

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

(DOKTORA TEZİ)

**ENZİM KONTROLLÜ UZATILMIŞ SALIMLI TABLET
FORMÜLASYONUNUN HAZIRLANMASI VE
OPTİMİZASYONU**

EVİN AYÇİÇEK DURAK

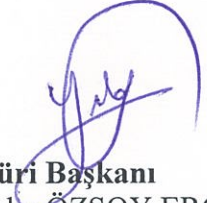
**DANIŞMAN
PROF. DR. YILDIZ ÖZSOY ERGİNER**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI**

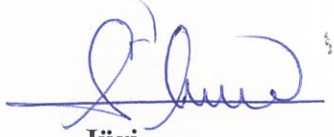
İSTANBUL-2017

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Farmasötik Teknoloji Programında Doktora öğrencisi Evin Ayçiçek Durak tarafından Prof. Dr. Yıldız Özsoy Erginer'in danışmanlığında hazırlanan Enzim Kontrollü Uzatılmış Salımlı Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması ve Optimizasyonu." başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 10/01/2017 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.


Jüri Başkanı

Prof. Dr. Yıldız ÖZSOY ERGİNER
İ.Ü Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı


Jüri

Prof. Dr. Erdal CEVHER
İ.Ü Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı


Jüri

Doç. Dr. Timuçin UĞURLU
Marmara Üniv. Ecz. Fak.
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı


Jüri

Doç. Dr. Sevgi GÜNGÖR
İ.Ü Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı


Jüri

Yrd. Doç. Dr. Neslihan ÜSTÜNDAĞ OKUR
Medipol Üniv. Ecz. Fak.
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

BEYAN

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

Evin Ayçiçek Durak

İTHAF

Anneme, babama ve sevgili eşim Burak’a ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Tezimin yürütülmesinde ve yönetilmesinde ilgi ve desteklerini gördüğüm değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yıldız Özsoy'a, yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen ve tez çalışmama yaptığı bilimsel katkılarından dolayı Doç. Dr. Erdal Cevher'e, her türlü olanağı sağlayan Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı ve Eczacılık Teknolojisi Bölümü Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Araman'a, desteklerini esirgemeyen Araştırma Görevlisi Burcu Mesut'a teşekkür ederim.

Ayrıca, çalışmalarımı gerçekleştirmemde imkânlarından faydalandığım Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş' ye; sonsuz sabırlarından dolayı direktörlerimiz Sayın Ümit Çifter ve Sayın Serap Odabaşı'na; her türlü sorun ve sıkıntıda yanımda olan ve çalışmaların yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen Sayın H. İbrahim Kurtgöz, Sayın Hasan Taşkiran, ve Sayın Tuba Gideroz Torun başta olmak üzere tüm Ar-Ge Departmanı çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm yaşamım boyunca beni hep destekleyen sevgi ve ilgilerini benden esirgemeyen annem, babam ve sevgili kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan sevgili eşim Sayın Burak Durak'a en derin teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XIV
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XVIII
ÖZET	XIX
ABSTRACT.....	XX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Modifiye (Değiştirilmiş) Salım Sistemleri.....	2
2.1.1. Oral Kontrollü Salım Sistemleri	4
2.1.2. Oral Kolon Spesifik Sistemler	4
2.1.2.1. pH Kontrollü Kolon Spesifik Sistemler	7
2.1.2.2. Zaman Kontrollü Kolon Spesifik Sistemler	7
2.1.2.3. Basınç Kontrollü Kolon Spesifik Sistemler	8
2.1.2.4. Enzim Kontrollü Kolon Spesifik Sistemler.....	8
2.2. Anjina Pektoris (İskemik Kalp Rahatsızlığı)	10
2.3. Ranolazin Hakkında Genel Bilgiler	12
2.3.1. Etki Mekanizması	13
2.3.2. Farmakokinetik Özellikler:	14
2.3.3. Doz ve Endikasyonları	15
2.3.4. Kontrendikasyonları.....	16
2.3.5. Ranolazinin Miktar Tayini Yöntemleri	16
2.3.5.1. Spektrofotometrik Yöntemler	16
2.3.5.2. Kromatografik Yöntemler	16
2.3.6. Türkiye Piyasasında Bulunan Farmasötik Şekilleri ve Üretici Firmaları	17
2.3.7. Ranolazin İçeren Uzatılmış Salımlı Preparatlara Ait Patent Verileri	18

2.3.8. Çalışmada Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Genel Bilgiler	20
2.3.8.1. Alkol.....	21
2.3.8.2. Fumarik Asit.....	21
2.3.8.3. Hipromelloz.....	22
2.3.8.4. Isopropil Alkol	23
2.3.8.5. Ksantan Zamkı	23
2.3.8.6. Laktoz Monohidrat	24
2.3.8.7. Magnezyum Stearat.....	24
2.3.8.8. Mikrokristalin Selüloz.....	25
2.3.8.9. Povidon	25
2.3.9. Ranolazin İçeren Formülasyon Çalışmaları	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Ön Formülasyon Çalışmaları	31
3.2. Analitik Metot Validasyonu.....	33
3.2.1. Çözünme Hızı Testi ve Etkin Madde Miktar Tayini Metot Validasyonu.....	33
3.2.1.1. Seçicilik.....	34
3.2.1.2. Doğrusallık.....	34
3.2.1.3. Kesinlik	35
3.2.1.4. Doğruluk	37
3.2.1.5. Sağlamlık.....	37
3.2.1.6. Çözelti Stabilitesi	38
3.2.1.7. Çözeltilerin Hazırlanması.....	38
3.2.2. İlgili Maddeler Miktar Tayini Metot Validasyonu	39
3.2.2.1. Seçicilik.....	39
3.2.2.2. Doğrusallık.....	40
3.2.2.3. Kesinlik	41
3.2.2.4. Doğruluk	42
3.2.2.5. Sağlamlık.....	43
3.2.2.6. Çözelti Stabilitesi	44
3.2.3. Stres Çalışmaları	44
3.2.3.1. Asit Bozundurma	47
3.2.3.2. Baz Bozundurma.....	47
3.2.3.3. Oksidasyon.....	47

3.2.3.4. Isı.....	47
3.2.3.5. Işık.....	48
3.3. Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması	48
3.4. Hazırlanan Tabletlerin Fiziksel ve Kimyasal Testleri	50
3.4.1. Ortalama Ağırlık	50
3.4.2. Çap, Kalınlık ve Sertlik Testi.....	50
3.4.3. % Ufalanabilirlik (Friabilite) Testi	50
3.4.4. Çözünme Hızı Testi	50
3.4.5. Miktar Tayini	51
3.4.6. İlgili Maddeler Miktar Tayini	51
3.4.7. Stabilitate	51
3.5. En Benzer Formülasyonla Farklı pH Çözünme Hızı Çalışması	51
4. BULGULAR.....	53
4.1. Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	53
4.2. Analitik Metot Validasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	53
4.2.1. Etkin Madde Miktar Tayini Metot Validasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	53
4.2.1.1. Seçicilik.....	53
4.2.1.2. Doğrusallık.....	56
4.2.1.3. Kesinlik	58
4.2.1.3.1. Tekrar Elde Edilebilirlik (Metot Kesinliği).....	58
4.2.1.3.2. Tekrarlanabilirlik (Sistem Kesinliği)	58
4.2.1.3.3. Laboratuvar İçi Kesinlik	58
4.2.1.4. Doğruluk	59
4.2.1.5. Sağlamlık.....	60
4.2.1.6. Stabilitate (Çözelti Stabilitesi)	61
4.2.2. İlgili Maddeler Tayini Metot Validasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	62
4.2.2.1. Seçicilik.....	62
4.2.2.2. Doğrusallık.....	69
4.2.2.3. Kesinlik	75
4.2.3. Stres Çalışmalarına Ait Bulgular	83
4.3. Hazırlanan Tabletlerle Ait Fiziksel ve Kimyasal Testlere Ait Bulgular	83
4.3.1. Ortalama Ağırlık Bulguları	83
4.3.2. Uzunluk, Kalınlık ve Sertlik Bulguları	84

4.3.3. Çözünme Hızı Testi Bulguları	86
4.3.3.1. Referans Ürüne Ait Çözünme Hızı Testi Bulguları	86
4.3.3.2. Formülasyonlara Ait Karşılaştırılmalı Çözünme Hızı Testi Bulguları	89
4.3.4. Miktar Tayini Bulguları	117
4.3.5. Formülasyonlara Ait F2 Benzerlik Faktörü Bulguları	117
4.3.6. İlgili Maddeler Miktar Tayini Bulguları	118
4.3.7. Stabilité Bulguları	118
5. TARTIŞMA	120
KAYNAKLAR	125
ÖZGEÇMİŞ	133



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Kolondan ilaç absorpsiyonunu etkileyen temel faktörler	6
Tablo 2-2: Pazarda bulunan kolon spesifik ilaçlardan bazıları Leopold (1999)' dan.....	7
Tablo 2-3: Ajjina şiddetinin sınıflandırılması -Fox ve ark. (2006)'dan	11
Tablo 2-4: Angina pektoris tedavisinde kullanılan ilaçların farmakolojik etkiler – Stone (2008)'den-	11
Tablo 2-5: Ranolazinin farklı pH'lardaki çözünürlük sonuçları.....	13
Tablo 2-6:Ranolazinin farmakokinetik karakteristiği -Catteneo ve ark. (2014)'dan-	15
Tablo 2-7:Ranolazin içeren uzatılmış salım preparatlara ait formülasyon patent özetleri	18
Tablo 2-8:Farklı hipromelloz tiplerinin viskozite değerleri –Rowe (2009) 'dan-	22
Tablo 3-1: Ön formülasyon çalışmalarına ait birim formüller	31
Tablo 3-2: Gradient akış programı.....	44
Tablo 3-3: Deneme serilerine ait birim formüller.....	49
Tablo 4-1: Etkin madde miktar tayini metoduna ait kromatografik koşullar	53
Tablo 4-2: Ranolazinin doğrusallık çalışmasından elde edilen bulgular	57
Tablo 4-3:Ranolazinin tekrar elde edilebilirlik çalışması bulguları	58
Tablo 4-4:Ranolazinin tekrarlanabilirlik çalışması bulguları	58
Tablo 4-5: Ranolazinin laboratuvar içi kesinlik bulguları	59
Tablo 4-6: Ranolazinin doğruluk çalışması bulguları.....	59
Tablo 4-7: Ranolazinin sistem sağlamlığı bulguları -akış hızının etkisi-	60
Tablo 4-8: Ranolazinin sistem sağlamlığı bulguları –kolon sıcaklığının etkisi-	60
Tablo 4-9: Ranolazinin sistem sağlamlığı bulguları -filtre etkisi-.....	61
Tablo 4-10: Ranolazinin çözelti stabilitesi analiz bulguları	61
Tablo 4-11: İlgili maddeler miktar tayini kromatografik koşulları.....	62
Tablo 4-12: İlgili maddeler metot validasyonu ranolazine ait doğrusallık bulguları	70
Tablo 4-13: İlgili maddeler metot validasyonu Zen-I' e ait doğrusallık bulguları	71
Tablo 4-14: İlgili maddeler metot validasyonu Zen II'ye ait doğrusallık bulguları	72
Tablo 4-15: İlgili maddeler metot validasyonu Zen III'ye ait doğrusallık bulguları.....	73
Tablo 4-16: Ranolazin ve tanımlı impüritelerine ait LOD bulguları	74

Tablo 4-17: Ranolazin ve tanımlı impüritelerine ait LOQ bulguları –sinyal/gürültü oranları	74
Tablo 4-18: Ranolazin ve tanımlı impüritelerine ait LOQ bulguları – pik alanları -.....	74
Tablo 4-19: Ranolazinin tanımlı impüritelerinin tekrar elde edilebilirlik çalışması bulguları	75
Tablo 4-20: Ranolazinin tanımlı impüritelerinin tekrarlanabilirlik çalışması bulguları .	75
Tablo 4-21: Ranolazinin tanımlı impüritesi Zen-I’e ait laboratuvar içi kesinlik bulguları	76
Tablo 4-22: Ranolazinin tanımlı impüritesi Zen-II’ye ait laboratuvar içi kesinlik bulguları	76
Tablo 4-23: Ranolazinin tanımlı impüritesi Zen-III’e ait laboratuvar içi kesinlik bulguları	77
Tablo 4-24: Ranolazinin tanımlı impüritesi Zen-I’e ait doğruluk bulguları	78
Tablo 4-25: Ranolazinin tanımlı impüritesi Zen-II’ye ait doğruluk bulguları.....	79
Tablo 4-26: Ranolazinin tanımlı impüritesi Zen-III’e ait doğruluk bulguları	80
Tablo 4-27: Ranolazinin tanımlı impüritelerine ait sağlamlık bulguları – dalga boyu değişikliği-	81
Tablo 4-28: Ranolazine ait sağlamlık bulguları – filtre değişikliği-.....	81
Tablo 4-29-: Ranolazinin tanımlı impüritelerine ait sağlamlık bulguları – filtre değişikliği.....	82
Tablo 4-30: Ranolazinin standart çözeltisine ait çözelti stabilitesi bulguları	82
Tablo 4-31: Ranolazinin tanımlı impüritelerine ait çözelti stabilitesi bulguları	82
Tablo 4-32: Ranolazin impüritelerine ait stres çalışmaları bulguları	83
Tablo 4-33: Hazırlanan tabletlere ait ortalama ağırlık analizi bulguları.....	83
Tablo 4-34: Hazırlanan tabletlere ait ortalama uzunluk ve kalınlık bulguları	84
Tablo 4-35: Hazırlanan tabletlere ait ortalama sertlik bulguları	85
Tablo 4-36: Hazırlanan tabletlere ait % ufalanabilirlik (friabilite) bulguları	85
Tablo 4-37: 0.1 N HCl’ de referans ürün Ranexa 500 mg XR Tablet’ e ait çözünme hızı testi bulguları	86
Tablo 4-38: pH4.5 fosfat tamponunda referans ürün Ranexa 500 mg XR Tablet’ e ait çözünme hızı testi bulguları	87
Tablo 4-39: pH6.8 fosfat tamponunda referans ürün Ranexa 500 mg XR Tablet’ e ait çözünme hızı testi bulguları	88

Tablo 4-40: 0,1 N HCl'de F-01 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	89
Tablo 4-41: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-01 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	90
Tablo 4-42: 0,1 N HCl'de F-02 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	91
Tablo 4-43: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-02 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	92
Tablo 4-44: 0,1 N HCl'de F-04 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	93
Tablo 4-45: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-04 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	94
Tablo 4-46: 0,1 N HCl'de F-05 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	95
Tablo 4-47: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-05 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	96
Tablo 4-48: 0,1 N HCl'de F-06 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	97
Tablo 4-49: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-06 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	98
Tablo 4-50: 0,1 N HCl'de F-07 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	99
Tablo 4-51: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-07 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	100
Tablo 4-52: 0,1 N HCl'de F-08 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	101
Tablo 4-53: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-08 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	102
Tablo 4-54: 0,1 N HCl'de F-09 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	103
Tablo 4-55: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-09 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	104
Tablo 4-56: 0,1 N HCl'de F-10 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	105
Tablo 4-57: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-10 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	106
Tablo 4-58: 0,1 N HCl'de F-14 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	107

Tablo 4-59: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-14 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	108
Tablo 4-60: 0,1 N HCl'de F-15 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	109
Tablo 4-61: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-15 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	110
Tablo 4-62: 0,1 N HCl'de F-16 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	111
Tablo 4-63: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-16 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	112
Tablo 4-64: 0,1 N HCl'de F-17 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	113
Tablo 4-65: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-17 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	114
Tablo 4-66: pH 6.8 fosfat tamponu (250 ml) boncuklu ortamda F-17 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)	115
Tablo 4-67: F-17 formülasyonuna ait FTC' deki (Flow Through Cell) çözünme hızı testi bulguları (n=6)	116
Tablo 4-68: Hazırlanan tabletlere ait miktar tayini analiz bulguları.....	117
Tablo 4-69: Hazırlanan tabletlere ait f2 benzerlik faktörü bulguları	117
Tablo 4-70: Referans ürün Ranexa ve F-17 formülasyonuna ait ilgili maddeler miktar tayini bulguları	118
Tablo 4-71:F-17 formülasyonuna ait $25^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$, $\% 60 \pm 5 \text{ RH}$ koşullarındaki stabilite bulguları	119
Tablo 4-72:F-17 formülasyonuna ait $40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$, $\% 75 \pm 5 \text{ RH}$ koşullarındaki stabilite bulgular	119

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Değiştirilmiş salım sistemlerinin Avrupa Farmakopesi'ne göre sınıflandırılması	2
Şekil 2-2: Kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerin 4 ana sınıfı Chien ve Lin (2007)' den	4
Şekil 2-3: Kolonun fizyolojik yapısı Şengel-Türk ve ark (2006)'dan	6
Şekil 2-4: Ranolazinin açık formülü	13
Şekil 3-1: Üretim akış şeması	32
Şekil 4-1: Mobil faza ait kromatogram	54
Şekil 4-2: Seyreltme çözeltisine ait kromatogram	54
Şekil 4-3: Standart çözeltiye ait kromatogram	54
Şekil 4-4: Numune çözeltisine ait kromatogram	55
Şekil 4-5: Plasebo çözeltisine ait kromatogram.....	55
Şekil 4-6: Stok Zen-I impürite çözeltisine ait kromatogram	55
Şekil 4-7: Stok Zen-II impürite çözeltisine ait kromatogram	56
Şekil 4-8: Stok Zen-III impürite çözeltisine ait kromatogram.....	56
Şekil 4-9: Ranolazinin doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğri grafiği.....	57
Şekil 4-10: Seçicilik çalışmasından elde edilen Mobil Faz A'ya ait kromatogram	63
Şekil 4-11: Seçicilik çalışmasından elde edilen Mobil Faz B'ya ait kromatogram.....	63
Şekil 4-12: Seçicilik çalışmasından elde edilen plaseboya ait kromatogram	63
Şekil 4-13: Seçicilik çalışmasından elde edilen limit konsantrasyonda Zen-I'e ait kromatogram.....	64
Şekil 4-14: Seçicilik çalışmasından elde edilen limit konsantrasyonda Zen-II'e ait kromatogram.....	64
Şekil 4-15: Seçicilik çalışmasından elde edilen limit konsantrasyonda Zen-III'e ait kromatogram.....	64
Şekil 4-16: Seçicilik çalışmasından elde edilen impürite karışım çözeltisine ait kromatogram.....	65
Şekil 4-17: Seçicilik çalışmasından elde edilen numune çözeltisine ait kromatogram..	65
Şekil 4-18: Seçicilik çalışmasından elde edilen ilave numune çözeltisine ait kromatogram.....	66
Şekil 4-19: Seçicilik çalışmasından elde edilen Zen-I'e ait pik saflığı kromatogramı...	66
Şekil 4-20: Seçicilik çalışmasından elde edilen Zen-II'e ait pik saflığı kromatogramı .	67

Şekil 4-21: Seçicilik çalışmasından elde edilen Zen-III'e ait pik saflığı kromotogramı	67
Şekil 4-22: Seçicilik çalışmasından elde edilen ranolazin'e ait pik saflığı kromotogramı	68
Şekil 4-23: Seçicilik çalışmasından elde edilen ilaveli numune Zen-I'e ait pik saflığı kromotogramı	68
Şekil 4-24: Seçicilik çalışmasından elde edilen ilaveli numune Zen-II'e ait pik saflığı kromotogramı	68
Şekil 4-25: Seçicilik çalışmasından elde edilen ilaveli numune Zen-III'e ait pik saflığı kromotogramı	69
Şekil 4-26: İlgili maddeler metot validasyonu - ranolazine ait doğrusallık grafiği	70
Şekil 4-27: İlgili maddeler metot validasyonu – Zen-I'e ait doğrusallık grafiği	71
Şekil 4-28: İlgili maddeler metot validasyonu – Zen-II'ye ait doğrusallık grafiği	72
Şekil 4-29: İlgili maddeler metot validasyonu – Zen-III'e ait doğrusallık grafiği	73
Şekil 4-30: 0,1 N HCl' de referans ürün Ranexa 500 mg XR Tablet'e ait çözünme hızı profili	86
Şekil 4-31: pH4.5 fosfat tamponu ortamında referans ürün Ranexa 500 mg XR Tablet'e ait çözünme hızı profili	87
Şekil 4-32: pH6.8 fosfat tamponu ortamında referans ürünlere ait çözünme hızı profili	88
Şekil 4-33: Referans ürün ile F-01' e ait karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	89
Şekil 4-34: Referans ürün ile F-01' e ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	90
Şekil 4-35: Referans ürün ile F-02' e ait 0.1 N HCl' de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	91
Şekil 4-36: Referans ürün ile F-02' ye ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	92
Şekil 4-37: Referans ürün ile F-04' e ait 0.1 N HCl' de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	93
Şekil 4-38: Referans ürün ile F-04' e ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	94
Şekil 4-39: Referans ürün ile F-04' e ait 0.1 N HCl' de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	95

Şekil 4-40: Referans ürün ile F-05' e ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	96
Şekil 4-41: Referans ürün ile F-06' ya ait 0.1 N HCl' de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği.....	97
Şekil 4-42: Referans ürün ile F-06' ya ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	98
Şekil 4-43: Referans ürün ile F-07' ye ait 0.1 N HCl' de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği.....	99
Şekil 4-44: Referans ürün ile F-07' ye ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	100
Şekil 4-45: Referans ürün ile F-08' e ait 0.1 N HCl' de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği.....	101
Şekil 4-46: Referans ürün ile F-08' e ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	102
Şekil 4-47: Referans ürün ile F-09' ye ait 0.1 N HCl' de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği.....	103
Şekil 4-48: Referans ürün ile F-09' a ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	104
Şekil 4-49: Referans ürün ile F-10' a ait 0.1 N HCl' de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği.....	105
Şekil 4-50: Referans ürün ile F-10' a ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	106
Şekil 4-50: Referans ürün ile F-14' e ait 0.1 N HCl' de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği.....	107
Şekil 4-52: Referans ürün ile F-14' a ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	108
Şekil 4-53: Referans ürün ile F-15' e ait 0.1 N HCl' de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği.....	109
Şekil 4-54: Referans ürün ile F-15' a ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	110
Şekil 4-55: Referans ürün ile F-16' ya ait 0.1 N HCl' de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği.....	111

Şekil 4-56: Referans ürün ile F-16' a ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	112
Şekil 4-57: Referans ürün ile F-17' ye ait 0.1 N HCl' de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği.....	113
Şekil 4-58: Referans ürün ile F-17' ye ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	114
Şekil 4-59: Referans ürün ile F-17' ye ait pH6.8 fosfat tamponu (250 ml) boncuklu ortamda karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	115
Şekil 4-60: Referans ürün ile F-17' ye ait FTC' deki (Flow Through Cell) karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği	116



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AP: Anjina pektoris

CAP: Selüloz Asetat Ftalat

EP: Avrupa Farmakopesi

FDA: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi

HPMC: Hidroksipropil metil selüloz

ICH: Uluslararası uyum harmonizasyonu

MCC: Mikrokristalin selüloz

PVP: Polivinil pirolidon

USP: Amerikan Farmakopesi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

WIPO: Dünya Fikri Haklar Organizasyonu

EPO: Avrupa Patent Ofisi

TPE: Türk Patent Enstitüsü

HPC: Hidroksipropil selüloz

ÖZET

Ayçiçek Durak, E. (2017). Enzim Kontrollü Uzatılmış Salımlı Tablet Formülasyonunun Hazırlanması ve Optimizasyonu. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji A.B.D. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada ranolazin içeren, patent ihlal etmeyen enzim kontrollü uzatılmış salımlı tablet formülasyonlarının hazırlanması ve optimizasyonu amaçlanmıştır.

Oral yol, sistemik etki göstermesi istenen ilaçların uygulanması en çok tercih edilen yollardan biridir. Kolon spesifik sistemler kolon hastalıklarının ve şiddeti gün içinde farklılık gösteren kronik hastalıkların tedavisinde oldukça etkilidirler. Kolonun benzersiz fizyolojik özelliklerinden dolayı kolona ilaç taşıma pek çok farklı yol ile gerçekleştirilebilir. Enzim kontrollü kolon spesifik sistemlerde ilaç salımı kolonda enzim üreten mikroorganizmaların varlığına dayanmaktadır.

Ranolazin, anjina pektoris tedavisinde kullanılan piperazin türevi bir moleküldür. Son yıllarda geliştirilip piyasaya sürülen tek yeni antiaritmik molekül olması açısından önem taşımaktadır. Türkiye dahil dünyanın pek çok ülkesinde uzatılmış salımlı tablet formülasyonları pazarda mevcuttur. Ranolazin içeren uzatılmış salımlı dozaj formları ile ilgili formülasyon patentleri incelenmiş ve formülasyon tasarımında söz konusu patentler dikkate alınmıştır.

Enzim kontrollü uzatılmış salım sistemlerinde kritik olan, polimer tipi (hipromellozun farklı türleri ve ksantan zımkı), polimer konsantrasyonu değiştirilerek ve çözünürlük özellikleri farklı dilüentlerle (laktoz monohidrat, mikrokristalin selüloz ve fumarik asit) üretimler yapılmıştır. Hazırlanan tabletlere fiziksel ve kimyasal testler uygulanmış, elde edilen analiz sonuçları, referans ürün Ranexa 500 mg Uzatılmış Salım Tablet (Gilead Sciences) sonuçları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: enzim kontrollü uzatılmış etkili salım sistemleri, ranolazin, ksantan zımkı, anjina pektoris, matriks sistemler.

ABSTRACT

Ayçiçek Durak, E. (2017). Preparing and optimization of enzyme controlled extended release tablet formulation. Istanbul University, Institute of Health Science, Pharmaceutical Technology Dept. Doctorate Thesis. Istanbul.

In this study, the aim was preparing and optimization of patent non- infringing enzyme controlled extended release tablet formulation of Ranolazin.

Oral drug delivery is one of the most desirable and preferred method of administering therapeutic agents for systemic effect. Colon specific drug delivery systems are highly effective for treatment of a number of colonic disease and the disease which the severity of disease relate to circadian rhythm. Because of the unique physiological characteristics of the large intestine, drug delivery to the colon can be achieved in different ways. Enzyme controlled drug release relies on the existence of enzyme producing microorganisms in the colon.

Ranolazine is a piperazine derivative molecule, which is used in the treatment of angina pectoris. Ranolazine is the unique molecule developed and marketed on the recent years. Ranolazine extended release tablet is marketed in the most of country with the inclusion of Turkey. The formulation is designed by considering ranolazine extended release formulation patents.

Different variations of the critical factors in terms of polymer type (different grades of hipromellose and Xanthan gum), polymer concentration and different diluents with different solubility characteristics (lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and fumaric acid), were considered during the production of the enzyme controlled modified release tablets. The prepared tablets were tested for physical and chemical properties. Then In parallel, the same approach for physical and chemical properties testing were followed for the reference product; extended release tablet Ranolazine 500 mg (Gilead Sciences). The aim was to compare the data obtained from analysis of reference drug product and formulation trials.

Key Words: enzyme controlled extended release systems, ranolazine, xanthan gum, angina pectoris, matrix systems.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolona ilaç taşıyan sistemler sağladıkları pek çok avantaj sebebiyle tercih edilmektedir (Lee ve Mukherjee, 2007; Lopez-Molina ve ark. 2015). Bu sistemler peptit yapısındaki ilaçların oral uygulanmasına ve kolon hastalıklarının tedavisinde oldukça etkilidirler (Orlu ve ark. 2006). Oral enzim kontrollü ilaç salımı kolonda enzim üreten mikroorganizmaların varlığına dayanmaktadır (Leopold 1999). Enzim kontrollü matriks sistemler kolona hedeflendirmede kullanılan yaklaşımlardan biridir. Matriks sistemlerin geliştirilmesinin, ölçeklendirme çalışmalarının ve endüstriyel boyutta üretilmelerinin daha sorunsuz ve ekonomik olması, bu sistemlerin tercih edilme nedenleri olarak sıralabilir (Bidada ve ark. 2011; Reddy ve ark. 2013).

Ranolazin, anjina pectoris (AP) tedavisinde kullanılan piperazin türevi bir moleküldür (EMA, 2003, Aralık). Son yıllarda geliştirilip piyasaya sürülen tek yeni antiaritmik molekül olması açısından önem taşımaktadır (Thireau ve ark; 2011). Antiaritmik etkilerinin yanı sıra glikometabolik homeostazi üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir (Sossala ve Maier 2012; Cattaneo ve ark. 2014). Net bir kanıt olmamasına karşın, endotel hücrelerde insülinin fonksiyonlarını iyileştirdiğine dair bulgular raporlanmıştır.

Ranolazin içeren hızlı salım formülasyonlarda yarılanma ömrünün oldukça kısa olması uzatılmış salım ranolazin formülasyonlarının geliştirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır (Keating 2013). Patent ihlal etmeyen ranolazin içeren değiştirilmiş salımlı formülasyonunun hazırlanması, kan konsantrasyonlarındaki dalgalanmaların azaltılmasını, uygulanan dozun ve dolayısıyla yan etkilerin azaltılmasını, ilacın güvenilirliğinin artırılmasını ve tüm bunlara bağlı olarak hasta uyuncunun artırılmasını amaçlar (Asaduzzaman ve ark. 2011).

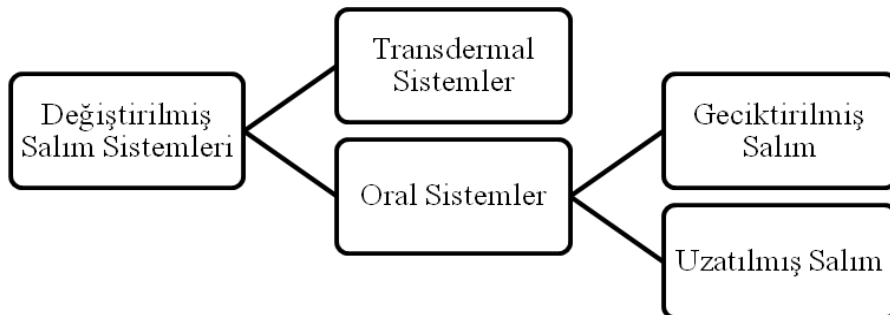
Bu çalışmada patent ihlal etmeyen, ranolazin içeren enzim kontrollü uzatılmış salımlı tablet formülasyonlarının hazırlanması ve optimizasyonu amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Modifiye (Değiştirilmiş) Salım Sistemleri

Geleneksel ilaç şekilleri etkin maddeyi hemen salarlar (Sood ve Panchagnula 2003; Sing, Kim 2007 pp. 1242-1261). Etkin madde maksimum kan konsantrasyonuna hızla ulaşır ve plazma seviyesi hızla düşer. Bu nedenle, tekrarlanan dozlar halinde tedavi sürdürülür. Tekrarlanan doz, ilacın kan seviyesinde dalgalanmalara neden olur. Bu durumun yarattığı yan etkileri ortadan kaldırmak için dozaj şekillerinden salım hızı azaltılmaya çalışılmakta ve araştırmalar değiştirilmiş salım sistemleri üzerinde yoğunlaşmaktadır (Charman ve Charman, 2003). Değiştirilmiş salım sistemlerinin hazırlanmasının en önemli amacı terapötik olarak etkili kararlı bir plazma konsantrasyonuna ulaşmak ve dozlama sıklığını azaltarak etkin madde konsantrasyonundaki dalgalanmaları azaltmaktır. Böylece, dozlama sıklığının yanısıra, ilacın günlük dozu azaltılır, yan etkileri en aza indirilir ve hastanın tedaviye uyuncu artırılır.

USP değiştirilmiş salım sistemlerini 2 ana başlık altında toplamıştır. Bunlardan biri uzatılmış salım sistemleri, diğeri ise geciktirilmiş salım sistemleridir (USP 39; EP 8; Öner L. 2002 p.384). Avrupa Farmakopesi değiştirilmiş salım ürünlerini USP' den farklı olarak uygulama yoluna göre sınıflandırmıştır (Bakınız Şekil 2-1). Avrupa Farmakopesi'nin bu sınıflandırması oral yol ile kullanılan değiştirilmiş salım sistemleri açısından USP ile örtüşmektedir.



Şekil 2-1: Değiştirilmiş salım sistemlerinin Avrupa Farmakopesi'ne göre sınıflandırılması

Geciktirilmiş salım sistemlerinde, etkin maddenin dozaj şeklinden salımı belli bir bölgede gerçekleşir. Bu tanım daha çok enterik kaplı dozaj şekilleri için kullanılır. Uzatılmış etkili salım, kontrollü salım ve sürekli etkili salım ifadeleri aynı anlamda kabul edilmiştir.

Ticari olarak pazarda bulunan veya geliştirilme çalışmaları devam eden kontrollü salım sistemleri, günümüzdeki teknik yaklaşımlarla aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (Chien ve Lin, 2007):

- I. Hızı programlanmış ilaç taşıyıcı sistemler (*Rate-preprogrammed drug delivery systems*)
 - Polimer membran permeasyon kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler (Progestasert[®] IUD, Ocusert[®], Tranderm-Nitro[®], Norplant[®] implant)
 - Polimer matriks difüzyon kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler (Nitro-Dur[®], Compudose[®] implant)
 - Polimer hibrid (membran-matriks) ilaç taşıyıcı sistemler (Catapres-TTS[®], Transderm-Scop[®], Norplant[®] II)
 - Mikrorezervuarlı partison kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler (Nitrodisc[®], Syncro-Mate-C[®] implant)
- II. Aktivasyon kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler (*Activation-modulated drug delivery systems*)
 - Fiziksel araçlı aktivasyon kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler (Acutrim[®] tablet, Syncro-Male-B[®] implant, Valrelease[®] tablet)
 - Kimyasal araçlı aktivasyon kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler
 - Biyokimyasal araçlı aktivasyon kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler
- III. Geri-bildirim regülasyonlu ilaç taşıyıcı sistemler (*Feedback-regulated drug delivery systems*)
- IV. Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler (*Site-targeting drug delivery systems*)

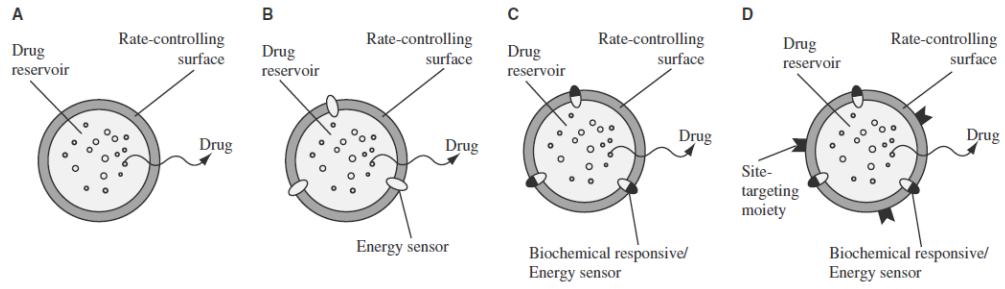


Fig. 2 The four major classes of controlled-release drug delivery systems: (A) Rate-preprogrammed DDS; (B) Activation-modulated DDS; (C) Feedback-regulated DDS and (D) Site-targeting DDS.

Şekil 2-2: Kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerin 4 ana sınıfı Chien ve Lin (2007)' den

2.1.1. Oral Kontrollü Salım Sistemleri

Oral yol, sistemik etki göstermesi istenen ilaçların uygulanması en çok tercih edilen yollardan biridir (Ramasamy ve ark. 2012; Reddy ve ark. 2013). Ayrıca oral yol bir molekül keşfi veya geliştirilmesi sırasında ilk değerlendirilen uygulama yoludur. Bu durumun nedenleri arasında oral ilaçların hasta uyuncunun daha yüksek olması, uygulanmalarının kolay olması ve uygulanmaları sırasında sağlık personelinin ihtiyaç duyulmaması ve ticari üretimlerinin daha ekonomik olması sayılabilir (Singh ve Kim 2007). İlaçların oral uygulanmasında mevcut teknolojik yaklaşımlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- I. Membran Kontrollü Sistemler
- II. Matris Kontrollü Sistemler
- III. Midede Tutulan Sistemler
- IV. Mukoadhezif Sistemler
- V. Enterik Kaplı Sistemler
- VI. Kolon Spesifik Sistemler

2.1.2. Oral Kolon Spesifik Sistemler

Kolona ilaç taşıyan sistemler sağladıkları pek çok avantaj sebebiyle tercih edilmektedir (Lee ve Mukherjee, 2007; Lopez-Molina ve ark. 2015). Bu sistemler peptit yapısındaki ilaçların oral uygulanmasına ve kolon hastalıklarının tedavisinde oldukça etkilidirler (Leopold 1999; Orlu ve ark. 2006). Kolorektal kanser, Crohn's hastalığı ve spastik kolon gibi pek çok hastalığın tedavisinde lokal uygulamanın sistemik uygulamadan daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Kolona ilaç taşıma oral veya rektal uygulama ile gerçekleştirilebilir. Rektal uygulanan preparatlarda (supozituar ve

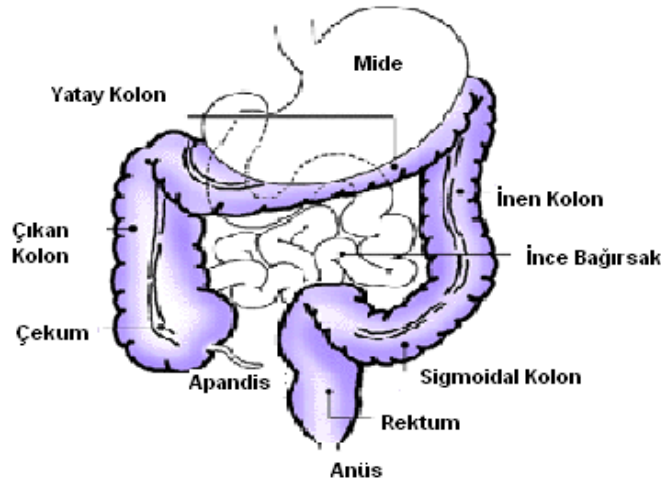
enemalar) ilacın dağılımı oldukça varyasyonlu olduğundan pek çok durumda etkili bir tedavi yöntemi değildir. Supozituarlar sadece rektumda etkili olurken; enema çözeltileri ise sadece sigmoid ve inen kolonda topikal tedavi sağlayabilirler. Bu nedenle kolona ilaç taşıyan oral sistemler tercih edilir.

Kolon ileoçekal bağlantıdan anüse kadar uzanır ve yaklaşık 1,5 m uzunluğundadır (Dortunç 2002). İnce bağırsağın aksine kolonda villuslar bulunmaz ancak yarımaya şeklindeki kıvrımlardan dolayı kolonun yüzey alanı yaklaşık 1.300 cm^2 ye ulaşır (Lee ve Mukherjee, 2007). Çekum kolonun ilk bölümünü oluşturur. Çekumu sırasıyla sağ kolon (çıkan kolon), yatay kolon, sol kolon (inen kolon), sigmoidal kolon, rektum ve anal kanal takip eder. Mide-bağırsak kanalında ileoçekal bağlantıdan sonra yaklaşık 400 türden oluşan bakteri sayısı dramatik bir artış göstererek $10^{11} - 10^{12} \text{ cfu ml}^{-1}$ e ulaşır (Yang 2008; Lopez-Molina ve ark. 2015).

Çekum ve çıkan kolon sıvısı bakteriyel fermentasyon sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitlerinden kaynaklı pH hafif asidiktir. Yatay ve inen kolonda fermentasyon ürünlerinin absorplanmasından dolayı pH nötralleşir veya hafif bazik duruma gelir (Palugan ve ark. 2015). Kolonun dört ana fonksiyonu vardır:

- I. Kolonik mikrofloranın (*Bacteroides*, *Eubacterium* ve *Enterobacteriaceae* gibi) oluşumu için gerekli ortamın hazırlanması,
- II. Feçes içeriğinin depolama alanının sağlanması,
- III. Kolon içeriğinin dışarıya atılmasını sağlanması,
- IV. Su ve Na^+ nın absorpsiyonunun sağlanması; feçesin konsantre hale getirilmesinin sağlanması; K^+ ve HCO_3^- sekresyonlarının sağlanması.

İlaçların kolona hedeflendirilmesinde matriks şeklinde hazırlanan sistemler ile etkin madde yüklü tablet veya pelletlerin film kaplanmasıyla elde edilen sistemler kullanılabilir (Karrout ve ark. 2009). Son zamanlarda, özellikle kolonik hastalıklarda tedavi etkinliğini arttırmak amacıyla, araştırmacılar oral kolon spesifik mikro ve nano sistemler üzerinde yoğunlaşmışlardır (Cerchiara ve ark. 2015; Hua ve ark. 2015).



Şekil 2-3: Kolonun fizyolojik yapısı Şengel-Türk ve ark (2006)'dan

Kolondan ilaç absorpsiyonunu etkileyen faktörler Tablo 2-1' de özetlenmiştir.

Tablo 2-1: Kolondan ilaç absorpsiyonunu etkileyen temel faktörler

İlacın fizikokimyasal özellikleri (pKa, iyonizasyon derecesi gibi)

Kolonda kalış süresi

Bakteriyel enzimlerle parçalanmaları

Mukusa bağlanma (seçici veya seçici olmayan bağlanma)

İlacın lokal fizyolojik etkisi

Hastalık durumu

Kimyasal absorpsiyon arttırıcıların, enzim inhibitörlerinin, biyoadezivlerin kullanılması

Kolonun benzersiz fizyolojik özelliklerinden dolayı kolona ilaç taşıma pek çok farklı yol ile gerçekleştirilebilir (Leopold 1999; Sinha ve Kumira 2003; Hua ve ark. 2015). Geçmişte kolon spesifik dozaj formları ön-ilâç oluşturma, çapraz bağlı hidrojel oluşturma, matriks ve film kaplama ile geliştirilmiştir. Ancak ön-ilâç oluşturma her molekül için uygun bir seçenek değildir. Matriks sistemler ve hidrojellerin ise salım hızının oldukça yavaş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.2.1. pH Kontrollü Kolon Spesifik Sistemler

Mevcut kolona spesifik pek çok ticari ürün asidik mide ile distal ince bağırsak arasındaki fizyolojik farklar göz önünde bulundurularak tasarlanmıştır (Leopold 1999). pH duyarlı polimerler olan Eudragit® L ve Eudragit® S kullanılarak geliştirilen ürünler mevcuttur. Bu polimerler sırasıyla pH6 ve pH7’de çözünmeye başlar. Ancak terminal ileum ile yatay kolonun bağlandığı noktada pH’nın kısmen daha düşük olması ilacın dozaj formundan salım hızını etkileyebilir. Eudragit® S’ nin kullanıldığı formülasyonlarda etkin maddenin salım hızı ve miktarının yeterli olmadığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Ayrıca bazı hastalıklarda kolon pH’sı düşebileceği için pH ve zaman kontrollü sistemlerin geliştirilmesi söz konusu olmuştur.

Tablo 2-2: Pazarda bulunan kolon spesifik ilaçlardan bazıları Leopold (1999)’ dan

Etkin Madde	Polimer	Ticari İsim	Üretici Firma
Meselazin	Eudragit® L	Claversal®	SmithKline Beecham Pharm.
Meselazin	Eudragit® S	Asacolit®	Henning Berlin
Sulfasalazine	CAP	Azulfidine®	Pharmacia Upjohn
Sulfasalazine	Eudragit® 100-55	Colo-Pleon®	Henning Berlin
Budesonide	Eudragit® 100-55, EC	Entocort®	ASTRA GmbH
Budesonide	Eudragit® S	Budenofalk®	Dr Falk Pharma GmbH

2.1.2.2. Zaman Kontrollü Kolon Spesifik Sistemler

Genel olarak zaman kontrollü bir sistemde ilacın ince bağırsaktan geçişini de kapsayan, belirlenmiş bir gecikme zamanından (lag time) sonra kolona ulaşması amaçlanır. Gecikme zamanı genellikle mide boşalmasını takiben başlar. Çünkü bu tip preparatların büyük bir kısmı enterik kaplıdır. Enterik kaplama, midenin boşalma süresi ne olursa olsun etkin maddenin mide ve/veya ince bağırsakta dozaj formundan salınmasını engellemek amacıyla yapılır. Zaman kontrolü genellikle dozaj formunun kullanılan polimer ile uygun miktar kaplanması ile sağlanır. Zaman kontrolü farklı yaklaşımlarla sağlanabilir:

- I. Membran Sistemler (selüloz türevleri ve polimetakrilik asit türevleri ile difüzyon engeli oluşturan bir kaplama yapılı)
- II. Şişen Sistemler (şişebilen bir tabaka ve suda çözünmeyen bir tabaka ve/veya enterik kaplamadan oluşan sistemler)
- III. Ozmotik Sistemler (yarı geçirgen dış membran, enterik film tabakası, ilacın dozaj formundan çıkışını geciktiren plasebo tabakası ve ilaç tabakasından oluşan sistemler)

Bazı hastalıkların şiddeti gün içinde farklılıklar gösterebildiğinden (astım, hipertansiyon, kardiyak aritmi, artrit gibi) zaman kontrollü sistemler ile hastalığın yol açtığı ataklar önlenabilir (Rubinstein 1995; Murata ve ark. 1998).

2.1.2.3. Basınç Kontrollü Kolon Spesifik Sistemler

Basınç kontrollü sistemler peristaltik hareketlerden kaynaklanan distal kolondaki yüksek basınç ile etkin maddenin dozaj formundan salınmasına dayanır (Leopold 1999; Orlu ve ark. 2006). Etkin maddenin çözelti halde olmasının çözünme hızı ve absorpsiyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Muraoka ve ark. tarafından geliştirilen sistemde sert jelatin kapsül içindeki etil selüloz kaplama kalınlığının önemli olduğu gösterilmiştir.

2.1.2.4. Enzim Kontrollü Kolon Spesifik Sistemler

Enzim kontrollü ilaç salımı kolonda enzim üreten mikroorganizmaların varlığına dayanmaktadır (Leopold 1999). Kolonik mikroflora azoredüktazlar, glikozidazlar, esterazlar ve amidazları da içeren pek çok enzimi üretirler. Polisakkaritlerin degradasyonundan sorumlu enzimlerin başında α -L-arabinofuranosidaz, β -D-fukosidaz, β -D-galaktosidaz, β -ksilosidaz, nitroredüktaz, azoredüktaz ve deaminaz gelmektedir (Sinha ve Kumira 2003; Yang 2008). Kolonik mikroflora bileşimi ve buna bağlı olarak enzim miktarı ve türleri yaş, beslenme, hastalık durumu, kullanılan ilaçlar, coğrafik bölge gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Söz konusu enzimlerin kolondaki varlıklarından yola çıkılarak pek çok farmasötik yaklaşım geliştirilmiştir (Şengel-Türk ve ark. 2006). Bunlar;

- I. Ön ilaç Tasarımı,
- II. Biyoparçalanan Polimerle Hazırlanan Sistemler
- III. Matriks Sistemler

2.1.2.4.1. Ön İlaç Tasarımı

Etkin maddenin taşıyıcı bir molekül ile konjugatlarının oluşturulması esasına dayanır (Şengel-Türk ve ark. 2006). In vivo koşullarda spontan olarak enzimatik degradasyona uğrayarak etkin maddenin serbestlenmesi sağlanır. Kolona hedeflendirilen ön ilaçlar mide-bağırsak kanalının üst bölümlerinde absorpsiyona veya hidrolize uğramayacak şekilde tasarlanırlar (Sinha ve Kumira 2003). Ön ilaçların hazırlanmasında karşılaşılan temel zorluklar;

- Etkin madde molekülünde konjugat hazırlayacak uygun fonksiyonel grup bulma zorluğu,
- Etkin maddeye özgü sentez yöntemi geliştirme gerekliliği,
- Yeni bir molekül sentezlenmiş olduğu için ruhsatlandırılmaları için pek çok düzenleme gerekliliklerinin olmasıdır.

Ön ilaçların tasarlanmasında azo konjugatları, amid konjugatları, peptit konjugatları, glukronit konjugatları, glikozit konjugatları, siklodekstrin konjugatları ve ester konjugatlarının kullanılması gibi yaklaşımlar mevcuttur.

Azo konjugatları, en fazla çalışılan kolon spesifik ön ilaçlardandır. Bu durum kolonda azoredüktazların diğer enzimlere göre daha fazla bulunmaları ve hem hücre içi hem de hücre dışı redüksiyon gösterebilmeleri ile açıklanabilir. Ayrıca ön ilaçlar ile ince bağırsaklardan absorpsiyon en aza indirilerek, hem yan etki insidansı düşürülebilir hem de daha düşük dozlarda etkin tedavi sağlanabilir (Lee ve Mukherjee, 2007).

2.1.2.4.2. Biyoparçalanabilir Polimerlerle Hazırlanan Sistemler

Bu sistemler genellikle hazırlanan dozaj formunun kaplanması ile elde edilirler (Leopold 1999; Şengel-Türk ve ark. 2006). Bu amaçla sentetik veya doğal polimerler kullanılabilir. Doğal polimerler düşük toksisite göstermeleri, stabil olmaları, ekonomik olmaları ve biyoparçalanabilir olmaları sebebiyle daha çok tercih edilirler. Bu kapsamda azo - polimerler, glikozidik polimerler ile akrilat ve selülozik kaplama materyallerinin biyoparçalanabilir polimer kombinasyonları en çok tercih edilen kaplama materyallerini oluşturmaktadır.

2.1.2.4.3. Matriks Sistemler

Bu sistemlerde etkin madde ve parçalanabilen polimerle karıştırılmasıyla hazırlanır (Şengel-Türk ve ark. 2006; Lee ve Mukherjee, 2007). Bu sistemler monolitik veya multipartiküler katı dozaj formları şeklinde hazırlanabilirler. Dekstranlar, kondroitin sülfat, guar zımkı, pektin, sodyum aljinat ve ksantan zımkı bu amaçla kullanılan başlıca polimerlerdir.

Matriks sistemlerde etkin maddenin matriksten salımı difüzyonla, matriksin erozyonu ile ya da hem difüzyon hem erozyon ile birlikte gerçekleşir (Achary ve Park 2006). Seçilen polimer tipi ve konsantrasyonu, etkin maddenin partikül büyüklüğü ve çözünürlüğü, ayrıca kullanılan yardımcı maddelerin tipi salım karakterini etkileyen parametrelerdendir.

2.2. Anjina Pektoris (İskemik Kalp Rahatsızlığı)

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Her yıl 15 milyon civarında -tüm dünyada toplam olguların % 30'u- ölüm vakasından sorumludur (Mutlu 2008). Yaşla birlikte görülme sıklığı artan anjina, her iki cinsiyette de ortaya çıkabilir (Fordyce ve ark. 2016). Seksen yaş ve üstünde görülme oranının % 10 - % 11 olduğu literatürde kayıtlıdır.

Anjina, Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti ve Amerikan Kalp Birliği'nin tanımlamasına göre göğüs, çene, omuz, sırt ve kolda rahatsızlık hissiyle karakterize klinik bir sendromdur. Anjina pektoris, koroner kalp arterlerindeki tıkanıklıktan (atherosclerosis) kaynaklanır (Temply 2015). Hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, anemi, tirotoksikozis, obezite, kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler ve akut anksiyete anjina pektoris hastalığına sebep olabilir.

Kanada Kardiyovasküler Derneği'ne göre anjina şiddeti Tablo 2-3'te görüldüğü üzere dört sınıfa ayrılmıştır (Fox ve ark. 2006).

Tablo 2-3: Ajjina şiddetinin sınıflandırılması -Fox ve ark. (2006)’dan

Sınıf	Semptomların Düzeyi
Sınıf I	‘Olağan aktivite anjinaya neden olmaz’
Sınıf II	Sadece ağır ya da hızlı veya uzun süreli zorlanmayla anjina. ‘Olağan aktivitede hafifçe kısıtlanma’ Hızlı şekilde yürüme ya da merdiven çıkmada, yokuş yukarı veya yemekten sonra yürürken; soğuk havada, duygusal stres altında veya sadece uyandıktan sonraki birkaç saat içinde angina
Sınıf III	‘Olağan fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma’ Normal koşullarda birkaç blok yürümeyle, bir kat merdiven çıkmayla ya da düz yolda normal hızda yürüken anjina
Sınıf IV	‘Rahatsızlık ortaya çıkmadan hiçbir fiziksel aktivite yapamama veya ‘istirahatte anjina’

Anjina pectoris, kalp kasına gelen oksijen ile kalbin ihtiyaç duyduğu oksijen miktarı arasındaki dengesizlik sonucu oluşur. Bu nedenle anti-iskemik ilaçlar, Tablo 2.4’te gösterildiği üzere, genel olarak kalbin ihtiyaç duyduğu oksijeni sağlamaya yöneliktir (Stone, 2008). İlaç tedavisine ek olarak hastaların yaşam tarzlarını değiştirmesi de koroner kalp hastalığı risk faktörlerinin elimine edilmesi ya da kontrol altına alınması açısından önem taşımaktadır (sigara, hiper tansiyon, diabet, yüksek kolesterol, fiziksel aktivite, kilo kontrolü gibi) (Truffa ve ark. 2011).

Tablo 2-4: Angina pectoris tedavisinde kullanılan ilaçların farmakolojik etkileri – Stone (2008)’den-

Table 1 Antianginal pharmacologic management				
Determinant of O ₂ Demand	β-Blocker	Nitrates	Ca ⁺⁺ Blocker	Ca ⁺⁺ Blocker
			Dihydropyridine	Verap/Dilt
Heart rate	↓↓	0	↑/↑↑	↓↓
Afterload (BP)	↓	↓	↓↓↓↓	↓↓
Preload	0	↓↓↓	0	0
Contractility	↓↓	↑	↑↑	↓↓
Determinant of O ₂ supply				
Vasomotor tone	↑	↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓

Abbreviations: BP, blood pressure; verap/dilt, verapamil/diltiazem; 0, no effect.

2.3. Ranolazin Hakkında Genel Bilgiler

Ranolazin piperazin türevi, anti-iskemik ve anti-anjinal etkisi olan bir moleküldür (Dobesh ve ark. 2007; Dobrev ve Nattel 2010). Son yıllarda geliştirilip piyasaya sürülen tek yeni antiaritmik ilaçtır (Thireau ve ark. 2011). Antiaritmik etkilerinin yanı sıra diyabetik hastalarda kan glukoz seviyelerinin kontrolüne yardımcı olduğuna dair literatürler mevcuttur (Sossala ve ark. 2012; Kosiborod ve ark. 2013).

Ranolazin, kiral merkez içerdiğinden dolayı stereo izomer bir moleküldür (Jerling 2006). Her iki stereo izomer de farmakolojik olarak aktiftir ve aralarındaki fark önemsizdir (Moen ve ark. 2004). Etkin maddenin kristalizasyon çalışmaları sırasında farklı solventlerin kullanılması, farklı kristalizasyon proses ve/veya parametrelerinin kullanılmasına bağlı olarak ranolazin polimorfizm göstermektedir (Drug Master File, Dr. Reddy's Industries Ltd, 2011). Form I, Form II, Form III ve amorf formları mevcuttur. Form I termodinamik olarak kararlı olan tek formdur. Form II ve Form III kinetik olarak stabil değildir.

Ranolazin oral veya iv (intra-venöz) olarak kullanılmaktadır (Dobesh ve ark. 2007). Hızlı salım (immediate –release / IR) tablet formülasyonlarının bireyler arası yüksek farmakokinetik varyasyon gösterdiği ve molekülün yarılanma ömrünün kısa olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle uzatılmış salım dozaj formlarının geliştirilmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır (Catteneo ve ark. 2014).

Kimyasal Adı

N-(2,6 – Dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroksi-3-(2-metoksifenoksi)propil]piperazin-1-il} asetamid (Nash ve Nash, 2008).

Kapalı Formülü

$C_{24}H_{33}N_3O_4$

Molekül Ağırlığı: 427,54 Da

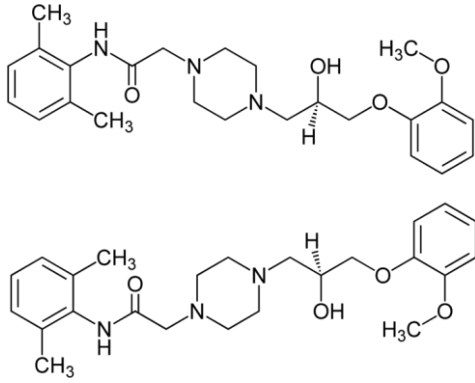
CAS No: 95635-55-5

Terapötik Kategori: Antianjinal

Görünüş: Beyaz ya da beyazımsı renkte toz.

Çözünürlük: Diklorometan ve metanolde çözünür; tetrahidrofuran, etanol, asetonitril ve asetonda az çözünür; etilasetat, izopropanol, tolüen ve etil eterde hafifçe çözünür; suda çok az çözünür. Farklı pH'lardaki çözünürlük özellikleri için bakınız Tablo 2-5.

Açık Formülü



Şekil 2-4: Ranolazinin açık formülü

Tablo 2-5: Ranolazinin farklı pH'lardaki çözünürlük sonuçları

Sıra No	Çözeltinin pH Değeri	Konsantrasyon (mg/ml)
1	1.0	50.56
2	2.0	22.28
3	3.0	7.76
4	4.0	4.65
5	7.0	1.20
6	10.0	1.93

pH: 8,34 (% 1'lik sulu çözeltisi)

pKa: 6,69

logP: 2,53

Erime Derecesi: 121,4 °C

2.3.1. Etki Mekanizması

Ranolazin, iyi tolere edilebilen yeni anti-iskemik bir ilaçtır (Szel ve ark. 2011; Catteneo ve ark. 2014). Yapılan araştırmalar ranolazinin erken ve geç sodyum akımını inhibe ettiği ve buna bağlı olarak kardiyak miyositlerdeki hücre içi sodyum ve kalsiyum artışını azalttığını göstermiştir (Belardinelli ve ark 2006). Ranolazin, beta-blokerlerin, kalsiyum kanal blokerlerin ve nitratların aksine biradikardi ve/veya hipotansiyon yapmadan anti-anjinal etki göstermektedir (RanexaTM Extended Release Tablet 2003 p.23). Ranolazinin ayrıca kısmi yağ asidi oksidasyonunu bloke ederek, kalbin yağ asitleri yerine glukozu enerji kaynağı olarak kullanmasını sağladığı düşünülmektedir (Deng ve ark. 2011; Kassardijan ve ark. 2014). Ancak söz konusu etkiyi terapötik

kullanım dozunun çok üstündeki konsantrasyonlarda gösterdiği anlaşılmıştır (Stone, 2008; Du ve ark. 2014). Ranolazin kullanımının anjinal atakları azalttığı ve egzersiz toleransını arttırdığı kaydedilmiştir (Chaplin ve Connolly 2009; Saverase ve ark. 2013).

Gilead Science firması tarafından üretilen Ranolazin içeren Ranexa® Food and Drug Administrator (FDA) tarafından Ocak 2006'da kronik anjina tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (Raffelmann ve Kloner 2010). Söz konusu onayı diğer anti-anjinal ilaçların tedavide yetersiz kaldığı hastalarda kullanılmak üzere almıştır. Ancak Kasım 2008'de kullanım alanı kronik anjina hastalarının ilk seçenek tedavisinde kullanımını da içerecek şekilde genişletilmiştir (500 mg -1.000 mg / Günde 2 doz). Anjina hastalarında cinsiyet farklılığının antianjinal tedaviyi etkilediği bilinmektedir (Mehta ve ark. 2011). Ancak yapılan klinik çalışmalar ranolazinin ilaç kombinasyonu tedavisinin bir parçası olarak kullanıldığında kadın ve erkeklerde benzer bir tedavi profili gösterdiğini ortaya koymuştur.

2.3.2. Farmakokinetik Özellikler:

Ranolazin oral yoldan uygulanır. Absorpsiyonunun ardından büyük ölçüde karaciğer tarafından hızla metabolize edilir (Rxmediapharma 2016). Dört ana metabolitinin Eğri Altında Kalan Alan (EAA) değeri ana bileşiğin en az % 10'u kadardır. Ranolazin yaklaşık % 62 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Plazma proteinlerinden yüksek oranda α 1-asit glikoproteine bağlanır, albumine olan afinitesi ise oldukça düşüktür.

Hızlı salım tablet/kapsül ve çözelti şeklindeki formülasyonlarının sırasıyla 1,4 – 1,9 ve 0,6 saatlerde doruk plazma konsantrasyonlarına ulaştığı belirtilmiştir (Ranexa™ Extended Release Tablet 2003 p.28; Jerling 2006). Ana bileşiğin kan konsantrasyonunda kararlı duruma günde iki kez uygulama ile üç günde ulaştığı öngörülmektedir.

Uzatılmış salım tabletler ise doruk plazma konsantrasyonuna 4-6 saat içinde ulaşır (Catteneo 2014). Absorpsiyonun uygulamanın ardından 12 saat sonra bile devam ettiği belirtilmiştir. Yiyeceklerin Cmax ya da EAA değerleri üzerinde önemli bir etkisi bulunmamaktadır.

Ranolazinin farmakokinetik özellikleri Catteneo ve ark. (2014) tarafından tablo şeklinde verilmiştir (Tablo 2-6).

Ranolazinin uzatılmış salım tabletlerinin artan doz uygulamalarında plazma konsantrasyonlarının doz artışından daha fazla olduğu yani ranolazinin lineer farmakokinetik göstermediği anlaşılmıştır (Keating 2013).

Tablo 2-6:Ranolazinin farmakokinetik karakteristiği -Catteneo ve ark. (2014)'dan-

Parametre	Değer
Biyoyararlanım	% 35 - % 55
Pik Plazma Konsantrasyonu	2-6 saat (oral doz)
Kararlı Durum	Yaklaşık 3 gün
Kararlı Durumda Yarılanma Zamanı	Yaklaşık 7 saat 6-22 saat (metabolitleri)
Metabolizma	P-glikoprotein substratı Karaciğer (CYP3A4»CYP2D6)
Proteinlere Bağlanma İlgisi	Yaklaşık % 62
Eliminasyon	İdrarla (% 75) Feçesle (~ % 20) % 5 - % 7 değişmemiş ilaç olarak

Ranolazin oral yoldan uygulanmasının ardından hızlı ve yoğun bir şekilde metabolize edilir (Keating 2013). Ranolazinin metabolize edilmesi eliminasyonun birincil yoludur. In vitro çalışmalarda ranolazinin P450 (CYP) CYP3A4 (% 70 - % 85) ve enzimleri tarafından metabolize edildiği ve p-glikoprotein substratı olduğu anlaşılmıştır (Dobesh ve ark. 2007). Ayrıca bir diğer metabolizma yolağının CYP2D6 (% 10 - % 15) enzimleri ile glukronidasyon olduğu ve yaklaşık % 5'inin değişmeden böbrekler aracılığıyla atıldığı bilinmektedir.

Ranolazinin sanal terminal yarılanma ömrü 7 saattir. Ranolazinin tanımlanmış en az on bir metaboliti bulunmaktadır. Metabolitlerinin yarı ömürleri 6-22 saat arasındadır. Metabolitlerinin farmakolojik aktiviteleri tam olarak belirlenmemiştir.

2.3.3. Doz ve Endikasyonları

Ranolazin uzatılmış salım tabletler için önerilen başlangıç dozu 375 mg tabletlerin günde 2 kez uygulanmasıdır (Chaplin ve Connolly 2009). Başlangıç dozunun 2 – 4 hafta uygulanmasının ardından gerekli ise dozun arttırılarak 750 mg – 1000 mg tabletlerin günde 2 kez uygulanabileceği belirtilmektedir. Ancak kalp krizi öyküsü olan hastalarda, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan geriatric hastalarda ve düşük vücut ağırlığında olan hastalarda doz ayarlanmasının dikkatli yapılması gerekmektedir.

Ranolazin anjina pectoris tedavisinde ilk seçenek ilaç olarak FDA tarafından onaylanmıştır (Hawwa ve Menon 2013). Ranolazinin Avrupa'daki kullanım alanı Amerika'dan farklılık göstermektedir. Ranolazinin Avrupa'daki onaylı kullanım alanı, mevcut anti-anjina tedavisine ek olarak kullanılmasıdır (375 mg – 500 mg-750 mg / Günde 2 doz).

2.3.4. Kontrendikasyonları

Ranolazin içeren preparatların kullanılması aşağıda durumlarda kontrendikedir (electronic medicines compendium 2016):

- Ranolazine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dk),
- Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Potent CYP3A4 inhibitörlerinin kullanıldığı hastalarda (ketokonazol, vorikonazol, HIV proteaz inhibitörleri, klaritromisin, nefazodon gibi).

2.3.5. Ranolazinin Miktar Tayini Yöntemleri

2.3.5.1. Spektrofotometrik Yöntemler

Ranolazinin metanoldeki çözeltisinin UV-visible spektrofotometrede 273 nm'de maksimum absorbans gösterdiği literatürde kayıtlıdır (Patel ve ark. 2010).

Bir diğer çalışmada ranolazinin sırasıyla metanol ve saf su kullanılarak hazırlanan çözeltisinin UV-visible spektrofotometrede 263 nm'de maksimum absorbans gösterdiği bildirilmiştir (Ramesh ve ark. 2013).

2.3.5.2. Kromatografik Yöntemler

Ters faz yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) yöntemi ile ranolazinin etkin madde ve bitmiş ürün analizinde kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Sharma ve ark. 2011). Valide edilmiş söz konusu yöntemde kromatografik kolon olarak HiQ Sil C-18 HS (250 mm x 4,6 mm id 5 µm partikül boyu) hareketli faz olarak metanol:su karışımı (99:1 h/h) 273 nm dalga boyunda çalışılmak üzere PDA dedektör kullanılmıştır.

Bir diğerk analik RP-HPLC yöntemde kolon olarak Novapak C18 (150 x 3,9 mm 4 µm partikül boyu), hareketli faz olarak metanol:asetonitril:fosfat tamponu (4:3:3, h/h/h, pH3,6) kullanılarak 220 nm dalga boyunda çalışılmıştır (Laha ve ark. 2013).

Bir diğerk yöntemde ranolazin ve ilgili maddelerinin analizleri sıvı kromatografisi (LC) ile yapılmıştır (Madhavi ve ark. 2009). Söz konusu yöntemde inertsil ODS kolonu kullanılmıştır (150 nm x 4,0 nm 3 µm partikül boyu). Tampon çözelti olarak 0,02 M sodyum hidrojen fosfat kullanılmıştır (2 ml trietilamin ilavesi ve seyreltik fosforik asit ile pH4.5'e ayarlanır). Hareketli faz, Faz A ve Faz B'nin karışımından oluşmaktadır. Faz A: tampon çözelti ve asetonitril karışımından (sırasıyla 90:10 oranlarında); Faz B:asetonitril ve su karışımından (sırasıyla 90:10 oranlarında) elde edilmektedir. İki yüz on nm dalga boyunda çalışılmıştır. Yine inertsil ODS 3V kolonun oda sıcaklığında kullanıldığı (10 cm x 4,6 mm i.d, 3 µm partikül boyu) bir diğerk çalışmada mobil faz olarak tampon: asetonitril (60+40 v/v, 1,0 ml trietilaminin 1000 ml saf sudaki çözeltisi ile pH6'ya ayarlanır) çözeltisi kullanılmıştır. UV-visible dedektör ile 224 nm dalga boyunda analiz yapılmıştır (Patel ve ark. 2010).

Ranolazinin enantiyomerlerinin miktar tayinlerinin analizlendiği bir HPLC yöntemi literatürde kayıtlıdır (Luo ve ark. 2006). Ayrıca yine enantiyoselektif kapiler elektrokromatografik yöntemlerin geliştirildiği bildirilmiştir (Mangelings ve Heyden 2011).

Farmasötik formülasyonlardaki ranolazinin miktar tayini analizlerinin yapılması için kullanılan bir diğerk yöntem ise yüksek performanslı ince tabaka kromatografisidir (HPTLC) (Shewiyo ve ark. 2012). Söz konusu yöntemde durağan faz olarak alüminyum kullanıldığı belirtilmiştir. Mobil faz seçimi ve optimizasyonun “deneme- yanılma” yoluyla yapıldığı, mobil faz olarak metil tersiyer butil eter, asetonitril ve metanol kullanıldığına işaret edilmiştir.

2.3.6. Türkiye Piyasasında Bulunan Farmasötik Şekilleri ve Üretici Firmaları

İlaç Adı / Ruhsat Sahibi Firma

Latixa 375 mg uzatılmış salımlı tablet / Ufsa İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş

Latixa 500 mg uzatılmış salımlı tablet / Ufsa İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş

Latixa 750 mg uzatılmış salımlı tablet / Ufsa İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş

Latixa 1000 mg uzatılmış salımlı tablet / Ufsa İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş

2.3.7. Ranolazin İçeren Uzatılmış Salımlı Preparatlara Ait Patent Verileri

Patent ihlal etmeyen, ranolazin içeren uzatılmış salımlı ilaç eldesi hedeflenmiştir. Bu nedenle formülasyon tasarım çalışmalarına başlanılmadan önce kapsamlı bir patent taraması yapılmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda formülasyon tasarımı yapılmıştır. WIPO (World Intellectually Property Organisation), Espacenet (European Patent Office) ve TPE (Türk Patent Enstitüsü) gibi ücretsiz patent veri tabanlarında tarama yapılmıştır. Formülasyon tasarımı sırasında göz önünde bulundurulması gereken patentler Tablo 2-7’de özetlenmektedir.

Tablo 2-7:Ranolazin içeren uzatılmış salım preparatlara ait formülasyon patent özetleri

1)	Patent No/ Başlık	EP2515880 A2 (WO/2010/137040) Ranolazin İçeren Yeni Farmasötik Kompozisyonlar
İstemler	Ranolazin (tuz/polimorf/solvat/hidrat) etkin madde salım hızını kontrol etmek üzere kullanılan lipit/yağ/mum içeren formülasyonlarla ilgilidir.	
Yorum	Kontrollü salım sağlamak amacıyla sözü geçen ekspiyan grupları kullanılmayacak ise göz önünde bulundurulmayabilir.	
2)	Patent No/ Başlık	EP2524688 B1 Composition For Modified Release Comprising Ranolazine
İstemler	Hipromelloz asetat süksinatın hız kontrol edici ajan olarak kullanıldığı formülasyonlarla ilgilidir	
Yorum	Söz konusu yardımcı madde kullanılamaz	
3)	Patent No/ Başlık	TR 2001/01261 B (WO/2000/013687) Uzun Süreli Salımlı Ranolazin Formülasyonları
İstemler	pH bağımlı bağlayıcıların tek başına ya da kombinasyonlarının kullanıldığı, etkin madde oranının en az % 50 olduğu uzun salımlı formülasyonlarla ilgilidir (Metakrilik asit kopolimeri, HPC-ftalat, CAP, Polivinil asetat ftalat, PVP-ftalat ve	

	karişımları).
Yorum	pH bağımlı bağılayıcıların kullanılmaması ya da etkin madde oranının e çok % 49 olması durumunda bu patent aşılabılır. Enterik kaplama yapılabilir (midede etkin madde salımını engellemek için)
4) Patent No/ Başlık	TR 2001/01262 T2 (WO/2000/013686 B) Uzun Süreli Salınlımlı Ranolazin Formülasyonları
İstemler	En az % 50 oranında Ranolazin içeren, etkin maddenin mideden salınmasını inhibe eden, pH4.5'ten daha yüksek pH'larda etkin madde salımı gerçekleştiren en az bir pH bağımlı bağılayıcı içeren formülasyonlarla ilgilidir (Kullanılan polimerler No:3 ile aynı) .
Yorum	pH bağımlı bağılayıcıların kullanılmaması ya da etkin madde oranının çok % 49 olması durumunda bu patent aşılabılır. Enterik kaplama yapılabilir (midede etkin madde salımını engellemek için)
5) Patent No/ Başlık	TR 2012/03341 / İncelemesiz Patent Ranolazin Sürekli Salım Tableti
İstemler	Ranolazin veya farm. olarak kabul edilebilir tuz/polimorf/solvat/hidrat/enantiyomerini içeren sürekli salım tableti olup salım kontrol ajanı olarak HPMC asetat süksinat ile bir ya da daha fazla yağ asidi esteri veya yağ asidi alkolü içeren formülasyonlarla ilgilidir.
Yorum	HPMC asetat süksinat'ın kullanılmaması ya da Yağ asidi esteri/alkolü kullanılmaması durumunda bu patent aşılabılır.
6) Patent No/ Başlık	EP0697866 B1 (WO 94/26266) Yüksek Dozda Etkin Madde İçeren Formülasyonlar
İstemler	Mikofenolat Mofetil, Mikofenolik asit ve Ranolazinin Hot Melt Fiiling yöntemi kullanılarak hazırlanan kapsül formülasyonlarla ilgilidir.
Yorum	Hot Melt Fiiling Yönteminin kullanılmamasıdurumunda bu patent aşılabılır.

7) Patent No/ Başlık	EP2480234 A2 (WO 2011/036677) Ranolazin İçeren Uzatılmış Salımlı Kompozisyonlar
İstemler	Ranolazin (tuz/polimorf/solvat/hidrat) etkin madde salım hızını kontrol etmek üzere pH bağımlı en az iki polimerin (carbopol, ftalik asit türevleri, metakrilik asit, akrilik asit esterleri ve aljinik asit) kullanıldığı formülasyonlarla ilgilidir.
Yorum	pH bağımlı bağlayıcıların kullanılmaması ile bu patent aşılabılır.
8) Patent No/ Başlık	TR 2002/02600 (WO 2001/066093) Zamana Yayılmış Salımlı Ranolazin Formülasyonları
İstemler	Bir zamana yayılmış salımlı ranolazin formülasyonu, ranolazinin ve en çok pH4.5'in altındaki bir sulu ortam içinde çözünmeyen ve pH4.5'in üstündeki sulu ortam içinde çözünen bir film oluşturmak üzere bir kısmen nötralize edilmiş pH-bağımlı bağlayıcı maddenin içiçe bir karışımını ihtiva etmektedir.
	Formülasyon, ranolazinin günde iki kez tatbikatı için müsaittir ve ranolazinin çözünme oranının kontrol edilmesi için ve insan plazması ranolazin seviyelerinin 850-4000 ng baz/mL arasında muhafaza edilmesi için yararlı olmaktadır.
Yorum	Yıllık ücret ödenmediği için patent geçersizdir.

2.3.8. Çalışmada Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Genel Bilgiler

Bu çalışmada kullanılan yardımcı maddeler, farmakopede tanımlı, farmasötik teknolojide yaygın olarak kullanılan yardımcı maddelerdir. Tablet formülasyonundaki yardımcı madde miktarları Handbook of Pharmaceutic Excipients, literatür bilgileri ve elde edilen veriler göz önünde bulundurularak belirlenmiştir.

2.3.8.1. Alkol

Berrak, renksiz, karakteristik kokulu, yakıcı tadı olan, uçucu bir sıvıdır (Rowe R. ve ark. ed, 2009, pp. 17-19).

Mısır, şeker veya diğer karbohidratların kontrollü enzimatik fermentasyonu ile elde edilir. Fermente sıvı yaklaşık % 15 etanol içerir. Fraksiyonlu distilasyon ile % 95'lik etanol elde edilir. Etanol ayrıca bir dizi sentetik yöntemle de elde edilebilir.

Alkol, çözücü, antimikrobiyal koruyucu, ekstraksiyon çözeltisi olarak sıklıkla kullanılır. Topikal preparatlarda penetrasyon artırıcı ajan olarak veya ko-sürfaktan olarak kullanılmaktadır.

Asidik ortamlarda oksidasyon ajanları ile reaksiyona girer. Alkali ajanlarla karışımı kalıntı aldehitlerle reaksiyonu sonucukoyu renk oluşturabilir. Organik tuzlarla çökteltioluşturabilir. Etanol ayrıca alüminyum konteynırlar ile geçimsizdir.

Hava geçirmeyen, ağzı iyice kapatılmış kaplarda serin ve kuru ortamlarda muhafaza edilmelidir.

2.3.8.2. Fumarik Asit

Kokusuz ya da çok hafif kokulu, higroskopik olmayan, beyaz granül veya kristal şeklindedir (Rowe R. ve ark. ed, 2009, pp. 276-277).

Maleik asidin ısıtılarak veya katalizlenerek izomerizasyonu sonucu ya da *rhizopus nigricans* gibi mantar türleri tarafından glukozun metabolizasyonu sonucu elde edilir. Fumarik asit likit preparatlarda asitleştirici ajan ve/veya preparatın tadını iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Efervesan tablet formülasyonlarında asit kaynağı olarak kullanılabilir. Ancak sudaki sınırlı çözünürlüğü ($\leq$ % 0,5) bu alandaki kullanımını kısıtlamaktadır. Pellet formülasyonlarında laktoza alternatif olarak dolgu maddesi olarak kullanılmaktadır. Film kaplı pellet formülasyonlarında asitleştirici ajan olarak kullanılarak etkin maddenin çözünürlüğünü arttırmak amacıyla da kullanılmaktadır.

Fumarik asit genel olarak organik asitlerin reaksiyona girdiği maddelerle geçimsizdir. Ağzı iyice kapatılmış kaplarda serin ve kuru ortamlarda muhafaza edilmelidir.

2.3.8.3. Hipromelloz

Hipromelloz kokusuz, tatsız, beyaz veya kremi beyaz fibröz granüler toz şeklindedir (Rowe R. ve ark. ed, 2009, pp. 326-329).

Pamuk veya yünden elde edilen saf selüloz formları sodyum hidroksit çözeltisi ile reaksiyonu sonucu alkali bir selüloz elde edilir. Saf selüloza göre kimyasal olarak daha reaktif olan alkali selüloz, klorometan ve propilen oksit ile reaksiyona girerek selülozun metil hidroksipropil eterlerini oluşturur. Daha sonra saflaştırma aşamalarından geçirilerek granüler toz şeklinde homojen ürün elde edilir.

Hipromelloz, oral, oftalmik, nazal ve topikal farmasötik formülasyonlarda yaygın olarak kullanılır. Oral formülasyonlarda genellikle tablet formülasyonlarında bağlayıcı (% 2 - % 5 konsantrasyonlarda), film kaplama polimeri ve uzatılmış salım preparatlarında matriks ajanı olarak (yüksek viskoziteli tipleri % 10 - % 80 konsantrasyonlarda) kullanılır. Hipromelloz ayrıca oral – likit preparatlarda süspansiyon ajanı veya viskozite verici ajan olarak da (% 0.25 - % 5 konsantrasyonlarda) kullanılmaktadır.

Hipromelloz geniş bir viskozite aralığında ticari piyasada bulunmaktadır. Tablo 2-8’de % 2 (a/h) konsantrasyonlarında hazırlanmış farklı tip hipromelloz numunelerinin 20 °C’ de ölçümlenen viskozite değerleri gösterilmektedir.

Hipromelloz, bazı oksidasyon ajanları ile geçimsizdir. Non-iyonik olduğundan metalik tuz ve iyonik organiklerle kompleks oluşturamaz ve çökelti meydana getirir. Ağzı iyice kapatılmış kaplarda serin ve kuru ortamlarda muhafaza edilmelidir.

Tablo 2-8:Farklı hipromelloz tiplerinin viskozite değerleri –Rowe (2009) ’dan-

<i>Methocel and Metolose products</i>	<i>JP/PhEur/ USP designation</i>	<i>Nominal viscosity (mPa s)</i>
<i>Methocel K3 Premium LV</i>	2208	3
<i>Methocel K100 Premium LVEP</i>	2208	100
<i>Methocel K4M Premium</i>	2208	4000
<i>Methocel K15M Premium</i>	2208	15 000
<i>Methocel K100M Premium</i>	2208	100 000
<i>Methocel E3 Premium LV</i>	2910	3
<i>Methocel E5 Premium LV</i>	2910	5
<i>Methocel E6 Premium LV</i>	2910	6
<i>Methocel E15 Premium LV</i>	2910	15
<i>Methocel E50 Premium LV</i>	2910	50
<i>Methocel E4M Premium</i>	2910	4000
<i>Methocel E10M Premium CR</i>	2910	10 000
<i>Methocel F50 Premium</i>	2906	50
<i>Methocel F4M Premium</i>	2906	4000
<i>Metolose 60SH</i>	2910	50, 4000, 10 000
<i>Metolose 65SH</i>	2906	50, 400, 1500, 4000
<i>Metolose 90SH</i>	2208	100, 400, 4000, 15 000

2.3.8.4. Isopropil Alkol

İsopropil alkol (IPA), renksiz, berrak, etanol – aseton karışımı gibi kokan, hafif acımsı bir tatla, yanıcı, uçucu bir sıvıdır (Rowe R. ve ark. ed, 2009, pp. 346-348).

İsopropil alkol, propilenin aseton ile katalitik redüksiyonu veya karbohidratların fermentasyonu ile elde edilir.

Kozmetik ve farmasötik endüstride özellikle topikal preparatlarda kullanılır. Topikal preparatlarda penetrasyon artırıcı olarak da kullanılabilir. Toksisitesi sebebiyle oral preparatlarda kullanımı önerilmez. IPA, tabletlerde granülasyon ve film kaplamada solvent olarak kullanılır.

Hava geçirmeyen, ağzı iyice kapatılmış kaplarda serin ve kuru ortamlarda muhafaza edilmelidir.

2.3.8.5. Ksantan Zamkı

Beyaz ya da krem renkli, karakteristik kokulu ve ince partiküllü bir tozdur (Rowe R. ve ark. ed, 2009, pp. 782-784).

Ksantan zımkı, karbohidratların *Xanthomonas compestris* suşlarıyla aerobik fermentasyonu sonucu elde edilen bir polisakkarittir. Elde edilen polisakkarit daha sonra isopropanol ile muamele edilerek saflaştırılır. Sıcak ve soğuk suda çözünür, etanol ve eterde çözünmez.

Oral ve topikal preparatlarda viskozite artırıcı ve stabilizör olarak kullanılır. Geniş bir sıcaklık (10-60 °C) ve pH aralığında (4–10) kararlı olması gibi özellikleri sebebiyle tercih edilir. Temelde süspande edici ajan olarak kullanılmasına rağmen kontrollü salım tabletlerinde matriks ajanı olarak oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Talukdar ve ark. 1998). Özellikle etkin maddenin sudaki çözünürlüğü yüksek ise tercih edilir.

Ksantan zımkı, kationik yüzey aktif, polimer ve koruyucularla, aniyonik maddelerle geçimsizdir. Aniyonik ve amfoterik yüzey aktiflerin % 15'ten fazla kullanıldığı durumlarda çökelti oluşumu gözlemlenir. Ayrıca bazı oksidasyon ajanlarıyla; amitriptilin, tamoksifen ve verapamil gibi etkin maddelerle de geçimsizdir. Ksantan zımkı ağzı kapalı kaplarda, serin ve kuru ortamlarda saklanmalıdır.

2.3.8.6. Laktoz Monohidrat

Katı haldeyken kristalizasyon ve kurutma aşamalarına göre pek çok izomerik formda olabilir. Stabil kristalize formları α -laktoz monohidrat, β -laktoz anhidrus ve α -laktoz monohidrattır (Rowe R. ve ark. ed, 2009, pp. 364-369).

Memelilerin sütünde bulunan, glukoz ve galaktozdan oluşan doğal bir disakkarittir. Ticari laktoz peynir ve kazein üretimi sırasında ortaya çıkan atık sıvıdan elde edilir. Suda çözünen laktoz, kloroform, etanol ve eterde çözünmez.

Laktoz, kuru toz inhaler preparatlarda taşıyıcı, tabletlerde bağlayıcı, tablet ve kapsül formülasyonlarında seyreltici olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Farklı partikül büyüklüğü ve akış özelliklerine sahip pek çok tipi ticari olarak mevcuttur.

Laktoz, primer ve sekonder amin grubu içeren bileşmelerle bir çeşit Maillard reaksiyonu göstererek sarımsı-kahveden ve kahve rengi ürünler oluşturur. Laktoz ayrıca amfetamin, amino asitler ve lisinopril ile geçimsizdir.

Laktoz ağız kapalı kaplarda, serin ve kuru ortamlarda saklanmalıdır.

2.3.8.7. Magnezyum Stearat

Bayaz renkli, karakteristik tat ve kokulu, ince partiküllü, düşük yığın yoğunluğuna sahip çöktürümü veya öğütülmüş bir tozdur (Rowe R. ve ark. ed, 2009, pp. 404-407).

Yüksek ısıda magnezyum klorürün sudaki çözeltisinin sodyum stearat ile reaksiyonu ya da magnezyum oksit/hidroksit/karbonat ile stearik asitin reaksiyonu sonucu elde edilir. Magnezyum stearat, su, etanol ve eterde çözünmez. Sıcak benzen ve sıcak etanolde ise kısmen çözünür.

Magnezyum stearat, tablet ve kapsül formülasyonlarında % 0.25 - % 5 kaydırıcı olarak kullanılır. En çok kullanılan kaydırıcı magnezyum stearattır (Wang ve ark. 2010). Magnezyumun stearatın metale olan ilgisi oldukça düşük, partikül boyutu oldukça küçüktür. Çok geniş bir yüzeye yayıldığından çok etkili bir kaydırıcıdır. Genellikle % 0.25-1.0 oranında kullanılır. Hidrofobik olduğundan etkin madenin katı dozaj formlarından açığa çıkışını geciktirir.

Magnezyum stearat güçlü asitler, alkaliler ve demir tuzları ile geçimsizdir. Magnezyum stearat aspirin preparatlarında, bazı vitaminler ve pek çok alkoidal bileşiklerle birarada kullanılamaz.

Magnezyum stearat, ağız kapalı kaplarda, serin ve kuru ortamlarda saklanmalıdır.

2.3.8.8. Mikrokrystalin Selüloz

Mikrokrystalize selüloz beyaz renkli, tatsız, kokusuz ve gözenekli partiküllere sahip bir tozdur (Rowe R. ve ark. ed, 2009, pp. 129-133).

Fibröz bitkilerden elde edilen α - selülozun seyreltik mineral asit çözeltileri ile kontrollü hidrolizinden üretilir. % 5 (a/h) sodyum hidroksit çözeltisinde kısmen çözünür. Suda seyreltik asitlerde ve organik çözücülerde çözünmez.

Yüksek seyreltme potansiyeline sahip, dağıtıcı özellikleri iyi olan ve düşük basınç kuvvetlerinde bile basılabilen bir maddedir (Suzuki ve Nakagami, 1998). Toz karışımlarının akış ve basılabilirlik özelliklerini iyileştirir. Bu özelliklerinden dolayı oldukça yaygın kullanılır (Jivraj ve ark. 2000). Mikrokrystalize selülozun (MCC) nem, partikül büyüklüğü, akış özellikleri farklı olan tipleri vardır. Partikül büyüklüğü daha büyük olan tipleri tozların akış özelliklerinin iyileştirilmesinde, nem oranı düşük olan tipleri ise neme hassas olan etkin maddelerin formülasyonunda tercih edilir. Avicel® PH 101, 102, 103, ve 105 gibi farklı partikül büyüklüğüne sahip olan tiplerine örnektir. Ancak, partikül büyüklüğünün basılabilirlik üzerine etkisinin oldukça küçük olduğu düşünülmektedir.

MCC güçlü oksidasyon ajanları ile geçimsizdir. Ağzı sıkıca kapatılmış kaplarda, serin ve kuru ortamlarda muhafaza edilmelidir.

2.3.8.9. Povidon

Polivinil pirolidon (PVP) beyaz ya da sarımsı beyaz renkli, kokusuz ya da çok hafif kokulu, ince partiküllü higroskopik bir tozdur (Rowe R. ve ark. ed, 2009, pp. 581-585).

Asetilen ve formaldehitten oluşan butinediol hidrojenlenerek butanediol sentezlenir. Daha sonra hidrojenasyonla elde edilen butirolaktona amonyum eklenerek pirolidon sentezlenir. Pirolidonun basınç altında asetilenle reaksiyonu sonucu vinil pirolidonun polimerizasyonu ile elde edilir. Değişik molekül ağırlığında olan tipleri mevcuttur. Povidon K-30'un molekül ağırlığı 50.000 Da iken Povidon K-90'nın molekül ağırlığı 1.000.000 Da'dur.

Povidon® suda, etanolde, metanolde, ketonlarda ve kloroformda çözünür. Eter, hidrokarbon ve sıvı parafinde çözünmez.

Bir çok farmasötik dozaj şeklinde kullanılmasına rağmen temel olarak katı dozaj şekillerinde kullanılır. Tabletlerde doğrudan basım yönteminde ve nemli granülasyon yönteminde % 0.5-5 oranında bağlayıcı olarak oldukça yaygın kullanılır (Albertini ve ark. 2003; Desai ve ark. 2008). Yaş granülasyon yönteminde çözeltisi hazırlanarak ya da toz formda karışıma eklenip çözücünün hazırlanan toz karışımına püskürtülmesi yolu ile kullanılır. Aynı zamanda, süspansiyon ajanı olarak da % 2-4 oranında formülasyonlarda yer alır. Tek başına ya da PVP ve HPMC karışımları kullanılarak matriks tabletler hazırlanabilir.

Bazı koruyucuların etkinliğinin azalmasına neden olabilmektedir. Higroskopik yapılı bir toz olduğu için hava geçirmeyen, ağzı sıkı kapatılmış ambalajlarda serin ve kuru yerlerde saklanmalıdır.

Povidon[®] ve kaydırıcı olarak stearik asitin kullanıldığı formülasyonlarda zamanla tabletin çözünme hızının düştüğü ile ilgili veriler literatürde kayıtlıdır (Desai ve ark. 2008).

2.3.9. Ranolazin İçeren Formülasyon Çalışmaları

Ranolazin içeren uzatılmış salım tablet formülasyonu ile ilgili yapılmış pek çok çalışma literatürde kayıtlıdır. Söz konusu çalışmaların amacı angina pectoris semptomlarının şiddetini ve sıklığını azaltarak hastaların yaşam standartlarını iyileştirmektir (Truffa ve ark. 2011). Kalp krizi ve kalp krizine bağlı ölümleri azaltmak hedeflenir.

Farklı polimerlerin ranolazinin salım profili üzerine olan etkilerinin incelendiği bir çalışma yapılmıştır (Tegk ve ark. 2011). Söz konusu çalışmada polimer olarak hipromelloz ftalat, hidroksipropil selüloz, hidroksietil selüloz, etil selüloz tek başlarına veya kombinasyonları şeklinde kullanılmıştır. Yaş granülasyon yöntemi kullanılarak hazırlanan, 500 mg ranolazin içeren tabletlerin çözünme hızı profilleri referans ürün Ranexa ile karşılaştırılmıştır. Çözünme hızı analizi 900 ml 0.1 N HCl'de 50 rpm'de palet yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Hidroksietil selülozun kullanılan diğer polimerlere göre, referans ürün Ranexa ile benzer bir salım profili gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Ranolazinin uzatılmış salım matriks tabletlerinin faktöryel tasarım kullanılarak hazırlandığı bir çalışmada polimer olarak etil selüloz (EC) ve karbopol (C, Carbopol

971P) kullanılmıştır. Tabletler yaş granülasyon yöntemi kullanılarak hazırlanamamıştır. Söz konusu çalışmada elde edilen veriler, kullanılan EC oranının C oranına göre salım hızını daha çok etkilediğini göstermiştir (Bidada ve ark. 2011). Yapılan çalışma sonucunda matriks tablet eldesinde hidrofilik ve hidrofobik polimerlerin birarada kullanılmasının fayda sağladığını göstermiştir. Hazırlanan matriks tablet formülasyonların ranolazinin plazma konsantrasyonlarını 12 saat boyunca devam ettirdiği gözlemlenmiştir.

Ranolazinin uzatılmış salım matriks tablet formülasyonlarının hazırlandığı bir diğer çalışmada polimer olarak selülozun yarı sentetik bir türevi olan Hipromelloz kullanılmıştır (Methocel K4M CR). Tabletler yaş granülasyon yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır (Asaduzzaman ve ark. 2011). Tabletlerin çözünme hızı analizleri pH1.2, 900 ml, 50 rpm'de palet yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Çözünme hızı analizleri referans ürün ile karşılaştırmalı olarak yapılmış ve f2 benzerlik faktörleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre % 12 (a/a) oranında Methocel K4M CR'nin kullanıldığı formülasyonun en yüksek f2 değerine sahip olduğunu göstermiştir.

Hipromellozun farklı tiplerinin (HPMC E50, K100LV, Methocel K4M, Methocel K15M) kullanıldığı bir diğer çalışmada matriks tabletler kuru karışım yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır (Rahman ve ark. 2011). Hazırlanan matriks tabletlerde çözünme hızı testi, 900 ml çözünme ortamında 100 rpm'de, palet yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Çözünme ortamı olarak sırasıyla 0.1 N HCl (2 saat) ve ardından pH6.8 fosfat tamponu (6 saat) kullanılmıştır. Yapılan çözünme hızı analiz sonuçları değerlendirildiğinde ranolazinin salım hızının kullanılan hipromellozun tipiyle doğrudan ilintili olduğunu göstermiştir. Yüksek viskoziteli polimerlerin (Methocel K15M CR ve Methocel K4M CR); düşük viskoziteli polimerlere (Methocel E50 ve Methocel K100LV) göre ranolazinin salım hızının kontrolünde daha etkili olduğunu göstermiştir. Yine HPMC'nin farklı tiplerinin kullanılarak ranolazinin matriks tabletlerinin hazırlandığı başka çalışmalarda literatürde kayıtlıdır (Singh ve ark. 2014).

Ranolazinin matriks tabletlerinin hazırlandığı bir diğer çalışmada pH bağımlı polimer (Eudragit L 100-55) ile pH bağımsız polimer (HPMC - LF) kombinasyonu kullanılmıştır (Deepika 2015). Yaş granülasyon yöntemi kullanılarak matriks tabletler hazırlanmıştır. Çözünme hızı analizi 900 ml 0.1 N HCl'de 50 rpm'de palet yöntemi kullanılarak yapılmıştır (24 saat). Analiz sonuçları değerlendirildiğinde % 10 oranında

Eudragit L 100-55 ve ~ % 1 oranında HPMC LF'nin kullanıldığı formülasyonun referans ürün ile benzer salım profili gösterdiği gözlemlenmiştir.

pH bağımlı bir polimer olan polivinil asetat ve polivinil pirolidon karışımı olan Kollidon SR kullanılarak matriks tablet hazırlananmıştır (Kumari ve ark. 2012). Kuru karışım yöntemi kullanılarak hazırlanan tabletler farklı oranlarda Kollidon SR (% 5, % 10, % 15) kullanımıştır. Hazırlanan tabletler 900 ml 0.1 N HCl'de 50 rpm'de palet yöntemi kullanılarak çözünme hızı analizlerine tabi tutulmuştur (24 saat). Analiz sonuçları referans ürün Ranexa ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde % 15 oranında Kollidon SR'ın kullanıldığı formülasyonlarda referans ürün ile benzer bir salım profili göstrediği anlaşılmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇLER

Kimyasal Maddeler

Amonyum Dihidrojen Fosfat (J.T. Baker)

Asetonitril (J.T. Baker)

Etil Alkol (J.T Baker)

Fosforik Asit (J.T. Baker)

Fumarik Asit (Merck)

Hidroklorik Asit (J.T. Baker)

Hipromelloz (Ashland)

İzopropil Alkol (J.T Baker)

Laktoz Monohidrat

Magnezyum Stearat (FACI)

Metanol (J.T. Baker)

Mikrokristalin Selüloz (FMC)

Perklorik Asit (J.T. Baker)

Povidon (BASF)

Ranolazin (AARTI)

Ranolazin WS (AARTI)

Sodyum Hidroksit (J.T. Baker)

Trietilamin (J.T. Baker)

Zen-I İmpürite WS (AARTI)

Zen-II İmpürite WS (AARTI)

Zen-III İmpürite WS (AARTI)

Ekipmanlar

Dissolüsyon Test Cihazı (Distek)

Film Kaplama Makinesi (Vector & Freund)

Çap-Kalınlık-Sertlik Ölçüm Cihazı (Erweka)

Granülatör (Oystar Hüttlin)

Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (Waters)

Kurutma Fırını (Nüve)

Manyetik Karıştırıcı (IKA)

Nem Ölçüm Cihazı (Mettler Toledo)

pH Metre (Mettler Toledo)

Tablet Baskı Makinesi (Manesty XSpres)

Terazi (Mettler Toledo)

Ultrasonik Banyo (Bandelin)

Vorteks (IKA)

Yazılım

Microsoft Excel 2007

Microsoft Word 2007

YÖNTEM

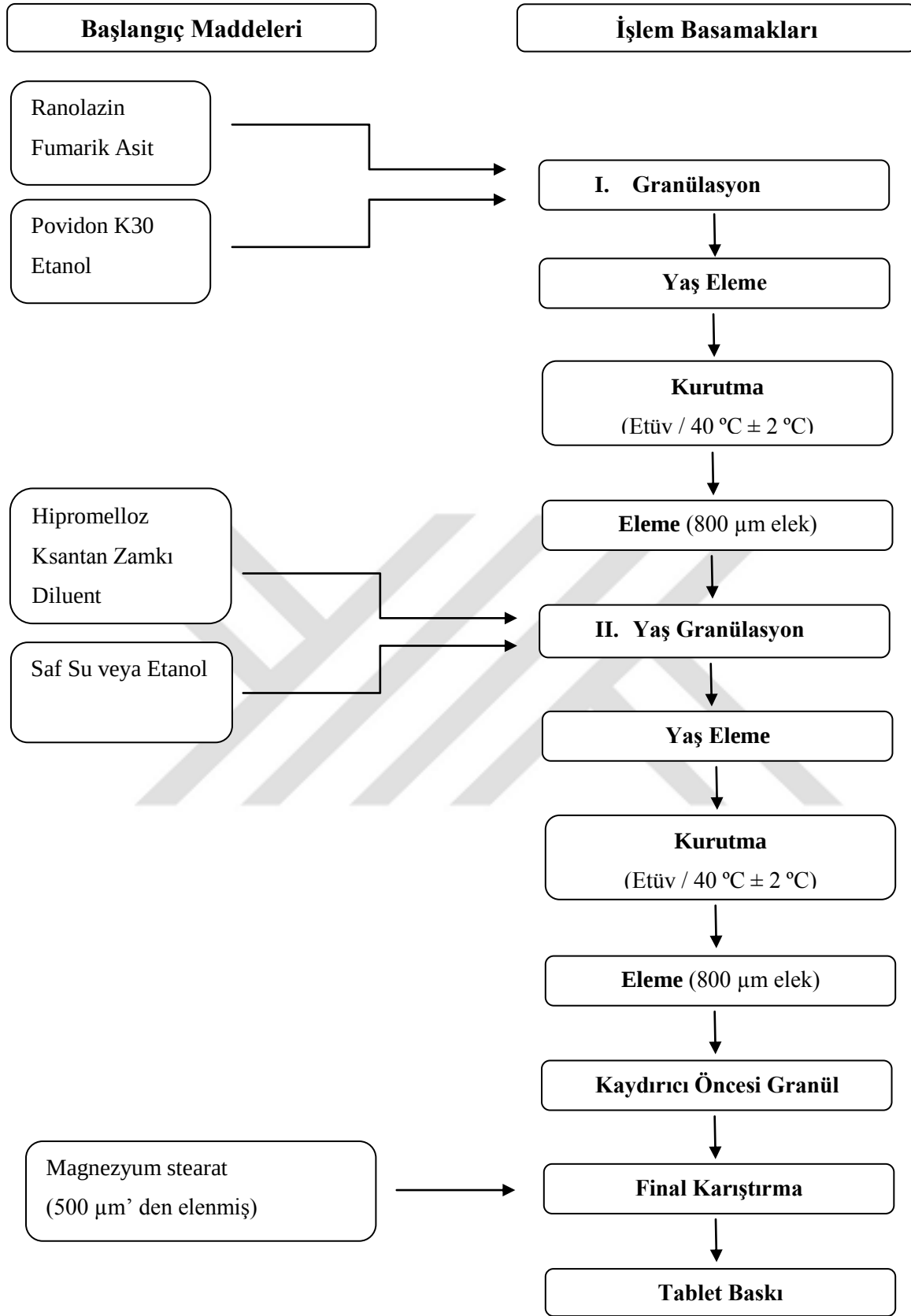
3.1. Ön Formülasyon Çalışmaları

Ranolazin etkin maddesini içeren enzim kontrollü uzatılmış salımlı tablet eldesi için ön formülasyon çalışmaları yapıldı. Bu kapsamda Tablo 3-1’de belirtilen formülasyonlar, Şekil 3-1’de verilen üretim akış şemasındaki gibi hazırlandı.

Tablo 3-1: Ön formülasyon çalışmalarına ait birim formüller

Birim Formüller (mg / Tablet)		
Hammaddeler	Deneme-1	Deneme-2
Ranolazin	500,0	500,0
Hipromelloz (K 100 M)	45,7	34,3
Ksantan Zamkı	91,3	102,7
Mikrokristalin Selüloz	29,3	29,3
Magnezyum Stearat	13,7	13,7
Saf Su	km	km
Toplam Ağırlık	680,0	680,0

Tablo 3-1’de belirtilen magnezyum stearat dışındaki hammaddeler tartılarak iç fazı oluşturmak üzere elenerek 5 dakika karıştırıldı. Ardından saf su ile granülasyon yapıldı. Yaş granüle 3 mm’lik elekten elenerek 50 °C etüvde kurutuldu. Kurutulan kütle 800 µm’lik elekten elendi. Beş yüz (500) µm’lik elekten elenen magneztum stearat ile 3 dakika karıştırılarak final karışım hazırlandı.



Not:Fumarik asitin kullanılmadığı formülasyonlarda II. Granülasyon aşamasına kadar olan işlemler olmayıp; ranolazin, diğer yardımcı maddeler ile saf su ile granüle edilmiştir. Kurutma sıcaklığı ise 50 °C' ye çıkarılmıştır.

Şekil 3-1: Üretim akış şeması

3.2. Analitik Metot Validasyonu

Analitik bir prosedürün validasyonu metodun kesin ve geçerli sonuçlar verdiğini göstermek ve metodun uygulanabilirliğini kanıtlamak amacıyla yapılır.

3.2.1. Çözünme Hızı Testi ve Etkin Madde Miktar Tayini Metot Validasyonu

Ranolazin etkin maddesini 500 mg içeren uzatılmış salım tabletlere ait miktar tayini ve çözünme hızı analitik metodları kromatografiktir, bu metodlara ait metot validasyonu çalışmalarında ICH Q2'de belirtilen doğrusallık, kesinlik, doğruluk, seçicilik ve çözelti stabilitesi çalışmaları aşağıda verilmiştir.

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

Sistem Uygunluk Parametresi:

Standart çözeltinin beş enjeksiyonunun RSD değeri maksimum % 2,0 olmalıdır.

Standart çözelti 2 enjeksiyonundan elde edilen Ranolazin ortalama pik alanı ile standart çözelti 1'den elde edilen Ranolazin ortalama pik alanı birbirine % 100 ± 2,0 oranında uyumlu olmalıdır.

Limit: % 90,0 - % 110,0

Hesaplama:

$$\% \text{Ranolazin} = \frac{R_{\text{num}}}{R_{\text{std}}} * \frac{W_{\text{std}} * DF_1}{W_{\text{num}} * DF_2} * \frac{W_{\text{ort}}}{ED} * P * 100$$

R_{num} : Numune çözeltisinden elde edilen Ranolazin pik alanı

R_{std} : Standart çözeltisinden elde edilen Ranolazin pik alanı

W_{std} : Ranolazin Çalışma Standart tartımı (mg)

W_{num} : Numune tartımı (mg)

DF₁ : Standart çözelti seyreltme faktörü (=1/20*5/50)

DF₂ : Numune çözeltisi seyreltme faktörü (=1/100*5/50)

ED : Etiket değeri

W_{ort} : Ortalama film tablet ağırlığı (mg)

P : Çalışma standardı potensi (as is)

3.2.1.1. Seçicilik

Seçicilik, kullanılan analitik yöntemin, var olması beklenen bileşenler varlığında analiti net bir şekilde değerlendirme yeteneğidir (ICH Quality Guidelines Q2). Yani impüritelerin ve yardımcı maddelerin varlığında analitin kesin olarak tayin edilebilirliğini kanıtlar.

Bir analitik prosedürün özgünlük eksikliği, diğer destekleyici analitik prosedür(ler) ile kompanse edilebilir.

Bu tanımın aşağıda bahsedilen alanlarda uygulanır:

- Tanıma Testleri
- Saflık Testleri (ilgili maddeler, ağır metaller ve kalıntı solvent gibi)
- Miktar Tayini (içerik ve potens)

Bu kapsamda, kullanılan etkin madde miktar tayini metodunun seçiciliğini kanıtlamak amacıyla aşağıda belirtilen çözeltilerden ikişer enjeksiyon HPLC sisteminde okutulur. Etkin maddenin alıkonma zamanında plasebodan, blank ve impüritelerden gelen her hangi bir pik gözlemlenmemelidir.

- Hareketli Faz
- Blank Çözeltisi
- Plasebo Çözeltisi
- Ranolazin Uzatılmış Salımlı Tablet Numune Çözeltisi
- Standart Çözeltisi
- İmpürite Zen-I Çözeltisi
- İmpürite Zen-II Çözeltisi
- İmpürite Zen-III Çözeltisi

3.2.1.2. Doğrusallık

Bir analitik prosedürün doğrusallığı, belirlenen aralıkta elde edilen sonuçların analit içindeki konsantrasyon ile ne derece orantılı olduğunun göstergesidir.

Limit konsantarsyonun % 20, % 50, % 80, % 100 ve % 120 olacak şekilde standart çözeltiler hazırlanır ve ayrı ayrı her birkonsantrasyon üçer kez enjekte edilir.

Stok Ranolazin Standart Çözeltisi ($S_{\text{Ranolazin}}$)’nin Hazırlanışı: Yüz yirmi beş (125) mg ranolazin çalışma standardı hassas olarak tartılır ve 50 ml’lik balonjojeye transfer edilir. Yirmi beş (25) ml 0,1N HCl çözeltisi ilave edilir, 1 dakika vorteks yapılır. On beş dakika ultrasonik banyoda tutularak çözündürülüp 0,1 N HCl çözeltisi ile hacmine tamamlanır.

% 20’lik Standart Çözeltisi: Hazırlanan ranolazin standart çözeltisinden ($S_{\text{Ranolazin}}$) 1,0 ml alınarak 50 ml’lik balonjojede hareketli faz ile hacmine tamamlanır ve iyice çalkalanır. ($C=0,05$ mg/ml)

% 50’lik Standart Çözeltisi: Hazırlanan ranolazin standart çözeltisinden ($S_{\text{Ranolazin}}$) 5,0 ml alınarak 100 ml’lik balonjojede hareketli faz ile hacmine tamamlanır ve iyice çalkalanır. ($C=0,125$ mg/ml)

% 80’lik Standart Çözeltisi: Hazırlanan ranolazin standart çözeltisinden ($S_{\text{Ranolazin}}$) 4,0 ml alınarak 50 ml’lik balonjojede hareketli faz ile hacmine tamamlanır ve iyice çalkalanır. ($C=0,20$ mg/ml)

% 100’lük Standart Çözeltisi: Hazırlanan ranolazin standart çözeltisinden ($S_{\text{Ranolazin}}$) 5,0 ml alınarak 50 ml’lik balonjojede hareketli faz ile hacmine tamamlanır ve iyice çalkalanır. ($C=0,25$ mg/ml)

% 120’lik Standart Çözeltisi: Hazırlanan ranolazin standart çözeltisinden ($S_{\text{Ranolazin}}$) 6,0 ml alınarak 50 ml’lik balonjojede hareketli faz ile hacmine tamamlanır ve iyice çalkalanır. ($C=0,30$ mg/ml)

Hazırlanan çözeltiler, filtreden geçirilerek viale alınır ve HPLC’de okutulur. Doğrusallık, konsantarsyona karşılık gelen alanlar arasında çizilen grafikte en küçük kareler yöntemine göre çizilen regresyon doğru denklemi ve bu denklemin korelasyon katsayısı ile değerlendirilir.

3.2.1.3. Kesinlik

Bir analitik prosedürün kesinliği, belirlenmiş şartlarda aynı homojen numuneden ardışık örneklemelerden elde edilen ölçüm serileri arasındaki yakınlıktır (ICH Q2).

Kesinlik, üç seviyede değerlendirilebilir: Tekrarlanabilirlik, ara kesinlik ve yeniden üretilebilirlik.

Kesinlik, homojen, otantik numuneler kullanılarak incelenmelidir. Ama homojen bir numune elde etmek mümkün olmadığında, yapay numuneler veya bir numune çözeltisi kullanılarak incelenebilir.

3.2.1.3.1. Tekrar Üretilirlik (Metot Kesinliğı)

Bu test laboratuvarlar arasındaki kesinliğı açıklamaktadır. Aynı analistin birbiri ardına yaptığı analiz tekrarlarının karlılığını göstermektedir.

Miktar tayini için analitik metodun tekrarlanabilirliğı ayrı ayrı hazırlanmış 6 adet numune çözeltisine ait HPLC enjeksiyon verileri kullanılarak test edilir. Her bir numuneden 2'şer enjeksiyon yapılır.

Birbirinden bağımsız hazırlanan 6 adet numunenin sonuçları arasındaki % RSD değeri en fazla % 2,0 olmalıdır.

3.2.1.3.2. Tekrarlanabilirlik (Sistem Kesinliğı)

Tekrarlanabilirlik, kısa bir zaman aralığında, aynı çalışma koşulları altındaki kesinliğı göstermektedir. Tekrarlanabilirlik aynı zamanda miktar tayini içindeki kesinlik olarak isimlendirilmektedir.

Sistem hassasiyetinin ölçülebilmesi için hazırlanan standart çözelti art arda 6 kez HPLC'de okutulur. Ardışık enjeksiyonlar sonucunda bulunan alan değerleri arasındaki % RSD değeri en fazla % 2,0 olmalıdır.

3.2.1.3.3. Laboratuvar İçi Kesinlik (Ara Kesinlik)

Laboratuvar içi kesinlik, laboratuvar içi değışiklikleri açıklamaktadır: farklı günler, farklı analistler, farklı ekipman vb. Bu amaçla, metot kesinliğinde tanımlanan numuneler farklı analist tarafından hazırlanır. Farklı HPLC sistemine enjekte edilir. Her bir numune için miktar tayini değerleri (% olarak) hesaplanır. Sistemde okutulan on iki numune arasındaki % RSD değeri en fazla % 2,0 olmalıdır.

3.2.1.4. Doğruluk

Doğruluk, örnek içindeki analiz edilecek maddenin hazırlanan konsantrasyonu (kabul edilen referans değeri) ile analiz sonucunda elde edilen değerin birbiri ile uyum yakınlığı şeklinde ifade edilir.

Çalışma konsantrasyonunun % 80, % 100 ve % 120'liği olacak şekilde üçer paralel numune hazırlanır. Her bir numuneden üçer enjeksiyon HPLC'de okutulur. Hazırlanan % 100'lük konsantrasyondaki standart çözeltiye göre her bir numune için % geri kazanım değeri hesaplanır. Bu değer % 98,0 - % 102,0 olmalıdır.

% 80'lik Numune Çözeltisi Hazırlanması: Yüz elli beş (155,0) mg Ranolazin Uzatılmış Salımlı Tablet plasebosu hassas olarak tartılır ve 100 ml'lik balon jöjeye transfer edilir. Üzerine 5 ml asetonitril ilave edilir. Bir dakika vorteks yapılır. Daha sonra üzerine 8,0 ml Stok Ranolazin ($S_{Ranolazin}$) ve 50 ml hareketli faz çözeltisi ilave edilir. Bir dakika vorteks yapılır. Çözünmesi için 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına geldikten sonra hacmine hareketli ile tamamlanır. 0,45 μ m PET filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir. ($C_{Ranolazin} = 0,20$ mg/ml)

% 100'lük Numune Çözeltisi Hazırlanması: Yüz elli beş (155,0) mg Ranolazin Uzatılmış Salımlı Tablet plasebosu hassas olarak tartılır ve 100 ml'lik balon jöjeye transfer edilir. Üzerine 5 ml asetonitril ilave edilir. Bir dakika vorteks yapılır. Daha sonra üzerine 10,0 ml Stok Ranolazin ($S_{Ranolazin}$) Çözeltisi ve 50 ml hareketli faz çözeltisi ilave edilir. Bir dakika vorteks yapılır. Çözünmesi için 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına geldikten sonra hacmine hareketli ile tamamlanır. 0,45 μ m PET filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir ($C_{Ranolazin} = 0,25$ mg/ml).

% 120'lik Numune Çözeltisi Hazırlanması: Yüz elli beş (155,0) mg Ranolazin Uzatılmış Salımlı Tablet plasebosu hassas olarak tartılır ve 100 ml'lik balon jöjeye transfer edilir. Üzerine 5 ml asetonitril ilave edilir. Bir dakika vorteks yapılır. Daha sonra üzerine 12,0 ml Stok Ranolazin ($S_{Ranolazin}$) ve 50 ml hareketli faz çözeltisi ilave edilir. Bir dakika vorteks yapılır. Çözünmesi için 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına geldikten sonra hacmine hareketli ile tamamlanır. 0,45 μ m PET filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir ($C_{Ranolazin} = 0,30$ mg/ml).

3.2.1.5. Sağlamlık

Bir analitik metodun sağlamlığı, metod parametrelerinin, bilinerek yapılan küçük değişikliklerden etkilenmediğinin göstergesi ve metodun normal kullanıldığı sürede güvenilirliğinin bir ölçüsü olarak tanımlanır.

Analiz şartları değiştirilmeden bulunan sonuçlar ile değişiklik yapıldıktan sonra bulunan sonuçlar arasındaki uyum % 98,0 - % 102,0 aralığında olmalıdır.

- Standart ve numune çözeltileri aşağıdaki parametrelerde değişiklik yapılarak enjekte edilir.
 - Akış hızında değişim (0,8 ml/dak. – 1,2 ml/dak.)
 - Kolon sıcaklığında değişim (28°C – 32°C)
- Farklı filtrelerden süzülen standardın süzülmemiş standartla uyumu % 98,0 - %102,0 olmalıdır.
 - Filtre etkisi (0,45µ Nylon /PET/RC)

3.2.1.6. Çözelti Stabilitesi

Bu parametre hazırlanan çözeltilerin zamana ve ortam koşullarına karşı dayanıklılığını ölçer. Hazırlanan numune ve standart çözeltileri HPLC tablasında bekletilip belirli zaman aralıklarında test edilerek, taze hazırlanan standart çözeltiye karşı hesaplanır.

Bu testin amacı analizi yapılacak maddenin stabil olarak analiz şartlarında bozunmadan bekletilme süresini saptamaktır. Seçilecek bekletilme süresi analize özgüdür. Eğer etkin madde bu süre ve saklama şartlarında bozulacak olursa bu şartlar limitlendirilir.

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

3.2.1.7. Çözeltilerin Hazırlanması

3.2.1.7.1. Tampon Çözelti Hazırlanması

Dört onda iki (4,2) ml trietilamin 1000 ml distile su ile karıştırılıp pH'sı $3,00 \pm 0,05$ e fosforik Asit (% 85'lik) ile ayarlanır

3.2.1.7.2. Hareketli (Mobil) Fazın Hazırlanması

Asetonitril ve tampon çözelti (30:70) (h:h) oranında karıştırılır, degaze edilir.

3.2.1.7.3. Standart Çözeltisi Hazırlanması

Elli (50,0) mg ranolazin çalışma standardı hassas olarak tartılır ve 20 ml'lik balon jojeye transfer edilir. On (10) ml 0,1N HCl çözeltisi ilave edilir, 1 dakika vortekslenir. Ultrasonik banyoda 15 dakika tutularak çözündürülüp hacmine 0,1 N HCl çözeltisi ile

tamamlanır. Bu çözeltinin 5,0 ml'si hassas bir şekilde 50 ml'lik balon jojeye transfer edilir ve hacmine hareketli faz ile tamamlanır, 0,45 µm PET filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir ($C_{\text{Ranolazin}}=0,25 \text{ mg/ml}$). Paralel 2 numune hazırlanır.

3.2.1.7.4. Numune Çözeltisi Hazırlanması

Yirmi (20) adet Ranolazin Uzatılmış Salımlı Tablet tartılır ve toz haline getirilir. 250 mg Ranolazin'e eşdeğer tablet tozu hassas olarak tartılır ve 100 ml'lik balon jojeye transfer edilir. Üzerine 5 ml asetonitril ilave edilir. Bir dakika vorteks yapılır. 50 ml 0,1N HCl çözeltisi ilave edilir. Bir dakika vorteks yapılır. Çözünmesi için 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına geldikten sonra hacmine 0,1N HCl ile tamamlanır, 5,0 ml'si hassas bir şekilde 50 ml'lik balon jojeye transfer edilir ve hareketli faz ile hacmine tamamlanır. 0,45 µm PET filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir ($C_{\text{Ranolazin}}=0,25 \text{ mg/ml}$).

3.2.2. İlgili Maddeler Miktar Tayini Metot Validasyonu

Ranolazin etkin maddesini 500 mg içeren uzatılmış salım tabletlere ait ilgili maddeler miktar tayini metodu kromatografiktir, bu metodlara ait metot validasyonu çalışmalarında ICH Q2 ve Q3'de belirtilen doğrusallık, kesinlik, doğruluk, seçicilik ve çözelti stabilitesi çalışmaları aşağıda verilmiştir

3.2.2.1. Seçicilik

Yöntem 3.2.1.1'de anlatıldığı gibi seçicilik, kullanılan analitik yöntemin, var olması beklenen bileşenler varlığında analiti net bir şekilde değerlendirme yeteneğidir. Yani impüritelerin ve yardımcı maddelerin varlığında analitin kesin olarak tayin edilebilirliğini kanıtlar.

Bu kapsamda, kullanılan ilgili maddeler miktar tayini metodunun seçiciliğini kanıtlamak amacıyla aşağıda belirtilen çözeltilerden ikişer enjeksiyon HPLC sisteminde okutulur. Etkin madde, çözücü, hareketli faz, plasebo ve impürite arasında girişim olmamalıdır.

- Hareketli Faz
- Çözücü
- Plasebo Çözeltisi

- Standart Çözeltisi
- Numune Çözeltisi
- Limit Konsantrasyonda ranolazin için Zen-I, Zen-II ve Zen-III Çözeltileri
- İmpürite Karışım Standart Çözeltisi
- Limit Konsantrasyonda İmpürite İlave Edilmiş Numune Çözeltisi

3.2.2.2. Doğrusallık

Yöntem 3.2.1.2.'de anlatıldığı gibi bir analitik prosedürün doğrusallığı, belirlenen aralıkta elde edilen sonuçların analit içindeki konsantrasyon ile ne derece orantılı olduğunun göstergesidir.

Limit konsantrasyonun % 20, % 50, % 80, % 100 ve % 120 olacak şekilde standart çözeltiler hazırlanır ve ayrı ayrı her bir konsantrasyon üçer kez enjekte edilir. İmpüriteler için respons ve düzeltme faktörleri hesaplanır.

$$RRF = \frac{m_i}{m_s} \quad CF = \frac{1}{RRF}$$

RRF: Respons faktör

CF: Düzeltme faktörü

m_i : İmpürite standart çözeltilerinin kalibrasyon eğrisinden elde edilen eğim değeri

m_s : Etkin maddelerin standart çözeltilerinin kalibrasyon eğrisinden elde edilen eğim değeri

Stok Ranolazin Çözeltisinin ($S_{Ranolazin}$) Hazırlanması: Kırk (40,0) mg Ranolazin WS 50 ml'lik balon jojeye tartılır. Üzerine 30 ml çözücü ilave edilir. 15 dakika ultrasonik banyoda bekletilir. Çözücü ile hacmine tamamlanır, vortekslenir. Bu çözeltinin 5,0 ml'si hassas olarak 100 ml'lik balon jojeye transfer edilir, çözücü ile hacmine tamamlanır ($C_{Ranolazin} = 0,04$ mg/ml).

Stok Zen-I Çözeltisi ($S_{Stok A}$) Hazırlanması: Yedi onda beş (7,5) mg Zen-I, 25 ml'lik balon jojeye tartılır. Üzerine 10 ml çözücü ilave edilir. On beş dakika ultrasonik banyoda bekletilir. Çözücü ile hacmine tamamlanır, vortekslenir. Bu çözeltinin 4,0 ml'si hassas olarak 20 ml'lik balon jojeye transfer edilir, çözücü ile hacmine tamamlanır ($C_{Zen-I} = 0,06$ mg/ml).

Stok Zen-II Çözeltisi ($S_{\text{Stok B}}$) Hazırlanması: Yedi onda beş (7,5) mg Zen-II, 25 ml'lik balon jojeye tartılır. Üzerine 5 ml çözücü ilave edilir. On beş dakika ultrasonik banyoda bekletilir. Tampon çözelti ile hacmine tamamlanır, vortekslenir. Bu çözeltinin 4,0 ml' si hassas olarak 20 ml'lik balon jojeye transfer edilir, çözücü ile hacmine tamamlanır ($C_{\text{Zen-II}} = 0,06 \text{ mg/ml}$).

Stok Zen-III Çözeltisi ($S_{\text{Stok C}}$) Hazırlanması: Yedi onda beş (7,5) mg Zen-II, 25 ml'lik balon jojeye tartılır. Üzerine 5 ml çözücü ilave edilir. On beş dakika ultrasonik banyoda bekletilir. Tampon çözelti ile hacmine tamamlanır, vortekslenir. Bu çözeltinin 4,0 ml'si hassas olarak 20 ml'lik balon jojeye transfer edilir, çözücü ile hacmine tamamlanır ($C_{\text{Zen-III}} = 0,06 \text{ mg/ml}$).

Stok Karışım Çözeltisi ($S_{\text{Stok Karışım}}$) Hazırlanması: Zen-I Stok Standart Çözeltisi (S_{StokA}), Zen-II Stok Standart Çözeltisi (S_{StokB}), Zen-III Stok Standart Çözeltisi (S_{StokC}) ve Ranolazin Stok Standart Çözeltisinden ($S_{\text{Ranolazin}}$) çözeltisinden 10'ar ml ve aynı balonjojede 100 ml'ye seyreltme çözeltisi ile seyreltilir, karıştırılır ($C_{\text{Ranolazin}} = 0,004 \text{ mg/ml}$), ($C_{\text{Zen-I}} = 0,006 \text{ mg/ml}$), ($C_{\text{Zen-II}} = 0,006 \text{ mg/ml}$), ($C_{\text{Zen-III}} = 0,006 \text{ mg/ml}$).

Kalitatif Tayin Sınırı (Limit of Dedection – LOD): Numune içinde analiz edilecek maddenin kalitatif olarak tayin edilebilecek en küçük miktarıdır. Doğrusallık çalışmasından elde edilen verilerden hesaplanır. Sinyal/Gürültü oranı kalitatif tayin sınırındır. Sinyal / Gürültü oranı en az 3,0 olmalıdır.

Kantitatif Tayin Sınırı (Limit of Quantitation – LOQ): Numune içinde analiz edilecek maddenin miktarsal olarak hesaplanabilen en düşük konsantrasyondur. Doğrusallık çalışmasından elde edilen verilerden hesaplanır. Sinyal / Gürültü oranı en az 10,0 ve bu çözeltinin altı enjeksiyonunun % RSD değerleri % 10'dan küçük olmalıdır.

3.2.2.3. Kesinlik

Yöntem 3.2.1.3.'te anlatıldığı gibi uygulanır.

3.2.2.3.1. Tekrar Elde Edilebilirlik (Metot Kesinliği)

Yöntem 3.2.1.3.1.'de anlatıldığı gibi uygulanır.

Birbirinden bağımsız hazırlanan 6 adet numunenin % geri kazanım değerleri % 80 - % 120 olmalıdır. Sonuçlar arasındaki % RSD en fazla % 10,0 olmalıdır.

3.2.2.3.2. Tekrarlanabilirlik (Sistem Kesinliği)

Yöntem 3.2.1.3.2.'de anlatıldığı gibi uygulanır.

Standart çözeltinin art arda 6 enjeksiyonu arasındaki % RSD en fazla % 5,0 olmalıdır.

3.2.2.3.3. Laboratuvar İçi Kesinlik

Yöntem 3.2.1.3.3.'de anlatıldığı gibi uygulanır.

Sistemde okutulan 12 numunenin sonuçları arasındaki % RSD en fazla % 12,0 olmalıdır.

3.2.2.4. Doğruluk

Yöntem 3.2.1.4.'te anlatıldığı gibi doğruluk, örnek içindeki analiz edilecek maddenin hazırlanan konsantrasyonu (kabul edilen referans değer) ile analiz sonucunda elde edilen değerlerin birbiri ile uyum yakınlığı şeklinde ifade edilir.

Yüzde LOQ, % 100 ve % 200 konsantrasyonlarda bilinen impüriteleri içerecek şekilde, her bir konsantrasyondan üçer adet numune hazırlanır. Her bir numuneden üçer enjeksiyon yapılarak sistemde okutulur. İmpürite ilave edilmemiş numune hazırlanır. Hazırlanan % 100'lük konsantrasyondaki standart çözeltiye göre her bir ilaveli numune için, impüritelerin % geri kazanım değerleri hesaplanır. Geri kazanım % 80 - % 120 olmalıdır.

LOQ seviyesinde İlaveli Numune Hazırlanması: Belirlenen LOQ seviyesine göre numune çözeltisi hazırlanır.

% 100 İlaveli Numune Çözeltisi Hazırlanması: İki yüz (200) mg ranolazine eşdeğer tablet tozu hassas olarak tartılır, 100 ml'lik balon jojeye transfer edilir. Üzerine 70 ml çözücü eklenir ve 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Stok Zen-I (S_{StokA}), Stok Zen-II (S_{StokB}), Stok Zen-III (S_{StokC}) çözeltilerinden 1,0'er ml Stok ilave edilip çözücü ile hacme tamamlanır. Tekrar 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Çözelti 0,45 μ m RC filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir ($C_{Ranolazin}$: 2,0 mg/ml, C_{Zen-I} : 0,003 mg/ml, C_{Zen-II} : 0,003 mg/ml, $C_{Zen-III}$: 0,003 mg/ml).

% 200 İlaveli Numune Çözeltisi Hazırlanması: İki yüz (200) mg ranolazine eşdeğer tablet tozu hassas olarak tartılır, 100 ml'lik balon jojeye transfer edilir. Üzerine 70 ml çözücü eklenir ve 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Stok Zen-I (S_{StokA}), Stok Zen-II (S_{StokB}), Stok Zen-III (S_{StokC}) çözeltilerinden 2,0'şer ml Stok ilave edilip çözücü ile hacme tamamlanır. Tekrar ultrasonik banyoda 10 dakika tutulur. Çözelti 0,45 μ m RC filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir ($C_{Ranolazin}$: 2,0 mg/ml, C_{Zen-I} : 0,006 mg/ml, C_{Zen-II} : 0,006 mg/ml, $C_{Zen-III}$: 0,006 mg/ml).

İlavesiz Numune Çözeltisi Hazırlanışı: İki Yüz (200) mg ranolazine eşdeğer tablet tozu hassas olarak tartılır, 100 ml'lik balon jojeye transfer edilir. Yaklaşık 60 ml çözücü eklenir ve 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına gelince hacme çözücü ile tamamlanır. Tekrar 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Çözelti 0,45 μ m RC filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir ($C_{Ranolazin}$: 2,0 mg/ml).

Stok Zen-I Çözeltisi ($S_{Stok A}$) Hazırlanması: Yaklaşık 7,5 mg Zen-I 25 ml'lik balon jojeye tartılır. Üzerine 10 ml çözücü ilave edilir. 15 dk ultrasonik banyoda bekletilir. Çözücü ile hacmine tamamlanır, vortekslenir ($C_{Zen-I} = 0,3$ mg/ml).

Stok Zen-II Çözeltisi ($S_{Stok B}$) Hazırlanması: Yaklaşık 7,5 mg Zen-II 25 ml'lik balon jojeye tartılır. Üzerine 10 ml çözücü ilave edilir. 15 dk ultrasonik banyoda bekletilir. Çözücü ile hacmine tamamlanır, vortekslenir ($C_{Zen-II} = 0,3$ mg/ml).

Stok Zen-III Çözeltisi (S_{StokC}) Hazırlanması: Yaklaşık 7,5 mg Zen-III 25 ml'lik balon jojeye tartılır. Üzerine 10 ml çözücü ilave edilir. 15 dk ultrasonik banyoda bekletilir. Çözücü ile hacmine tamamlanır, vortekslenir ($C_{Zen-III} = 0,3$ mg/ml).

3.2.2.5. Sağlamlık

Bir analitik metodun sağlamlığı, metod parametrelerinin, bilinerek yapılan küçük değişikliklerden etkilenmediğinin göstergesi ve metodun normal kullanıldığı sürede güvenilirliğinin bir ölçüsü olarak tanımlanır.

Analiz şartları değiştirilmeden bulunan sonuçlar ile değişiklik yapıldıktan sonra bulunan sonuçlar arasındaki uyum % 95,0 - % 105,0 aralığında olmalıdır.

- Dalga Boyunda Değişim ($\pm 2,0$ nm)
- Filtre Etkisi (0,45 μ m RC filitre yerine 0,45 μ m PET filitre)

3.2.2.6. Çözelti Stabilitesi

Yöntem 3.2.1.6.'da anlatıldığı gibi çalışılır.

Belirtilen stabilite süresinde, standart ve test çözeltisi analiz sonuçları başlangıç değerine göre uyumu % 95,0 - % 105,0 olmalıdır.

3.2.3. Stres Çalışmaları

Ranolazin uzatılmış salımlı tabletin impürite analizinde kullanılan metodun stabilite belirleme yeteneğini kanıtlamak için stres (degradasyon) çalışması yapılacaktır. Numune ve plasebo aşağıdaki stres şartlarına maruz bırakılacaktır.

- Bir (1) N HCl (Oda sıcaklığı / 24 saat)
- Bir (1) N NaOH (Oda sıcaklığı / 24 saat)
- % 30'luk H₂O₂ (Oda sıcaklığı / 24 saat)
- Isı (60 °C / 1 Hafta)
- Işık (24 Saat)

Amonyum Dihidrojen Fosfat Çözeltisinin Hazırlanması (Tampon Çözelti): Beş, yüzde yetmiş beş (5,75) gr Amonyum dihidrojen fosfat 1000 ml distile su içerisinde çözülür. 0,45 µ filtreden süzülür.

Hareketli Faz A Hazırlanması: Amonyum Dihidrojen Fosfat Çözeltisi:Metanol (80:20)

Hareketli Faz B Hazırlanması: Amonyum Dihidrojen Fosfat Çözeltisi:Metanol (20:80)

Çözücü: Hareketli Faz A

Tablo 3-2: Gradient akış programı

<u>Zaman (dakika)</u>	<u>Hareketli Faz A (%)</u>	<u>Hareketli Faz B (%)</u>	<u>Curve</u>
0	90	10	-
2	90	10	6
5	80	20	6
15	40	60	6
27	20	80	6
32	70	30	6
35	90	10	6
40	90	10	6

Ranolazin İmpürite Standart Çözeltisinin Hazırlanması: Yaklaşık 20,0 mg Ranolazin WS 50 ml'lik balon jojeye tartılır. Üzerine 30 ml çözücü ilave edilir. 15 dakika ultrasonik banyoda bekletilir. Çözücü ile hacmine tamamlanır, vortekslenir. Bu çözeltinin 5,0 ml'si hassas olarak 50 ml'lik balon jojeye transfer edilir, çözücü ile hacmine tamamlanır. Daha sonra bu çözeltinin de 5,0 ml'si 100 ml'lik balon jojeye transfer edilir, çözücü ile hacmine tamamlanır. Çözelti 0,45 µm RC filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir. ($C_{\text{Ranolazin}} = 0,002 \text{ mg/ml}$)

Ranolazin Uzatılmış Salımlı Tablet İçin Plasebo Çözeltisinin Hazırlanması: Yaklaşık 124,0 mg Ranolazin Uzatılmış Salımlı Tablet plasebosu hassas olarak 100 ml'lik balon jojeye transfer edilir. Üzerine 70 ml çözücü eklenir ve 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur. 5 dakika oda sıcaklığında bekletilir ve hacme çözücü ile tamamlanır. Tekrar 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Çözelti 0,45 µm RC filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir.

Ranolazin Uzatılmış Salımlı Tablet İçin Numune Çözeltisi Hazırlanması: İki Yüz (200) mg ranolazine eşdeğer tablet tozu hassas olarak 100 ml'lik balon jojeye transfer edilir. Üzerine 70 ml çözücü eklenir ve 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur. 5 dakika oda sıcaklığında bekletilir ve hacme çözücü ile tamamlanır. Tekrar 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Çözelti 0,45 µm RC filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir ($C_{\text{Ranolazin}} = 2,0 \text{ mg/ml}$).

Çözücü, plasebo çözeltisi birer kez, standart çözelti altı kez enjekte edilir, sistem uygunluğu kontrol edilir. Numune çözeltileri bir kez enjekte edilir. Plasebodan gelen pikler ihmal edilir.

<u>Rölatif Alıkonma Zamanı</u>	Ranolazin	:	1,0 (RT ~ 19 dk)
	Zen I	:	0,87
	Zen II	:	0,93
	Zen III	:	0,34

Sistem Uygunluk Parametresi:

Standart çözeltinin altı ölçümünden elde edilen pik alanlarının RSD değeri maksimum % 5,0 olmalıdır.

Ranolazin Uzatılmış Salımlı Tablet'te;

$$\text{Bilinen Miktarı \%} = \frac{R_{\text{Num}}}{R_{\text{Std}}} \times \frac{W_{\text{Std}} \times DF_1 \times W_{\text{ort}}}{W_{\text{Num}} \times DF_2 \times L} \times P \times 100 \times CF$$

(Zen-I , Zen-II , Zen-III)

- R_{Num}** : Numune çözeltisinden elde edilen bilinen impürite pik alanı
R_{Std} : Standart çözeltisinden elde edilen Ranolazin pik alanı
W_{Std} : Ranolazin çalışma standart tartımı (mg)
W_{Num} : Numune tartımı (mg)
DF₁ : Standart çözeltisi seyreltme faktörü (=1/50*5/50*5/100)
DF₂ : Numune çözeltisi seyreltme faktörü (= 1/100)
CF : Doğrulama Faktörü
L : Etiket değeri (500 mg, 1000 mg)

$$\text{Bilinmeyen İmpürite Miktarı \%} = \frac{R_{\text{Num}}}{R_{\text{Std}}} \times \frac{W_{\text{Std}} \times DF_1 \times W_{\text{ort}}}{W_{\text{Num}} \times DF_2 \times L} \times P \times 100$$

- R_{Num}** : Numune çözeltisinden elde edilen bilinmeyen impürite pik alanı
R_{Std} : Standart çözeltisinden elde edilen Ranolazin pik alanı
W_{Std} : Ranolazin çalışma standart tartımı (mg)
W_{Num} : Numune tartımı (mg)
DF₁ : Standart çözeltisi seyreltme faktörü (=1/50*5/50*5/100)
DF₂ : Numune çözeltisi seyreltme faktörü (= 1/100)
L : Etiket değeri (375 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg)

Toplam İmpürite: Bilinen ve bilinmeyen impüritelerin toplamı

İlgili Maddeler Limiti:

- Zen-I : Maks. % 0,15
 Zen-II : Maks. % 0,15
 Zen-III : Maks. % 0,15
 En büyük bilinmeyen İmpürite : Maks. % 0,10
 Toplam İmpürite : Maks. % 1,0

3.2.3.1. Asit Bozundurma

İki yüz (200) mg ranolazine eşdeğer tablet tozu hassas olarak 100 ml'lik balon jojeye transfer edilir. Yaklaşık 20 ml çözücü eklenir ve 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Üzerine 10 ml metanol eklenir ve 1 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Üzerine 15,0 ml 1 N HCl ilave edilir ve 24 saat oda sıcaklığında bekletilir. Süre sonunda 15,0 ml 1 N NaOH ile nötralize edilir ve çözücü ile hacmine tamamlanır. On beş (15) dakika ultrasonik banyoda tutulur, 0.45 µm RC filtreden süzülerek HPLC vialine transfer edilir. Aynı işlem plasebo içinde yapılır ($C_{\text{Ranolazin}}$: 2,0 mg/ml).

3.2.3.2. Baz Bozundurma

İki yüz (200) mg ranolazine eşdeğer tablet tozu hassas olarak 100 ml'lik balon jojeye transfer edilir. Yaklaşık 20 ml çözücü eklenir ve 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Üzerine 10 ml metanol eklenir ve 1 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Üzerine 15,0 ml 1 N NaOH ilave edilir ve 24 saat oda sıcaklığında bekletilir. Süre sonunda 15,0 ml 1 N HCl ile nötralize edilir ve çözücü ile hacmine tamamlanır. 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur, 0.45 µm RC filtreden süzülerek HPLC vialine transfer edilir. Aynı işlem plasebo içinde yapılır ($C_{\text{Ranolazin}}$: 2,0 mg/ml).

3.2.3.3. Oksidasyon

İki yüz (200) mg ranolazine eşdeğer tablet tozu hassas olarak 100 ml'lik balon jojeye transfer edilir. Yaklaşık 20 ml çözücü eklenir ve 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Üzerine 10 ml metanol eklenir ve 1 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Üzerine 15,0 ml % 30'luk H_2O_2 ilave edilir ve 24 saat oda sıcaklığında bekletilir. Süre sonunda çözücü ile hacmine tamamlanır. On beş (15) dakika ultrasonik banyoda tutulur, 0.45 µm RC filtreden süzülerek HPLC vialine transfer edilir. Aynı işlem plasebo içinde yapılır ($C_{\text{Ranolazin}}$: 2,0 mg/ml).

3.2.3.4. Isı

Ranolazin 500 mg Uzatılmış Salımlı Tablet ve plasebo 60 °C etüvde 1 hafta bekletilir. Süre sonunda, 200 mg ranolazine eşdeğer tablet tozu hassas olarak 100 ml'lik balon jojeye transfer edilir. Üzerine 70 ml çözücü eklenir ve 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Beş (5) dakika oda sıcaklığında bekletilir ve hacme çözücü ile tamamlanır. Tekrar 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Çözelti 0,45 µm RC filtreden

süzülür ve HPLC vialine transfer edilir. Aynı işlem plasebo içinde yapılır ($C_{\text{Ranolazin}}$: 2,0 mg/ml).

3.2.3.5. Işık

Ranolazin 500 mg Uzatılmış Salımlı Tablet ve plasebo suntest cihazında 24 saat bekletilir. Süre sonunda, 200 mg ranolazine eşdeğer tablet tozu hassas olarak 100 ml'lik balon jojeye transfer edilir. Üzerine 70 ml çözücü eklenir ve 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur. 5 dakika oda sıcaklığında bekletilir ve hacme çözücü ile tamamlanır. Tekrar 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Çözelti 0,45 μm RC filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir. Aynı işlem plasebo içinde yapılır ($C_{\text{Ranolazin}}$: 2,0 mg/ml).

3.3. Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması

Ön formülasyon çalışmalarına ait FDA'nın önerdiği çözünme hızı ortamında [900 ml 0.1 N HCl, Aparatus II, 50 rpm] yapılan analiz verileri incelendiğinde kullanılabilecek polimerler belirlendi. Formülasyonda kullanılan diğer yardımcı madde oranları ve/veya granülasyon solventleri formüller hazırlanıp elde edilen veriler değerlendirilerek optimize edildi. Formüllerine uygun şekilde tartılan etkin ve yardımcı maddeler (magnezyum stearat hariç) granülatörde (high shear mixer) 5 dakika karıştırıldı, granülasyon solventi ile granülasyon yapıldı. Yaş kütle 3mm elekten elendi ve uygun sıcaklıktaki etüvde nem değeri en fazla % 2,5 olana kadar kurutuldu. Kuruyan kütle 800 μm 'lik elekten elendi. Beş yüz (500) μm 'lik elekten elenen magnezyum stearat ile kübik karıştırıcıda 3 dakika 15 rpm hızla karıştırılarak final karışım elde edildi. Dilüent olarak fumarik asitin kullanıldığı formülasyonlarda ranolazin ve fumarik asit granülasyon solventi ile granüle edildi. Granülasyonun ardından elenen granül, kurutma fırınında kurutuldu. Kuruyan kütle 800 μm 'lik elekten elendi. Elde edilen bu granül yukarıda anlatıldığı gibi diğer yardımcı maddeler (magnezyum stearat hariç) granül edilip diğer proses adımları aynı şekilde uygulandı (Bakınız Şekil 3-1). Hazırlanan final karışım Manesty XSpres rotary tablet baskı makinesi ile uygun baskı kuvveti uygulanarak tabletler basıldı. Tablo 3-3'te deneme serilerine ait birim formül bilgileri verilmektedir.

Tablo 3-3: Deneme serilerine ait birim formüller

Birim Formüller (mg / Tablet)								
Hammaddeler	F-01	F-02	F-03	F-04	F-05	F-06	F-07	F-08
Ranolazin	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0
HPMC K 4M	-	-	-	-	-	-	-	20,5
HPMC K 15M	-	-	-	-	-	-	20,5	-
HPMC K 100M	45,7	34,3	38,7	6,8	13,7	20,5	-	-
Ksantan Zamkı	91,3	102,7	112,7	27,4	54,8	82,2	27,4	27,4
MCC 101	29,3	29,3	14,9	132,1	97,8	63,6	63,4	63,4
Magnezyum Stearat	13,7	13,7	13,7	13,7	13,7	13,7	13,7	13,7
Toplam ağırlık	680,0	680,0	680,0	680,0	680,0	680,0	625,0	625,0

Tablo 3-3'ün devamı

Birim Formüller (mg / Tablet)									
Hammaddeler	F-09	F-10	F-11	F-12	F-13	F-14	F-15	F-16	F-17
Ranolazin	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0
Fumarik Asit	-	-	150,0	150,0	150,0	150,0	200,0	200,0	200,0
PVP K-30	-	-	-	-	-	20,0	19,0	19,0	19,0
HPMC K 4M	-	-	6,8	6,8	6,8	-	-	-	-
HPMC K 15M	6,8	-	-	-	-	-	-	8,0	16,0
HPMC K 100M	-	6,8	-	-	-	15,0	16,0	8,0	-
Ksantan Zamkı	27,4	27,4	27,4	27,4	27,4	37,0	40,0	40,0	40,0
MCC 101	132,1	132,1	150,0	-	150,0	-	-	-	-
Laktoz monohidrat	-	-	-	150,0	-	-	-	-	-
Magnezyum Stearat	13,7	13,7	16,8	16,8	16,8	12,0	10,0	10,0	10,0
Toplam ağırlık	680,0	680,0	851,0	851,0	851,0	734,0	785,0	785,0	785,0

3.4. Hazırlanan Tabletlerin Fiziksel ve Kimyasal Testleri

Aşağıda detayları verilen fiziksel ve kimyasal analizlerle hazırlanan tabletlerin kontrolleri yapılmıştır.

3.4.1. Ortalama Ağırlık

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

3.4.2. Çap, Kalınlık ve Sertlik Testi

Hazırlanan her formülasyondan 10 tablet alındı. Tabletlerin çap, kalınlık ve sertlik değerleri ölçüldü. Ortalama çap, kalınlık, sertlik, standart sapma ve rölatif standart sapma değerleri hesaplandı.

3.4.3. % Ufalanabilirlik (Friabilite) Testi

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

3.4.4. Çözünme Hızı Testi

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

Metot: Palet (USP aparat II, pedal)

Devir hızı: 50 rpm

Çözünme ortamı: 0.1 N HCl ve pH6.8 Fosfat Tamponu

Sıcaklık: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$

Ortam hacmi: 900 ml

Numune alma zamanları 0.1 N HCl için ortamı için: 15. dakika, 30. dakika, 45. dakika, 60. dakika, 120. dakika ve 180. dakika.

Numune alma zamanları pH6.8 fosfat tamponu ortamı için: 0.5. saat, 1. saat, 2. saat, 4. saat, ve 8. saat.

3.4.5. Miktar Tayini

Ranolazin içeren uzatılmış salımlı tabletlerin miktar tayini HPLC (Waters) cihazı kullanılarak (UV) 220 nm’de dalga boyunda yapıldı. Yöntemin güvenilirliğini tayin etmek için ise bitmiş ürüne yönelik analitik metot validasyonu çalışması yapıldı.

3.4.6. İlgili Maddeler Miktar Tayini

Ranolazin içeren uzatılmış salımlı tabletlerin ilgili maddeler miktar tayini HPLC (Waters) cihazı kullanılarak (UV) 210 nm’de dalga boyunda yapıldı. Yöntemin güvenilirliğini tayin etmek için ise bitmiş ürüne yönelik analitik metot validasyonu çalışması yapıldı.

3.4.7. Stabilité

Referans ürüne en yakın salım profili gösteren F-17 formülasyonu $25^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$, % $60 \pm 5 \text{ RH}$ ve $40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$, % $75 \pm 5 \text{ RH}$ koşullarında 6 aylık stabilitesi takip edildi. Stabilité analizleri valide edilen miktar tayini ve ilgili maddeler miktar tayini yöntemlerine göre yapılmıştır. Stabilité kontrol parametreleri aşağıdaki gibidir:

- Görünüş
- Miktar Tayini
- Çözünme Hızı
- İlgili Maddeler Miktar Tayini

3.5. En Benzer Formülasyonla Farklı pH Çözünme Hızı Çalışması

Bölüm 3.4.4’te belirtildiği şekilde pH 1.2, 4.5 ve 6.8’de çalışma yapıldı ve benzerlik faktörü (f_2) hesaplanmıştır. Ayrıca en benzer formülasyonun farklı pH ortamlarında sink koşul sağlanarak çözünme hızı analizleri yapılmıştır. Bu kapsamda çözünme hızı analizi referans ürün ile karşılaştırmalı FTC (Flow Through Cell) de gerçekleştirilmiştir.

En benzer formülasyona ait tabletlerin mide – bağırsak kanalında karşılaşacağı mekanik stresin etkin maddenin çözünme hızına olan etkisi referans ürün ile karşılaştırmalı olarak analizlenmiştir. Bu kapsamda 250 ml pH6.8 fosfat tamponu

ortamına 1500 adet polistiren boncuk eklenerek palet yöntemi (100 rpm) çözünme hızı analizi yapılmıştır (Fukui ve ark. 2000).



4. BULGULAR

4.1. Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Ön formülasyon çalışmalarına ait tüm bulgular Bölüm 4.3'te verilmektedir.

4.2. Analitik Metot Validasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

4.2.1. Etkin Madde Miktar Tayini Metot Validasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

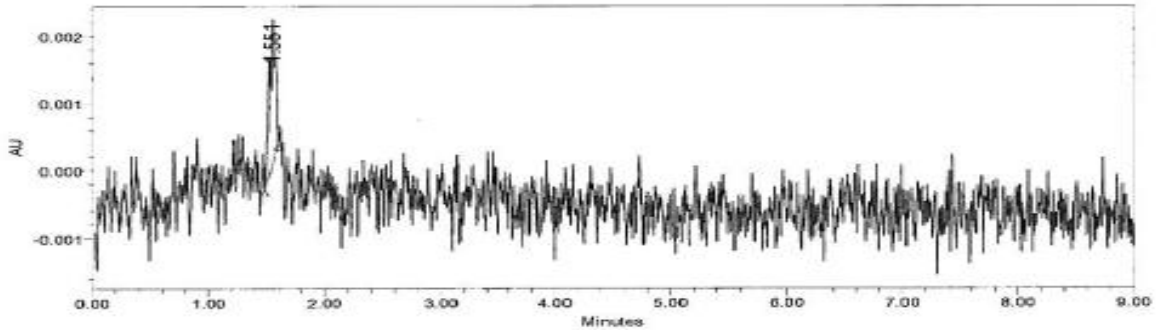
Etkin madde ranolazinin miktar tayini metod validasyon çalışmaları Bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Miktar tayini metoduna ait kromatografik koşullar Tablo 4-1'de verilmektedir.

Tablo 4-1: Etkin madde miktar tayini metoduna ait kromatografik koşullar

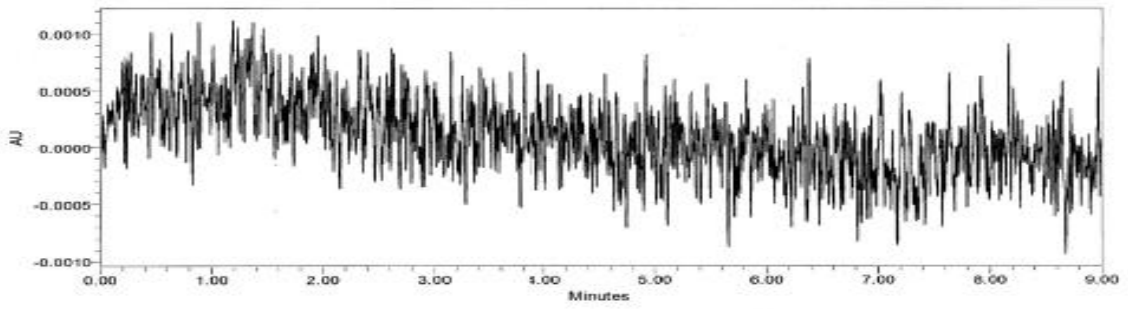
Kromatografik Koşullar	
Kolon:	Inertsil C8-3, 150 x 4.6 mm ID, 5µm
Akış Hızı:	1,0 ml/dakika
Enjeksiyon Hacmi:	10 µl
Dalga Boyu:	(UV) 220 nm
Kolon Sıcaklığı:	30°C
Tray Sıcaklığı:	25°C
Enjeksiyon Süresi:	9 dakika

4.2.1.1. Seçicilik

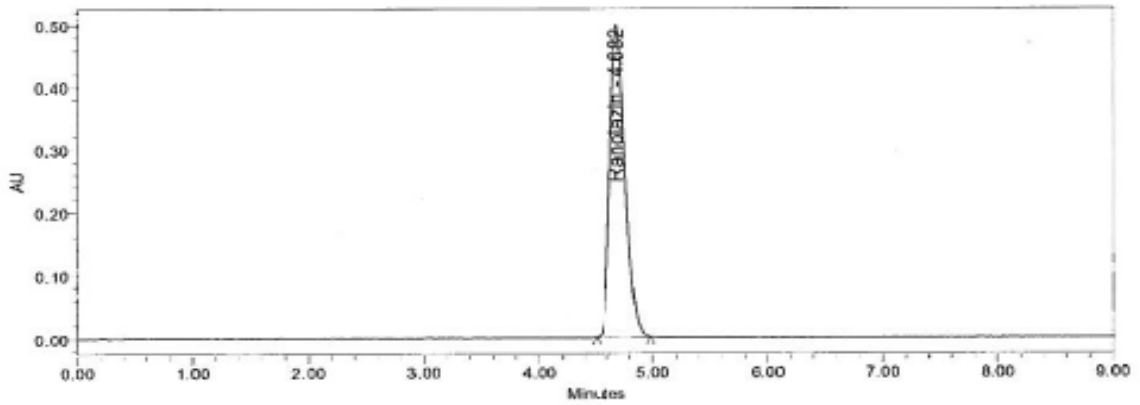
Bu testin uygulanması için sisteme hareketli faz, blank çözeltisi, plasebo çözeltisi, standart çözeltisi, numune çözeltisi, impürite Zen-I, impürite Zen-II, impürite Zen-III çözeltilerinden ikişer enjeksiyon yapıldı. Elde edilen kromatogramlarda etkin madde alıkonma zamanında pik ve/veya pik girişimi olup olmadığı değerlendirildi. Her hangi bir girişim olmadığı gözlemlenmiştir. Örnek kromatogramlar Şekil 4-1 – Şekil 4-8'de gösterildiği gibidir.



Şekil 4-1: Mobil faza ait kromatogram

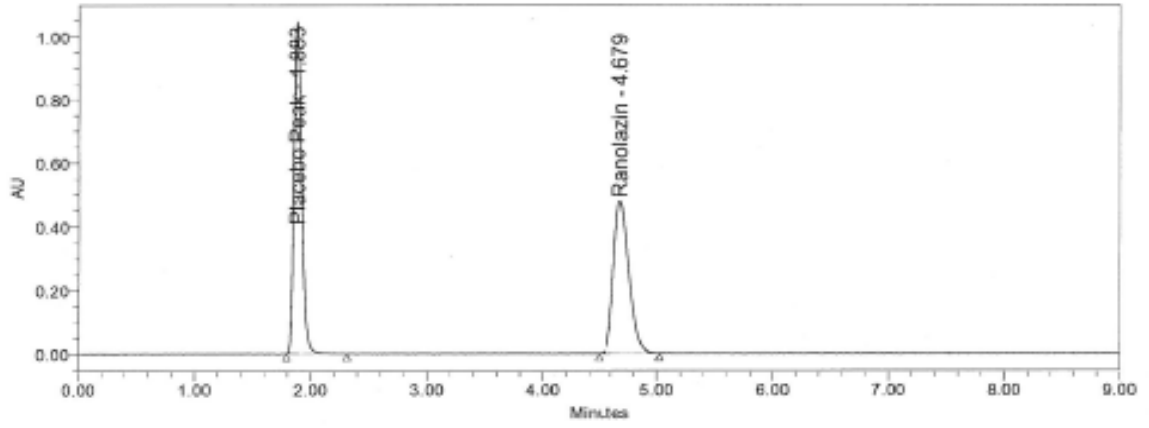


Şekil 4-2: Seyreltme çözeltisine ait kromatogram



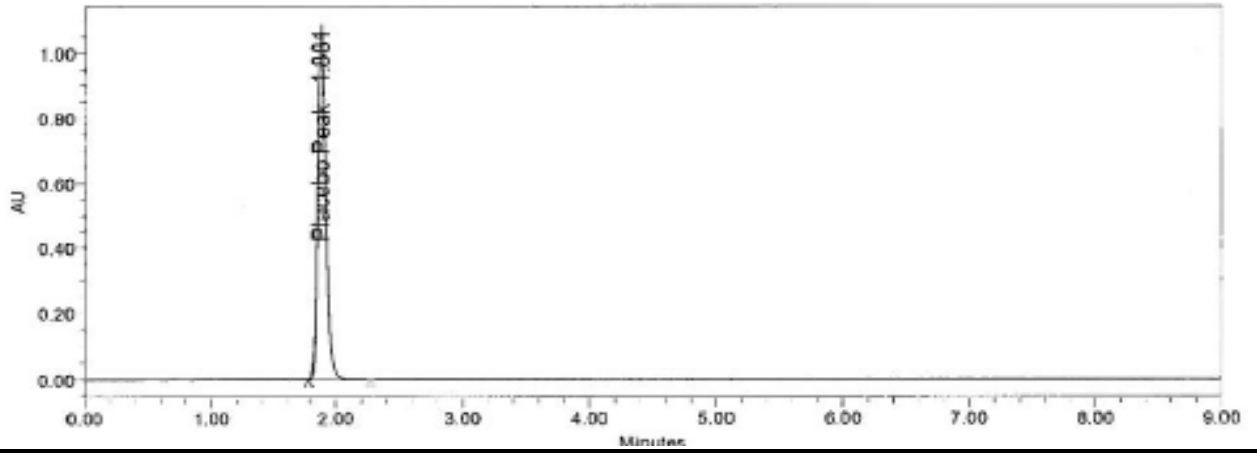
Purity Angle: 0,733 < Purity Threshold: 1,119

Şekil 4-3: Standart çözeltiye ait kromatogram

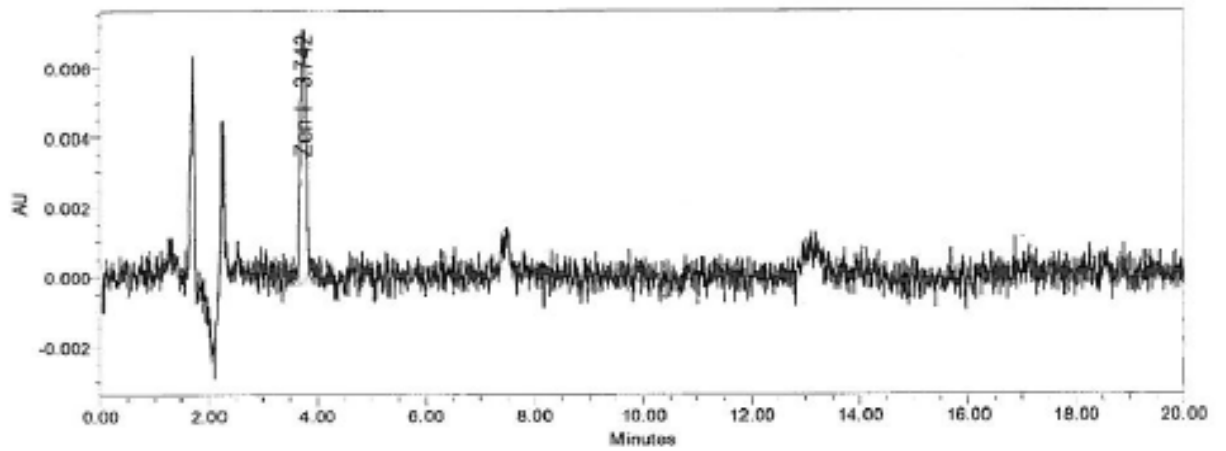


Purity Angle: 0,711 < Purity Threshold: 1,118

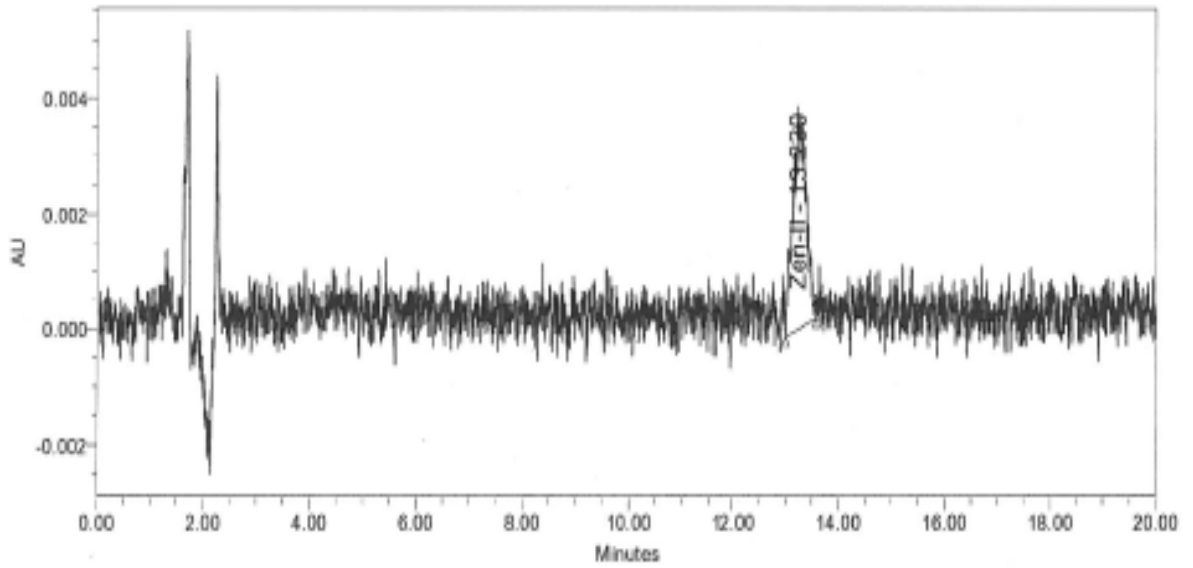
Şekil 4-4: Numune çözeltisine ait kromatogram



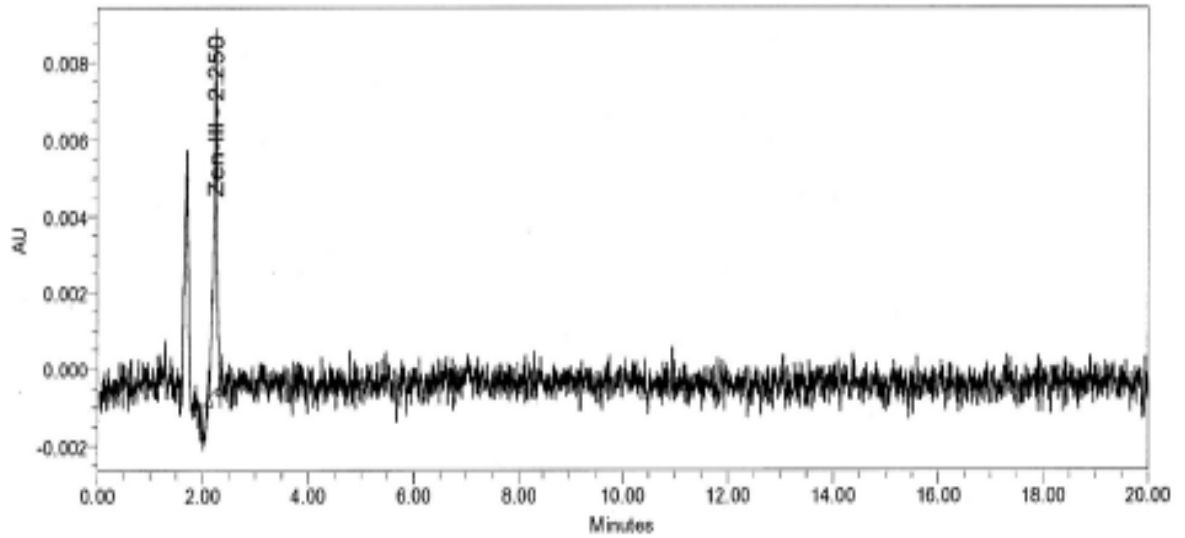
Şekil 4-5: Plasebo çözeltisine ait kromatogram



Şekil 4-6: Stok Zen-I impürite çözeltisine ait kromatogram



Şekil 4-7: Stok Zen-II impürite çözeltisine ait kromatogram



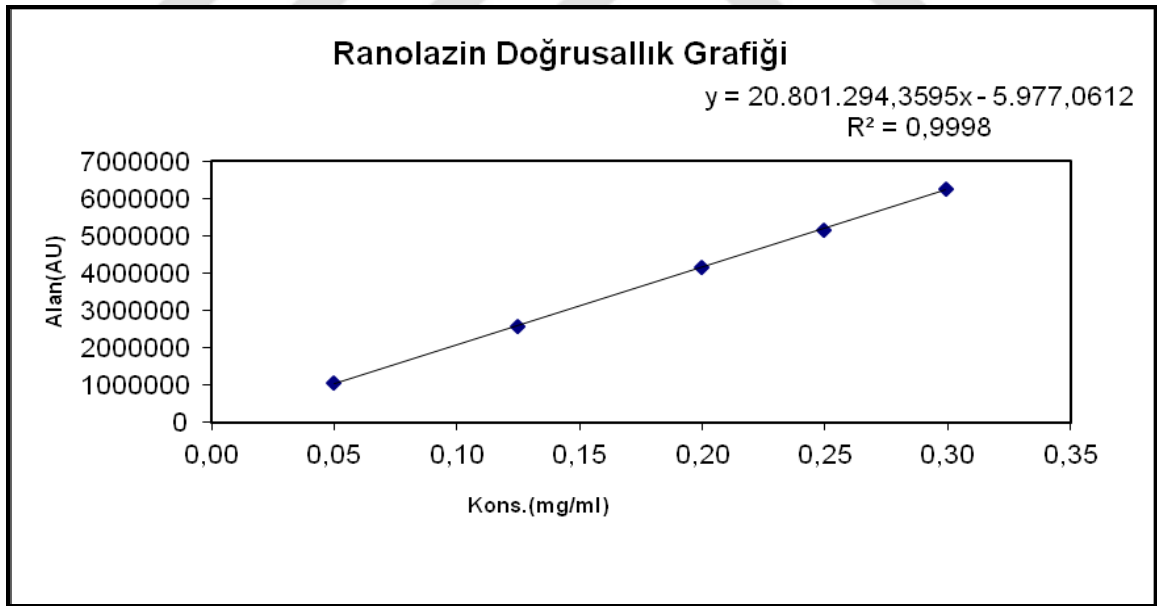
Şekil 4-8: Stok Zen-III impürite çözeltisine ait kromatogram

4.2.1.2. Doğrusallık

Ürün analizi için belirlenen limit konsantrasyonun % 20, % 50, % 80, % 100, % 120' si olacak şekilde standart çözeltiler hazırlandı ve ayrı ayrı her bir konsantrasyon üçer kez enjekte edildi. Yöntem 3.2.2'de belirtildiği gibi impüriteler için respons ve düzeltme faktörleri hesaplandı.

Tablo 4-2: Ranolazinin doğrusallık çalışmasından elde edilen bulgular

Teorik Konsantrasyon	Konsantrasyon (mg/ml)	Pik Alanları	Ortalama Alan	SD	% RSD
% 20,0	0,04987	1057232 1059828 1057017	1058026	1564,56	0,2
% 50,0	0,12467	2556759 2558340 2553566	2556222	2431,94	0,1
% 80,0	0,19947	4145076 4150101 4145147	4146775	2880,91	0,1
% 100,0	0,24933	5150847 5138884 5155818	5148516	8704,26	0,2
% 120,0	0,29929	6315818 6199440 6236478	6250579	59456,55	1,0



Şekil 4-9: Ranolazinin doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğri grafiği

4.2.1.3. Kesinlik

4.2.1.3.1. Tekrar Elde Edilebilirlik (Metot Kesinliği)

Miktar tayini analizi için analitik metodun tekrarlanabilirliği ayrı ayrı hazırlanmış 6 adet numune çözeltisine ait enjeksiyon verileri kullanılarak test edildi. Sisteme her bir numuneden 2'ser enjeksiyon yapıldı.

Tablo 4-3:Ranolazinin tekrar elde edilebilirlik çalışması bulguları

Numune	Pik Alanı	% Sonuç
Numune-1	4913765	96,7
Numune-2	4953282	97,4
Numune-3	4958780	97,5
Numune-4	5013949	98,6
Numune-5	4955212	97,5
Numune-6	4979831	97,9
% Ortalama:		97,6
SD:		0,65
% RSD:		0,7

4.2.1.3.2. Tekrarlanabilirlik (Sistem Kesinliği)

Sistem hassasiyetinin ölçülebilmesi için hazırlanan standart çözelti art arda 6 kez enjekte edildi. Enjeksiyon sonucunda elde edilen alanlar arasındaki % RSD sonucu değerlendirildi (en fazla % 2,0 olmalıdır).

Tablo 4-4:Ranolazinin tekrarlanabilirlik çalışması bulguları

Enjeksiyon Sayısı	Pik Alanı
1	5123875
2	5096835
3	5109472
4	5092544
5	5094318
6	5109169
% Ortalama:	5104369
SD:	12059,7
% RSD:	0,2

4.2.1.3.3. Laboratuvar İçi Kesinlik

Laboratuvarda gün içindeki rasgele değişimlerin analitik metodun kesinliği üzerine etkisini görmek amacıyla aynı analizi, farklı cihazda ve farklı analist ile gerçekleştirmek suretiyle test edildi. Metot kesinliğinde tanımlanan numuneler farklı

analist tarafından hazırlandı. Farklı HPLC sistemine enjekte edildi. Her bir numune için miktar tayini hesaplanır. On iki (12) numunenin sonuçları arasındaki % RSD değerlendirildi.

Tablo 4-5: Ranolazinin laboratuvar içi kesinlik bulguları

Numune	1. Analist Ort. % Sonuç (HPLC Alet A)	2. Analist Ort. % Sonuç (HPLC Alet B)
1	96,7	96,8
2	97,4	95,6
3	97,5	96,9
4	98,6	95,8
5	97,5	95,1
6	97,9	96,6
Ortalama:	97,6	96,1
SD:	0,65	0,74
% RSD:	0,7	0,8
% RSD (n=12):	1,0	

4.2.1.4. Doğruluk

Etkin madde konsantrasyonu % 80, % 100 ve % 120 olacak şekilde plasebo çözeltilerine etkin madde eklendi. Üçer (3'er) adet numune hazırlandı. Her bir numuneden 3'şer enjeksiyon yapıldı. Hazırlanan % 100'lük konsantrasyondaki standart çözeltiliye göre her bir numune için % geri kazanım değeri hesaplandı.

Tablo 4-6: Ranolazinin doğruluk çalışması bulguları

Konsantrasyon (%)	Konsantrasyon (mg/ml)	Ortalama Pik Alanı	Geri Kazanım Oranı (%)	Ortalama (%)
80	0,20	4114302	100,5	100,5
		4097089	100,1	
		4128678	100,8	
100	0,25	5115194	99,9	100,0
		5113877	99,9	
		5128676	100,2	
120	0,30	6155020	100,2	99,6
		6135978	99,9	
		6070711	98,8	
			Ortalama:	100
			SD:	0,40
			% RSD:	1,4

4.2.1.5. Sağlamlık

Bir analitik metodun sağlamlığı, metod parametrelerinin bilinerek yapılan küçük değişikliklerden etkilenmediğinin ve metodun normal kullanıldığı sürede güvenilirliğinin ölçüsüdür.

Yöntem 3.2.1.5'te belirtildiği gibi sistemin akış hızında, kolon sıcaklığında değişiklikler yapılmıştır. Ayrıca süzme işleminde farklı filterelerin etkisi değerlendirilmiştir. Bu test için standart ve numune çözeltileri aşağıdaki parametrelerde değişiklik yapılarak enjekte edildi.

Akış hızında değişim (0,8 ml/dk. – 1,2 ml/dk.)

Akış hızındaki $\pm 0,2$ ml/dk'lık değişim analiz sonuçlarını olumsuz yönde etkilemediği saptanmıştır (Tablo 4-7).

Tablo 4-7: Ranolazinin sistem sağlamlığı bulguları -akış hızının etkisi-

0,8 ml/dk		1,0 ml/dk		1,2 ml/dk	
Alıkonma Zamanı	% Uyum	Alıkonma Zamanı	% Sonuç	Alıkonma Zamanı	% Uyum
5,159 dk	99,0	4,204 dk	95,6	3,464 dk	99,3

Kolon Sıcaklığı Değişikliği (± 2 °C)

Kolon sıcaklığındaki ± 2 °C'lik değişim analiz sonuçlarını olumsuz yönde etkilemediği saptanmıştır (Tablo 4-8).

Tablo 4-8: Ranolazinin sistem sağlamlığı bulguları –kolon sıcaklığının etkisi-

28 °C		30 °C		32 °C	
Alıkonma Zamanı	% Uyum	Alıkonma Zamanı	% Sonuç	Alıkonma Zamanı	% Uyum
4,164 dk	99,0	4,204 dk	95,6	4,151 dk	99,3

Filtre Etkisi (Naylon/PET/RC)

Farklı filtrelerin kullanılmasının analiz sonuçlarını olumsuz etkilemediği gözlemlenmiştir (Tablo 4-9).

Tablo 4-9: Ranolazinin sistem sağlamlığı bulguları -filtre etkisi-

Standart Çözeltisi / Filtre Tipi	% Uyum
Standart Çözeltisi – PET Filtre	99,6
Standart Çözeltisi – NY	100,9
Standart Çözeltisi – RC	100,5
Numune Çözeltisi / Filtre Tipi	% Uyum
Numune Çözeltisi – PET Filtre	99,0
Numune Çözeltisi – NY	99,4
Numune Çözeltisi – RC	99,0

4.2.1.6. Stabilité (Çözelti Stabilitesi)

Standart ve numune çözeltileri HPLC trayinde bekletilip belirli zaman aralıklarında test edilerek, taze hazırlanan standart çözeltiliye karşı hesaplandı (Tablo 4-10).

Tablo 4-10: Ranolazinin çözelti stabilitesi analiz bulguları

Standart Çözeltisi		Numune Çözeltisi	
Süre (saat)	Standart Uyumu (%)	Süre (saat)	Numune Uyumu (%)
3	101,1	3	101,9
10	100,9	10	101,2
14	100,8	14	101,1
16	100,4	16	101,4
20	100,4	20	100,9
24	99,3	24	100,8
30	101,2	30	101,3
32	100,7	32	101,6
39	101,5	39	101,6

4.2.2. İlgili Maddeler Tayini Metot Validasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

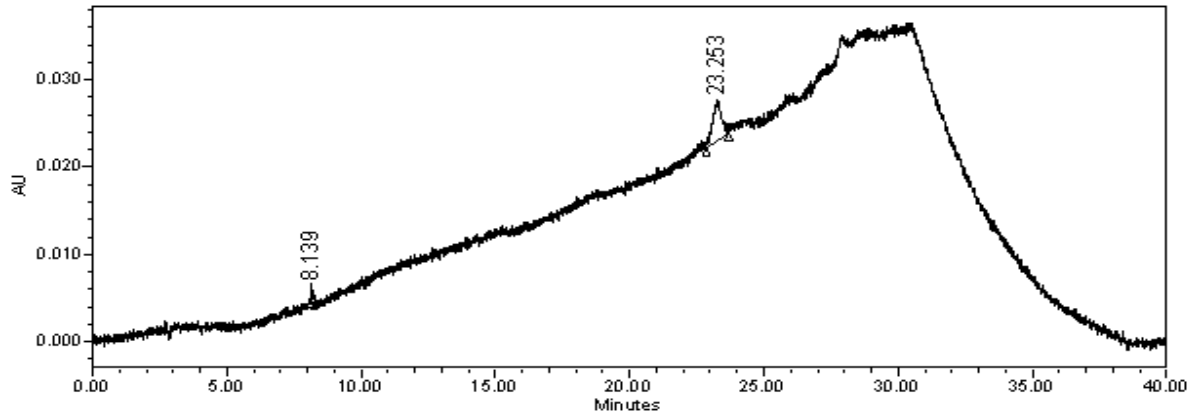
İlgili maddeler miktar tayini metod validasyon çalışmaları Bölüm 3.2’de anlatıldığı gibi yapılmıştır. İlgili maddeler miktar tayini metoduna ait kromatografik koşullar Tablo 4-11’de verilmektedir

Tablo 4-11: İlgili maddeler miktar tayini kromatografik koşulları

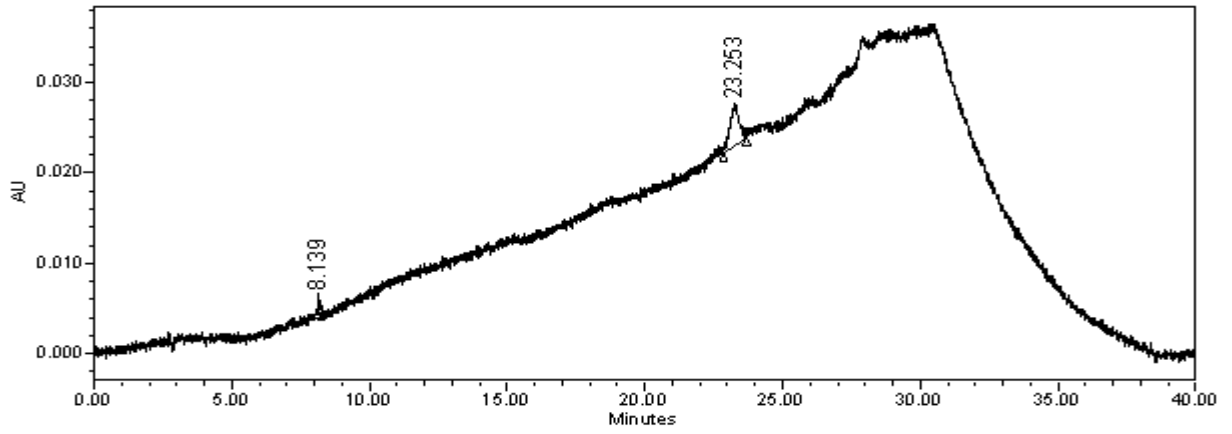
Kromatografik Koşullar	
Kolon:	Waters XTerra RP18, 250 x 4.6 mm, 5 μ
Akış Hızı:	1,0 ml/dakika
Enjeksiyon Hacmi:	20 μ l
Dalga Boyu:	(UV) 210 nm
Kolon Sıcaklığı:	30°C
Tray Sıcaklığı:	25°C
Enjeksiyon Süresi:	40 dakika

4.2.2.1. Seçicilik

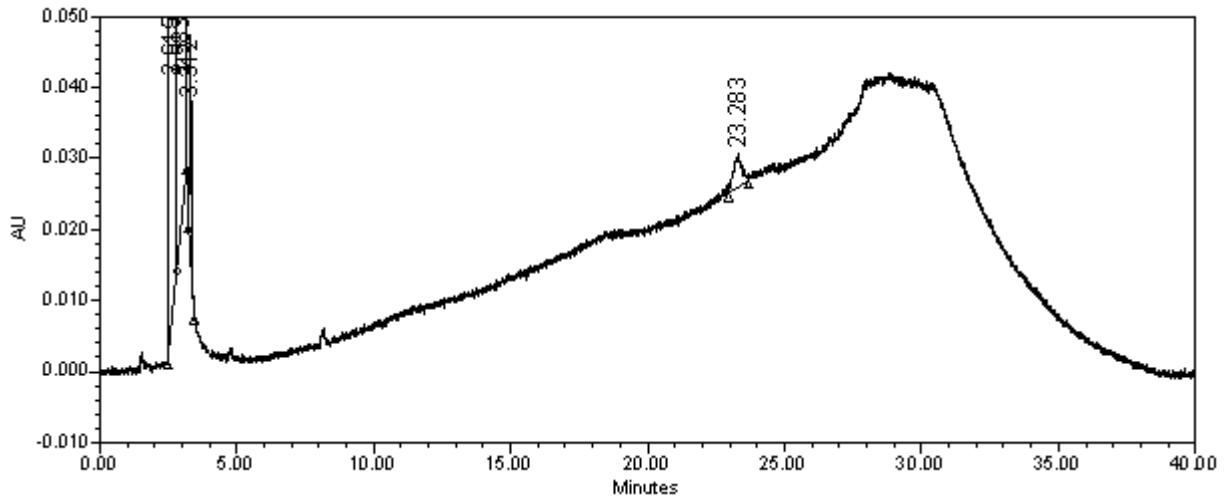
Bu testin uygulanması için sisteme hareketli faz, çözücü, plasebo çözeltisi, standart çözeltisi, numune çözeltisi, limit konsantrasyonda ranolazin için impürite Zen-I, impürite Zen-II, impürite Zen-III çözeltileri, impürite karışım standart çözeltisi ve limit konsantrasyonda impürite ilave edilmiş numune çözeltilerinden ikişer enjeksiyon yapıldı. Elde edilen kromatogramlarda etkin madde, çözücü, hareketli faz, plasebo ve impürite alıkonma zamanında pik ve/veya pik girişimi olup olmadığı değerlendirildi. Her hangi bir girişim olmadığı gözlemlenmiştir. Örnek kromatogramlar Şekil 4.10 – Şekil 4.20’de verilmektedir.



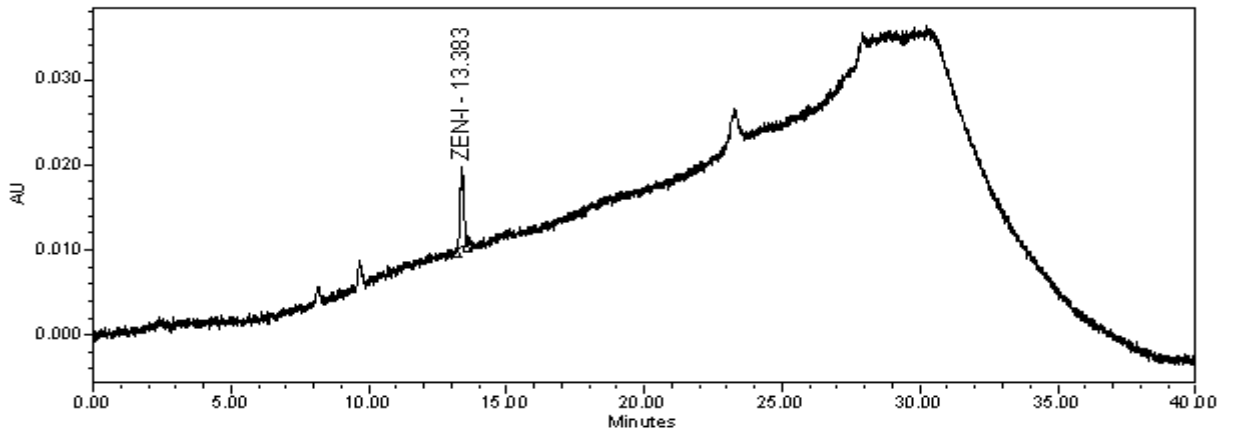
Şekil 4-10: Seçicilik çalışmasından elde edilen Mobil Faz A'ya ait kromotogram



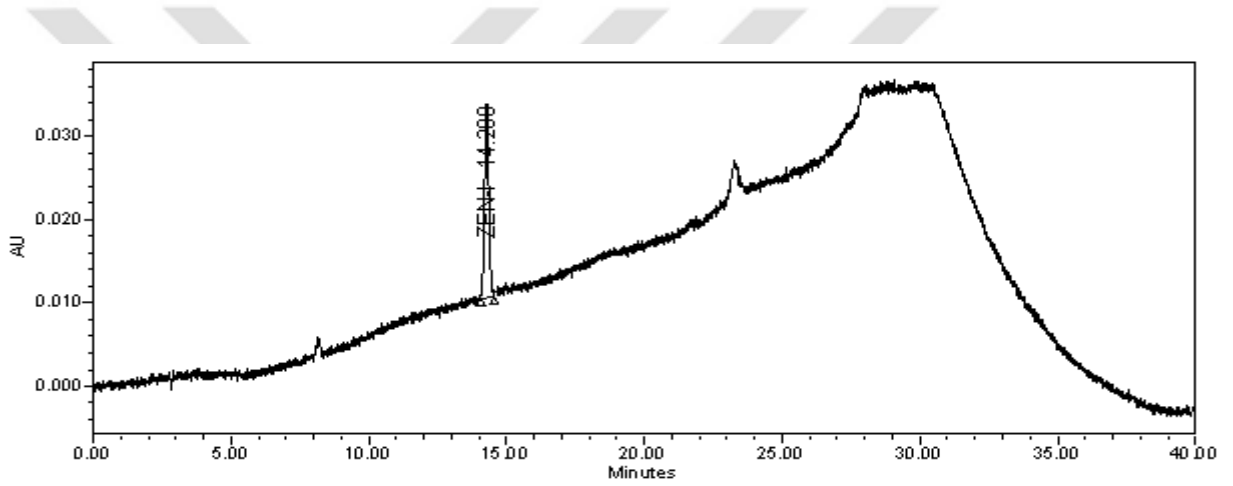
Şekil 4-11: Seçicilik çalışmasından elde edilen Mobil Faz B'ya ait kromotogram



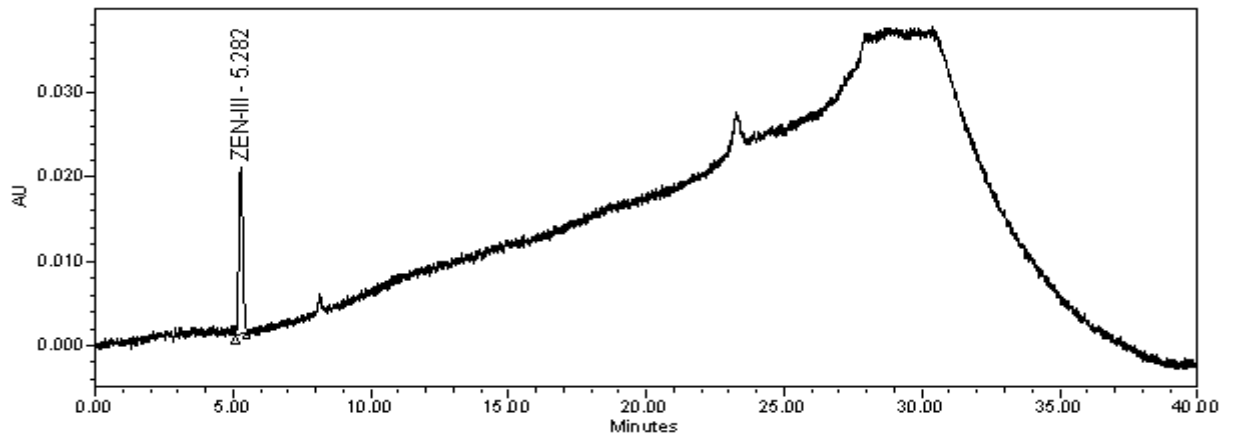
Şekil 4-12: Seçicilik çalışmasından elde edilen plaseboya ait kromotogram



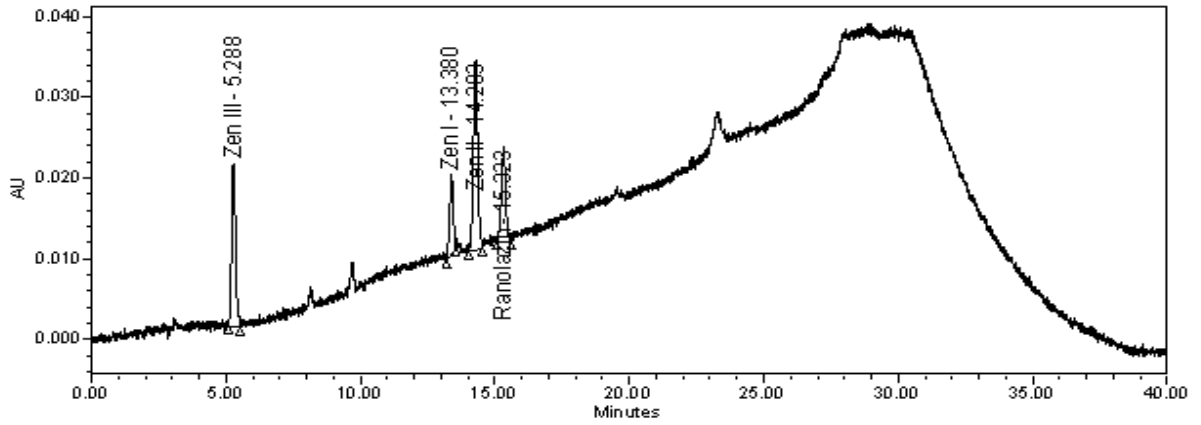
Şekil 4-13: Seçicilik çalışmasından elde edilen limit konsantrasyonda Zen-I'e ait kromotogram



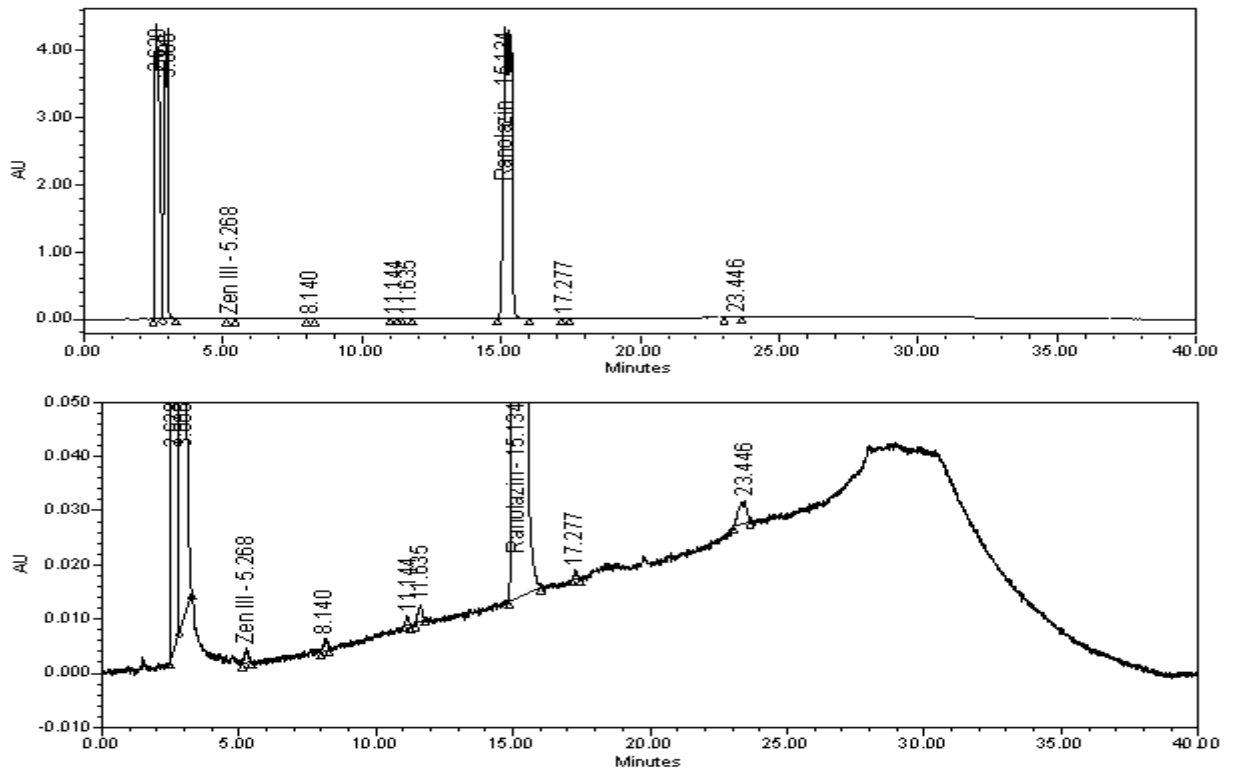
Şekil 4-14: Seçicilik çalışmasından elde edilen limit konsantrasyonda Zen-II'e ait kromotogram



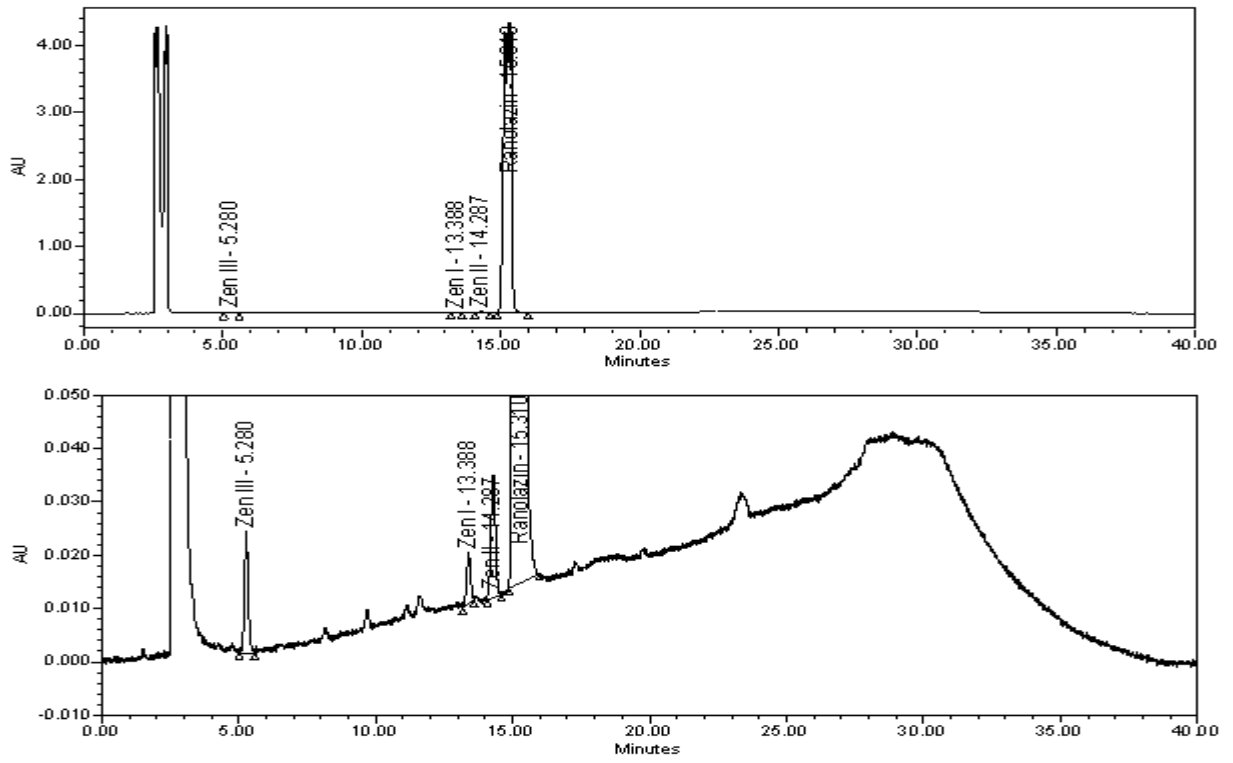
Şekil 4-15: Seçicilik çalışmasından elde edilen limit konsantrasyonda Zen-III'e ait kromotogram



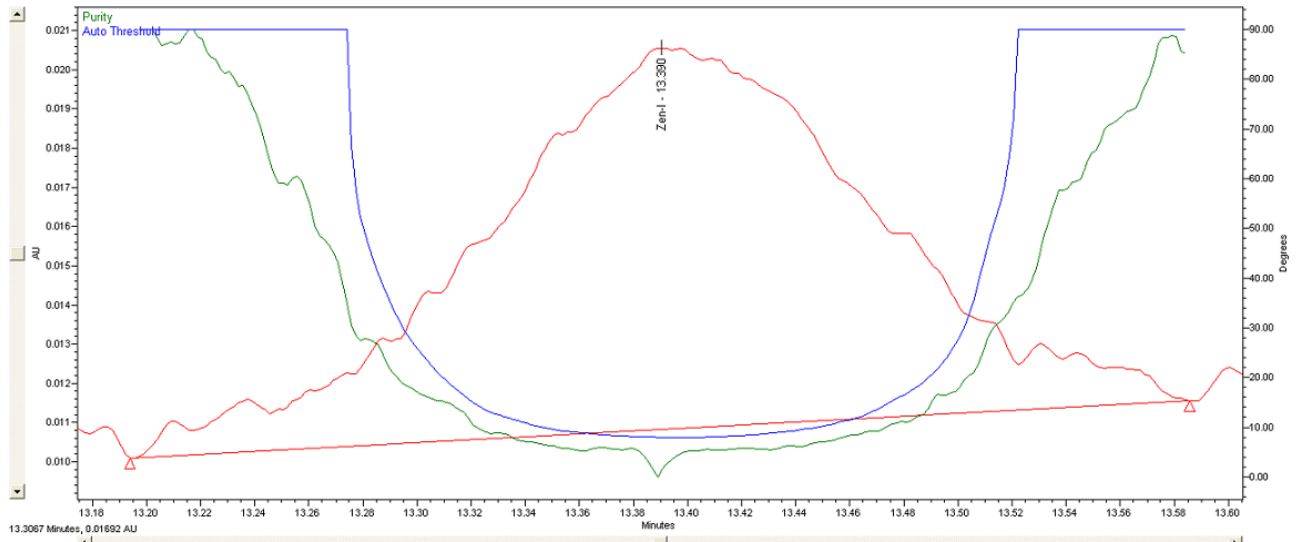
Şekil 4-16: Seçicilik çalışmasından elde edilen impürte karışım çözeltisine ait kromotogram



Şekil 4-17: Seçicilik çalışmasından elde edilen numune çözeltisine ait kromotogram



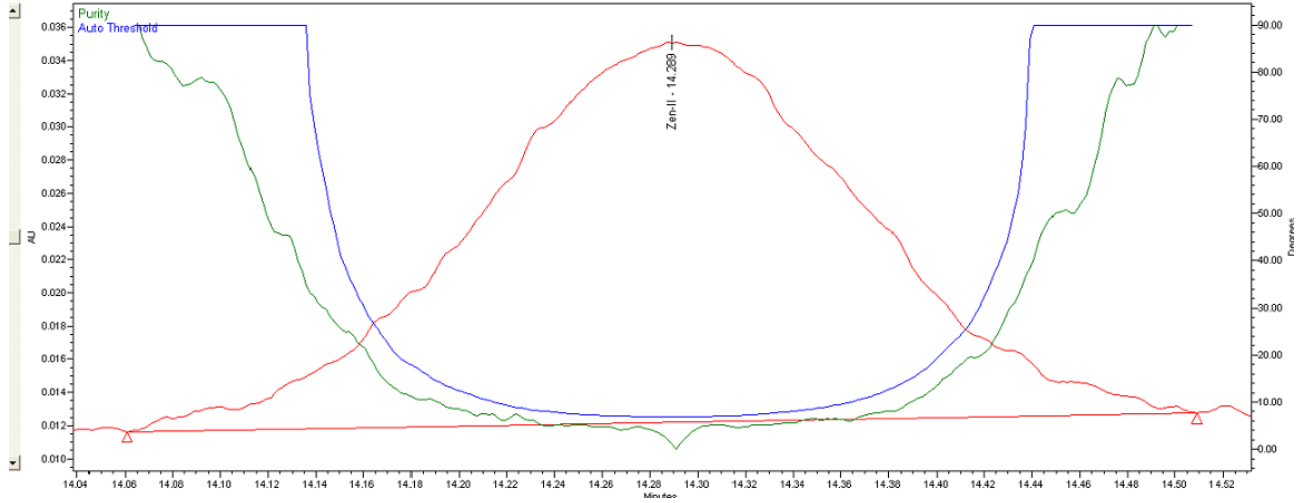
Şekil 4-18: Seçicilik çalışmasından elde edilen ilave numune çözeltisine ait kromotogram



Şekil 4-19: Seçicilik çalışmasından elde edilen Zen-I'e ait pik saflığı kromotogramı

Purity Angle: 9,392; Purity Thresold: 11,925

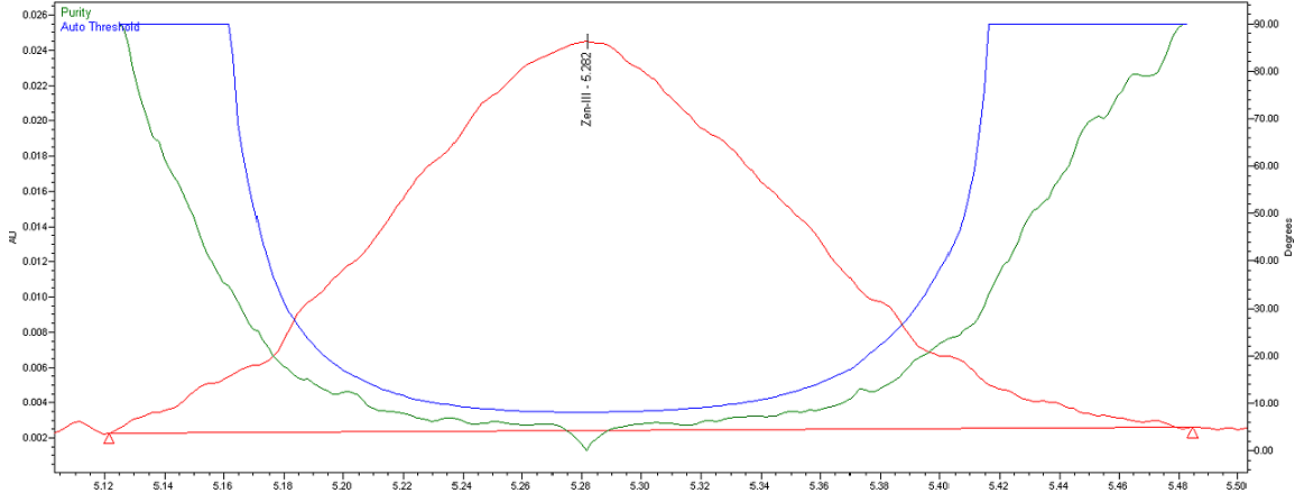
Zen-II



Şekil 4-20: Seçicilik çalışmasından elde edilen Zen-II'e ait pik saflığı kromotogramı

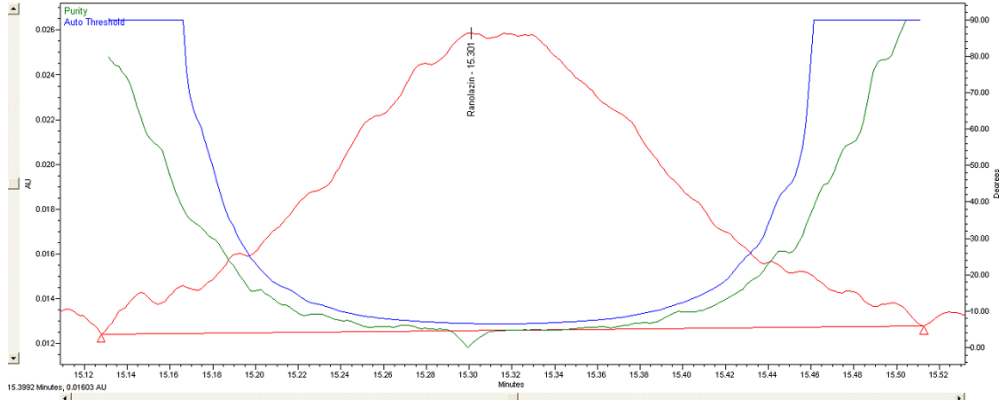
Purity Angle: 8,121; Purity Thresold: 10,070

Zen-III



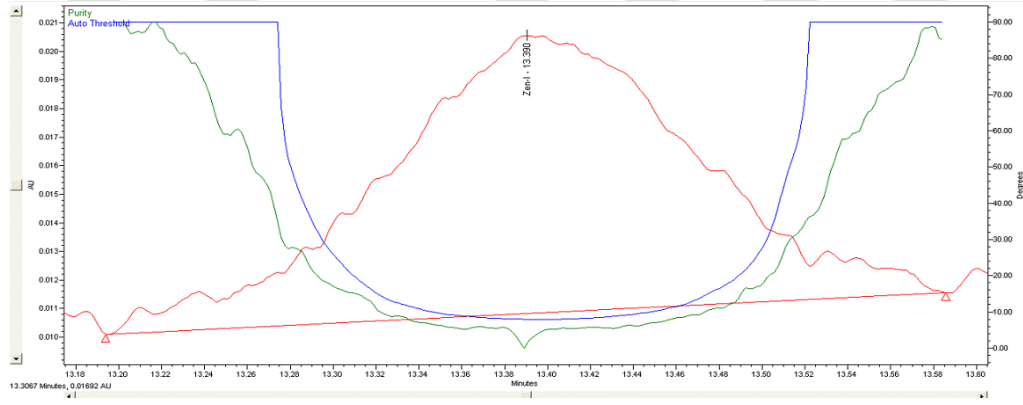
Şekil 4-21: Seçicilik çalışmasından elde edilen Zen-III'e ait pik saflığı kromotogramı

Purity Angle: 8,700; Purity Thresold: 11,571



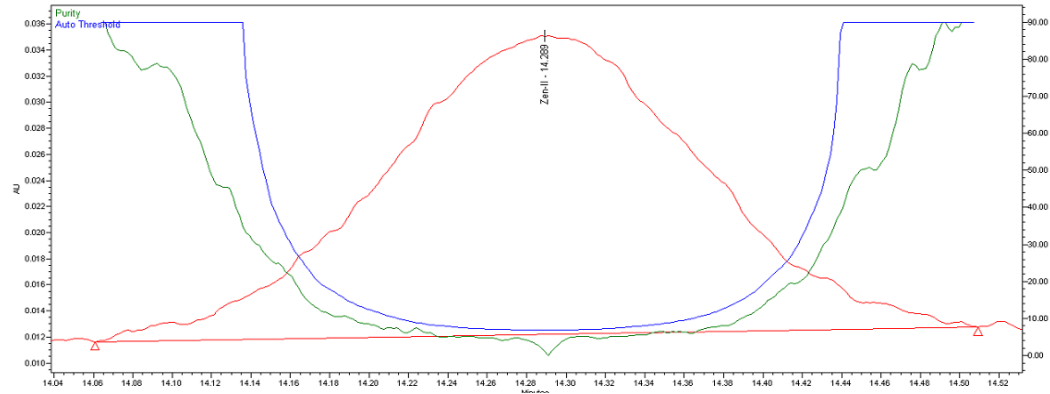
Şekil 4-22: Seçicilik çalışmasından elde edilen ranolazin'e ait pik saflığı kromotogramı

Purity Angle: 7,890; Purity Threshold: 9,241



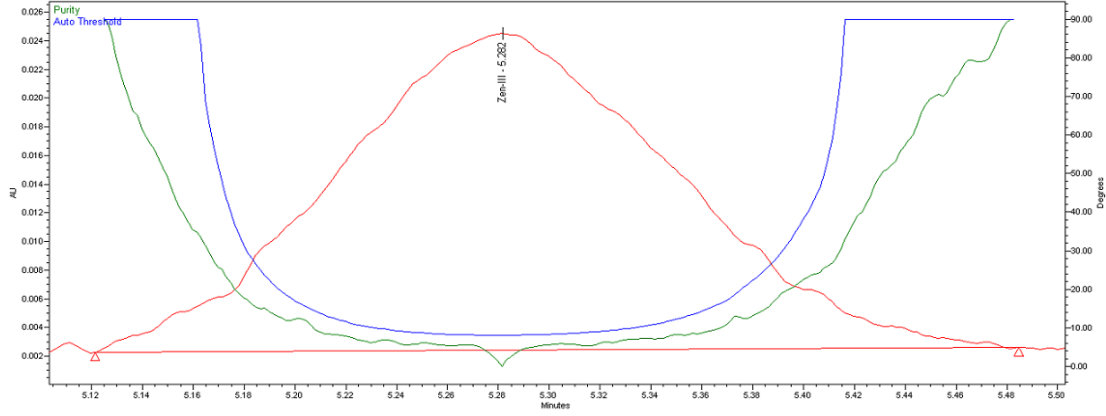
Şekil 4-23: Seçicilik çalışmasından elde edilen ilaveli numune Zen-I'e ait pik saflığı kromotogramı

Purity Angle: 5,871; Purity Threshold: 6,820



Şekil 4-24: Seçicilik çalışmasından elde edilen ilaveli numune Zen-II'e ait pik saflığı kromotogramı

Purity Angle: 5,980; Purity Threshold: 6,927



Şekil 4-25: Seçicilik çalışmasından elde edilen ilaveli numune Zen-III'e ait pik saflığı kromotogramı

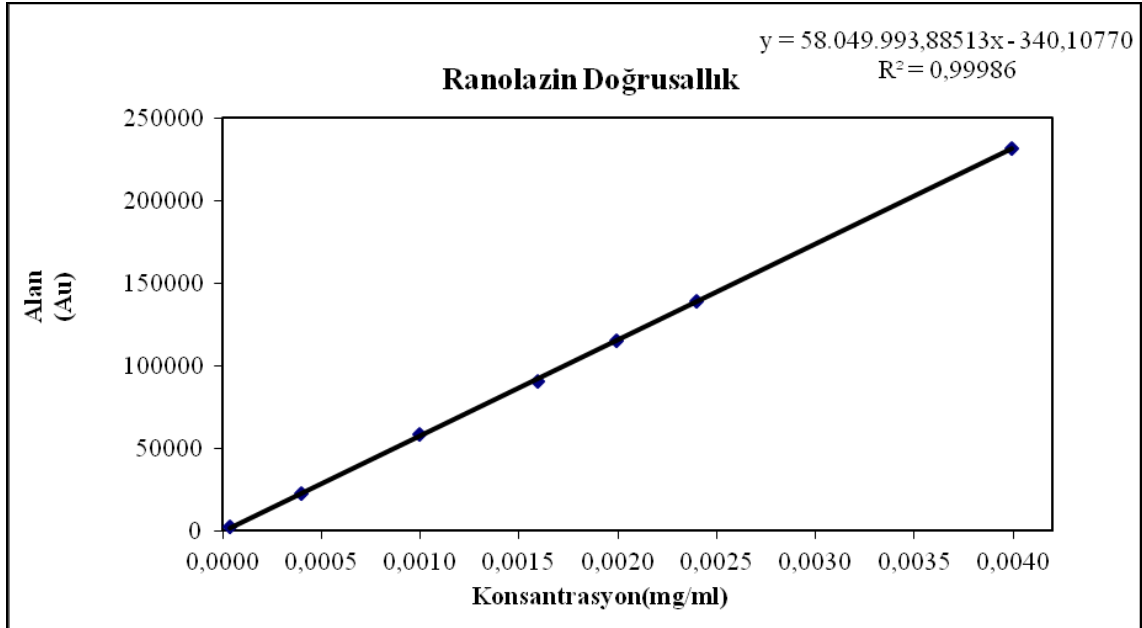
Purity Angle: 7,275; Purity Thresold: 8,778

4.2.2.2. Doğrusallık

Yöntem 3.2.2.2'de belirtildiği gibi limit konsantrasyonun (LOQ), % 20, % 50, % 80, % 100, % 120, % 200'ü olacak şekilde standart çözeltiler hazırlandı ve ayrı ayrı her bir konsantrasyon üçer kez enjekte edildi. İmpüriteler için respons ve düzeltme faktörleri hesaplandı (Tablo 4-12).

Tablo 4-12: İlgili maddeler metot validasyonu ranolazine ait doğrusallık bulguları

Teorik Konsantrasyon (%)	Konsantrasyon (mg/ml)	Pik Alanları	Ortalama Alan	SD	% RSD
LOQ (%2)	0,00003992	2604 2335 2245	2395	186,79	7,80
20,0	0,00039920	23196 22797 22497	22830	350,67	1,54
50,0	0,00099800	59048 58703 58209	58653	421,70	0,72
80,0	0,00159680	90616 90652 90579	90616	36,50	0,04
100,0	0,00199599	114612 115006 115011	114876	228,93	0,20
120,0	0,00239519	138607 139161 139560	139109	478,60	0,34
200,0	0,00399199	231485 232373 231847	231902	446,52	0,19

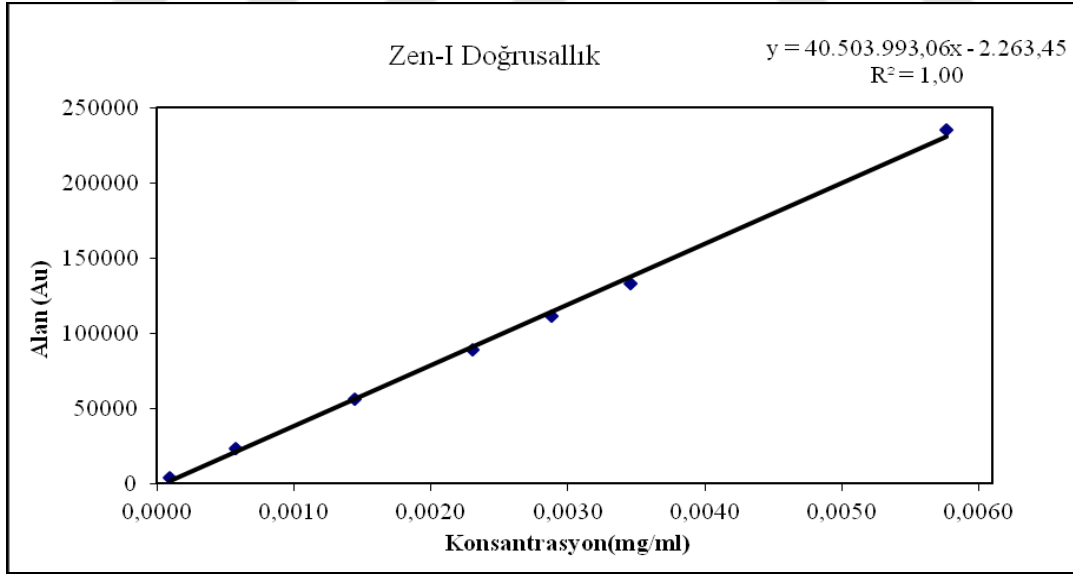


Şekil 4-26: İlgili maddeler metot validasyonu - ranolazine ait doğrusallık grafiği

Y-kayım : 340,1 < 22975; R^2 : 1,000

Tablo 4-13: İlgili maddeler metot validasyonu Zen-I' e ait doğrusallık bulguları

Teorik Konsantrasyon (%)	Konsantrasyon (mg/ml)	Pik Alanları	Ortalama Alan	SD	% RSD
LOQ (%3,2)	0,00009219	3607 3716 3555	3626	82,16	2,27
20,0	0,00057619	23308 22808 57050	23076	251,94	1,09
50,0	0,00144048	56432 56198 58209	56560	440,19	0,78
80,0	0,00230476	89084 89141 88975	89067	84,35	0,09
100,0	0,00288095	111849 111969 111394	111737	303,33	0,27
120,0	0,00345714	133290 133664 133417	133457	190,18	0,14
200,0	0,00576191	235241 235967 235294	235501	404,73	0,17



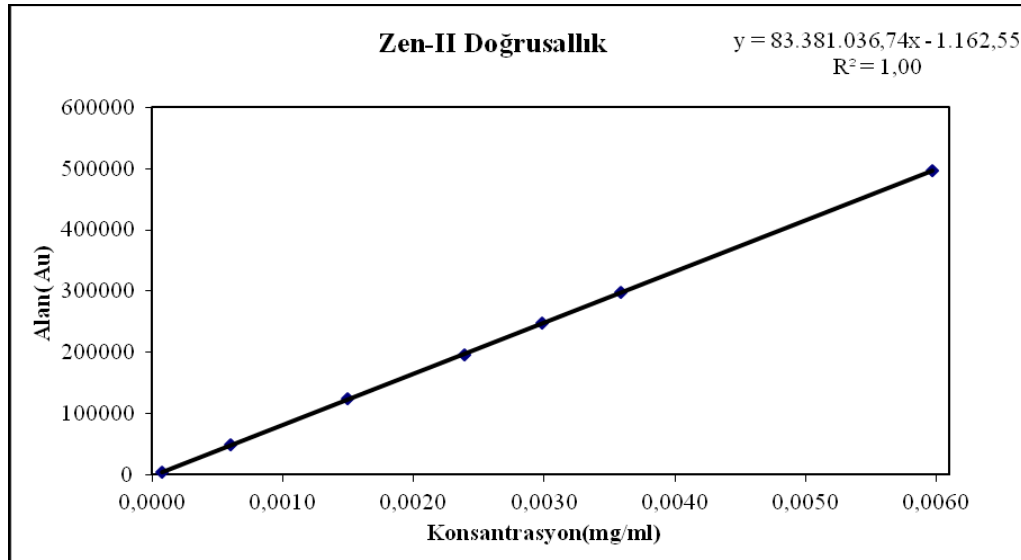
Şekil 4-27: İlgili maddeler metot validasyonu – Zen-I'e ait doğrusallık grafiği

Y-kayım: 2263,5 < 22347; RRF: 0,70

 R^2 : 1,000; CF: 1,43

Tablo 4-14: İlgili maddeler metot validasyonu Zen II'ye ait doğrusallık bulguları

Teorik Konsantrasyon (%)	Konsantrasyon (mg/ml)	Pik Alanları	Ortalama Alan	SD	% RSD
LOQ (% 2,4)	0,00007166	4603 4991 4645	4746	212,93	4,49
20,0	0,00059714	49397 48905 49726	49343	413,19	0,84
50,0	0,00149284	124755 124401 124519	124558	180,25	0,14
80,0	0,00238854	195499 195198 195115	195271	202,05	0,10
100,0	0,00298568	247736 248018 247226	247660	401,43	0,16
120,0	0,00358281	297787 297686 298641	298038	524,65	0,18
200,0	0,00597135	496442 498322 496922	497229	976,80	0,20



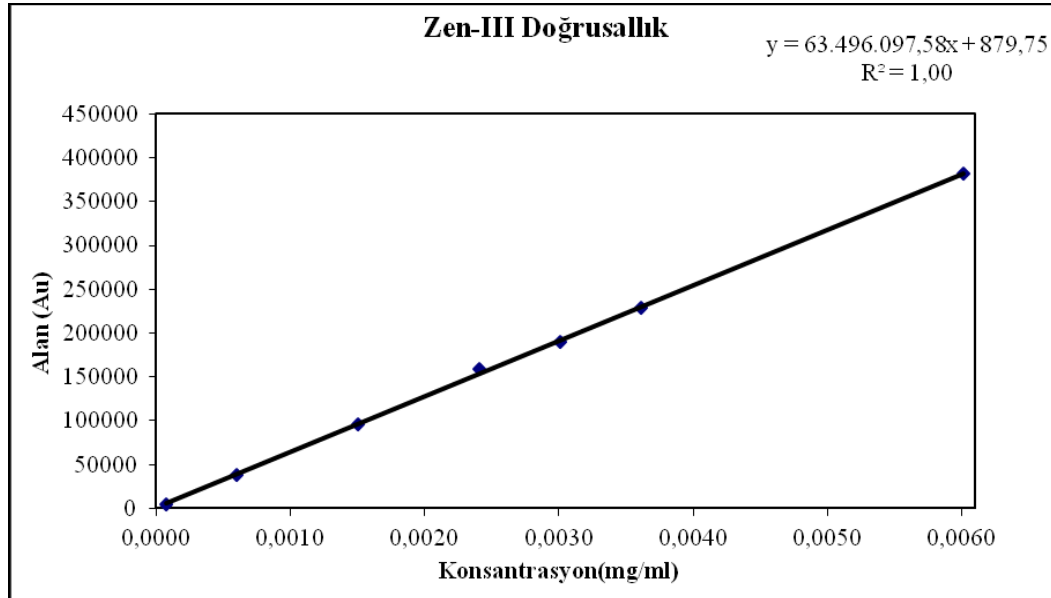
Şekil 4-28: İlgili maddeler metot validasyonu – Zen-II'ye ait doğrusallık grafiği

Y-kayım : 1162,6 < 49532;RRF: 1,44

 R^2 : 1,000;CF: 0,70

Tablo 4-15: İlgili maddeler metot validasyonu Zen III'ye ait doğrusallık bulguları

Teorik Konsantrasyon (%)	Konsantrasyon (mg/ml)	Pik Alanları	Ortalama Alan	SD	% RSD
LOQ (% 2,4)	0,00007215	4657 4615 4451	4574	108,85	2,38
20,0	0,000560126	38161 38060 37975	38065	93,11	0,24
50,0	0,00150314	95424 95704 95890	95673	234,57	0,25
80,0	0,00240502	159488 159573 159555	159539	44,79	0,03
100,0	0,00300628	190096 190388 190422	190302	179,21	0,09
120,0	0,00360753	228324 228240 228912	2284492	366,15	0,16
200,0	0,00601255	381902 382358 382189	382150	230,53	0,06



Şekil 4-29: İlgili maddeler metot validasyonu – Zen-III'e ait doğrusallık grafiği

Y-kayım : 879,8 < 38060;RRF: 1,09
R²: 1,000;CF: 0,91

Kalitatif Dedeksiyon Limiti (Limit of Detection / LOD):

LOD konsantrasyonu, doğrusallık çalışmasından elde edilir (Tablo 4-16). Sinyal / gürültü oranının hesaplanması ile bulunur (sinyal/gürültü oranı en az 3,0 olmalıdır).

Tablo 4-16: Ranolazin ve tanımlı impüritelerine ait LOD bulguları

	Sinyal \ Gürültü	Konsantrasyon (mg/ml)	LOD (%)
Ranolazin	3,4	0,000012	% 0,001
Zen-I	8,1	0,000029	% 0,002
Zen-II	9,6	0,000022	% 0,001
Zen-III	9,8	0,000022	% 0,001

İmpürite Zen-I, Zen-II, Zen-III ve Ranolazin için bulunan LOD değerleri limit içerisindedir.

Kantitatif Tayin Limiti (Limit of Quantitation / LOQ):

Doğrusallık çalışmasından elde edilir, sinyal / gürültü oranının hesaplanması ile bulunur. LOQ konsantrasyonunda standart çözelti hazırlandı ve altı kez enjekte edildi.

Sinyal/gürültü oranı en az 10,0 ve 6 enjeksiyonun % RSD değeri 10,0'dan küçük olmalıdır (Tablo 4-17 ve Tablo 4-18).

Tablo 4-17: Ranolazin ve tanımlı impüritelerine ait LOQ bulguları –sinyal/gürültü oranları

	Sinyal \ Gürültü	Konsantrasyon (mg/ml)	LOD (%)
Ranolazin	13,2	0,00004	% 0,002
Zen-I	23,6	0,000096	% 0,005
Zen-II	28,8	0,000072	% 0,004
Zen-III	28,1	0,000072	% 0,004

Tablo 4-18: Ranolazin ve tanımlı impüritelerine ait LOQ bulguları – pik alanları -

Enjeksiyon Numarası	Pik Alanı Zen-I	Pik Alanı Zen-II	Pik Alanı Zen-III	Pik Alanı Ranolazin
1	3607	4603	4657	2604
2	3716	4991	4615	2335
3	3555	4645	4451	2245
4	3429	4662	4663	2380
5	3697	4778	4680	2252
6	3636	4840	4648	2324
Ortalama Alan	3607	4753	4619	2357
SD	105,1	146,5	85,1	131,7
% RSD	2,9	3,1	1,8	5,6

4.2.2.3. Kesinlik

4.2.2.3.1. Tekrar Elde Edilebilirlik (Metot Kesinliği)

İmpürite tayini için analitik metodun tekrarlanabilirliği ayrı ayrı hazırlanmış 6 adet numuneye ait enjeksiyon verileri kullanılarak test edildi. Numune, doğruluk parametresinde hazırlanan % 100 ilaveli numune (Numune+impürite) çözeltisi gibi hazırlandı. Her bir numuneden bir enjeksiyon yapıldı.

Tablo 4-19: Ranolazinin tanımlı impüritelerinin tekrar elde edilebilirlik çalışması bulguları

Numune No	% Geri Kazanım Zen-I	% Geri Kazanım Zen-II	% Geri Kazanım Zen-III
Numune-1	96,1	101,4	101,8
Numune-2	96,5	102,7	102,9
Numune-3	94,2	98,6	98,7
Numune-4	94,7	99,5	99,9
Numune-5	100,4	104,6	106,0
Numune-6	99,7	104,3	104,1
% Ortalama	96,9	101,9	102,2
SD	2,6	2,5	2,7
% RSD	2,7	2,4	2,6

4.2.3.2.2. Tekrarlanabilirlik (Sistem Kesinliği)

Sistem hassasiyetinin ölçülebilmesi için hazırlanan standart çözelti art arda 6 kez enjekte edildi (Tablo 4-20). Enjeksiyon sonucunda elde edilen alanlar arasındaki % RSD sonucu değerlendirildi (en fazla % 5,0 olmalıdır).

Tablo 4-20: Ranolazinin tanımlı impüritelerinin tekrarlanabilirlik çalışması bulguları

Enjeksiyon Sayısı	Pik Alanı
1	115881
2	115681
3	115363
4	114367
5	115862
6	115198
% Ortalama:	115392
SD:	521,6
% RSD:	0,5

4.2.3.2.3. Laboratuvar İçi Kesinlik

Laboratuvarda gün içindeki rastgele değişimlerin analitik metodun kesinliği üzerine etkisini görmek amacıyla aynı analizi, farklı cihazda ve farklı analist ile gerçekleştirmek suretiyle test edildi. Metot kesinliğinde tanımlanan numuneler farklı analist tarafından hazırlandı. Farklı HPLC sistemine enjekte edildi. Her bir numune için miktar tayini hesaplanır. On iki (12) numunenin sonuçları arasındaki % RSD değerlendirildi.

Tablo 4-21: Ranolazinin tanımlı impüritesi Zen-I'e ait laboratuvar içi kesinlik bulguları

Zen-I		
Numune	1.Analist Ort. % Sonuç (HPLC Alet A)	2. Analist Ort. % Sonuç (HPLC Alet B)
1	96,1	94,5
2	96,5	94,8
3	94,2	94,3
4	94,7	94,6
5	100,4	94,4
6	99,7	94,3
Ortalama:	96,9	94,5
SD:	2,6	0,2
% RSD:	2,8	0,2
% RSD (n=12):	2,1	

Tablo 4-22: Ranolazinin tanımlı impüritesi Zen-II'ye ait laboratuvar içi kesinlik bulguları

Zen-II		
Numune	1.Analist Ort. % Sonuç (HPLC Alet A)	2. Analist Ort. % Sonuç (HPLC Alet B)
1	101,4	100,9
2	102,7	103,5
3	98,6	100,3
4	99,5	98,8
5	104,6	99,4
6	104,3	99,6
Ortalama:	101,9	100,4
SD:	2,5	1,7
% RSD:	2,4	1,7
% RSD (n=12):	2,1	

Tablo 4-23: Ranolazinin tanımlı impüritesi Zen-III'e ait laboratuvar içi kesinlik bulguları

Zen-III		
Numune	1.Analist Ort. % Sonuç (HPLC Alet A)	2. Analist Ort. % Sonuç (HPLC Alet B)
1	101,8	99,4
2	102,9	100,4
3	98,7	99,1
4	99,9	100,9
5	106,0	99,1
6	104,1	101,9
Ortalama:	102,2	100,1
SD:	2,7	1,0
% RSD:	2,6	1,1
% RSD (n=12):	2,2	

4.2.3.4. Doğruluk

Bilinen impüritelerin konsantrasyonu % LOQ, % 100 ve % 200 olacak şekilde her bir konsantrasyondan üçer adet numune hazırlandı. Her bir numuneden 3'şer enjeksiyon yapıldı. İmpürite ilave edilmemiş numune hazırlandı. Hazırlanan % 100'lük konsantrasyondaki standart çözeltiye göre her bir ilaveli numune için, impüritelerin % geri kazanım değeri hesaplandı (% 80,0 - % 120,0 olmalı). Bu hesaplamada, ilavesiz numuneden hesaplanan bilinen impüriteler dikkate alındı (Tablo 4-24, Tablo 4-25 ve Tablo 4-26).

Tablo 4-24: Ranolazinin tanımlı impüritesi Zen-I'e ait doğruluk bulguları

Konsantrasyon (%)	Konsantrasyon (mg/ml)	Ortalama Pik Alanı	Geri Kazanım Oranı (%)	Ortalama (%)	
LOQ	0,000096	3715	100,0	98,6	
		3688	99,3		
		3578	96,3		
	0,000096	3509	94,5	98,0	
		3699	99,6		
		3713	100,0		
	0,000096	3698	99,6	97,1	
		3449	92,9		
		3672	98,9		
	100	0,003	108920	93,8	93,3
			107740	92,8	
			108240	93,3	
0,003		108991	93,9	92,9	
		107867	92,9		
		106751	92,0		
0,003		104900	90,4	90,1	
		104102	89,7		
		104606	90,1		
200		0,006	197193	85,0	84,6
			196169	84,5	
			195848	84,4	
	0,006	210140	90,5	90,3	
		209883	90,4		
		208884	90,0		
	0,006	210689	90,8	90,5	
		210014	90,5		
		209486	90,2		

Tablo 4-25: Ranolazinin tanımlı impüritesi Zen-II'ye ait doğruluk bulguları

Konsantrasyon (%)	Konsantrasyon (mg/ml)	Ortalama Pik Alanı	Geri Kazanım Oranı (%)	Ortalama (%)
LOQ	0,000096	4989	84,6	85,6
		5089	86,3	
		5064	85,9	
	0,000096	5240	88,9	98,0
		5006	84,9	
		5059	85,8	
100	0,000096	5008	84,9	84,6
		4987	84,6	
		4975	84,4	
	0,003	248219	101,0	100,9
		247908	100,9	
		248040	100,9	
200	0,003	251057	102,2	102,2
		250655	102,0	
		251922	102,5	
	0,003	241648	98,3	98,7
		242664	98,8	
		243410	99,1	
200	0,006	454457	92,5	92,6
		454684	92,5	
		455655	92,7	
	0,006	486067	98,9	99,2
		487764	99,3	
		488010	99,3	
200	0,006	490900	99,9	100,0
		491783	100,1	
		491996	100,1	

Tablo 4-26: Ranolazinin tanımlı impüritesi Zen-III'e ait doğruluk bulguları

Konsantrasyon (%)	Konsantrasyon (mg/ml)	Ortalama Pik Alanı	Geri Kazanım Oranı (%)	Ortalama (%)
LOQ	0,000096	4607	100,9	102,6
		4706	103,0	
		4739	103,8	
		4708	103,1	
	0,000096	4765	104,3	103,6
		4721	103,4	
		4721	103,4	
	0,000096	4699	102,9	103,2
		4716	103,3	
		4716	103,3	
100	0,003	180128	94,6	96,4
		184096	96,7	
		186224	97,9	
	0,003	184777	97,1	96,6
		186720	98,1	
		179795	94,5	
		179136	94,1	
	0,003	181887	95,6	95,2
		182503	95,9	
		182503	95,9	
200	0,006	347894	91,4	91,3
		347285	91,2	
		347788	91,4	
	0,006	376854	99,0	99,1
		377003	99,0	
		378168	99,4	
		378615	99,5	
	0,006	378827	99,5	99,5
		378958	99,6	
		378958	99,6	

4.2.3.5. Sağlamlık

Bir analitik metodun sağlamlığı, metod parametrelerinin bilinerek yapılan küçük değişikliklerden etkilenmediğinin ve metodun normal kullanıldığı sürede güvenilirliğinin ölçüsüdür.

Yöntem 3.2.3.5'te belirtildiği gibi sistemin dalga boyunda değişiklikler yapılmıştır. Ayrıca süzme işleminde farklı filterelerin etkisi değerlendirilmiştir. Bu test için seyreltme çözeltisi, plasebo çözeltisi, standart çözeltisi, limit konsantrasyonda impürite ilave edilmiş numune çözeltisi ve ilavesiz numune çözeltisi aşağıdaki parametrelerde değişiklik yapılarak enjekte edildi.

Dalga boyu değişikliği (208 nm – 212 nm)

Dalga boyunda yapılan değişiklikle geri kazanım değerlerindeki değişim kabul kriterleri içindedir (Tablo 4-27).

Tablo 4-27: Ranolazinin tanımlı impüritelerine ait sağlamlık bulguları – dalga boyu değişikliği-

Numune	208 nm % Uyum	210 nm % Uyum	212 nm % Uyum
Zen - I	100,8	100,0	102,2
Zen – II	98,6	100,0	99,5
Zen - III	102,0	100,0	98,0

Filtre etkisi

Farklı filtrelerin kullanılmasının analiz sonuçlarını olumsuz etkilemediği gözlemlenmiştir (Tablo 4-28, 4-29).

Tablo 4-28: Ranolazine ait sağlamlık bulguları – filtre değişikliği-

Standart Çözeltisi	Pik Alanı (Ranolazin)	% Uyum
0,45µm RC	115392	-
0,45 µm PET	114301	99,1

Tablo 4-29:- Ranolazinin tanımlı impüritelerine ait sağlamlık bulguları – filtre değişikliği

Numuneler	0,45µm RC % Uyum	0,45µm PET % Uyum
Zen-I İlaveli Numune Çözeltilisi	100,0	100,1
Zen-II İlaveli Numune Çözeltilisi	100,0	101,9
Zen-III İlaveli Numune Çözeltilisi	100,0	101,8

4.2.3.6. Çözelti Stabilitesi

Hazırlanan numune ve standart çözeltisi 25°C tray’de belirli zaman aralıklarında test edilerek hesaplandı. Başlangıç numunesi ve belirli zaman aralıklarında test edilen numune ve standart uyumu % 95,0 - % 105,0 olmalıdır.

Ranolazinin standart çözeltisi ve tanımlı impüritelerine ait çözelti stabiliteleri analiz sonuçları sırasıyla Tablo 4-30 ve Tablo 4-31’de verilmektedir. Tanımlı impürite analizleri için hazırlanan çözeltinin 18. saate kadar analiz edilebileceği sonucuna varılmıştır.

Tablo 4-30: Ranolazinin standart çözeltisine ait çözelti stabilitesi bulguları

Zaman	Ranolazin Standart Çözeltisi (% Uyum)
15. saat	102,3
27. saat	102,4
31. saat	102,3
36. saat	103,3

Tablo 4-31: Ranolazinin tanımlı impüritelerine ait çözelti stabilitesi bulguları

Zaman	Zen-I Çözeltisi (% Uyum)	Zen-II Çözeltisi (% Uyum)	Zen-III Çözeltisi (% Uyum)
12. saat	96,0	100,6	100,6
18. saat	95,0	101,5	100,9

4.2.3. Stres Çalışmalarına Ait Bulgular

Ranolazin uzatılmış salımlı tablet, ısı, ışık, asit, baz ve oksidasyona maruz bırakılmıştır. Maruziyet öncesi ve sonrası impürite analizi yapılmıştır. Analiz sonuçları Tablo 4-32’de verilmektedir. Elde edilen veriler incelendiğinde ranolazinin genel olarak stabil bir molekül olduğu ve oksidasyonla bozulduğu sonucuna varılması mümkündür.

Tablo 4-32: Ranolazin impüritelerine ait stres çalışmaları bulguları

	Başlangıç	Isı	Işık	Asit	Baz	Oksidasyon
Zen-I	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E
Zen-II	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E	9,0
Zen-III	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,16
E.B.B.İ*	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	17,7
Toplam İmpürite	0,07	0,06	0,08	0,06	0,07	33,1

*En Büyük Bilinmeyen İmpürite TE: Tespit Edilemedi

4.3. Hazırlanan Tabletlere Ait Fiziksel ve Kimyasal Testlere Ait Bulgular

4.3.1. Ortalama Ağırlık Bulguları

Bölüm 3.3’te anlatıldığı gibi yapılan ortalama ağırlık analiz bulguları Tablo 4-33’te verilmektedir.

Tablo 4-33: Hazırlanan tabletlere ait ortalama ağırlık analizi bulguları

Seri Numarası	Ortalama Ağırlık (mg)	% RSD
Ranexa 500 mg XR Tablet	689,7	0,67
F-01	689,7	0,78
F-02	685,4	1,02
F-03	683,7	0,98
F-04	687,5	1,10
F-05	681,6	1,93
F-06	692,8	1,28
F-07	699,7	1,74
F-08	704,2	1,93
F-09	712,9	1,40
F-10	715,0	1,22
F-11	846,5	2,15
F-12	849,8	2,14
F-13	845,6	2,16
F-14	742,4	0,73
F-15	767,9	0,34
F-16	788,5	0,52
F-17	760,9	1,21

4.3.2. Uzunluk, Kalınlık ve Sertlik Bulguları

Bölüm 3.3'te anlatıldığı gibi yapılan uzunluk, kalınlık, kırılma kuvveti ve % ufalanabilirlik analiz bulguları Tablo 4-34, Tablo 4-35 ve Tablo 4-36' da verilmektedir.

Tablo 4-34: Hazırlanan tabletlere ait ortalama uzunluk ve kalınlık bulguları

Seri Numarası	Ortalama Uzunluk		Ortalama Kalınlık	
	(mm)	SD	(mm)	SD
Ranexa 500 mg XR Tablet	16,54	0,06	7,70	0,00
F-01	17,24	0,06	8,10	0,06
F-02	17,20	0,03	8,13	0,05
F-03	17,18	0,04	8,10	0,03
F-04	17,06	0,03	8,59	0,38
F-05	17,04	0,03	8,55	0,42
F-06	17,06	0,05	8,57	0,37
F-07	17,07	0,04	8,65	0,29
F-08	17,08	0,03	8,68	0,27
F-09	17,04	0,03	8,13	0,44
F-10	17,06	0,04	8,24	0,02
F-11	17,04	0,07	6,77	0,43
F-12	17,03	0,08	6,82	0,47
F-13	17,00	0,09	6,91	0,33
F-14	17,05	0,03	5,95	0,02
F-15	17,05	0,02	5,82	0,03
F-16	17,05	0,04	8,13	0,19
F-17	17,00	0,03	7,68	0,60

Tablo 4-35: Hazırlanan tabletlere ait ortalama sertlik bulguları

Seri Numarası	Ortalama Sertlik	
	(kp)	SD
Ranexa 500 mg XR Tablet	24,16	1,30
F-01	19,48	1,33
F-02	19,10	0,79
F-03	19,95	2,03
F-04	16,03	2,05
F-05	15,46	2,57
F-06	15,71	2,63
F-07	15,88	2,32
F-08	15,63	2,56
F-09	17,95	3,21
F-10	14,86	2,20
F-11	14,75	4,27
F-12	14,18	4,36
F-13	15,74	3,20
F-14	14,76	0,87
F-15	17,72	2,13
F-16	16,08	1,57
F-17	16,92	2,04

Tablo 4-36: Hazırlanan tabletlere ait % ufalanabilirlik (friabilite) bulguları

Seri Numarası	% Ufalanabilirlik
F-01	0,0
F-02	0,0
F-03	0,0
F-04	0,05
F-05	0,04
F-06	0,03
F-07	0,05
F-08	0,08
F-09	0,05
F-10	0,01
F-11	0,1
F-12	0,1
F-13	0,1
F-14	0,05
F-15	0,05
F-16	0,03
F-17	0,05

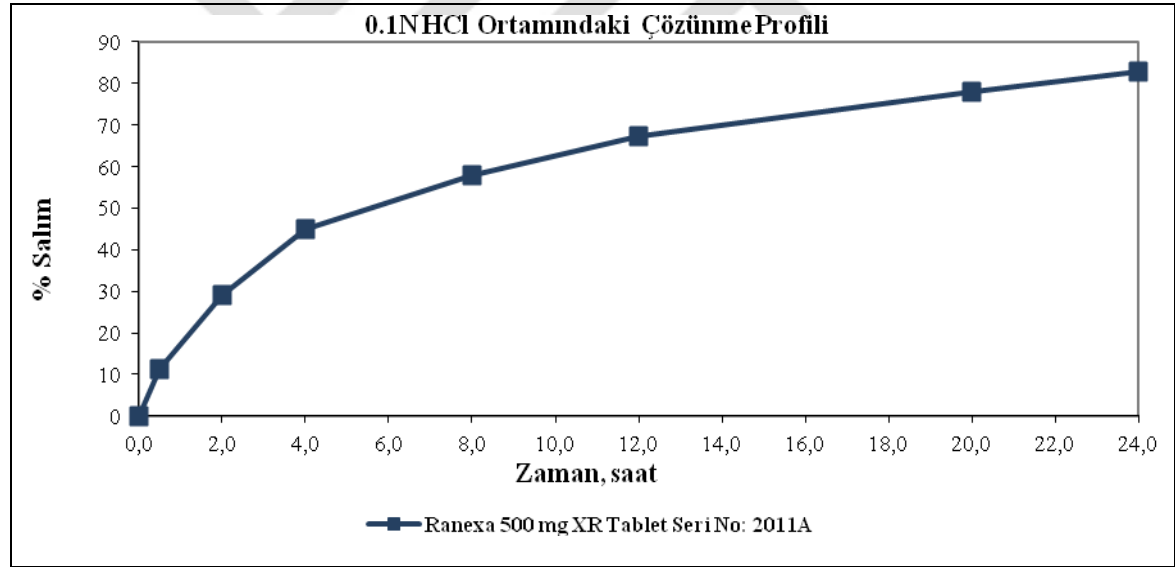
4.3.3. Çözünme Hızı Testi Bulguları

4.3.3.1. Referans Ürüne Ait Çözünme Hızı Testi Bulguları

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen referans ürüne ait in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-37’de ve ilgili grafik de Şekil 4-30’da verilmiştir.

Tablo 4-37: 0.1 N HCl’ de referans ürün Ranexa 500 mg XR Tablet’ e ait çözünme hızı testi bulguları

Ranexa 500 mg XR Tablet							
Numune (saat)	0,5	2.	4.	8.	12.	20.	24.
Ortalama	11,3	29,0	45,0	57,9	67,2	78,0	82,8
Std.Dev.	0,7	1,2	1,4	0,9	0,7	0,7	0,8
% RSD	6,1	4,3	3,2	1,6	1,0	0,9	1,0

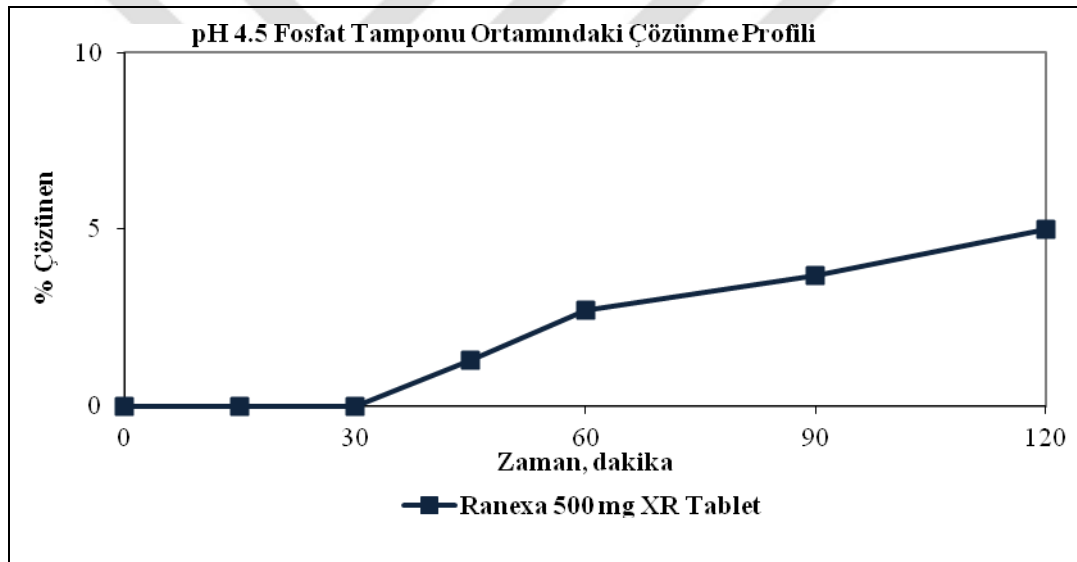


Şekil 4-30: 0,1 N HCl’ de referans ürün Ranexa 500 mg XR Tablet’e ait çözünme hızı profili

Bölüm 3.2’de verilen yöntemle göre pH4.5 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen referans ürüne ait in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-38’de ve ilgili grafik de Şekil 4-31’de verilmiştir.

Tablo 4-38: pH4.5 fosfat tamponunda referans ürün Ranexa 500 mg XR Tablet’ e ait çözünme hızı testi bulguları

Ranexa 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	90.	120.
Ort.(%)	0,0	0,0	1,3	2,7	3,7	5,0
SD (±)	0,0	0,0	1,1	0,4	0,2	0,5
% RSD	-	-	89,8	15,7	6,2	9,5



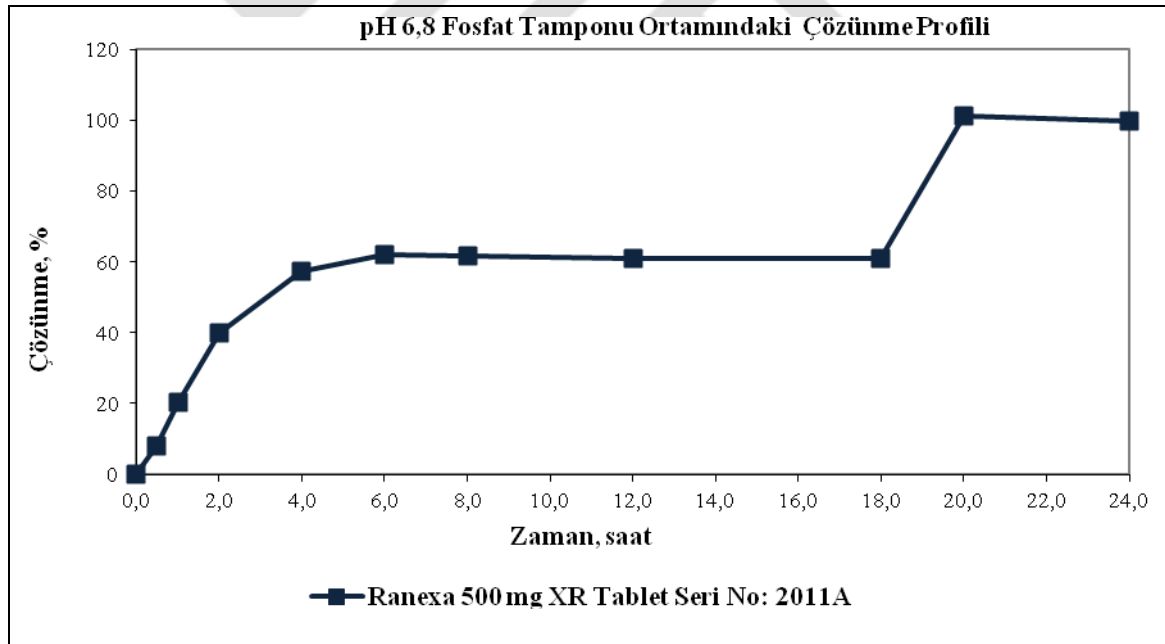
Şekil 4-31: pH4.5 fosfat tamponu ortamında referans ürün Ranexa 500 mg XR Tablet’e ait çözünme hızı profili

Bölüm 3.2’de verilen yöntemle göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen referans ürüne ait in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-39’da ve ilgili grafik de Şekil 4-32’de verilmiştir

Tablo 4-39: pH6.8 fosfat tamponunda referans ürün Ranexa 500 mg XR Tablet’ e ait çözünme hızı testi bulguları

Ranexa 500 mg XR Tablet											
Zaman (sa)	0.5	1.	2.	4.	6.	8.	10.	12.	18.	20.	24.
Ort.(%)	8,1	20,2	40,0	57,5	61,2	61,7	61,3	61,0	*	101,3	99,8
SD (±)	0,8	1,6	2,6	1,6	0,1	0,3	0,4	0,3	*	2,3	1,0
% RSD	9,3	7,8	6,6	2,8	0,1	0,6	0,7	0,5	*	2,3	1,0

* Sistem arızası sebebiyle numuneler değerlendirme dışı kalmıştır.



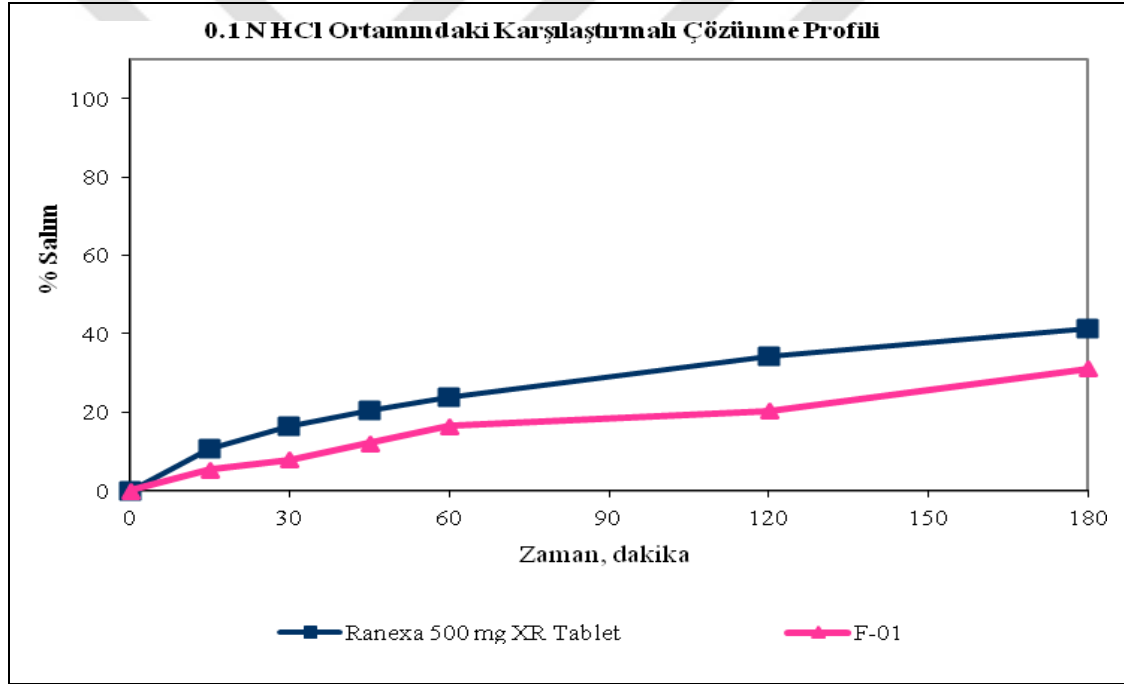
Şekil 4-32: pH6.8 fosfat tamponu ortamında referans ürünlere ait çözünme hızı profili

4.3.3.2. Formülasyonlara Ait Karşılaştırmalı Çözünme Hızı Testi Bulguları

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen F-01 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-40’da ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-33’te verilmiştir.

Tablo 4-40: 0,1 N HCl’de F-01 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-01 Ranolazin 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	120.	180.
Ort.(%)	5,3	7,9	12,1	16,5	20,4	31,2
SD (±)	0,3	0,2	0,2	0,5	0,3	1,5
% RSD	6,0	1,9	1,4	2,9	1,3	4,9

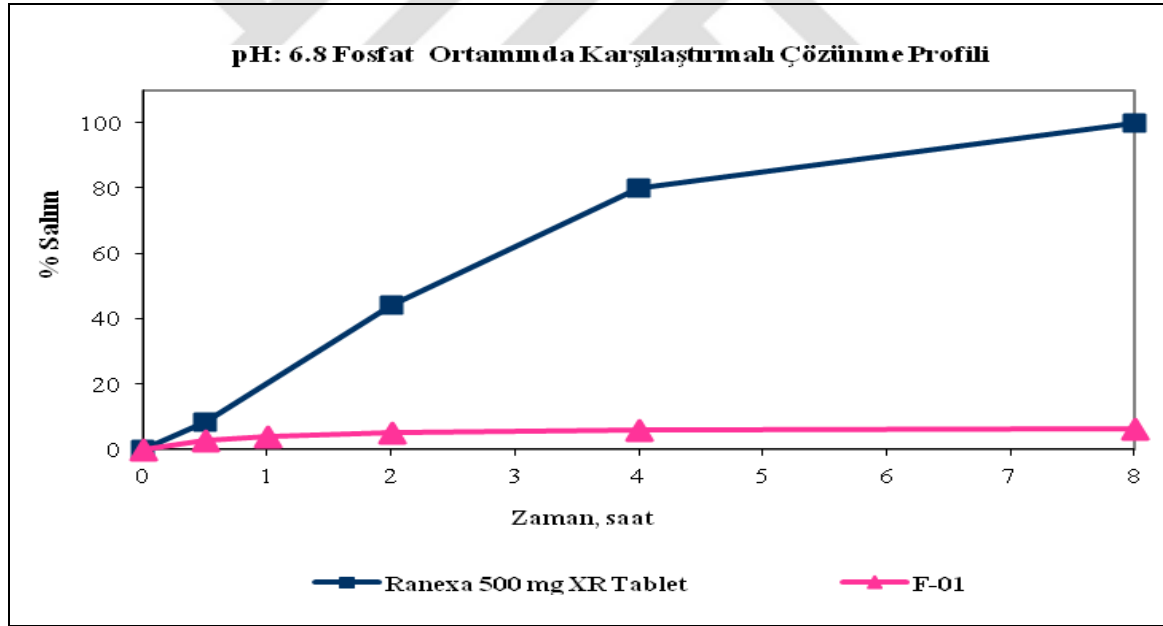


Şekil 4-33: Referans ürün ile F-01’ e ait karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen F-01 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-41’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-34’te verilmiştir.

Tablo 4-41: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-01 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-01 Ranolazin 500 mg XR Tablet					
Zaman (sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.
Ort.(%)	3,0	3,9	5,2	6,1	6,3
SD (±)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
% RSD	2,4	1,8	1,4	1,2	2,2

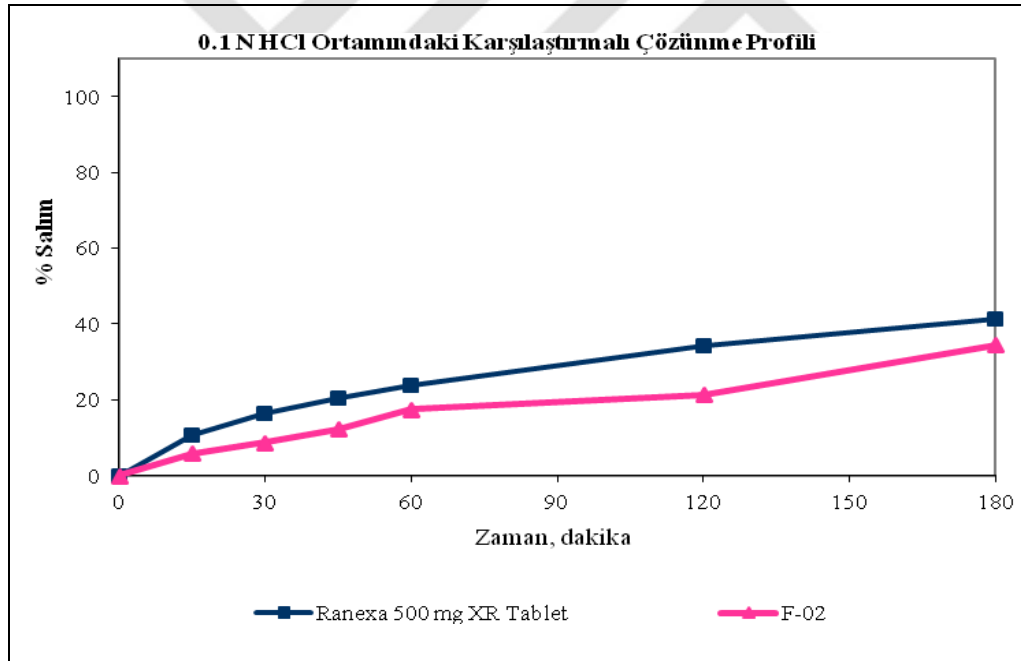


Şekil 4-34: Referans ürün ile F-01’ e ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen F-02 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-42’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-35’te verilmiştir.

Tablo 4-42: 0,1 N HCl’de F-02 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-02 Ranolazin 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	120.	180.
Ort.(%)	5,9	8,7	12,3	17,5	21,3	34,6
SD (±)	0,2	0,1	0,3	0,2	0,4	0,2
% RSD	3,4	1,3	2,2	1,1	1,8	0,4

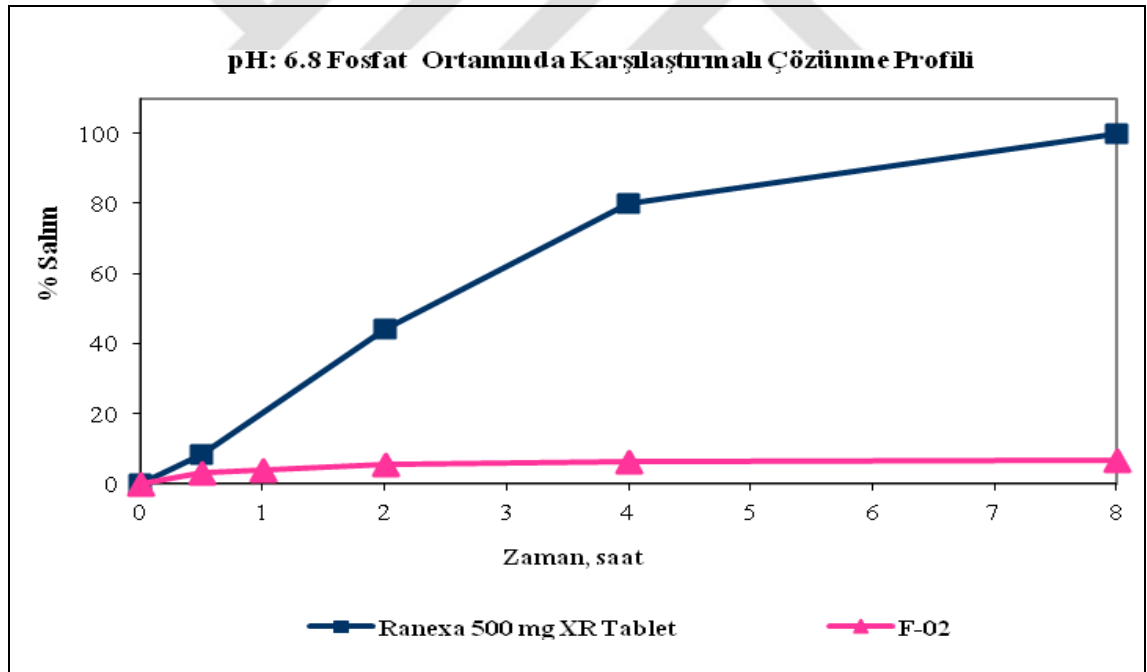


Şekil 4-35: Referans ürün ile F-02’ e ait 0.1 N HCl’ de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yöntemle göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen F-02 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-43’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-36’da verilmiştir.

Tablo 4-43: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-02 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-02 Ranolazin 500 mg XR Tablet					
Zaman (sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.
Ort.(%)	3,1	3,9	5,4	6,4	6,6
SD (±)	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1
% RSD	2,3	1,8	0,0	1,1	1,1

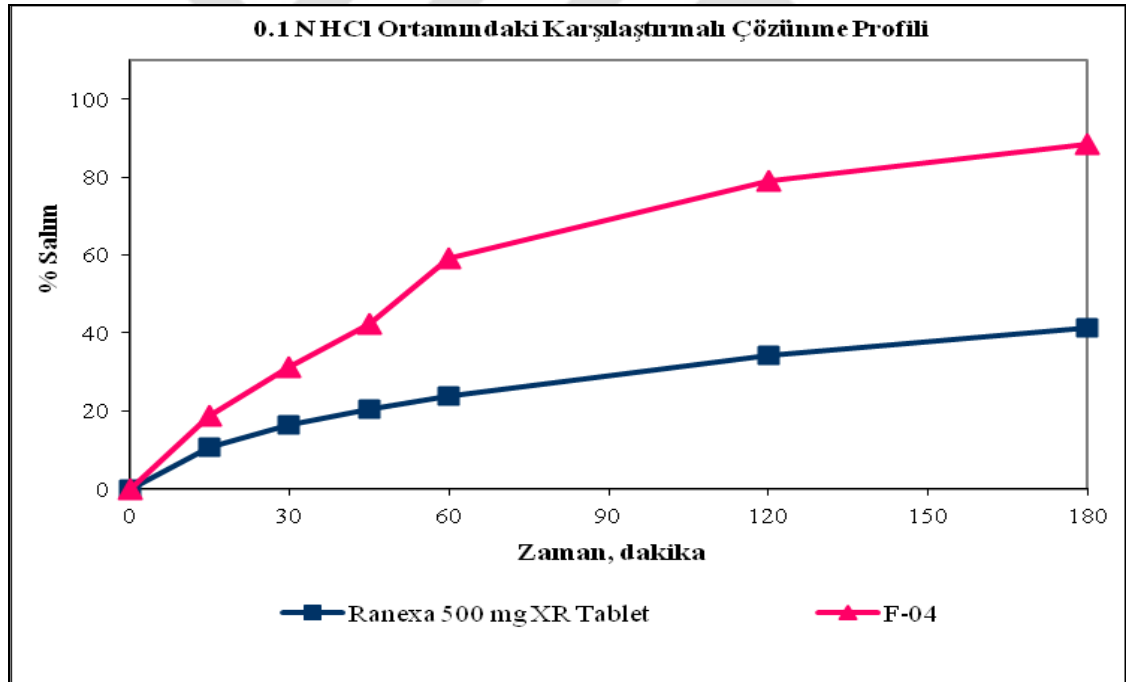


Şekil 4-36: Referans ürün ile F-02’ ye ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen F-04 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-44’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-37’de verilmiştir.

Tablo 4-44: 0,1 N HCl’de F-04 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-04 Ranolazin 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	120.	180.
Ort.(%)	18,7	31,3	42,4	59,1	78,9	88,6
SD (±)	1,7	5,9	12,9	24,2	15,7	8,6
% RSD	9,1	18,9	30,5	41,0	19,9	9,7

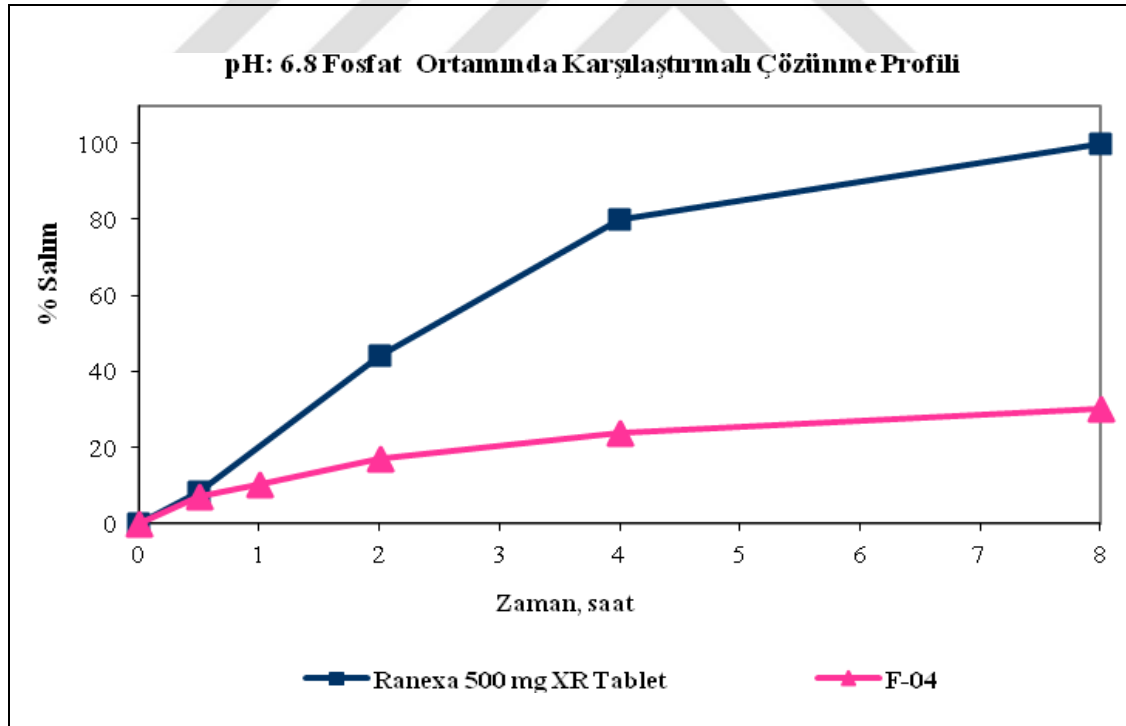


Şekil 4-37: Referans ürün ile F-04’ e ait 0.1 N HCl’ de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen F-04 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-45’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-38’da verilmiştir.

Tablo 4-45: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-04 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-04 Ranolazin 500 mg XR Tablet					
Zaman (sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.
Ort.(%)	7,0	10,2	17,1	23,8	30,3
SD (±)	0,1	0,1	0,1	0,4	0,4
% RSD	2,0	1,4	0,4	1,5	1,4

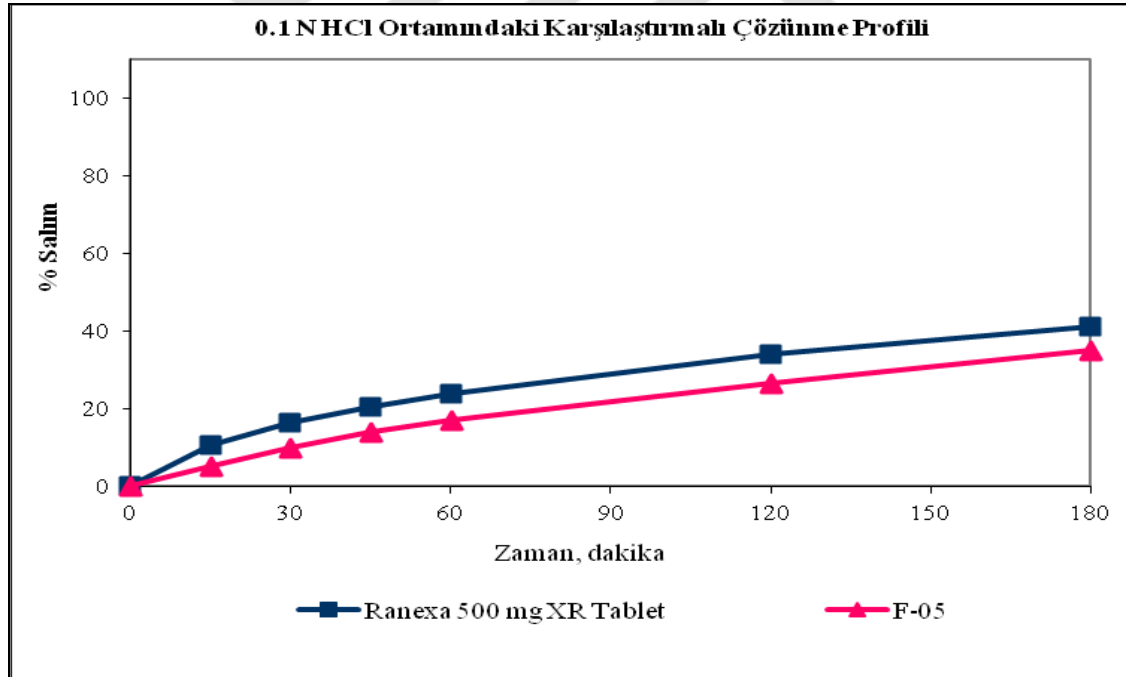


Şekil 4-38: Referans ürün ile F-04’ e ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.3’de verilen yönteme göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen F-05 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-46’da ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-39’da verilmiştir.

Tablo 4-46: 0,1 N HCl’de F-05 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-05 Ranolazin 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	120.	180.
Ort.(%)	5,4	10,1	14,0	17,1	26,7	35,1
SD (±)	0,3	0,3	0,5	0,7	1,2	1,2
% RSD	4,9	3,4	3,2	4,0	4,3	3,6

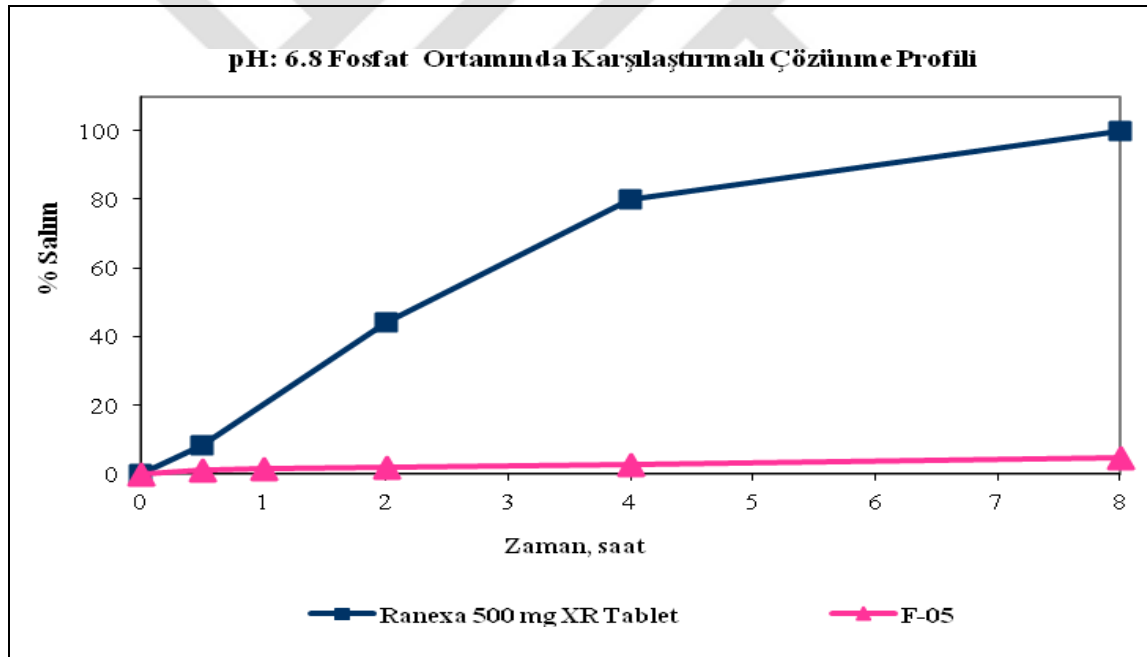


Şekil 4-39: Referans ürün ile F-04’ e ait 0.1 N HCl’ de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen F-05 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-47’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-40’da verilmiştir.

Tablo 4-47: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-05 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-05 Ranolazin 500 mg XR Tablet					
Zaman (sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.
Ort.(%)	1,1	1,5	2,0	3,0	4,8
SD (±)	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
% RSD	6,7	4,9	3,6	7,2	5,9

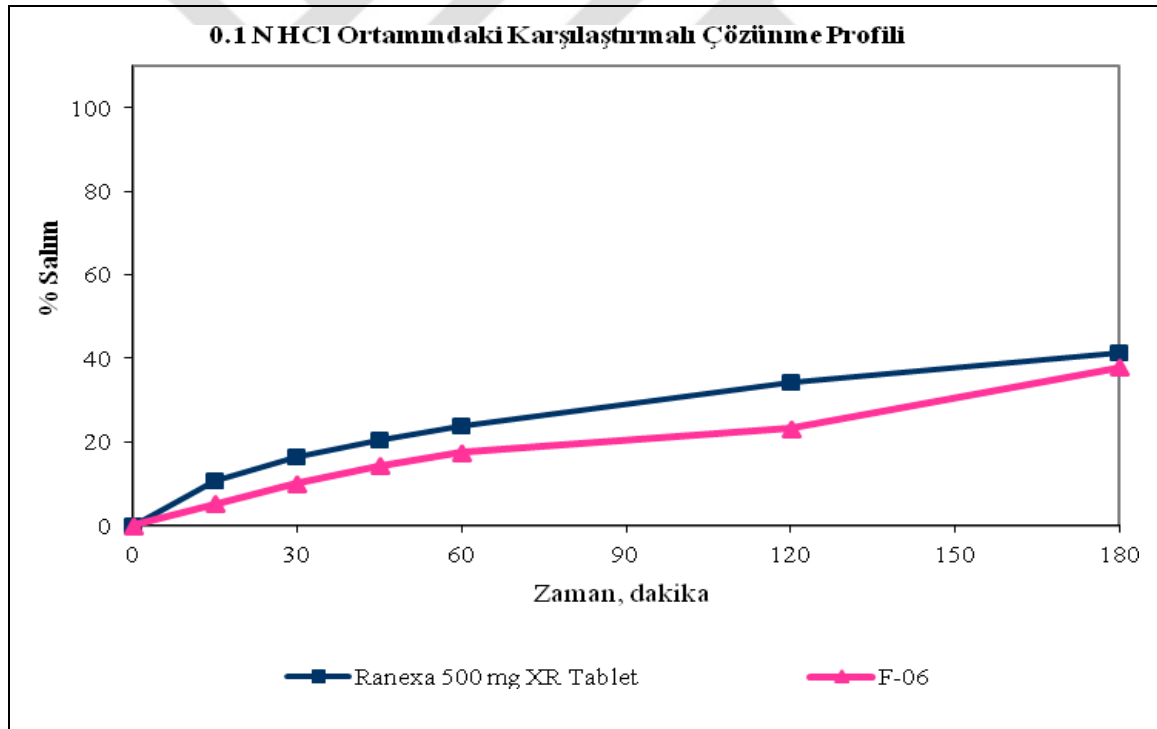


Şekil 4-40: Referans ürün ile F-05’ e ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen F-06 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-48’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-41’de verilmiştir.

Tablo 4-48: 0,1 N HCl’de F-06 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-06 Ranolazin 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	120.	180.
Ort.(%)	5,2	10,0	14,4	17,6	23,3	37,8
SD (±)	0,2	0,7	0,6	0,3	2,1	3,9
% RSD	3,7	7,2	3,9	1,9	8,9	10,2

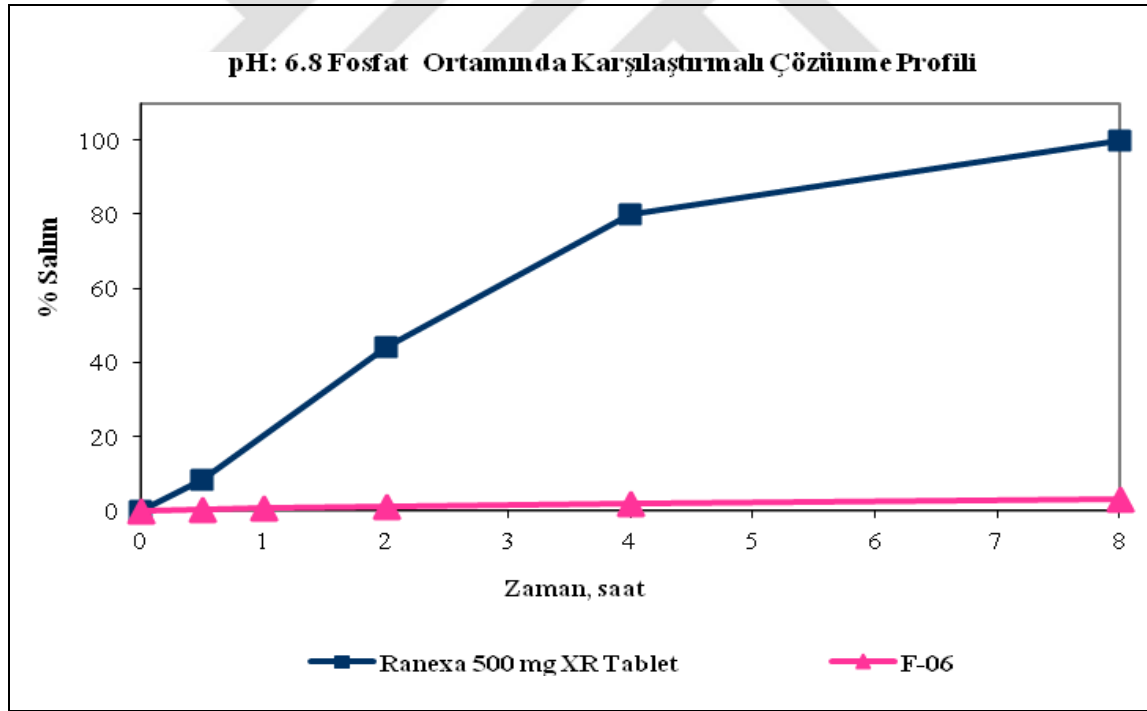


Şekil 4-41: Referans ürün ile F-06’ ya ait 0.1 N HCl’ de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen F-05 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-49’da ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-42’de verilmiştir.

Tablo 4-49: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-06 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-06 Ranolazin 500 mg XR Tablet					
Zaman (sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.
Ort.(%)	0,5	0,7	1,2	1,9	3,3
SD (±)	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
% RSD	15,7	10,9	6,1	11,5	2,2

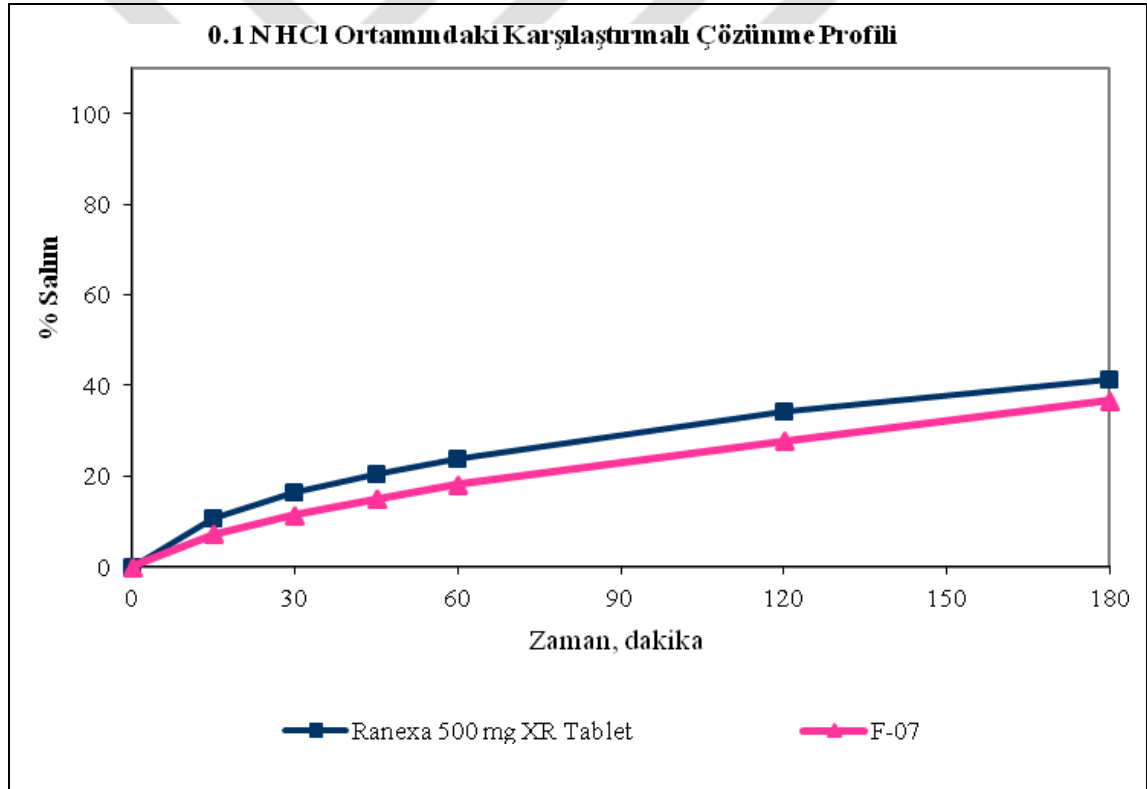


Şekil 4-42: Referans ürün ile F-06’ ya ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen F-07 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-50’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-43’de verilmiştir.

Tablo 4-50: 0,1 N HCl’de F-07 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-07 Ranolazin 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	120.	180.
Ort.(%)	7,3	11,5	14,9	18,1	27,8	36,6
SD (±)	0,5	0,5	0,6	0,5	0,6	1,0
% RSD	7,5	4,5	4,0	2,9	2,3	2,7

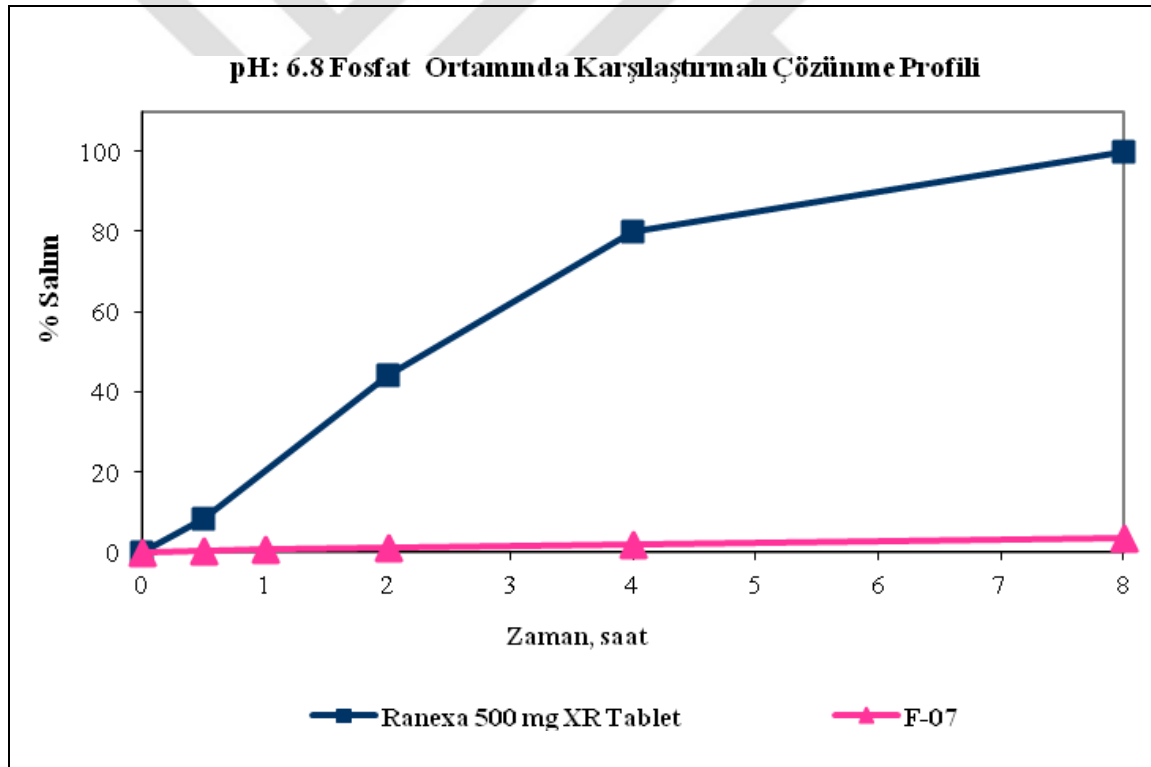


Şekil 4-43: Referans ürün ile F-07’ ye ait 0.1 N HCl’ de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yöntemle göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen F-07 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-51’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-44’de verilmiştir.

Tablo 4-51: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-07 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-07 Ranolazin 500 mg XR Tablet					
Zaman (sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.
Ort.(%)	0,5	0,7	1,1	1,9	3,6
SD (±)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
% RSD	12,4	7,9	9,1	5,3	5,6

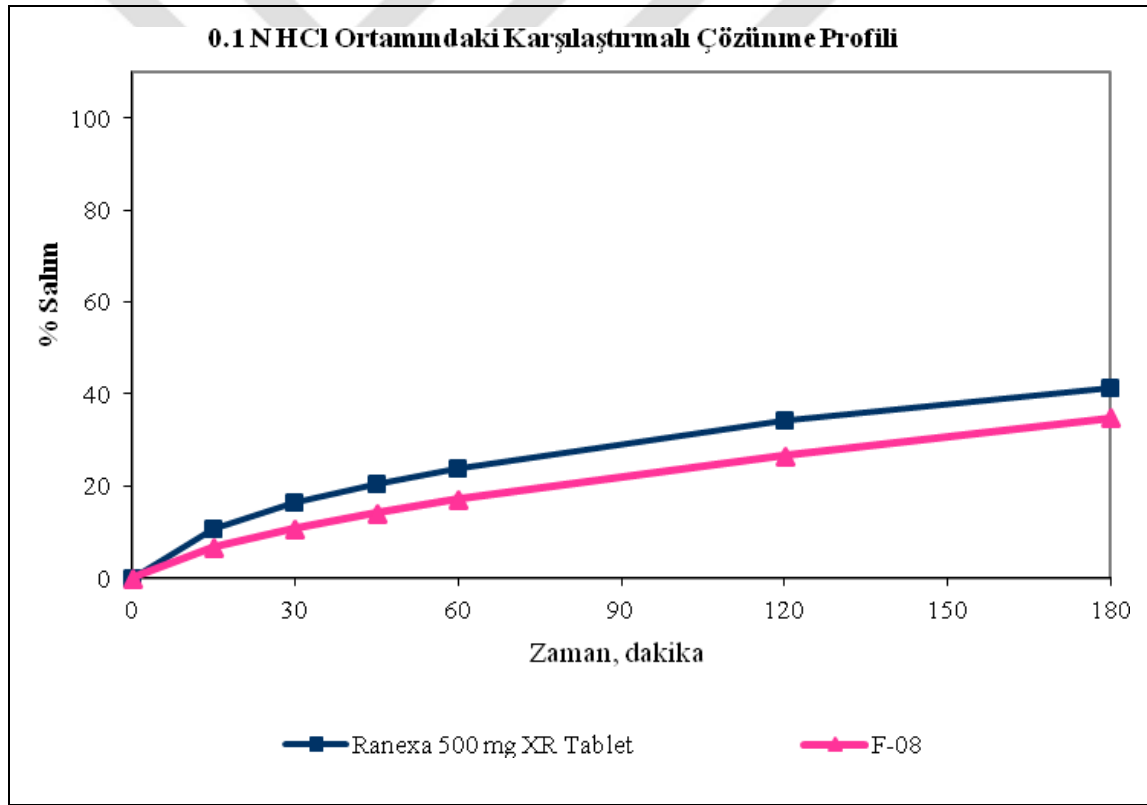


Şekil 4-44: Referans ürün ile F-07’ ye ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen F-08 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-52’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-45’de verilmiştir.

Tablo 4-52: 0,1 N HCl’de F-08 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-08 Ranolazin 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	120.	180.
Ort.(%)	6,7	10,7	14,1	17,2	26,6	34,8
SD (±)	0,1	0,1	0,2	0,4	0,6	1,0
% RSD	1,1	0,8	1,3	2,2	2,2	2,8

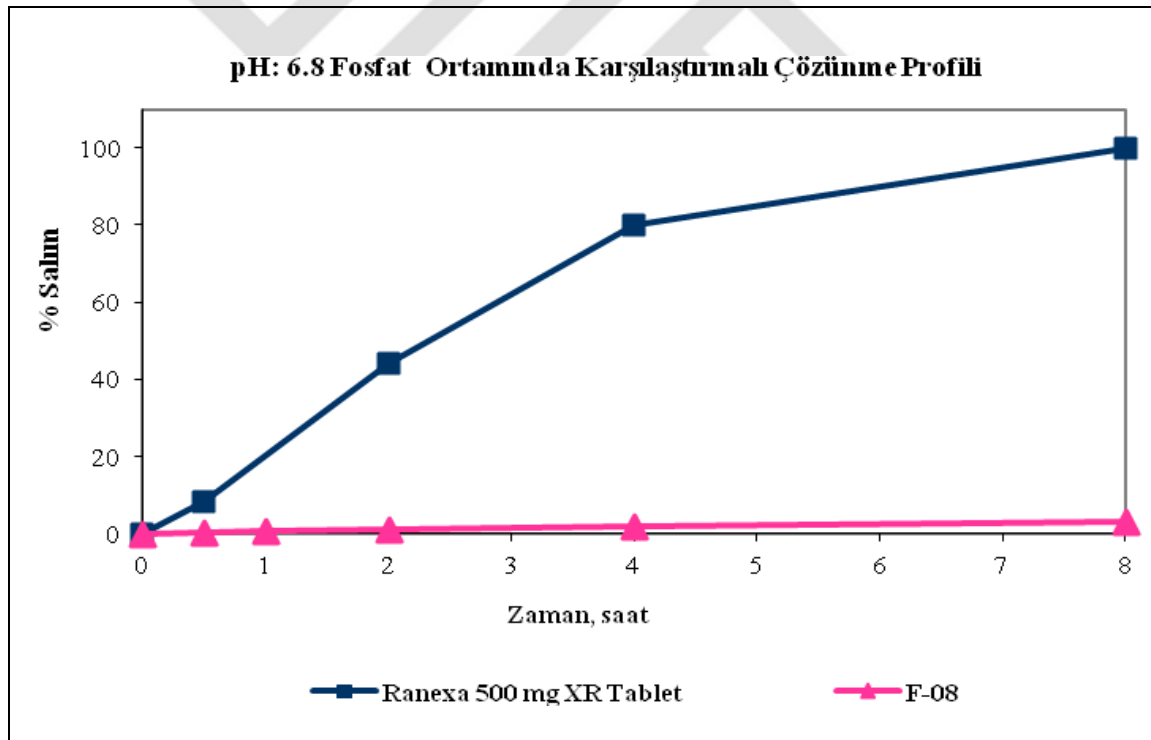


Şekil 4-45: Referans ürün ile F-08’ e ait 0.1 N HCl’ de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yöntemle göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen F-08 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-53’te ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-46’de verilmiştir.

Tablo 4-53: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-08 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-08 Ranolazin 500 mg XR Tablet					
Zaman(sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.
Ort.(%)	0,5	0,7	1,1	1,8	3,3
SD (±)	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
% RSD	28,6	20,8	9,1	3,1	3,0

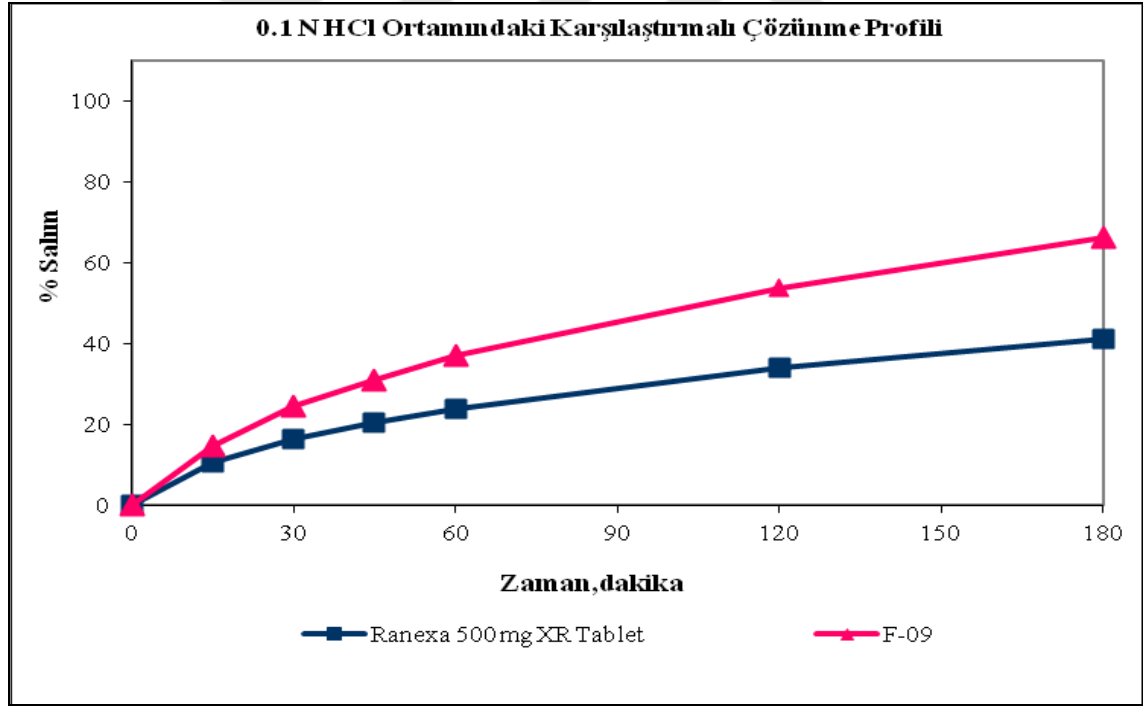


Şekil 4-46: Referans ürün ile F-08’ e ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen F-09 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-54’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-47’de verilmiştir.

Tablo 4-54: 0,1 N HCl’de F-09 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-09 Ranolazin 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	120.	180.
Ort.(%)	14,8	24,4	31,0	37,0	53,7	66,1
SD (±)	1,0	0,4	0,6	0,4	1,2	1,5
% RSD	7,0	1,7	2,1	1,1	2,3	2,3

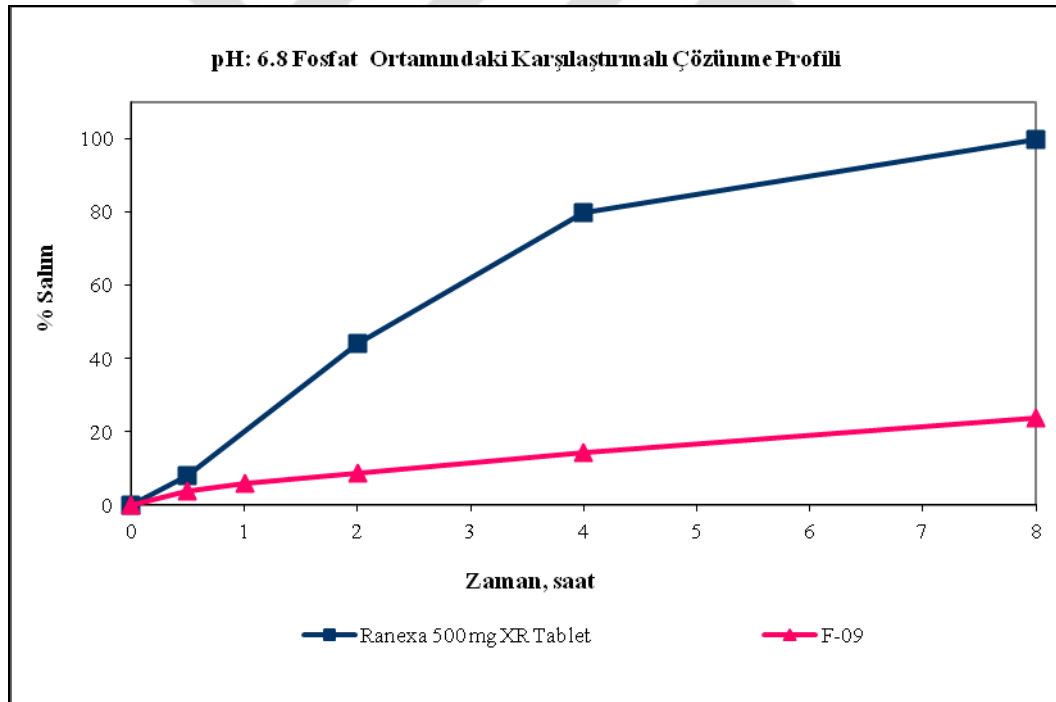


Şekil 4-47: Referans ürün ile F-09’ ye ait 0.1 N HCl’ de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen F-09 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-55’te ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-48’de verilmiştir.

Tablo 4-55: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-09 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-09 Ranolazin 500 mg XR Tablet					
Zaman (sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.
Ort.(%)	3,8	6,0	8,8	14,2	23,8
SD (±)	0,1	0,1	0,2	0,1	0,4
% RSD	15,7	6,1	11,5	2,2	6,7

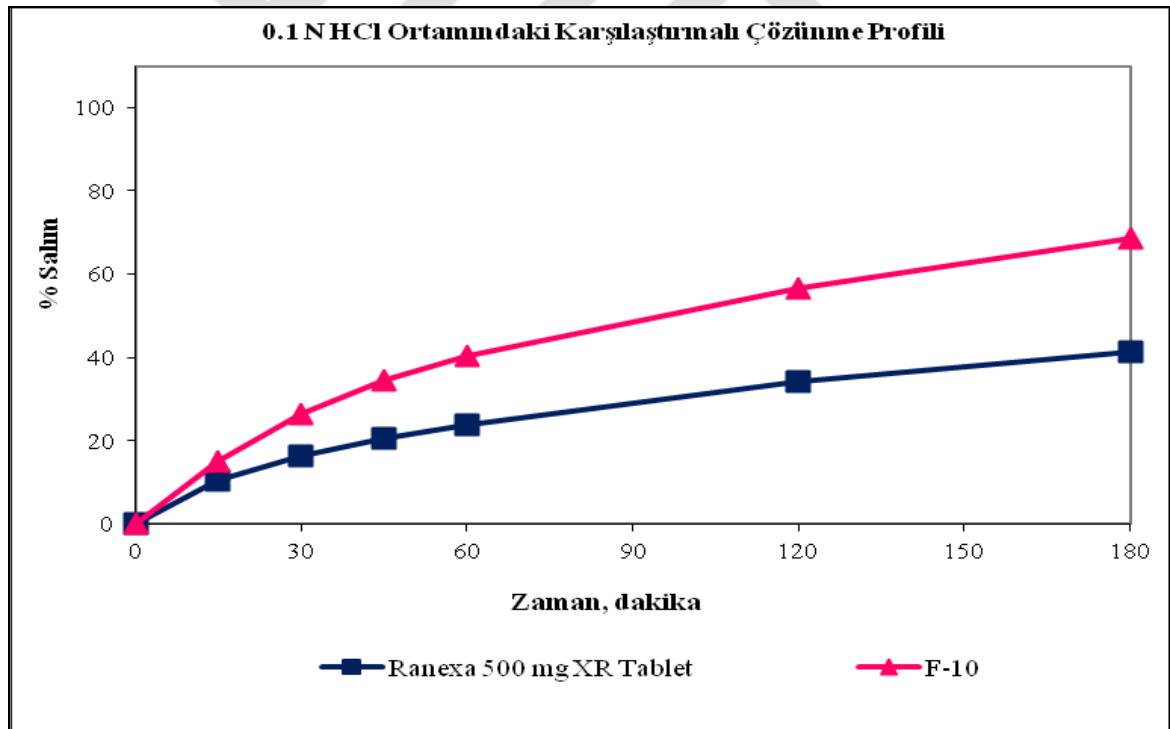


Şekil 4-48: Referans ürün ile F-09’ a ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yöntemle göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen F-10 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-56’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-49’da verilmiştir.

Tablo 4-56: 0,1 N HCl’de F-10 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-10 Ranolazin 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	120.	180.
Ort.(%)	14,9	26,5	34,4	40,2	56,6	68,4
SD (±)	0,9	1,5	0,7	1,5	2,3	2,4
% RSD	5,7	5,7	1,9	3,8	4,1	3,6

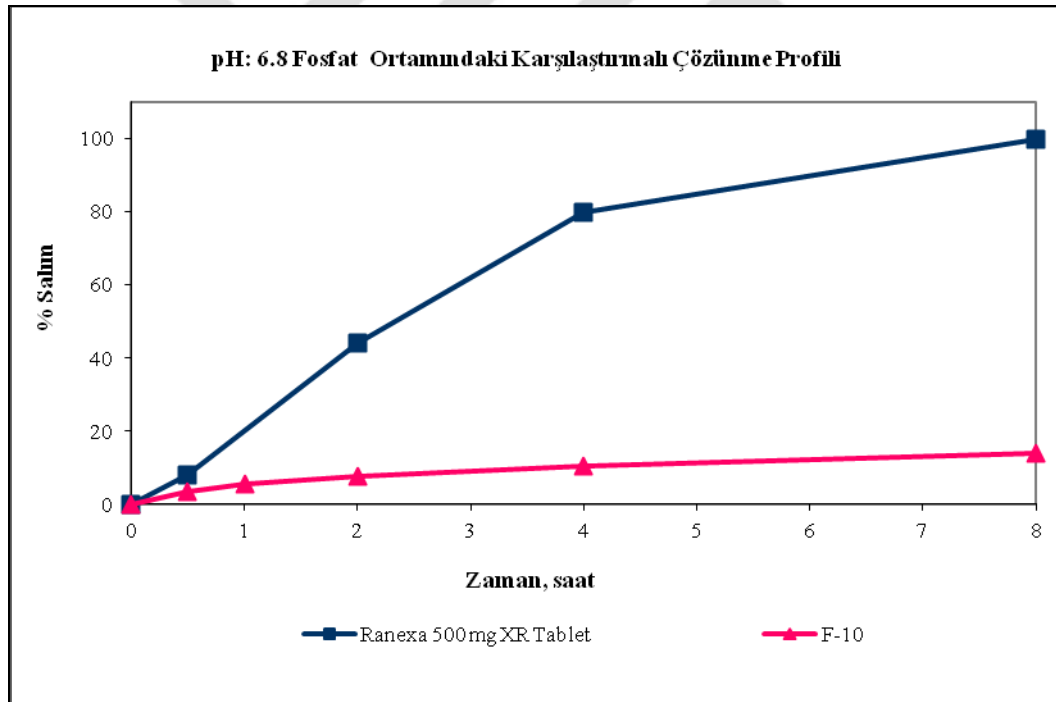


Şekil 4-49: Referans ürün ile F-10’ a ait 0.1 N HCl’ de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’te verilen yönteme göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen F-10 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-57’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-50’de verilmiştir.

Tablo 4-57: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-10 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-10 Ranolazin 500 mg XR Tablet					
Zaman (sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.
Ort.(%)	3,4	5,4	7,7	10,5	13,9
SD (±)	0,1	0,1	0,1	0,2	0,5
% RSD	12,4	9,1	5,3	5,6	7,5

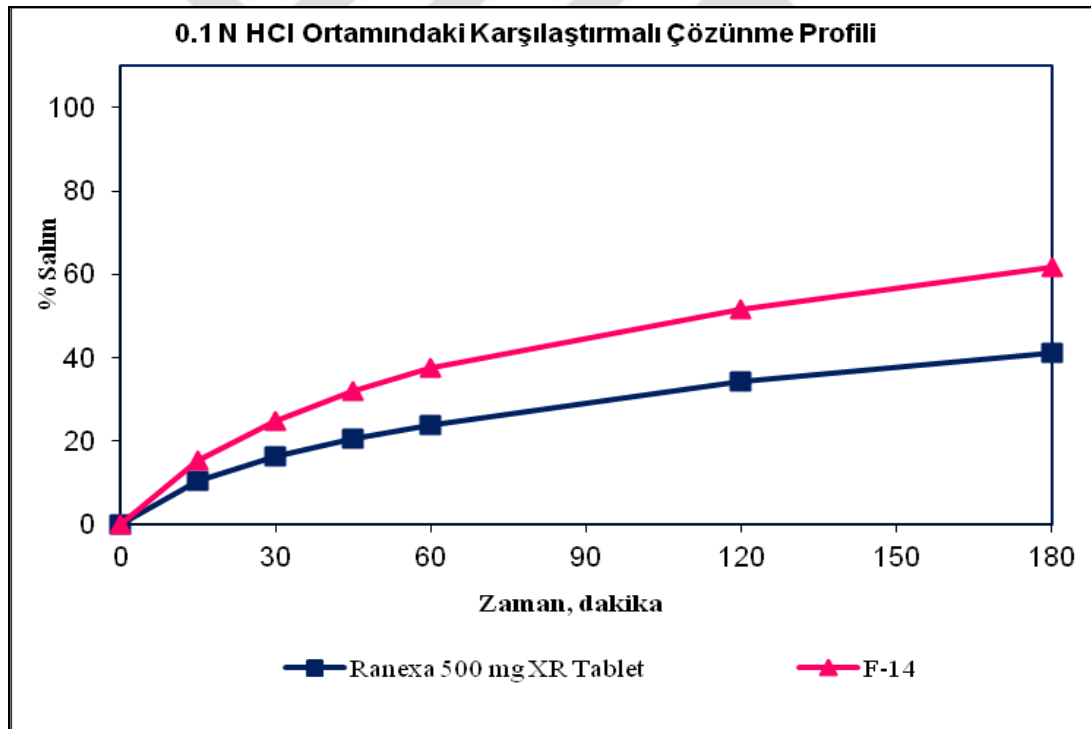


Şekil 4-50: Referans ürün ile F-10’ a ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen F-14 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-58’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-51’de verilmiştir.

Tablo 4-58: 0,1 N HCl’de F-14 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-14 Ranolazin 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	120.	180.
Ort.(%)	15,2	24,9	32,0	37,4	51,6	61,8
SD (±)	3,2	3,8	4,6	5,2	5,8	5,2
% RSD	21,1	15,3	14,2	14,0	11,2	8,4

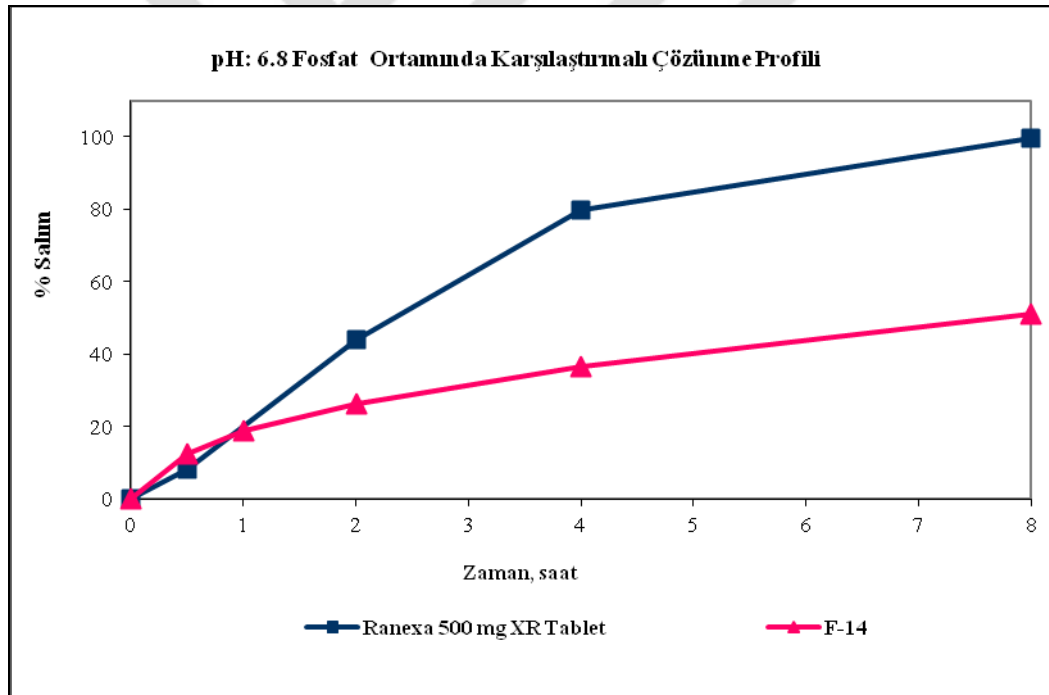


Şekil 4-50: Referans ürün ile F-14’ e ait 0.1 N HCl’ de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen F-14 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-59’da ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-52’de verilmiştir.

Tablo 4-59: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-14 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-14 Ranolazin 500 mg XR Tablet					
Zaman (sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.
Ort.(%)	12,4	18,9	26,4	36,5	51,0
SD (±)	0,7	0,7	0,5	1,1	2,3
% RSD	5,6	3,9	1,7	2,9	4,5

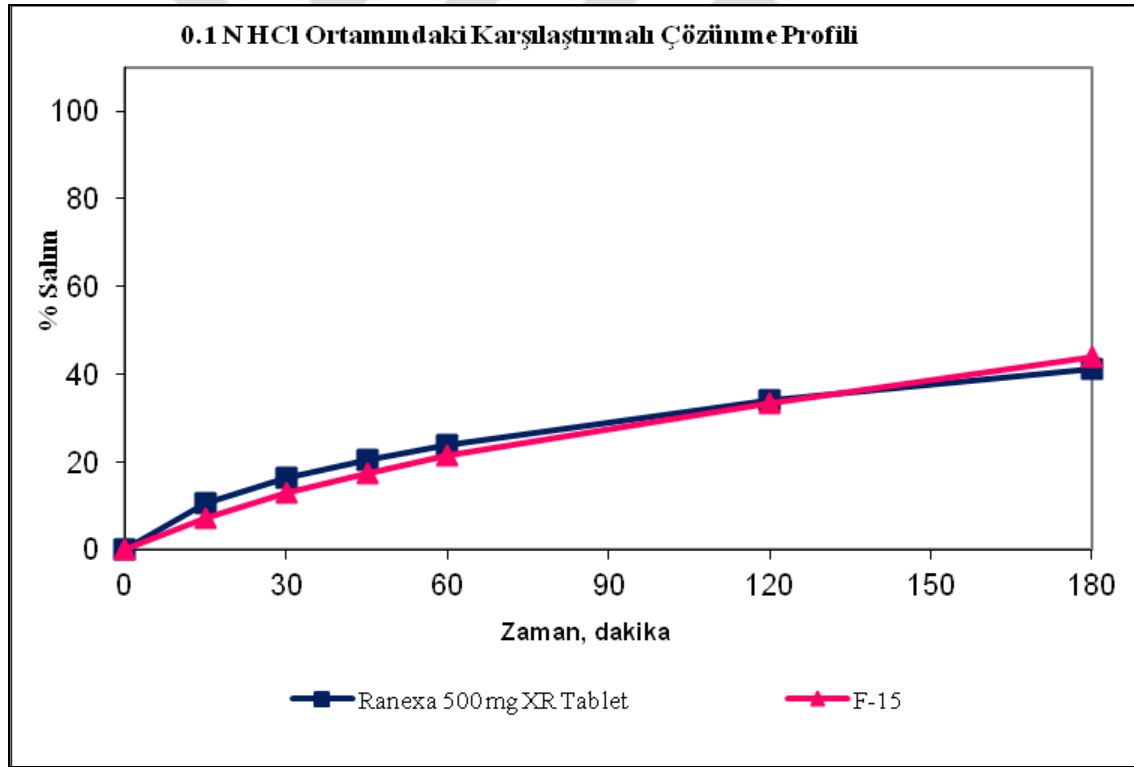


Şekil 4-52: Referans ürün ile F-14’ a ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’te verilen yöntemle göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen F-15 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-60’ta ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-53’te verilmiştir.

Tablo 4-60: 0,1 N HCl’de F-15 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-15 Ranolazin 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	120.	180.
Ort.(%)	7,3	12,9	17,5	21,4	33,4	43,9
SD (±)	0,5	1,2	1,5	1,6	2,0	2,7
% RSD	6,9	9,3	8,6	7,6	5,9	6,0

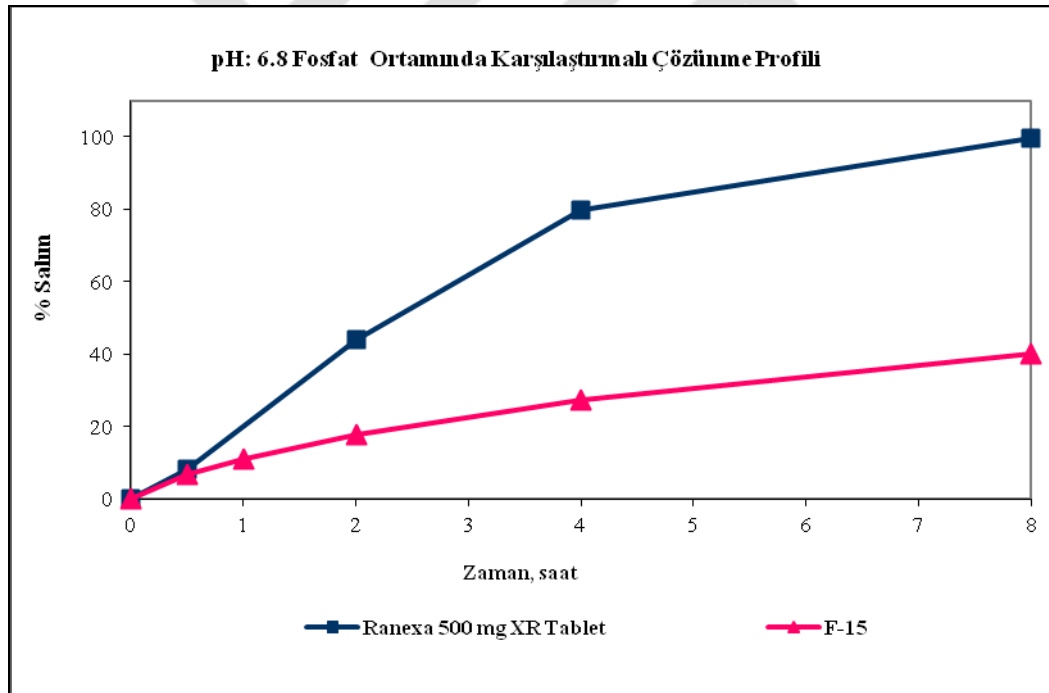


Şekil 4-53: Referans ürün ile F-15’ e ait 0.1 N HCl’ de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yöntemle göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen F-15 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-61’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-54’te verilmiştir.

Tablo 4-61: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-15 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-15 Ranolazin 500 mg XR Tablet					
Zaman (sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.
Ort.(%)	6,8	11,2	17,9	27,3	40,3
SD (±)	0,6	0,7	1,2	1,7	2,4
% RSD	9,0	6,6	6,7	6,2	5,9

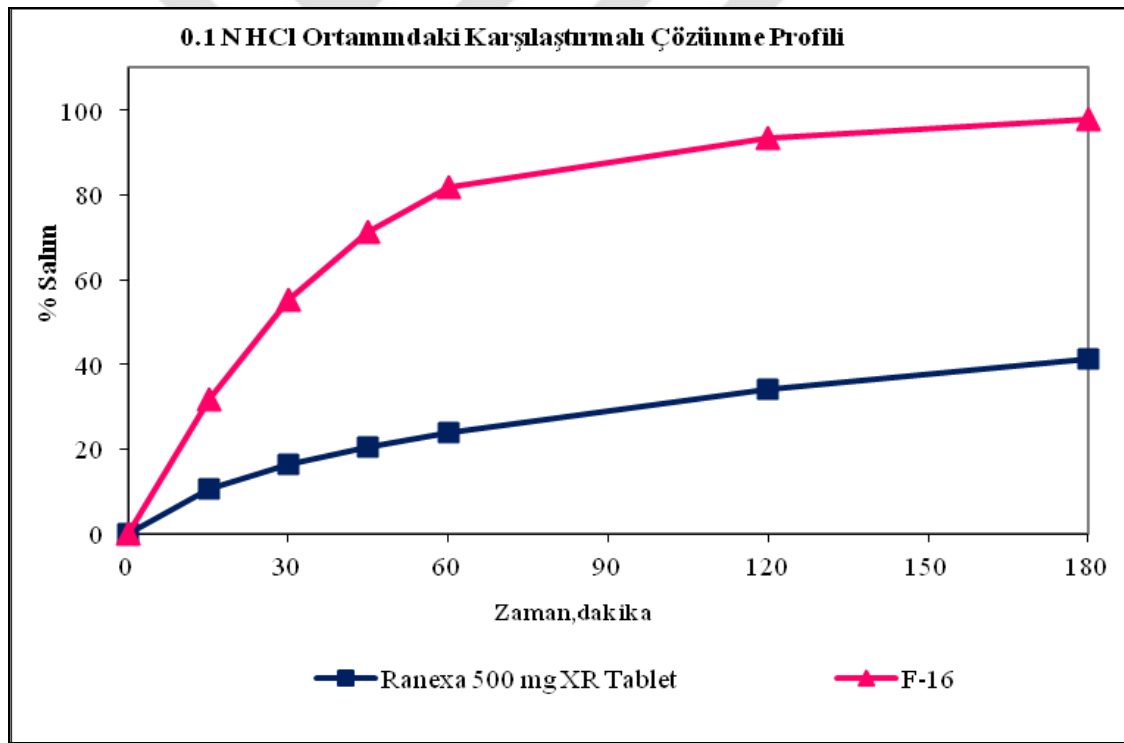


Şekil 4-54: Referans ürün ile F-15’ a ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen F-16 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-62’te ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-55’te verilmiştir.

Tablo 4-62: 0,1 N HCl’de F-16 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-16 Ranolazin 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	120.	180.
Ort.(%)	31,8	55,3	71,4	82,0	93,4	97,9
SD (±)	3,2	3,1	3,6	3,1	1,4	0,8
% RSD	9,9	5,6	5,0	3,8	1,5	0,8

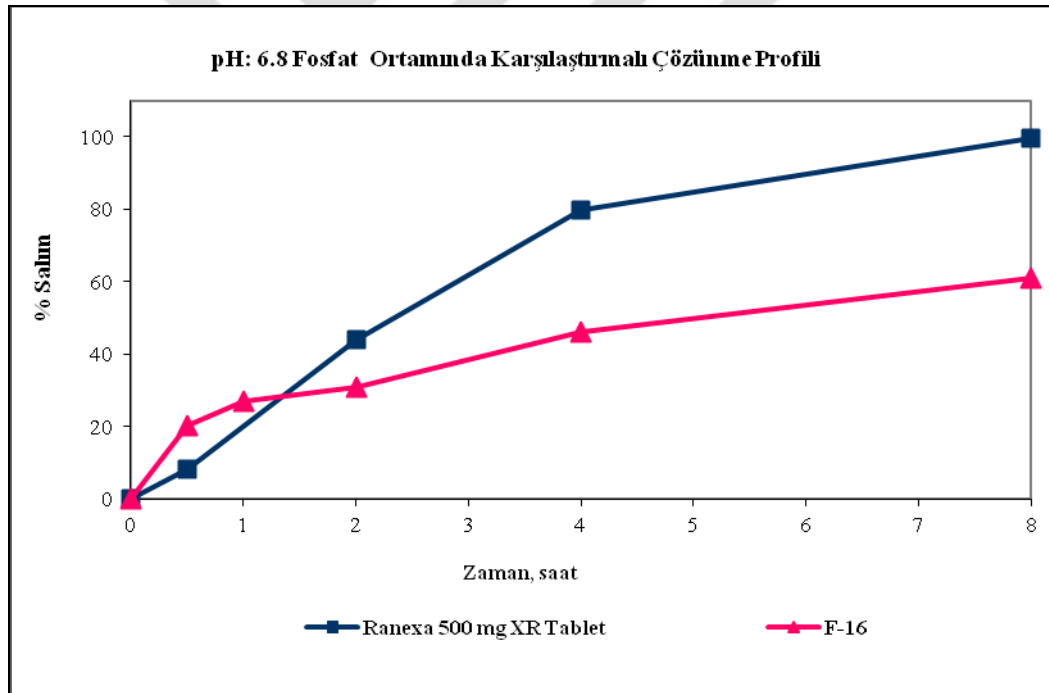


Şekil 4-55: Referans ürün ile F-16’ ya ait 0.1 N HCl’ de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yöntemle göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen F-16 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-63’te ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-56’da verilmiştir.

Tablo 4-63: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-16 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-16 Ranolazin 500 mg XR Tablet					
Zaman (sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.
Ort.(%)	20,4	27,2	31,1	46,0	61,0
SD (±)	1,7	2,0	11,5	5,1	3,4
% RSD	8,2	7,2	37,0	11,2	5,6

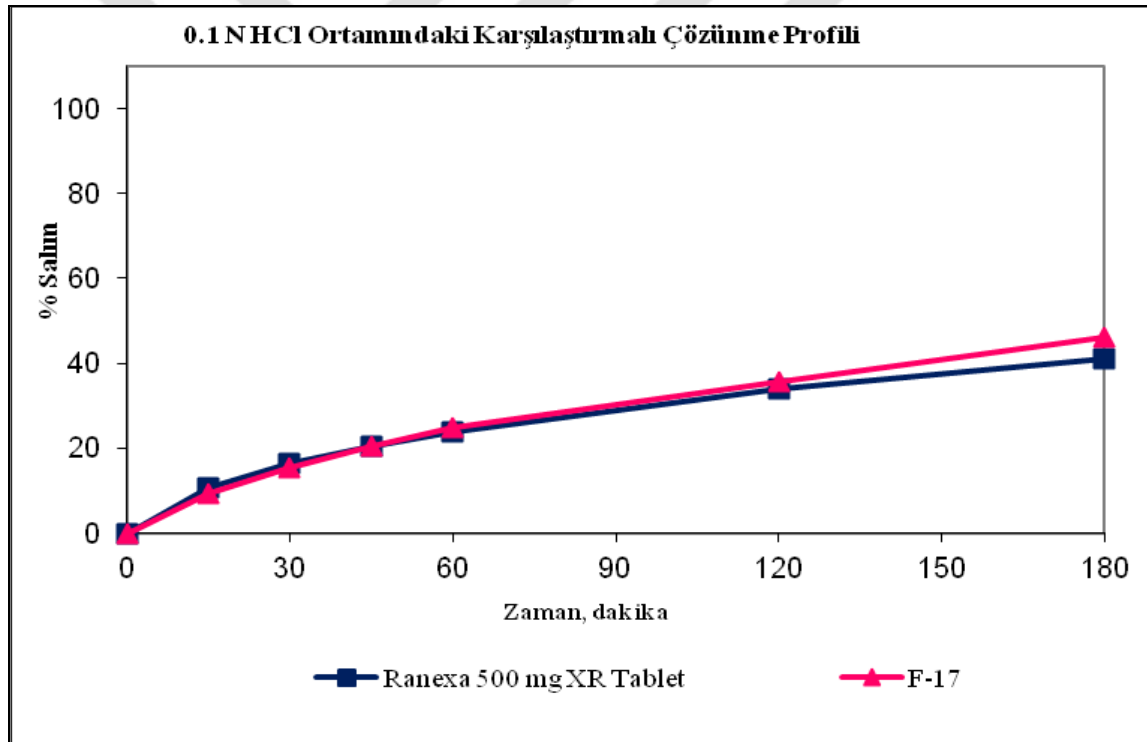


Şekil 4-56: Referans ürün ile F-16’ a ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre 0.1 N HCl ortamında çalışılarak elde edilen F-17 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-64’te ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-57’te verilmiştir.

Tablo 4-64: 0,1 N HCl’de F-17 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-17 Ranolazin 500 mg XR Tablet						
Zaman (dk)	15.	30.	45.	60.	120.	180.
Ort.(%)	9,3	15,4	20,4	25,0	35,8	46,2
SD (±)	4,3	5,3	6,1	6,8	9,3	10,8
% RSD	46,5	34,1	29,7	27,1	25,9	23,4

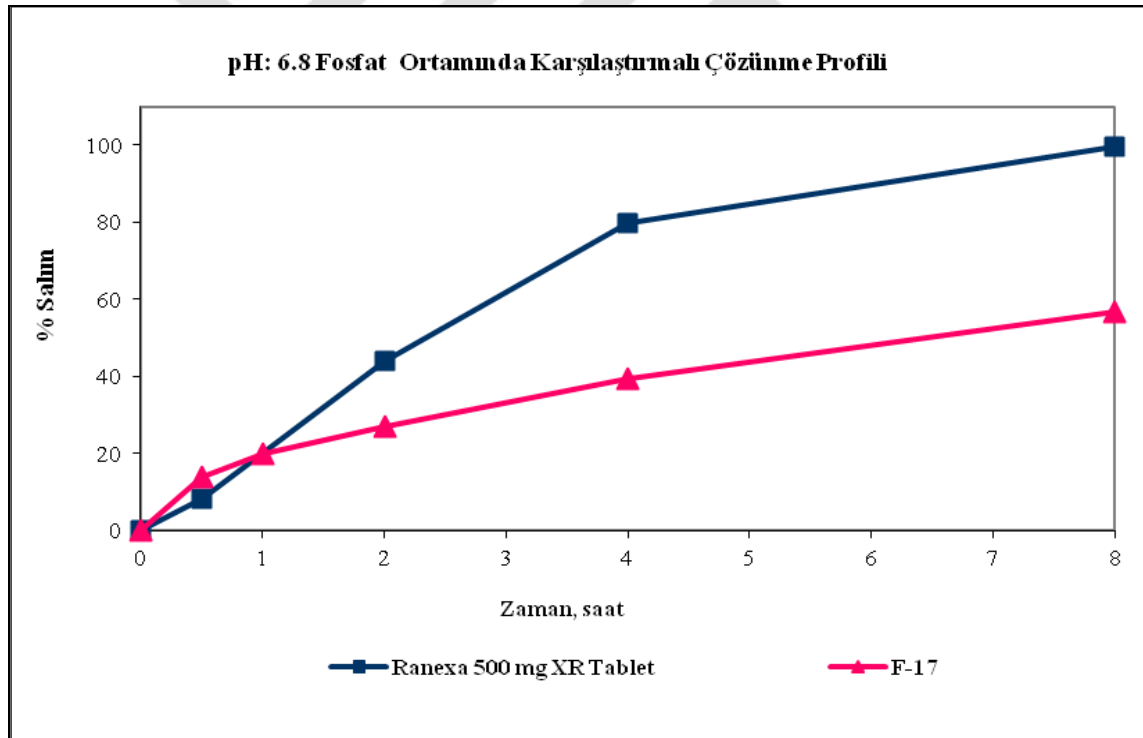


Şekil 4-57: Referans ürün ile F-17’ ye ait 0.1 N HCl’ de karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yöntemle göre pH6.8 fosfat tamponu ortamında çalışılarak elde edilen F-17 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-65’te ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-58’de verilmiştir.

Tablo 4-65: pH6.8 fosfat tamponu ortamında F-17 formülasyonuna ait çözünme hızı testi bulguları (n=6)

F-17 Ranolazin 500 mg XR Tablet					
Zaman (sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.
Ort.(%)	14,1	19,9	27,1	41,0	56,7
SD (±)	6,3	7,4	9,4	8,2	9,1
% RSD	45,0	37,3	34,7	20,7	16,1

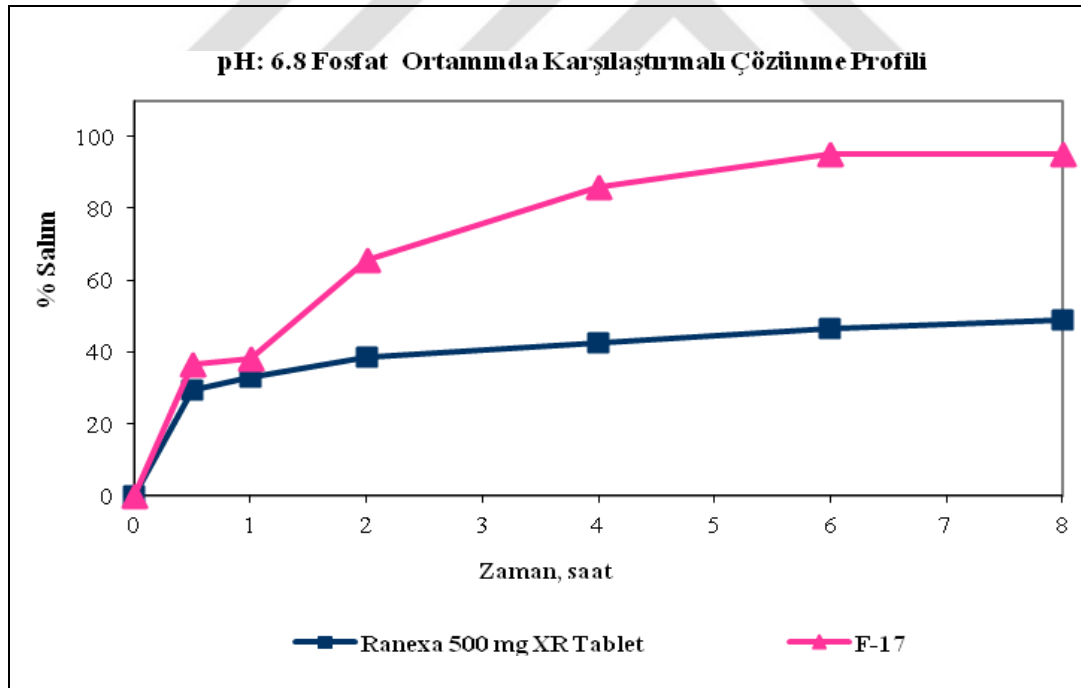


Şekil 4-58: Referans ürün ile F-17’ ye ait pH6.8 fosfat tamponu ortamında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre pH6.8 fosfat tampon (250 ml), boncuklu ortamda çalışılarak elde edilen F-17 formülasyonunun in vitro    nme hızı verileri Tablo 4-66’da ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de  ekil 4-59’de verilmiştir.

Tablo 4-66: pH 6.8 fosfat tamponu (250 ml) boncuklu ortamda F-17 formülasyonuna ait    nme hızı testi bulguları (n=6)

F-17 Ranolazin 500 mg XR Tablet							
Zaman (sa)	0,5.	1.	2.	4.	8.	10.	12.
Ort.(%)	36,5	38,4	65,5	86,0	95,2	95,0	92,7
SD (�)	4,5	24,4	10,9	5,8	0,4	0,9	0,3
% RSD	12,4	63,5	16,6	6,7	0,4	0,9	0,3

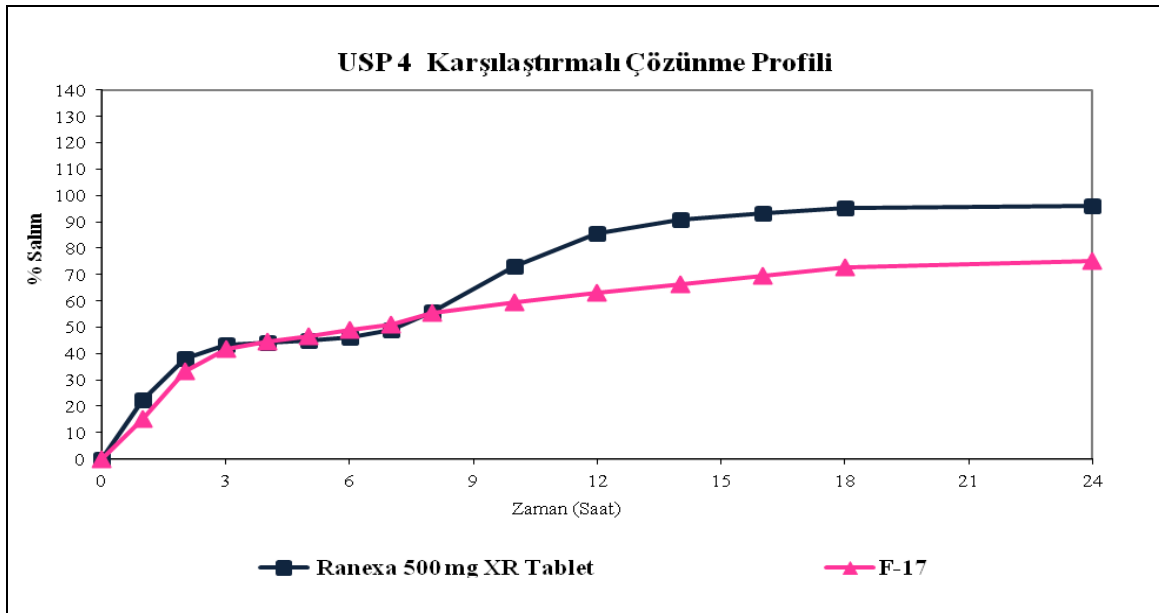


Şekil 4-59: Referans  r n ile F-17’ ye ait pH6.8 fosfat tamponu (250 ml) boncuklu ortamda karşılaştırmalı    nme hızı grafiği

Bölüm 3.2’de verilen yönteme göre FTC’ de elde edilen F-17 formülasyonunun in vitro çözünme hızı verileri Tablo 4-67’de ve referans ürünle karşılaştırmalı grafiği de Şekil 4-60’ta verilmiştir.

Tablo 4-67: F-17 formülasyonuna ait FTC’ deki (Flow Through Cell) çözünme hızı testi bulguları (n=6)

Zaman (saat)	Ranexa 500 mg XR Tablet	F-17	Ortam
1	22,3	15,2	0,1 HCl
2	38,1	33,1	0,1 HCl
3	43,5	41,7	pH4,5 Fosfat
4	44,0	44,7	pH6,8 Fosfat
5	44,8	46,7	pH6,8 Fosfat
6	46,2	48,8	pH6,8 Fosfat
7	49,1	50,9	pH6,8 Fosfat
8	55,9	55,2	pH6,8 Fosfat
10	73,2	59,4	pH7,2 Fosfat
12	85,7	63,0	pH7,2 Fosfat
14	90,8	66,4	pH7,2 Fosfat
16	93,3	69,6	pH7,2 Fosfat
18	95,3	72,5	pH7,2 Fosfat
24	96,2	75,2	pH7,2 Fosfat



Şekil 4-60: Referans ürün ile F-17’ ye ait FTC’ deki (Flow Through Cell) karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

4.3.4. Miktar Tayini Bulguları

Bölüm 3.2’de belirtilen miktar tayini yöntemine göre analiz edilen referans ürün ve formüllerin miktar tayini sonuçları Tablo 4-68’de verilmektedir.

Tablo 4-68: Hazırlanan tabletlere ait miktar tayini analiz bulguları

Formül No	Ortalama	SD	%RSD
Ranexa 500 mg XR Tablet	96,4	0,3	0,3
F-01	87,9	6,6	7,5
F-02	82,8	1,9	2,4
F-04	95,6	0,4	0,5
F-05	98,7	0,2	0,2
F-06	94,4	0,4	0,4
F-07	98,5	0,3	0,3
F-08	98,3	0,3	0,3
F-09	98,6	0,5	0,5
F-10	94,9	0,9	1,0
F-11	90,6	1,5	1,6
F-12	97,2	0,3	0,3
F-13	93,8	1,0	1,1
F-14	96,4	0,2	0,2
F-15	93,5	0,7	0,8
F-16	93,1	1,0	1,1
F-17	94,5	0,1	0,1

4.3.5. Formülasyonlara Ait F2 Benzerlik Faktörü Bulguları

Bölüm 3.2’de belirtilen yöntemine göre formüllerin referans ürüne göre f2 benzerlik faktörü değerlendirme sonuçları Tablo 4-69’da verilmektedir.

Tablo 4-69: Hazırlanan tabletlere ait f2 benzerlik faktörü bulguları

Formül No	0.1 N HCl	pH6.8 Fosfat Tamponu
F-01	52	21
F-02	54	21
F-04	25	18
F-05	59	32
F-06	58	20
F-07	64	19
F-08	60	19
F-09	41	26
F-10	38	24
F-11	A.E	A.E

F-12	A.E	A.E
F-13	A.E	A.E
F-14	43	45
F-15	77	35
F-16	15	52
F-17	80	50

4.3.6. İlgili Maddeler Miktar Tayini Bulguları

Bölüm 3.2’de belirtilen ilgili maddeler miktar tayini yöntemine göre analiz edilen referans ürün ve formüllerin ilgili maddeler miktar tayini sonuçları Tablo 4-70’te verilmektedir.

Tablo 4-70: Referans ürün Ranexa ve F-17 formülasyonuna ait ilgili maddeler miktar tayini bulguları

Ranexa 500 mg XR Tablet			Ranolazin 500 mg XR Tablet (F-17)		
Pik Adı	RRT	Sonuç (%)	Pik Adı	RRT	Sonuç (%)
Bilinmeyen İmpürite*	0,14	0,24	Bilinmeyen İmpürite*	0,61	0,02
Zen-I	0,78	T.E	Zen-I	0,73	T.E
Zen-II	0,83	T.E	Zen-II	0,80	T.E
Zen-III	0,27	0,02	Zen-III	0,26	0,01
Toplam İmpürite		0,26	Toplam İmpürite		0,048

*Bilinmeyen en büyük impürite T.E: Tespit Edilemedi

4.3.7. Stabilité Bulguları

Referans ürüne en yakın salım profili gösteren F-17 formülasyonu PVC/PVDC – Al folyo ambalaj malzemeleri ile blisterlenerek $25^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$, $\% 60 \pm 5 \text{ RH}$ ve $40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$, $\% 75 \pm 5 \text{ RH}$ koşullarında 6 aylık stabilitesi takip edilmiştir. Elde edilen veriler Tablo 4-71 ve Tablo 4-72’ de özetlenmiştir.

Tablo 4-71:F-17 formülasyonuna ait $25^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$, % $60 \pm 5 \text{ RH}$ koşullarındaki stabilite bulguları

Testler	Limitler	Başlangıç	3. ay	6. ay
Görünüş	Açık turuncu renkli oval film tablet	Uygun	Uygun	Uygun
Çözünme Hızı	(0.1 N HCL, 900ml, 50 rpm, Alet 2 Sinkerli)			
	2 saat sonunda % 15 - % 30	% 35,8	A.E	% 33,7
	6 saat sonunda Min. % 50	% 54,4		% 54,1
	24 saat sonunda Min. % 85	% 94,2		% 94,3
Miktar Tayini				
<i>Ranolazın</i>	% 100,0 $\pm$ % 10 (% 90,0 - % 110,0)	% 94,5	A.E	% 94,3
İlgili Maddeler				
<i>Zen I</i>	Maks. % 0,15	T.E		T.E
<i>Zen II</i>	Maks. % 0,15	T.E		T.E
<i>Zen III</i>	Maks. % 0,15	% 0,01	A.E	% 0,02
<i>Bilinmeyen En Büyük Tek İmpürite</i>	Maks. % 0,1	% 0,02		% 0,03
<i>Toplam İmpürite</i>	Maks. % 1,0	% 0,048		% 0,052

A.E:Analiz Edilmedi

Tablo 4-72:F-17 formülasyonuna ait $40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$, % $75 \pm 5 \text{ RH}$ koşullarındaki stabilite bulgular

Testler	Limitler	Başlangıç	3. ay	6. ay
Görünüş	Açık turuncu renkli oval film tablet	Uygun	Uygun	Uygun
Çözünme Hızı	(0.1 N HCL, 900ml, 50 rpm, Alet 2 Sinkerli)			
	2 saat sonunda % 15 - % 30	% 35,8	A.E	% 31,9
	6 saat sonunda Min. % 50	% 54,4		% 52,8
	24 saat sonunda Min. % 85	% 94,2		% 89,5
Miktar Tayini				
<i>Ranolazın</i>	% 100,0 $\pm$ % 10 (% 90,0 - % 110,0)	% 94,5	A.E	% 94,1
İlgili Maddeler				
<i>Zen I</i>	Maks. % 0,15	T.E		T.E
<i>Zen II</i>	Maks. % 0,15	T.E		T.E
<i>Zen III</i>	Maks. % 0,15	% 0,01	A.E	% 0,02
<i>Bilinmeyen En Büyük Tek İmpürite</i>	Maks. % 0,1	% 0,02		% 0,07
<i>Toplam İmpürite</i>	Maks. % 1,0	% 0,048		% 0,24

A.E:Analiz Edilmedi

5. TARTIŞMA

Oral yol, sistemik etki göstermesi istenen ilaçların uygulanması en çok tercih edilen yollardan biridir (Ramasamy ve ark. 2012; Reddy ve ark. 2013). Kolona ilaç taşıyan oral sistemler sağladıkları pek çok avantaj sebebiyle tercih edilmektedir (Lee ve Mukherjee, 2007; Lopez-Molina ve ark. 2015). Kolonun benzersiz fizyolojik özelliklerinden dolayı kolona ilaç taşıma pek çok farklı yol ile gerçekleştirilebilir (Leopold 1999; Sinha ve Kumira 2003; Hua ve ark. 2015). Enzim kontrollü ilaç salımı kolonda enzim üreten mikroorganizmaların varlığına dayanmaktadır (Leopold 1999). Kolonik mikroflora azoredüktazlar, glikozidazlar, esterazlar ve amidazları da içeren pek çok enzimi üretirler. Polisakkaritlerin degradasyonundan sorumlu enzimlerin başında α -L-arabinofuranosidaz, β -D-fukosidaz, β -D-galaktosidaz, β -ksilosidaz, nitroredüktaz, azoredüktaz ve deaminaz gelmektedir (Sinha ve Kumira 2003; Yang 2008).

Ranolazin, iyi tolere edilebilen yeni anti-iskemik bir ilaçtır (Szel ve ark. 2011; Cattaneo ve ark. 2014). Ranolazinin erken ve geç sodyum akımını inhibe eder ve buna bağlı olarak kardiyak miyositlerdeki hücre içi sodyum ve kalsiyum artışını azaltır (Belardinelli ve ark 2006). Ranolazin, biradikardi ve/veya hipotansiyon yapmadan anti-anjinal etki göstermektedir. Oral yoldan uygulanan ranolazin absorpsiyonunun ardından büyük ölçüde karaciğer tarafından hızla metabolize edilir. doruk plazma konsantrasyonuna 4-6 saat içinde ulaşır (Cattaneo 2014). Absorpsiyonun uygulamanın ardından 12 saat sonra bile devam ettiği belirtilmiştir. Yiyeceklerin Cmax ya da EAA değerleri üzerinde önemli bir etkisi bulunmamaktadır. Ranolazinin uzatılmış salım tabletleri günde en fazla 2 g (ikiye bölünmüş dozlar halinde) olarak uygulanabilir.

Bu çalışmada ranolazin içeren patent ihlal etmeyen enzim kontrollü uzatılmış salımlı tablet formülasyonlarının hazırlanması ve optimizasyonu amaçlanmıştır. Bu amaçla kapsamlı bir patent taraması yapılmıştır (Tablo 2-). Mevcut formülasyon patentleri incelendiğinde pH bağımlı polimerlerin tek başlarına veya diğer polimerlerle kombinasyonları şeklinde kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır. Enzim kontrollü pH bağımsız doğal bir polimer olan ksantan zankı ve yine pH bağımsız olan yarı sentetik bir polimer olan hipromellozun formülasyon çalışmalarında kullanılabileceği düşünülmüştür. Ön formülasyon çalışmaları ile hipromelloz (farklı tipleri) ve ksantan zankının birarada kullanılabileceğine karar verilmiştir. Ksantan zankı % 3 - % 16

oranlarında; Hipromelloz ise % 0,8 - % 6,7 oranlarında kullanılmıştır. Ayrıca formülasyon çalışmalarında farklı çözünürlük özelliklerine sahip dilüentler (mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat ve fumarik asit) de kullanılmıştır. Fumarik asit pH bağımlı bir çözünürlük gösterir. pH4.5'in altında çözünmezken pH4.5'ten itibaren çözünmeye başlar. Böylece daha asidik bir mikro-çevre oluşturarak zayıf bazik karakterli bir molekül olan ranolazinin pH6.8 fosfat tamponunda dozaj formundan salım hızını arttırdığı gözlemlenmiştir.

Ranolazin içeren tabletlerin çözünme hızı testi, miktar tayini ve ilgili maddeler analizlerinde kullanılan analitik metotlar için validasyon çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalarda doğruluk, doğruluk, seçicilik, kesinlik ve çözelti stabilitesi parametreleri (ICH Q2 ve Q3) değerlendirilmiştir.

Çözünme hızı testi ve miktar tayini metodu için yapılan doğruluk çalışmasında determinasyon katsayısı 0,9998 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-9). Kullanılan yöntemin kesinlik çalışmalarında elde edilen % RSD değerleri ise %1,0'den küçük bulunmuştur (Tablo 4-3, 4-4 ve 4-5). Doğruluk çalışmalarında % RSD sonuçlarının %2'den küçük olduğu hesaplanmıştır (Şekil 4-26). Yapılan seçicilik çalışmasında etkin madde alıkonma zamanında her hangi bir pik veya girişim gözlemlenmemiştir (Şekil 4-1 – Şekil 4-8). Hem standart hem de test çözeltilerine uygulanan çözelti stabilitesi testi sonucunda her iki çözeltinin de 39 saat boyunca oda sıcaklığında stabil kaldığı (Tablo 4-10) görülmüştür. Sağlamlık çalışmasında metot parametrelerinde bilinerek yapılan küçük değişikliklerden (akış hızı, kolon sıcaklığı, farklı filtre kullanımı) etkilenmediği tespit edilmiştir (Tablo 4-7, 4-8 ve 4-9).

İlgili maddeler miktar tayini metodu validasyonunda her bir tanımlı impürite için ayrı ayrı yapılan doğruluk çalışmasında determinasyon katsayısı sırasıyla tanımlı impüriteler Zen-I, Zen-II ve Zen-III için 1,00 olarak hesaplanmıştır (Şekil Şekil 4-26, 4-27 ve 4-28). Doğruluk çalışmaları sırasında elde edilen verilerden kalitatif dedeksiyon limiti (LOD) ve kantitatif tayin limiti (LOQ) hesaplanmıştır. Ranolazin, Zen-I, Zen-II ve Zen-III için LOD değerleri sırasıyla % 0,001, % 0,002, % 0,001 ve % 0,001 olarak bulunmuştur (Tablo 4-16). Ranolazin, Zen-I, Zen-II ve Zen-III için LOQ değerleri sırasıyla % 0,002, % 0,005, % 0,004 ve % 0,004 olarak bulunmuştur (Tablo 4-17, 4-18). Kullanılan yöntemin kesinlik çalışmalarında elde edilen % RSD değerleri ise % 3'den küçük bulunmuştur (Tablo 4-19 – 4-23). Seçicilik çalışmalarında etkin madde, çözücü,

hareketli faz, plasebo ve impüritelerin alıkonma zamanında pik veya pik girişimi olmadığı gözlemlenmiştir. Doğruluk çalışması kapsamında bilinen impüriteler LOQ, % 100 ve % 200 ilaveli numuneler hazırlandı ve % 100'lük konsantrasyondaki standart çözeltiye göre geri kazanımlar hesaplandı ve tüm değerlerin limit (% 80,0 - % 120,0) dahilinde olduğu saptanmıştır (Tablo 4-24, 4-25 ve 4-26). Sağlamlık çalışmasında metot parametrelerinde bilinen küçük değişikliklerden (dalga boyu, farklı filtre kullanımı) etkilenmediği tespit edilmiştir (Tablo 4-27, 4-28 ve 4-29). Hem standart hem de test çözeltilerine uygulanan çözelti stabilitesi testi sonucunda her iki çözeltinin de 18 saat boyunca oda sıcaklığında stabil kaldığı (Tablo 4-30) görülmüştür.

Yapılan tüm validasyon çalışmaları sonucunda, kullanılan analitik metodun uygun olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan patent tarama verileri ve ön formülasyon çalışmalarına sonuçlarına göre belirlenen polimerler dikkate alınarak 17 farklı tablet formülasyonunun 500 mg ranolazin içerecek şekilde, yaş granülasyon yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır (Tablo 3-3, Şekil 3-1). Bu formülasyonlarda polimer tipi, polimer konsantrasyonu, dilüent tipi, kaydırıcı konsantrasyonu ve baskı kuvveti parametreleri ele alınarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu bahsedilen bu parametrelerin tableten etkin maddenin çözünme hızı profilinin referans ilacın (Ranexa XR Tablet, Gilead Science) profiline benzerliğini verecek olan formülasyonun saptanmasıdır.

Hazırlanan 17 farklı tablet formülasyonu üzerinde fiziksel ve kimyasal testler (miktar tayini ve çözünme hızı) gerçekleştirilmiştir. Fiziksel test olarak ortalama ağırlık, çap-kalınlık, kırılma kuvveti ve % ufalanabilirlik testleri yapılmıştır. Tabletlerin ortalama ağırlık sapmasının %RSD değerinin %2,5'dan düşük olduğu tespit edilmiştir. Tabletlerin ortalama çapının 17,0-17,2 mm ve kalınlık değerlerinin ise 5,8-8,7 mm arasında olduğu saptanmıştır. Aynı tablet basım makinesi kullanılmasına rağmen, tabletlerde elastik deformasyona bağlı görülen çap ve kalınlık farklılıklarının kullanılan polimerlerin farklı miktar ve konsantrasyonlarda olması sonucudur. Hazırlanan tabletlerin ortalama sertlik değerleri 14 kp – 20 kp dir. Tabletlerin % ufalanabilirlik testleri sonuçları ise bütün formülasyonlar için % 0 - % 0,1 bulunmuş, farmakopelerin verdiği limitlere (en fazla %1,0) uyduğu saptanmıştır.

Referans ürün ve hazırlanan formülasyonlara ait ranolazin çözünme hızı testi sonuçları ilgili tablolarda verilmiştir (Tablo 4-41 ile 4-65). Ayrıca formülasyonlardan

ranolazin çözünme hızı profilleri referans ürün ile karşılaştırmalı olarak Şekil 4-34 ile 4-57'de verilmiştir. F-12, F-13 ve F-14 formülasyonları kontrol amaçlı yapılan saf suda dağılma testinde 5 dakikanın sonunda tamamen dağıldığından çözünme hızı analizleri yapılmamıştır. Her bir çözünme ortamı (0.1 N HCl ve pH6.8 fosfat tamponu) için elde edilen bulgulara göre formülasyonlardan etkin madde çözünme hızı sonuçlarının referans ürünle karşılaştırmalı olarak ile hesaplanan f2 -benzeşim faktörü sonuçları Tablo 4-69'da verilmiştir. F2 değeri 50 ile 100 arasında ise profillerin birbirine benzediği kabul edilmektedir (BCS Guidance, FDA guidance). 0.1 N HCl ortamında yapılan çözünme hızı analizinde f2 değerleri F-01, F-02, F-05, F-06, F-07, F-08, F-15 ve F-17 formülasyonları için 50'nin üstünde olup bu değerler sırasıyla 52, 54, 59, 58, 64, 60, 77 ve 80 olarak hesaplanmıştır. pH6.8 fosfat tamponu ortamında yapılan çözünme hızı analizinde f2 değerleri sadece F-16 ve F-17 formülasyonları için 50'nin üstünde olup bu değerler sırasıyla 52, 50 olarak hesaplanmıştır. Formülasyonlara ait çözünme hızı bulguları incelendiğinde pH6.8 fosfat tamponu ortamında ranolazinin dozaj formundan salım hızının referans ürüne göre düşük kaldığı gözlemlenmektedir. Bu durumun en önemli nedeninin ranolazinin zayıf bazik karakterli bir molekül olması ve pH bağımlı çözünürlük özelliği göstermesinden kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Ayrıca patentli referans ürün formülasyonunda pH bağımlı bir polimer olan metakrilik asit:etil akrilat (1:1)ın kullanılması da sebep olarak göz önünde bulundurulabilir.

F-17 formülasyonunu 0.1 N HCl ortamında ve pH6.8 fosfat tamponu ortamında referans ürün ile benzer salım profili gösterdiği saptanmıştır. Oral yol ile uygulanan dozaj formları mide-bağırsak kanalında farklı pH'lar ile karşılaşmakta ve mekanik darbelere maruz kalmaktadır. Dozaj formunun mide-bağırsak kanalındaki darbe maruziyetinin etkin maddenin dozaj formundan salım hızına olan etkilerinin incelenmesi için 250 ml dissolüsyon ortamına 2 mm boyutunda plastik boncuklarla referans ürün ile karşılaştırmalı çözünme hızı analizi yapılmıştır. Bu kapsamda sink koşulun sağlanması ve farklı pH'ların etkin maddenin dozaj formundan salım hızına olan etkilerinin incelenmesi F-17 numaralı formülasyonu sürekli akış hücresinde (FTC) referans ürün ile karşılaştırmalı çözünme hızı analizleri yapılmıştır (Tablo 4-67, Şekil 4-60). On ikinci saate kadar ki (12. saat dahil) numuneleme noktaları ile hesaplandığında f2 değeri 52; 24. saate kadar ki numuneleme noktaları ile hesaplandığında f2 değeri 42 olarak bulunmuştur. Ranolazinin farmakokinetik özellikleri incelendiğinde kolondan da absorpsiyonunun devam ettiği düşünülmektedir. F-17 formülasyonunda polimer olarak

kullanılan ksantan zmkının kolondaki bakteriler tarafından enzimatik degradasyona uğrayacağı ve ön görülmektedir. Bu kapsamda ksantan zmkının enzimatik degradasyonun ranolazinin dozaj formundan salım hızı üzerine olan etkileri in vitro olarak gözlemlenememiştir. Ancak bu durumun in vivo koşullarda ranolazinin dozaj formundan salım hızını arttıracığı ve referans ürüne yakın bir salım profili göstereceğini düşündürmektedir.

Hazırlanan 17 formülasyonun miktar tayini sonuçları F01 ve F02 formülasyonları hariç % 90,0 -% 110,0 arasında olduğundan farmakope limitlerini aşmadığı tespit edilmiştir. F01 ve F02 formülasyonlarında miktar tayini sonuçları sırasıyla % 87,9 ve % 82,8 bulunarak limit dışı oldukları tespit edilmiştir. Bu durumun ranolazinin oldukça mikronize ve elektrostatik olmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca F01 ve F02 deneme seri boylarının (200 tablet) diğer serilere (500 tablet) göre daha küçük olmasının, F01 ve F02 formülasyonlarında aynı miktardaki kaybın oran olarak daha büyük bir kayıp olarak sonuçlara yansıdığını düşündürmektedir.

Hazırlanan F17 numaralı formülasyona ait numuneler blisterlenerek (PVC/PVDC –Al folyo) $25^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$, % $60 \pm 5 \text{ RH}$ ve $40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$, % $75 \pm 5 \text{ RH}$ koşullarında 6 aylık stabilite takibi yapılmıştır. Bitmiş ürün görünüş, miktar tayini, çözünme hızı ve ilgili maddeler miktar tayini açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen stabilite verileri değerlendirildiğinde ürünün belirlenen limitler dahilinde olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4-71 ve Tablo 4-72).

Sonuç olarak bu çalışmada hazırlanan formülasyonlar arasında F-17 formülasyonun referans ürüne en yakın ürün olduğu anlaşılmaktadır. Yapılan stres çalışmaları ve 6 aylık stabilite çalışmaları sonuçları doğrultusunda ürünün belirlenen spesifikasyon limitleri dahilinde kaldığı saptanmıştır. Formülasyonda dilüent olarak kullanılan fumarik asitin zayıf bir baz olan ranolazinin dozaj formundan salım hızını ön görüldüğü üzere pH 4.5'ten başlamak üzere özellikle pH6.8 fosfat ortamında arttırdığı gözlemlenmiştir. F-17 numaralı formülasyon % 63,7 oranında Ranolazin, % 5,1 oranında Ksantan zmkı, % 2,0 oranında HPMC (15M), % 2,4 Povidon K30, % 25,5 oranında fumarik asit ve % 1.3 oranında magnezyum stearat içermektedir.

KAYNAKLAR

1. Achary G., Park K. (2006). Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents, *Advanced Delivery Reviews* **58**,387-401.
2. Albertini B., Cavallari C., Passerini N., Gonzalez-Rodriguez M.L., Rodriguez L. (2003). Evaluation of β -lactose, PVP K12 and PVP K90 as excipients to prepare piroxicam granules using two wet granulation techniques, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **56**, 479-487.
3. Asaduzzaman, Rahman R., Khan S.R., Islam A., (2011). Development of sustained release matrix tablet of ranolazine based on Methocel K4M CR, in vitro drug release and kinetic approach, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **01(08)**, 131-136.
4. Belardinelli L., Shryock J. C., ve Fraser H., (2006). The mechanism of ranolazine action to reduce ischemia-induced diastolic dysfunction. *European Heart Journal Supplements*, **8**, A10-A13.
5. Bidada J., Gonjari I., Bhusari A., Raut C., Dhule A., (2011). Development of extended release matrix tablets of ranolazine containing polyacrylic and ethylcellulose polymers, *Scholars Research Library, Der Pharmacia Lettre*, **3(4)**, 215-226.
6. Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee, (2003). Briefing Document Ranexa (ranolazine) Extended Release Tablets, NDA 21-526.
7. Cattaneo M., Poretta A. P., Gallino A., (2015). Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *International Journal of Cardiology*, **181**, 376-381.
8. Cerchiara T., Abruzzo A., Cagno M., Bigucci F., Bauer-Brandl A. ve ark. (2015). Chitosan based micro and nanoparticles for colon targeted drug delivery of vancomycin prepared by alternative processing methods, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **92**, 112-119.
9. Chaplin S., Connolly D., (2009). Ranolazine: novel add-on treatment for stable angina, *Prescriber*, 29-32.

10. Chien Y.W., Lin S. (2007). Drug Delivery: Controlled Release. İçinde Swarbrick J. (Ed), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (3th ed)*, Informa Healthcare, ABD, 1082 – 1103.
11. Deepika D. (2015). Formulation and evaluation of film coated ranolazine sustained release matrix tablets, *International Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, **2(5)**, 38-53.
12. Deng C., Kuang S., Rao F., Yang H., Fang X., H., ve ark. (2012). Effect of ranolazine on rat intrarenal arteries in vitro, *European Journal of Pharmacology*, **683**, 211-216.
13. Desai D., Kothari S., Huang M. (2008). Solid state interaction of stearic acid with povidone and its effect on dissolution stability of capsules, *International Journal of Pharmaceutics* **358**, 77-81.
14. Dobesh P.P., Trujillo T. C., (2007). Ranolazine: a new option in the management of chronic stable angina. *Pharmacotherapy*, **27(12)**:1659-1676. Erişim 23.12.2013, http://www.medscape.com/viewarticle/569432_print.
15. Dobrev D., Nattel S., (2010). New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation, *New Drug Class*, **375**, 1212- 1223.
16. Dortunç B. (2002). Kolona İlaç Taşıyan Sistemler. İçinde Gürsoy A.Z (Ed), *Kontrollü Salım Sistemleri*, Elma Bilgisayar Basım ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, 283 – 297.
17. Du C., Zhang Y., Harchi A. E., Dempsey C. E., Hancox J. C., (2014). Ranolazine inhibition of hERG potassium channels: Drug-pore interactions and reduced potency against inactivation mutants. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **74**, 220-230.
18. Electronic medicines compendium (2016). Ranexa prolonged release tablets, print at 13.03.2016. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21402>
19. European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use, (2008). CHMP assessment report for Latixa (international nonproprietary name:ranolazine), Doc.Ref:EMA/CHMP/30876/2008.

20. Fordyce C.B., Newby D.E., Douglas P.S., (2016). Diagnostic strategies for the evaluation of chest pain, *Journal of the American College of Cardiology*, **67(7)**, 843-852.
21. Fox K., Garcia M.A.A., Ardissino D., Buszman P., Camici P.G., ve ark. (2006). Kararlı anjina pektoris tedavi kılavuzu, *European Heart Journal*, **27**, 1341-1381.
22. Fukui, E., Miyamura, N., Uemura, K., & Kobayashi, M. (2000). Preparation of enteric coated timed-release press-coated tablets and evaluation of their function by in vitro and in vivo tests for colon targeting. *International journal of pharmaceutics*, **204(1)**, 7-15.
23. Gürsoy A. Z (Ed), (2002), içinde Öner L. Kontrollü Salım Sistemlerinin Biyoyararlanımı, *Kontrollü Salım Sistemleri*, İstanbul, Elma Bilgisayar Basım ve Ambalaj San. Tic. Ltd, Şti
24. Hawwa N., Menon V., (2013). Ranolazine: clinical applications and therapeutic basis, *Journal of Cardiovascular Drugs*, **13**, 5-16.
25. Hua S., Marks E., Schneider J.J., Keely S. (2015). Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: Selective targeting to diseased versus healthy tissue, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **11**, 1117 – 1132.
26. ICH (2000). *The Value and Benefits of ICH to Industry*, Ocak 2000. Erişim: 03.06.2016, http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/News_room/C_Publications/The_Value_Benefits_of_ICH_to_Industry_January_2000.pdf
27. ICH (2016). Erişim: 18.06.2016, <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
28. Jerling M., (2006). Clinical Pharmacokinetics of Ranolazine. *Clin Pharmacokinet*, **45 (5)**, 469-491.
29. Jivraj M., Martini L.G. (2000). Thomson C.M., An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, *PSTT*, **3(2)**, 58-63.
30. Karrouy Y., Neut C., Wils D., Siepmann F., Deremaux L. ve ark. (2009). Colon targeting with bacteria-sensitive films adapted to the disease state, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **73**, 74-81.

31. Kassardijan C. D., Tian X., Vladutiu G., Wong L. J., Milone M., (2014). Myopathy during treatment with the antianginal drug ranolazine. *Journal of the Neurological Sciences*, **347**, 380-382.
32. Keating G. M., (2013). Ranolazine. A review of its use as add-on therapy in patients with chronic stable angina pectoris, *Adis Drug Evaluation*, **73**, 55-73.
33. Kosiborod M., Arnold S. V., Spertus J. A., McGuire D. K., Li Y., ve ark. (2013). Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina, *Journal of the American College of Cardiology*, **61**, 2038 – 2045.
34. Kumari M.V., Reddy P.V., Sudhakar M. (2012). Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of ranolazine, *International Journal of Pharmacy*, **2(1)**, 224-229.
35. Laha T.K., Padhy D.R., Sen S., (2013). A validated stability indicating reversed phase high performance liquid chromatographic method of ranolazine dihydrochloride and characterization of its degradation products, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **5**, 61-66.
36. Lee V.H.L., Mukherjee S.K. (2007). Drug Delivery: Oral Colon Specific. İçinde Swarbrick J. (Ed), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (3th ed)*, Informa Healthcare, ABD, 1228 – 1241.
37. Leopold C.S. (1999). Coated dosage forms for colon-specific drug delivery, *PSTT*, **2(5)**, 197-204.
38. Lopez-Molina D., Chazarra S., How C.W., Pruidze N., Navarro-Peran E., ve ark. (2015). Cinnamate of inulin as a vehicle for delivery of colonic drugs, *International Journal of Pharmaceutics*, **479**, 96-102.
39. Luo X., Zhai Z., Wu X., Shi Y., Chen L. ve ark. (2006). Analytical and semipreparative resolution of ranolazine enantiomers by liquid chromatography using polysaccharide chiral stationary phases, *Journal of Separation Sciences*, **29**, 164-171.
40. Madhavi A., Subba Rao R.V., Srinivasu P., Naidu A., (2009). Development and validation of a new analytical method for the determination of related components

and assay of ranolazine in bulk drug and pharmaceutical dosage forms by LC, *Chromatographia*, **70**, 333-338.

41. Mangelings D., Heyden Y.V. (2011). Enantioselective capillary electrochromatography: Recent developments and new trends, *Electrophoresis*, **32**, 2583-2601.
42. Metha P. K., Goykhman P., Thomson L. E. J., Shufelt C., Wei J. ve ark. (2011). Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *Cardiovascular Imaging*, **4**, 514-522.
43. Moen A.R., Karstad R., Anthonsen T., (2005). Chemo-enzymatic synthesis of both enantiomers of the anti-anginal drug ranolazine, *Biocatalysis and Biotransformation*, **23(1)**, 45-51.
44. Murata S., Ueda S., Shimojo F., Tokunaga Y., Hata T., Ohnishi N. (1998). In vivo performance of time-controlled explosion system in GI physiology regulated dogs, *International Journal of Pharmaceutics* **161**, 161-168.
45. Mutlu H., (2008). Kararlı anjina pectoris tanı ve tedavi, *İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Kardiyoloji Gündemi*, **64**, 75-88.
46. Nash D. T., Nash S. D., (2008). Ranolazine for chronic stable angina, *New Drug Class*, **372**, 1335-1341.
47. Orlu M., Cevher E., Araman A. (2006). Design and evaluation of colon specific drug delivery system containing flurbiprofen microsponges, *International Journal of Pharmaceutics*, **318**, 103-117.
48. Palugan L., Cerea M., Zema L., Gazzaniga A., Maroni A. (2015). Coated pellets for colon delivery, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **25**, 1-15.
49. Patel R.C., Rathod D.K., Patel P.R., Patel V.S., (2010). Estimation of ranolazine hydrochloride by spectrophotometric and RP-HPLC in tablet dosage forms, *International Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, **1(2)**, 79-83.
50. Raffelmann T., Kloner R. A., (2010). Ranolazine: An anti-anginal drug with further therapeutic potential, *Expert Reviews Cardiovascular Therapeutic*, **8(3)**, 319-329.

51. Rahman M., Jha M.K., Ahsan Q., Begum T. (2011). Effect of various grades of hydroxypropylmethylcellulose matrix systems as oral sustained release drug delivery systems for ranolazine, *Journal of Pharmaceutics and Cosmetology*, **1(2)**, 82-92.
52. Ramasamy T., Khandasamy U. S., Shanmugam S., Ruttala H., (2012). Formulation and evaluation of chondroitin sulphate tablets of aseclofenac for colon targeted drug delivery, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **11(2)**, 465-479.
53. Ramesh J., Rajasekhar K., Gandhi K.R., Kumar S.N., (2013). Method development and validation for the estimation of ranolazine in bulk and in pharmaceutical dosage form by UV-spectrophotometry, *Annals of Pharma Research*, **01(01)**, 4-7.
54. Ranexa™ Extended Release Tablets (2003). Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee, Briefing Document.
55. Reddy J. N. S., Nagaraja T. S., Naveen N. R., Reddy M. D., (2013). Design and characterization of sustained release matrix tablets of glimepride by using synthetic and natural polymers, *International Journal of Drug Discovery and Herbal Research*, **3(1)**, 573-578.
56. Rowe R. C., Sheskey P.J., Quinn M.E. (ed) (2009), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th), UK.
57. Rubinstein A. (1995). Approaches and opportunities in colon-specific drug delivery, *Crit.Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **12**, 101-109.
58. Savarese G., Rosano G., D'Amore C., Musella F., Ratta G. L. D., (2013). Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, **169**, 262-270.
59. Sharma T., Moitra S.K., Sudam C.S., Sankar D.G., (2011). Stability-indicating LC method for the determination of ranolazine hydrochloride in the bulk drug and in pharmaceutical dosage form, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **3**, 327-332.
60. Shewiyo D.H., Kaale E., Risha P.G., Dejaegher B., Smeyers-Verbeke J., Heyden Y.V., (2012). HPTLC methods to assay active ingredients in pharmaceutical

formulations: a review of the method development and validation steps, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **66**, 11-23.

61. Singh B.N., Kim K. H. (2007). Drug Delivery: Oral Route. İçinde Swarbrick J. (Ed), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (3th ed)*, Informa Healthcare, ABD, 1242 – 1265.
62. Singh V., Kumar L., Meel R. (2014). Formulation and develeopment of sustained release matrix tablet of ranolazine, *International Journal of Pharma Research & Review*, **3(11)**, 22-32.
63. Sinha V.R., Kumira R. (2003). Microbially triggered drug delivvery to the colon, *European Journal of Pharmaceutical Science*, **18**, 3-18.
64. Sood A., Panchagnula R. (2003). Design of controlled release delivery systems using a modified pharmacokinetic approach: a case study for drugs having a short elimination half-life and a narrow therapeutic index, *International Jornal of Pharmaceutics*, **261**, 27-41.
65. Sossala S., Maier L. S., (2012). Role of ranolazine in angina, heart failure, arrhythmias, and diabetes, *Pharmacology & Therapeutics*, **133**, 311-323.
66. Southard R.A., Blum R.M., Bui A.H., ve Blankstein R., (2013). Neurologic adverse effects of ranolazine in an elderly patient with renal impairment, *Pharmacotherapy*, **33(1)**, 9-13.
67. Stone P. H., (2008). Ranolazine: New paradigm for management of myocardial ischemia, myocardial dysfunction, and arrhythmias, *Cardiology Clinics*, **26**, 603-614.
68. Suzuki T., Nakagami H. (1999). Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **47**, 225-230.
69. Szel T., Koncz I., Jost N., Baczko I., Husti Z., ve ark. (2011). Class I/B antiarrhythmic property of ranolazine, a novel antianginal agent, in dog and human cardiac preparations, *European Journal of Pharmacology* **(1-3)**, 9-31.
70. Şengel – Türk C.T., Hasçıçek C., Gönül N. (2006). Kolona hedeflenen ilaç taşıyıcı sistemler, *Journal of Faculty of Pharmacy, Ankara*, **35(2)**, 125-148.

71. Talukdar M.M., Van den Mooter G., Augustijns P., Maga T.T., Verbeke N., Kinget R. (1998). In vivo evaluation of xanthan gum as a potential excipient for oral controlled-release matrix tablet formulation, *International Journal of Pharmaceutics* **169**,105-113.
72. Tegk M., Mukkala B.V.P., Babu S. (2011). Formulation and evaluation of ranolazine extended release tablets:Influence of polymers, *Asian Journal of Pharmaceutics*, **5**, 162-166.
73. Temply RM., (2015). Angina Pectoris, *Creighton University School of Pharmacy and Health Professions, Omaha, NE, USA*.
74. Thireau J., Pasquie J., Martel E., Guennec J., Richard S., (2011). New drugs vs. old concepts: A fresh look at antiarrhythmics, *Pharmacology & Therapeutics*, **132**, 125-145.
75. Truffa A. AM., Newby L.K., Melloni C., (2011). Extended-release ranolazine: critical evaluation of its use in stable angina, *Vascular Health and Risk Management*, **7**, 535-539.
76. Wang J., Wen H., Desai D. (2010). Lubrication in tablet formulations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **75**, 1-15.
77. Yang L. (2007). Biorelevant dissolution testing of colon-specific delivery systems activated by colonic microflora, *Journal of Controlled Release*, **125**, 77-86.
78. Yu, L.X. (2007). Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharmaceutical Research*, **25(4)**, 781-791.
79. Zack J., Berg J., Juan A., Pannacciulli N., Allard M., ve ark. (2015). Pharmacokinetic drug – drug interaction study of ranolazine and metformin in subjects with type 2 diabetes mellitus, *Clinical Pharmacology in Drug Development*, **4(2)**, 121-129.