K.V. (Ed.) (2009) *Pharmaceutical Data Mining Approaches and Application for Drug Discovery*, USA, Wiley Series on Technologies for the Pharmaceutical Industry, Sean Ekins, Series Editor.

Rowe R., Colbourn E. (2006) Formulating Knowledge. *Innovation Pharmaceutical Technology (IPT)*, ***20***, 70-74.

ICH (2009, August). Pharmaceutical Development, Current step 4 version, http://www.ich.org./fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.

European Medicines Agency, Science Medicines Health, (2011, January), EMA/INS/GMP/2011, London, Kingdom.

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf

European Medicines Agency, Science Medicines Health, Pharmaceutical Quality System, ICH Q10 (2011, January). EMA/INS/GMP/79818/2011, London, Kingdom.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002871.pdf

Mohep N. M., Ph.D. Office of New Drug Quality Assessment**,** Status and Implementation of ICH Q8,Q9 and Q10 Quality Guidelines Topic Introduction and FDA Perspective**.** *Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology.* Advisory Committee Meeting. (2009, August). Rockville, MD, OPS/CDER/FDA.

http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeforPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM179006.pdf

Short S. M., Anderson C. A., Drennen J. K**.,** April 27th, 2009. Performance-based quality specifications: The link between product development and clinical outcomes, III. Duquesne University, Center for Pharmaceutical Technology**.**

Cogdill R. P. and Drennen J. K. (2008) Risk-based quality by design (QbD): A Taguchi perspective on the assessment of product quality and the quantitative linkage of drug product parameters and clinical performance. *Journal of Pharmaceutical Innovation***, *3*,** 1, 23-29, doi:10.1007/s12247-008-9025-3.

Takahara J., Takayama K., Nagai T. (1997), Multi-objective simultaneous optimization technique based on an artificial neural network in sustained release formulations. *Journal of Controlled Release*, ***49***, 1, 11-20.

Ibric S., Jovanovic M., Djuric Z., Parojeie J., D. Petrovic S., Solomun L.and Stupar B. (2002) Artificial neural networks in the modeling optimization of aspirin extended release tablets with Eudragit L 100 as matrix substance. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* ***4***, 1, 1-9.

Ibric S., Jovanovic M., Djuric Z., Parojeie J. ve Solomun L. (2003) The application of generalized regression neural network in the modeling and optimization of Aspirin extended release tablets with Eudragit® RS PO as matrix substance. *Journal of Controlled Release.* ***82***, 2-3, 213-222.

Takayama K., Morva A., Fujikawa M., Hattori Y., Obata Y. ve Nagai T. (2000) Formula optimization of theophylline controlled release tablet based on artificial neural networks. *Journal of Controlled Release*. ***68***, 2, 175-186.

Chen Y., McCall T.W., Baichwal A. R., Meyer M.C. (1999) The Application of an artificial neural network and pharmacocinetic simulations in the design of controlled release dosage forms. *Journal of Controlled Release*. ***59***, 1, 33-41.

Almeida S. J. (2002) Predictive non-linear modeling of complex data by artificial neural networks. *Current Opinion in Biotechnology*. ***13***, 1, 72-76.

Sun Y., Peng Y., Chen Y., Shukla J. A. (2003) Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*. ***55***, 9, 1201-1215.

Ajaz S.H., Yu X., Johnson D. R. (1991) Application of neural computing in pharmaceutical product development. *Pharmeceutical Research*. ***8***, 10, 1248-1252.

Nkere E.K., Owusu-Ababio G., Moji Adeyeye C. (2000) Preformulation studies and characterization of the physicochemical properties of amorphous polimers using arttificial neural networks. *International Journal of Pharmaceutics*. ***196***, 1, 27-35.

Shao Q., Rowe R. C, York P. (2006) Comparison of neurofuzzy logic and neural netwokrs in modeling experimental data of an immediate release tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. ***28***, 5, 394-404.

Takayama K., Fujikawa M., Obata Y., Morishita M. (2003) Neural network based optimization of drug formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews.* ***55***, 9, 1217-1231.

Reis A.A. M., Sinisterra D. R., Belchior C. J. (2004) An alternative approach based on artificial neural networks to study controlled drug. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. ***93***, 2, 418-430.

Leane M. M., Cumming I., Corrigan I. O. (2003) The use of artificial neural networks for the selection of the most appropriate formulation and processing variables in order to predict the ın vitro dissolution of sustained release minitablets. *AAPS Pharm. Sci. Tech*. ***4***, 2, 1-12.

Garcia-Ochoa, F., Santos, V.E., Casas, J.A. & Gomez, E. (2000). Xanthan gum: production, recovery and properties. *Biotechnology Advances,* **18,** 549-579.

Rana, V., Rai, P., Tiwary, A.K., Singh, R.S., Kennedy, J.F. & Knill, C.J. (2011). Modified gums: approaches and applications in drug delivery. *Carbohydrate Polymers,* **83,** 1031-1047.

Shalviri, A., Liu, Q., Abdekhodaie, M.J. & Wu, Y.X. (2010). Novel modified strach-xanthan gum hydrogels for controlled drug delivery: synthesis and characterization. *Carbohydrate Polymers,* **79,** 898-907.

Ramasamy, T., Kandhasami, U.D.S., Ruttala, H. & Shanmugam, S. (2011). Formulation and evaluation of xanthan gum based aceclofenac tablets for colon targeted drug delivery. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences,* **47(2),** 299-311.

Talukdar, M.M., Van den Mooter, G., Augustijns, P., Tjandra-Maga, T., Verbeke, N. & Kinget, R. (1998). In vivo evaluation of xanthan gum as a potentail excipient for oral controlled-release matrix tablet formulation. *International Journal of Pharmaceutics,* **169,** 105-113.

Kothari, S.H., Kumar, V. & Banker, G.S. (2002). Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity celluloses, microcrystalline celluloses, and powdered celluloses. . *International Journal of Pharmaceutics, **232**,* 69-80.

Levis, S.R. ve Deasy, P.B. (2001). Production and evaluation of size reduced grades of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics,* **213,** 13-24.

Wang, J., Wen, H. & Desai, D. (2010). Lubrication in tablet formulations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* **75,** 1-15.

Kulkarni S.V., Patel N., Rao B.S., Kheni P., Priti P., Anand A. (2011) Formulation and in vitro evaluation of sustained release matrix tablet of zolpidem tartrate. *International Journal of PharmTech Research. **3***,2, 858-863.

Lacramioara O., Gratiela P., Gafitanu E. (2008) Development of hydrophilic swellable carbopol matrixes for extended release of alendronate tablets. *Farmacia.* **5,** 521-531.

Üresin Y., Baran E. (2011) Tedavide hızlı salınımlı ve uzatılmış salınımlı formülasyonların farkları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, ***21***,1, 26-32.

Qiu, Y. ve Zhang, G. (2009). Development of modified-release solid oral dosage forms. İçinde Y. Qui, Y. Chen, G.G.Z. Zhang (Ed.), *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. Elsevier: 501-517.

Mesut B. (2011) Nöro-bulanık mantık yardımı ile Alfuzosin HCl içeren tablet formülasyonlarının tasarım çalışması. Danışman Prof. Dr. Yıldız Özsoy. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Farmasötik Teknoloji ABD. Yüksek lisans tezi. İstanbul.

Aksu B. (2010) Ramipril tablet üretim işleminde yenilikçi farmasötik üretim uygulamaları. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Doktora Tezi, İzmir.

Krogh A. (2008) What are artificial neural networks? *Nature Biotechnology*, ***26,*** 195-197.

Türkoğlu M., Özarslan R., Sakr A. (1995) Artificial neural network analysis of a direct compression tabletting study. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. ***41***, 5, 315-322.

Kesevan J.G., Peck G.E. (1996) Pharmaceutical granulation and tablet formulation using neural networks. *Pharm. Dev. Technol*., ***1***, 391-404.

Peh K.K, Lim C.P., Quek S.S., Khoh K.H., (2000) Use of artificial neural networks to predict drug dissolution profiles and evaluation of network performance using similarity factor. *Pharm. Res*.,***17***, 1384-1388.

Peng Y., Geraldrajan M. Q., Sun Y., Jhonson J., Shukla A. (2006) Prediction of dissolution profiles of acetaminophen beads using artificial neural networks. *Pharm Dev. Technol*., ***11***, 337-349.

Değim T.I. (2005) Prediction of permeability coeficients of compounds through Caco-2 cell monolayer using artificial neural network analysis. *Drug Dev. Ind. Pharm*., ***31***, 935-942.

Dowell J.A., Hussain A., Devane J., Young D. (1999) Artificial neural networks applied to the in vitro- in vivo correlation of an extended relase formulation: Initial trials and experience. *J.Pharm Sci*., ***88,*** 154-160.

Haidar S.H., Jhonson S.B., Fossier M.U., Hussain A.S. (2002) Modeling the pharmacocinetics and pharmacodynamics of a unique oral hypoglycemic agent using neural networks. *Pharm. Res*., ***19***, 87-91.

Subramanian N., Yajnik A., Murthy R.S.R. (2004) Artificial neural network as an alternative to multiple regession analysis in optimizing formulation parameters of cytarabine liposomes. *AAPS Pharm. Sci*. *Tech*., ***5***, 1, 1-9.

Landin M., Rowe R.C., York P. (2009) Advantages of neurofuzzy logic against conventionel experimental design and statistical analysis in studying and developing direct compression formulations. *Eur. J. Pharm. Sci., **38***,325-331.

Watano S., Takashima H., Miyanami K. (1997) Scale-up of agitation fluidized bed granulation by neural network. *Chem. Pharm. Bull*. ***45***, 1193-1197.

Schwarts A.G. (2001) Production of rheometyric properties of compounds by using artificial neural networks. *Rubber Chemistry and Technology*. **74**, 116-123.

Kustrin A.S., Glass D.B., Wisch H.M., Alany G.R. (2003) Prediction of a stable microemulsion formulation for the oral delivery of a combination of antitubercular drugs using articial neural network methodology. *Pharm. Res*. ***20***, 1760-1765.

Gasperlin M., Tusar L., Tusar M., Kerbar-Smid J., Zugan J., Kristl J. (2000) Viscosity prediction of lipophilic semisolid emulsion systems by neural network modelling. *Int. J. Pharm. **196***, 37-50.

Intelligensys Ltd, Springboard Business Centre, Stokesley Business Park, Stokesley, N. Yorks. TS9 5JZ, UK. Erişim: http://www.intelligensys.co.uk/ARG/extras/in vitro.pdf

Tan C., Değim İ.T. (2012) Development of sustained release formulation of an antithrombotic drug and application of fuzzy logic. *Pharm. Dev. Technol*. ***17***, 2, 242-250.

Golla S., Neely B.J., Whitebay E., Madihally S., Robinson R. L., Gasem K. A.M. (2012) Virtual design of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery. *Chem. Biol. Drug Des*. ***79***, 4, 478-87.

Barmpalexis P., Kachrimanis K., Georgaralis E. (2011) Solid dispersion in the development of a nimodipine floating tablet formulation and genetic programming. *Eurpean Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. ***77***, 1, 122-131.

Türkoğlu M., Aydın I., Murray M., Sakr A. (1999) Modeling of roller compaction process using neural networks and genetic algorithms. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. ***48,***3,239-245.

WerMin T., Zhang M. (2005) A Genetic algorithm-based area coverage approach for controlled drug delivery using microrobots. *Nanomedicine:Nanotechnology, Biology and Medicine*. ***1,*** 1, 91-100.

Arkos M.J., Ortiz M.C., Villahoz B., Sarabia L.A. (1997) Genetic algorithm-based wavelenghts selection in multicomponent spectrometric determinations by PLS: Application on indometacin and acemethacin mixture. *Analytica Chimica Acta*. ***339***,3, 63-77.

Yamashita F., Wanchana S., Hashida M. (2002) Quantitative structure/property releationship analysis of CaCO-2 permeability using a genetic algorithm-based partial least squares method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. ***91***,10,2230-2239.

Ghaffari A., Abdollahi H., Khoshayand M.R., Bozchalooi I.S., Dadgar A., Rafiee-Tehrani M. (2006) Performance comparison of neural network training algorithmsin modeling of bimodal drug delivery. *Int.J.Pharmaceutics*. ***327***, 126-138.

Köksal, G., Batmaz, İ. ve Testik, M.C. (2011). A review of data mining applications for quality improvement in manufacturing industry. *Expert Systems with Application,* **38,** 13448-13467.

Alpaydın E. (2000) Zeki veri madenciliği: Ham veriden altın bilgiye ulaşma yöntemleri. *Bilişim 2000 Eğitim Semineri*. Boğaziçi Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, İstanbul.

Coşkun A. (2006) Genetik algoritma kullanılarak kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayılarının ve molekül yapılarının bulunması. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Achanta A.S., Kowalski J. G., Rhodes C.T. (1995) Artificial neural networks: Implications for pharmaceutical sciences. *Drug Dev. Ind. Pharm*. ***21***, 119-155.

Ajaz S.H. Ph.D. (2005) Introduction to Topic I. QbD approach for quality control and assurance of dissolution rate. ACPS Meeting. Deputy Director, Office of Pharmaceutical Science, CDER, FDA.

Bakeev K. (2005) Process Analytical Technology (PAT). Blackwell Publishing Ltd. UK.

Colbourn E. ve Lindberg N.O. (2004) Use of artificial neural networks, genetic algorithms experiences from a tablet formulation. *Pharm. Tech.Eur*. ***16,*** 35-39.

Verma, S., Lan, Y., Gokhale, R. & Burgess, D.J. (2009). Quality by design approach to understand the process of nanosuspension preparation. *International Journal of Pharmaceutics,* **377:** 185-198.

Sanchez-Lafuente, C., Faucci, M.T., Fernandez-Arevalo, M., Alvarez-Fuentes, J., Rabasco, A.M. & Mura, P. (2002). Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers. *International Journal of Pharmaceutics,* **234:** 213-221

Hamed, E. & Sakr, A. (2001). Application of multiple response optimization technique to extended release formulations design. *Journal of Controlled Release*, **73:** 329-338.

Lin C.C. ve Metters A.T. (2006) Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews.* ***58***, 1379-1408.

Lubrizol. (2011) Controlled release tablets and capsules. *Pharmaceutical Bulletin 30*, 4-7.

Ertaş S. Ö. ve Kayalı A. (2005) Analitik yöntem geçerliliğine genel bir bakış. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*. ***34***, 1, 41-57.

Hoffman A. S. (2008) The origions and evaluation of controlled drug delivery systems**.** *J. Controlled Release*. ***132,*** 3, 153-63.

FMC Biopolymer, Avicel for Solid Dosage Forms. Erişim: http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicelforsoliddoseforms.aspx

Peters H.J.W. (2009) Lactose for direct compression. Special Report. Chemical Weekly. December 22. 197-198.

Dhopeshwarkar V. ve Zatz J.L. (1993) Evaluation of xanthan gum in the preparation of sustained release matriks tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm*. ***19***, 999-1017.

Aksu B., Matas De M., Cevher E., Özsoy Y., Güneri T., York P. (2012) Quality by design approach for tablet formulations containing spray coated ramipril by using artificial intelligence techniques. *International Journal of Drug Delivery*. ***4*****,** 59-69.

Aksu B., Paradkar A., Matas De M., Özgen Ö., Güneri T., York P. (2012) Quality by design approach: Application of artificial intelligence techniques of tablets manufactured by direct compression. *AAPS PharmSci Tech*. ***13,*** 4, 1138-1146.

Draft guidance on Quetiapine Fumarate (Recommended July 2008, Revised July 2009)

Aksu B., Paradkar A., Matas De M., Özgen Ö., Güneri T., York P. (2013) A quality by design approach using artificial intelligence techniques to control the critical quality attributes of ramipril tablets manufactured by wet granulation. *Pharm. Dev. Technol*. 18, ***1***, 236-245.

Mughal M.A., Iqbal Z., Neau S.H. (2011) Guar gum, xanthan ghum and HPMC can define release of Propranolol Hydrochloride. *AAPS PharmSci Tech*. ***12***, 1, 77-87.

Deshmukh V.N., Singh S.P., Sakarkar D.M. (2009) Formulation and evaluation of sustained release metoprolol succinate tablet using hidrofilic gums as release modifiers. *Int.Journal of Pharm. Tech. Research*. ***1***, 2, 159-163.

Dhar V., Stein R. (1997) Intelligent decision support methods the science of knowledge work, Prentice-Hall. Inc., USA.

Fu, X.C., Wang, G.P., Liang, W.Q. & Chow, M.S.S. (2004). Prediction of drug release from HPMC matrices: effect of physicochemical properties of drug and polymer concentration. *Journal of Controlled Release,* **95:** 209-216.

Soppela I.,Airaksinen S., Hatana J., Raikkönen H., Antakainen O., Yliruusi J., Sandler N. (2011) Rapid particle size measurement using 3D surface imaging. *AAPS Pharm Sci Tech*. ***12***, 2, 476-484.

Körner A., Piculell L., Iselau F., Wittgren B., Larsson A. (2009) Influence of different polymer types on the overall release mechanism in hydrophilic matrix tablets. *Molecules*, ***14***, 2699-2716.

Mandal, U., Gowda, V., Ghosh, A., Bose, A., Bhaumik, U., Chatterjee, B. & Pal, T.K. (2008). Optimization of metformin HCl 500 mg sustained release matrix tablets using artificial neural network (ann) based on multilayer perceptrons (mlp) model. *Chem. Pharm. Bull.,* **56(2):** 150-155.

Völgyi G., Baka E., Box K.J., Comer E.A., Takacs-Novak K. (2010) Study pH-dependent solubility of organic bases. Revisit of Henderson-Hasselbalch releationship. *Analytica Chimica Acta*, ***673***, 40-46.

Pasha M.K., Velrajan G., Balasubramaniam V., Dayakar B., Shivakumar B. (2013) Formulation and evaluation of extended release matrix tablets of Quetiapine fumarate tablets. *International Journal of Pharmacy*, ***3***, 1, 14-19.

Green, J.M. (1996) A practical guide to analytical method validation, *Anal.Chem. News & Features*, May 1, 305A/309A.

Lang J.R, Bolton S. (1991) A comprehensive method validation strategy for bioanalytical applications in the pharmaceutical industry — 1. Experimental considerations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,* ***9***, Issue 5, Pages 357–361.

International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Validation of Analytical Procedures: Text an Methodology Q2(R1) 2005.

Ağabeyoğlu, İ. (2006) Biyofarmasötik. İçinde: F. Acartürk ve ark. (Ed), *Modern Farmasötik Teknoloji*. Türk eczacılar birliği eczacılık akademisi yayını: 407-457.

Bulut P., İlaç Endüstrisinde Patent uygulamaları ile Türkiye'deki Mevcut Durum Üzerinde Araştırmalar. Danışman Prof.Dr.A.Atilla Hıncal. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Doktora tezi, 1998.

Galipoğlu M., Alzheimer Tedavisine Yönelik Bazı İlaçların Transdermal Formülasyon Patentlerinin İncelenmesi ve Ar-Ge Açısından Değerlendirilmesi. Danışman Doç Dr. Sevgi Güngör. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Yüksek Lisans Tezi, 2010

TPE (2008). *TPE 2008 Yılı Faaliyet Raporu*. Ankara: Türk Patent Enstitüsü. Erişim tarihi 21.04.2010, Erişim: http://www.turkpatent.gov.tr.

Çaylı H., İlaç Endüstrisinde Fikri Mülkiyet Hakları, Paragon, Ankara 2009.

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmeceuticals for Human Use. Q9. Quality Risk Management Guideline (9 November 2005).

FORMLAR

PATENT HAKKI İZNİ

TELİF HAKKI İZNİ

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Esher	**Soyadı**	Özçelik
Doğ.Yeri	Ankara	**Doğ.Tar.**	21.06.1968
Uyruğu	TC	**TCKim No**	29056796712
Email	esher2008&hotmail.com	**Tel**	0532 5208806

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora		
Yük.Lis.	Hacettepe Üniversitesi, Ecz. Fak. Farm.Tek.ABD	1993
Lisans	Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	1989
Lise	Yenilevent Lisesi, İstanbul	1985

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Eczacı	SGK	2004-Halen
2.	Eczacı	Serbest	1990-1999
3.	Eczacı	Türk Eczacıları Birliği	1989-1990

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	İyi	Orta	İyi	51	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
MS Office	İyi

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Sinemaya gitmek, kitap okumak, başka ülke ve bölgelere gezi yapmak.