T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

3D BASKILAMA TEKNİĞİ İLE İLAÇ FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASINA YÖNELİK ÇALIŞMALAR

HAZAL EZGİ GÜLTEKİN

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

ŞUBAT 2020


GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

3D BASKILAMA TEKNİĞİ İLE İLAÇ FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASINA YÖNELİK ÇALIŞMALAR

Hazal Ezgi GÜLTEKİN

DOKTORA TEZİ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ŞUBAT 2020

Hazal Ezgi GÜLTEKİN tarafından hazırlanan "3D BASKILAMA TEKNİĞİ İLE İLAÇ FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASINA YÖNELİK ÇALIŞMALAR" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Füsun ACARTÜRK
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Başkan : Prof. Dr. Figen TIRNAKSIZ
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~ .....

Üye : Prof. Dr. Sibel BOZDAĞ PEHLİVAN
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~ .....

Üye : Prof. Dr. Sevgi TAKKA
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~ .....

Üye : Prof. Dr. Zelihagül DEĞİM
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Biruni Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~ .....

Üye : Prof. Dr. Canan HASÇİÇEK
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~ .....

Tez Savunma Tarihi: 18/02/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Hazal Ezgi GÜLTEKİN

18/02/2020



3D BASKILAMA TEKNİĞİ İLE İLAÇ FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASINA YÖNELİK ÇALIŞMALAR

(Doktora Tezi)

Hazal Ezgi GÜLTEKİN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şubat 2020

ÖZET

Bu tezin amacı eriyik birikim modelleme (EBM)-üç boyutlu baskılama tekniğini kullanarak pramipeksol içeren hızlı ve uzatılmış salım yapan tablet formülasyonları hazırlamak ve bu tabletlerin in vitro-in vivo özelliklerini değerlendirmektir. Çalışmalarda kullanılan polimerler ile pramipeksol arasındaki geçimlilik değerlendirilmiş, işleme uygun polimerler ile formülasyonlar hazırlanmıştır. Hızlı ve uzatılmış salım yapan filamentler sıcak eriyik ekstrüksiyon (SEE) yöntemiyle hazırlanmış, bu filamentleri kullanarak EBM tekniğiyle tabletler basılmıştır. Hazırlanan filament ve tabletlerde yapılan in vitro karakterizasyon çalışmaları SEE ve EBM işlemlerinin tekrarlanabilirliğini göstermiştir. Eudragit EPO:POLYOX N80 polimerlerini 70:30 (%a/a) oranında ve Eudragit RSPO:POLYOX N80:Eudragit RL100 polimerlerini 60:30:10 (%a/a) oranında içeren formülasyonlar sırasıyla hızlı ve uzatılmış salım yapan optimum formülasyonlar olarak belirlenmiştir. Optimum formülasyonlar pramipeksolün farklı dozlarıyla da hazırlanmış, SEE-EBM tekniğinin farklı dozlar için tekrarlanabilirliği ve kişiye özgü dozlamaya uygunluğu gösterilmiştir. Hızlı salım yapan optimum formülasyonda fiziksel değişiklikler (dolgu, kalınlık ve şekil) yapılmış, tabletlerden ilaç salım hızı arttırılmıştır. Hızlı salım yapan optimum formülasyonda in vitro çözünme hızına etki eden parametreler deney tasarımı ile değerlendirilmiştir. Tablet formülasyonlarının içerdiği polimerlerin tipi ve oranlarının, ve tabletlerde yapılan fiziksel değişikliklerin tabletlerin in vitro çözünme hızı profiline etkileri elde edilen yüzey-cevap grafikleriyle doğrulanmıştır. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonu 25°C/%60 bağıl nem (BN) koşullarında 12 ay ve 40°C/%75 BN koşullarında 6 ay boyunca stabilitesini korumuştur. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonun salım kinetiğinin modellemesi yapılmış ve Weibull kinetik modeliyle uyumlu bulunmuştur. Optimum uzatılmış salım yapan tablet ve ticari tabletlerin (aynı dozda) sıçanlara oral uygulanmasından sonra 24 saatlik plazma profilleri elde edilmiş, farmakokinetik parametreleri hesaplanmış ve aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bilim Kodu : 1020
Anahtar Kelimeler : Üç boyutlu baskılama, eriyik birikim modelleme, sıcak eriyik ekstrüksiyon, tablet, farmakokinetik
Sayfa Adedi : 298
Danışman : Prof. Dr. Füsun ACARTÜRK

STUDIES ON THE PREPARATION OF DRUG FORMULATIONS WITH 3D PRINTING TECHNIQUE

(Ph. D. Thesis)

Hazal Ezgi GÜLTEKİN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

February 2020

ABSTRACT

The aims of this thesis were to prepare tablets with immediate and extended release profiles containing pramipexole using fused deposition modeling (FDM)-three dimensional printing technique and to evaluate the in vitro-in vivo properties of these tablets. The compatibility between the polymers used and pramipexole was evaluated and formulations were prepared with polymers suitable for the process. Immediate and extended release filaments were prepared by hot melt extrusion (HME) method and using these filaments, the tablets were printed by FDM technique. In vitro characterization studies in the prepared filaments and tablets showed the reproducibility of HME and FDM processes. The formulations containing Eudragit EPO:POLYOX N80 polymers at the ratio of 70:30 (w/w%) and Eudragit RSPO:POLYOX N80:Eudragit RL100 at the ratio of 60:30:10 (w/w%) were determined as the optimum immediate and extended release formulations, respectively. Optimum formulations were also prepared with different doses of pramipexole and reproducibility of the HME-FDM technique for different doses and its suitability for personalized dosing were shown. Physical changes (infill, thickness and shape) were made on the optimum immediate release formulation, and drug release rate from tablets was increased. The parameters affecting the in vitro dissolution in the optimum immediate release formulation were evaluated with Design of Experiment (DoE). The effects of the type and ratio of the polymers contained in the tablet formulations, and the physical changes in the tablets on the in vitro dissolution profile of the tablets were confirmed by the obtained surface-response graphics. The optimum immediate release tablet formulation was found to be stable for 6 months at 25°C/60% relative humidity (RH) conditions and 12 months at 40°C/75% RH conditions. Release kinetics modeling of the optimum extended release formulation was performed and fitted to Weibull kinetic model. After oral administration of the optimum extended-release tablets and the commercial tablets (in the same dose) to the rats, 24-hour plasma profiles were obtained, pharmacokinetic parameters were calculated and no significant difference was found between them ($p > 0,05$).

Science Code : 1020
Key Words : Three dimensional printing, fused deposition modeling, hot melt extrusion, tablet, pharmacokinetic
Page Number : 298
Supervisor : Prof. Dr. Füsun ACARTÜRK

TEŞEKKÜR

Doktora ders ve tez dönemimde beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan ve bana güvenen; bilgisini ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Füsun Acartürk'e, doktora ders döneminde bilgi ve tecrübeleriyle tez döneminde ise ilgi ve destekleriyle yanımda olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Nevin Çelebi'ye, Sayın Prof. Dr. Sevgi Takka'ya, Sayın Prof. Dr. Figen Tırnaksız'a ve Sayın Doç. Dr. Zeynep Şafak Teksin'e, üzerimde emeği büyük olan Sayın Prof. Dr. Zelihagül Değim'e, Sayın Prof. Dr. Tuncer Değim'e, doktora çalışmalarım boyunca her daim gerek bilgi gerekse tecrübe anlamında destek olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Serdar Tort'a, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Fatmanur Tuğcu Demiröz'e, desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Tuba İnceçayır'a, Sayın Doç. Dr. Sibel İlbasmış Tamer'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Başaran Mutlu Ağardan'a, tez izleme komitemde yer alıp bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Sibel Bozdağ Pehlivan'a 'Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi', biricik dostum ve oda arkadaşım Arş. Gör. Gamze Rüzgar Özemre'ye, canım arkadaşım Dr. Ecz. Ayşe Nur Oktay'a, birlikte çalışmaktan hep mutlu olduğum ve yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Esra Kodan Akça, Dr. Ecz. Sıla Gülbağ Pınar, Ecz. Ayşegül Yıldız, Ecz. Altuğ Kara ve tüm bölüm arkadaşlarıma, bölüm sekreterimiz Fatma Çelik'e, FTIR analizlerinde desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Tijen Önkol'a, yine FTIR çalışmalarımda yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Zeynel Seferoğlu'ya 'Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi' in vivo çalışmalarımda emeği büyük olan Sayın Doç. Dr. Ayşe Demirel'e, HPLC analizlerimde teknik konularda destek olan Sayın Öğr. Gör. Ayhan İbrahim Aysal'a, doktora tezimi '217S456' nolu '3D Baskılama Tekniği İle İlaç Formülasyonlarının Hazırlanmasına Yönelik Çalışmalar' isimli 1005 projesi kapsamında destekleyerek gerçekleşmesini sağlayan ve aynı zamanda 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı kapsamında (2014/2) burs almamı sağlayarak doktora eğitimimi destekleyen TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım. Son olarak en iyi şekilde yetişmemi sağlayıp beni bugünlere getiren; maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım annem Şengül Gültekin ve biricik babam Erdal Gültekin'e, bu zorlu doktora sürecini adeta benimle birlikte yaşayarak en büyük desteği veren ve her daim yanımda olan canım kardeşim Elif Gültekin'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ xv

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xviii

RESİMLERİN LİSTESİ xxiv

SİMGELER VE KISALTMALAR xxviii

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Üç Boyutlu Baskılama ve Eczacılıktaki Kullanımı 5

2.1.1. Üç boyutlu baskılama yönteminin avantajları 5

2.1.2. Üç boyutlu baskılamanın basamakları 8

2.1.3. Temel üç boyutlu baskılama teknolojileri 9

2.1.4. Eriyik birikim modelleme (EBM) 11

2.1.5. Eriyik birikim modelleme-üç boyutlu baskılama tekniğinin avantajları 14

2.1.6. Eriyik birikim modelleme-üç boyutlu baskılama tekniğinin sınırlamaları 15

2.1.7. Eriyik birikim modellemede kullanılan filamentlerin hazırlanması 16

2.1.8. Eriyik birikim modelleme ile 3 boyutlu katı dozaj şekillerinin hazırlanması 17

2.1.9. Eriyik birikim modelleme-üç boyutlu baskılama tekniğinin eczacılıktaki kullanım alanları ve bu teknikle elde edilen dozaj şekilleri 31

2.2. Parkinson Hastalığı 36

2.2.1. Parkinson hastalığının oral tedavisindeki yaklaşımlar 37

Sayfa

2.2.2. Pramipeksol 39

2.3. Tez Çalışmasında Yer Alan Polimerler ve Kullanım Amaçları 45

2.4. Tez Çalışmasının Yenilikçi Yönü 47

2.4.1. Konuyla ilgili patent/faydalı model/tescilli ürün ve yayınların taranması 48

3. GEREÇ VE YÖNTEM 51

3.1. Kullanılan Cihaz ve Sarf Malzemeler 51

3.1.1. Kullanılan cihazlar 51

3.1.2. Kullanılan sarf malzemeler 52

3.1.3. İn vitro ve in vivo deneylerde kullanılan çözeltiler 53

3.2. Etkin Madde ve Polimerlerin Karakterizasyon Çalışmaları 54

3.2.1. Etkin maddenin partikül büyüklüğünün analizi 54

3.2.2. Pramipeksolün miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonu 54

3.2.3. Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) analizleri 58

3.2.4. X-ışını kırınım (XRD) analizi 59

3.2.5. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FTIR-ATR) analizi 59

3.2.6. Viskozite Ölçümleri 60

3.3. Hızlı Salım Yapan Formülasyonların Hazırlanması 62

3.3.1. İlaç yüklü filamentlerin hazırlanması 62

3.3.2. Filament karakterizasyon çalışmaları 67

3.3.3. İlaç yüklü üç boyutlu tabletlerin hazırlanması 71

3.3.4. Elde edilen üç boyutlu tabletlerin karakterizasyon çalışmaları 74

3.3.5. Hızlı salım yapan filament ve tabletlerde DSC analizlerinin yapılması 77

3.3.6. Hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunun XRD analizi 78

Sayfa

3.3.7. Hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizlerinin yapılması 78

3.3.8. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesi ve yapılan değişiklikler 78

3.3.9. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun farklı dozlarının hazırlanması 80

3.3.10. Hızlı salım yapan formülasyonların salım profiline etki eden parametrelerin deney tasarımı (DoE) metodu ile değerlendirilmesi ... 81

3.3.11. Stabilite çalışmaları 82

3.4. Uzatılmış Salım Yapan Formülasyonların Hazırlanması 83

3.4.1. İlaç yüklü filamentlerin hazırlanması 83

3.4.2. Filament karakterizasyon çalışmaları 89

3.4.3. İlaç yüklü üç boyutlu tabletlerin hazırlanması 90

3.4.4. Elde edilen üç boyutlu tabletlerin karakterizasyon çalışmaları 91

3.4.5. Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesi ve bu formülasyonun farklı dozlarının hazırlanması 93

3.4.6. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun salım kinetik modelinin tayin edilmesi 94

3.4.7. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun DSC analizi 95

3.4.8. Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunun XRD analizi 95

3.4.9. Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizlerinin yapılması 96

3.4.10. Stabilite çalışmaları 96

3.5. İn Vivo Çalışmalar 96

3.5.1. İn vivo çalışmalarda kullanılan hayvanlar 96

3.5.2. Deneyin yapılışı 97

3.5.3. Plazmada pramipeksol miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonu 101

3.5.4. Farmakokinetik parametrelerin hesaplanması 105

Sayfa

3.5.5. Ticari tablet ile üç boyutlu tablet formülasyonunun biyoeşdeğerliklerinin tayini 106

3.6. İstatistiksel Değerlendirme 106

4. BULGULAR 107

4.1. Etkin Madde ve Polimerlerin Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular ... 107

4.1.1. Etkin maddenin partikül büyüklüğünün analizine ait bulgular 107

4.1.2. Pramipeksolün miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonuna ait bulgular 108

4.1.3. Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) analizlerinden elde edilen bulgular 116

4.1.4. X-ışını kırınım (XRD) analizi bulguları 121

4.1.5. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FTIR-ATR) analizi bulguları 124

4.1.6. Viskozite ölçümlerinden elde edilen bulgular 129

4.2. Hızlı Salım Yapan Formülasyonların Hazırlanmasından Elde Edilen Bulgular 134

4.2.1. Filamentlerin hazırlanmasından elde edilen bulgular 134

4.2.2. Filament karakterizasyon çalışmalarından elde edilen bulgular 137

4.2.3. İlaç yüklü üç boyutlu tabletlerin hazırlanmasına ait bulgular 142

4.2.4. Elde edilen üç boyutlu tabletlerin karakterizasyon çalışmalarına ait bulgular 144

4.2.5. Hızlı salım yapan filament ve tabletlerde DSC analizlerinin yapılmasına ait bulgular 151

4.2.6. Hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunun XRD analizine ait bulgular 152

4.2.7. Hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizlerinin yapılmasına ait bulgular 153

4.2.8. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesi ve yapılan fiziksel değişikliklere ait bulgular 155

4.2.9. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun farklı dozlarının hazırlanmasına ait bulgular 160

Sayfa

4.2.10. Hızlı salım yapan formülasyonların salım profiline etki eden parametrelerin deney tasarımı metodu ile değerlendirilmesinden elde edilen bulgular 163

4.2.11. Stabilite Çalışmalarından Elde Edilen Bulgular 168

4.3. Uzatılmış Salım Yapan Tablet Formülasyonlarının Hazırlanmasından Elde Edilen Bulgular 175

4.3.1. İlaç yüklü filamentlerin hazırlanmasına ait bulgular 175

4.3.2. Filament karakterizasyon çalışmalarına ait bulgular 177

4.3.3. İlaç yüklü üç boyutlu tabletlerin hazırlanmasına ait bulgular 179

4.3.4. Elde edilen üç boyutlu tabletlerin karakterizasyon çalışmalarına ait bulgular 184

4.3.5. Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesi ve bu formülasyonun farklı dozlarının hazırlanmasına ait bulgular .. 192

4.3.6. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun salım kinetik modelinin tayin edilmesine ait bulgular 196

4.3.7. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun DSC analizine ait bulgular 200

4.3.8. Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunun XRD analizine ait bulgular 201

4.3.9. Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizlerinin yapılmasına ait bulgular.. 202

4.4. İn Vivo Çalışmalara Ait Bulgular 204

4.4.1. Plazmada pramipeksol miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonuna ait bulgular 204

4.4.2. İn vivo deneylere ait bulgular 208

4.4.3. Farmakokinetik parametrelerin hesaplanmasına ait bulgular 210

4.4.4. Ticari tablet ile üç boyutlu tablet formülasyonunun biyoeşdeğerliklerinin tayinine ait bulgular..... 211

5. TARTIŞMA 213

5.1. Etkin Madde ve Polimerlerin Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulguların Değerlendirilmesi..... 213

Sayfa

5.1.1. Etkin maddenin partikül büyüklüğünün analizinden elde edilen bulguların değerlendirilmesi 213

5.1.2. Pramipeksolün miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonundan elde edilen bulguların değerlendirilmesi 214

5.1.3. Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) analizlerine ait bulguların değerlendirilmesi 215

5.1.4. X-ışını kırınım (XRD) analizine ait bulguların değerlendirilmesi 216

5.1.5. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FT-IR) analizi bulguların değerlendirilmesi 217

5.1.6. Viskozite ölçümlerine ait bulguların değerlendirilmesi 221

5.2. Hızlı Salım Yapan Formülasyonların Hazırlanmasına Ait Bulguların Değerlendirilmesi 224

5.2.1. Filamentlerin hazırlanmasına ait bulguların değerlendirilmesi 224

5.2.2. Filament karakterizasyon çalışmalarına ait bulguların değerlendirilmesi 226

5.2.3. İlaç yüklü üç boyutlu tabletlerin hazırlanmasına ait bulguların değerlendirilmesi 229

5.2.4. Elde edilen üç boyutlu tabletlerin karakterizasyon çalışmalarına ait bulguların değerlendirilmesi 230

5.2.5. Hızlı salım yapan filament ve tabletlerde DSC analizlerinin yapılmasına ait bulguların değerlendirilmesi 234

5.2.6. Hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunun XRD analizine ait bulguların değerlendirilmesi 235

5.2.7. Hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizlerinin yapılmasına ait bulguların değerlendirilmesi 236

5.2.8. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesi ve yapılan fiziksel değişikliklere ait bulguların değerlendirilmesi 237

5.2.9. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun farklı dozlarının hazırlanmasına ait bulguların değerlendirilmesi 240

5.2.10. Hızlı salım yapan formülasyonların salım profiline etki eden parametrelerin deney tasarımı metodu ile değerlendirilmesinden elde edilen bulguların değerlendirilmesi 241

5.2.11. Stabilite çalışmalarından elde edilen bulguların değerlendirilmesi .. 243

Sayfa

5.3. Uzatılmış Salım Yapan Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması 245

5.3.1. İlaç yüklü filamentlerin hazırlanmasına ait bulguların değerlendirilmesi 245

5.3.2. Filament karakterizasyon çalışmalarına ait bulguların değerlendirilmesi 246

5.3.3. İlaç yüklü üç boyutlu tabletlerin hazırlanmasına ait bulguların değerlendirilmesi 249

5.3.4. Elde edilen üç boyutlu tabletlerin karakterizasyon çalışmalarına ait bulguların değerlendirilmesi 249

5.3.5. Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesi ve bu formülasyonun farklı dozlarının hazırlanmasına ait bulguların değerlendirilmesi 253

5.3.6. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun salım kinetiği modelinin tayin edilmesine ait bulguların değerlendirilmesi 254

5.3.7. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun DSC analizine ait bulguların değerlendirilmesi 256

5.3.8. Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunun XRD analizine ait bulguların değerlendirilmesi 257

5.3.9. Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizlerinin yapılmasına ait bulguların değerlendirilmesi 259

5.4. İn Vivo Çalışmalara Ait Bulguların Değerlendirilmesi 260

5.4.1. Plazmada pramipeksol miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonuna ait bulguların değerlendirilmesi 260

5.4.2. İn vivo deneylere ait bulguların değerlendirilmesi 264

5.4.3. Farmakokinetik parametrelerin hesaplanmasına ait bulguların değerlendirilmesi 264

5.4.4. Ticari tablet ile üç boyutlu tablet formülasyonunun biyoeşdeğerliklerinin tayinine ait bulguların değerlendirilmesi 266

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 267

KAYNAKLAR 271

EKLER 293

EK-1. ETİK KURUL ONAYI 294

Sayfa

ÖZGEÇMİŞ 296

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 2.1. EBM-3 boyutlu baskılamanın avantajları 15

Çizelge 2.2. SEE işlemine etki eden parametreler 20

Çizelge 2.3. EBM 3 boyutlu baskılama tekniğiyle hazırlanan diğer dozaj şekilleri 35

Çizelge 2.4. Pramipeksol dihidroklorür monohidratın fizikokimyasal özellikleri..... 40

Çizelge 2.5. Pramipeksol dihidroklorür monohidratın farmakokinetiği 41

Çizelge 2.6. Pramipeksolün biyolojik örneklerdeki analiz yöntemleri 44

Çizelge 3.1. Önformülasyon çalışmaları-hızlı salım yapan filamentler..... 64

Çizelge 3.2. Hızlı salım yapan filament fomülasyonlarının içeriği ve çalışılan işlem sıcaklığı 67

Çizelge 3.3. Her bir hızlı salım yapan tablet formülasyonu için üç boyutlu yazıcının işlem parametreleri 74

Çizelge 3.4. Hızlı salım yapan tabletlerde in vitro çözünme hızı deney koşulları 77

Çizelge 3.5. Farklı dozda pramipeksol dihidroklorür monohidrat içeren hızlı salım yapan tablet formülasyonları 81

Çizelge 3.6. Özel tasarımda kullanılan faktörler ve seviyeleri..... 82

Çizelge 3.7. Box-Behnken tasarımında kullanılan faktörler ve seviyeleri..... 82

Çizelge 3.8. Önformülasyon çalışmaları-uzatılmış salım yapan filamentler 85

Çizelge 3.9. Uzatılmış salım yapan filament fomülasyonlarının içeriği ve çalışılan işlem sıcaklıkları 88

Çizelge 3.10. Her bir uzatılmış salım yapan tablet formülasyonu için 3D yazıcının işlem parametreleri 91

Çizelge 3.11. Uzatılmış salım yapan tabletlerde in vitro çözünme hızı deney koşulları 92

Çizelge 3.12. Farklı dozda pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan tablet formülasyonları 94

Çizelge 3.13. Çalışmada kinetik modellemede kullanılan matematiksel modeller ve bu modellere ait eşitlikler 95

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 3.14. İn vivo çalışmalarda uygulanan formülasyonların uygulama yolu, dozu ve örnek alma aralıkları 100

Çizelge 3.15. Pramipeksolün plazmadan analizinde kullanılan HPLC yönteminin koşulları 101

Çizelge 4.1. Pramipeksolün pH 1,2 tampon çözelti içindeki deney içi kesinlik bulguları 111

Çizelge 4.2. Pramipeksolün pH 6,8 tampon çözelti içindeki deney içi kesinlik bulguları 111

Çizelge 4.3. Pramipeksolün pH 1,2 tampon çözelti içindeki deneyler arası kesinlik bulguları 112

Çizelge 4.4. Pramipeksolün pH 6,8 tampon çözelti içindeki deneyler arası kesinlik bulguları 112

Çizelge 4.5. Pramipeksolün pH 1,2 tampon çözeltideki doğruluk ve geri elde (%) bulguları 113

Çizelge 4.6. Pramipeksolün pH 6,8 tampon çözeltideki doğruluk ve geri elde (%) bulguları 113

Çizelge 4.7. Pramipeksolün her iki tampon çözeltideki duyarlılık ve saptama sınırı bulguları 115

Çizelge 4.8. Hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılan polimer ve polimer kombinasyonlarının sıcak eriyik ekstrüksiyon (SEE) işlem sıcaklığındaki farklı hızlarda viskozite ölçüm sonuçları 130

Çizelge 4.9. Hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılan polimer ve polimer kombinasyonlarının eriyik birikim modelleme (EBM) işlem sıcaklığındaki farklı hızlarda viskozite ölçüm sonuçları 131

Çizelge 4.10. Uzatılmış salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılan polimer ve polimer kombinasyonlarının sıcak eriyik ekstrüksiyon (SEE) işlem sıcaklığındaki viskozite ölçüm sonuçları 132

Çizelge 4.11. Uzatılmış salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılan polimer ve polimer kombinasyonlarının eriyik birikim modelleme (EBM) işlem sıcaklığındaki viskozite ölçüm sonuçları 133

Çizelge 4.12. Hızlı salım yapan filament önformülasyon bulguları 134

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 4.13. Filamentlere ait etkin madde miktar tayini, filament kalınlığı, mekanik özellikler bulguları (HF1-HF6) 138

Çizelge 4.14. Hızlı salım yapan tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerine ait bulgular 145

Çizelge 4.15. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun fiziksel özellikleri 155

Çizelge 4.16. Pramipeksolün farklı dozlarıyla hazırlanan hızlı salım yapan tablet formülasyonları ve bu formülasyonların karakterizasyon çalışmalarından elde edilen bulgular 162

Çizelge 4.17. Deney tasarımına ait istatistiksel analiz bulguları……167

Çizelge 4.18. Hızlandırılmış stabilite test koşullarında test edilen tabletlerin karakterizasyon bulguları 170

Çizelge 4.19. Uzun süreli stabilite test koşullarında test edilen tabletlerin karakterizasyon bulguları 173

Çizelge 4.20. Uzatılmış salım yapan filament önformülasyon bulguları 175

Çizelge 4.21. Filamentlere ait etkin madde miktar tayini, filament kalınlığı, mekanik özellikler bulguları (UF1-UF12) 178

Çizelge 4.22. Uzatılmış salım yapan tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerine ait bulgular 185

Çizelge 4.23. Uzatılmış salım yapan üç boyutlu tablet formülasyonlarına ait f1 ve f2 bulguları 193

Çizelge 4.24. Pramipeksolün farklı dozlarıyla hazırlanan uzatılmış salım yapan tablet formülasyonları ve bu formülasyonların karakterizasyon çalışmalarından elde edilen bulgular 194

Çizelge 4.25. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun salım kinetiğinin modellenmesi için hesaplanan parametreler 197

Çizelge 4.26. Pramipeksolün plazmadaki geri elde sonuçları 206

Çizelge 4.27. Pramipeksolün plazmada miktar tayini için kullanılan HPLC yönteminin deney içi kesinlik bulguları 206

Çizelge 4.28. Pramipeksolün plazmada miktar tayini için kullanılan HPLC yönteminin deneyler arası kesinlik bulguları 207

Çizelge 4.29. Sıçanlara in vivo uygulanan formülasyonlara ait farmakokinetik bulgular 211

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. EBM tipi bir 3 boyutlu yazıcının bölümleri 13

Şekil 2.2. Üç boyutlu dozaj şekillerinin hazırlanmasında EBM işlem basamakları 17

Şekil 2.3. Hazır olarak alınan filamentlere ilaç yükleme 18

Şekil 2.4. SEE'de kullanılan tek veya ikiz vidalı ekstrüderler 21

Şekil 2.5. SEE-EBM işlem özeti 27

Şekil 2.6. Parkinson hastalığının oral tedavisindeki yaklaşımların şematik gösterimi 38

Şekil 2.7. Pramipeksol 40

Şekil 2.8. EBM-3 boyutlu baskılama üzerine yapılan yayınların çalışma alanlarına göre dağılım grafiği 49

Şekil 2.9. EBM-3 boyutlu baskılama üzerine eczacılık alanında yapılan çalışmaların yıllara göre dağılımı 49

Şekil 3.1. Formülasyon geliştirme-işlem özeti 61

Şekil 3.2. Basılacak olan 3D tabletlerin istenilen şekil ve boyutlarda tasarımı 72

Şekil 3.3. Plazmada pramipeksol miktar tayininde kullanılan örneklerin hazırlanması 102

Şekil 3.4. HPLC analiz yönteminde örneklerin örnek hazırlama sürecindeki stabilite denetiminin yapılışı 105

Şekil 4.1. Pramipeksolün partikül büyüklüğü dağılım grafiği 107

Şekil 4.2. Pramipeksolün pH 1,2 tampon çözelti içerisindeki 200-400 nm arası dalga boyu taraması 108

Şekil 4.3. Pramipeksolün pH 6,8 tampon içerisindeki 200-400 nm arası dalga boyu taraması 109

Şekil 4.4. Pramipeksolün pH 1,2 tampon çözelti içinde UV-Vis spektrofotometrik yöntemle elde edilen kalibrasyon grafiği 110

Şekil 4.5. Pramipeksolün pH 6,8 tampon çözelti içinde UV-Vis spektrofotometrik yöntemle elde edilen kalibrasyon grafiği 110

Şekil 4.6. Kullanılan analiz yönteminin pH 1,2 tampon çözeltideki seçiciliği 114

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.7. Kullanılan analiz yönteminin pH 6,8 tampon çözeltideki seçiciliği 114

Şekil 4.8. Pramipeksolün pH 1,2 tampon çözeltideki stabilite sonuçları 115

Şekil 4.9. Pramipeksolün pH 6,8 tampon çözeltideki stabilite sonuçları 116

Şekil 4.10. Pramipeksolün DSC termogramı 117

Şekil 4.11. Pramipeksol, Eudragit EPO ve pramipeksol:Eudragit EPO (1:1) fiziksel karışımının karşılaştırmalı DSC termogramı 117

Şekil 4.12. Pramipeksol, POLYOX N10 ve pramipeksol:POLYOX N10 (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı 118

Şekil 4.13. Pramipeksol, POLYOX N80 ve pramipeksol:POLYOX N80 (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı 118

Şekil 4.14. Pramipeksol, Eudragit RLPO ve pramipeksol:Eudragit RLPO (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı 119

Şekil 4.15. Pramipeksol, Eudragit RSPO ve pramipeksol:Eudragit RSPO (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı 119

Şekil 4.16. Pramipeksol, Eudragit RL100 ve pramipeksol:Eudragit RL100 (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı 120

Şekil 4.17. Pramipeksol, Eudragit RS100 ve pramipeksol:Eudragit RS100 (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı 120

Şekil 4.18. Pramipeksole ait XRD difraktogramı 121

Şekil 4.19. POLYOX N80 polimerine ait XRD difraktogramı 121

Şekil 4.20. Eudragit EPO polimerine ait XRD difraktogramı 122

Şekil 4.21. Eudragit RLPO polimerine ait XRD difraktogramı 122

Şekil 4.22. Eudragit RSPO polimerine ait XRD difraktogramı 123

Şekil 4.23. Eudragit RL100 polimerine ait XRD difraktogramı 123

Şekil 4.24. Eudragit RS100 polimerine ait XRD difraktogramı 124

Şekil 4.25. Pramipeksol dihidroklorür monohidrata ait FT-IR spektrumu 124

Şekil 4.26. Eudragit EPO polimerine ait FT-IR spektrumu 125

Şekil 4.27. POLYOX N80 polimerine ait FT-IR spektrumu 125

Şekil 4.28. Eudragit RSPO polimerine ait FT-IR spektrumu 126

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.29. Eudragit RL100 polimerine ait FT-IR spektrumu 126

Şekil 4.30. Pramipeksol, Eudragit EPO ve pramipeksol:Eudragit EPO (1:1) fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumları 127

Şekil 4.31. Pramipeksol, POLYOX N80 ve pramipeksol:POLYOX N80 (1:1) fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumları 127

Şekil 4.32. Pramipeksol, Eudragit RSPO ve pramipeksol:Eudragit RSPO (1:1) fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumları 128

Şekil 4.33. Pramipeksol, Eudragit RL100 ve pramipeksol:Eudragit RL100 (1:1) fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumları 128

Şekil 4.34. Hazırlanan hızlı salım yapan filament formülasyonlarının dağılma süreleri 142

Şekil 4.35. Hazırlanan hızlı salım yapan tablet formülasyonlarının dağılma süreleri 149

Şekil 4.36. HT1 ve HT2 formülasyonlarına ait in vitro çözünme hızı grafikleri 149

Şekil 4.37. HT3 ve HT4 formülasyonlarına ait in vitro çözünme hızı grafikleri 150

Şekil 4.38. HT5 ve HT6 formülasyonlarına ait in vitro çözünme hızı grafikleri 150

Şekil 4.39. Hazırlanan hızlı salım yapan tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili 151

Şekil 4.40. Hazırlanan hızlı salım yapan filament ve tabletlere ait DSC termogramları 152

Şekil 4.41. Hızlı salım yapan optimum filament ve tablete ait karşılaştırmalı XRD spektrumu 153

Şekil 4.42. Pramipeksol, formülasyonlarda yer alan polimerler, pramipeksol ile polimerlerin 1:1 oranındaki fiziksel karışımı, HF6 filament ve HT6 tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı FT-IR spektrumları 154

Şekil 4.43. Farklı dolgu %'lerine sahip tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili grafiği 156

Şekil 4.44. Farklı kalınlıklara sahip tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili grafiği..... 157

Şekil 4.45. Elips tablet formülasyonu ile HT6 formülasyonunun in vitro çözünme hızı profillerinin karşılaştırılması 158

Şekil 4.46. Tek delikli tablet formülasyonu ile HT6 formülasyonunun in vitro çözünme hızı profillerinin karşılaştırılması 158

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.47. İki delikli tablet formülasyonu ile HT6 formülasyonunun in vitro çözünme hızı profillerinin karşılaştırılması 159

Şekil 4.48. Farklı şekillerdeki tabletlerin karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı grafiği 159

Şekil 4.49. Pramipeksolün piyasada bulunan hızlı salım yapan tabletlerinin iki farklı dozuna ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili 160

Şekil 4.50. Pramipeksolün farklı dozlarını içeren hızlı salım yapan 3 boyutlu tabletlere ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı grafiği 163

Şekil 4.51. Hızlı salım yapan formülasyonların ilaç salım profiline POLYOX molekül ağırlığı ve formülasyondaki Eudragit EPO oranının etkisini gösteren kontur grafiği 164

Şekil 4.52. Hızlı salım yapan formülasyonların ilaç salım profiline POLYOX molekül ağırlığı ve formülasyondaki Eudragit EPO oranının etkisini gösteren yüzey-cevap grafiği 164

Şekil 4.53. Farklı POLYOX N80 oranlarında, kalınlık ve dolgunun ilaç salım profiline etkisini gösteren yüzey-cevap grafikleri, POLYOX N80 oranı %30 (a), %40 (b) ve %50 (c) 165

Şekil 4.54. Farklı kalınlık değerlerinde, POLYOX N80 oranı ve dolgunun in vitro ilaç salım profiline etkisini gösteren yüzey-cevap grafikleri, Tablet kalınlığı 1 mm (a); 1,5 mm (b) ve 2 mm (c) 166

Şekil 4.55. Farklı dolgu yüzdelerinde, POLYOX N80 oranı ve tablet kalınlığının in vitro ilaç salım profiline etkisini gösteren yüzey-cevap grafikleri, Dolgu % 50 (a); %75 (b) ve %100 (c) 167

Şekil 4.56. Hızlandırılmış stabilite çalışmalarından elde in vitro çözünme hızı profillerinin karşılaştırması 171

Şekil 4.57. Uzun süreli stabilite çalışmalarından elde in vitro çözünme hızı profillerinin karşılaştırması 174

Şekil 4.58. Stabilite testlerinin her bir zaman noktasında hesaplanan f2 bulguları 175

Şekil 4.59. 0,375 mg ve 0,75 mg pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan ticari tabletlere ait in vitro çözünme hızı profilleri 188

Şekil 4.60. 1,5 mg ve 3 mg pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan ticari tabletlere ait in vitro çözünme hızı profilleri 188

Şekil 4.61. 4,5 mg pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan ticari tabletlere ait in vitro çözünme hızı profili 188

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.62. Pramipeksolün piyasada bulunan uzatılmış salım yapan tabletlerinin tüm dozlarına ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili 189

Şekil 4.63. UT1 ve UT2 tablet formülasyonlarına ait ticari tabletle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri 190

Şekil 4.64. UT3 ve UT4 tablet formülasyonlarına ait ticari tabletle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri 190

Şekil 4.65. UT5 ve UT6 tablet formülasyonlarına ait ticari tabletle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri 190

Şekil 4.66. UT7 ve UT8 tablet formülasyonlarına ait ticari tabletle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri 191

Şekil 4.67. UT9 ve UT10 tablet formülasyonlarına ait ticari tabletle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri 191

Şekil 4.68. UT11 ve UT12 tablet formülasyonlarına ait ticari tabletle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri 191

Şekil 4.69. Uzatılmış salım yapan tüm üç boyutlu tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili 192

Şekil 4.70. Pramipeksolün uzatılmış salım yapan farklı tablet dozlarını içeren 3D tabletlere ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı grafiği 195

Şekil 4.71. 0,375 ve 0,75 mg dozdaki 3D tabletlerin aynı dozdaki ticari tabletlerle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri 196

Şekil 4.72. 1,5 ve 3 mg dozdaki 3D tabletlerin aynı dozdaki ticari tabletlerle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri 196

Şekil 4.73. UT8 tablet formülasyonunun 0. derece salım kinetik modeliyle eşleştirilmesi 197

Şekil 4.74. UT8 tablet formülasyonunun 1. derece salım kinetik modeliyle eşleştirilmesi 198

Şekil 4.75. UT8 tablet formülasyonunun Higuchi salım kinetik modeliyle eşleştirilmesi 198

Şekil 4.76. UT8 tablet formülasyonunun Korsmeyer-Peppas salım kinetik modeliyle eşleştirilmesi 199

Şekil 4.77. UT8 tablet formülasyonunun Hixson-Crowell salım kinetik modeliyle eşleştirilmesi 199

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.78. UT8 tablet formülasyonunun Weibull salım kinetik modeliyle eşleştirilmesi 200

Şekil 4.79. Uzatılmış salım yapan optimum filament (UF8) ve tablet formülasyonuna (UT8) ait karşılaştırmalı DSC termogramı 201

Şekil 4.80. UT8 ve UF8'e ait karşılaştırmalı XRD difraktogramı 202

Şekil 4.81. Pramipeksol, polimerler, pramipeksol ile polimerlerin 1:1 oranındaki fiziksel karışımları, UF8 filament ve UT8 tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı FT-IR spektrumları 203

Şekil 4.82. Pramipeksol içermeyen plazmanın HPLC analiz sonucu..... 204

Şekil 4.83. Plazmada pramipeksol piki (2 µg/mL)..... 204

Şekil 4.84. Kalibrasyon derişim aralığındaki tüm derişimlere ait HPLC pikleri 205

Şekil 4.85. Pramipeksolün plazmada HPLC yöntemiyle elde edilen kalibrasyon grafiği 205

Şekil 4.86. Kullanılan HPLC yönteminin plazmadaki seçiciliği 207

Şekil 4.87. HPLC örneklerinin stabilite bulguları 208

Şekil 4.88. Subkütan enjeksiyon çözeltisi (1,5 mg/kg), 3D tablet formülasyonu (3 mg/kg) ve ticari tablet formülasyonuna (3 mg/kg) ait plazma profilleri 209

Şekil 4.89. Subkütan enjeksiyon çözeltisi (1,5 mg/kg), 3D tablet formülasyonu (3 mg/kg) ve ticari tablet formülasyonuna (3 mg/kg) ait karşılaştırmalı plazma profilleri 209

Şekil 4.90. 3D tablet formülasyonu (3 mg/kg) ve ticari tablet formülasyonuna (3 mg/kg) ait karşılaştırmalı plazma profilleri..... 210

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 2.1. SEE işlemiyle elde edilen filamentlere ait fotoğraflar 23

Resim 2.2. SEE işlemiyle elde edilmiş filamentlere ait SEM görüntüleri 25

Resim 2.3. Üç boyutlu baskılama için bilgisayarda yapılan tasarım örnekleri 26

Resim 2.4. EBM-3 boyutlu baskılama ile elde edilen katı dozaj şekillerine ait fotoğraflar 28

Resim 2.5. EBM-3 boyutlu baskılama ile elde edilen dozaj şekillerine ait SEM görüntüleri 30

Resim 3.1. Çalışmalarda kullanılan DSC analiz cihazı 59

Resim 3.2. Toz karışımların erimiş haldeki viskozitelerinin ölçümünde kullanılan viskozite ölçüm cihazı 61

Resim 3.3. Tozların karıştırılmasında kullanılan turbula karıştırıcı 62

Resim 3.4. Hızlı salım yapan filamentlerin hazırlanmasında kullanılan tek vidalı ekstrüder 63

Resim 3.5. Çalışmalarda kullanılan dijital mikrometre 68

Resim 3.6. Hazırlanan filament formülasyonlarının mekanik özelliklerinin Tekstür analiz cihazı ile incelenmesi; Test öncesi (A), Test sonrası (B) 69

Resim 3.7. Çalışmalarda kullanılan taramalı elektron mikroskobu 70

Resim 3.8. Dağılma testi cihazı 71

Resim 3.9. Çalışmalarda kullanılan EBM tipi üç boyutlu yazıcı 73

Resim 3.10. USP tip 2 (palet) aparatı 77

Resim 3.11. Tabletlerde yapılan şekil değişikliklerinin tasarımı 80

Resim 3.12. Stabilite kabinlerine cam flakonlar içerisinde kaldırılan hızlı salım yapan tablet formülasyonları 83

Resim 3.13. Uzatılmış salım yapan filamentlerin hazırlanmasında kullanılan filament ekstrüder cihaz 84

Resim 3.14. Basılacak uzatılmış salım tabletlerin bilgisayar ortamında tasarımı 90

Resim 3.15. USP tip 1 (sepet) aparatı 93

Resim **Sayfa**

Resim 3.16. İn vivo deneylerde kullanılan erkek Wistar sıçanları 97

Resim 3.17. İn vivo deneylerde kullanılan sıçanların muhafaza edildiği ortam 97

Resim 3.18. Sıçanlara subkütan enjekiyon çözeltisinin uygulanması 98

Resim 3.19. Sıçanlara tablet formülasyonlarının oral gavaj yoluyla uygulanması 99

Resim 3.20. Sıçanların kuyruk veninden kan alınması 100

Resim 4.1. Elde edilen hızlı salım yapan filament formülasyonlarının fotoğrafları 136

Resim 4.2. HF1 filamente ait sırasıyla yan yüzey (250x büyütme) ve ara-kesit yüzey (100x büyütme) görüntüleri 139

Resim 4.3. HF2 filamente ait sırasıyla yan yüzey (250x büyütme) ve ara-kesit yüzey (100x büyütme) görüntüleri 139

Resim 4.4. HF3 filamente ait sırasıyla yan yüzey (250x büyütme) ve ara-kesit yüzey (100x büyütme) görüntüleri 140

Resim 4.5. HF4 filamente ait sırasıyla yan yüzey (250x büyütme) ve ara-kesit yüzey (100x büyütme) görüntüleri 140

Resim 4.6. HF5 filamente ait sırasıyla yan yüzey (250x büyütme) ve ara-kesit yüzey (100x büyütme) görüntüleri 141

Resim 4.7. HF6 filamente ait sırasıyla yan yüzey (250x büyütme) ve ara-kesit yüzey (100x büyütme) görüntüleri 141

Resim 4.8. HT1 tablet formülasyonuna ait fotoğraflar 142

Resim 4.9. HT2 tablet formülasyonuna ait fotoğraflar 143

Resim 4.10. HT3 tablet formülasyonuna ait fotoğraflar 143

Resim 4.11. HT4 tablet formülasyonuna ait fotoğraflar 143

Resim 4.12. HT5 tablet formülasyonuna ait fotoğraflar 144

Resim 4.13. HT6 tablet formülasyonuna ait fotoğraflar 144

Resim 4.14. HT1 formülasyonuna ait tablet üst yüzey (A) ve yan yüzey (B) görüntüleri (sırasıyla 250x, 100x mikroskop büyütmesi) 146

Resim 4.15. HT2 formülasyonuna ait tablet üst yüzey (A) ve yan yüzey (B) görüntüleri (sırasıyla 250x, 100x mikroskop büyütmesi) 146

Resim **Sayfa**

Resim 4.16. HT3 formülasyonuna ait tablet üst yüzey (A) ve yan yüzey (B) görüntüleri (sırasıyla 250x, 100x mikroskop büyütmesi)..... 147

Resim 4.17. HT4 formülasyonuna ait tablet üst yüzey (A) ve yan yüzey (B) görüntüleri (sırasıyla 250x, 100x mikroskop büyütmesi)..... 147

Resim 4.18. HT5 formülasyonuna ait tablet üst yüzey (A) ve yan yüzey (B) görüntüleri (sırasıyla 250x, 100x mikroskop büyütmesi)..... 148

Resim 4.19. HT6 formülasyonuna ait tablet üst yüzey (A) ve yan yüzey (B) görüntüleri (sırasıyla 250x, 100x mikroskop büyütmesi)..... 148

Resim 4.20. Hızlı salım yapan 3D tabletlerin stabilite testlerinin başlangıcında çekilen fotoğrafı 168

Resim 4.21. Hızlı salım yapan 3 boyutlu tabletlerin hızlandırılmış stabilite testlerinin 3. ayında çekilen fotoğrafı 169

Resim 4.22. Hızlı salım yapan 3 boyutlu tabletlerin hızlandırılmış stabilite testlerinin 6. ayında çekilen fotoğrafı 169

Resim 4.23. Hızlı salım yapan 3 boyutlu tabletlerin yan yüzeylerinin hızlandırılmış stabilite testlerinde çekilmiş SEM görüntüleri (250x mikroskop büyütmesi) 170

Resim 4.24. Hızlı salım yapan 3 boyutlu tabletlerin uzun süreli stabilite testlerinin 6. ayında çekilen fotoğrafı 172

Resim 4.25. Hızlı salım 3 boyutlu tabletlerin uzun süreli stabilite testlerinin 12. ayında çekilen fotoğrafı 172

Resim 4.26. Hızlı salım 3D tabletlerin yan yüzeylerinin uzun süreli stabilite testlerinde çekilmiş SEM görüntüleri (250x büyütme)..... 173

Resim 4.27. Elde edilen uzatılmış salım yapan filament formülasyonlarının fotoğrafları 177

Resim 4.28. UF3, UF6 ve UF8 filamentlerinin yan yüzey SEM görüntüleri (100x büyütme) 179

Resim 4.29. UT1 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları 180

Resim 4.30. UT2 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları 180

Resim 4.31. UT3 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları 180

Resim **Sayfa**

Resim 4.32. UT4 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları 181

Resim 4.33. UT5 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları 181

Resim 4.34. UT6 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları 181

Resim 4.35. UT7 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları 182

Resim 4.36. UT8 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları 182

Resim 4.37. UT9 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları 182

Resim 4.38. UT10 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları 183

Resim 4.39. UT11 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları 183

Resim 4.40. UT12 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları 183

Resim 4.41. UT3 tabletlerin yan yüzey SEM görüntüleri-100x mikroskop büyütmesi (A), 250x mikroskop büyütmesi (B) 186

Resim 4.42. UT6 tabletlerin yan yüzey SEM görüntüleri-100x mikroskop büyütmesi (A), 250x mikroskop büyütmesi (B) 187

Resim 4.43. UT8 tabletlerin yan yüzey SEM görüntüleri-100x mikroskop büyütmesi (A), 250x mikroskop büyütmesi (B) 187

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
λ_{maks}	Maksimum absorbans dalga boyu
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
µm	Mikrometre
a/a	Ağırlık/ağırlık
cm	Santimetre
C_{maks}	Maksimum plazma derişimi
dk	Dakika
f1	Fark faktörü
f2	Benzerlik faktörü
g	Gram
kDA	Kilodalton
kg	Kilogram
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mW	Miliwatt
N	Newton
ng	Nanogram
nm	Nanometre
Pa.s	Pascal-saniye
$t_{1/2}$	Yarı ömür
t_{maks}	Maksimum plazma derişimine ulaşma süresi

Kısaltmalar	Açıklamalar
3D	3 Dimensional (Üç boyutlu)
ABS	Akrilonitril bütadien stiren
AIC	Akaike information criterion (Akaike bilgi kriteri)
AUC	Area under curve (Eğri altında kalan alan)
BS	Bağıl sapma
DSC	Differential scanning calorimetry
EBM	Eriyik birikim modelleme
FT-IR	Fourier transform infrared spektrometresi
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
İv	İntravenöz
MRT	Mean residence time (Ortalama kalış süresi)
MSC	Model Selection Criterion (Model seçme kriteri)
ORT	Ortalama
PEO	Poli(etilen oksit)
PPD	Pramipeksol dihidroklorür monohidrat
Sc	Subcutaneous (Subkütan)
SEE	Sıcak eriyik ekstrüksiyon
SEM	Scanning electron microscope
SS	Standart sapma
USP	United States Pharmacopeia (Amerikan farmakopesi)
UV	Ultraviyole
Vis	Visible (Görünür)
XRD	X-ray diffractometer (X-ışını kırınım difraktometresi)

1. GİRİŞ

Üç boyutlu baskılama, ardışık tabakaların üst üste biriktirilmesiyle üç boyutlu nesnelerin üretilmesini sağlayan yeni bir üretim teknolojisidir. Bu teknoloji, kimya; optik ve robotik teknolojilerinin ortak bir sonucudur. Üç boyutlu baskılama bilgisayar kontrolü altında otomatik olarak yürütülür ve hem zaman hem de maliyet açısından kazanç sağlar. Bu sayede birçok alanda (otomotiv, havacılık, uzay vb.) kullanımındaki gelişmeler son yıllarda hızla artmaktadır. Sağlık sektörü ve özellikle eczacılık alanı da bu gelişmelerin yansıdığı önemli alanlardandır. Üç boyutlu baskılamanın eczacılık alanında kullanımında sağladığı en önemli avantaj kişiye özgü doz ve şekil özelliklerine sahip dozaj formlarının hazırlanmasına olanak sağlamasıdır. İşlem sırasında doğrudan bilgisayardan elde edilen tasarım verilerinden yararlanılır.

Üç boyutlu baskılamanın birçok farklı çeşidi bulunmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılan ve maliyet açısından avantajlı olanlardan biri ise eriyik birikim modelleme (EBM) yöntemidir. Yöntem, önceden hazırlanan polimerik yapılı bir filamentin üç boyutlu yazıcının yüksek sıcaklıktaki başlık kısmından geçerek yarı katı hale gelmesi ve bu erimiş haldeki filamentin bilgisayar tasarımlarına uygun bir şekilde basılarak istenen nesnelerin elde edilmesi esasına dayanır. EBM tekniğinde yazıcı hammaddesi olarak filamentler kullanılır. Bu filamentlerin elde edilmesinde sıcak eriyik ekstrüksiyon (SEE) yönteminden yararlanılır. SEE yöntemi etkin madde, termoplastik özellikli polimer ve diğer yardımcı maddelerin (plastifiyan maddeler, antioksidanlar, vs.) homojen bir şekilde karıştırılırak yumuşak bir karışım meydana getirmek üzere polimerik materyallerin camsı geçiş sıcaklıklarının (Tg) üstünde işlem görmesidir.

Parkinson hastalığı, ilerleyici ve tedavisi güç nörodejeneratif bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Pramipeksol, Parkinson hastalığının semptomatik tedavisinde kullanılan bir etkin maddedir. Piyasada farklı dozlarda hem günde 3-4 kez kullanıma uygun hızlı salım yapan, hem de günde bir kez kullanıma uygun uzatılmış salım yapan oral tablet formülasyonları bulunmaktadır. Bireylerin farklı anatomik yapısı ve yaş-cinsiyet-genetik gibi faktörlere bağlı olarak tedavide ilaçların farklı dozlarına gereksinim duyulması gibi durumlar ‘kişiye özgü tedavi’ kavramını ortaya

çıkarmıştır. Parkinson hastalığının tedavisinde kişiye özgü tedavi kavramı oldukça önemlidir. Tedavide pramipeksolün dozu kademeli olarak arttırılır. Dolayısıyla hastaya özgü dozlama gerekir. Pramipeksol, hem kişiye özgü tedavi hedefine hem de EBM-üç boyutlu baskılama tekniğine uygun olması nedeniyle model madde olarak seçilmiştir. Bu yöntemle pramipeksol içeren hızlı veya uzatılmış salım yapan tablet formülasyonlarının hazırlanmasına yönelik herhangi bir patent veya çalışma bulunmamaktadır.

Pramipeksol, Parkinson tedavisinde düşük dozlarda kullanılmaktadır. Dozu düşük etkin maddeleri formüle etmek doz homojenliğini sağlayamama probleminden dolayı zordur. Bu tür etkin maddelerin formülasyonlarını geliştirmek için pahalı ve zaman alıcı yöntemler kullanılmaktadır. Çalışmamızda ekonomik ve pratik yeni bir yöntem kullanılarak düşük dozlarda kullanılan bu etkin maddenin katı dozaj şekillerinin geliştirilmesi planlanmıştır. Bu dozaj şekilleri geliştirilirken de konvansiyonel dozaj şekillerinden farklı olarak minimum sayıda yardımcı madde kullanılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda EBM-üç boyutlu baskılama yöntemiyle formülasyonların geliştirilmesiyle, ülkemiz sağlık sektörünün en önemli parçalarından biri olan eczacılığa ve eczacılığın bilimsel kolu olan farmasötik bilimlere yeni bir bakış açısı getirilmesi hedeflenmiştir. Üç boyutlu baskılamanın günümüzün majistral hazırlama teknolojisiyle robotik ve mühendislik teknolojilerinin bileşimi olan yeni bir teknoloji olduğu düşünülmektedir. Gelecekte üniversiteler, diğer ilgili devlet kurumları ve sanayinin de işbirliğiyle bu yeni teknolojiyle ilaç üretiminin daha geniş alanlara yayılacağı düşünülmektedir. Bu durum da hastanelerde, klinik araştırma merkezlerinde ve çeşitli sağlık kuruluşlarında hastanın ihtiyaç duyduğu zamanda, ihtiyaç duyduğu ilacı, ihtiyaç duyduğu doz ve dozaj şeklinde hızlı bir şekilde temin edebilmesinin önünü açacaktır. Böylece uzun, karmaşık ve büyük ölçekli üretim yöntemlerine gerek duyulmadan kişiye özgü tedavinin yapılabilmesi mümkün olacaktır.

Tezin amacı EBM-üç boyutlu baskılama tekniğini kullanarak ‘kişiye özgü dozlama’ hedefi doğrultusunda pramipeksolün farklı dozlarını içeren hızlı ve uzatılmış salım yapan tablet formülasyonlarının geliştirilmesi ve bu formülasyonların in vitro ve in

vivo değerlendirilmesinin yapılmasıdır. Farmasötik alanda EBM-üç boyutlu baskılama yönteminin kullanıldığı çalışmaların sayısı gittikçe artmaktadır. Ancak bunlar arasında EBM-üç boyutlu baskılama yöntemiyle hazırlanan dozaj şekillerinin deney hayvanlarına oral yoldan uygulanıp plazma profilinin elde edildiği çalışmaların sayısı sınırlıdır. Dolayısıyla tez çalışmamızda in vitro karakterizasyon çalışmalarının in vivo çalışmalarla desteklenmesiyle yeni bir model üretim yöntemi olan EBM-üç boyutlu baskılamanın konvansiyonel üretim yöntemleriyle karşılaştırılabilirliğinin hem in vitro hem de in vivo çalışmalarla gösterilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üç Boyutlu Baskılama ve Eczacılıktaki Kullanımı

Farmasötik ve tıbbi alanda yapılan çalışmalarda terapötik penceresi dar olan ilaçları formüle etme ihtiyacı ve hastaya özgü olarak çeşitli ilaç veya ilaç kombinasyonlarının eş zamanlı olarak üretilmek istenmesi yeni üretim yöntemlerinin geliştirilmesi fikrini ortaya çıkarmıştır. Özellikle hastaya özgü ilaçların geliştirilmesi, az sayıda dozaj şeklinin üretilmesini yani küçük ölçekli üretimi gerektirmektedir. Ancak mevcut ticari ürünler büyük ölçekli olarak üretilmektedir (Goyanes, Buanz, Basit ve Gaisford, 2014). Dolayısıyla tüm bu gereksinimler birtakım yeni ilaç üretim yöntemlerinin geliştirilmesinin önünü açmıştır. Üç boyutlu (3D) baskılama son zamanlarda eczacılık alanında oldukça dikkat çeken bir yöntem olmuştur. Ağustos 2015'te 3D baskılama ile üretilen ilk ilaç olan SPRITAM® FDA tarafından onaylanmıştır (Norman, Madurawe, Moore, Khan ve Khairuzzaman, 2017). Bu piyasa ürünü 3D baskılama teknolojilerinden katı üzerine damla birikimi esasına dayanan ZipDose® teknolojisiyle üretilmiştir (Voelker, 2015).

3D baskılama sanal ortamda tasarlanmış herhangi bir üç boyutlu nesnenin katı formda ardışık tabakalar halinde basılması işlemidir. 3D baskılama aynı zamanda hızlı prototipleme, katkılı üretim veya katı serbest-form teknolojisi olarak da bilinmektedir ve ilk defa Charles Hull tarafından tanımlanmıştır. Hull, steryolitografi patentini alarak 1986'da 'STL' dosya formatını geliştirmiştir. Bu dosya formatı bilgisayar yardımıyla hazırlanan tasarım verisinin 3 boyutlu baskılanabilir bir nesneye dönüştürülmesi açısından önem taşımaktadır (Gross, Erkal, Lockwood, Chen ve Spence, 2014).

2.1.1. Üç boyutlu baskılama yönteminin avantajları

Üç boyutlu baskılama yönteminin avantajları ve diğer ilaç üretim yöntemlerine göre üstünlükleri üç temel başlık altında sınıflandırılabilir:

Ürün kompleksliğinin artması

Günümüz ilaç üretim teknolojileriyle üretilen dozaj şekillerinde etkin ve yardımcı maddelerin homojen dağıldığı dozaj şekillerinin hazırlanması, karıştırma; doğrudan basım (Lakio ve diğerleri, 2016); film kaplama (Sakai, Hirai, Kimura, Iwao ve Itai, 2018) ve granülasyon (Grote ve Kleinebudde, 2018) gibi pek çok basamaktan oluşan işlemler ile kontrol edilmektedir. Oysa 3D baskılama teknolojilerinde dijital veya bilgisayar aracılı kontrol ön plana çıkmaktadır (Zidan ve diğerleri, 2019). Dolayısıyla farklı salım özelliklerine sahip dozaj şekillerini veya kombine ilaç ürünlerini geliştirirken ürünler üzerinde daha etkili değişiklikler yapmak (özellikle tasarım aşamasında) 3D baskılama yöntemleriyle daha kolaydır.

Bir dozaj şeklinin fiziksel yapısı ve tasarımı o dozaj şeklinin salım, dağılma süresi ve çözünme hızı gibi karakteristik özelliklerini etkilemektedir. 3 boyutlu baskılama ile ürün yapısında daha kolay değişiklikler yapılabileceğinden bu yöntem farklı farmasötik özelliklere sahip ilaç ürünlerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Üç boyutlu baskılama tekniğiyle yapılan çalışmalar ağırlıklı olarak modifiye salım yapan dozaj şekillerinin hazırlanmasına yönelik olsa da yeni gelişmeler sonucunda bu yöntemle hızlı salım yapan veya daha farklı salım profillerine sahip dozaj şekillerinin de hazırlanması mümkün hale gelmiştir. Bu dozaj şekillerine matriks tabletler, çözünmeyen-enterik kaplı rezervuar sistemler, kaplı tabletler, çift tabakalı tabletler ve ozmotik pompalar örnek gösterilebilir (Norman ve diğerleri, 2017).

İlaç-aygıt ve ilaç-biyolojik madde kombinasyon ürünleri en kompleks yapıya sahip ürünlerdir. Üretilecek olan ürünün yapısının bilgisayar aracılığıyla dijital ortamda kontrol edilebiliyor olması bu tür kompleks yapılı ürünlerin geliştirilmesini kolaylaştıracaktır. Örneğin bir çalışmada programlanabilir salım yapan biyomolekül içeren kapsül sistemleri 3 boyutlu baskılama tekniği ile geliştirilmiştir (M. K. Gupta ve diğerleri, 2015).

Talep üzerine üretim

Üç boyutlu baskılamanın talep üzerine üretim avantajı özelllikle halk sağlığı açısından önemlidir. Hastanın talebine bağlı olarak, sadece o hastaya özgü dozaj şekilleri 3 boyutlu baskılama ile üretilebilir. Ayrıca stabilitesi düşük olan ilaçlar da talep edildiği zaman 3 boyutlu yazıcılarla üretilip hızlıca tüketilebilir. Konvansiyonel ilaç üretim teknolojileri ekonomik ve büyük ölçekli üretime uygundurlar ancak bu yöntemler hem zaman alıcıdır hem de yüksek iş gücü gerektirirler. Ayrıca bu yöntemler büyük ölçekli üretime uygun olduklarından bu yöntemlerle farklı hasta gruplarına yönelik geniş bir doz yelpazesinde dozaj şekillerini hazırlamak oldukça zor ve maliyetlidir (Trenfield, Awad, Goyanes, Gaisford ve Basit, 2018). Oysa 3 boyutlu baskılama teknikleri bu alanda yenilik getirmiş olup talebe uygun olarak istenilen dozlarda etkin madde içeren dozaj şekillerinin geliştirilmesine olanak sağlar. Ayrıca 3 boyutlu baskılama teknolojisiyle piyasada az bulunan ve nadir görülen hastalıklarda hastanın ulaşma sıkıntısı bulunan yetim ilaçların üretilmesi de mümkündür. Bu tür ilaçların kullanıldığı hasta gruplarının küçük olması nedeniyle yetim ilaçlar hem hastalar hem de sağlık bakım sistemleri açısından ekonomik bir yüktür. Dolayısıyla 3D baskılama teknolojisiyle yetim ilaçların üretim maliyeti düşürülebilir (Awad, Trenfield, Goyanes, Gaisford ve Basit, 2018).

Kişiye özgü tedavi

Kişiye özgü tedavi daha iyi bir hasta bakımı yapabilmek için hastanın karakteristik özellikleri göz önünde bulundurularak her bireye spesifik bir tedavi uygulanmasıdır (Sigman, 2018). Konvansiyonel proseslerle kıyaslandığında 3D baskılama, kişiye özgü tedaviyi kolaylaştırmaktadır. Dijital bir tasarımı modifiye etmek, fiziksel bir ekipman geliştirmekten daha kolaydır. Ayrıca 3 boyutlu baskılama küçük ölçekli üretime de uygun olduğundan küçük, bireysel dozaj şekillerinin geliştirilmesine de olanak sağlamaktadır (Varan, Wickström, Sandler, Aktaş ve Bilensoy, 2017). 3 boyutlu baskılama teknolojilerinin eczacılık alanında kullanılmasındaki en önemli amaçlardan biri ‘kişiye özgü tedavi’ dir.

Kişiye özgü dozlama hastanın ağırlığına ve metabolizmasına bağlı olarak istenen miktarda ilaç içeren dozaj şekillerinin geliştirilmesini sağlamaktadır. Kişiye özgü

dozlama ile ilaç dozunun özellikle önemli olduğu hasta grubu olan çocuk hastalarda da dozlama doğruluğu garanti altına alınmış olur. Ayrıca dozaj şekilleri geliştirilirken hastanın anatomisi, ilaçların popülasyon düzeyindeki metabolizasyon değişikliği ve ilacın düşük dozlarda güçlü etki gösteren bir ilaç olup olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu açıdan da kişiye özgü dozlama önem kazanmaktadır (Norman ve diğerleri, 2017). Bunların dışında kişiye özgü implantlardan da bahsedilebilir. Bu implantlar 3 boyutlu baskılama yöntemiyle hastanın anatomik yapısına uygun olarak üretilir. Örneğin bir çalışmada 3 boyutlu yazıcı ile hastanın trakea-bronşiyal yapısına uygun implantlar geliştirilmiştir (Bracci, Maccaroni ve Cascinu, 2013). Hastaya özgü implantların geliştirilmesinde 3 boyutlu baskılama tekniklerinden özellikle eriyik birikim modellemenin kullanımı oldukça yaygındır (Qamar ve diğerleri, 2019).

2.1.2. Üç boyutlu baskılamanın basamakları

Üç boyutlu baskılama katı nesnelerin bilgisayar aracılı tasarım dosyalarına uygun olarak tabaka üzerine tabaka şeklinde (layer-by layer) üretilmesi teknolojisidir (Melocchi ve diğerleri, 2015). Farklı girdi materyalleri ve işlem prensiplerinden oluşan çok sayıda 3D baskılama yöntemi vardır. Ancak birçok 3D baskılama prosesi dijital tasarımlardan katı ürünlerin üretilmesinde benzer temel basamakları içermektedir (Edgar ve Tint, 2015; Goole ve Amighi, 2016). Bu basamaklar temel hatlarıyla aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

1- 3D baskıyla üretilecek olan nesnenin tasarlanması
2- Basım materyalinin üretilmesi
3- Basım aşaması
4- Basım sonrası işlemler

<u>3D Baskıyla Üretilecek Olan Nesnenin Tasarlanması</u>

Basılması planlanan nesne 3 boyutlu bir tasarım programında tasarlanır ve elde edilen tasarım steryolitografi (STL) dosya biçiminde kaydedilir. Daha sonra bu dosya 3 boyutlu yazıcının yazılımına aktarılır ve basılmaya hazır hale gelir (Sadia ve diğerleri, 2016).

Basım Materyalinin Üretilmesi

Üç boyutlu yazıcıda kullanılacak basım materyali yazıcının tipine yani basım mekanizmasına göre değişmektedir. Bu materyal basılabilir mürekkep (Zhang ve diğerleri, 2018), granül (Ben ve diğerleri, 2017), pat (Zidan ve diğerleri, 2019) veya filament (Geng ve diğerleri, 2019) şeklinde olabilir. Bunların dışında basım materyali olarak hidrojel veya viskoz doğal polimerler, fotopolimerize edilebilir resinler veya yapıştırıcı kaplı kağıt/metal/plastikler kullanılabilir (J. Liu ve diğerleri, 2019).

Basım Aşaması

Bu aşamada basım materyali 3 boyutlu yazıcıya aktarılır ve istenen nesne önceden yapılan tasarıma uygun olarak basılır (T. Liu ve diğerleri, 2019).

Basım Sonrası İşlemler

Üç boyutlu baskılama işlemi sonrasında elde edilen 3 boyutlu nesne üzerinde kurutma, sinterleme (ayrıştırma) ve cilalama gibi işlemlerin yapılması gerekebilir.

2.1.3. Temel üç boyutlu baskılama teknolojileri

Bilinen ve kullanılmakta olan farklı mekanizmalara sahip birçok 3 boyutlu baskılama teknolojisi vardır ve bu teknolojiler aşağıda genel olarak özetlenmiştir:

1. Bağlayıcı veya materyal püskürtme,
2. Toz yatağı kaynaşımı,
3. Fotopolimerizasyon,
4. Mürekkep püskürtmeli 3 boyutlu baskılama,
5. Ekstrüksiyon temelli 3 boyutlu baskılama

Bağlayıcı veya materyal püskürtme

Bu 3D baskılama teknolojisinde toz bir materyalin belirli bölgelerine sıvı bağlayıcı püskürtülür. Burada 100 μm'den küçük damlacıklar toz yatağı üzerinde birikir ve bu bağlayıcı birikimi işlemi sonrasında doymuş ve doymamış alanlara sahip toz yatağının yüzeyi bir ısı lambası aracılığıyla ısıtılır (Miyanaji, Momenzadeh ve Yang, 2018). Materyal püskürtmede, materyalin ilk katmanını yumuşatmak ve tek bir parça halinde materyali katılaştırmak amacıyla sıvı damlacıkları basım platformu üzerinde biriktirilir. Tüm materyal biriktirilip tek parça halinde bir nesne elde edildiğinde ise nesne platformdan alınır ve üzerindeki destek malzemesi nesneden uzaklaştırılır (Xin, Boutaous, Xin ve Siginer, 2017). Bu yöntemin en önemli avantajlarından biri tek bir makineye isteğe bağlı olarak çok sayıda baskı kafasının ilave edilebilmesidir (Zhang ve diğerleri, 2019).

Toz yatağı kaynaşımı

Toz yatağı kaynaşımı yeni ve modern bir 3 boyutlu baskılama teknolojisidir. Çok fazla uygulama alanı vardır. Bu teknolojide, lazer gibi bir termal kaynak kullanılarak toz partiküller arasında bir kaynaşma gerçekleştirilir. Bu kaynaşma aşamasından sonra yeni bir toz tabakası eklemek için bir rulo veya bıçak yardımıyla düzeltme yapılır (Xin ve diğerleri, 2017). Bu yöntemle işlem sonrası aşamalarına gerek duyulmadan tam yoğunluklu yapılar elde edilir ancak yöntem yüksek lazer enerjisi gerektirir (Arısoy, Criales ve Özel, 2019).

Fotopolimerizasyon

Bu teknoloji, ışığa duyarlı polimerleri bir lazer emisyonu veya ışık projeksiyonu yardımıyla seçici olarak polimerize etme esasına dayanır. Yöntemde ışığa duyarlı polimerlerin art arda tabakalar halinde polimerizasyonu ile gerçekleştirilen sertleştirme sonucunda istenen yapılar elde edilir. Bu sertleştirme işlemine fotopolimerizasyon denir. Mekanizması mürekkep püskürtmeli 3D baskılama teknolojisiyle benzerlik gösterir (Economidou, Lamprou ve Douroumis, 2018).

Mürekkep püskürtmeli üç boyutlu baskılama

Mürekkep püskürtmeli 3D baskılama, bir baskı başlığı tarafından kontrol edilen küçük damlaların ardışık birikimi sonrasında istenen yapının oluşturulmasını tanımlayan genel bir terimdir. Baskı başlığı bir termal veya piezoelektrik sistemi aracılığıyla damlacıkların devamlı birikimini sağlar (Varan, Şen, Sandler, Aktaş ve Bilensoy, 2019). Tipik bir mürekkep püskürtmeli sistem bağlayıcı materyal damlacıklarının bir toz yatağı üzerinde birikimiyle hareketli bir platform üzerinde seçici olarak katılaştırılmış bir tabaka oluşumunu sağlar. Her tabaka oluştuğunda platform alçalır ve yeni bir tabaka oluşturulur. Böylece ardışık tabakaların oluşumuyla tasarlanan nesne ortaya çıkar (Economidou ve diğerleri, 2018).

Ekstrüksiyon temelli üç boyutlu baskılama

Polimerik materyallerin ekstrüksiyonu esasına dayanan çok fazla 3 boyutlu baskılama teknolojisi vardır. Bunlar genel olarak 3 temel yöntem olarak sınıflandırılabilir. Birincisi; büyük alan katkılı üretim (Big Area Additive Manufacturing-BAAM)'dir. Bu yöntem yüksek sıcaklıktaki termoplastiklerin ve kompozitlerin 50 kg/saat' e kadar çıkabilen hızlarda 7,6 mm'lik bir başlık aracılığıyla biriktirilmesi esasına dayanır. İkincisi ise doğrudan yazım (Direct writing-DW)'dir. Bu yöntem polimerlerin 3 boyutlu basımında kullanılır. Yöntem, mekanik bir piston veya pnömatik basınç ile kontrol edilen şırınga benzeri kartuşlar yardımıyla özel viskoelastik materyallerin biriktirilmesi esasına dayanır. Üçüncü ve en yaygın kullanılan ekstrüksiyon temelli yöntem ise 1980'li yılların sonuna doğru Stratasys firması tarafından geliştirilen eriyik birikim modelleme-EBM (Fused Deposition Modeling-FDM^{TM})'dir. Tez çalışmamızda kullanılan 3 boyutlu baskılama yöntemi eriyik birikim modelleme olduğundan bu yöntem üzerinde ayrıntılı olarak durulacaktır (Duty ve diğerleri, 2018).

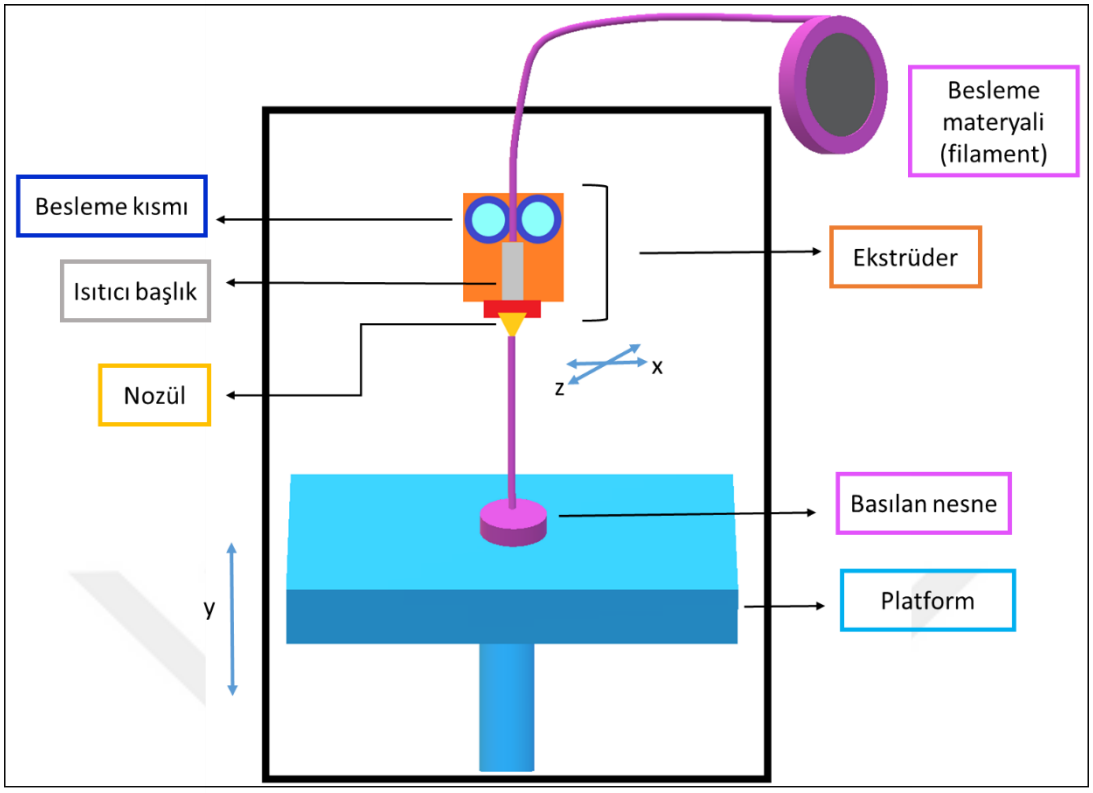
2.1.4. Eriyik birikim modelleme (EBM)

Eriyik birikim modelleme (EBM) teknolojisinde genellikle masa üstü tipi bir yazıcı kullanılır. EBM'de plastik veya mumsu bir materyal yarı katı bir materyal elde etmek üzere ısıtılmış bir başlıktan geçirilir daha sonra bu materyal bir platform üzerinde

katman-katman birikir ve istenilen katı nesne elde edilir. EBM'de en sık kullanılan besleme materyali filament formundadır. Bu filamentler genel olarak 1,7 mm kalınlığındadır ve termoplastik materyallerden oluşur. EBM'de daha çok filamentlerin kullanılması nedeniyle yöntem bazı kaynaklarda eriyik filament fabrikasyonu (Fused filament fabrication-FFF) olarak da geçmektedir. Filamentlerin yerine besleme materyali olarak plastik pelletler de tercih edilebilir (Duty ve diğerleri, 2018; Goyanes, Kobayashi, Martínez-Pacheco, Gaisford ve Basit, 2016b; Novakova-Marcincinova ve Kuric, 2012). EBM-3 boyutlu baskılama tekniğinde basım süresi basılacak nesnenin büyüklüğüne bağlıdır (N. Turner, Strong ve A. Gold, 2014).

Eriyik birikim modellemede 3 boyutlu yazıcının başlığı polimerik materyali erime derecesinin üzerinde ısıtır. Böylece yumuşayan polimerik materyal başlıktan kolaylıkla geçer ve platform üzerinde ilk tabakayı oluşturur. Daha sonra bu tabaka hızlı bir şekilde soğuyup sertleşir. İlk tabakanın oluşturulmasından sonra platform alçalır ve ilk tabakanın üzerinde art arda tabakaların birikmesiyle de istenilen nesne elde edilmiş olur (Goyanes ve diğerleri, 2016b; Novakova-Marcincinova ve Kuric, 2012).

Eriyik birikim modelleme tipi bir 3 boyutlu yazıcının farklı bölümleri vardır. Bu bölümler: Ekstrüder, hareketli platform, nozül, besleme kısmı ve ısıtıcı başlık kısımlarıdır. EBM tipi bir üç boyutlu yazıcının bölümleri Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. EBM tipi bir 3 boyutlu yazıcının bölümleri

Ekstrüder

Ekstrüder, EBM tipi bir 3 boyutlu yazıcının en önemli bölümlerinden biridir. Polimerik filamentin içinden geçerek eriyik hale geldiği bölüm ekstrüderdir. Ekstrüder X ve Z düzlemlerinde hareket ederek elde edilmek istenen nesneyi platform üzerine inşa eder (Dine ve Vosniakos, 2018; Kun, 2016). Besleme kısmı, nozül ve ısıtıcı başlık kısımları ektrüderde bulunur.

Besleme kısmı

Basım işleminde kullanılacak filamentlerin geçirildiği ekstrüderin başlangıç kısmıdır. İçerisinde itici silindirler bulunur. Bu silindirler yardımıyla besleme materyali olan filament ısıtıcı başlık ve nozüle doğru itilir (Pucci, Christophe, Sisti ve Connolly Jr, 2017).

Isıtıcı başlık

Ekstrüderin hemen altında bulunur. Yazıcının programında ayarlanan işlem sıcaklığı aslında ısıtıcı başlığın sıcaklığıdır. Filamentin işlem sıcaklığında eriyik hale gelmesini ve sonrasında da nozül kısmından geçmesini sağlar (Singh, Singh ve Boparai, 2018).

Nozül

Ekstrüderin en altında bulunan metal uç kısmıdır. Filament ekstrüdere girdikten sonra erimiş materyal 3 boyutlu nesneyi inşa etmek üzere nozülden dışarı çıkar (Heidari-Rarani, Rafiee-Afarani ve Zahedi, 2019). Oldukça önemli bir kısımdır. Çünkü tıkanması durumunda istenilen nesnenin elde edilmesinde problemler ortaya çıkabilir (Tlegenov, Hong ve Lu, 2018).

Platform

Eriyik birikim modelleme tipi bir 3 boyutlu yazıcının diğer bir önemli kısmıdır. Elde edilmek istenen nesne platform üzerine inşa edilir. Platform ekstrüderden farklı olarak sadece Y düzleminde hareket eder. Sıcaklığı yazıcının programında ayarlanır. Basım işlemi esnasında kontrol edilmesi gereken ekstrüder sıcaklığından sonraki en önemli parametre platform sıcaklığıdır. (Shirun Ding ve diğerleri, 2019; Minetola ve Galati, 2018)

2.1.5. Eriyik birikim modelleme-üç boyutlu baskılama tekniğinin avantajları

Eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılama yönteminin eczacılık açısından pek çok avantajı mevcuttur. Bu avantajlar Çizelge 2.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 2.1. EBM-3 boyutlu baskılamanın avantajları

EBM' nin sağladıkları	*Avantaj Kategorisi*
Parametreler yazıcının bağlı olduğu yazılımda değiştirilebilir ve oradan kontrol edilebilir.	-Artmış dozlama doğruluğu vardır.
İşlemde kullanılabilen hammaddeler çeşitlidir.	-İstenilen fizikofarmasötik özelliklere sahip ilaç ürünleri elde edilebilir.
İstenen dolgu yüzdesi ve şekildeki katı dozaj şekilleri elde edilebilir.	-İstenen salım özelliklerine sahip katı dozaj şekilleri elde edilebilir. -Kişiye özgü tedavi sağlar.
İşlem maliyeti oldukça düşüktür.	-Bu özelliği ile konvansiyonel ilaç üretim yöntemleriyle karşılaştırılabilir.
SEE işlemi sırasında filamentlere yüklenen etkin madde miktarı ayarlanabilir.	-Düşük veya yüksek dozlu dozaj şekilleri kolayca formüle edilebilir.
Farklı polimerler, polimer kombinasyonları ve plastifiyanları kullanarak çok çeşitli formülasyonlar elde edilebilir.	-Farklı tipte dozaj şekilleri hazırlanabilir (Örneğin; farklı salım profillerine sahip tabletler, çift tabakalı tabletler, implantlar)

2.1.6. Eriyik birikim modelleme-üç boyutlu baskılama tekniğinin sınırlamaları

Eriyik birikim modelleme tekniğinde genellikle yüksek sıcaklıklarda çalışılan basamaklar vardır. Hem filament hazırlama hem de tablet basım aşamaları yüksek sıcaklık gerektirir. Dolayısıyla bu yöntemde kullanılan etkin ve yardımcı maddelerin termal stabilitesi oldukça önemlidir. Özellikle etkin maddenin çalışma sıcaklığında dayanıklı olması gerekir (Moulton ve Wallace, 2014). Örneğin biyomoleküllerin kişiye özgü tedavide önemli bir yeri vardır. Ancak termal stabiliteleri düşük olduğundan EBM prosesiyle bu tür maddeleri formüle etmek oldukça zordur (Goole ve Amighi, 2016).

Eriyik birikim modelleme işleminde kullanılan basım materyelinin erimiş haldeki viskozitesinin basım sıcaklığında düşük olması istenir. Ancak uygun bir katı nesneyi elde edebilmek için basım materyalinin eridikten sonra basım tablası üzerinde hızlı bir şekilde katılaşması gerekir (Chua, Leong ve Lim, 2010).

Eriyik birikim modelleme işlemi çalışılan materyalin cinsine bağlı olarak her seferinde farklı baskı hızı ve basım sıcaklıklarında gerçekleştirilir. Dolayısıyla uygun basım hızı ve sıcaklığını ayarlayarak tutarlı bir basım prosesine ulaşmak zordur. Aynı zamanda EBM sırasındaki basım hızı düşük olduğundan tekrarlanabilir bir basım işlemi elde etmek için 3D yazıcının parametreleri iyi bir şekilde ayarlanmalı ve kontrol edilmelidir (Norman ve diğerleri, 2017).

2.1.7. Eriyik birikim modellemede kullanılan filamentlerin hazırlanması

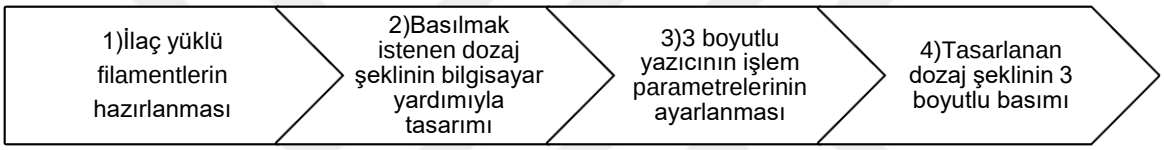
Eriyik birikim modellemede kullanılan filamentler pek çok polimer ile hazırlanabilir. Bu polimerler arasında en yaygın kullanılanlar akrilonitril bütadien stiren (ABS) (Yin, Lu, Fu, Huang ve Zheng, 2018), poli(laktik asit) (PLA) (Daver, Lee, Brandt ve Shanks, 2018), polipropilen (PP) (Carneiro, Silva ve Gomes, 2015), polikarbonat (PC) (Mohamed, Masood, Bhowmik, Nikzad ve Azadmanjiri, 2016) ve poli(eterimid) (PEI) (Zaldivar ve diğerleri, 2017) polimerleridir. Bu polimerlerden en yaygın kullanılan EBM materyali ise ABS'dir. Ancak ABS daha çok mühendislik alanında kullanılan bir polimerdir ve biyoparçalanabilir değildir (McCullough ve Yadavalli, 2013). Bu polimer ve bahsedilen diğer polimerlerin birçoğu farmasötik amaçlı kullanıma uygun değildir. EBM'de kullanılan ve farmasötik kullanıma uygun olan polimerler aşağıda listelenmiştir (Kempin ve diğerleri, 2017; G. Kollamaram ve diğerleri, 2018; Zheng ve Huang, 2016).

- Selüloz türevleri (Hidroksipropil metil selüloz –HPMC, hidroksipropil selüloz-HPC)
- Poli(kaprolakton) (PCL)
- Poli(laktik asit) (PLA)
- Poliglikolid (PLG)
- Poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA)
- Polivinil alkol (PVA)
- Metakrilat kopolimer türevleri (Eudragit® polimerleri)

- Polivinil pirolidon türevleri (Kollidon® polimerleri)
- Poli(etilen oksit) türevleri
- Etil selüloz (EC)
- Poli(etilen-vinil asetat) kopolimeri (PEVAc)
- Termoplastik poliüretanlar (TPU)

2.1.8. Eriyik birikim modelleme ile 3 boyutlu katı dozaj şekillerinin hazırlanması

Eriyik birikim modelleme ile 3 boyutlu dozaj şekillerinin hazırlanması için gerçekleştirilen işlem basamakları Şekil 2.2'de özetlenmiştir.



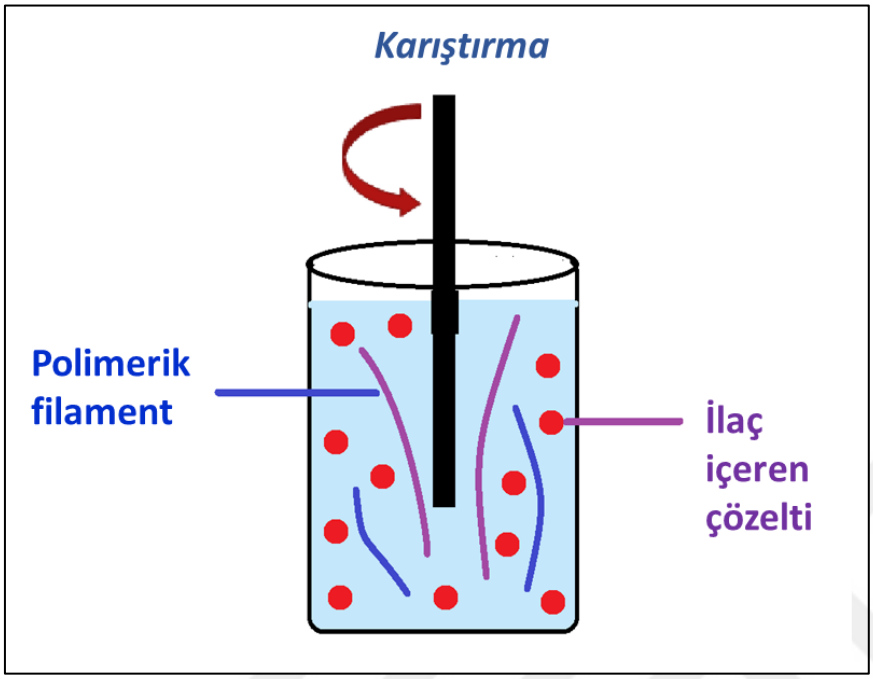
Şekil 2.2. Üç boyutlu dozaj şekillerinin hazırlanmasında EBM işlem basamakları

İlaç Yüklü Filamentlerin Hazırlanması

Eriyik birikim modelleme tipi bir yazıcıda yazıcı hammaddesi olarak filamentler kullanılır. EBM (FDM™) pazarlarında filament formunda çok fazla termoplastik özellikli basım materyali bulunmaktadır (Duty ve diğerleri, 2018). Bunlar arasında en yaygın kullanılanları akrilonitril bütadien stiren (ABS) (Torrado ve diğerleri, 2015) ve poli(laktik asit) (PLA) filamentleridir (Serra, Mateos-Timoneda, Planell ve Navarro, 2013).

Farmasötik kullanıma uygun ilaç yüklü filamentlerin elde edilmesi iki yolla mümkündür. Bunlardan birincisinde; filamentler hazır olarak satın alınır ve yüklenmek istenen ilaç filamente sonradan yüklenir (Nober ve diğerleri, 2019). Ticari olarak piyasada bulunan hazır filamentlere polivinil alkol (PVA) filamentleri örnek olarak verilebilir (Pietrzak, Isreb ve Alhnan, 2015). Bu filamentlere ilaç yüklemek için filamentler etkin maddenin belirli derişimlerdeki çözeltilerinde belirli bir süre (24 saat gibi) karıştırılarak bekletilir. Sonrasında çözücü uçurulur ve filamentler kurutulur

(Goyanes, Buanz, Hatton, Gaisford ve Basit, 2015a). Hazır satın alınan filamentlere ilaç yükleme işlemi Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Hazır olarak alınan filamentlere ilaç yükleme

İlaç yüklü filamentlerin bu şekilde hazırlanmasında etkin madde çözünmüş halde bulunduğu çözeltiden filamente pasif difüzyonla geçmektedir. Dolayısıyla yüklenen ilaç %'si oldukça düşük olmaktadır (Goyanes, Martinez, Buanz, Basit ve Gaisford, 2015c). Ayrıca farmasötik kullanıma uygun birçok polimerin hazır filamentini bulmak oldukça zordur (Melocchi ve diğerleri, 2015).

Filamentlere ilaç yüklenmesinde kullanılan ikinci yöntemde ise sıcak eriyik ekstrüksiyon (SEE) yönteminden yararlanılır (Solanki, Tahsin, Shah ve Serajuddin, 2018). Bu yöntemle daha yüksek ilaç yükleme %'sine sahip filamentler hazırlanabilir (Gültekin, Tort ve Acartürk, 2019).

Sıcak eriyik ekstrüksiyon-SEE (Hot melt extrusion-HME)

Sıcak eriyik ekstrüksiyon yiyecek ve plastik endüstrilerinde sık kullanılan bir yöntemdir. Bunun yanı sıra farmasötik alanda kullanımı da yaygındır ve gün geçtikçe artmaktadır (Martinez-Marcos, Lamprou, McBurney ve Halbert, 2016).

SEE'de etkin madde, termoplastik bir polimer ve diğer yardımcı maddeler (plastifiyan maddeler, antioksidanlar, vs.) homojen bir şekilde karıştırılır ve yumuşak bir karışım meydana getirmek üzere bir ekstrüder içerisinde ısıtılır. Daha sonra elde elde edilen yumuşak karışım belirli çaptaki bir açıklıktan geçirilir ve granül, silindir veya film meydana getirilir (Repka ve diğerleri, 2007). Sonrasında elde edilen yapı belirli koşullar altında soğutularak sertleştirilir (Yang ve diğerleri, 2019). Bu yöntem daha çok katı dispersiyonların hazırlanmasında kullanılmaktadır (Huang ve diğerleri, 2019). SEE'de çalışma sıcaklığı polimerlerin camsı geçiş sıcaklıklarının (Tg) üzerindedir (Mendonsa ve diğerleri, 2019) . Bu yöntem eczacılık alanında daha çok oral dozaj şekillerinin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Son zamanlarda ise eriyik birikim modelleme yöntemiyle kombine olarak kullanılmaktadır (Korte ve Quodbach, 2018; Musazzi ve diğerleri, 2018). SEE işleminin pek çok avantajı vardır (Almutairi ve diğerleri, 2019; Özgüney, Shuwisitkul ve Bodmeier, 2009). Bu avantajlar aşağıda özetlenmiştir:

-İşlem süresi kısadır,
-Devamlı bir prosestir,
-İşlem sırasında organik çözücülerin kullanımına gerek yoktur,
-Kullanılan etkin madde ve yardımcı maddelerin doğrudan basıma uygun olması gerekmez,
-İşlem sırasında etkili bir karıştırma yapıldığından elde edilen karışımın içerik tekdüzeliği iyidir,
-SEE ile etkin maddelerin çözünürlük ve biyoyararlanımları arttırılır.

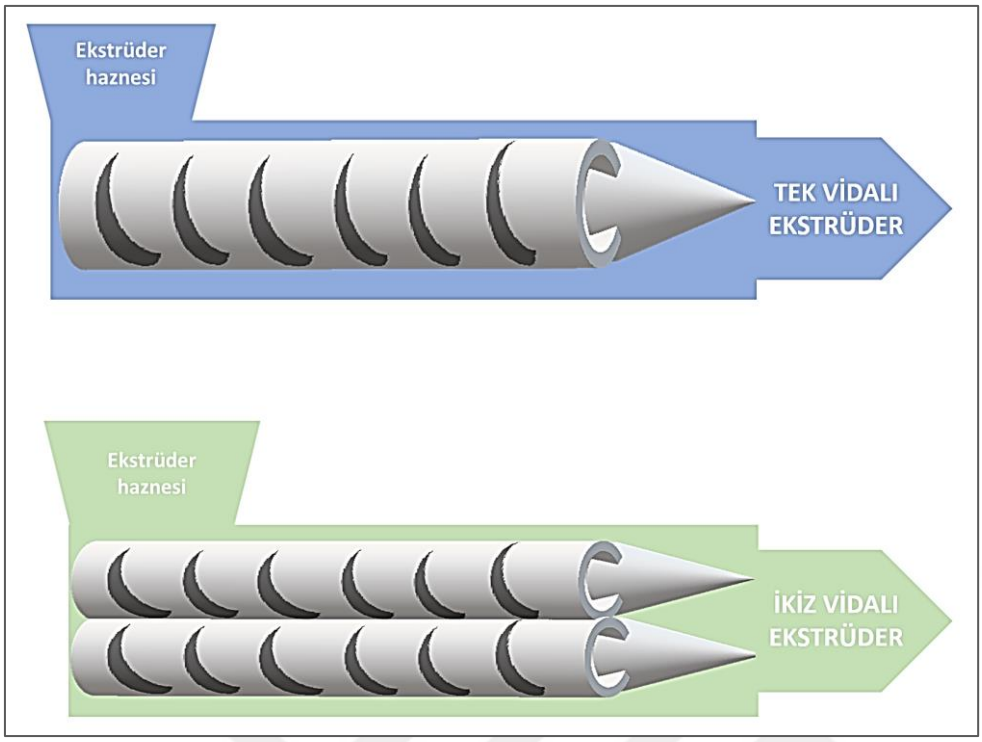
SEE'de kullanılacak etkin ve yardımcı maddelerin seçimi oldukça önemlidir. Aynı zamanda işlem öncesinde ve işlem sırasında işleme dair bazı parametreler de göz önünde bulundurulmalıdır (Newman, Knipp ve Zografi, 2012). Bu parametreler etkin maddeye ait (Repka ve diğerleri, 2012), polimer/polimerik taşıyıcıya ait (Gupta,

Solanki ve Serajuddin, 2016; Shah, Maddineni, Lu ve Repka, 2013) ve işleme ait (Chokshi ve diğerleri, 2005) parametreler ayrı ayrı olmak üzere Çizelge 2.2'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.2. SEE işlemine etki eden parametreler

Etkin maddeye ait parametreler	*Polimer/polimerik taşıyıcıya ait parametreler*	*İşleme ait parametreler*
Etkin maddenin erime sıcaklığı	Polimerik taşıyıcının camsı geçiş sıcaklığı (Tg)	Ekstrüksiyon sıcaklığı
Etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri	Kullanılan polimerin viskozitesi	Vida dönme hızı ve tasarımı
Etkin maddenin termal stabilitesi	Kullanılan polimerin molekül ağırlığı	Besleme hızı
Etkin maddenin polimerdeki çözünürlüğü	Polimerin termal stabilitesi	Motor yükü

Sıcak eriyik ekstrüksiyon (SEE) işleminde tek veya ikiz vidalı ekstrüderler kullanılmaktadır. Bu ekstrüder tipleri Şekil 2.4'te gösterilmiştir. Kullanılan ekstrüderler genel olarak; besleme haznesi, vida, itici kısım ve ısıtma/soğutma haznesinden oluşmaktadır.



Şekil 2.4. SEE'de kullanılan tek veya ikiz vidalı ekstrüderler

SEE' de kullanılan materyalleri genel olarak 3 başlık altında toplamak mümkündür:

Etkin madde

SEE prosesinde kullanılacak etkin maddelerin seçiminde hangi parametrelerin göz önünde bulundurulacağı Çizelge 2.2'de anlatılmıştı. Burada en önemli faktör etkin maddenin termal degredasyonuna neden olmamak adına işlemi mümkün olduğunca düşük sıcaklıklarda gerçekleştirmektir (Douroumis, 2012).

Polimer

SEE işleminde polimerin camsı geçiş sıcaklığı (Tg) çok önemli bir rol oynamaktadır (Martinez-Marcos ve diğerleri, 2016). Ayrıca işlem sırasında kullanılacak polimerlerin partikül büyüklüğü de göz önünde bulundurulabilir (Saviano, Aquino, Del Gaudio, Sansone ve Russo, 2019). Bunların dışında polimerin toksisitesi ve etkin maddeyi çözme kapasitesi vs. de önemlidir. SEE'de en yaygın kullanılan polimerlere; polivinil pirolidon (PVP), poli(etilen-co-vinil asetat) (PEVAc), çeşitli poli(etilen oksit) (PEO) türevleri, polietilen glikoller (PEG), polimetakrilatlar,

poloksamerler, selüloz türevleri, poli(laktik asit) (PLA), poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), poli(kaprolakton), vinilpirolidon/vinilasetat kopolimeri ve vinilkaprolaktam/ vinilasetat kopolimeri örnek verilebilir (Patil, Tiwari ve Repka, 2016).

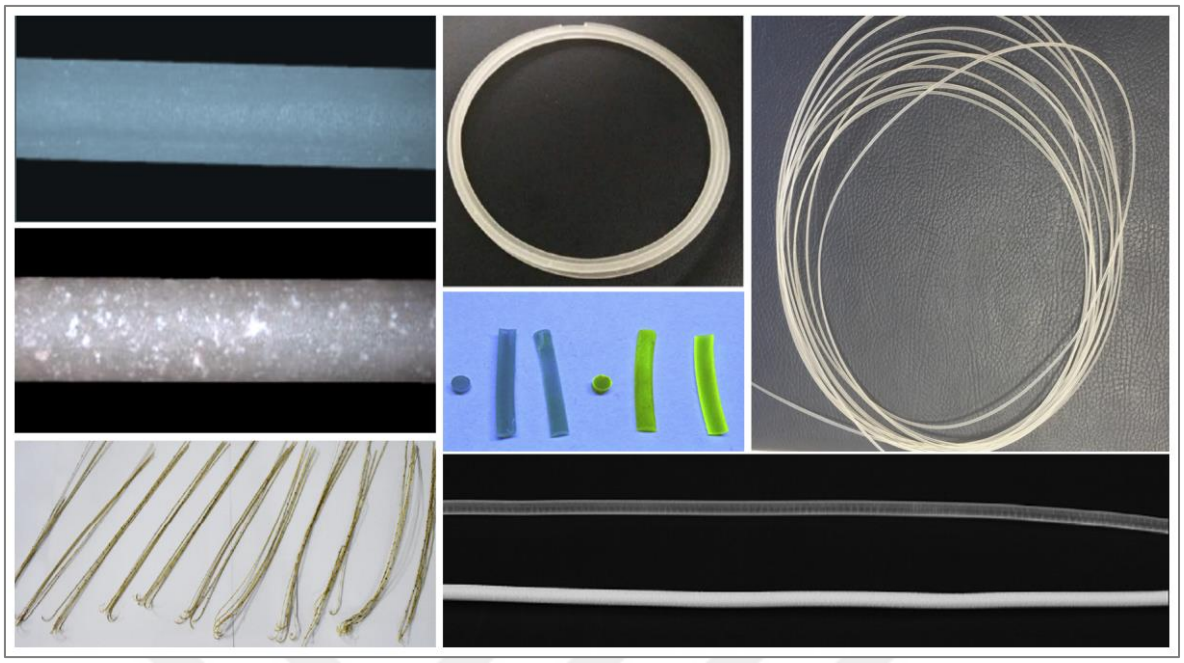
Plastifiyan

Plastifiyanlar SEE işlemi sırasında polimerlerin camsı geçiş sıcaklıklarını (Tg) ve erimiş haldeki viskozitelerini düşürerek (Temel ve Özgüney, 2018) esnekliklerini arttıran ve daha çabuk yumuşamalarını sağlayan düşük molekül ağırlıklı maddelerdir. İşlem sıcaklığını düşürmeleri nedeniyle özellikle termal stabiliteleri düşük olan etkin maddelerle çalışabilmeye olanak sağlarlar (Maru, de Matas, Kelly ve Paradkar, 2011; Zhao ve diğerleri, 2019).

En sık kullanılan plastifiyan maddeler aşağıda özetlenmiştir (Aitken-Nichol, Zhang ve McGinity, 1996; Ghebremeskel, Vemavarapu ve Lodaya, 2007; Repka ve McGinity, 2000).

-Ftalat esterleri (dimetil, dietil, dibütil, dioktil ftalat)
-Sitrat esterleri (trietil, tribütil, asetil trietil, asetil tribütil sitrat)
-Yağ asidi esterleri (bütil stearat, gliserol monostearat)
-Sebakat esterleri (dibütil sebakat)
-Vitamin E
-Polietilen glikol, propilen glikol, poli(etilen oksit)
-Triasetin
-Sürfaktanlar (polisorbatlar, dokusat sodyum, polietilen glikol monostearat)

Sıcak eriyik ekstrüksiyon işlemi ile elde edilen bazı filamentlere ait fotoğraflar Resim 2.1’de gösterilmiştir (Geng ve diğerleri, 2019; Goyanes ve diğerleri, 2014; Kempin ve diğerleri, 2018; Saviano ve diğerleri, 2019; Yang, Wang, Li, Ou ve Yang, 2018).



Resim 2.1. SEE işlemiyle elde edilen filamentlere ait fotoğraflar (Geng ve diğerleri, 2019; Goyanes ve diğerleri, 2014; Kempin ve diğerleri, 2018; Saviano ve diğerleri, 2019; Yang, Wang, Li, Ou ve Yang, 2018)

EBM-3 boyutlu baskılamada kullanılacak filamentlerin karakterizasyon çalışmaları

Sıcak eriyik ekstrüksiyon ile elde edilen ve EBM-3 boyutlu baskılama prosesinde kullanılan filamentlerde çeşitli karakterizasyon çalışmaları yürütülür. Bu çalışmalar aşağıda özetlenmiştir:

Filament kalınlığının ölçülmesi

EBM-3 boyutlu baskılamada basım materyali olarak kullanılacak filamentlerin belirli bir kalınlık değerine sahip olmaları gerekmektedir. Bu kalınlık değeri genellikle 1,65-1,80 mm (Gioumouxouzis, Katsamenis, Bouropoulos ve Fatouros, 2017) arasında olmakla birlikte çalışılan polimere göre de değişiklik gösterebilir. Filament kalınlığı istenen değerin altında olduğunda materyalin yazıcının başlık kısmından geçişi yavaşlar ve elde edilen nesnenin tabakaları daha düşük kalınlıkta olur. Bu durumda tabakalar arasındaki bağlanma zayıf olur ve elde edilen nesnenin içerisinde boşluklar meydana gelir. Filament kalınlığı istenen değerin üzerinde ise filament eritici başlıktan geçemez ve geçemediği için kenarlardan taşan artık malzemeler eritici başlığın iç devrelerine zarar verir (Boparai, Singh ve Singh, 2016). EBM

işleminde kullanılacak filamentlerin çap veya kalınlıklarının ölçülmesinde dijital-manuel mikrometre veya kumpaslardan yararlanılır.

Filament mekanik özelliklerinin karakterizasyonu

Eriyik birikim modellemede kullanılacak filamentlerin basılabilmeleri için belirli mekanik özelliklere sahip olmaları gerekmektedir. Dolayısıyla basım öncesinde filament mekanik özelliklerinin karakterizasyonu filamentin basım işlemine uygunluğunun tespit edilebilmesi için yol gösterici olabilir (Özer ve Azizoğlu, 2016) .

Bir filamentin 3D yazıcının besleyici kısmından geçip geçemeyeceğinin anlaşılabilmesi için en önemli mekanik parametrelerden biri filamentin sertliğidir. Bir diğer önemli mekanik parametre ise filamentin ufalanabilirliğidir. Bir cismin kırılma öncesi plastik deformasyon gösterebilme yeteneği o cismin yumuşaklığı olarak tanımlanır ve yumuşaklığı düşük olan cisimler gevrek veya ufalanabilir olarak tanımlanır. Filamentlerin mekanik özelliklerinin tayininde genellikle Tekstür (Texture) Analiz aletinden yararlanılır (Zhang, Feng, Patil, Tiwari ve Repka, 2017a).

Filamentin içerdiği etkin madde miktarının tayini

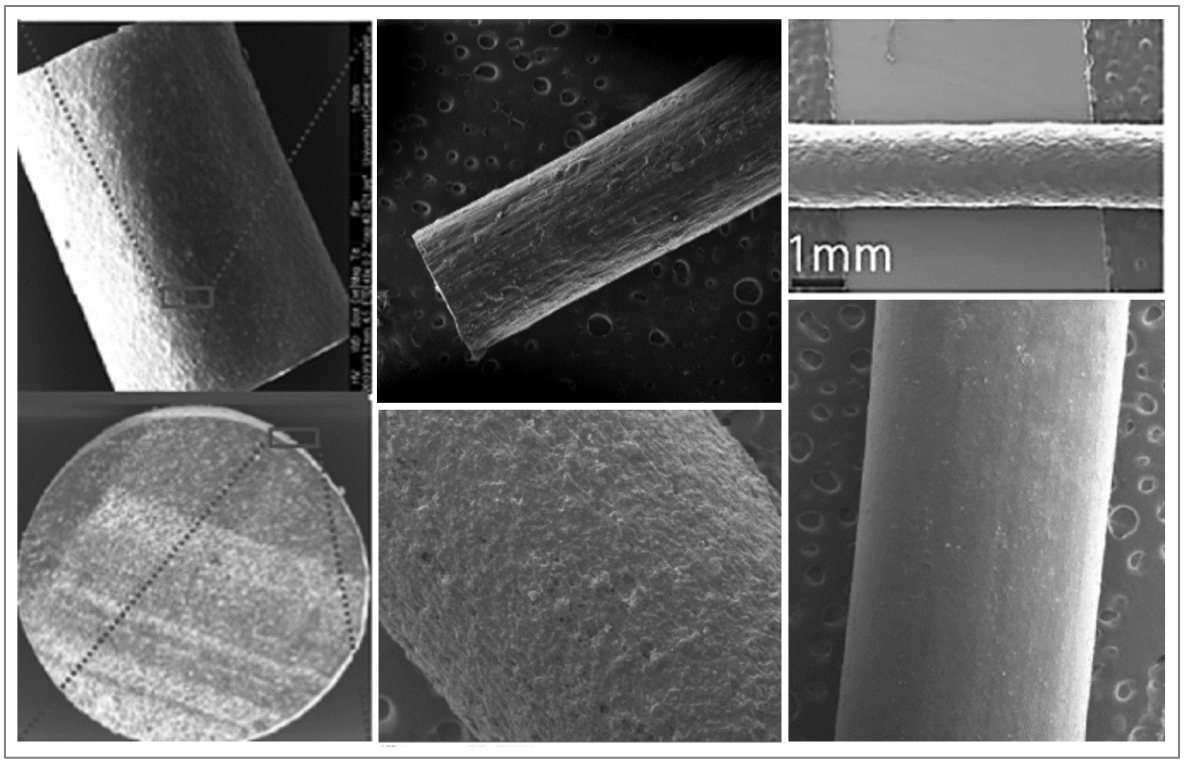
Eriyik birikim modellemede kullanılacak filamentlerde etkin maddenin homojen dağılması gerekir. Bu yüzden filamentlerde etkin madde miktar tayini yapılır. Bu amaçla filamentlerin farklı bölgelerinden kesitler alınır ve bu bölgelerin içerdiği etkin madde miktarı tayin edilir (Kempin ve diğerleri, 2018).

Filamentlerin morfolojik yapısının taramalı elektron mikroskobu ile incelenmesi

Taramalı elektron mikroskobu (scanning electron microscope-SEM), odaklanmış bir elektron demeti yardımıyla incelenecek numunenin yüzeyini tarayarak görüntü almaya yarayan bir mikroskop türüdür. Numune yüzeyiyle etkileşen elektronlar yardımıyla görüntü alır (Hall, Dobrovolskaia, Patri ve McNeil, 2007; Ji, 2016).

Eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılama işleminde kullanılacak filamentlerin morfolojik yapılarının analizinde SEM görüntülemesinden yararlanılır. Filamentler,

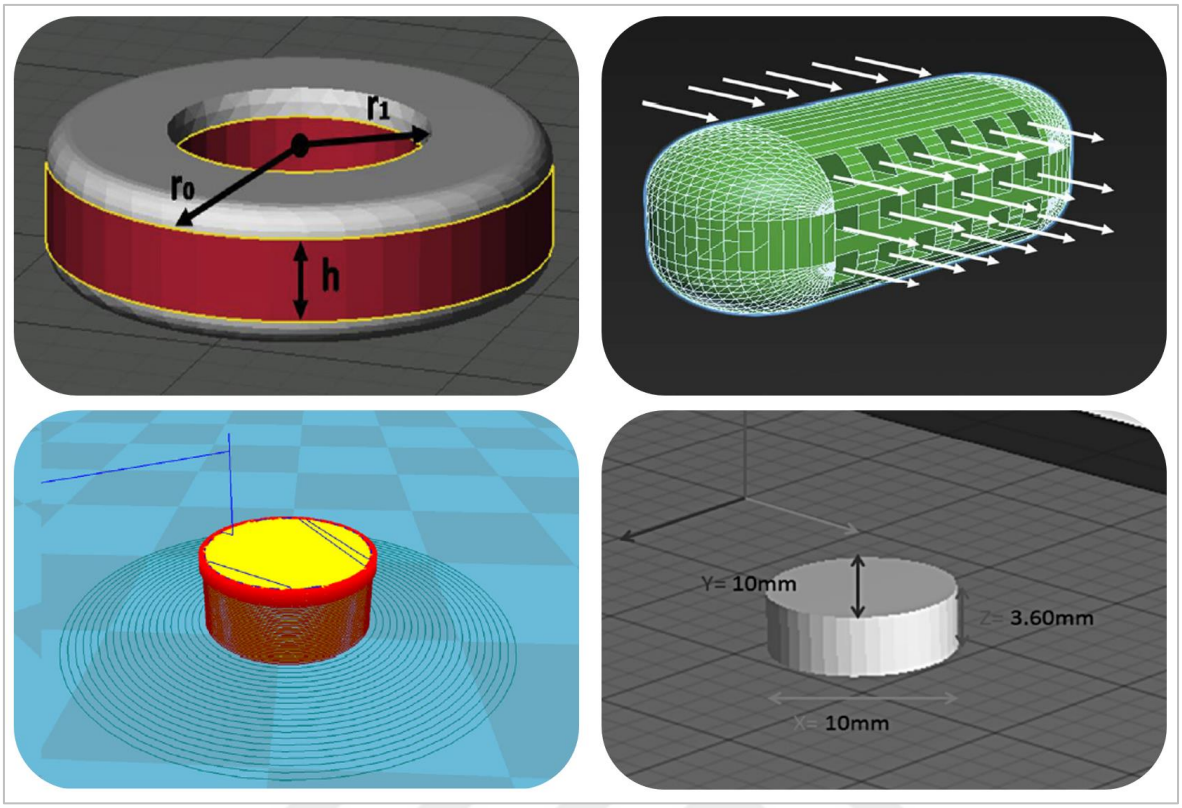
yapılarını oluşturan etkin ve yardımcı maddelerin özelliklerine bağlı olarak düzgün veya pürüzlü yüzeylere sahip olabilir. SEE yöntemiyle elde edilmiş polimerik filamentlere ait SEM görüntüleri Resim 2.2'de gösterilmiştir (Gioumouxouzis ve diğerleri, 2018; Kadry ve diğerleri, 2018; Sadia ve diğerleri, 2016).



Resim 2.2. SEE işlemiyle elde edilmiş filamentlere ait SEM görüntüleri (Gioumouxouzis ve diğerleri, 2018; Kadry ve diğerleri, 2018; Sadia ve diğerleri, 2016)

Basılmak istenen dozaj şeklinin bilgisayar yardımıyla tasarımı

Üç boyutlu baskılamada tasarım aşaması en önemli aşamalardan biridir. Bu durum dozaj şeklinin tasarımında da geçerlidir. Basılmak istenen dozaj şekli, kullanım amacına bağlı olarak istenen geometride (Goyanes ve diğerleri, 2015c), istenen ölçülerde (Skowyra, Pietrzak ve Alhnan, 2015) ve istenen şekillerde (Gioumouxouzis ve diğerleri, 2018) tasarlanabilir. Yapılan tasarımlara ait bazı örnekler Resim 2.3'te gösterilmiştir (Gioumouxouzis ve diğerleri, 2017; Goyanes ve diğerleri, 2014; Sadia, Arafat, Ahmed, Forbes ve Alhnan, 2018a; Zhang ve diğerleri, 2017a).



Resim 2.3. Üç boyutlu baskılama için bilgisayarda yapılan tasarım örnekleri (Gioumouxouzis ve diğerleri, 2017; Goyanes ve diğerleri, 2014; Sadia, Arafat, Ahmed, Forbes ve Alhnan, 2018a; Zhang ve diğerleri, 2017a)

Üç boyutlu yazıcının işlem parametrelerinin ayarlanması

Eriyik birikim modelleme tipi bir 3 boyutlu yazıcının pek çok işlem parametresi vardır ve bu parametrelerdeki değişiklikler yazıcının bağlı olduğu tasarım programının yazılımında ve bilgisayar ortamında yapılır. Basım materyali olan filamentlerin yapısında bulunan etkin madde, polimer ve diğer yardımcı maddelerin tipine ve filamentlerin fiziksel özelliklerine bağlı olarak basım işlem parametrelerinde de değişiklik yapmak gerekir. Bu işlem parametrelerini aşağıdaki gibi sıralamak mümkündür (Gültekin ve diğerleri, 2019; Haidiezul, Aiman ve Bakar, 2018; Gayathri Kollamaram ve diğerleri, 2018):

-Yazıcı ekstrüder sıcaklığı,
-Yazıcı platform sıcaklığı,
-Dolgu %'si,
-Dolgu deseni,

-Baskı hızı,

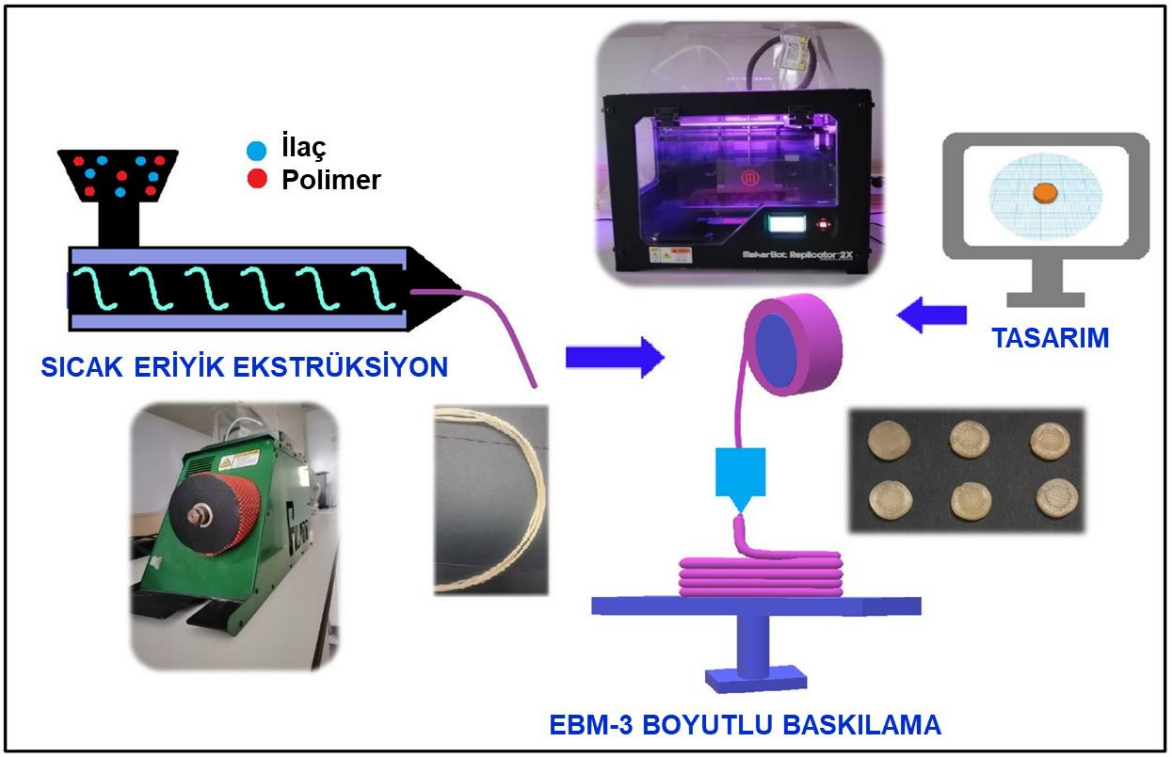
-Kabuk sayısı,

-Tabaka kalınlığı

Tasarlanan dozaj şeklinin üç boyutlu basımı

Eriyik birikim modelleme tipi 3 boyutlu yazıcıların farmasötik alanda kullanımı oldukça fazladır ve bunun üzerine yapılan çalışmalar gün geçtikçe çoğalmaktadır. Bu aşamada önceden SEE işlemi sırasında elde edilen filamentler yazıcının başlık kısmına yüklenir. Yazıcının işlem parametreleri ayarlanır ve basılmak istenen dozaj şekli tasarıma uygun olarak istenen şekilde EBM-3 boyutlu baskılama işlemiyle basılır.

Sıcak eriyik ekstrüksiyon yöntemiyle ilaç yüklü filament hazırlamadan başlayarak EBM ile tabletlerin basılmasına kadar gerçekleştirilen tüm aşamalar Şekil 2.5'te özetlenmiştir (Gültekin ve diğerleri, 2019).



Şekil 2.5. SEE-EBM işlem özeti (Gültekin ve diğerleri, 2019)

Eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılama tekniği ile üretilen katı dozaj şekillerine ait fotoğraflar Resim 2.4'te gösterilmiştir (Goyanes ve diğerleri, 2015d; Melocchi ve diğerleri, 2015; Pietrzak ve diğerleri, 2015; Sadia ve diğerleri, 2016; Zhang ve diğerleri, 2017a).

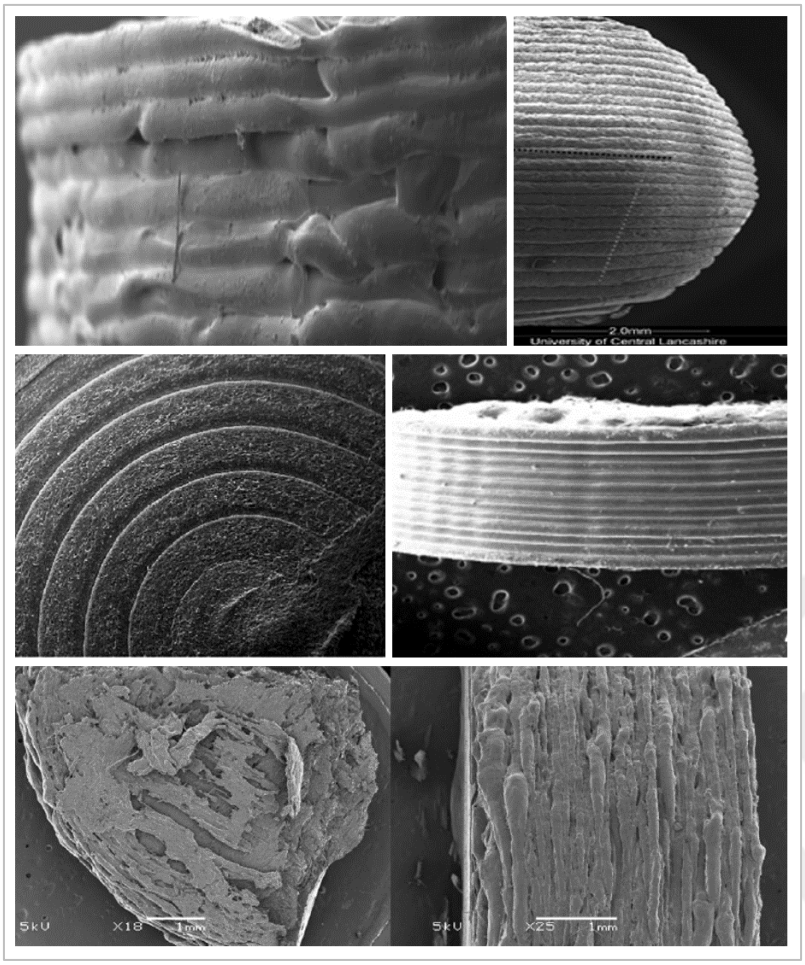


Resim 2.4. EBM-3 boyutlu baskılama ile elde edilen katı dozaj şekillerine ait fotoğraflar (Goyanes ve diğerleri, 2015d; Melocchi ve diğerleri, 2015; Pietrzak ve diğerleri, 2015; Sadia ve diğerleri, 2016; Zhang ve diğerleri, 2017a)

Eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılama tekniğiyle elde edilen tabletlerde yürütülen karakterizasyon çalışmaları

Tabletlerin morfolojik yapısının SEM ile incelenmesi

Eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılama yöntemiyle elde edilen tabletlerin morfolojik yapılarının incelenmesinde SEM görüntülemesinden yararlanılır. EBM-3 boyutlu baskılama prosesi tabaka üzerine tabaka (layer by layer) prosesidir (Sajan, John, Sivadasan ve Singh, 2018). Dolayısıyla bu yöntemle elde edilen dozaj şekillerinin tabakalı bir yapıya sahip olması gerekir. SEM görüntüleme ile dozaj şekillerinin tabakalı yapısı net bir şekilde görülebilir. Bunun dışında elde edilen dozaj şeklinin yüzey yapısının incelenmesinde de SEM görüntülemeden yararlanılır (Ding, Zou, Wang ve Ding, 2019). EBM-3 boyutlu baskılama yöntemiyle elde edilen tabletlere ait SEM görüntüleri Resim 2.5'te gösterilmiştir (Gioumouxouzis ve diğerleri, 2017; Pietrzak ve diğerleri, 2015; Saviano ve diğerleri, 2019; Zhang ve diğerleri, 2017a).



Resim 2.5. EBM-3 boyutlu baskılama ile elde edilen dozaj şekillerine ait SEM görüntüleri (Gioumouxouzis ve diğerleri, 2017; Pietrzak ve diğerleri, 2015; Saviano ve diğerleri, 2019; Zhang ve diğerleri, 2017a)

Tabletlerde yürütülen diğer karakterizasyonlar

Eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılama ile hazırlanan tabletlerde konvansiyonel tabletlerde de olduğu gibi çap ve kalınlık ölçümü (Tunpanich, Limpongsa, Pongjanyakul, Sripanidkulchai ve Jaipakdee, 2019), ağırlık kontrolü (Ilyés ve diğerleri, 2019), ufalanma ve aşınma kontrolü (Khaled ve diğerleri, 2018; Osei-Yeboah ve Sun, 2015), sertlik kontrolü (Kiniwa ve diğerleri, 2019), etkin madde miktar tayini (Mahours, Shaaban, Shazly ve Auda, 2017), dağılma testi (Anwar, Fell ve Dickinson, 2005; Scheuerle ve diğerleri, 2015) ve in vitro çözünme hızı çalışmaları (Menegola, Steppe ve Schapoval, 2007; O'hara, Dunne, Butler, Devane ve Group, 1998) yapılır. EBM-3 boyutlu baskılama ile hazırlanan tabletlerde yapılan en önemli karakterizasyon çalışması in vitro çözünme hızı tayinidir. Literatürde yer

alan çalışmalar daha çok tabletlerin in vitro çözünme hızı profillerini iyileştirme ve modifiye etmeye yöneliktir (Arafat ve diğerleri, 2018).

2.1.9. Eriyik birikim modelleme-üç boyutlu baskılama tekniğinin eczacılıktaki kullanım alanları ve bu teknikle elde edilen dozaj şekilleri

Eriyik birikim modelleme-3D baskılama tekniğinin eczacılıktaki kullanımı oldukça yaygındır. Bu teknikle pek çok farmasötik formun, özellikle de katı dozaj şekillerinin, elde edilmesi mümkündür. Yapılan çalışmalar ve elde edilen dozaj şekilleri aşağıda kısaca özetlenmiştir.

Farklı salım hızlarına sahip katı dozaj şekilleri

Eriyik birikim modelleme-3D baskılama tekniğiyle farklı salım hızlarına sahip katı dozaj şekillerinin geliştirilmesi mümkündür. Bu teknikle hem hızlı salım (Sadia ve diğerleri, 2016) hem de kontrollü salım (Goyanes ve diğerleri, 2015b) yapan katı dozaj şekilleri elde edilebilir.

Hızlı salım yapan katı dozaj şekilleri

Eriyik birikim modelleme-3D baskılama yöntemiyle elde edilen hızlı salım yapan dozaj şekillerinin konvansiyonel hızlı salım yapan dozaj şekillerine göre daha yavaş salım yaptıkları görülmektedir. Bu durumun art arda gerçekleşen erime-katılaşma aşamaları sonucunda elde edilen polimerik yapılı dozaj şeklinin çok sert bir yapıya sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Sadia ve diğerleri, 2018a). Ancak katı dozaj şekillerinde yapılan birtakım modifikasyonlarla bu dozaj şekillerinin salım özellikleri iyileştirilmiş olup konvansiyonel hızlı salım yapan katı dozaj şekilleriyle karşılaştırılabilir hale gelmeleri sağlanmıştır.

Eriyik birikim modelleme tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada farklı fizikokimyasal özelliklere sahip dört model ilaç kullanılmıştır. Bu çalışmada basım işlemini kolaylaştırmak amacıyla farklı oranlarda erimeyen bir dolgu maddesi olan tri-kalsiyum fosfat kullanılmıştır. Öncelikle Eudragit EPO içeren polimerik filamentler SEE yöntemi ile hazırlanmış, sonrasında ise bu filamentlerle kapsül şekilli tabletler

(kaplet) EBM tipi bir 3 boyutlu yazıcıyla basılmıştır. Çalışmada yapılan termal, morfolojik ve diğer bazı analizler, farklı tipte etkin maddeleri içeren hızlı salım yapan tablet formülasyonlarının EBM-3D baskılama yöntemiyle hazırlanabileceğini göstermiştir (Sadia ve diğerleri, 2016).

Bir başka çalışmada ise hidroksipropil selüloz (HPC) ve Eudragit E polimerlerinden oluşan hızlı salım yapan tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Çalışmada etkin madde olarak teofilin kullanılmış ve SEE yöntemiyle filamentler hazırlanmıştır. Sonrasında ise farklı boyutlarda kapsül şekilli tabletler (kaplet) hazırlanmıştır. Elde edilen tabletler hızlı salım profili sergilemiştir (Pietrzak ve diğerleri, 2015).

Eriyik birikim modelleme-3D baskılama yöntemiyle hazırlanan katı dozaj şekillerinin in vitro ilaç salım hızlarını arttırmak için çeşitli modifikasyonların yapıldığı çalışmalar da vardır. Örneğin bir çalışmada kurkumin yüklü polivinil alkol (PVA) filamentleri hazırlanmış ve bu filamentlerle farklı dolgu %'lerine sahip tabletler hazırlanmıştır. Farklı dolgu %'lerine sahip tabletler farklı salım profilleri sergilemiştir (Tagami, Fukushige, Ogawa, Hayashi ve Ozeki, 2017).

Kontrollü salım yapan katı dozaj şekilleri

Eriyik birikim modelleme-3D baskılama tekniğiyle hazırlanan dozaj şekilleri polimerik yapılı olduğundan salım hızları yapılarında bulunan polimerlere bağlıdır. Dolayısıyla bu teknikle salımı kontrol edilebilen dozaj şekillerini hazırlamak mümkündür.

Eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılama tekniğinin kullanıldığı bir çalışmada polimerik taşıyıcı olarak HPMC'nin kullanıldığı ve model ilaç olarak asetaminofen içeren filamentler SEE yöntemiyle hazırlanmıştır. Bu filamentler ile farklı yapısal tasarımlara sahip tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Elde edilen tabletler yapısal tasarımlarına bağlı olarak farklı salım profilleri sergilemiştir. Her bir tablet formülasyonunun kontrollü salım yaptığı görülmüştür (Zhang ve diğerleri, 2017b).

Bir başka çalışmada ise basınç kontrollü tabletler EBM-3D baskılama yöntemiyle elde edilmiştir. Bu çalışmada da model ilaç olarak asetaminofen kullanılmıştır. İlaç

yüklü filamentlerin hazırlanmasında pH'dan bağımsız şişme özelliği olan Eudragit RS100 polimeri kullanılmıştır. Elde edilen tabletler, gastrointestinal sistemin fizyolojik basıncının taklit edildiği biyo-bağlantılı stres testi cihazında test edilmiş ve bunun sonucunda tabletlerin içerdikleri etkin maddeyi uygulanan basınç etkisiyle kontrollü olarak saldıkları görülmüştür (Krause, Bogdahn, Schneider, Koziolek ve Weitschies, 2019).

Kombine dozaj şekilleri

Sabit doz kombinasyonlarının (SDK-FDC) kullanılmasıyla tip-2 diyabet, HIV ve hipertansiyon gibi hastalıkların etkin bir şekilde tedavi edilmesi kolaylaşmıştır (Bangalore, Kamalakkannan, Parkar ve Messerli, 2007; Desai, Wang, Wen, Li ve Timmins, 2013). Ancak SDK'larda formülasyonda yer alan her bir bileşeni kişiye özgü dozlarda ayarlamak oldukça zordur. Bu durumda 3 boyutlu baskılamanın 'kişiye özgü dozlama' özelliği devreye girmektedir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada iki antihipertansif etkin maddenin esnek doz kombinasyonları çift-tabakalı tek bir tablet formülasyonunda farklı doz aralıklarında hazırlanmıştır. Bu tabletlerin hazırlanmasında EBM tipi bir 3 boyutlu yazıcı kullanılmıştır. Öncelikle hidroklorotiyazid ve enalapril maleat etkin maddelerini içeren filamentler SEE yöntemiyle hazırlanmıştır. Sonrasında ise bu filamentler kullanılarak çift başlıklı EBM tipi yazıcı ile çift tabakalı tabletler basılmıştır. Bu çalışma, EBM-3D baskılama tekniği ile hastaların bireysel ihtiyaçlarına uygun olarak esnek dozlarda kombine dozaj şekillerinin hazırlanabileceğini göstermiştir (Sadia ve diğerleri, 2018b).

Tüberküloz hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların birbirinden fiziksel olarak ayrıldığı kompartımanlı ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanılması yeni bir yaklaşımdır. İzoniazid ve rifampisin tüberkülozun kombine tedavisinde yaygın kullanılan iki etkin maddedir. Rifampisin mideden emilirken, izoniazid ise bağırsaklardan emilmektedir. Ancak izoniazidin çözünmüş halde bulunduğu asidik koşullarda rifampisinin stabilite problemi vardır. Bu durumun üstesinden gelebilmek için EBM-3 boyutlu baskılama ile oral çift-kompartımanlı dozaj birimleri hazırlanmıştır. Öncelikle ilaç yüklü filamentler SEE işlemiyle her bir etkin madde için ayrı ayrı hazırlanmıştır. Sonrasında ise bu filamentlerle gövde ve kapak kompartımanlarından oluşan bir sistem tasarlanmış ve EBM tipi bir yazıcı ile basılmıştır. Basım esnasında etkin

maddelerin birbiriyle fiziksel etkileşimini önlemek amacıyla aralarına ayırıcı bir duvar yerleştirilmiştir. Kısacası birbiriyle etkileşim problemi olan iki etkin maddenin birbirinden izole edilerek hazırlandığı bir SDK, EBM-3D baskılama tekniğiyle başarıyla hazırlanmıştır (Genina ve diğerleri, 2017).

Farklı salım profillerine sahip birden fazla etkin maddenin tek bir dozaj şeklinde birleştirilmesi amacıyla 3D baskılama teknikleri kullanılmaktadır. Metformin ve glimepirid, tip-2 diyabetin kombine tedavisinde sıklıkla kullanılan iki farklı ilaçtır. Ancak bu iki etkin maddenin kombine tedavisinde iki temel problem vardır. Birincisi iki etkin maddenin farklı dozaj rejimlerine sahip olmasıdır. İkincisi ise ikisinin de gastrointestinal kanalın farklı bölgelerinden emilmeleridir. Bu problemlerin üstesinden gelmek için çift tabakalı tablet formülasyonu EBM-3D baskılama tekniğiyle hazırlanmıştır. Bu tabletin birinci tabakası metformin içeren uzatılmış salım yapan tabakayken, ikinci tabakası glimepirid içeren hızlı salım yapan tabakadır. Bu tabakaları hazırlamak için farklı salım özelliklerine sahip polimerler kullanılmış ve her bir tabaka için gerekli filamentler SEE yöntemiyle ayrı ayrı hazırlanmıştır. Sonrasında ise bu filamentler ile hızlı ve uzatılmış salım tabakalarına sahip çift tabakalı tabletler EBM tipi 3D yazıcı kullanılarak basılmıştır. Böylece farklı dozaj rejimlerine sahip etkin maddelerin çift kompartımanlı kombine dozaj şekli başarıyla hazırlanmıştır (Gioumouxouzis ve diğerleri, 2018).

İmplante edilebilir dozaj şekilleri

EBM-3D baskılama yöntemiyle hazırlanan dozaj şekilleri sadece oral dozaj şekilleriyle sınırlı değildir. Bu teknikle implante edilebilir sistemleri hazırlamak da mümkündür. Bu yöntemle hazırlanan dozaj şekillerinde şekil sınırı olmadığından implantlar istenilen şekilde hastaya özgü olarak hazırlanabilir. Bu durum oldukça önemlidir. Çünkü implantların hastaların anatomik yapılarına uygun olması gerekir. Her hastanın anatomik yapısı farklı olduğundan kişiye özgü implant hazırlama burada önem kazanmaktadır. EBM-3D baskılama tekniğinin kullanıldığı bir çalışmada EBM-3D baskılama ile farklı polimerlerden, poli(kaprolakton); Eudragit RS; poli-L-laktid ve etil selüloz, oluşan ilaç yüklü implant sistemler hazırlanmış ve bu implant sistemlerin ilaç salım özellikleri değerlendirilmiştir. Bu amaçla kinin yüklü filamentler SEE işlemi ile hazırlanmıştır. Sonrasında ise bu filamentlerle içi boş

silindir şekilli implantlar EBM tipi bir yazıcı ile basılmıştır. Elde edilen implantlar yapılarındaki polimerin tipine göre farklı salım profilleri sergilemiştir (Kempin ve diğerleri, 2017).

Eriyik birikim modelleme-3D baskılama yöntemi ile implant sistemlerin hazırlandığı başka bir çalışmada ise poli(ε-kaprolakton) polimerinden oluşan değişik oranlarda (%5, %15 ve %30) indometazin yüklü filamentler SEE işlemi ile hazırlanmış ve sonrasında ise bu filamentlerle T-şekilli rahim içi implant sistemler EBM tekniğiyle basılmıştır. Bu çalışma, EBM-3 boyutlu baskılama tekniğiyle uzun etkili implant sistemlerin başarıyla hazırlanabileceğini göstermiştir (Holländer ve diğerleri, 2016).

Diğer dozaj şekilleri

Daha önce bahsedilen dozaj şekilleri haricinde SEE ve EBM yöntemlerinin kombinasyonuyla hazırlanan pek çok dozaj şekline literatürde rastlanmaktadır. Bu dozaj şekilleri Çizelge 2.3'te özetlenmiştir.

Çizelge 2.3. EBM 3 boyutlu baskılama tekniğiyle hazırlanan diğer dozaj şekilleri

Dozaj şekli	*İçerdiği etkin madde*	*Kullanılan polimerler*
Ağızda dağılan film formülasyonu (Jamróz ve diğerleri, 2017)	Aripiprazol	Polivinil alkol
Polimerik nanokapsül yüklü tablet (Beck ve diğerleri, 2017)	Deflazakort	Poli(ε-kaprolakton), Eudragit RL 100
Çok kompartımanlı kapsül (Maroni ve diğerleri, 2017)	Asetaminofen	Hidroksipropil metil selüloz, Hidroksipropil metil selüloz asetat süksinat
Bölgesel ilaç taşıyıcı yama (Yi ve diğerleri, 2016)	5-florourasil	Poli(laktid-ko-glikolik asit), Poli(kaprolakton)
Şişebilir/aşınabilir kapsüler sistem (Melocchi ve diğerleri, 2015)	Asetaminofen	Hidroksipropil selüloz

Çizelge 2.3. (devam) EBM 3 boyutlu baskılama tekniğiyle hazırlanan diğer dozaj şekilleri

Dozaj şekli	*İçerdiği etkin madde*	*Kullanılan polimerler*
İç iskelete sahip uzatılmış salım yapan tablet (Yang ve diğerleri, 2018)	İbuprofen	Etil selüloz
Salımı hızlandırılmış kanallı tabletler (Sadia ve diğerleri, 2018a)	Hidroklorotiyazid	Eudragit E
Hastaya özgü sert kapsüller (Okwuosa ve diğerleri, 2018)	Teofilin	Eudragit EPO, Eudragit RL
Midede yüzen tablet (Chai ve diğerleri, 2017)	Domperidon	Hidroksipropil selüloz
Yara örtüsü (Muwaffak ve diğerleri, 2017)	Gümüş nitrat	Poli(kaprolakton)
Mukoadezif yanak içi film formülasyonu (Eleftheriadis ve diğerleri, 2019)	Diklofenak sodyum, Ksilitol	Polivinil alkol, Kitozan, Etil selüloz

2.2. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH) 60 yaşın üzerindeki bireylerin %1'ini etkileyen, ilerleyici ve tedavisi güç nörodejeneratif bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Beyin hücrelerinin kaybından kaynaklanır (Gupta ve diğerleri, 2018; Lin, Wang, Marcogliese ve Bellen, 2019). İlk olarak 1817'de James Parkinson tarafından "Titremeli felç" olarak tanımlanmış olup bundan yaklaşık 50 yıl sonra nörolojist Jean Martin Charcot tarafından ismi "Parkinson hastalığı" olarak değiştirilmiştir (Deng, Wang ve Jankovic, 2018). Alzheimer hastalığından sonra ikinci en yaygın görülen nörodejeneratif hastalıktır (J. M. Ellis ve M. J. Fell, 2017).

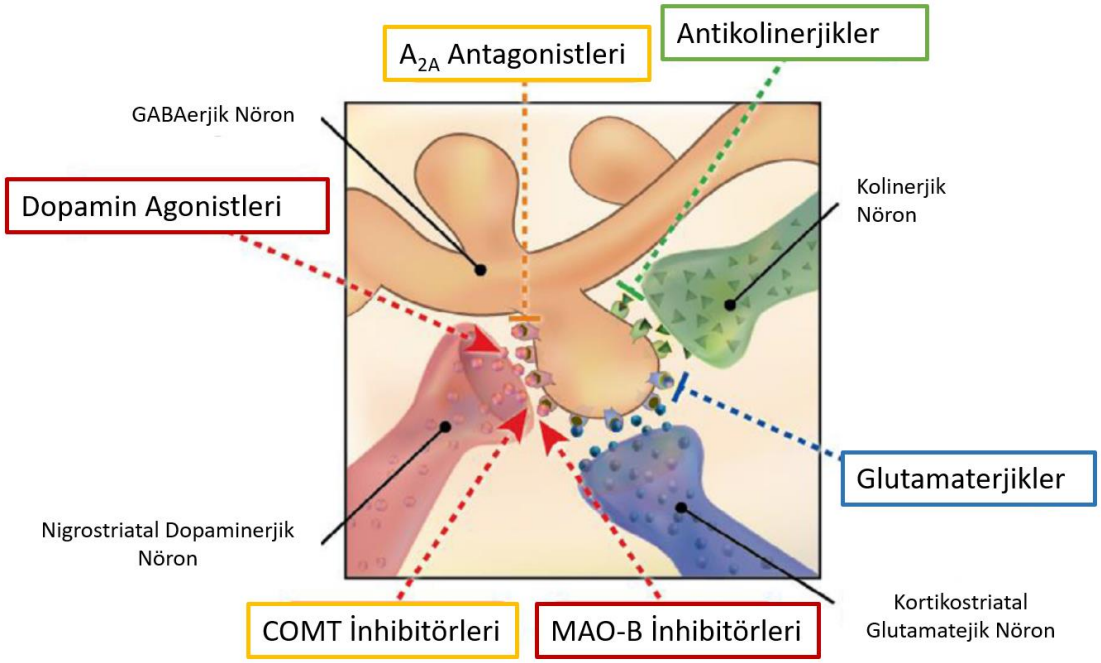
Parkinson hastalığının motor ve motor olmayan belirtileri vardır. Motor belirtileri arasında en sık görülenler istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve denge bozukluğu yani postural instabilitedir. Motor olmayan belirtiler arasında da depresyon, kognitif bozukluklar, uyku bozuklukları ve otonom bozukluklar (kabızlık, ortostatik

hipotansiyon, üriner ve cinsel fonksiyon bozuklukları gibi) yer almaktadır (Jankovic, 2008).

Dopamin, sadece hareket etme yeteneğimizi ve çevreyle olan etkileşimimizi kontrol etmekle kalmaz aynı zamanda davranışlarımızı ve davranışlarımızın nedenlerini de kontrol eder. Bu konuda diğer nörotransmitterlere göre daha fazla etkisinin olduğu düşünülmektedir (Mursaleen ve Stamford, 2016). Parkinson hastalığının patolojik temelinde nigrostriatal yolağın, dahası substania nigranın dopaminerjik hücrelerinin zarar görmesi yatmaktadır (Simola, Morelli ve Carta, 2007). Bu da Parkinson hastalığından kaynaklı motor bozuklukların temel sebebini oluşturmaktadır. Hastalığın tedavisinde kullanılan mevcut tüm tedavi yöntemlerinde amaç striatal dopamin seviyelerini arttırmaktır (J. M. Ellis ve M. J. Fell, 2017). Dolayısıyla PH'nın semptomatik tedavisinde dopamin yerine koyma tedavisi etkili bir şekilde kullanılmaktadır (Meder, Herz, Rowe, Lehericy ve Siebner, 2019).

2.2.1. Parkinson hastalığının oral tedavisindeki yaklaşımlar

Hastalığın oral tedavisinde pek çok ilaç grubu kullanılmaktadır. Mevcut tüm onaylanmış tedavi şekillerinin amacı striatal dopamin seviyesini arttırarak motor bozuklukları iyileştirmektir. Bu tedavi şekillerinin şematik gösterimi aşağıdadır (Şekil 2.6) (J. M. Ellis ve M. J. Fell, 2017).



Şekil 2.6. Parkinson hastalığının oral tedavisindeki yaklaşımların şematik gösterimi (J Michael Ellis ve Matthew J Fell, 2017)

Parkinson hastalığının semptomatik tedavisinde levodopa gibi dopamin öncülleri altın standart olarak kullanılmaktadır. (Cushnie-Sparrow ve diğerleri, 2018; LeWitt, 2016). PH'nin motor semptomlarının giderilmesinde uygulanan oral tedavilerde genellikle levodopa ve periferal bir dopadekarboksilaz inhibitörünün (karbidopa gibi) kombinasyonu kullanılır (Tetrud ve diğerleri, 2017). Bunun dışında dopamin agonistleri, monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibitörleri (Hattori ve diğerleri, 2019; Sridhar, Gaud, Bajaj ve Wairkar, 2018), katekol-O-metil transferaz (COMT) enzim inhibitörleri (Goncalves ve diğerleri, 2017; Kaakkola, 2010), antikolinerjikler (Bata-García ve diğerleri, 2007; Fengyi, Boli, Zhaoxing ve Shijun, 2004), adenosine A_{2A} reseptör antagonistleri (Khanfar, Al-Qtaishat, Habash ve Taha, 2016) ve glutamaterjikler (Gardoni ve Di Luca, 2015) de hastalığın oral tedavisinde yaygın kullanılan ilaç gruplarıdır.

Dopamin Agonistlerinin Kullanılması

Dopamin agonistleri Parkinson hastalığının motor semptomlarının tedavi edilmesinde yaygın ve etkili bir şekilde kullanılırlar. PH'nın erken evrelerinde birinci basamak monoterapi ilacı olarak veya levodopa'yla birlikte yardımcı tedavi ilacı olarak reçete edilirler (Yu ve Fernandez, 2017). Dopamin agonistlerine örnek olarak

pramipeksol (Kim ve Hartzema, 2018), ropinirol (Lai ve diğerleri, 2018), bromokriptin (Myall ve diğerleri, 2017), rotigotin (Wang, Wang, He ve Yu, 2018) ve apomorfin (Borkar, Mu ve Holm, 2018) verilebilir.

2.2.2. Pramipeksol

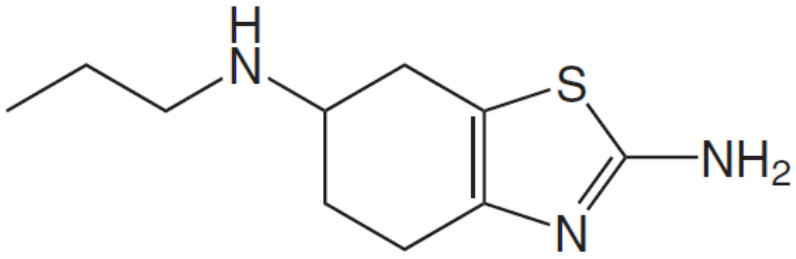
Pramipeksol, ergo yapısında olmayan (Pawar, Khatal, Gabhe ve Dhaneshwar, 2013) seçici bir dopamin D2 reseptör agonisti olup birçok Avrupa ülkesinde 1998'de, ABD'de ise 1997'de onaylanmış olan ve Parkinson hastalığının semptomatik tedavisinde kullanılan bir etkin maddedir. Hastalığın ilerleyişine bağlı olarak tek başına veya levodopa ile birlikte kombine tedavide kullanılabilir. Bunun dışında pramipeksolün huzursuz bacak sendromunun tedavisinde de kullanımı vardır (Antonini ve Calandrella, 2011; Johnson, Madden, Brewer, Pinkston ve Fowler, 2011).

Dopamin agonistlerinin pek çok avantajı vardır ve bu avantajlara pramipeksol de sahiptir:

1. Beyinde taşıyıcı aracılı taşınmalarına gerek yoktur.
2. Herhangi bir metabolik modifikasyon, salım veya depolanmaya gerek duymadan doğrudan dopamin reseptörlerine etki ederler.
3. Levodopaya göre daha uzun yarı ömürleri olduğundan ona göre daha uzun süre dopamin reseptörlerini uyarırlar.
4. Metabolizmaları sonucunda serbest radikaller açığa çıkmaz ki bu, levodopa ile gerçekleştirilen tedavinin en önemli tehlikelerinden biridir (Antonini ve Calandrella, 2011)**.**

<u>Pramipeksolün kimyasal yapısı</u>

Pramipeksol sentetik bir amino-benzotiyazol türevidir. Kimyasal adı ise N^6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiyazol-2,6-diamin'dir (Şekil 2.7) (Panditrao, Sarkate, Sangshetti, Wakte ve Shinde, 2011).



Şekil 2.7. Pramipeksol (S.M. Pawar ve diğerleri, 2013)

Pramipeksol dihidroklorür monohidrat

Pramipeksol, piyasa preparatları içerisinde pramipeksol dihidroklorür monohidrat (PPD) olarak yer alır ve PPD standart yöntemlerle sentezlenir. PPD, beyaz renkli kristalize bir tozdur ve suda serbestçe çözünür (>%20 a/h). Pramipeksol dihidroklorür monohidratın fizikokimyasal özellikleri (Mirapex®, FDA) Çizelge 2.4'te özetlenmiştir.

Çizelge 2.4. Pramipeksol dihidroklorür monohidrat'ın fizikokimyasal özellikleri

Fiziksel görünüş	Beyaz renkli toz
Erime Derecesi	296°C-301°C
Çözünürlük	Suda >%20 çözünür. Metanolde yaklaşık %8 oranında çözünür. Etanolde yaklaşık % 0,5 oranında çözünür. Diklorometanda pratik olarak çözünmez.
Ayrışma Katsayısı	pKa1 = 5,0 ve pKa2 = 9,6
Partisyon Sabiti	log D = 0,87

Pramipeksol dihidroklorür monohidratın farmakokinetiği

Pramipeksol oral yoldan kullanılır. Farmakokinetik parametreleri (Mirapex®, FDA) Çizelge 2.5'te özetlenmiştir.

Çizelge 2.5. Pramipeksol dihidroklorür monohidratın farmakokinetiği

Mutlak biyoyararlanımı	%90'ın üzerinde
Dağılım hacmi	Yaklaşık 400 L
Plazma proteinlerine bağlanma	Düşük (<%20)
Toplam vücut klirensi	500 mL/dakika
Eliminasyon yarı-ömrü	Gençlerde 8, yaşlılarda 12 saat
Eliminasyonu	%90'ı böbreklerden değişmeden atılır

Pramipeksol dihidroklorür monohidratın piyasada bulunan dozları ve dozaj şekilleri

Hızlı salım yapan tabletler

0,25 ve 1 mg PPD içeren tabletler

Uzatılmış salım yapan tabletler

0,375; 0,75; 1,5; 3 ve 4,5 mg PPD içeren uzatılmış salım yapan tabletler

Tez çalışmasında pramipeksol dihidroklorür monohidrat etkin maddesinin seçilme nedenleri

Eriyik birikim modelleme-3D baskılama yöntemiyle dozaj şekillerinin geliştirilmesinde model etkin madde olarak pramipeksolün seçilmesinin pek çok nedeni vardır (Frampton, 2014; Kumar, Rao ve Naidu, 2011; Putri ve diğerleri, 2016). Bunlar şöyle açıklanabilir:

-Pramipeksolün spesifik bir aktif metaboliti yoktur.
-Pramipeksolün termal stabilitesi yüksektir, termal degredasyona uğramaz.
-Pramipeksol kontrollü salıma uygundur.
-Pramipeksolün erime sıcaklığı yüksektir.
-Parkinson hastalığının tedavisinde pramipeksolün dozu kademeli olarak arttırılır ve hastalığın seyrine ve hastaya göre bu doz artışı farklılık gösterir. Dolayısıyla tedavide farklı dozlarına gerek duyulmaktadır. Parkinson gibi tedavi dozunun önemli olduğu bir hastalıkta kullanıldığından kişiye özgü tedavi açısından uygun bir model etkin maddedir.

-Pramipeksol düşük dozlarda etkili bir etkin madde olduğundan tez çalışmamızın ‘3 boyutlu baskılama ile dozu düşük etkin maddelerin formüle edilmesi’ amacına uygundur.
-Piyasada farklı dozlarda hem günde 3-4 kez kullanıma uygun hızlı salım yapan tabletleri hem de günde bir kez kullanıma uygun uzatılmış salım yapan tabletleri bulunduğundan tez çalışmamızın ‘farklı salım yapan pramipeksol tabletlerinin hazırlanması ve piyasa preparatlarıyla karşılaştırılması’ amacına da uygundur.

Pramipeksol ile yapılan çalışmalar

Pramipeksol etkin maddesinin hızlı salım yapan ve uzatılmış salım yapan tablet formülasyonları piyasada mevcuttur. Ancak pramipeksolün çalışmada kullanacağımız EBM-3D baskılama yöntemiyle ve bu yöntemde kullanacağımız polimer-polimer kombinasyonlarıyla hazırlanan dozaj şekillerine literatürde rastlanmamıştır. Bunun dışında aşağıda pramipeksol etkin maddesiyle yapılan çalışmalara bazı örnekler verilmiştir.

Kontrollü salım yapan tabletler

Pramipeksolün 24 saat etkili uzatılmış salım yapan dozaj şekillerinin geliştirilmesi hasta uyuncunun artması, plazma etkin madde seviyesinin uzun süre terapötik pencere içinde kalması, motor dalgalanmaların ve diğer yan etkilerin ortaya çıkmaması açısından avantajlıdır. Bu amaçla pramipeksolün çift tabakalı osmotik tabletleri hazırlanmış ve 24 saatlik ilaç salım profili elde edilmiştir (Wakode ve Bajaj, 2010). Pramipeksolün günde bir kez alınan uzatılmış salım yapan tablet formülasyonlarının yaş granülasyon yöntemiyle geliştirilmesi de mümkündür (Rakesh, Anbazhagan ve Basaveswara Rao, 2015).

Partiküler sistemler

Parkinson tedavisinde pramipeksol içeren çeşitli dozaj şekillerinin hazırlandığı çalışmalar bulunmaktadır. Aynı zamanda yine Parkinson tedavisinde farklı etkin maddelerle bazı ilaç taşıyıcı sistemlerin hazırlandığı çalışmalar da mevcuttur. Ancak pramipeksolün beyine geçişini sağlayan lipozom ve niozom gibi partiküler

sistemlerle hazırlanan dozaj şekillerinin hazırlandığı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu dozaj şekillerinin pramipeksolün oral verilişine karşı bir alternatif olabileceği düşünülmektedir (Gunay ve diğerleri, 2017).

Bir başka çalışmada ise pramipeksolün plazma düzeyindeki dalgalanmalarını azaltmak ve gastrointestinal sistemde kalış süresini uzatmak amacıyla gastro-tutulumlu mukoadezif dozaj şekilleri hazırlanmıştır. Bu dozaj şekillerinin hazırlanmasında salım hızının kontrolünü ve hedefe yönelik tedaviyi sağlayan mikroküre sistemlerinden yararlanılmıştır (Subbarao ve Suresh, 2018).

Transdermal sistemler

Parkinson tedavisinde genel olarak oral tedavi yaklaşımları üzerinde durulmaktadır. Ancak Parkinson hastalarında uyunç problemi ve yutma zorluğu olması ve gün içinde sık ilaç almanın hasta bakımı açısından sorun olması nedeniyle başka tedavi yaklaşımları aranmaktadır. Bu tedavi yaklaşımları arasında iyontoforezin uygulandığı pramipeksol yüklü transdermal yama sistemleri bulunmaktadır (Kalaria, Singhal, Patravale, Merino ve Kalia, 2018).

Polimer ve sürfaktanlarla stabilize edilen nano boyutlu partiküllerin mikron altı kolloidal dağılımları olarak tanımlanan nanokristallerin suda iyi çözünen etkin maddelerin dermal ve transdermal verilişinde etkili sistemler oldukları düşünülmektedir. Bu amaçla pramipeksol nanokristallerinden oluşan jel sistemlerin transdermal olarak uygulandığı ve bu sistemlerin uzun süreli stabilite değerlendirmelerinin yapıldığı çalışmalar yapılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Y. Li ve diğerleri, 2018).

<u>Pramipeksolün miktar tayinine yönelik çalışmalar</u>

Pramipeksolün dozaj şekillerinden ve biyolojik örneklerden miktar tayinine yönelik çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu çalışmalarda çeşitli analiz yöntemleri kullanılmıştır. Pramipeksolün miktar tayinine yönelik analiz yöntemleri arasında UV-Vis spektrofotometre (Babu ve Ch, 2007; Jain, Jain, Kulkarni, Jain ve Jain, 2011; Sudhamani, Dande ve Rajarajan, 2014), görünür spektrofotometre (Gurupadayya,

Vishwajith ve Srujana, 2009), UV dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-UV) (Deepan, Paulambethkar, Vijayalakshmi ve Dhanaraju, 2012; Lavudu, Prameela Rani, Balashekaran ve Venumadhav, 2012), kütle dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-MS) (Nishimura, Kugimiya, Naoki ve Hamanaka, 2012; Soto, Haertter, Koenen-Bergmann, Staab ve Trocóniz, 2010), fotodiyod dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-PDA) (Patil ve Rokade) ultra performanslı sıvı kromatografisi (UPLC) (Mohamed, Hegazy, Elshahed, Toubar ve Helmy, 2018), kütle dedektörlü gaz kromatografisi (Panchal, Patel ve Menon, 2011), elektrokimyasal dedektörlü sıvı kromatografisi (Yau, Hanson ve Ichhpurani, 1996) ve lazer indüklü floresan dedektörlü kapiller elektroforez (Musenga, Kenndler, Morganti, Rasi ve Raggi, 2008) yöntemleri gösterilebilir.

Pramipeksolün in vivo analizine yönelik çalışmalar

Pramipeksolün farklı yöntemlerle in vivo analizine dair yapılan pek çok çalışma mevcuttur. Pramipeksolün biyolojik örneklerdeki miktarının hassas ölçümüne yönelik çalışmalar Çizelge 2.6'da özetlenmiştir.

Çizelge 2.6. Pramipeksolün biyolojik örneklerdeki analiz yöntemleri

Hayvan	*Biyolojik örnek tipi*	*Analiz yöntemi*
Wistar cinsi sıçan	Kan/plazma	Kütle dedektörlü gaz kromatografisi (GC-MS) (Panchal ve diğerleri, 2011)
İnsan	Kan/plazma	Kütle dedektörlü ultra performanslı sıvı kromatografisi (UPLC-MS/MS) (Putri ve diğerleri, 2016)
İnsan	Kan/plazma	Elektrokimyasal dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (Yau ve diğerleri, 1996)
İnsan	İdrar	UV dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (Yau ve diğerleri, 1996)
İnsan	Kan/plazma	Kütle dedektörlü sıvı kromatografisi (LC-MS/MS) ve elektrospray iyonizasyon izleme tekniği (Mohamed ve diğerleri, 2018)
Sprague Dawley cinsi sıçan	Kan/plazma	Kütle dedektörlü ultra performanslı sıvı kromatografisi (UPLC-MS/MS) (Pu ve diğerleri, 2017)
Wistar cinsi sıçan	Kan/plazma	UV dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-UV) (Wakode ve Bajaj, 2010)

Çizelge 2.6. (devam) Pramipeksolün biyolojik örneklerdeki analiz yöntemleri

Fare	Kan/plazma Doku	Kütle dedektörlü sıvı kromatografisi (LC-MS/MS) (Guo ve diğerleri, 2015)
Tavşan	Kan/plazma	UV dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-UV) (Y. Li ve diğerleri, 2018)
Wistar cinsi sıçan	Kan/plazma	UV dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi/İyon çifti mekanizması ile (HPLC-UV) (Kalaria ve diğerleri, 2018)
Wistar cinsi sıçan	Kurutulmuş kan noktaları	Kütle dedektörlü sıvı kromatografisi (LC-MS/MS) (Rao, Sravan, Ramakrishna, Raju ve Srinivas, 2013)

2.3. Tez Çalışmasında Yer Alan Polimerler ve Kullanım Amaçları

Çalışmada kullanılan polimerler, bu polimerlere ait genel bilgiler ve bu polimerlerin kullanım amaçları aşağıda özetlenmiştir.

Poli(etilen oksit) türevleri

Poli(etilen oksit) (PEO) ilaç endüstrisinde yaygın kullanılan polimerlerden biridir. Piyasada molekül ağırlıkları 100 bin ile 10 milyon DA arasında değişen oral veya parenteral kullanıma uygun PEO türevleri mevcuttur (Gullapalli ve Mazzitelli, 2015; Isreb ve diğerleri, 2019). PEO hidrofilik özellikli bir polimerdir (Maggi, Bruni ve Conte, 2000). SEE işlemine uygun olması EBM-3 boyutlu baskılamada kullanımına olanak sağlamaktadır (Ehtezazi ve diğerleri, 2018). PEO'ların termal özellikleri ve ilaç salım performansları molekül ağırlıklarına bağlı olarak değişebilmektedir (Casettari ve diğerleri, 2016). PEO türevlerinin molekül ağırlıkları arttıkça ilaç salım hızları azalır (Pajander, Rensonnet, Hietala, Rantanen ve Baldursdottir, 2017). PEO türevleri suda iyi çözünürler (Gupta, Kishore ve Ratna, 2013). Çalışmada iki farklı molekül ağırlığına sahip PEO türevi kullanılmıştır.

Polietilen oksit N10 (PEO N10)

PEO N10 (Ticari adı: POLYOX^{TM} WSR N10), molekül ağırlığı 100 kDA olan PEO türevidir. Molekül ağırlığı düşük olduğundan genelikle hızlı salım yapan dozaj şekillerinin hazırlanmasında kullanılır (Van Renterghem ve diğerleri, 2018).

Poli(etilen oksit) N80 (PEO N80)

PEO N80 (Ticari adı: POLYOX™ WSR N80), molekül ağırlığı 200 kDA olan PEO türevidir. Oral dozaj şekillerinin hazırlanmasına uygundur. Hem hızlı hem de uzatılmış salım yapan dozaj şekillerinin hazırlanmasında kullanılır (Gültekin ve diğerleri, 2019; Thumma, ElSohly, Zhang, Gul ve Repka, 2008).

Metakrilat kopolimer türevleri

Çalışmada farklı metakrilik asit türevleri kullanılmıştır. Ticari isimleri Eudragit® olan bu polimerler uzun yıllardır oral dozaj şekillerinin hazırlanmasında kullanılmaktadır (Dittgen, Durrani ve Lehmann, 1997; Skalsky ve Petereit, 2008).

Eudragit® EPO

Dimetilaminoetil metakrilat, bütil metakrilat ve metil metakrilat polimerlerinden oluşan bir katyonik kopolimerdir. Hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılmaktadır (Pradhan, Kim, Yong ve Kim, 2016).

Eudragit® RL100

Amorf bir kopolimer olup farmasötik kullanım alanları oldukça geniştir. Akrilik ve metakrilik asit esterleri ile kuaterner amonyum gruplarından sentezlenmektedir (Parashar, Ramrakhiani ve Datt, 1999). Suda ve fizyolojik pH'ta çözünmez, şişme özelliği gösterir. İlaç dispersiyonlarında kullanılan iyi bir polimerik taşıyıcıdır (Katara ve Majumdar, 2013). Uzatılmış salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılır (Kaur ve Kim, 2009). Şeffaf renkli granül formundadır (Georgy, Farid, Latif ve Bendas, 2019).

Eudragit® RS100

Poli(etil akrilat metil metakrilat trimetilaminoetil metakrilat klorür) kopolimeridir. Kontrollü salım yapan dozaj şekillerinin hazırlanmasında kullanılır ve matriks oluşturucu kontrollü salım polimerlerinden biridir (Karrout ve diğerleri, 2018; Tamayo

ve diğerleri, 2017). pH'tan bağımsız şişme özelliği gösteren bir kopolimerdir. Farklı pH'larda farklı şişme özelliği gösterir ve sıvı permeabilitesi de oldukça düşüktür (Karp, Turino, Estenoz, Castro ve Islan, 2019). Şeffaf renkli granül formundadır (Patra ve diğerleri, 2017).

Eudragit® RLPO

Suda çözünmeyen ancak dağılabilen bir polimerdir. pH'tan bağımsız şişme özelliği gösteren polimetakrilat polimerlerinden biridir. Daha çok salımı geciktirilmiş dozaj şekillerinin hazırlanmasında kullanılır. Beyaz toz formundadır (Georgy ve diğerleri, 2019; Patra ve diğerleri, 2017). Yüksek permeabilite gösterir. Etil etakrilat, metil metakrilat ve düşük miktarda metakrilik asit esterlerinden (kuaterner amonyum grupları içeren) oluşan bir kopolimerdir (Gandhi, Jana ve Sen, 2014).

Eudragit® RSPO

Poli(etil akrilat, metil metakrilat, trimetil amonyum etil metakrilat klorür) kopolimeridir. Uzatılmış salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılır ve pH'tan bağımsız şişme özelliği gösterir (Meher ve diğerleri, 2013). Düşük permeabilite gösterir ve beyaz toz formundadır (Patra ve diğerleri, 2017). Matriks oluşturucu bir polimerdir ve biyouyumluluğu yüksektir (Haque ve Sheela, 2013).

2.4. Tez Çalışmasının Yenilikçi Yönü

Ülkemizde 3D baskılama-EBM tekniği plastik endüstrisi, oyuncak üretimi gibi alanlarda kullanılmaktadır ancak bu teknolojiyle dozaj şekli üretimine dair çalışmalara henüz başlanmıştır. Oysa dünya genelinde bu alandaki çalışmalar özellikle son yıllarda yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu açıdan, tez çalışmamız ülkemizde de 3D baskılama tekniğiyle ilaç üretimi açısından yeni çalışmalardan biridir.

EBM-3 boyutlu baskılama yönteminin kişiye özgü dozlama ve kişiye özgü dozaj şekli hazırlama gibi avantajları vardır. Özellikle tedavide dozun önemli olduğu hastalıklarda ve piyasada az bulunan veya bulunmayan preparatların temininde bu

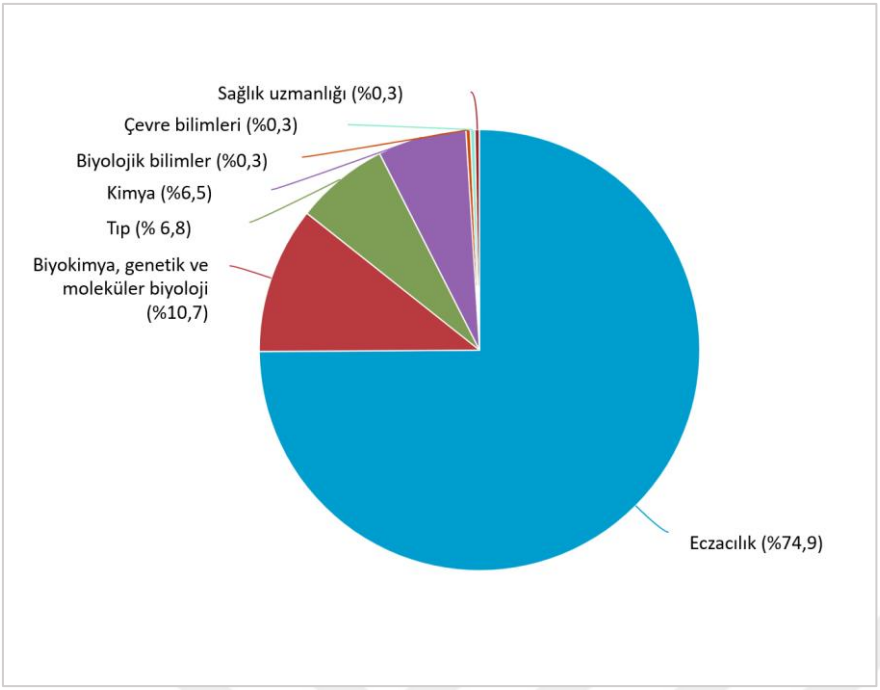
durum daha da önem kazanmaktadır. Dolayısıyla EBM-3 boyutlu baskılama yönteminin kişiye özgü ve talepe özel formülasyon geliştirmede sağladığı avantajlarından dolayı günümüz majistral teknolojisine yeni ve teknolojik bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Bu alanda yapılan çalışmaların sayısının son yıllarda belirgin bir artış göstermesi de bu durumu doğrulamaktadır.

2.4.1. Konuyla ilgili patent/faydalı model/tescilli ürün ve yayınların taranması

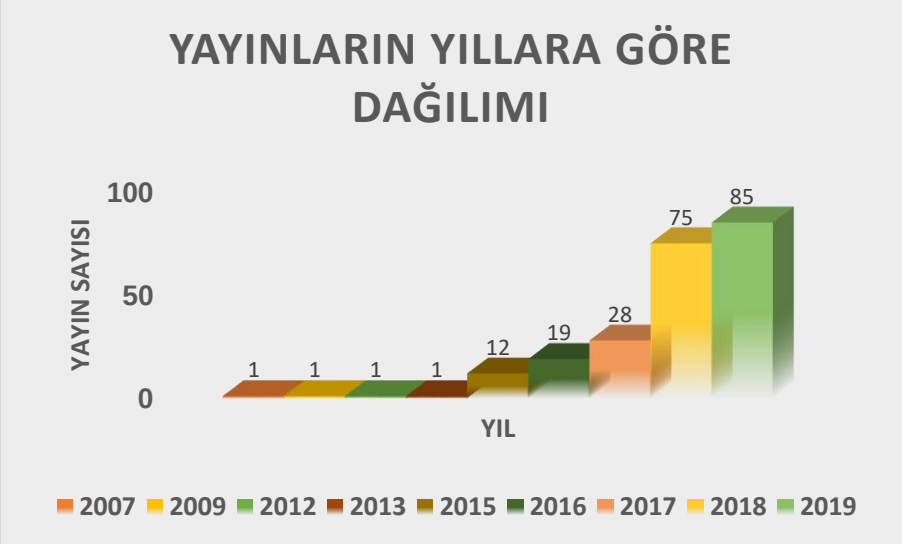
Eriyik birikim modelleme-üç boyutlu baskılama tekniğiyle tablet formülasyonlarının hazırlanmasına yönelik patentler taranmıştır. Konuyla ilgili *ulusal* patentleri incelemek amacıyla http://www.tpe.gov.tr internet sayfasında 'üç boyutlu baskılama', 'eriyik birikim modelleme' ve 'tablet' anahtar kelimeleri kullanılarak tarama yapılmış ve EBM-3 boyutlu baskılama tekniğiyle tablet formülasyonlarının geliştirilmesine dair herhangi bir patente rastlanmamıştır.

Konuyla ilgili *uluslararası* patentleri incelemek için ise http://www.epo.org/ ve https://patentscope.wipo.int/ internet sayfalarında '3D printing', 'fused deposition modeling' ve 'tablet' anahtar kelimeleri kullanılarak tarama yapılmış ve EBM-3 boyutlu baskılama tekniğiyle hidroklorotiyazid tablet (Patent No: CN107412177A), olanzapin ağızda dağılan tablet (Patent No: CN110269844A) ve amlodipin besilat ağızda dağılan tablet formülasyonlarına (Patent No: CN107823153A) ait patentlere rastlanmıştır.

Eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılama tekniğinin eczacılık alanındaki kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır. Bu alanda yapılan çalışmaların sayısında özellikle son 5 yıl içerisinde belirgin bir artış görülmüştür. Scopus veri tabanında 'fused deposition modeling' ve '3D printing' kelimeleriyle tarama yapılıp bulunan sonuçlar analiz edildiğinde yayınların çalışma alanlarına göre dağılımı Şekil 2.8'deki grafikte gösterilmiştir. Bu yayınlar eczacılık ve farmasötik teknoloji alanlarıyla sınırlandırıldığında ise son 12 yılda çıkan yayınların sayısının yıllara göre dağılımı Şekil 2.9'da gösterilmiştir.



Şekil 2.8. EBM-3 boyutlu baskılama üzerine yapılan yayınların çalışma alanlarına göre dağılım grafiği



Şekil 2.9. EBM-3 boyutlu baskılama üzerine eczacılık alanında yapılan çalışmaların yıllara göre dağılımı

Yapılan taramalara göre EBM-3 boyutlu baskılama yöntemiyle pramipeksol içeren hızlı veya uzatılmış salım yapan tablet formülasyonlarının hazırlanmasına yönelik herhangi bir patent veya çalışmaya rastlanmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihaz ve Sarf Malzemeler

3.1.1. Kullanılan cihazlar

- Çözünme hızı test cihazı (708-DS Dissolution Apparatus, Agilent Technologies, ABD)
- Dağılma test cihazı (Pharmatest DIST-3, Almanya)
- Diferansiyel taramalı kalorimetri cihazı (DSC 60, Shimadzu, Japonya)
- Dijital mikrometre (Mitutoyo, Japonya)
- Eriyik birikim modelleme tipi üç boyutlu yazıcı (MakerBot Replicator 2X Experimental 3D Printer-Makerbot Industries, ABD)
- Fourier transform kızılötesi spektrofotometri cihazı-FTIR (Spectrum 400, Perkin Elmer, ABD)
- HPLC-UV cihazı (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi-UV dedektörlü, Agilent, ABD)
- Partikül büyüklüğü ölçüm cihazı (Sympatec GmbH System, Almanya)
- Rotasyonel erimiş hal viskozitesi ölçüm aleti ve ısıtma fırını (Brookfield, ABD)
- Sıcak eriyik ekstrüksiyon temelli filament hazırlama cihazları (Filabot® Filament Extruder, ABD ve Noztek Touch filament extruder, İngiltere)
- Stabilite test kabinleri (25°C ve 40°C-TK-252, Sanyo,Hindistan; Nüve, Türkiye)
- Tablet sertlik ölçüm cihazı (CGS High Speed Hardness tester HDT 1 V.3, Almanya)
- Taramalı elektron mikroskobu (SEM) (Quanta 400, Fei, ABD)
- Tekstür analiz (Texture Analyzer) aleti (TA.XT. PlusTexture Analyzer, Stable Micro Systems, İngiltere)
- Toz karıştırıcı cihaz (Alphie® 3, Hindistan)
- Ufalanma/aşınma test cihazı-friabilitör (Pharma PTF E TEST, Almanya)
- UV-Vis spektrofotometrik analiz cihazı (Agilent Technologies, ABD)
- Üç boyutlu tasarım programı (MakerWare version 3.10.1.1389 -MakerBot Inc., ABD)
- X-ışını kırınım analiz cihazı-XRD (Rigaku Ultima-IV, Kanada)

3.1.2. Kullanılan sarf malzemeler

- Pramipeksol dihidroklorür monohidrat (Deva Pharmaceuticals, Türkiye)
- Poli(etilen oksit) N10- MA 100 kDA (POLYOX™ WSR N10, Dow Chemical Company, Hollanda)
- Poli(etilen oksit) N80- MA 200 kDA (POLYOX™ WSR N80, Dow Chemical Company, Hollanda)
- Eudragit® EPO (Evonik, Almanya-Sağlayıcı-Karadeniz Ecza Deposu)
- Eudragit® RLPO (Evonik, Almanya-Sağlayıcı-Karadeniz Ecza Deposu)
- Eudragit® RSPO (Evonik, Almanya-Sağlayıcı-Karadeniz Ecza Deposu)
- Eudragit® RL100 (Evonik, Almanya-Sağlayıcı-Karadeniz Ecza Deposu)
- Eudragit® RS100 (Evonik, Almanya-Sağlayıcı-Karadeniz Ecza Deposu)
- Eudragit® L100 (Evonik, Almanya-Sağlayıcı-Karadeniz Ecza Deposu)
- Eudragit® L100-55 (Evonik, Almanya-Sağlayıcı-Karadeniz Ecza Deposu)
- Soluplus® (BASF, Türkiye)
- Kollidon®VA64 (BASF, Türkiye)
- Kolliphor® P188 (BASF, Türkiye)
- Kollidon® SR (BASF, Türkiye)
- Plasdone™ S-630 (Ashland, Türkiye)
- AFFINISOL™ (Dow Chemical Company, Hollanda)
- HPMC E4M (Methocel™, Colorcon, Türkiye)
- Trietil sitrat (Sigma Aldrich, ABD)
- 5 cm ışık yoluna sahip UV spektrofotometre küveti
- Sodyum-1-oktan sülfonat (Sigma Aldrich, ABD)
- Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4-Merck, Almanya)
- Sodyum klorür (NaCl-Sigma Aldrich, ABD)
- Sodyum hidroksit (NaOH- Sigma Aldrich, ABD)
- Etanol (HPLC grade-Merck, Almanya)
- Metanol (HPLC grade-Merck, Almanya)
- Asetonitril (HPLC grade-Sigma Aldrich, ABD)
- *O*-fosforik asit (Sigma Aldrich, ABD)
- Seyreltik hidroklorik asit çözeltisi (Sigma Aldrich, ABD)
- Wistar cinsi yetişkin erkek sıçan (Kobay A.Ş.,Türkiye)

- 0,25 mg pramipeksol içeren hızlı salım yapan ticari tablet (Seri no: 705772)
- 1 mg pramipeksol içeren hızlı salım yapan ticari tablet (Seri no: 702609)
- 0,375 mg pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan ticari tablet (Seri no: 702953)
- 0,75 mg pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan ticari tablet (Seri no: 702945)
- 1,5 mg pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan ticari tablet (Seri no: 704354)
- 3 mg pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan ticari tablet (Seri no: 704460)
- 4,5 mg pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan ticari tablet (Seri no: 701815)

3.1.3. İn vitro ve in vivo deneylerde kullanılan çözeltiler

<u>İn vitro deneylerde kullanılan tampon çözeltiler</u>

pH 1,2 tampon çözelti (USP 40-Enzimsiz gastrik sıvı)

NaCl……..……2 g
Seyreltik HCl çözeltisi……...7 mL
Distile su……..……...ym 1 L

pH 6,8 tampon çözelti (USP 40-Fosfat tamponu)

KH_2PO_4…….……6,8 g
NaOH……..……....0,9 g
Distile su……...……..……ym 1 L

<u>İn vivo deneylerde kullanılan tampon çözelti (Y.Li ve diğerleri, 2018)</u>

Na-1-oktan sülfonat……...5 g
KH_2PO_4……....9,1 g
Ultra saf su……..……..ym 1 L
Çözeltinin pH'sı 3,5'a ayarlanmıştır.

3.2. Etkin Madde ve Polimerlerin Karakterizasyon Çalışmaları

Çalışmamızda hızlı salım ve uzatılmış salım yapan iki farklı salım profili sergileyen formülasyonunun geliştirilmesine ve karakterizasyonuna yönelik çalışmalar yapılmıştır. Öncelikle bu iki farklı tipteki formülasyonlarla yapılan çalışmalar, ardından elde edilen bulgular verilecektir.

Yöntem kısmındaki ortak bölümler hızlı salım yapan formülasyonların geliştirilmesine yönelik çalışmalar kısmında anlatılacak olup ikinci kısımda (uzatılmış salım yapan formülasyonlar) ona atıf yapılacaktır.

3.2.1. Etkin maddenin partikül büyüklüğünün analizi

Pramipeksolün partikül büyüklüğünün tayini lazer ışık kırınımı cihazı ile yapıldı. Lazer ışık kırınımı, parçacık boyutu analizi için en yaygın kullanılan tekniklerden biridir. Bir parçacık tarafından kırılan (lazer) ışığın açısının parçacığın boyutuna karşılık gelmesi esasına dayanır. Çalışmamızda etkin maddenin partikül boyutunun saptanması amacıyla bir miktar pramipeksol çözünmediği solvan olan diklorometan içerisinde dağıtıldı ve cihazın ölçme bölmesine yerleştirildi. Ölçüm işlemi üç kez tekrarlandıktan sonra d_{10}, d_{16}, d_{50}, d_{84} ve d_{90} değerleri cihaz tarafından hesaplandı. Bu değerlerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Ayrıca etkin maddenin ortalama partikül büyüklüğü hesaplandı.

3.2.2. Pramipeksolün miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonu

Pramipeksolün miktar tayini için UV-Vis spektrofotometre yöntemi kullanıldı. Bu yöntem filamentte, tablette ve in vitro çözünme hızı çalışmalarında etkin madde miktarını tayin etmek amacıyla kullanıldı. Çalışma pH 1,2 ve pH 6,8 tamponlarında yapıldı. Ölçümler düşük derişimlere inebilmek için 5 cm ışık yoluna sahip küvetle yapıldı.

Analiz çalışmalarına başlamadan önce pramipeksolün her iki tamponda da çözeltisi hazırlanarak UV-Vis spektrofotometrede 200-400 nm arasında dalga boyu taraması yapıldı ve her iki tampondaki maksimum absorbans dalga boyu (λ_{max}) saptandı.

Yöntem validasyonu; kullanılan yöntemin doğru ve kesin bir şekilde her seferinde bekleneni gerçekleştirdiğinin ve amaçlanan kullanımına uygunluğunun kanıtlanması için yapılması gereken işlemler bütünüdür. Valide edilmiş bir yöntemle elde edilen sonuçların doğruluğu, kesinliği, özgünlüğü, tutarlılığı ve güvenilirliği kanıtlanmış olur.

Analitik metot validasyonu çalışmada kullanılmaları nedeniyle hem pH 1,2 hem de pH 6,8 tampon çözeltilerinde ICH Q2(R1) kılavuzuna uygun olarak yapıldı. Pramipeksolün her iki tampon içerisinde 10 µg/mL çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin maksimum absorbans dalga boyu taramaları kör çözeltisine karşı yapıldı. Validasyon çalışmaları kapsamında aşağıdaki parametreler değerlendirildi.

Doğrusallık

Her bir numunedeki etkin madde miktarı için; ölçüm aralığında elde edilen yanıt ile derişim arasında doğru orantı olması durumuna doğrusallık denir. Doğrusallık elde edilen kalibrasyon eğrileri ve bu eğrilere ait doğru denklemleri ile kanıtlanır.

Pramipeksolün pH 1,2 ve pH 6,8 tamponlarındaki stok çözeltileri hazırlandı ve bu stok çözeltilerden de gerekli seyreltmeler yapılarak (0,5-6 µg/mL aralığında) standart çözeltiler hazırlandı. Hazırlanan bu standart çözeltilerin UV-Vis spektrofotometrede pH 1,2 tampon çözelti için 265 nm'de; pH 6,8 tampon çözelti için 260 nm'de köre karşı ölçümü yapıldı.

Standart çözeltilerin içerdiği pramipeksol derişimlerine karşılık olarak ölçülen absorbans değerlerinden en küçük kareler yöntemi kullanılarak bir kalibrasyon doğru denklemi elde edildi. Ayrıca elde edilen doğrunun korelasyon katsayısı da hesaplandı.

Kesinlik

Aynı koşullar altında aynı analiz yöntemiyle çalışıldığında birbirini takip eden ölçümler sonrasında elde edilen sonuçların birbirine yakınlığını yani ölçümlerin tekrarlanabilirliğini gösteren parametredir.

Deney içi kesinlik

Etkin maddenin belirli bir derişimini içeren numunenin aynı gün içinde art arda yapılan miktar tayini analizlerinden elde edilen ölçüm sonuçlarının tekrarlanabilir olduğunu gösteren parametredir. Çalışmamızda pramipeksolün 2 µg/mL derişimdeki çözeltileri pH 1,2 ve pH 6,8 tampon çözeltilerinde hazırlandı ve bu çözeltilerin UV-Vis spektrofotometrede peşpeşe 10 defa absorbans ölçümleri yapıldı. Elde edilen absorbans değerlerinin ortalama, standart sapma ve bağıl sapmaları hesaplanarak yöntemin deney içi kesinliği değerlendirildi.

Deneyler arası kesinlik

Etkin maddenin belirli bir derişimini içeren numunenin farklı günler içerisinde yapılan miktar tayini analizlerinde elde edilen ölçüm sonuçlarının tekrarlanabilir olduğunu gösteren parametredir. Çalışmamızda pramipeksolün 1, 2 ve 4 µg/mL derişimdeki çözeltileri 3 gün art arda pH 1,2 ve pH 6,8 tampon çözeltilerinde her gün üçer defa farklı stoklardan hazırlandı ve bu çözeltilerin UV-Vis spektrofotometrede peşpeşe absorbans ölçümleri yapıldı. Elde edilen absorbans değerlerinin ortalama, standart sapma ve bağıl sapmaları hesaplanarak yöntemin deneyler arası kesinliği değerlendirildi.

Doğruluk ve geri elde

Doğruluk, ölçüm sonuçlarının bilinen değere yani gerçek değere yakınlığını analitiksel olarak gösteren parametredir. Çalışılan yöntemin doğruluğu ise % geri elde ile gösterilir. Yöntemin doğruluğunu kanıtlamak için etkin maddenin bilinen derişimlerini içeren numuneler hazırlanır ve ölçümleri yapılır. Elde edilen değerler %95 olasılıkla kabul edilen aralıkta ise yöntemin doğruluğu kanıtlanmış olur.

Çalışmamızda pramipeksolün üç farklı derişimdeki (1, 2 ve 3 µg/mL) çözeltileri pH 1,2 ve pH 6,8 tampon çözeltileri içerisinde hazırlandı ve bu çözeltilerin UV-Vis spektrofotometrede ölçümleri yapıldı. Elde edilen absorbans değerleri daha önceden elde edilen kalibrasyon denklemlerinde yerine konularak bu değerlere karşılık gelen derişimler hesaplandı. Bu derişimlerin de bilinen derişim değerlerine

oranlanmasıyla % geri elde değerleri hesaplandı ve gerekli istatistiksel parametreler hesaplandı.

Özgünlük ve seçicilik

Kullanılan analiz yönteminin sadece amaçlanan maddeyi saptayabilme yeteneğidir. Yöntemin, etkin maddeyi örnek matrisinde formülasyona giren diğer maddelerden yani yardımcı maddelerden ayırabilmesi gerekmektedir. Bunun değerlendirilmesi için formülasyonlarda yer alan polimerleri (Eudragit EPO, POLYOX N80, Eudragit RSPO ve Eudragit RL100) içeren çözeltiler hazırlandı ve pramipeksolün pik verdiği dalga boyundaki (pH 1,2 ve pH 6,8 tampon çözeltileri için) spektrumları alındı.

Duyarlılık ve saptama sınırı

Duyarlılık sınırı (LOD-limit of detection): Bir numunedeki saptanabilen ancak ölçülemeyen en düşük madde miktarını ifade eder. Aşağıdaki eşitlikle hesaplanır (Eş. 3.1):

$$\text{Duyarlılık sınırı} = (3{,}3 \times \sigma)/S \quad (3.1)$$

Saptama sınırı (LOQ-limit of quantification): Bir numunedeki kesin ve doğru olarak ölçülebilen en düşük madde miktarını ifade eder. Aşağıdaki eşitlikle hesaplanır (Eş. 3.2):

$$\text{Saptama sınırı} = (10 \times \sigma)/S \quad (3.2)$$

σ: Kalibrasyon aralığında yer alan en düşük derişimin standart sapmasıdır.
S: Kalibrasyon doğrusunun eğimidir.

Stabilite

Sistemin doğru ve düzenli bir şekilde çalıştığını gösteren parametre ve kriterler bütünüdür. Stok çözeltilerin veya numunelerin gereken saklama süresi boyunca kararlılığını koruması durumudur.

Çalışmamızda belirli derişim aralığında (0,25-6 µg/mL) standart çözeltiler hazırlandı ve UV-Vis spektrofotometrede absorbansları ölçüldü. Aynı standart çözeltilerin absorbansları 24 saat sonra tekrar ölçüldü ve etkin madde miktarında değişiklik olup olmadığı saptandı.

3.2.3. Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) analizleri

Diferansiyel taramalı kalorimetre (differential scanning calorimetry-DSC), referans ile test numunesini aynı sıcaklıkta tutmak için gereken ısı enerjisinin ölçülmesi esasına dayanan bir termal analiz yöntemidir. Bu yöntem, özellikle önformülasyon çalışmalarında etkin madde ile yardımcı maddeler arasındaki geçimliliğin saptanmasında kullanılır. Çalışmalarımızda kullandığımız etkin madde olan pramipeksolün erime noktası, yardımcı madde olarak kullandığımız polimerlerin ise camsı geçiş sıcaklıkları (varsa) DSC analizi ile saptandı. Aynı zamanda etkin madde ile polimerlerin 1:1 oranındaki fiziksel karışımlarının da DSC termogramları alınarak etkin madde ve polimerler arasında herhangi bir geçimsizliğin olup olmadığı saptandı.

DSC analizinde önce pramipeksol ve polimerlerin ayrı ayrı azot gazı altında 10°C/dakika ısıtma hızında, 25-350°C arasında DSC termogramları alındı. Bunun için 2 mg madde 0,1 mg duyarlılıktaki hassas terazide tartıldı ve alüminyum örnek tablası içinde basınç altında sıkıştırıldı ve DSC aletinin numune bölmesine yerleştirilerek DSC analizi yapıldı. Daha sonra aynı işlem pramipeksol ile polimerlerin 1:1 oranındaki fiziksel karışımlarına da uygulanarak etkin madde-polimer geçimsizliği kontrol edildi. Çalışmalarımızda kullanılan DSC analiz cihazının fotoğrafı Resim 3.1’de gösterilmiştir.



Resim 3.1. Çalışmalarda kullanılan DSC analiz cihazı

3.2.4. X-ışını kırınım (XRD) analizi

X-ışını kırınım (X-Ray Diffractometer-XRD) analizi, her bir kristalik yapının kendine özgü atomik dizilimlerine bağlı olarak X-ışınlarını belirli bir düzen içerisinde kırması esasına dayanan bir analiz yöntemidir. Bu yöntem, önformülasyon çalışmalarında kullanılan toz maddelerin kristalografik yapılarının aydınlatılmasında kullanılır. Çalışmamızda XRD analizinde 0-60° arasında tarama yapılmış olup, tarama hızı 3°/dakika ve grazing açısı 2 theta'dır. Çalışmada toz haldeki etkin madde ve polimerlerin ayrı ayrı XRD difraktogramları değerlendirildi.[1]

3.2.5. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FTIR-ATR) analizi

Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FTIR) maddelerin yapısında bulunan fonksiyonel grupların kimyasal yapılarının aydınlatılmasında kullanılan bir analiz yöntemidir. Moleküllerin titreşim enerji seviyeleri hakkında bilgi verir. Çalışmamızda FT-IR analizleri[2] pramipeksol ile polimerler arasındaki moleküler etkileşimlerin

[1] XRD analiz çalışmaları ODTÜ Merlab'da yapılmıştır.
[2] FTIR-ATR analizleri Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi'nde yapılmıştır.

saptanması için yapıldı. Analizler FTIR-ATR (Attenuated total reflectance-azaltılmış toplam yansıma) yöntemi ile 4000-400 cm^{-1} dalga boyu aralığında analiz yapılmıştır. FTIR-ATR yöntemi, absorpsiyon bantlarının dalga boyunda azalma meydana getirilerek daha az emekle ve örnek kalınlığına bakılmaksızın absorbsiyon kapasitesi çok yüksek olabilen farklı maddelerin spektrum analizlerinin yapılmasını sağlar. Çalışmamızda pramipeksol, formülasyonların hazırlanmasında kullanılan polimerler ve pramipeksol ile bu polimerlerin 1:1 orandaki fiziksel karışımlarının FTIR-ATR analizleri yapıldı.

3.2.6. Viskozite Ölçümleri

Filament hazırlamada toz karışımlar, 3 boyutlu baskılama sırasında ise filamentler eriyip yarı katı hale gelmektedir. Meydana gelen bu yarı katı formun da belirli bir viskozitesi vardır. Toz karışımların ve sonrasında filamentlerin eriyik haldeki viskoziteleri filament çekimi ve 3 boyutlu baskı işlemlerini etkilemektedir. Viskozitenin çok yüksek olması filament çekimi ve baskıyı zorlaştırıp daha yüksek sıcaklıklarda çalışmayı gerektirmektedir. Çok düşük olması ise yeterli visko-elastik davranışın sağlanamaması nedeniyle yine 3 boyutlu baskılama işemini zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda viskozite ölçümleri, kullanılan polimerlerin ve polimer kombinasyonlarının filament çekimi ve 3 boyutlu baskılamaya uygunluğunun saptanması için yapılmıştır.

Viskozite ölçümlerinde dönen mil tipi rotasyonel viskometre kullanılmıştır. Bu viskometre özel bir ısıtma fırını ile modifiye edilmiş (Resim 3.2) ve böylece tozların hem sıcak eriyik ekstrüksiyon hem de 3 boyutlu baskılama proses sıcaklıklarındaki viskozitesi ölçülerek bu sıcaklık değerlerindeki viskoziteleri değerlendirilmiştir. Ölçümlerde farklı kayma hızlarındaki (0,5; 1 ve 1,5 rpm) viskozite sonuçları elde edilmiştir. Her bir ölçüm için tozun eridikten sonraki hacim küçülmesine bağlı olarak 8-10 g toz örneği kullanılmıştır.



Resim 3.2. Toz karışımların erimiş haldeki viskozitelerinin ölçümünde kullanılan viskozite ölçüm cihazı

Bu aşamadan sonra hızlı salım ve uzatılmış salım yapan formülasyonlar iki ayrı bölümde anlatılacaktır. Bu formülasyonların hazırlanması kapsamında yapılan çalışmalar genel hatlarıyla Şekil 3.1'de yer alan şemada özetlenmiştir.



Şekil 3.1. Formülasyon geliştirme-işlem özeti

3.3. Hızlı Salım Yapan (HS/immediate release-IR) Formülasyonların Hazırlanması

3.3.1. İlaç yüklü filamentlerin hazırlanması

Üç boyutlu baskılama aşamasına geçmeden önce yazıcının hammaddesi olarak kullanılacak ilaç yüklü filamentler hazırlanmıştır. Hazırlanan filamentler daha sonra hızlı salım yapan tablet formülasyonlarının hazırlanmasında kullanılmıştır.

Tozların karıştırılması

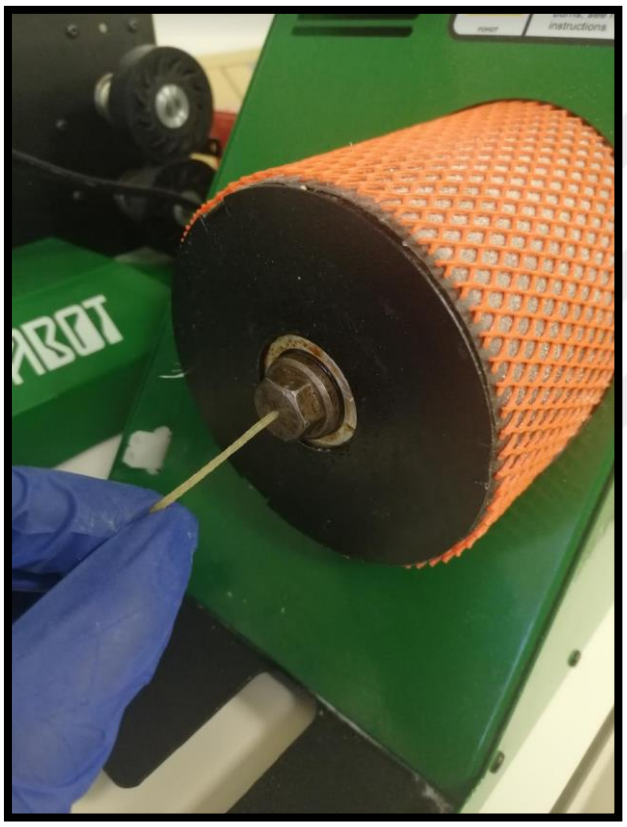
Filamentlerin hazırlanması için etkin madde içeren farklı polimer kombinasyonlarından oluşan toz karışımlar hazırlanmıştır. Bu amaçla öncelikle her bir formülasyonun hazırlanmasında kullanılacak polimerler ve pramipeksol havanda ezildi. Daha sonra elde edilen toz kütlesi bir flakon içerisinde turbula karıştırma mekanizmasına sahip toz karıştırıcıya alındı. 50 rpm karıştırma hızında 6 dakika ileri yönde, 6 dakika geri yönde karıştırma yapıldı. Kullanılan toz karıştırıcının fotoğrafı Resim 3.3'te gösterilmiştir.



Resim 3.3. Tozların karıştırılmasında kullanılan turbula karıştırıcı

Filamentlerin çekilmesi

Daha önce hazırlanan farklı polimer kombinasyonlarından oluşan toz karışımlar kullanılarak ilaç yüklü filamentler sıcak eriyik ekstrüksiyon (SEE) yöntemiyle hazırlanmıştır. Filamentlerin hazırlanmasında tek vidalı bir ekstrüksiyon aleti kullanılmıştır. Kullanılan filament ekstrüder aletin fotoğrafı Resim 3.4'te gösterilmiştir. Çalışılan işlem sıcaklıkları toz karışımların içeriğinde yer alan polimer kombinasyonlarına göre farklılık göstermektedir.



Resim 3.4. Hızlı salım yapan filamentlerin hazırlanmasında kullanılan tek vidalı ekstrüder

Filament önformülasyon çalışmaları

Çalışmamızda hızlı salım yapan filamentlerin formülasyon geliştirme çalışmaları öncesinde filament önformülasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu aşamada belirli polimer veya polimer kombinasyonlarından oluşan toz karışımlar ile filament çekme denemeleri yapılmıştır. Hızlı salım yapan filamentlerin önformülasyon

çalışmalarında hazırlanan filamentlere HFÖ1 ile HFÖ23 arasında kod verilmiştir (HFÖ: Hızlı salım yapan filament önformülasyonu). Filament hazırlamanın önformülasyon aşamasında hazırlanan filamentler, bu filamentlerin içerdiği polimer-polimer kombinasyonları ve SEE işlem sıcaklıkları Çizelge 3.1'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.1. Önformülasyon çalışmaları-hızlı salım yapan filamentler

Filament önformülasyon kodu	*Polimer veya polimer kombinasyonları*	*Oran (% a/a)*	*SEE işlem sıcaklığı (°C)*
HFÖ1	POLYOX N10	_	110
HFÖ2	POLYOX N80	_	120
HFÖ3	Soluplus	_	140
HFÖ4	Eudragit EPO	_	110
HFÖ5	AFFINISOL	_	140
HFÖ6	Plasdone S-630	_	140
HFÖ7	Kollidon VA64	_	120
HFÖ8	Eudragit EPO:Trietil sitrat (TEC)	90:10	120
HFÖ9	Soluplus:PEG 400	90:10	120
HFÖ10	Soluplus:PEG 400	97,5:2,5	120
HFÖ11	Soluplus :POLYOX N80:TEC	20:79,5:0,5	130
HFÖ12	POLYOX N80:Soluplus	20:80	120
HFÖ13	POLYOX N80:Soluplus	60:40	120
HFÖ14	Kollidon VA64:Eudragit EPO	50:50	120
HFÖ15	Kollidon VA64:Kolliphor P188	90:10	120
HFÖ16	Soluplus:Kolliphor P188	90:10	120
HFÖ17	Plasdone S-630:POLYOX N80	80:20	140
HFÖ18	Plasdone S-630:POLYOX N80	60:40	140
HFÖ19	AFFINISOL:Kolliphor P188	80:20	150
HFÖ20	AFFINISOL:TEC	70:30	150
HFÖ21	AFFINISOL:TEC	80:20	150
HFÖ22	AFFINISOL:TEC	85:15	150
HFÖ23	Plasdone S-630:TEC	85:15	140

- Hızlı salım yapan filamentlerin önformülasyon çalışmalarında kullanılan polimerlerden bazılarının tek başına, bazılarının ise farklı polimerler ile kombinasyonları yapılarak filamentleri hazırlanmaya çalışılmıştır. Her bir polimer ve polimer kombinasyonunun filamentlerinin çekilmesinde çalışılan işlem sıcaklıklarına literatürde yer alan çalışmalar göz önünde bulundurularak karar verilmiştir. SEE işlemiyle filamentlerin çekilmesi sonrasında elde edilen filamentler eriyik birikim

modelleme (EBM) aşamasında kullanılacaktır. EBM'de çalışılan işlem sıcaklığının SEE işlem sıcaklığından yüksek olması gerekmektedir. Dolayısıyla burada hedeflenen, SEE işlemini mümkün olduğunca düşük sıcaklıklarda gerçekleştirmek ve böylece EBM işleminde de olabildiğince düşük sıcaklıklarda çalışabilmektir.

- Filament hazırlama işleminde üç parametre göz önünde bulundurulmuştur. Bunlar kısaca özetlenmiştir:
  - Kullanılan polimer veya polimer kombinasyonlarının sıcak eriyik ekstrüksiyon işlemine uygun olması
  - Başarılı bir SEE işlemi sonucunda homojen filamentlerin elde edilmesi (ayrıca filamentlerin kırılgan veya yumuşak olmamaları gerekmektedir)
  - Elde edilen filamentlerin eriyik birikim modelleme (EBM) işleminde kullanılmaya uygun olması (bunun değerlendirilmesi filamentler hazırlandıktan sonra yapılır)
- Çizelge 3.1'de yer alan ve filament önformülasyon çalışmalarında kullanılan polimerlerin hepsi SEE işleminde kullanılmaya uygun polimerler olduğundan tercih edilmiştir. Ancak başarılı bir SEE işlemi için bu polimelerlerin birçoğunun tek başına kullanılmaktan ziyade farklı bir polimerle karıştırılarak veya bir plastifiyan maddeyle birlikte kullanılarak filamentlerinin çekilmesi gerekmektedir.
- Çalışmamızda öncelikle SEE-EBM işlemlerine uygun olduğu bilinen POLYOX N10, POLYOX N80, Soluplus, Eudragit EPO, AFFINISOL, Plasdone S-630 ve Kollidon VA64 polimerlerini tek başına kullanarak filament hazırlama denemeleri yapılmıştır. Burada kullanılan polimerlerin seçilme nedenleri aşağıda açıklanmıştır:
  - POLYOX N10 (MA:100 kDA) ve POLYOX N80 (MA:200 kDA) polimerleri düşük molekül ağırlığına sahip poli(etilen oksit) türevleri olup suda iyi çözünürler ve hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasına uygundurlar. Aynı zamanda plastifiyan madde gibi davrandıkları için SEE ve EBM işlemlerinin daha düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilmelerini sağlayarak işlemleri kolaylaştırırlar.
  - Soluplus, polietilen glikol; polivinil asetat ve polivinil kaprolaktam'ın kopolimeridir. SEE ve EBM işlemlerinde kullanıma uygundur ve hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılır.
  - Eudragit EPO hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılan ve suda iyi çözünen bir metakrilat kopolimer türevidir. SEE'ye uygun olmakla birlikte işlem için düşük sıcaklık gerektirir.

- AFFINISOL, özellikle SEE işleminde kullanılmak üzere üretilmiş bir hidroksipropil metil selüloz (HPMC) türevi polimerdir.
- Plasdone S-630 hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılan vinil pirolidon/vinil asetat kopolimeridir ve SEE işlemine uygundur.
- Kollidon VA64 de hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılan vinil pirolidon/vinil asetat kopolimeridir ve SEE işlemine uygundur.

Bu polimerlerin tek başına kullanılmasıyla hazırlanan filamentlerde açığa çıkan problemler bulgular kısmında ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

- Tek başına kullanıldığında iyi sonuç elde edilemeyen/ filamenti çekilemeyen veya yüksek sıcaklık gerektiren polimerlerle filament hazırlama işlemini kolaylaştırmak adına bu polimerlerin bazı plastifiyan maddelerle (TEC, PEG 400, Kolliphor P188) kombinasyonları hazırlanarak filamentleri çekilmiştir. Ancak burada hedeflenen minimum sayıda yardımcı madde kullanmak olduğundan plastifiyan kullanımı tercih edilmez.
- Ayrıca başarılı filament formülasyonları elde edebilmek için polimerlerin farklı polimerlerle kombinasyonları da hazırlanmış ve filamentleri çekilmiştir.
- Tüm filament çekme denemeleri sonrasında tek başına filament çekildiğinde başarılı sonuç alınamayan (başarısızlık nedenleri bulgular kısmındadır) ancak SEE işlemine uygun olan polimerlerden Eudragit EPO, POLYOX N10 ve POLYOX N80'in farklı oranlardaki kombinasyonları ile filament formülasyon çalışmalarına geçilmiştir. Filament formülasyon çalışmaları için bu polimerlerin seçilmesinin sebepleri aşağıda özetlenmiştir.

I. Eudragit EPO ve POLYOX türevleri hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasına uygun ve suda çözünebilen polimerlerdir. Her ikisi de hem SEE hem de EBM işlemlerine uygundur.
II. Hem Eudragit EPO hem POLYOX türevlerinde SEE işlemi düşük sıcaklıklarda gerçekleşebilmektedir. Özellikle Eudragit EPO ve POLYOX N10 için SEE işlem sıcaklığı oldukça düşüktür (110°C). Bu istenilen bir durumdur.
III. Düşük molekül ağırlıklı POLYOX türevleri SEE işlemlerinde plastifiyan madde gibi davrandıklarından işlemi kolaylaştırırlar.
IV. POLYOX N10 ve POLYOX N80 için gerekli SEE işlem sıcaklıkları (sırasıyla 110 ve 120°C), Eudragit EPO için gerekli işlem sıcaklığına (110°C) yakındır. Bu durum bu polimerlerin kombinasyonlarıyla hazırlanan filamentlerin çekilmesini kolaylaştırmaktadır.

V. Sadece Eudragit EPO ve POLYOX türevi bir polimeri kullanarak fazladan yardımcı madde (plastifiyan ve dolgu maddesi) kullanımına gerek kalmadan filament hazırlamak mümkün olmuştur.

Filament formülasyon çalışmaları

Hızlı salım yapan filamentlerin önformülasyon çalışmaları sonrasında Eudragit EPO, POLYOX N10 ve POLYOX N80 polimerleri ile formülasyon aşamasına geçildi. Bu aşamada hazırlanan ilaç yüklü hızlı salım yapan filament formülasyonlarına HF1-HF6 arasında kod verildi. Her bir filament formülasyonunda yer alan polimerlerin oranları, pramipeksol miktarı ve filament formülasyonlarının hazırlanmasındaki işlem sıcaklıkları Çizelge 3.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Hızlı salım yapan filament fomülasyonlarının içeriği ve çalışılan işlem sıcaklığı

Filament formülasyon kodu	Toz karışımda yer alan polimerlerin birbirine oranları (%)			SEE işlem sıcaklığı (°C)	Formülasyondaki pramipeksol miktarı (mg)
	Eudragit EPO	*POLYOX N10*	*POLYOX N80*		
HF1	50	50	–	120	1
HF2	60	40	–	120	1
HF3	70	30	–	120	1
HF4	50	–	50	130	1
HF5	60	–	40	130	1
HF6	70	–	30	130	1

3.3.2. Filament karakterizasyon çalışmaları

Hazırlanan hızlı salım yapan filamentlerde aşağıdaki karakterizasyon çalışmaları yürütülmüştür. Bu çalışmalar sırasıyla özetlenmiştir.

Filament kalınlığının ölçülmesi

Hazırlanan filamentlerin kalınlıkları dijital mikrometre yardımıyla ölçülmüştür. Her bir filament için 6 farklı filament noktasının (10 cm aralıklarla) kalınlığı ölçülmüş ve elde

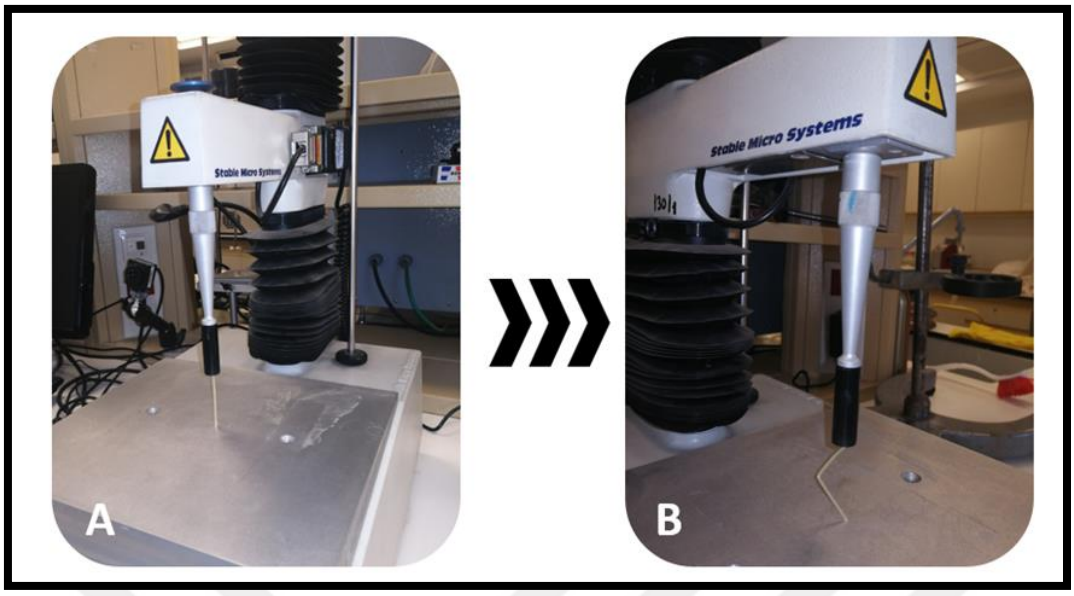
edilen kalınlık değerlerinin ortalama ve standart sapmaları hesaplanmıştır. Ölçümlerde kullanılan dijital mikrometrenin fotoğrafı Resim 3.5'te gösterilmiştir.



Resim 3.5. Çalışmalarda kullanılan dijital mikrometre

Filamentlerin mekanik özelliklerinin karakterizasyonu

Hazırlanan filamentlerin 3 boyutlu baskılamada kullanılabilmesi için belirli mekanik özelliklere sahip olması gerekmektedir. Mekanik özelliklerin değerlendirilmesi için tekstür analiz cihazının yazılımında mevcut olan kuru spagetti yönteminden yararlanıldı. Bunun için filamentlerin farklı bölgelerinden 5 cm uzunluğunda 3 kesit alındı. Filament parçaları cihazın uç kısmıyla zemin arasında sabitlendi ve bu filament parçalarının esneklik (mm) ve kırılma kuvvetleri (g) ölçüldü (Resim 3.6). Her bir filament için elde edilen 3 farklı esneklik ve kırılma kuvveti değerinin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.



Resim 3.6. Hazırlanan filament formülasyonlarının mekanik özelliklerinin Tekstür analiz cihazı ile incelenmesi; Test öncesi (A), Test sonrası (B)

Filamentlerde etkin madde miktarının tayin edilmesi

Etkin maddenin tüm filamentte homojen dağılıp dağılmadığını tayin etmek amacıyla aynı ağırlıktaki (75 mg) 3 filament parçası tüm filamentin farklı bölgelerinden rastgele alındı ve 100 mL pH 1,2 tampon çözeltide 37°C'de manyetik karıştırıcıda 2 saatte tamamen çözüldü. Elde edilen çözeltilerin soğumasından sonra filament içeren çözeltilerden örnekler alındı ve 0,45 µm gözenek çapına sahip membran filtreden (Nylon, 13 mm) süzüldü. Süzme işlemi sonrası örnekteki etkin madde derişimi UV-Vis spektrofotometrede etkin maddenin pH 1,2 tampon çözeltideki maksimum absorbans dalga boyu olan λ=265 nm'de tayin edildi. Ölçülen etkin madde miktarı filamentin içermesi gereken teorik etkin madde miktarına oranlanarak filamentte etkin madde yükleme etkinliği (%) hesaplandı. Her bir filament parçası için üçer kez ölçüm yapıldı ve elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.

Filamentlerin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

Filamentlerin fiziki-yapı ve yüzey özelliklerinin incelenmesi amacıyla taramalı elektron mikroskobu (Scanning electron microscope-SEM) görüntüleri alındı[1]. Her bir filamentin dış yüzey ve yan kesit yüzeyleri sırasıyla 250x ve 100x mikroskop büyütmeleri kullanılarak incelendi. Ölçümlerde kullanılan taramalı elektron mikroskobunun fotoğrafı Resim 3.7'de gösterilmiştir.



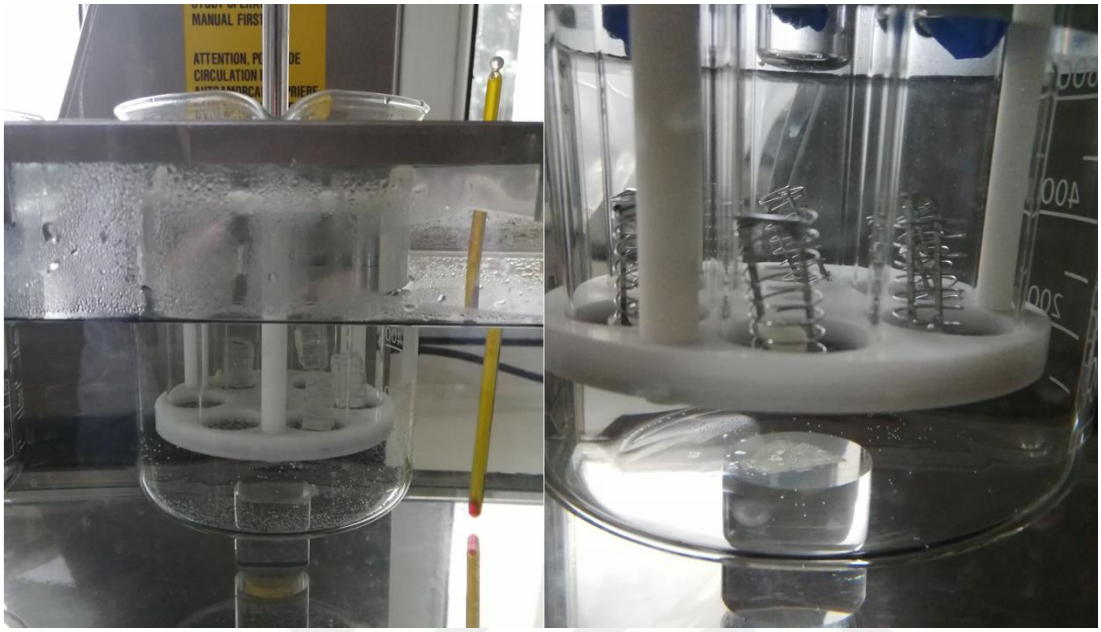
Resim 3.7. Çalışmalarda kullanılan taramalı elektron mikroskobu

Filamentlerin dağılma sürelerinin tayini

Filamentlerin dağılma sürelerinin tayini amacıyla üç sepetli manuel bir dağılma testi cihazı kullanıldı. Bu amaçla her bir formülasyona ait 120 mg ağırlıktaki üç farklı filament kesiti rastgele alındı ve dağılma cihazının sepetlerinin her biri cam tüplerden oluşan bölmelerine yerleştirildi. Sepetler 37°C'deki pH 1,2 tampon çözelti (900 mL hacminde) içerisine daldırıldı. Her bir filamentin tamamen dağıldığı süre

[1] Filamentlerin SEM görüntüleri ODTÜ Merlab'da alınmıştır.

not edildi ve elde edilen dağılma sürelerinin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Kullanılan dağılma test cihazının fotoğrafı Resim 3.8'de gösterilmiştir.

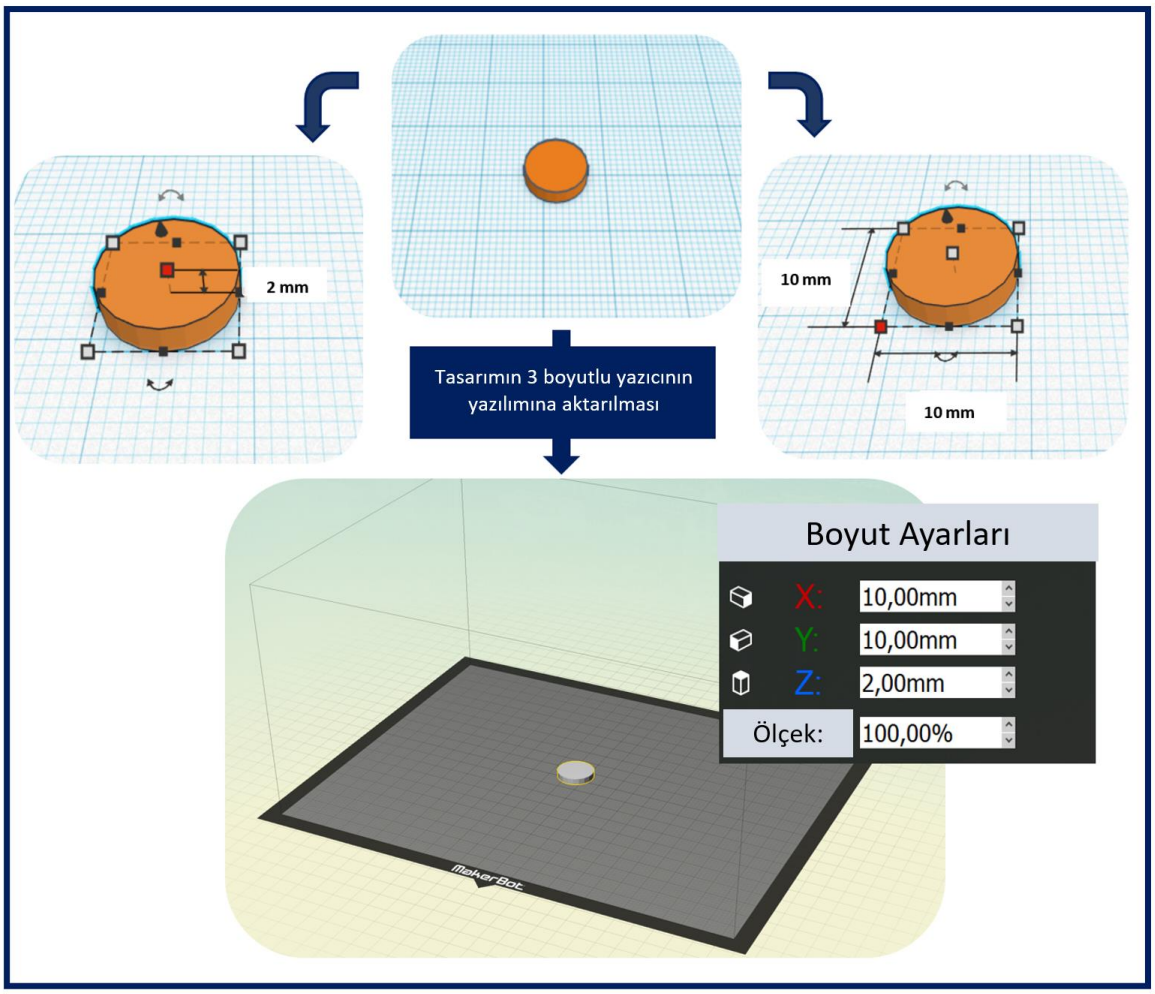


Resim 3.8. Dağılma testi cihazı

3.3.3. İlaç yüklü üç boyutlu tabletlerin hazırlanması

Basılacak tabletlerin bilgisayar ortamında tasarımı

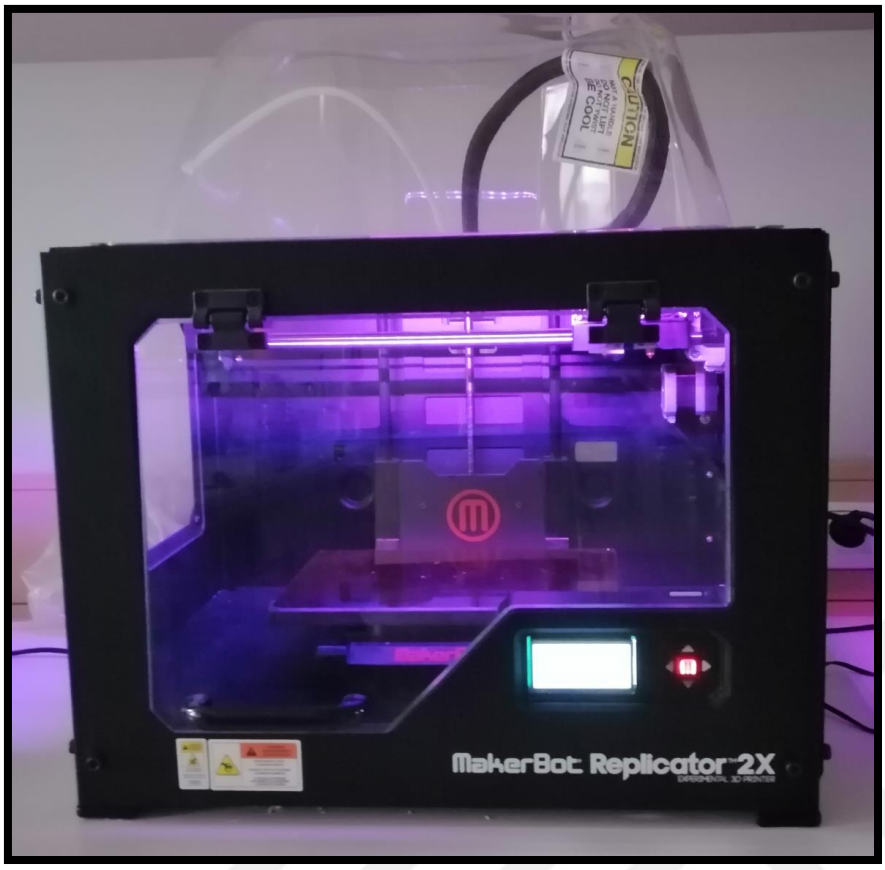
Üç boyutlu yazıcıda basılacak nesnelerin istenilen şekil ve büyüklükte tasarımı için bilgisayar aracılı tasarım programları kullanılmaktadır. Çalışmamızda, basılacak olan 3 boyutlu tabletler Tinkercad® (Autodesk, Inc., ABD) programında istenilen şekil ve boyutlarda tasarlandı ve elde edilen tasarım STL (Steryolitografi) dosya formatında yazıcının bağlı olduğu tasarım programı olan MakerWare version 3.10.1.1389'e aktarıldı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Basılacak olan 3D tabletlerin istenilen şekil ve boyutlarda tasarımı

Üç boyutlu baskılama aşaması

Sıcak eriyik ekstrüksiyon işlemi sonrasında elde edilen filamentler eriyik birikim modelleme tipi üç boyutlu (EBM-3D) yazıcının besleme materyali olarak kullanılmıştır. Elde edilen filamentler kullanılarak 3 boyutlu tabletler tasarım programına uygun olarak EBM-3D yazıcıda basılmıştır. Kullanılan EBM-3D yazıcının fotoğrafı Resim 3.9'da gösterilmiştir.



Resim 3.9. Çalışmalarda kullanılan EBM tipi üç boyutlu yazıcı

Basım işleminin parametreleri her bir polimer ve polimer kombinasyonu için farklılık gösterdiğinden her bir formülasyonun elde edilmesinde 3D yazıcının basım parametreleri değiştirilmiştir. Çalışmamızda hazırlanan hızlı salım yapan tablet formülasyonlarına hazırlandıkları filamentler olan HF1-HF6 kodlu filamentlerin karşılığı olarak HT1-HT6 arasında kod verildi. Her bir formülasyon için ayarlanan basım işlem parametreleri Çizelge 3.3'te özetlenmiştir. Yüksek dansiteli tabletler elde etmek amacıyla dolgu yüzdesi tüm formülasyonlar için %100 olarak ayarlanmıştır.

Çizelge 3.3. Her bir hızlı salım yapan tablet formülasyonu için üç boyutlu yazıcının işlem parametreleri

Tablet Formülasyon Kodu	*Üç Boyutlu Yazıcı İşlem Parametreleri*				
	Dolgu Yüzdesi (%)	*Tabaka Yüksekliği (mm)*	*Basım Hızı (mm/s)*	*Ekstrüder Sıcaklığı (°C)*	*Platform Sıcaklığı (°C)*
HT1	100	0,15	90	160	50
HT2	100	0,15	90	160	50
HT3	100	0,15	90	160	50
HT4	100	0,15	90	175	60
HT5	100	0,15	90	175	60
HT6	100	0,15	90	175	60

3.3.4. Elde edilen üç boyutlu tabletlerin karakterizasyon çalışmaları

Tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinin karakterizasyonu

Basılan tabletlerin çap ve kalınlıklarının değerlendirilmesi amacıyla her bir formülasyona ait 10 tablet rastgele seçildi ve dijital mikrometre yardımıyla çap ve kalınlıkları ölçüldü. Ölçülen çap ve kalınlık değerlerinin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.

Basılan tabletlerin ağırlık tekdüzeliğinin değerlendirilmesi amacıyla her bir formülasyona ait 10 tablet rastgele seçildi ve hassas terazi yardımıyla tartıldı. Ölçülen ağırlık değerlerinin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.

Tabletlerin mekanik dayanıklılık özelliklerinden biri olan sertliklerinin ölçülmesi için her bir formülasyona ait 10 tablet rastgele seçildi ve sertlik ölçüm cihazında sertlik ölçümleri yapıldı.

Tabletlerin ufalanma-aşınma denetimini yapmak amacıyla her bir formülasyona ait 20 tablet rastgele seçilerek topluca tartıldı. Tartılan tabletler ufalanma-aşınma cihazına konuldu. Cihaz 25 rpm dönme hızında 4 dakika boyunca döndürüldü. İşlem

sonrasında tabletler tekrardan topluca tartıldı ve başlangıçtaki total ağırlığa göre işlem sonrasında ölçülen total ağırlık arasındaki % fark hesaplandı.

Tabletlerin içerdiği nem miktarının tayin edilmesi amacıyla basılan hızlı salım yapan tablet formülasyonlarından alınarak nem miktar tayini cihazının alüminyum tablası üzerine yerleştirildi. Cihazda başlangıç sıcaklığından testin son noktası olan bitiş sıcalığına kadar tabletlere ısı uygulandı ve test sonucunda tablet ağırlığındaki % kayıp, tabletin içerdiği % nem miktarı olarak saptandı. Elde edilen nem miktarı bulgularının ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.

Tabletlerde etkin madde miktar tayini

Tabletlerdeki etkin madde miktar tayini tabletlerin içerdiği etkin madde miktarının ve içerik tekdüzeliğinin saptanması amacıyla yapılır. Çalışmamızda hızlı salım yapan tabletlerin içerdiği etkin madde miktarının tespit edilmesi için 3 tablet 200 mL 37°C'deki pH 1,2 tampon çözelti içerisinde manyetik karıştırıcıda 2 saatte tamamen çözüldü. Elde edilen çözeltilerin soğumasından sonra elde edilen çözeltilerden örnekler alındı ve 0,45 µm gözenek çapına sahip membran filtreden (Nylon, 13 mm) süzüldü. Süzme işlemi sonrası örnekteki etkin madde derişimi UV-Vis spektrofotometrede etkin maddenin pH 1,2 tampon çözeltideki maksimum absorbans dalga boyu olan λ=265 nm'de tayin edildi. Sonuçların ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.

Tabletlerin morfolojik özelliklerinin analizi

Basılan 3 boyutlu tabletlerinin fiziki-yapı ve yüzey özelliklerinin incelenmesi amacıyla SEM görüntüleri alındı[1]. Her bir tabletin üst yüzey ve yan yüzeyleri sırasıyla 250x ve 100x mikroskop büyütmeleri kullanılarak incelendi.

[1] Tabletlerin SEM görüntüleri ODTÜ Merlab'da alınmıştır.

Tabletlerin dağılma sürelerinin tayini

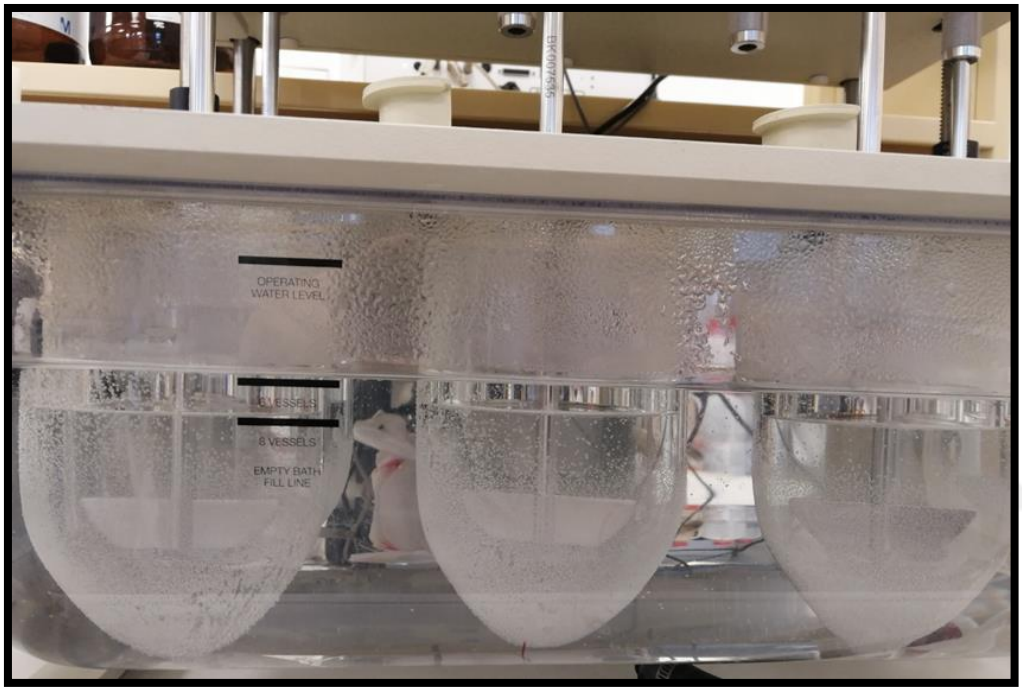
Tabletlerin dağılma sürelerinin tayini amacıyla daha önce 3.3.2. Bölümde bahsedilen dağılma testi cihazı ve yöntemi kullanıldı. Dağılma testinin yürütülmesinde her bir formülasyona ait üç tablet cihazın bölmelerine yerleştirildi ve sepetler 37°C'deki pH 1,2 tampon çözelti içerisine (900 mL hacminde) daldırıldı. Her bir tabletin tamamen dağıldığı süre not edildi ve elde edilen dağılma sürelerinin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.

Üç boyutlu tabletlerde yürütülen in vitro çözünme hızı çalışmaları

İn vitro çözünme hızı çalışmaları pramipeksol etkin maddesinin hızlı salım yapan tabletleri için FDA kılavuzlarında (FDA, Draft Guidance on Pramipexole Dihydrochloride) belirtilen yönteme uygun olarak yapılmıştır (Çizelge 3.4). Her bir zaman aralığında alınan örnekler 0,45 µm gözenek çapına sahip membran filtreden (Nylon, 13 mm) süzüldükten sonra UV-Vis spektrofotometrede etkin madde derişimi λ=265 nm'de tayin edildi. Deneyler her bir formülasyon için 3 tabletle yürütüldü. Elde edilen değerlerin ortalamasıyla hızlı salım yapan tabletlerin çözünme hızı profilleri çıkarıldı. İn vitro çözünme hızı çalışmaları karşılaştırma yapabilmek amacıyla aynı zamanda pramipeksolün piyasada bulunun her iki hızlı salım yapan tablet dozu (0,25 ve 1 mg) için de yürütüldü. Optimum tablet formülasyonunun saptanması için HT1-HT6 arasındaki tablet formülasyonlarının ticari tablet formülasyonu ile benzerlik (f2) faktörü hesaplandı ve in vitro çözünme hızı profili açısından ticari tabletle en yüksek benzerlik gösteren formülasyon hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonu olarak belirlendi.

Çizelge 3.4. Hızlı salım yapan tabletlerde in vitro çözünme hızı deney koşulları

Kullanılan aparat tipi	USP tip 2 aparatı (palet) (Resim 3.10)
Dönme hızı	50 rpm
Çözünme ortamı	pH 1,2 tampon çözelti
Ortam hacmi	500 mL
Ortam sıcaklığı	37± 0,5°C
Örnek alma sıklığı	5., 10., 15., 30., 45., 60., 90. ve 120. dakikalarda



Resim 3.10. USP tip 2 (palet) aparatı

3.3.5. Hızlı salım yapan filament ve tabletlerde DSC analizlerinin yapılması

Çalışmanın bu aşamasında filament çekimi ve 3D tablet basımı işlemlerinin etkin madde ve polimerlerde meydana getirdiği değişiklikleri saptamak amacıyla DSC analizleri Bölüm 3.2.3'te anlatılan DSC analizi yöntemine uygun olarak yapıldı. Numune olarak tabletlerden 2 mg ağırlığında parçalar alındı ve ölçüm yapıldı. Aynı işlemler karşılaştırma yapabilmek amacıyla filamentler için de tekrarlandı.

3.3.6. Hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunun XRD analizi

Filament ve tablet hazırlama işlemlerinin etkin madde veya polimerlerin yapısında değişiklik meydana getirip getirmediğini saptamak amacıyla hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda XRD analizi yapıldı[1]. Analiz Bölüm 3.2.4'te anlatıldığı şekilde yapılmış olup filament ve tablet için film ataçmanı kullanılmıştır.

3.3.7. Hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizlerinin yapılması

Filament ve tablet hazırlama işlemlerinin etkin madde veya polimerlerin yapısında değişiklik meydana getirip getirmediğini saptamak amacıyla hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizi[2] Bölüm 3.2.5'te anlatıldığı şekilde yapıldı. Analizde pramipeksol, pramipeksol ile formülasyonda yer alan her bir polimerin 1:1 oranındaki fiziksel karışımı, hızlı salım yapan optium filament ve tablet formülasyonlarının FTIR spektrumları karşılaştırıldı.

3.3.8. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesi ve yapılan değişiklikler

Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesinde 3D tabletlerin çözünme hızı profilleri göz önünde bulunduruldu. Çalışmada amaçlanan, en hızlı ilaç salım profiline sahip tablet formülasyonuna ulaşmak olduğundan içerdiği etkin maddenin %90'ını en kısa sürede salan tablet formülasyonu hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonu olarak belirlendi ve salım süresini kısaltmak üzere yapılan değişiklikler optimum tablet formülasyonu üzerinde yapıldı. Her bir değişiklik sonrası elde edilen tabletler için in vitro çözünme hızı profilleri çıkarıldı. En uygun fiziksel özellikler belirlenerek farklı dozlarda tabletlerin hazırlanması aşamasına geçildi. Tabletlerden etkin madde salım hızını arttırmak için yapılan fiziksel

[1] XRD analizleri ODTÜ Merlab'da yapılmıştır.
[2] FTIR-ATR analizleri Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi'nde yapılmıştır.

değişiklikler dolgu yüzdesi, kalınlık ve şekil değişiklikleridir. Bu aşamada tüm tabletler %0,7 a/a oranında etkin madde içerecek şekilde hazırlandı.

Dolgu yüzdesi

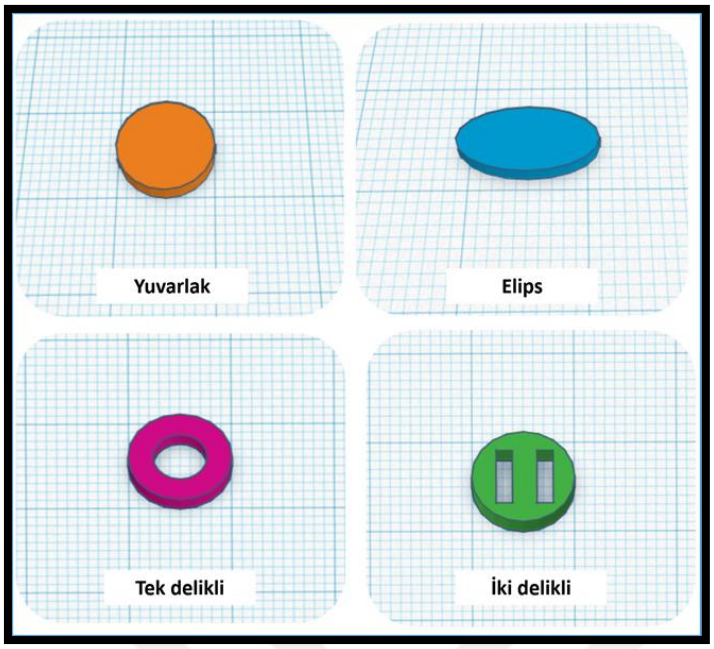
Tabletlerin dolgu yüzdeleri yazıcının bağlı olduğu programda ayarlanabilmektedir. Çalışmamızda dolgu yüzdesinin ilaç salım hızına etkisini değerlendirmek amacıyla %10, %25, %50, %75 ve %100 dolgu yüzdeleriyle basılan pramipeksol yüklü tablet formülasyonları hazırlandı.

Kalınlık

Tablet kalınlığı tasarıma bağlı bir parametre olup tablet kalınlığının ilaç salım hızına etkisini değerlendirmek amacıyla 2 mm; 1,5 mm ve 1 mm kalınlığındaki tabletler tasarlandı ve basıldı.

Şekil

Tablet şekli tasarıma bağlı bir parametredir. Tablet şeklinin ilaç salım hızına etkisini değerlendirmek amacıyla yuvarlak, elips, tek delikli ve iki delikli tabletler tasarlandı ve basıldı. Farklı şekillerdeki üç boyutlu tabletlerin tasarımları Resim 3.11'de gösterildi.



Resim 3.11. Tabletlerde yapılan şekil değişikliklerinin tasarımı

3.3.9. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun farklı dozlarının hazırlanması

Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunda doz ayarlaması yapılmadan önce tabletler fiziksel değişiklik aşamasında en uygun olarak belirlenen dolgu yüzdesi, kalınlık ve şekilde tasarlanarak basıldı. Daha önce 3D tabletler piyasada bulunan hızlı salım yapan en yüksek tablet dozuyla basılmıştı. Bu aşamada, piyasadaki diğer hızlı salım yapan tabletlerin içerdiği pramipeksol dozlarıyla da 3D tabletler basıldı. Aynı zamanda kişiye özgü tedavinin amacına uygun olarak piyasada bulunmayan hızlı salım yapan tablet dozlarıyla da 3D tabletler basıldı. Basılan 3D tabletlerin içerdiği pramipeksol dihidroklorür monohidrat (PPD) dozları Çizelge 3.5'te gösterildi. *Piyasada ticari ürünü bulunmayan* pramipeksol dozlarını (ara dozlar) içeren ve çalışmamızda 3D tablet olarak basılan formülasyonlar da tabloda gösterilmiştir. Farklı dozlarda hazırlanan tablet formülasyonlarına HTA ile HTE arasında formülasyon kodları verildi. Bu aşamada hazırlanan filamentlerin ve tabletlerin karakterizasyon çalışmaları her bir etkin madde dozunu içeren formülasyon için yapıldı.

Çizelge 3.5. Farklı dozda pramipeksol dihidroklorür monohidrat içeren hızlı salım yapan tablet formülasyonları

Tablet formülasyon kodu	*İçerdiği pramipeksol dozu (mg)*	*Piyasada bulunma durumu*	*Çalışmada hazırlanma durumu*
HTA	0,25	✓	✓
HTB	0,5	×	✓
HTC	0,375	×	✓
HTD	0,75	×	✓
HTE	1	✓	✓

3.3.10. Hızlı salım yapan formülasyonların salım profiline etki eden parametrelerin deney tasarımı (DoE) metodu ile değerlendirilmesi

Hızlı salım yapan optimum formülasyona deneysel çalışmalardan elde edilen bulgular yardımıyla karar verilmiştir. Hızlı salım yapan formülasyonların salım profiline etki eden parametrelerden hangisinin nasıl bir etki gösterdiğini değerlendirmek ve deneysel bulgularla karşılaştırma yapabilmek amacıyla deney tasarımı metodundan yararlanıldı. Bu amaçla Design Expert 12 programı kullanıldı.

Öncelikle hızlı salım yapan formülasyonların yapısında bulunan POLYOX polimer türevlerinin molekül ağırlığının (çalışmamızda iki tip POLYOX polimeri kullanılmaktadır ve bu polimerlerin molekül ağırlıkları 100 ve 200 kDA olmak üzere iki seviyeden oluşmaktadır) ve formülasyonlardaki Eudragit EPO polimer oranlarının (%) tabletlerden pramipeksolün %90'ının salım süresine etkisi *özel tasarım* (custom/optimal design) ile değerlendirilmiştir. Özel tasarım, bir deney prosesine etki eden faktörler ve seviyelerinin standart bir tasarıma uygun olmaması durumunda kullanılır. Bu tasarımın kullanılma sebebi, deney prosesine etki eden faktörlerden birinin iki, birinin üç seviyeli olmasıdır (Çizelge 3.6). Sonrasında ise tablet dolgu %'si, tablet kalınlığı ve formülasyonlardaki POLYOX N80 polimer oranının (%) tabletlerden pramipeksolün %90'ının salım süresine etkisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla üç seviyeli tasarıma uygun olması açısından *Box-Behnken* istatistiksel optimizasyon tasarımından yararlanılmıştır. Elde edilen grafikler yardımıyla formülasyonlardan in vitro ilaç salımına etki eden parametreler değerlendirilmiş ve deneysel bulgularla karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan

tasarımlarda formülasyonlardan pramipeksolün %90'ının salımına etki eden faktörler ve bu faktörlerin seviyeleri Çizelge 3.6 ile Çizelge 3.7'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.6. Özel tasarımda kullanılan faktörler ve seviyeleri

Faktör kodu	*Çalışılan faktör*	*Faktör seviyeleri*		
		Düşük (-1)	Orta (0)	Yüksek (1)
X1	POLYOX molekül ağırlığı (kDA)	100	-	200
X2	Eudragit EPO oranı (%)	50	60	70

Çizelge 3.7. Box-Behnken tasarımında kullanılan faktörler ve seviyeleri

Faktör kodu	*Çalışılan faktör*	*Faktör seviyeleri*		
		Düşük (-1)	Orta (0)	Yüksek (1)
X1	POLYOX N80 oranı (%)	30	40	50
X2	Tablet kalınlığı (mm)	1	1,5	2
X3	Tablet dolgusu (%)	50	75	100

3.3.11. Stabilite çalışmaları

Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun stabilitesi ICH Q1A (R2) stabilite kılavuzuna uygun olarak değerlendirildi. Bu amaçla basılan tablet formülasyonları ağzı sıkıca kapalı cam şişeler içerisine konuldu (Resim 3.12) ve iki farklı ortamdaki stabiliteleri değerlendirildi. Bu ortamların koşulları;

- 25°C/%60 bağıl nem (uzun süreli stabilite denetimleri için)
- 40°C/%75 bağıl nem (hızlandırılmış stabilite denetimleri için)



Resim 3.12. Stabilite kabinlerine cam flakonlar içerisinde kaldırılan hızlı salım yapan tablet formülasyonları

Stabilite çalışmaları kapsamında hızlandırılmış stabilite denetimleri için başlangıç, 3. ve 6. aylarda, uzun süreli stabilite denetimleri için başlangıç, 6. ve 12. aylarda tablet örnekleri alınarak tabletlerde ağırlık-çap-kalınlık denetimi, ufalanma–aşınma denetimi, sertlik denetimi, etkin madde miktar tayini, nem miktar tayini ve in vitro çözünme hızı çalışmaları yapıldı. Aynı zamanda tabletlerin SEM görüntüleri alınarak tabakalı yapılarında değişiklik olup olmadığı saptandı. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonundan hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testleri sonucunda elde edilen in vitro çözünme hızı profilleri tabletlerin test başlangıcındaki in vitro çözünme hızı profiliyle karşılaştırıldı. Bu profillerin test başlangıcındaki profille benzerliğini değerlendirmek amacıyla f2 benzerlik faktörü hesaplandı.

3.4. Uzatılmış Salım Yapan (US/Extended Release-ER) Formülasyonların Hazırlanması

3.4.1. İlaç yüklü filamentlerin hazırlanması

Üç boyutlu baskılama aşamasına geçmeden önce yazıcının hammaddesi olarak kullanılacak ilaç yüklü filamentler hazırlandı. Hazırlanan filamentler daha sonra

uzatılmış salım yapan tablet formülasyonlarının hazırlanmasında kullanıldı. Uzatılmış salım yapan tabletlerin hazırlanmasında kullanılan filamentler Bölüm 3.3.1'de anlatıldığı gibi hazırlanmıştır. Bu kapsamda öncelikle etkin madde içeren polimerik toz karışımlar hazırlandı, karıştırıldı ve bu toz karışımlardan SEE yöntemiyle filamentler çekildi. Uzatılmış salım yapan filamentlerin hazırlanmasında kullanılan filament ekstrüder cihazın fotoğrafı Resim 3.13'te gösterilmiştir.



Resim 3.13. Uzatılmış salım yapan filamentlerin hazırlanmasında kullanılan filament ekstrüder cihaz

Filament önformülasyon çalışmaları

Çalışmamızda uzatılmış salım yapan filamentlerin formülasyon geliştirme çalışmaları öncesinde filament önformülasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu aşamada belirli polimer veya polimer kombinasyonlarından oluşan toz karışımlar ile filament çekme denemeleri yapılmıştır. Uzatılmış salım yapan filamentlerin önformülasyon çalışmalarında hazırlanan filamentlere UFÖ1 ile UFÖ20 arasında kod verilmiştir (UFÖ: Uzatılmış salım yapan filament önformülasyonu). Filament hazırlamanın önformülasyon aşamasında hazırlanan filamentler, bu filamentlerin içerdiği polimer-polimer kombinasyonları ve SEE işlem sıcaklıkları Çizelge 3.8'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.8. Önformülasyon çalışmaları-uzatılmış salım yapan filamentler

Filament önformülasyon kodu	*Polimer veya polimer kombinasyonları*	*Oran (% a/a)*	*SEE işlem sıcaklığı (°C)*
UFÖ1	HPMC E4M	-	180
UFÖ2	Eudragit RL100	-	130
UFÖ3	Eudragit RS100	-	130
UFÖ4	Eudragit RLPO	-	130
UFÖ5	Eudragit RSPO	-	130
UFÖ6	Eudragit L 100-55	-	120
UFÖ7	Eudragit L100	-	120
UFÖ8	Kollidon SR	-	80
UFÖ9	HPMC E4M:Eudragit L100	70:30	180
UFÖ10	Eudragit L100:TEC	80:20	160
UFÖ11	Eudragit L100:POLYOX N80: TEC	20:70:10	120
UFÖ12	Eudragit RL100:Eudragit RS100:TEC	40:40:20	120
UFÖ13	Eudragit RSPO:TEC	80:20	120
UFÖ14	Eudragit L 100-55:TEC	70:30	120
UFÖ15	POLYOX N80:Eudragit RLPO	60:40	130
UFÖ16	POLYOX N80:Eudragit RSPO	60:40	130
UFÖ17	AFFINISOL:POLYOX N80	70:30	150
UFÖ18	AFFINISOL:POLYOX N80	50:50	150
UFÖ19	AFFINISOL:Plasdone S-630	60:40	160
UFÖ20	AFFINISOL:Plasdone S-630	50:50	160

- Uzatılmış salım yapan filamentlerin önformülasyon çalışmalarında kullanılan polimerlerden bazılarının tek başına, bazılarının ise farklı polimerler ile kombinasyonları yapılarak filamentleri hazırlanmaya çalışılmıştır. Her bir polimer ve polimer kombinasyonunun filamentlerinin çekilmesinde çalışılan işlem sıcaklıklarına literatürde yer alan çalışmalar göz önünde bulundurularak karar verilmiştir. Filament hazırlama işleminde göz önünde bulundurulan parametreler Bölüm 3.3.1'de özetlenmiştir.
- Çizelge 3.8'de yer alan ve filament önformülasyon çalışmalarında kullanılan polimerlerin hepsi SEE işleminde kullanılmaya uygun polimerler olduğundan tercih edilmiştir. Ancak başarılı bir SEE işlemi için bu polimerlerin birçoğunun tek başına kullanılmaktan ziyade farklı bir polimerle karıştırılarak veya bir plastifiyan maddeyle birlikte kullanılarak filamentlerinin çekilmesi gerekmektedir.

- Çalışmamızda öncelikle SEE-EBM işlemlerine uygun olduğu bilinen HPMC E4M, Eudragit RL100, Eudragit RS100, Eudragit RLPO, Eudragit RSPO, Eudragit L 100-55, Eudragit L100 ve Kollidon SR polimerlerini tek başına kullanarak filament hazırlama denemeleri yapılmıştır. Burada kullanılan polimerlerin seçilme nedenleri aşağıda açıklanmıştır:
    - HPMC E4M, hidroksipropil metil selüloz türevi bir polimerdir. SEE ve EBM işlemlerine uygundur ve salım modifiye edici özellikleri vardır.
    - Eudragit RL100, RS100, RLPO ve RSPO metakrilat kopolimer türevleridir. SEE-EBM işlemlerinde kullanılmaya uygun olmakla birlikte pH'tan bağımsız salım yaparlar ve uzatılmış salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılırlar.
    - Eudragit L100, pH 6'nın üzerinde çözünür. Modifiye salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılır ve SEE'de kullanılmaya uygundur.
    - Eudragit L 100-55, pH 5,5'in üzerinde çözünür. Modifiye salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılmakla birlikte SEE'de kullanılmaya uygundur.
    - Kollidon SR, poli(vinil asetat) ve povidon temelli bir matriks oluşturucu ajandır. Uzatılmış salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılır. SEE'de kullanıma uygundur ve pH'tan bağımsız salım yapar.
    - POLYOX N80, AFFINISOL ve Plasdone S-630 polimerlerinin SEE işlemi için neden seçildiği Bölüm 3.3.1'de anlatılmıştır.

Bu polimerlerin tek başına kullanılmasıyla hazırlanan filamentlerde açığa çıkan problemler bulgular kısmında ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

- Tek başına kullanıldığında iyi sonuç elde edilemeyen/ filamenti çekilemeyen veya yüksek sıcaklık gerektiren polimerlerle filament hazırlama işlemini kolaylaştırmak adına bu polimerlerin bazı plastifiyan maddelerle (bu bölümde sadece TEC kullanılarak) kombinasyonları hazırlanarak filamentleri çekilmiştir. Ancak burada hedeflenen minimum sayıda yardımcı madde kullanmak olduğundan plastifiyan kullanımı tercih edilmez.
- Ayrıca başarılı filament formülasyonları elde edebilmek için polimerlerin farklı polimerlerle kombinasyonları da hazırlanmış ve filamentleri çekilmiştir.
- Tüm filament çekme denemeleri sonrasında tek başına filament çekildiğinde başarılı sonuç alınamayan (başarısızlık nedenleri bulgular kısmındadır) ancak SEE

işlemine uygun olan polimerlerden Eudragit RL100, RS100, RLPO, RSPO ve POLYOX N80'in farklı oranlardaki kombinasyonları ile filament formülasyon çalışmalarına geçilmiştir. Filament formülasyon çalışmaları için bu polimerlerin seçilmesinin sebepleri aşağıda özetlenmiştir.

1. Eudragit RL100, RS100, RLPO ve RSPO uzatılmış salım yapan formülasyonların hazırlanmasına uygun ve pH'tan bağımsız salım yapma özelliği olan polimerlerdir. Ayrıca hem SEE hem de EBM işlemlerine uygundurlar.
2. Düşük molekül ağırlıklı POLYOX türevlerinden POLYOX N80, SEE işlemlerinde plastifiyan madde gibi davrandığından işlemi kolaylaştırır.
3. Eudragit RL100, RS100, RLPO ve RSPO için gerekli olan SEE işlem sıcaklığı (130°C) POLYOX N80 için gerekli SEE işlem sıcaklığına (120°C) yakındır. Bu durum bu polimerlerin kombinasyonlarıyla hazırlanan filamentlerin çekilmesini kolaylaştırmaktadır.
4. POLYOX N80 polimeri hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasında olduğu gibi uzatılmış salım yapan formülasyonların hazırlanmasına da uygundur.
5. Eudragit RL türevleriyle RS türevlerinin farklı oranlarda kombinasyonları yapılarak elde edilecek tablet formülasyonlarının salım profillerinde değişiklik yapılabilir. Böylece ticari tabletle benzer salım profiline sahip uzatılmış salım yapan 3D tablet formülasyonuna ulaşabilmek için çok sayıda seçenek denenebilmiştir.

Filament formülasyon çalışmaları

Uzatılmış salım yapan filamentlerin önformülasyon çalışmaları sonrasında Eudragit RL100, RS100, RLPO, RSPO ve POLYOX N80 polimerleri ile formülasyon geliştirme aşamasına geçildi. Çalışmamızda hazırlanan uzatılmış salım yapan filament formülasyonlarına UF1 ile UF12 arasında kod verildi. Her bir uzatılmış salım yapan filament formülasyonunda yer alan polimerlerin oranları, pramipeksol miktarı ve filament formülasyonlarının hazırlanmasındaki işlem sıcaklıkları Çizelge 3.9'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.9. Uzatılmış salım yapan filament fomülasyonlarının içeriği ve çalışılan işlem sıcaklıkları

Filament Formülasyon Kodu	*Toz karışımda yer alan polimerlerin birbirine oranları (%)*					*SEE işlem sıcaklığı (°C)*	*Formülasyondaki pramipeksol miktarı (mg)*
	POLYOX N80	*Eudragit RLPO*	*Eudragit RSPO*	*Eudragit RL100*	*Eudragit RS100*		
UF1	50	50	-	-	-	130	4,5
UF2	40	60	-	-	-	130	4,5
UF3	30	70	-	-	-	130	4,5
UF4	50	-	50	-	-	140	4,5
UF5	40	-	60	-	-	140	4,5
UF6	30	-	70	-	-	140	4,5
UF7	20	-	60	20	-	135	4,5
UF8	30	-	60	10	-	135	4,5
UF9	20	-	70	10	-	135	4,5
UF10	20	-	60	-	20	140	4,5
UF11	30	-	60	-	10	140	4,5
UF12	20	-	70	-	10	140	4,5

3.4.2. Filament karakterizasyon çalışmaları

Hazırlanan uzatılmış salım yapan filament formülasyonlarında karakterizasyon çalışmaları yürütülmüştür. Bu çalışmalar sırasıyla özetlenmiştir.

Filament kalınlığının ölçülmesi

Hazırlanan uzatılmış salım yapan filamentlerin kalınlıklarının ölçülmesi Bölüm 3.3.2'de anlatıldığı gibi yapıldı.

Filamentlerin mekanik özelliklerinin karakterizasyonu

Hazırlanan uzatılmış salım yapan filametlerin mekanik özelliklerinin karakterizasyonu Bölüm 3.3.2'de anlatıldığı gibi yapıldı.

Filamentlerde etkin madde miktarının tayin edilmesi

Hazırlanan filamentlerdeki etkin madde miktarını tayin etmek amacıyla aynı ağırlıktaki (75 mg) 3 filament parçası tüm filamentin farklı bölgelerinden rastgele alındı ve 200 mL pH 6,8 tampon çözeltide 37°C'de manyetik karıştırıcıda 24 saatte tamamen çözüldü. Elde edilen çözeltilerin soğumasından sonra içerisinden örnekler alındı ve 0,45 µm gözenek çapına sahip membran filtreden (Nylon, 13 mm) süzüldü. Süzme işlemi sonrası örnekteki etkin madde derişimi UV-Vis spektrofotometrede etkin maddenin pH 6,8 tampon çözeltideki maksimum absorbans dalga boyu olan λ=260 nm'de tayin edildi. Ölçülen etkin madde miktarı filamentin içermesi gereken teorik etkin madde miktarına oranlanarak filamentteki etkin madde yükleme etkinliği (%) hesaplandı. Her bir filament için elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.

Filamentlerin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

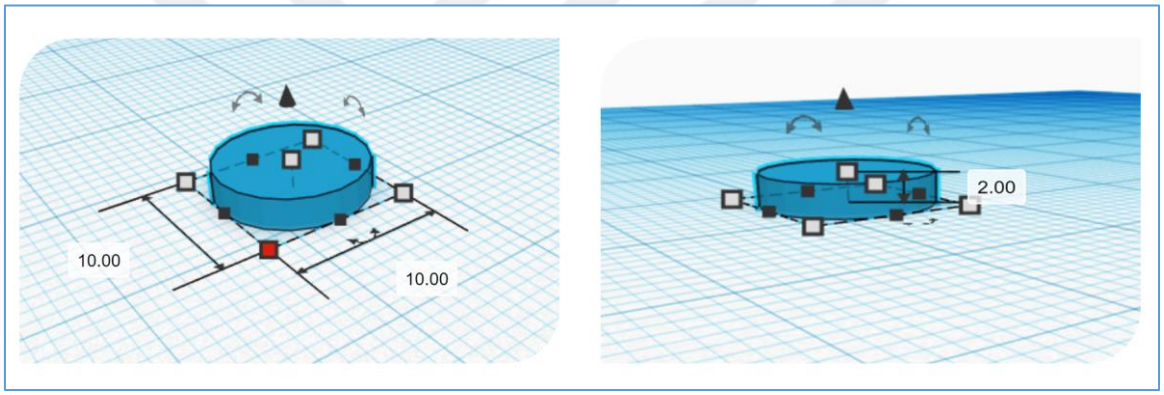
Filamentlerin fiziki-yapı ve yüzey özelliklerinin incelenmesi amacıyla taramalı elektron mikroskobu (Scanning electron microscope-SEM) görüntüleri alındı. Her bir

filamentin dış yüzeyleri sırasıyla 250x ve 100x mikroskop büyütmeleri kullanılarak incelendi.[1]

3.4.3. İlaç yüklü üç boyutlu tabletlerin hazırlanması

a) Basılacak tabletlerin bilgisayar ortamında tasarımı

Basılacak tabletlerin tasarımında 3.3.3 numaralı bölümde daha önce anlatılan tasarım programı kullanıldı. Bu program ile tabletler 10 mm çapında ve 2 mm kalınlığında tasarlandı (Resim 3.14). Elde edilen tasarımlar yazıcının bağlı olduğu tasarım programına aktarıldı.



Resim 3.14. Basılacak uzatılmış salım tabletlerin bilgisayar ortamında tasarımı

Üç boyutlu baskılama aşaması

Elde edilen filamentler kullanılarak 3D tabletler tasarım programına uygun olarak EBM-3D yazıcıda basıldı. Basım işleminin parametreleri her bir polimer ve polimer kombinasyonu için farklılık gösterdiğinden her bir formülasyonun elde edilmesinde 3D yazıcının basım parametreleri değiştirildi. Çalışmamızda hazırlanan uzatılmış salım yapan tablet formülasyonlarına hazırlandıkları filamentler olan UF1-UF12 kodlu filamentlere karşılık olarak UT1-UT12 arasında kod verildi. Her bir fomülasyon için ayarlanan basım işlem parametreleri Çizelge 3.10'da özetlenmiştir. Yüksek dansiteli tabletler elde etmek amacıyla dolgu yüzdesi tüm formülasyonlar için %100 olarak ayarlanmıştır.

[1] Tabletlerin SEM görüntüleri ODTÜ Merlab'da alınmıştır.

Çizelge 3.10. Her bir uzatılmış salım yapan tablet formülasyonu için 3D yazıcının işlem parametreleri

Tablet Formülasyon Kodu	3D Yazıcı İşlem Parametreleri				
	Dolgu Yüzdesi (%)	*Tabaka Yüksekliği (mm)*	*Basım Hızı (mm/s)*	*Ekstrüder Sıcaklığı (°C)*	*Platform Sıcaklığı (°C)*
UT1	100	0,15	90	170	35
UT2	100	0,15	90	170	35
UT3	100	0,15	90	170	35
UT4	100	0,15	90	175	35
UT5	100	0,15	90	175	35
UT6	100	0,15	90	175	35
UT7	100	0,15	90	180	40
UT8	100	0,15	90	180	40
UT9	100	0,15	90	180	40
UT10	100	0,15	90	185	40
UT11	100	0,15	90	185	40
UT12	100	0,15	90	185	40

3.4.4. Elde edilen üç boyutlu tabletlerin karakterizasyon çalışmaları

Tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinin tayini

Hazırlanan uzatılmış salım yapan tablet formülasyonlarının fiziko-farmasötik özelliklerinin karakterizasyonu Bölüm 3.3.4'te anlatıldığı gibi yapıldı.

Tabletlerin morfolojik özelliklerinin analizi

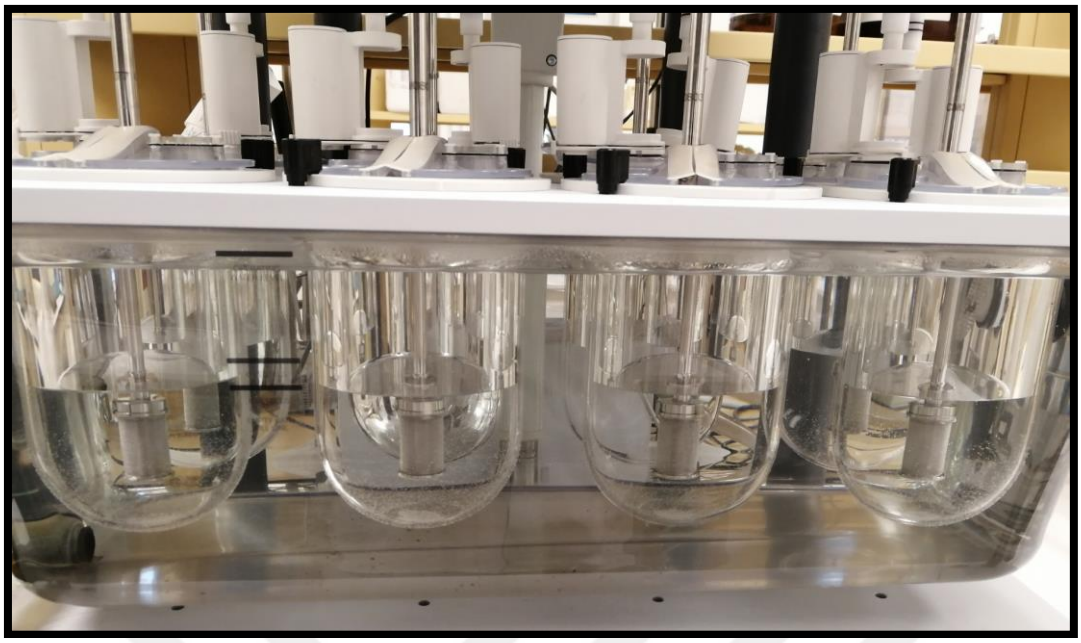
Basılan 3 boyutlu tabletlerinin fiziki-yapı ve yüzey özelliklerinin incelenmesi amacıyla SEM görüntüleri alındı. Her bir tabletin yan yüzeyleri sırasıyla 250x ve 100x mikroskop büyütmeleri kullanılarak incelendi.

Üç boyutlu tabletlerde yürütülen in vitro çözünme hızı çalışmaları

İn vitro çözünme hızı çalışmaları pramipeksol etkin maddesinin uzatılmış salım yapan tabletleri için FDA kılavuzlarında belirtilen yönteme (FDA, Draft Guidance on Pramipexole Dihydrochloride) uygun olarak yapılmıştır (Çizelge 3.11). Deney 24 saat boyunca sürdürülmüş olup ilk 2 saat pH 1,2 tampon çözelti ortamında, 2.-24. saat aralıklarında ise ortam değiştirilerek pH 6,8 tampon ortamında devam ettirildi. Her bir zaman aralığında alınan örnekler 0,45 µm gözenek çapına sahip membran filtreden (Nylon, 13 mm) süzüldükten sonra UV-Vis spektrofotometrede etkin madde derişimi ilk 2 saat alınan örnekler için λ=265 nm'de, 2. ile 24. saat aralıklarında alınan örnekler için λ=260 nm'de tayin edildi. Deneyler üçer tablet ile yürütüldü. Elde edilen değerlerin ortalamasıyla uzatılmış salım yapan tabletlerin çözünme hızı profilleri çizildi. İn vitro çözünme hızı çalışmaları karşılaştırma yapabilmek amacıyla aynı zamanda pramipeksolün piyasada bulunun uzatılmış salım yapan tüm tablet dozları (0,375; 0,75; 1,5; 3 ve 4,5 mg) için de yürütüldü.

Çizelge 3.11. Uzatılmış salım yapan tabletlerde in vitro çözünme hızı deney koşulları

Kullanılan aparat tipi	USP tip 1 aparatı (sepet) (Resim 3.15)
Dönme hızı	100 rpm
Çözünme ortamı	pH 1,2 tampon çözelti (0-2 saat) pH 6,8 tampon çözelti (2-24 saat)
Ortam hacmi	500 mL
Ortam sıcaklığı	37± 0,5°C
Örnek alma sıklığı	0,5.;1.; 1,5.; 2.; 3.; 4.; 5.; 6.; 8.; 10.; 12. ve 24. saatlerde



Resim 3.15. USP tip 1 (sepet) aparatı

3.4.5. Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesi ve bu formülasyonun farklı dozlarının hazırlanması

Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesinde 3D tabletlerin in vitro çözünme hızı profilleri göz önünde bulunduruldu. Çalışmada amaçlanan, uzatılmış salım yapan ticari tablet formülasyonunun çözünme hızı profili ile en yüksek benzerliği gösteren formülasyonun seçilmesiydi.

Hazırlanan formülasyonlar ile ticari ürün arasında kıyaslama yapabilmek amacıyla elde edilen in vitro çözünme hızı deney sonuçları DDSolver programına girildi ve basılan tabletler ile ticari tabletler arasındaki fark (f1) ve benzerlik (f2) faktörleri istatistiksel olarak hesaplandı. Burada f1 değerinin 0-15 arasında, f2 değerinin ise 50-100 arasında olması gerekiyordu (FDA, SUPAC-IR). Formülasyonların f1 ve f2 değerleri hesaplandıktan sonra ticari tablet formülasyonu ile en yüksek benzerlik gösteren formülasyon optimum formülasyon olarak belirlendi ve doz ayarlamaları bu formülasyon üzerinde yapıldı.

Daha önce 3D tabletler piyasada bulunan en yüksek uzatılmış salım yapan ticari tablet dozuyla basılmıştı. Bu aşamada, piyasadaki diğer uzatılmış salım yapan tabletlerin içerdiği pramipeksol dozlarıyla da 3D tabletler basıldı. Aynı zamanda

kişiselleştirilmiş tedavinin amacına uygun olarak piyasada bulunmayan uzatılmış salım yapan tablet dozlarıyla da 3D tabletler basıldı. Farklı dozlarda hazırlanan tablet formülasyonlarına UTA ile UTH arasında formülasyon kodu verildi. Basılan 3D tabletlerin içerdiği pramipeksol dozları Çizelge 3.12'de gösterildi. Piyasada ticari ürünü bulunmayan pramipeksol dozlarını (ara dozlar) içeren ve çalışmamızda 3D tablet olarak basılan formülasyonlar da tabloda gösterilmiştir.

Çizelge 3.12. Farklı dozda pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan tablet formülasyonları

Tablet formülasyon kodu	*İçerdiği pramipeksol dozu (mg)*	*Piyasada bulunma durumu*	*Çalışmada hazırlanma durumu*
UTA	0,375	✓	✓
UTB	0,75	✓	✓
UTC	1	×	✓
UTD	1,5	✓	✓
UTE	2	×	✓
UTF	3	✓	✓
UTG	4	×	✓
UTH	4,5	✓	✓

3.4.6. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun salım kinetik modelinin tayin edilmesi

Uzatılmış salım yapan optimum formülasyondan etkin maddenin salım proflinin matematiksel modellemesini yapmak amacıyla farklı kinetik modeller (0. derece, 1. Derece, Higuchi, Korsmeyer Peppas, Hixson Crowell ve Weibull kinetikleri) UT8 formülasyonunun salım profiline uyarlandı. En yüksek korelasyonun görüldüğü matematiksel eşleşme belirlenerek tabletlerin salım profilinin hangi salım kinetiğine uyduğu DDSolver programı ile tayin edildi. Kullanılan matematiksel modellere ait eşitlikler Çizelge 3.13'te özetlenmiştir.

Çizelge 3.13. Çalışmada kinetik modellemede kullanılan matematiksel modeller ve bu modellere ait eşitlikler

Matematiksel Model No	*Model adı*	*Eşitlik*
1	0.Derece	$M_t=M_0+K_0t$
2	1.Derece	$M_t=M_\infty(1-e^{-K}{}_1)$
3	Higuchi	$M_t/M_\infty=K_{HG}t^{1/2}$
4	Korsmeyer-Peppas	$M_t/M_\infty=K_{KP}t^n$
5	Hixson-Crowell	$M_t{}^{1/3}=M_0{}^{1/3}-K_{HC}t$
6	Weibull	$M_t=M_0(1-e^{-(t-T_i)b/a})$

Not: M_t ve M_∞ sırasıyla t anında ve sonsuzdaki yığılmalı ilaç salım miktarını, M_0 ise başlangıçta çözeltideki ilaç miktarını ifade eder (Çoğunlukla 0'dır).

3.4.7. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun DSC analizi

Çalışmanın bu aşamasında filament çekimi ve 3D tablet basımı işlemlerinin etkin madde ve polimerlerde meydana getirdiği değişiklikleri saptamak amacıyla DSC analizleri bölüm 3.2.3'te anlatılan DSC analizi yöntemine uygun olarak yapıldı. Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonundan 2 mg kesitler alındı ve ölçüm yapıldı.

3.4.8. Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunun XRD analizi

Filament ve tablet hazırlama işlemlerinin etkin madde veya polimerlerin yapısında değişiklik meydana getirip getirmediğini saptamak amacıyla uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda XRD analizi[1] yapıldı. Analiz Bölüm 3.2.4'te anlatıldığı şekilde yapılmış olup filament ve tablet için film ataçmanı kullanılmıştır.

[1] XRD analizleri ODTÜ Merlab'da yapılmıştır.

3.4.9. Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizlerinin yapılması

Filament ve tablet hazırlama işlemlerinin etkin madde veya polimerlerin yapısında değişiklik meydana getirip getirmediğini saptamak amacıyla uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizi[1] Bölüm 3.2.5'te anlatıldığı şekilde yapıldı. Analizde pramipeksol, pramipeksol ile formülasyonda yer alan her bir polimerin 1:1 oranındaki fiziksel karışımı, optimum uzatılmış salım filament ve tablet formülasyonlarının FTIR spektrumları karşılaştırıldı.

3.4.10. Stabilite çalışmaları

Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunda stabilite çalışmaları ICH Q1A(R2) stabilite kılavuzuna uygun olarak başlatılmıştır. Bu amaçla basılan tablet formülasyonları ağzı sıkıca kapalı cam şişeler içerisine konuldu ve 25°C/%60 bağıl nem (uzun süreli stabilite denetimleri için) ve 40°C/%75 bağıl nem (hızlandırılmış stabilite denetimleri için) koşullarına sahip stabilite kabinlerine kaldırıldı. Ancak bu stabilite çalışmaları halen devam etmektedir. Tez çalışması sonrasında çalışmalar tamamlanacaktır.

3.5. İn Vivo Çalışmalar

3.5.1. İn vivo çalışmalarda kullanılan hayvanlar

İn vivo çalışmalarımızda 339±20 g ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçanlar (Resim 3.16) kullanıldı. Hayvanlar sıcaklığı kontrol edilen bir odada 12:12 saatlik aydınlık:karanlık döngüsünde yem ve suya serbestçe ulaşabilecekleri şekilde deney başlangıcına kadar muhafaza edildi (Resim 3.17). İn vivo deneyler için Gazi Üniversitesi Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'nın 21/08/2017 tarihli E.118765 (66332047-604.01.02-) sayılı kararı (EK-1) ile onay alınmış olup deneyler Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda veteriner hekim eşliğinde yapıldı.

[1] FTIR-ATR analizleri Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi'nde yapılmıştır.



Resim 3.16. İn vivo deneylerde kullanılan erkek Wistar sıçanları



Resim 3.17. İn vivo deneylerde kullanılan sıçanların muhafaza edildiği ortam

3.5.2. Deneyin yapılışı

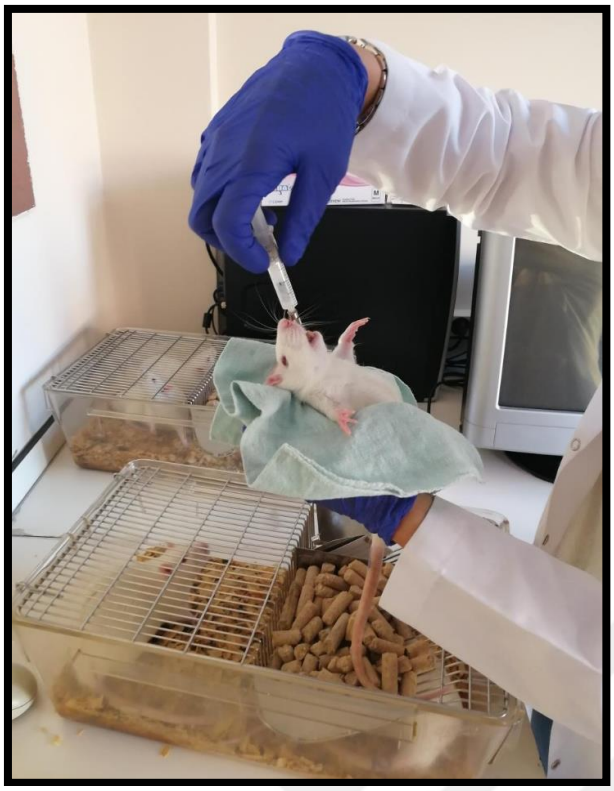
İn vivo deneyler için her gruptan 6 paralel örnek alınacak şekilde 3 farklı deney hayvanı grubu kullanılmıştır. Hayvanlar deney öncesinde tartılarak her bir hayvan için uygulanacak formülasyonlarda doz ayarlaması yapılmıştır. Ayrıca hayvanların ağırlıklarının ortalama ve standart sapmaları hesaplanmıştır. Uygulanacak

formülasyonlar insan dozundan hareketle hesaplanan dozda sıçanların ağırlıklarına uygun olarak verilmiştir.

İlk sıçan grubuna subkütan enjeksiyon (Resim 3.18) yoluyla pramipeksol çözeltisi uygulanmıştır. İkinci ve üçüncü sıçan grubuna ise oral gavaj yoluyla sırasıyla çalışmalarımızda hazırlanan 3D tablet formülasyonları ve ticari tablet formülasyonları uygulanmıştır. Subkütan enjeksiyon grubuna doğrudan sıçan ağırlığına uygun dozda tartılan pramipeksol 1 mL ultra saf suda çözülerek uygulanmıştır. Tablet formülasyonu uygulanan gruplara ise ticari ve 3D tablet formülasyonları küçük parçalara bölünerek ve sonrasında da 1 mL distile suda süspande edilerek oral gavaj yoluyla (Resim 3.19) uygulanmıştır. 3D ve ticari tabletlerin sıçanlara bölünerek uygulanmasının sebebi sıçanların yemek borusunun dar olması ve tabletlerin sıçanlara bütün halde yutturulmasının mümkün olmamasıdır.

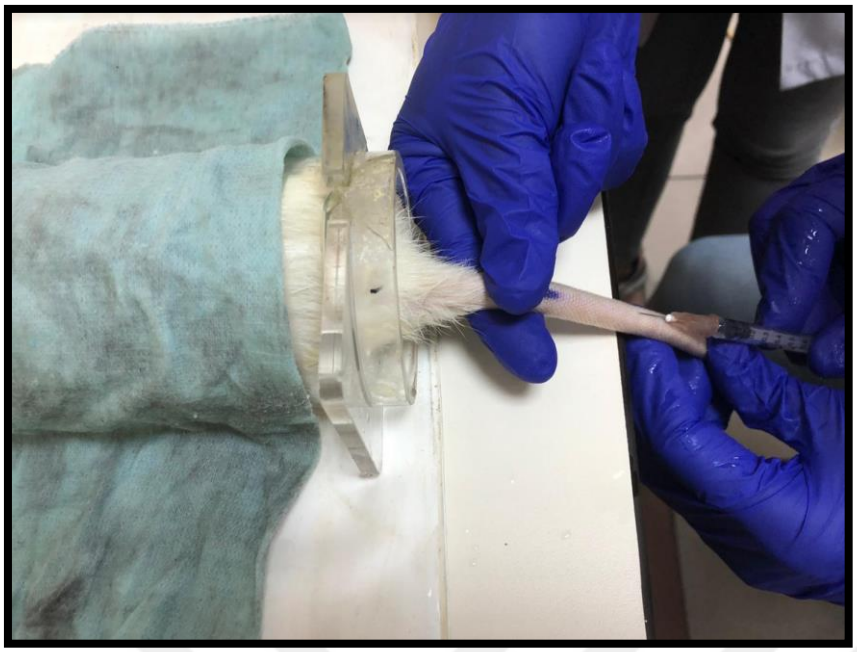


Resim 3.18. Sıçanlara subkütan enjekiyon çözeltisinin uygulanması



Resim 3.19. Sıçanlara tablet formülasyonlarının oral gavaj yoluyla uygulanması

Formülasyonların oral ve subkütan uygulanması sonrasında her bir sıçandan 250 µL kan örneği belirli zaman aralıklarında kuyruk veninden (Resim 3.20) heparinli tüplere alındıktan sonra hemen plazmaları ayrılarak bu plazmalar analiz edilene kadar -80˚C'de derin dondurucuda bekletilmiştir. Deney grupları, uygulanan formülasyonların içerdiği etkin madde dozları ve örnek alma aralıkları Çizelge 3.14'te gösterilmiştir.



Resim 3.20. Sıçanların kuyruk veninden kan alınması

Çizelge 3.14. İn vivo çalışmalarda uygulanan formülasyonların uygulama yolu, dozu ve örnek alma aralıkları

Grup/parametre	*1. Grup*	*2. Grup*	*3. Grup*
Sıçan sayısı	6	6	6
Uygulama yolu	Subkütan enjeksiyon	Oral gavaj	Oral gavaj
Uygulanan formülasyon	Enjeksiyon çözeltisi	3D tablet formülasyonu	Ticari tablet formülasyonu
Uygulama dozu	1,5 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg
Plazma örneği alma aralıkları	0,5; 1; 2; 4; 6; 8 ve 24. saatlerde	1; 2; 4; 6; 8; 10 ve 24. saatlerde	1; 2; 4; 6; 8; 10 ve 24. saatlerde

Her bir zaman aralığında alınan plazma örnekleri oda sıcaklığında çözdürülerek HPLC sistemine enjekte edilecek şekilde hazırlandı ve içerdikleri pramipeksol derişimleri saptandı.

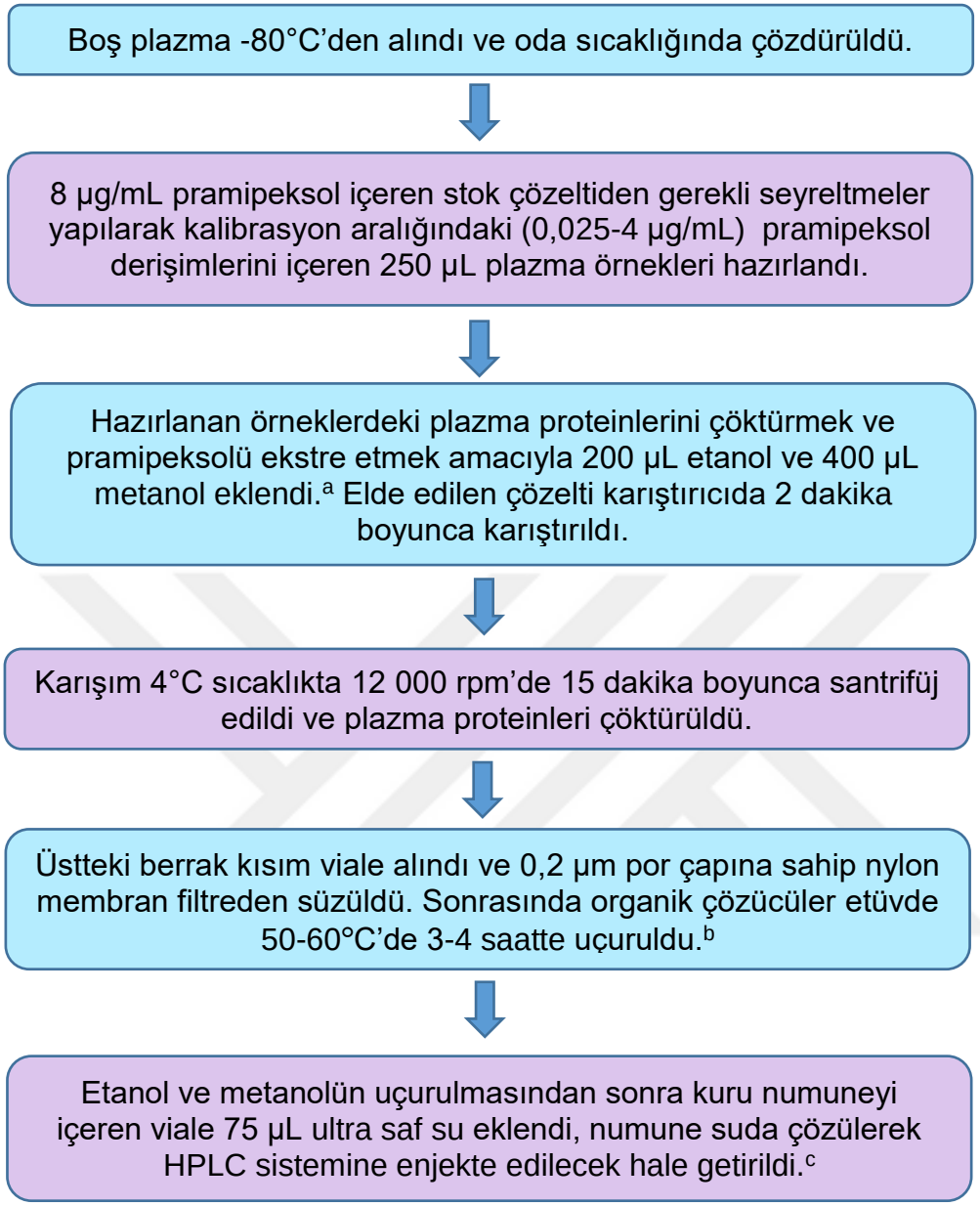
3.5.3. Plazmada pramipeksol miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonu

Plazmada pramipeksol miktar tayininde yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanıldı. Bu yöntem geliştirilirken literatürde mevcut olan HPLC yöntemleri modifiye edilmiştir (Y. Li ve diğerleri, 2018; Subbarao ve Suresh, 2018). Literatürde plazmadan pramipeksol analizinde kullanılan HPLC analiz yöntemlerinde 5 µm partikül çapına sahip kolonlar kullanılırken çalışmamızda elde edilen piklerin yayvanlığını azaltmak amacıyla daha küçük partikül çapına sahip (3 µm) kolon kullanılmıştır. Mobil fazın bileşiminde yer alan tampon çözelti ise literatürdekine uygun olarak hazırlanmıştır. Kullanılan HPLC yönteminin koşulları Çizelge 3.15'te verilmiştir.

Çizelge 3.15. Pramipeksolün plazmadan analizinde kullanılan HPLC yönteminin koşulları

Kolon	ACE 3 C18; 4,6x150 mm
Mobil faz	Asetonitril:fosfat tamponu (%25:%75, *o*-fosforik asitle pH'sı 3,5±0,5'e ayarlandı)
Kolon sıcaklığı	26°C
Akış hızı	1 mL/dakika
Enjeksiyon hacmi	20 µL
Ölçüm dalga boyu	260 nm
Alıkonma zamanı	7,8 dakika

Plazmadan pramipeksol miktar tayininde önemli olan aşama örnek hazırlama aşamasıdır. Pramipeksolün plazmadaki düşük derişimlerini saptamak amacıyla literatürde mevcut olan örnek hazırlama yöntemleri (Kalaria ve diğerleri, 2018; Y. Li ve diğerleri, 2018) modifiye edilmiştir. Yapılan modifikasyonlar kapsamında plazma proteinlerini çöktürme ve plazmadan pramipeksolü ekstre etmede kullanılan organik solvanlarda, solvan uçurma metodunda ve uçurma sonrası yeniden çözmede kullanılan çözücünün tipi/miktarında değişiklikler yapılmıştır. Analiz edilecek örnekler Şekil 3.3'teki işlem sırasına uygun olarak hazırlanmıştır. Örnek hazırlamadaki değişiklikler de bu şemada gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Plazmada pramipeksol miktar tayininde kullanılan örneklerin hazırlanması

a: Literatürde plazma proteinlerini çöktürmede dietil eter, NaOH (sodyum hidroksit) (Kalaria ve diğerleri, 2018), etil asetat (Y. Li ve diğerleri, 2018), etanol:asetonitril (Subbarao ve Suresh, 2018) karışımı kullanılırken çalışmamızda etanol:metanol organik solvan karışımı kullanılmıştır.

b: Organik solvanları uçurma işlemi literatürden farklı olarak azot gazı (Kalaria ve diğerleri, 2018) altında değil etüvde düşük sıcaklıkta yapılmıştır.

c: Tekrar çözme işlemi mobil faz veya asetonitril:su karışımı (Subbarao ve Suresh, 2018) yerine sadece ultra saf suyla yapılmıştır.

HPLC yönteminin validasyonu ICH Q2(R1) kılavuzuna uygun olarak aşağıdaki parametreler göz önünde bulundurularak değerlendirildi.

Doğrusallık

Pramipeksolün plazmada Şekil 3.3'te anlatılan örnek hazırlama yöntemiyle 8 farklı derişimde (0,025-4 µg/mL derişim aralığında) çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan çözeltiler HPLC'ye enjekte edildi ve pik alanları saptandı. Pramipeksol derişimlerine karşı ölçülen pik alanları en küçük kareler yöntemiyle grafiğe geçirildi. Standart doğru denklemi elde edilerek gerekli istatistiksel parametreler hesaplandı.

Doğruluk ve geri elde

Pramipeksolün %50, %100 ve %150'lik çözeltileri Şekil 3.3'te anlatılan örnek hazırlama yöntemiyle hazırlandı. Bu çözeltiler HPLC'ye enjekte edildi ve pik alanları ölçüldü. Ölçülen pik alanlarından kalibrasyon denklemi yardımıyla pramipeksol derişimleri hesaplandı. Geri elde edilen miktarlar saptanarak gerekli istatistiksel parametreler hesaplandı.

Kesinlik

Deney içi kesinlik

Pramipeksolün 0,25 µg/mL derişimini içeren plazma örnekleri on defa hazırlandı ve art arda HPLC'ye enjekte edildi. Her birinden elde edilen pik alanları hesaplandı ve kalibrasyon denklemi yardımıyla içerdikleri pramipeksol miktarı saptandı. Elde edilen miktarların ortalama, standart sapma ve bağıl sapmaları hesaplanarak yöntemin deney içi kesinliği değerlendirildi.

Deneyler arası kesinlik

Pramipeksolün 0,05; 0,25; 1 ve 4 µg/mL derişimlerini içeren plazma örnekleri 3 gün art arda hazırlandı ve HPLC'ye 3'er kez enjekte edildi. Elde edilen pik alanlarına karşılık gelen derişimler kalibrasyon denkleminden hesaplandı ve bu derişimlerin

ortalama, standart sapma ve bağıl sapmaları hesaplanarak yöntemin deneyler arası kesinliği değerlendirildi.

Özgünlük ve seçicilik

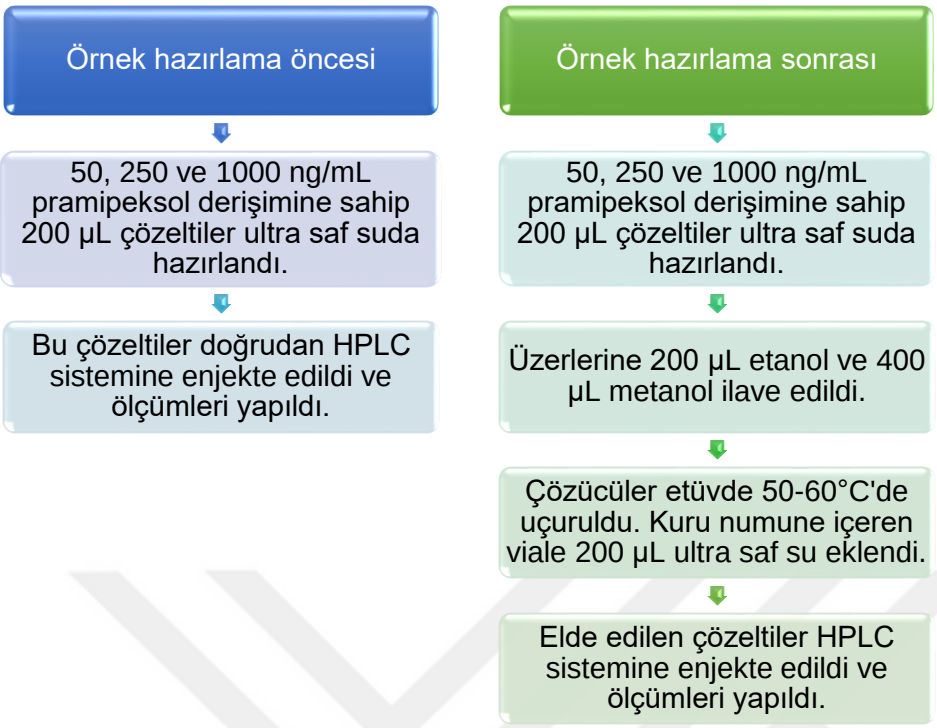
Optimum formülasyonun içerisinde yer alan polimerlerin (Eudragit RSPO, Eudragit RL 100 ve POLYOX N80) plazmadaki çözeltisi hazırlandı ve HPLC'ye enjekte edildi. Pramipeksolün HPLC'deki maksimum absorbans dalga boyu olan 260 nm'de herhangi bir pik verip vermedikleri saptanarak yöntemin özgünlük ve seçiciciliği değerlendirildi.

Duyarlılık ve saptama sınırı

Pramipeksol etkin maddesinin plazmadaki miktar tayini için kullanılan HPLC yönteminin duyarlılık (LOD) ve saptama sınırı (LOQ) sırasıyla Bölüm 3.2.2'deki Eş. 3.1 ve Eş. 3.2 yardımıyla hesaplandı.

Stabilite

İn vivo analiz yönteminde örnek hazırlama sırasında örnekler etüvde 50-60°C sıcaklığa maruz kaldığından etkin maddenin bu sıcaklıkta bozulup bozulmadığını tespit etmek amacıyla stabilite çalışmaları yapılmıştır. Dolayısıyla örnek hazırlama öncesi ve sonrası için ölçümler yapılarak etkin maddenin analiz öncesindeki stabilitesi değerlendirilmiştir. Çalışmanın yapılışı Şekil 3.4'te gösterilen şemada özetlenmiştir.



Şekil 3.4. HPLC analiz yönteminde örneklerin örnek hazırlama sürecindeki stabilite denetiminin yapılışı

3.5.4. Farmakokinetik parametrelerin hesaplanması

Plazma örneklerinin HPLC ile analizi sonrasında elde edilen veriler yardımıyla öncelikle her üç formülasyona ait etkin madde plazma derişimi-zaman grafiği elde edilmiştir. Sonrasında ise yine plazma verilerini kullanarak PKSolver programı yardımıyla etkin maddeye ait farmakokinetik parametrelerden $t_{1/2}$ (plazma yarı ömrü), t_{maks} (maksimum plazma derişimine ulaşma süresi), C_{maks} (maksimum plazma derişimi), AUC_{0-t} (plazma derişim-zaman grafiğinde 0'dan t anına kadar hesaplanan eğri altında kalan alan), $AUC_{0-\infty}$ (plazma derişim-zaman grafiğinde 0'dan sonsuza kadar hesaplanan eğri altında kalan alan), *MRT* (etkin maddenin plazmada ortalama kalış süresi), *Vd* (sanal dağılım hacmi), K_{el} (eliminasyon hız sabiti) ve *Cl* (klirens) hesaplanmıştır. Sonrasında ise ticari tabletlere ait plazma profili ile çalışmalarımızda hazırladığımız 3D tabletlere ait plazma profilleri karşılaştırılmıştır. Her iki profilin karşılaştırılmasında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı tüm farmakokinetik parametreler açısından değerlendirilmiştir. Aynı zamanda 3D ve ticari tabletlerden elde edilen Vd değerleri ile subkütan enjeksiyon çözeltisinden elde edilen Vd değeri karşılaştırılmış, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı saptanmıştır.

3.5.5. Ticari tablet ile üç boyutlu tablet formülasyonunun biyoeşdeğerliklerinin tayini

Biyoyararlanım, emilmeli bir yoldan verilen preparattan etkin maddenin kana geçiş hızı ve oranının göstergesidir. Biyoeşdeğerlik ise farmasötik eşdeğer olan iki preparatın aynı veriliş yolundan ve aynı dozda verilmesinden sonra benzer biyoyararlanım göstermeleri olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda üç boyutlu tablet formülasyonu ile ticari tablet formülasyonunun biyoeşdeğerliklerinin değerlendirilmesi güven aralığı yöntemiyle yapılmıştır. Ayrıca çalışmamızda emilimin oral verilişe göre göreceli olarak daha iyi olduğu düşünülen subkütan veriliş yolu referans alınarak bağıl biyoyararlanım hesabı yapılmıştır. Ticari tablet ve 3D tabletin subkütan enjeksiyon çözeltiye göre bağıl biyoyararlanımları AUC_{0-24} değerlerinin ortalamaları üzerinden hesaplanmıştır.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

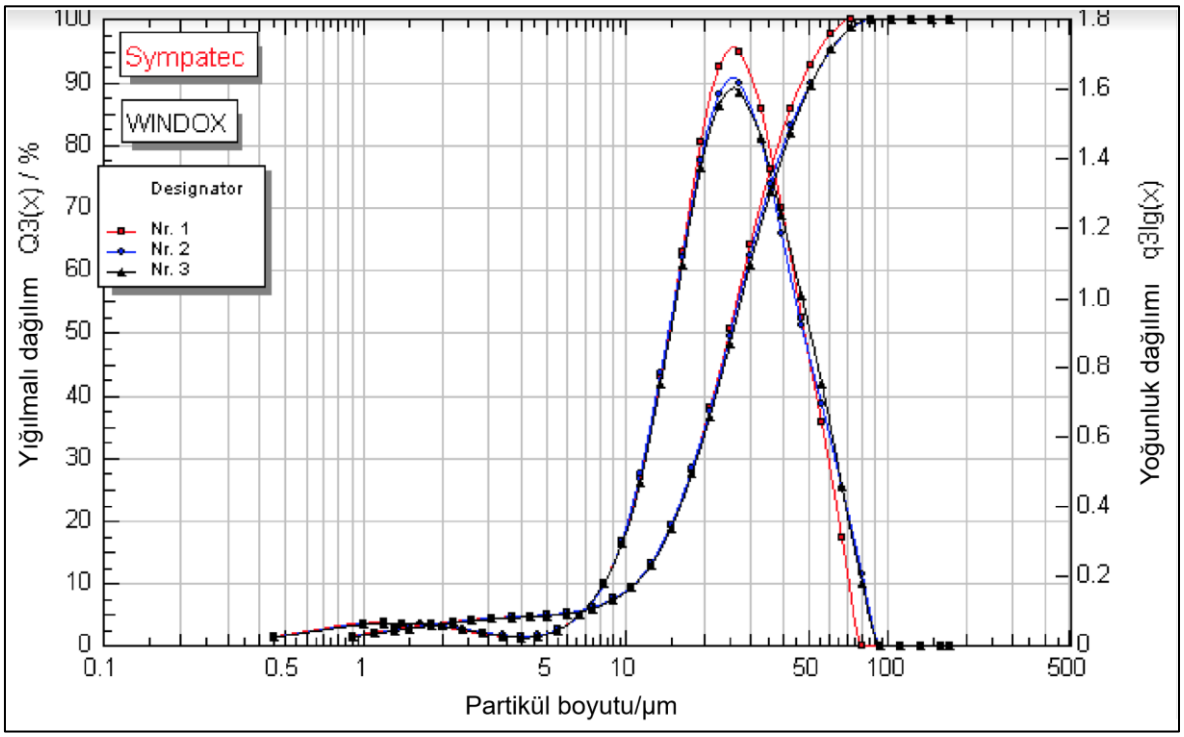
Tez çalışmasından elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesinde SPSS programından (SPSS Version 23, 2015) yararlanılmış olup bağımsız gruplarda t testi analizi yapılmıştır. Çözünme hızı profillerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ise f2 (benzerlik) faktörü hesaplamasından yararlanılmıştır. Deney tasarımında Design Expert 12 (Version 12.0.1.0, 2019) programı kullanılmıştır. Elde edilen tüm sayısal verilerin ortalama, standart sapma ve bağıl sapmaları hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Etkin Madde ve Polimerlerin Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

4.1.1. Etkin maddenin partikül büyüklüğünün analizine ait bulgular

Etkin maddenin partikül büyüklüğünün analizi Bölüm 3.2.1'de anlatıldığı gibi yapıldı. Partiküllerin yığılmalı dağılımları % olarak grafiğe geçirildi. Elde edilen grafik Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

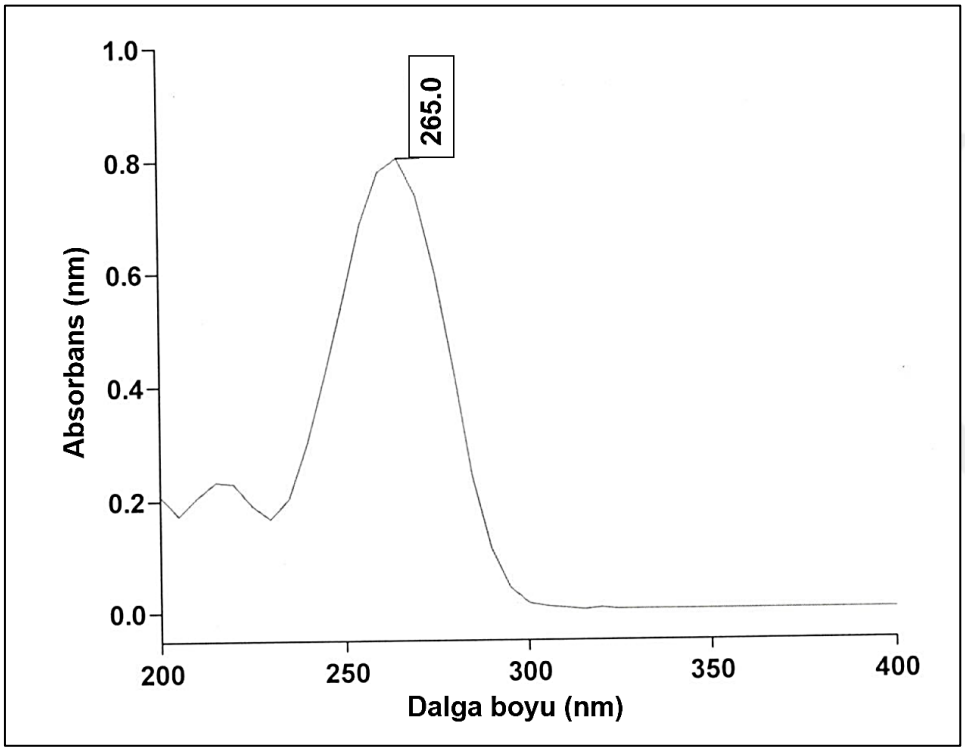


Şekil 4.1. Pramipeksolün partikül büyüklüğü dağılım grafiği (n=3)

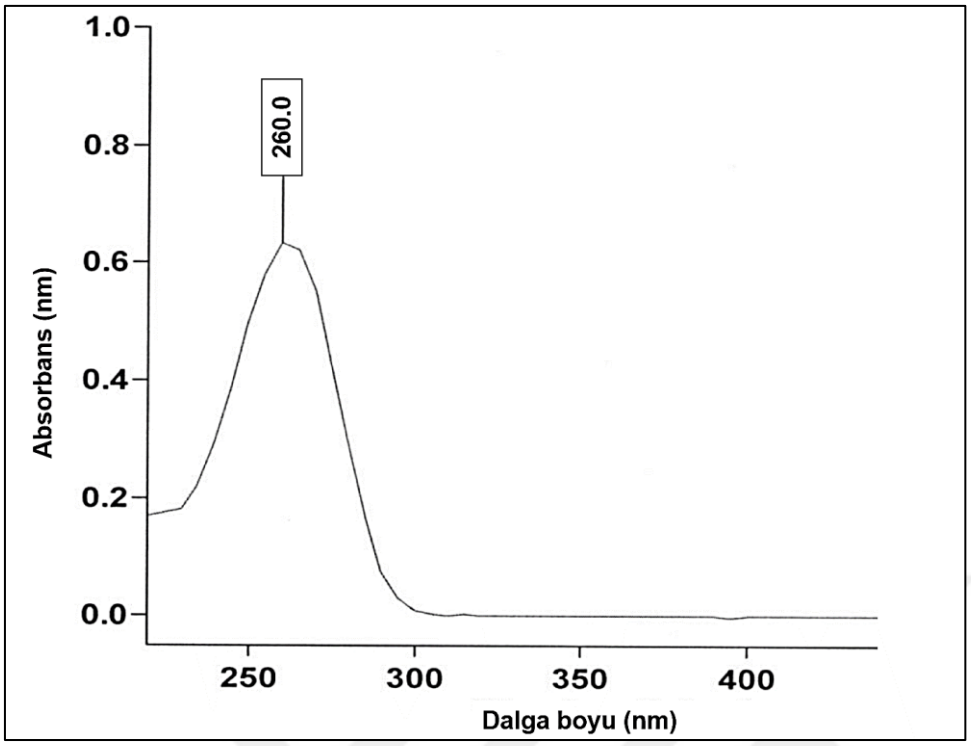
• Dağılımda partiküllerin % 10'u 10,90±0,08 µm'nin altında, % 16'sı 13,77±0,11 µm'nin altında, % 50'si 25,28±0,41 µm'nin altında, % 84'ü 43,86±1,84 µm'nin altında ve % 90'ı 50,69±2,36 µm'nin altında bulundu.

4.1.2. Pramipeksolün miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonuna ait bulgular

Bölüm 3.2.2'de anlatıldığı üzere pramipeksolün pH 1,2 ve pH 6,8 tampon çözeltilerde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrofotometrede taranması sonucunda maksimum absorbans dalga boyları (λ_{max}) pH 1,2 tampon çözelti için 265 nm (Şekil 4,2); pH 6,8 tampon çözelti için 260 nm (Şekil 4,3) olarak saptandı.



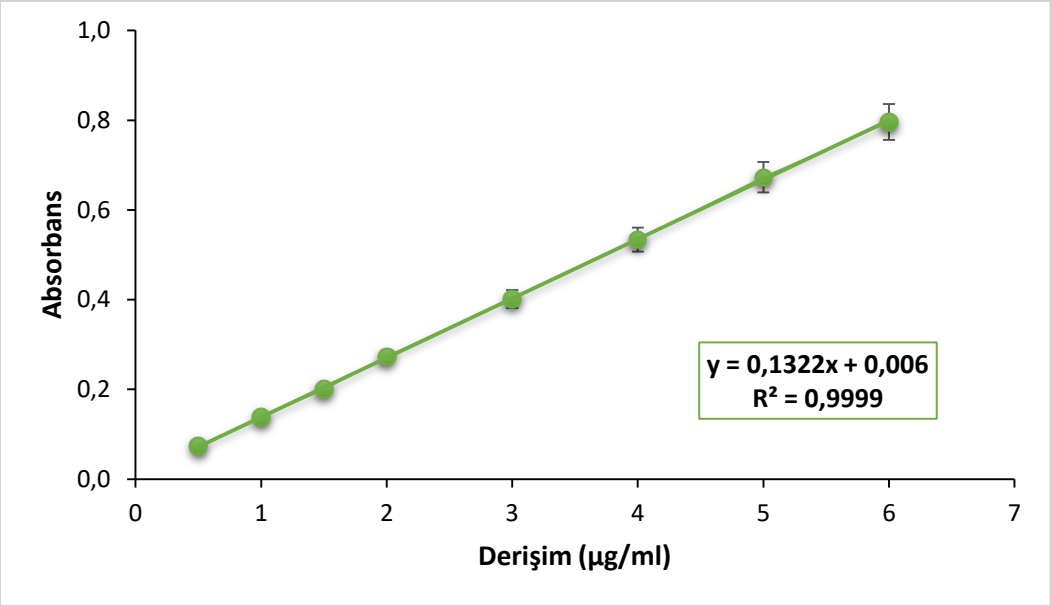
Şekil 4.2. Pramipeksolün pH 1,2 tampon çözelti içerisindeki 200-400 nm arası dalga boyu taraması



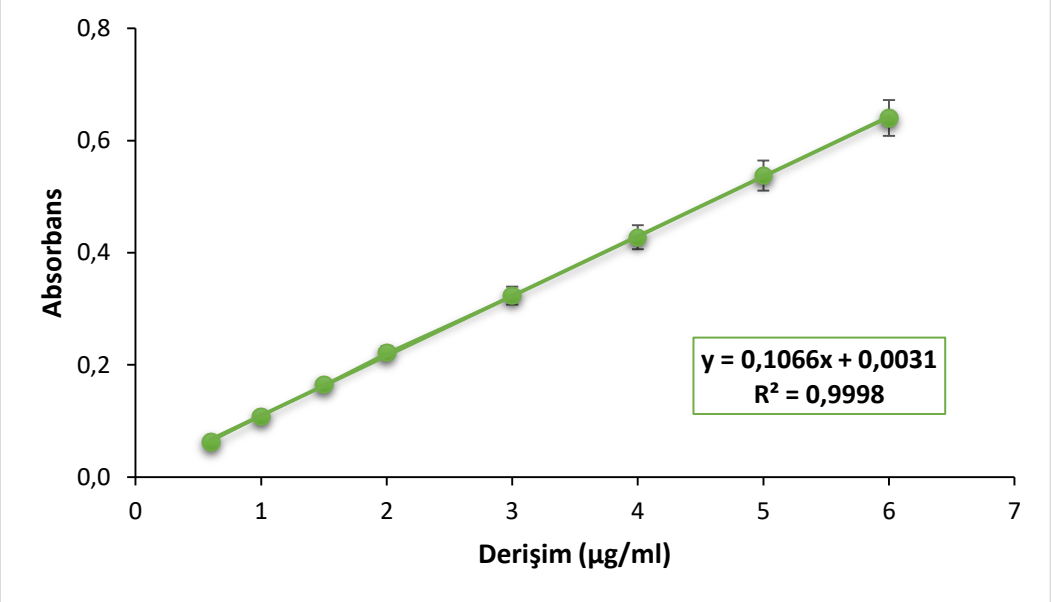
Şekil 4.3. Pramipeksolün pH 6,8 tampon içerisindeki 200-400 nm arası dalga boyu taraması

Doğrusallık

Validasyon çalışmalarında doğrusallık tayini, Bölüm 3.2.2'de anlatıldığı gibi yapıldı. Standart çözeltilerin ölçülen absorbans değerlerine karşılık derişimler grafiğe geçirildi ve standart doğru denklemi elde edildi. Bu doğru denklemi ile doğrusallık kanıtlandı. Absorbans-derişim grafikleri hem pH 1,2 (Şekil 4.4) hem de pH 6,8 (Şekil 4.5) tampon çözeltiler için çıkarıldı.



Şekil 4.4. Pramipeksolün pH 1,2 tampon çözelti içinde UV-Vis spektrofotometrik yöntemle elde edilen kalibrasyon grafiği



Şekil 4.5. Pramipeksolün pH 6,8 tampon çözelti içinde UV-Vis spektrofotometrik yöntemle elde edilen kalibrasyon grafiği

Kesinlik

Kesinlik çalışmaları bölüm 3.2.2'de anlatıldığı şekilde yapıldı. Kesinlik çalışmaları deney içi ve deneyler arası kesinlik olmak üzere iki başlık altında değerlendirildi.

Deney içi kesinlik

Pramipeksolün pH 1,2 ve pH 6,8 tampon çözeltileri içindeki deney içi kesinlik bulguları sırasıyla Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Pramipeksolün pH 1,2 tampon çözelti içindeki deney içi kesinlik bulguları

Örnek No	*Pramipeksol çözeltisinin derişimi (µg/mL)*	*Ölçülen pramipeksol derişimi (µg/mL)*
1	2	2,15
2	2	2,04
3	2	1,99
4	2	2,04
5	2	2,01
6	2	2,05
7	2	2,09
8	2	2,05
9	2	2,06
10	2	2,03
Ortalama		*2,05*
SS		*0,04*
BS		*1,95*

Çizelge 4.2. Pramipeksolün pH 6,8 tampon çözelti içindeki deney içi kesinlik bulguları

Örnek No	*Pramipeksol çözeltisinin derişimi (µg/mL)*	*Ölçülen pramipeksol derişimi (µg/mL)*
1	2	2,01
2	2	2,02
3	2	2,03
4	2	2,03
5	2	1,99
6	2	2,00
7	2	2,04
8	2	2,02
9	2	2,03
10	2	2,04
Ortalama		*2,02*
SS		*0,02*
BS		*0,756*

Deneyler arası kesinlik

Elde edilen deneyler arası kesinlik bulguları pH 1,2 tampon çözelti için Çizelge 4.3'te; pH 6,8 tampon çözelti için Çizelge 4.4'te özetlenmiştir.

Çizelge 4.3. Pramipeksolün pH 1,2 tampon çözelti içindeki deneyler arası kesinlik bulguları

Derişim (µg/mL)	*1. gün*	*2. gün*	*3. gün*	*ORT*	*SS*	*BS*
1	1,02	1,02	0,99	1,01	0,02	*1,71*
2	2,03	2,08	2,05	2,05	0,03	*1,46*
4	4,05	4,11	4,04	4,07	0,04	*0,931*

Çizelge 4.4. Pramipeksolün pH 6,8 tampon çözelti içindeki deneyler arası kesinlik bulguları

Derişim (µg/mL)	*1. gün*	*2. gün*	*3. gün*	*ORT*	*SS*	*BS*
1	1,00	0,98	0,98	0,99	0,01	*1,01*
2	2,02	2,04	1,99	2,02	0,02	*0,990*
4	3,99	3,94	4,03	3,99	0,05	*1,25*

Doğruluk ve geri elde

Çalışmalar Bölüm 3.2.2'de anlatıldığı şekilde yapıldı. Elde edilen geri elde bulguları Çizelge 4.5 ve Çizelge 4.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Pramipeksolün pH 1,2 tampon çözeltideki doğruluk ve geri elde (%) bulguları

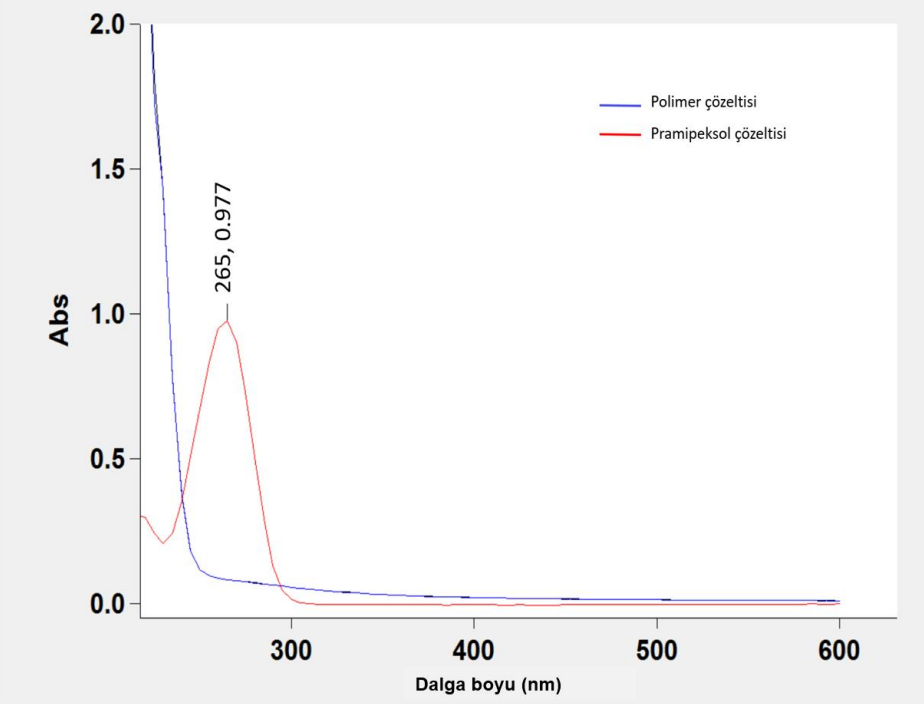
Pramipeksol derişimi (µg/mL)	*Hesapla bulunan pramipeksol derişimi (µg/mL)*	*Geri elde (%)*	*ORT*	*SS*	*BS*
1	1	100	100	2	*1,52*
1	1,02	102			
1	0,99	99			
2	2,07	104	104	1	*0,557*
2	2,05	103			
2	2,08	104			
3	3,03	101	102	1	*1,14*
3	3,04	101			
3	3,08	103			

Çizelge 4.6. Pramipeksolün pH 6,8 tampon çözeltideki doğruluk ve geri elde (%) bulguları

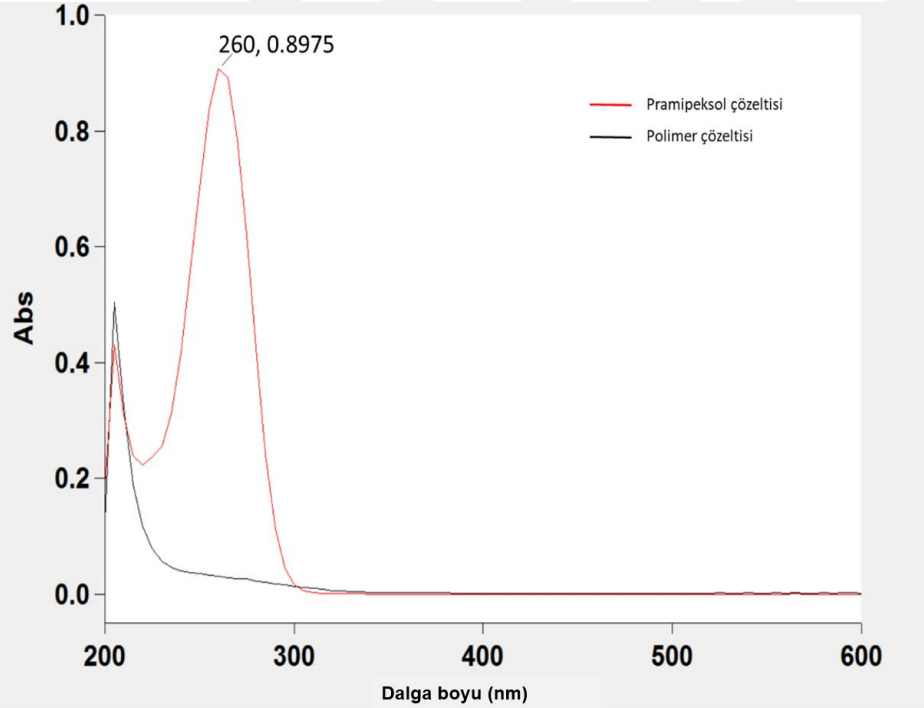
Pramipeksol derişimi (µg/mL)	*Hesapla bulunan pramipeksol derişimi (µg/mL)*	*Geri elde (%)*	*ORT*	*SS*	*BS*
1	1	100	99	1	*1,17*
1	0,98	98			
1	0,98	98			
2	2,06	103	101	2	*2,05*
2	2,03	102			
2	1,98	99			
3	2,99	99,8	100	1	*1,25*
3	2,96	98,5			
3	3,02	101			

Özgünlük ve seçicilik

Çalışmamızda kullandığımız analiz yönteminin özgünlük ve seçiciliğinin tayini Bölüm 3.2.2'de anlatıldığı gibi yapıldı. Elde edilen özgünlük ve seçicilik bulguları Şekil 4.6 ve Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Kullanılan analiz yönteminin pH 1,2 tampon çözeltideki seçiciliği



Şekil 4.7. Kullanılan analiz yönteminin pH 6,8 tampon çözeltideki seçiciliği

Duyarlılık ve saptama sınırı

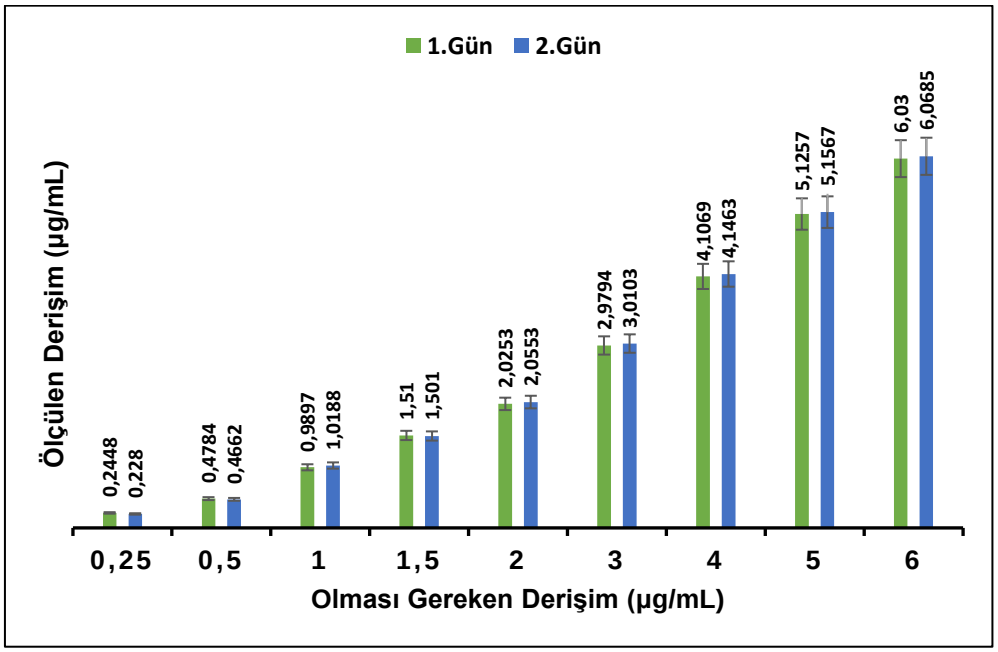
Duyarlılık (LOD) ve saptama sınırı (LOQ) hesaplamaları Bölüm 3.2.2'de verilen eşitlikler kullanılarak yapıldı. Kullanılan analitik yöntemin duyarlık ve saptama sınırı bulguları her iki tampon çözelti için de Çizelge 4.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. Pramipeksolün her iki tampon çözeltideki duyarlılık ve saptama sınırı bulguları

	Duyarlılık (µg/mL)	*Saptama sınırı (µg/mL)*
pH 1,2 tampon	0,107	0,325
pH 6,8 tampon	0,087	0,263

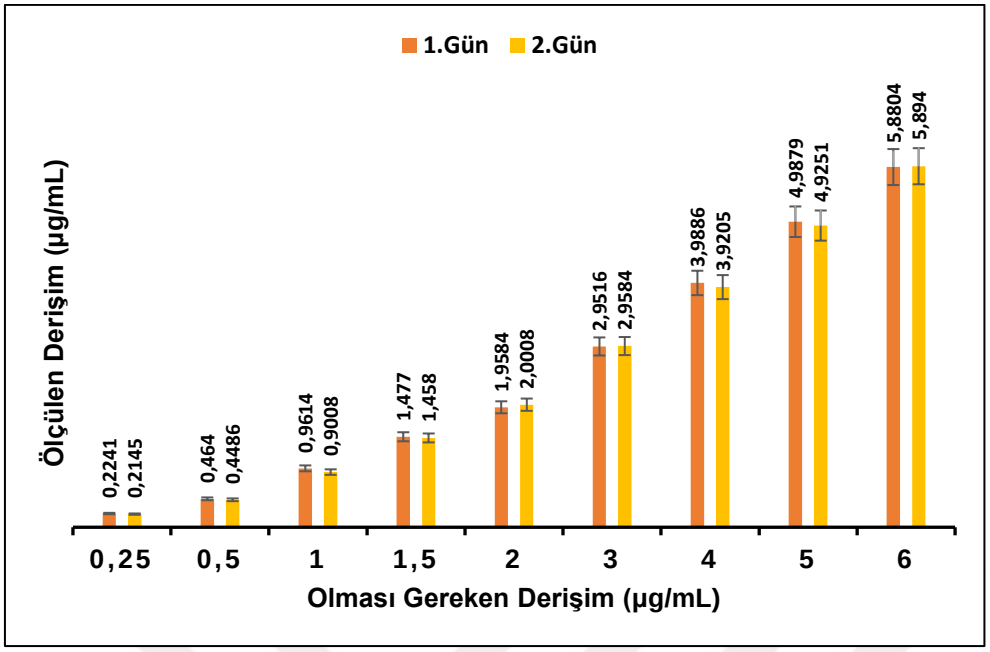
Stabilite

Örneklerin stabiliteleri Bölüm 3.2.2'de anlatıldığı gibi değerlendirilmiştir. Pramipeksol standart çözeltilerinin her iki tampondaki stabilite bulguları Şekil 4.8 ve Şekil 4.9'da gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Pramipeksolün pH 1,2 tampon çözeltideki stabilite sonuçları

• 2. gün ölçülen madde miktarı 1. gün ölçülen madde miktarıyla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

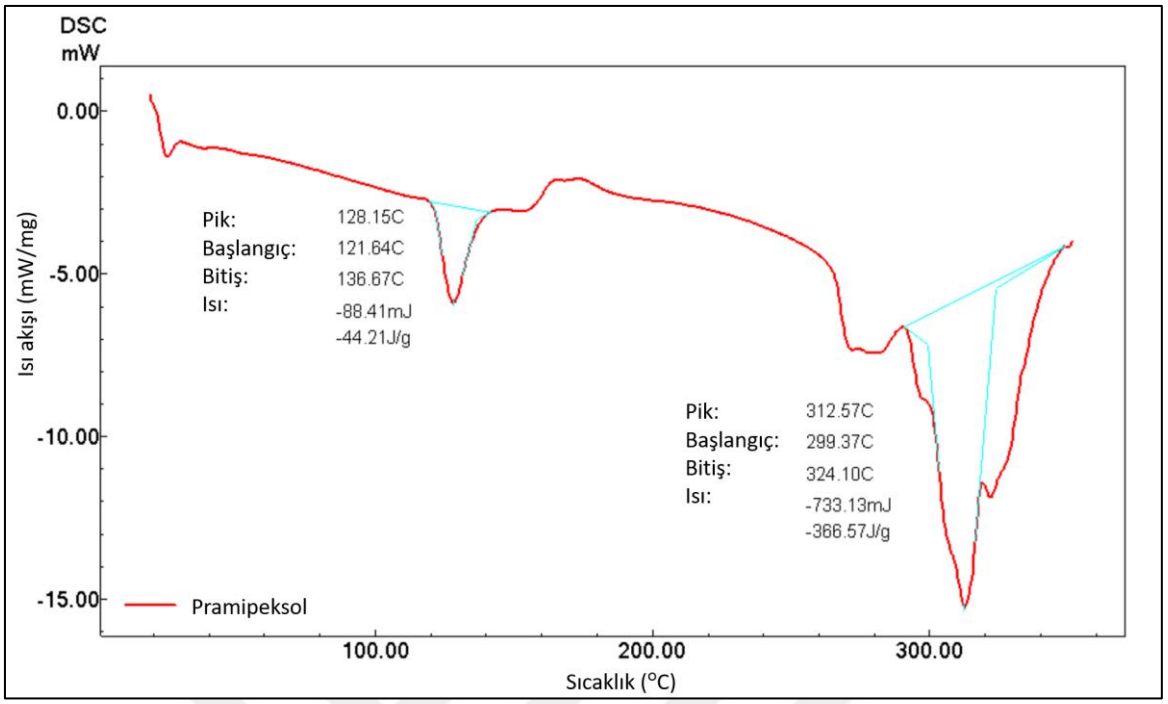


Şekil 4.9. Pramipeksolün pH 6,8 tampon çözeltideki stabilite sonuçları

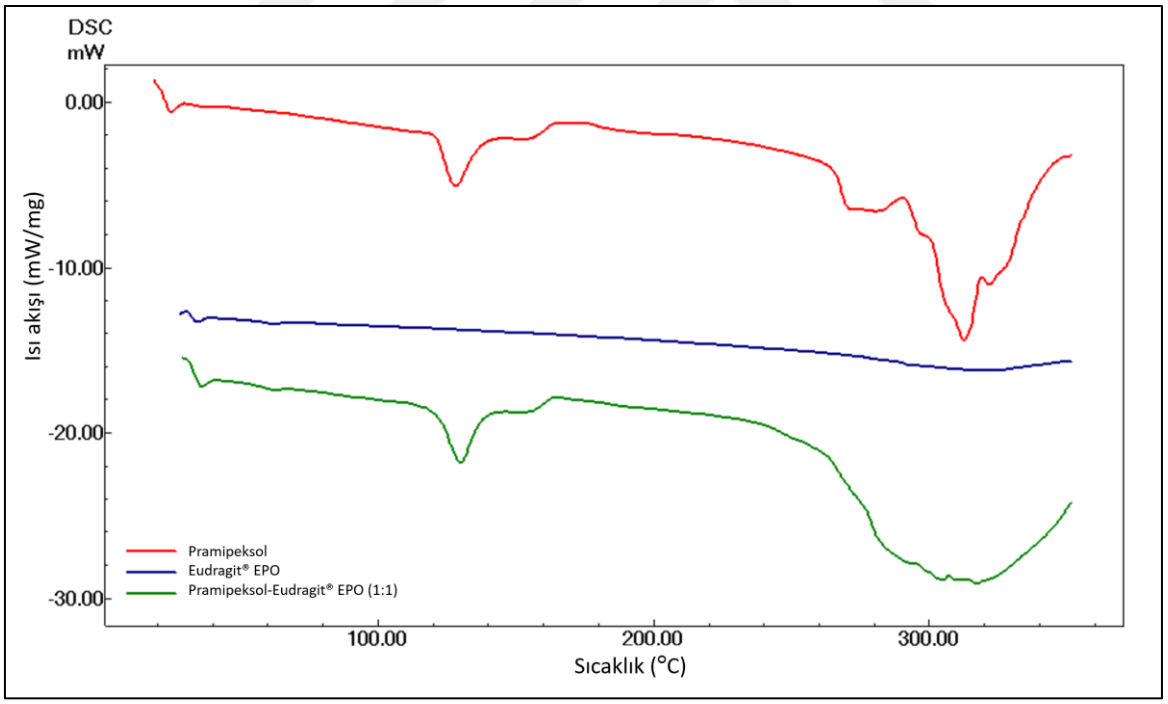
• 2. gün ölçülen madde miktarı 1. gün ölçülen madde miktarıyla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.1.3. Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) analizlerinden elde edilen bulgular

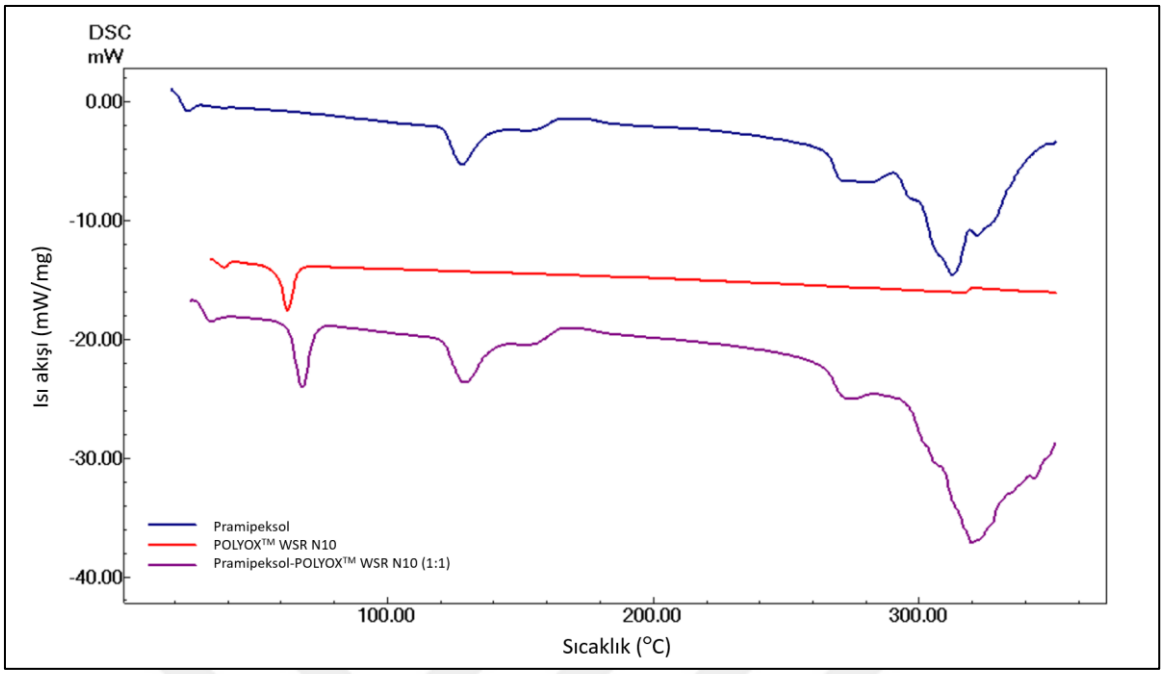
DSC analizleri Bölüm 3.2.3'te anlatıldığı gibi yapılmış olup analizlerden elde edilen bulgular pramipeksol için, çalışmalarda kullanılan polimerler için ve pramipeksol ile polimerlerin 1:1 oranındaki toz karışımları için Şekil 4.10 ile Şekil 4.17 arasında gösterilmiştir.



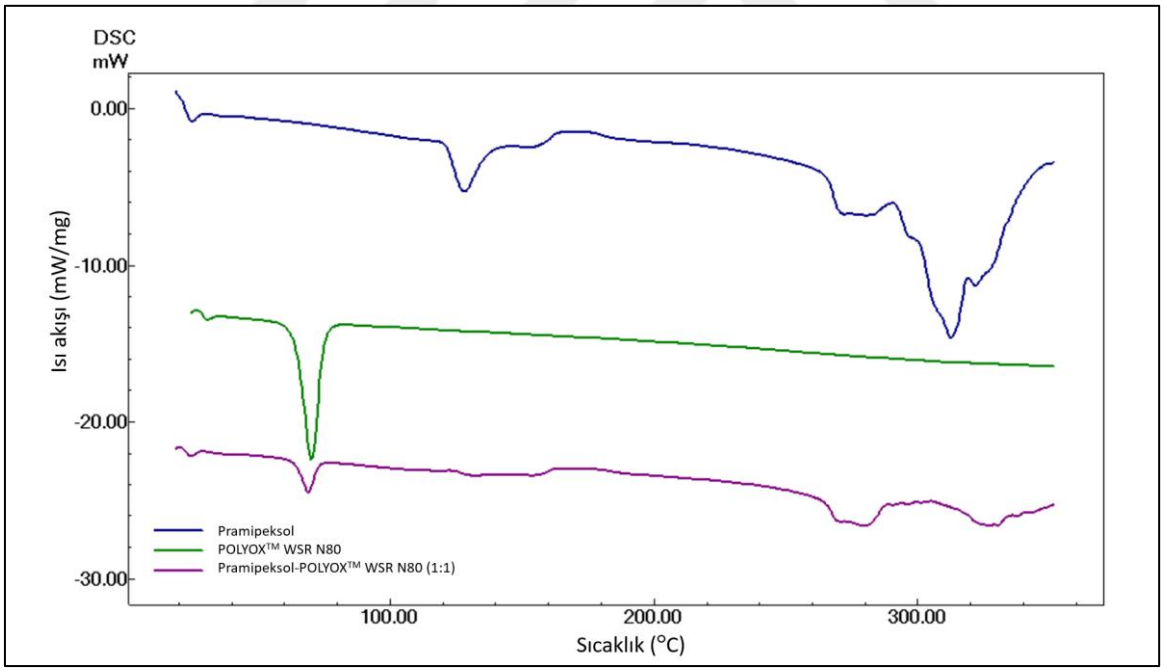
Şekil 4.10. Pramipeksolün DSC termogramı



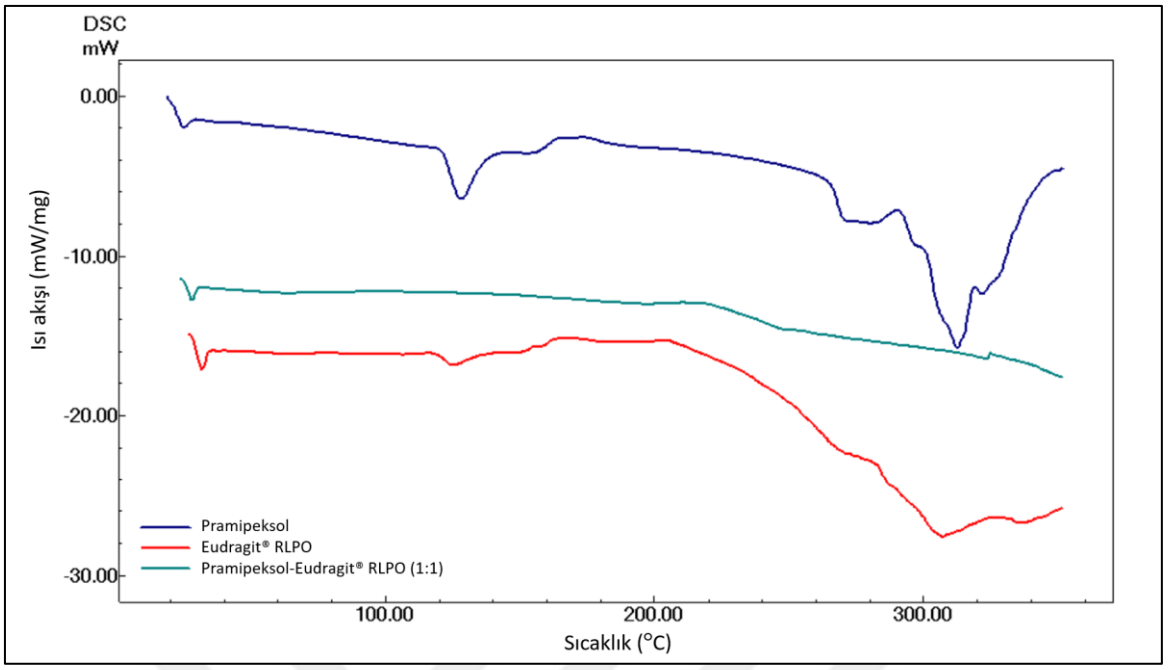
Şekil 4.11. Pramipeksol, Eudragit EPO ve pramipeksol:Eudragit EPO (1:1) fiziksel karışımının karşılaştırmalı DSC termogramı



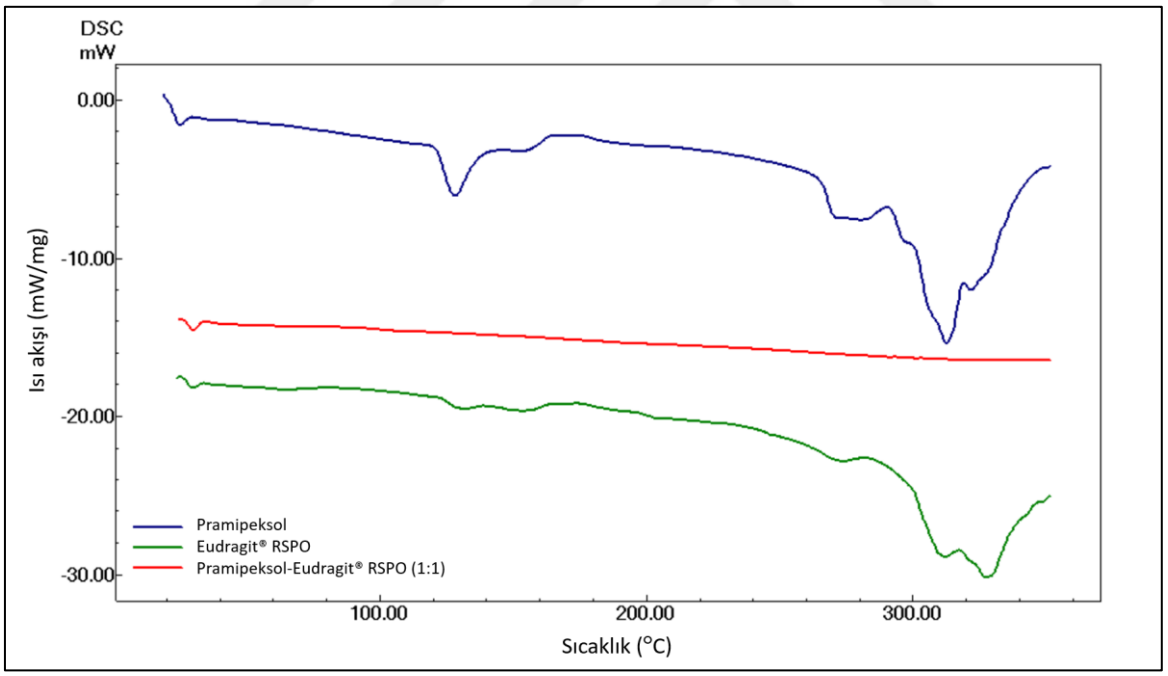
Şekil 4.12. Pramipeksol, POLYOX N10 ve pramipeksol:POLYOX N10 (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı



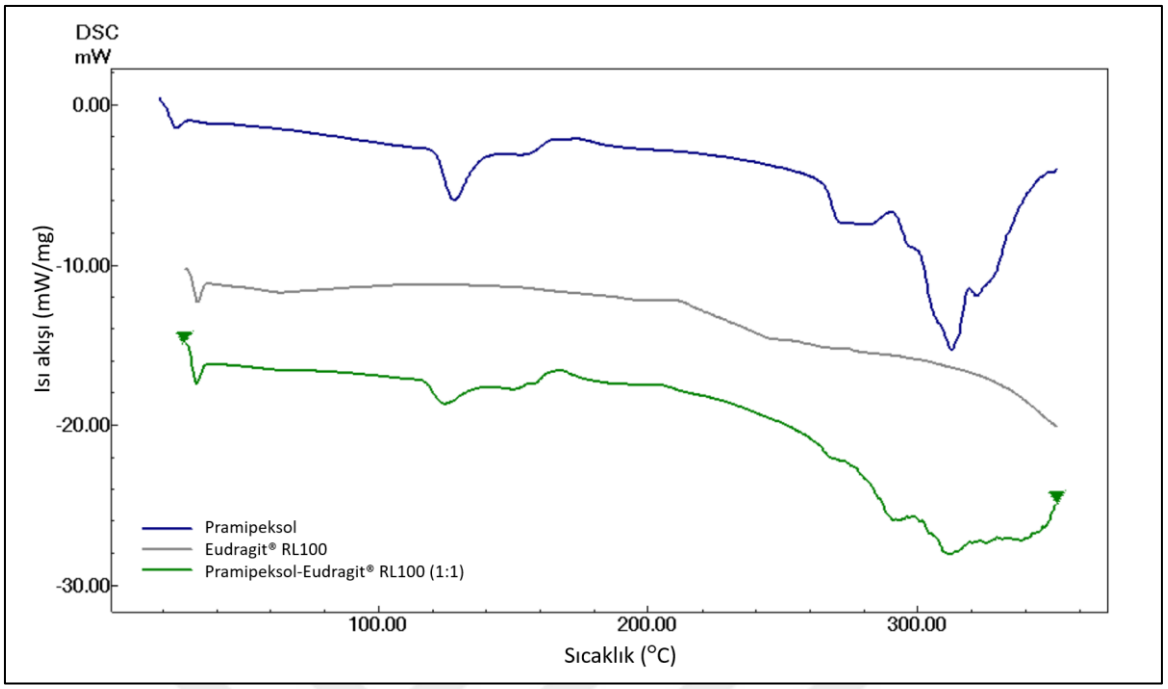
Şekil 4.13. Pramipeksol, POLYOX N80 ve pramipeksol:POLYOX N80 (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı



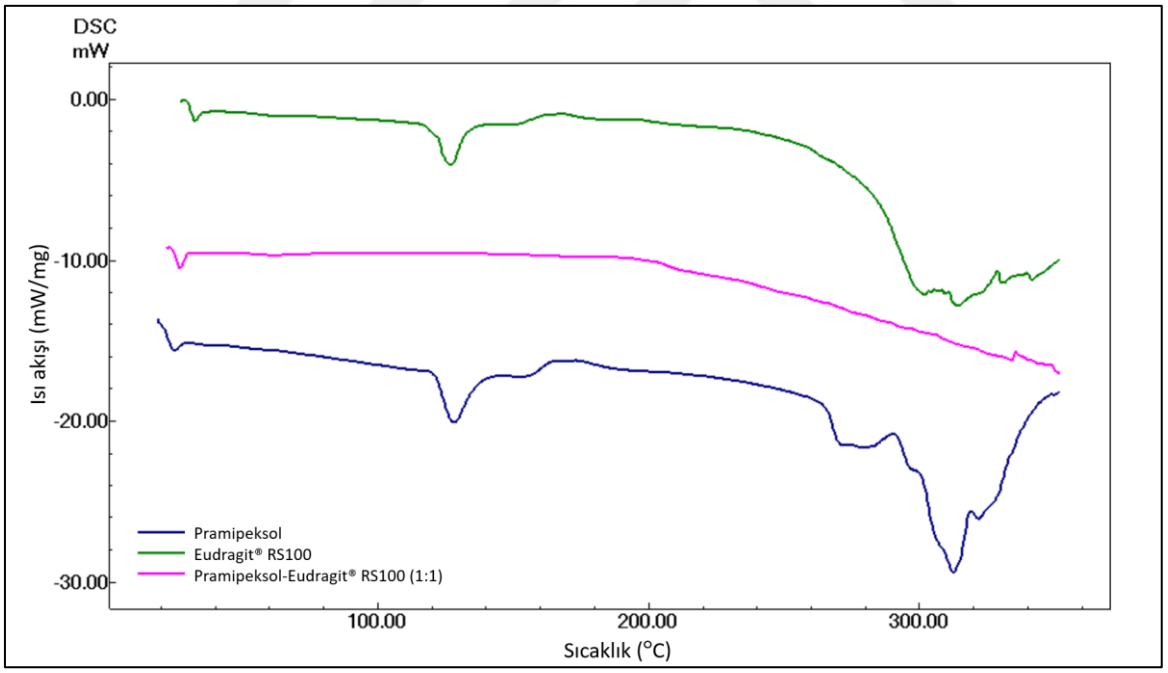
Şekil 4.14. Pramipeksol, Eudragit RLPO ve pramipeksol:Eudragit RLPO (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı



Şekil 4.15. Pramipeksol, Eudragit RSPO ve pramipeksol:Eudragit RSPO (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı



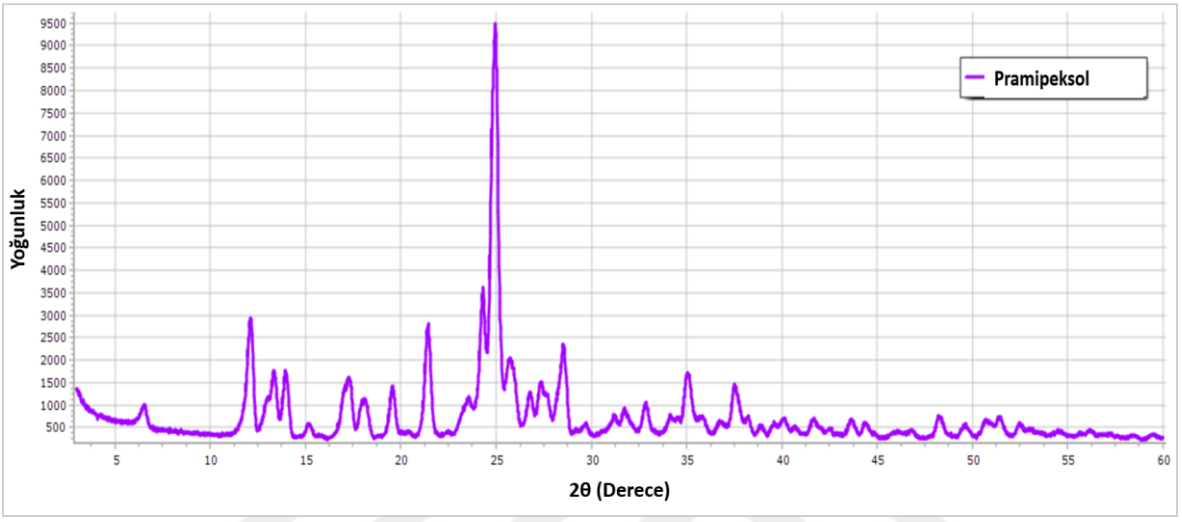
Şekil 4.16. Pramipeksol, Eudragit RL100 ve pramipeksol:Eudragit RL100 (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı



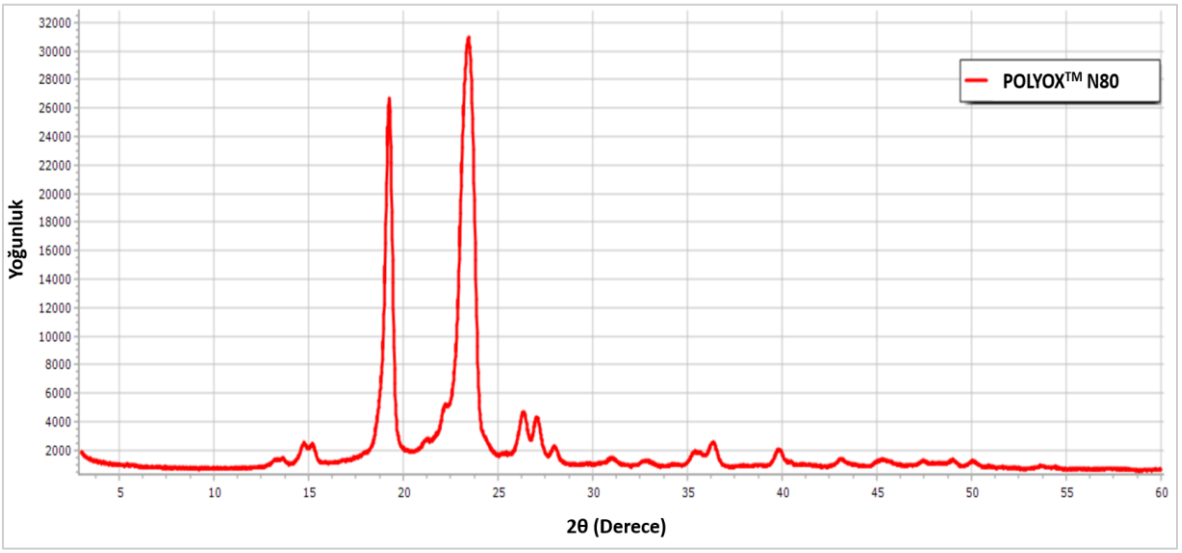
Şekil 4.17. Pramipeksol, Eudragit RS100 ve pramipeksol:Eudragit RS100 (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı

4.1.4. X-ışını kırınım (XRD) analizi bulguları

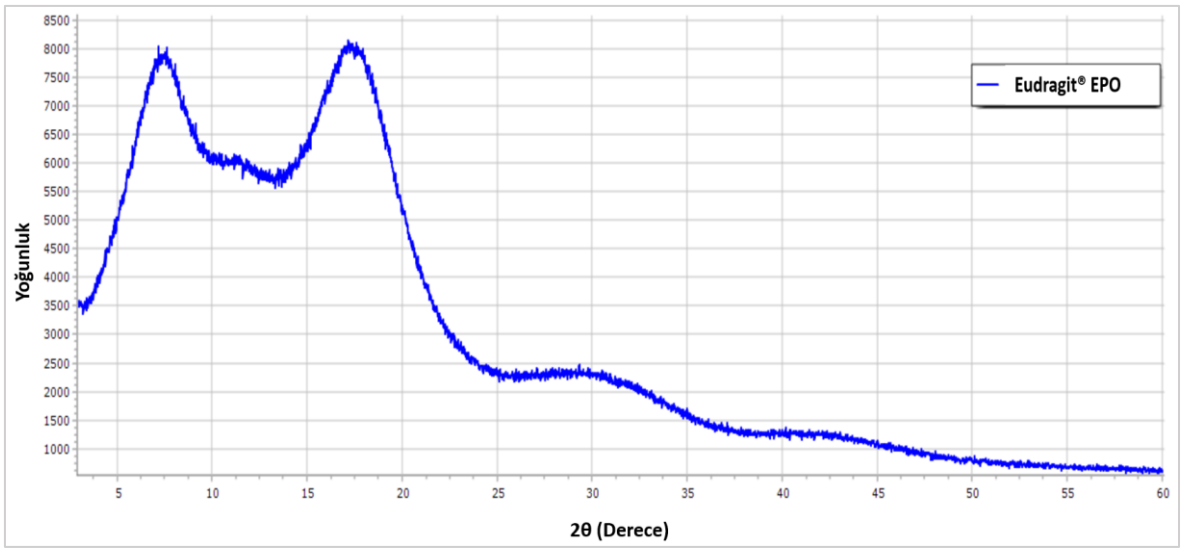
XRD analizleri Bölüm 3.2.4'te anlatıldığı gibi yapılmıştır. Çalışmamızda kullanılan etkin madde ve polimerlere ait XRD analiz bulguları Şekil 4.18 ile Şekil 4.24 arasında gösterilmiştir.



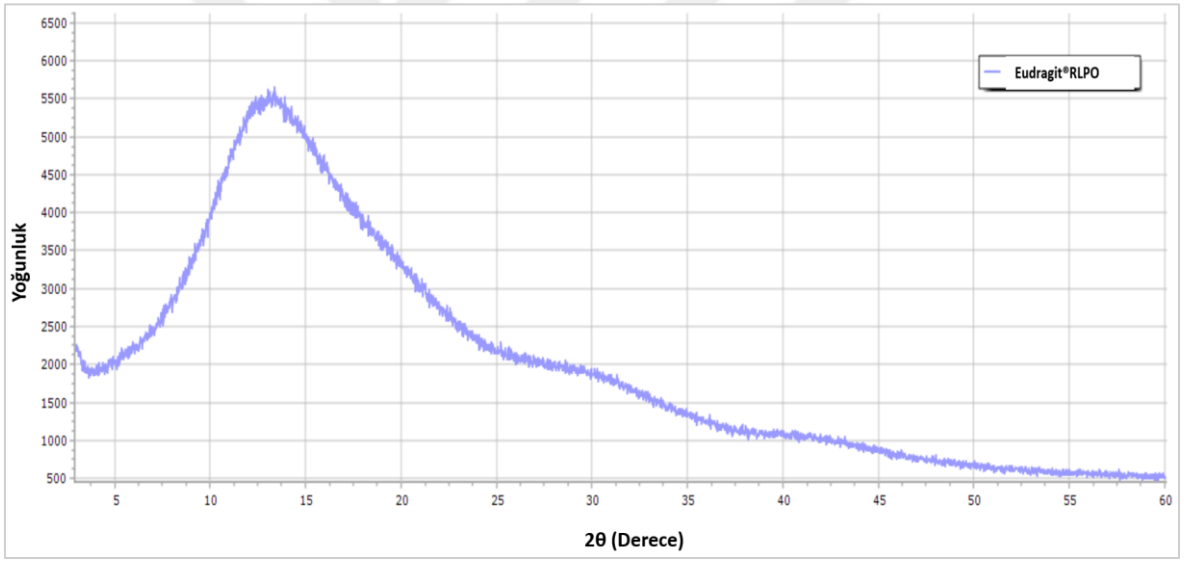
Şekil 4.18. Pramipeksole ait XRD difraktogramı



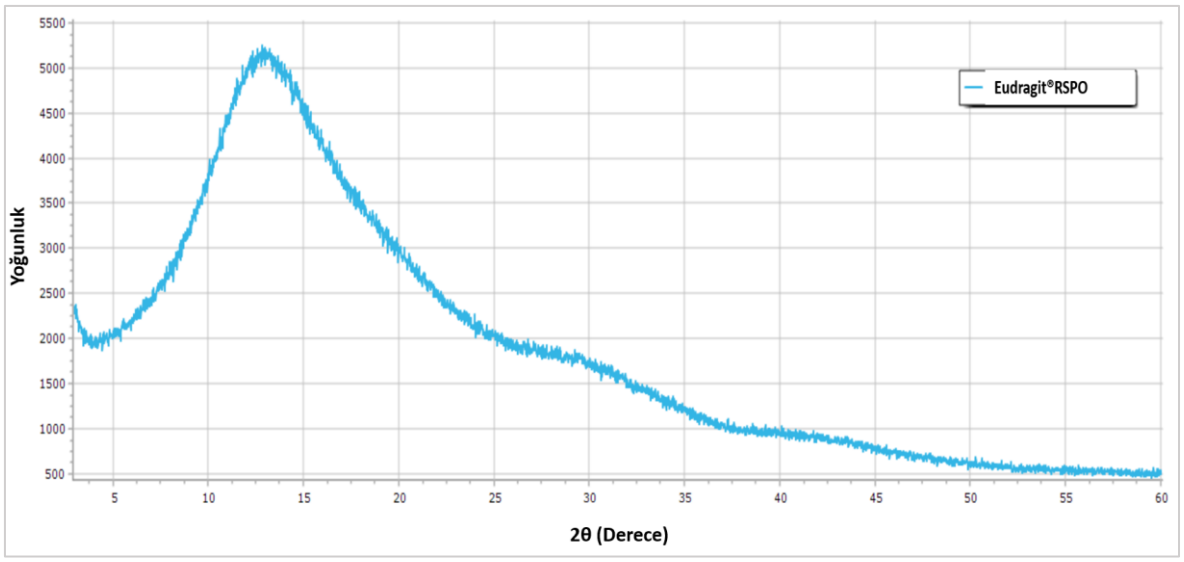
Şekil 4.19. POLYOX N80 polimerine ait XRD difraktogramı



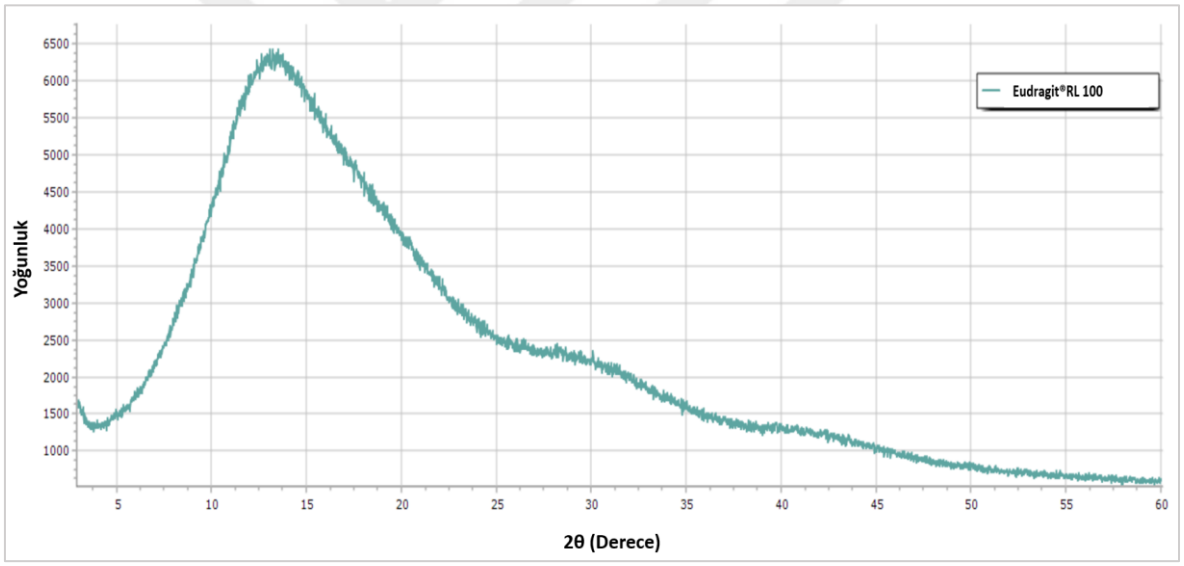
Şekil 4.20. Eudragit EPO polimerine ait XRD difraktogramı



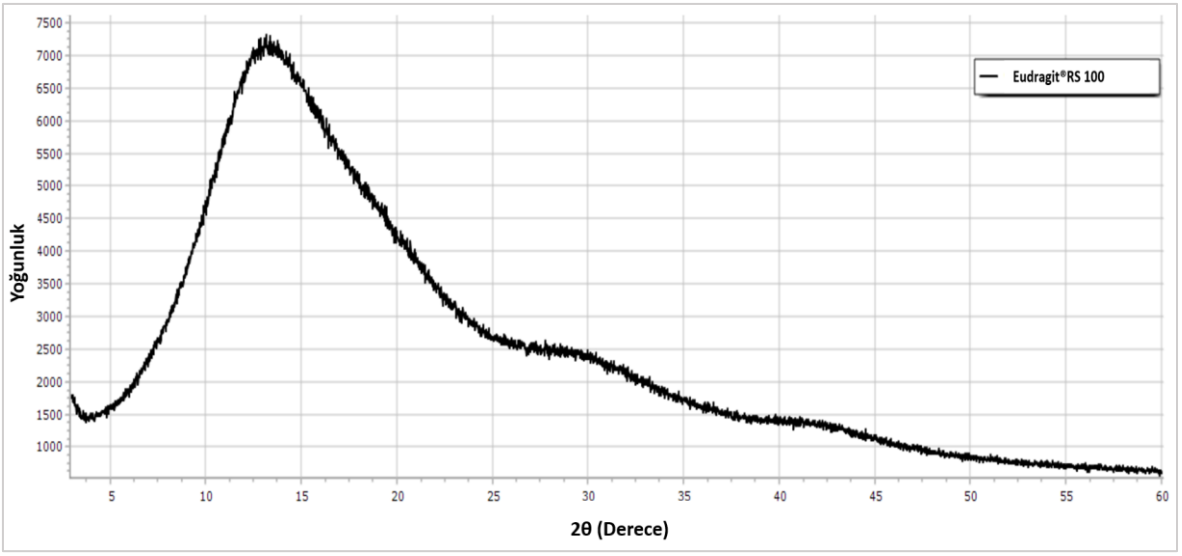
Şekil 4.21. Eudragit RLPO polimerine ait XRD difraktogramı



Şekil 4.22. Eudragit RSPO polimerine ait XRD difraktogramı



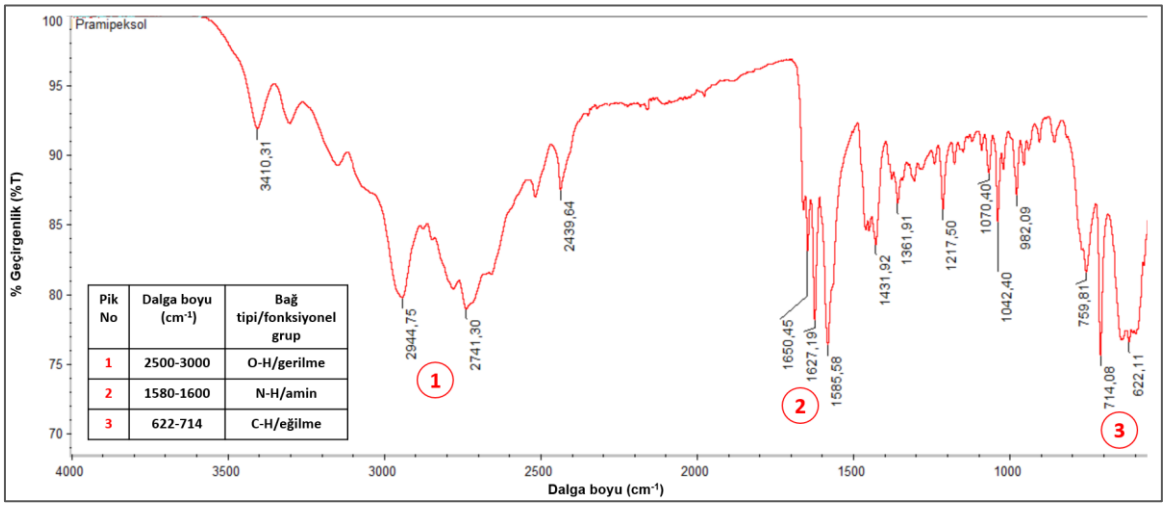
Şekil 4.23. Eudragit RL100 polimerine ait XRD difraktogramı



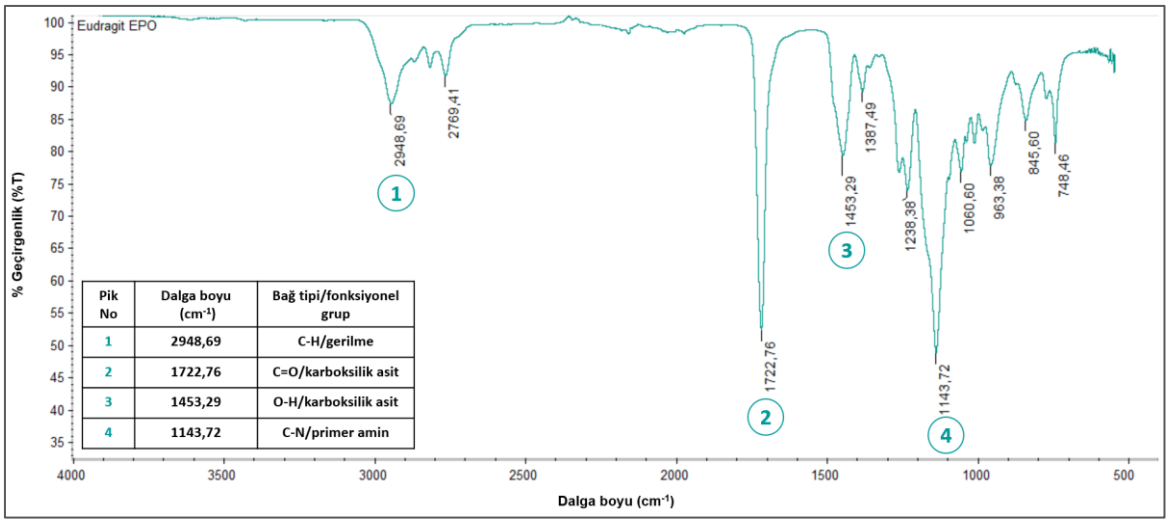
Şekil 4.24. Eudragit RS100 polimerine ait XRD difraktogramı

4.1.5. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FTIR-ATR) analizi bulguları

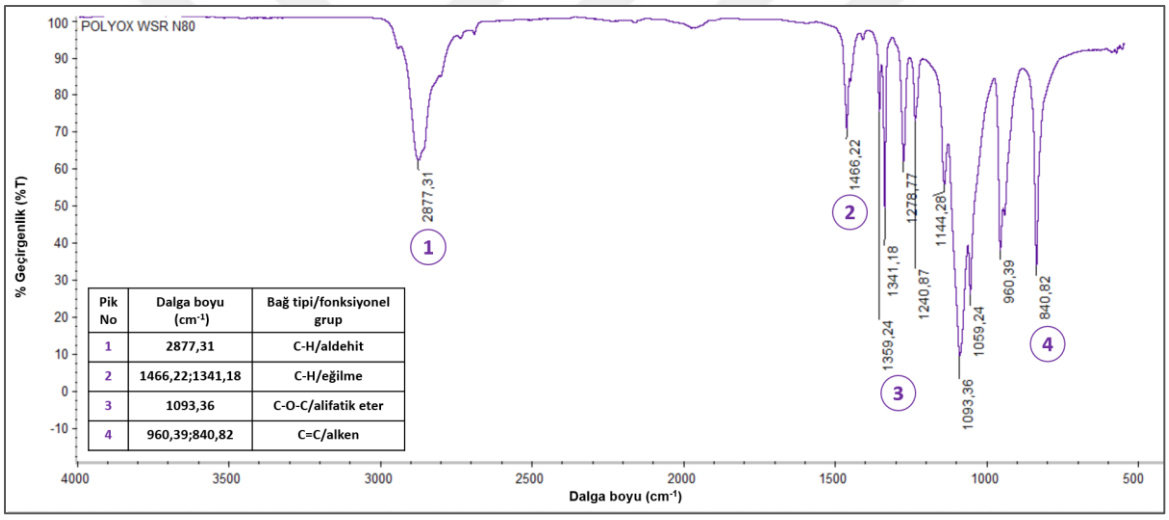
Etkin madde, polimerler ve etkin madde ile polimerlerin 1:1 oranındaki fiziksel karışımlarının FTIR-ATR analizleri Bölüm 3.2.5'te anlatıldığı gibi yapıldı. Elde edilen bulgular Şekil 4.25 ile Şekil 4.33 arasında gösterilmiştir.



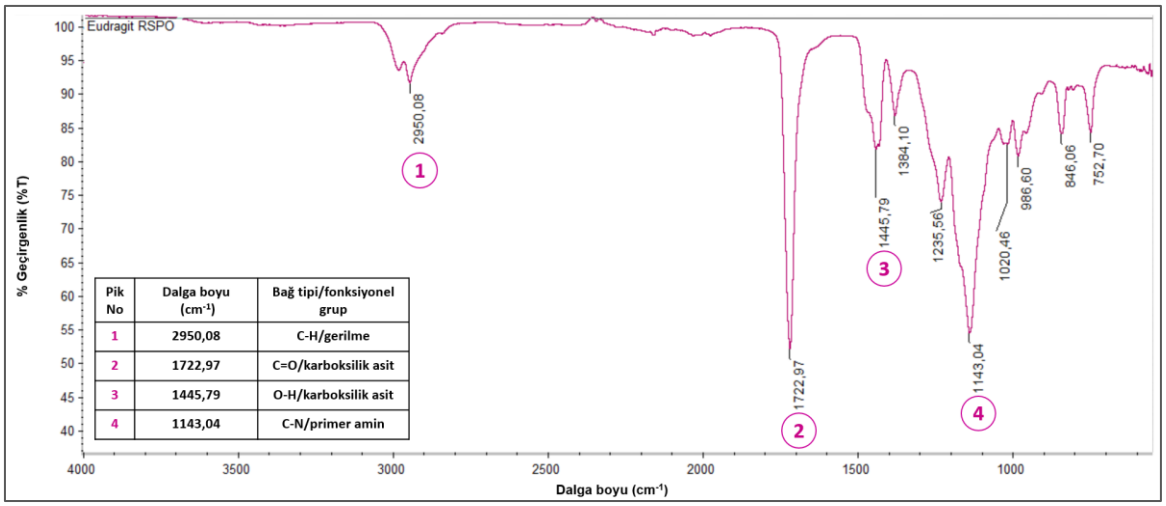
Şekil 4.25. Pramipeksole ait FT-IR spektrumu



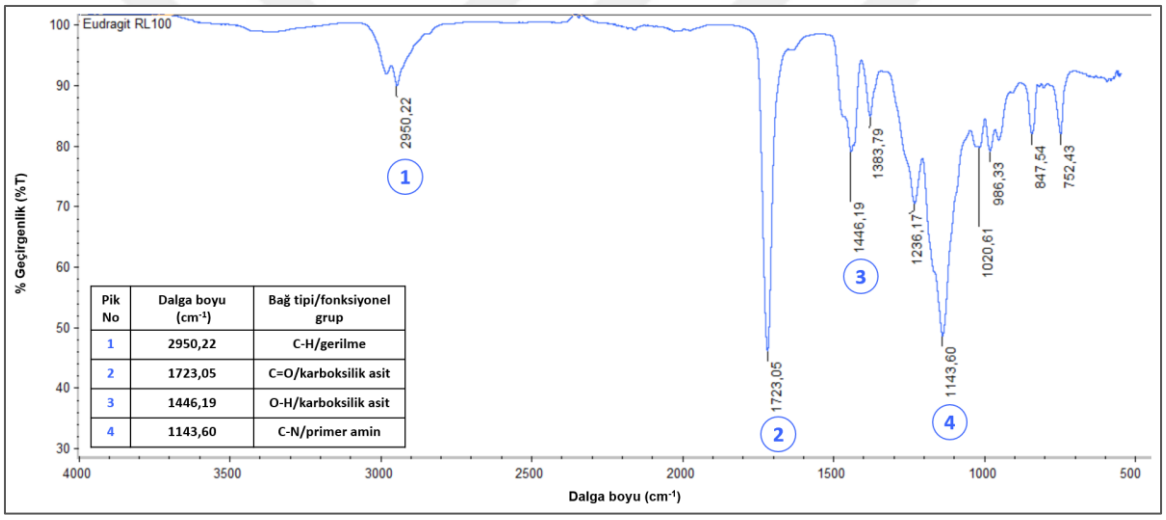
Şekil 4.26. Eudragit EPO polimerine ait FT-IR spektrumu



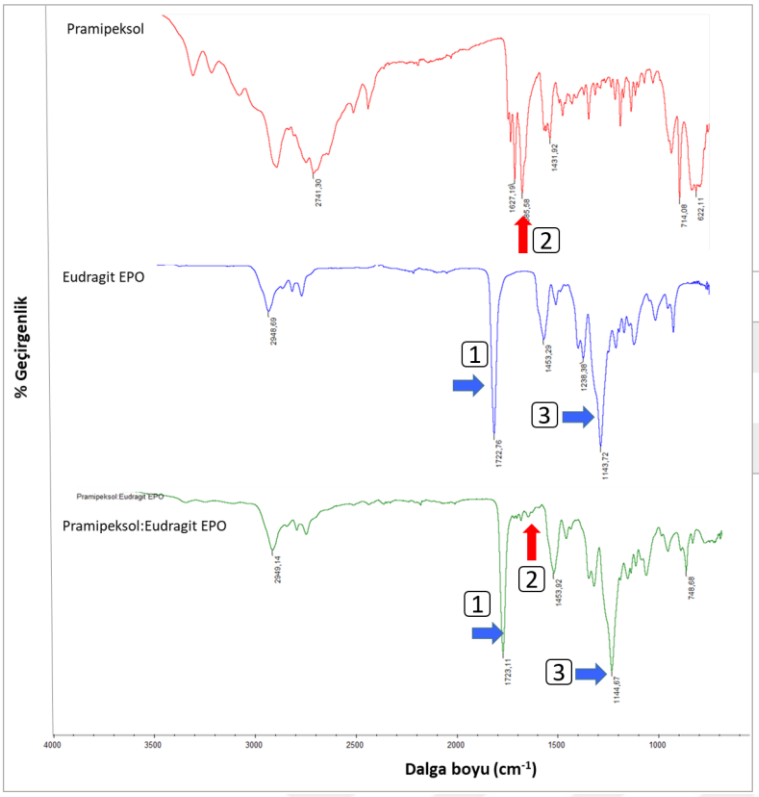
Şekil 4.27. POLYOX N80 polimerine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.28. Eudragit RSPO polimerine ait FT-IR spektrumu

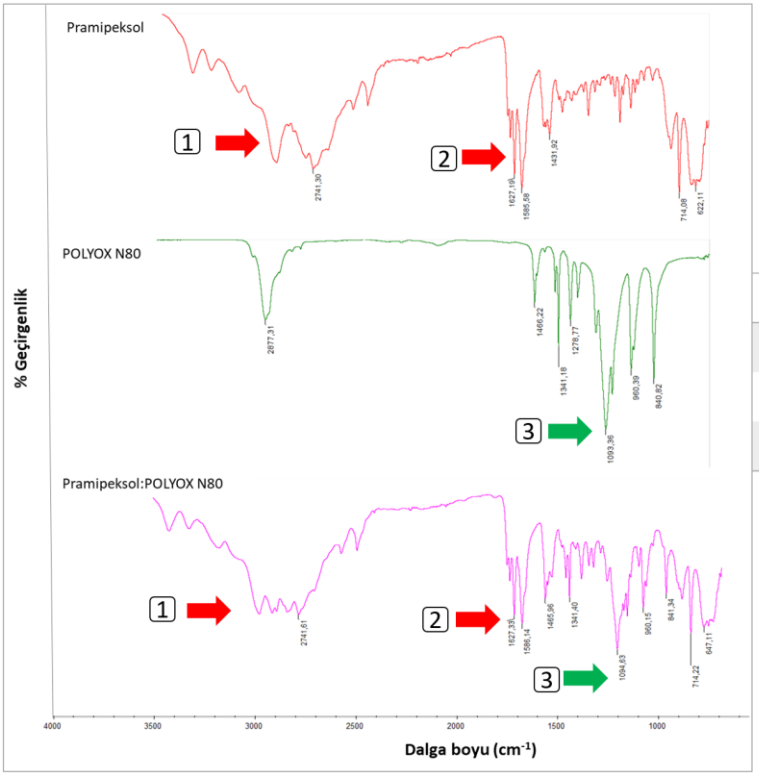


Şekil 4.29. Eudragit RL100 polimerine ait FT-IR spektrumu



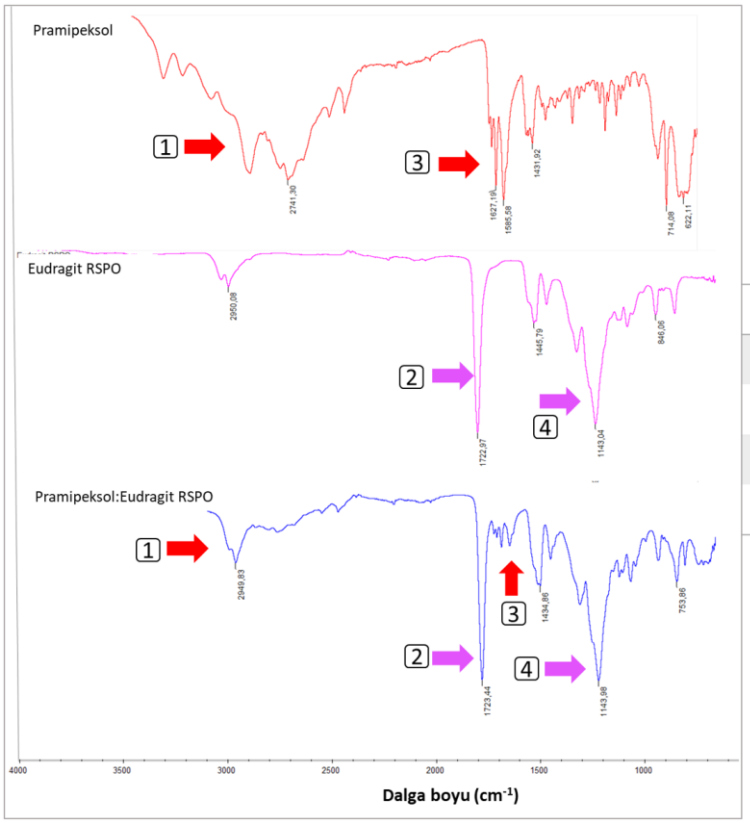
Pik No	Dalga Boyu (cm^{-1})	Pik Tipi
1	1722,76	Eudragit EPO'ya özgü karboksilik asit piki
2	1580-1600	Pramipeksol'e özgü N-H piki (amin grubu)
3	1143,72	Eudragit EPO'ya özgü C-N bağı piki

Şekil 4.30. Pramipeksol, Eudragit EPO ve pramipeksol:Eudragit EPO (1:1) fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumları



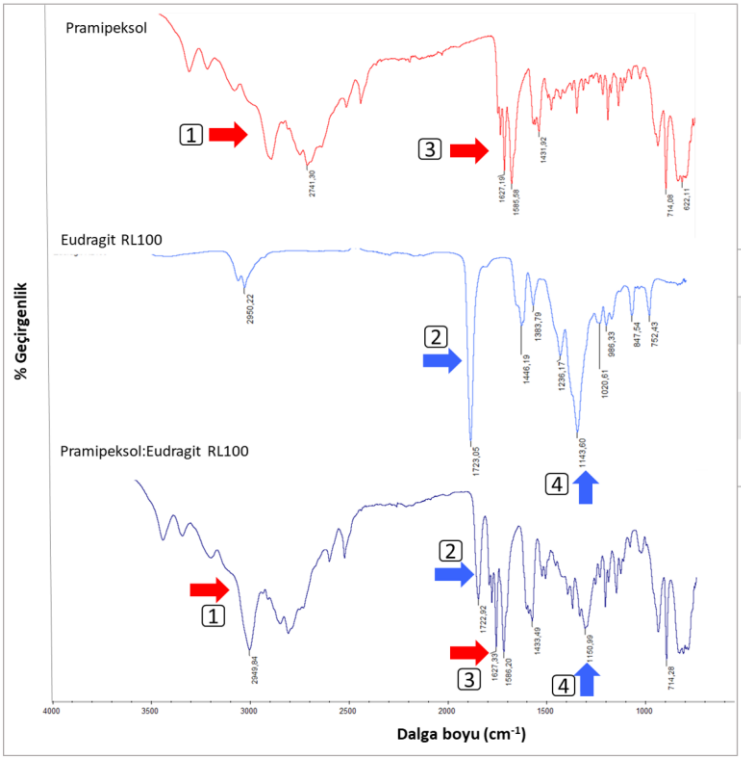
Pik No	Dalga Boyu (cm^{-1})	Pik Tipi
1	2500-3000	Pramipeksol'e özgü O-H piki
2	1580-1600	Pramipeksol'e özgü N-H piki (amin grubu)
3	1093-1094	POLYOX N80'e özgü C-O-C alifatik eter piki

Şekil 4.31. Pramipeksol, POLYOX N80 ve pramipeksol:POLYOX N80 (1:1) fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumları



Pik No	Dalga Boyu (cm^{-1})	Pik Tipi
1	2500-3000	Pramipeksol'e özgü O-H piki
2	1723	Eudragit RSPO'ya özgü karboksilik asit piki
3	1580-1600	Pramipeksol'e özgü N-H piki (amin grubu)
4	1143,98	Eudragit RSPO'ya özgü C-N bağı piki

Şekil 4.32. Pramipeksol, Eudragit RSPO ve pramipeksol:Eudragit RSPO (1:1) fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumları



Pik No	Dalga Boyu (cm^{-1})	Pik Tipi
1	2500-3000	Pramipeksol'e özgü O-H piki
2	1723	Eudragit RL100'e özgü karboksilik asit piki
3	1580-1600	Pramipeksol'e özgü N-H piki (amin grubu)
4	1143,60	Eudragit RL100'e özgü C-N bağı piki

Şekil 4.33. Pramipeksol, Eudragit RL100 ve pramipeksol:Eudragit RL100 (1:1) fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumları

4.1.6. Viskozite ölçümlerinden elde edilen bulgular

Çalışmada kullanılan polimer ve polimer kombinasyonlarının erimiş hal viskozite analizleri Bölüm 3.2.6'da anlatıldığı gibi yapılmıştır. Elde edilen viskozite bulguları Çizelge 4.8 ile Çizelge 4.11 arasında gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılan polimer ve polimer kombinasyonlarının sıcak eriyik ekstrüksiyon (SEE) işlem sıcaklığındaki farklı hızlarda viskozite ölçüm sonuçları (n=3, Ort±SS)

VİSKOZİTE ÖLÇÜM SONUÇLARI (Pa.s)					
TOZ KARIŞIM	*Spindle dönme hızı/0,5 rpm*			*Spindle dönme hızı/1 rpm*	
	Sıcaklık (°C)	**Viskozite (ORT±SS)**	**BS**	**Viskozite (ORT±SS)**	**BS**
Eudragit EPO	120	1249±5[a]	*0,400*	1117±30	*2,68*
POLYOX N10	120	2701±9	*0,333*	1720±17	*0,988*
POLYOX N80	130	5384±8	*0,149*	Ölçülemedi*	Ölçülemedi*
Eudragit EPO:POLYOX N10 (70:30)	120	1423±3	*0,211*	1056±14	*1,33*
Eudragit EPO:POLYOX N10 (60:40)	120	2955±3	*0,102*	1291±6	*0,465*
Eudragit EPO:POLYOX N10 (50:50)	120	3317±5	*0,151*	2244±18	*0,802*
Eudragit EPO:POLYOX N80 (70:30)	130	5331±5	*0,094*	3317±6	*0,181*
Eudragit EPO:POLYOX N80 (60:40)	130	6563±5	*0,076*	3723±13	*0,349*
Eudragit EPO:POLYOX N80 (50:50)	130	7453±13	*0,174*	3881±2	*0,052*

**Viskozite ölçümü sırasında tork değerinin çok yüksek (>100) olması nedeniyle ölçüm alınamadı.*

(Ölçüm alınabilmesi için tork değerinin 10-100 arasında olması gerekiyordu.)

a: $p<0,05$; Eudragit EPO polimerinin erimiş haldeki viskozitesi POLYOX N80'in erimiş haldeki viskozitesiyle karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çizelge 4.9. Hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılan polimer ve polimer kombinasyonlarının eriyik birikim modelleme (EBM) işlem sıcaklığındaki farklı hızlarda viskozite ölçüm sonuçları (n=3, Ort±SS)

VİSKOZİTE ÖLÇÜM SONUÇLARI (Pa.s)							
TOZ KARIŞIM		*Spindle dönme hızı/0,5 rpm*		*Spindle dönme hızı/1 rpm*		*Spindle dönme hızı/1,5 rpm*	
	Sıcaklık (°C)	**Viskozite (ORT±SS)**	**BS**	**Viskozite (ORT±SS)**	**BS**	**Viskozite (ORT±SS)**	**BS**
Eudragit EPO	160	Ölçülemedi**	Ölçülemedi**	331±2[a]	*0,604*	Ölçülemedi*	Ölçülemedi*
POLYOX N10	160	2581±46	*1,78*	1539±2	*0,130*	Ölçülemedi*	Ölçülemedi*
POLYOX N80	175	3293±17	*0,516*	2595±3	*0,116*	Ölçülemedi*	Ölçülemedi*
Eudragit EPO:POLYOX N10 (70:30)	160	Ölçülemedi**	Ölçülemedi**	307±2	*0,651*	250±14	*5,60*
Eudragit EPO:POLYOX N10 (60:40)	160	864±4	*0,463*	560±3	*0,536*	330±2	*0,606*
Eudragit EPO:POLYOX N10 (50:50)	160	891±9	*1,01*	629±6	*0,954*	525±3	*0,571*
Eudragit EPO:POLYOX N80 (70:30)	175	Ölçülemedi**	Ölçülemedi**	433±5	*1,16*	312±7	*2,24*
Eudragit EPO:POLYOX N80 (60:40)	175	Ölçülemedi**	Ölçülemedi**	619±2	*0,323*	411±3	*0,729*
Eudragit EPO:POLYOX N80 (50:50)	175	Ölçülemedi**	Ölçülemedi**	992±4	*0,403*	745±8	*1,07*

**Viskozite ölçümü sırasında tork değerinin çok yüksek (>100) olması nedeniyle ölçüm alınamadı.*
***Viskozite ölçümü sırasında tork değerinin çok düşük (<10) olması nedeniyle ölçüm alınamadı.*
(Ölçüm alınabilmesi için tork değerinin 10-100 arasında olması gerekiyordu.)

a: $p<0,05$; Eudragit EPO polimerinin erimiş haldeki viskozitesi POLYOX N80'in erimiş haldeki viskozitesiyle karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çizelge 4.10. Uzatılmış salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılan polimer ve polimer kombinasyonlarının sıcak eriyik ekstrüksiyon (SEE) işlem sıcaklığındaki viskozite ölçüm sonuçları (n=3, Ort±SS)

VİSKOZİTE ÖLÇÜM SONUÇLARI (Pa.s)			
TOZ KARIŞIM	*Spindle dönme hızı/0,5 rpm*		
	Sıcaklık (°C)	**Viskozite (ORT±SS)**	**BS**
POLYOX N80	135	4443±28	*0,632*
Eudragit RLPO	130	7791±16[a]	*0,208*
Eudragit RSPO	140	7589±30[b]	*0,397*
Eudragit RL100	135	7816±32[c]	*0,409*
Eudragit RS100	140	7024±8[d]	*0,114*
Eudragit RLPO:POLYOX N80 (50:50%)	130	4283±64	*1,49*
Eudragit RLPO:POLYOX N80 (60:40%)	130	4871±65	*1,33*
Eudragit RLPO:POLYOX N80 (70:30%)	130	5267±68	*1,29*
Eudragit RSPO:POLYOX N80 (50:50%)	135	4277±17	*0,397*
Eudragit RSPO:POLYOX N80 (60:40%)	135	4608±21	*0,456*
Eudragit RSPO:POLYOX N80 (70:30%)	135	5277±44	*0,834*
Eudragit RSPO:POLYOX N80:Eudragit RL100 (% 60:30:10) toz karışım	135	5528±8	*0,145*

a, b, c, d: $p<0,05$; Sırasıyla Eudragit RLPO, RSPO, RL100 ve RS100 polimerlerinin erimiş haldeki viskoziteleri POLYOX N80'in erimiş haldeki viskozitesiyle karşılaştırıldığında; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çizelge 4.11. Uzatılmış salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılan polimer ve polimer kombinasyonlarının eriyik birikim modelleme (EBM) işlem sıcaklığındaki viskozite ölçüm sonuçları (n=3, Ort±SS)

VİSKOZİTE ÖLÇÜM SONUÇLARI (Pa.s)					
TOZ KARIŞIM	*Spindle dönme hızı/0,5 rpm*			*Spindle dönme hızı/1 rpm*	
	Sıcaklık (°C)	**Viskozite (ORT±SS)**	**BS**	**Viskozite (ORT±SS)**	**BS**
POLYOX N80	180	3115±60	*1,93*	2259±2	*0,10*
Eudragit RLPO	170	5560±23[a]	*0,414*	3395±48[a]	*1,41*
Eudragit RSPO	175	5496±24[b]	*0,437*	3515±38[b]	*1,08*
Eudragit RL100	180	5325±52[c]	*0,098*	3831±36[c]	*0,940*
Eudragit RS100	185	5496±24[d]	*0,437*	5325±52[d]	*0,977*
Eudragit RLPO:POLYOX N80 (50:50%)	170	3008±45	*1,50*	2200±33	*1,50*
Eudragit RLPO:POLYOX N80 (60:40%)	170	3315±64	*1,93*	2332±34	*1,46*
Eudragit RLPO:POLYOX N80 (70:30%)	170	3488±86	*2,46*	2537±23	*0,907*
Eudragit RSPO:POLYOX N80 (50:50%)	175	2727±5	*0,183*	2061±2	*0,097*
Eudragit RSPO:POLYOX N80 (60:40%)	175	3257±22	*0,675*	2333±21	*0,900*
Eudragit RSPO:POLYOX N80 (70:30%)	175	3533±28	*0,723*	2456±0	*0*
Eudragit RSPO:POLYOX N80:Eudragit RL100 (% 60:30:10) toz karışım	180	3419±40	*1,18*	2380±4	*0,170*

a, b, c, d: $p<0,05$; Eudragit RLPO, RSPO, RL100 ve RS100 polimerlerinin erimiş haldeki viskoziteleri POLYOX N80'in erimiş haldeki viskozitesiyle karşılaştırıldığında; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2. Hızlı Salım Yapan Formülasyonların Hazırlanmasından Elde Edilen Bulgular

4.2.1. Filamentlerin hazırlanmasından elde edilen bulgular

Filament önformülasyon çalışmalarından elde edilen bulgular

Çalışmamızda hızlı salım yapan filamentlerin formülasyon geliştirme çalışmaları öncesinde filament önformülasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu aşamada belirli polimerler veya polimer kombinasyonlarından oluşan toz karışımlar ile filamentlerin çekilmesi durumunda açığa çıkan problemler Çizelge 4.12'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.12. Hızlı salım yapan filament önformülasyon bulguları

Filamet önformülasyon kodu	*Polimer veya polimer kombinasyonları*	*Oran (% a/a)*	*Filament çekme işlemindeki problemler*
HFÖ1	POLYOX N10	–	Yumuşak filamentler elde edildi.
HFÖ2	POLYOX N80	–	Yumuşak filamentler elde edildi.
HFÖ3	Soluplus	–	Kırılgan filamentler elde edildi.
HFÖ4	Eudragit EPO	–	Kırılgan filamentler elde edildi.
HFÖ5	AFFINISOL	–	Koyu renkli, homojen olmayan filamentler elde edildi.
HFÖ6	Plasdone S-630	–	Kırılgan filamentler elde edildi.
HFÖ7	Kollidon VA64	–	Kırılgan filamentler elde edildi.
HFÖ8	Eudragit EPO:Trietil sitrat (TEC)	90:10	Filament çekilemedi.
HFÖ9	Soluplus:PEG 400	90:10	Filament çekilemedi.
HFÖ10	Soluplus:PEG 400	97,5:2,5	Filament çekilemedi.
HFÖ11	Soluplus:POLYOX N80:TEC	20:79,5:0,5	Yumuşak filamentler elde edildi.
HFÖ12	POLYOX N80: Soluplus	20:80	Kırılgan filamentler elde edildi.
HFÖ13	POLYOX N80: Soluplus	60:40	Yumuşak filamentler elde edildi.

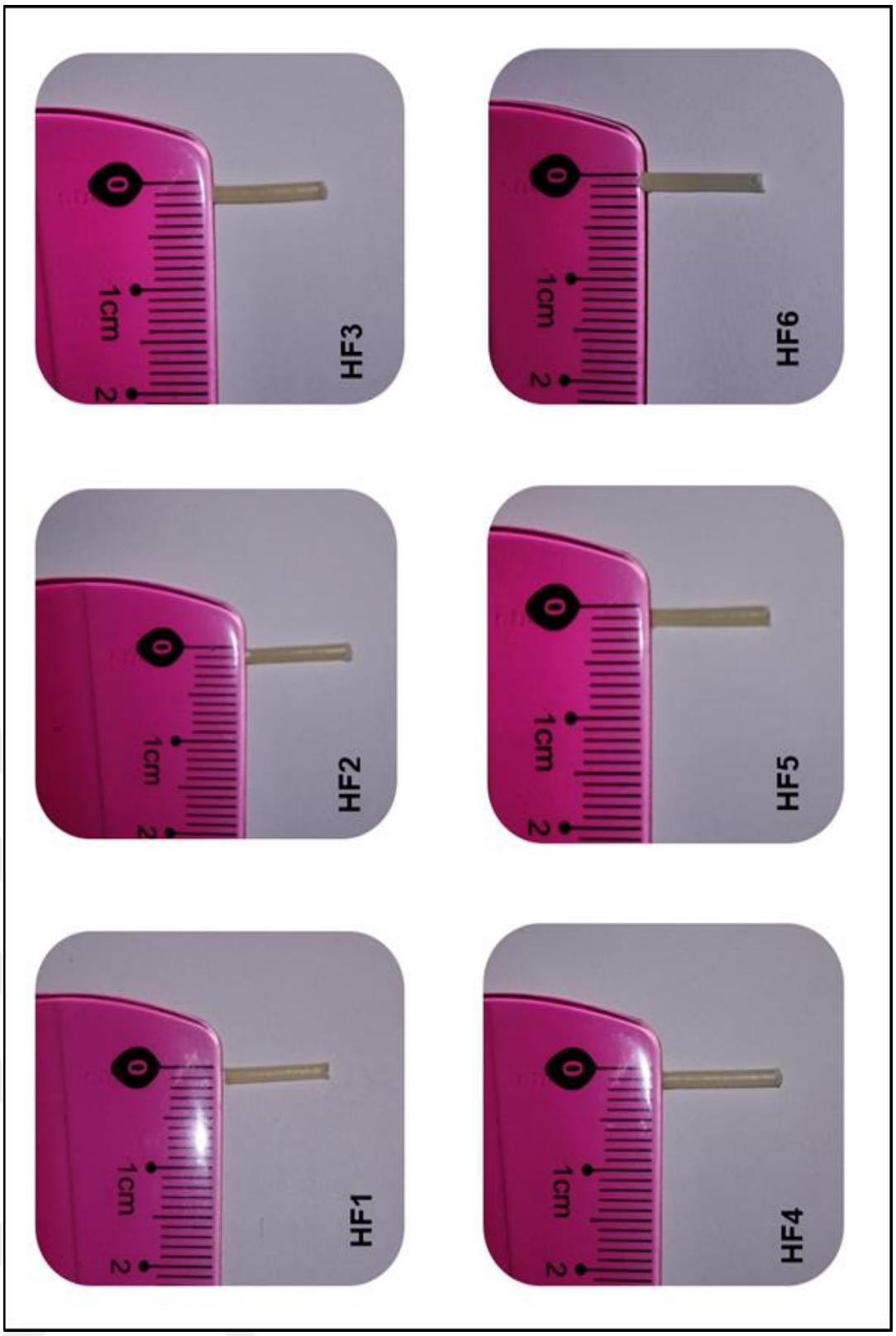
Çizelge 4.12. (devam) Hızlı salım yapan filament önformülasyon bulguları

Filamet önformülasyon kodu	*Polimer veya polimer kombinasyonları*	*Oran (% a/a)*	*Filament çekme işlemindeki problemler*
HFÖ14	Kollidon VA64:Eudragit EPO	50:50	Filament çekilemedi.
HFÖ15	Kollidon VA64:Kolliphor P188	90:10	Filament çekilemedi.
HFÖ16	Soluplus:Kolliphor P188	90:10	Kırılgan filamentler elde edildi.
HFÖ17	Plasdone S-630: POLYOX N80	80:20	Kırılgan filamentler elde edildi.
HFÖ18	Plasdone S-630: POLYOX N80	60:40	Filamentlerin dış yüzeyinde soyulmalar meydana geldi.
HFÖ19	AFFINISOL:Kolliphor P188	80:20	Koyu renkli ve çabuk kopan filamentler elde edildi.
HFÖ20	AFFINISOL:TEC	70:30	Pürüzlü, yumuşak filamentler elde edildi.
HFÖ21	AFFINISOL:TEC	80:20	Pürüzlü, yumuşak filamentler elde edildi.
HFÖ22	AFFINISOL:TEC	85:15	Pürüzlü, yumuşak filamentler elde edildi.
HFÖ23	Plasdone S-630:TEC	85:15	Kırılgan filamentler elde edildi.

Hızlı salım yapan filament önformülasyon çalışmalarında bazı polimer ve polimer kombinasyonlarıyla filament çekilebilirken bazılarıyla çekilememiştir. Filament çekme işlemi gerçekleşse bile elde edilen filamentlerin EBM işleminde kullanılabilmeleri için kırılgan olmamaları, homojen olmaları ve dış yüzeylerinde herhangi bir soyulma meydana gelmemesi gerekmektedir. Fiziksel özellikler açısından EBM işlemine uygun olmayan filamentler formülasyon aşamasında kullanılamaz. Önformülasyon çalışmalarında hazırlanan filamentler de Çizelge 4.12'de belirtilen nedenlerden dolayı EBM işleminde kullanıma uygun değildir.

Filament formülasyon çalışmalarından elde edilen bulgular

Önformülasyon çalışmaları sonrasında Bölüm 3.3.1'de belirtilen nedenlerden dolayı seçilen polimerlerle (Eudragit EPO, POLYOX N10 ve POLYOX N80) filament formülasyon aşamasına geçilmiştir. Bu polimerlerin belirli oranlarda karıştırılmasıyla hazırlanan filament formülasyonlarının fotoğrafları Resim 4.1'de gösterilmiştir.



Resim 4.1. Elde edilen hızlı salım yapan filament formülasyonlarının fotoğrafları

4.2.2. Filament karakterizasyon çalışmalarından elde edilen bulgular

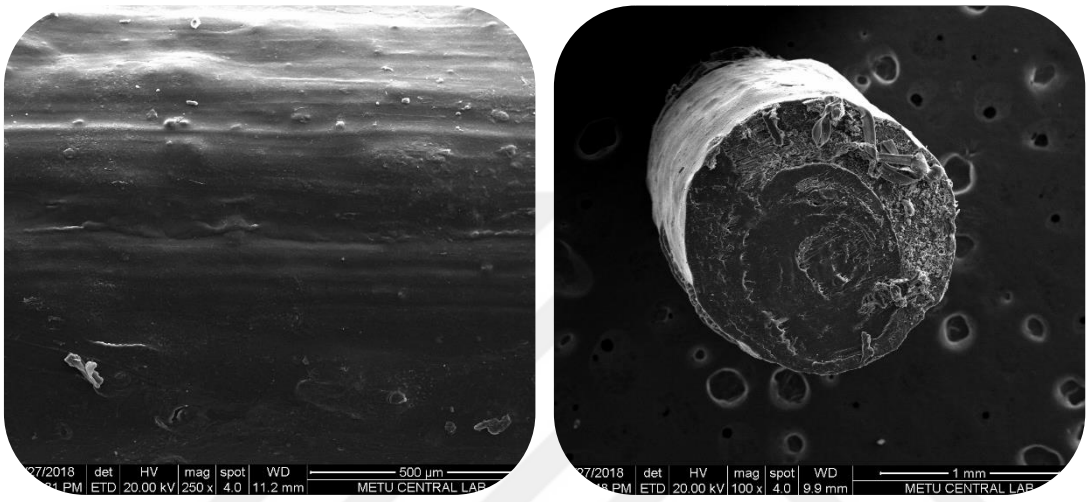
Hazırlanan filamentlerin karakterizasyon çalışmaları Bölüm 3.3.2'de anlatıldığı gibi yapıldı. Filament kalınlık ölçüm bulguları, filament mekanik karakterizasyon bulguları ve filamentte etkin madde miktar tayini bulguları Çizelge 4.13'te özetlenmiştir.

Çizelge 4.13. Filamentlere ait etkin madde miktar tayini, filament kalınlığı, mekanik özellikler bulguları (HF1-HF6)

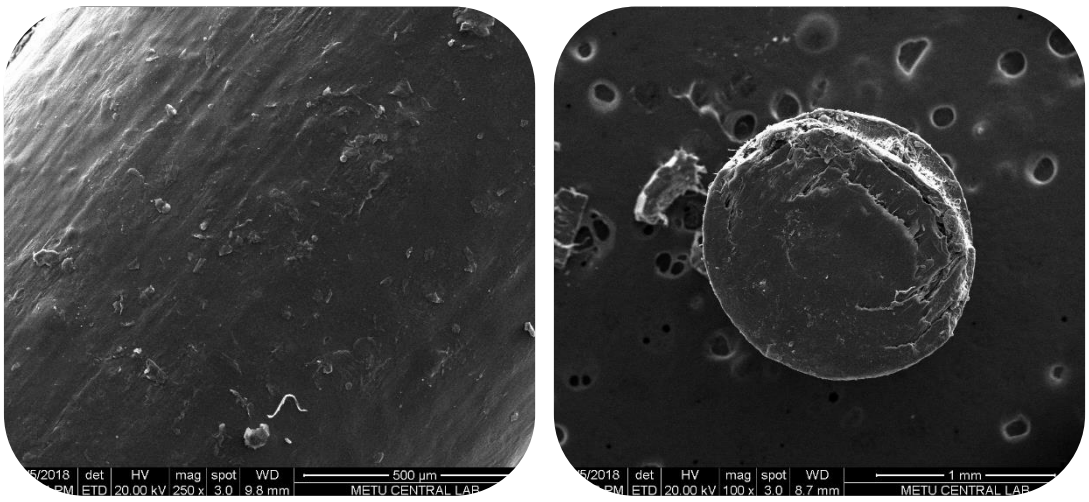
Filament Formülasyon Kodu	*Yüklenen Pramipeksol Miktarı % (teorik miktara oranla, n=3)*		*Filament Kalınlığı (mm, n=6)*		*Mekanik Özellikler*		
	(ORT±SS)	**BS**	**(ORT±SS)**	**BS**	**Kırılma Kuvveti (g, n=3 ORT±SS)**	**Esneklik (mm, n=3)**	
						(ORT±SS)	**BS**
HF1	99,0±6,3	*6,36*	1,55±0,05	*3,23*	61,33±12,91	1,11±0,09	*8,11*
HF2	102±9	*8,82*	1,65±0,04	*2,42*	37,21±11,74	0,85±0,03	*3,53*
HF3	99,5±11,1	*11,1*	1,73±0,03	*1,73*	59,72 ±16,47	0,58 ±0,07	*12,1*
HF4	101±7	*6,93*	1,58±0,04	*2,53*	37,60±7,97	1,73±0,05	*2,89*
HF5	96,5±1,3	*1,35*	1,60±0,04	*2,5*	61,56 ±10,85	1,24 ±0,09	*7,26*
HF6	98,4±2,5	*2,54*	1,71±0,02	*1,17*	53,38 ±14,2	0,86 ±0,09	*10,5*

Filamentlerin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

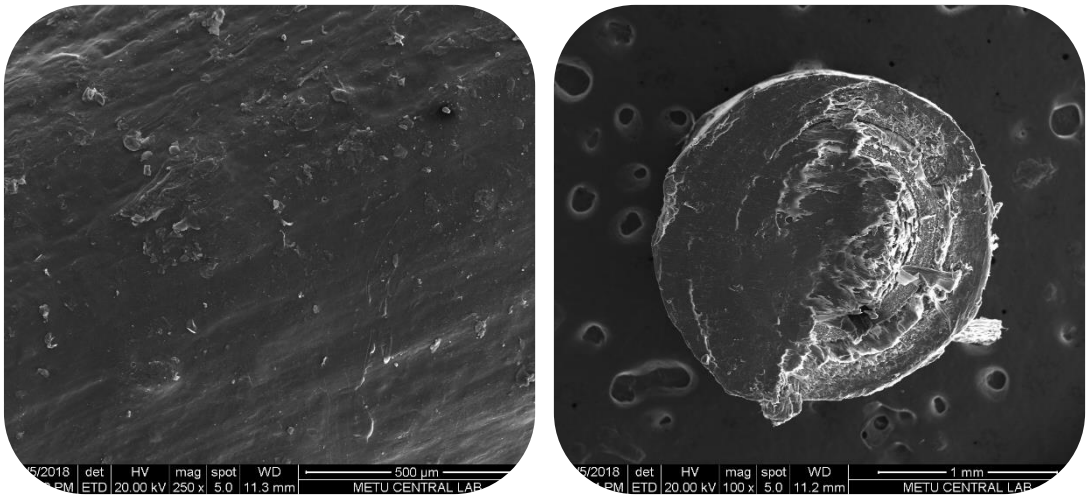
Hazırlanan hızlı salım yapan filament formülasyonlarının morfolojik özellikleri taramalı elektron mikroskop (SEM) ile değerlendirilmiş olup her bir formülasyona ait filamentin yan yüzey ve ara-kesit yüzey görüntüleri Resim 4.2 ile Resim 4.7 arasında gösterilmiştir.



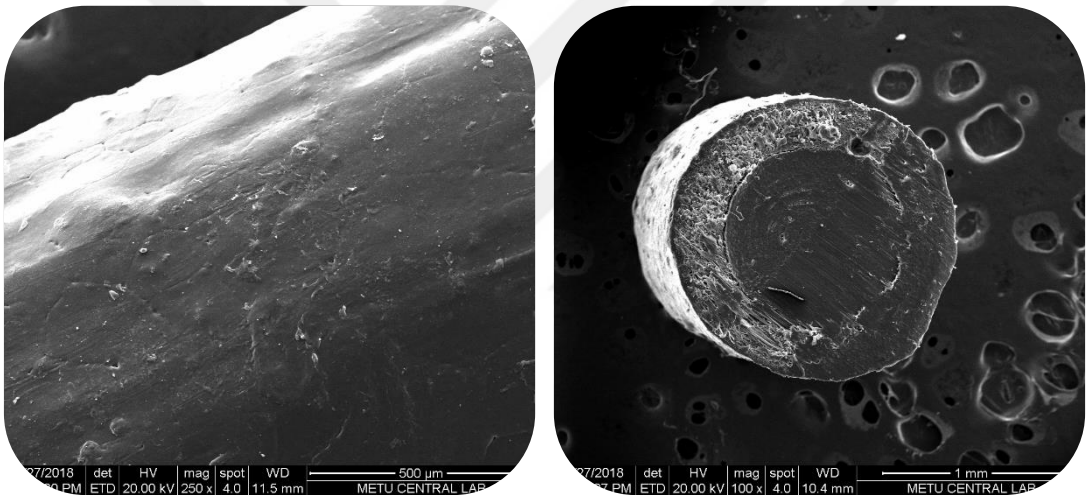
Resim 4.2. HF1 filamente ait sırasıyla yan yüzey (250x büyütme) ve ara-kesit yüzey (100x büyütme) görüntüleri



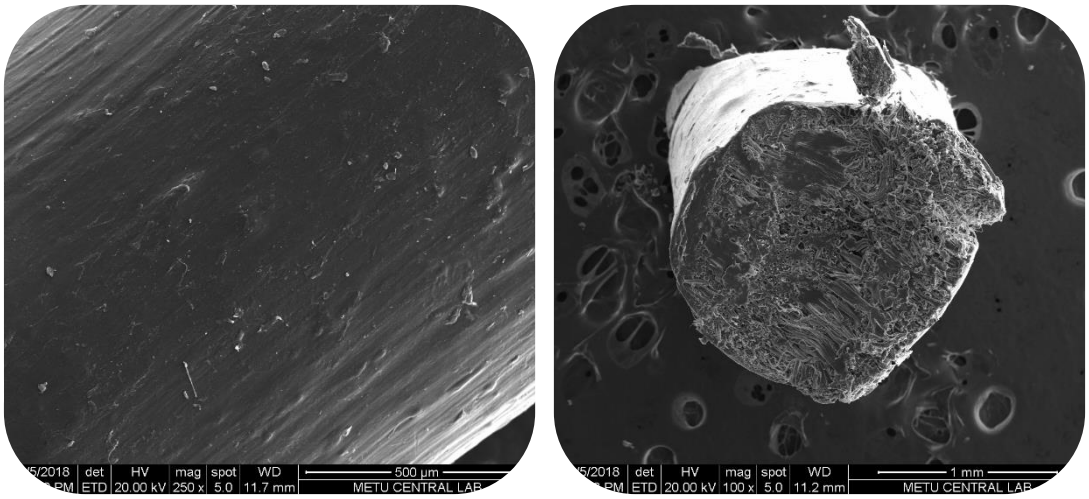
Resim 4.3. HF2 filamente ait sırasıyla yan yüzey (250x büyütme) ve ara-kesit yüzey (100x büyütme) görüntüleri



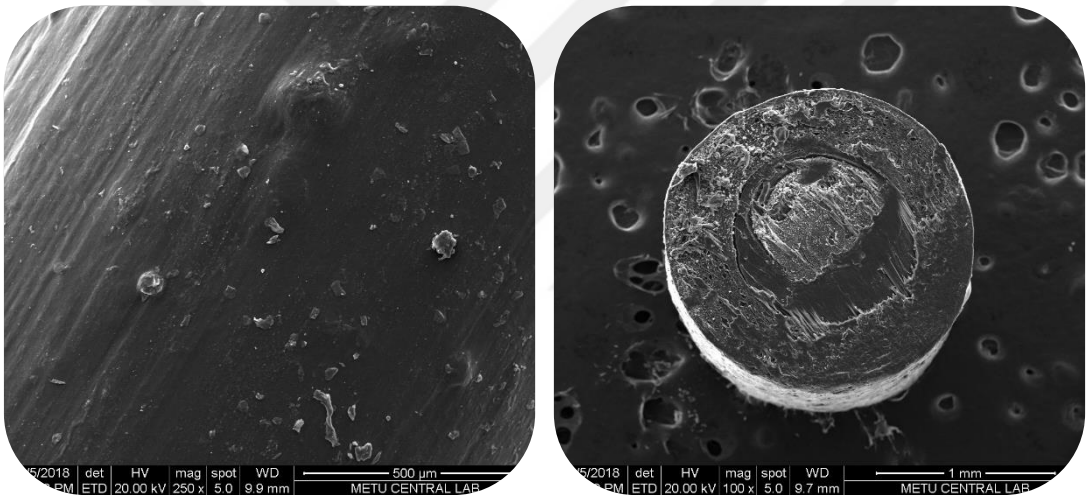
Resim 4.4. HF3 filamente ait sırasıyla yan yüzey (250x büyütme) ve ara-kesit yüzey (100x büyütme) görüntüleri



Resim 4.5. HF4 filamente ait sırasıyla yan yüzey (250x büyütme) ve ara-kesit yüzey (100x büyütme) görüntüleri



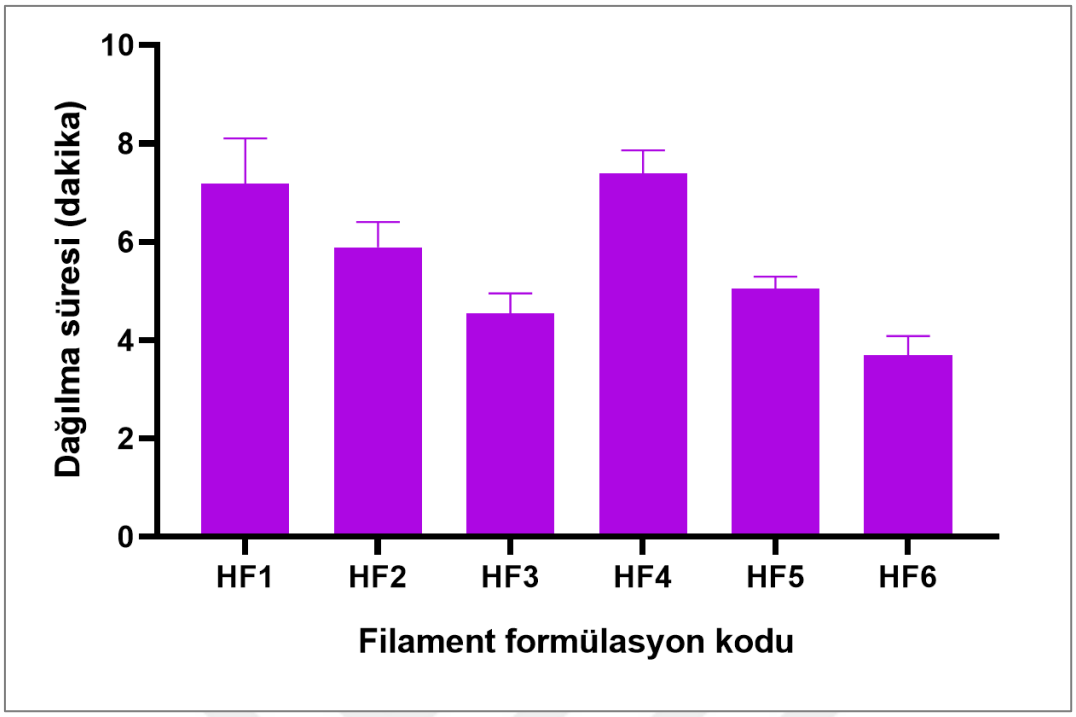
Resim 4.6. HF5 filamente ait sırasıyla yan yüzey (250x büyütme) ve ara-kesit yüzey (100x büyütme) görüntüleri



Resim 4.7. HF6 filamente ait sırasıyla yan yüzey (250x büyütme) ve ara-kesit yüzey (100x büyütme) görüntüleri

Filamentlerin dağılma sürelerinin tayinine ait bulgular

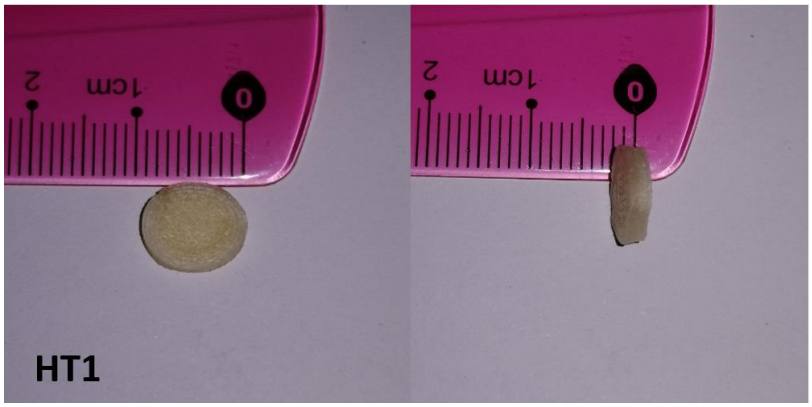
Filamentlerin dağılma sürelerinin tayini Bölüm 3.3.2'de anlatıldığı gibi yapılmış olup her bir filament formülasyonundan elde edilen dağılma süresi bulguları Şekil 4.34'te gösterilmiştir.



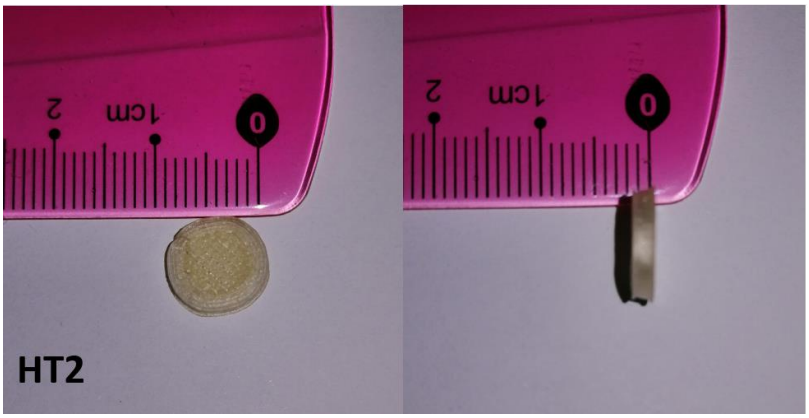
Şekil 4.34. Hazırlanan hızlı salım yapan filament formülasyonlarının dağılma süreleri (n=3, ORT±SS, pH 1,2 tampon çözelti, 37°C)

4.2.3. İlaç yüklü üç boyutlu tabletlerin hazırlanmasına ait bulgular

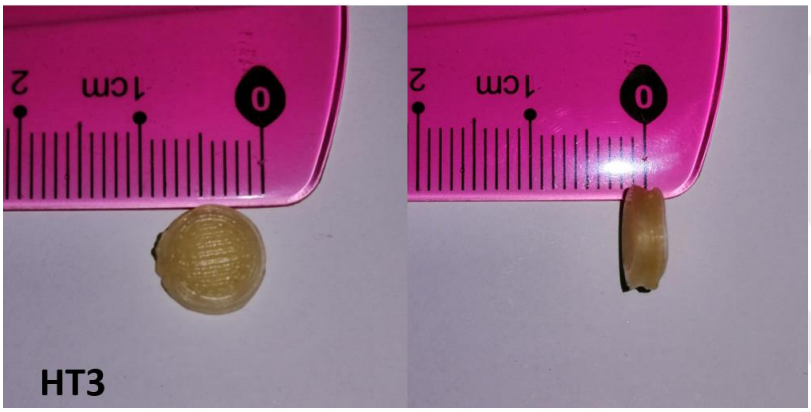
Hızlı salım yapan 3D tabletler bilgisayar ortamında yapılan tasarıma uygun olarak Bölüm 3.3.3'te anlatıldığı şekilde eriyik birikim modelleme (EBM)-3D baskılama yöntemiyle basılmıştır. Basılan tabletlerin üstten görünüm ve yandan görünüm fotoğrafları Resim 4.8 ile Resim 4.13 aralığında gösterilmiştir.



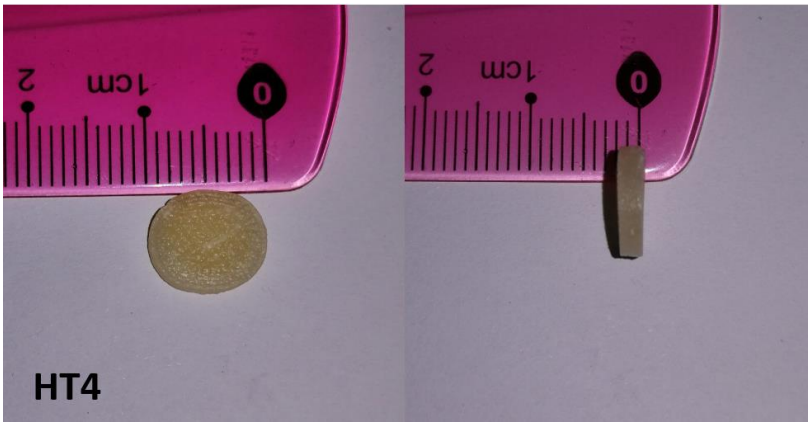
Resim 4.8. HT1 tablet formülasyonuna ait fotoğraflar



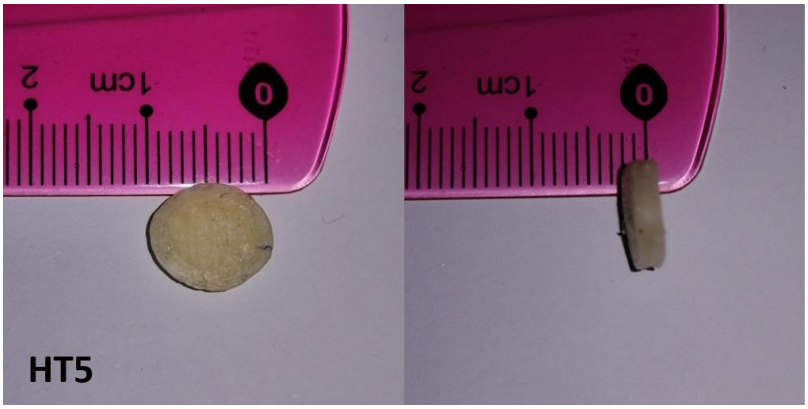
Resim 4.9. HT2 tablet formülasyonuna ait fotoğraflar



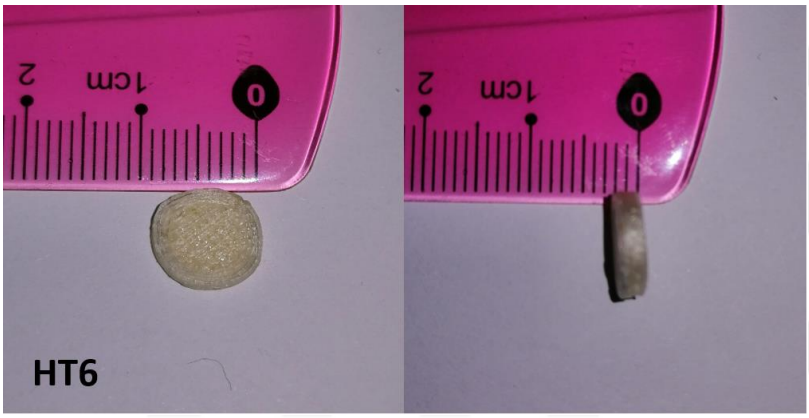
Resim 4.10. HT3 tablet formülasyonuna ait fotoğraflar



Resim 4.11. HT4 tablet formülasyonuna ait fotoğraflar



Resim 4.12. HT5 tablet formülasyonuna ait fotoğraflar



Resim 4.13. HT6 tablet formülasyonuna ait fotoğraflar

4.2.4. Elde edilen üç boyutlu tabletlerin karakterizasyon çalışmalarına ait bulgular

Tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinin karakterizasyonuna ait bulgular

Tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinin karakterizasyonu Bölüm 3.3.4'te anlatıldığı gibi yapıldı. Bu bölümde tabletlerden elde edilen ağırlık, çap ve kalınlık bulguları; ufalanma-aşınma testi bulguları, tablet sertlik ölçümü bulguları ve tabletlerde etkin madde miktar tayini bulguları Çizelge 4.14'te verilmiştir.

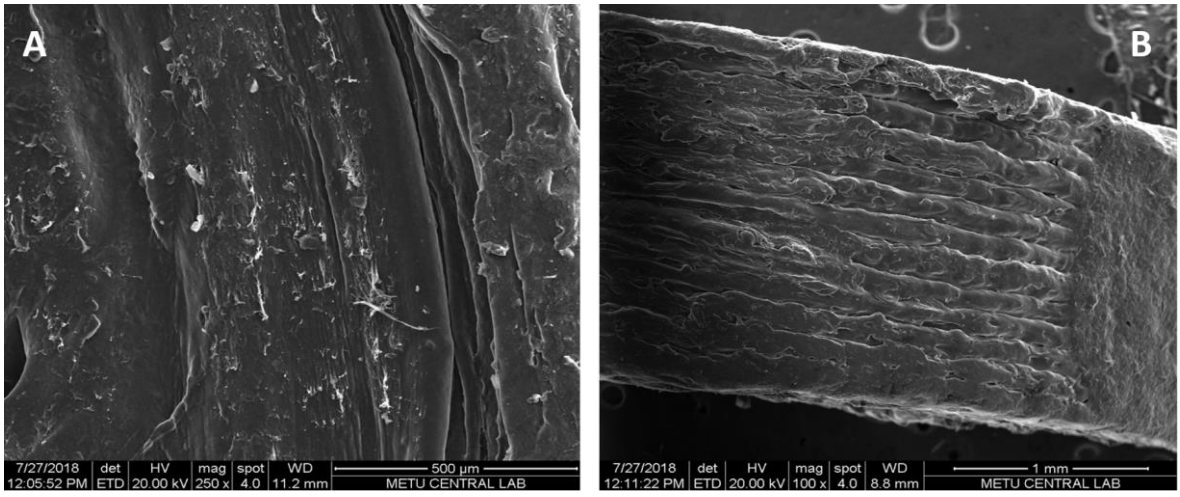
Çizelge 4.14. Hızlı salım yapan tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerine ait bulgular

Tablet Formülasyon Kodu	**Ağırlık (mg, n=10 ort ±SS; *BS*)**	**Boyutlar**		**Tabletin içerdiği etkin madde miktarı (mg, n=3 ort ±SS; *BS*)**	**Ufalanma-aşınma (%) (n=20)**	**Sertlik (N)**	**Nem miktarı (%)**
		Çap (mm, n=10 ort ±SS; *BS*)	**Kalınlık (mm, n=10 ort ±SS; *BS*)**				
HT1	137±6; *4,20*	9,97±0,07; *0,702*	2,17±0,06; *2,76*	0,990±0,07; *7,07*	0	Ölçülemedi*	0,00±0,00
HT2	141±12; *8,32*	9,51±0,15; *1,58*	2,01±0,07; *3,48*	1,02±0,09; *8,82*	0	Ölçülemedi*	0,22±0,39
HT3	134±11; *8,36*	9,33±0,19; *2,04*	2,18±0,11; 5,04	0,993±0,049; 4,93	0	Ölçülemedi*	0,48±0,42
HT4	138±6; *4,56*	9,52±0,17; *1,79*	2,07±0,13; *6,28*	1,01±0,06; *5,94*	0	Ölçülemedi*	0,00±0,00
HT5	130±12; *9,15*	9,61±0,15; *1,56*	2,10±0,14; *6,67*	0,972±0,014; *1,44*	0	Ölçülemedi*	0,44±0,38
HT6	141±11; *7,46*	9,50±0,40; *5,68*	2,13±0,18; *8,45*	0,978±0,033; *3,37*	0	Ölçülemedi*	0,66±0,3

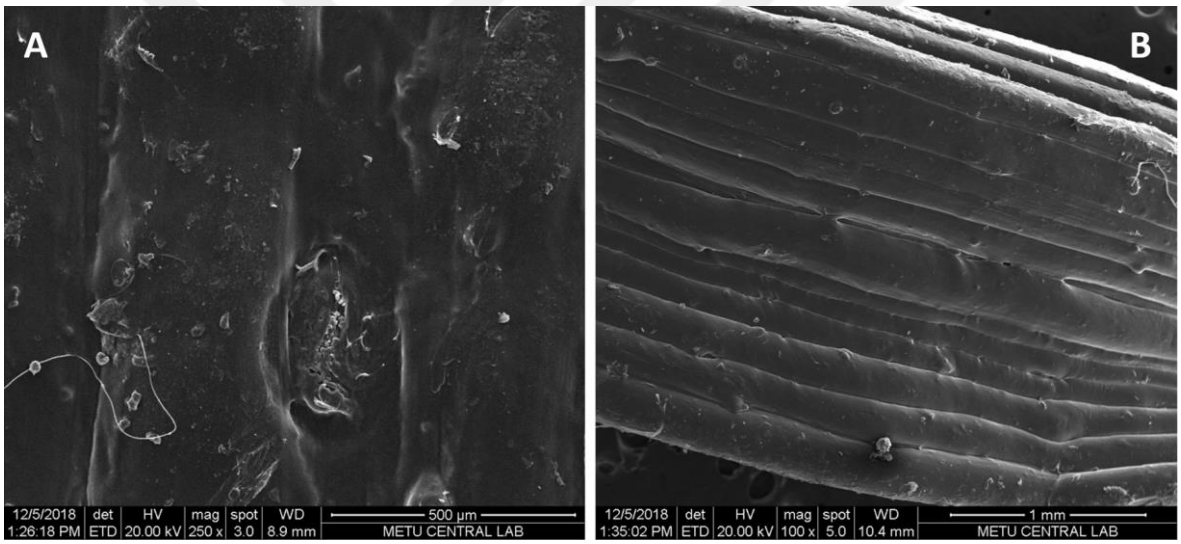
**Tabletlerin sertlik ölçümlerinin yapılamamasının sebebi tabletlerin polimerik yapısından kaynaklanan elastik özellikleri nedeniyle sertlik ölçüm cihazında kırılmak yerine ölçüm sırasında ezilerek sıkışmalarıdır. Bu nedenle sertlik ölçümlerinden herhangi bir sayısal bulgu elde edilememiştir.*

Tabletlerin morfolojik özelliklerinin analizine ait bulgular

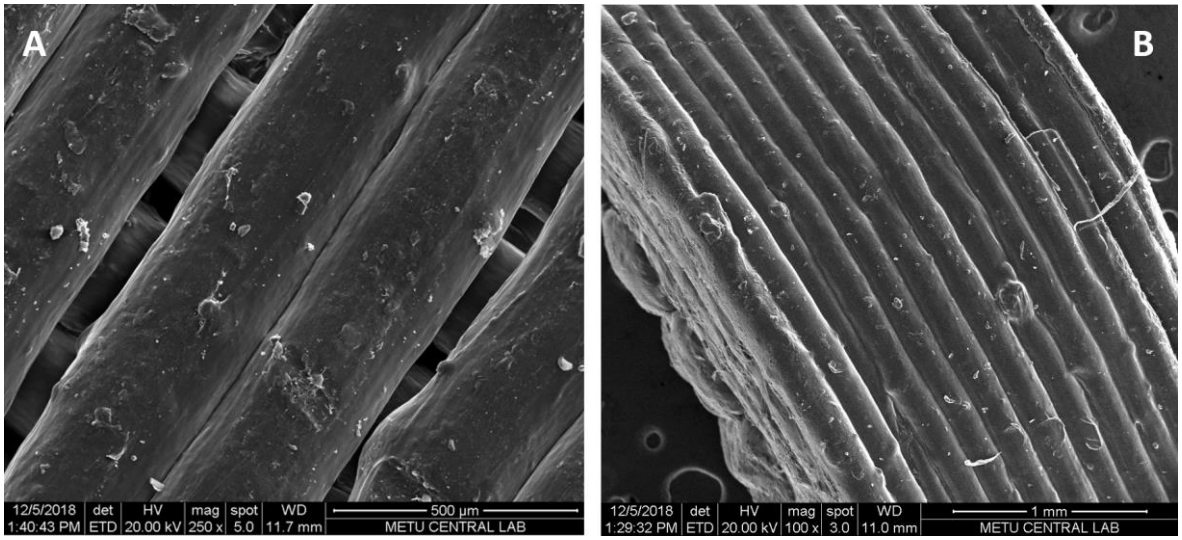
Tabletlerin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi Bölüm 3.3.4'te anlatıldığı gibi taramalı elektron mikroskop (SEM) ile yapıldı. Her bir fomülasyona ait tabletlerin üst yüzey ve yan yüzey görüntüleri Resim 4.14 ile Resim 4.19 arasında gösterilmiştir.



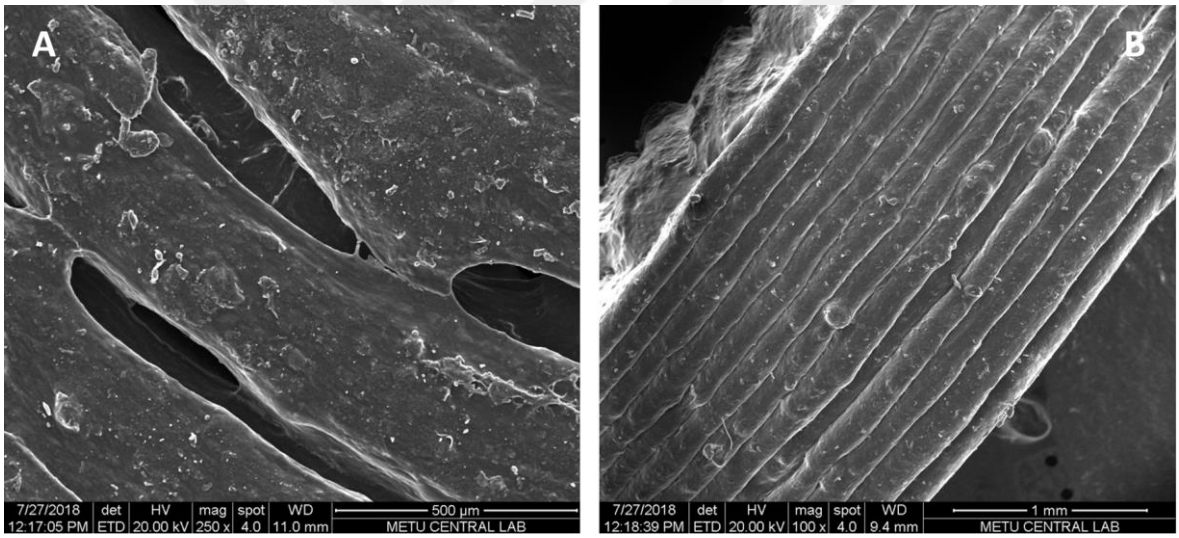
Resim 4.14. HT1 formülasyonuna ait tablet üst yüzey (A) ve yan yüzey (B) görüntüleri (sırasıyla 250x, 100x mikroskop büyütmesi)



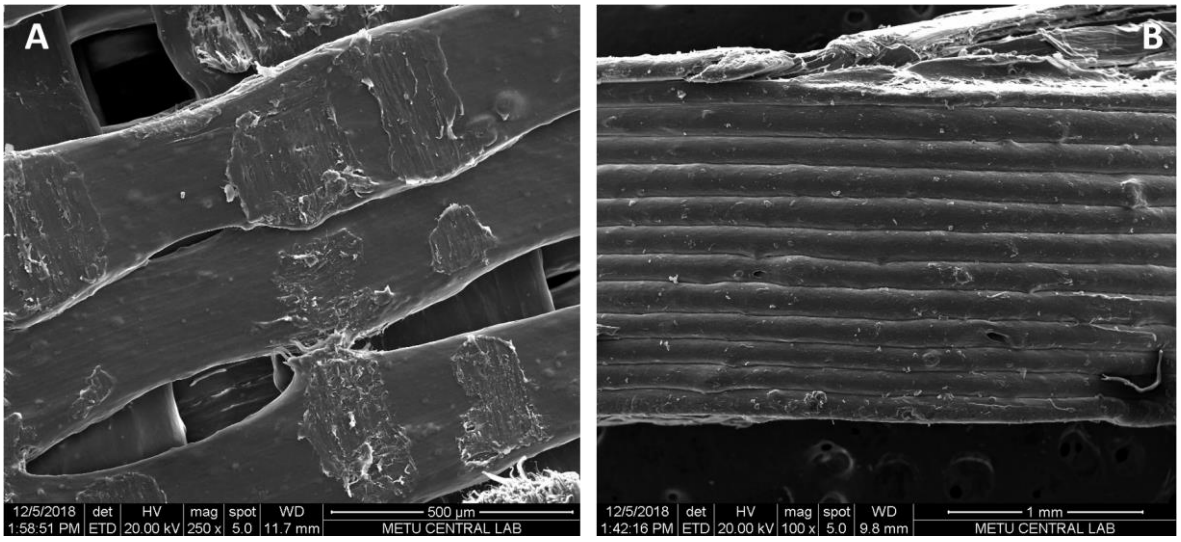
Resim 4.15. HT2 formülasyonuna ait tablet üst yüzey (A) ve yan yüzey (B) görüntüleri (sırasıyla 250x, 100x mikroskop büyütmesi)



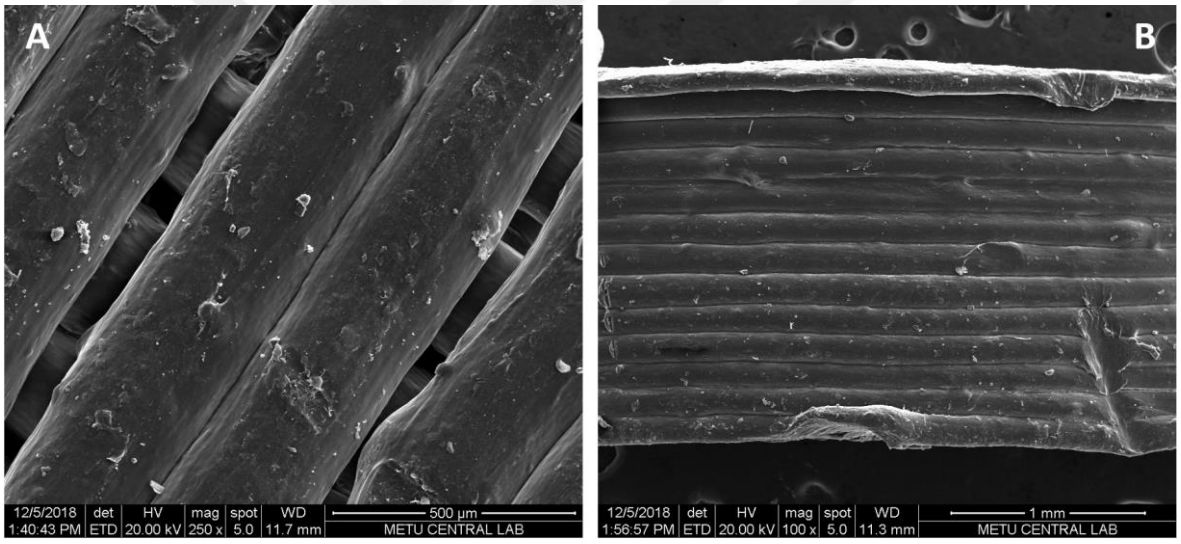
Resim 4.16. HT3 formülasyonuna ait tablet üst yüzey (A) ve yan yüzey (B) görüntüleri (sırasıyla 250x, 100x mikroskop büyütmesi)



Resim 4.17. HT4 formülasyonuna ait tablet üst yüzey (A) ve yan yüzey (B) görüntüleri (sırasıyla 250x, 100x mikroskop büyütmesi)



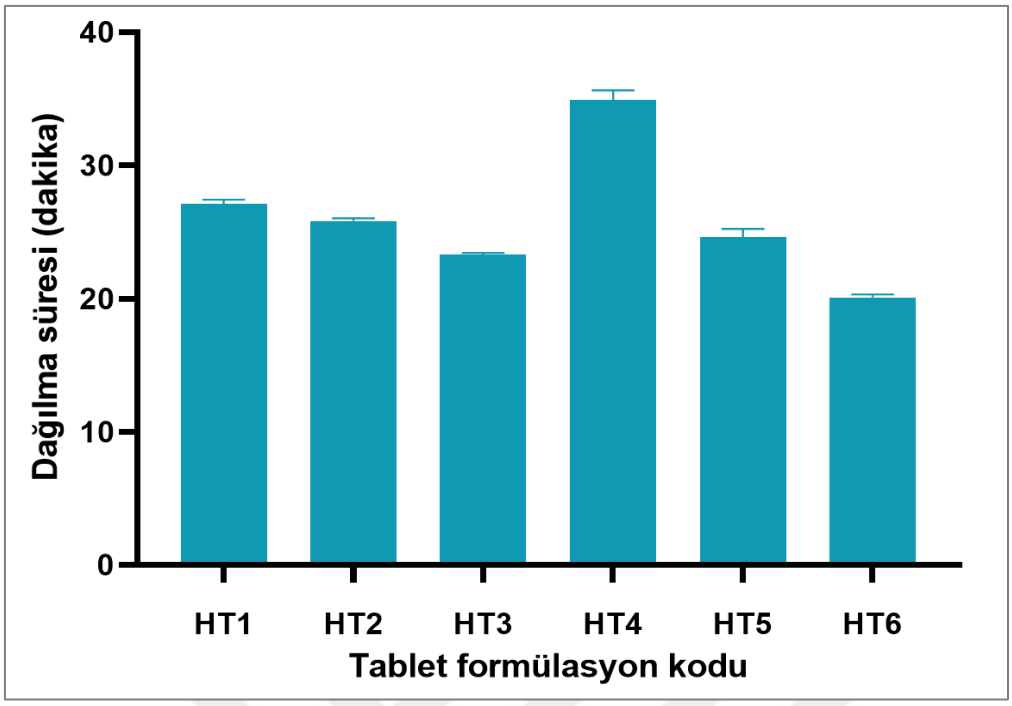
Resim 4.18. HT5 formülasyonuna ait tablet üst yüzey (A) ve yan yüzey (B) görüntüleri (sırasıyla 250x, 100x mikroskop büyütmesi)



Resim 4.19. HT6 formülasyonuna ait tablet üst yüzey (A) ve yan yüzey (B) görüntüleri (sırasıyla 250x, 100x mikroskop büyütmesi)

Tabletlerin dağılma sürelerinin tayinine ait bulgular

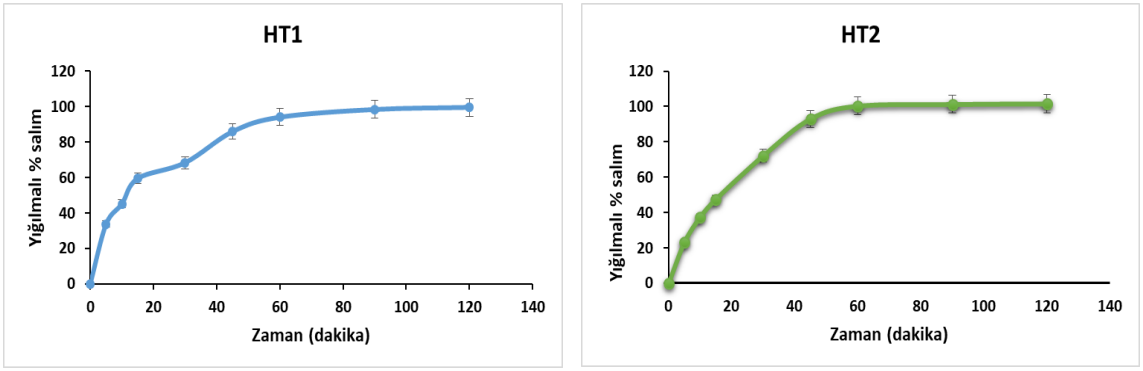
Tabletlerin dağılma süresi Bölüm 3.3.4'te anlatıldığı gibi tayin edildi. Elde edilen bulgular grafiğe geçirilerek Şekil 4.35'te gösterilmiştir.



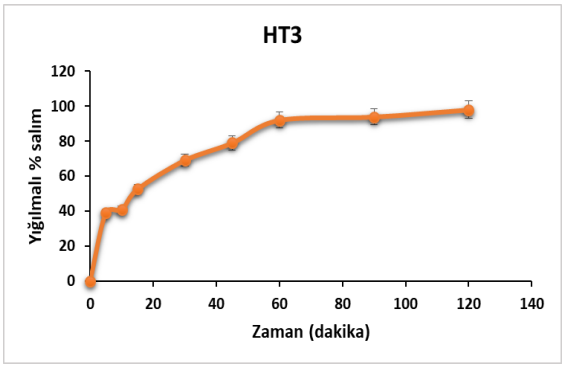
Şekil 4.35. Hazırlanan hızlı salım yapan tablet formülasyonlarının dağılma süreleri (n=3, Ort±SS, pH 1,2 tampon çözelti, 37°C)

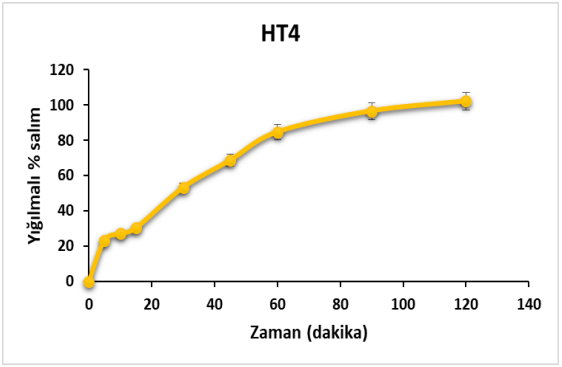
Hızlı salım yapan üç boyutlu tabletlerde yürütülen in vitro çözünme hızı çalışmalarından elde edilen bulgular

Hızlı salım yapan üç boyutlu tabletlerin in vitro çözünme hızı çalışmaları Bölüm 3.3.4'te anlatıldığı gibi yapıldı. Tüm tablet formülasyonlarından elde edilen bulgular grafiğe geçirilerek Şekil 4.36 ile Şekil 4.38 arasında gösterilmiştir.

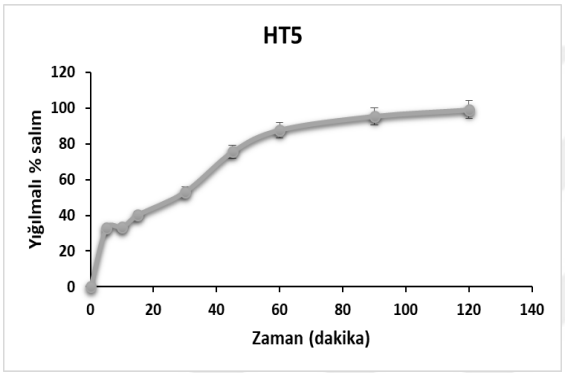


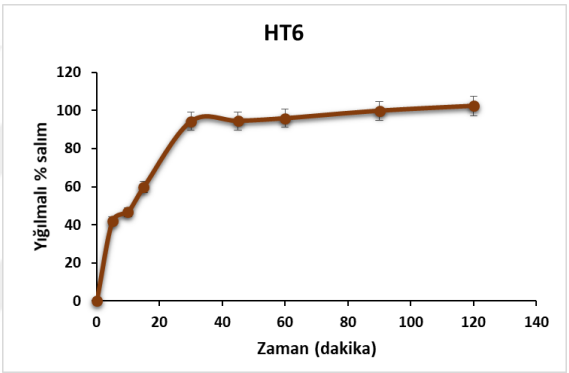
Şekil 4.36. HT1 ve HT2 formülasyonlarına ait in vitro çözünme hızı grafikleri (n=3, ORT±SS; pH 1,2 tampon çözelti; USP 2-Palet aparatı; 37°C, 50 rpm)





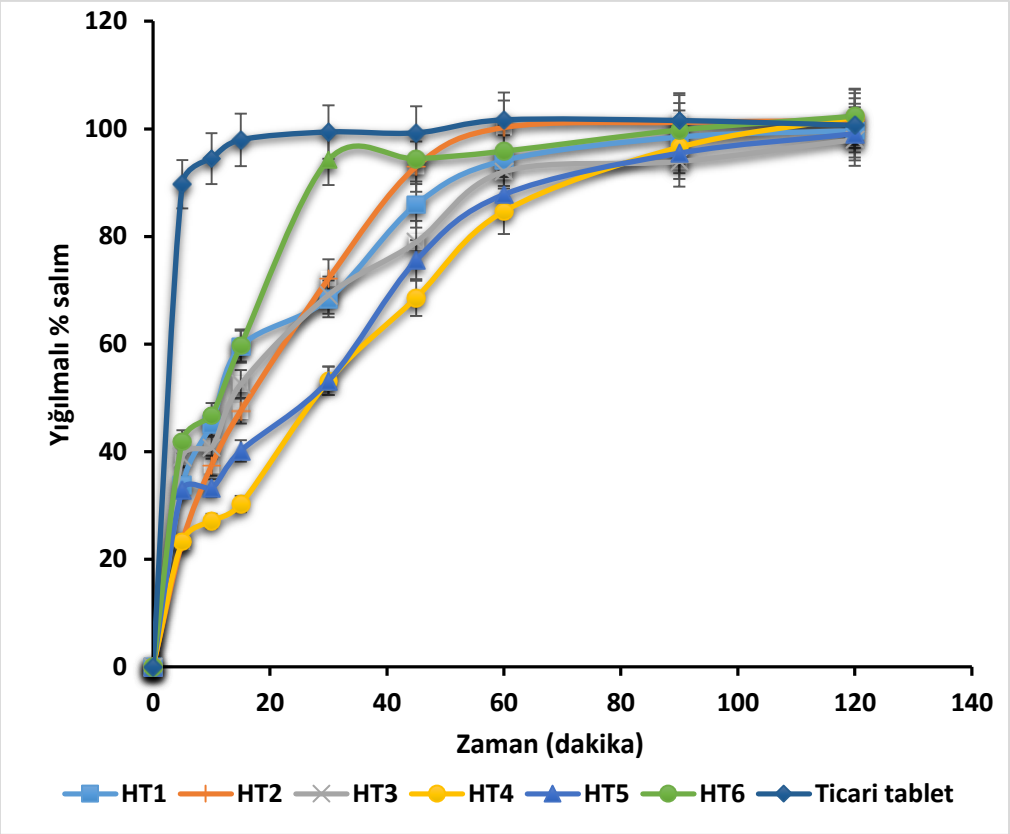
Şekil 4.37. HT3 ve HT4 formülasyonlarına ait in vitro çözünme hızı grafikleri (n=3, ORT±SS; pH 1,2 tampon çözelti; USP 2-Palet aparatı; 37°C, 50 rpm)





Şekil 4.38. HT5 ve HT6 formülasyonlarına ait in vitro çözünme hızı grafikleri (n=3, ORT±SS; pH 1,2 tampon çözelti; USP 2-Palet aparatı; 37°C, 50 rpm)

Hızlı salım yapan tüm tablet formülasyonlarına ve ticari tablete ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı-zaman grafiği Şekil 4.39'da gösterilmiştir.

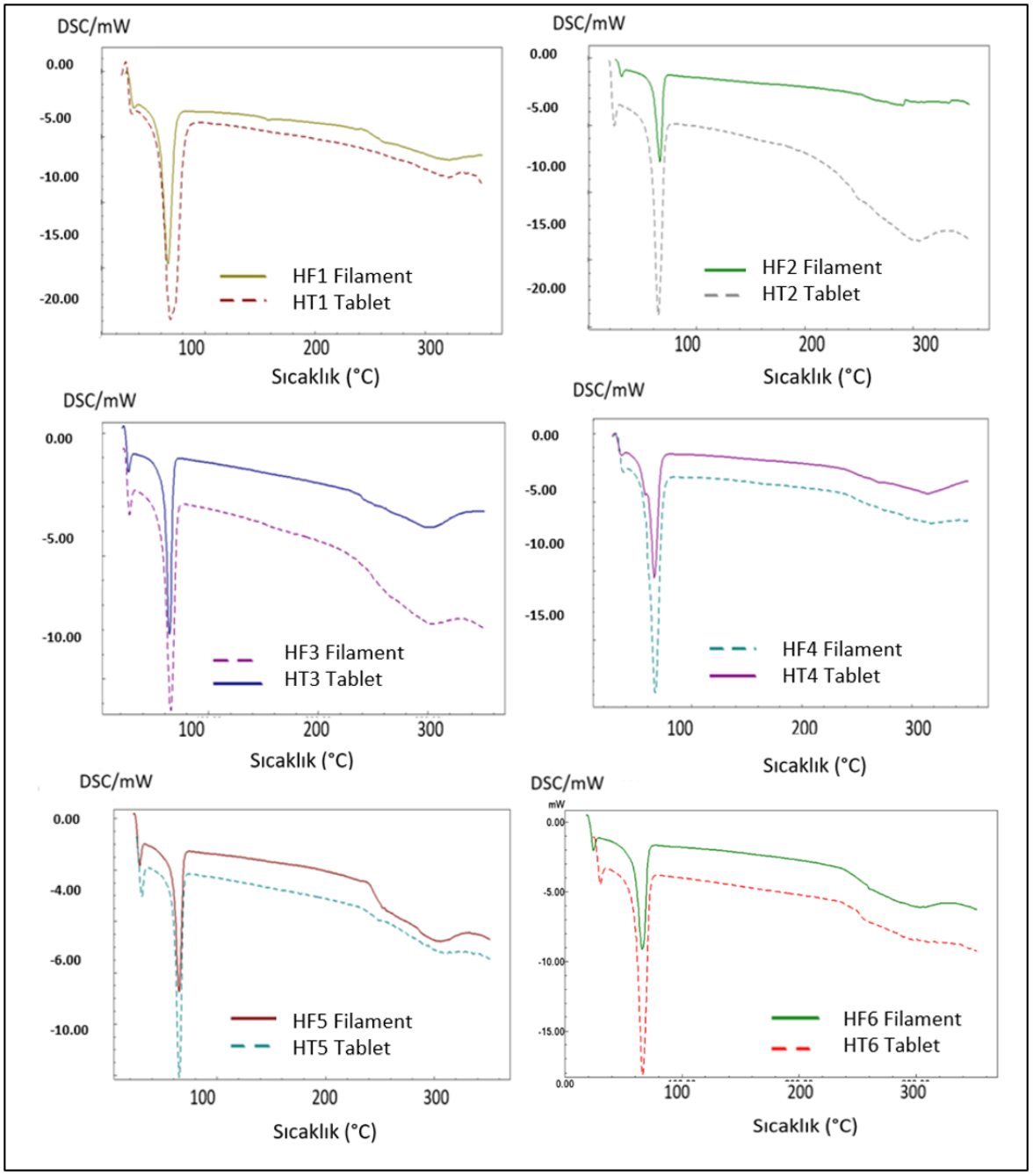


Şekil 4.39. Hazırlanan hızlı salım yapan tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili (n=3, ORT±SS; pH 1,2 tampon çözelti; USP 2-Palet aparatı; 37°C, 50 rpm)

• Hızlı salım yapan tablet formülasyonları arasından optimum fomülasyonun seçilebilmesi için her bir formülasyonun ticari tablet formülasyonuyla benzerlik (f2) faktörü hesaplandı. f2 değerleri, HT1 formülasyonu için 26; HT2 için 23; HT3 için 25; HT4 için 18; HT5 için 21 ve HT6 için 29 olarak hesaplanmıştır. Hazırlanan tabletlerin hiçbirinin salım profili ticari tabletle benzememekle birlikte en yüksek f2 değerine sahip formülasyon HT6 tablet formülasyonu olduğu için optimum formülasyon olarak HT6 tablet fomülasyonu seçilmiş ve bunun üzerinde çeşitli fiziksel değişiklikler yapılmıştır.

4.2.5. Hızlı salım yapan filament ve tabletlerde DSC analizlerinin yapılmasına ait bulgular

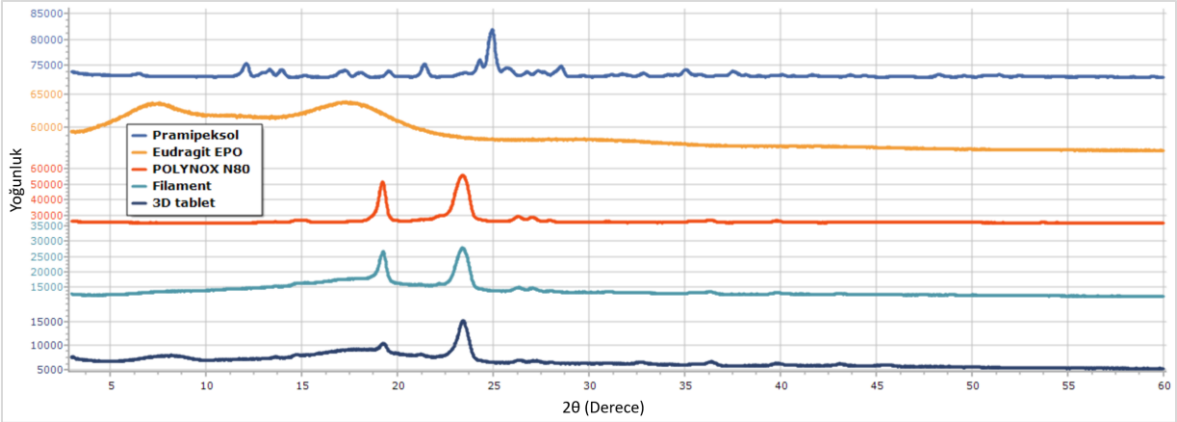
Hazırlanan hızlı salım yapan filament ve tablet formülasyonlarında DSC analizleri Bölüm 3.3.5'te anlatıldığı gibi yapıldı. Elde edilen bulgular Şekil 4.40'ta gösterilmiştir.



Şekil 4.40. Hızlı salım yapan filament ve tabletlere ait DSC termogramları

4.2.6. Hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunun XRD analizine ait bulgular

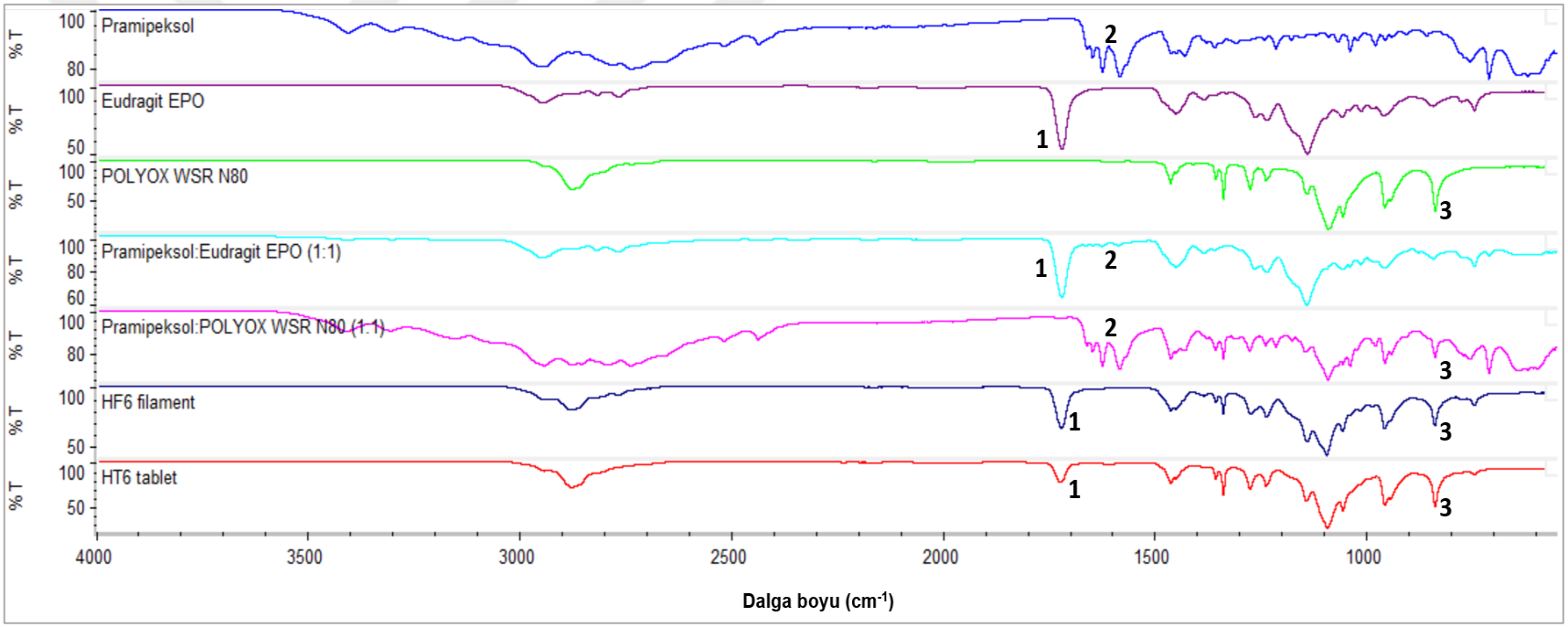
Optimum hızlı salım yapan tablet formülasyonu (HT6) ve bu tabletin hazırlandığı filamentte (HF6) XRD analizi Bölüm 3.3.6'da anlatıldığı gibi yapılmış olup bulguları Şekil 4.41'de gösterilmiştir.



Şekil 4.41. Hızlı salım yapan optimum filament (HF6) ve tablete (HT6) ait karşılaştırmalı XRD difraktogramı

4.2.7. Hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizlerinin yapılmasına ait bulgular

Optimum tablet formülasyonu (HT6) ve bu tabletin hazırlandığı filamentte (HF6) FTIR-ATR analizi Bölüm 3.3.7'de anlatıldığı gibi yapılmış olup bulguları Şekil 4.42'de gösterilmiştir. Şekil üzerinde numaralandırılan pikler pramipeksol ve polimerlerin kendilerine spesifik piklerdir (ortak olmayan pikler). Diğer absorbsiyon pikleri hem polimerlere hem de pramipeksole ait spektrumlarda görülmektedir.



Şekil 4.42. Pramipeksol, formülasyonlarda yer alan polimerler, pramipeksol ile polimerlerin 1:1 oranındaki fiziksel karışımı, HF6 filament ve HT6 tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı FT-IR spektrumları

1: 1723 cm^{-1}'de görülen Eudragit EPO polimerinin karboksilik asit grubuna ait C=O piki

2: 1600 cm^{-1}'de görülen pramipeksolün amin grubuna ait N-H piki

3: 800-900 cm^{-1} arasında görülen POLYOX N80 polimerinin alken fonksiyonel grubuna ait C=C piki

4.2.8. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesi ve yapılan fiziksel değişikliklere ait bulgular

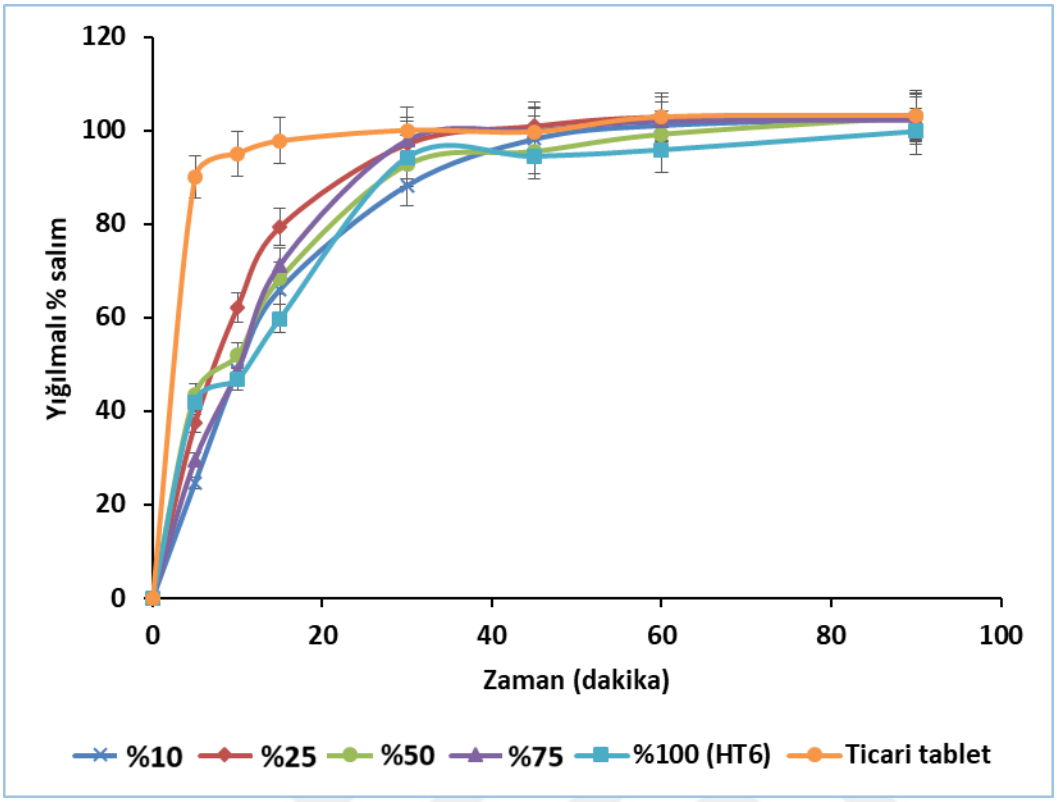
Hazırlanan tablet formülasyonları arasında ticari tablet formülasyonu ile en yüksek benzerlik gösteren formülasyon, HT6, optimum formülasyon olarak belirlendi. Optimum formülasyonun salım profilini iyileştirmek için bu formülasyon üzerinde bazı fiziksel değişiklikler yapıldı. Hazırlanan formülasyonlarda in vitro çözünme hızı çalışmaları yapıldı. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun fiziksel özellikleri Çizelge 4.15'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.15. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun fiziksel özellikleri

Dolgu %'si	%100
Kalınlık	2 mm
Şekil	Yuvarlak

Optimum formülasyon üzerinde yapılan dolgu %'si değişikliklerinden elde edilen bulgular

Seçilen optimum formülasyon, HT6, %100 dolgu yüzdesiyle hazırlanmıştır. Dolgu yüzdesinin salım profili üzerine etkisini incelemek amacıyla %10, %25, %50 ve %75 dolgularla da tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Bu tablet formülasyonlarına ait in vitro çözünme hızı profilleri karşılaştırmalı olarak Şekil 4.43'te gösterilmiştir. Karşılaştırma yapabilmek amacıyla %100 dolguya sahip tablet formülasyonunun (HT6) ve ticari tabletin in vitro çözünme hızı profili de grafikte yer almaktadır.



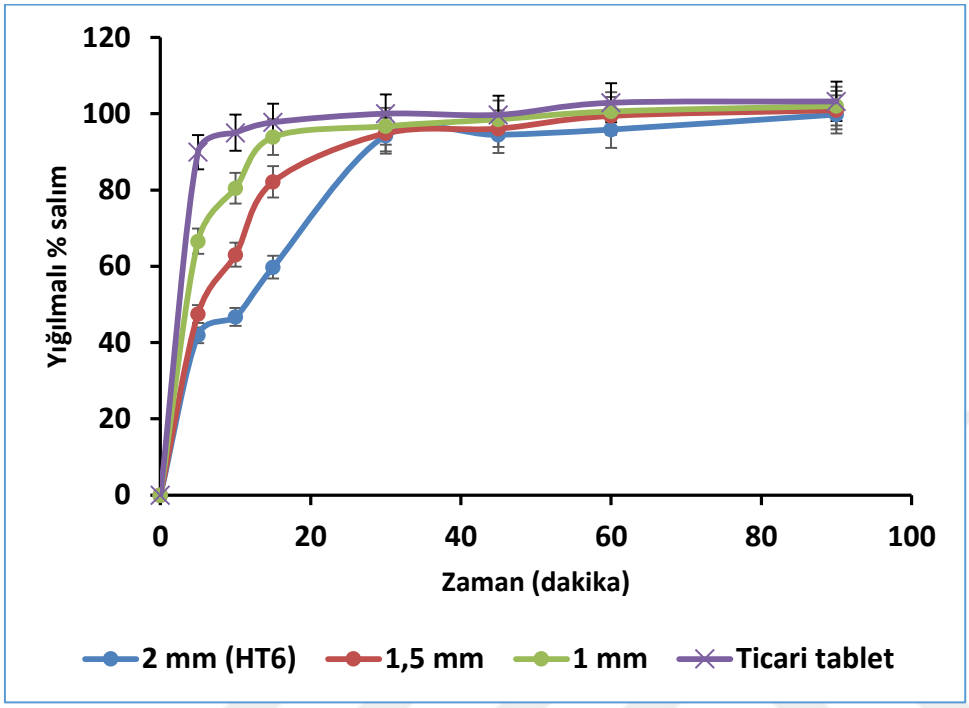
Şekil 4.43. Farklı dolgu %'lerine sahip tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili grafiği (n=3, ORT±SS)

• Farklı dolgu %'lerine sahip tablet fomülasyonlarının %100 dolguya sahip tablet formülasyonu ile karşılaştırmasını yapmak amacıyla her biri için %100 dolguya sahip tablet formülasyonu referans alınarak f2 (benzerlik) faktörleri hesaplanmıştır. Bu değerler %10 dolguya sahip tabletler için 54, %25 dolguya sahip tabletler için 51, %25 dolguya sahip tabletler için 58 ve %75 dolguya sahip tabletler için 54 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler f2 için kabul edilen aralık olan 50-100 arasında olduğundan farklı dolgu %'sine sahip tabletlerin benzer in vitro çözünme hızı profiline sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Optimum formülasyon üzerinde yapılan kalınlık değişikliklerinden elde edilen bulgular

Seçilen optimum formülasyon, HT6, 2 mm tablet kalınlığında hazırlanmıştır. Tablet kalınlığının salım profili üzerine etkisini incelemek amacıyla 1 mm ve 1,5 mm kalınlıklarda da tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Bu tablet formülasyonlarına ait in vitro çözünme hızı profilleri karşılaştırmalı olarak Şekil 4.44'te gösterilmiştir.

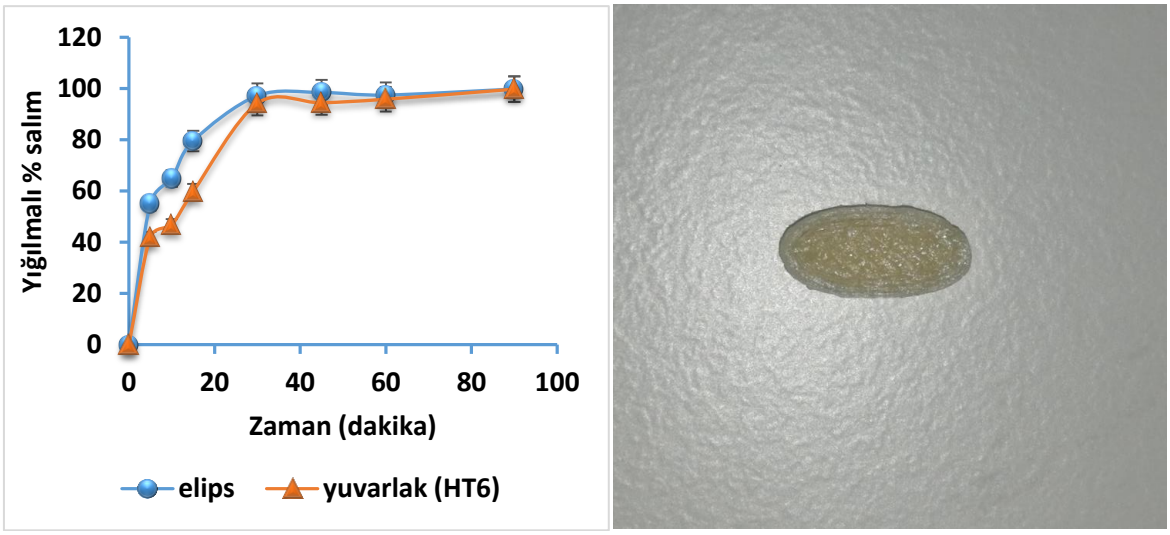
Karşılaştırma yapabilmek amacıyla 2 mm kalınlığa sahip tablet formülasyonunun (HT6) ve ticari tabletin in vitro çözünme hızı profili de grafikte yer almaktadır.



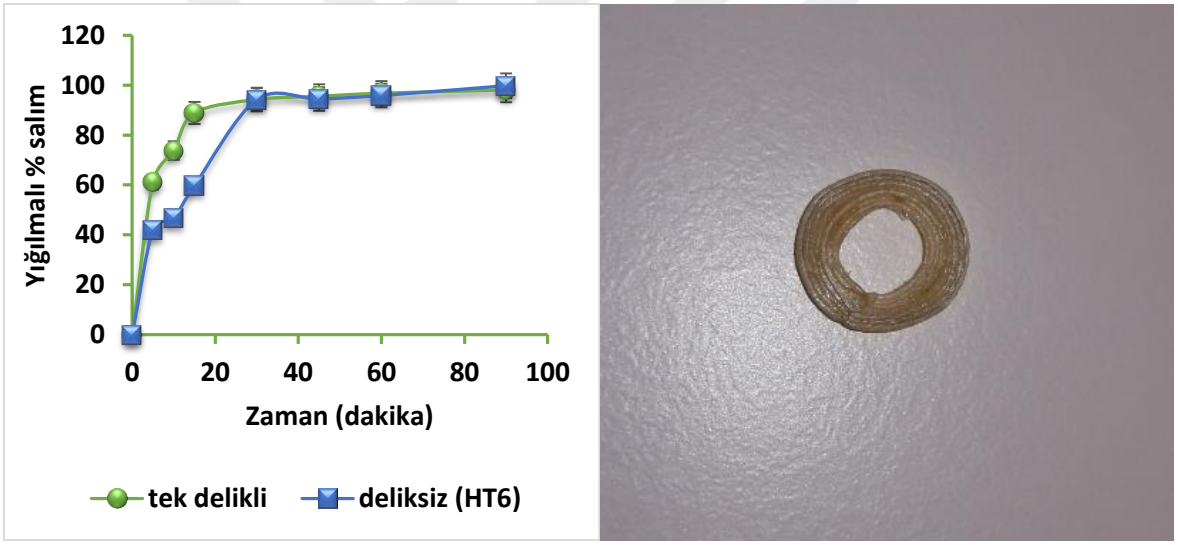
Şekil 4.44. Farklı kalınlıklara sahip tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili grafiği (n=3, ORTt±SS)

Optimum formülasyon üzerinde yapılan şekil değişikliklerinden elde edilen bulgular

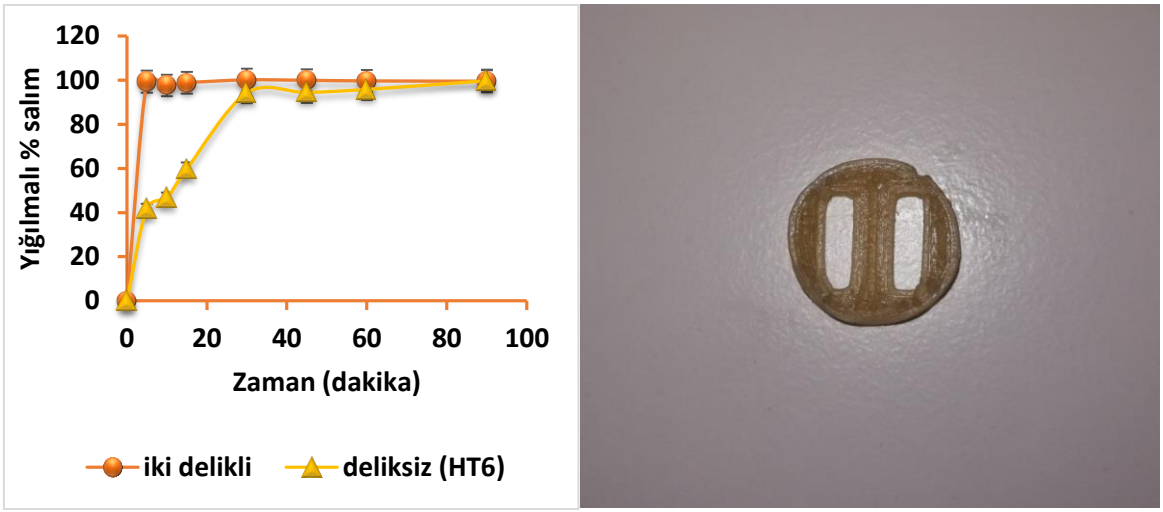
Seçilen optimum formülasyon, HT6, yuvarlak şekilli olarak hazırlanmıştır. Tablet şeklinin salım profili üzerine etkisini incelemek amacıyla elips, tek delikli ve iki delikli olmak üzere farklı şekillere sahip tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Bu tablet formülasyonlarına ait in vitro çözünme hızı profilleri hızlı salım yapan optimum formülasyona ait profille karşılaştırılmıştır. Dolayısıyla karşılaştırma yapabilmek amacıyla yuvarlak şekle sahip tablet formülasyonunun (HT6) in vitro çözünme hızı profili de grafikte yer almaktadır. Hazırlanan farklı şekillerdeki tablet formülasyonlarına ait fotoğraflar ve her bir formülasyona ait in vitro çözünme hızı profilleri Şekil 4.45 ile Şekil 4.47 arasında gösterilmiştir.



Şekil 4.45. Elips tablet formülasyonu ile HT6 formülasyonunun in vitro çözünme hızı profillerinin karşılaştırılması (n=3, ORT±SS)

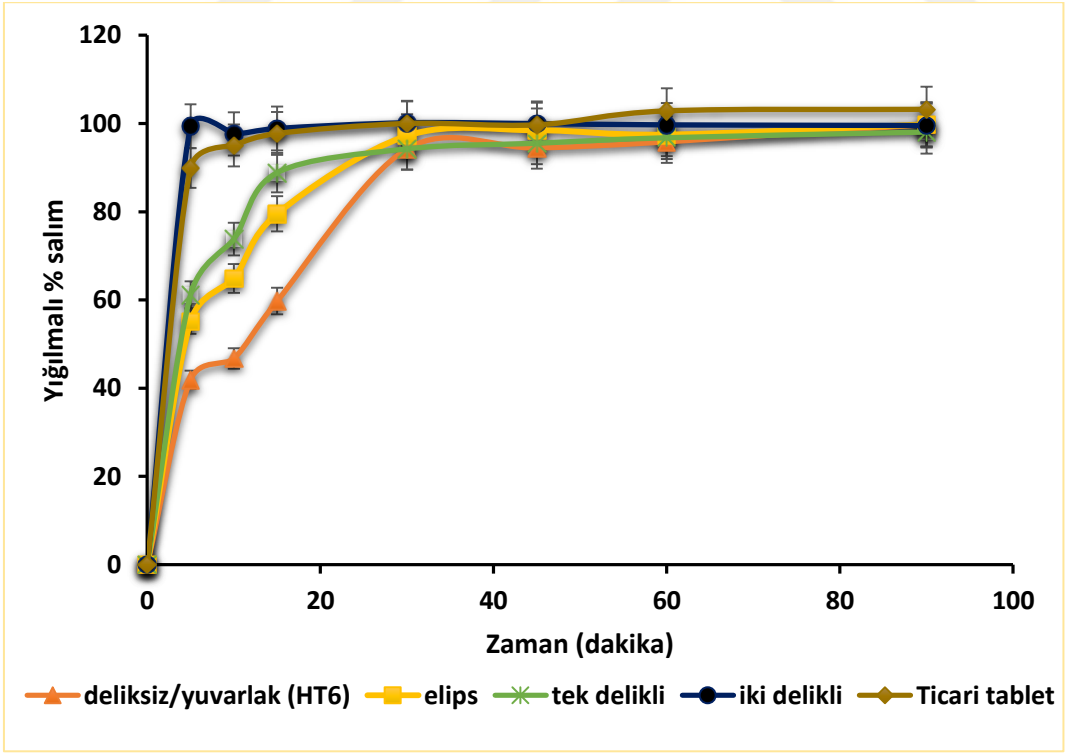


Şekil 4.46. Tek delikli tablet formülasyonu ile HT6 formülasyonunun in vitro çözünme hızı profillerinin karşılaştırılması (n=3, ort±SS)



Şekil 4.47. İki delikli tablet formülasyonu ile HT6 formülasyonunun in vitro çözünme hızı profillerinin karşılaştırılması (n=3, ort±SS)

Yapılan şekil değişiklikleri sonrası elde edilen tablet formülasyonlarının in vitro çözünme hızı profilleri ticari tabletle karşılaştırmalı olarak Şekil 4.48'de gösterilmiştir.

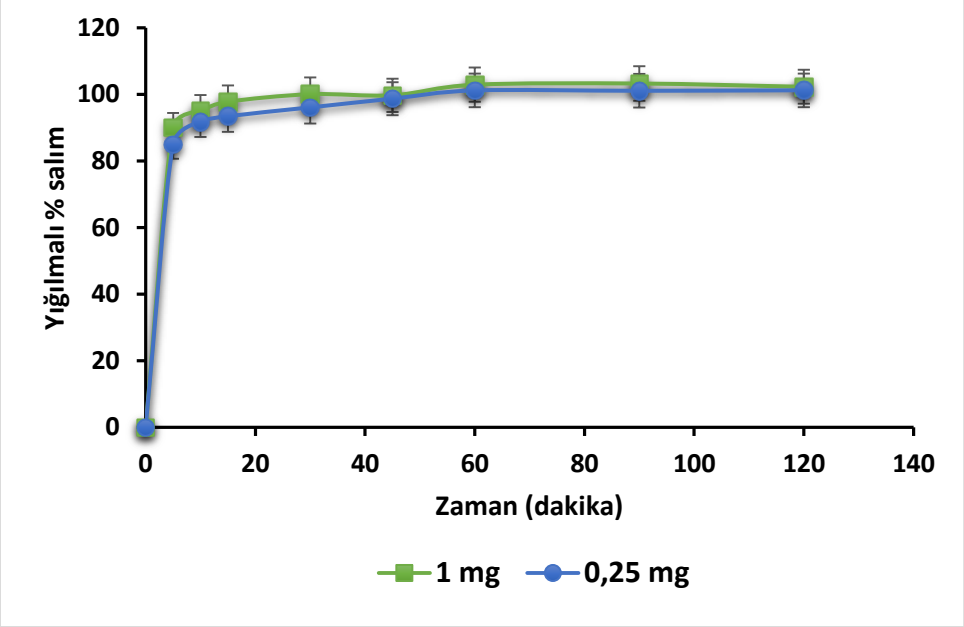


Şekil 4.48. Farklı şekillerdeki tabletlerin karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı grafiği (n=3, ort±SS)

Elips, tek delikli ve iki delikli tabletlerin in vitro çözünme hızı profilleri göz önünde bulundurulduğunda; üçü de içerdikleri etkin madddenin %85'ini 15 dakika içinde saldığı için ticari tabletle in vitro çözünme hızı profillerini karşılaştırıp f2 değerlerinin hesaplanmasına gerek yoktur (FDA Guidance for Industry-Waiver). Yuvarlak şekilli (deliksiz) tablet formülasyonu referans alındığında; Elips şekilli tabletin f2 değeri 48, tek delikli tabletin 40 ve iki delikli tabletin 26 olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan f2 değerleri 50'den küçüktür. Bu karşılaştırma benzerliğin değerlendirilmesinden ziyade farklı şekillerdeki tabletlerin farklı salım profillerine sahip olduğunu göstermek amacıyla yapılmıştır.

4.2.9. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun farklı dozlarının hazırlanmasına ait bulgular

Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun farklı dozlarının hazırlanması Bölüm 3.3.9'da anlatıldığı gibi yapıldı. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunda doz ayarlanması aşamasına geçmeden önce pramipeksol etkin maddesinin piyasada bulunan hızlı salım yapan tabletlerinin iki dozu için (piyasada 0,25 mg ve 1 mg'lık hızlı salım tabletleri bulunmaktaydı) in vitro çözünme hızı profilleri çıkarıldı. Hızlı salım yapan ticari tabletin her iki dozundan elde edilen bulgular grafiğe geçirilmiş olup Şekil 4.49'da gösterilmiştir.



Şekil 4.49. Pramipeksolün piyasada bulunan hızlı salım yapan tabletlerinin iki farklı dozuna ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili

Optimum formülasyon tabletleri *%100 dolguyla*; *1,5 mm kalınlığında; elips şekilli* olarak hazırlandı. Bu tabletlerde doz değişiminin in vitro çözünme hızına etkisini değerlendirmek ve doz orantısallığını göstermek amacıyla piyasa preparatıyla aynı dozlardaki (0,25 ve 1 mg) ve piyasada bulunmayan dozlardaki (0,375; 0,5 ve 0,75 mg) üç boyutlu hızlı salım yapan tabletleri hazırlanıp karakterizasyon çalışmaları yapıldı. Etkin maddenin farklı dozlarını içeren tüm 3D tablet formülasyonları elips şekilli olarak basılmıştır.

Bu karakterizasyon çalışmalarından elde edilen bulgular Çizelge 4.16'da gösterilmiştir. Tüm dozlarda hazırlanan formülasyonlara ait filament ve tabletlere ait karakterizasyon bulguları en yüksek dozdaki filament formülasyonu HFE ve en yüksek dozdaki tablet formülasyonu HTE (1 mg) ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi yapılmıştır.

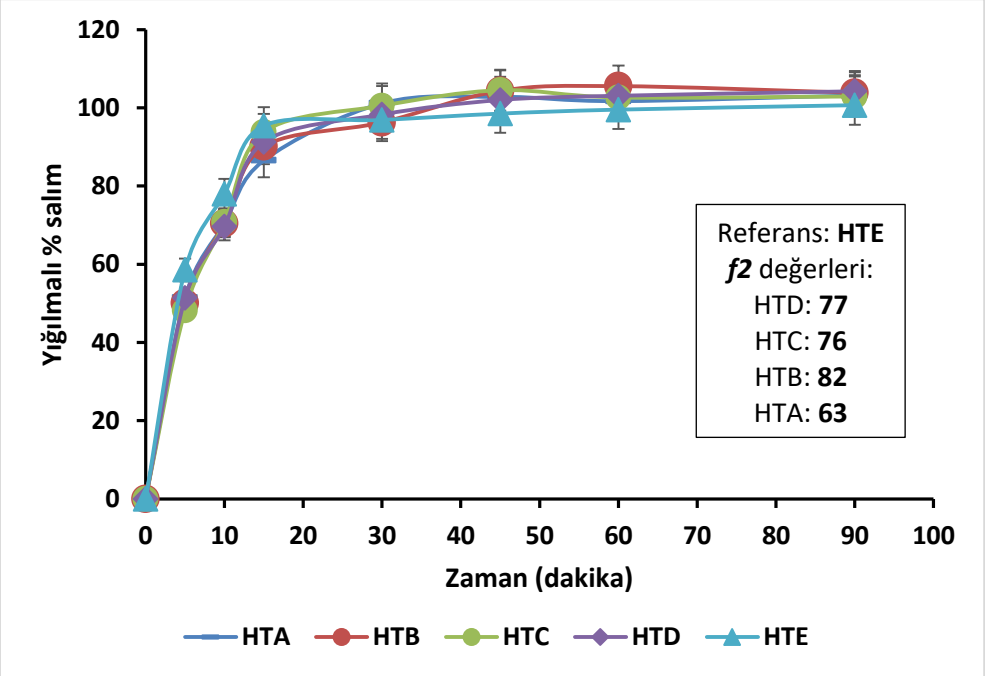
Çizelge 4.16. Pramipeksolün farklı dozlarıyla hazırlanan hızlı salım yapan tablet formülasyonları ve bu formülasyonların karakterizasyon çalışmalarından elde edilen bulgular

Tablet formülasyon kodu	Tablet dozu (mg)	Filament karakterizasyon bulguları		Tablet karakterizasyon bulguları						
		Filament kalınlığı (mm, n=6 ORT±SS)	*Yüklenen etkin madde miktarı (teorik miktara oranla, n=3 ORT±SS)*	*Ağırlık (mg, n=10 ORT ±SS)*	*Boyutlar*			*Tabletin içerdiği etkin madde miktarı (mg, n=3 ort ±SS)*	*Ufalanma-aşınma (%) (n=20)*	*Sertlik (N)*
					Genişlik (mm, n=10 ort ±SS)	*Uzunluk (mm, n=10 ort ±SS)*	*Kalınlık (mm, n=10 ort ±SS)*			
HTA	0,25	1,46±0,03	107±3	69,0±4,3	5,50±0,15	11,21±0,16	1,57±0,03	0,263±0,035	0	Ölçülemedi
HTB*	0,375	1,43±0,07	106±3	65,7±4,5	5,46±0,05	11,16±0,10	1,58±0,03	0,378±0,082	0	Ölçülemedi
HTC*	0,5	1,47±0,13	103±3	64,1±4,9	5,36±0,15	11,25±0,01	1,58±0,02	0,511±0,064	0	Ölçülemedi
HTD*	0,75	1,41±0,52	109±5	67,7±2,6	5,42±0,08	11,33±0,05	1,57±0,03	0,776±0,057	0	Ölçülemedi
HTE	1	1,48±0,01	101±3	68,9±2,1	5,46±0,19	11,22±0,15	1,58±0,04	1,01±0,02	0	Ölçülemedi

*Piyasada dozu bulunmayan ancak çalışmamızda üç boyutlu tabletleri hazırlanan dozlar tabloda * ile işaretlenmiştir.*

HTA, HTB, HTC ve HTD formülasyonlarının filament kalınlık, filamentte etkin madde miktarı, tablet ağırlık, tablet genişlik, tablet uzunluk ve tablet kalınlık bulguları HTE tablet formülasyonuna ait bulgularla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Pramipeksolün farklı dozlarıyla hazırlanan hızlı salım yapan tabletlere ait in vitro çözünme hızı profilleri karşılaştırmalı olarak Şekil 4.50'de gösterilmiştir. HTA (0,25 mg), HTB (0,375 mg), HTC (0,5 mg) ve HTD (0,75 mg) tablet formülasyonlarının en yüksek dozaki (1 mg) HTE tablet formülasyonu ile in vitro çözünme hızı profillerini kıyaslamak amacıyla f2 değerleri hesaplanmıştır.



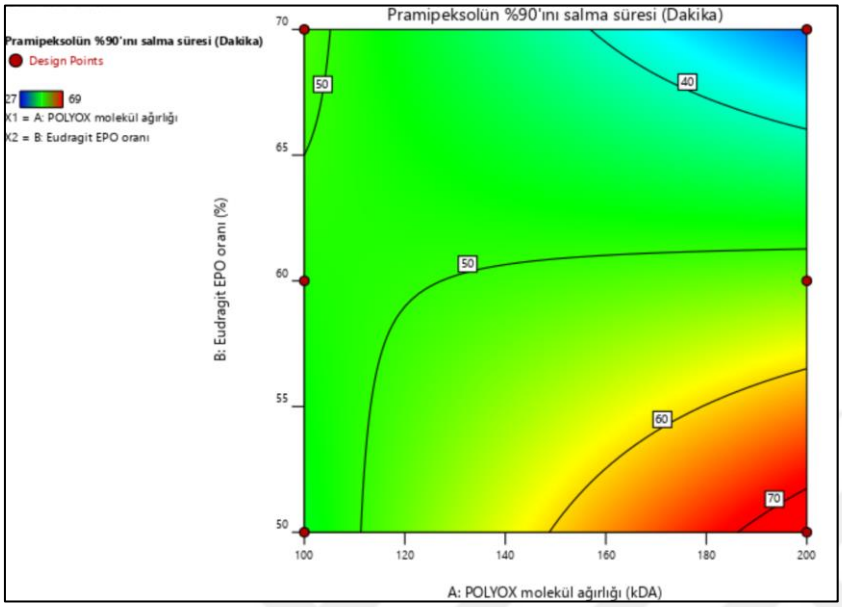
Şekil 4.50. Pramipeksolün farklı dozlarını içeren hızlı salım yapan 3 boyutlu tabletlere ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı grafiği

• Hesaplanan f2 değerleri 50'den büyük olduğundan elde edilen formülasyonların in vitro çözünme hızı profilleri tüm dozlarda benzerlik göstermiştir. İçerdikleri etkin maddenin %85'ini 15 dakikada salan tabletlerde f2 hesaplanmasına gerek yoktur ancak burada amaçlanan doz değişiminin in vitro salım profilini etkilemediğini göstermektir.

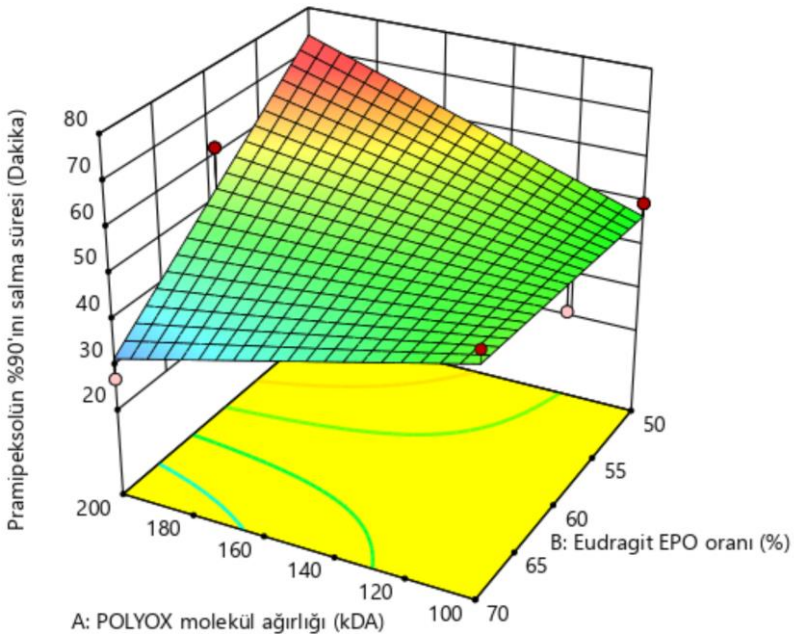
4.2.10. Hızlı salım yapan formülasyonların salım profiline etki eden parametrelerin deney tasarımı metodu ile değerlendirilmesinden elde edilen bulgular

Hızlı salım yapan üç boyutlu tablet formülasyonlarının salım profiline etki eden parametrelerin deney tasarımı metodu ile değerlendirilmesi Bölüm 3.3.10'da

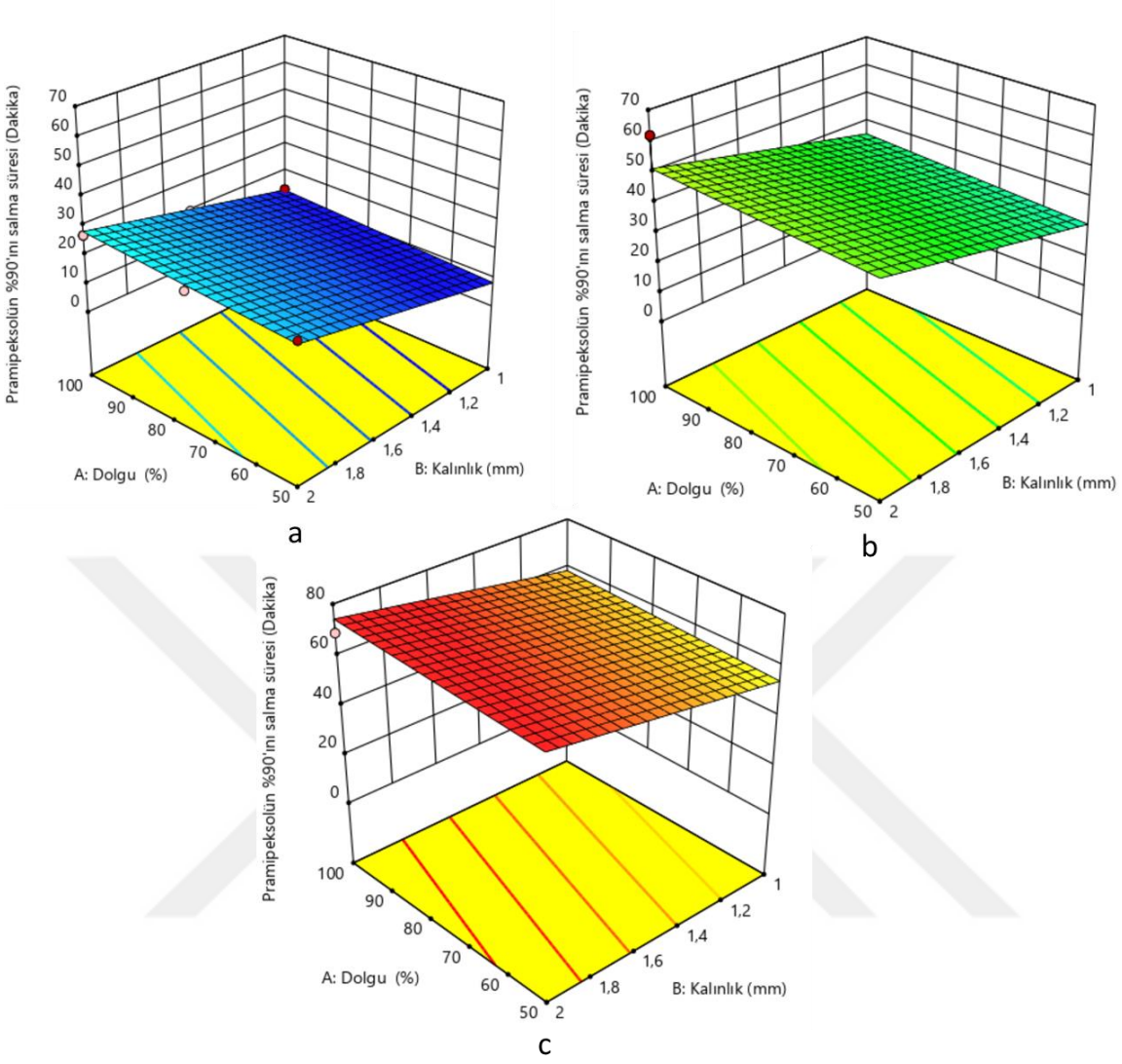
anlatıldığı gibi yapıldı. Elde edilen bulgular Şekil 4.51 ile Şekil 4.55 arasında gösterilmiştir.



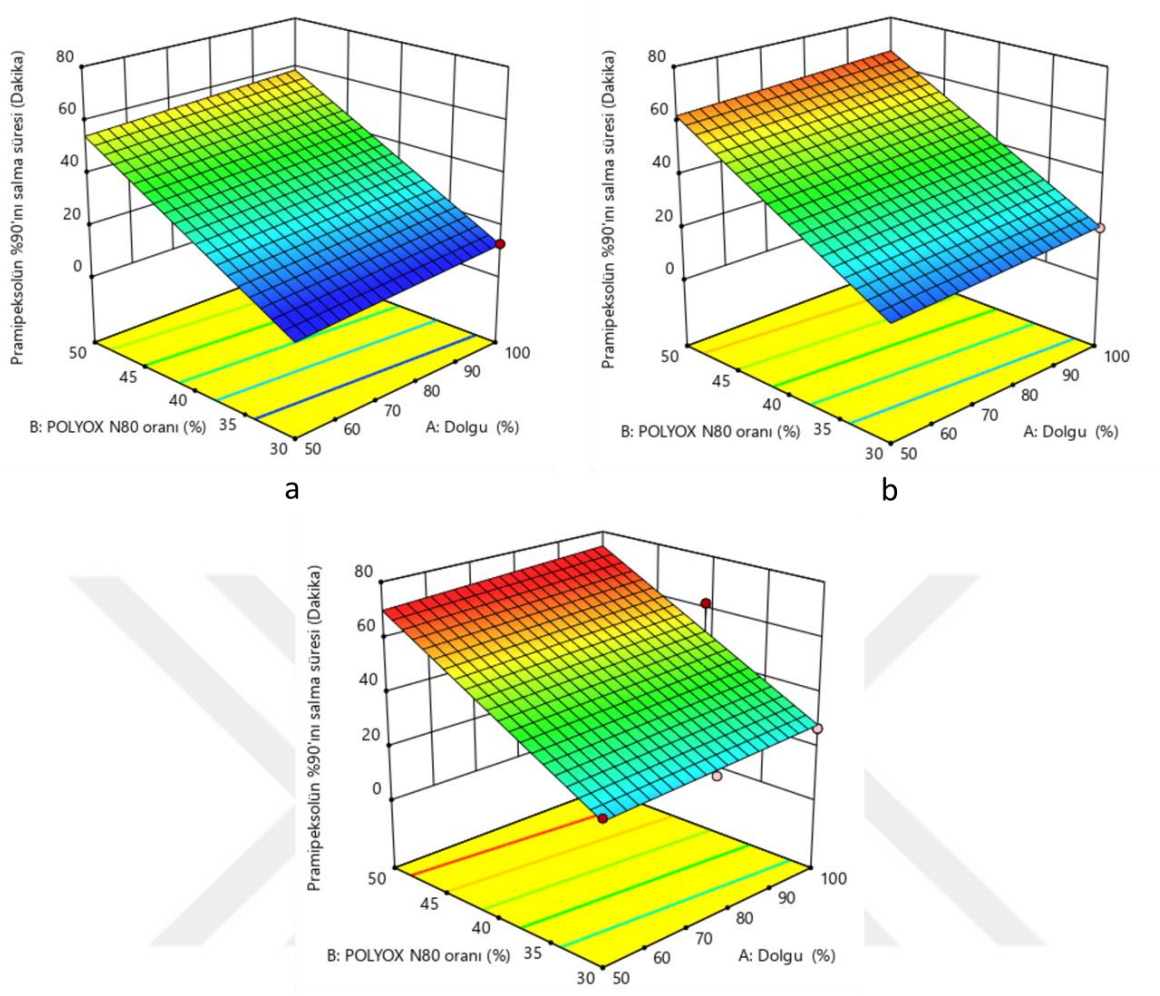
Şekil 4.51. Hızlı salım yapan formülasyonların ilaç salım profiline POLYOX molekül ağırlığı ve formülasyondaki Eudragit EPO oranının etkisini gösteren kontur grafiği



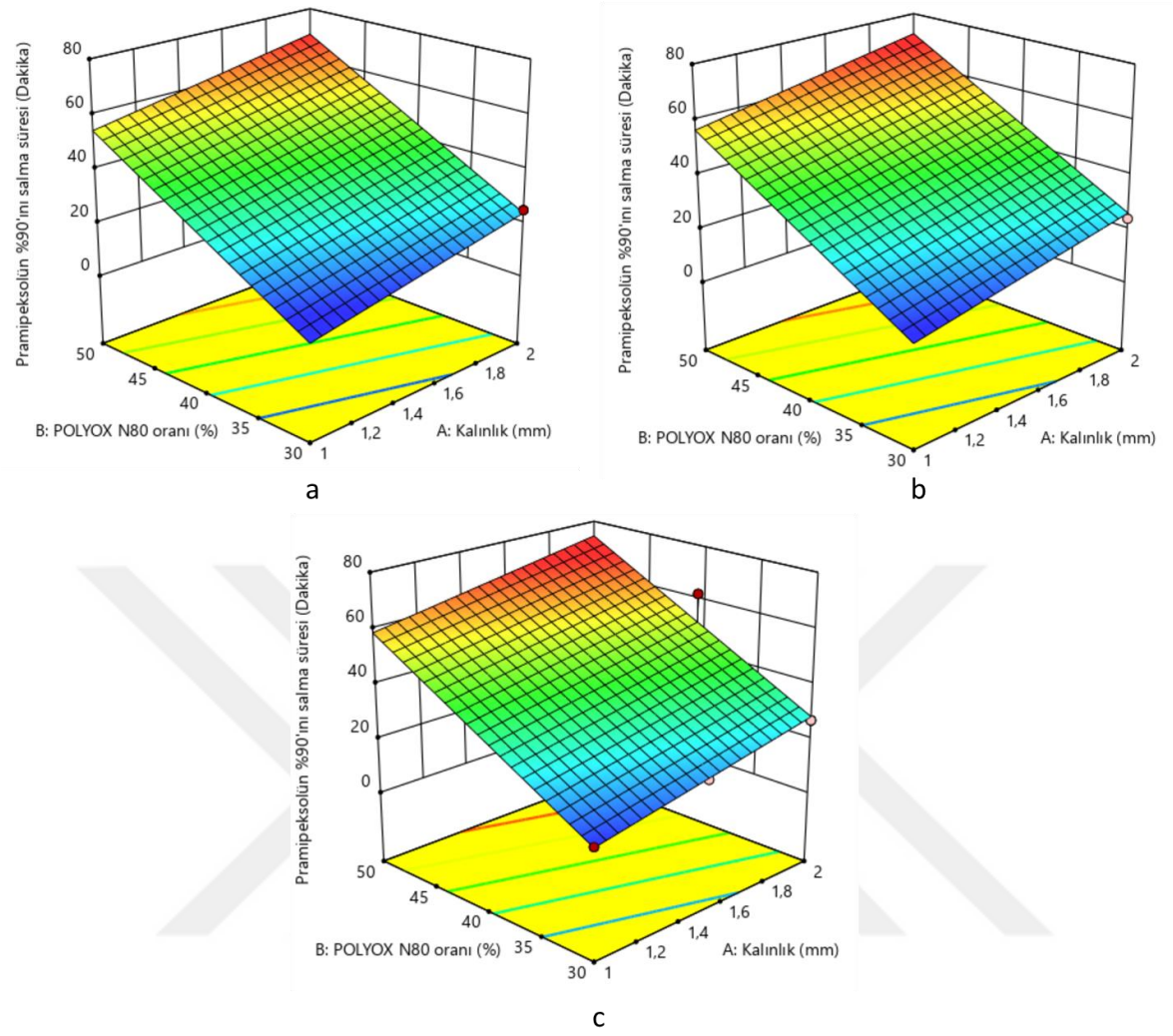
Şekil 4.52. Hızlı salım yapan formülasyonların ilaç salım profiline POLYOX molekül ağırlığı ve formülasyondaki Eudragit EPO oranının etkisini gösteren yüzey-cevap grafiği



Şekil 4.53. Farklı POLYOX N80 oranlarında, kalınlık ve dolgunun ilaç salım profiline etkisini gösteren yüzey-cevap grafikleri, POLYOX N80 oranı %30 (a), %40 (b) ve %50 (c)



Şekil 4.54. Farklı kalınlık değerlerinde, POLYOX N80 oranı ve dolgunun in vitro ilaç salım profiline etkisini gösteren yüzey-cevap grafikleri, Tablet kalınlığı 1 mm (a); 1,5 mm (b) ve 2 mm (c)



Şekil 4.55. Farklı dolgu yüzdelerinde, POLYOX N80 oranı ve tablet kalınlığının in vitro ilaç salım profiline etkisini gösteren yüzey-cevap grafikleri, Dolgu % 50 (a); %75 (b) ve %100 (c)

Deney tasarımı (DoE) çalışmalarından elde edilen, faktör-cevap etkileşimlerini gösteren varyans analizi (ANOVA) bulguları Çizelge 4.17'de gösterilmiştir.

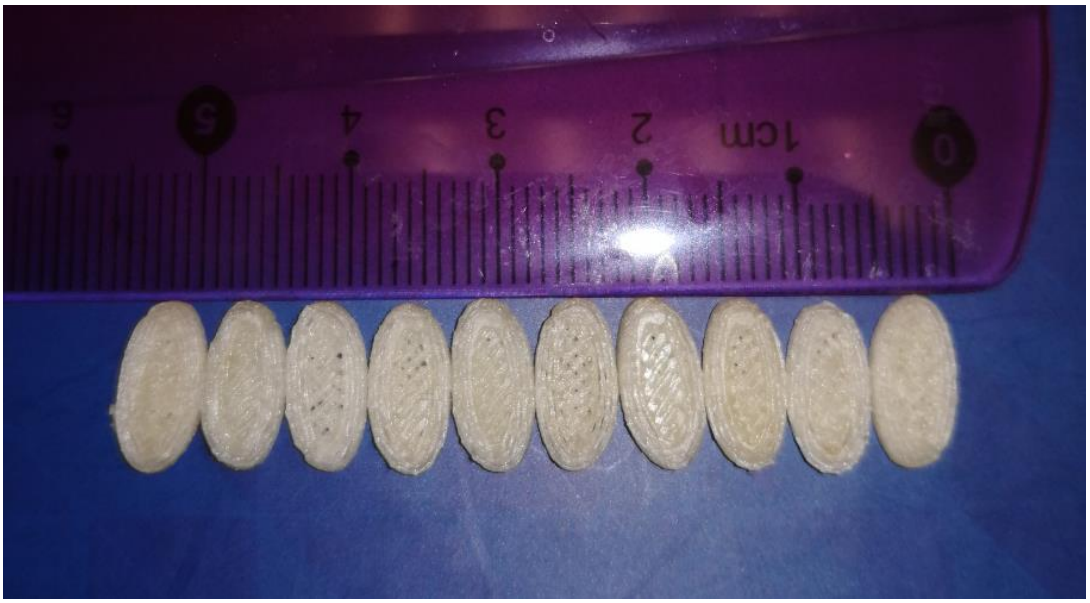
Çizelge 4.17. Deney tasarımına ait istatistiksel analiz bulguları

Varyans analizi (ANOVA)	*POLYOX N80 oranı sabit*		*Kalınlık sabit*		*Dolgu %'si sabit*		*POLYOX molekül ağırlığı ve Eudragit EPO oranının etkisi*		
Kaynak	***F***	***p***	***F***	***p***	***F***	***p***	*Kaynak*	***F***	***p***
Model	30,43	0,001	30,43	0,001	30,43	0,001	*Model*	3,29	0,2420
A-Dolgu	0,525	0,501	0,525	0,501	6,60	0,050	*A-POLYOX Ma*	0,2184	0,6862
B-POLYOX N80 oranı	6,60	0,050	57,40	0,001 *	57,40	0,001 *	*B-Eudragit EPO oranı*	3,91	0,1866
C-Kalınlık	57,40	0,001 *	6,60	0,050	0,525	0,501	*AB*	5,73	0,1390

*F: Faktör etkisi, *p<0,05 olduğunda faktör etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır.*

4.2.11. Stabilite Çalışmalarından Elde Edilen Bulgular

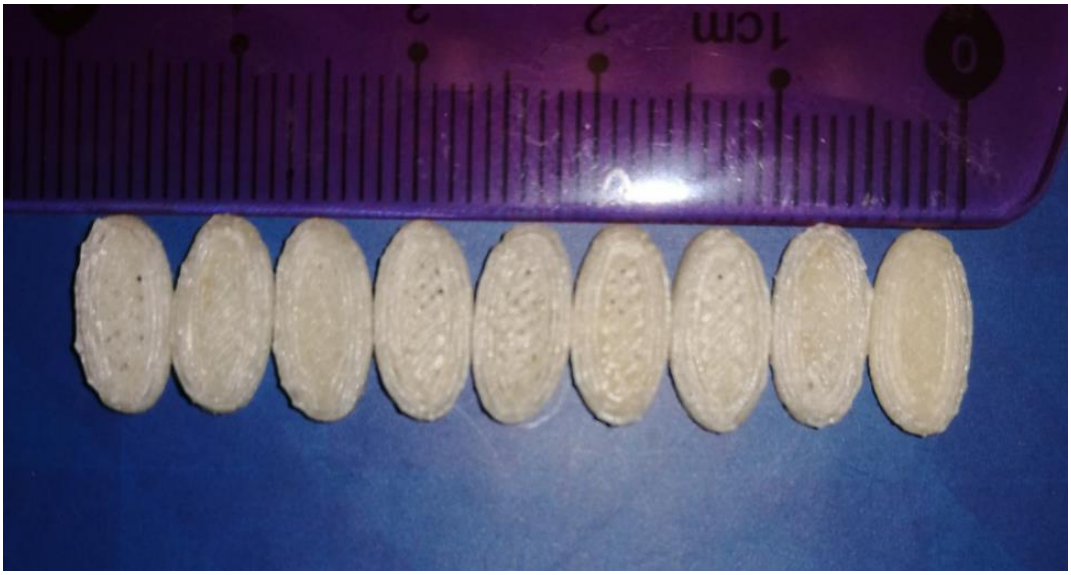
Elde edilen hızlı salım yapan tabletlerde stabilite çalışmaları Bölüm 3.3.11'de anlatıldığı gibi yapıldı. Stabilite çalışmaları kapsamında tabletlerde tüm karakterizasyon çalışmaları yapıldı. Çalışmalardan elde edilen bulgular 'Hızlandırılmış stabilite testlerinden elde edilen bulgular' ve 'Uzun süreli stabilite testlerinden elde edilen bulgular' olmak üzere iki farklı başlık altında verilmiştir. Testin başlangıcında tabletlerin fotoğrafları Resim 4.20'de gösterilmiştir.



Resim 4.20. Hızlı salım yapan 3D tabletlerin stabilite testlerinin başlangıcında çekilen fotoğrafı

Hızlandırılmış stabilite testlerinden elde edilen bulgular

Hızlandırılmış stabilite test çalışmaları 40°C sıcaklık ve %75 bağıl nem ortamında yürütüldü. Hızlandırılmış stabilite testlerinde tabletlerin her bir test zaman noktasındaki fotoğrafları Resim 4.21 ve Resim 4.22'de gösterilmiştir.

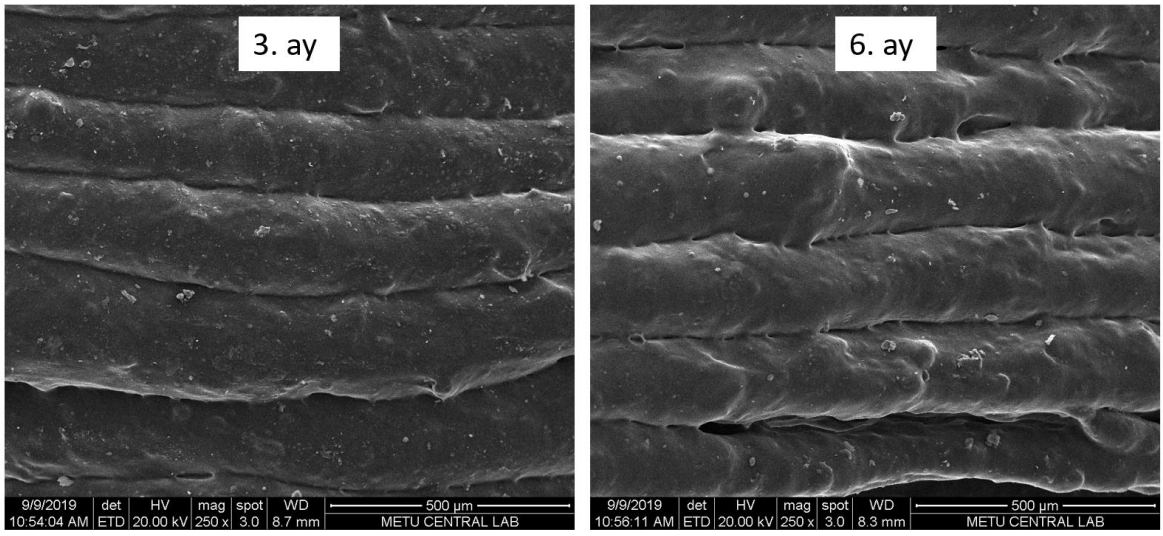


Resim 4.21. Hızlı salım yapan 3 boyutlu tabletlerin hızlandırılmış stabilite testlerinin 3. ayında çekilen fotoğrafı



Resim 4.22. Hızlı salım yapan 3 boyutlu tabletlerin hızlandırılmış stabilite testlerinin 6. ayında çekilen fotoğrafı

Hızlandırılmış stabilite testlerinde tabletlerin yan yüzeylerinin her bir zaman noktasında alınan SEM görüntüleri Resim 4.23'te gösterilmiştir.



Resim 4.23. Hızlı salım yapan 3 boyutlu tabletlerin yan yüzeylerinin hızlandırılmış stabilite testlerinde çekilmiş SEM görüntüleri (250x mikroskop büyütmesi)

Hızlandırılmış stabilite testlerinden elde edilen tablet karakterizasyon bulguları testin başlangıcı, 3. ayı ve 6. ayı için Çizelge 4.18'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.18. Hızlandırılmış stabilite test koşullarında test edilen tabletlerin karakterizasyon bulguları (40°C±2°C, %75±%5 BN)

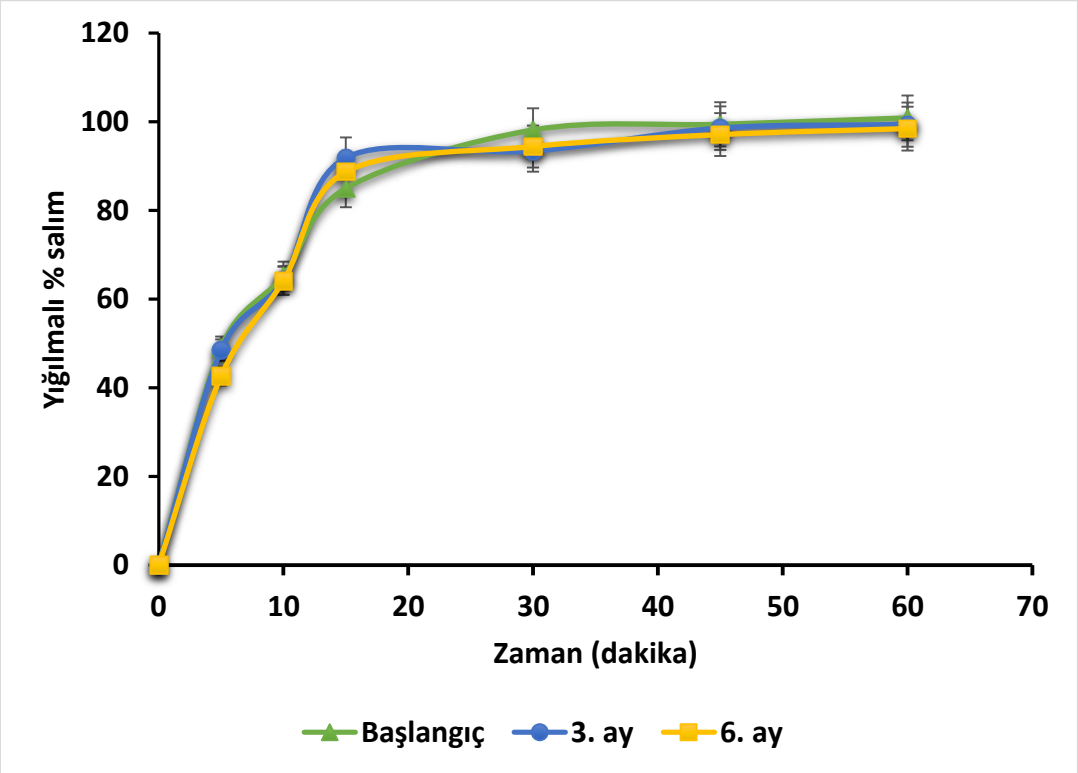
Parametre	Başlangıç	3. ay	6. ay
Ağırlık (mg, ORT±SS, n=6)	68,23±1,19	69,89±2,09	66,12±3,49
Genişlik (mm, ORT±SS, n=6)	5,58±0,09	5,48±0,21	5,50±0,06
Uzunluk (mm, ORT±SS, n=6)	11,28±0,08	11,23±0,06	11,25±0,12
Kalınlık (mm, ORT±SS, n=6)	1,58±0,03	1,58±0,05	1,56±0,05
Friabilite (%)	0	0	0
Sertlik (N)	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
Nem Miktarı (%, ORT±SS, n=3)	0,22±0,3	0,69±0,18[a]	1,38±0,5[b]
Etkin madde miktarı (mg, ORT±SS, n=3)	1,03±0,08	1,04±0,03	1,04±0,07
Dağılma süresi (dk, ORT±SS, n=3)	11,2±0,2	11,2±0,2	11,0±0,3

a: Tabletlerin 3. aydaki nem miktarı (%) başlangıçtaki nem miktarıyla (%) karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

b: Tabletlerin 6. aydaki nem miktarı (%) başlangıçtaki nem miktarıyla (%) karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

• Tabletlerin 3. ve 6. aydaki ağırlık, genişlik, uzunluk, kalınlık, etkin madde miktarı ve dağılma süresi bulguları başlangıçtaki bulgularla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

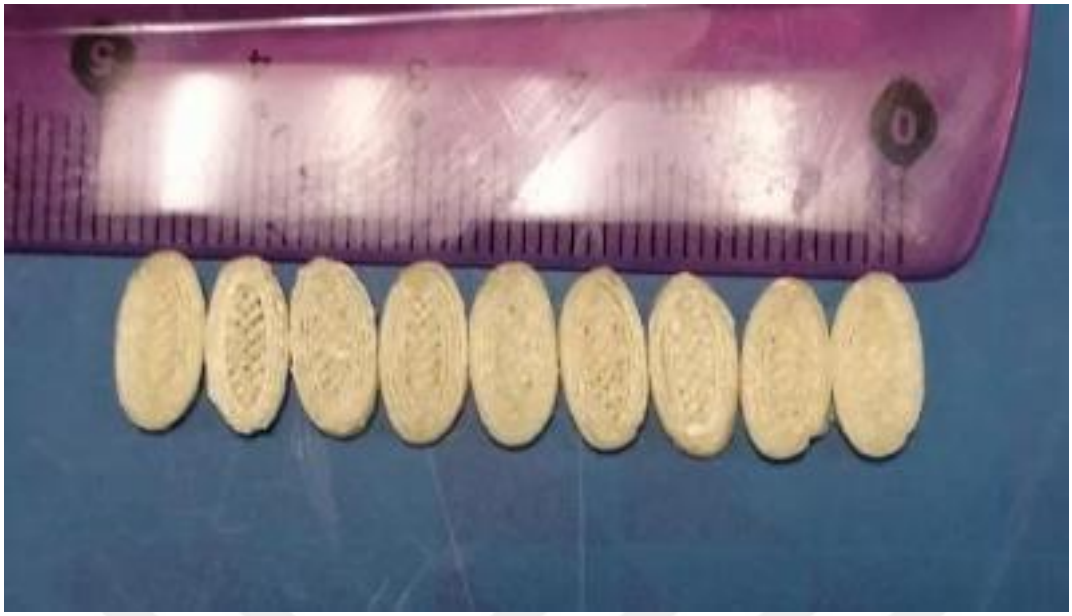
Hızlandırılmış stabilite testlerinden elde edilen in vitro çözünme hızı bulguları testin başlangıcı, 3. ayı ve 6. ayı için karşılaştırmalı olarak Şekil 4.56'da gösterilmiştir.



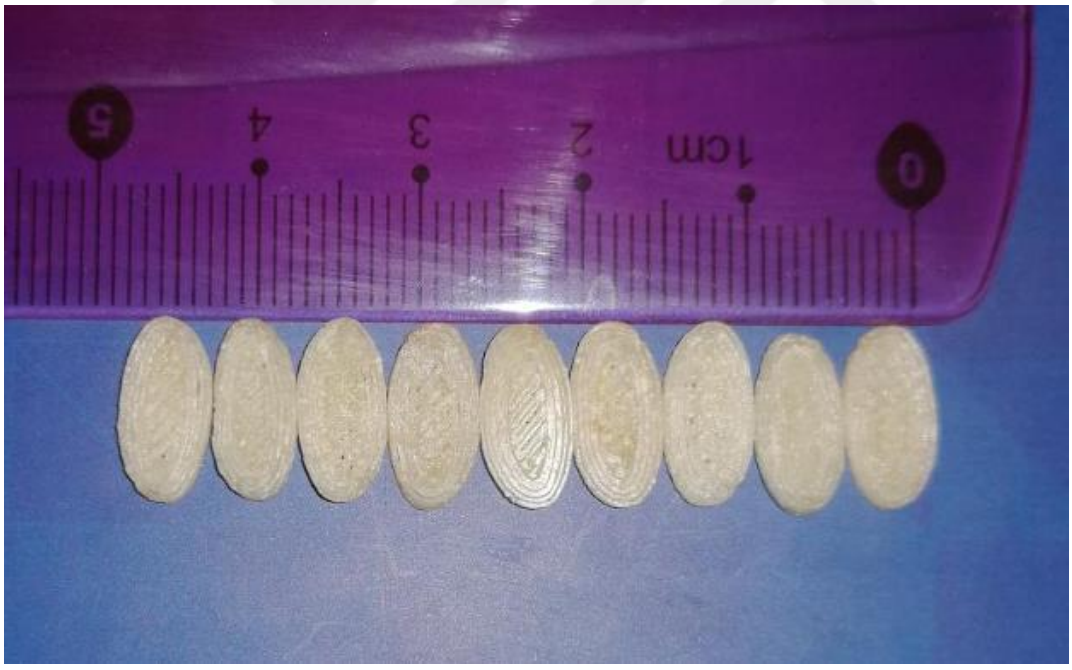
Şekil 4.56. Hızlandırılmış stabilite test koşullarında test edilen tabletlerin in vitro çözünme hızı profillerinin karşılaştırması (n=3; ORT±SS; pH 1,2 tampon çözelti; 37°C)

Uzun süreli stabilite testlerinden elde edilen bulgular

Uzun süreli stabilite test çalışmaları 25°C sıcaklık ve %60 bağıl nem ortamında yürütüldü. Uzun süreli stabilite testlerinde tabletlerin her bir test zaman noktasındaki fotoğrafları Resim 4.24 ve Resim 4.25'te gösterilmiştir.

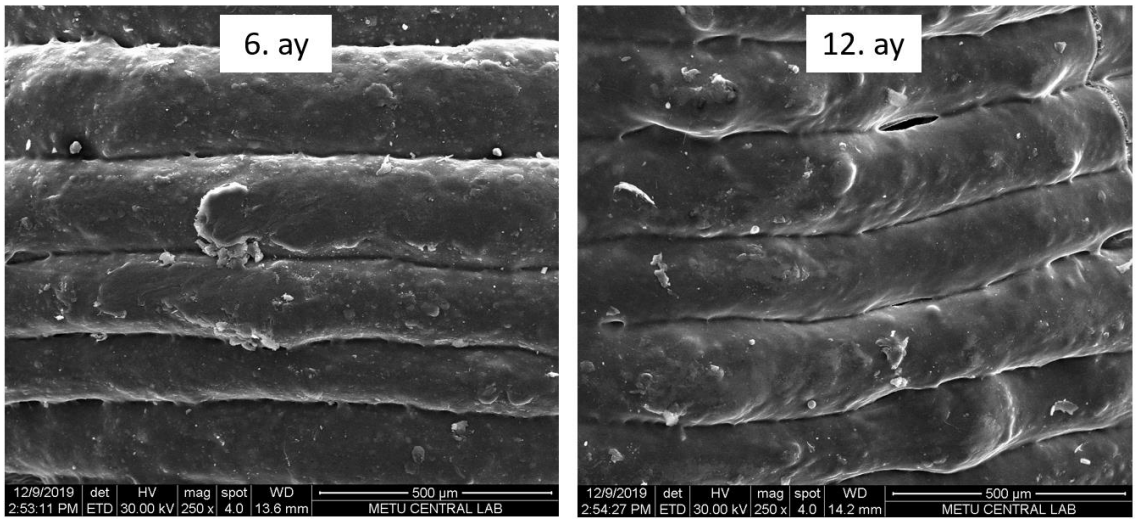


Resim 4.24. Hızlı salım yapan 3 boyutlu tabletlerin uzun süreli stabilite testlerinin 6. ayında çekilen fotoğrafı



Resim 4.25. Hızlı salım 3 boyutlu tabletlerin uzun süreli stabilite testlerinin 12. ayında çekilen fotoğrafı

Uzun süreli stabilite testlerinde tabletlerin yan yüzeylerinin her bir zaman noktasında alınan SEM görüntüleri Resim 4.26'da gösterilmiştir.



Resim 4.26. Hızlı salım 3D tabletlerin yan yüzeylerinin uzun süreli stabilite testlerinde çekilmiş SEM görüntüleri (250x mikroskop büyütmesi)

Uzun süreli stabilite testlerinden elde edilen tablet karakterizasyon bulguları testin başlangıcı, 6. ayı ve 12. ayı için Çizelge 4.19'da özetlenmiştir.

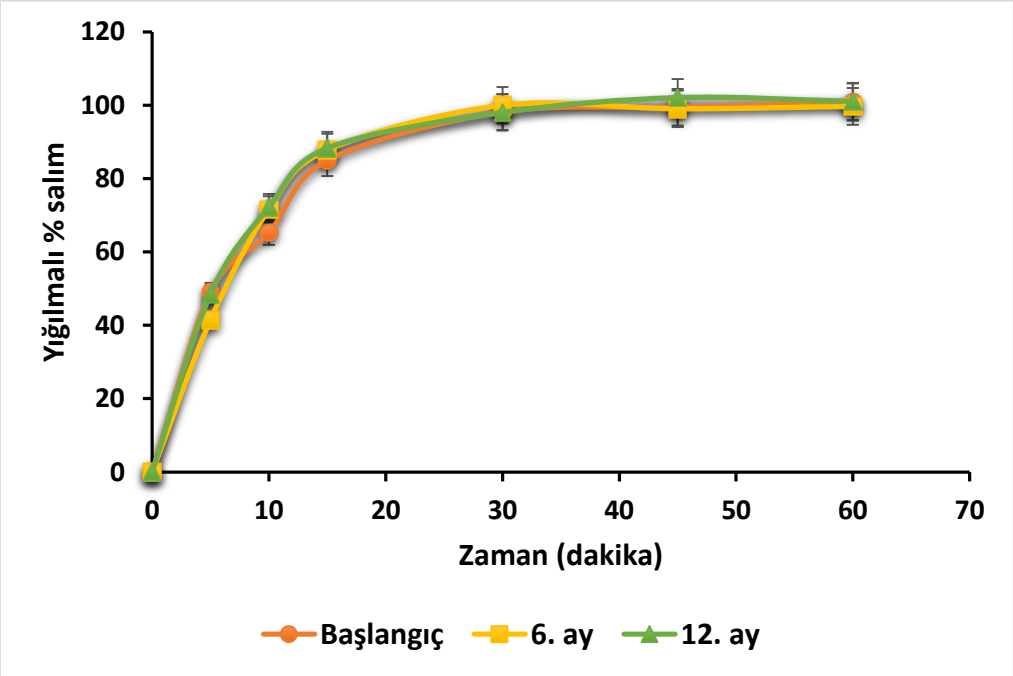
Çizelge 4.19. Uzun süreli stabilite test koşullarında test edilen tabletlerin karakterizasyon bulguları (25°C±2°C, %60±%5 BN)

Parametre	Başlangıç	6. ay	12. ay
Ağırlık (mg, ORT±SS, n=6)	68,23±1,19	66,34±1,64	66,56±1,58
Genişlik (mm, ORT±SS, n=6)	5,58±0,09	5,50±0,11	5,38±0,17
Uzunluk (mm, ORT±SS, n=6)	11,28±0,08	11,15±0,13	11,21±0,21
Kalınlık (mm, ORT±SS, n=6)	1,58±0,03	1,58±0,05	1,61±0,03
Friabilite (%)	0	0	0
Sertlik (N)	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
Nem Miktarı (%, ORT±SS, n=3)	0,22±0,3	0^{a}	0^{b}
Etkin madde miktarı (mg, ORT±SS, n=3)	1,03±0,08	1,04±0,07	1,08±0,07
Dağılma süresi (dk, ORT±SS, n=3)	11,2±0,2	12,1±0,7	11,2±0,4

a: Tabletlerin 6. aydaki nem miktarı (%) başlangıçtaki nem miktarıyla (%) karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).
b: Tabletlerin 12. aydaki nem miktarı (%) başlangıçtaki nem miktarıyla (%) karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

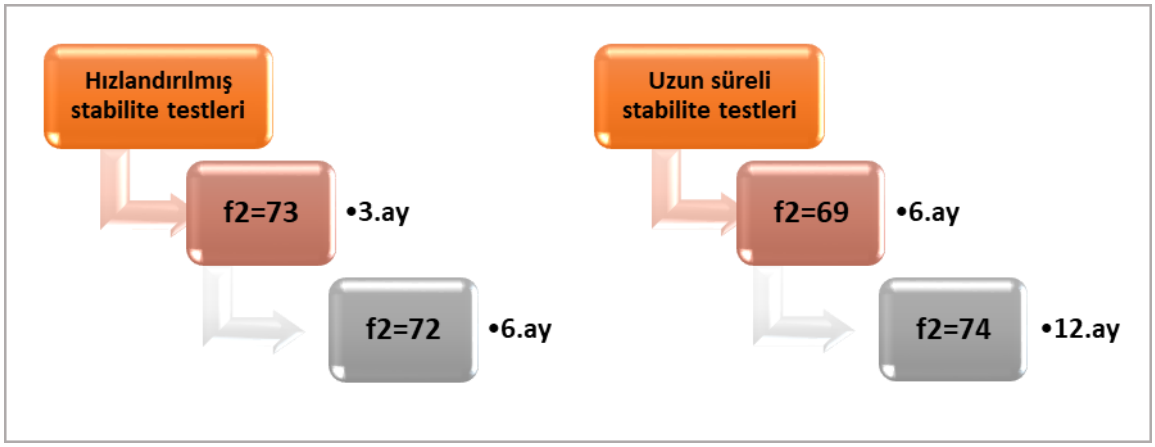
•Tabletlerin 6. ve 12. aydaki ağırlık, genişlik, uzunluk, kalınlık, etkin madde miktarı ve dağılma süresi bulguları başlangıçtaki bulgularla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Uzun süreli stabilite testlerinden elde edilen in vitro çözünme hızı bulguları testin başlangıcı, 6. ayı ve 12. ayı için karşılaştırmalı olarak Şekil 4.57'de gösterilmiştir.



Şekil 4.57. Uzun süreli stabilite test koşullarında test edilen tabletlerin in vitro çözünme hızı profillerinin karşılaştırması (n=3; ORT±SS; pH 1,2 tampon çözelti; 37°C)

Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testleri sonucunda elde edilen in vitro çözünme hızı profilleri tabletlerin test başlangıcındaki in vitro çözünme hızı profiliyle karşılaştırıldı. Bu profillerin test başlangıcındaki profille benzerliğinin değerlendirmek amacıyla f2 benzerlik faktörü hesaplandı. Elde edilen f2 bulguları Şekil 4.58'de gösterilmiştir.



Şekil 4.58. Stabilite testlerinin her bir zaman noktasında hesaplanan f2 bulguları

4.3. Uzatılmış Salım Yapan Tablet Formülasyonlarının Hazırlanmasından Elde Edilen Bulgular

4.3.1. İlaç yüklü filamentlerin hazırlanmasına ait bulgular

Filament önformülasyon çalışmalarından elde edilen bulgular

Çalışmamızda uzatılmış salım yapan filamentlerin formülasyon geliştirme çalışmaları öncesinde filament önformülasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu aşamada belirli polimer veya polimer kombinasyonlarından oluşan toz karışımlar ile filamentlerin çekilmesi durumunda açığa çıkan problemler Çizelge 4.20'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.20. Uzatılmış salım yapan filament önformülasyon bulguları

Filament önformülasyon kodu	*Polimer veya polimer kombinasyonları*	*Oran (% a/a)*	*Problemler*
UFÖ1	HPMC E4M	-	Filament çekilemedi
UFÖ2	Eudragit RL100	-	Yumuşak filamentler elde edildi.
UFÖ3	Eudragit RS100	-	Yumuşak filamentler elde edildi.
UFÖ4	Eudragit RLPO	-	Kırılgan filamentler elde edildi.
UFÖ5	Eudragit RSPO	-	Kırılgan filamentler elde edildi.
UFÖ6	Eudragit L 100-55	-	Filament çekilemedi.
UFÖ7	Eudragit L100	-	Filament çekilemedi.

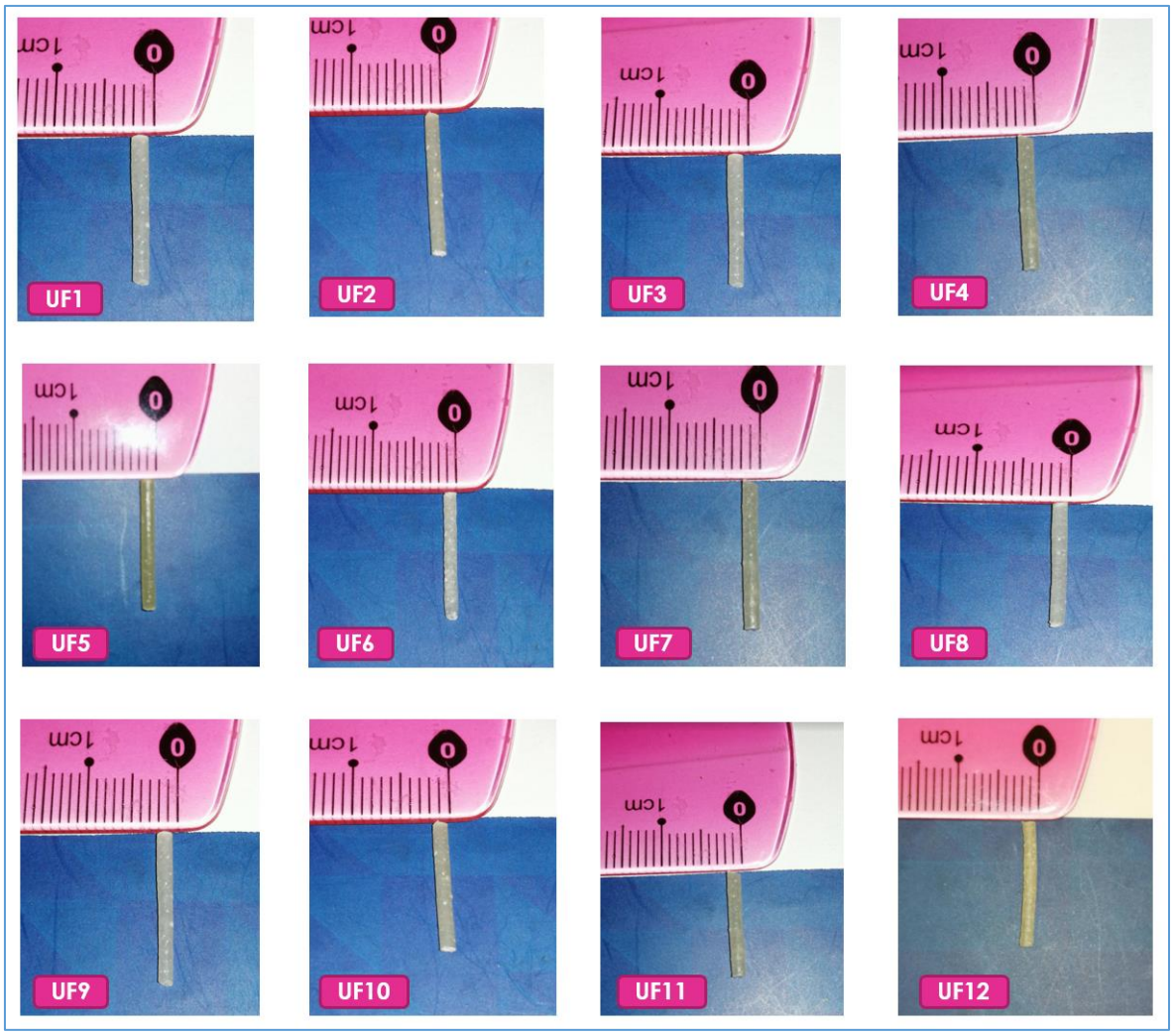
Çizelge 4.20. (devam) Uzatılmış salım yapan filament önformülasyon bulguları

Filament önformülasyon kodu	*Polimer veya polimer kombinasyonları*	*Oran (% a/a)*	*Problemler*
UFÖ8	Kollidon SR	-	Filament çekilemedi.
UFÖ9	HPMC E4M:Eudragit L100	70:30	Yumuşak filamentler elde edildi.
UFÖ10	Eudragit L100:TEC	80:20	Filament çekilemedi.
UFÖ11	Eudragit L100:POLYOX N80: TEC	20:70:10	Filament çekilemedi.
UFÖ12	Eudragit RL100:Eudragit RS100:TEC	40:40:20	Yumuşak filamentler elde edildi.
UFÖ13	Eudragit RSPO:TEC	80:20	Kırılgan filamentler elde edildi.
UFÖ14	Eudragit L 100-55:TEC	70:30	Kırılgan filamentler elde edildi.
UFÖ15	POLYOX N80:Eudragit RLPO	60:40	Filament çekilemedi.
UFÖ16	POLYOX N80:Eudragit RSPO	60:40	Yumuşak filamentler elde edildi.
UFÖ17	AFFINISOL:POLYOX N80	70:30	Yumuşak filamentler elde edildi.
UFÖ18	AFFINISOL:POLYOX N80	50:50	Yumuşak filamentler elde edildi.
UFÖ19	AFFINISOL:Plasdone S-630	60:40	Filamentlerin dış yüzeyinde soyulmalar meydana geldi.
UFÖ20	AFFINISOL:Plasdone S-630	50:50	Filamentlerin dış yüzeyinde soyulmalar meydana geldi.

Uzatılmış salım yapan filament önformülasyon çalışmalarında bazı polimer ve polimer kombinasyonlarıyla filament çekilebilirken bazılarıyla çekilememiştir. Filament çekme işlemi gerçekleşse bile elde edilen filamentlerin EBM işleminde kullanılabilmeleri için kırılgan olmamaları, homojen olmaları ve dış yüzeylerinde herhangi bir soyulma meydana gelmemesi gerekmektedir. Fiziksel özellikler açısından EBM işlemine uygun olmayan filamentler formülasyon aşamasında kullanılamaz. Önformülasyon çalışmalarında hazırlanan filamentler de Çizelge 4.19'da belirtilen nedenlerden dolayı EBM işleminde kullanıma uygun değildir.

Filament formülasyon çalışmalarından elde edilen bulgular

Önformülasyon çalışmaları sonrasında Bölüm 3.4.1'de belirtilen nedenlerden dolayı seçilen polimerlerle (Eudragit RL100, RS100, RSPO, RLPO ve POLYOX N80) filament formülasyon aşamasına geçilmiştir. Bu polimerlerin belirli oranlarda karıştırılmasıyla hazırlanan filament formülasyonlarının fotoğrafları Resim 4.27'de gösterilmiştir.



Resim 4.27. Elde edilen uzatılmış salım yapan filament formülasyonlarının fotoğrafları

4.3.2. Filament karakterizasyon çalışmalarına ait bulgular

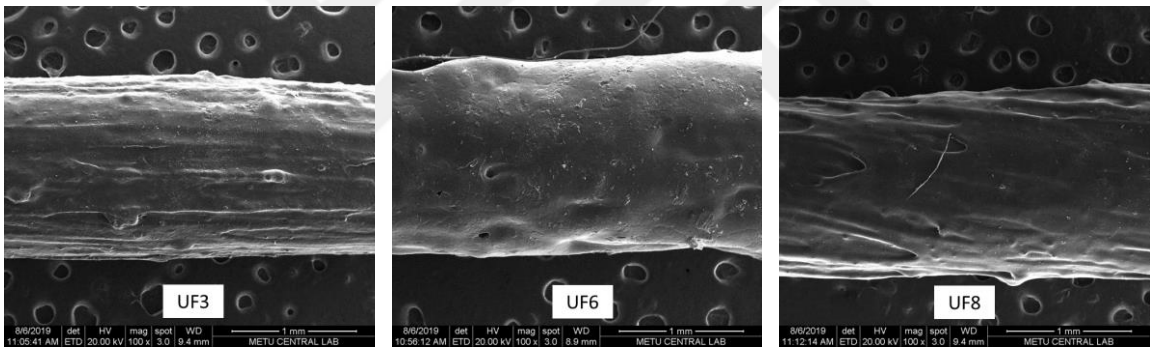
Hazırlanan filamentlerin karakterizasyon çalışmaları Bölüm 3.4.2'de anlatıldığı gibi yapıldı. Filament kalınlık ölçüm bulguları, filament mekanik karakterizasyon bulguları ve filamentte etkin madde miktar tayini bulguları Çizelge 4.21'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.21. Filamentlere ait etkin madde miktar tayini, filament kalınlığı, mekanik özellikler bulguları (UF1-UF12)

Filament Formülasyon Kodu	**Yüklenen Pramipeksol Miktarı % (teorik miktara oranla, n=3)**		**Filament Kalınlığı (mm, n=6)**		**Mekanik Özellikler**		
	ORT±SS	*BS*	ORT±SS	*BS*	*Kırılma Kuvveti (g, n=3 ORT±SS)*	*Esneklik (mm, n=3)*	
						ORT±SS	*BS*
UF1	95,2±1,1	1,16	1,70±0,04	*2,35*	64,02±7,45	1,11±0,09	*8,10*
UF2	96,3±2,5	2,60	1,65±0,02	*1,21*	70,14±4,71	0,85±0,03	*3,52*
UF3	101±2	1,98	1,67±0,02	*1,19*	72,36 ±4,80	0,58 ±0,07	*12,1*
UF4	97,4±2,5	2,57	1,69±0,02	*1,18*	83,45±15,68	1,73±0,05	*2,89*
UF5	107±3	2,80	1,65±0,03	*1,81*	68,97 ±4,80	1,24 ±0,09	*7,25*
UF6	98,3±3,0	3,05	1,69±0,04	*2,36*	70,92 ±0,93	0,86 ±0,09	*10,4*
UF7	103±5	4,85	1,66±0,03	*1,80*	67,27 ±4,49	0,55 ±0,04	*7,27*
UF8	94,9±1,6	1,69	1,69±0,04	*2,36*	71,50 ±5,40	0,43 ±0,04	*9,30*
UF9	97,1±5,7	5,87	1,69±0,03	*1,77*	87,35±12,30	0,56 ±0,05	*8,92*
UF10	105±2	1,90	1,70±0,02	*1,17*	71,11 ±5,49	0,38 ±0,08	*21,1*
UF11	93,4±0,5	0,53	1,69±0,02	*1,18*	48,88±3,09	0,82 ±0,03	*3,65*
UF12	109±0	0	1,68±0,03	*1,78*	80,61±4,84	0,90 ±0,09	*10,0*

Filamentlerin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

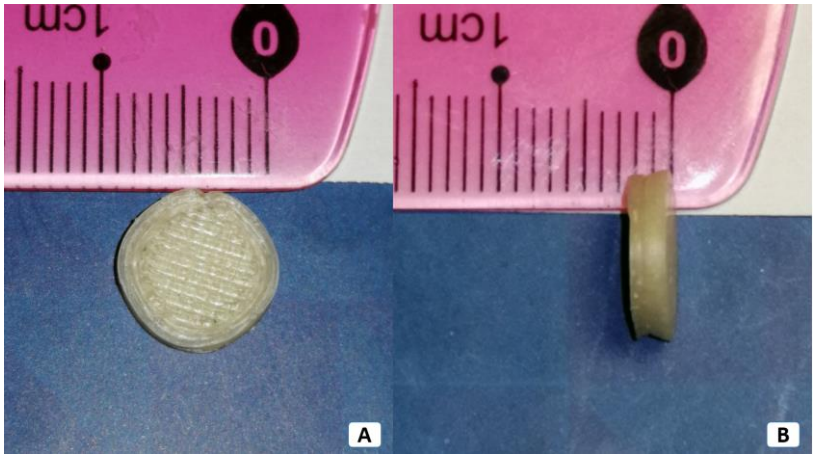
Çalışmamızda uzatılmış salım yapan 12 farklı filament formülasyonu hazırlanmıştır ve her birinin ayrı ayrı SEM görüntülerini almak mümkün olmamıştır. Dolayısıyla her bir polimer kombinasyon grubundan POLYOX N80 polimerini en düşük oranda içeren filamentlerin morfolojik özellikleri taramalı elektron mikroskop (SEM) ile değerlendirilmiştir (POLYOX N80 polimeri eriyip tekrar donduğunda diğer polimerleri adeta çevrelemektedir. Bu nedenle filamentlerin fiziksel yapısını daha net görebilmek için bu polimeri en düşük oranda içeren filamentler seçilmiştir). Bu durumda UF1-UF3 filamentleri arasından UF3, UF4-UF6 filamentleri arasından UF6 ve UF7-UF12 filamentleri arasından UF8 seçilmiştir. POLYOX N80 polimerini %30 a/a oranında içeren UF3, UF6 ve UF8 filament formülasyonlarına ait filament yan yüzey görüntüleri Resim 4.28'de gösterilmiştir.



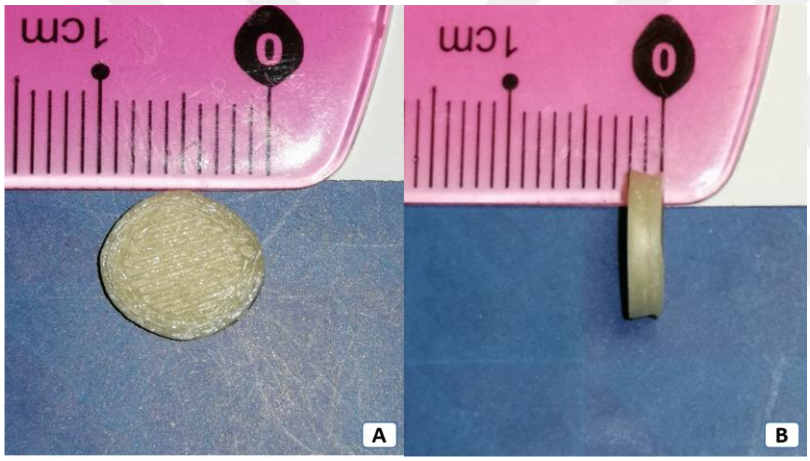
Resim 4.28. UF3, UF6 ve UF8 filamentlerinin yan yüzey SEM görüntüleri (100x büyütme)

4.3.3. İlaç yüklü üç boyutlu tabletlerin hazırlanmasına ait bulgular

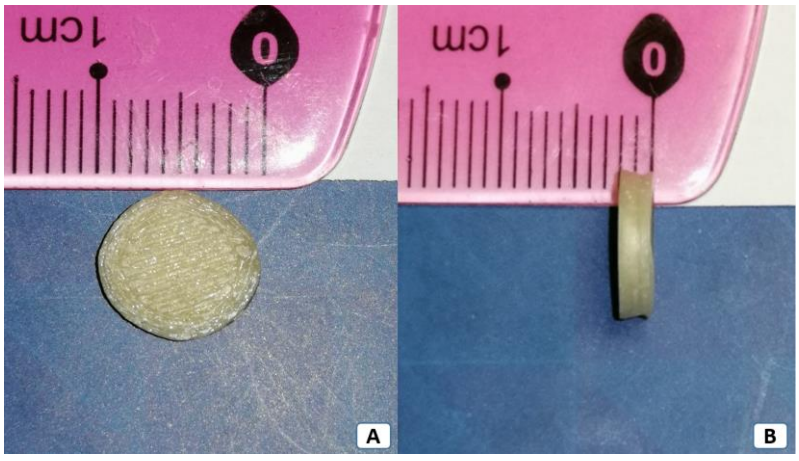
Uzatılmış salım yapan 3D tabletler bilgisayar ortamında yapılan tasarıma uygun olarak Bölüm 3.4.3'te anlatıldığı şekilde eriyik birikim modelleme (EBM)-3D baskılama yöntemiyle basılmıştır. Basılan tabletlerin üstten görünüm ve yandan görünüm fotoğrafları Resim 4.29 ile Resim 4.40 aralığında gösterilmiştir.



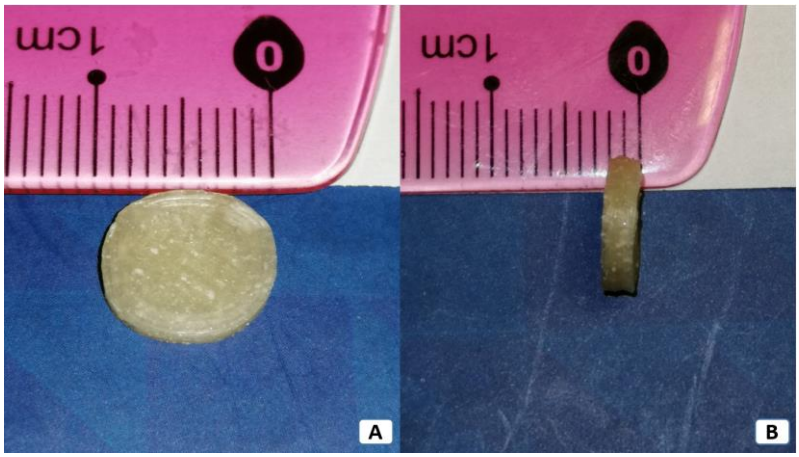
Resim 4.29. UT1 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları



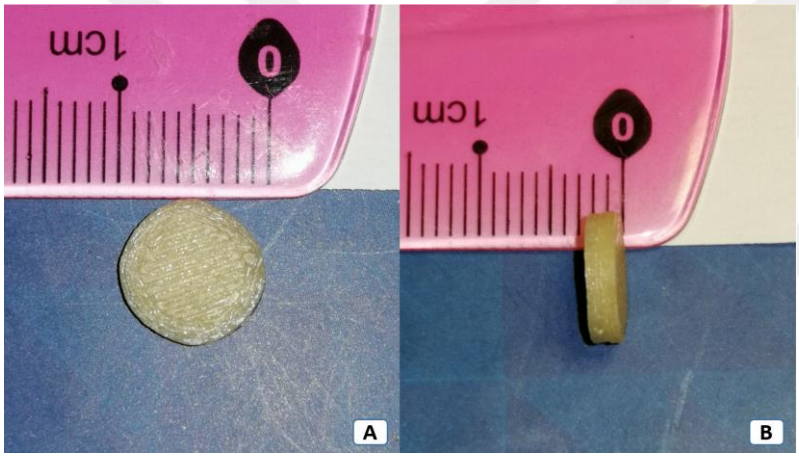
Resim 4.30. UT2 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları



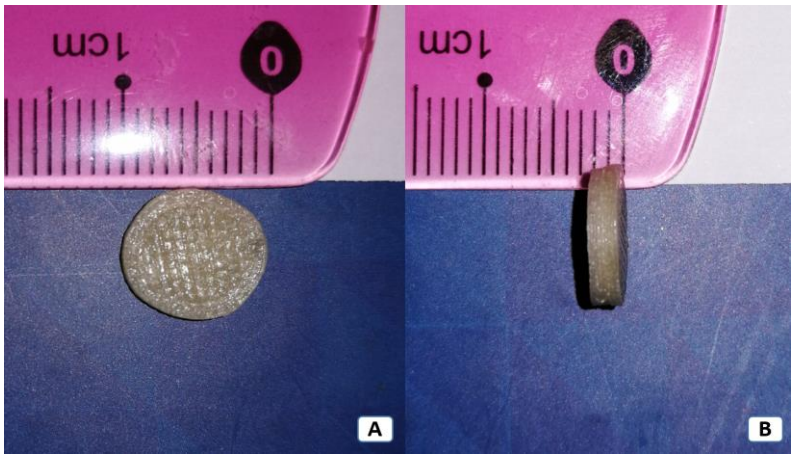
Resim 4.31. UT3 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları



Resim 4.32. UT4 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları



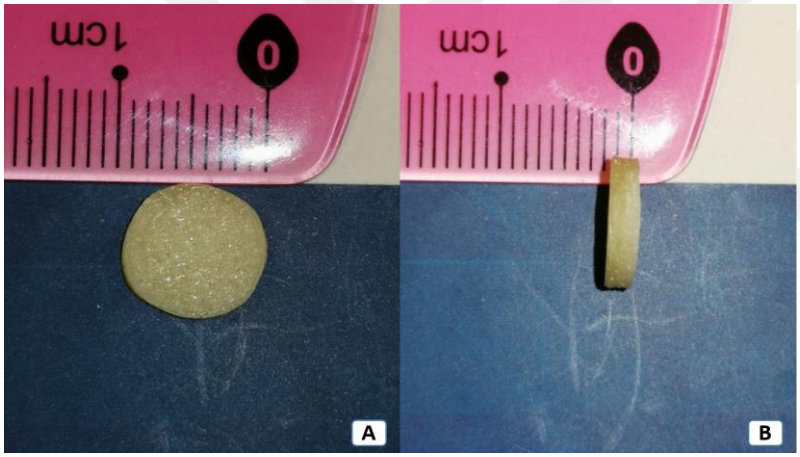
Resim 4.33. UT5 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları



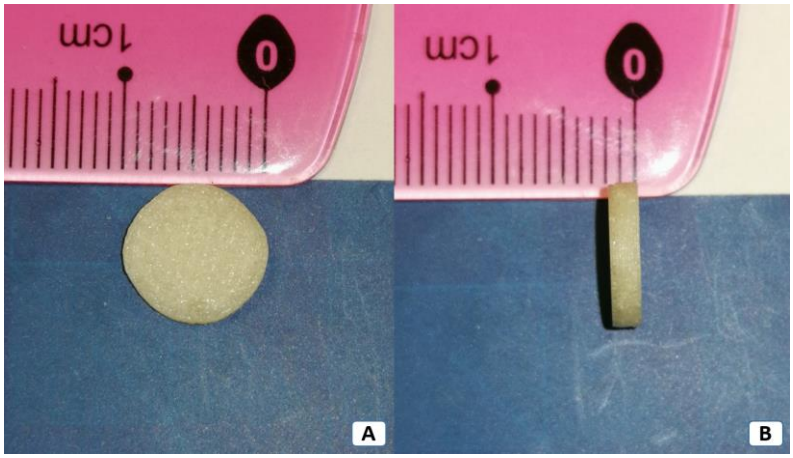
Resim 4.34. UT6 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları



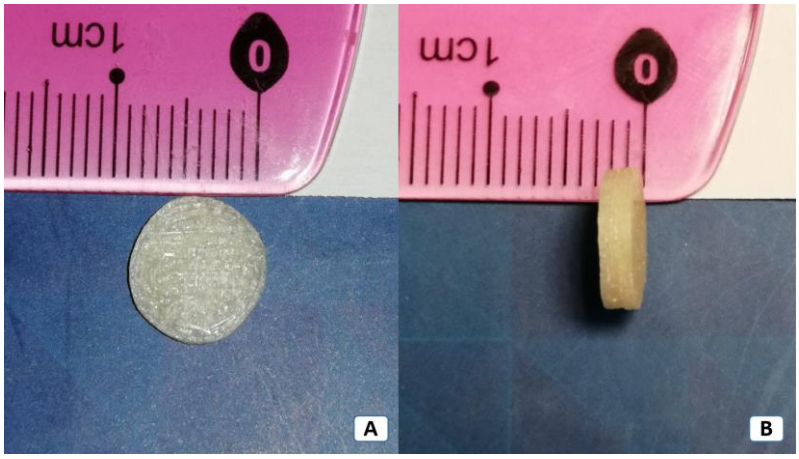
Resim 4.35. UT7 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları



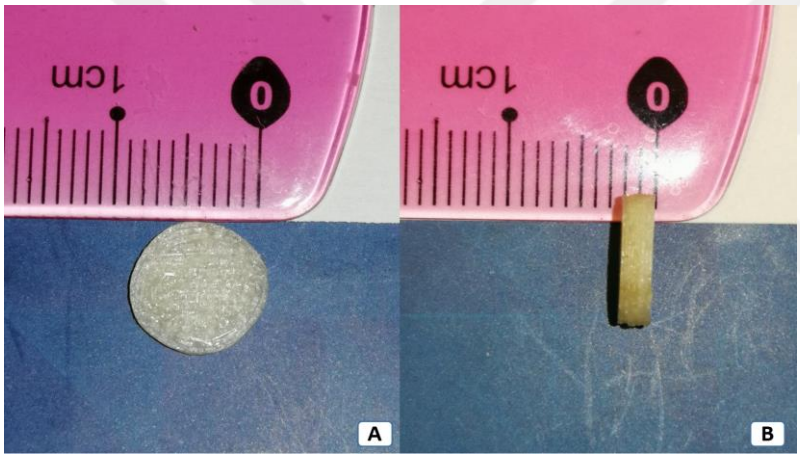
Resim 4.36. UT8 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları



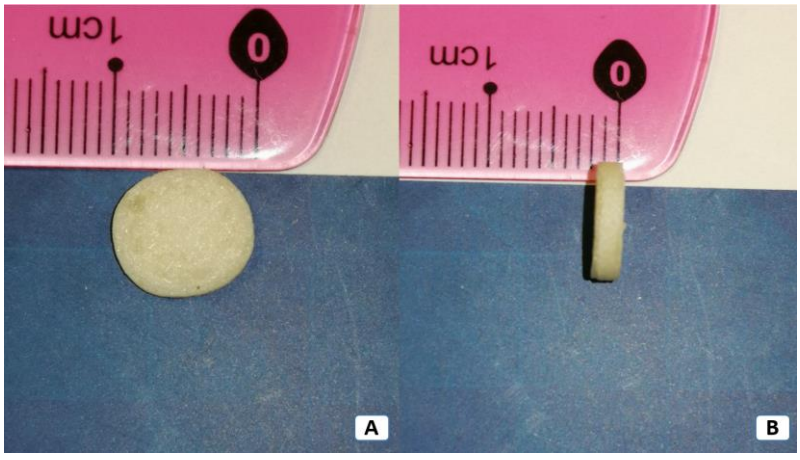
Resim 4.37. UT9 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları



Resim 4.38. UT10 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları



Resim 4.39. UT11 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları



Resim 4.40. UT12 3D tablet formülasyonunun üst (A) ve yandan (B) çekilmiş fotoğrafları

4.3.4. Elde edilen üç boyutlu tabletlerin karakterizasyon çalışmalarına ait bulgular

Tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinin tayinine ait bulgular

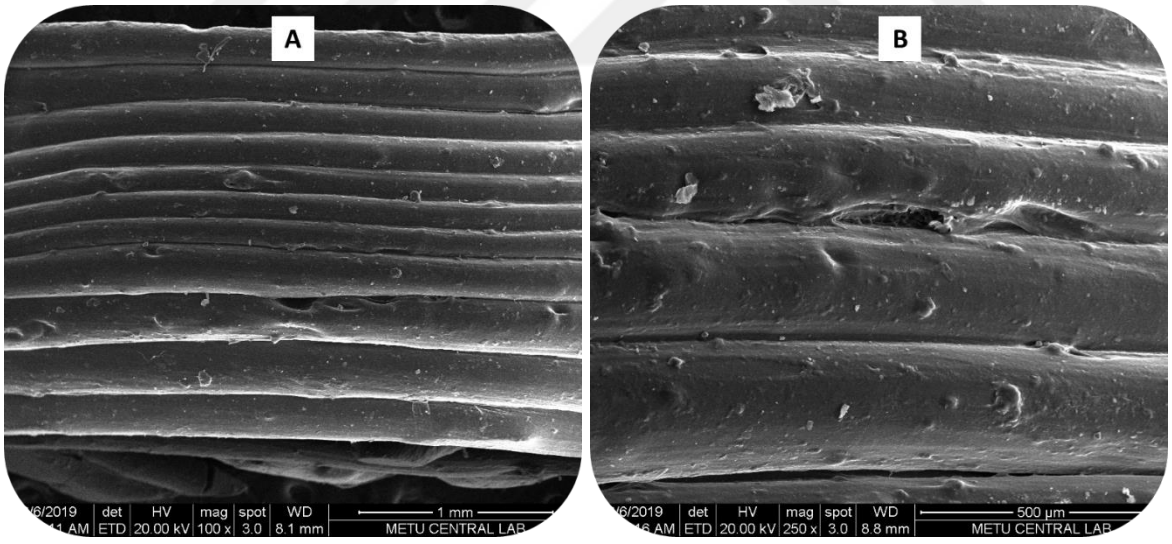
Basılan uzatılmış salım yapan tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinin karakterizasyonu Bölüm 3.4.4'te anlatıldığı gibi yapıldı. Bu bölümde tabletlerden elde edilen ağırlık, çap ve kalınlık bulguları; ufalanma-aşınma testi bulguları, tablet sertlik ölçümü bulguları ve tabletlerde etkin madde miktar tayini ve nem miktar tayini bulguları Çizelge 4.22'de verilmiştir.

Çizelge 4.22. Uzatılmış salım yapan tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerine ait bulgular

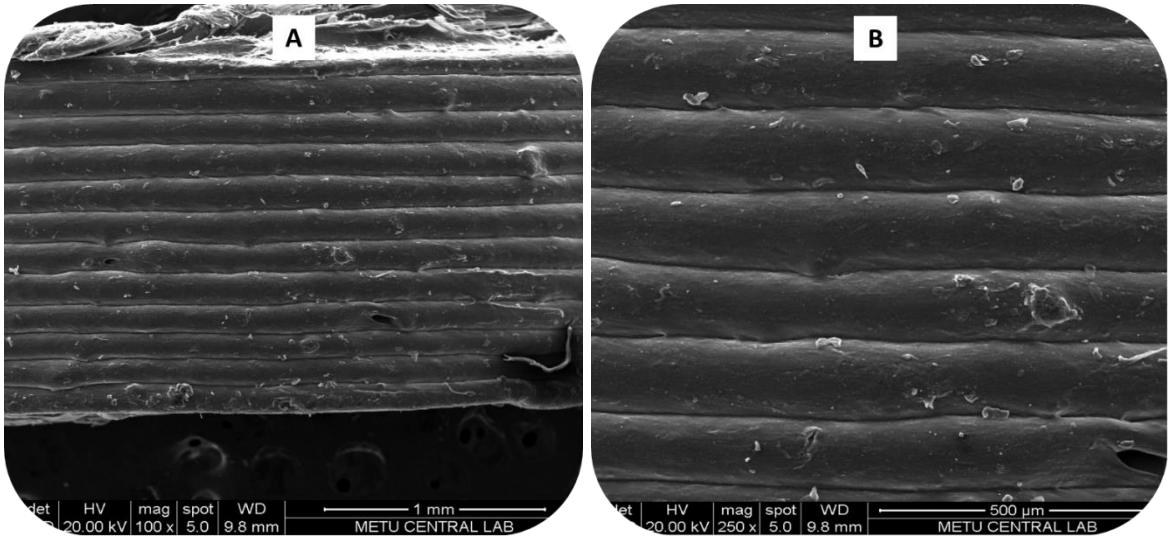
Tablet Formülasyon Kodu	Ağırlık (mg, n=10 ORT ±SS; *BS*)	Boyutlar		Tabletin içerdiği etkin madde miktarı (mg, n=3 ORT ±SS; *BS*)	Ufalanma-aşınma (%) (n=20)	Sertlik	Nem miktarı (%, n=3 ORT ±SS)
		Çap (mm, n=10 ORT±SS; *BS*)	Kalınlık (mm, n=10 ORT ±SS*; BS*)				
UT1	121±4; *3,31*	9,49±0,20; *2,10*	2,07±0,03; *1,44*	4,59±0,03; *0,653*	0	Ölçülemedi	0,71±0,12
UT2	120±4; *3,33*	9,52±0,19; *1,99*	2,07±0,04; *1,93*	4,62±0,09; *1,94*	0	Ölçülemedi	0,77±0,12
UT3	118±1; *0,847*	9,49±0,10; *1,05*	2,01±0,03; *1,49*	4,61±0,07; *1,51*	0	Ölçülemedi	0,00±0,00
UT4	120±5; *4,17*	9,53±0,11; *1,15*	2,02±0,03; *1,48*	4,50±0,03; *0,667*	0	Ölçülemedi	0,87±0,06
UT5	122±3; *2,46*	9,80±0,07; *0,714*	2,02±0,09; *4,45*	4,27±0,13; *3,04*	0	Ölçülemedi	0,89±0,04
UT6	120±1; *0,833*	9,58±0,33; *3,44*	1,99±0,04; *2,01*	4,41±0,30; *6,80*	0	Ölçülemedi	0,00±0,00
UT7	149±6; *4,03*	9,98±0,09; *0,902*	2,00±0,03; *1,50*	4,60±0,09; *1,95*	0	Ölçülemedi	0,80±0,10
UT8	150±7; *4,67*	9,81±0,13; *1,32*	2,00±0,04; *2,00*	4,64±0,07; *1,50*	0	Ölçülemedi	0,00±0,00
UT9	155±7; *4,52*	9,93±0,18; *1,81*	2,01±0,05; *2,48*	4,33±0,08; *1,84*	0	Ölçülemedi	0,00±0,00
UT10	149±3; *2,01*	9,66±0,10; *1,03*	1,97±0,02; *1,01*	4,31±0,01; *0,232*	0	Ölçülemedi	0,64±0,11
UT11	148±4; *2,70*	9,94±0,08; *0,805*	2,00±0,05; *2,50*	4,59±0,03; *0,654*	0	Ölçülemedi	0,00±0,00
UT12	152±6; *3,95*	9,93±0,18; *1,81*	2,01±0,05; *2,48*	4,76±0,19; *3,99*	0	Ölçülemedi	0,64±0,14

Tabletlerin morfolojik özelliklerinin analizine ait bulgular

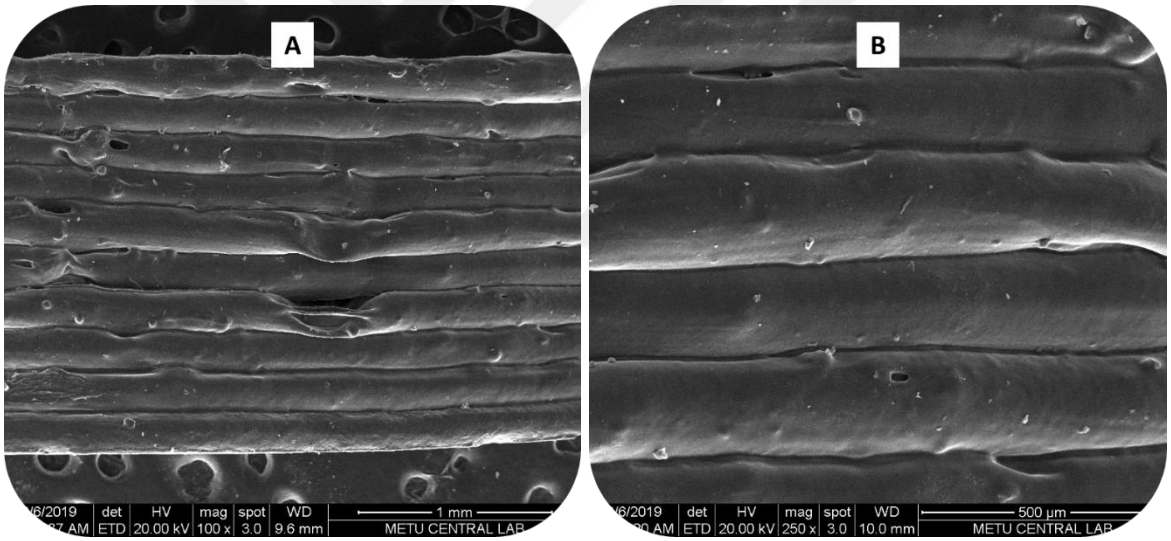
Basılan 3 boyutlu uzatılmış salım yapan tabletlerinin fiziki-yapı ve yüzey özelliklerinin incelenmesi amacıyla SEM görüntüleri Bölüm 3.4.4'te anlatıldığı şekilde alındı. Çalışmamızda uzatılmış salım yapan 12 farklı tablet formülasyonu hazırlanmıştır ve her birinin ayrı ayrı SEM görüntülerini almak mümkün olmamıştır. Dolayısıyla tabletleri oluşturan her bir polimer kombinasyon grubundan POLYOX N80 polimerini en düşük oranda içeren tabletlerin morfolojik özellikleri taramalı elektron mikroskop (SEM) ile değerlendirilmiştir (POLYOX N80 polimeri eriyip tekrar donduğunda diğer polimerleri adeta çevrelemektedir. Bu nedenle tabletlerin tabakalı yapısını daha net görebilmek için bu polimeri en düşük oranda içeren tabletler seçilmiştir). Bu durumda UT1-UT3 tabletleri arasından UT3, UT4-UT6 tabletleri arasından UT6 ve UT7-UT12 tabletleri arasından UT8 seçilmiştir. POLYOX N80 polimerini %30 a/a oranında içeren UT3, UT6 ve UT8 tablet formülasyonlarına ait tablet yan yüzey görüntüleri Resim 4.41 ile Resim 4.43 arasında gösterilmiştir.



Resim 4.41. UT3 tabletlerin yan yüzey SEM görüntüleri-100x mikroskop büyütmesi (A), 250x mikroskop büyütmesi (B)



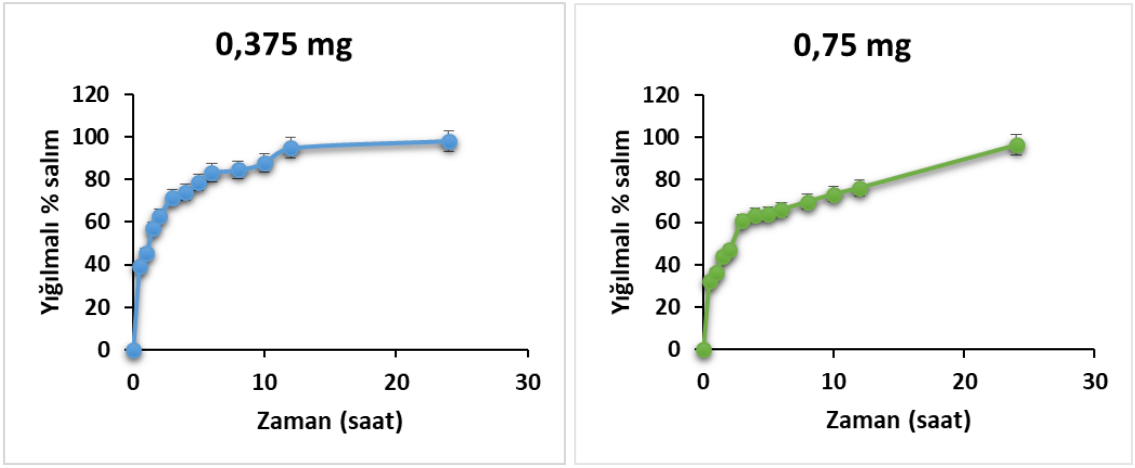
Resim 4.42. UT6 tabletlerin yan yüzey SEM görüntüleri-100x mikroskop büyütmesi (A), 250x mikroskop büyütmesi (B)



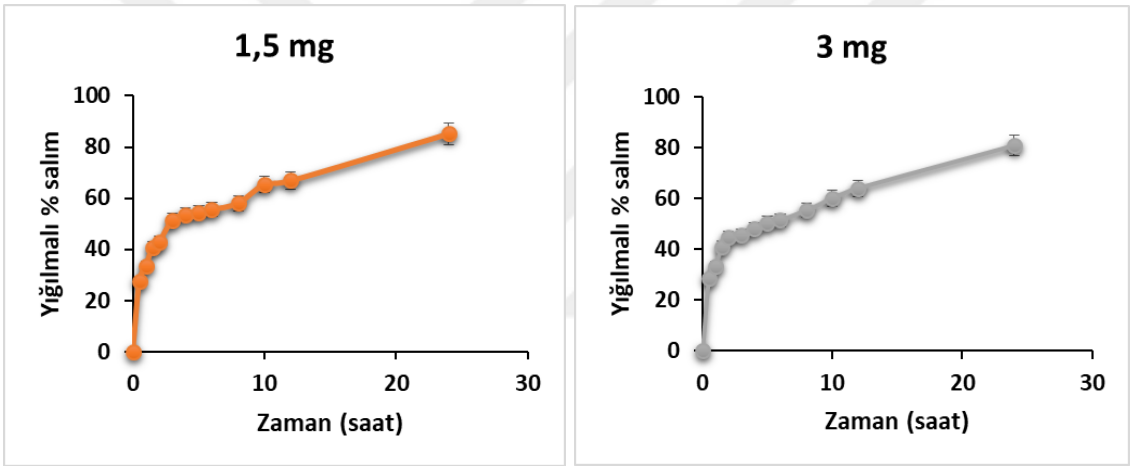
Resim 4.43. UT8 tabletlerin yan yüzey SEM görüntüleri-100x mikroskop büyütmesi (A), 250x mikroskop büyütmesi (B)

<u>Üç boyutlu tabletlerde yürütülen in vitro çözünme hızı çalışmalarına ait bulgular</u>

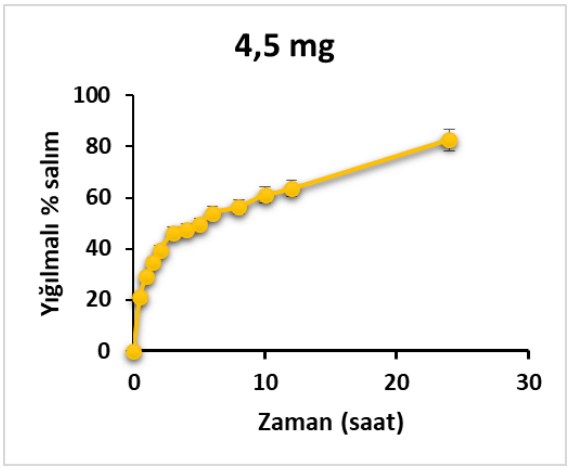
Uzatılmış salım yapan 3D tabletlerin in vitro çözünme hızı çalışmaları yapılmadan önce pramipeksolün uzatılmış salım yapan ticari tabletlerinin piyasada bulunan dozları için in vitro çözünme hızı çalışmaları Bölüm 3.4.4'te anlatıldığı gibi yapıldı. Bu tabletlerin in vitro çözünme hızı profilleri tüm dozlar için Şekil 4.59 ile Şekil 4.61 arasında gösterilmiştir.



Şekil 4.59. 0,375 mg ve 0,75 mg pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan ticari tabletlere ait in vitro çözünme hızı profilleri

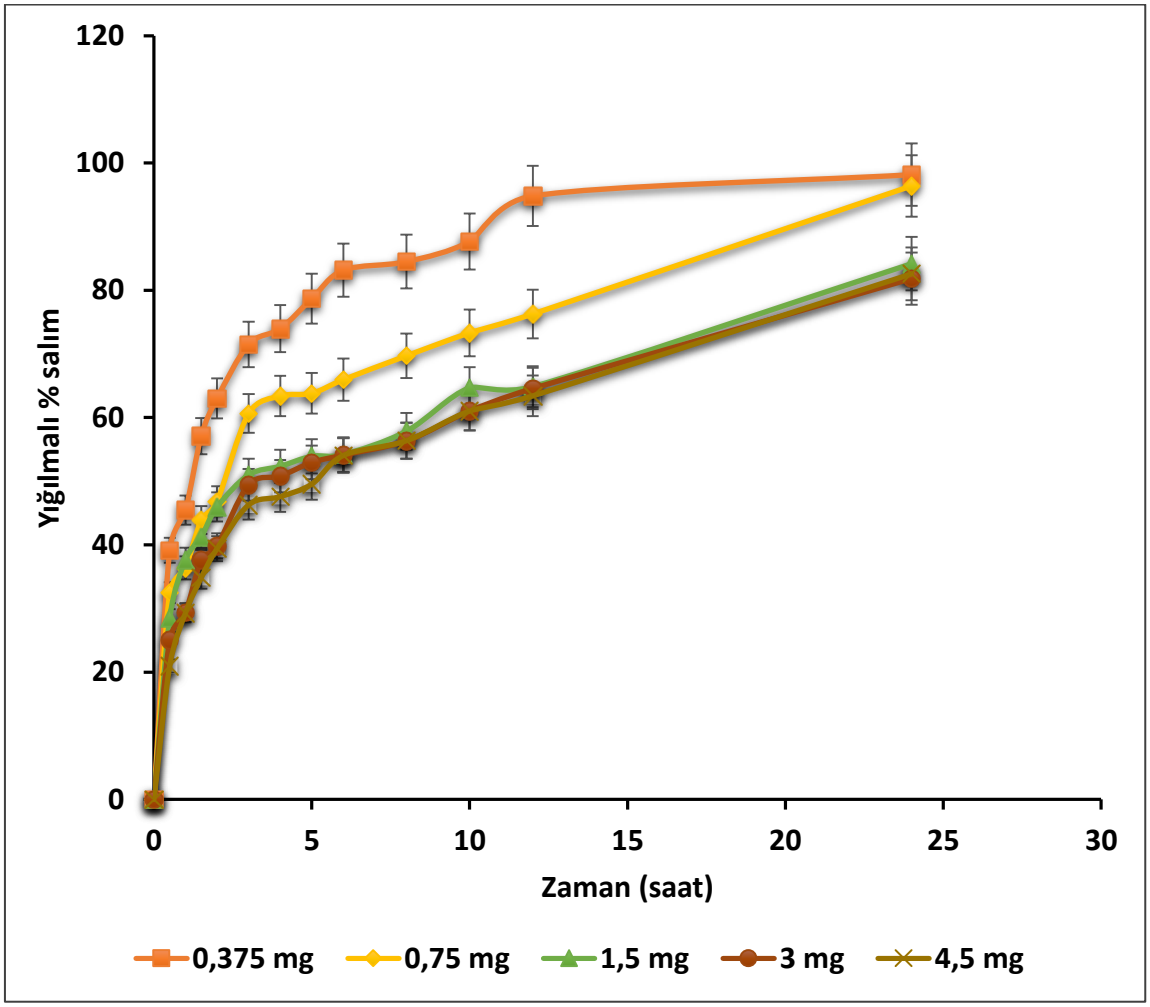


Şekil 4.60. 1,5 mg ve 3 mg pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan ticari tabletlere ait in vitro çözünme hızı profilleri



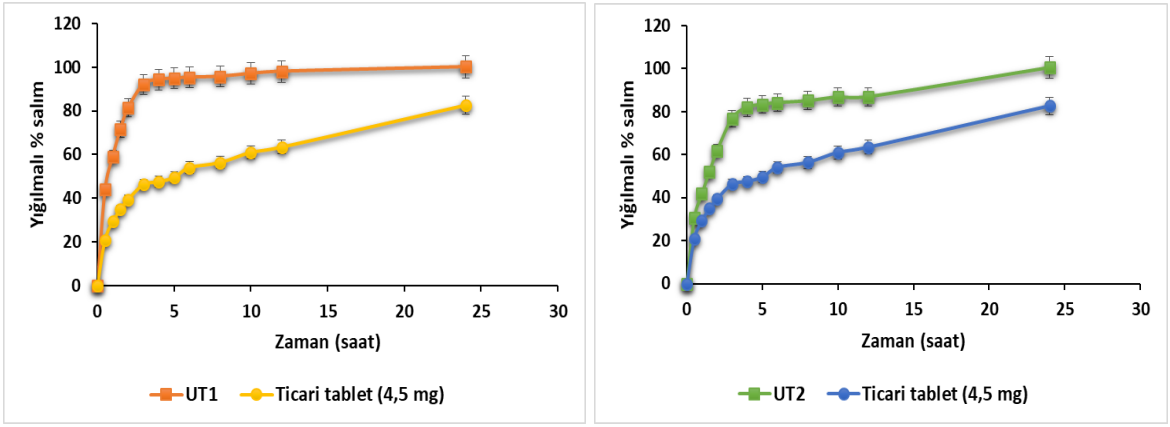
Şekil 4.61. 4,5 mg pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan ticari tablete ait in vitro çözünme hızı profili

Uzatılmış salım yapan ticari tablet formülasyonlarının farklı dozlarına ait in vitro çözünme hızı profilleri karşılaştırmalı olarak Şekil 4.62'de gösterilmiştir.

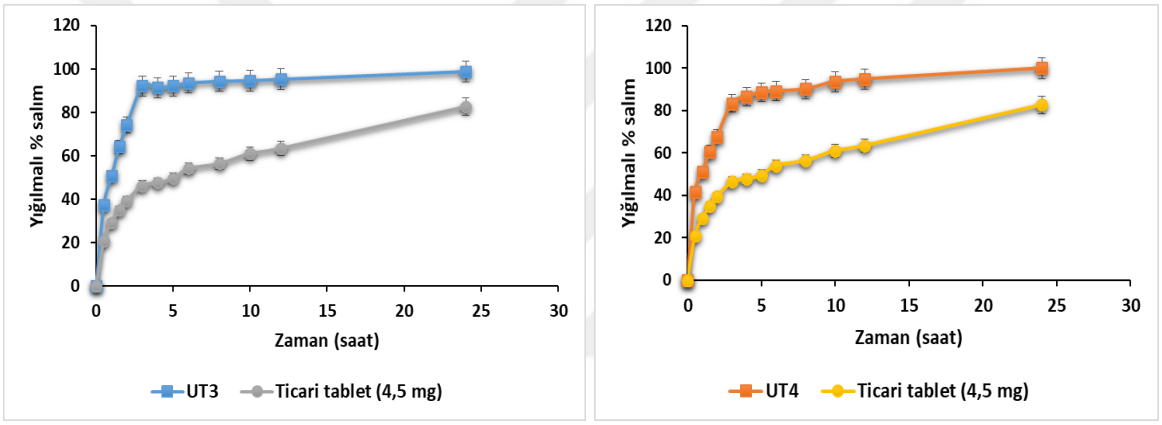


Şekil 4.62. Pramipeksolün piyasada bulunan uzatılmış salım yapan tabletlerinin tüm dozlarına ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili

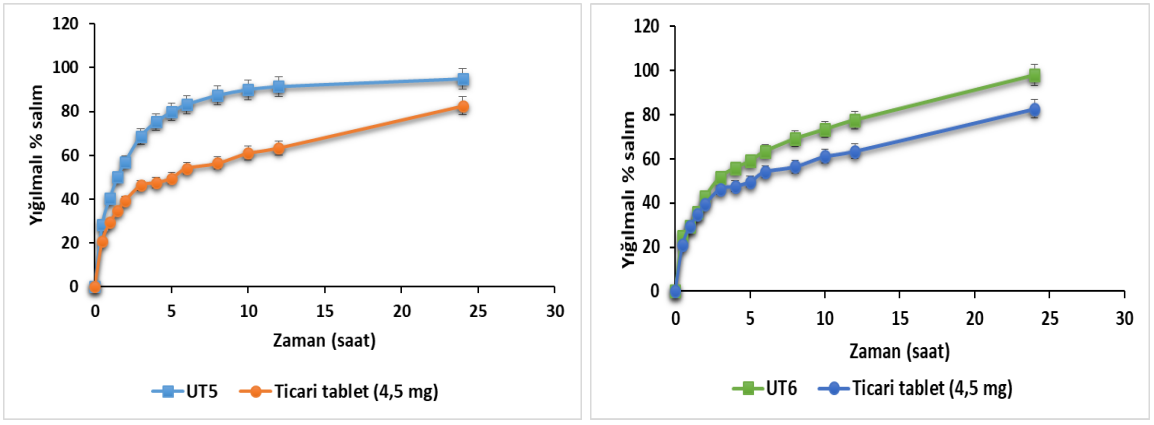
Uzatılmış salım yapan üç boyutlu tabletlerin in vitro çözünme hızı çalışmaları Bölüm 3.4.4'te anlatıldığı gibi yapıldı. Tüm tablet formülasyonlarından elde edilen bulgular ticari tabletle (piyasadaki en yüksek ticari tablet dozu olan 4,5 mg'lık tablet) karşılaştırmalı olarak grafiğe geçirilerek Şekil 4.63 ile Şekil 4.68 arasında gösterilmiştir.



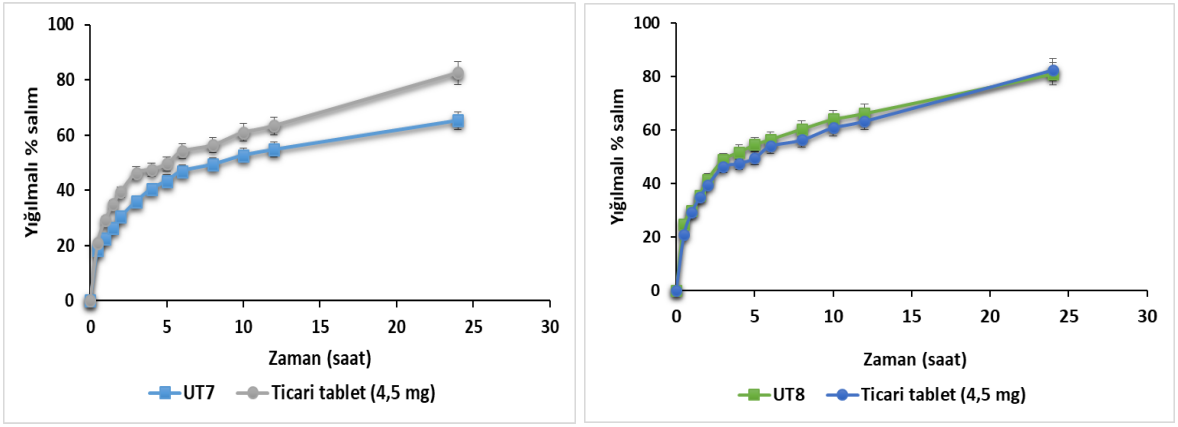
Şekil 4.63. UT1 ve UT2 tablet formülasyonlarına ait ticari tabletle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri



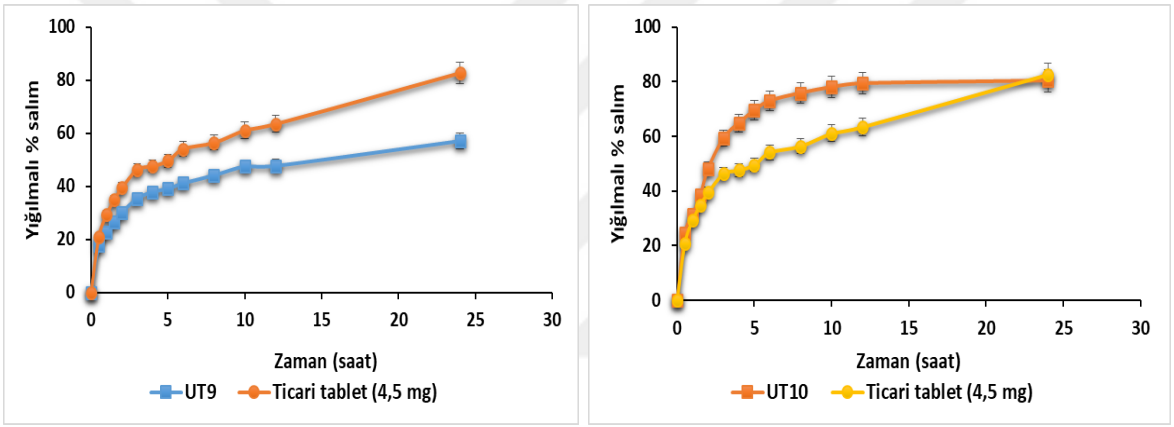
Şekil 4.64. UT3 ve UT4 tablet formülasyonlarına ait ticari tabletle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri



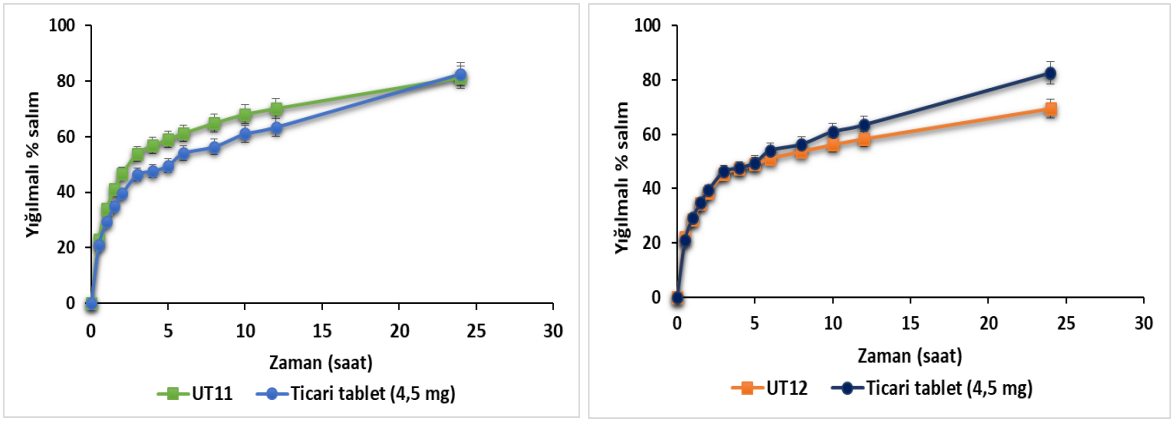
Şekil 4.65. UT5 ve UT6 tablet formülasyonlarına ait ticari tabletle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri



Şekil 4.66. UT7 ve UT8 tablet formülasyonlarına ait ticari tabletle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri

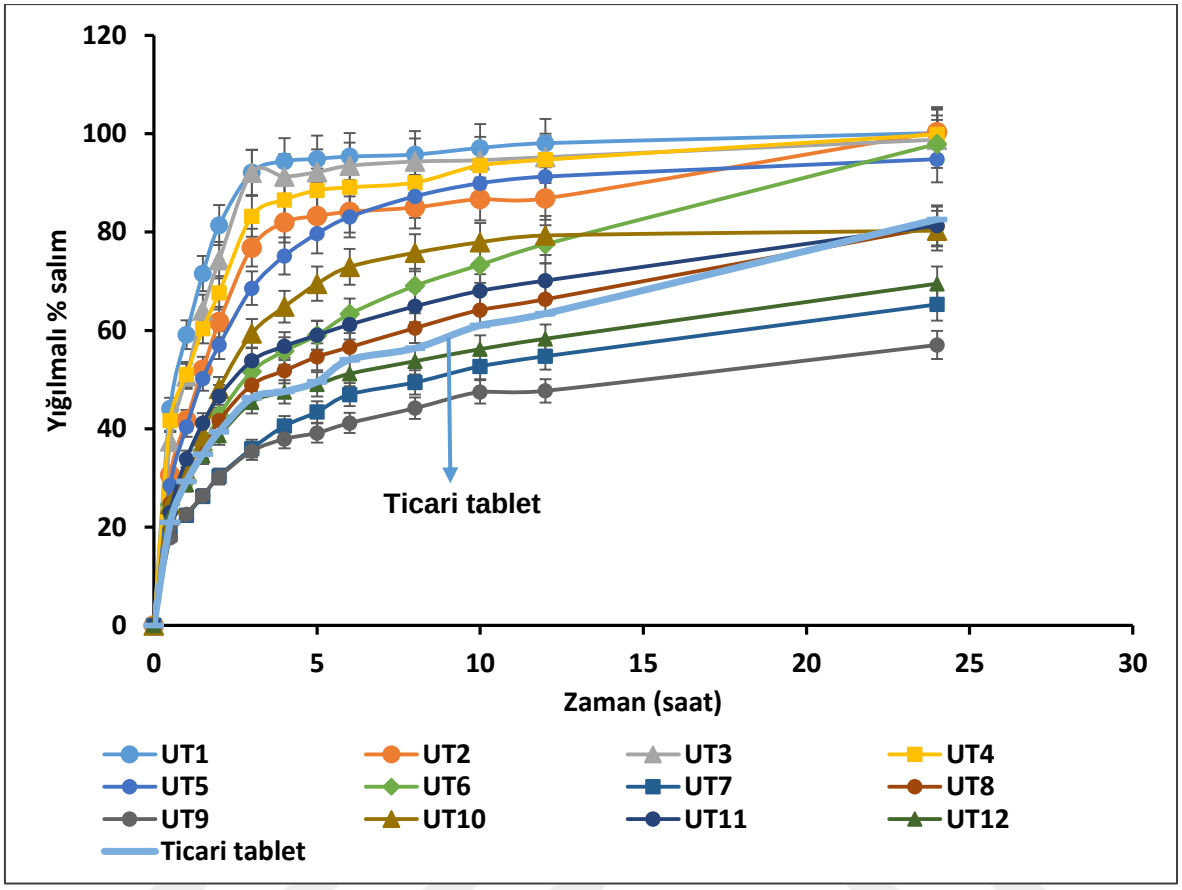


Şekil 4.67. UT9 ve UT10 tablet formülasyonlarına ait ticari tabletle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri



Şekil 4.68. UT11 ve UT12 tablet formülasyonlarına ait ticari tabletle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri

Uzatılmış salım yapan tüm üç boyutlu tablet formülasyonlarına ait ticari tabletle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili Şekil 4.69'da gösterilmiştir.



Şekil 4.69. Uzatılmış salım yapan tüm üç boyutlu tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili

4.3.5. Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesi ve bu formülasyonun farklı dozlarının hazırlanmasına ait bulgular

Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesinde DDSolver programı kullanılmış olup her bir tablet formülasyonunun ticari tablet formülasyonu ile in vitro çözünme hızı profili karşılaştırılmıştır. Bu kapsamda her bir formülasyon için f1 (fark) ve f2 (benzerlik) faktörleri hesaplanmıştır. f1 ve f2 faktörlerinin hesaplanmasında referans tablet formülasyonu (ticari tablet) ve test tablet formülasyonuna ait 12 zaman noktasındaki (0,5.; 1.; 1,5.; 2.; 3.; 4.; 5.; 6.; 8.; 10., 12. ve 24. saatler) in vitro salım verileri kullanılmıştır. Karşılaştırma en yüksek dozdaki (4,5 mg) tabletler için yapılmıştır. Elde edilen bulgular Çizelge 4.23'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.23. Uzatılmış salım yapan üç boyutlu tablet formülasyonlarına ait f1 ve f2 bulguları

Tablet formülasyon kodu	*f1 (fark) faktörü*	*f2 (benzerlik) faktörü*
UT1	75	22
UT2	49	31
UT3	67	24
UT4	62	26
UT5	45	33
UT6	16	52
UT7	17	53
UT8*	6	75
UT9	24	46
UT10	24	44
UT11	13	59
UT12	6	68

Referans olarak 4,5 mg pramipeksol içeren ticari tablet alınmıştır. En yüksek f2 ve en düşük f1 değerine sahip UT8, optimum formülasyon olarak seçilmiştir (*).

Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun farklı dozlarının hazırlanmasına ait bulgular

Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun farklı dozlarının hazırlanması Bölüm 3.4.5'te anlatıldığı gibi yapıldı. Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunda doz ayarlanması aşamasına geçmeden önce pramipeksol etkin maddesinin piyasada bulunan tüm dozlardaki uzatılmış salım yapan tabletlerinin (piyasada 0,375; 0,75; 1,5; 3; ve 4,5 mg'lık uzatılmış salım yapan tabletleri bulunmaktadır) in vitro çözünme hızı profilleri çıkarıldı. Elde edilen profiller daha sonra uzatılmış salım yapan optimum 3D tablet formülasyonunundan (UT8) elde edilen profillerle karşılaştırıldı.

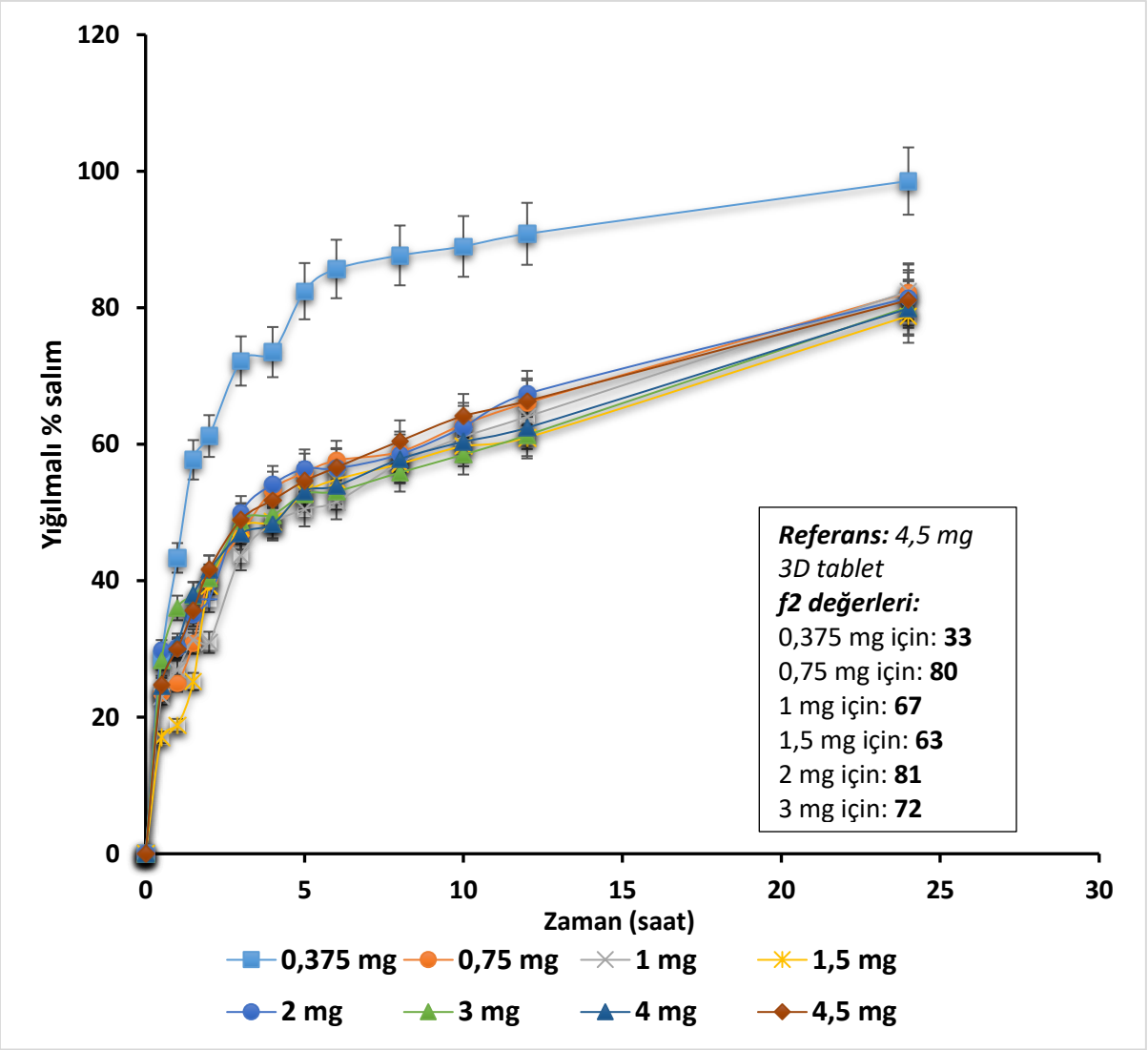
Uzatılmış salım yapan optimum tablet, *UT8*, pramipeksolün piyasadaki tüm uzatılmış salım yapan tablet dozlarıyla (0,375; 0,75; 1,5; 3; ve 4,5 mg) ve piyasada bulunmayan dozlarıyla (1, 2 ve 4 mg) hazırlanmış olup tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinin karakterizasyonuna ait bulgular Çizelge 4.24'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.24. Pramipeksolün farklı dozlarıyla hazırlanan uzatılmış salım yapan tablet formülasyonları ve bu formülasyonların karakterizasyon çalışmalarından elde edilen bulgular

Tablet formülasyon numarası	Tablet dozu (mg)	Tablet ağırlığı (mg, n=6, ORT ±SS; *BS*)	Tablet çapı (mm, n=6, ORT ±SS; *BS*)	Tablet kalınlığı (mm, n=6 ORT ±SS; *BS*)
UTA	0,375	95,1±1; *1,05*	8,25±0,08; *0,969*	2,02±0,01; *0,495*
UTB	0,75	102±1; *0,980*	8,60±0,17; *1,98*	2,03±0,04; *1,97*
UTC*	1	105±6; *5,71*	8,91±0,09; *1,01*	2,1±0,0; *0*
UTD	1,5	122±2; *1,64*	9,03±0,04; *0,443*	2,07±0,09; *4,35*
UTE*	2	124±1; *0,806*	9,13±0,04; *0,438*	2,01±0,01; *0,498*
UTF	3	129±3; *2,33*	9,30±0,14; *1,51*	2,05±0,04; *1,95*
UTG*	4	141±1; *0,709*	9,65±0,07; *0,725*	2,01±0,03; *1,49*
UTH	4,5	150±7; *4,67*	9,81±0,13; *1,33*	2,00±0,04; *2,00*

*Piyasada dozu bulunmayan ancak çalışmamızda üç boyutlu tabletleri hazırlanan dozlar tabloda * ile işaretlenmiştir.*

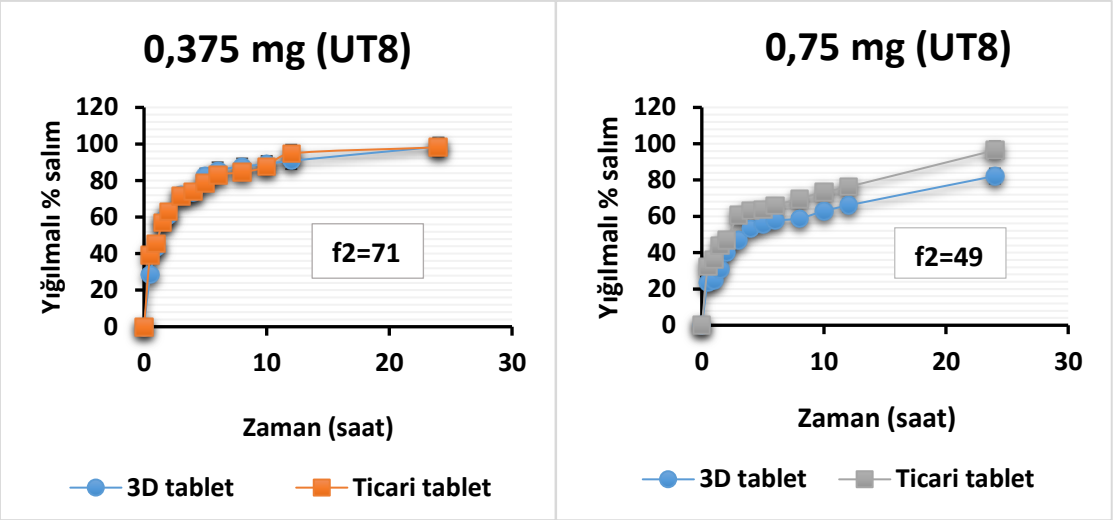
Pramipeksolün farklı dozlarıyla hazırlanan uzatılmış salım yapan tabletlere ait in vitro çözünme hızı profilleri karşılaştırmalı olarak Şekil 4.70'te gösterilmiştir. Bu profillerin en yüksek ticari tablet dozu olan 4,5 mg etkin madde içeren tabletlerin in vitro çözünme hızı profiliyle benzerliklerinin karşılaştırılması için f2 (benzerlik) faktörleri hesaplanmıştır.



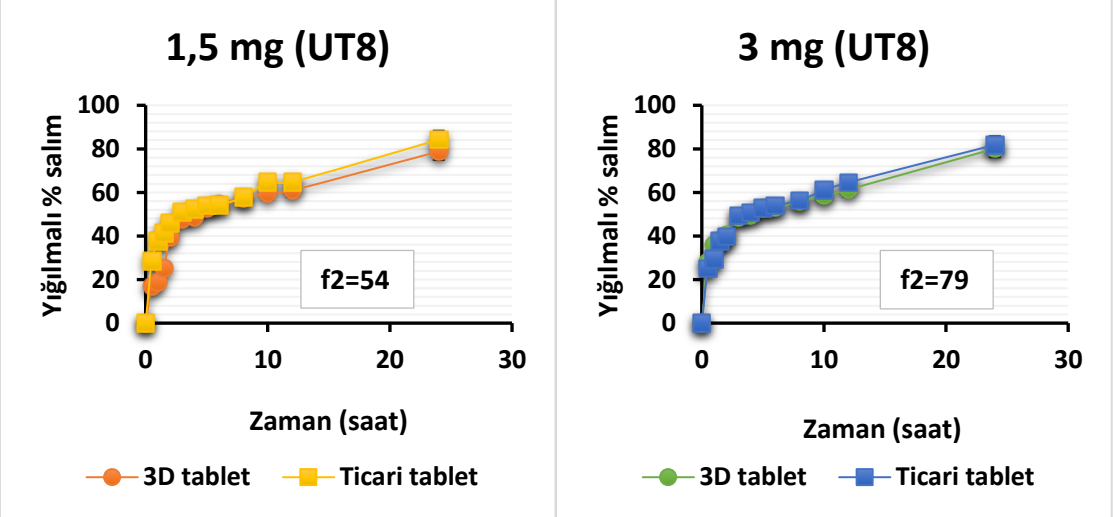
Şekil 4.70. Pramipeksolün uzatılmış salım yapan farklı tablet dozlarını içeren 3D tabletlere (UT8) ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı grafiği

•Hesaplanan f2 değerlerinden sadece 0,375 mg'lık tabletin f2 değeri 50'nin altında bulunmuştur. 0,375 mg'lık tablet hariç tüm dozlar için elde edilen in vitro çözünme hızı profilleri benzerdir.

Her bir doz için elde edilen in vitro çözünme hızı profili aynı dozdaki ticari tablete ait in vitro çözünme hızı profilleriyle karşılaştırılmıştır. Elde edilen karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri Şekil 4.71 ve Şekil 4.72'de gösterilmiştir. Her bir doz için f2 (benzerlik) faktörleri hesaplanarak profillerin benzerlikleri karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.71. 0,375 ve 0,75 mg dozdaki 3D tabletlerin aynı dozdaki ticari tabletlerle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri



Şekil 4.72. 1,5 ve 3 mg dozdaki 3D tabletlerin aynı dozdaki ticari tabletlerle karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri

4.3.6. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun salım kinetik modelinin tayin edilmesine ait bulgular

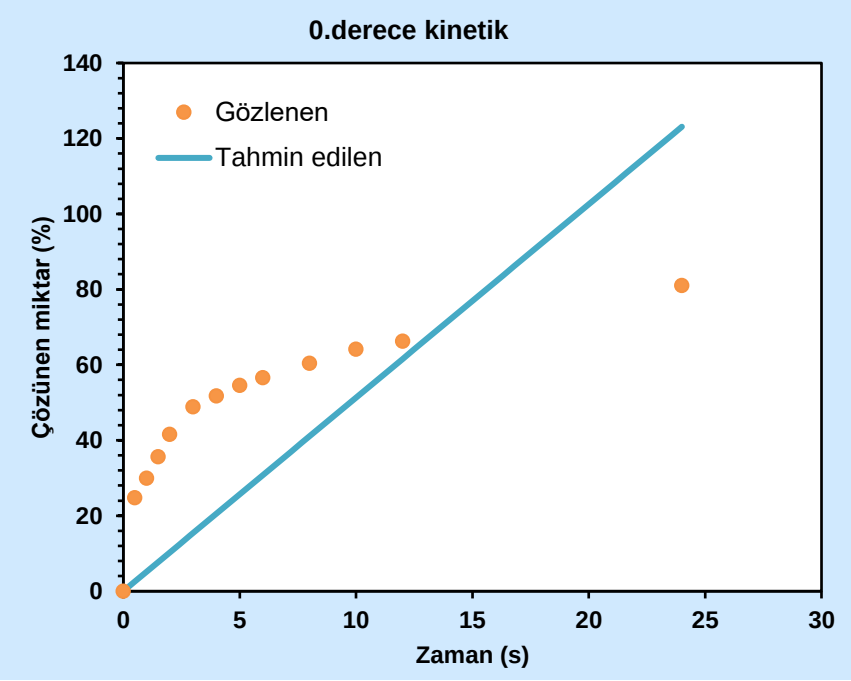
Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun (UT8) salım profilinin kinetik modellemesi Bölüm 3.4.6'da anlatıldığı gibi yapıldı. Kinetik modelleme yapılırken gerekli parametreler her bir zaman aralığındaki yığılmalı % ilaç salımı verilerinden yararlanılarak hesaplandı. Elde edilen bulgular Çizelge 4.25'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.25. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun salım kinetiğinin modellenmesi için hesaplanan parametreler

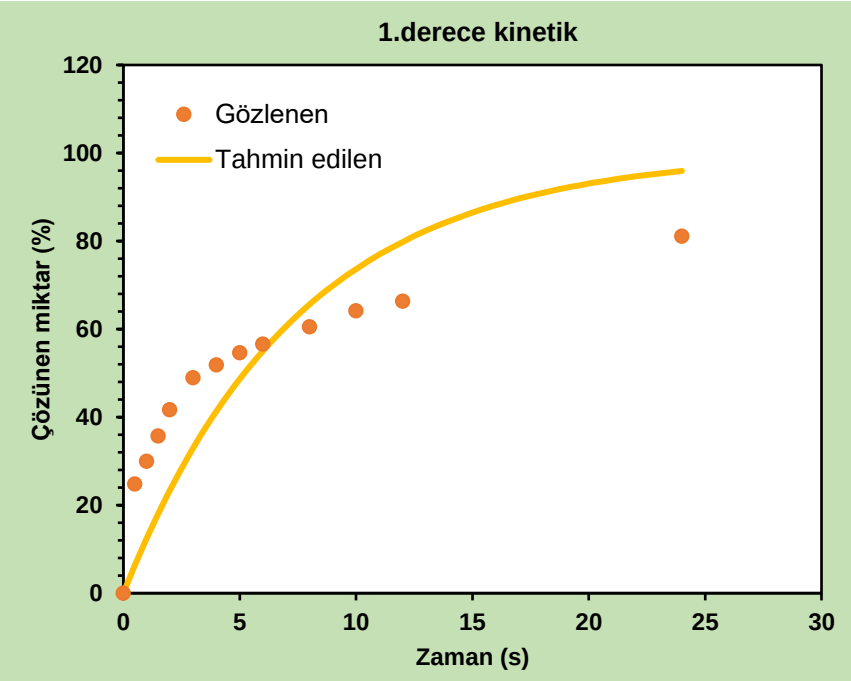
Matematiksel model adı	Parametreler				
	R^2	R^2_{adj}	*AIC*	*MSC*	*Modele özgü katsayı*
0.Derece	-0,653	-0,653	120,1	-1,203	K_0=5,129
1.Derece	0,587	0,587	102,1	0,184	K_1=0,133
Higuchi	0,760	0,760	94,9	0,73	K_{HG}=20,78
Korsmeyer-Peppas	0,988	0,987	58,03	3,57	K_{KP}=32,05 n=0,308
Hixson-Crowell	0,432	0,432	106,2	-0,135	K_{HC}=0,036
Weibull	0,994	0,993	102,1	0,184	a=2,373 b=0,402

R^2: Korelasyon katsayısı, R^2_{adj}: Düzeltilmiş korelasyon katsayısı, AIC: Akaike bilgi kriteri, MSC: Model seçme kriteri

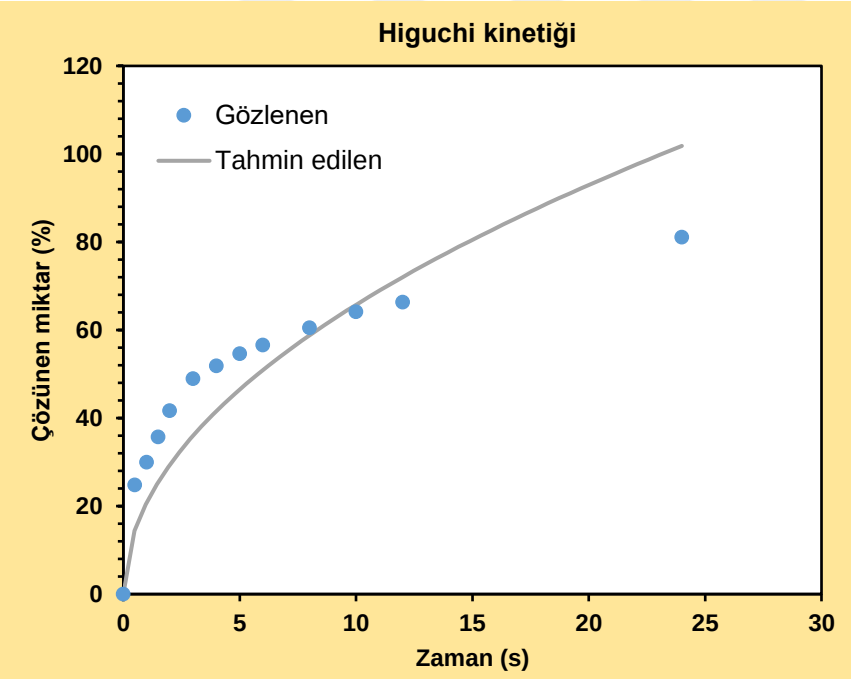
Kinetik modellere göre elde edilen matematiksel model eşleşme grafikleri ise Şekil 4.73 ile Şekil 4.78 arasında gösterilmiştir.



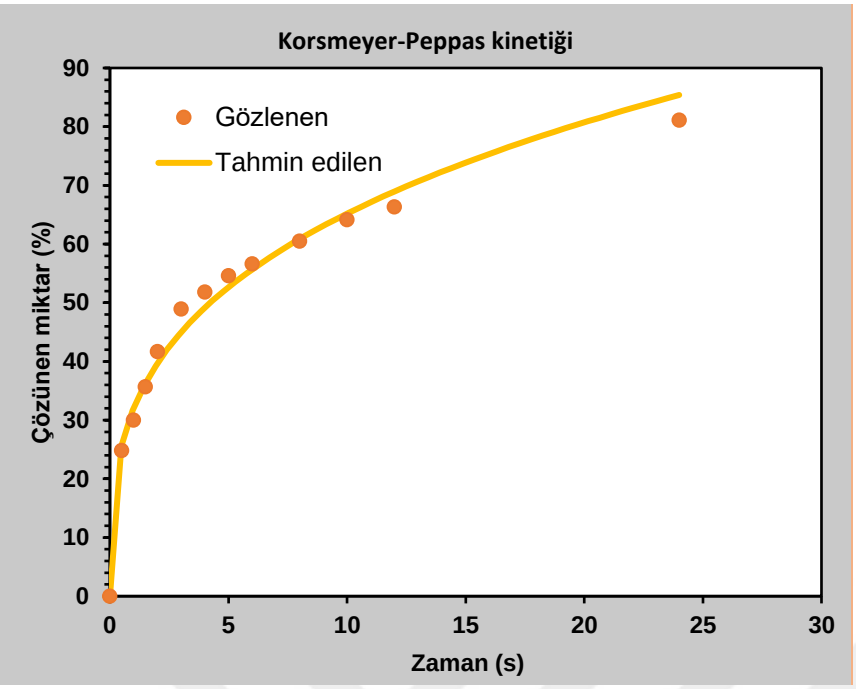
Şekil 4.73. UT8 tablet formülasyonunun 0. derece salım kinetik modeliyle eşleştirilmesi



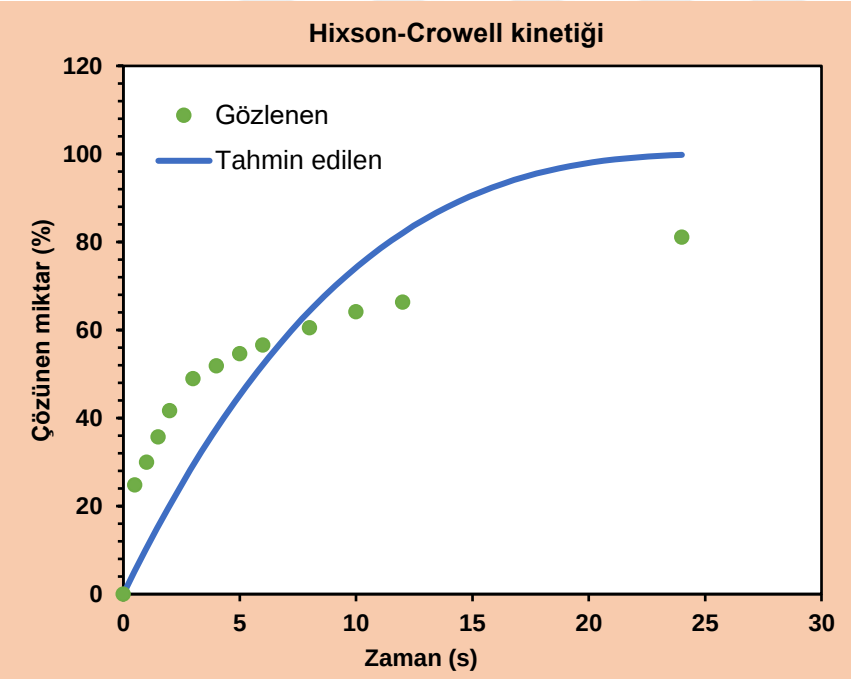
Şekil 4.74. UT8 tablet formülasyonunun 1. derece salım kinetik modeliyle eşleştirilmesi



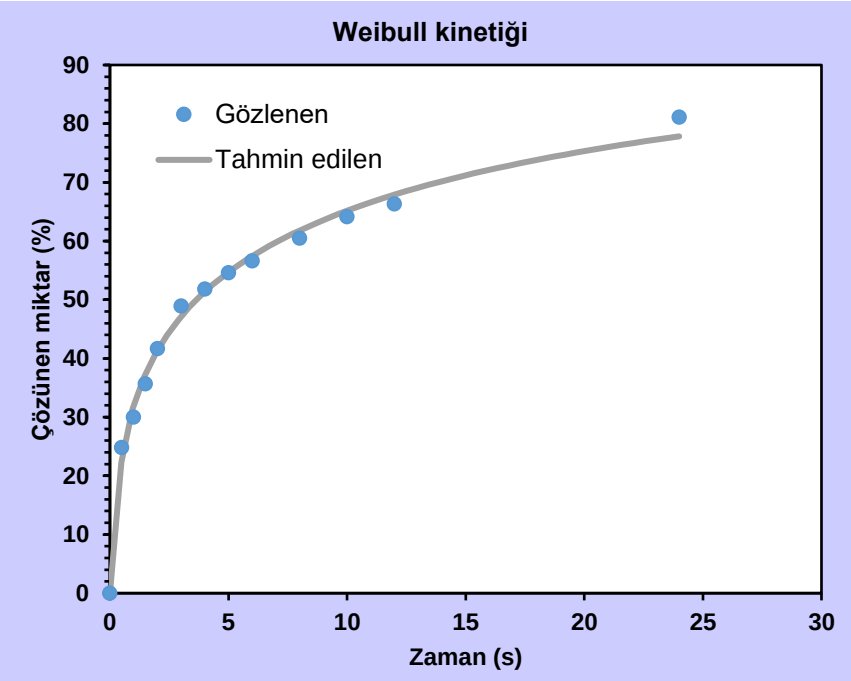
Şekil 4.75. UT8 tablet formülasyonunun Higuchi salım kinetik modeliyle eşleştirilmesi



Şekil 4.76. UT8 tablet formülasyonunun Korsmeyer-Peppas salım kinetik modeliyle eşleştirilmesi



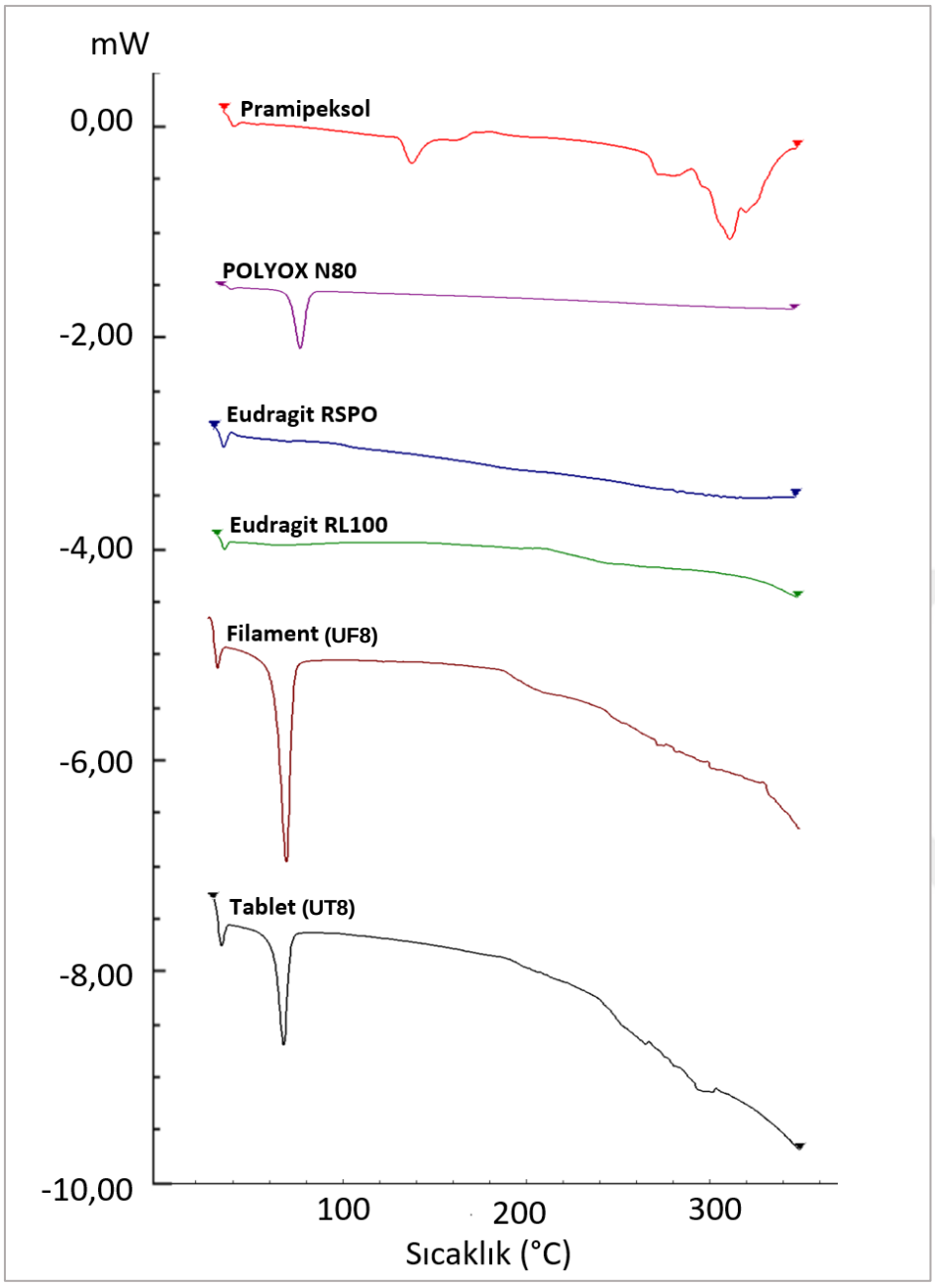
Şekil 4.77. UT8 tablet formülasyonunun Hixson-Crowell salım kinetik modeliyle eşleştirilmesi



Şekil 4.78. UT8 tablet formülasyonunun Weibull salım kinetik modeliyle eşleştirilmesi

4.3.7. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun DSC analizine ait bulgular

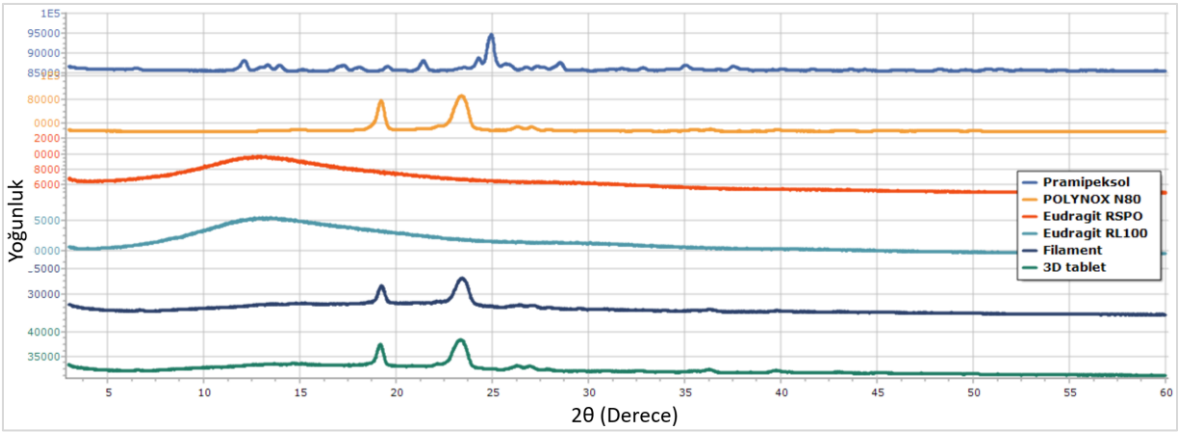
Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunun DSC analizi Bölüm 3.4.7'de anlatıldığı gibi yapılmış olup elde filament ve tablete ait karşılaştırmalı DSC termogramı Şekil 4.79'da gösterilmiştir.



Şekil 4.79. Uzatılmış salım yapan optimum filament (UF8) ve tablet formülasyonuna (UT8) ait karşılaştırmalı DSC termogramı

4.3.8. Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunun XRD analizine ait bulgular

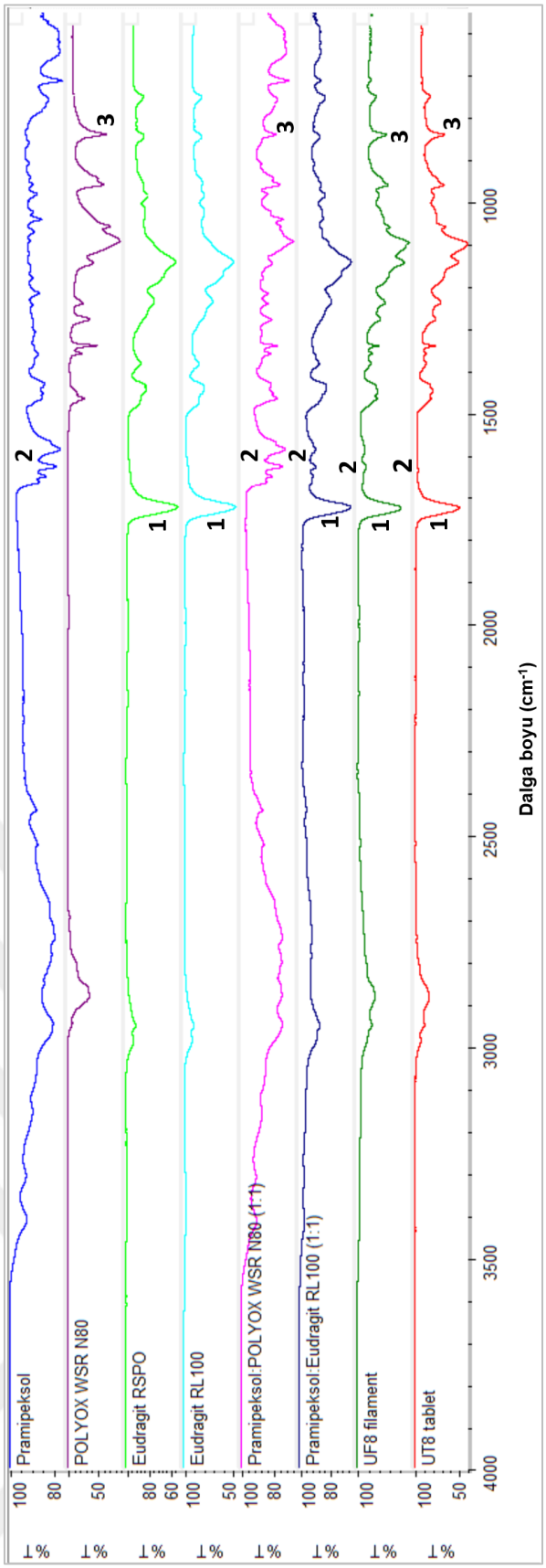
Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonu (UT8) ve bu tabletin hazırlandığı filamentte (UF8) yapılan XRD analizi Bölüm 3.4.8'de anlatıldığı gibi yapılmış olup bulguları Şekil 4.80'de gösterilmiştir.



Şekil 4.80. UT8 tablet ve UF8 filamente ait karşılaştırmalı XRD difraktogramı

4.3.9. Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizlerinin yapılmasına ait bulgular

Optimum tablet formülasyonu (UT8) ve bu tabletin hazırlandığı filamentte (UF8) FTIR analizi Bölüm 3.4.9'da anlatıldığı gibi yapılmış olup bulguları Şekil 4.81'de gösterilmiştir. Şekil üzerinde numaralandırılan pikler pramipeksol ve polimerlerin kendilerine spesifik piklerdir (ortak olmayan pikler). Diğer absorbsiyon pikleri hem polimerlere hem de pramipeksole ait spektrumlarda görülmektedir.



1: 1723 cm^{-1}'de görülen Eudragit EPO polimerinin karboksilik asit grubuna ait C=O piki

2: 1600 cm^{-1}'de görülen pramipeksolün amin grubuna ait N-H piki

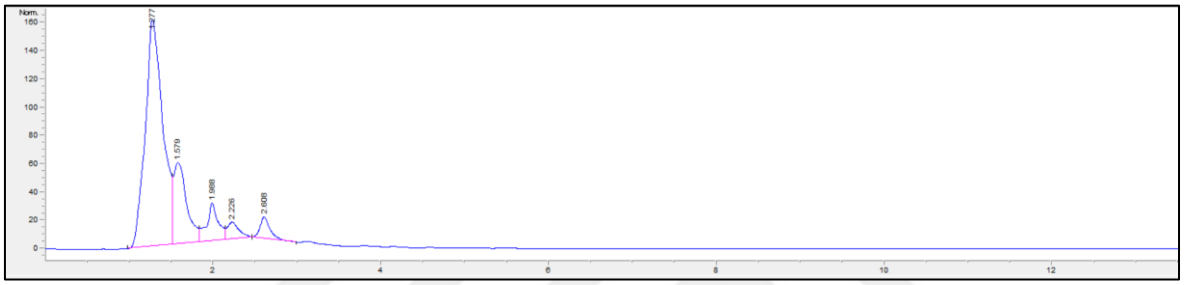
3: 800-900 cm^{-1} arasında görülen POLYOX N80 polimerinin alken fonksiyonel grubuna ait C=C piki

Şekil 4.81. Pramipeksol, polimerler, pramipeksol ile polimerlerin 1:1 oranındaki fiziksel karışımları, UF8 filament ve UT8 tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı FT-IR spektrumları

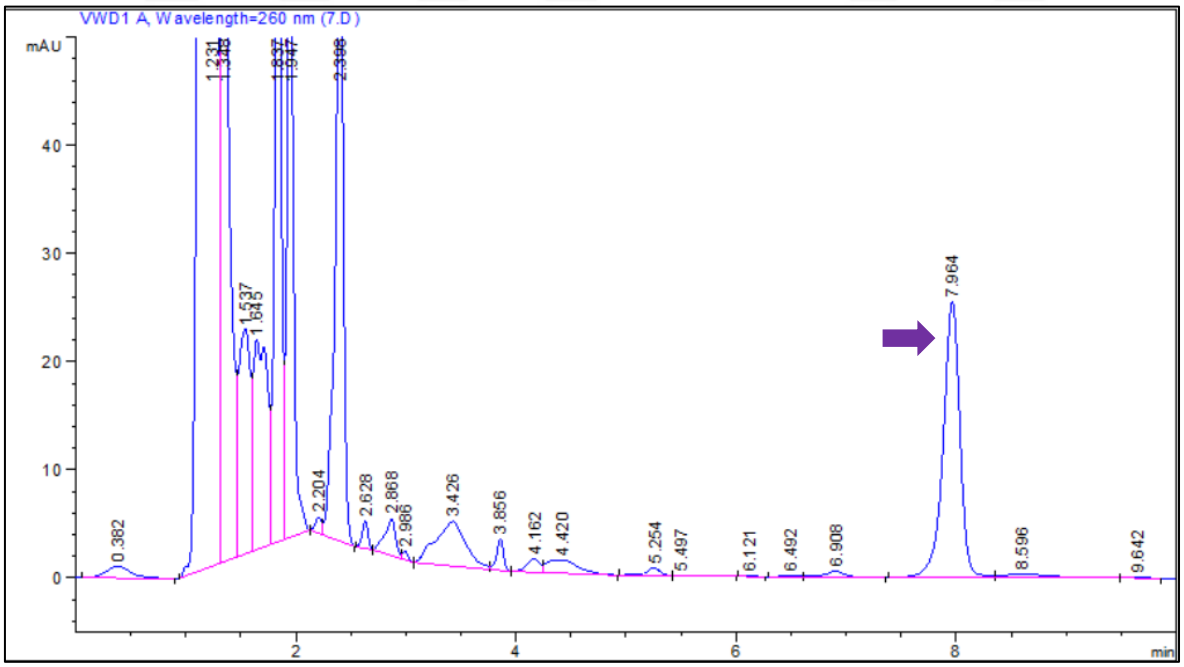
4.4. İn Vivo Çalışmalara Ait Bulgular

4.4.1. Plazmada pramipeksol miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonuna ait bulgular

Plazmada pramipeksol miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonu Bölüm 3.5.3'te anlatıldığı gibi yapıldı. Pramipeksol içermeyen plazma örneğinin ve pramipeksol içeren plazma örneğinin HPLC'ye enjekte edilmesi sonucu elde edilen analiz sonuçları Şekil 4.82 ve Şekil 4.83'te gösterilmiştir.



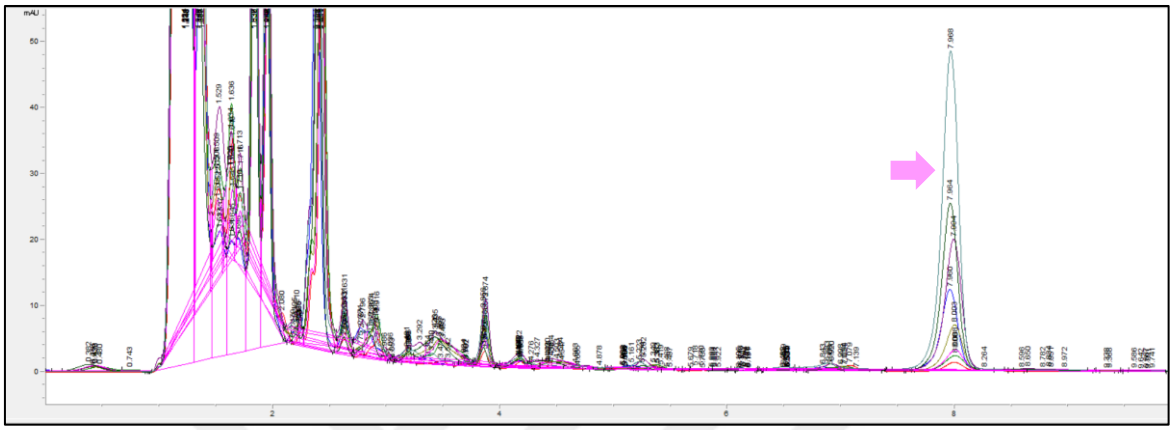
Şekil 4.82. Pramipeksol içermeyen plazmanın HPLC analiz sonucu



Şekil 4.83. Plazmada pramipeksol piki (2 µg/mL)

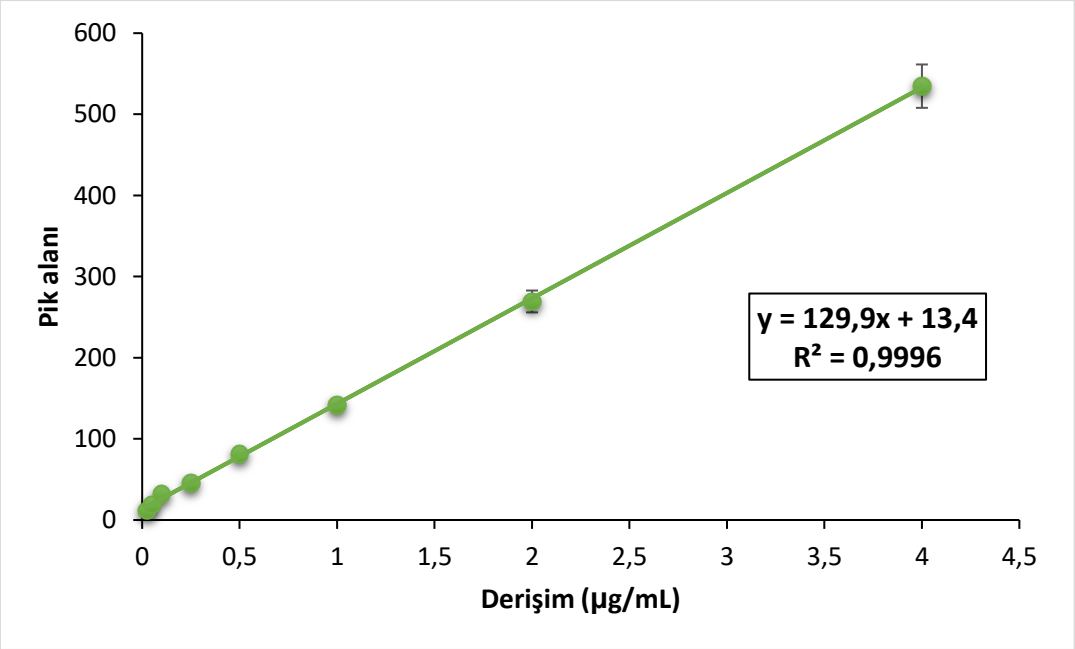
Doğrusallık

Yöntemin doğrusallığının tayini 0,025-4 µg/mL derişim aralığında yapıldı. Bu aralıktaki tüm derişimlere ait HPLC pikleri Şekil 4.84'te gösterilmiştir.



Şekil 4.84. Kalibrasyon aralığındaki tüm derişimlere ait HPLC pikleri

Yöntemin doğrusallığının değerlendirilmesinde kalibrasyon aralığında her bir derişime karşılık ölçülen pik alanları grafiğe geçirildi ve en küçük kareler yöntemi ile elde edilen standart doğru ve bu doğruya ait doğru denklemi ile yöntemin doğrusallığı kanıtlandı. Elde edilen kalibrasyon grafiği Şekil 4.85'te gösterilmiştir.



Şekil 4.85. Pramipeksolün plazmada HPLC yöntemiyle elde edilen kalibrasyon grafiği

Doğruluk ve geri elde

Yöntemin validasyonunda elde edilen doğruluk ve geri elde bulguları Çizelge 4.26'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.26. Pramipeksolün plazmadaki geri elde sonuçları

Plazmadaki pramipeksol %'si	Derişim (µg/mL)	Hesapla bulunan derişim ORT±SS (µg/mL)	% geri elde (ort±SS)	BS
%50	0,25	0,255±0,020	102±8	*7,84*
%100	0,5	0,524±0,078	101±10	*9,90*
%150	0,75	0,762±0,006	102±1	*0,980*

Kesinlik

Deney içi kesinlik

Pramipeksolün plazmadaki 0,25 µg/mL çözeltisi için elde edilen deney içi kesinlik bulguları Çizelge 4.27'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.27. Pramipeksolün plazmada miktar tayini için kullanılan HPLC yönteminin deney içi kesinlik bulguları

Örnek No.	Plazmada pramipeksol derişimi (µg/mL)	Hesapla bulunan derişim (ng/mL)
1	0,25	0,253
2	0,25	0,255
3	0,25	0,244
4	0,25	0,255
5	0,25	0,257
6	0,25	0,257
7	0,25	0,266
8	0,25	0,249
9	0,25	0,234
10	0,25	0,241
Ortalama		*0,251*
Standart sapma		*0,009*
Bağıl sapma		*3,69*

Deneyler arası kesinlik

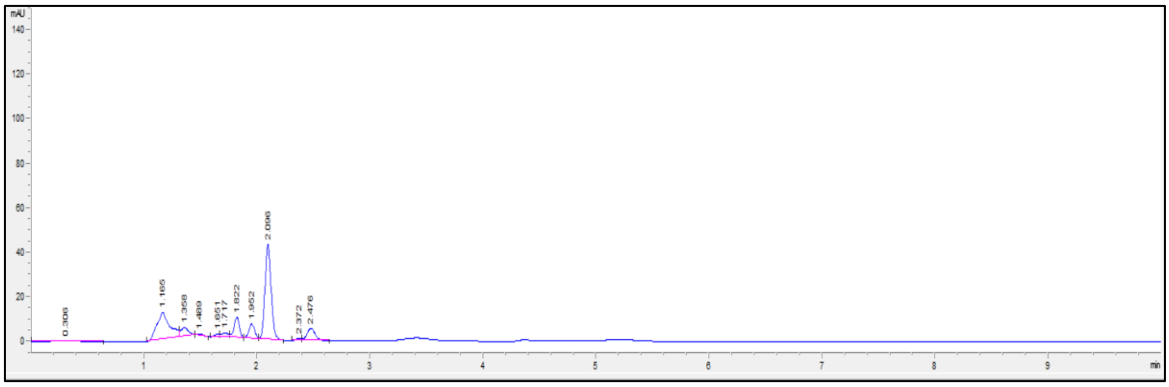
Elde edilen deneyler arası kesinlik bulguları Çizelge 4.28'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.28. Pramipeksolün plazmada miktar tayini için kullanılan HPLC yönteminin deneyler arası kesinlik bulguları (n=3)

Derişim (µg/mL)	1.gün ölçülen miktar	2.gün ölçülen miktar	3.gün ölçülen miktar	ORT	SS	BS
0,05	0,046	0,051	0,043	0,047	0,004	*8,47*
0,25	0,234	0,241	0,257	0,244	0,011	*4,69*
1	0,952	1,093	0,926	0,990	0,090	*9,09*
4	3,760	4,182	4,098	4,013	0,223	*5,56*

Özgünlük ve seçicilik

Pramipeksolün plazmadaki miktar tayininde kullanılan HPLC yönteminin özgünlük ve seçicilik değerlendirmesi Bölüm 3.5.3'te anlatıldığı gibi yapıldı. Optimum formülasyonda yer alan polimerlerin çözeltisini içeren plazma örneğinin HPLC'ye enjekte edilmesinden elde edilen analiz sonucu Şekil 4.86'da gösterilmiştir.



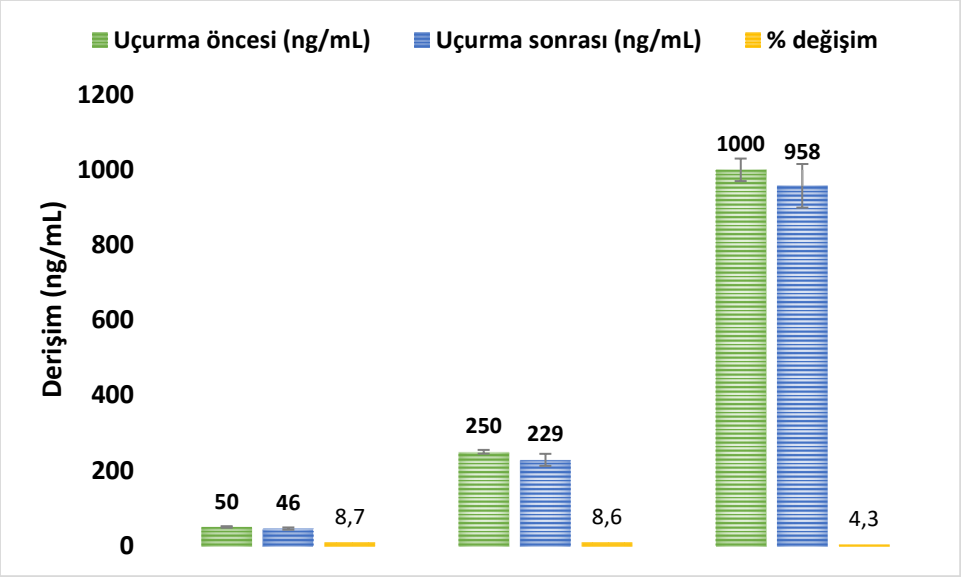
Şekil 4.86. Kullanılan HPLC yönteminin plazmadaki seçiciliği

Duyarlılık ve saptama sınırı

Kullanılan HPLC analiz yönteminin duyarlılık ve saptama sınırının hesaplanması Bölüm 3.5.3'te anlatıldığı gibi yapıldı. Yöntemin duyarlılığı *0,008 µg/mL* ve saptama sınırı ise *0,023 µg/mL* olarak hesaplandı.

Stabilite

Yöntemde numune hazırlama işleminde kullanılan etüvde solvan uçurma işleminin pramipeksolün stabilitesine etkisinin bulguları Şekil 4.87'de gösterilmiştir.

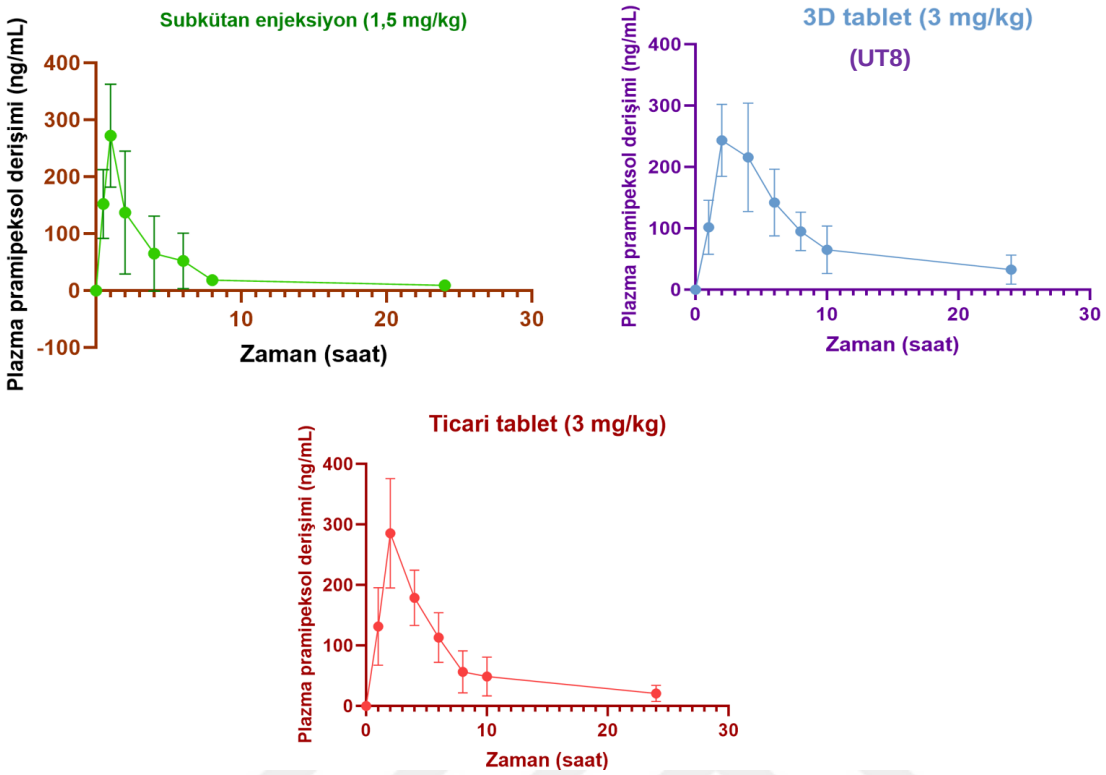


Şekil 4.87. HPLC örneklerinin stabilite bulguları

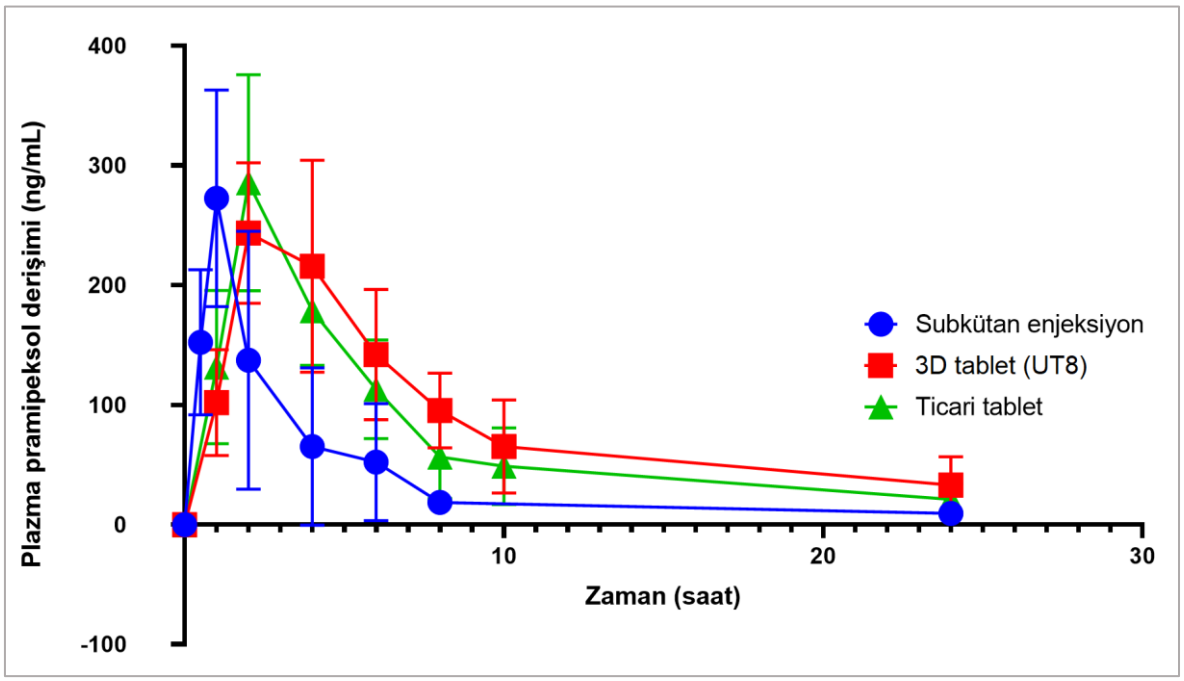
• Örnek hazırlama öncesi ve sonrasında numunelerdeki pramipeksol miktarları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.4.2. İn vivo deneylere ait bulgular

İn vivo çalışmalar Bölüm 3.5.1 ve 3.5.2'de anlatıldığı gibi yapıldı. İn vivo çalışmalarda subkütan enjeksiyon çözelti, 3 boyutlu baskılamayla elde edilen uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonu ve ticari tablet formülasyonunun sıçanlara uygulanmasından sonra elde edilen 24 saatlik plazma profilleri ve bunların karşılaştırmalı profili sırasıyla Şekil 4.88 ile Şekil 4.89'da gösterilmiştir.

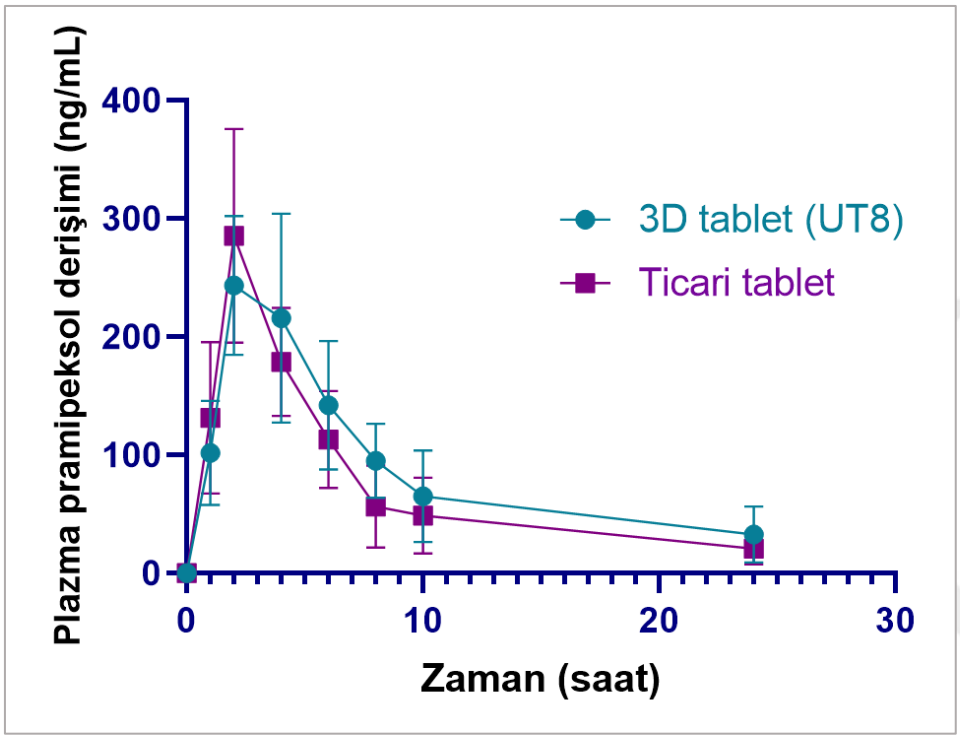


Şekil 4.88. Subkütan enjeksiyon çözeltisi (1,5 mg/kg), 3D tablet formülasyonu (3 mg/kg) ve ticari tablet formülasyonuna (3 mg/kg) ait plazma profilleri (n=6, ng/mL, ORT±SS)



Şekil 4.89. Subkütan enjeksiyon çözeltisi (1,5 mg/kg), 3D tablet formülasyonu (3 mg/kg) ve ticari tablet formülasyonuna (3 mg/kg) ait karşılaştırmalı plazma profilleri (n=6, ng/mL, ort±SS)

Çalışmamızda hazırlanan optimum 3 boyutlu tablet formülasyonu (UT8) ile ticari tablet formülasyonunun plazma profillerini karşılaştırabilmek için ikisine ait karşılaştırmalı plazma pramipeksol derişimi-zaman grafiği Şekil 4.90'da gösterilmiştir.



Şekil 4.90. 3D tablet formülasyonu (3 mg/kg) ve ticari tablet formülasyonuna (3 mg/kg) ait karşılaştırmalı plazma profilleri (n=6, ng/mL, ORT±SS)

4.4.3. Farmakokinetik parametrelerin hesaplanmasına ait bulgular

İn vivo plazma verilerinden yararlanılarak subkütan enjeksiyon çözelti, 3 boyutlu tablet formülasyonu ve ticari tablet formülasyonuna ait farmakokinetik parametreler Bölüm 3.5.4'te anlatıldığı gibi hesaplandı. Elde edilen bulgular Çizelge 4.29'da özetlenmiştir.

Çizelge 4.29. Sıçanlara in vivo uygulanan formülasyonlara ait farmakokinetik bulgular (n=6, ORT±SS)

Farmakokinetik parametre	Subkütan enjeksiyon çözelti (1,5 mg/kg pramipeksol)	3 boyutlu tablet formülasyonu (3 mg/kg pramipeksol)	Ticari tablet formülasyonu (3 mg/kg pramipeksol)
$t_{1/2}$ *(saat)*	8,2±2,5	8,2±1,9	9,9±4,9
t_{maks} *(saat)*	1±0	2,3±0,8	2±0
C_{maks} *(ng/mL)*	273±91	250±63	286±90
AUC_{0-24} *(ng/mL*saat)*	963±395	1930±891	1794±522
$AUC_{0-\infty}$ *(ng/mL*saat)*	1083±358	2312±1284	2251±598
MRT (saat)	9,2±3,8	10,8±4,1	12,1±4,7
Cl (L/saat/kg)	0,39±0,22	0,41±0,35	0,16±0,01
K_{el} *(saat^{-1})*	0,100±0,058	0,083±0,035	0,072±0,042
Vd (L)	4,4±3,3	4,9±3,9	4,5±1,4

• 3D tablet formülasyonunun $t_{1/2}$, t_{maks}, C_{maks}, AUC_{0-24}, $AUC_{0-\infty}$, MRT ve Cl, K_{el} ve Vd bulguları ticari tabletin bulgularıyla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

• 3D tablet ve ticari tabletin Vd değerleri subkütan enjeksiyon çözeltinin Vd değeri ile karşılaştırıldığında da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.4.4. Ticari tablet ile üç boyutlu tablet formülasyonunun (UT8) biyoeşdeğerliklerinin tayinine ait bulgular

Ticari ve 3 boyutlu tabletin (UT8) biyoeşdeğerlik değerlendirilmesi hem C_{maks} hem de AUC_{0-24} değerleri üzerinden güven aralığı yöntemi ile yapılmıştır. Biyoeşdeğerlik, C_{maks} değerleri üzerinden yapılan hesaba göre *%52,5-122,5* arasında bulunmuştur. AUC_{0-24} değerleri üzerinden yapılan hesaba göre ise *%55,3-159,9* arasında bulunmuştur. Ticari tablet ve 3D tabletin subkütan enjeksiyon çözeltiye göre bağıl biyoyararlanımları AUC_{0-24} değerlerinin ortalamaları üzerinden hesaplandığında sırasıyla *%93,14* ve *%100,21* olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Tez kapsamında sıcak eriyik ekstrüksiyon (SEE) ve eriyik birikim modelleme (EBM) tekniklerinin kombinasyonu olan bir üç boyutlu baskılama yöntemiyle hem hızlı hem de uzatılmış salım yapan tablet formülasyonları geliştirilmiştir. Hızlı salım yapan tabletlerin salım profilleri tabletler üzerinde çeşitli fiziksel değişiklikler yapılarak optimize edilmiştir. Uzatılmış salım yapan tabletler arasından ise salım profili piyasadaki uzatılmış salım yapan ticari tablet profilinin salım profiline en yüksek benzerlik gösteren formülasyon optimum formülasyon olarak belirlenmiştir. Optimum formülasyonların geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmakla beraber tüm formülasyonların karakterizasyonları yapılmıştır. Optimum formülasyonların farklı dozları hazırlanarak hem piyasada ticari ürünü bulunan hem de bulunmayan pramipeksol dozlarıyla hızlı ve uzatılmış salım yapan üç boyutlu (3D) tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonuyla birlikte aynı dozdaki ticari tablet formülasyonu sıçanlara uygulanmış ve yapılan in vivo deneyler sonucunda bu formülasyonlara ait plazma profilleri elde edilmiş, sonrasında da farmakokinetik parametreler hesaplanmıştır. Elde edilen profiller ve farmakokinetik parametreler karşılaştırılmıştır. Böylelikle tez çalışmamızda EBM-3D baskılama yönteminin ‘kişiye özgü tedavi’ amacına ulaşılmış ve konvansiyonel yöntemlerle üretilen piyasa ürününe benzer 3D tablet formülasyonları geliştirilmiştir.

5.1. Etkin Madde ve Polimerlerin Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulguların Değerlendirilmesi

5.1.1. Etkin maddenin partikül büyüklüğünün analizinden elde edilen bulguların değerlendirilmesi

Partikül büyüklüğü ve dağılımı elde edilecek formülasyonların karakteristik özelliklerini, stabilitesini ve biyoyararlanımını etkilemektedir. Dolayısıyla önformülasyon çalışmalarında toz etkin maddenin partikül büyüklüğünün analizi önemlidir. Pramipeksol monohidrat dihidrat (PPD) etkin maddesinin partikül büyüklüğü lazer ışık kırınımı cihazıyla ölçülmüştür. Partiküllerin %50’si 25,28±0,41 µm’nin altındadır (Bkz. Şekil 4.1). Bu değer toz kütlesinin ortalama partikül

boyutunun 25 µm civarında olduğunu göstermektedir. Etkin maddenin partikül büyüklüğü dağılım aralığının dar olması tozların homojen karıştırılması açısından önemlidir.

5.1.2. Pramipeksolün miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonundan elde edilen bulguların değerlendirilmesi

Bir çalışmada kullanılan analiz yönteminin doğru ve kesin bir şekilde her seferinde beklenen sonucu verdiğini göstermek ve kullanım amacına uygunluğunu kanıtlamak için o yöntemin mutlaka valide edilmesi gerekir. Dolayısıyla in vitro analizlerde kullandığımız yöntem valide edilmiştir.

Çalışmamızda etkin madde olarak kullanılan pramipeksolün pH 1,2 ve pH 6,8 tamponları içerisindeki çözeltileri UV-Vis spektrofotometrede taranmış ve maksimum absorbans verdiği dalga boyları (λmax) bu iki ortam için sırasıyla 265 nm (Bkz. Şekil 4.2) ve 260 nm (Bkz. Şekil 4.3) olarak saptanmıştır. Pramipexolün UV-Vis bölgedeki maksimum absorbans dalga boyları literatürde 260-265 nm arasında değişmektedir (Lavudu, Rani, Sekaran, Kumar ve Ramesh, 2012; Rakesh ve diğerleri, 2015). Dolayısıyla etkin maddenin hem pH 1,2 tampon çözeltide hem de pH 6,8 tampon çözeltide saptanan maksimum absorbans dalga boyları bu sınırlar içerisinde yer almaktadır.

Kullanılan analiz yöntemi hem pH 1,2 (Bkz. Şekil 4.4) hem de pH 6,8 tampon çözeltide (Bkz. Şekil 4.5) doğrusallık yönünden değerlendirildi. Her iki ortamda da elde edilen kalibrasyon doğrularının R^2 değerleri 1'e yakın bulunduğundan analitik yöntemin doğrusallığı kanıtlanmış oldu.

Bir analiz yönteminin kesinliği o yöntem ile yapılan tekrarlı ölçümler sonrası elde edilen sonuçların birbirine yakın olduğunu gösterir. Çalışmamızda kullanılan analiz yönteminin deney içi ve deneyler arası kesinliği literatüre uygun olarak değerlendirilmiş ve değerlendirme sırasında ölçüm sonuçlarının bağıl sapma (BS) değerleri göz önünde bulundurulmuştur. Hesaplanan (BS) değerlerinin hem pH 1,2 hem de pH 6,8 tampon çözelti için %2'nin altında bulunması kullanılan analiz

yönteminin deney içi ve deneyler arası tekrarlanabilirliğini göstermiştir (Bkz. Çizelge 4.1-4.4) (Merey, El-Mosallamy, Hassan ve El-Zeany, 2016; Patel ve diğerleri, 2019).

Bir analiz yönteminin doğruluğu o yöntemle elde edilen sonuçların gerçeğe yakınlığını gösterir ve % geri elde ile gösterilir. Çalışmamızda elde edilen % geri elde bulgularının BS değerlerinin %2'den küçük olması yöntemin doğruluğunu göstermektedir (Bkz. Çizelge 4.5 ve 4.6). Özgünlük ve seçicilik ise kullanılan analiz yönteminin sadece amaçlanan maddeyi saptayabilme yeteneğidir. Formülasyonlarda yer alan polimerlerin absorbans spektrumları alındığında pramipeksolün maksimum absorbans gösterdiği dalga boyunda herhangi bir absorbsiyon piki vermedikleri görülmüştür (Bkz. Şekil 4.6 ve 4.7). Bu durum kullanılan analiz yönteminin pramipeksole seçici olduğunu göstermiştir. Yöntemin duyarlılık (LOD) ve saptama sınırı (LOQ) değerleri her iki tampon çözelti için de gösterilmiştir (Bkz. Çizelge 4.7). Yöntem validasyonunda çalışılan kalibrasyon ölçüm aralığının (0,5-6 µg/mL arası) en düşük derişim noktası her iki değerin de üzerindedir (LOD/LOQ pH 1,2 ve 6,8 için sırasıyla 0,107/0,325 ve 0,087/0,263). Kalibrasyon örneklerindeki madde miktarının 1. gün ölçülen sonuçlarıyla 2. gün ölçülen sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığından ($p>0,05$) örnekler 24 saat boyunca stabilitesini korumuştur (Bkz. Şekil 4.8 ve 4.9). Tüm bu sonuçlar kullanılan analiz yönteminin başarıyla valide edildiğini göstermektedir.

5.1.3. Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) analizlerine ait bulguların değerlendirilmesi

Diferansiyel taramalı kalorimetre analizleri etkin madde ile polimer arasında geçimsizlik olup olmadığının saptanması ve etkin madde ile polimerlerin termal özelliklerinin tayin edilmesi amacıyla yapılır. DSC analizleri ile amorf yapıların camsı geçiş sıcaklığının, kristal yapılı maddelerin ise erime noktasının saptanması da mümkündür. Ayrıca SEE ve EBM, sıcaklık uygulanan işlemler olduğundan sıcaklığın etkisiyle etkin madde ile polimerlerde herhangi bir değişiklik olup olmayacağı da DSC analizi ile öngörülebilir. Çalışmamızda pramipeksol, formülasyonlarda kullanılan polimerler ve pramipeksol ile bu polimerlerin 1:1 oranındaki fiziksel karışımlarında DSC analizleri yapıldı. Pramipeksolün erimesi 296 ile 301°C

sıcaklıkları arasında gerçekleşmektedir. Çalışmamızda DSC ölçümlerinden elde edilen pramipeksol etkin maddesine ait DSC termogramları incelendiğinde yaklaşık olarak 280 ile 320°C arasında yaygın bir erime piki gözlenmiştir (Bkz. Şekil 4.10). Bu pik pramipeksole ait erime sıcaklığında görülmektedir (Mirapex®, FDA). Aynı zamanda 120°C civarında bir endotermik pik daha mevcuttur. Bu pikin pramipeksole ait kristal suyu piki olduğu düşünülmektedir. Kristal suyunun buharlaşması nedeniyle bu pik açığa çıkmaktadır (Łaszcz, Trzcińska, Kubiszewski, Kosmacińska ve Glice, 2010). Eudragit EPO polimerinin DSC termogramında polimerin amorf yapısından dolayı karakteristik bir pike rastlanmamaktadır (Bkz. Şekil 4.11) (Kindermann, Matthée, Strohmeyer, Sievert ve Breitkreutz, 2011). POLYOX türevlerinin DSC termogramlarında ise 62–67°C arasında bir endotermik pik mevcuttur (Bkz. Şekil 4.12 ve 4.13). Literatürdeki POLYOX polimerlerine ait DSC termogramları (Boateng, Pawar ve Tetteh, 2013) incelendiğinde bu pikin POLYOX türevlerine ait kristalin erime pikine ait olduğu düşünülmüştür. Eudragit RLPO, RSPO, RL100 ve RS100 polimerlerine ait DSC termogramları göz önünde bulundurulduğunda ise termogramlarda herhangi bir pike rastlanmamaktadır. Bu polimerler tamamıyla amorf yapılı olduğundan termogramda belirgin bir pik vermemektedir (Bkz. Şekil. 4.14-4.17) Elde edilen termogramlar bu polimerlerle yapılan çalışmalardaki DSC termogramlarıyla benzerdir (Ceballos, Cirri, Maestrelli, Corti ve Mura, 2005).

Pramipeksol ile polimerlerin 1:1 orandaki fiziksel karışımlarının DSC termogramları göz önünde bulundurulduğunda pramipeksole ait erime pikinde herhangi bir değişiklik olmaması nedeniyle etkin madde ile polimerler arasında herhangi bir geçimsizlik olmadığı kanısına varılmıştır.

5.1.4. X-ışını kırınım (XRD) analizine ait bulguların değerlendirilmesi

X-ışını kırınım (XRD) analizleri maddelerin kristal yapılarının tayini amacıyla yapılır. Önformülasyon çalışmalarında ise maddenin yapısının amorf ya da kristal olduğunu belirlemek ve etkin madde ile yardımcı maddeler arasında herhangi bir geçimsizlik olup olmadığını saptamak amacıyla yapılır. Çalışmalarımızda etkin madde olarak kullanılan pramipeksol 2θ'da 12,127°; 21,419° ve 24,920°'de keskin XRD pikleri sergilemiştir (Bkz. Şekil 4.18). Bu keskin pikler etkin maddenin kristalize bir yapıya

sahip olduğunun göstergesidir. Pramipeksolün kristalize bir yapıya sahip olduğunun gösterildiği XRD analiz bulguları literatürde de mevcuttur (Y. Li ve diğerleri, 2018). Eriyik birikim modelleme-3D baskılamayla yapılan çalışmalarda daha çok kristal yapılı etkin maddelerin kullanıldığı görülmüştür. Ancak bu durumun proses üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisinden bahsedilmemiştir (Holländer ve diğerleri, 2016; Isreb ve diğerleri, 2019).

Polimerler genellikle amorf yapıya sahip olduğundan XRD'de pik vermemektedirler. Ancak POLYOX N80 polimerine ait XRD analiz bulguları (Bkz. Şekil 4.19) değerlendirildiğinde 2θ'da 19,218° ve 23,447°'de iki adet oldukça keskin pik gözlenmektedir. Bu pikler polimerin kristalin bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Bu pikler literatürdeki POLYOX polimerlerine ait XRD pikleriyle de uyumludur (Pawar, Tetteh ve Boateng, 2013).

Eudragit polimerleri metakrilat kopolimerleri olmakla beraber amorf yapıya sahiptirler. Dolayısıyla XRD difraktogramlarında pik vermeleri beklenmez. Çalışmamızda elde edilen Eudragit polimerlerine ait XRD difraktogramları da bunu doğrular niteliktedir. Eudragit EPO, Eudragit RLPO, Eudragit RSPO, Eudragit RL100 ve Eudragit RS100 polimerlerine ait XRD difraktogramları (Bkz. Şekil 4.20-4.24) bu beş polimerin de amorf yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Karp ve diğerleri, 2019; Pradhan ve diğerleri, 2016). Polimerlerin büyük bir çoğunluğu amorf yapılıdır ve hem SEE hem de EBM işlemleri polimer temelli işlemler olduğundan bu durum sorun teşkil etmemektedir.

5.1.5. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FT-IR) analizi bulguların değerlendirilmesi

Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FT-IR) maddelerin kimyasal yapısının aydınlatılması hakkında bilgi verir. Aynı zamanda önformülasyon çalışmalarında bir geçimlilik tarama aracıdır. Etkin madde ve yardımcı maddeler arasındaki etkileşimler sonucunda spesifik piklerin kaybolması, kayması, yeni piklerin oluşması veya piklerde herhangi bir değişiklik olmaması gibi durumlardan yola çıkılarak etkin madde ile yardımcı maddeler arasındaki geçimliliği analiz eder. Çalışmamızda pramipeksol, kullanılan polimerler ve bu polimerlerle pramipeksolün 1:1 oranındaki

fiziksel karışımlarında FTIR-ATR analizleri yapılmıştır. Pramipeksolün FT-IR spektrumu (Bkz. Şekil 4.25) incelendiğinde saf etkin maddeye ait belirgin absorbsiyon piklerine rastlanmaktadır. Bu piklerden yaklaşık 2500-3000 cm^{1}'de görülen yayvan pikin O-H gerilme tipi bağlarından, 1585-1650 cm^{-1}'de bulunan spesifik piklerin etkin maddeye özgü olan ve etkin maddenin yapısında bulunan primer amin grubuna ait karakteristik N-H bağ yapısından, 622,11 ile 714,08 cm^{-1}'deki piklerin ise C-H bağlarından kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Venkateswarlu, Thakur ve Babu, 2017).

Eudragit EPO polimerinin FT-IR spektrumu (Bkz. Şekil 4.26) incelendiğinde 2948,69; 1722,76; 1453,29 ve 1143,72 cm^{-1}'de absorbsiyon piklerine rastlanmaktadır. Bu piklerden orta şiddetteki 2948,69 cm^{-1}'deki pikin C-H arasında bulunan gerilme tipi bağlara, 1722,76 cm^{-1} deki şiddetli pikin karboksilik asit fonksiyonel grubuna ait olabileceği düşünülen C=O gerilme tipi bağına, 1453,29 cm^{1}'deki orta şiddetli pikin yine karboksilik asit fonksiyonel grubu içerisinde yer alan gerilme tipi O-H bağına ait olabileceği ve 1143,72 cm^{-1}'de görünen şiddetli pikin de primer amin fonksiyonel grubu içerisinde yer alan gerilme tipi C-N bağına ait olabileceği düşünülmüştür (Kerdsakundee, Mahattanadul ve Wiwattanapatapee, 2015).

POLYOX N80 polimerinin FT-IR spektrumu (Bkz. Şekil 4.27) incelendiğinde 2877,31; 1466,22; 1341,18; 1093,36; 960,39 ve 840,82 cm^{-1}'de absorbsiyon piklerine rastlanmaktadır. Bu piklerden 2877,31 cm^{-1}'de bulunan orta şiddetli pik, C-H bağlarından kaynaklı gerilme tipi bir piktir (aldehit fonksiyonel grup yapısından kaynaklanıyor olabilir). 1466,22 ve 1341,18 cm^{-1}'deki orta şiddetli pikler yine C-H bağından, 1093,36 cm^{-1}'deki şiddetli pik alifatik eter fonksiyonel grubu içerisinde yer alan gerilme tipi C-O-C bağından, 960,39 ve 840,82 cm^{-1}'deki şiddetli pikler ise polimerik yapıda yer alan alken fonksiyonel grubu içerisindeki C=C bağından kaynaklıdır (Boateng ve diğerleri, 2013).

Eudragit RSPO polimerinin FT-IR spektrumu (Bkz. Şekil 4.28) incelendiğinde 2950,08; 1722,97; 1445,79 ve 1143,04 cm^{-1}'de absorbsiyon piklerine rastlanmaktadır. Bu piklerden orta şiddetteki 2950,08 cm^{-1}'de görülen yayvan pikin C-H arasında bulunan gerilme tipi bağlardan; 1722,97cm^{-1}'deki şiddetli pikin

karboksilik asit fonksiyonel grubuna ait C=O gerilme tipi bağından (metakrilik asit türevi olduğu için); 1445,79 cm^{-1}'deki orta şiddetli pikin yine karboksilik asit fonksiyonel grubu içerisinde yer alan gerilme tipi O-H bağından ve 1143,04 cm^{-1}'de görülen şiddetli pikin de primer amin fonksiyonel grubu içerisinde yer alan gerilme tipi C-N bağından kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Elde edilen spektrum daha önce bu polimerle yapılan FT-IR analiz bulgularıyla da benzerlik göstermektedir (Georgy ve diğerleri, 2019).

Eudragit RL100 polimerine ait FT-IR spektrumu (Bkz. Şekil 4.29) incelendiğinde 2950,22; 1723,05; 1446,19 ve 1143,60 cm^{-1}'de absorbsiyon piklerine rastlanmaktadır. Bu piklerden orta şiddette 2950,22 cm^{-1}'de görülen yayvan pik C-H arasında bulunan gerilme tipi bağlardan; 1723,05 cm^{-1}'deki şiddetli karakteristik pik karboksilik asit fonksiyonel grubuna ait C=O gerilme tipi bağından (metakrilik asit türevi bir polimer olduğu için); 1446,19 cm^{-1}'deki orta şiddetli pik karboksilik asit fonksiyonel grubu içerisinde yer alan gerilme tipi O-H bağından ve 1143,60 cm^{-1}'de görülen şiddetli pik de primer amin fonksiyonel grubu içerisinde yer alan gerilme tipi C-N bağından kaynaklıdır (Melo ve diğerleri, 2019).

Pramipeksol ile polimerlerin ayrı ayrı 1:1 oranındaki fiziksel karışımlarının FTIR-ATR analizleri etkin madde ile polimerler arasında herhangi bir fiziksel geçimsizlik olup olmadığının tayini için yapılmıştır. Pramipeksol ile Eudragit EPO'nun 1:1 oranındaki fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumu (Bkz. Şekil 4.30) incelendiğinde pramipeksol ile Eudragit EPO'nun absorbsiyon piklerinin genellikle benzer yerlerde çıktığı görülmüştür. Bu durum pramipeksol ile Eudragit EPO'nun benzer fonksiyonel gruplara sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Fiziksel karışımlara ait FT-IR spektrumunda pramipeksol ve Eudragit EPO'ya ait tüm pikler görülmekle beraber Eudragit polimerlerine ait karakteristik karboksilik asit fonksiyonel grubuna ait C=O bağından kaynaklı keskin pik bu spektrumda da 1722-1723 cm^{-1}'de görülmektedir (bu pik pramipeksole ait FT-IR spektrumunda bulunmaması açısından ayırt edicidir). Aynı zamanda pramipeksol etkin maddesine ait karakteristik amin fonksiyonel grubundaki N-H bağından kaynaklı pik (bu pik Eudragit EPO'ya ait FTIR spektrumunda yer almaması açısından ayırt edicidir) şiddeti düşük de olsa 1627,86 cm^{-1}'de görülmektedir (Kerdsakundee ve diğerleri, 2015; Venkateswarlu ve diğerleri,

2017). Dolayısıyla pramipeksol ile Eudragit EPO polimeri arasında herhangi bir geçimsizlik olmadığı kanısına varılmıştır.

Pramipeksol ile POLYOX N80'in 1:1 oranındaki fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumu (Bkz. Şekil 4.31) incelendiğinde pramipeksol etkin maddesine ve POLYOX N80 polimerine ait tüm absorbsiyon piklerine rastlanmaktadır. Her iki maddeye ait piklerin çoğunlukla benzer yerlerde çıktığı görülmektedir. Polimerik yapıda yer alan alifatik eter fonksiyonel grubu içerisindeki C-O-C bağlarından pik, fiziksel karışımda da 1093 cm^{-1} ve 1094 cm^{-1}'de görülmüştür (Boateng ve diğerleri, 2013; Venkateswarlu ve diğerleri, 2017) ve bu pik POLYOX N80 polimerinin FT-IR spektrumunda yer alırken pramipeksolün FT-IR spektrumunda bulunmamaktadır. Bu pik polimer için ayırt edici olan tekrarlı etilen ünitelerinden kaynaklanmaktadır. Bunun dışında fiziksel karışıma ait spektrumda yer alan piklerin tamamı saf pramipeksole ait FT-IR spektrumunda da yer aldığından ve pramipeksole spesifik O-H ve N-H pikleri (bu pikler POLYOX N80'e ait FT-IR spektrumunda bulunmaz) sırasıyla 2741 ve 1627 cm^{-1}'de görüldüğünden pramipeksol ile POLYOX N80 polimeri arasında herhangi bir geçimsizlik olmadığı kanısına varılmıştır.

Pramipeksol ile Eudragit RSPO'nun 1:1 oranındaki fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumu (Bkz. Şekil 4.32) incelendiğinde pramipeksol ve Eudragit RSPO'ya ait tüm absorbsiyon piklerine rastlanmaktadır. Bu spektrumda Eudragit RSPO'ya ait FT-IR spektrumundan farklı olarak pramipeksolün 1627,56 cm^{-1}'de kendisine özgü olan amin fonksiyonel grubu içerisinde yer alan N-H bağından kaynaklı karakteristik pike rastlanmaktadır. Aynı zamanda pramipeksolün FT-IR spektrumundan farklı olarak Eudragit polimerlerine spesifik olan karakteristik karboksilik asit fonksiyonel grubuna ait C=O bağından kaynaklı keskin pik de spektrumda (1723 cm^{-1}'de) yer almaktadır. Fiziksel karışıma ait FT-IR spektrumu pramipeksol ile Eudragit RSPO polimeri arasında herhangi bir fiziksel geçimsizlik olmadığını göstermektedir (Georgy ve diğerleri, 2019; Venkateswarlu ve diğerleri, 2017).

Pramipeksol ile Eudragit RL100'ün 1:1 oranındaki fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumu (Bkz. Şekil 4.33) incelendiğinde hem pramipeksolün hem de Eudragit RL100'ün tüm absorbsiyon pikleri bulunmaktadır. Pramipeksolün 1627,3 cm^{-1} ve çevresinde kendisine özgü olan amin fonksiyonel grubu içerisinde yer alan N-H

bağından kaynaklı ayırt edici (bu grup Eudragit RL100 polimerinin yapısında yer almaz) pike rastlanmaktadır. Bunun dışındaki yayvan ve keskin tüm pikleri de spektrumda görülmektedir. Toz karışımdaki Eudragit RL100 polimerinin en ayırt edici göstergesi de Eudragit polimerlerine spesifik olan karakteristik karboksilik asit fonksiyonel grubuna ait C=O bağından kaynaklı keskin pikin bu spektrumda da 1722,92 cm^{-1}'de görülmesidir (Melo ve diğerleri, 2019; Venkateswarlu ve diğerleri, 2017). Dolayısıyla pramipeksol ile Eudragit RL100 polimeri arasında herhangi bir fiziksel geçimsizlik olmadığı kanısına varılmıştır.

Pramipeksol ile çalışmada kullanılan polimerlerin 1:1 oranındaki fiziksel karışımlarının FTIR spektrumları göz önünde bulundurulduğunda pramipeksolün ve polimerlerin karakteristik piklerinde kayma, kaybolma veya spektrumda yeni piklerin açığa çıkması gibi durumlar söz konusu olmadığından pramipeksol ile kullanılan yardımcı maddeler arasında geçimsizlik olmadığı kanısına varılmıştır.

5.1.6. Viskozite ölçümlerine ait bulguların değerlendirilmesi

Eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılamada kullanılan polimerlerin reolojik özelliklerinin değerlendirilmesi bu polimerlerden filament hazırlanabilirliği ve sonrasında da bu hazırlanan filamentlerle tablet basılabilirliği hakkında bilgi sahibi olunması açısından önemlidir. Polimerlerin çoğu SEE prosesine uygunken çok azı EBM prosesine uygundur. SEE-EBM'de kullanılacak polimerlerin basım işlemi sırasında çok yüksek viskoziteye sahip olmaları ve SEE sırasında yüksek tork gerektirmeleri istenmez çünkü bu durumda besleme materyalinin yazıcının nozül kısmından akışı zorlaşır (Bellehumeur, Li, Sun ve Gu, 2004; Duty ve diğerleri, 2018). Dolayısıyla EBM-3 boyutlu baskılamada kullanılacak polimerlerin erimiş hal vizkozitelerinin tayini, işlemin gerçekleştirilebilirliğinin öngörülmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda kullanılan polimerlerin, polimer kombinasyonlarının ve optimum formülasyonların hazırlanmasında kullanılan toz karışımların erimiş haldeki viskoziteleri hem sıcak eriyik ekstrüksiyon (SEE) hem de EBM sıcaklığında ölçülmüştür. EBM-3 boyutlu baskılama işlemi sırasında filament nozül içerisinde sıcak bir kanaldan geçer. Bu kanal 1,75 mm'den 0,4 mm'ye kadar daralan bir yoldan

oluşmaktadır. Dolayısıyla filament nozül içerisinden geçerken reolojik özelliklerinde birtakım değişiklikler olur (Isreb ve diğerleri, 2019). Bu yüzden polimerlerin sadece SEE sıcaklığındaki viskozitelerini ölçmek reolojik davranışın tahmin edilmesi için yeterli değildir. Aynı zamanda EBM işlem sıcaklığındaki viskozitenin ölçülmesiyle filamentlerin nozül içerisinde nasıl bir davranış sergileyeceği tahmin edilmiş olur.

Literatürde EBM'de kullanılacak polimerlerin erimiş hal viskozitelerinin ölçüldüğü çalışma sayısı sınırlıdır. Daha önce yapılan bir çalışmada ilaç içeren ve içermeyen poli(kaprolakton) (PCL) filamentlerinin 3D baskılama işlemi sırasında viskozitesinde değişiklik olup olmadığını saptamak amacıyla rotasyonel bir reometre kullanılarak viskozite ölçümü yapılmıştır (Holländer ve diğerleri, 2016). Polimerlerin EBM tipi bir yazıcıyla basılabilirliğinin bu polimerlerin erimiş haldeki viskoziteleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hatta bazı çalışmalarda etkin maddenin polimerlerin basım sırasındaki viskozitesini iyileştirdiği, bazılarında ise uygun bir viskozite için birtakım yardımcı maddelerin ilave edilmesi gerektiği düşünülmektedir (Alhijjaj, Belton ve Qi, 2016). Bir başka çalışma ise eczacılık alanında kullanılmayan ancak EBM tipi yazıcılarda en sık kullanılan basım materyallerinden biri olan akrilonitril bütadien stiren (ABS) polimerlerinde yürütülmüştür. ABS 400 polimerinin erimiş haldeki viskoziteleri 200, 220 ve 240°C'de ölçülmüştür. Ölçülen değerler sırasıyla 48 000, 14 000 ve 5 100 Pa·s'tır. Bu değerler oldukça yüksek olmakla birlikte sıcaklığın artışıyla polimerin erimiş haldeki vizkozitesinin azaldığı görülmüştür (Bellehumeur ve diğerleri, 2004).

Çalışmamızda hızlı salım yapan ve uzatılmış salım yapan formülasyonların hazırlanmasında kullanılan polimer ve polimer kombinasyonlarının viskoziteleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Hızlı salım yapan formülasyonlarda yer alan polimerlerden Eudragit EPO, POLYOX N10 ve POLYOX N80 polimerlerinin erimiş haldeki viskoziteleri ayrı ayrı ölçülmekle beraber bu polimerlerin çeşitli oranlardaki kombinasyonlarının da erimiş haldeki viskoziteleri ölçülmüştür. Elde edilen bulgulara göre (Bkz. Çizelge 4.8) SEE sıcaklığında tork sınırı aşılmadan 0,5 rpm spindle dönme hızında tüm polimer ve polimer kombinasyonlarının erimiş haldeki viskoziteleri ölçülebilmiştir. POLYOX N10 (MA: 100 bin) içeren polimer kombinasyonları POLYOX N80 (MA: 200 bin) içeren polimer kombinasyonlarına göre daha düşük erimiş viskozite değerlerine sahiptir. Bu durum POLYOX

türevlerinin molekül ağırlıklarının artmasıyla sulu çözeltilerindeki viskozitelerinin de artmasıyla açıklanabilir (Gültekin ve diğerleri, 2019). Dolayısıyla daha yüksek molekül ağırlığına sahip POLYOX türevlerinin daha yüksek erimiş hal viskozitesine sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca polimer kombinasyonlarındaki POLYOX oranı arttıkça erimiş haldeki viskozitelerinin de arttığı görülmüştür. Aynı durum EBM sıcaklığındaki ölçümler için de geçerlidir (Bkz. Çizelge 4.9). Ancak EBM sıcaklığı SEE sıcaklığından çok daha yüksek olduğundan polimer ve polimer kombinasyonlarının bu sıcaklıktaki viskoziteleri daha düşük bulunmuştur. Tork sınırları içerisinde sadece 1 rpm spindle dönme hızında tüm polimer ve polimer kombinasyonlarının viskozitesi ölçülmüştür.

Literatürde POLYOX polimerlerinin erimiş haldeki viskozitelerinin ölçüldüğü bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada farklı molekül ağırlıklarına sahip (100, 200, 300, 600 ve 900 bin) POLYOX türevlerinden hazırlanan filamentlerin EBM işlem sıcaklığındaki (110-145°C) erimiş haldeki viskoziteleri ölçülmüştür. Bu çalışmada ölçüm için salınımlı paralel plakalı bir vizkometre kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise rotasyonel bir viskometre kullanılmıştır. Çalışmamızda kullanılan viskometre polimerlerin numune haznesine toz halinde konulmasına olanak sağlamıştır. Ancak gereken numune hacmi fazladır (8-10 g). Bahsedilen çalışmada POLYOX polimerinin molekül ağırlığı arttıkça erimiş hal viskozitesinin de arttığı görülmüştür (Isreb ve diğerleri, 2019). Çalışmamızda da 200 bin molekül ağırlığına sahip POLYOX N80 polimerinin erimiş haldeki viskozitesi hem SEE hem de EBM işlem sıcaklığında 100 bin molekül ağırlığına sahip POLYOX N10 polimerinin erimiş haldeki viskozitesinden yüksek bulunmuştur.

Uzatılmış salım yapan formülasyonlarda yer alan polimerlerden POLYOX N80, Eudragit RLPO, Eudragit RSPO, Eudragit RL100 ve Eudragit RS100 polimerlerinin hem ayrı ayrı hem de bu polimerlerin çeşitli oranlardaki kombinasyonlarının erimiş haldeki viskoziteleri birlikte ölçülmüştür. Bu polimerlerden Eudragit RL100 ve Eudragit RS100 granül formundayken Eudragit RLPO ve Eudragit RSPO toz formundadır. Eudragit RL ve RS türevi polimerleri arasındaki en önemli fark RL türevlerinin yüksek, RS türevlerinin düşük permeabilite göstermesidir. Fiziksel özellikler ve molekül ağırlığı (32 000 g/mol) açısından aralarında fark yoktur (Patra ve diğerleri, 2017). Uzatılmış salım yapan Eudragit türevleri oldukça yüksek erimiş

hal viskozitesine sahiptir (Bkz. Çizelge 4.10). Dolayısıyla polimer kombinasyonlarındaki Eudragit oranları arttıkça erimiş hal viskozite değerlerinin de arttığı görülmüştür.

Uzatılmış salım yapan formülasyonlarda polimer kombinasyonlarındaki POLYOX N80 polimer oranının artmasıyla erimiş viskozitenin hızlı salım yapan formülasyonları oluşturan polimer kombinasyonlarının tersine azalmasının sebebi POLYOX N80'in erimiş haldeki viskozitesinin hızlı salım yapan formülasyonlarda yer alan Eudragit EPO'nun erimiş haldeki viskozitesinden çok daha yüksek olup ($p<0,05$) uzatılmış salım yapan formülasyonlarda yer alan Eudragit türevlerinden (RLPO, RSPO, RL100 ve RS100) anlamlı ölçüde düşük olmasıdır ($p<0,05$) Hızlı salım yapan polimer kombinasyonlarında olduğu gibi uzatılmış salım yapan polimer kombinasyonlarının da erimiş haldeki viskozite değerleri EBM işlem sıcaklığında SEE işlem sıcaklığındaki değerlerden daha düşüktür (Bkz. Çizelge 4.11). Bulunan tüm erimiş viskozite değerleri ABS polimerinin erimiş viskozite değerlerine göre daha düşük olduğundan bu polimer kombinasyonlarıyla filament hazırlamada ve üç boyutlu tablet basımında herhangi bir problem yaşanmamıştır (Bellehumeur ve diğerleri, 2004). Bu polimerle karşılaştırma yapılmasının sebebi EBM tipi yazıcıların birçoğunda kullanılan en uygun polimerin ABS olmasıdır.

5.2. Hızlı Salım Yapan Formülasyonların Hazırlanmasına Ait Bulguların Değerlendirilmesi

5.2.1. Filamentlerin hazırlanmasına ait bulguların değerlendirilmesi

Filament önformülasyon çalışmalarından elde edilen bulguların değerlendirilmesi

Filament hazırlama EBM-3 boyutlu baskılamanın önemli aşamalarından biridir. Bu aşamada basım işlemine uygun filamentlerin çekilmesi oldukça önemlidir. Dolayısıyla basım işlemine uygun filamentlerin hazırlanabilmesi için hızlı salım yapan filamentlerin formülasyon çalışmalarına geçmeden önce filament önformülasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu aşamada çeşitli polimer ve polimer kombinasyonlarıyla filament çekme denemeleri yapılmıştır. Bazı polimer ve polimer kombinasyonlarıyla filament çekilemezken bazılarıyla çekilebilmiştir. Çalışmamızda

SEE-EBM işlemlerine uygun olduğu bilinen POLYOX N10, POLYOX N80, Soluplus, Eudragit EPO, AFFINISOL, Plasdone S-630 ve Kollidon VA64 polimerlerinin tek başına, çeşitli plastifiyan maddelerle (TEC, PEG 400, Kolliphor P188) ve bu polimerlerden bazılarının karıştırılmasıyla filamentleri çekilmiştir. Ancak hazırlanan filamentlerde birtakım problemler (kırılganlık ve yumuşaklık, soyulma gibi) açığa çıktığından (Bkz. Çizelge 4.12) bu polimer ve polimer kombinasyonları filament formülasyon çalışmalarında kullanılamamıştır.

Filament formülasyon çalışmalarından elde edilen bulguların değerlendirilmesi

Hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasında 3 boyutlu baskılama hammaddesi olarak kullanılacak filamentler Eudragit EPO, POLYOX N10 ve POLYOX N80 polimerlerini kullanarak başarıyla hazırlanmıştır. Formülasyon aşamasında bu polimerlerin tercih edilmesinin sebepleri şöyle açıklanabilir: Eudragit EPO ve POLYOX türevleri hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasına uygun ve suda çözünebilen polimerlerdir. Her ikisi de hem SEE hem de EBM işlemlerine uygundur ve SEE işlemi için düşük sıcaklık gerektirirler. Düşük molekül ağırlıklı POLYOX türevleri SEE işlemlerinde plastifiyan madde gibi davrandıklarından işlemi kolaylaştırırlar. POLYOX N10 ve POLYOX N80 için gerekli SEE işlem sıcaklıkları (sırasıyla 110 ve 120°C), Eudragit EPO için gerekli işlem sıcaklığına (110°C) yakındır. Bu durum bu polimerlerin kombinasyonlarıyla hazırlanan filamentlerin çekilmesini kolaylaştırmaktadır. Sadece Eudragit EPO ve POLYOX türevi bir polimeri kullanarak fazladan yardımcı madde (plastifiyan ve dolgu maddesi) kullanımına gerek kalmadan filament hazırlamak mümkün olmuştur.

Hazırlanan filamentler düzgün yüzeyli ve homojen görünümlüdür. (Bkz. Resim 4.1). Filament hazırlama aşamasında kullanılan polimerin tipine ve işlem sıcaklığına bağlı olarak filament kalınlıkları değişir. Çünkü polimerlerin yüksek sıcaklığa maruz kalma sonrasında ekstrüderden çıkıp soğurken hacimleri değişebilir. Dolayısıyla homojen kalınlıkta filamentlerin elde edilmesi işlemin başarıyla gerçekleştiğini gösterir. Filamentler fotoğraflardan da anlaşıldığı üzere 1,5 ile 1,7 mm arasında kalınlığa sahiptir. Bu kalınlık değeri de EBM-3 boyutlu baskılama işlemi için uygundur (Duty ve diğerleri, 2018; Pietrzak ve diğerleri, 2015).

5.2.2. Filament karakterizasyon çalışmalarına ait bulguların değerlendirilmesi

Eriyik birikim modelleme-3D baskılama işleminin en önemli basamaklarından biri filament hazırlama basamağıdır. Hazırlanan filamentlerin basım işlemine uygunluğu ve her seferinde aynı şekilde hazırlanabildiğini göstermek amacıyla filamentlerde karakterizasyon çalışmaları yapılır. Filamentlerin içerdiği etkin madde miktarının tayin edilmesi filamentlerde etkin madde dağılımının homojen olup olmadığının ve filamente etkin madde yükleme verimliliğinin tayini amacıyla yapılır. Literatürde filamentlerin içerdiği etkin madde miktarının tayin edildiği çalışmalar mevcuttur ancak sınırlı sayıdadır. Örneğin bir çalışmada filamentlerin içerdiği etkin madde miktarının tayini için belirli uzunlukta filament parçaları alınıp içerdikleri ortalama etkin madde miktarı tayin edilmiştir (Kempin ve diğerleri, 2018). Çalışmamızda ise belirli ağırlıkta filament parçaları alınarak teorik miktara oranla filamentlere yüklenen % ortalama etkin madde miktarı saptanmıştır. Filamentlerin içerdiği etkin madde miktarının kabul aralığını belirten herhangi bir kılavuz yoktur ancak etkin madde miktar tayini bulgularından hesaplanan BS değerlerinin düşük olması pramipeksolün filament içerisinde homojen dağıldığını göstermektedir (Bkz. Çizelge 4.13).

Filament kalınlığı SEE prosesini etkileyen önemli parametredir. Kalınlık, filamentin yazıcının ekstrüderinden geçişini etkilemektedir. Filamentin farklı bölgelerinin kalınlığının ölçülmesi sonucu elde edilen kalınlık bulgularından elde edilen düşük SS ve BS değerleri filamentin kalınlığının homojen olduğunu göstermektedir (Bkz. Çizelge 4.13)

Mekanik özellik karakterizasyonu filamentlerin basılabilirliği açısından önemlidir. Çünkü filamentler yazıcının ekstrüderinden geçerken bir itme kuvvetine maruz kalmaktadır. Filamentlerin ekstrüderden geçerken kırılması veya çok yumuşak olup ekstrüder içerisinde kıvrılması istenmez. Literatürde filamentlerin mekanik özelliklerinin karakterize edildiği çalışmaların sayısı azdır. Bu konuda standart bir test metodu yoktur. Zhang ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada filamentlerin mekanik özelliklerinin karakterizasyonu amacıyla kırılganlıkları ölçülmüştür. Bu amaçla bir bıçak tutucu aparatı olan Tekstür analiz cihazı kullanılmıştır (Zhang ve diğerleri, 2017a). Bir başka çalışmada ise bir tür gerilme testi kullanarak filamentlerin

mekanik özellikleri karakterize edilmiştir (Goyanes, Det-Amornrat, Wang, Basit ve Gaisford, 2016a).

Çalışmamızda da hazırlanan filamentlerin mekanik özelliklerini karakterize etmek amacıyla Tekstür analiz cihazı kullanılmıştır. Ancak diğer çalışmalarda kullanılan yöntemlerden farklı olarak çalışmamızda Tekstür analiz cihazının yazılımında mevcut olan 'kuru spagetti' metodundan yararlanılmıştır. Bu metot daha çok gıda endüstrisinde özellikle spagettilerin kırılganlıklarının tayin edilmesi amacıyla kullanılmaktadır (Sereewat ve diğerleri, 2015). Filamentler de şekil açısından spagetti benzeri yapılar olduğundan mekanik özelliklerinin karakterizayonunda bu yöntemden yararlanılmıştır. Bu metotla filamentlerin sıkıştırılıp kırılması esnasındaki esneklik (mm) ve kırılma gücü (g) değerleri ölçülmüştür. Mekanik özellik karakterizasyonunda önce Tekstür analiz cihazıyla çekme testi yapılmış ancak filamentler cihazın tutucu aparatları tarafından parçalandığından bu testin uygun olmadığı kanısına varılmıştır.

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirildiğinde hızlı salım yapan filament formülasyonlarının kırılma gücü (g) değerleri ile formülasyonları oluşturan polimerlerin birbirlerine oranları arasında ilişki kurulamazken, esneklik (mm) değerleri ile polimerlerin birbirlerine oranları arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Filamentlerin içerisindeki POLYOX oranı azaldıkça filamentlerin esneklik değerlerinin de azaldığı görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.13). Bunun sebebi POLYOX polimerlerinin filament içinde plastifiyan madde gibi etki göstermesi olarak açıklanabilir. EBM-3D baskılama çalışmalarında POLYOX türevleri genellikle esneklik verici ve basım kolaylaştırıcı olarak kullanılmaktadır (Isreb ve diğerleri, 2019; Thumma ve diğerleri, 2008). Dolayısıyla filamentlerin içerisindeki POLYOX oranı arttıkça esnekliklerinin artmasına bağlı olarak basılabilirliklerinin de kolaylaştığı düşünülmektedir. Çalışmamızda POLYOX N10: Eudragit EPO (20:80%) ve POLYOX N80: Eudragit EPO (20:80%) polimer kombinasyonlarından oluşan filamentler de çekilmiştir. Ancak bu filamentler ile tablet basılırken (filamentler yazıcının nozül kısmından geçerken) filamentler kırılmıştır. Bunun sebebi bu filamentlerin düşük esneklik değerlerine (sırasıyla 0,23 ± 0,04 ve 0,32 ± 0,02 mm) sahip olmasıdır. Filamentlerin kırılması hem ekstrüderin parçalarının zarar görmesine neden olur hem de basım işleminin gerçekleşmesini engeller. Filament

hazırlama işleminde amaç basım işlemi sırasında kırılıp parçalanmadan ekstrüderden bir bütün halinde geçen filamentlerin hazırlanmasıdır.

Filamentlerin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

Filamentlerde taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntülemesi yapılması filamentin düzgün veya pürüzlü bir yüzeye sahip olup olmadığının ve filament yüzeyinde herhangi bir hava kabarcığı (proses için gerekli sıcaklığın üzerindeki sıcaklıklarda çalışıldığında meydana gelir) ya da farklı fiziksel deformasyonların olup olmadığının tayini için kullanılır. Çalışmamızda filamentlerin morfolojik özellikleri SEM görüntüleme ile değerlendirilmiştir (Bkz. Resim 4.2-4.7). Elde edilen hızlı salım yapan filamentlerin yan yüzey görüntüleri değerlendirildiğinde bu filamentlerin düzgün, pürüzsüz/az pürüzlü bir yüzeye sahip oldukları görülmüştür. Hızlı salım yapan 3D tablet formülasyonlarının hazırlanmasında Eudragit EPO polimerinin kullanıldığı bir başka çalışmada da çalışmamızda elde edilen filamentlerinkine benzer şekilde düzgün yüzeyli filamentlerin SEM görüntülerine yer verilmiştir (Sadia ve diğerleri, 2016). Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen hızlı salım yapan filamentler morfolojik yapı açısından basım işlemine uygundur. Filamentlerin ara-kesit yüzey görüntüleri ise farklılık göstermektedir. Özellikle HF1, HF3, HF4 ve HF6 numaralı filament formülasyonlarının SEM görüntülerine bakıldığında bu filamentlerin iç yapısının içiçe geçmiş iki silindir görüntüsüne sahip olduğu görülmüştür. Bu görüntünün görüntüsü alınan filament bölgesinden ya da filamentlerin ölçüm için kesilmesi sırasında hasar görmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Filamentlerin dağılma sürelerinin tayinine ait bulguların değerlendirilmesi

Filamentlerde dağılma süresinin tayini bu filamentlerden hazırlanacak tabletlerin dağılma süresi hakkında fikir verir. Elde edilen her bir hızlı salım yapan filamentin dağılma süresi formülasyonda kullanılan polimerlerin tipine ve oranına göre farklılık göstermiştir. HF1-HF3 arasındaki filamentler Eudragit EPO ve POLYOX N10 polimerlerinden oluşmaktadır ve HF1’den HF3’e doğru POLYOX N10 oranı azalmaktadır. HF4-HF6 arasındaki filamentler ise Eudragit EPO ve POLYOX N80 polimerlerinden oluşmaktadır ve HF4’ten HF6’ya doğru POLYOX N80 oranı

azalmaktadır. Filamentlerin dağılma testinden elde edilen dağılma süresi bulgularına (Bkz. Şekil 4.34) göre filamentlerin içerdiği POLYOX türevi polimer yüzdesi arttıkça filamentlerin dağılma süresinin uzadığı görülmüştür. Daha önce elde edilen viskozite bulgularına göre de filamentlerdeki POLYOX oranı arttıkça filament erimiş hal viskozitesinin arttığı görülmüştür. Bu viskozitedeki artış nedeniyle POLYOX polimerlerinin Eudragit EPO polimerini daha sıkı tuttuğu ve dolayısıyla filamentlerin dağılma süresini uzattığı düşünülmüştür. Daha yüksek erimiş hal viskozitesine sahip POLYOX N80 polimerinden oluşan filamentler (HF4-HF6), POLYOX N10 içeren filamentlere (HF1-HF3) göre daha geç dağılmıştır. Hazırlanan hızlı salım yapan filamentler yaklaşık 3,5 ile 7,5 dakika arasında dağılmıştır. EBM-3 boyutlu baskılama yöntemiyle elde edilen tabletlerde dağılma testlerinin yapıldığı çalışmalar mevcuttur (Alhijjaj ve diğerleri, 2016; Sadia ve diğerleri, 2016) ancak SEE ile hazırlanan filamentlere ait dağılma testlerine rastlanmamıştır. Ayrıca filament dağılma süresi için farmakopelerde standart bir kabul aralığı da bulunmamaktadır. Dolayısıyla karşılaştırma yapmak zordur. Ancak filamentlerin dağılma süresi bu filamentlerden elde edilen tabletlerin dağılma süresini de etkilemektedir. Bu nedenle, filament dağılma süresinin tayini önemlidir.

5.2.3. İlaç yüklü üç boyutlu tabletlerin hazırlanmasına ait bulguların değerlendirilmesi

Hızlı salım yapan 3D tabletler bilgisayarda yapılan tasarıma uygun olarak EBM yöntemiyle başarıyla basılmıştır. Hazırlanan tüm polimer kombinasyonlarından, tabletler işlem sırasında herhangi bir sorun çıkmadan basılmıştır. Basılan tabletler düzgün şekilli ve homojen görünümlüdür. Ayrıca işlemde sıcaklığın etkisiyle meydana gelebilecek renk değişimi, yanma ve kararma gibi istenmeyen durumlar yaşanmamıştır. Kullanılan filamentlerde yazıcının ekstrüderinden geçerken kırılma, aşınma, soyulma gibi problemler açığa çıkmadığı gibi filamentler yazıcının nozülünden kolayca geçebilmiştir. Bu durum filamentlerin hazırlanmasında kullanılan polimerlerin EBM-3D baskılama işlemine uygunluğunu göstermektedir. Basım işleminde önemli olan, elde edilen nesneyle bilgisayar ortamında yapılan tasarımın birbiriyle uyumlu olmasıdır. Tabletlere ait fotoğraflar (Bkz. Resim 4.8-4.13) basılan tabletlerin ölçülerinin tasarım programında tasarlanan tabletlerin (Bkz. Şekil 3.2) ölçülerine uygun olduğunu göstermiştir.

5.2.4. Elde edilen üç boyutlu tabletlerin karakterizasyon çalışmalarına ait bulguların değerlendirilmesi

Tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinin karakterizasyonuna ait bulguların değerlendirilmesi

Tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinin karakterizasyonu tabletlerde yapılması gereken önemli kalite testlerindendir. Avrupa Farmakopesi'ne (Ph. Eur. 9.0) göre konvansiyonel yöntemlerle üretilen tabletlerde ağırlık değerlerinin bağıl sapmalarının %7,5'un altında, çap ve kalınlık değerlerinin BS'larının %5'in altında olması gerekir. Basılan tabletlerin ortalama ağırlık, çap ve kalınlıkları değerlendirildiğinde ise BS değerlerinin bazı formülasyonlarda kabul sınırlarının üzerinde olduğu görülmüştür. Ancak 3D baskılamayla elde edilen tabletler polimerik yapılı olduğundan ve basım sırasındaki erime ve katılaşma aşamalarının polimerik yapıda değişiklikler meydana getirebileceğinden (polimerler erime-katılaşma sonrasında sıkı veya gevşek yapılar meydana getirebilir) bu sonuç beklenen bir durumdur. EBM-3D baskılama yöntemiyle tablet formülasyonlarının hazırlandığı bir çalışmada da tabletlerin ortalama ağırlık, çap ve kalınlık bulguları saptanmış olup bu bulgulara ait standart sapmaların %10'un altında olması nedeniyle tabletler arasındaki değişkenliğin düşük olduğu kanısına varılmıştır (Beck ve diğerleri, 2017). Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen ağırlık, çap ve kalınlık bulguları kullandığımız EBM-3 boyutlu baskılama yönteminin tekrarlanabilirliğini göstermiştir (Bkz. Çizelge 4.14).

Her bir formülasyona ait tabletlerin içerdiği etkin madde miktarı, tabletlerin içerik tekdüzeliğini tayin etmek amacıyla saptanmıştır. Literatürde EBM-3 boyutlu baskılama tekniğiyle elde edilen tabletlerin içerdiği etkin madde miktarının tayin edilmesine yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında tabletlerin içerdiği etkin madde miktarı % olarak tayin edilirken (Kempin ve diğerleri, 2018; Solanki ve diğerleri, 2018) bizim çalışmamızda mg olarak tayin edilmiştir. Tabletlerin içerdiği etkin madde miktarının tayini içerik tekdüzeliğinin saptanması açısından önemlidir. Elde edilen etkin madde miktar tayini bulgularının bağıl sapmaları konvansiyonel tabletlerin içerik tekdüzeliği için Amerikan Farmakopesi (USP 40-NF 35)'nde yer alan ±%10 kabul sınırları içerisindedir. Dolayısıyla 3

boyutlu baskılama yöntemi ile elde edilen tabletler içerik tekdüzeliği açısından konvansiyonel yöntemlerle üretilen tabletlerle karşılaştırılabilir özelliklere sahiptir (Bkz. Çizelge 4.14).

Hızlı salım yapan tabletlerin ufalanma-aşınma denetimleri kapsamında taşınma ve ambalajlama sırasındaki dayanıklılıklarını saptamak amacıyla tabletlerde friabilite testi yapılmıştır. Bu test konvansiyonel yöntemlerle üretilen tabletlerde yapılan önemli bir kalite denetimidir. Bu denetim yapılması zorunlu olan denetimlerden biri olmamakla birlikte friabilitenin genellikle %1'in altında olması istenir. Çalışmamızda 3D baskılama yöntemiyle hazırlanan tabletlerde de yapılmıştır (Osei-Yeboah ve Sun, 2015). Elde edilen tabletlerin friabilite değerleri hiç varyasyon göstermemiştir ve tüm formülasyonlar için %0 olarak bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.14). Diğer 3 boyutlu baskılama teknikleriyle elde edilen tabletlerden farklı olarak EBM-3 boyutlu baskılama teknolojsiyle elde edilen tabletlerin friabilitesi genellikle çok düşük, hatta %0 olmaktadır (Goyanes ve diğerleri, 2015d; Sadia ve diğerleri, 2016). Bu yöntemle elde edilen tabletler, kullanılan polimerlerin hem SEE hem de EBM prosesi sırasında art arda erime-donma süreçlerine maruz kalmaları nedeniyle oldukça sert bir yapıya sahiptir. Dolayısıyla elde edilen tabletlerin friabilite testi sırasında herhangi bir ufalanma veya aşınmaya maruz kalmadığı düşünülmektedir.

Elde edilen hızlı salım yapan tabletlerin sertlikleri ölçülememiştir. Çünkü tabletler oldukça sert bir yapıya sahiptir ve yapılarını oluşturan polimerlerin viskoelastik özelliklerinden dolayı tabletler sertlik ölçümü sırasında tablet sertlik ölçüm cihazında ezilerek sıkışmaktadır. Bu da tabletlerin sertliklerinin ölçülememesine sebep olmuştur. EBM-3 boyutlu baskılama yönteminin kullanıldığı çalışmalardan birinde basılan tabletlerin sertlikleri klasik bir sertlik ölçüm cihazı ile ölçülmüştür. Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hazır alınan polivinil alkol (PVA) filamentleri kullanılmıştır. Dolayısıyla bu çalışmada EBM işlemi öncesinde bir SEE işlemi yapılmadığından ve kullanılan filamentleri oluşturan polimerin bizim çalışmamızda kullanılan polimerlerden farklı olmasından dolayı basılan tabletlerin sertlikleriyle ilgili herhangi bir karşılaştırma yapılamamıştır (Goyanes ve diğerleri, 2015a).

Tabletlerin içerdiği nem miktarı değerlendirildiğinde içerdikleri % nem miktarı tüm hızlı salım yapan tablet formülasyonları için oldukça düşüktür (% 1'in altında) (Bravo-Osuna, Ferrero ve Jiménez-Castellanos, 2008; Ibrahim ve diğerleri, 2019). Bu durum sıcaklığın kullanıldığı iki farklı aşamadan (SEE ve EBM) geçen tabletler için beklenen bir durumdur.

Tabletlerin morfolojik özelliklerinin analizine ait bulguların değerlendirilmesi

Eriyik birikim modelleme-üç boyutlu baskılama yöntemiyle elde edilen dozaj şekillerinde SEM görüntüleme oldukça önemlidir. SEM görüntüleme ile dozaj şekillerinin morfolojik yapıları incelenerek basım prosesi hakkında bilgi sahibi olunur Çalışmamızda elde edilen hızlı salım yapan tabletlerin morfolojik özellikleri SEM görüntüleme ile değerlendirilmiştir. Elde edilen görüntülere göre (Bkz. Resim 4.14-4.19) tabletler EBM-3 boyutlu baskılama sürecinden beklenildiği üzere tabaka üzerine tabaka şeklinde bir yapıya sahiptir (Okwuosa ve diğerleri, 2016) Bu da tabaka üzerine tabaka mekanizmasıyla (layer-by layer) çalışan EBM-3D baskılama prosesinin başarıyla uygulandığını göstermektedir.

Tabletlerin dağılma sürelerinin tayinine ait bulguların değerlendirilmesi

Dağılma testi, tabletlerin önemli performans testlerinden biridir. Aynı zamanda in vitro çözünme hızı test sonuçlarının tahmin edilmesine de yardımcı olur. HT1-HT3 arasındaki tabletler Eudragit EPO ve POLYOX N10 polimerlerinden oluşmaktadır ve HT1'den HT3'e doğru POLYOX N10 oranı azalmaktadır. HT4-HT6 arasındaki tabletler ise Eudragit EPO ve POLYOX N80 polimerlerinden oluşmaktadır ve HT4'ten HT6'ya doğru POLYOX N80 oranı azalmaktadır. Tabletlerin dağılma sürelerine ait bulgular incelendiğinde tabletlerin de filamentler gibi içerdikleri POLYOX polimer oranı azaldıkça daha hızlı dağıldığı görülmüştür. Ancak tabletler hazırlandıkları filamentlere (HF1-HF6) göre daha yavaş dağılmaktadır. Bunun sebebi olarak da tabletlerin 2 kez, filamentlerin ise 1 kez erime-donma aşamalarına maruz kalmaları düşünülebilir. Literatürde farklı dağılma sürelerine sahip 3D tabletler hazırlanmıştır. Bu tabletler arasında 13 veya 15 dakikada dağılan tabletler vardır ancak bu tabletler dağıtıcı içermektedir (El Aita, Breitkreutz ve Quodbach, 2019; Okwuosa ve diğerleri, 2016). Çalışmamızda hazırlanan hızlı salım yapan

tabletler ise dağıtıcı içermedikleri halde 17-32 dakika arasında dağılmıştır (Bkz. Şekil 4.35). USP 40'a göre kaplı olmayan tabletlerin 30 dakika içerisinde dağılması gerekmektedir. Çalışmamızda elde edilen tablet formülasyonlarının neredeyse tamamı yaklaşık 30 dakika içerisinde dağılmıştır. Dolayısıyla basılan tabletlerin dağılma süreleri kabul kriterlerini karşılamaktadır.

Hızlı salım yapan 3D tabletlerde yürütülen in vitro çözünme hızı çalışmalarından elde edilen bulguların değerlendirilmesi

İn vitro çözünme hızı testleri tabletlerin en önemli performans testlerindendir. Üç boyutlu baskı ile elde edilen tabletlerde de önemi büyüktür. Çalışmamızda yapılan in vitro çözünme hızı çalışmaları Eudragit EPO ve POLYOX N10 polimerlerinden oluşan HT1, HT2 ve HT3 hızlı salım yapan tablet formülasyonlarının içerdikleri etkin maddenin % 90'ını yaklaşık 60 dakika içinde saldığını göstermiştir (Bkz. Şekil 4.36-4.37). Ancak Eudragit EPO ve POLYOX N80 polimerlerinin kombinasyonundan oluşan HT4, HT5 ve HT6 formülasyonlarının (POLYOX N80 oranı HT4'ten HT6'ya doğru azalmaktadır) in vitro çözünme hızı profilleri incelendiğinde formülasyondaki POLYOX N80 oranı azaldıkça tabletlerin içerdiği etkin maddeyi daha hızlı saldığı görülmüştür (Bkz. Şekil 4.37-4.38). HT4, HT5 ve HT6 formülasyonları içerdikleri etkin maddenin %90'ını sırasıyla yaklaşık olarak 90, 60 ve 25 dakika içinde salmıştır. POLYOX polimeri formülasyon içinde etkin maddenin difüzyonunu kontrol eden bir jel bariyeri oluşturmaktadır. POLYOX'un formülasyon içerisindeki miktarı azaldıkça, azalan jel kuvvetine bağlı olarak etkin maddenin formülasyondan difüzyon hızı ve dolayısıyla salım hızı artmıştır. Tüm hızlı salım yapan tablet formülasyonlarının in vitro çözünme hızı profilleri, piyasa tabletinin in vitro çözünme hızı profiliyle karşılaştırılmıştır (Bkz. Şekil 4.39). Bu tabletler arasından in vitro çözünme hızı profili ticari tabletin in vitro çözünme hızı profiliyle en yüksek benzerlik gösteren profil, en yüksek f2 (benzerlik) faktörü değerinin hesaplandığı HT6'nın in vitro çözünme hızı profilidir. Dolayısıyla hazırlanan tüm hızlı salım yapan tablet formülasyonları arasında en yüksek salım hızına sahip formülasyon olarak etkin maddenin %90'ından fazlasını yaklaşık 25 dakika içinde salan HT6 tablet formülasyonu belirlenmiştir. Yüksek çözünürlükte etkin madde içeren hızlı salım yapan formülasyonlar için FDA tarafından belirlenen in vitro çözünme hızı kabul kriteri 30 dakika içinde Q=% 80'dir (FDA, Guidance for industry). HT6 tablet

formülasyonu içerdiği etkin maddenin %80'ini yaklaşık 22 dakikada saldığından FDA tarafından berlirlenen kabul kriterini sağlamaktadır. Literatürde EBM-3 boyutlu baskılama tekniğiyle hızlı salım yapan tablet formülasyonlarının yapıldığı çalışmalar mevcuttur. Örneğin bir çalışmada bu teknikle hızlı salım yapan tablet formülasyonları hazırlanmış ve bu tabletlerin içerdikleri etkin maddenin %85'inden fazlasını 30 dakikada saldığı sonucu elde edilmiştir. Bu çalışmada hazırlanan tablet formülasyonları yardımcı madde olarak plastifiyan ve dolgu maddesi de içermektedir (Okwuosa ve diğerleri, 2016). Bir başka çalışmada ise hazırlanan hızlı salım yapan 3D tablet formülasyonlarının içerdikleri etkin maddenin %90'ından fazlasını 40 dakika içinde saldığı görülmüştür (Pietrzak ve diğerleri, 2015). Çalışmamızda elde edilen HT6 tablet formülasyonu dolgu maddesi, plastifiyan veya dağıtıcı gibi herhangi bir yardımcı madde içermediği halde diğer çalışmalardaki 3D tabletlere göre daha hızlı bir in vitro çözünme hızı profili sergilemiştir.

Eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılama tekniğiyle hızlı salım yapan dozaj şekillerinin hazırlanması uzatılmış salım yapan dozaj şekillerinin hazırlanmasına göre göreceli olarak daha zordur. Çünkü polimerik matriks yapılı bu hızlı salım yapan formülasyonlar konvansiyonel yöntemlerle hazırlanan hızlı salım yapan tablet formülasyonlarına göre daha yavaş salım yapmaktadır. Bu durum artarda gerçekleşen erime-katılaşma aşamalarından sonra polimerik yapının sert bir hale gelmesinden kaynaklanıyor olabilir (Kempin ve diğerleri, 2018; Sadia ve diğerleri, 2018a). Dolayısıyla hızlı salım yapan tabletlerin yapısında yapılan birtakım fiziksel değişikliklerle (ızgaralı iskelet tasarımı, tablet dolgu %'si değişikliği, tablet kalınlık değişimi, şekil değişikliği gibi) salım profilleri iyileştirilmiştir ve fiziksel değişikliklerle salım hızının arttırılabileceği literatürde de gösterilmiştir (Arafat ve diğerleri, 2018).

5.2.5. Hızlı salım yapan filament ve tabletlerde DSC analizlerinin yapılmasına ait bulguların değerlendirilmesi

Çalışmamızda hızlı salım yapan tüm filamentler ve bu filamentlerle basılan tabletlerin termal özelliklerini değerlendirmek ve aralarında karşılaştırma yapabilmek amacıyla DSC analizleri yapılmıştır. Elde edilen DSC termogramlarına göre (Bkz. Şekil 4.40) tüm formülasyonlarda yaklaşık olarak 62–67°C'de bir endotermik pik gözlenmiştir. Bu pikin POLYOX türevlerinin kristalin erime pikine ait

olduğu düşünülmüştür (Boateng ve diğerleri, 2013). Ancak bu termogramlarda pramipeksol etkin maddesine ait 120°C civarında görülen (Gültekin ve diğerleri, 2019) ve etkin maddenin içerdiği kristal suyunun buharlaşması sırasında ortaya çıkan endotermik pikin kaybolduğu gözlenmiştir. Bu durum da hem SEE hem de EBM işlemlerinin sıcaklık uygulanan işlemler olması nedeniyle işlemler sırasında etkin maddenin yapısında bulunan kristal suyunun buharlaşmasından kaynaklanmaktadır. Ancak normal koşullarda etkin maddenin erime piki olan ve yaklaşık 280–320°C arasında ortaya çıkan endotermik pik tam olarak pik şeklinde olmasa da tüm filamentlerde ve tabletlerde DSC termogramının yayvan ve düşük şiddetli olarak endotermik bölgeye doğru genişlemesi şeklinde açığa çıkmıştır. Bu durum tablet ve filamentlerin içerdiği etkin madde miktarının yaklaşık %0,7 yani oldukça düşük olmasıyla açıklanabilir. Bu endotermik bölgeye doğru genişleme, pramipeksolün erime derecesi olan 296-301°C aralığına denk gelmektedir. Çünkü Eudragit EPO ve POLYOX polimerlerinin termogramın bu bölgesinde yayvan ya da sivri herhangi bir piki bulunmamaktadır. Pramipeksolün erime piklerini hem filament hem de tablet formülasyonlarında korumasının sebebi olarak çalışılan SEE ve EBM sıcaklıklarının pramipeksolün erime sıcaklığının çok altında olması gösterilebilir. Ayrıca pramipeksol yüksek sıcaklıklara dayanıklı bir etkin maddedir (Panditrao ve diğerleri, 2011). Dolayısıyla işlem sıcaklıklarında yapısında herhangi bir bozulma meydana gelmesi beklenmez.

5.2.6. Hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunun XRD analizine ait bulguların değerlendirilmesi

Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonu HT6 ve bu tabletin hazırlanmasında kullanılan filament formülasyonu HF6'ya ait karşılaştırmalı XRD spektrumları (Bkz. Şekil 4.41) değerlendirildiğinde filament ve tablete ait spektrumların birbiriyle örtüştüğü görülmektedir. Pramipeksolün tek başına çekilen XRD analiz bulgularında 2θ'da 12,127°; 21,419° ve 24,920°'de keskin XRD pikleri mevcuttur. Ancak tablet ve filament yapısında bu piklere rastlanmamaktadır. Bunun sebebi olarak filament ve tablet içerisindeki pramipeksol miktarının (%0,7) oldukça düşük olması gösterilebilir. Pramipeksolün 50°C'ye kadar olan sıcaklıklarda stabil kaldığı gösterilmiş (S.M. Pawar ve diğerleri, 2013) ancak daha yüksek sıcaklıklarda yapısında herhangi bir bozulma veya polimorfik dönüşüm meydana geldiğinden bahsedilmemiştir

(Mirapex®, FDA). Etkin madde sadece erime sıcaklığında dekompoze olduğundan, SEE ve EBM sıcaklıklarında kristal özelliklerinde bir değişiklik veya yapısında bozulma meydana geldiği düşünülmemiştir.

Filament ve tabletlerin XRD analizlerinin yapıldığı başka çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada etkin madde olarak ritonavir içeren filament ve tabletler hazırlanmış ve her ikisinin de XRD analizleri yapılmıştır. Bu analizlerde ritonavir SEE ve EBM işlem sıcaklıklarında kristal halden amorf hale geçtiğinden filament ve tabletlerde keskin piklere rastlanmamış ve amorf yapılara ait bir XRD spektrumu elde edilmiştir (Zhao ve diğerleri, 2019). Benzer şekilde etkin madde olarak haloperidol içeren filament ve tabletlerin hazırlandığı bir başka çalışmada da elde edilen XRD spektrumlarında haloperidolün kristal yapısının çalışma sıcaklıklarında bozulduğu gözlenmiştir (Solanki ve diğerleri, 2018). Tez çalışmamızda ise etkin maddenin yüksek sıcaklıklara dayanıklı olması nedeniyle filament ve tablet içerisinde kristal yapısını koruması beklenmekteydi. Bunu tablet ve filamentlere ait DSC termogramları da doğrulamaktadır. Ancak filament ve tabletlerin yapısında bulunan POLYOX N80 polimeri de kristalin bir yapıya sahip olduğundan ve filament ve tablet içerisindeki miktarı pramipeksole göre çok yüksek olduğundan XRD difraktogramlarında sadece bu polimere ait keskin pikler 2θ'da 19,218° ve 23,447°'de gözlendi ve bu pikler literatürdeki POLYOX polimerlerine ait XRD pikleriyle de uyumludur (H. Pawar ve diğerleri, 2013). Ayrıca XRD, analiz numunesinin yüzeyinden ölçüm yapan bir yöntem olduğundan formülasyondaki düşük miktardaki pramipeksolü saptaması zorlaşmıştır.

5.2.7. Hızlı salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizlerinin yapılmasına ait bulguların değerlendirilmesi

Sıcak eriyik ekstrüksiyon ve eriyik birikim modelleme işlemlerinin etkin madde ve polimerlerin kimyasal yapısında değişiklik meydana getirip getirmediğinin tayini amacıyla FTIR-ATR analizleri yapılır. Optimum tablet formülasyonu (HT6) ve bu tabletin hazırlandığı filamentte (HF6) yapılan FTIR-ATR analizi bulgularında karşılaştırma yapabilmek amacıyla pramipeksol, formülasyonda yer alan tüm polimerler, bu polimerlerle pramipeksolün 1:1 oranındaki fiziksel karışımı ile HF6 filament ve HT6 tablete ait FT-IR spektrumları birlikte verilmiştir (Bkz. Şekil 4.42).

Filament ve tablete ait spektrumlarda Eudragit EPO ve POLYOX N80 polimerlerine ait absorbsiyon pikleri görülmüştür. Ancak spektrumlarda polimerlerin yapısında bulunmayıp pramipeksolün yapısında bulunan pikleri ayırt etmek filament ve tabletin içerdiği pramipeksol yüzdesinin düşük olması (%0,7) nedeniyle oldukça zordur. Pramipeksole spesifik fonksiyonel gruplardan olan primer amin grubunun N-H bağlarına ait 1600 cm^{-1} civarındaki pik filament ve tablette görülememektedir. FTIR-ATR (Attenuated total reflectance-azaltılmış toplam yansıma) yönteminin numune yüzeyinden analiz yapması ve pramipeksol oranının polimerlere göre çok düşük olmasından dolayı pik şiddeti düşük olabilir ve diğer piklerin yanında bu pik görülmeyebilir. Bunun dışında hem tablet hem de filament yapısında sadece Eudragit EPO polimerine spesifik karboksilik asit yapısındaki C=O piki 1700 cm^{-1} civarında, sadece POLYOX N80 polimerine spesifik alken fonksiyonel grubu içerisindeki C=C bağından kaynaklı pikler de 800-950 cm^{-1} aralığında görülmektedir (Boateng ve diğerleri, 2013; Kerdsakundee ve diğerleri, 2015; Venkateswarlu ve diğerleri, 2017). Diğer pikler benzer yerlerde görüldüğünden spektrumda polimerlere spesifik olan bu piklerin görülmesi SEE ve EBM işlemlerinin polimerlerin kimyasal yapısında herhangi bir değişikliğe sebep olmadığının gösterilmesi açısından önemlidir.

5.2.8. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesi ve yapılan fiziksel değişikliklere ait bulguların değerlendirilmesi

Hazırlanan tablet formülasyonları arasında etkin maddenin %90'ından fazlasını en kısa sürede salan HT6 tablet formülasyonu optimum formülasyon olarak belirlenmiştir. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun dolgu yüzdesi %100, kalınlığı 2 mm ve şekli de yuvarlaktır (Bkz. Çizelge 4.15). Yapılan fiziksel değişikliklerle (dolgu %'si, kalınlık ve şekil modifikasyonları) hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun salım hızı arttırılmıştır.

<u>Optimum formülasyon üzerinde yapılan dolgu %'si değişikliklerinden elde edilen bulguların değerlendirilmesi</u>

Seçilen optimum formülasyon, HT6, %100 dolgu yüzdesiyle hazırlanmıştır. Dolgu yüzdesinin salım profili üzerine etkisini incelemek amacıyla %10, %25, %50 ve %75

dolgularla da tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Bu tablet formülasyonlarına ait in vitro çözünme hızı profilleri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir (Bkz. Şekil 4.43).

%10, %25, %50 ve %75 dolgu yüzdesine sahip tabletler sırasıyla 132,8 ± 7,3; 133,9 ± 4,3; 135,7 ± 6,7 ve 138,2± 4.1 mg ağırlığındadır. Farklı dolgu %'sine sahip tabletlerin salım profillerinin birbiriyle benzer olduğu görülmüştür. Bu durum tüm dolgu %'sine sahip tabletlerin in vitro çözünme hızı profillerinin %100 dolguya sahip tabletin in vitro çözünme hızı profiliyle karşılaştırılması sonucu hesaplanan f2 değerlerinin 50'den büyük olmasıyla açıklanabilir. Dolayısıyla hızlı salım yapan tabletlerde yapılan dolgu %'si değişikliklerinin tabletlerden in vitro ilaç salım hızına etki etmediği düşünülmüştür. Hızlı salım yapan tabletlerde dolgu %'si değişikliklerinin yapıldığı bir çalışmada polivinil prolidon (PVP) polimeri ile tabletler basılmış ve dolgu %'lerinin salım profillerine etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre tabletlerdeki dolgu yüzdesi %90'dan %50'ye düşürüldüğünde tabletlerden ilaç salımının tamamlanma süresinin sadece 3 dakika kısaldığı görülmüştür. Ayrıca %90 ile %100 dolguya sahip tabletlerin salım profilleri arasında belirgin bir fark saptanamamıştır (Kempin ve diğerleri, 2018). Çalışmamızda hazırlanan tabletlerin yapısında POLYOX N80 polimeri bulunduğundan bu polimerin çözünme ortamıyla temas sonrası diğer polimeri sardığı ve dolayısıyla tabletin iç yapısındaki boşlukları (bu boşluklar yazıcının programında dolgu %'lerinde değişiklik yapılarak oluşturuldu) doldurduğu düşünülmüştür. Dolayısıyla tabletin iç dolgusunda yapılan değişiklikler tabletlerden ilaç salım hızını etkilememiştir.

Optimum formülasyon üzerinde yapılan kalınlık değişikliklerinden elde edilen bulguların değerlendirilmesi

Seçilen optimum formülasyon, HT6, 2 mm tablet kalınlığında hazırlanmıştır. Tablet kalınlığının salım profili üzerine etkisini incelemek amacıyla 1 mm ve 1,5 mm kalınlıklarda da tablet formülasyonları hazırlandı. Bu tablet formülasyonlarına ait in vitro çözünme hızı profilleri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir (Bkz. Şekil 4.44).

1,5 ve 1 mm kalınlıklara sahip tabletler sırasıyla 103 ± 5 ve 74 ± 4 mg ağırlığındadır. 2 mm kalınlıktaki tabletler içerdikleri etkin maddenin %90'ından fazlasını 30 dakikada; 1,5 mm kalınlıktaki tabletler ise 15 dakikada salmıştır. Ancak tablet

kalınlığının 1,5 mm'den 1 mm'ye düşürülmesi salım süresini (etkin maddenin %90'dan fazlasını) sadece 2-3 dakika kadar kısaltmıştır. Tabletlerin kalınlığının azalmasına bağlı olarak tabletlerin etrafında oluşan difüzyon tabakasının kalınlığı azalmakta ve böylece tabletlerin içerisine suyun penetrasyonu artmaktadır. Bundan dolayı kalınlık azalmasına bağlı olarak ilaç salım hızının arttığı düşünülmüştür.

Optimum formülasyon üzerinde yapılan şekil değişikliklerinden elde edilen bulguların değerlendirilmesi

Seçilen optimum formülasyon, HT6, yuvarlak şekilde hazırlanmıştır. Tablet şeklinin salım profili üzerine etkisini incelemek amacıyla elips, tek delikli ve iki delikli olmak üzere farklı şekillere sahip tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Bu tablet formülasyonlarına ait in vitro çözünme hızı profilleri ayrı ayrı (Bkz. Şekil 4.45-4.47) ve karşılaştırmalı (Şekil 4.48) olarak gösterilmiştir.

Elips, tek delikli ve iki delikli tabletler sırasıyla 95±3, 101±5 ve 97±5 mg ağırlığındadır. Tablet şeklinin hızlı salım yapan tabletlerden ilaç salım hızını önemli ölçüde etkilediği düşünülmektedir. Elips şekilli tabletler içerdikleri etkin madde miktarının %90'ından fazlasını yaklaşık 20 dakikada salmıştır ve bu süre yuvarlak şekilli optimum formülasyon HT6'ya göre yaklaşık 5 dakika daha kısadır. Literatürde elips-oval şekilli tabletlerin basıldığı pek çok çalışma mevcuttur ve bu şeklin seçilmesinin nedenleri olarak elips şekilli tabletlerin özofageal geçiş süresinin kısa olması ve bu şekildeki tabletlere hasta uyuncunun yüksek olması olarak açıklanabilir (Goyanes ve diğerleri, 2017; Khaled ve diğerleri, 2018; Korte ve Quodbach, 2018). Aynı ağırlıktaki (130 mg) elips ve yuvarlak şekilli tabletlerden elips şekilli olanın yüzey alanı/hacim oranı 1,04; yuvarlak şekilli olanın ise 1,06 olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla bu tabletlerin şekilleriyle in vitro çözünme hızı profilleri arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Tabletlerin yapısında deliklerin bulunması da tabletlerden ilaç salım hızını arttırmıştır. Deliksiz, tek delikli ve iki delikli tabletler içerdikleri etkin maddenin %90'ından fazlasını sırasıyla 30, 15 ve 5 dakikada salmıştır. Dolayısıyla total delik hacmini sabit tutarak tabletlerin yapısında bulunan delik sayısını arttırdığımızda tabletlerin etkin maddeyi daha hızlı saldığı görülmüştür. Çünkü tabletlerin

yapısındaki delik sayısı arttıkça tabletlerin çözünme ortamıyla temas eden yüzeyi artmış, bunun sonucunda da matriks yapısından çözünme ortamına ilaç difüzyon hızı artmıştır. Tabletlerde şekil modifikasyonunun yapıldığı bir çalışmada kanallı tabletler hazırlanmış ve bu tabletlerdeki kanal büyüklüğünün artışına bağlı olarak tabletlerden ilaç salım hızının arttığı görülmüştür. Dolayısıyla çalışmamızda basılan tabletlerdeki delik sayısının artışına bağlı olarak tabletlerden ilaç salım hızının artması beklenen bir durumdur (Sadia ve diğerleri, 2018a).

5.2.9. Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun farklı dozlarının hazırlanmasına ait bulguların değerlendirilmesi

Hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonunun farklı dozlarının hazırlanması aşamasına geçmeden önce pramipeksol etkin maddesinin piyasada bulunan tüm dozlardaki hızlı salım yapan tabletlerinin (piyasada 0,25 mg ve 1 mg'lık hızlı salım yapan tabletleri bulunmaktadır) in vitro çözünme hızı profilleri çıkarılmıştır (Bkz. Şekil 4.49).

Yapılan fiziksel değişiklik işlemlerinin sonucuna göre optimum formülasyon tabletleri *%100* dolguyla; *1,5 mm* kalınlığında ve *elips şekilli* olarak hazırlandı. Bu tabletlerde doz değişiminin in vitro çözünme hızına etkisini değerlendirmek ve doz orantısallığını göstermek amacıyla piyasa preparatıyla aynı dozlarda (0,25 ve 1 mg) ve piyasada bulunmayan dozlarda (0,375; 0,5 ve 0,75 mg) tabletler hazırlanıp karakterizasyon çalışmaları yapıldı. Burada kişiye özgü dozlama amacını gerçekleştirmek üzere farklı dozlarda da tekrarlanabilir sonuçların elde edilmesi hedeflenmiştir. Hazırlanan tüm dozlardaki tablet formülasyonlarının ve bu tablet formülasyonlarının hazırlanmasında kullanılan tüm filamentlerin karakterizasyonu yapıldı (Bkz. Çizelge 4.16). Farklı dozlar için hazırlanan filament ve tabletlere ait karakterizasyon bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Tabletlerin içerdiği etkin madde miktarı ise tablet dozunun artışına bağlı olarak artmıştır. Farklı dozlar için elde edilen tüm karakterizasyon bulguları SEE-EBM işlem kombinasyonunun farklı dozlar için de tekrarlanabilirliğini gösterilmiştir. Ayrıca hızlı salım yapan tabletlerin farklı dozlarının in vitro çözünme hızı profilleri benzer çıkmıştır. Bu durum tüm dozlara ait profiller en yüksek dozdaki (1 mg)

tabletin in vitro çözünme hızı profiliyle karşılaştırıldığında (Bkz. Şekil 4.50) elde edilen f2 değerlerinin 50'nin üzerinde olmasıyla da gösterilmiştir.

Üç boyutlu baskılamayla hazırlanan tablet formülasyonlarının salım sürelerinin ticari tabletlerin salım süresinden uzun olmasının nedeni 3D baskıyla hazırlanan tabletlerin polimerik matriks yapısında olması ve dolayısıyla salımın etkin maddenin polimerden çözünme ortamına difüzyonununa bağlı olmasıdır. Bu durum literatürde de EBM-3 boyutlu baskılamayla hazırlanan dozaj şekillerinin konvansiyonel olanlara göre nispeten daha yavaş bir salım profili sergiledikleri şeklinde açıklanmıştır. Bahsedilen literatürde ise 3D tabletler içerdikleri etkin maddenin %90'ını 10-30 dakika arasında salmıştır. (Kempin ve diğerleri, 2018).

Eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılama tekniğiyle hızlı salım yapan kapsül biçimli tablet (kaplet) formülasyonlarının hazırlandığı bir çalışmada teofilinin beş farklı dozunu (60, 125, 200, 250 ve 300 mg) içeren kapletler hazırlanmıştır. Bu kapletlerin birbirinden farklı salım profilleri sergilediği görülmüştür (Pietrzak ve diğerleri, 2015). Ancak çalışmamızda elde edilen farklı dozlardaki tüm hızlı salım yapan tablet formülasyonları benzer bir çözünme hızı profili sergilemiştir. Dolayısıyla tez çalışmamız tabletlerin içerdiği etkin maddenin dozu değişse bile salım profilinde değişiklik olmadığını göstermiştir. Bu durum çalışmamızın 'kişiye özgü tedavi' amacına da uymaktadır. Kısacası etkin maddenin piyasada bulunmayan hızlı salım yapan tablet dozlarıyla da 3 boyutlu tabletlerin hazırlanabilmesi ve bu tabletlerden de diğer dozlara benzer salım profilleri elde edilmesiyle 'kişiye özgü dozlama' amacına ulaşılmıştır.

5.2.10. Hızlı salım yapan formülasyonların salım profiline etki eden parametrelerin deney tasarımı metodu ile değerlendirilmesinden elde edilen bulguların değerlendirilmesi

Deney tasarımı (DoE), farmasötik üretim sürecinin istenilen şekilde gerçekleşmesini ve bu süreçteki tüm değişkenlerin optimize edilmesini sağlamak amacıyla yapılır. Deney tasarımında amaç bağımsız değişkenler ile formülasyondan elde edilen cevaplar arasındaki ilişkiyi tayin etmek ve bunun sonucunda optimum formülasyonu elde etmektir. Çalışmamızda hızlı salım yapan tabletlerin salım profiline etki eden

değişkenlerin sayısı (tablet kalınlığı, dolgu %'si ve tabletlerin içerdiği polimerlerin oranları) ve düzeyi fazladır. Dolayısıyla tüm bu değişkenlerin farklı seviyeleri için elde edilen cevaplardan (in vitro salım) yola çıkılarak her bir değişkenin in vitro salıma etkisi deney tasarımı yöntemiyle de değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen hızlı salım yapan tablet formülasyonlarında in vitro ilaç salımına etki eden parametrelerin hangi düzeyde etkili olduğunu tayin etmek amacıyla Design Expert 12 programı kullanılmış, kontur ve yüzey-cevap grafikleri elde edilmiştir (Bkz Şekil 4.51 ve 4.52). Bu grafiklere göre tabletlerin içerdiği Eudragit EPO oranı (%) arttıkça tabletlerden ilaç salım hızının arttığı görülmüştür. Grafiğin en az salım süresi değerini gösterdiği nokta Eudragit EPO oranının en yüksek, POLYOX molekül ağırlığının da 200 kDA olduğu noktadır. Dolayısıyla elde edilen grafikler deneysel verileri doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda tablet formülasyonunda yer alan POLYOX N80 oranının (%), tablet kalınlığının (mm) ve tablet dolgusunun (%) tabletlerden pramipeksolün %90'ının salım süresine etkilerini değerlendirmek amacıyla Box-Behnken tasarımından yararlanılmıştır. Bu tasarım, birden çok faktörün cevap üzerinde aynı anda gösterdiği etkilerin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan tasarımdır (Navamanisubramanian, Nerella, Duraipandian ve Seetharaman, 2018). Dolayısıyla çalışmamızda da bu tasarımdan yararlanılmıştır.

POLYOX N80 polimerinin üç farklı oranında kalınlık ve tablet dolgusunun salıma etkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen yüzey-cevap grafiklerine (Bkz. Şekil 4.53) göre tablet kalınlığı tabletlerden ilaç salım hızını belirgin bir şekilde etkilerken (grafiklerin bu bölgesinde eğim oldukça yüksek) tablet dolgusunun üç farklı seviyesinde tabletlerden in vitro ilaç salım süresinin çok fazla değişmediği görülmüştür. Bu durum da grafiklerin bu bölgesinde eğimin oldukça düşük olmasından anlaşılabilir. Yine en hızlı salım en düşük POLYOX N80 oranında (%) görülmüştür (Bkz. Şekil 4.53a).

Tablet kalınlığının üç farklı değerinde POLYOX N80 polimer oranının ve tablet dolgusunun salıma etkisi değerlendirilmiştir (Bkz. Şekil 4.54). Elde edilen yüzey-cevap grafiklerine göre POLYOX N80 polimer oranı tabletlerden ilaç salım hızını belirgin bir şekilde etkilerken (grafiklerin bu bu bölgesinde eğim yüksek) tablet

dolgusunun üç farklı seviyesinde (%50, %75 ve %100) tabletlerden in vitro ilaç salım hızı çok etkilenmemiştir. Bunu grafiklerin bu bölgesindeki eğimin çok düşük olması da doğrulamaktadır. Elde edilen grafikler deneysel çalışmalardan elde edilen profillerle de uyumludur.

Tablet dolgusunun üç farklı değerinde POLYOX N80 polimer oranının ve tablet kalınlığının salıma etkisi değerlendirilmiştir (Bkz. Şekil 4.55). Elde edilen yüzey-cevap grafiklerine göre tablet dolgusu sabit tutulduğunda POLYOX N80 oranı (%) ve tablet kalınlığının (mm) tabletlerden ilaç salım hızını önemli ölçüde etkilediği görülmüştür. Bu durum elde edilen üç boyutlu grafiklerin her iki kenarının da yüksek eğime sahip olmasından da anlaşılmaktadır. Tablet dolguları sırasıyla artan oranlarda (%50, 75 ve 100) değiştirildiğinde grafiklerin birbiriyle benzer olduğu (Bkz. Şekil 4.55a, b ve c) görülmüştür. Dolayısıyla bu durum dolgu %'sinin tabletlerden in vitro ilaç salımını önemli ölçüde etkilemediğini doğrular niteliktedir. DoE verilerinin varyans analizinden (ANOVA) elde edilen bulgular (Bkz. Çizelge 4.17), tabletlerden etkin maddenin salımı üzerine POLYOX N80 oranı ve tablet kalınlığının etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir ($p<0,05$). Dolgu %'si ise salımı etkilememektedir ($p>0,05$).

5.2.11. Stabilite çalışmalarından elde edilen bulguların değerlendirilmesi

Elde edilen 3 boyutlu hızlı salım yapan tabletlerin stabilitesinin değerlendirilmesinde tabletlerin hem hızlandırılmış stabilite hem de uzun süreli stabilite denetimleri yapılmıştır. Tabletlerin her bir zaman aralığında hem fizikofarmasötik özellikleri değerlendirilmiş hem de fiziksel görünüşleri SEM analizi ile değerlendirilmiştir.

Hızlandırılmış stabilite test sonuçlarından elde edilen bulgulara göre tabletlerin testin başlangıcında (Bkz. Resim 4.20), 3. ayında ve 6. ayındaki fotoğrafları incelendiğinde testin başlangıcında ve 3. ayında (Bkz. Resim 4.21) tabletlerin görünüşünde belirgin bir değişiklik yokken 6. ayında (Bkz. Resim 4.22) tabletlerin renginin beyazdan açık sarıya döndüğü gözlenmiştir. Bunun sebebi olarak testin gerçekleştirildiği ortamın yüksek sıcaklığından (40°C) ve yüksek orandaki neminden (%75 bağıl nem) dolayı tabletlerin polimerik yapısında bir değişiklik olabileceği düşünülmüştür. Bu durumun tabletlerin tabaka üzerine tabakalı yapılarında,

fizikofarmasötik özelliklerine ve in vitro çözünme hızı profillerine etki edip etmediği de değerlendirilmiştir. Testin 3. ve 6. ayında (Bkz. Resim 4.23) elde edilen SEM görüntülerine göre tabletler basım sırasında meydana gelen tabaka üzerine tabakalı yapılarını hızlandırılmış stabilite testi boyunca korumuştur. Tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinden elde edilen bulgulara göre testin 3. ayında ve 6. ayında ölçülen ağırlık, uzunluk, genişlik, kalınlık, dağılma süresi ve etkin madde miktar tayini bulguları ile testin başlangıcındaki bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Ancak tabletlerin içerdiği nem miktarı değerleri arasındaki fark 3. ve 6. ayda test başlangıcındaki nem miktar değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Hızlandırılmış stabilite testlerinin 3. ve 6. ayında tabletlerin içerdiği nem miktarı (%) artmıştır. Bu durum test koşullarında bağıl nem oranının yüksek olmasından (%75) kaynaklanmaktadır. Tabletlerin karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profilleri (Bkz. Şekil 4.56) de testin başlangıcında, 3. ayında ve 6. ayında profillerin birbirine benzer çıktığını doğrulamaktadır. Bu durum 3. ve 6. aydaki profilin başlangıçtaki profille karşılaştırılması sonucu elde edilen f2 değerlerinin (Bkz. Şekil 4.58) 50'den büyük olmasıyla açıklanabilir. 3 boyutlu baskılamayla elde edilen formülasyonlarda yürütülen stabilite testleri literatürde sınırlı sayıdadır. Daha çok etkin maddenin SEE veya EBM işlemleri sırasındaki stabilitelerini değerlendirmeye yönelik kısa süreli stabilite testleri bulunmaktadır (Moulton ve Wallace, 2014; Thumma ve diğerleri, 2008). Ancak hızlandırılmış stabilite testlerinde 3 boyutlu tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinin test edildiği, doğrudan 3 boyutlu tabletlerin stabilitesine yönelik testlere literatürde rastlanmamıştır. Dolayısıyla stabilite değerlendirilmesi konvansiyonel tabletlerin stabilitesinin değerlendirildiği çalışmalara benzer şekilde yapılmıştır (Gareb, Dijkstra, Kosterink ve Frijlink, 2019).

Tabletlerin uzun süreli stabilite testleri de konvansiyonel tabletlerin uzun süreli stabilite testlerine benzer şekilde yapılmıştır (Elzayat ve diğerleri, 2017). Elde edilen bulgulara göre tabletlerin uzun süreli stabilite testleri boyunca görünüşlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür (Bkz. Resim 4.24 ve 4.25). Benzer şekilde tabletlerin tabaka üzerine tabakalı yapılarını gösteren SEM görüntülerinde (Bkz. Resim 4.26) de değişiklik olmamıştır. Tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinden elde edilen bulgulara göre testin 6. ayında ve 12. ayında ölçülen ağırlık, uzunluk, genişlik, kalınlık, dağılma süresi ve etkin madde miktar tayini

bulguları ile testin başlangıcındaki bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.19). Ancak tabletlerin nem miktarları (%) başlangıçta %0,22 iken 6. ve 12. ayda %0 bulunmuştur. Ayrıca tabletler testin başlangıcında, 6. ayında ve 12. ayında benzer in vitro salım profilleri (Bkz. Şekil 4.57) sergilemiştir. Salım profillerinin başlangıçtaki salım profilleriyle benzerliklerini kıyaslamak amacıyla f2 benzerlik faktörleri hesaplanmıştır (Bkz. Şekil 4.58). Hesaplanan f2 değerleri 50'den büyük olduğundan tabletlerin uzun süreli stabilite testlerinin 6. ve 12. ayında sergiledikleri in vitro salım profillerinin başlangıçtaki salım profilleriyle benzer olduğu kanısına varılmıştır. Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen hızlı salım yapan 3 boyutlu tabletlerin uzun süreli stabilite test süresi boyunca da stabilitelerini koruduğu saptanmıştır. Hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testleri sonucunda 3D baskılamayla elde edilen tabletlerin test süreleri boyunca stabilitelerini koruduğu sonucuna varılmıştır.

5.3. Uzatılmış Salım Yapan Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması

5.3.1. İlaç yüklü filamentlerin hazırlanmasına ait bulguların değerlendirilmesi

Filament önformülasyon çalışmalarından elde edilen bulguların değerlendirilmesi

Filament hazırlama EBM-3 boyutlu baskılamanın önemli aşamalarından biridir. Bu aşamada basım işlemine uygun filamentlerin çekilmesi oldukça önemlidir. Dolayısıyla basım işlemine uygun filamentlerin hazırlanabilmesi için uzatılmış salım yapan filamentlerin formülasyon çalışmalarına geçmeden önce filament önformülasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu aşamada çeşitli polimer ve polimer kombinasyonlarıyla filament çekme denemeleri yapılmıştır. Bazı polimer ve polimer kombinasyonlarıyla filament çekilemezken bazılarıyla çekilebilmiştir. Çalışmamızda SEE-EBM işlemlerine uygun olduğu bilinen HPMC E4M, Eudragit RL100, Eudragit RS100, Eudragit RLPO, Eudragit RSPO, Eudragit L 100-55, Eudragit L100 ve Kollidon SR polimerlerinin tek başına, çeşitli plastifiyan maddelerle (burada sadece trietil sitrat-TEC) ve bu polimerlerden bazılarının karıştırılmasıyla filamentleri çekilmiştir. Ancak hazırlanan filamentlerde birtakım problemler (kırılganlık ve yumuşaklık, soyulma gibi) açığa çıktığından (Bkz. Çizelge 4.20) bu polimer ve polimer kombinasyonları filament formülasyon çalışmalarında kullanılamamıştır.

Filament formülasyon çalışmalarından elde edilen bulguların değerlendirilmesi

Uzatılmış salım yapan tabletlerin hazırlanmasında 3 boyutlu baskılama hammaddesi olarak kullanılacak filamentler POLYOX N80, Eudragit RLPO, Eudragit RSPO, Eudragit RL100 ve Eudragit RS100 polimerlerini kullanarak başarıyla hazırlanmıştır. Formülasyon aşamasında bu polimerlerin tercih edilmesinin sebepleri şöyle açıklanabilir: Eudragit RL100, RS100, RLPO ve RSPO uzatılmış salım yapan formülasyonların hazırlanmasına uygun ve pH'tan bağımsız salım yapma özelliği olan polimerlerdir. Ayrıca hem SEE hem de EBM işlemlerine uygundurlar. Düşük molekül ağırlıklı POLYOX türevlerinden POLYOX N80, SEE işlemlerinde plastifiyan madde gibi davrandığından işlemi kolaylaştırır. Eudragit RL100, RS100, RLPO ve RSPO için gerekli olan SEE işlem sıcaklığı (130°C) POLYOX N80 için gerekli SEE işlem sıcaklığına (120°C) yakındır. Bu durum bu polimerlerin kombinasyonlarıyla hazırlanan filamentlerin çekilmesini kolaylaştırmaktadır. POLYOX N80 polimeri hızlı salım yapan formülasyonların hazırlanmasına olduğu gibi uzatılmış salım yapan formülasyonların hazırlanmasına da uygundur. Eudragit RL türevleriyle RS türevlerinin farklı oranlarda kombinasyonları yapılarak elde edilecek tablet formülasyonlarının salım profillerinde değişiklik yapılabilir. Böylece ticari tabletle benzer salım profiline sahip uzatılmış salım yapan 3D tablet formülasyonuna ulaşabilmek için çok sayıda seçenek denenebilmiştir. Bahsedilen polimerler ile hazırlanan filamentler homojen görünümlüdür (Bkz. Resim 4.27). Filamentler fotoğraflarda da görüldüğü üzere düzgün biçimlidir ve tümü yaklaşık 1,7 mm kalınlığa sahiptir. Bu kalınlık değeri de EBM-3 boyutlu baskılama işlemi için uygundur (Gioumouxouzis ve diğerleri, 2018; Jamróz ve diğerleri, 2017).

5.3.2. Filament karakterizasyon çalışmalarına ait bulguların değerlendirilmesi

Eriyik birikim modelleme-3D baskılama işleminin en önemli basamaklarından biri olan filament hazırlama basamağında hazırlanan filamentlerin basım işlemine uygunluğu ve her seferinde aynı şekilde hazırlanabildiğini göstermek amacıyla filamentlerde karakterizasyon çalışmaları yapılır. Filamentlerin içerdiği etkin madde miktarı filamentlerin içerik tekdüzeliği hakkında fikir sahibi olmak için tayin edilmiştir. Literatürde filamentlerde etkin madde miktarının tayin edildiği çalışmalar mevcuttur.

EBM-3 boyutlu baskılama yöntemiyle kontrollü salım yapan dozaj şeklinin geliştirildiği bir çalışmada filamentlere yüksek oranda ilaç yüklemesi yapılmıştır. Bu oran teorik olarak % 70'tir. Yükleme sonrasında filamentlerin içerdiği etkin madde %'si tayin edilmiş ve bu değer yaklaşık % 62 olarak bulunmuştur (Genina ve diğerleri, 2017). Çalışmamızda ise filamentlere teorik miktara oranla yüklenen pramipeksol miktarı tayin edilmiş ve bu oran tüm formülasyonlar için yaklaşık %95 ile 109 arasında bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.21). Bu değerlere ait BS değerleri de 0 ile 5,87 arasındadır. Elde edilen bu bulgular filamentlerin içerik tekdüzeliğini ve etkin maddenin filament içerisinde homojen dağıldığını doğrular niteliktedir.

Filament kalınlık değerleri 1,65 ile 1,70 mm arasındadır ve bu değerlerin bağıl sapmaları da oldukça düşüktür. Çalışmamızda kullanılan ekstrüder nozül çapı ise literatürde pek çok çalışmada kullanılan nozüller gibi 1,75 mm'dir (Gioumouxouzis ve diğerleri, 2018; Minetola ve Galati, 2018). Dolayısıyla uzatılmış salım yapan filamentlerden elde edilen kalınlık bulguları SEE işleminde kullanılan ekstrüder nozül çapıyla uyumludur (Bkz. Çizelge 4.21).

Filament mekanik özellikleri değerlendirildiğinde ise formülasyonların içeriği ile filamentlerin kırılma kuvveti (g) bulguları arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Ancak Eudragit RLPO ve POLYOX N80 polimerlerinin kombinasyonlarını içeren UF1-UF3 (POLYOX N80 oranı UF1'den UF3'e doğru azalmaktadır) filament formülasyonları ile Eudragit RSPO ve POLYOX N80 polimerlerinin kombinasyonlarını içeren UF4-UF6 (POLYOX N80 oranı UF4'ten UF6'ya doğru azalmaktadır) filament formülasyonlarının esneklik (mm) bulguları, filament içerisindeki POLYOX N80 oranı arttıkça esnekliğin arttığını göstermiştir (Bkz. Çizelge 4.21). Bunun sebebi POLYOX polimerlerinin filament içinde plastifiyan madde gibi etki göstermesi olarak açıklanabilir. SEE ve EBM çalışmalarında POLYOX türevleri genellikle esneklik verici ve basım kolaylaştırıcı olarak kullanılmaktadır (Isreb ve diğerleri, 2019; Thumma ve diğerleri, 2008).

Filament esnekliğinden kastedilen filamentin kırılganlık ve ufalanabilirliğinin düşük olması ve yazıcının nozülünden geçiş sırasında uygulanan kuvvet etkisiyle deforme olmamasıdır. Filamentlerin içerdiği polimerlerden Eudragit RL100 ve Eudragit RS100 granül formundayken Eudragit RLPO ve Eudragit RSPO toz formundadır.

Eudragit RL ve RS türevi polimerleri arasındaki en önemli fark RL türevlerinin yüksek, RS türevlerinin düşük permeabilite göstermesidir. Fiziksel özellikler ve molekül ağırlığı (32 000 g/mol) açısından dört Eudragit türevi arasında fark yoktur ve tamamı pH'tan bağımsız şişme gösterirler. Sadece filament haline geldiklerinde mekanik özellikleri farklılık göstermektedir. UF1-UF6 arasındaki filament formülasyonlarının esneklik değerlerine bakıldığında; Eudragit RSPO ve POLYOX N80 polimerlerini içeren UF4-UF6 arasındaki filament formülasyonlarının (Eudragit RSPO oranı UF4'ten UF6'ya doğru artmaktadır), Eudragit RLPO ve POLYOX N80 polimerlerini içeren UF1-UF3 arasındaki filament formülasyonlarından (Eudragit RLPO oranı UF1'den UF3'e doğru artmaktadır) göreceli olarak daha esnek oldukları görülmüştür. Eudragit RLPO ve Eudragit RSPO polimerleriyle ibuprofen içeren pelletlerin hazırlandığı bir çalışmada Eudragit RLPO ile hazırlanan pelletlerin Eudragit RSPO ile hazırlananlardan göreceli olarak daha yüksek ezilme kuvvetine (pelletleri parçalamak için gerekli kuvvet-crushing strength) sahip olduğu görülmüştür. Bu durum Eudragit RL türevlerinin RS türevlerinden daha hidrofilik karaktere sahip olması nedeniyle daha sert bir yapıya sahip olması şeklinde açıklanmıştır. Ancak Eudragit RL ile RS türevlerinin elastik modülüsü arasında fark bulunmamıştır (Patra ve diğerleri, 2017).

UF7-UF9 filament formülasyonları Eudragit RSPO, Eudragit RL100 ve POLYOX N80 polimerlerinin kombinasyonlarından oluşurken, UF10-UF12 filament formülasyonları Eudragit RSPO, Eudragit RS100 ve POLYOX N80 polimerlerinin kombinasyonlarından oluşmaktadır. Bu filamentlere ait kırılma kuvveti (g) ve esneklik (mm) bulguları arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Bunun sebebi Eudragit RLPO ve RSPO polimerlerinin toz formunda, Eudragit RL100 ve RS100 polimerlerinin ise granül formunda olması olabilir (Gupta, Kumar ve Sachan, 2015).

Filamentlerin morfolojik özelliklerinin karakterizasyonuna ait bulguların değerlendirilmesi

Filamentlerin morfolojik özelliklerinin karakterizasyonu, fiziki yapı olarak EBM-3D baskılama işlemine uygun olup olmadıklarının tayini için yapılır. SEM görüntüleme ile filament yüzey yapısı değerlendirilirken yapısında herhangi bir deformasyon veya kabarcık olup olmadığı da tespit edilebilir. Hazırlanan uzatılmış salım yapan

filamentlerin morfolojik yapıları SEM görüntüleme ile değerlendirilmiştir. SEM görüntülerinde sadece Eudragit RSPO ve POLYOX N80 polimerlerinden oluşan UF6 filamentinin pürüzsüz, Eudragit RLPO ve POLYOX N80 polimerlerinden oluşan UF3 ve Eudragit RSPO, RL100 ve POLYOX N80 polimerlerinden oluşan UF8 filamentlerinin ise pürüzlü yüzeye sahip olduğu görülmüştür (Bkz. Resim 4.28). Bunun sebebi Eudragit RS polimerlerinin düşük, RL polimerlerinin ise yüksek permeabiliteye sahip olmasıdır (Dave, Fahmy, Bensley ve Hoag, 2011).

5.3.3. İlaç yüklü üç boyutlu tabletlerin hazırlanmasına ait bulguların değerlendirilmesi

Uzatılmış salım yapan 3D tabletler bilgisayarda yapılan tasarıma uygun olarak EBM yöntemiyle başarıyla basılmıştır. Hazırlanan tüm polimer kombinasyonlarından, tabletler işlem sırasında herhangi bir sorun çıkmadan basılmıştır. Tüm tabletlerin üst ve yan yüzey fotoğrafları incelendiğinde hepsinin düzgün şekilli ve homojen görünümlü olduğu görülmüştür (Bkz. Resim 4.29-4.40). Ayrıca işlemde sıcaklığın etkisiyle meydana gelebilecek renk değişimi, yanma ve kararma gibi istenmeyen durumlar yaşanmamıştır. Kullanılan filamentlerde yazıcının ekstrüderinden geçerken kırılma, aşınma, soyulma gibi problemler açığa çıkmadığı gibi filamentler yazıcının nozülünden kolayca geçebilmiştir. Basılan tabletlerin ölçülerinin tasarım programında tasarlanan tabletlerin (Bkz. Resim 3.14) ölçülerine uygun olması (2 mm kalınlık ve 10 mm çapa sahip tabletler) işlemin başarıyla uygulandığını göstermiştir (Khaled ve diğerleri, 2018).

5.3.4. Elde edilen üç boyutlu tabletlerin karakterizasyon çalışmalarına ait bulguların değerlendirilmesi

<u>Tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinin tayinine ait bulguların değerlendirilmesi</u>

Tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinin karakterizasyonu tabletlerde yapılması gereken önemli kalite testlerindendir. Avrupa Farmakopesi'ne (Ph. Eur. 9.0) göre konvansiyonel yöntemlerle üretilen tabletlerde ağırlık değerlerinin bağıl sapmalarının %7,5'un altında, çap ve kalınlık değerlerinin BS'larının %5'in altında olması gerekir. Elde edilen uzatılmış salım yapan 3D tabletlerin fiziko-farmasötik

özelliklerinin karakterizasyonuna ait bulgular göz önünde bulundurulduğunda ağırlık, çap, kalınlık ve etkin madde miktar tayini bulgularına ait tüm BS değerlerinin %5'in altında olduğu görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.22). Elde edilen kalınlık ve çap bulguları bilgisayarda tasarlanan tabletlerin kalınlık ve çap ölçüleriyle de uyumludur. EBM-3D baskılama yöntemiyle tablet formülasyonlarının hazırlandığı bir başka çalışmada da tabletlerin ortalama ağırlık, çap ve kalınlık bulguları saptanmış olup bu bulgulara ait BS değerlerinin %2 ile 15 arasında olduğu görülmüştür (Beck ve diğerleri, 2017). Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen bulgular uzatılmış salım yapan polimerik matriks yapılı tablet formülasyonlarının hazırlanmasında kullandığımız EBM-3 boyutlu baskılama yönteminin tekrarlanabilirliğini göstermiştir (Bravo-Osuna ve diğerleri, 2008).

Hızlı salım yapan 3 boyutlu tabletlerde olduğu gibi uzatılmış salım yapan 3 boyutlu tabletlerin de sertlikleri ölçülememiştir. Uzatılmış salım yapan tabletlerin ufalanma-aşınma denetimleri kapsamında taşınma ve ambalajlama sırasındaki dayanıklılıklarını saptamak amacıyla tabletlerde friabilite testi yapılmıştır. Bu test konvansiyonel yöntemlerle üretilen tabletlerde yapılan önemli bir kalite denetimidir. Bu denetim yapılması zorunlu olan denetimlerden biri olmamakla birlikte friabilitenin genellikle %1'in altında olması istenir (Nilawar, Wankhade ve Badnag, 2013). Çalışmamızda elde edilen tüm uzatılmış salım yapan tablet formülasyonlarının ufalanma-aşınma (friabilite) değerleri %0 olarak bulunmuştur. Bu durum işlem sonucu elde edilen polimerik matriks yapılı tabletlerin oldukça sert bir yapıya sahip olmalarından kaynaklanmaktadır Pramipeksol içeren uzatılmış salım yapan konvansiyonel tabletlerin yaş granülasyon yöntemiyle hazırlandığı bir çalışmada da bizim kullandığımız friabilite testine benzer bir friabilite testi kullanılmıştır ve test sonucunda matriks tabletlerin friabilitesi %0,52 ile %0,88 arasında bulunmuştur (Venkateswarlu ve diğerleri, 2017). Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen matriks tabletler konvansiyonel yöntemlerle elde edilen matriks tabletlere göre fiziksel olarak daha dayanıklıdır. Bu da kullandığımız yöntemin konvansiyonel yöntemlere göre üstünlüklerinden biridir.

Tabletlerin içerdiği nem miktarı değerlendirildiğinde içerdikleri % nem miktarı uzatılmış salım yapan tüm tablet formülasyonları için oldukça düşüktür (%1'in altında) (Bravo-Osuna ve diğerleri, 2008; Ibrahim ve diğerleri, 2019). Bu durum

sıcaklığın kullanıldığı iki farklı aşamadan (SEE ve EBM) geçen tabletler için beklenen bir durumdur.

Tabletlerin morfolojik özelliklerinin analizine ait bulguların değerlendirilmesi

Eriyik birikim modelleme-üç boyutlu baskılama yöntemiyle elde edilen dozaj şekillerinde SEM görüntüleme önemlidir. SEM görüntüleme ile dozaj şekillerinin morfolojik yapıları incelenerek basım prosesi hakkında bilgi sahibi olunur. Çalışmamızda elde edilen uzatılmış salım yapan tabletlerin morfolojik özellikleri SEM görüntüleme ile değerlendirilmiştir. Formülasyonlardan UT1-UT6 arasında en düşük oranda POLYOX N80 içeren formülasyonların yani UT3 ve UT6'nın, UT7-UT12 arasındaki tablet formülasyonlarından ise sadece UT8 tabletlerinin yan yüzeyleri sırasıyla 250x ve 100x mikroskop büyütmeleri kullanılarak incelenmiştir. Elde edilen görüntülere göre (Bkz. Resim 4.41-4.43) bu tablet formülasyonları EBM-3 boyutlu baskılama prosesinden beklenildiği üzere tabaka üzerine tabaka (layer-by-layer) görünümüne sahiptir (Okwuosa ve diğerleri, 2016). EBM-3 boyutlu baskılama ile yapılan farklı çalışmalarda elde edilen dozaj şekillerinin SEM görüntüleri de bizim çalışmamızda elde edilen görüntüler ile benzerlik göstermektedir (Gioumouxouzis ve diğerleri, 2017; Holländer ve diğerleri, 2016). Çalışmamızda elde edilen tablet formülasyonlarının yan yüzey SEM görüntülerinde üst üste yığılan tabakalar net bir şekilde görünmektedir. Bu durum prosesin başarıyla uygulandığının göstergesidir.

Üç boyutlu tabletlerde yürütülen in vitro çözünme hızı çalışmalarına ait bulguların değerlendirilmesi

İn vitro çözünme hızı testleri tabletlerin en önemli performans testlerindendir. Üç boyutlu baskılama ile elde edilen tabletlerde de önemi büyüktür. Çalışmamızda optimum formülasyon seçilirken de öncelikli olarak in vitro çözünme hızı test bulguları göz önünde bulundurulmuştur. Uzatılmış salım yapan 3D tabletlerin in vitro çözünme hızı çalışmaları yapılmadan önce pramipeksolün uzatılmış salım yapan ticari tabletlerinin piyasada bulunan tüm dozları için in vitro çözünme hızı çalışmaları yapılmıştır. Bu profillere göre (Bkz. Şekil 4.59-4.61) ticari tabletin uzatılmış salım yapan piyasa preparatlarından en düşük dozda olan (0,375 mg) 24 saattte içerdiği

etkin maddenin %100'ünü; 0,75 mg dozundaki tablet ise yaklaşık %95'ini salmıştır. Diğer dozları içeren tabletler (1,5; 3 ve 4,5 mg) 24 saatte içerdikleri etkin maddenin yaklaşık %80'ini salmıştır. Dolayısıyla ticari tabletlerin ilaç salım hızları doza bağımlı olarak farklılık göstermiştir. Ticari tabletlerin tüm dozlarına ait in vitro çözünme hızı profilleri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir (Bkz. Şekil 4.62).

Çalışmamızda elde edilen tüm uzatılmış salım yapan tablet formülasyonlarına ait in vitro çözünme hızı profilleri öncelikle piyasa preparatının en yüksek uzatılmış salım yapan tablet dozu olan 4,5 mg'lık 3D tabletler için çıkarılmıştır (Bkz. Şekil 4.63-4.68). Bu profillerin ticari tabletle karşılaştırmalı grafikleri değerlendirildiğinde ise elde edilen uzatılmış salım yapan tablet formülasyonlarının ticari tabletler gibi 24 saatlik bir salım profili sergilediği görülmüştür (Bkz. Şekil 4.69).

UT1-UT3 arasındaki tablet formülasyonları Eudragit RLPO ve POLYOX N80 polimerlerinden oluşurken, UT4-UT6 arasındaki tablet formülasyonları Eudragit RSPO ve POLYOX N80 polimerlerinden oluşmaktadır. Eudragit RL polimerleri, RS polimerlerine göre çözünme ortamında daha yüksek permeabilite sergilediklerinden daha hızlı salım yaparlar. Dolayısıyla UT1-UT3 (Eudragit RLPO oranı UT1'den UT3'e doğru artar) arasındaki tabletler etkin maddeyi, UT4-UT6 (Eudragit RSPO oranı UT4'ten UT6'ya doğru artar) arasındaki tabletlerden daha hızlı salmıştır. UT1-UT6 formülasyonlarından Eudragit RSPO ve POLYOX N80 polimerlerinden oluşan ve Eudragit RSPO'yu en yüksek oranda içeren UT6 tablet formülasyonu etkin maddeyi diğerlerine göre daha yavaş salmıştır (Bkz. Şekil 4.69). Bu nedenle gerekli içerik değişiklikleri (polimer karışımına Eudragit RL100 veya Eudragit RS100 ilave edilmesi) bu formülasyon üzerinde yapılmış ve bu formülasyonda yer alan polimerlerle Eudragit RL100 veya Eudragit RS100 polimerleri çeşitli oranlarda karıştırılarak UT7-UT12 arasındaki formülasyonlar hazırlanmıştır. Literatürde de pramipeksolün uzatılmış salım yapan konvansiyonel tablet formülasyonlarının hazırlandığı çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada pramipeksolün uzatılmış salımını yapan 7 farklı formülasyon prototipinin in vitro salım profillerine yer verilmiştir. Bu profillere göre uzatılmış salım yapan pramipeksol formülasyonlarının 24 saat içinde içerdikleri etkin maddeyi yaklaşık % 60 ile 85 arasında saldıkları görülmüştür (Eisenreich, Sommer, Hartter ve Jost, 2010). Bir başka çalışmada ise yine pramipeksolü uzatılmış salan 12 farklı konvansiyonel tablet formülasyonu

hazırlanmıştır. Bu formülasyonlar ise içerdikleri etkin maddeyi 24 saat içerisinde yaklaşık % 67 ile 97 arasında bir oranla salmıştır (Venkateswarlu ve diğerleri, 2017). Bu çalışmalarda hazırlanan tabletler çalışmamızda hazırlananlardan farklı olarak konvansiyonel yöntemlerle hazırlanmıştır. Ancak uzatılmış salım yapan pramipeksol tablet formülasyonlarının 24 saatlik in vitro salım profillerine dair fikir vermektedir. Dolayısıyla çalışmamızda hazırlanan uzatılmış salım yapan tablet formülasyonları 24 saat içinde içerdikleri etkin maddeyi yaklaşık % 65 ile 100 arasında bir oranla saldığından konvansiyonel tabletlerle karşılaştırılabilir in vitro salım özelliklerine sahiptir.

5.3.5. Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesi ve bu formülasyonun farklı dozlarının hazırlanmasına ait bulguların değerlendirilmesi

Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun seçilmesinde DDSolver programı kullanılmış olup her bir tablet formülasyonunun ticari tablet formülasyonu ile in vitro çözünme hızı profili karşılaştırılmıştır. Bu kapsamda her bir formülasyon için f1 (fark) ve f2 (benzerlik) faktörleri hesaplanmıştır. Test ve referansın in vitro çözünme hızı profilinin benzerliğinin kabul edilebilmesi için f1'in 0 ile 15 arasında, f2'nin ise 50'den büyük olması gerekmektedir (FDA, SUPAC-IR). Hazırlanan uzatılmış salım yapan tablet formülasyonları ticari tablet formülasyonu ile in vitro salım profili açısından karşılaştırıldığında hem f1 hem de f2 faktör değerleri kabul edilebilir aralıkta olan üç formülasyon saptanmıştır ve bu formülasyonlar UT8, UT11 ve UT12'dir. Bu üç formülasyondan ise en düşük f1 değerine ve en yüksek f2 değerine sahip olan formülasyon UT8 formülasyonudur (Bkz. Çizelge 4.23). Dolayısıyla ticari tablet formülasyonu ile in vitro salım profili açısından en yüksek benzerlik gösteren formülasyon olarak *UT8* formülasyonu belirlenmiştir ve bu formülasyonun farklı dozları hazırlanmıştır.

UT8 formülasyonu ticari tabletin piyasada bulunan tüm dozlarıyla (0,375; 0,75; 1,5 ve 4,5 mg) ve piyasada bulunmayan dozlarıyla (1, 2 ve 4 mg) hazırlanmıştır. Elde edilen formülasyonların fiziko-farmasötik karakterizasyon bulgularının (Bkz. Çizelge 4.24) BS değerlerinin ağırlık bulguları için %7,5'ten kalınlık ve çap bulguları içinse %5'ten küçük olması (Avrupa Farmakopesi'ne -Ph. Eur. 9.0- uygun olarak)

kullanılan üretim yönteminin tekrarlanabilirliğini göstermiştir. Tüm dozların karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı profili grafiği (Bkz. Şekil 4.70) ise tez çalışmamızda tabletlerin içerdiği etkin maddenin dozu değişse bile salım profilinde değişiklik olmadığını göstermiştir (sadece 0,375 mg pramipeksol içeren tablet formülasyonu daha hızlı bir in vitro çözünme hızı profili sergilemiştir). Benzerliğin saptanması için hesaplanan f2 değerlerinden de sadece 0,375 mg'lık tabletin in vitro çözünme hızı profiline ait f2 değeri 50'nin altında bulunmuştur. Oysa ticari tabletin hem 0,375 hem de 0,75 mg'lık tabletlerine ait in vitro çözünme hızı profilleri diğer dozlarınkinden (1,5; 3 ve 4,5 mg) farklıdır. Etkin maddenin piyasada bulunmayan uzatılmış salım yapan tablet dozlarıyla da 3 boyutlu tabletlerin hazırlanabilmesi ve diğer dozlara benzer salım profili elde edilmesiyle 'kişiye özgü dozlama' amacına da ulaşılmıştır. Farklı dozlardaki uzatılmış salım yapan 3D tabletlerin in vitro çözünme hızı profilleri aynı dozdaki ticari tabletlerle ayrı ayrı karşılaştırılmıştır (Bkz. Şekil 4.71 ve 4.72). Bu profillerin f2 değerleri hesaplandığında sadece 0,75 mg'lık tabletlere ait profilin f2 değeri 50'nin altında bulunmuştur. Bu doz hariç tüm dozlarda ticari tablete benzer in vitro çözünme hızı profiline ulaşılması 3D tabletlerin konvansiyonel tabletlerle farklı dozlar için de karşılaştırılabilir özelliklere sahip olduğunu göstermiştir.

5.3.6. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun salım kinetiği modelinin tayin edilmesine ait bulguların değerlendirilmesi

İn vitro salım kinetiğinin modellemesi dozaj şekillerinden ilaç salımının hangi mekanizmayla ve hangi kinetiğe uygun olarak gerçekleştiğinin tayin edilmesi için yapılır. Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun salım profilinin kinetik modellemesi yapılmış, kinetik modelleme yapılırken gerekli parametreler her bir zaman aralığındaki yığılmalı % ilaç salımı verilerinden yararlanılarak hesaplanmıştır. Kinetiklere ait korelasyon katsayıları (R^2) ve parametreler hesaplanmıştır (Bkz. Çizelge 4.25). Elde edilen kinetik model eşleşme grafiklerinde (Bkz. Şekil. 4.73-4.78) literatürde olduğu gibi deneysel verilerden elde edilen % çözünen pramipeksol miktarı ile çözünme ortamında çözünen tahmini % pramipeksol miktarı arasında bir korelasyon kurulmuştur (Siswanto, Fudholi, Nugroho ve Martono, 2015). Deneysel verilerden elde edilen profille tahmini profilin birbiriyle korelasyonunun en yüksek olduğu salım kinetikleri Weibull ve Korsmeyer-

Peppas ve modelleridir. Bu kinetiklerle eşleştirilme sonucu elde edilen korelasyon katsayısı (R^2) değerleri Korsmeyer-Peppas ve Weibull modelleri için sırasıyla 0,988 ve 0,994 olarak bulunmuştur. Bu değerler tüm kinetikler arasında hesaplanan en yüksek iki değerdir. Dolayısıyla elde edilen tabletlerden ilaç salımının her iki kinetiğe de uygun olduğu söylenebilir. Bu kinetiklere göre tabletlerden ilaç salımı Fick difüzyonu ile gerçekleşmektedir. Bu durum polimerik yapılı tabletlerden beklenen bir durumdur.

Salım kinetiği modellemesinin 3 boyutlu baskılama ile hazırlanan dozaj şekillerinde yapıldığı çalışmalar da mevcuttur. İç iskelete sahip uzatılmış salım yapan tablet formülasyonlarının EBM-3 boyutlu baskılama yöntemiyle hazırlandığı bir çalışmada etkin madde olarak ibuprofen kullanılırken modifiye salım sağlayıcı polimer olarak etil selüloz kullanılmıştır. Bu çalışmada hazırlanan tabletlerin salım profilinin çeşitli salım kinetikleriyle matematiksel modelleme yardımıyla eşleştirilmesi yapılmıştır. Elde edilen R^2 değerlerinin en yüksek olduğu kinetik birinci dereceden salım kinetiği olduğundan tabletlerin birinci derece kinetikle salım yaptığı kanısına varılmıştır (Yang ve diğerleri, 2018). Bir başka çalışmada ise bizim çalışmamızdan farklı olarak ekstrüksiyon temelli 3 boyutlu baskılama ile dipridamol içeren midede yüzen tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Bu tablet formülasyonlarının salım kinetik modellemesi yapılmış ve tabletlerin Korsmeyer-Peppas kinetiğiyle salım yaptığı sonucuna varılmıştır (Q. Li ve diğerleri, 2018). Çalışmamızda elde edilen tablet formülasyonları da benzer bir kinetikle salım yapmıştır. Bahsedilen çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi 0,5'ten küçük n değerleri elde edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.25). Salım katsayısı (n), polimerik matriks kontrolü salım sistemlerinin salım mekanizmasının yorumlanmasında kullanılır. Yuvarlak tabletlere Korsmeyer-Peppas kinetiği eşleştirilmesi yapıldığında n değerinin 0,45'ten küçük olması tabletlerden ilaç salımının Fick difüzyonu ile gerçekleştiğini gösterir (Lu, Chen, Olivier ve Hamman, 2008). Çalışmamızda hazırlanan tabletler de yuvarlak şekilli olduğundan tabletlerden ilaç salımında difüzyon mekanizması baskındır. UT8 formülasyonunun içeriğinde en yüksek orana sahip polimer %60 ile Eudragit RSPO polimeridir. Literatürde bu polimerle hazırlanan formülasyonların salım kinetiğinin modellendiği bir çalışmada da en uygun eşleşme Korsmeyer-Peppas kinetiğiyle bulunmuştur (Meher ve diğerleri, 2013).

Eudragit RSPO polimeriyle matriks pelletlerin hazırlandığı bir çalışmada, hazırlanan pelletlerden ilaç salımının Weibull kinetiğine uygun olarak gerçekleştiği görülmüştür. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi hesaplanan a değerleri 5'ten, b değerleri ise 1'den küçük bulunmuştur. Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen bulgular literatürle uyumludur. Burada 'a' bir ölçek parametresiyken, 'b' bir şekil parametresidir ve salım grafiğinin şekli hakkında bilgi verir. Bu değer 1'den küçük olduğunda in vitro çözünen madde miktarı dik bir artış gösterir (Macheras ve Dokoumetzidis, 2000; Ramteke, Dighe, Kharat ve Patil, 2014; Sa-Barreto, Alvarez-Lorenzo, Concheiro, Martinez-Pacheco ve Gomez-Amoza, 2017).

Eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılama yöntemiyle katı dozaj şekillerinden implantların hazırlandığı bir çalışmada polimer olarak poli(kaprolakton), etkin madde olarak ise indometazin kullanılmış ve rahim içi implant sistemler hazırlanmıştır. Bu implant sistemlerin salım kinetik modellemesi yapıldğında 0,99'dan büyük R^2 değeriyle en iyi eşleşmenin Higuchi kinetiğiyle olduğu sonucuna varılmıştır. Hazırlanan implant sistemlerin geometrisinden ve implantların içerdiği indometazin miktarından bağımsız olarak salım, poli(kaprolakton) polimerinden etkin maddenin çözünme ortamına difüzyonuna bağlı olarak gerçekleşmiştir. Daha doğrusu baskın salım mekanizmasının difüzyon olduğu kanısına varılmıştır (Holländer ve diğerleri, 2016).

Çalışmamızda elde edilen uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonu UT8'in Weibull ve Korsmeyer-Peppas kinetik modellerine uygun salım yaptığı (hazırlanan tabletlerin Weibull kinetiğinde hesaplanan R^2 değeri Korsmeyer-Peppas kinetiğinde hesaplanana göre daha yüksek ancak ikisi de 1'e yakın) ve ilaç salım mekanizmasının her iki kinetiğe göre de difüzyon olduğu kanısına varılmıştır.

5.3.7. Uzatılmış salım yapan optimum formülasyonunun DSC analizine ait bulguların değerlendirilmesi

Çalışmamızda uzatılmış salım yapan optimum filament (UF8) ve bu filamentle basılan tabletin (UT8) termal özelliklerini değerlendirmek ve aralarında karşılaştırma yapabilmek amacıyla DSC analizleri yapılmıştır. Elde edilen karşılaştırmalı DSC termogramına göre (Bkz. Şekil 4.79) hem filament hem de tablette yaklaşık olarak

62–67°C'de bir endotermik pik gözlenmiştir. Bu pikin POLYOX türevlerinin kristalin erime pikine ait olduğu düşünülmüştür (Boateng ve diğerleri, 2013). Ancak bu termogramlarda pramipeksol etkin maddesine ait 120°C civarında görülen (Gültekin ve diğerleri, 2019) ve etkin maddenin içerdiği kristal suyunun buharlaşması sırasında ortaya çıkan endotermik pikin kaybolduğu gözlenmiştir. Bu durum da hem SEE hem de EBM işlemlerinin sıcaklık uygulanan işlemler olması nedeniyle işlemler sırasında etkin maddenin yapısında bulunan kristal suyunun buharlaşmasından kaynaklanmaktadır. Ancak normal koşullarda etkin maddenin erime piki olan ve yaklaşık 280–320°C arasında ortaya çıkan endotermik pik tam olarak pik şeklinde değildir. Onun yerine filament ve tablette DSC termogramının yayvan ve düşük şiddetli olarak endotermik bölgeye doğru genişlemesi şeklinde açığa çıkmıştır. Bu durum tablet ve filamentin içerdiği etkin madde miktarının yaklaşık %3 yani oldukça düşük olmasıyla açıklanabilir. Bu yayvan spektrum bölgesinin pramipeksolün erime derecesine (296-301°C) ait olduğu düşünülmektedir. Çünkü formülasyonda yer alan polimerlerin termogramın bu bölgesinde yayvan ya da sivri herhangi bir piki bulunmamaktadır. Pramipeksolün erime piklerini hem filament hem de tablette korumasının sebebi olarak çalışılan SEE ve EBM sıcaklıklarının pramipeksolün erime sıcaklığının çok altında olması gösterilebilir. Ayrıca pramipeksol yüksek sıcaklıklara dayanıklı bir etkin maddedir (Panditrao ve diğerleri, 2011). Dolayısıyla işlem sıcaklıklarında yapısında herhangi bir bozulma meydana gelmesi beklenmez.

5.3.8. Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunun XRD analizine ait bulguların değerlendirilmesi

XRD analizi SEE ve EBM işlemlerinin etkin madde ve polimerlerin yapısında herhangi bir değişiklik meydana getirip getirmediğinin saptanması amacıyla yapılmıştır. Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonu UT8 ve bu tabletin hazırlandığı filament formülasyonu UF8'e ait karşılaştırmalı XRD spektrumları (Bkz. Şekil 4.80) incelendiğinde filament ve tablete ait spektrumların birbiriyle oldukça benzer olduğu görülmektedir. Pramipeksolün tek başına çekilen XRD analiz bulgularında 2θ'da 12,127°; 21,419° ve 24,920°'de keskin XRD pikleri mevcuttur. Ancak tablet ve filament yapısında bu piklere rastlanmamaktadır. Bunun sebebi olarak filament ve tablet içerisindeki pramipeksol miktarının (%3) oldukça düşük olması gösterilebilir. Pramipeksolün 50°C'ye kadar olan sıcaklıklarda stabil kaldığı

gösterilmiş (S.M. Pawar ve diğerleri, 2013) ancak daha yüksek sıcaklıklarda yapısında herhangi bir bozulma veya polimorfik dönüşüm meydana geldiğinden bahsedilmemiştir. Etkin madde sadece erime sıcaklığında dekompoze olduğundan, SEE ve EBM sıcaklıklarında kristal özelliklerinde bir değişiklik veya yapısında bozulma meydana geldiği düşünülmemiştir (Mirapex®, FDA). Ayrıca XRD, analiz numunesinin yüzeyinden ölçüm yapan bir yöntem olduğundan yöntemin formülasyondaki düşük miktardaki pramipeksolü saptaması zorlaşmıştır.

Filament ve tabletlerin XRD analizlerinin yapıldığı başka çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada etkin madde olarak teofilin içeren filament ve tabletler hazırlanmış ve filamentlerin XRD analizleri yapılmıştır. Bu çalışmada polimer olarak çalışmamızda kullanılan POLYOX N80 polimeri kullanılmıştır. Elde edilen XRD desenleri POLYOX N80 polimerinin 2θ'da 19,1° ve 23,2°'de gösterdiği keskin piklerden dolayı kristalin bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir. Filamentlerin XRD analizinde ise etkin madde teofiline ait pikler de görülmüştür. Bunun sebebi olarak ise filamentlerde yer alan teofilin miktarının yüksek olması (%20'nin üzerinde) düşünülmüştür (Isreb ve diğerleri, 2019).

Aripiprazol içeren filmlerin EBM-3 boyutlu baskılama yöntemiyle hazırlandığı bir başka çalışmada ise filamente ait XRD difraktogramında kristalin pikler mevcutken, 3D tablete ait XRD difraktogramında elde edilen desen amorf yapıya aittir. Bunun sebebi olarak filament hazırlamada kullanılan SEE işlem sıcaklığının aripiprazolün erime sıcaklığının altında, tablet hazırlamada kullanılan EBM işlem sıcaklığının ise aripiprazolün erime sıcaklığının üstünde olması ve dolayısıyla da aripiprazolün EBM işlem sıcaklığında amorf hale geçmesi düşünülmüştür (Jamróz ve diğerleri, 2017).

Tez çalışmamızda da etkin maddenin yüksek sıcaklıklara dayanıklı olması ve hem SEE hem de EBM işlem sıcaklıklarının pramipeksolün erime sıcaklığının altında olması nedeniyle filament ve tablet içerisinde kristal yapısını koruması beklenmekteydi. Bunu tablet ve filamentlere ait DSC termogramları da doğrulamaktadır. Filament ve tablet içerisindeki pramipeksolün %'si düşük olduğundan (%3) ve saf pramipeksolün XRD desenindeki piklerin POLYOX N80'le benzer yerlerde görülmesinden dolayı filament ve tablet içerisinde pramipeksole ait

kristal pikleri daha yüksek şiddetteki POLYOX N80 polimerinin piklerinin yanında görünmemektedir.

5.3.9. Uzatılmış salım yapan optimum filament ve tablet formülasyonunda FTIR-ATR analizlerinin yapılmasına ait bulguların değerlendirilmesi

FTIR-ATR analizleri SEE ve EBM işlemlerinin etkin madde ve polimerlerin yapısında değişiklik meydana getirip getirmediğinin tayin edilmesi amacıyla yapılmıştır. Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonu (UT8) ve bu tabletin hazırlandığı filamentte (UF8) yapılan FTIR-ATR analizi bulguları karşılaştırma yapabilmek amacıyla pramipeksol, formülasyonda yer alan tüm polimerler ve bu polimerlerle pramipeksolün 1:1 oranındaki fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumları ile birlikte verilmiştir (Bkz. Şekil 4.81). Filament ve tablete ait spektrumlarda POLYOX N80, Eudragit RSPO ve Eudragit RL100 polimerlerine ve pramipeksole ait absorbsiyon pikleri görülmüştür. Ancak spektrumlarda polimerlerin yapısında bulunmayıp pramipeksolün yapısında bulunan pikleri ayırt etmek filament ve tabletin içerdiği pramipeksol yüzdesinin düşük olması (%3) nedeniyle oldukça zordur. Bu spektrumlara göre pramipeksole spesifik fonksiyonel gruplardan olan primer amin grubunun N-H bağlarına ait pik 1600 cm^{-1} civarında hem filament hem de tablette şiddeti düşük de olsa görülmektedir (bu pik polimerlerin spektrumunda görülmez). Bunun sebebi olarak uzatılmış salım yapan formülasyonlardaki pramipeksol %'sinin (%3) hızlı salım yapanlardakinden (%0,7) yüksek olması gösterilebilir. Bunun dışında hem tablet hem de filament yapısında Eudragit polimerlerine spesifik karboksilik asit yapısındaki C=O piki 1700 cm^{-1} civarında keskin bir şekilde, POLYOX N80 polimerine ait alken fonksiyonel grubu içerisindeki C=C bağından kaynaklı spesifik pikler de 800-950 cm^{-1} aralığında net bir şekilde görülmektedir (Boateng ve diğerleri, 2013; Georgy ve diğerleri, 2019; Melo ve diğerleri, 2019; Venkateswarlu ve diğerleri, 2017). Diğer pikler benzer yerlerde görüldüğünden spektrumda polimerlere ve pramipeksole spesifik olan piklerin görülmesi SEE ve EBM işlemlerinin polimerlerin ve pramipeksolün kimyasal yapısında herhangi bir değişikliğe sebep olmadığının gösterilmesi açısından önemlidir.

5.4. İn Vivo Çalışmalara Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Pramipeksolün biyolojik numunelerden hassas bir şekilde miktar tayini oldukça zordur. Bununla ilgili yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Literatürde bununla ilgili yapılan çalışmalarda daha çok LC-MS (kütle dedektörlü sıvı kromatografisi) ve GC-MS (kütle dedektörlü gaz kromatografisi) gibi düşük miktarda numuneden analiz yapılabilen hassas ölçüm yöntemleri kullanılmıştır. (Panchal ve diğerleri, 2011; Rao ve diğerleri, 2013). Analizde HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisinin kullanıldığı çalışmalarda ise biyolojik numuneden etkin maddeyi ekstre etmede farklı yöntemler kullanılmıştır (Kalaria ve diğerleri, 2018; Subbarao ve Suresh, 2018). HPLC analiz yönteminin kullanıldığı çalışmamızda da bu çalışmalarda kullanılan yöntemlerin hem örnek hazırlama hem de ölçüm aşamalarında modifikasyonlar yapılarak etkin maddenin biyolojik numuneden analizi başarıyla gerçekleştirilmiştir.

5.4.1. Plazmada pramipeksol miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonuna ait bulguların değerlendirilmesi

Bir çalışmada kullanılan analiz yönteminin doğru ve kesin bir şekilde her seferinde hedeflenen sonucu verdiğini göstermek ve kullanım amacına uygunluğunu kanıtlamak için o yöntemin valide edilmesi gerekir. Dolayısıyla in vivo analizlerde kullandığımız yöntem valide edilmiştir.

Yöntemin etkin maddeyi plazmada tespit edip etmediğinin tayini için pramipeksol içermeyen plazma örneği ve pramipeksol çözeltisi içeren plazma örneği HPLC'ye enjekte edilmiştir. Elde edilen kromatogramlar göz önünde bulundurulduğunda HPLC sistemine boş plazma enjekte edildiğinde pramipeksolün alıkonma zamanı olan 7,8 dakikada herhangi bir pik görülmediği (Bkz. Şekil 4.82) Sisteme 2 µg/mL pramipeksol içeren plazma örneğinin enjekte edilmesinden sonra oldukça keskin ve kuyruklanma göstermeyen bir pik elde edildiği (Bkz. Şekil 4.83) görülmüştür. Yapılan analizler sonucunda etkin maddenin alıkonma zamanı 7,8 dakika olarak saptanmıştır. Etkin maddenin kolondan çok erken çıkmaması plazmadan gelen kirliliklerden ayırt edilebilmesi açısından avantaj sağlamıştır.

Doğrusallık çalışmalarına ait bulguların değerlendirilmesi

Pramipeksolün plazmadaki miktar tayinini yapmak için kullanılan analitik yöntemin validasyonunda ilk olarak yöntemin doğrusallığı test edilmiştir. Bu amaçla da belirli derişim aralığında etkin madde içeren plazma örnekleri hazırlanmış ve HPLC ile ölçümleri yapılmış ve elde edilen pik alanlarına karşılık derişimler grafiğe geçirilmiştir. Kalibrasyon aralığındaki tüm derişimlere ait pikler karşılaştırmalı olarak aynı kromatogramda gösterildiğinde piklerin üst üste geldiği görülmüştür (Bkz. Şekil 4.84). Bu çalışmaların sonucunda elde ettiğimiz grafik (Bkz. Şekil 4.85) analitik ölçüm aralığında doğrusaldır ve grafiğin korelasyon katsayısı (R^2) 0,9996; yani bire yakındır. Dolayısıyla elde edilen bulgular plazmadan etkin maddenin analizi için kullandığımız analitik yöntemin doğrusallığını gösterir niteliktedir (Thippani, Pothuraju, Ramisetti ve Shaik, 2013).

Doğruluk ve geri elde çalışmalarına ait bulguların değerlendirilmesi

Bir analiz yönteminin doğruluğu o yöntemle elde edilen sonuçların gerçeğe yakınlığını gösterir (Kim ve diğerleri, 2017). Kullanılan analitik yöntemin doğruluğu % geri elde yöntemiyle test edilmiştir. FDA kılavuzlarına göre biyolojik numunelerde % geri elde sonuçlarının BS değerlerinin %15'ten daha düşük olması gerekmektedir (FDA, Guidance for industry, bioanalytical method validation). Çalışmamızda kullanılan analitik yöntemin % geri elde bulgularının ortalama değerlerinin tümü %15'ten daha düşük bağıl sapma göstermektedir (Bkz. Çizelge 4.26). Dolayısıyla elde edilen bulgular kullanılan analitik yöntemin doğruluğunu göstermektedir.

Kesinlik bulgularının değerlendirilmesi

Bir analiz yönteminin kesinliği o yöntem ile yapılan tekrarlı ölçümler sonrası elde edilen sonuçların birbirine yakın olduğunu gösterir. Kesinlik çalışmaları deney içi ve deneyler arası kesinlik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Deney içi kesinlik bulgularının değerlendirilmesi

Deney içi kesinlik çalışmalarında aynı gün yapılan tekrarlı ölçümlerden birbirine yakın sonuçların elde edilmesi beklenir (Thippani ve diğerleri, 2013). ICH Q2(R1) ve FDA kılavuzlarına göre biyolojik numunelerdeki kesinlik bulgularının kabul edilebilir aralıkta olmaları için bağıl sapmalarının %15'ten küçük olması gerekmektedir. Pramipeksolün plazmadaki 0,25 µg/mL çözeltisi için elde edilen deney içi kesinlik bulgularının (Bkz. Çizelge 4.27) BS değerlerinin %15'in altında (%3,7) olması nedeniyle kullandığımız analitik yöntemin deney içi kesinliği gösterilmiştir.

Deneyler arası kesinlik bulgularının değerlendirilmesi

Deneyler arası kesinlik çalışmaları bir yöntemin farklı günlerde yapılan tekrarlı ölçümlerde birbirine yakın sonuçlar verip vermediğinin tayin edilmesi amacıyla yapılır. Pramipeksolün plazmadaki miktar tayininde kullanılan analitik yöntemin deneyler arası kesinliğinin değerlendirilmesi dört farklı derişimin (0,05; 0,25; 1 ve 4 µg/mL) farklı günlerdeki tekrarlı ölçümüyle değerlendirilmiştir. ICH ve FDA kılavuzlarına göre biyolojik numunelerdeki kesinlik bulgularının kabul edilebilir aralıkta olmaları için bağıl sapmalarının %15'ten küçük olması gerekmektedir. Çalışmamızda her bir derişim için elde edilen deneyler arası kesinlik bulgularının bağıl standart sapmalarının %15'in altında olması nedeniyle kullandığımız analitik yöntemin deneyler arası kesinliği kanıtlanmıştır (Bkz. Çizelge 4.28).

Özgünlük ve seçicilik bulgularının değerlendirilmesi

Özgünlük ve seçicilik, kullanılan analiz yönteminin sadece amaçlanan maddeyi saptayabilme yeteneğidir. İn vivo analiz çalışmalarında da etkin maddenin plazmadan gelen kirliliklerden ayırt edilebildiğinin gösterilmesi amacıyla yapılır. Pramipeksolün plazmadaki miktar tayininde kullanılan HPLC yönteminin özgünlük ve seçicilik değerlendirmesi için optimum formülasyonda yer alan polimerleri içeren plazma örneği HPLC sistemine enjekte edilmiştir. Elde edilen HPLC analiz sonucuna göre polimer çözeltisini içeren plazma örneğinde pramipeksol pikinin görüldüğü alıkonma zamanında (7,8 dakika) herhangi bir pik görülmemiştir (Bkz. Şekil 4.86). Ayrıca literatürde olduğu gibi boş plazma örneği de aynı örnek hazırlama

işlemlerinden geçirilerek sisteme enjekte edilmiştir (Kim ve diğerleri, 2017). Elde edilen analiz sonucuna göre plazma örneği de pramipeksol pikinin görüldüğü zaman noktasında herhangi bir pik vermemiştir. Dolayısıyla kullanılan analiz yöntemi pramipeksol için seçicidir.

Duyarlılık ve saptama sınırı bulgularının değerlendirilmesi

Kullanılan HPLC analiz yönteminin duyarlılık sınırı (LOD) ve saptama sınırının (LOQ) hesaplanması sonucu yöntemin duyarlılığı *0,008 µg/mL*, saptama sınırı ise *0,023 µg/mL* olarak hesaplanmıştır. Bu değerler oldukça düşüktür ve kalibrasyon ölçüm aralığının (0,025-4 µg/mL) altındadır. Literatürde yer alan bir çalışmada sıçan plazmasında pramipeksol analizinde kullanılan analiz yönteminin validasyonunda daha yüksek duyarlılık ve saptama sınırı değerleri elde edilmiştir (sırasıyla 0,05 ve 0,08 µg/mL) (Kalaria ve diğerleri, 2018). Çalışmamızda daha düşük derişimlere inebilmemizin sebebi olarak bahsedilen çalışmada kullanılan kolonun partikül boyutundan (5 µm) daha küçük partikül boyutlu (3 µm) kolonun kullanılması ve hazırlanan numunelerin örnek hazırlama sırasında deriştirilmesi (250 µL plazma örneğinin ekstraksiyon sonrası tamamen uçurma işlemlerinin ardından 75 µL su ile seyreltilmesi) gösterilebilir.

Stabilite çalışmalarından elde edilen bulguların değerlendirilmesi

Kullanılan analitik yöntemde örnek hazırlama işlemi sırasında etüvde solvan uçurma aşaması vardır. Literatürde uçurma işleminin azot akımı altında yapıldığı çalışmalar mevcuttur (Kalaria ve diğerleri, 2018; Subbarao ve Suresh, 2018). Bu aşamada uçurma işlemi 50-60°C sıcaklıkta yapıldığından örneklerin bu sıcaklıktaki stabiliteleri değerlendirilmiştir. Pramipeksolün üç farklı derişimi için elde edilen ölçüm bulgularının işlem başlangıcındaki ölçüm bulgularıyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Şekil 4.87). Dolayısıyla örnek hazırlama işlemi sırasında etkin maddenin stabilite problemi olmadığı kanısına varılmıştır.

5.4.2. İn vivo deneylere ait bulguların değerlendirilmesi

İn vivo çalışmalar hazırlanan formülasyonun canlı organizmada nasıl bir davranış sergilediğinin tayini ve in vitro çalışmalardan elde edilen bulguların desteklenmesi amacıyla yapılır. İn vivo çalışmalarda subkütan enjeksiyon çözelti, 3 boyutlu baskıyla elde edilen uzatılmış salım yapan tablet formülasyonu (UT8) ve ticari tablet formülasyonunun sıçanlara uygulanmasından sonra elde edilen 24 saatlik plazma pramipeksol profilleri elde edilmiştir (Bkz. Şekil 4.88). Çalışmamızda subkütan enjeksiyon çözelti sıçanlara daha önce yapılan çalışmalara uygun olması için 1,5 mg/kg çözelti şeklinde uygulanmıştır (Ferger ve diğerleri, 2010). Subkütan enjeksiyon çözelti sıçanlara tek dozluk uygulamada etkin maddenin plazma profilini tayin etmek ve farmakokinetik parametrelerini hesaplamak amacıyla uygulanmıştır.

Üç boyutlu baskılama ile elde edilen tabletlerin sıçanlara oral gavaj yoluyla verilmesinden sonra 24 saatlik bir plazma profili elde edilmiştir. Elde edilen grafik subkütan enjeksiyon sonrası elde edilen grafiğe göre daha yayvandır. Uygulanan 3D tablet formülasyonu uzatılmış salım yapan bir formülasyon olduğundan bu durum beklenen bir durumdur. Dolayısıyla 3 boyutlu tabletlerin sıçanlara oral yolla uygulanması sonucu etkin maddenin salım süresinin uzatıldığı sonucuna varılabilir. Subkütan enjeksiyon çözelti, 3D tablet formülasyonu ve ticari tablet formülasyonuna ait karşılaştırmalı plazma profili de bunu doğrular niteliktedir (Bkz. Şekil 4.89). Ticari tablet formülasyonlarının oral gavaj yoluyla sıçanlara verilmesinden sonra elde edilen plazma-derişim zaman grafiğine göre ticari tablet formülasyonu da 3D tablet formülasyonu gibi 24 saatlik bir salım profili sergilemiştir (Bkz. Şekil 4.90).

5.4.3. Farmakokinetik parametrelerin hesaplanmasına ait bulguların değerlendirilmesi

Farmakokinetik çalışmalar etkin maddenin vücutta emilimi, dağılımı metabolizasyonu ve uzaklaşması gibi süreçleri matematiksel modellerle açıklamak amacıyla yapılır. Etkin maddenin plazmada sergilediği profilden yola çıkılarak farmakokinetiği değerlendirilir. Çalışmamızda, hazırlanan üç boyutlu tablet formülasyonlarıyla ticari tablet formülasyonlarının farmakokinetik parametrelerinin hesaplanması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla formülasyonların

sıçanlara uygulanmasından sonra farklı zaman noktalarındaki plazma etkin madde miktarları tayin edilmiş ve bu cevaptan yola çıkılarak farmakokinetik parametreleri hesaplanmıştır.

Daha önce yapılan EBM-3 boyutlu baskılama çalışmalarında in vivo çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmalardan birinde izoniazid ve rifampisin içeren filament ve bu filamentten elde edilen çift kompartımanlı dozaj şekli sıçanlara oral uygulanmış ve 6 saatlik plazma profili elde edilerek farmakokinetik parametreler hesaplanmıştır (Genina ve diğerleri, 2017). Bir başka çalışmada ise yine EBM-3D baskılamayla hazırlanan domperidon yüklü midede yüzen tabletler tavşanlara oral uygulanmış ve plazma profili elde edilerek farmakokinetik parametreler hesaplanmıştır. Her iki çalışmada da hesaplanan farmakokinetik parametrelerin standart sapması yüksektir (Chai ve diğerleri, 2017).

Çalışmamızda 1,5 mg/kg pramipeksol içeren çözeltinin subkütan enjeksiyon yoluyla, 3 mg/kg pramipeksol içeren üç boyutlu baskılama yöntemi ile elde edilen tablet (UT8) ve ticari tablet formülasyonlarının oral gavaj yoluyla uygulanması sonucu farmakokinetik parametreler hesaplanmıştır (Bkz. Çizelge 4.29). Hesaplanan farmakokinetik parametreler 3D dozaj şekilleriyle daha önce yapılan in vivo çalışmalarda olduğu gibi yüksek standart sapma göstermiştir (Chai ve diğerleri, 2017).

Çalışmamızda amaçlanan; 3D tabletler için ticari tabletlerin plazma profili gibi 24 saatlik bir plazma profili elde etmekti. Plazma profilinin benzerliğini tayin etmek için farmakokinetik parametreler hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. Hesaplanan farmakokinetik parametrelere göre 3D tablet ile ticari tablet formülasyonunun maksimum plazma derişimine ulaşma süreleri (t_{maks}), yarılanma süreleri ($t_{1/2}$), maksimum plazma derişimleri (C_{maks}), eğri altında kalan alan (AUC) değerleri, etkin maddenin plazmada kalış süresi (MRT) değerleri, klirens (Cl), sanal dağılım hacmi (Vd) ve eliminasyon hız sabiti (k_{el}) değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Aynı zamanda subkütan enjeksiyon çözeltisinin uygulanmasından sonra hesaplanan Vd değeriyle 3D tablet ve ticari tabletin oral uygulanmasından sonra hesaplanan Vd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Elde edilen

benzer Vd değerleri plazmadan etkin madde analizinin farklı veriliş yolları için tekrarlanabilirliğinin göstergesidir.

5.4.4. Ticari tablet ile üç boyutlu tablet formülasyonunun biyoeşdeğerliklerinin tayinine ait bulguların değerlendirilmesi

Biyoyararlanım, emilmeli bir yoldan verilen preparattan etkin maddenin kana geçiş hızı ve oranının göstergesidir. Biyoeşdeğerlik ise farmasötik eşdeğer olan iki preparatın aynı veriliş yolundan ve aynı dozda verilmesinden sonra benzer biyoyararlanım göstermeleri olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda üç boyutlu tablet formülasyonu ile ticari tablet formülasyonun biyoeşdeğerliklerinin değerlendirilmesi güven aralığı yöntemiyle yapılmıştır. Hesaplamalar hem C_{maks} hem de AUC_{0-24} değerleri üzerinden yapılmıştır. C_{maks} değerleri üzerinden yapılan biyoeşdeğerlik hesabına göre elde edilen sonuçlar %52,5-122,5 arasında bulunmuştur. Bu değerlerden sadece üst yüzde FDA kılavuzlarında (Product-Specific Guidances for Generic Drug Development) kabul edilen biyoeşdeğerlik sınırları (%80-125) içerisindedir. AUC_{0-24} değerleri üzerinden yapılan hesaba göre ise %55,3-159,9 arasında bulunmuştur. Alt yüzde de üst yüzde de biyoeşdeğerlik kabul sınırlarının dışındadır. Dolayısıyla ticari tablet ile 3D tabletin (UT8) biyoeşdeğerliği %90 olasılıkla kanıtlanamamıştır. Ticari ve 3D tabletlerin (UT8) tüm farmakokinetik parametrelerin benzer olup biyoeşdeğer bulunmamalarının sebebi ise elde edilen AUC ve C_{maks} değerlerinin standart sapmalarının oldukça yüksek olmasıdır.

Bağıl biyoyararlanım, bir etkin maddenin belirli bir veriliş yoluyla uygulanmasından sonra elde edilen biyoyararlanımın o etkin maddenin emiliminin göreceli olarak daha iyi olduğu bir yolla verildiğinde elde edilen biyoyararlanımına oranlanmasıyla hesaplanan biyoyararlanıma denir. Ticari tablet ve 3D tabletin subkütan enjeksiyon çözeltiye göre bağıl biyoyararlanımları AUC_{0-24} değerlerinin ortalamaları üzerinden hesaplandığında hazırlanan 3D tabletlerin (Bağıl biyoyararlanım-*%100,21*) ticari tablet formülasyonuna (Bağıl biyoyararlanım-*%93,14*) göre daha yüksek bağıl biyoyararlanım gösterdiği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tez kapsamında eriyik birikim modelleme (EBM)-üç boyutlu baskılama tekniğini kullanarak polimerlerin belirli oranlarda kombinasyonlarının hazırlanmasıyla hızlı salım yapan ve uzatılmış salım yapan tablet formülasyonları başarıyla hazırlanmıştır. Bu tabletlere ait çalışmalara iki ayrı başlık altında yer verilmiştir.

Hızlı salım yapan formülasyonların özellikleri aşağıdadır:

- Eudragit EPO ve POLYOX N80 polimerlerini 70:30 (% a/a) oranında içeren elips şekilli, %100 dolguya ve 1,5 mm kalınlığa sahip tablet formülasyonu hızlı salım yapan optimum tablet formülasyonu olarak belirlenmiştir.
- Hazırlanan hızlı salım yapan tabletlerde ve bu tabletlerin hazırlanmasında kullanılan filamentlerde yapılan karakterizasyon çalışmaları EBM-3 boyutlu baskılama yönteminin tekrar edilebilirliğini göstermiştir.
- Tez çalışmasının hedeflerinden olan ‘kişiye özgü dozlama’ya ulaşabilmek amacıyla tabletler pramipeksolün piyasada bulunan hızlı salım yapan ticari tabletlerinin her iki dozunda (0,25 ve 1 mg) ve piyasada bulunmayan dozlarında (0,375, 1 ve 0,75 mg) hazırlanmış olup tüm dozlar için tekrarlı sonuçlar elde edilmiştir.
- Hızlı salım yapan tablet formülasyonunda şekil, kalınlık ve dolgu %’si gibi çeşitli fiziksel değişiklikler yapılarak hazırlanan 3 boyutlu tablet formülasyonlarının salım hızı arttırılmıştır. Salım hızının arttırılması dolgu maddesi veya dağıtıcı gibi yardımcı maddeler kullanılmadan yapılmıştır.

Uzatılmış salım yapan formülasyonların özellikleri aşağıdadır:

- Eudragit RSPO, Eudragit RL100 ve POLYOX N80 polimerlerini 60:10:30 (% a/a) oranında içeren tablet formülasyonu uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonu olarak belirlenmiştir.
- Hazırlanan uzatılmış salım yapan tabletlerde ve bu tabletlerin hazırlanmasında kullanılan filamentlerde yapılan karakterizasyon çalışmaları EBM-3 boyutlu baskılama yönteminin tekrar edilebilirliğini göstermiştir.

- Tez çalışmasının hedeflerinden olan ‘kişiye özgü dozlama’ya ulaşabilmek amacıyla tabletler pramipeksolün piyasada bulunan uzatılmış salım yapan ticari tabletlerinin tüm dozlarında (0,375; 0,75; 1,5; 3 ve 4,5 mg) ve piyasada bulunmayan dozlarında (1, 2 ve 4 mg) hazırlanmış olup tüm dozlar için tekrarlı sonuçlar elde edilmiştir.
- Hazırlanan uzatılmış salım yapan tablet formülasyonları ticari tabletler gibi 24 saatlik in vitro çözünme hızı profili sergilemiştir.
- Uzatılmış salım yapan optimum tablet formülasyonunun in vitro çözünme hızı profilinin matematiksel modellemesi yapıldığında Weibull kinetik modeliyle uyumlu olduğu saptanmıştır.
- Uzatılmış salım yapan optimum üç boyutlu tablet formülasyonu ve ticari tablet formülasyonu sıçanlara oral olarak uygulandığında elde edilen plazma profilleri benzer çıkmış ve farmakokinetik parametreleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılama tekniğiyle hızlı ve uzatılmış salım yapan tablet formülasyonlarının hazırlanması çalışmalarından elde edilen bulgular göz önünde bulundurulduğunda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- Çalışmamızda eriyik birikim modelleme-3 boyutlu baskılama tekniğiyle düşük dozda etkin maddeyle farklı salım profillerine sahip dozaj şekillerinin başarıyla hazırlanabildiği görülmüştür.
- Tablet formülasyonlarının hazırlanmasında az sayıda yardımcı madde kullanılmış olup bu durum ekonomik ve pratik bir yöntemle katı dozaj şekillerinin hazırlanabilmesinin mümkün olduğunu göstermiştir.
- Hem hızlı hem de uzatılmış salım yapan formülasyonların farklı dozları başarıyla ve tekrarlanabilir bulgularla hazırlanmış olup 3 boyutlu baskılamanın ‘kişiye özgü tedavi’ amacının en önemli kolu olan ‘kişiye özgü dozlama’ hedefine başarıyla ulaşılmıştır.
- Tez çalışmasında hazırlanan tablet formülasyonlarında polimerik taşıyıcı dışında herhangi bir yardımcı madde kullanılmamıştır. Tabletlerin hazırlanmasında plastifiyan, dolgu maddesi veya dağıtıcı gibi yardımcı maddelerin kullanılmasına gerek kalmadan düşük dozdaki etkin maddeyi formüle etmek mümkün olmuştur.

- Hazırlanan üç boyutlu tablet formülasyonları sıçanlara uygulanmış ve pramipeksol etkin maddesine ait plazma profili başarıyla elde edilmiştir. Böylece EBM-3 boyutlu baskılama tekniğiyle elde edilen dozaj şekillerinin konvansiyonel tabletlerle karşılaştırılabilirliği sadece in vitro çalışmalarla değil aynı zamanda in vivo çalışmalarla da gösterilmiştir.
- EBM-3 boyutlu baskılama yöntemiyle hazırlanan dozaj şekilleriyle yapılan in vivo çalışmaların sayısının sınırlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda yaptığımız tez çalışmasının gelecekte bu yöntemle dozaj şekillerinin hazırlanıp elde edilecek bulguların in vivo çalışmalarla da güçlendirilmesi açısından yol gösterici olacağı düşünülmektedir.
- Yeni bir formülasyon geliştirme tekniği olan EBM-3 boyutlu baskılama yönteminin günümüz majistral teknolojisiyle robotik ve mühendislik teknolojilerinin bileşimi olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla teknoloji çağında yaşadığımız ve sağlık alanında her geçen gün yeni gelişmelerin kaydedildiği göz önünde bulundurulursa EBM-3 boyutlu baskılama tekniğinin geleceğin majistral teknolojisi olabilecek yeni bir model üretim yöntemi olduğunu düşünebiliriz.

Çalışmalarda görülen bazı sorunlar ve çözüm önerileri aşağıda verilmiştir:

- Çalışma sırasında çok büyük sorunlarla karşılaşılmamıştır. Ancak kullanılan filament ekstrüder ve 3 boyutlu yazıcının nozülleri tıkanmaya meyillidir. Dolayısıyla zaman zaman nozül tıkanması sorunu yaşanmıştır. Bunun sebebi filament çekimi ve tablet basımı sırasındaki ısınma ve soğuma aşamalarıdır. Bu sorunun üstesinden gelmek için nozüller her kullanımdan sonra organik çözücülerle temizlenmelidir.
- Çalışmanın tekrarlanabilirliği açısından çekilen filamentlerin kalınlığının homojen olması gerekir. Her polimerin ısınma-soğuma ve ekstrüder nozülünden geçme sonrası farklı genleşme özellikleri vardır. Dolayısıyla her seferinde istenen kalınlıkta filamentler elde etmek için kullanılan polimer ve polimer kombinasyonlarıyla formülasyon geliştirme aşaması öncesi ön deneme yapmak daha verimli sonuçların elde edilmesini sağlar.
- Bir diğer sorun ise 3 boyutlu baskılamayla elde edilen tabletlerin sertliklerinin ölçülememesidir. 3 boyutlu baskılama ile üretilen tabletlerin oldukça sert bir yapısı vardır. Ayrıca yapılarını oluşturan polimerlerin viskoelastik özellikleri nedeniyle

sertlik ölçümü sırasında tabletler sertlik ölçüm cihazında kırılmak yerine ezilerek sıkışmaktadır. Bu durum cihazda herhangi bir sertlik değerinin (N) ölçülmesini engellemiştir. Dolayısıyla bunun yerine tabletlerin mekanik özelliklerinin karakterize edilmesi yoluna gidilmiştir. Sertlik ölçümü yerine filament ve tabletlerde mekanik dayanıklılık testleri de yapılabilir.

KAYNAKLAR

Aitken-Nichol, C., Zhang, F., and McGinity, J.W. (1996). Hot melt extrusion of acrylic films. *Pharmaceutical Research,* 13(5), 804-808.

Alhijjaj, M., Belton, P., and Qi, S. (2016). An investigation into the use of polymer blends to improve the printability of and regulate drug release from pharmaceutical solid dispersions prepared via fused deposition modeling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 108, 111-125.

Almutairi, M., Almutairy, B., Sarabu, S., Almotairy, A., Ashour, E., Bandari, S., Batra, A., Tewari, D., Durig, T., and Repka, M.A. (2019). Processability of AquaSolve™ LG polymer by hot-melt extrusion: Effects of pressurized CO2 on physicomechanical properties and API stability. *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* 52, 165-176.

Antonini, A., and Calandrella, D. (2011). Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: Implications for patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment,* 7, 297-302.

Anwar, S., Fell, J., and Dickinson, P. (2005). An investigation of the disintegration of tablets in biorelevant media. *International Journal of Pharmaceutics,* 290(1-2), 121-127.

Arafat, B., Wojsz, M., Isreb, A., Forbes, R.T., Isreb, M., Ahmed, W., Arafat, T., and Alhnan, M.A. (2018). Tablet fragmentation without a disintegrant: A novel design approach for accelerating disintegration and drug release from 3D printed cellulosic tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 118, 191-199.

Arısoy, Y.M., Criales, L.E., and Özel, T. (2019). Modeling and simulation of thermal field and solidification in laser powder bed fusion of nickel alloy IN625. *Optics & Laser Technology,* 109, 278-292.

Awad, A., Trenfield, S.J., Goyanes, A., Gaisford, S., and Basit, A.W. (2018). Reshaping drug development using 3D printing. *Drug Discovery Today,* 23(8), 1547-1555.

Babu, G.S., and Ch, A. (2007). Spectrophotometric determination of pramiexole dihydrochloride monohydrate. *Asian Journal of Chemistry,* 19(1), 816.

Bangalore, S., Kamalakkannan, G., Parkar, S., and Messerli, F.H. (2007). Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine,* 120(8), 713-719.

Bata-García, J.L., Villanueva-Toledo, J., Gutiérrez-Ospina, G., Álvarez-Cervera, F.J., Heredia-López, F.J., and Góngora-Alfaro, J.L. (2007). Sustained improvement of motor function in hemiparkinsonian rats chronically treated with low doses of caffeine or trihexyphenidyl. *Pharmacology Biochemistry and Behavior,* 86(1), 68-78.

Beck, R., Chaves, P., Goyanes, A., Vukosavljevic, B., Buanz, A., Windbergs, M., Basit, A., and Gaisford, S. (2017). 3D printed tablets loaded with polymeric nanocapsules: An innovative approach to produce customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics,* 528(1-2), 268-279.

Bellehumeur, C., Li, L., Sun, Q., and Gu, P. (2004). Modeling of bond formation between polymer filaments in the fused deposition modeling process. *Journal of Manufacturing Processes,* 6(2), 170-178.

Ben, Y., Zhang, L., Wei, S., Zhou, T., Li, Z., Yang, H., Wang, Y., Selim, F.A., Wong, C., and Chen, H. (2017). PVB modified spherical granules of β-TCP by spray drying for 3D ceramic printing. *Journal of Alloys and Compounds,* 721, 312-319.

Boateng, J.S., Pawar, H.V., and Tetteh, J. (2013). Polyox and carrageenan based composite film dressing containing anti-microbial and anti-inflammatory drugs for effective wound healing. *International Journal of Pharmaceutics,* 441(1-2), 181-191.

Boparai, K.S., Singh, R., and Singh, H. (2016). Development of rapid tooling using fused deposition modeling: a review. *Rapid Prototyping Journal,* 22(2), 281-299.

Borkar, N., Mu, H., and Holm, R. (2018). Challenges and trends in apomorphine drug delivery systems for the treatment of Parkinson's disease. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences,* 13(6), 507-517.

Bracci, R., Maccaroni, E., and Cascinu, S. (2013). Bioresorbable airway splint created with a three-dimensional printer. *The New England Journal of Medicine,* 368(21), 2043-2045.

Bravo-Osuna, I., Ferrero, C., and Jiménez-Castellanos, M. (2008). Drug release behaviour from methyl methacrylate-starch matrix tablets: effect of polymer moisture content. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 69(1), 285-293.

Carneiro, O.S., Silva, A.F., and Gomes, R. (2015). Fused deposition modeling with polypropylene. *Materials & Design,* 83, 768-776.

Casettari, L., Bonacucina, G., Cespi, M., Perinelli, D., Micheli, M., Cacciatore, I., Di Stefano, A., and Palmieri, G. (2016). Effect of manufacturing temperature and molecular weights on compression, mechanical and dissolution properties of PEO matrix tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* 32, 236-240.

Ceballos, A., Cirri, M., Maestrelli, F., Corti, G., and Mura, P. (2005). Influence of formulation and process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. *Il Farmaco,* 60(11-12), 913-918.

Chai, X., Chai, H., Wang, X., Yang, J., Li, J., Zhao, Y., Cai, W., Tao, T., and Xiang, X. (2017). Fused deposition modeling (FDM) 3D printed tablets for intragastric floating delivery of domperidone. *Scientific Reports,* 7(1), 2829.

Chokshi, R.J., Sandhu, H.K., Iyer, R.M., Shah, N.H., Malick, A.W., and Zia, H. (2005). Characterization of physico-mechanical properties of indomethacin and polymers to assess their suitability for hot-melt extrusion processs as a means to manufacture solid dispersion/solution. *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 94(11), 2463-2474.

Chua, C.K., Leong, K.F., and Lim, C.S. (2010). *Rapid prototyping: principles and applications (with companion CD-ROM)*: World Scientific Publishing Company. 54-59.

Cushnie-Sparrow, D., Adams, S., Abeyesekera, A., Pieterman, M., Gilmore, G., and Jog, M. (2018). Voice quality severity and responsiveness to levodopa in Parkinson's disease. *Journal of Communication Disorders,* 76, 1-10.

Dave, V.S., Fahmy, R.M., Bensley, D., and Hoag, S.W. (2012). Eudragit® RS PO/RL PO as rate-controlling matrix-formers via roller compaction: Influence of formulation and process variables on functional attributes of granules and tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38(10), 1240-1253.

Daver, F., Lee, K.P.M., Brandt, M., and Shanks, R. (2018). Cork–PLA composite filaments for fused deposition modelling. *Composites Science and Technology,* 168, 230-237.

Deepan, T., Paulambethkar, K., Vijayalakshmi, R., and Dhanaraju, M. (2012). A validated RP-HPLC method for the estimation of pramipexole dihydrochlo-ride in pH armaceutical dosage form. *World Journal of Chemistry,* 7(2), 59-63.

Deng, H., Wang, P., and Jankovic, J. (2018). The genetics of Parkinson disease. *Ageing Research Reviews,* 42, 72-85.

Desai, D., Wang, J., Wen, H., Li, X., and Timmins, P. (2013). Formulation design, challenges, and development considerations for fixed dose combination (FDC) of oral solid dosage forms. *Pharmaceutical Development and Technology,* 18(6), 1265-1276.

Dine, A., and Vosniakos, G.-C. (2018). On the development of a robot-operated 3D-printer. *Procedia Manufacturing,* 17, 6-13.

Ding, S., Ng, B.F., Shang, X., Liu, H., Lu, X., and Wan, M.P. (2019). The characteristics and formation mechanisms of emissions from thermal decomposition of 3D printer polymer filaments. *Science of The Total Environment,* 692, 984-994.

Ding, S., Zou, B., Wang, P., and Ding, H. (2019). Effects of nozzle temperature and building orientation on mechanical properties and microstructure of PEEK and PEI printed by 3D-FDM. *Polymer Testing,* 78, 105948.

Dittgen, M., Durrani, M., and Lehmann, K. (1997). Acrylic polymers: a review of pharmaceutical applications. *STP Pharma Sciences,* 7(6), 403-437.

Douroumis, D. (2012). *Hot-melt extrusion: Pharmaceutical applications*: Wiley Online Library, 382.

Duty, C., Ajinjeru, C., Kishore, V., Compton, B., Hmeidat, N., Chen, X., Liu, P., Hassen, A.A., Lindahl, J., and Kunc, V. (2018). What makes a material printable? A viscoelastic model for extrusion-based 3D printing of polymers. *Journal of Manufacturing Processes,* 35, 526-537.

Economidou, S.N., Lamprou, D.A., and Douroumis, D. (2018). 3D printing applications for transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics,* 544(2), 415-424.

Edgar, J., and Tint, S. (2015). Additive manufacturing technologies: 3D printing, rapid prototyping, and direct digital manufacturing. *Johnson Matthey Technology Review,* 59(3), 193-198.

Ehtezazi, T., Algellay, M., Islam, Y., Roberts, M., Dempster, N.M., and Sarker, S.D. (2018). The application of 3D printing in the formulation of multilayered fast dissolving oral films. *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 107(4), 1076-1085.

Eisenreich, W., Sommer, B., Hartter, S., and Jost, W.H. (2010). Pramipexole extended release: a novel treatment option in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease,* 2010, 612-619.

El Aita, I., Breitkreutz, J., and Quodbach, J. (2019). On-demand manufacturing of immediate release levetiracetam tablets using pressure-assisted microsyringe printing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 134, 29-36.

Eleftheriadis, G.K., Ritzoulis, C., Bouropoulos, N., Tzetzis, D., Andreadis, D.A., Boetker, J., Rantanen, J., and Fatouros, D.G. (2019). Unidirectional drug release from 3D printed mucoadhesive buccal films using FDM technology: in vitro and ex vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 144,180-192.

Ellis, J.M., and Fell, M.J. (2017). Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* 27(18), 4247-4255.

Elzayat, E.M., Abdel-Rahman, A.A., Ahmed, S.M., Alanazi, F.K., Habib, W.A., Abou-Auda, H.S., and Sakr, A. (2017). Formulation and pharmacokinetics of multi-layered matrix tablets: Biphasic delivery of diclofenac. *Saudi Pharmaceutical Journal,* 25(5), 688-695.

Fengyi, L., Boli, L., Zhaoxing, M., and Shijun, Z. (2004). Conformational and electrostatic potential study of the benztropine analogs at the dopamine transporter. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM,* 712(1-3), 207-214.

Ferger, B., Buck, K., Shimasaki, M., Koros, E., Voehringer, P., and Buerger, E. (2010). Continuous dopaminergic stimulation by pramipexole is effective to treat early morning akinesia in animal models of Parkinson's disease: A pharmacokinetic-pharmacodynamic study using in vivo microdialysis in rats. *Synapse,* 64(7), 533-541.

Frampton, J.E. (2014). Pramipexole extended-release: a review of its use in patients with Parkinson’s disease. *Drugs,* 74(18), 2175-2190.

Gandhi, A., Jana, S., and Sen, K.K. (2014). In-vitro release of acyclovir loaded Eudragit RLPO® nanoparticles for sustained drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules,* 67, 478-482.

Gardoni, F., and Di Luca, M. (2015). Targeting glutamatergic synapses in Parkinson's disease. *Current Opinion in Pharmacology,* 20, 24-28.

Gareb, B., Dijkstra, G., Kosterink, J.G., and Frijlink, H.W. (2019). Development of novel zero-order release budesonide tablets for the treatment of ileo-colonic inflammatory bowel disease and comparison with formulations currently used in clinical practice. *International Journal of Pharmaceutics,* 554, 366-375.

Geng, P., Zhao, J., Wu, W., Ye, W., Wang, Y., Wang, S., and Zhang, S. (2019). Effects of extrusion speed and printing speed on the 3D printing stability of extruded PEEK filament. *Journal of Manufacturing Processes,* 37, 266-273.

Genina, N., Boetker, J.P., Colombo, S., Harmankaya, N., Rantanen, J., and Bohr, A. (2017). Anti-tuberculosis drug combination for controlled oral delivery using 3D printed compartmental dosage forms: From drug product design to in vivo testing. *Journal of Controlled Release,* 268, 40-48.

Georgy, K.R., Farid, R.M., Latif, R., and Bendas, E.R. (2019). A new design for a chronological release profile of etodolac from coated bilayer tablets: In-vitro and in-vivo assessment. *Journal of Advanced Research,* 15, 37-47.

Ghebremeskel, A.N., Vemavarapu, C., and Lodaya, M. (2007). Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: selection of polymer–surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability. *International Journal of Pharmaceutics,* 328(2), 119-129.

Gioumouxouzis, C.I., Baklavaridis, A., Katsamenis, O.L., Markopoulou, C.K., Bouropoulos, N., Tzetzis, D., and Fatouros, D.G. (2018). A 3D printed bilayer oral solid dosage form combining metformin for prolonged and glimepiride for immediate drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 120, 40-52.

Gioumouxouzis, C.I., Katsamenis, O.L., Bouropoulos, N., and Fatouros, D.G. (2017). 3D printed oral solid dosage forms containing hydrochlorothiazide for controlled drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* 40, 164-171.

Goncalves, D., Alves, G., Fortuna, A., Bonifacio, M.J., Soares-da-Silva, P., and Falcao, A. (2017). A single- and multiple-dose study to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opicapone, a novel COMT inhibitor, in rat. *Neuropharmacology,* 125, 146-155.

Goole, J., and Amighi, K. (2016). 3D printing in pharmaceutics: A new tool for designing customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics,* 499(1-2), 376-394.

Goyanes, A., Buanz, A.B., Basit, A.W., and Gaisford, S. (2014). Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *International Journal of Pharmaceutics,* 476(1-2), 88-92.

Goyanes, A., Buanz, A.B., Hatton, G.B., Gaisford, S., and Basit, A.W. (2015a). 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 89, 157-162.

Goyanes, A., Chang, H., Sedough, D., Hatton, G.B., Wang, J., Buanz, A., Gaisford, S., and Basit, A.W. (2015b). Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics,* 496(2), 414-420.

Goyanes, A., Det-Amornrat, U., Wang, J., Basit, A.W., and Gaisford, S. (2016a). 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *Journal of Controlled Release,* 234, 41-48.

Goyanes, A., Kobayashi, M., Martínez-Pacheco, R., Gaisford, S., and Basit, A.W. (2016b). Fused-filament 3D printing of drug products: microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets. *International Journal of Pharmaceutics,* 514(1), 290-295.

Goyanes, A., Martinez, P.R., Buanz, A., Basit, A.W., and Gaisford, S. (2015c). Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *International Journal of Pharmaceutics,* 494(2), 657-663.

Goyanes, A., Scarpa, M., Kamlow, M., Gaisford, S., Basit, A.W., and Orlu, M. (2017). Patient acceptability of 3D printed medicines. *International Journal of Pharmaceutics,* 530(1-2), 71-78.

Goyanes, A., Wang, J., Buanz, A., Martínez-Pacheco, R., Telford, R., Gaisford, S., and Basit, A.W. (2015d). 3D printing of medicines: engineering novel oral devices with unique design and drug release characteristics. *Molecular Pharmaceutics,* 12(11), 4077-4084.

Gross, B.C., Erkal, J.L., Lockwood, S.Y., Chen, C., and Spence, D.M. (2014). Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. *In: ACS Publications*, 3240-3253.

Grote, S., and Kleinebudde, P. (2018). Impact of functionalized particle structure on roll compaction/dry granulation and tableting of calcium carbonate. *International Journal of Pharmaceutics,* 544(1), 235-241.

Gullapalli, R.P., and Mazzitelli, C.L. (2015). Polyethylene glycols in oral and parenteral formulations—a critical review. *International Journal of Pharmaceutics,* 496(2), 219-239.

Gunay, M.S., Ozer, A.Y., Erdogan, S., Bodard, S., Baysal, I., Gulhan, Z., Guilloteau, D., and Chalon, S. (2017). Development of nanosized, pramipexole-encapsulated liposomes and niosomes for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology,* 17(8), 5155-5167.

Guo, W., Li, G., Yang, Y., Yang, C., Si, L., and Huang, J. (2015). LC-MS/MS analysis of pramipexole in mouse plasma and tissues: Elimination of lipid matrix effects using weak cation exchange mode based solid-phase extraction. *Journal of Chromatography B,* 988, 157-165.

Gupta, C.R., Kishore, G.K., and Ratna, J.V. (2013). Development and evaluation of aceclofenac matrix tablets using polyethylene oxides as sustained release polymers. *Journal of Pharmacy Research,* 6(2), 249-254.

Gupta, M.K., Meng, F., Johnson, B.N., Kong, Y.L., Tian, L., Yeh, Y.W., Masters N., Singamaneni S. and McAlpine, M.C. (2015). 3D printed programmable release capsules. *Nano letters*, 15(8), 5321-5329.

Gupta, D., Julka, A., Jain, S., Aggarwal, T., Khanna, A., Arunkumar, N., and de Albuquerque, V.H.C. (2018). Optimized cuttlefish algorithm for diagnosis of Parkinson's disease. *Cognitive Systems Research,* 52, 36-48.

Gupta, P., Kumar, M., and Sachan, N. (2015). An overview on polymethacrylate polymers in gastroretentive dosage forms. *Open Pharmaceutical Sciences Journal,* 9(1).

Gupta, S.S., Solanki, N., and Serajuddin, A.T. (2016). Investigation of Thermal and Viscoelastic Properties of Polymers Relevant to Hot Melt Extrusion, IV: Affinisol HPMC HME Polymers. *AAPS PharmSciTech,* 17(1), 148-157.

Gurupadayya, B., Vishwajith, V., and Srujana, N. (2009). Spectrophotometric methods for the estimation of pramipexole dihydrochloride in pharmaceutical formulations. *World Journal of Chemistry,* 4(2), 157-160.

Gültekin, H.E., Tort, S., and Acartürk, F. (2019). An Effective Technology for the Development of Immediate Release Solid Dosage Forms Containing Low-Dose Drug: Fused Deposition Modeling 3D Printing. *Pharmaceutical Research,* 36(9), 128.

Haidiezul, A., Aiman, A., and Bakar, B. (2018). Surface Finish Effects Using Coating Method on 3D Printing (FDM) Parts. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 318,12065.

Hall, J.B., Dobrovolskaia, M.A., Patri, A.K., and McNeil, S.E. (2007). Characterization of nanoparticles for therapeutics. *Nanomedicine*, 2 (6), 789-803

Haque, S.E., and Sheela, A. (2013). Miscibility of eudragit/chitosan polymer blend in water determined by physical property measurements. *International Journal of Pharmaceutics,* 441(1-2), 648-653.

Hattori, N., Takeda, A., Takeda, S., Nishimura, A., Kitagawa, T., Mochizuki, H., Nagai, M., and Takahashi, R. (2019). Rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease: A phase 3, randomized study in Japan. *Parkinsonism & Related Disorders,* 60, 146-152.

Heidari-Rarani, M., Rafiee-Afarani, M., and Zahedi, A. (2019). Mechanical characterization of FDM 3D printing of continuous carbon fiber reinforced PLA composites. *Composites Part B: Engineering,* 175, 107147.

Holländer, J., Genina, N., Jukarainen, H., Khajeheian, M., Rosling, A., Mäkilä, E., and Sandler, N. (2016). Three-dimensional printed PCL-based implantable prototypes of medical devices for controlled drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 105(9), 2665-2676.

Huang, D., Xie, Z., Rao, Q., Liamas, E., Pan, P., Guan, S., Zhang, Z.J., Lu, M., and Li, Q. (2019). Hot melt extrusion of heat-sensitive and high melting point drug: Inhibit the recrystallization of the prepared amorphous drug during extrusion to improve the bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics,* 565, 316-324.

ICH. *Guideline Q2(R1) on Validation on Analytical Procedures: Text and Methodology*. (1994). 13.

Ibrahim, A.H., Smått, J.-H., Govardhanam, N.P., Ibrahim, H.M., Ismael, H.R., Afouna, M.I., Samy, A.M., and Rosenholm, J.M. (2019). Formulation and optimization of drug-loaded mesoporous silica nanoparticle-based tablets to improve the dissolution rate of the poorly water-soluble drug silymarin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105103.

Ilyés, K., Kovács, N.K., Balogh, A., Borbás, E., Farkas, B., Casian, T., Marosi, G., Tomuță, I., and Nagy, Z.K. (2019). The applicability of pharmaceutical polymeric blends for the fused deposition modelling (FDM) 3D technique: Material considerations–printability–process modulation, with consecutive effects on in vitro release, stability and degradation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 129, 110-123.

Isreb, A., Baj, K., Wojsz, M., Isreb, M., Peak, M., and Alhnan, M.A. (2019). 3D printed oral theophylline doses with innovative ‘radiator-like’design: Impact of polyethylene oxide (PEO) molecular weight. *International Journal of Pharmaceutics,* 564, 98-105.

İnternet: *Mirapex® - FDA*. Web: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020667s014s017s018lbl.pdf, Son erişim tarihi: 22.01.2019.

İnternet: *Dissolution Testing and Acceptance Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form Drug Products Containing High Solubility Drug Substances*. Web: https://www.fda.gov/media/92988/download, Son erişim tarihi: 15.05.2019.

İnternet: *FDA, SUPAC-IR*. Web: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/supac-ir-immediate-release-solid-oral-dosage forms-scale-and-post-approval-changes-chemistry, Son erişim tarihi: 09.01.2020.

İnternet: *Guidance for industry, bioanalytical method validation*. Web: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm368107.pdf, Son erişim tarihi: 08.01.2020.

İnternet: *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry.* Web: https://www.fda.gov/media/70963/download, Son erişim tarihi: 03.02.2020.

Jain, N., Jain, R., Kulkarni, S., Jain, D.K., and Jain, S. (2011). Ecofriendly spectrophotometric method development and their validation for quantitative estimation of Pramipexole Dihyrochloride using mixed hydrotropic agent. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research,* 3(1), 548-552.

Jamróz, W., Kurek, M., Łyszczarz, E., Szafraniec, J., Knapik-Kowalczuk, J., Syrek, K., Paluch, M., and Jachowicz, R. (2017). 3D printed orodispersible films with Aripiprazole. *International Journal of Pharmaceutics,* 533(2), 413-420.

Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 79(4), 368-376.

Ji, Z. (2016). Use of compositional and combinatorial nanomaterial libraries for biological studies. *Science Bulletin,* 61(10), 755-771.

Johnson, P.S., Madden, G.J., Brewer, A.T., Pinkston, J.W., and Fowler, S.C. (2011). Effects of acute pramipexole on preference for gambling-like schedules of reinforcement in rats. *Psychopharmacology (Berl),* 213(1), 11-18.

Kaakkola, S. (2010). Problems with the present inhibitors and a relevance of new and improved COMT inhibitors in Parkinson's disease. In *International Review of Neurobiology.* Elsevier, pp. 207-225.

Kadry, H., Al-Hilal, T.A., Keshavarz, A., Alam, F., Xu, C., Joy, A., and Ahsan, F. (2018). Multi-purposable filaments of HPMC for 3D printing of medications with tailored drug release and timed-absorption. *International Journal of Pharmaceutics,* 544(1), 285-296.

Kalaria, D.R., Singhal, M., Patravale, V., Merino, V., and Kalia, Y.N. (2018). Simultaneous controlled iontophoretic delivery of pramipexole and rasagiline in vitro and in vivo: transdermal polypharmacy to treat Parkinson's disease. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 127, 204-212.

Karp, F., Turino, L., Estenoz, D., Castro, G., and Islan, G. (2019). Encapsulation of florfenicol by in situ crystallization into novel alginate-Eudragit RS® blended matrix for pH modulated release. *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* 54, 101241.

Karrout, Y., Siepmann, F., Benzine, Y., Paccou, L., Guinet, Y., Hedoux, A., and Siepmann, J. (2018). When drugs plasticize film coatings: Unusual formulation effects observed with metoprolol and eudragit RS. *International Journal of Pharmaceutics,* 539(1-2), 39-49.

Katara, R., and Majumdar, D.K. (2013). Eudragit RL 100-based nanoparticulate system of aceclofenac for ocular delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces,* 103, 455-462.

Kaur, K., and Kim, K. (2009). Studies of chitosan/organic acid/Eudragit® RS/RL-coated system for colonic delivery. *International Journal of Pharmaceutics,* 366(1-2), 140-148.

Kempin, W., Domsta, V., Grathoff, G., Brecht, I., Semmling, B., Tillmann, S., Weitschies, W., and Seidlitz, A. (2018). Immediate release 3D-printed tablets produced via fused deposition modeling of a thermo-sensitive drug. *Pharmaceutical Research,* 35(6), 124.

Kempin, W., Franz, C., Koster, L.C., Schneider, F., Bogdahn, M., Weitschies, W., and Seidlitz, A. (2017). Assessment of different polymers and drug loads for fused deposition modeling of drug loaded implants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 115, 84-93.

Kerdsakundee, N., Mahattanadul, S., and Wiwattanapatapee, R. (2015). Development and evaluation of gastroretentive raft forming systems incorporating curcumin-Eudragit® EPO solid dispersions for gastric ulcer treatment. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 94, 513-520.

Khaled, S.A., Alexander, M.R., Wildman, R.D., Wallace, M.J., Sharpe, S., Yoo, J., and Roberts, C.J. (2018). 3D extrusion printing of high drug loading immediate release paracetamol tablets. *International Journal of Pharmaceutics,* 538(1-2), 223-230.

Khanfar, M.A., Al-Qtaishat, S., Habash, M., and Taha, M.O. (2016). Discovery of potent adenosine A2a antagonists as potential anti-Parkinson disease agents. Non-linear QSAR analyses integrated with pharmacophore modeling. *Chemico-Biological Interactions,* 254, 93-101.

Kim, D.W., Yousaf, A.M., Li, D.X., Kim, J.O., Yong, C.S., Cho, K.H., and Choi, H.-G. (2017). Development of RP-HPLC method for simultaneous determination of docetaxel and curcumin in rat plasma: Validation and stability. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences,* 12(1), 105-113.

Kim, J., and Hartzema, A.G. (2018). Adherence and persistence to ropinirole, pramipexole, and gabapentin in patients with newly diagnosed restless legs syndrome. *Sleep Medicine,* 44, 45-52.

Kindermann, C., Matthée, K., Strohmeyer, J., Sievert, F., and Breitkreutz, J. (2011). Tailor-made release triggering from hot-melt extruded complexes of basic polyelectrolyte and poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 79(2), 372-381.

Kiniwa, R., Miyake, M., Kimura, S.-i., Itai, S., Kondo, H., and Iwao, Y. (2019). Development of muco-adhesive orally disintegrating tablets containing tamarind gum-coated tea powders for oral care. *International Journal of Pharmaceutics: X,* 1, 100012.

Kollamaram, G., Croker, D.M., Walker, G.M., Goyanes, A., Basit, A.W., and Gaisford, S. (2018). Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs. *International Journal of Pharmaceutics,* 545(1-2), 144-152.

Kollamaram, G., Croker, D.M., Walker, G.M., Goyanes, A., Basit, A.W., and Gaisford, S. (2018). Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs. *International Journal of Pharmaceutics,* 545(1-2), 144-152.

Korte, C., and Quodbach, J. (2018). Formulation development and process analysis of drug-loaded filaments manufactured via hot-melt extrusion for 3D-printing of medicines. *Pharmaceutical Development and Technology,* 23(10), 1117-1127.

Krause, J., Bogdahn, M., Schneider, F., Koziolek, M., and Weitschies, W. (2019). Design and characterization of a novel 3D printed pressure-controlled drug delivery system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 140, 105060.

Kumar, R., Rao, G., and Naidu, P. (2011). Stability indicating RP-LC method for determination of pramipexole in bulk and pharmaceutical dosage forms. *Der Pharmacia Sinica,* 2, 125-135.

Kun, K. (2016). Reconstruction and development of a 3D printer using FDM technology. *Procedia Engineering,* 149, 203-211.

Lai, K.L., Fang, Y., Han, H., Li, Q., Zhang, S., Li, H.Y., Chow, S.F., Lam, T.N., and Lee, W.Y.T. (2018). Orally-dissolving film for sublingual and buccal delivery of ropinirole. *Colloids Surf B Biointerfaces,* 163, 9-18.

Lakio, S., Tajarobi, P., Wikström, H., Fransson, M., Arnehed, J., Ervasti, T., Simonaho, S.-P., Ketolainen, J., Folestad, S., and Abrahmsén-Alami, S. (2016). Achieving a robust drug release from extended release tablets using an integrated continuous mixing and direct compression line. *International Journal of Pharmaceutics,* 511(1), 659-668.

Łaszcz, M., Trzcińska, K., Kubiszewski, M., Kosmacińska, B., and Glice, M. (2010). Stability studies and structural characterization of pramipexole. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,* 53(4), 1033-1036.

Lavudu, P., Prameela Rani, A., Balashekaran, C., and Venumadhav, V. (2012). RP-HPLC method for the determination of pramipexole dihydrochloride in tablet dosage form. *Global Journal of Medical Research,* 12(4), ISSN: 2249-4618

Lavudu, P., Rani, A., Sekaran, C., Kumar, K., and Ramesh, A. (2012). Determination of pramipexole dihydrochloride in tablet dosage forms by visible spectrophotometric method using acetyl acetone-formaldehyde reagent. *Chemical Sciences Journal*, 2(14), 65-71.

LeWitt, P.A. (2016). New levodopa therapeutic strategies. *Parkinsonism & Related Disorders,* 22, 37-40.

Li, Q., Guan, X., Cui, M., Zhu, Z., Chen, K., Wen, H., Jia, D., Hou, J., Xu, W., and Yang, X. (2018). Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing. *International Journal of Pharmaceutics,* 535(1-2), 325-332.

Li, Y., Wang, D., Lu, S., Zeng, L., Wang, Y., Song, W., and Liu, J. (2018). Pramipexole nanocrystals for transdermal permeation: Characterization and its enhancement micro-mechanism. *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 124, 80-88.

Lin, G., Wang, L., Marcogliese, P.C., and Bellen, H.J. (2019). Sphingolipids in the Pathogenesis of Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Trends Endocrinol & Metabolism,* 30(2), 106-117.

Liu, J., Sun, L., Xu, W., Wang, Q., Yu, S., and Sun, J. (2019). Current advances and future perspectives of 3D printing natural-derived biopolymers. *Carbohydrate Polymers,* 207, 297-316.

Liu, T., Xu, Y., Zheng, D., Zhou, L., Li, X., and Liu, L. (2019). Fabrication and absorbing property of the tower-like absorber based on 3D printing process. *Physica B: Condensed Matter,* 553, 88-95.

Lu, Z., Chen, W., Olivier, E., and Hamman, J.H. (2008). Matrix polymeric excipients: comparing a novel interpolyelectrolyte complex with hydroxypropylmethylcellulose. *Drug delivery,* 15(2), 87-96.

Macheras, P., and Dokoumetzidis, A. (2000). On the heterogeneity of drug dissolution and release. *Pharmaceutical Research,* 17(2), 108.

Maggi, L., Bruni, R., and Conte, U. (2000). High molecular weight polyethylene oxides (PEOs) as an alternative to HPMC in controlled release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics,* 195(1-2), 229-238.

Mahours, G.M., Shaaban, D.E.Z., Shazly, G.A., and Auda, S.H. (2017). The effect of binder concentration and dry mixing time on granules, tablet characteristics and content uniformity of low dose drug in high shear wet granulation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* 39, 192-199.

Maroni, A., Melocchi, A., Parietti, F., Foppoli, A., Zema, L., and Gazzaniga, A. (2017). 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery. *Journal of Controlled Release,* 268, 10-18.

Martinez-Marcos, L., Lamprou, D.A., McBurney, R.T., and Halbert, G.W. (2016). A novel hot-melt extrusion formulation of albendazole for increasing dissolution properties. *International Journal of Pharmaceutics,* 499(1-2), 175-185.

Maru, S.M., de Matas, M., Kelly, A., and Paradkar, A. (2011). Characterization of thermal and rheological properties of zidovidine, lamivudine and plasticizer blends with ethyl cellulose to assess their suitability for hot melt extrusion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 44(4), 471-478.

McCullough, E.J., and Yadavalli, V.K. (2013). Surface modification of fused deposition modeling ABS to enable rapid prototyping of biomedical microdevices. *Journal of Materials Processing Technology,* 213(6), 947-954.

Meder, D., Herz, D.M., Rowe, J.B., Lehericy, S., and Siebner, H.R. (2019). The role of dopamine in the brain - lessons learned from Parkinson's disease. *Neuroimage,* 190, 79-93.

Meher, J.G., Tarai, M., Yadav, N.P., Patnaik, A., Mishra, P., and Yadav, K.S. (2013). Development and characterization of cellulose–polymethacrylate mucoadhesive film for buccal delivery of carvedilol. *Carbohydrate polymers,* 96(1), 172-180.

Melo, C.M., Cardoso, J.F., Perassoli, F.B., de Oliveira Neto, A.S., Pinto, L.M., de Freitas Marques, M.B., da Nova Mussel, W., Magalhães, J.T., de Lima Moura, S.A., and de Freitas Araújo, M.G. (2019). Amphotericin B-loaded eudragit rl100 nanoparticles coated with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Carbohydrate Polymers*, 115608.

Melocchi, A., Parietti, F., Loreti, G., Maroni, A., Gazzaniga, A., and Zema, L. (2015). 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* 30, 360-367.

Mendonsa, N.S., Pradhan, A., Sharma, P., Prado, R.M., Murthy, S.N., Kundu, S., and Repka, M.A. (2019). A quality by design approach to develop topical creams via hot-melt extrusion technology. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 136, 104948.

Menegola, J., Steppe, M., and Schapoval, E.E. (2007). Dissolution test for citalopram in tablets and comparison of in vitro dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 67(2), 524-530.

Merey, H.A., El-Mosallamy, S.S., Hassan, N.Y., and El-Zeany, B.A. (2016). Validated chromatographic methods for the simultaneous determination of Mometasone furoate and Formoterol fumarate dihydrate in a combined dosage form. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University,* 54(1), 99-106.

Minetola, P., and Galati, M. (2018). A challenge for enhancing the dimensional accuracy of a low-cost 3D printer by means of self-replicated parts. *Additive Manufacturing,* 22, 256-264.

Miyanaji, H., Momenzadeh, N., and Yang, L. (2018). Effect of printing speed on quality of printed parts in Binder Jetting Process. *Additive Manufacturing,* 20, 1-10.

Mohamed, D., Hegazy, M.A., Elshahed, M.S., Toubar, S.S., and Helmy, M.I. (2018). Novel contribution to the simultaneous monitoring of pramipexole dihydrochloride monohydrate and levodopa as co-administered drugs in human plasma utilizing UPLC–MS/MS. *European Journal of Mass Spectrometry,* 24(5), 397-407.

Mohamed, O.A., Masood, S.H., Bhowmik, J.L., Nikzad, M., and Azadmanjiri, J. (2016). Effect of process parameters on dynamic mechanical performance of fdm PC/ABS printed parts through design of experiment. *Journal of Materials Engineering and Performance,* 25(7), 2922-2935.

Moulton, S.E., and Wallace, G.G. (2014). 3-dimensional (3D) fabricated polymer based drug delivery systems. *Journal of Controlled Release,* 193, 27-34.

Mursaleen, L.R., and Stamford, J.A. (2016). Drugs of abuse and Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry,* 64, 209-217.

Musazzi, U.M., Selmin, F., Ortenzi, M.A., Mohammed, G.K., Franzé, S., Minghetti, P., and Cilurzo, F. (2018). Personalized orodispersible films by hot melt ram extrusion 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics,* 551(1-2), 52-59.

Musenga, A., Kenndler, E., Morganti, E., Rasi, F., and Raggi, M.A. (2008). Analysis of the anti-Parkinson drug pramipexole in human urine by capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection. *Analytica Chimica Acta,* 626(1), 89-96.

Muwaffak, Z., Goyanes, A., Clark, V., Basit, A.W., Hilton, S.T., and Gaisford, S. (2017). Patient-specific 3D scanned and 3D printed antimicrobial polycaprolactone wound dressings. *International Journal of Pharmaceutics,* 527(1-2), 161-170.

Myall, D.J., Pitcher, T.L., Pearson, J.F., Dalrymple-Alford, J.C., Anderson, T.J., and MacAskill, M.R. (2017). Parkinson's in the oldest old: Impact on estimates of future disease burden. *Parkinsonism and Related Disorders,* 42, 78-84.

N. Turner, B., Strong, R., and A. Gold, S. (2014). A review of melt extrusion additive manufacturing processes: I. Process design and modeling. *Rapid Prototyping Journal,* 20(3), 192-204.

Navamanisubramanian, R., Nerella, R., Duraipandian, C., and Seetharaman, S. (2018). Quality by design approach for optimization of repaglinide buccal tablets using Box-Behnken Design. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences,* 4(2), 265-272.

Newman, A., Knipp, G., and Zografi, G. (2012). Assessing the performance of amorphous solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 101(4), 1355-1377.

Nilawar, P.S., Wankhade, V., and Badnag, D. (2013). An emerging trend on bilayer tablets. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research,* 3(1), 15-21.

Nishimura, E., Kugimiya, A., Naoki, H., and Hamanaka, N. (2012). Photo-degradation products of pramipexole. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* 22(8), 2951-2953.

Nober, C., Manini, G., Carlier, E., Raquez, J.-M., Benali, S., Dubois, P., Amighi, K., and Goole, J. (2019). Feasibility study into the potential use of fused-deposition modeling to manufacture 3D-printed enteric capsules in compounding pharmacies. *International Journal of Pharmaceutics,* 569, 118581.

Norman, J., Madurawe, R.D., Moore, C.M., Khan, M.A., and Khairuzzaman, A. (2017). A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews,* 108, 39-50.

Novakova-Marcincinova, L., and Kuric, I. (2012). Basic and advanced materials for fused deposition modeling rapid prototyping technology. *Manufacturing and Industrial Engineering,* 11(1), 24-27.

O'hara, T., Dunne, A., Butler, J., Devane, J., and Group, I.C.W. (1998). A review of methods used to compare dissolution profile data. *Pharmaceutical Science & Technology Today,* 1(5), 214-223.

Okwuosa, T.C., Soares, C., Gollwitzer, V., Habashy, R., Timmins, P., and Alhnan, M.A. (2018). On demand manufacturing of patient-specific liquid capsules via co-ordinated 3D printing and liquid dispensing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 118, 134-143.

Okwuosa, T.C., Stefaniak, D., Arafat, B., Isreb, A., Wan, K.-W., and Alhnan, M.A. (2016). A lower temperature FDM 3D printing for the manufacture of patient-specific immediate release tablets. *Pharmaceutical Research,* 33(11), 2704-2712.

Osei-Yeboah, F., and Sun, C.C. (2015). Validation and applications of an expedited tablet friability method. *International Journal of Pharmaceutics,* 484(1-2), 146-155.

Özer, Ö., and Azizoğlu, E. (2016). Fabrication, texture measurement and analysis of 3D printer filaments for drug delivery. *Journal of Pharmaceutics and Drug Delivery Research,* DOI: 10.4172/2325-9604.C1.015.

Özgüney, I., Shuwisitkul, D., and Bodmeier, R. (2009). Development and characterization of extended release Kollidon® SR mini-matrices prepared by hot-melt extrusion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 73(1), 140-145.

Temel, B.R., ve Özgüney, I. (2018). Development and Characterisation of Natamycin Mini-Matrices Prepared by Hot-Melt Extrusion for Vaginal Delivery. *Journal of Materials Science and Chemical Engineering*, 6(03), 47.

Pajander, J., Rensonnet, A., Hietala, S., Rantanen, J., and Baldursdottir, S. (2017). The evaluation of physical properties of injection molded systems based on poly (ethylene oxide)(PEO). *International Journal of Pharmaceutics,* 518(1-2), 203-212.

Panchal, J.G., Patel, R.V., and Menon, S.K. (2011). Development and validation of GC/MS method for determination of pramipexole in rat plasma. *Biomedical Chromatography,* 25(4), 524-530.

Panditrao, V.M., Sarkate, A.P., Sangshetti, J.N., Wakte, P.S., and Shinde, D.B. (2011). Stability-indicating HPLC determination of pramipexole dihydrochloride in bulk drug and pharmaceutical dosage form. *Journal of the Brazilian Chemical Society,* 22(7), 1253-1258.

Parashar, P., Ramrakhiani, M., and Datt, S. (1999). Mechanical strength of blends of Eudragit RL 100 and poly (methyl methacrylate). *Polymer Testing,* 18(7), 495-500.

Patel, D., Namdev, K.K., Verma, K., Gururani, R., Tiwari, A., Kumar, P., Dewangan, R.P., Wabaidur, S.M., Sharma, S., and Dwivedi, J. (2019). HPLC-UV and spectrofluorimetric methods for simultaneous estimation of fluticasone furoate and vilanterol in rabbit plasma: a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B*, 121842.

Patil, H., Tiwari, R.V., and Repka, M.A. (2016). Hot-melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation. *AAPS PharmSciTech,* 17(1), 20-42.

Patil, M., and Rokade, M. (2013). Determination of Assay Evaluation of Pramipexole in Parkinsone's Disease by RP-HPLC Method, 5(1), 78-83.

Patra, C.N., Priya, R., Swain, S., Jena, G.K., Panigrahi, K.C., and Ghose, D. (2017). Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences,* 3(1), 33-45.

Pawar, H., Tetteh, J., and Boateng, J. (2013). Preparation, optimisation and characterisation of novel wound healing film dressings loaded with streptomycin and diclofenac. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces,* 102, 102-110.

Pawar, S.M., Khatal, L.D., Gabhe, S.Y., and Dhaneshwar, S.R. (2013). Establishment of inherent stability of pramipexole and development of validated stability indicating LC–UV and LC–MS method. *Journal of Pharmaceutical Analysis,* 3(2), 109-117.

Pietrzak, K., Isreb, A., and Alhnan, M.A. (2015). A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 96, 380-387.

Pradhan, R., Kim, S.Y., Yong, C.S., and Kim, J.O. (2016). Preparation and characterization of spray-dried valsartan-loaded Eudragit® E PO solid dispersion microparticles. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences,* 11(6), 744-750.

Pu, T., Li, X., Sun, Y., Ding, X., Pan, Y., and Wang, Q. (2017). Development of a Prolonged-Release Pramipexole Transdermal Patch: In Vitro and In Vivo Evaluation. *AAPS PharmSciTech,* 18(3), 738-748.

Pucci, J.U., Christophe, B.R., Sisti, J.A., and Connolly Jr, E.S. (2017). Three-dimensional printing: technologies, applications, and limitations in neurosurgery. *Biotechnology Advances,* 35(5), 521-529.

Putri, R., Setiawati, E., Aziswan, S., Ong, F., Tjandrawinata, R., and Susanto, L. (2016). A comparative pharmacokinetics study of the anti-parkinsonian drug Pramipexole. *Scientia Pharmaceutica,* 84(4), 715-723.

Qamar, N., Abbas, N., Irfan, M., Hussain, A., Arshad, M.S., Latif, S., Mehmood, F., and Ghori, M.U. (2019). Personalized 3D printed ciprofloxacin impregnated meshes for the management of hernia. *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* 53, 101164.

Rakesh, S., Anbazhagan, S., and Basaveswara Rao, M. (2015). Joginapalli Sreekanth. Design and Evaluation of Extended Release Tablets of Pramipexole dihydrochloride monohydrate. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review,* 30(1), 361-366.

Ramteke, K., Dighe, P., Kharat, A., and Patil, S. (2014). Mathematical models of drug dissolution: a review. *Sch. Academic Journal of Pharmacy,* 3(5), 388-396.

Rao, R.N., Sravan, B., Ramakrishna, K., Raju, B., and Srinivas, R. (2013). LC–MS/MS determination of pramipexole on rat dried blood spots: a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B,* 932, 34-39.

Repka, M.A., Battu, S.K., Upadhye, S.B., Thumma, S., Crowley, M.M., Zhang, F., Martin, C., and McGinity, J.W. (2007). Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II. *Drug Development and Industrial Pharmacy,* 33(10), 1043-1057.

Repka, M.A., and McGinity, J.W. (2000). Physical–mechanical, moisture absorption and bioadhesive properties of hydroxypropylcellulose hot-melt extruded films. *Biomaterials,* 21(14), 1509-1517.

Repka, M.A., Shah, S., Lu, J., Maddineni, S., Morott, J., Patwardhan, K., and Mohammed, N.N. (2012). Melt extrusion: process to product. *Expert Opinion on Drug Delivery,* 9(1), 105-125.

Sa-Barreto, L.C., Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., Martinez-Pacheco, R., and Gomez-Amoza, J.L. (2017). SEM-image textural features and drug release behavior of Eudragit-based matrix pellets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* 42, 292-298.

Sadia, M., Arafat, B., Ahmed, W., Forbes, R.T., and Alhnan, M.A. (2018a). Channelled tablets: An innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets. *Journal of Controlled Release,* 269, 355-363.

Sadia, M., Isreb, A., Abbadi, I., Isreb, M., Aziz, D., Selo, A., Timmins, P., and Alhnan, M.A. (2018b). From 'fixed dose combinations' to 'a dynamic dose combiner': 3D printed bi-layer antihypertensive tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 123, 484-494.

Sadia, M., Sosnicka, A., Arafat, B., Isreb, A., Ahmed, W., Kelarakis, A., and Alhnan, M.A. (2016). Adaptation of pharmaceutical excipients to FDM 3D printing for the fabrication of patient-tailored immediate release tablets. *International Journal of Pharmaceutics,* 513(1-2), 659-668.

Sajan, N., John, T., Sivadasan, M., and Singh, N. (2018). An investigation on circularity error of components processed on Fused Deposition Modeling (FDM). *Materials Today: Proceedings,* 5(1), 1327-1334.

Sakai, T., Hirai, D., Kimura, S.-i., Iwao, Y., and Itai, S. (2018). Effects of tablet formulation and subsequent film coating on the supersaturated dissolution behavior of amorphous solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics,* 540(1-2), 171-177.

Saviano, M., Aquino, R.P., Del Gaudio, P., Sansone, F., and Russo, P. (2019). Poly (vinyl alcohol) 3D printed tablets: The effect of polymer particle size on drug loading and process efficiency. *International Journal of Pharmaceutics,* 561, 1-8.

Scheuerle, R.L., Gerrard, S.E., Kendall, R.A., Tuleu, C., Slater, N.K., and Mahbubani, K.T. (2015). Characterising the disintegration properties of tablets in opaque media using texture analysis. *International Journal of Pharmaceutics,* 486(1-2), 136-143.

Sereewat, P., Suthipinittham, C., Sumathaluk, S., Puttanlek, C., Uttapap, D., and Rungsardthong, V. (2015). Cooking properties and sensory acceptability of spaghetti made from rice flour and defatted soy flour. *LWT-Food Science and Technology,* 60(2), 1061-1067.

Serra, T., Mateos-Timoneda, M.A., Planell, J.A., and Navarro, M. (2013). 3D printed PLA-based scaffolds: a versatile tool in regenerative medicine. *Organogenesis,* 9(4), 239-244.

Shah, S., Maddineni, S., Lu, J., and Repka, M.A. (2013). Melt extrusion with poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics,* 453(1), 233-252.

Sigman, M. (2018). Introduction: Personalized medicine: what is it and what are the challenges? *Fertility and sterility,* 109(6), 944-945.

Simola, N., Morelli, M., and Carta, A.R. (2007). The 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neurotoxicity research,* 11(3-4), 151-167.

Singh, D., Singh, R., and Boparai, K.S. (2018). Development and surface improvement of FDM pattern based investment casting of biomedical implants: A state of art review. *Journal of Manufacturing Processes,* 31, 80-95.

Siswanto, A., Fudholi, A., Nugroho, A.K., and Martono, S. (2015). In vitro release modeling of aspirin floating tablets using DDSolver. *Indonesian Journal of Pharmacy,* 26(2), 94.

Skalsky, B., and Petereit, H.-U. (2008). Chemistry and application properties of polymethacrylate systems. In *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms.* CRC Press, pp. 257-298.

Skowyra, J., Pietrzak, K., and Alhnan, M.A. (2015). Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 68, 11-17.

Solanki, N.G., Tahsin, M., Shah, A.V., and Serajuddin, A.T. (2018). Formulation of 3D printed tablet for rapid drug release by fused deposition modeling: screening polymers for drug release, drug-polymer miscibility and printability. *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 107(1), 390-401.

Soto, E., Haertter, S., Koenen-Bergmann, M., Staab, A., and Trocóniz, I.F. (2010). Population in vitro-in vivo correlation model for pramipexole slow-release oral formulations. *Pharmaceutical Research,* 27(2), 340-349.

Sridhar, V., Gaud, R., Bajaj, A., and Wairkar, S. (2018). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasally administered selegiline nanoparticles with improved brain delivery in Parkinson's disease. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine,* 14(8), 2609-2618.

Subbarao, K., and Suresh, G. (2018). In vitro and in vivo Evaluation of Pramipexole HCl Mucoadhesive Microspheres. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research,* 10(05), 418-425.

Sudhamani, T., Dande, J.K., and Rajarajan, S. (2014). Formulation and in vitro optimization of extended release tablets of Pramipexole dihydrochloride monohydrate for Parkinson's disease. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research,* 5(3), 874-881.

Tagami, T., Fukushige, K., Ogawa, E., Hayashi, N., and Ozeki, T. (2017). 3D printing factors important for the fabrication of polyvinylalcohol filament-based tablets. *Biological and Pharmaceutical Bulletin,* 40(3), 357-364.

Tamayo, A., Mazo, M., Veiga, M., Ruiz-Caro, R., Notario-Pérez, F., and Rubio, J. (2017). Drug kinetics release from Eudragit–Tenofovir@ SiOC tablets. *Materials Science and Engineering: C,* 75, 1097-1105.

Tetrud, J., Nausieda, P., Kreitzman, D., Liang, G.S., Nieves, A., Duker, A.P., Hauser, R.A., Farbman, E.S., Ellenbogen, A., and Hsu, A. (2017). Conversion to carbidopa and levodopa extended-release (IPX066) followed by its extended use in patients previously taking controlled-release carbidopa-levodopa for advanced Parkinson's disease. *Journal of The Neurological Sciences,* 373, 116-123.

Thippani, R., Pothuraju, N.R., Ramisetti, N.R., and Shaik, S. (2013). Optimization and validation of a fast RP–HPLC method for the determination of dobutamine in rat plasma: Pharmacokinetic studies in healthy rat subjects. *Journal of Pharmaceutical Analysis,* 3(6), 434-439.

Thumma, S., ElSohly, M.A., Zhang, S.-Q., Gul, W., and Repka, M.A. (2008). Influence of plasticizers on the stability and release of a prodrug of Δ9-tetrahydrocannabinol incorporated in poly (ethylene oxide) matrices. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 70(2), 605-614.

Tlegenov, Y., Hong, G.S., and Lu, W.F. (2018). Nozzle condition monitoring in 3D printing. *Robotics and Computer-Integrated Manufacturing,* 54, 45-55.

Torrado, A.R., Shemelya, C.M., English, J.D., Lin, Y., Wicker, R.B., and Roberson, D.A. (2015). Characterizing the effect of additives to ABS on the mechanical property anisotropy of specimens fabricated by material extrusion 3D printing. *Additive Manufacturing,* 6, 16-29.

Trenfield, S.J., Awad, A., Goyanes, A., Gaisford, S., and Basit, A.W. (2018). 3D printing pharmaceuticals: drug development to frontline care. *Trends in Pharmacological Sciences,* 39(5), 440-451.

Tunpanich, P., Limpongsa, E., Pongjanyakul, T., Sripanidkulchai, B., and Jaipakdee, N. (2019). Mucoadhesive sustained-release tablets for vaginal delivery of Curcuma comosa extracts: Preparation and characterization. *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* 51, 559-568.

Van Renterghem, J., Dhondt, H., Verstraete, G., De Bruyne, M., Vervaet, C., and De Beer, T. (2018). The impact of the injection mold temperature upon polymer crystallization and resulting drug release from immediate and sustained release tablets. *International Journal of Pharmaceutics,* 541(1-2), 108-116.

Varan, C., Wickström, H., Sandler, N., Aktaş, Y., and Bilensoy, E. (2017). Inkjet printing of antiviral PCL nanoparticles and anticancer cyclodextrin inclusion complexes on bioadhesive film for cervical administration. *International Journal of Pharmaceutics*, 531(2), 701-713.

Varan, C., Şen, M., Sandler, N., Aktaş, Y., and Bilensoy, E. (2019). Mechanical characterization and ex vivo evaluation of anticancer and antiviral drug printed bioadhesive film for the treatment of cervical cancer. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 130, 114-123.

Venkateswarlu, K., Thakur, H., and Babu, T.N.B. (2017). Fabrication of Extended Release Tablets of Pramipexole: In-vitro Studies. *Pharmaceutical Methods,* 8(2).

Voelker, R. (2015). The printed pill. *Jama,* 314(11), 1108-1108.

Wakode, R., and Bajaj, A. (2010). Formulation and in vivo evaluation of once a day push-pullosmotic tablet. *International Journal of Pharma and Bio Sciences,* 1, 44-55.

Wang, H.T., Wang, L., He, Y., and Yu, G. (2018). Rotigotine transdermal patch for the treatment of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of the Neurological Sciences,* 393, 31-38.

Xin, L., Boutaous, M.h., Xin, S., and Siginer, D.A. (2017). Multiphysical modeling of the heating phase in the polymer powder bed fusion process. *Additive Manufacturing,* 18, 121-135.

Yang, Y., Wang, H., Li, H., Ou, Z., and Yang, G. (2018). 3D printed tablets with internal scaffold structure using ethyl cellulose to achieve sustained ibuprofen release. *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 115, 11-18.

Yang, Z., Hu, Y., Tang, G., Dong, M., Liu, Q., and Lin, X. (2019). Development of ibuprofen dry suspensions by hot melt extrusion: Characterization, physical stability and pharmacokinetic studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*.

Yau, Y.L., Hanson, G.D., and Ichhpurani, N. (1996). Determination of pramipexole (U-98,528) in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography with electrochemical and ultraviolet detection. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications,* 683(2), 217-223.

Yi, H.-G., Choi, Y.-J., Kang, K.S., Hong, J.M., Pati, R.G., Park, M.N., Shim, I.K., Lee, C.M., Kim, S.C., and Cho, D.-W. (2016). A 3D-printed local drug delivery patch for pancreatic cancer growth suppression. *Journal of Controlled Release,* 238, 231-241.

Yin, J., Lu, C., Fu, J., Huang, Y., and Zheng, Y. (2018). Interfacial bonding during multi-material fused deposition modeling (FDM) process due to inter-molecular diffusion. *Materials & Design,* 150, 104-112.

Yu, X.X., and Fernandez, H.H. (2017). Dopamine agonist withdrawal syndrome: A comprehensive review. *Journal of the Neurological Sciences,* 374, 53-55.

Zaldivar, R., Witkin, D., McLouth, T., Patel, D., Schmitt, K., and Nokes, J. (2017). Influence of processing and orientation print effects on the mechanical and thermal behavior of 3D-Printed ULTEM® 9085 Material. *Additive Manufacturing,* 13, 71-80.

Zhang, B., Pei, X., Song, P., Sun, H., Li, H., Fan, Y., Jiang, Q., Zhou, C., and Zhang, X. (2018). Porous bioceramics produced by inkjet 3D printing: Effect of printing ink formulation on the ceramic macro and micro porous architectures control. *Composites Part B: Engineering,* 155, 112-121.

Zhang, F., Saleh, E., Vaithilingam, J., Li, Y., Tuck, C.J., Hague, R.J., Wildman, R.D., and He, Y. (2019). Reactive material jetting of polyimide insulators for complex circuit board design. *Additive Manufacturing,* 25, 477-484.

Zhang, J., Feng, X., Patil, H., Tiwari, R.V., and Repka, M.A. (2017a). Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *International Journal of Pharmaceutics,* 519(1-2), 186-197.

Zhang, J., Yang, W., Vo, A.Q., Feng, X., Ye, X., Kim, D.W., and Repka, M.A. (2017b). Hydroxypropyl methylcellulose-based controlled release dosage by melt extrusion and 3D printing: structure and drug release correlation. *Carbohydrate Polymers,* 177, 49-57.

Zhao, Y., Xie, X., Zhao, Y., Gao, Y., Cai, C., Zhang, Q., Ding, Z., Fan, Z., Zhang, H., and Liu, M. (2019). Effect of plasticizers on manufacturing ritonavir/copovidone solid dispersions via hot-melt extrusion: Preformulation, physicochemical characterization, and pharmacokinetics in rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 127, 60-70.

Zheng, F., and Huang, S.-w. (2016). Advances in study on three-dimensional printing in pharmaceutics. *Chinese Herbal Medicines,* 8(2), 121-125.

Zidan, A., Alayoubi, A., Coburn, J., Asfari, S., Ghammraoui, B., Cruz, C.N., and Ashraf, M. (2019). Extrudability analysis of drug loaded pastes for 3D printing of modified release tablets. *International Journal of Pharmaceutics,* 554, 292-301.

EKLER

EK-1. Etik kurul onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 21/08/2017-E.118765

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Füsun ACARTÜRK
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Füsun ACARTÜRK, , Hazal Ezgi GÜLTEKİN , Serdar TORT'tan oluşan, G.Ü.ET-17.066 kod numaralı ve ***"3D Baskılama Tekniği ile İlaç Formülasyonlarının Hazırlanmasına Yönelik Çalışmalar"*** başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-17.066 and entitled ***"Studies on The Preparation of Drug Formulations with 3D Printing Technique"*** is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Commitee regulations.

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Hayvan Türü: Sıçan Wistar(Erkek)
Hayvan Sayısı: 18

Ek:1 Liste

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://hadyek.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Esengül BOŞNAK
Genel Evrak Sorumlusu

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ek-1. (devam) Etik kurul onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ :11.08.2017	TOPLANTI SAYISI : 07
ADI-SOYADI	**İMZA**
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)	
Uzm.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)	
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU	
Prof.Dr.Tuncay PEKER	
Prof.Dr.Fatma AKAR	
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK	
Doç.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ	
Doç.Dr.Süleyman YEŞİL	
Doç.Dr.Emre BARIŞ	KATILAMADI
Doç.Dr.İpek SÜNTAR	
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR	
Vet.Hek.Burcu AVCI	KATILAMADI
Osman İÇ	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı	: GÜLTEKİN, Hazal Ezgi
Uyruğu	: T.C.
Doğum tarihi ve yeri	: 12.08.1991 Gölbaşı
Medeni hali	: Bekar
Telefon	: 0 (312) 202 30 53
e-posta	hazal.ezgi91@gmail.com



Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2014
Lise	Gölbaşı Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2015-devam ediyor	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2015-devam ediyor	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil:

İngilizce, Almanca

Yayınlar

1. Gültekin, H. E., Değim, Z. (2013). Biodegradable polymeric nanoparticles are effective systems for controlled drug delivery, *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38(2), 107-118.

2. Gülbağ, S., Yılmaz Usta, D., Gültekin, H. E., Oktay, A. N., Demirtaş, Ö., Karaküçük, A., Çelebi, N. (2018). New perspective to develop memantine orally disintegrating tablet formulations: SeDeM expert system. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23(5), 512-519.

3. Gültekin, H. E., Tort, S., Acartürk, F. (2019). An Effective Technology for the Development of Immediate Release Solid Dosage Forms Containing Low-Dose Drug: Fused Deposition Modeling 3D Printing. *Pharmaceutical Research*, 36(9), 128.

Bildiriler

- Gülbağ, S., Yılmaz Usta, D., Gültekin, H. E., Oktay, A. N., Demirtaş, Ö., Karaküçük, A., Çelebi, N., 2015, *New perspective to develop memantine orally disintegrating tablet formulations: SeDeM expert system*, Gpss-Gazi Pharma Symposium Series, 2015, Antalya, Turkey.

- Gültekin, H. E., Tort, S. Acartürk, F., *Development of Solid Dosage Forms with 3D Printing Technology*, Gpss 2017-2nd Gazi Pharma Symposium Series, 2017, Ankara, Turkey.

- Gültekin, H. E., Tort, S. Acartürk, F., *Development of Extended Release Tablets with Fused Deposition Modeling 3D Printing Technology*, PBP-11th World Meeting On Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 2018, Granada, Spain.

- Gültekin, H. E., Tort, S. Acartürk, F., *3D Printing As A New Tool for The Development of Solid Dosage Forms*, International Symposium On Pharmaceutical Sciences, 2018, Ankara, Turkey.

- Gültekin, H. E., Tort, S. Acartürk, F., *Effect Of Poly (ethylene) Oxide Polymers On The 3d Printability Of Solid Dosage Forms*, 19th International Pharmaceutical Technology Symposium-IPTS, 2018, Antalya,Turkey.

- Gültekin, H. E., Tort, S. Acartürk, F., *Fused Deposition Modeling 3D Printing Technology: An Effective Tool for Designing Personalized Dosage Forms*, 17th Annual Congress on Pharmaceutics and Drug Delivery Systems, 2018, Prag, Çek Cumhuriyeti.

- Gültekin, H. E., Tort, S. Acartürk, F., *Evaluation of The Effect of Physical Structure Properties on The Drug Release Profile of 3D Printed Tablets Manufactured by Fused Deposition Modeling*, Sözlü bildiri, EUFEPS Annual Meeting, 2019, Frankfurt, Almanya.

- Gültekin, H. E., Tort, S. Acartürk, F., *Evaluation of The Effect of Physical Structure Properties on The Drug Release Profile of 3D Printed Tablets Manufactured by Fused Deposition Modeling*, Poster bildirisi, EUFEPS Annual Meeting, 2019, Frankfurt, Almanya.

- Gültekin, H. E., Tort, S. Tuğcu-Demiröz, F. N., Acartürk, F., *Application of Fused Deposition Modeling 3D Printing in The Fabrication of Extended Release Solid Dosage Forms*, 8th BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, 2019, İzmir, Turkey.

Projeleler

- *3D Baskılama Tekniği ile İlaç Formülasyonlarının Hazırlanmasına Yönelik çalışmalar*, 2018-2020, Proje Kodu: 217S456, TÜBİTAK 1005- Ulusal Yeni Fikirler ve Ürünler Araştırma Destek Programı, Araştırmacı

Sertifikalar

- *Eğiticilerin Eğitimi Sertifikası*, Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi ve Uzaktan Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi, Sertifika No:2017-00015, 20/06/2017.

- *Akademik Yazma Kursu Katılım Sertifikası*, Gazi Üniversitesi Akademik Yazma Uygulama ve Araştırma Merkezi, Şubat-Nisan 2019.

- *Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu Katılım Sertifikası*, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi, Sertifika No: 2016/19-32, Mayıs 2016.

- *3 Boyutlu Modellemeye Giriş Sertifikası*, bilgeis.net, ODTÜ, 05/09/2017.

- *3 Boyutlu Yazıcı Teknolojisine Giriş Sertifikası*, bilgeis.net, ODTÜ, 11/09/2017.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR…

