

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

DOKTORA TEZİ

**ORAL FİLM FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ
VE OPTİMİZASYONU**

ECE ÖZCAN BÜLBÜL

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

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

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

DOKTORA TEZİ

**ORAL FİLM FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ
VE OPTİMİZASYONU**

ECE ÖZCAN BÜLBÜL

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

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Farmasötik Teknoloji Programında Doktora öğrencisi Ece Özcan Bülbül tarafından Prof. Dr. Yıldız Özsoy Erginer'in danışmanlığında hazırlanan "Oral Film Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve Optimizasyonu" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 25/12/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ahmet Oğul ARAMAN
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



Jüri-Danışman

Prof. Dr. Yıldız ÖZSOY ERGİNER
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



Jüri

Prof. Dr. Özgen ÖZER
Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



Jüri

Doç. Dr. Ayça YILDIZ PEKÖZ
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



Jüri

Doç. Dr. Neslihan ÜSTÜNDAĞ OKUR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
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 çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ece ÖZCAN BÜLBÜL



İTHAF

Canım aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın tüm aşamalarında bana yol gösteren ve gerekli imkanları sağlayan değerli danışman hocam Sn.Prof.Dr. Yıldız Özsoy Erginer'e,

Destek ve yardımları için Eczacılık Teknolojisi Bölüm Başkanı ve Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sn.Prof.Dr. Ahmet Oğul Araman'a,

Çalışmalarım sırasında verdikleri destek, Tekstür analiz cihazının kullanımı ve bulguların değerlendirilmesi konularındaki yardımları için Sn.Prof.Dr. Erdal Cevher'e,

Tecrübeleri ile desteklerini esirgemeyen Sn.Prof.Dr. Sevgi Güngör'e ve film çalışmaları hakkında bilgi ve tecrübelerini bana sabırla aktarıp anlayışla yaklaşan Sn.Doç.Dr. Ayca Yıldız Peköz'e,

Lisans öğrenimimden beri bilgi, tecrübe ve desteği ile yanımda olan Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sn.Prof.Dr. Özgen Özer'e,

Hayatımın her alanında bilgi ve tecrübesiyle bana yol göstererek yakından ilgilenen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sn.Doç.Dr. Neslihan Üstündağ Okur'a,

Sitotoksiste çalışmalarımda tecrübe ve olanaklarını esirgemeyen Sn.Arş.Gör.Dr. Ezgi Öztaş'a ve çalışmalarım sırasında yardımcı olan başta Sn.Arş.Gör.Dr. Burcu Mesut olmak üzere tüm araştırma görevlisi ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın pilot üretimini gerçekleştiren sağladıkları destek ve çalışma ortamından dolayı İlsan İlaç ve Hammaddeleri San. Tic. A.Ş.'ye, DSC ölçümleri için olanak sağlayan Deva Holding A.Ş.'ye, nem tayini için olanak sağlayan Ali Arif İlaç Sanayi A.Ş.'ye, ketiapin fumarat temini için Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.'ye, HPMC E15 temini için Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.'ye ve pullulan temini için Hayashibara Co. Ltd.'ye,

Tüm yaşamım boyunca olduğu gibi doktora dönemim boyunca da her türlü desteği sağlayan canım annem, babam, ağabeyim ve teyzeme,

Varlığıyla bana her zaman güç ve huzur veren eşim Sn. Gökhan Bülbül'e,

Sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

DOKTORA TEZİ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	XI
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XVİİ
ÖZET	XX
ABSTRACT.....	XXİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Oral Filmler.....	3
2.1.1. Bukkal Filmler	4
2.1.2. Ağızda Dağılan Filmler.....	6
2.1.2.1. Ağızda Dağılan Filmlerin Üstünlükleri.....	6
2.1.2.2. Ağızda Dağılan Filmlerin Kısıtlamaları.....	8
2.1.2.3. Ağızda Dağılan Filmlerde İstenen Özellikler	8
2.1.2.4. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Bileşenleri	8
2.2. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarında Kullanılan Polimerler.....	9
2.2.1. Doğal Polimerler	10
2.2.1.1. Pullulan	10
2.2.1.2. Nişasta/Modifiye Nişastalar	11
2.2.1.3. Sodyum Aljinat	13
2.2.1.4. Pektin.....	14
2.2.1.5. Jelatin	14
2.2.1.6. Polimerize Resin	15
2.2.2. Sentetik Polimerler.....	15
2.2.2.1. Hidroksipropil Selüloz (HPC).....	15
2.2.2.2. Hidroksipropilmetil selüloz (HPMC).....	16

2.2.2.3. Sodyum Karboksimetil Selüloz (Na CMC)	19
2.2.2.4. Polivinil Alkol (PVA)	20
2.2.2.5. Polietilen Oksit (PEO).....	21
2.2.2.6. Polivinil Prolidon (PVP)	22
2.3. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarında Kullanılan Diğer Yardımcı Maddeler	23
2.3.1. Plastizer	23
2.3.2. Tatlandırıcı	25
2.3.3. Aroma Maddesi.....	26
2.3.4. Yüzey Etkin Madde	27
2.3.5. Tükürük Uyarıcı.....	27
2.3.6. Renklendirici	27
2.3.7. Siklodekstrin	27
2.4. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Üretim Yöntemleri.....	29
2.4.1. Çözücü Dökme (Solvent Casting) Yöntemi.....	29
2.4.2. Sıcak Eriyik (Hot-Melt) Ekstirüzyonu Yöntemi	31
2.4.3. Yarı Katı Dökme (Semi-Solid Casting) Yöntemi	31
2.4.4. Yuvarlama (Rolling) Yöntemi	32
2.4.5. Katı Dispersiyon Yöntemi	32
2.4.6. Baskı (Printing) Yöntemi	32
2.5. Ağızda Dağılan Filmlerin Kesilmesi ve Ambalajlanması	34
2.6. Piyasada Bulunan Ağızda Dağılan Filmler.....	36
2.7. Ketiapin Fumarat	37
2.7.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri.....	38
2.7.2. Farmakolojik Özellikleri	38
2.7.3. Farmakokinetik Özellikleri	40
2.7.4. Miktar Tayini Yöntemleri	41
2.7.4.1. Titrimetrik Miktar Tayini Yöntemi	41
2.7.4.2. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yöntemi	41
2.7.4.3. Likit Kromatografisi Yöntemi.....	42
2.7.4.4. Kapiler Elektroforez Yöntemi.....	42
2.7.5. Türkiye Piyasasında Ketiapin Fumarat İçeren Farmasötik Dozaj Şekilleri	42
2.7.6. Literatürde Ketiapin Fumarat İçeren Oral Film Formülasyonu Çalışmaları.....	43
2.8. İlaç Tasarımında Yeni Kılavuzlar	44

2.8.1. ICH Q8(R2) Farmasötik Geliştirme.....	44
2.8.2. ICH Q9 Kalite Risk Yönetimi.....	45
2.8.2.1. Genel Kalite Risk Yönetimi	45
2.8.3. ICH Q10 Farmasötik Kalite Sistemi	46
2.8.4. ICH Q11 Etkin Maddelerin Geliştirme ve Üretim İşlemleri.....	46
2.9. Tasarımla Kalite (QbD, Quality by Design)	46
2.10. Ölçek Büyütme (Scale-Up).....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
3.1. Kullanılan Kimyasal Madde, Araç, Gereç ve Programlar	49
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	49
3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	50
3.1.3. Kullanılan Bilgisayar Programları	51
3.2. Yöntem ve Deneyler	52
3.2.1. Ketiapın Fumaratın Fizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi	52
3.2.1.1. Ultraviyole (UV) Spektrumu.....	52
3.2.1.2. Fourier Dönüştümlü Kızılötesi (FTIR) Spektrumu	52
3.2.1.3. Erime Derecesi Tayini.....	52
3.2.1.4. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi	52
3.2.2. Ketiapın Fumaratın Yardımcı Maddeler ile Uyumluluk Çalışması	52
3.2.3. Ketiapın Fumaratın Miktar Tayini İçin Analitik Metot ve Validasyonu	53
3.2.3.1. Spektrofotometrik Metodun Oluşturulması	53
3.2.3.2. Doğrusallık.....	53
3.2.3.3. Kesinlik	54
3.2.3.4. Doğruluk ve Seçicilik.....	55
3.2.3.5. Teşhis ve Tayin Sınırları (LOD ve LOQ)	56
3.2.3.6. Dayanıklılık.....	57
3.2.4. Ketiapın Fumaratın Çözünürlük Çalışmaları	57
3.2.5. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Hazırlanması	58
3.2.5.1. Ön Formülasyon Çalışmaları	58
3.2.5.2. Ölçek Büyütme (Scale-Up) ile Pilot Ölçekli Filmlerin Üretilmesi.....	64
3.2.6. Pilot Ölçekli Üretilen Ağızda Dağılan Filmler Üzerinde Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları	71
3.2.6.1. Ağırlık Tekdüzeliliği	71

3.2.6.2. Kalınlık.....	71
3.2.6.3. pH.....	71
3.2.6.4. Nem İçeriği.....	71
3.2.6.5. Gerilme Direnci ve Esneklik.....	72
3.2.6.6. Katlama Direnci	72
3.2.6.7. Dağılma Testi	73
3.2.6.8. İçerik Tekdüzeliliği	73
3.2.6.9. Çözünme Hızı (Dissolüsyon) Testi	73
3.2.6.10. Sitotoksikite Çalışmaları.....	74
3.2.6.11. Stabilitate Çalışmaları	75
3.2.7. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Tasarım Alanının Belirlenmesi ve Minitab Analizi	75
4. BULGULAR.....	78
4.1. Ketiapin Fumaratın Fizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi ile İlgili Bulgular	78
4.1.1. Ultraviyole (UV) Spektrumu Bulguları	78
4.1.2. Fourier Dönüştürümlü Kızılötesi (FTIR) Spektrumu Bulguları.....	78
4.1.3. Erime Derecesi Tayini Bulguları	79
4.1.4. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi Bulguları.....	79
4.2. Ketiapin Fumaratın Yardımcı Maddeler ile Uyumluluk Çalışması Bulguları.....	80
4.3. Ketiapin Fumaratın Tayini İçin Kullanılan Analitik Metot ve Validasyonuna Ait Bulgular.....	88
4.3.1. Doğrusallık Bulguları.....	88
4.3.2. Kesinlik Bulguları	89
4.3.3. Doğruluk ve Seçicilik Bulguları	90
4.3.4. Teşhis ve Tayin Sınırları (LOD ve LOQ) Bulguları	90
4.3.5. Dayanıklılık Bulguları.....	90
4.4. Ketiapin Fumaratın Çözünürlük Çalışmaları Bulguları	91
4.5. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Hazırlanması ve Fizikokimyasal Analiz Bulguları	91
4.5.1. Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	91
4.5.2. Ölçek Büyütme (Scale-Up) ile Pilot Ölçekli Film Üretimine Ait Bulgular....	104

4.6. Pilot Ölçekli Üretilen Ağızda Dağılan Filmler Üzerinde Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları Bulguları	107
4.6.1. Ağırlık Tekdüzeliği Bulguları	107
4.6.2. Kalınlık Bulguları	108
4.6.3. pH Bulguları	108
4.6.4. Nem İçeriği Bulguları	109
4.6.5. Gerilme Direnci ve Esneklik Bulguları	109
4.6.6. Katlama Direnci Bulguları	112
4.6.7. Dağılma Testi Bulguları	113
4.6.8. İçerik Tekdüzeliği Bulguları	114
4.6.9. Çözünme Hızı (Dissolüsyon) Testi Bulguları	114
4.6.10. Sitotoksosite Çalışmalarına Ait Bulgular	115
4.6.11. Stabilitate Çalışmalarına Ait Bulgular	117
4.7. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Deneysel Verilerinin Minitab ile Değerlendirilmesine Ait Bulgular	119
5. TARTIŞMA	138
KAYNAKLAR	151
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	171
ÖZGEÇMİŞ	172

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: ADF formülasyonlarının genel bileşimi	9
Tablo 2-2: ADF formülasyonlarında kullanılan polimerler.....	10
Tablo 2-3: Dünya piyasasında bulunan ADF'ler.....	37
Tablo 2-4: Ketiapin fumaratın Türkiye piyasasında bulunan dozaj şekilleri.....	43
Tablo 3-1: Pilot ölçekli plasebo formülasyonun birim formülü	56
Tablo 3-2: Ön formülasyon çalışmalarında kullanılan polimer konsantrasyonları	58
Tablo 3-3: β -SD içeren laboratuvar ölçekli film formülasyonlarının bileşimi	60
Tablo 3-4: Laboratuvar ölçekli hazırlanan film formülasyonlarının birim ağırlıkları....	62
Tablo 3-5: Laboratuvar ölçekli hazırlanan film formülasyonlarının bileşimi	63
Tablo 3-6: Pilot ölçekli hazırlanan film formülasyonlarının bileşimi	65
Tablo 3-7: Ağızda dağılan filmler için QTPP parametreleri	76
Tablo 3-8: Oral film formülasyonlarında Kritik Kalite Parametreleri.....	77
Tablo 4-1: Ketiapin fumaratın doğrusallık bulguları.....	88
Tablo 4-2: Ketiapin fumaratın kesinlik bulguları	89
Tablo 4-3: Ketiapin fumaratın doğruluk bulguları	90
Tablo 4-4: Ketiapin fumaratın dayanıklılık bulguları.....	90
Tablo 4-5: Ketiapin fumaratın farklı çözücülerdeki çözünürlükleri	91
Tablo 4-6: β -SD içeren laboratuvar ölçekli film formülasyonlarının seçilmesi	92
Tablo 4-7: β -SD içeren laboratuvar ölçekli jellerin viskoziteleri	94
Tablo 4-8: β -SD içeren laboratuvar ölçekli filmlerin ağırlık tekdüzeliği ve dağılma süreleri	94
Tablo 4-9: Laboratuvar ölçekli jellerin viskoziteleri	102
Tablo 4-10: Laboratuvar ölçekli filmlerin ağırlık tekdüzeliği, kalınlık ve dağılma süreleri	102
Tablo 4-11: Pilot ölçek için seçilen formülasyonların birim formülleri	103
Tablo 4-12: Pilot ölçekli hazırlanan Fnm-29 ve Fnm-31 jellerinin viskoziteleri	104
Tablo 4-13: Pilot ölçekli ADF'lerin ağırlık tekdüzeliği bulguları	108
Tablo 4-14: Pilot ölçekli ADF'lerin kalınlık bulguları	108
Tablo 4-15: Pilot ölçekli ADF'lerin pH bulguları	109
Tablo 4-16: Pilot ölçekli ADF'lerin nem içeriği bulguları	109

Tablo 4-17: Pilot ölçekli ADF'lerin gerilme direnci ve esneklik bulguları.....	110
Tablo 4-18: Pilot ölçekli ADF'lerin katlama direnci bulguları	112
Tablo 4-19: Pilot ölçekli ADF'lerin dağılma testi bulguları.....	113
Tablo 4-20: Pilot ölçekli ADF'lerin içerik tekdüzeliği bulguları	114
Tablo 4-21: Pilot ölçekli ADF'lerin çözünme hızı testi bulguları	115
Tablo 4-22: Formülasyonlar ve ketiapin fumaratın % hayatta kalma değerleri	116
Tablo 4-23: Pilot ölçekli ADF'lerin stabilite çalışmalarına ait ağırlık bulguları.....	117
Tablo 4-24: Pilot ölçekli ADF'lerin stabilite çalışmalarına ait kalınlık bulguları	118
Tablo 4-25: Pilot ölçekli ADF'lerin stabilite çalışmalarına ait etkin madde içeriği bulguları.....	118
Tablo 4-26: Pilot ölçekli ADF'lerin stabilite çalışmalarına ait çözünme hızı bulguları	119
Tablo 4-27: PG oranı ve kurutma sıcaklığının regresyon analizine ait bulgular	120
Tablo 4-28: PG oranı ve kurutma sıcaklığına ait model özeti sonuçları	122
Tablo 4-29: PG oranının regresyon analizine ait bulgular.....	123
Tablo 4-30: PG oranına ait model özeti sonuçları	125
Tablo 4-31: Kurutma sıcaklığı değişiminin regresyon analizine ait bulgular	126
Tablo 4-32 Kurutma sıcaklığı değişimine ait model özeti sonuçları	128

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Oral filmlerin farklı terimlerini gösteren şema (Borges ve ark. 2015).....	4
Şekil 2-2: Oral filmlerin farklı uygulama bölgeleri (Borges ve ark. 2015)	5
Şekil 2-3: Pullulanın kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)	11
Şekil 2-4: Nişastanın kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011).....	12
Şekil 2-5: Sodyum aljinatın kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)	13
Şekil 2-6: Pektinin kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)	14
Şekil 2-7: Jelatinin kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011).....	15
Şekil 2-8: HPC'nin kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)	16
Şekil 2-9: HPMC'nin kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011).....	16
Şekil 2-10: Na CMC'nin kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)	19
Şekil 2-11: PVA'nın kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)	20
Şekil 2-12: PEO'in kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)	21
Şekil 2-13: PVP'nin kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011).....	22
Şekil 2-14: β -SD'nin kimyasal yapısı (Jambhekar ve Breen 2016).....	29
Şekil 2-15 : Çözücü dökme yönteminin cihaz ile uygulanması (Borges ve ark. 2015)..	30
Şekil 2-16: Sıcak eriyik ekstrüzyonu yönteminin uygulanması (Borges ve ark. 2015) .	31
Şekil 2-17: Yuvarlama yönteminin uygulanması (Radhakisan ve ark. 2012)	32
Şekil 2-18: Mürekkep püskürtmeli baskının uygulanması (Borges ve ark. 2015)	33
Şekil 2-19: Fleksografik baskının uygulanması (Borges ve ark. 2015).....	34
Şekil 2-20: Değişik boyutlarda ADF'lerin ambalajlanması (Hoffmann ve ark. 2011) ..	35
Şekil 2-21: Film boyutuna göre doz (Şahin 2016).....	35
Şekil 2-22: ADF'ler için tek dozluk ambalaj örnekleri (Hoffmann ve ark. 2011)	36
Şekil 2-23: ADF'ler için çok dozluk ambalaj örneği (Şahin 2016).....	36
Şekil 2-24: ADF'ler için ambalaj örneği (Ghodake ve ark. 2013)	36
Şekil 2-25: Ketiapin fumaratın açık kimyasal formülü (Bagade ve ark. 2009).....	38
Şekil 3-1: Pilot üretimi gerçekleştirmek için kullanılan cihaz.....	65
Şekil 3-2: Pilot üretim cihazında bulunan monitör	67
Şekil 3-3: Pilot üretim cihazının çalışırken görünümü	67
Şekil 3-4: Pilot üretim cihazının haznesi ve kalınlığı ayarlamak için kullanılan vidalar	68
Şekil 3-5: Pilot üretim cihazının pompa bölümü ve haznesi	68
Şekil 3-6: Pilot üretim cihazının kurutma kabinleri.....	69

Şekil 3-7: Kuruyan filmlerin rulo sargıya sarılması	70
Şekil 3-8: Ağızda dağılan filmler için Ishikawa diagramı (Thabet ve Breitzkreutz 2018)	76
Şekil 4-1: Ketiapin fumaratın UV spektrumu	78
Şekil 4-2: Ketiapin fumaratın FTIR spektrumu	79
Şekil 4-3: Ketiapin fumaratın DSC termogramı	79
Şekil 4-4: HPMC E5'in DSC termogramı	80
Şekil 4-5: HPMC E5 ve KF karışımının DSC termogramı	80
Şekil 4-6: HPMC E15'in DSC termogramı	81
Şekil 4-7: HPMC E15 ve KF karışımının DSC termogramı	81
Şekil 4-8: PVA'nın DSC termogramı	82
Şekil 4-9: PVA ve KF karışımının DSC termogramı	82
Şekil 4-10: PVP K90'nın DSC termogramı	83
Şekil 4-11: PVP K90 ve KF karışımının DSC termogramı	83
Şekil 4-12: Pullulanın DSC termogramı	84
Şekil 4-13: Pullulan ve KF karışımının DSC termogramı	84
Şekil 4-14: β -SD'nin DSC termogramı	85
Şekil 4-15: β -SD ve KF karışımının DSC termogramı	85
Şekil 4-16: Ksilitolün DSC termogramı	86
Şekil 4-17: Ksilitol ve KF karışımının DSC termogramı	86
Şekil 4-18: Mavi renklendiricinin DSC termogramı	87
Şekil 4-19: Mavi renklendirici ve KF karışımının DSC termogramı	87
Şekil 4-20: Ketiapin fumaratın kalibrasyon grafiği	88
Şekil 4-21: β -SD içeren laboratuvar ölçekli filmlerin görünümü	93
Şekil 4-22: PVA ile hazırlanan S-8, S-9 ve S-10 jellerinin reogramları	95
Şekil 4-23: HPMC E15 ile hazırlanan S-15, S-17 ve S-19 jellerinin reogramları	95
Şekil 4-24: Pullulan ile hazırlanan S-25 jelinin reogramı	96
Şekil 4-25: Farklı polimerler ile hazırlanan S-8, S-19 ve S-25 jellerinin reogramlarının karşılaştırılması	96
Şekil 4-26: PVP K90 ile hazırlanan filmlerin kuruduktan sonraki görünümü	98
Şekil 4-27: PVA ile hazırlanan formülasyonlarda meydana gelen çökme	99
Şekil 4-28: HPMC E5 ile hazırlanan formülasyonlar	100
Şekil 4-29: HPMC E5 ile hazırlanan filmlerin görünümü	100

Şekil 4-30: F-28 formülasyonuna nane yağı eklendikten sonra görünümü	101
Şekil 4-31: HPMC E5 ile hazırlanan jellerin ve filmlerin görünümü	101
Şekil 4-32: Laboratuvar ölçekli hazırlanan Fnm-28, Fnm-29, Fnm-30 ve Fnm-31 jellerinin reogramlarının karşılaştırılması	103
Şekil 4-33: Pilot ölçekli hazırlanan Fnm-29 ve Fnm-31 jellerinin reogramlarının karşılaştırılması	104
Şekil 4-34: Laboratuvar ve pilot ölçekli hazırlanan Fnm-29 jellerinin reogramlarının karşılaştırılması	105
Şekil 4-35: Laboratuvar ve pilot ölçekli hazırlanan Fnm-31 jellerinin reogramlarının karşılaştırılması	105
Şekil 4-36: Pilot ölçekli ADF'lerin görünümü	106
Şekil 4-37: Pilot ölçekli ADF'nin görünümü ve alüminyum ambalajı	107
Şekil 4-38: Pilot ölçekli ADF'lerin gerilme direnci ve esneklik bulgularının kümelenmiş sütun grafiği	110
Şekil 4-39: Pilot ölçekli ADF'lerin gerilme direnci ve esneklik bulgularının yığılmış sütun grafiği	110
Şekil 4-40: Pilot ölçekli Fnm-29-55 filminin kuvvet-mesafe grafiği	111
Şekil 4-41: Pilot ölçekli Fnm-29-65 filminin kuvvet-mesafe grafiği	111
Şekil 4-42: Pilot ölçekli Fnm-31-55 filminin kuvvet-mesafe grafiği	111
Şekil 4-43: Pilot ölçekli Fnm-31-65 filminin kuvvet-mesafe grafiği	112
Şekil 4-44: Pilot ölçekli ADF'lerin katlama direnci bulgularının sütun grafiği	113
Şekil 4-45 : Pilot ölçekli ADF'lerin dağılma sürelerinin sütun grafiği	114
Şekil 4-46: Pilot ölçekli ADF'lerin çözünme hızı grafiği	115
Şekil 4-47: MTT testi fotoğrafı	116
Şekil 4-48: Formülasyonlar ve ketiapin fumaratın % hayatta kalma grafiği	117
Şekil 4-49: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film ağırlığına etkisini gösteren Surface Plot grafiği	128
Şekil 4-50: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film kalınlığına etkisini gösteren Surface Plot grafiği	129
Şekil 4-51: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film pH'sına etkisini gösteren Surface Plot grafiği	129
Şekil 4-52: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film nemine etkisini gösteren Surface Plot grafiği	129

Şekil 4-53: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film gerilme direncine etkisini gösteren Surface Plot grafiği	130
Şekil 4-54: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film esnekliğine etkisini gösteren Surface Plot grafiği	130
Şekil 4-55:PG oranı ve kurutma sıcaklığının film katlama direncine etkisini gösteren Surface Plot grafiği	130
Şekil 4-56:PG oranı ve kurutma sıcaklığının film dağılma süresine etkisini gösteren Surface Plot grafiği	131
Şekil 4-57: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film içerik tekdüzeliğine etkisini gösteren Surface Plot grafiği	131
Şekil 4-58: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 1.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Surface Plot grafiği	131
Şekil 4-59: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 3.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Surface Plot grafiği	132
Şekil 4-60: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 5.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Surface Plot grafiği	132
Şekil 4-61: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 10.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Surface Plot grafiği	132
Şekil 4-62: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 15.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Surface Plot grafiği	133
Şekil 4-63: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 30.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Surface Plot grafiği	133
Şekil 4-64: PG oranının film pH'sına etkisini gösteren Interaction Plot grafiği	134
Şekil 4-65: Kurutma sıcaklığının film esnekliğine etkisini gösteren Interaction Plot grafiği.....	134
Şekil 4-66: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film içerik tekdüzeliğine etkisini gösteren Interaction Plot grafiği	135
Şekil 4-67: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 1.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Interaction Plot grafiği	135
Şekil 4-68: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 3.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Interaction Plot grafiği	136
Şekil 4-69: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 10.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Interaction Plot grafiği	136

Şekil 4-70: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 15.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Interaction Plot grafiği	137
--	-----



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

β -SD	β -siklodekstrin
a/a	ağırlık/ağırlık
ADF	Ağızda dağılan film
BCS	Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi
cm	Santimetre
CMA	Kritik Malzeme Özellikleri
CPP	Kritik Proses Parametreleri
CQA	Kritik Kalite Özellikleri
Da	Dalton
DE	Dekstroz ekivalanı-eşdeğeri
dk	Dakika
DMSO	Dimetil sülfoksit
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
EAA	Eğri Altı Alan
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
FBS	Foetal bovine serum
FD & C	Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası (Federal Food, Drug and Cosmetic Act)
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
FTIR	Frouier Transform Infrared
g	Gram
HCl	Hidroklorik asit
HEC	Hidroksietil selüloz
HPC	Hidroksipropil selüloz
HPMC	Hidroksipropil metil selüloz
ICH	Uluslararası Uyum Konseyi (International Council for Harmonisation)
JP	Japon Farmakopesi (Japanese Pharmacopeia)
KD	Kabul Değeri (Acceptance Value)
KF	Ketiapin fumarat
km	Kafi miktar
LOD	Teşhis sınırı (Limit of detection)
LOQ	Tayin sınırı (Limit of quantitation)

MC	Mikrokristal selüloz
MTT	3-(4,5-dimetil-2-tiyazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolyum bromür
Na CMC	Sodyum karboksimetil selüloz
Ort	Ortalama
PBS	Fosfat tampon
PEG	Polietilen glikol
PEO	Polietilen oksit
PG	Propilen glikol
PVA	Polivinil alkol
PVP	Polivinilprolidon
QbD	Tasarımla Kalite
QTPP	Kalite Hedef Ürün Profili
r^2	Determinasyon katsayısı
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
SDS	Sodyum dodesil sülfat
sn	Saniye
SS	Standart sapma
TF	Türk Farmakopesi
USP	Amerikan Farmakopesi (U.S. Pharmacopoeia)
UV	Ultraviyole
VK	Varyasyon katsayısı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ÖZET

Özcan Bülbül, E. (2018). Oral Film Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve Optimizasyonu. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmanın amacı ketiapin fumaratın ağızda dağılan film formülasyonlarının Tasarımla Kalite (QbD) çerçevesinde, ölçek büyütme (scale-up) uygulanarak endüstriyel üretime uygun bir biçimde geliştirilmesidir. Geriatrik, pediatrik, disfajili hastalarda, boğulma korkusu ve suyun bulunmaması gibi bazı durumlarda kapsül ve tabletlerin yutulması zor olabilir. Bu tip problemlerin üstesinden gelmek üzere yeni bir ilaç taşıyıcı sistem tasarlanmıştır. Ağızda dağılan film, polimerlerin uygun bazı yardımcı maddelerle karıştırılmasıyla hazırlanan yeni bir dozaj şeklidir. Çalışmada etkin madde olarak kullanılan ketiapin fumarat, bipolar bozukluk ve şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarına yanıt veren, yeni bir antipsikotik ajandır. Ağızda dağılan filmler, polimer olarak HPMC E5, plastizer olarak polietilen glikol 400 ve propilen glikol, tatlandırıcı olarak ksilitol, aroma maddesi olarak nane yağı ve mavi renklendirici kullanılarak hazırlanmıştır. Filmler öncelikle çözücü dökme yöntemiyle laboratuvar ölçekli olarak üretilmiştir. Laboratuvar ölçekli hazırlanan filmler jel viskozitesi, ağırlık tekdüzeliği, kalınlık ve dağılma zamanı özelliklerine göre seçilmiş, daha sonra pilot ölçekli üretim makinesi ile üretilmiştir. Final film formülasyonlarının ağırlık tekdüzeliği, kalınlık, pH, nem içeriği, gerilme direnci, esneklik, katlama direnci, dağılma testi, içerik tekdüzeliği, çözünme hızı, sitotoksosite ve stabilite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. QbD yaklaşımı ile kritik parametreler belirlenmiş ve Minitab 18 programı kullanılarak tasarım alanı meydana getirilmiştir. Yapılan çalışmalar neticesinde QbD çerçevesinde, laboratuvar ölçekten pilot ölçeğe geçiş gösterilmiş, en yüksek gerilme direnci ($3,650 \pm 0,47 \text{ N/cm}^2$), uygun esneklik ($\% 5,427 \pm 0,19$), dağılma süresi ($120,00 \pm 2,28 \text{ sn}$), içerik tekdüzeliği ($\% 98,66 \pm 1,32$) ve çözünme hızı (10 dk içinde, $\% 87,69 \pm 4,65$) gösteren Fnm-29-65 film formülasyonu ideal formülasyon olarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oral film, Ağızda dağılan film, Ölçek büyütme, Tasarımla kalite, Ketiapin fumarat.

ABSTRACT

Ozcan Bulbul, E. (2018). Development and Optimization of Oral Film Formulations. İstanbul University, Institute of Health Science, Pharmaceutical Technology Department. Doctoral Thesis. İstanbul.

The aim of this study is to develop the orodispersible film formulations of quetiapine fumarate within Quality by Design (QbD) framework for suitable industrial production by applying scale-up process. In some condition such as geriatric, pediatric, dysphagia like patients, fear of choking and unavailability of water, the swallowing of capsules and tablets may become difficult. To overcome from these types of problem, new type of drug delivery system has been designed. Orodispersible film is a new dosage form in which is prepared by using polymers with suitable excipients. Quetiapine fumarate, which is used as an active substance in this study, is a novel antipsychotic agent which elicits response in both positive and negative symptoms of schizophrenia and bipolar disorder. Orodispersible films were prepared using HPMC E5 as polymer, polyethylene glycol 400 and propylene glycol as plasticizer, xylitol as sweetener, peppermint oil as flavoring and blue coloring agent. First, films were manufactured in laboratory scale by solvent casting method. Laboratory scale films were selected according to their gel viscosity, weight uniformity, thickness, and disintegration time characteristics, then produced in a pilot scale manufacturing machine. Weight uniformity, thickness, pH, moisture content, tensile strength, elongation, folding endurance, disintegration test, content uniformity, dissolution rate, cytotoxicity and stability studies of the final film formulations were performed. Critical parameters were determined with QbD approach and a design area was created by using Minitab 18 program. As a result of the studies carried out from the laboratory scale to the pilot scale within QbD framework was shown, Fnm-29-65 film formulation, which has the highest tensile strength ($3.650 \pm 0.47 \text{ N/cm}^2$), suitable elongation ($5.427 \pm 0.19 \%$), disintegration time ($120.00 \pm 2.28 \text{ sec}$), content uniformity ($98.66 \pm 1.32 \%$) and dissolution rate (in 10 min, $87.69 \pm 4.65 \%$) properties has been determined as the ideal formulation.

Key Words: Oral film, Orodispersible film, Scale up, Quality by design, Quetiapine fumarate.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç kullanımında temel olarak istenen, hasta tarafından en basit şekilde alınabilecek en iyi etkiyi gösteren formülasyonun belirlenmesidir. Bu doğrultuda ilacı, belirlenen dozda, istenen hızda, istenen etki bölgesine ulaştıran ve hasta uyumluluğu yüksek olan dozaj formlarının geliştirilmesi yönünde araştırmalar devam etmektedir. Diğer bütün hastalarda olduğu gibi, geriatrik hastalarda da oral yol kolay uygulanabilir olması nedeniyle en çok tercih edilen yoldur. Fakat geriatrik hastalarda katı formları yutma güçlüğü olarak bilinen disfaji, bu yolla uygulama için önemli bir engel oluşturmaktadır ve hastaların yaşam kalitelerini oldukça düşürmektedir (Tibbling ve Gustafson 1991; Paterson 1996). Alzheimer, Parkinson, reflü, inme ve özofagustaki yaşlanma sonucu peristaltik koordinasyonun sağlanamaması disfajinin sebeplerindendir (Varlı 2012). Ağızda dağılan dozaj formları ile yutmada karşılaşılan bu sorunların üstesinden gelinebilmektedir. Hastaların yaşam kalitesi ve tedaviye uyumluluğu ile ilaç tedavisinin başarıya ulaşma şansı artırılarak, iş gücü kaybı, hastanelerin meşguliyeti ve sağlık masrafları azaltılabilmektedir (Şahin 2016).

Ağızda dağılan ilaç taşıyıcı sistemler, ilk olarak 1970'lerin sonlarında geleneksel katı dozaj formlarını yutmada zorlanan hastalar için geliştirilerek tabletler, kapsüller ve şuruplara alternatif olarak ortaya çıkmıştır, su kullanılmaksızın oral boşlukta çözelti veya süspansiyon meydana getirerek hızla dağılan dozaj şekilleridir (Desu ve ark. 2013). Ağızda dağılan filmler (ADF'ler) ise; ilacın oral yolla uygulanmasını sağlayan yeni ilaç taşıyıcı sistemlerdir (Patil ve Shrivastava 2014).

Ketiapin fumarat, şizofreni hastalığının akut ve idame tedavisi, bipolar bozukluk ile daha düşük dozlarda psikoz tedavisinde kullanılan dibenzotiyazepin türevi bir ilaçtır. Dopamin tip 2 (D2) ve serotonin tip 2 (5-HT2) reseptör antagonisti olarak etkisini göstermektedir (Pucci ve ark. 2003; Estevez-Carrizo ve ark. 2011).

2005 yılında Uluslararası Uyum Konseyi (ICH) tarafından Q8 kılavuzunun yayınlanması ile birlikte "Tasarımla Kalite" (QbD) kavramı ilaç endüstrisine girmiştir. QbD süreci; kritik malzeme özellikleri ve kritik proses parametreleri ile kritik olmayanlar arasında bir ayırım yapılmasını gerektirdiği için, risk değerlendirmelerinin yapılması ve yönetilmesi gerektiği belirlenmiş, bunun üzerine Q9 kılavuzu yayınlanmıştır. İlaç üreticilerinin kalite yönetim sistemlerini düzenlemek amacıyla üçlü

yapının son dokümanı olan Q10 kılavuzu çıkarılmıştır. Bunları izleyen kılavuz çalışmaları, ilaç hammadde üretimleri ile ilgili olan Q11 ile devam etmiştir (Aksu 2010). QbD ürün geliştirme uygulamaları sırasında kullanılan sistematik bilimsel bir yaklaşımdır. Önceden tanımlanmış hedeflerle başlayarak, güvenilir bir kalite risk yönetim metodu kullanarak ürün ve proses değişkenlerini anlamının önemini vurgulamaktadır. Tipik olarak hasta için kritik olan kalite hedef ürün profilinin (QTPP) belirlenmesini kapsamaktadır. Formülasyon ve üretim değişkenleri arasında ilişki kuran ve farmasötik bir ürünü hastaya iletmeye yardımcı olan kritik kalite özelliklerinin (CQA) sürekliliğini sağlamaktadır. Yüksek gerilme direnci ile esneklik, hızlı dağılma ve çözünme özellikleri ADF'lerin istenen QTPP'sini oluşturmaktadır. Ayrıca proses ve ürünün anlaşılmasına dayanan kritik malzeme özellikleri (CMA) ve kritik proses parametrelerinin (CPP) belirlenmesi de önemlidir. Bu değişkenlerin ürün kalitesine olan ilişkisinin daha iyi anlaşılması risk yönetimine yardımcı olacak, problem tespitini geliştirecek ve risk kontrol ölçümlerini zamanında sağlayacak olan (ICH Q9) yaşam döngüsü boyunca bir kontrolün (ICH Q10) oluşmasını desteklemektedir (Mazumder ve ark. 2017).

Bu çalışmada, QbD parametreleri dahilinde tam faktöriyel tasarım ile iki farklı plastizer oranı ve iki farklı kurutma sıcaklığında hazırlanan ketiapin fumarat içeren ADF'lerin, önce laboratuvar ölçekli daha sonra ölçek büyütme (scale-up) ile pilot ölçekli olarak üretilmesi ve pilot ölçekli üretilen filmler üzerinde ağırlık tekdüzeliği, kalınlık, pH, nem içeriği, gerilme direnci, esneklik, katlama direnci, dağılma testi, içerik tekdüzeliği, çözünme hızı çalışmaları sonuçlarının Minitab 18 (Minitab Inc, ABD) programı ile değerlendirilmesi, ayrıca sitotoksosite ve stabilite çalışmalarının yapılması amaçlanmıştır. Böylece, ketiapin fumaratın piyasada bulunan konvansiyonel tablet formundan daha hızlı dağılan, çözünen ve bu formun yerine kullanılabilecek farklı farmasötik dozaj formları elde edilebilecektir. Tez kapsamında geliştirilen, ketiapin fumarat içeren ADF'lerin, özellikle geriyatrik hastalar olmak üzere, yutma güçlüğü çeken hastaların yaşam kalitesini iyileştirilmesi yönüyle faydalı olabileceği öngörülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

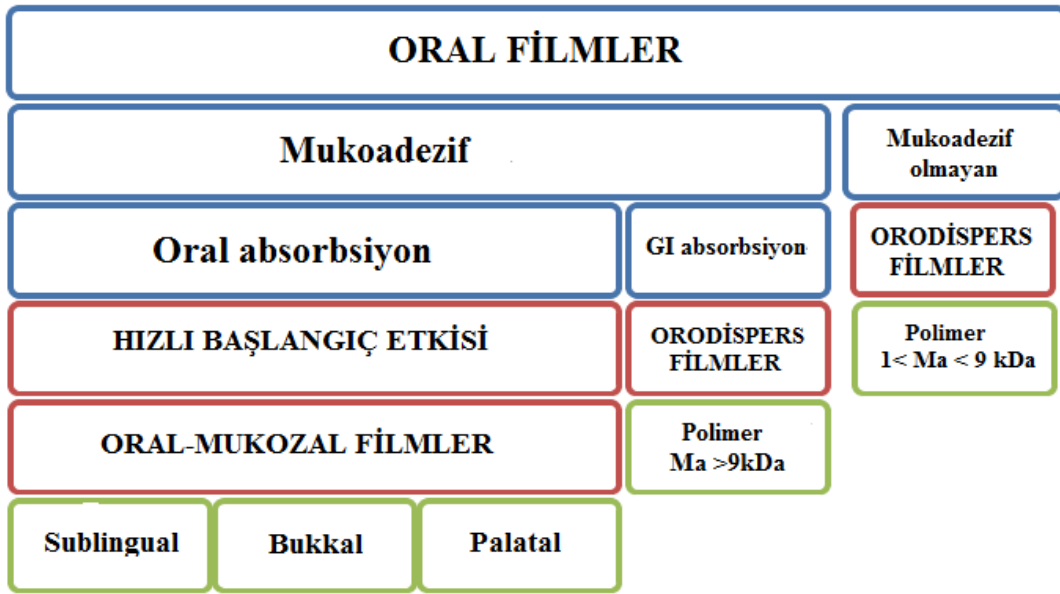
2.1. Oral Filmler

Oral yol; hastalar tarafından kolay kabul edilebilir oluşu, invazif olmaması (Irfan ve ark. 2016), kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması gibi özellikleri ile en sık kullanılan yoldur. En çok tercih edilen dozaj formları olan tablet ve kapsüllerin kullanımı, özellikle pediatrik ve geriatrik hastalarda, popülasyonun %35'ini oluşturan disfaji hastalarında, yol tutması, alerjik atak, boğulma korkusu yaşayan hastalarda ve uygulama sırasında suyun bulunmaması gibi bazı durumlarda zor olmaktadır. Bu zorlukların üstesinden gelebilmek amacıyla araştırmalar, oral yolla uygulanabilen alternatif dozaj formlarının geliştirilmesi yönünde ilerlemektedir. Oral ilaç taşıyıcı sistemler üzerinde yapılan çalışmalar; geleneksel tablet/kapsüllerden modifiye salım yapan tablet/kapsüllere, oral dağılan tabletlerden, gofretlere ve son dönemde hızlı çözünen oral filmler yönünde ilerlemektedir (Patil ve Shrivastava 2014).

Oral filmler 1970'lerin sonlarında, şurup, tablet ve kapsüllere alternatif olarak çiğneme ve yutmada zorlanan hastalar için geliştirilmiştir (Keshari ve ark. 2014). Başlangıçta nefes ferahlatıcı formülasyonlar olarak geliştirilmelerine rağmen, pazar payı hızlı bir şekilde genişleyerek, kolay taşınan ve kolay yutulan ilaç taşıyıcı sistemler olarak tanınmaya başlamışlardır. Esasen ilaç taşıyıcı platform olarak kullanılan kompleks polimerik matrikslerdir. Bu polimerik matriksler birkaç bileşenden oluşabilir ancak genellikle hidrofilik polimer ana çekirdeği oluşturmaktadır (Borges ve ark. 2015).

İnce film, oral film, gofret (wafer), oral şerit (strip), ağızda dağılan (orodispers) film, oral ince film, mukoadezif film, bukkal film, transmukozal film bu alanda literatürde karşılaşılabilen terimlerden birkaçıdır. Bu terimler birbirlerinden farklı olmalarına rağmen, yanlış anlaşılmalara ve karışıklıklara sebep olabilmektedirler. Farmasötik alanda, oral filmlerin üretimi, karakterizasyonu ve kalite kontrolü ile ilgili hala rehber eksikliği ile karşılaşılmaktadır. Literatüde farklı terimler için basitleştirilmiş bir şema bulunmaktadır (Şekil 2-1) (Borges ve ark. 2015).

Filmler, Türk Farmakopesi'nin "Ağız Mukozası Preparatları" bölümünde yer almaktadır (TF 2017).

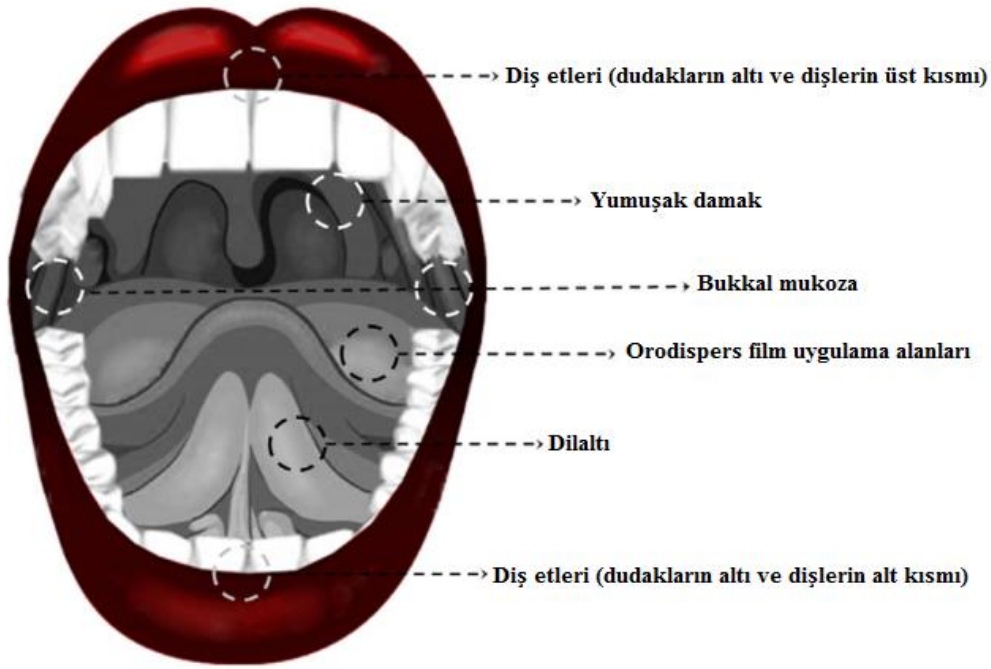


Şekil 2-1: Oral filmlerin farklı terimlerini gösteren şema (Borges ve ark. 2015)

2.1.1. Bukkal Filmler

Oral filmler, dağılma süreleri ve tasarımlarına bağlı olarak literatürde farklı isimlerle adlandırılırlar da mukoadesif oral filmler, yamalar, gofretler ve bukkal filmlerden mukozaya yapışma kabiliyeti olan oral filmler olarak bahsedilmektedir (Hoffmann ve ark. 2011). Ancak bu dozaj formları için kullanılmakta olan resmi bir sınıflandırma bulunmamaktadır (Silva ve ark. 2015).

Bukkal filmler oral mukozaya ilaç iletilmesi için tasarlanmıştır. Oral mukoza; bukkal mukoza, dilaltı (sublingual), diş eti (gingival) ve yumuşak damak (soft palatal) olmak üzere farklı kısımlara ayrılmıştır (Şekil 2-2) ve sistemik transmukozal ilaç taşınmasını sağlayan nispeten geçirgen bir yapıdadır (Borges ve ark. 2015).



Şekil 2-2: Oral filmlerin farklı uygulama bölgeleri (Borges ve ark. 2015)

Türk Farmakopesi’nde “Mukoadezif Preparatlar” bölümünde, “Mukozaya yapışan preparatlar, bir ya da daha fazla aktif madde içeren uzatılmış bir süre boyunca bukkal mukozadan sistemik absorpsiyon için tasarlanmışlardır. Mukozaya yapışan bukkal tablet, mukozaya yapışan film ya da mukozaya yapışan katı ya da yarı katı preparatlar olarak temin edilebilirler. Genellikle, tükürükle ıslanıp hidrojel oluşturarak bukkal mukozaya tutunan ya da bukkal filmlerdeki gibi çözünen hidrofilik bir polimer içerirler. Mukozaya yapışan bukkal filmler, uygun materyallerin tek ya da çok katlı halleridir ” ifadesi yer almaktadır (TF 2017).

Bukkal filmler küçük boyutları ve esnek olmaları sebebiyle, tabletlere göre daha avantajlıdır (Morales ve McConville 2011). Filmler, özellikleri ayarlanarak, sistemik ya da lokal etki göstermek üzere tasarlanabilmektedirler. Oral kandidiyazis gibi ağız boşluğundaki mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek amacı ile, ilacı bölgesel olarak salabilen birçok mukoadezif bukkal film formülasyonu tasarlanmıştır (Şenel ve ark. 2000; Repka ve ark. 2003; Donnelly ve ark. 2007; Singh ve ark. 2008). Farklı üretim yöntemleri sayesinde ilaç salımı, bukkal mukoza ya da ağız boşluğuna doğru sağlanabilmektedir. Ağız boşluğuna doğru gerçekleşen salımda, absorpsiyon gastrointestinal yolda gerçekleşmektedir. İlacın bukkal mukozaya doğru salınması

amacıyla formüle edilen filmlerde ise, absorpsiyon yanakta bulunan venöz sistem aracılığıyla gerçekleşeceğinden hepatik ilk geçiş etkisinden kaçınılmış olmaktadır (Morales ve McConville 2011). İlaçlar, bukkal yolla hızlıca absorbe olarak, mide asidi, safra ya da ilk geçiş etkisi bulunan gastrointestinal yola geçmezler. Bukkal filmler bazı ilaçların, etkinlik ve güvenilirliğini artırmaları bakımından önemlidir (Borges ve ark. 2015).

2.1.2. Ağızda Dağılan Filmler

Türk Farmakopesi'nde ADF'ler için, "Ağıza yerleştirilen ve burada çok hızlı dağılan, uygun malzemelerin tek veya çok katlı halleridir. Başka şekilde belirtilmedikçe ve izin verilmedikçe, etkin madde/maddelerin uygun salım özelliklerinin gösterilmesinde uygun bir test yapılabilir" ifadesi yer almaktadır (TF 2017).

ADF'ler; bukkal boşlukta, dilin tabanı ya da üzerinde hızlıca çözünen hidrofilik polimerler kullanılarak hazırlanan posta pulu boyutunda ve yaklaşık 150 mikrometre kalınlığındaki ultra ince filmlerdir. Bu taşıyıcı sistem ince bir filminden meydana gelir, hastanın dili ya da oral mukozasına yerleştirilir, tükürük ile ıslanarak hızlıca hidrate olur ve uygulandığı bölgeye yapışır. Daha sonra saniyeler içinde parçalanır ve ilaç içeriğini salar. Oral yolla ilaç uygulanmasını sağlayan, yeni ilaç taşıyıcı sistemlerden biridir. Son on yılda, nefes stripleri olarak oral bakım marketlerinde yer almış, vitaminler ve kişisel bakım ürünleri olarak kullanımı yaygın hale gelmiştir. Günümüzde ise, sistemik yolla kullanılan etkin maddeler için tüm dünyada yaygın olarak kabul edilmiş ve kanıtlanmış bir dozaj şeklidir (Patil ve Shrivastava 2014).

ADF'lerden beklenen özellikler; oral boşlukta dağılma, yutulma ve gastrointestinal yolda sistemik dolaşıma geçebilmeleridir. Oral mukozadan absorbe olabilirler ancak oral absorpsiyon, hızlı çözünen filmlerde istenen temel özelliklerden değildir. ADF'ler, bukkal filmler ile karıştırılmamalı ayrıca tamamen mukoadhezif filmler içine dahil edilmemelidir. ADF'lerin, ağız boşluğunda hızlıca parçalanması, yutulması ve gastrointestinal yolda absorbe olması amaçlanmaktadır (Borges ve ark. 2015).

2.1.2.1. Ağızda Dağılan Filmlerin Üstünlükleri

- Pediatrik, geriatrik, psikiyatrik, yatalak hastalar ve disfaji (yutma işlevinde kullanılan kas ve sinirlerdeki patolojik rahatsızlık) hastalarında uygulama kolaylığı

sağlamaktadır. İşbirliğine açık olmayan hastalar için ise, tükürülmesi zor olmasından dolayı yararlı olmaktadır (Patil ve Shrivastava 2014; Borges ve ark. 2015).

- Yutmak için suya ihtiyaç duyulmaması özellikle seyahat eden hastalar için oldukça yararlı bir özelliktir (Desu ve ark. 2013; Patil ve Shrivastava 2014).
- Geleneksel formülasyonların kullanılması sırasında fiziksel tıkanıklık sonucu gerçekleşebilecek boğulma riski ortadan kalktığı için hasta güvenliği artırılmıştır (Patil ve Shrivastava 2014).
- Ani alerjik atak, öksürük, bronşit veya astım atakları gibi hızlı etki istenen rahatsızlıklar için faydalıdır (Patil ve Shrivastava 2014).
- Ağızda kalıntı bırakmamakta ya da az kalıntı bırakmaktadır (Keshari ve ark. 2014).
- Ağızda iyi bir his oluşturarak, özellikle pediatrik hastalarda acı tat algısını değiştirmeye yardımcı olmaktadır (Patil ve Shrivastava 2014).
- Bazı ilaçlar mideye doğru geçiş yolunda, ağızdan, farenksten ve özafagustan emilmeye başlayabilir bu da biyoyararlanımı artırarak uygulanan dozun ve istenmeyen etkilerin azaltılmasını sağlamaktadır (Patil ve Shrivastava 2014).
- Tüketilene kadar katı dozaj formunda olduğu için uzun süre stabil kalmaktadır. Bu nedenle stabilite açısından katı dozaj formunun avantajını ve biyoyararlanım açısından sıvı dozaj formunun avantajını birlikte taşımaktadır (Patil ve Shrivastava 2014).
- Sıvı dozaj formlarında bir aparat ile dozun tam ölçülmesi ve uygulamadan önce çalkalanmaları gerekmektedir. Oral film paketleri büyük sıvı şişelere göre daha taşınabilir (Borges ve ark. 2015).
- Pazarlama açısından yeni bir dozaj formu olması, süresi dolan patentli jenerik formalarının üretimi için ilaç firmalarına yeni fırsatlar sunmaktadır (Borges ve ark. 2015).
- Girişimsel bir uygulama değildir (Öner 2011).

2.1.2.2. Ağızda Dağılan Filmlerin Kısıtlamaları

- Nemin yüksek olduğu ortamlarda stabil değildir (Borges ve ark. 2015).
- Küçük, hafif ve ince olmalarından dolayı etkin madde taşıma kapasiteleri düşüktür (Desu ve ark. 2013; Borges ve ark. 2015).
- Acı tada sahip olan ilaçların tatlarının maskelenmesi gerekmektedir (Keshari ve ark. 2014; Patil ve Shrivastava 2014; Borges ve ark. 2015).
- Oral pH’da stabil olmayan ilaçlar için uygulanamaz (Keshari ve ark. 2014; Patil ve Shrivastava 2014)
- Mukozayı tahriş eden ilaçlar için uygulanamaz (Keshari ve ark. 2014; Patil ve Shrivastava 2014; Borges ve ark. 2015).
- Kırılgan olmaları ve nemden korunmak zorunda olmaları nedeniyle özel bir paketleme işlemi gerektirmektedir (Keshari ve ark. 2014; Patil ve Shrivastava 2014).
- Paketleme maliyetleri yüksektir (Desu ve ark. 2013; Irfan ve ark. 2016).

2.1.2.3. Ağızda Dağılan Filmlerde İstenen Özellikler

- Etkin madde miktarı 40 mg’dan fazla olmamalıdır.
- Kabul edilebilir bir tadı olmalı ve ağızda iyi bir his bırakmalıdır.
- Tükürük pH’sında stabil olmalı ve çözünememelidir.
- Esnek olmalı, taşınabilir olmalı, yapışkan olmamalı ve düz formunu koruyabilmelidir.
- Dağılma süresi olabildiğince kısa olmalıdır.

Ancak istenen mekanik özellikler ile dağılma süresi arasındaki ters ilişkiden dolayı tüm bu özellikleri karşılamak zordur (Hoffmann ve ark. 2011; Keshari ve ark. 2014).

2.1.2.4. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Bileşenleri

ADF formülasyonlarında farklı tipte bileşenler kullanılmaktadır (Tablo 2-1) (Dixit ve Puthli 2009; Patil ve Shrivastava 2014).

Tablo 2-1: ADF formülasyonlarının genel bileşimi

Bileşen	Yüzde (a/a)
Etkin madde	5-30
Polimer	40-50
Plastizer	0-20
Tatlandırıcı	3-6
Aroma maddesi	km
Yüzey etkin madde	km
Tükürük uyarıcı	2-6
Renklendirici	0-1

2.2. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarında Kullanılan Polimerler

Polimerler, farmasötik ve biyomedikal endüstride başta paketlenme materyali ve ilaç taşıyıcı sistemler olmak üzere farklı birçok alanda kullanılmaktadır. Polimerlerin temel yapısını ve kimyasal özelliklerini bilmek, yeni ilaç taşıyıcı sistemleri değerlendirmek ve geleneksel ilaç taşıyıcı sistemleri geliştirmek açısından çok önemlidir (Borges ve ark. 2015).

Polimerler arzu edilen film özelliklerine göre, tek başlarına ya da diğer polimerler ile birlikte kullanılabilir. Elde edilen filmlerin taşıma ve nakliye sırasında herhangi bir hasar görmemesi için yeterince sert olmaları gerekmektedir. Filmin sağlamlığı, polimerin türü ve miktarına bağlıdır. Kullanılan polimer toksik olmamalı, iritan olmamalı, saf olmalı, ıslanma özellikleri iyi olmalı, hazır bulunabilir olmalı ve pahalı olmamalıdır (Dixit ve Puthli 2009).

Adezif olmayan ağızda hızlı dağılan filmler, düşük molekül ağırlıklı (1.000 – 9.000 Da) hidrofilik polimerler kullanılarak hazırlanmaktadır. Bu filmler mukoadezif olarak tasarlanmasa da kullanılan polimerin doğasından dolayı hafif mukoadezif özellik gösterebilmektedir. Mukoadesyon polimerin kimyasal özellikleri ve molekül ağırlığı gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bununla birlikte film oluşturu polimerlerin molekül ağırlığı genellikle 200.000 Da'nun altındadır (Borges ve ark. 2015).

Genel olarak, ADF formülasyonlarında suda çözünen özellikteki polimerler kullanılmaktadır. Suda çözünen polimerler hızlı dağılır, ağızda iyi his bırakır ve uygun mekanik özelliklere sahiptir. Filmin gücü polimerin tipi ve formülasyonda kullanılan miktarına bağlıdır. Genel olarak polimerin molekül ağırlığı arttıkça, filmin dağılma hızı azalmaktadır (Keshari ve ark. 2014; Patil ve Shrivastava 2014).

ADF formülasyonlarında, hem doğal hem de sentetik polimerler kullanılabilir (Tablo 2-2) (Nagar ve ark. 2011; Keshari ve ark. 2014; Patil ve Shrivastava 2014). Mukoadeziflik, parçalanma zamanı, ilaç yükleme, mekanik özellikler gibi birçok özellik polimerin miktarı ve tipi değiştirilerek ayarlanabilmektedir (Borges ve ark. 2015).

Tablo 2-2: ADF formülasyonlarında kullanılan polimerler

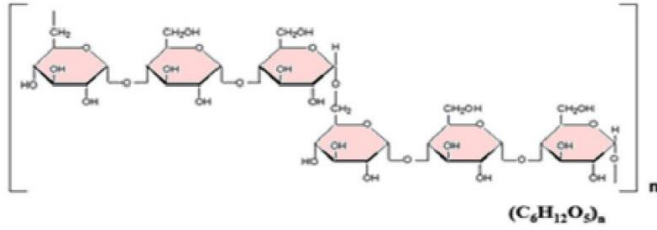
Doğal Polimerler	Sentetik Polimerler
Pullulan	Hidroksipropil selüloz
Nişasta/Modifiye Nişasta (Maltrin®, Lycoat®, Instant Pure-Cote®)	Hidroksipropilmetil selüloz (Kollicoat® IR)
Sodyum aljinat	Sodyum karboksimetil selüloz
Pektin	Polivinil alkol
Jelatin	Polietilen oksit (Polyox™)
Polimerize Resin	Polivinil pirolidon

2.2.1. Doğal Polimerler

2.2.1.1. Pullulan

Pullulan, maltotrioz üniteleri içinde bulunan glikoz ünitelerinin $\alpha(1,4)$ glikozidik bağlarla, ardışık maltotrioz ünitelerinin ise $\alpha(1,6)$ glikozidik bağlarla bağlanması sonucu oluşan bir modifiye nişastadır (Borges ve ark. 2015). Esasen, $\alpha(1,6)$ bağlı maltotrioz kalıntılarından oluşmaktadır (Şekil 2-3) (Nagar ve ark. 2011). Bir maya çeşidi olan *Aureobasidium pullulans*'tan bir dizi fermentasyon süreci sonunda elde edilmektedir. Pullulanın diğer mikrobiyal kaynakları; *Tremella mesenterica*, *Cytaria harioiti*, *Cytaria darwinii* (Fraser ve Jennings 1971), *Cryphonectria parasitica* (Corsaro ve ark. 1998),

Teloschistes flavicans (Delben ve ark. 2006) ve *Rhodototula bacarum* (Chi ve Zhao 2003)'dur. Sahip olduğu benzersiz bağlantı düzeneğinin, pullulanın çözünürlüğünden ve yapısal esnekliğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Nagar ve ark. 2011).



Şekil 2-3: Pullulanın kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)

Pullulan, birçok faydalı özelliği ve birçok patentli uygulaması olan eşsiz bir polimerdir. Sıcak ve soğuk suda rahatlıkla çözünebilen berrak bir çözelti ile esnek filmler oluşturabilmektedir (Saini ve ark. 2011; Borges ve ark. 2015). Biyoparçalanabilir özellikte bir polisakkarittir (Nagar ve ark. 2011).

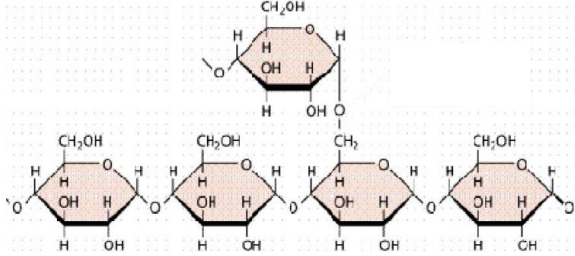
Pullulan ile hazırlanan filmler genellikle hızlı dağılmaktadır. Farklı sıcaklıklarda hazırlanan pullulan filmlerinin mekanik özellikleri incelendiğinde düşük sıcaklıklarda hazırlanan filmlerin, yüksek sıcaklıklarda hazırlanan filmlere göre çok daha esnek olduğu görülmüştür (Kawahara ve ark. 2003). Mantar tedavisi için terbinafin hidroklorür içeren lipozom film formülasyonları, pullulan ile başarılı bir şekilde üretilmiştir (Tuncay Tanrıverdi ve ark. 2016).

Pahalı olması nedeniyle (Prajapati ve ark. 2013), genellikle daha ucuz ve kendisiyle uyumlu olan nişasta ya da modifiye nişastalar ile birlikte kullanılmaktadır (Dixit ve Puthli 2009).

2.2.1.2. Nişasta/Modifiye Nişastalar

Nişasta, bitkilerin yumrularının ve tohumlarının endospermilerinde granül olarak bulunan, birkaç milyon amilopektin molekülü ve daha az sayıda amiloz molekülü içeren (Şekil 2-4), önemli bir karbonhidrat kaynağıdır. Amiloz, nişastanın film oluşturma kapasitesinden sorumludur (Romero-Bastida ve ark. 2005). Başta mısır olmak üzere,

buğday, patates, tapyoka ve pirinç nişastanın doğal kaynaklarını oluşturmaktadır (Nagar ve ark. 2011).



Şekil 2-4: Nişastanın kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)

Nişasta, kısmen parçalanabilen filmler üretmek için kullanılmaktadır. Filmler saydam/yarı saydam, tatsız ve renksiz özelliktedir. Nişasta filmleri için en çok kullanılan plastizerler; gliserol ve sorbitoldür (Nagar ve ark. 2011).

Nişasta kolay ulaşılabilir oluşu, biyoparçalanabilirliği ve düşük maliyetinden dolayı, umut verici polimerlerden biri olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, saf nişasta filmleri genellikle gevrekler. Yüksek molekül ağırlıkları ve güçlü hidrojen bağları sebebiyle, suda zor çözünmektedir. Nişastanın çözünmesi için, düşük konsantrasyonda olması ve yüksek sıcaklık uygulanması gereklidir ancak bu ekonomik açıdan uygun değildir. Bu kısıtlamaların üstesinden gelmek ve ürün performansını artırmak için, birkaç nişasta çeşidi geliştirilmiştir. Oral filmlerin üretiminde kullanılan modifiye nişasta örnekleri, hidrolize edilmiş nişastalardır. Bunlar; maltodekstrin (örneğin Maltrin®), hidroksipropil nişasta (örneğin Lycoat®) ve prejelatinize nişastadır (örneğin Instant Pure-Cote®) (Borges ve ark. 2015).

Maltodekstrin, nişastanın kısmi hidrolizi sonucunda elde edilmektedir. Krem/beyaz renkte ve higroskopik özelliktedir (Nagar ve ark. 2011). Hızlı dağılan filmler oluşturmaktadır (< 45saniye) (Cilurzo ve ark. 2008; Cilurzo ve ark. 2010; Cilurzo ve ark. 2011; Borges ve ark. 2015). Maltodekstrin, $\alpha(1,4)$ glikozidik bağlarla bağlı olan D-glukoz ünitelerinden oluşmaktadır. Tipik olarak 3-19 adet glukoz ünitesi içeren bir zincirdir. Maltodekstrinler dekstroza ekivalanı-eşdeğeri (DE) ile sınıflandırılır ve bu değer 3-20 arasındadır. DE değeri yüksek olan maltodekstrinlerin, glukoz zincirleri daha kısadır, daha tatlıdır ve daha çok çözünmektedir (Nagar ve ark. 2011).

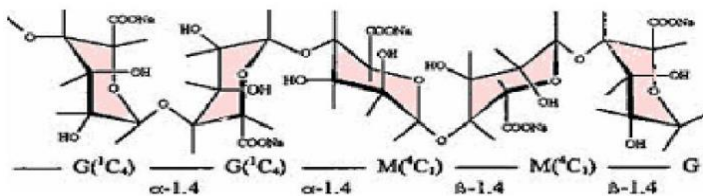
DE değeri düşük olanlar ise, daha viskozdur ve daha iyi film oluşturma özelliklerine sahiptir. Aynı zamanda, düşük DE'li maltodekstrinlerin modifiye nişasta temelli filmler ile karşılaştırıldığında daha esnek oldukları görülmüştür. Mikrokristal selüloz (MC) ile birlikte kullanıldığında, yapışkan olmayan, düzgün bir polimerik matriks oluşturmaktadır (Borges ve ark. 2015).

Lycoat[®], fiziksel ve kimyasal iyileştirmeler ile bezelye nişastasından hazırlanan mükemmel özellikte bir film oluşturu polimerdir. Özellikle ADF'leri oluşturmak için tasarlanmıştır. Soğuk suda topaklanmadan kolayca dağılabilmektedir. Film oluşturma özelliklerini artırmak için 70 °C sıcaklıkta çalışılması önerilmiştir. Hazırlanması sırasında viskozite kademeli olarak gelişerek homojen bir çözelti oluşmaktadır. ADF formülasyonlarında, film oluşturu polimer olarak yalnız başına kullanılabilir (Nagar ve ark. 2011; Borges ve ark. 2015).

Prejelatinize nişasta, kimyasal ve/veya mekanik olarak işlenmiş nişastadır. Soğuk suda kolayca çözünmektedir. Bir prejelatinize nişasta olan Instant Pure-Cote[®], iyi film oluşturma özelliklerine sahiptir. Güçlü ve esnek filmler oluşturur, % 15 - 20 oranında kullanılarak çözücü dökme yöntemi ile hazırlanabilir. Şeffaf, esnek, hızlı kuruyan ve tatsız polimer matriksleri üretmek için özel olarak modifiye edilmiştir (Borges ve ark. 2015).

2.2.1.3. Sodyum Aljinat

Sodyum aljinat, D-mannuronik asit ve L-guluronik asit kalıntıları içeren poliuronik asitlerin karışımı olan aljinik asitin sodyum tuzundan oluşmaktadır (Şekil 2-5). Aljinat, kahverengi deniz yosunlarından (*Phaeophyceae*, esasen *Laminaria*) üretilmektedir (McHugh 2003).

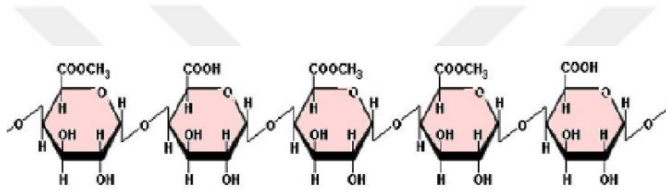


Şekil 2-5: Sodyum aljinatın kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)

Aljinat; kalınlaştırıcı, süspande edici ve jel oluşturuvcu eşsiz özelliklere sahiptir (McHugh 2003). Aljinat filmlerinin, hidrofilik doğaları gereği, su dirençleri zayıftır. Sentetik filmlere kıyasla, su geçirgenlikleri ve mekanik özellikleri orta seviyededir. Mekanik özellikleri nişasta ilavesi ile geliştirilebilmektedir (Nagar ve ark. 2011).

2.2.1.4. Pektin

Pektin, tamamen (yüksek metoksi pektin) ya da kısmen (düşük metoksi pektin) metil esterlenmiş üronik asit karboksillerinin içinde bulunan, $\beta(1,4)$ bağlı D-galakturnik asit kalıntılarından oluşan yüksek molekül ağırlıklı anyonik bir polisakkarit kompleksidir (Şekil 2-6) (Nagar ve ark. 2011).

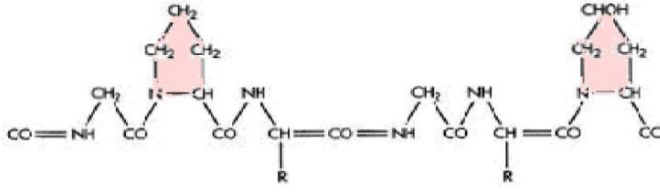


Şekil 2-6: Pektinin kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)

Pektin narenciye meyveleri ve elmadan elde edilen doğal bir polimerdir, iyi film oluşturma kapasitesine sahiptir. Pektin kullanımındaki kısıtlılık, imalat sürecinden daha çok sonuç ürünün özellikleri ile ilişkilidir. Pektin esaslı filmlerin, etkin madde taşıma kapasiteleri iyidir. Filmlerin çözünürlüğü polimerin molekül ağırlığına bağlıdır, ancak genel olarak oral boşlukta yavaşça çözünmektedir. Pektin güçlü mukoadesif özelliklere sahip olsa da günümüzde modifiye pektin çeşitleri üretilmekte ve hızlı çözünen filmler oluşturmak için test edilmektedir (Borges ve ark. 2015).

2.2.1.5. Jelatin

Jelatin, hayvan kollajeninin kısmi asit (tip A jelatin) ya da kısmi alkali (tip B jelatin) hidrolizinden elde edilen, saflaştırılmış protein fraksiyonlarının karışımından oluşmaktadır. Protein fraksiyonları, aminoasitlerin doğrusal olarak amit bağlarıyla bağlanması sonucunda oluşmaktadır (Şekil 2-7). Jelatin; hayvanların kemik ve derilerinden izole edilen kollajenin, termal olarak denatüre edilmesi yolu ile hazırlanmaktadır. Memeli jelatini daha yüksek miktarda aminoasit içermesi sebebiyle, balık jelatininden termal olarak daha stabildir (Gomez-Guillen ve ark. 2002).



Şekil 2-7: Jelatinin kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)

Jelatinin film oluşturma özelliklerinin iyi olmasına rağmen yüksek viskozitesi işlenmesini zorlaştırmakta ve uygulanabilirliğini sınırlamaktadır (Borges ve ark. 2015). Jelatinin film oluşturma özellikleri, doğrudan molekül ağırlığına bağlıdır, molekül ağırlığının yüksek olması, film kalitesi açısından daha iyidir. Jelatin temelli filmlerin, hızlı çözüldükleri, mükemmel taşıyıcı özelliklere sahip oldukları ve yumuşak bir ağız hissi bıraktıkları bilinmektedir. 40 °C'nin üzerindeki suda rahatlıkla çözünerek rastgele sarılmış doğrusal polipeptit zincirlerinden viskoz bir çözelti oluşturmaktadır (Sobral ve Habitante 2001; Nagar ve ark. 2011).

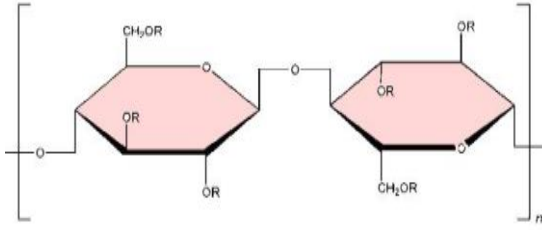
2.2.1.6. Polimerize Resin

Resin, çam ya da diğer bitkilerden elde edilen, katı formda bulunan bir reçinedir. Taze sıvı reçinenin ısıtılarak, yapısında bulunan sıvı terpen bileşenlerinin uçurulması sonucunda elde edilmektedir (Nagar ve ark. 2011). Resin ve resin türevlerinin mükemmel film oluşturma özelliklerine sahip olduğu ve enterik kaplama olarak kullanımının ilaç salımını geciktirdiği bildirilmiştir. Doğal resin ve resin türevlerinin, *in vivo* olarak biyoparçalanabilir olması beklenmektedir. Polimerize resin, katalizör aracılığıyla polimerizasyon sonucu zambak resinden elde edilmektedir. Erime noktası yüksektir, okside olmaz, kristalize olmaz ve diğer film oluşturma polimerleri ile uyumludur (Ramani ve ark. 1996; Nagar ve ark. 2011).

2.2.2. Sentetik Polimerler

2.2.2.1. Hidroksipropil Selüloz (HPC)

HPC, hidroksil grupları hidroksipropillenmiş (-OCH₂CH(OH)CH₃) halde bulunan bir selüloz türevidir (Şekil 2-8) (Borges ve ark. 2015). Çeşitli viskozitelerde ve farklı derecelerde bulunabilmektedir. İyonik olmayan, suda çözünen ve termoplastik özellikte bir polimerdir (Nagar ve ark. 2011).



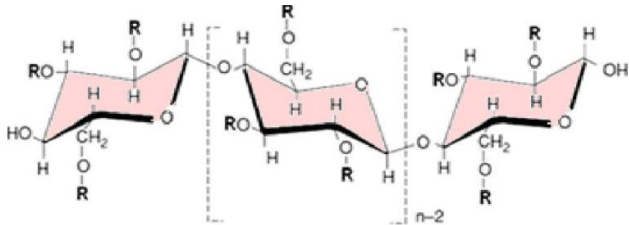
Şekil 2-8: HPC'nin kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)

HPC filmleri şeffaftır, ilaç taşıma kapasiteleri yüksektir ve şişme özellikleri ile bağlantılı olarak orta derecede biyoadhezif özellik göstermektedir (Alanazi ve ark. 2007). Çözünürlükleri geniş bir aralıkta olduğundan, ilacın çözünürlüğüne uygun olan farklı çözücüler ile çalışılabilmektedir (Borges ve ark. 2015).

Camsı geçiş sıcaklığı yüksek olan polimerler kullanılarak oluşturulan filmlerin sert olduğu bilinmektedir. HPC'nin, camsı geçiş sıcaklığının yüksek olması nedeniyle (Cilurzo ve ark. 2010), oluşturduğu filmler kırılgandır, elastik modülü yüksek ve uzama yüzdesi (< % 5) düşüktür. Esnek filmlerin hazırlanması için HPMC ile birlikte kullanılabilmektedir (Nagar ve ark. 2011).

2.2.2.2. Hidroksipropilmetil selüloz (HPMC)

HPMC ya da diğer adı ile hipromelloz, kısmi O-metil ve O-(2-hidroksipropil) sübstitüe bir selülozdur (Şekil 2-9). İyi film oluşturma özelliklerine sahiptir (Nagar ve ark. 2011).



Şekil 2-9: HPMC'nin kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)

Camsı geçiş sıcaklığı yüksektir, sübstitüentlerine ve viskozitelerine göre sınıflandırılmaktadır. HPMC, şeffaf, sağlam ve esnek filmler oluşturmaktadır. Oluşturdukları filmlerin fizikokimyasal özelliklerini geliştirmek için sıklıkla yardımcı

maddeler kullanılmaktadır. Mum, trigliserit (tristearin), yağ asitleri (stearik ve palmitik asit) gibi hidrofobik lipit bileşenler nem geçirgenliğinin azaltılması için HPMC formülasyonlarına dahil edilebilmektedir (Nagar ve ark. 2011).

HPMC en yaygın olarak kullanılan selüloz türevidir. Halkaya bağlı hidroksipropil ve metoksil gruplarının ortalama sayısı, oral filmin özelliklerini büyük ölçüde etkilemektedir. Hidroksipropil grubu, nispeten hidrofilik özellikte iken, metoksil grubu daha hidrofobik özelliktedir. Viskozitesi ve metoksil içeriği yüksek olan HPMC'ler daha dayanıklı, katı ve uzun salımlı polimer matriksler oluşturmaktadır. Yüksek viskozite, daha uzun zincirlerle ve/veya uzun zincir sonucu oluşan yüksek molekül ağırlığı ile ilişkilidir. Yüksek hidroksipropil/metoksil oranına sahip olan HPMC'lerin, biyolojik ortamla temas ettikten sonra kalın bir jel tabakası oluşturarak ilacın salımını geciktirdiği bilinmektedir (Borges ve ark. 2015).

Oral film formülasyonlarında esas olarak HPMC'nin 2 tipi kullanılmaktadır; bunlar HPMC K ve E'dir. HPMC K % 22 metoksil - % 8,1 hidroksipropil içerirken, HPMC E % 29 metoksil - % 8,9 hidroksipropil içermektedir. HPMC K türevleri, genellikle etkin maddelerin kontrollü/geciktirilmiş salımında polimerik matriks olarak kullanılmaktadır (Borges ve ark. 2015). HPMC E türevlerinin alt grupları olan E3, E5 ve E15, düşük viskozitelerinden ve uygun camsı geçiş sıcaklıklarından dolayı (sırasıyla 160 °C, 170 °C ve 175 °C) literatürde sıkça kullanılmıştır (Nagar ve ark. 2011; Borges ve ark. 2015). HPMC E tiplerinin arasındaki en büyük fark, HPMC'nin molekül ağırlığındaki artış ile orantılı olan, artan numara ile gösterimleri ve artan zincir uzunluğudur (Molekül ağırlığı sıralaması: HPMC E3 < HPMC E5 < HPMC E15 < HPMC E50). HPMC E3 ve E5'in düşük konsantrasyondaki çözeltilerinin, ince, kırılğan ve soyulamayan filmler oluşturduğu bildirilmiştir. Bu durum, polimerlerin konsantrasyonlarının artışı ile düzeltilebilmektedir (Mahesh ve ark. 2010). Farklı sınıfların kombinasyonları da kullanılabilmektedir (Borges ve ark. 2015).

HPMC diğer polimerler ile birlikte kullanılabilmektedir. HPMC E15'in, PVA ve PVP gibi sentetik polimerler ile birlikte uygun filmler oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca, uygun film oluşturucu özelliklere, polietilen glikol (PEG) 400 ve gliserol gibi plastizerler ve MC ile birlikte kullanıldığında da erişilebilmektedir. HPMC ile birlikte yüksek konsantrasyonda maltodekstrin kullanıldığında, ince, hızlı parçalanan ve daha tatlı filmler elde edilmiştir (Borges ve ark. 2015).

Polimer olarak HPMC E5'in kullanıldığı bir çalışmada, frovatriptanın hızlı çözünen filmleri başarılı bir şekilde hazırlanmıştır. Formülasyonda polimer olarak farklı miktarlarda HPMC E5, çözücü olarak isopropil alkol, plastizer olarak propilen glikol (PG) ve tatlandıcı olarak aspartam kullanılmış, çözücü dökme yöntemi ile hazırlanan filmlerin dağılma süreleri 12 - 28 saniye arasında bulunarak filmler başarılı bir şekilde üretilmiştir (Sirisha ve ark. 2016).

Metoprolol süksinat içeren filmlerin hazırlandığı bir çalışmada, HPMC E5 ve hidroksietil selüloz (HEC) polimer olarak kullanılarak tüm filmlerin dağılma süreleri 7 - 40 saniye arasında bulunmuştur (Nagendrakumar ve ark. 2015).

Rasajilin mesilat ve tadalafilin model ilaç olarak kullanıldığı bir çalışmada, HPMC E5, kollidon ve gliserol içeren filmler fleksografik baskı yöntemi ile hazırlanmıştır. Baskı yöntemi ile hazırlanan filmler, çözücü dökme yöntemi ile hazırlananlar ile karşılaştırıldığında mekanik özelliklerinin daha zayıf olduğu, dağılma sürelerinin değişmediği ve homojen oldukları görülmüştür. HPMC E5 kullanılarak hazırlanan filmlerin dağılma zamanı 45 saniyeden kısa olarak bulunmuştur (Janßen ve ark. 2013).

HPMC E5, HPMC E15, PVA ve bu polimerlerin kombinasyonları kullanılarak yapılan bir çalışmada, lerkanidipin nanopartikülleri içeren hızlı çözünen oral filmler başarılı bir şekilde hazırlanmıştır (Chonkar ve ark. 2016).

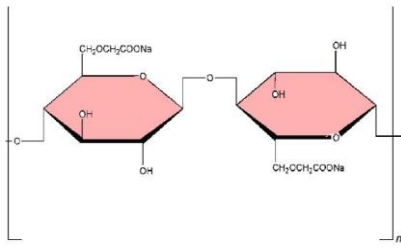
Griseofulvinin model ilaç olarak kullanıldığı bir çalışmada, filmler HPMC E15, triasetin, gliserin ve PEG 400 kullanılarak hazırlanmıştır. HPMC E15 ile griseofulvin nanopartikülleri içeren filmler başarılı bir şekilde hazırlanmıştır (Krull ve ark. 2016).

Yapılan bir çalışmada HPMC E15 ve PEG 400 ile iyi film oluşturunca özellikler sağlanmış, HPMC E5 ile orta seviyede film oluşturunca özellikler elde edilmiştir (Kulkarni ve ark. 2010)

HPMC E50 polimerinin tablet formülasyonlarında kullanımı da mümkündür. Yapılan bir çalışmada HPMC E50 ile değişik şekillerde matriks tabletler hazırlanmış ve hazırlanan farklı tablet şekillerin ilaç salım hızına etkisi incelenmiştir (Karasulu ve Ertan 2002)

2.2.2.3. Sodyum Karboksimetil Selüloz (Na CMC)

CMC, anyonik lineer polisakkaritlerden oluşan bir selüloz türevidir. Selüloz zamkı olarak da bilinmektedir. Kontrollü koşullar altında sodyum monosakkarit ile selülozun reaksiyona girmesi sonucunda elde edilmektedir (Şekil 2-10) (Borges ve ark. 2015). CMC'den oluşturulan oral filmler, polimer distile su içinde dağıtılıp son adımda alkol eklendikten sonra uygun bir kaba dökülerek hazırlanmaktadır. Alkol/su karışımı ya da saf alkol kullanıldığında polimerin hızla çöktüğü bildirilmiştir (Garsuch ve Breitskreutz 2010).



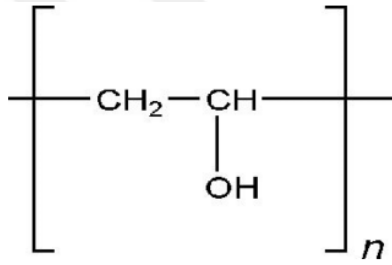
Şekil 2-10: Na CMC'nin kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)

CMC esasen düşük maliyetli olması nedeniyle geniş bir kullanım alanına sahip olan önemli bir polimerdir. Farmasötik alanda kalınlaştırıcı ajan olarak belirgin bir öneme sahiptir ve hızlı çözünme gerektiren uygulamalar için idealdir. CMC'nin, optimum polimerik matrikslerin hazırlanmasında yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Üretilen filmler şeffaftır ve geniş bir aralıkta etkin madde taşıma özelliği göstermektedir. CMC ile ağız sağlığı biyoterapisinde kullanılmak üzere filmler hazırlanmıştır. HPMC esaslı filmler CMC esaslı filmlere göre daha dayanıklı ve daha elastik özellik göstermektedir (Borges ve ark. 2015).

Na CMC, kontrollü salım için hidrofilik matriks oluşturmak amacı ile yaygın olarak kullanılan iyonik olmayan bir selüloz eteridir. Toksik değildir ve yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahiptir, iyi film oluşturma özelliklerine sahiptir. Oral film formülasyonlarında diğer polimerlerle birlikte kullanımı bildirilmiştir (Podczek ve ark. 2008; Nagar ve ark. 2011).

2.2.2.4. Polivinil Alkol (PVA)

PVA, vinil asetatın polivinil asetata polimerizasyonunu takiben, polivinil asetatın polivinil alkole hidrolizi sonucu üretilmektedir (Şekil 2-11) (Nagar ve ark. 2011). PVA, polivinil asetatın kısmi ya da tamamen hidrolizi ile hazırlanan bir polimerdir, film oluşturuucu polimer olarak başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. PVA hidrolizi ile PVA'nın suda çözünürlük özellikleri değiştirilebilmektedir. Tamamen hidrolize PVA; soğuk suda çözünmez ve hızlı çözünen filmler için uygun değildir. Kısmi hidrolize PVA; soğuk suda çözünür ve hızlı çözünen filmleri hazırlamak için kullanılabilir (Borges ve ark. 2015).



Şekil 2-11: PVA'nın kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)

Kollicoat® IR, bir polivinil alkol polietilen glikol kopolimeridir (PVA-g-PEG). % 75 PVA ve % 25 PEG ünitelerinden oluşmaktadır (Borges ve ark. 2015). PVA, kısmen iyi film oluşturma özelliği sağlarken PEG, mükemmel esneklik sağlayan bir iç plastizer gibi davranmaktadır. Diğer film formülasyonlarının aksine, plastizer, moleküle kovalent olarak bağlıdır. Filmleri şeffaftır. Özellikle, anlık salım yapan tabletler için bir kaplama polimeri olarak geliştirilmiştir. Molekül, hidrofiliktir ve bu nedenle suda kolayca çözünmektedir (Nagar ve ark. 2011). PEG varlığında formülasyona plastizerin eklenmemesi işlenilebilirliği kolaylaştırmaktadır. Buna ek olarak, Kollicoat® IR, selüloz türevli filmler ile karşılaştırıldığında daha esnektir. Esnekliği muhtemelen, içerisinde bulunan PEG'in plastizer ve sürfaktan özelliklerinden kaynaklanmaktadır (Borges ve ark. 2015).

Disiklomin içeren oral hızlı çözünen filmlerin hazırlandığı bir çalışmada PVA, HPMC E5, HPMC E15 ve kombinasyonları kullanılmıştır. PVA ile hazırlanan filmler

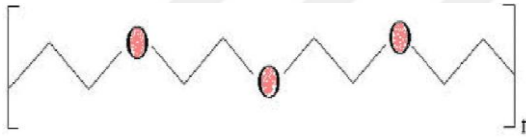
en kısa sürede dağıldığından en iyi formülasyon olarak seçilmiştir (Tomar ve ark. 2012).

PVA ile meklizin hidroklorür içeren filmlerin hazırlandığı bir çalışmada, oluşturulan film piyasada bulunan Zentrip® filmleri ile karşılaştırılmıştır. Formülasyon piyasadakine göre daha iyi dissolüsyon profili sunmuş ve hayvan çalışmaları ile biyoeşdeğer oldukları gösterilmiştir (Zhao ve ark. 2015).

Aripiprazol ve PVA içeren ADF'lerin baskı teknolojisi ile hazırlandığı bir çalışmada, standart çözücü dökme yöntemi ile hazırlanan filmler ile fizikokimyasal özellikleri, dissolüsyon özellikleri ve dağılma süreleri karşılaştırılmıştır (Jamróz ve ark. 2017).

2.2.2.5. Polietilen Oksit (PEO)

PEO, özgün özelliklerinden dolayı oral film formülasyonlarında çok fazla tercih edilen sentetik bir polimerdir (Şekil 2-12) (Borges ve ark. 2015) .



Şekil 2-12: PEO'nin kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)

Molekül ağırlığı < 100.000 Da olanlar PEG olarak adlandırılırken, molekül ağırlığı daha yüksek olanlar PEO olarak adlandırılmaktadır. PEO, beyaz renkte, ortalama 150 mikrometre partikül büyüklüğünde ve hidrofilik özellikte kristal bir tozudur. PEO, erime sıcaklığı yüksek, mekanik bütünlüğü iyi, camsı geçiş sıcaklığı düşük, biyolojik olarak uyumlu, iyonik olmayan, hidrofilik özellikleri ile uygun özellikte filmlerin oluşmasını sağlamaktadır (Nagar ve ark. 2011).

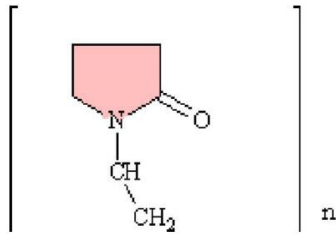
Polyox™, molekül ağırlığı yüksek olan, iyonik olmayan ve hidrofilik özellikte bir PEG'dir. Molekül ağırlığı yaklaşık 100 (Polyox WSR N-10) – 4.000 kDa (Polyox WSR 301) ve camsı geçiş sıcaklığı düşük (yaklaşık 67 °C) olduğu için oral film formülasyonlarına plastizer eklenmesi gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır. Daha az sayıda yardımcı madde kullanılmasından dolayı (film ağırlığının % 56'sı) ilaç yükleme

kapasitesi yüksektir. Molekül ağırlığı yüksek olan PEO'ler, filmlerin mukoadhezifliğini artırmak için de kullanılmaktadır (Borges ve ark. 2015).

PEO filmleri, yırtılmaya karşı dayanıklı, çözünme hızı yüksek filmler olarak tanımlanmaktadır. Farklı Polyox dereceleri için farklı çözünme süreleri tanımlanmıştır. Polyox N-10 ve N-80 pullulan filmlerinden daha yavaş dağılırken, Polyox WSR 205 ve N-750 pullulan filmleri ile benzer dağılma süresine sahiptir. PEO filmi, ağızda yüksek viskozitede bir jel oluşturmaz ya da yapışkan bir hisse neden olmaz, ağızda hoş bir his bırakır. Arzu edilen özellikteki oral filmler, farklı PEO dereceleri kullanılarak tasarlanabilmektedir (Borges ve ark. 2015).

2.2.2.6. Polivinil Prolidon (PVP)

PVP, yaygın olarak Polividon ya da Povidon olarak isimlendirilmektedir. N-vinil pirolidon monomerlerinden oluşan suda çözünen bir polimerdir (Haaf ve ark. 1985) ve farklı molekül ağırlıklarında bulunabilmektedir (Borges ve ark. 2015). Fizyolojik olarak uyumlu, mükemmel olarak ıslanabilen, inert, iyonik olmayan ve renksiz bir polimerdir (Şekil 2-13) (Nagar ve ark. 2011).



Şekil 2-13: PVP'nin kimyasal yapısı (Nagar ve ark. 2011)

PVP genellikle iyi bir film oluşturma polimer olarak tanımlansa da (Alanazi ve ark. 2007; El-Setouhy ve El-Malak 2010), bazı kaynaklarda film oluşturma kapasitesinin çok zayıf olduğundan bahsedilmiştir (Kulkarni ve ark. 2010). Çalışmalarda farklı molekül ağırlıklarında PVP'lerin kullanılması bu tutarsızlığın bir nedeni olabilir. Ağızda hızlı dağılan film oluşturmamasından dolayı film oluşturma polimer olarak sıklıkla kullanılmıştır. Hem suda hem de organik çözücülerde çözünmektedir. Bununla birlikte, HPC'den daha higroskopiktir (Borges ve ark. 2015). PVP K90 (molekül ağırlığı yaklaşık 750.000 Da) etil selüloz ve HPC ile birlikte

kullanıldığında, daha esnek, yumuşak ve dayanıklı filmler oluşturmaktadır. PVP ilavesi filmin şişme hızını artırmaktadır (Alanazi ve ark. 2007). PVP K90 filmlerinin, formülasyon bileşimine bağlı olarak dağılma süreleri kısadır (El-Setouhy ve El-Malak 2010). PVP ve aljinat karışımının farklı oranları ile ilaç salımının kontrol edilebileceği gösterilmiştir: PVP miktarı arttıkça çözünme süresi kısalmışken, kullanılan PVP'nin molekül ağırlığının artması ilaç salımını geciktirmektedir (Borges ve ark. 2015).

HPMC E15, PVP K90, pullulan ve HEC kullanarak ADF'lerin hazırlandığı bir çalışmada, amorf haldeki tetrabenazin içeren filmler başarılı şekilde elde edilmiştir (Senta-Loys ve ark. 2017)

Bir çalışmada tianeptin sodyum içeren filmler Lycoat NG73, HPMC, HEC, Lycoat RS780 ve PVP K90 polimerleri kullanılarak hazırlanmış ve PVP K90 ile hazırlanan filmler, en esnek filmler olarak bildirilmiştir (El-Setouhy ve El-Malak 2010).

Ketakonazol içeren bir bioadeziv vajinal tablet formülasyonu çalışmasında PVP, HPMC E50 ve Na CMC polimerleri kullanılarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Karasulu ve ark. 2004).

2.3. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarında Kullanılan Diğer Yardımcı Maddeler

2.3.1. Plastizer

Plastizerler, genellikle uçucu olmayan organik sıvılar ya da düşük erime sıcaklığına sahip katı maddelerdir. Plastizer polimere eklendiğinde bazı fiziksel ve mekanik değişikliklere neden olmaktadır (Güngör ve ark. 2012).

Plastizerler, polimerin camsı geçiş sıcaklığını düşürerek filmlerin uzama ve gerilme direnci gibi mekanik özelliklerini geliştirmektedir (Patil ve Shrivastava 2014). Bu sayede filmin esnekliği artarak kırılabilirliği azalmaktadır. Polimerin akışı, plastizerin kullanılması ile daha iyileşir ve dayanıklılık artar. Gliserol, PG, düşük molekül ağırlıklı PEG, ftalat türevlerinden dimetil, dietil ve dibutil ftalat, sitrat türevlerinden tributil, trietil, asetil sitrat ve hint yağı en sık kullanılan plastizerlerdendir. Selülozik hidrofilik polimerler, hidroksil içeren PEG, PG, gliserol ve poliol gibi plastizerler ile plastifiye edilirken, daha düşük seviyedeki hidrofilik selülozik polimerler sitrik asit ve ftalik asitin esterleri kullanılarak plastifiye edilebilmektedir. Plastizerin uygun olmayan kullanımı,

filmin çatlaması, bölünmesi ve soyulmasına neden olmaktadır. Genellikle % 0 - 20 (a/a) oranında kullanılmaktadır (Dixit ve Puthli 2009).

Pullulan ile hızlı çözünen filmlerin hazırlandığı bir çalışmada PEG 300, PEG 400, PG ve gliserin gibi farklı plastizerler kullanılarak bu plastizerlerin dağılma zamanı ve çözünme hızına olan etkileri incelenmiştir. PEG'in beyaz renkte ve yarı saydam filmler oluşturduğu bildirilmiştir. Gliserin içeren filmler diğerlerine kıyasla daha uzun sürede kurumıştır. Bu çalışmada pullulan ve PG'nin düşük konsantrasyonda kullanılmasının filmler için en iyi sonuçları oluşturduğu bildirilmiştir (Saini ve ark. 2011).

Deksametazonun hızlı çözünen filmlerinin hazırlandığı bir çalışmada, MC, PEG ve HPC kullanarak antiemetik özellikte filmler üretilmiştir (Nishigaki ve ark. 2012).

Tianeptin sodyum içeren filmlerin hazırlandığı bir çalışmada, filmler PVA, HPMC, HEC, maltodekstrin, PVP K90 kullanılarak hazırlanmış, ve hepsinde aynı oranda PG plastizer olarak kullanılarak film özellikleri incelenmiştir (El-Setouhy ve El-Malak 2010).

Çeşitli polimerler ile hızlı dağılan filmlerin hazırlandığı bir çalışmada, tek başına HPMC E5 içeren filmler HPMC E5 ve pektin içeren filmlere göre daha hızlı dağılmış, tek başına pullulan ve HPMC E15 ile pektin kombinasyonu içeren filmler en iyi film oluşturma özelliklerini göstermiştir. Bu çalışmada plastizer olarak kullanılan PEG 400 ve PG karşılaştırılarak, PEG 400'ün yapışkan özellikte filmler oluşturduğu bildirilmiştir. PG ile hazırlananların ise, iyi görünümlü yüksek katlama direnci gösteren ve dağılma süreleri uygun olan filmler olduğu görülmüştür (Galgatte ve ark. 2013).

Bir transdermal film çalışmasında, plastizer olarak PG ve gliserin kullanarak nifedipinin kontrollü salımını sağlayan sistemler hazırlanmıştır. PG içeren filmlerin mekanik özellikleri ile esnekliğinin diğer filmlere göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (Bektaş ve ark. 2014).

PG plastizeri kullanarak kitozan bazlı filmlerin hazırlandığı bir çalışmada, filmlerin hem mekanik özellikleri incelenmiş hem de *in vivo* çalışmaları gerçekleştirilmiştir (Sezer ve ark. 2007).

Bir bukkal mukoadezif film çalışmasında, dimenhidrinatın biyoyararlanımının artırılması amaçlanmıştır. HEC ve ksantan polimerleri ile PG plastizeri kullanılarak bukkal antiemetik film formülasyonları hazırlanmıştır (Pekoz ve ark. 2016).

Yeni bir teknik ile Karbopol 974P NF ve PEG 400 kullanarak hazırlanan organojel formülasyonları literatürde yer almaktadır (Gökçe ve ark. 2013).

Ayrıca kortikosteroidlerin deriden geçişinin artırılması amacıyla yapılan bir çalışmada PEG 400 plastizerini içeren formülasyonların hazırlandığı bildirilmiştir (Şenyiğit ve ark. 2009).

2.3.2. Tatlandırıcı

Formülasyonun tadı özellikle pediatrik hastalar için daha önemlidir. Tatlandırıcılar, oral boşlukta dağılması ya da çözünmesi amaçlanan farmasötik formülasyonlarda, lezzeti artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Tatlandırıcıların klasik kaynakları (sıvı ya da kuru haldeki kamış veya pancardan elde edilen) dekstroz, fruktoz, glikoz ve maltozdur. Fruktozun tatlılığı, sakkaroz ve dekstroz ile karşılaştırıldığında daha hızlı algılanmaktadır. Fruktoz, sorbitol ve mannitolden daha tatlıdır, bu sebeplerle daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Sorbitol, mannitol, izomalt ve maltitol gibi polihidrik alkoller ağızda soğuma hissi sağladıkları için bazı tatlandırıcılar ile birlikte kullanılabilir. Polihidrik alkoller sonradan acı bir his bırakmamaktadır. Bu durum oral yolla uygulanan formülasyonlar için çok önemlidir. Ksilitol ve maltitol sakkaroz ile benzer derecede tatlılık göstermektedir. Diğer polioller ise sakkarozun yarısından daha az tatlılık derecesine sahiptir (Dixit ve Puthli 2009). Glikoz, ksilitol ve laktitolün glisemik indeksleri sırasıyla 100, 7 ve -1'dir (Natah 1997).

Ksilitol, 5 karbonlu ($C_5H_{12}O_5$) doğal bir şeker alkolüdür. Ksilozdan indirgenme yolu ile elde edilmektedir. Bitkiler, mantarlar ve mikroorganizmalarda doğal yolla meydana gelmektedir. Ağızda serinletici bir his bırakmaktadır (Kim ve ark. 2007). En pahalı tatlandırıcılardan biridir ve düşük kalorili olması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Yüksek tatlandırma özelliği ve mikrobiyal büyümeyi durdurma kapasitesi nedeniyle gıda ve ilaç endüstrisinde önemli bir yere sahiptir (İrmak ve ark. 2017). İlaç, gıda ve içecek endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ksilitol, indirgeyen karbonil grubunun olmayışından dolayı daha az reaktiftir, çocuklarda diş ve kulak iltihabının önlenmesi ve travma hastalarına paranteral uygulanması gibi

uygulamaları bulunmaktadır. Yakın geçmişte ksilitolün kullanımı başta gıda pazarı olmak üzere % 6 oranında artmıştır (Dasgupta ve ark. 2017).

İlk nesil yapay tatlandırıcılar, sakkarin, siklamat ve aspartamdır. Bunu, asesülfam-K, sükraloz, alitam ve neotam gibi ikinci nesil yapay tatlandırıcılar izlemektedir. Sakkarozla kıyasla, neotam ve alitam sırasıyla 2000 ve 8000 kat daha tatlandırıcıdır. Rebiana, *Stevia rebaudiana* bitkisinden elde edilmektedir. Verdikleri tat sonrası, bıraktıkları etki yapay tatlandırıcıların dezavantajını oluşturmaktadır. Bu dezavantaj doğal ve yapay tatlandırıcıların birlikte kullanımı ile azaltılabilmektedir. Doğal şekere alışan hastalar için, yapay tatlandırıcıların lezzet kalitesi, kabul edilir olmayabilmektedir. Tek başlarına ya da kombinasyonları halinde % 3 - 6 (a/a) oranında kullanılmaktadır (Dixit ve Puthli 2009; Keshari ve ark. 2014).

2.3.3. Aroma Maddesi

Aroma maddeleri, formülasyonun kabul edilebilirliğini artırmak amacı ile kullanılmaktadır (Keshari ve ark. 2014). Aroma algısı, etnik kökene, yaşa ve beğenilere göre kişiden kişiye değişmektedir. Geriatrik hastalar nane ya da portakal aromalarından hoşlanırken daha genç jenerasyon ahududu gibi meyve aromalarından hoşlanabilmektedir. Bireylerin oral dağılan ya da çözünen formülasyonları kabul etmesi, büyük ölçüde ürün tüketildikten sonra ilk birkaç saniyede bıraktıkları lezzete bağlıdır ve bu yaklaşık 10 dakika boyunca sürmektedir. Aroma maddesi olarak sentetik aroma yağları, oleo reçineler ya da çiçek ve meyvelerin çeşitli kısımlarından üretilen ekstraktlar kullanılabilmektedir. Tek başına ya da kombine halde kullanılabilmektedir. Nane yağı, tarçın yağı, yeşil nane yağı, hindistan cevizi yağı aroma yağlarına örnektir. Vanilya, kakao, kahve, çikolata ve narenciye meyveli aromalara örnektir. Elma ahududu, kiraz, ananas meyve özünü aromalarına örnektir. Tat maskeleye için ihtiyaç duyulan aromanın miktarı, aromanın tipi ve gücüne bağlı olarak değişmektedir. Monometil süksinat gibi soğutucu etkili maddeler aromanın gücünü ve bırakılan etkiyi artırmak için formülasyona eklenebilmektedir (Dixit ve Puthli 2009; Juluru 2013).

Pediatric kullanım için tasarlanan ağızda dağılan bir tablet formülasyonu çalışmasında, aroma maddesi olarak portakal aromasının kullanıldığı bildirilmiştir (Türkmen ve ark. 2018).

2.3.4. Yüzey Etkin Madde

Yüzey etkin maddeler, filmin çözünürlüğünü ve ıslanma özelliklerini artırmak için kullanılmaktadır. Filmin birkaç dakika içinde dağılmasını sağlar. Sodyum lauril sülfat, tween 80, benzalkonyum klorür, polaxamer 407 en çok kullanılan yüzey etkin maddelere örnek olarak verilebilir (Keshari ve ark. 2014; Patil ve Shrivastava 2014).

2.3.5. Tükürük Uyarıcı

Tükürük uyarıcı maddelerin kullanılma amacı, filmlerin dağılmasına yardımcı olan tükürüğün üretim hızını artırmaktır. Genel olarak asitler, tükürük uyarıcı olarak kullanılmaktadır. Sitrik asit, malik asit, laktik asit, askorbik asit ve tartarik asit tükürük uyarıcılara örnek olarak verilebilir. Bunların arasında en çok tercih edilen asit, sitrik asittir. Diğer film bileşenleri, örneğin tatlandırıcılar da tükürük uyarıcı olarak işlev görebilmektedir. Sentetik şekerler, tükürük uyarıcı ve asitlik düzenleyici olarak kullanılmaktadır. Glukoz, fruktoz, maltoz, laktoz bu amaç için kullanılan tatlandırıcılardandır. Tek başlarına ya da kombinasyonları halinde % 2 - 6 (a/a) oranında kullanılmaktadır (Dixit ve Puthli 2009; Keshari ve ark. 2014; Patil ve Shrivastava 2014).

2.3.6. Renklendirici

FD & C onaylı doğal renklendirme ajanları, doğal meyve suyu konsantreleri, titanyum dioksit, silikon dioksit gibi pigmentler, oral film formülasyonlarında kullanılan önemli renklendirici ajanlardır. Formülasyondaki oranları % 1'i geçmemelidir (Patil ve Shrivastava 2014).

2.3.7. Siklodekstrin

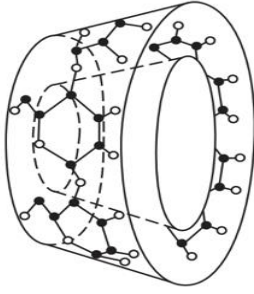
1891'de Fransız bir bilim adamı olan A. Villiers, nişastadan izole ettiği bakteriyel bir parçalanma ürününü tanımlamıştır. Deneysel sonuçlar maddenin bir dekstrin olduğunu göstermiş ve Villiers bunu "selülozin" olarak adlandırmıştır. Daha sonra Avusturyalı bir mikrobiyolog olan Franz Schardinger, patates nişastasının bakteriyel parçalanma ürünlerini izole ederek bunları α -dekstrin ve β -dekstrin olarak tanımlamıştır. Sharding, elde ettiği β -dekstrinin, Villiers'in selülozinine eşdeğer olduğunu bildirmiştir (Brewster ve Loftsson 2007).

Siklodekstrin kimyasının temelleri 100 yıl önce Villiers ve Schardinger tarafından atılmış ve ilk patent 1953'de kaydedilmiştir. Farmasötik bilimciler tarafından

yeni bir ilaç yardımcı maddesi olarak tanımlanmasına rağmen 100 yıldan beri varlığını sürdürmektedir. Siklodekstrin keşfini takip eden yıllarda, imalat masrafları nedeniyle az miktarda üretilmiş ve bu da ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanımını engellemiştir. Son 30 yıldaki biyoteknolojik gelişmeler sayesinde üretim maliyetleri düşmüş, farmasötik uygulamalarda kullanılmak üzere yüksek oranda saflaştırılmış siklodekstrin türevleri üretilbilir hale gelmiştir (Jambhekar ve Breen 2016).

Siklodekstrinler; suda çözünürlüğü az olan ilaçların sudaki çözünürlüklerini artırmaktadır. Siklodekstrinin kovalent olmayan dinamik inklüzyon kompleksi oluşturma yeteneği, bu çözünürlüştürücü mekanizmanın temelini oluşturmaktadır. Böylece BCS Sınıf II ve IV ilaçların oral biyoyararlanımı artırmaktadırlar (Brewster ve Loftsson 2007).

Siklodekstrinler selülozun bakteriyel parçalanması sırasında oluşan doğal ürünlerdir. Bu kova şeklindeki siklik oligosakkaritler $\alpha(1-4)$ bağlantılı α -D glukopiranoz üniteleri içermektedir. Bu üniteler lipofilik merkezi bir boşluğa, hidrofilik bir dış yüzeye sahiptir. Sırasıyla 6, 7, 8 glukopiranoz ünitesi içeren α , β ve γ -siklodekstrin en yaygın olarak kullanılan çeşitleridir. Hidroksil fonksiyonları, koninin dış kısmına yönelmiştir, şeker kalıntılarındaki primer hidroksil grupları koninin dar kenarında, sekonder hidroksil grupları ise koninin daha geniş kenarında bulunmaktadır. Merkezi boşluk, iskelet karbon atomları ve glikoz kalıntılarındaki oksijeni ile kaplı olduğundan lipofilik bir karakterdedir. Moleküler şeklinin ve yapısının bir sonucu olarak, konuk bir molekülün boşluğunda hapsedilmesi ve moleküler bir kap olarak hareket etmesi bakımından eşsiz bir yetenek sergilemektedir (Şekil 2-14). Suda çözünürlüğü zayıf olan ilaçların çözünürlüğünü artırır ve biyoyararlanımlarını iyileştirir, etkin maddenin acı tadını maskeler ve çiğnenebilir, oral parçalanmış formülasyonların geliştirilebilmesine olanak sağlar, ilaçları ışık, ısı ve oksidatif parçalanmadan koruyarak stabilize eder (Jambhekar ve Breen 2016).



Şekil 2-14: β-SD'nin kimyasal yapısı (Jambhekar ve Breen 2016)

Siklodekstrinler, hidrofobik bileşenleri çözme yeteneğini artırmak için hidroksil gruplarının hidroksipropillenmesi ya da metillenmesi yoluyla kimyasal olarak modifiye edilmektedir. Hidroksipropil-β-siklodekstrin, hidroksipropil-γ-siklodekstrin ve rastgele metillenmiş β-siklodekstrinin (Rameb) farmasötik formülasyonlarda kullanımı bilinmektedir. Son zamanlarda uyumluluk özellikleri geliştirilmiş yeni bir metillenmiş β-siklodekstrin (β-SD) Crysmeb ismi ile üretilmiştir. Crysmeb, 2-O-metil-β-SD'dir, Rameb'den daha düşük süstitüston derecesine sahiptir. Bunun sebebi metillenmenin seçici olarak 1 ve 2 pozisyonlarına yapılmış olmasıdır. Yapılan bir çalışmada siklodekstrinlerin farklı türevlerinin permeabilite özellikleri incelenmiş, β-SD'nin permeabiliteyi artırdığı gözlemlenmiş, Crysmeb'in düşük toksisite ile yüksek çözünürlüştürme özelliklerine sahip olduğu belirtilmiş ve farmasötik alanda güvenilir bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir. Crysmeb'in sudaki çözünürlüğü 200 mg/mL olarak bildirilmiştir (Salem ve ark. 2009).

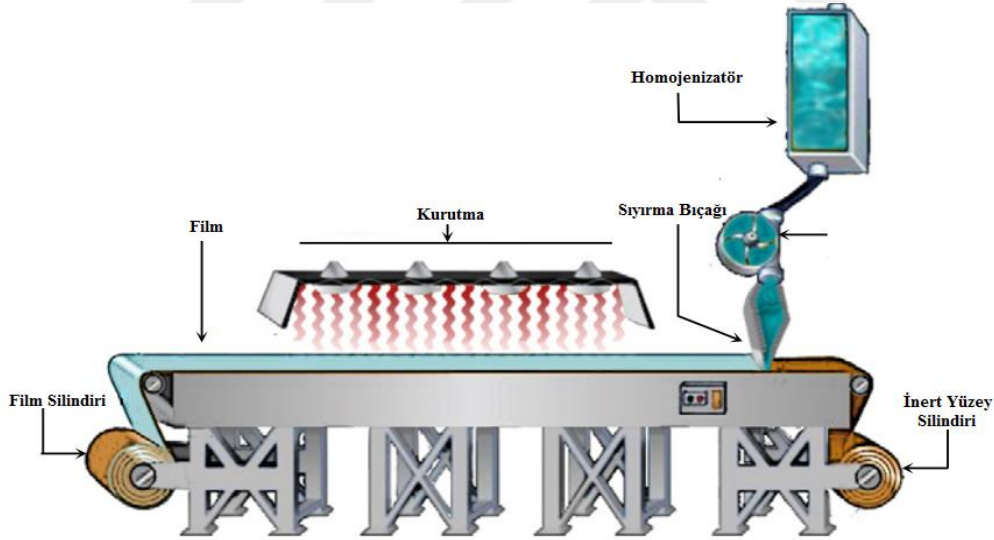
2.4. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Üretim Yöntemleri

2.4.1. Çözücü Dökme (Solvent Casting) Yöntemi

Bu yöntem; etkin madde, polimer ve diğer yardımcı maddelerin su ya da su – alkol karışımlarının bir dökme kabına dökülmesi, kurutulması ve arzu edilen boyutta kesilmesi işlemine dayanmaktadır. Özel ekipman gerektirmemesi ve düşük maliyetli olmasından dolayı en yaygın olarak kullanılan yöntemdir (Keshari ve ark. 2014; Patil ve Shrivastava 2014; Borges ve ark. 2015).

Yöntemde öncelikle polimer bir çözücü içinde dağıtılıp ve çözündürülmektedir. Etkin madde ve yardımcı maddeler sonradan eklenir, çözücü olarak genellikle su veya etanol kullanılmaktadır. Tam çözünmeyi sağlamak için ısı uygulanabilmektedir.

Karışımındaki etkin madde veya etkin maddeler tamamen çözünmüş veya süspande olarak bulunmaktadır. Hava kabarcıklarını uzaklaştırmak için bir süre beklenebilir veya vakumdan yararlanılabilir. Elde edilen jel karışım laboratuvar ölçekli formülasyonları oluşturmak üzere, uygun bir kalıba dikkatlice dökülür. Kalıba dökülen jelin akışkanlığı, dökülmesi gereken miktar ve içerik homojenliği önemlidir. Cam, plastik veya teflon yüzeyler dökme kalıbı olarak kullanılabilir. Jel döküldükten sonra uygun sıcaklıkta kurutulmaktadır. Kurutma işlemi oda sıcaklığında ya da etüv içerisinde gerçekleştirilmektedir. Filmler kuruduktan sonra istenen boyutlarda kesilmektedir. Laboratuvar ölçekli çalışmalardan pilot ölçekli üretime geçildiğinde filmlerin kalınlığının optimize edilmesi açısından dökme ve kurutma işlemleri için uygun cihazların kullanımı ihtiyaç haline gelmektedir. Cihazlar sayesinde jel kütlesi inert bir yüzeye eşit şekilde yayılabilmektedir (Şekil 2-15). İnert yüzey olarak, polipropilen ya da polivinil klorür , polietilen tereftalat kullanılmaktadır (Şahin 2016).

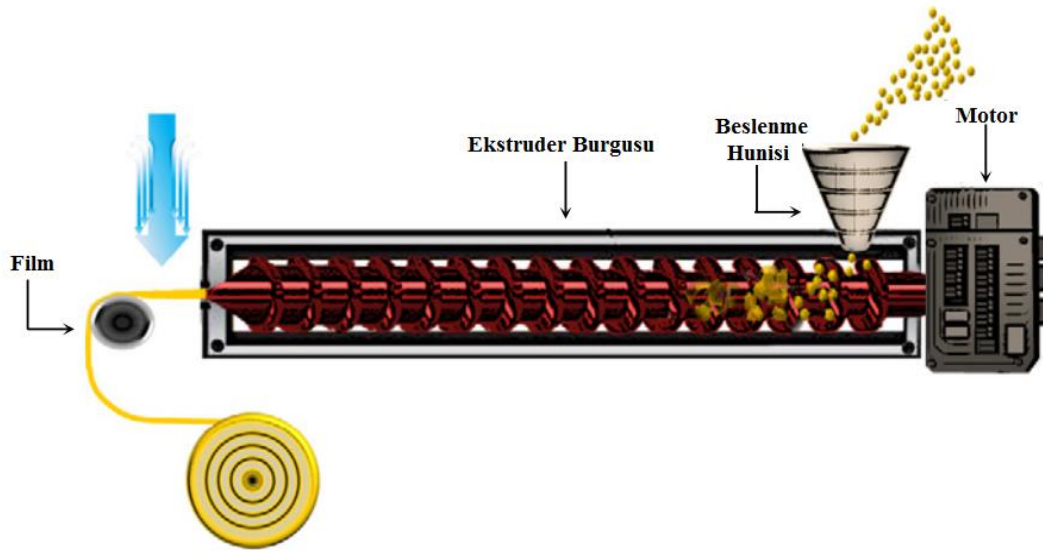


Şekil 2-15 : Çözücü dökme yönteminin cihaz ile uygulanması (Borges ve ark. 2015)

Çözücü seçimi, etkin madde özellikleri göz önünde bulundurularak ICH Sınıf 3 çözücü listesinden yapılmalıdır. Isıya ve karıştırma işlemine olan hassasiyeti, polimorfik formu, fiziksel ve kimyasal özellikleri, çözücü ve yardımcı maddeler ile uyumlu olmasına dikkat edilmelidir (Dixit ve Puthli 2009).

2.4.2. Sıcak Eriyik (Hot-Melt) Ekstrüzyonu Yöntemi

Bu yöntemde etkin madde ve yardımcı maddeler kuru olarak karıştırılıp cihazda ısıtılarak eritilip ekstruder burgusu yardımı ile homojen hale getirilmektedir. Erimiş materyalin bir ekstrüzyon kalıbından geçmeye zorlanarak düşük sıcaklıkta kurutulması ve arzu edilen boyutta kesilmesi işlemine dayanmaktadır (Şekil 2-16) (Technical Brief 2010; Keshari ve ark. 2014).



Şekil 2-16: Sıcak eriyik ekstrüzyonu yönteminin uygulanması (Borges ve ark. 2015)

Tüm süreç boyunca çözücü kullanılmaması, uygulanan işlem basamağının nispeten daha az olması, susuz bir proses olması, içerik tekdüzeliğinin sağlanabilmesi yöntemin avantajlarını oluşturmaktadır (Patil ve Shrivastava 2014). Özel ekipman gerektirmesi ve maliyetin yüksek olması nedeniyle daha az tercih edilen bir yöntemdir (Borges ve ark. 2015).

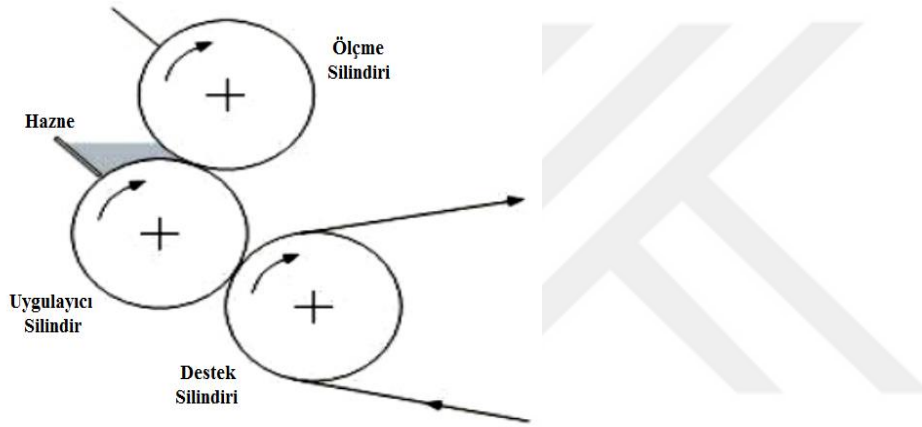
2.4.3. Yarı Katı Dökme (Semi-Solid Casting) Yöntemi

Bu yöntemde ilk olarak, suda çözünen polimerler suda çözülerek bir polimer çözeltisi hazırlanmaktadır. Daha sonra, asitte çözünmeyen selüloz asetat ftalat gibi polimerler, amonyum ya da sodyum hidroksit içerisinde dağıtılıp ilk hazırlanan polimer çözeltisine eklenmektedir. Uygun miktarda plastizer eklenerek oluşturulan jel kütlesi, ısı

kontrollü tamburlar vasıtasıyla, film ya da dizginlere dökülüp kurutulmaktadır (Patil ve Shrivastava 2014).

2.4.4. Yuvarlama (Rolling) Yöntemi

Bu yöntemde, film oluşturu polimer ile etkin maddenin süspansiyon ya da çözeltisi hazırlanmaktadır. Süspansiyon ya da çözelti spesifik reolojik özelliklere sahip olmalıdır. Çözücü olarak çoğunlukla su ya da su-alkol karışımı kullanılmaktadır. Film makaralarda kurutulurken (Şekil 2-17) istenen şekil ve boyutta kesilmektedir (Keshari ve ark. 2014; Patil ve Shrivastava 2014).



Şekil 2-17: Yuvarlama yönteminin uygulanması (Radhakisan ve ark. 2012)

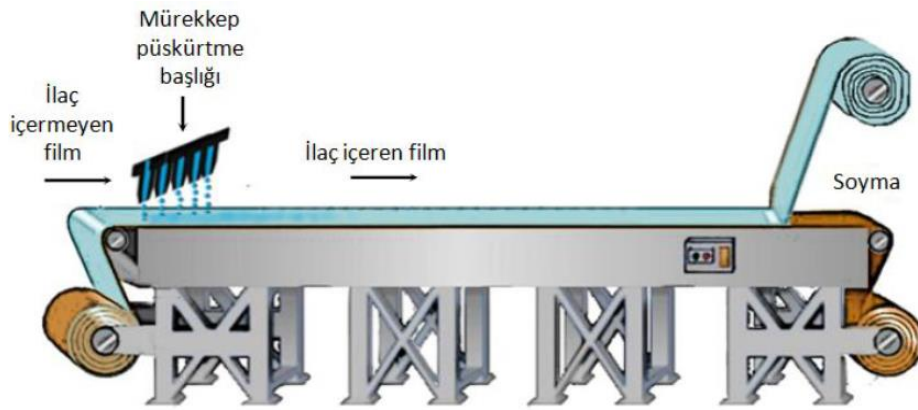
2.4.5. Katı Dispersiyon Yöntemi

Bu yöntem, maddelerin uygun bir çözücüde çözünmesi ve PEG eriyiğinin içerisine eklenmesi temeline dayanmaktadır. Katı dispersiyonlar kalıplar ile şekillendirilmektedir (Patil ve Shrivastava 2014). Etkin madde ya da çözündürmek için kullanılan çözücü, PEG içinde çözünmeyecek özellikte olmalıdır (Borges ve ark. 2015).

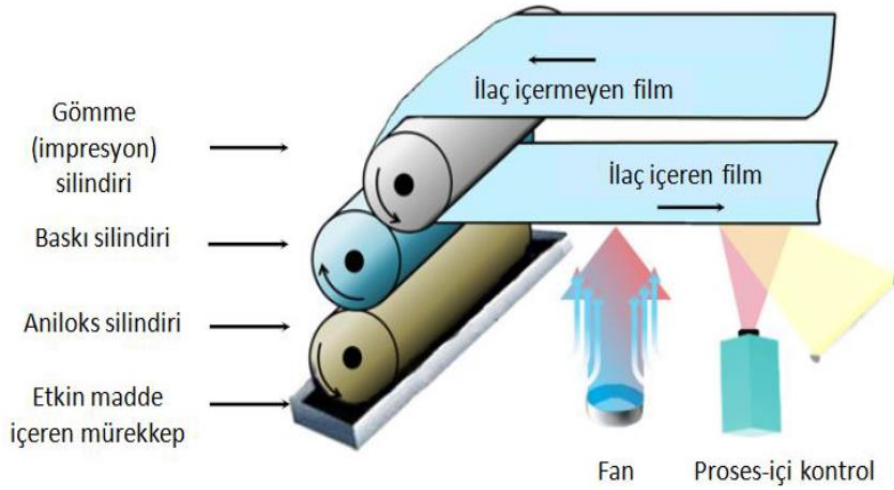
2.4.6. Baskı (Printing) Yöntemi

Baskı teknolojileri, yöntemin esnekliği ve maliyet etkinliği nedeniyle giderek önem kazanmaktadır (Karki ve ark. 2016). Farmasötik endüstride özellikle ilaç üretimini kişiselleştirmek ve sahte üretimi önlemek gibi avantajları sebebiyle tercih edilmektedir (Janßen ve ark. 2013).

80'li yıllarda Anhauser ve arkadaşları, etkin maddeleri transdermal yamalara yüklemek için “screen printing” ve “pad printing” yöntemlerini kullanmışlardır (Janßen ve ark. 2013). Bu iki yöntemin üretim hızları oldukça düşük olduğu için büyük ölçekli üretim için uygun değildirler. Daha sonra, mürekkep püskürtmeli baskı (inkjet printing) yöntemi ile düşük dozlu dozaj formlarının doğru ve güvenilir bir şekilde üretilmesi sağlanmıştır. Mürekkep püskürtmeli baskı, benzersiz bir hassasiyete sahip olan, mikrogram düzeyindeki dozlar için uygulanabilen yeni bir yöntemdir (Şekil 2-18) (Borges ve ark. 2015). Doğruluğu, tekrar edilebilirliği ve filmlere küçük hacimde çözelti yüklenebilmesi sebebiyle nispeten ucuz bir teknolojidir. Janßen ve arkadaşları, geleneksel masaüstü yazıcıları kullanarak piyasada mevcut olan nişasta bazlı filmlerin üzerine düşük dozlarda salbutamol sülfat etkin maddesini yüklemeyi başarmışlardır. Ancak, mürekkep püskürtmeli baskı, yüksek verimli endüstriyel üretim için uygun değildir. Fleksografik baskı (flexographic printing), endüstriyel preparatlar için daha uygun olarak görülmektedir (Şekil 2-19). Fleksografik baskı, ince filmlere etkin maddenin nazikçe temas edilerek basılması işlemidir. Protein ve peptitler gibi ısıya duyarlı olan maddeler için kullanılabilir. (Karki ve ark. 2016).



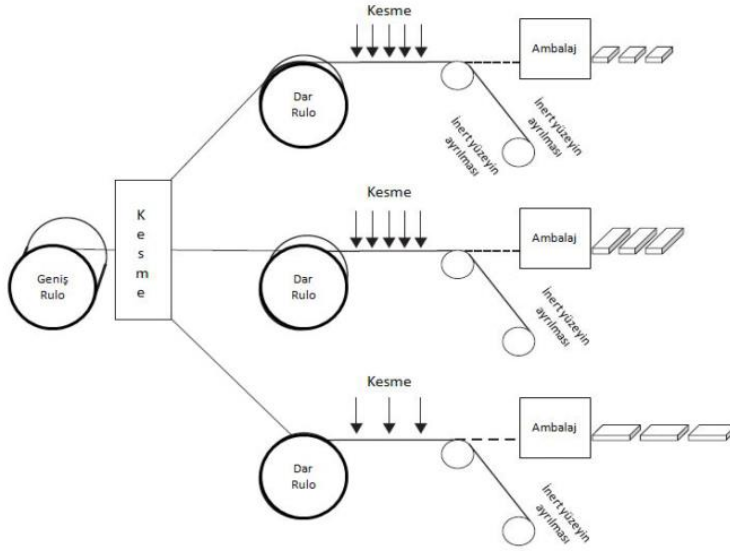
Şekil 2-18: Mürekkep püskürtmeli baskının uygulanması (Borges ve ark. 2015)



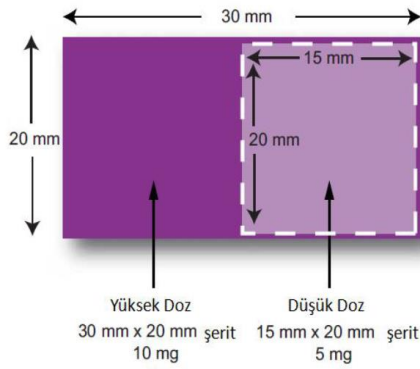
Şekil 2-19: Fleksografik baskının uygulanması (Borges ve ark. 2015)

2.5. Ağızda Dağılan Filmlerin Kesilmesi ve Ambalajlanması

Film; kurutulduktan sonra gerekli olan doza göre uygun şekil ve boyutta kesilmektedir (Şekil 2-20 ve Şekil 2-21). Endüstriyel üretimde kesilmeden önce rulo sargı halinde belli bir süre tutulmaktadır. Bekleme süresince ürünün özellikleri değişebileceğinden, ürün kuruduktan sonra fazla bekletilmeden kesilmeli ve ambalajlanmalıdır. Primer ambalajlamada, filmler tek tek ambalajlanmalıdır. Ambalaj filme gerekli mekanik korumayı sağlayabilecek kadar sağlam olmalı ve neme karşı koruyucu olmalıdır. Lazer baskısı ile mühürlenebilen alüminyum folyo, filmlerin ambalajlanması için idealdir ve en fazla tercih edilen malzemedir. Kenarından çekilerek açılabilen folyolar kullanılarak, dayanıklı ambalajlar elde edilmektedir (Dixit ve Puthli 2009).



Şekil 2-20: Değişik boyutlarda ADF'lerin ambalajlanması (Hoffmann ve ark. 2011)



Şekil 2-21: Film boyutuna göre doz (Şahin 2016)

ADF'ler neme karşı hassas olduklarından paketlenmemiş halde depolamadan kaçınılmalıdır. Genellikle, tek tek küçük ceplerde mühürlü halde ambalajlanmaktadır. Tek dozlu (Şekil 2-22) veya çok dozlu paketler (Şekil 2-23) bulunmaktadır, ancak şeritlerin birbirine yapışması dolayısıyla aşırı dozlama meydana gelmemesi için tekli paketler tercih edilmektedir. İstenen boyutlarda kesilebilen filmler, kişiselleştirilmiş ilaç uygulamaları için yeni fırsatlar sağlamaktadır. Rapidcard® (Labtec GmbH) gibi , iki yüzünde 3 film bulunan, her dozun tek tek alınabildiği, ambalajlama teknikleri de mevcuttur (Şekil 2-24) (Hoffmann ve ark. 2011).



Şekil 2-22: ADF’ler için tek dozluk ambalaj örnekleri (Hoffmann ve ark. 2011)



Şekil 2-23: ADF’ler için çok dozluk ambalaj örneği (Şahin 2016)



Şekil 2-24: ADF’ler için ambalaj örneği (Ghodake ve ark. 2013)

2.6. Piyasada Bulunan Ağızda Dağılan Filmler

Türkiye’de bulunan ADF’ler aşağıdaki gibidir (Üstünes 2018):

- Horlamayı azaltıcı etkinliğe sahip No-Horrr Oral Film Strip - İmuneks Farma
- Gaz giderici etkinliğe sahip İmuneks Gas Stop Strip - İmuneks Farma
- Dudak uçuklarının tedavisinde kullanılan Herpatch Remesense Uçuk Bantları - Farmafactor
- Ağız yaralarının tedavisinde kullanılan After Remesense Aft Bantları - Farmafactor

Dünya’da bulunan ADF’ler Tablo 2-3’te kronolojik olarak verilmiştir (Preis 2014).

Tablo 2-3: Dünya piyasasında bulunan ADF'ler

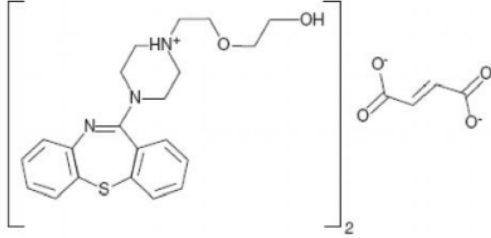
Onay / tanıtım tarihi	Ticari isim	Tedarikçi	Etkin madde	Endikasyon
2000	Listerine ® Pocket Packs / Breath Strips	Warner-Lambert (Pfizer, Johnson&Johnson)	Uçucu yağ	Nefes tazeleyici
2004	Triaminic Thin Strips®	Novartis Consumer Healthcare	Fenilefrin	Soğuk algınlığı, öksürük
	Theraflu®		Difenhidramin	
	Chloraseptic® Relief Strips	Prestige Brands (InnoZen)	Dekstrometorfan	
2005	Sudafed® PE quick dissolve strips	Pfizer (Johnson&Johnson)	Benzokain	Boğaz ağrısı
2006	Gas-X Thin Strips®	Novartis Consumer Healthcare	Fenilefrin	Nazal konjesyon
	Benadryl® Allergy quick dissolve strips	McNeill-PPC	Simetikon	Şişkinlik/karın ağrısı
2008	Pedia-Lax® Quick Dissolve Strip	C.B. Fleet	Difenhidramin	Alerji
2010	Suboxone® Sublingual film	Reckitt Benckiser Pharmaceuticals	Sennozidler	Kabızlık
	Risperidon HEXAL® SF	HEXAL	Buprenorfin Nalokson	Ağrı
	Ondansetron Rapidfilm®	LabTec / Appllied Pharma Research	Risperidon	Şizofreni
	Breakyl® Buccalfilm	Meda Pharma	Ondansetron	Bulantı, kusma
2011	Smartstrips™	Velox	Fentanilsitrat	Ağrı
	Niquitin®	GlaxoSmithKline	Tat vericiler, Melatonin, Kafein, Vitaminler, Bitki ekstreleri, Aminoasitler	İştahsızlık uykusuzluk
2012/2013	Zuplenz®	Vestiq Pharmaceuticals	Nikotin	Nikotin yoksunluk sendromu
	Setofilm®	Norgine	Ondansetron	Bulantı, kusma
	Zolmitriptan Rapidfilm®	LabTec/Applied Pharma Research	Ondansetron	
			Zolmitriptan	Migren

2.7. Ketiapin Fumarat

Ketiapin fumarat (KF), şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarında kullanılan benzotiyazepin türevi, ikinci nesil bir atipik antipsikotik ilaçtır (Pucci ve ark. 2003; Shah ve ark. 2016a).

2.7.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Açık kimyasal formülü Şekil 2-25'teki gibidir.



Şekil 2-25: Ketiapin fumaratın açık kimyasal formülü (Bagade ve ark. 2009)

Kimyasal isimleri: Ketiapin fumarat

CAS no: 111974-72-2

IUPAC ismi : Bis[2-(2-[4-(dibenzo[b,f][1,4]-thiapi-11-yl)piperazin-1-yl] ethoxy) ethanol]fumarate

Kapalı formülü: $C_{46}H_{54}N_6O_8S_2$

Molekül ağırlığı: 883,1 g/mol

İyonizasyon katsayısı: $pK_{a1} = 6,822$ °C'de

$pK_{a2} = 3,322$ °C'de

Oktanöl/Su partiyon katsayısı: 2,7 pH:7'de

Sudaki çözünürlüğü: 1,6 mg/mL pH:7'de (CDER 2006)

Çözünürlük: BCS Sınıf II bir ilaçtır, çözünürlüğü pH'ya bağlı olarak değişmektedir, pH azaldıkça çözünürlük artar (Patel ve ark. 2015; Shah ve ark. 2016b; Khunt ve ark. 2017).

Fizikokimyasal özellikleri: Beyaz veya beyazımsı toz (TF 2017).

Oral biyoyararlanım: %9 (Shah ve ark. 2016b).

2.7.2. Farmakolojik Özellikleri

Ketiapin şizofreni ya da diğer psikotik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Serotonin/dopamin bağlanma oranı en yüksek olan antipsikotiktir,

serotonin 5-HT₂ reseptör bloke edici etkisi dopamin D₂ reseptör bloke edici etkiden iki kat daha güçlüdür. Bu bağlanma modeli sayesinde, yan etkiler daha azdır. Aynı zamanda, standart antipsikotikler kadar etkili olduğu gösterilmiştir. İlacın en sık görülen yan etkileri ajitasyon, uyuklama, baş ağrısı, ağız kuruluğu, uykusuzluk, postdural hipotansiyon ve baş dönmesidir. Bu yan etkiler doz aşımı durumlarında da ortaya çıkan a-adrenerjik reseptör ve histamin blokajından kaynaklanmaktadır. Şizofreni tedavisi günde iki defa alınan 25 mg doz ile başlayıp, 50, 100, 150 mg ile devam etmektedir. Tavsiye edilen günlük doz; şizofreninin pozitif semptomlarını azaltmak için 150-750 mg, negatif semptomlarını azaltmak için 300 mg'dır. Daha düşük dozlar geriatrik hastalarda psikoz tedavisi için uygulanmaktadır (Green 1999; Cutler ve ark. 2002; Pucci ve ark. 2003; Basavaiah ve ark. 2010).

Şizofreni, sanrı, halüsinasyon, dağınık konuşma gibi bazı belirtilerle erken yaşlarda başlayan ve hastanın bilişsel ve sosyal durumunu bozabilen duygusal ifade ve motivasyon eksikliği ile tanımlanan bir hastalıktır. WHO'nun yaptığı araştırmalara göre şizofreninin görülme sıklığı binde 0,07 - 0,14'dür. 1,5 - 3 milyon şizofreni vakasının bir yılda ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Hastalığın oluşumunda genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. Sağlık kurumlarına ilk defa başvuran kadınların erkeklere oranla daha ileri yaşlarda olduğu belirlenmiştir (Kalı 2018). Şizofreni, kadınlarda erkek hastalara göre daha geç yaşlarda başlamaktadır. Türkiye'de 65'i kadın, 95'i erkek 160 şizofreni hastasında yapılan bir çalışmada erkek hastalarda şizofreni başlangıç yaşı ortalamasının 18,5, kadın hastalarda 20,7 olduğu bildirilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı ile ilgili çalışmalar bugüne dek cinsiyet ve şizofreni üzerine yapılan araştırmalara göre tek tutarlı sonuç olup, kadınlarda erkeklere göre daha geç yaşta başladığı görülmüştür (Güz 2000).

Şizofrenin pozitif ve negatif belirtileri bulunmaktadır. Pozitif belirtiler; konuşma bozukluğu, sanrı, halüsinasyon iken negatif belirtiler; istek ve enerji azalması, düşünce ve konuşma zayıflığı, zevk alamama, duygularda küntleşme gibi bazı davranışsal bozukluklardır. Antipsikotik ilaç grubu ilk olarak 1950'lerde bulunmuştur ve şizofreni hastaları için ilk yapılan tedavi antipsikotik ilaç uygulamasıdır. Antipsikotikler iki gruba ayrılmaktadır. Tipik antipsikotikler: Bu grup antipsikotiklerin belirgin olarak pozitif belirtiler üzerine etkisi vardır. Akut psikotik hastalarda tedavinin ilk haftasından itibaren kullanılarak pozitif belirtilerde iyileşme gösterir ancak negatif belirtiler üzerindeki etkisi

sınırlıdır. Atipik antipsikotikler: Tipik antipsikotiklere yanıt vermeyen ya da yan etkileri çok olan hastalarda etkilidir. Pozitif belirtilerin yanında negatif belirtiler üzerinde de etkilidir. Atipik antipsikotikler ile belirtilerin şiddeti ve yan etkiler azalmıştır. Ayrıca tedaviye dirençli hastalarda tipik ve atipik antipsikotikler beraber kullanılabilir (Kah 2018).

Atipik antipsikotikler: Ketiapin, Olanzapin, Klopapin, Risperidon, Amisülpirid, Ziprosidon, Aripiprazol, Zotepine, Sertindol'dür (Akgün 2008).

KF, antipsikotik özellikler gösteren dibenzotiazepin türevi bir ilaçtır. Atipik antipsikotik grubundaki olanzapin ve klopapinden farklı olarak muskarinik reseptörlere bağlanmamaktadır. 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ reseptörlerine bağlanarak serotonin aktivitesini antagonize eder, D₂ reseptörlerine daha az seviyede bağlanarak, beyinde mezolimbik ve mezokortikal bölgelerdeki psikotik etkileri örneğin halüsinasyon ve delüzyonları azaltmaktadır (Cutler ve ark. 2002; Ozkan ve ark. 2006).

2.7.3. Farmakokinetik Özellikleri

Oral alım sonrası emilimi iyidir. Ketiapin ve N-desalkil ketiapin kullanımından yaklaşık 6 saat sonra en yüksek plazma seviyelerine (t_{max}) ulaşmaktadır. N-desalkil ketiapin, ketiapinin aktif metabolitidir. Ketiapin ve norketiaipinin farmakokinetiği günde bir kez uygulanan 800 mg'a kadar olan dozlarda doğrusal ve doz ile orantılıdır. Uzun salımlı ketiapin fumaratın günde bir alınan dozu ile hemen salımlı ketiapin fumaratın günde iki defa alınan dozu kıyaslandığında, aynı Eğri Altı Alan (EAA) değerine ulaştığı, ancak maksimum plazma konsantrasyonunun (C_{max}) % 13 düşük olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde karşılaştırılan metabolitin ise EAA değeri % 18 daha düşüktür. Ketiaipinin dağılım hacmi 10 ± 4 L/kg'dır. Plazma proteinlerine % 83 oranında bağlandığı bildirilmiştir.

Ketiaipin karaciğerden yüksek oranda metabolize edilmektedir. Ana bileşiğin % 5'inden daha düşük miktarı bir değişime uğramaksızın dışkı ile atılmaktadır. Başlıca CYP 3A4 enzimi ve CYP P450 aracılığı ile metabolize olmaktadır (Green 1999; Pucci ve ark. 2003). Norketiaipin metabolitin oluşturulup atılması, başlıca CYP 3A4 enzimi aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Metabolitlerinin çoğunun insan CYP P450 1A₂, 2C₉, 2C₁₉, 2D₆ ve 3A₄ ile oluştuğu *in vitro* olarak gösterilmiştir (Astra Zeneca Seroquel KÜB. 2013; Özçelik 2014).

2.7.4. Miktar Tayini Yöntemleri

2.7.4.1. Titrimetrik Miktar Tayini Yöntemi

Bu yöntem su kullanılmaksızın uygulanmaktadır ve glasiyal asetik asit içinde bulunan ketiapinin indikatör olarak kristal viole ve 0,01 M perklorik asit kullanılarak titrasyonuna dayanmaktadır. 2 - 20 mg aralığındaki madde miktarları için uygulanabilmektedir (Vinay ve ark. 2011).

2.7.4.2. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yöntemi

Ketiapin için geliştirilen spektrofotometrik bir yöntemde 2. derece türevlendirme uygulanmıştır. D^2 değeri 254,76 nm'de, 0,1 N hidroklorik asit (HCl) kullanılarak tespit edilmiştir. 10 - 30 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal bir kalibrasyon eğrisi elde edilerek, ketiapinin tespitinde kullanılabileceği gösterilmiştir (Bagade ve ark. 2009).

Başka bir basit ve yeni spektrofotometrik yöntem ise, saf ketiapinin ve farmasötik formlarının tespiti için geliştirilmiştir. Ketiapin 239 nm'de 0,1 N HCl ve 250 nm'de etanolde absorpsiyon göstermiştir. HCl'de 1 - 12 µg/mL ve etanolde 1 - 14 µg/mL konsantrasyon aralığında Beer kuralına uyumludur. Sırasıyla LOD ve LOQ değerleri HCl için; 0,0402 ve 0,1217 µg/mL, etanol için; 0,0384 ve 0,1163 µg/mL olarak bulunmuştur (Chhajed ve ark. 2009).

Bir çalışmada, iki metot uygulanmıştır. Metot-1'de sıfırıncı derece türev ile 290 nm'de, Metot-2'de ise EAA kullanılarak 295 - 281 nm'de çalışılmıştır. Her iki metot da seçilen dalga boylarında 12 - 60 µg/mL konsantrasyon aralığında Beer kuralı ile uyumludur ve doğrusallık göstermiştir ($r^2 = 0,999$) (Hiraman ve ark. 2009).

Geliştirilen bir yöntemde ketiapin 0,1 N HCl ile 209 nm 'de (Metot A) ve metanol ile 208 nm'de (Metot B) çalışılmıştır. 1,25 - 12,5 µg/mL konsantrasyon aralığında Beer kuralına uyumludur. Sırasıyla LOD ve LOQ değerleri Metot A için; 0,02 µg/mL, Metot B için; 0,07 µg/mL olarak bulunmuştur (Basavaiah ve ark. 2010).

Hem saf haldeki hem de tablet formülasyonu içindeki ketiapinin saptanması için geliştirilen bir yöntemde, ilaç ve iki sülfotalein asidik boya (bromofenol ve timol mavisi) arasında iyon kompleksinin oluşumu ile gerçekleştirilmiştir. Absorbanslar 410 nm ve 380 nm olarak ölçülmüştür. Beer kanununa sırasıyla 1 - 20 ve 1,5 - 30 µg/mL konsantrasyon aralığında uyulduğu ispatlanmıştır (Rajendraprasad ve ark. 2010).

Saf halde ve farmasötik formülasyon içindeki ketiapinin tespiti için basit ve hassas bir yöntem geliştirilmiştir. 242 nm’de ve 5 - 25 µg/mL konsantrasyon aralığında Beer kuralına uygun olduğu gösterilmiştir. LOD $3,5 \times 10^{-2}$ ve LOQ $11,6 \times 10^{-2}$ olarak bulunmuştur (Sahu ve Rana 2011).

Başka bir yöntemde 222 nm’de ketiapin 0,1 M asetik asit kullanılarak ölçülmüştür. Beer kanunu 1,25 - 15 µg/mL konsantrasyon aralığında sağlanmıştır. LOD 0,07 ve LOQ 0,21 µg/mL olarak bulunmuştur. Yöntem tabletler için sorunsuz olarak uygulanmıştır (Vinay ve ark. 2011).

2.7.4.3. Likit Kromatografisi Yöntemi

Geliştirilen likit kromatografisi yönteminde ketiapin tespiti diğer bileşenlerin arasından yapılmıştır. Bu yöntem impürite tespit sürecinde de kullanılabilir. C18 kolon kullanılarak 225 nm’de, 1,0 mL/dk hızında miktar tespiti yapılmıştır (Raju ve ark. 2009).

Bir diğer likit kromatografi yöntemi, gradient mod ile, Kromasil 100, C18, 30 x 30 mm, 3,5 µm kolonda, mobil faz A % 0,5 trietilamin tamponu, mobil faz B, % 100 asetonitril kullanılarak 1,0 mL/dk akış hızında yapılmıştır. Ölçüm 240 nm’de gerçekleştirilmiştir (Kumar ve ark. 2011).

2.7.4.4. Kapiler Elektroforez Yöntemi

Ketiaipin için bir spektrofotometrik ve bir kapiler elektroforez yöntemi geliştirilerek ve 246 nm’de yapılmıştır. Kapiler elektroforez yönteminde kaplı olmayan silika kapiler ve pH 2,5’da 50 mM fosfat tamponu kullanılmıştır. Spektrofotometrik yöntemde, 5 - 25 µg/mL, kapiler elektroforezde yönteminde 5 - 50 µg/mL konsantrasyon aralığında iyi bir doğrusallık olduğu gösterilmiştir (Pucci ve ark. 2003).

2.7.5. Türkiye Piyasasında Ketiaipin Fumarat İçeren Farmasötik Dozaj Şekilleri

Tablo 2-4’te KF’ın piyasadaki farmasötik dozaj şekilleri, dozları ve üretici firmaları görülmektedir (Üstünes 2018).

Tablo 2-4: Ketiapin fumaratın Türkiye piyasasında bulunan dozaj şekilleri

İlaç adı ve dozu	Firma
Cedrina 25,50,100,150,200,300,400 mg 30/60 Tablet	Sanovel
Cedrina XR 50,150,200,300,400 mg 30/60 Tablet	Sanovel
Gyrex 25,50,100,200,300,400 mg 30/60 Tablet	Berksam İlaç Tic.A.Ş
Keday XR 50,150,200,300,400 mg 30 Tablet	Nobel
Ketap 25,50,100,200,300,400 30/60/90 Tablet	Helba
Ketilept 25,100,150,200,300 mg 30/60 Tablet	Farma-Tek
Ketinel 25,100,150,200,300 mg 30 Tablet	Biofarma
Ketya 25,100,200,300 mg 30/60 Tablet	Abdi İbrahim
Ketya XR 50,200,300,400 mg 30 Tablet	Abdi İbrahim
Quelept 25,100,200,300 mg 30 Tablet	İlko
Quet 25,100,150,200,300,400 mg 30/60 Tablet	Deva
Quet XR 50,150,200,300,400 mg 30/60 Tablet	Deva
Sequa 25,100,200,300 mg 30/60 Tablet	Neutec İlaç
Serex 25,100,200,300 mg 30 Tablet	Mustafa Nevzat
Seroquel 25,100,200,300 mg 30/60 Tablet	Astra Zeneca
Seroquel XR 50,150,200,300,400 mg 30/60 Tablet	Astra Zeneca

2.7.6. Literatürde Ketiapin Fumarat İçeren Oral Film Formülasyonu Çalışmaları

Yapılan bir çalışmada, Polyox N10, N80, N750 and N205 gibi çeşitli polyoxlar kullanılarak hızlı çözünen filmler hazırlanmıştır. Formülasyon, merkezi kompozit tasarımı kullanılarak polimer ve plastizer konsantrasyonları bakımından optimize edilmiştir. Gerilme direnci, katlama dayanımı, 10 dakika içinde salınan ilaç miktarı ve dağılma zamanı bağımlı değişkenler olarak seçilmiştir. Veriler, % 2 oranında polyox N750 ve % 15 oranında PEG 400 içeren formülasyonların, ilacı hızlı bir şekilde salan, mükemmel film oluşturma özelliği gösterdiğini ortaya koymuştur. Geliştirilen film, şizofreni tedavisi için yararlı bulunmuştur. Stabilitate çalışmaları, filmin nemden korunması için uygun depolama koşullarının gerekliliğini göstermektedir (Chaudhary ve ark. 2012).

Bir başka çalışmada, ketiapin fumaratın absorpsiyon ve biyoyararlanımını geliştirmek için çeşitli polimerler kullanılarak hızlı dağılan film formülasyonları hazırlanmıştır. Polimer ve plastizer seçiminden sonra, 3² tam faktoriyel tasarım ile formülasyon optimize edilmiştir. Polimer olarak PVA, HPMC E5 LV, pektin ve

plastizer olarak PEG 400 kullanılmıştır. Her formülasyonun morfolojisi, ağırlık değişimi, kalınlığı, yüzey pH'sı, gerilme direnci, katlama dayanımı, içerik tekdüzeliği, dağılma zamanı ve % ilaç salımı incelenmiştir. Katlama direnci (Y1), dağılma zamanı (Y2) ve % ilaç salımı (Y3) bağımlı değişkenlerine göre faktöriyel gruplar değerlendirilmiştir. 300 mg HPMC E5 LV ve 1,5 mL PEG 400 içeren formülasyon, en iyi film formülasyonu olarak seçilmiştir (Vyas ve ark. 2016).

2.8. İlaç Tasarımında Yeni Kılavuzlar

İlaç sanayisinde, kalite ve risk yönetiminde son yıllarda meydana gelen gelişmeler ile üretimin kalitesini artırmak için yeni modern üretim araçları geliştirilmiştir. Bu araçlar sayesinde problemler saptanabilir, analiz edilebilir, düzeltilebilir ve önlenabilir hale gelmiştir.

ICH; ABD, Avrupa ve Japonya'nın ruhsatlandırma kuruluşlarını ve farmasötik endüstrisinden uzmanları üç bölge arasındaki farmasötik ürünlerin tescil edilebilmesi amacı ile teknik gereklilikleri ortaya koymak için bir araya getiren bir forumdur, bu amaçla güncel kılavuzları yayınlamaktadırlar. 2005 yılında Q8 kılavuzu yayınlanmış ve yayınlanması ile birlikte QbD kavramı ilaç endüstrisine girmiştir. QbD süreci, kritik olan ürün özellikleri ve proses parametreleri ile kritik olmayanlar arasında bir ayrım gerektirdiğinden, risk değerlendirmelerinin yapılması ve yönetilmesi gerektiği belirlenmiş, bunun üzerine ICH Q9 kılavuzu yayınlanmıştır. Q10 ise, ilaç üreticilerinin kalite yönetim sistemlerini düzenlemek amacıyla çıkarılmıştır. Ayrıca ilaç kalite sisteminden beklentileri ortaya koymakta ve bunların tasarım ile kalite yönetimi ve risk değerlendirilmesinde, ürünün ömür döngüsü boyunca kalite standartlarının sağlanmasında nasıl uygulanabileceğini konu edinmektedir. Q11 ise ilaç hammadde üretimleri ile ilgili ICH kılavuzudur (Aksu 2010).

2.8.1. ICH Q8(R2) Farmasötik Geliştirme

ICH Q8'de QbD yaklaşımının temel prensipleri açıklanmıştır. QbD ile proses bilgileri artmakta, ürün daha iyi anlaşılabilir ve üretim süreçlerinin verimi artmakta, ürün geri çekme ve kurallara uyum uyarıları ile maliyetler düşmektedir. Endüstri kaynaklarının kritik alanlar üzerinde odaklanması sağlanmaktadır. Elde edilen veriler sürecin iyi anlaşıldığını göstermektedir, dosyalarda onay sonrası otoritelere gönderilmesi gereken bilgilerin miktarı da azalmaktadır (ICH Q8(R2) 2009).

2.8.2. ICH Q9 Kalite Risk Yönetimi

Q9 kılavuzu ilaç kalitesinin farklı alanlarında kullanılabilecek kalite risk yönetim prensiplerini içermektedir. Bu kılavuz, geliştirme, üretim, dağıtım, denetim ve ilaç maddelerinin ve tıbbi/biyolojik/biyoteknolojik ürünlerin ürün ömrü boyunca sunuş/gözden geçirme işlemlerini kapsamaktadır. Kılavuza göre kalite risk yönetimi bilimsel esaslara dayanmalıdır (ICH Q9 2005).

2.8.2.1. Genel Kalite Risk Yönetimi

Kalite risk yönetimi; ilacın ömrü boyunca kalitesini ilgilendiren risklerin değerlendirilmesi, kontrolü, iletimi ve gözden geçirilmesini kapsayan sistematik bir işlemdir. Bu işlem riskin değerlendirilmesi, riskin kontrolü, riskin gözden geçirilmesi gibi alt grupları içermektedir.

Risk değerlendirme; tehlikeleri belirlemek ve olası tehlikelere maruz kalınması sonucunda doğabilecek riskleri bazı sorularla analiz ederek risk veya risklerin olabildiğince açık olarak tanımlanmasına olanak vermektedir. Bunun için ilk önce risk belirleme daha sonra risk analizi en son olarak ise risk ölçümü yapılmaktadır. Bunun için aşağıdaki sorular kullanılabilir:

- Ne yanlış gidebilir?
- Yanlış gitme olasılığı nedir?
- Sonuçları nedir?

Risk kontrolünde; amaç riskin kabul edilebilir bir seviyeye azaltılmasını sağlamaktır. Bunun için aşağıdaki sorular kullanılabilir:

- Riski azaltmak/ortadan kaldırmak amacıyla neler yapılabilir?
- Risk kabul edilebilir bir seviyenin üzerinde mi bulunmaktadır?
- Riskler ve faydalar arasında nasıl bir denge bulunmaktadır?
- Kontrol altına alınmış riskler yeni riskler oluşturabilir mi?

Risk gözden geçirme ise; risk ve risk yönetimi ile ilgili bilgilerin karar veren otoriteler ve diğer kişiler arasında paylaşılması sonucu risk kontrolünün tekrar yapılmasıdır. Bunun için “*risk iletimi*” ve “*risk yönetim araçları*” kullanılmaktadır. Risk iletimi her adımda karar vericiler ve diğer kişiler arasında risk ve risk yönetimi ile ilgili

bilgilerin paylaşılmasıdır. Risk yönetim araçları ise riskleri değerlendirip yönetmede kullanılan araçlardır. Bazı risk yönetim araçları aşağıda verilmiştir:

- Hata modu etki analizi
- Hata ağaç analizi
- Tehlike işletilebilirlik analizi
- Risk sınıflandırma ve filtreleme
- İstatistiksel araçların desteklenmesi (ICH Q9 2005)

2.8.3. ICH Q10 Farmasötik Kalite Sistemi

ICH Q8 “Farmasötik Geliştirme” ve ICH Q9 “Kalite Risk Yönetimi” kılavuzlarını kapsamaktadır. Bu kılavuzun, biyoteknoloji ve biyolojik ürünler de dahil olmak üzere ürün ömür döngüsü boyunca ilaç maddeleri ve ürünleri üzerinde uygulanması amaçlanmıştır. ICH Q10 amaçları arasında; ürün hazırlanışı, kontrolü ve sürekli gelişiminin kolaylaştırılması yer almaktadır. Yeni ürün ve var olan ürün için; farmasötik geliştirme, teknolojik transfer, ticari üretim, ürün durdurma gibi teknik aktiviteleri kapsamaktadır (ICH Q10 2008).

2.8.4. ICH Q11 Etkin Maddelerin Geliştirme ve Üretim İşlemleri

Q11 kılavuzu kimyasal, biyoteknolojik/biyolojik varlıklar ve etkin maddelerin geliştirme ve üretim işlemlerinin tamamlanması ve doğrulanmasıyla ilgili teknik ve bilimsel temellerin uyumlu hale getirilmesi konuları hakkında hazırlanmıştır (ICH Q11 2012).

2.9. Tasarımla Kalite (QbD, Quality by Design)

QbD; önceden tanımlanmış hedeflerle başlayan, ürün ve süreç kavrayışı ile proses kontrolünü vurgulayan, akla uygun, bilime ve kalite risk yönetimine dayalı sistematik bir yaklaşımdır. QbD’ye göre ürün geliştirilmesinde ilk yapılması gereken, Kalite Hedef Ürün Profili’nin (QTPP) belirlenmesidir (ICH Q8(R2) 2009).

QTPP; farmasötik bir ürünün emniyeti ve etkinliği göz önüne alınarak, istenilen kaliteyi sağlamak için idealde elde edilecek kalite karakteristiklerinin ileriye yönelik bir özetidir. QTPP; kullanım amacı, uygulama yolu, dozaj formu, kap – kapak sistemi ve

ürüne uygun ilaç kalite kriterleri olan sterillik, saflık, stabilite özelliklerini kapsamalıdır (ICH Q8(R2) 2009).

Kritik Kalite Özellikleri (CQA); istenilen ürün kalitesini sağlamak için uygun limit, aralık veya dağılımda olması gereken, fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik bir özellik veya karakteristiktir. Katı oral dozaj formlarının CQA'ları tipik olarak ürün saflığını, etkisini, ilaç salımı ve stabilitesini etkileyen yönleridir. Diğer dozaj sistemlerinin CQA'ları ise bunların yanı sıra; partikül büyüklüğü dağılımı ve dökülen kütlenin yoğunluğunu içerebilmektedir (ICH Q8(R2) 2009).

Daha sonra ürün CQA'ları üzerinde, hangi malzeme özelliklerinin ve proses parametrelerinin potansiyel olarak etkisi olduğunu belirlemeye yardımcı olabilecek bilim temelli bir süreç olan risk değerlendirmesi yapılmaktadır. Risk değerlendirmesi ile Kritik Proses Parametreleri (CPP) ve Kritik Malzeme Özellikleri (CMA) belirlenmektedir. CPP; değişkenliği bir kritik kalite özneliğine etkisi olan ve prosesin istenilen kaliteyi üretmesini sağlamak için izlenmesi ve kontrol edilmesi gereken bir proses parametresidir. Son olarak proses girdileri olan CMA ve CPP ile CQA'lar arasındaki ilişki, tasarım alanı ile tanımlanmaktadır. Bir tasarım alanı, malzeme özelliklerinin ve proses parametrelerinin aralıkları cinsinden tanımlanabilmektedir (ICH Q8(R2) 2009).

QbD'nin kullanılması ile, formülasyon ve üretim değişkenlerinin kontrolü sağlanarak farmasötik kaliteye ulaşılmaktadır. Testler ile ürün kalitesi ispatlanmaktadır. QbD, "kalite ürünlerin test edilmesi ile değil, tasarım aşamasında olmalıdır" anlayışına sahiptir. QbD sistemi ile formülasyon, ürün kalitesini karşılayacak biçimde, proses ise ürünün kritik kalite özelliklerini karşılayacak biçimde tasarlanmaktadır. Geleneksel olarak ürün kalitesi, üretim süreci ve son ürün testleri ile elde edilmektedir. Bu da kesintisiz gerçek zamanlı kalitenin sağlanmasını engellemektedir. QbD ile ilaçların farmasötik kalitesi, formülasyon ve üretim değişkenlerinin kontrolüyle sağlanmaktadır. Kritik malzeme ve proses parametreleri incelenerek elde edilen tasarım alanı içinde çalışıldığından, son ürün testi ile ürünün kalitesini doğrulama ihtiyacı ortadan kalkmaktadır. QbD'nin ilaç endüstrisi için, üretim verimliliğinin artması, ruhsatlandırma esnekliğinin önerilmesi, işletmede riskin ve belge sayısının azaltılıp bilgi yönetiminin sağlanması gibi pek çok faydası bulunmaktadır (Aksu 2010).

2.10. Ölçek Büyütme (Scale-Up)

Laboratuvar denemeleri sonrası üretim ölçekli ekipmanlarla, ürün spesifikasyonlarını değiştirmeden yapılan çalışmalar “pilot ölçek” olarak, bu şekilde seri boyutunun artırılması ise “ölçek büyütme” olarak adlandırılmaktadır (FDA 1995).

Ölçek büyütme ile ilgili ilk regülasyonlar FDA tarafından 90’lı yıllarda gündeme getirilmiştir (Buskirk ve ark. 2014). Günümüzde FDA’nın ölçek büyütme çalışmalarına yönelik olarak yayınladığı “SUPAC-SS: Nonsterile Semisolid Dosage Forms, Scale-Up and Post Approval Changes: Chemistry Manufacturing and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation” (FDA 1997) ve “SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum” (FDA 1999) isimli rehberler bulunmaktadır. En son 2014 tarihinde bu rehberlere ek olarak “SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum” yayınlanmıştır (FDA 2014). Ayrıca; “Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices” (CDER 2011) ve “Guideline on Process Validation for Finished Products - Information and Data to be Provided in Regulatory Submissions” (EMA 2016) kılavuzlarında da ölçek büyütme çalışmaları için kullanılacak oranlar tanımlanmıştır.

Laboratuvar ölçekli üretimden büyük ölçekli üretime geçiş esnasında ilaca ait fizikokimyanın dengesi, formülasyon özelliklerinin korunması ve bileşenlerin homojen olarak tüm birim ünitelerde dağılmış olması kritiktir (Garg ve ark. 2010). Ölçek büyütmeyi ilaç endüstrisinde bir süreç olarak tanımlamak mümkündür. Ölçeklendirme esnasında ölçeklendirme boyutu ve oranı dikkat edilmesi gereken noktalar olup, formülasyon geliştirme esnasında laboratuvar ölçekli elde edilecek bulgular ile ölçek büyütme sonrası elde edilecek sonuçlar arasında bir oran olmadığı ve bunu kestirebilecek bir algoritmanın olmadığı dikkate alınarak ölçek büyütmeye geçilmelidir (Mohana ve ark. 2016). Yapılan ürün geliştirme çalışmalarında laboratuvar, pilot ve üretim ölçekli üç seviyenin her birinde, ham madde özelliklerinin, proses ve bitmiş ürün özelliklerinin ve herhangi bir lotun biyoeşdeğerlik sonuçlarının önceki lotların sonuçlarıyla uyumlu olması beklenmektedir (Levin 2001).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Madde, Araç, Gereç ve Programlar

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

β -Siklodekstrin (Crysmeb)	Roquette, Fransa
Antibiyotik çözeltisi	Wisent Bio Products, Kanada
Caco-2 hücreleri (ATCC), ABD	American Type Culture Collection
Disodyum hidrojen fosfat	Merck, Almanya
DMSO	Sigma-Aldrich, ABD
EDTA	Sigma-Aldrich, ABD
FBS	Wisent Bio Products, Kanada
FD & C Blue No.1 Powder	Sensient, ABD
Fosforik asit (%85)	Merck, Almanya
Hidroklorik asit	Merck, Almanya
HPMC E15	Dow, ABD
HPMC E5	Novocoat, Hindistan
Ketiapin fumarat	Sanovel İlaç, Türkiye
Ksilitol (Xylisorb 300)	Roquette, Fransa
MTT	Sigma-Aldrich, ABD
Nane yağı	Sigma-Aldrich, ABD
PBS	Wisent Bio Products, Kanada
PEG 400	Merck, Almanya
PG	Merck, Almanya
Potasyum dihidrojen fosfat	Merck, Almanya
Pullulan	Hayashibara, Japonya

PVA	Sigma-Aldrich, ABD
PVP K90	Ashland, ABD
RPMI 1640 1X besiyeri	Wisent Bio Products, Kanada
SDS	Sigma-Aldrich, ABD
Sodyum dihidrojen fosfat	Merck, Almanya
Sodyum hidroksit	Merck, Almanya

3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

96 kuyucuklu steril plaka	Tissue Culture Test Plates TPP, İsviçre
Cam ve plastik malzemeler	İnterlab, İsolab, Türkiye
Dissolüsyon cihazı	Sotax, İsviçre
DSC cihazı	Shimadzu DSC-60, Japonya
Erime derecesi tayin cihazı	Stuart SMP 30, İngiltere
Etüv	Jeio tech, Kore
Etüv	Nüve EN 055, Türkiye
Film üretim cihazı	Optimags Continuous Coating Machine
MBCD 1.3-2.2, Almanya	
FTIR spektroskopisi	Perkin-Elmer, ABD
Hassas terazi	Sartorius (CPA2P) , Almanya
Hassas terazi	Sartorius, Almanya
Homojenizatör	IKA T25 Digital Ultra Turrax, Almanya
Isıticılı manyetik karıştırıcı	IKA RT 15 Power, Almanya
Karıştırıcı	Jeio tech MSM-1, Kore
Kronometre	Apple iPhone 6, ABD
Kumpas	Accud, Çin
Mikropipet takımı	Eppendorf, Almanya
Mikroplaka spektrofotometre	Epoch TM , BioTek, ABD

Nem içeriği ölçüm cihazı	Paper Moisture Tester HK-300, Kett
Electric Laboratory, Japonya	
Otomatik hücre sayıcı	LUNA TM , Logos Biosystems, ABD
pH metre	İnolab pH 7310, Almanya
Reometre	Haake RheoStress1, Thermo, ABD
Santrifüj	Nüve NF 415, Türkiye
Stabilite kabinleri	Nüve, Türkiye
Tekstür analiz cihazı	Stable Micro Systems, İngiltere
Ultra saf su cihazı	Milli-Q Merck, Almanya
UV spektrofotometre	Shimadzu UV 1601, Japonya
UV spektrofotometre	Shimadzu UV 1800, Japonya
Vakum	BF-S2500, Kanada
Vorteks	IKA Genius 3, Almanya
Yatay çalkalayıcı	IKA H5501, Almanya

3.1.3. Kullanılan Bilgisayar Programları

Microsoft Office Excel 2018	Microsoft Corporation, ABD
Microsoft Office Word 2018	Microsoft Corporation, ABD
Microsoft Paint 2009	Microsoft Corporation, ABD
Minitab 18	Minitab Incorporation, ABD

3.2. Yöntem ve Deneyler

3.2.1. Ketiapin Fumaratın Fizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

3.2.1.1. Ultraviyole (UV) Spektrumu

Ketiapin fumarat çözeltisi distile su ile 32 µg/mL konsantrasyonda hazırlanmıştır. 200 – 400 nm aralığında ve kuvarz küvetlerin içinde kör denemeye karşı yapılan ölçümde etkin maddenin spektrumları belirlenerek en yüksek absorbands yaptığı dalga boyu (λ_{max}) tespit edilmiştir.

3.2.1.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Spektrumu

Ketiapin fumarat Perkin Elmer marka cihazın ATR probu ile sıkıştırılarak 400 – 4000 cm⁻¹ spektral bölgede ölçümler yapılmıştır.

3.2.1.3. Erime Derecesi Tayini

Ketiapin fumarat Stuart SMP 30 erime derecesi tayin cihazında kılcal tüp içine yerleştirilerek erime derecesi tayini gerçekleştirilmiştir.

3.2.1.4. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi

Shimadzu DSC-60 Differential Scanning Calorimeter cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 1 - 3 mg aralığında ketiapin fumarat tartılıp alüminyum hücre içerisine konulmuş, bu örneğe karşı referans olarak boş alüminyum hücre kullanılmıştır. Sıcaklık 10°C/dk hızda artırılarak 130°C'den 270°C'ye kadar çıkarılmış ketiapin fumaratın termogramı elde edilmiştir.

3.2.2. Ketiapin Fumaratın Yardımcı Maddeler ile Uyumluluk Çalışması

Shimadzu DSC-60 Differential Scanning Calorimeter cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 1-3 mg aralığında madde tartılıp alüminyum hücre içerisine konulmuş, bu örneğe karşı referans olarak boş alüminyum hücre kullanılmıştır. Formülasyon çalışmalarında kullanılan yardımcı maddelerin tek tek ve ketiapin fumarat ile 1:1 oranında karışımları hazırlandıktan sonra sıcaklık 10°C/dk hızda artırılarak 80°C'den 270°C'ye kadar çıkarılmış ve maddelerin termogramları elde edilmiştir.

3.2.3. Ketiapin Fumaratın Miktar Tayini İçin Analitik Metot ve Validasyonu

3.2.3.1. Spektrofotometrik Metodun Oluşturulması

Ketiapin fumarat içeren ADF'lerin miktar tayini ve çözünme hızı (dissolüsyon) analitik metodları spektrofotometriktir, bu metodlara ait metot validasyonu çalışmalarında ICH Q2'de belirtilen doğrusallık (linearity), kesinlik (precision), doğruluk (accuracy), seçicilik (specificity), teşhis sınırı (limit of detection), tayin sınırı (limit of quantitation) ve dayanıklılık (stability) parametreleri aşağıda belirtilmiştir (ICH Q2(R1) 2005).

3.2.3.2. Doğrusallık

Analitik bir metodun doğrusallığı, belirli aralıkta elde edilen test sonuçlarının testte bulunan ilgili madde konsantrasyonu ile doğru orantılı olmasıdır (ICH Q2(R1) 2005).

Stok çözeltiden hareketle, 7 farklı konsantrasyonda (2, 4, 8, 16, 26, 32, 38 µg/mL) standart çözelti hazırlanmıştır.

Kör çözelti: Distile su kullanılmıştır.

Stok çözelti: Ketiapin fumaratın 10 mg'ı 100 mL'lik balon jodede distile su ile hacmine tamamlanıp vortekste karıştırılmıştır. Bu çözelti stok çözeltisi olarak kullanılmıştır (C= 100 µg/mL).

Standart çözelti 1: Stok çözeltisinden 200 µL alınarak 10 mL'lik balon jodede distile su ile hacmine seyreltilmiş ve vortekste karıştırılmıştır (C= 2 µg/mL).

Standart çözelti 2: Stok çözeltisinden 400 µL alınarak 10 mL'lik balon jodede distile su ile hacmine seyreltilmiş ve vortekste karıştırılmıştır (C= 4 µg/mL).

Standart çözelti 3: Stok çözeltisinden 800 µL alınarak 10 mL'lik balon jodede distile su ile hacmine seyreltilmiş ve vortekste karıştırılmıştır (C= 8 µg/mL).

Standart çözelti 4: Stok çözeltisinden 1600 µL alınarak 10 mL'lik balon jodede distile su ile hacmine seyreltilmiş ve vortekste karıştırılmıştır (C= 16 µg/mL).

Standart çözelti 5: Stok çözeltisinden 2600 µL alınarak 10 mL'lik balon jodede distile su ile hacmine seyreltilmiş ve vortekste karıştırılmıştır (C= 26 µg/mL).

Standart çözelti 6: Stok çözeltisinden 3200 µL alınarak 10 mL'lik balon jodede distile su ile hacmine seyreltilmiş ve vortekste karıştırılmıştır (C= 32 µg/mL).

Standart çözelti 7: Stok çözeltisinden 3800 µL alınarak 10 mL’lik balon jojede distile su ile hacmine seyreltilmiş ve vortekste karıştırılmıştır ($C = 38 \mu\text{g/mL}$).

Hazırlanan standart çözeltiler 0,45 µm NY25 filtreden süzülerek, 246 nm’de distile suya karşı okunmuştur. Her konsantrasyon için elde edilen absorbans değeri kullanılarak kalibrasyon grafiği çizilmiş, doğru denklemi ve determinasyon katsayısı (r^2) belirlenmiştir.

3.2.3.3. Kesinlik

Analitik bir metodun kesinliği, aynı homojen örnekten yapılan ardışık örneklemelerden elde edilen ölçüm serileri arasındaki yakınlığı ifade etmektedir. Kesinlik çalışması tekrar edilebilirlik, tekrar elde edilebilirlik ve tekrar üretilebilirlik olmak üzere farklı parametreler içermektedir (ICH Q2(R1) 2005).

Kesinlik çalışması için 4, 16, 32 µg/mL konsantrasyondaki çözeltiler kullanılarak ortalama, standart sapma (SS) ve varyasyon katsayısı (VK) hesaplanmıştır.

Kör çözelti: Distile su kullanılmıştır.

Stok çözelti: Ketiapin fumaratın 10 mg’ı 100 mL’lik balon jojede distile su ile hacmine tamamlanıp vortekste karıştırılmıştır. Bu çözelti stok çözeltisi olarak kullanılmıştır ($C = 100 \mu\text{g/mL}$).

Standart çözelti 2: Stok çözeltisinden 400 µL alınarak 10 mL’lik balon jojede distile su ile hacmine seyreltilmiş ve vortekste karıştırılmıştır ($C = 4 \mu\text{g/mL}$).

Standart çözelti 4: Stok çözeltisinden 1600 µL alınarak 10 mL’lik balon jojede distile su ile hacmine seyreltilmiş ve vortekste karıştırılmıştır ($C = 16 \mu\text{g/mL}$).

Standart çözelti 6: Stok çözeltisinden 3200 µL alınarak 10 mL’lik balon jojede distile su ile hacmine seyreltilmiş ve vortekste karıştırılmıştır ($C = 32 \mu\text{g/mL}$).

Tekrar edilebilirlik; aynı çalışma koşulları altında kısa zaman aralığında test edilmiştir. Örnek hazırlama aşamasından gelecek hatalardan bağımsız olarak sistem performansının ölçütüdür. Bunun için 4, 16 ve 32 µg/mL standart çözeltiler hazırlanmış ve aynı çözeltilerle arka arkaya 6 okuma yapılmıştır. Her okuma sonrasına ait absorbans değerleri belirlenmiştir. Sonuçların ortalaması, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplanmıştır.

Tekrar elde edilebilirlik; aynı çalışma koşullarında tespit edilmiştir. Sistem performansının numune hazırlama safhasından gelecek hatalar dahilinde değerlendirilmesidir. Farklı bir günde 4, 16 ve 32 µg/mL standart çözeltilerden 6'şar farklı numune hazırlanıp analiz edilmiş ve kabul kriterlerine uygunluğu kontrol edilmiştir. Sonuçların ortalaması, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplanmıştır.

Tekrar üretilebilirlik; laboratuvarlar arasındaki değişimlerin analitik metodun kesinliği üzerine etkisini görmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bunun için 4, 16 ve 32 µg/mL standart çözeltilerden 6'şar numune hazırlanıp farklı bir laboratuvarda bulunan farklı bir spektrofotometre cihazı kullanılarak analiz edilmiş ve kabul kriterlerine uygunluğu kontrol edilmiştir. Sonuçların ortalaması, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplanmıştır.

3.2.3.4. Doğruluk ve Seçicilik

Analitik bir metodun doğruluğu, örnek içindeki analiz edilecek maddenin hazırlanan konsantrasyonu ile tayin neticesi bulunan konsantrasyonunun birbiri ile uyum yakınlığı olarak tanımlanmaktadır. Geri kazanımın yüzdesi olarak ifade edilmektedir (ICH Q2(R1) 2005). 4, 16 ve 32 µg/mL'lik üçer paralel numune hazırlanıp analiz edilmiş ve kabul kriterlerine uygunluğu kontrol edilmiştir. Sonuçların ortalaması, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplanmıştır.

Analitik bir metodun seçiciliği, analiz edilecek maddenin var olması beklenen katkı maddelerinin varlığında, kesin olarak tayin edilebilirliğidir (ICH Q2(R1) 2005). Plasebo stok çözeltisinden 4 µg/mL konsantrasyonda 10 mL'lik balon jode hazırlanıp absorban ölçümü yapılmıştır.

Kör çözelti: Distile su kullanılmıştır.

Plasebo hazırlanması: 28,78 mg KF dışında formülasyondaki yardımcı maddelerin en yüksek konsantrasyonda plastizer içeren plasebosu Tablo 3-1'de belirtilen miktarda hazırlanmıştır.

Tablo 3-1: Pilot ölçekli plasebo formülasyonun birim formülü

Birim formül	Plasebo (mg)
HPMC E5	56
PG	15
PEG 400	6
Ksilitol	6
Nane yağı	1,2
Renklendirici	km
Toplam	84,2

Standart stok çözeltisi: Ketiapin fumaratın 10 mg'ı 100 mL'lik balon jojede distile su ile hacmine tamamlanıp vortekste karıştırılmıştır. Bu çözelti stok çözeltisi olarak kullanılmıştır (C= 100 µg/mL).

Plasebo stok çözeltisi: 84,2 mg plasebo tartılmış ve 25 mL'lik balon jojede distile su ile hacmine tamamlanıp vortekste karıştırılmıştır.

Standart çözelti 2: Standart stok çözeltisinden 10 mL'lik balon jojeye 400 µL alınmış, balon jojeye 1 mL plasebo stok çözeltisinden eklenmiş 10 mL'lik balon jojede distile su ile hacmine seyreltilmiş ve vortekste karıştırılmıştır (C= 4 µg/mL).

Standart çözelti 4: Standart stok çözeltisinden 10 mL'lik balon jojeye 1600 µL alınmış, balon jojeye 1 mL plasebo stok çözeltisinden eklenmiş 10 mL'lik balon jojede distile su ile hacmine seyreltilmiş ve vortekste karıştırılmıştır (C= 16 µg/mL).

Standart çözelti 6: Standart stok çözeltisinden 10 mL'lik balon jojeye 3200 µL alınmış, balon jojeye 1 mL plasebo stok çözeltisinden eklenmiş 10 mL'lik balon jojede distile su ile hacmine seyreltilmiş ve vortekste karıştırılmıştır (C= 32 µg/mL).

3.2.3.5. Teşhis ve Tayin Sınırları (LOD ve LOQ)

Teşhis sınırı (limit of detection: LOD) analizi yapılan maddenin güvenilir şekilde tespit edilebilen ancak kesin bir değer olarak nicelendirilemeyen en düşük konsantrasyondur. Tespit limiti olarak da bilinmektedir. Tayin sınırı (limit of quantitation: LOQ) ise analizi yapılan maddenin uygun kesinlik ve doğruluk ile nicel

olarak tayin edilebileceği en düşük konsantrasyonu ifade etmektedir. Hesaplanabilirlik limiti ve niceleme sınırı olarak da bilinmektedir.

Düşük konsantrasyondaki bir seri örneğin standart sapma değerleri hesaplanmıştır ve bu değerlerin ortalaması elde edilen kalibrasyon eğrisinin eğimine bölünmüştür. Bu değer 3,3 ile çarpılarak teşhis sınırı, 10 ile çarpılarak tayin sınırı hesaplanmıştır (3-1, 3-2) (ICH Q2(R1) 2005; Üstündağ-Okur 2012; Özcan 2013).

$$LOD = 3,3 \times \sigma / S \quad (3-1)$$

$$LOQ = 10 \times \sigma / S \quad (3-2)$$

σ : Alınan yanıtın standart sapması

S : Kalibrasyon eğrisinin eğimi

3.2.3.6. Dayanıklılık

Analitik bir metodun dayanıklılığı, normal kullanım sırasındaki güvenilirliğin bir göstergesidir (ICH Q2(R1) 2005). Analizi yapılacak maddenin analiz şartlarında bozunmadan bekletilme zamanı belirlenmelidir. Bu amaçla ketiabin fumaratın 16 µg/mL konsantrasyondaki çözeltisi aşağıdaki yönteme göre hazırlanarak 48 saat boyunca 25 °C sıcaklıkta bekletilerek, 0, 1, 2, 3, 12, 24 ve 48. saatte analiz edilmiştir.

Standart çözelti 4: Ketiabin fumarat'ın 10 mg'ı 100 mL'lik balon jojede distile su ile seyreltilmiş ve hacmine tamamlanmıştır. Bu çözeltiden 1600 µL alınarak 10 mL'lik balon jojede distile su ile hacmine tamamlanmıştır (C=16 µg/mL).

3.2.4. Ketiabin Fumaratın Çözünürlük Çalışmaları

Ketiabin fumaratın pH 1,2 HCl, pH 4,5 fosfat tamponu, pH 6,8 fosfat tamponunda ve distile suda, 100 mg etkin maddenin üzerine 1 mL çözünme ortamı eklenmek suretiyle, dört paralel çözünürlük tayini çalışması yapılmıştır. 24 saat boyunca 37 °C'de yatay çalkalayıcıda 200 rpm devirde bekletilmiştir. Süre sonunda, katı partikülleri çöktürmek için 15 dakika boyunca santrifüjlenen numunelerden pH 1,2 HCl için 5 µL, pH 4,5, pH 6,8 fosfat tamponu ve distile su için 25 µL çözelti alınarak 10 mL'lik balon jojede hacmine seyreltilmiştir. 0,45 µm NY25 filtreden süzülerek spektrofotometrik olarak ketiabin fumarat miktarı hesaplanmıştır.

3.2.5. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Hazırlanması

3.2.5.1. Ön Formülasyon Çalışmaları

Ön formülasyon çalışmalarında, kullanılacak polimerlerin miktarlarına karar vermek amacıyla; öncelikle PVA, HPMC E15 ve pullulan polimerleri suda karıştırılarak, homojenlik ve petri kutusuna dökülebilme gibi fiziksel parametreleri görsel olarak incelenmek üzere Tablo 3-2’de verilen konsantrasyonlardaki jeller toplam 10 g olacak şekilde distile su ile hazırlanmıştır.

Tablo 3-2: Ön formülasyon çalışmalarında kullanılan polimer konsantrasyonları

Polimer	Konsantrasyon (% , a/a)				
	5	6	7	8	9
PVA	5	6	7	8	9
HPMC E15	3	4	5	6	-
Pullulan	5	6	-	-	-

Oral film oluşturmak üzere kullanılan PVA, HPMC E15, pullulan polimerlerinden hazırlanan jellerin homojen oluşabilmesi için uygun bekletme süresi tayin edilmiştir. Bu amaçla hazırlanan jeller oda sıcaklığında (24 ± 2 °C) 1, 2, 3, 6, 12, 24 ve 48 saat süre ile bekletilmiştir. Bu bekletme süreleri sonunda jellerin akışkanlığı ve homojenliği görsel olarak incelenerek jellerin hazırlanması için gerekli süre belirlenmiştir.

KF’ın sudaki çözünürlüğünü artırmak, içerik tekdüzeliğinin oluşabilmesine katkı sağlamak ve acı tadını maskeleyerek amacıyla formülasyonda β -SD kullanılmasına karar verilmiştir. β -SD:KF oranını belirleme çalışması yapılmıştır. β -SD:KF; 1:1, 2:1, 2,5:1 ve 3:1 oranlarında çalışılmıştır. Öncelikle 10 g distile su içerisine belirlenen miktarda β -SD eklenmiş manyetik karıştırıcıda bir süre karıştırıldıktan sonra, üzerine KF (1 petri kutusu için gerekli olan miktar 0,26 g’dır) eklenmiş ve karıştırmaya devam edilmiştir. Görsel olarak izlenerek berrak çözeltinin hangi oranda elde edildiği belirlenmiştir.

Tablo 3-3'te belirtilen formülasyonlar hazırlanmıştır. S-1 formülasyonu etkin maddeli ve etkin maddesiz olarak hazırlandığında oluşan iki filmin özelliklerinin (görünüş, esneklik, petriden kaldırılabilirlik) birbirinden farklı olduğu görülmüştür. Bu sebeple tüm formülasyonlar etkin maddeli olarak hazırlanmıştır. Bir filmin alanı olan $2,2 \times 3,2 \text{ cm}^2$ 'de 28,78 mg olacak şekilde, 9 cm çaplı 1 petri kutusu için gerekli olan KF miktarı 0,26 g olarak hesaplanmıştır.

β -SD içeren laboratuvar ölçekli filmlerin hazırlanma metodu: Öncelikle distile su içerisine Tablo 3-3'te belirtilen miktarlarda polimer eklenmiş ve jelleşmesi için 12 saat bırakılmıştır. Sürenin sonunda PG eklenmiş ve manyetik karıştırıcıda 5 dk karıştırılmıştır. β -SD eklenmiş manyetik karıştırıcıda karıştırılarak tamamen berrak olunca üzerine KF ilave edilmiş 5 dk daha karıştırılmaya devam edilmiştir. Hazırlanan formülasyon petri kutusuna dökülmüştür (petri çapı 9 cm, 1 petri için toplam 10 g). Etüvde $40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de saat başı izlenerek kuruması kontrol edilmiştir.

Tablo 3-3: β -SD içeren laboratuvar ölçekli film formülasyonlarının bileşimi

Formülasyon/ Madde (g)	PVA	HPMC E15	Pullulan	KF	β -SD	PG	Distile Su(km)	Toplam Jel Kütlesi
S-1	0,5	-	-	0,26	0,78	0,10	10	10
S-2	0,5	-	-	0,26	0,78	0,15	10	10
S-3	0,5	-	-	0,26	0,78	0,20	10	10
S-4	0,5	-	-	0,26	0,78	0,30	10	10
S-5	0,6	-	-	0,26	0,78	0,10	10	10
S-6	0,6	-	-	0,26	0,78	0,15	10	10
S-7	0,6	-	-	0,26	0,78	0,20	10	10
S-8	0,7	-	-	0,26	0,78	0,20	10	10
S-9	0,8	-	-	0,26	0,78	0,25	10	10
S-10	0,9	-	-	0,26	0,78	0,30	10	10
S-11	-	0,3	-	0,26	0,78	0,20	10	10
S-12	-	0,3	-	0,26	0,78	0,25	10	10
S-13	-	0,3	-	0,26	0,78	0,30	10	10
S-14	-	0,4	-	0,26	0,78	0,25	10	10
S-15	-	0,4	-	0,26	0,78	0,30	10	10
S-16	-	0,5	-	0,26	0,78	0,30	10	10
S-17	-	0,5	-	0,26	0,78	0,40	10	10
S-18	-	0,5	-	0,26	0,78	0,50	10	10
S-19	-	0,6	-	0,26	0,78	0,50	10	10
S-20	-	-	0,5	0,26	0,78	0,10	10	10
S-21	-	-	0,5	0,26	0,78	0,20	10	10
S-22	-	-	0,5	0,26	0,78	0,30	10	10
S-23	-	-	0,6	0,26	0,78	0,10	10	10
S-24	-	-	0,6	0,26	0,78	0,20	10	10
S-25	-	-	0,6	0,26	0,78	0,30	10	10
S-26	0,3	0,3	-	0,26	0,78	0,30	10	10

Son olarak petri kutusundan kaldırılabilme ve iyi film oluşturabilme özelliklerine göre uygun bulunarak seçilen formülasyonlarda;

- Jel viskozitesi,
- Ağırlık tekdüzeliği,
- Dağılma testleri yapılmıştır.

Ölçek büyütmede (scale-up) kullanılacak Optimags cihazının, çalışma özelliğine göre dökme ve kurutmada problem yaşanmaması için; jellerin viskozitelerinin düşük olmaması gerekmektedir. Tablo 3-3'te hazırlanan tüm jellerin viskoziteleri çok düşük olduğu için formülasyon çalışmalarına devam edilmiştir.

Kullanılan β -SD'nin sudaki çözünürlüğü 200 mg/mL'dir (Salem ve ark. 2009). Viskoz jeller hazırlanırken siklodekstrinin çözünmesi için yeterli miktarda su kullanılamayacağından, siklodekstrin formülasyondan çıkarılarak tatlandırıcı olarak ksilitol, aroma maddesi olarak nane yağı ve renklendirici olarak mavi renklendirici kullanılması karar verilmiştir. Bu amaçla Tablo 3-4'teki formülasyonlar hazırlanmıştır. Formülasyonlarda polimer olarak HPMC E15, PVP K90, HPMC E5, PVA, plastizer olarak PG ve PEG 400, tatlandırıcı olarak ksilitol, aroma maddesi olarak nane yağı, renklendirici olarak mavi renklendirici kullanılmıştır. Ölçek büyütme birim formül üzerinden hesaplanacağı için Tablo 3-4'te formülasyonların birim ağırlıkları verilmiştir.

Laboratuvar ölçekli filmlerin hazırlanma metodu: Laboratuvar ölçekli çalışmalar 50 filmlik olacak şekilde Tablo 3-5'te verilen miktarlardan, 4 petri için 10 g distile su kullanılmak üzere hazırlanmıştır (petri çapı 9 cm). Öncelikle 6 g suda polimer iyice karıştırılmıştır. 4 g suya PG, PEG 400, ksilitol ve etkin madde eklenerek iyice karışması sağlanmıştır. Daha sonra polimer karışımı ile birleştirilmiş, buz su karışımının içine yerleştirilip ısınması engellenerek, homojenizatörde 30 dk karıştırılmış, 12 saat dinlenmeye bırakılmıştır. Daha sonra petriler ayrı ayrı 55 °C ve 65 °C'de etüvde 1 - 2 saat kontrollü kurumaya bırakılmıştır. Hazırlanan filmlerden F-28, F-29, F-30 ve F-31 petriye dökülebilmeye, fiziksel görünüm, petriden kaldırılabilirlik özelliklerine göre seçilmiş, nane yağı ve renklendirici homojenizatörde karıştırılmadan önceki son adımda eklenerek Fnm-28, Fnm -29, Fnm-30, Fnm-31 formülasyonları hazırlanmıştır.

Tablo 3-4: Laboratuvar ölçekli hazırlanan film formülasyonlarının birim ağırlıkları

Formülasyon/ Madde (mg)	HPMC E15	PVP K90	HPMC E5	PVA	PG	PEG 400	KF	Ksilitol	Nane Yağı	Mavi Renklendirici	Birim formülasyon kütlesi
F-1	10	46	-	-	30	-	28,78	6	-	-	120,78
F-2	10	46	-	-	20	-	28,78	6	-	-	110,78
F-3	10	46	-	-	12	-	28,78	6	-	-	102,78
F-4	10	46	-	-	6	6	28,78	6	-	-	102,78
F-5	10	46	-	-	8	6	28,78	6	-	-	104,78
F-6	20	46	-	-	6	6	28,78	6	-	-	112,78
F-7	20	46	-	-	8	6	28,78	6	-	-	114,78
F-8	5	46	-	-	6	6	28,78	6	-	-	97,78
F-9	5	46	-	-	8	6	28,78	6	-	-	99,78
F-10	56	-	-	-	20	-	28,78	6	-	-	110,78
F-11	56	-	-	-	12	-	28,78	6	-	-	102,78
F-12	56	-	-	-	10	-	28,78	6	-	-	100,78
F-13	56	-	-	-	5	6	28,78	6	-	-	101,78
F-14	56	-	-	-	7,5	6	28,78	6	-	-	104,28
F-15	56	-	-	-	10	6	28,78	6	-	-	106,78
F-16	56	-	-	-	12,5	6	28,78	6	-	-	109,28
F-17	56	-	-	-	15	6	28,78	6	-	-	111,78
F-18	56	-	-	-	17,5	6	28,78	6	-	-	114,28
F-19	-	56	-	-	7,5	6	28,78	6	-	-	104,28
F-20	-	56	-	-	10	6	28,78	6	-	-	106,78
F-21	-	56	-	-	-	10	28,78	6	-	-	100,78
F-22	-	56	-	-	10	-	28,78	6	-	-	100,78
F-23	-	-	-	56	7,5	6	28,78	6	-	-	104,28
F-24	-	-	-	56	10	6	28,78	6	-	-	106,78
F-25	-	-	-	56	-	10	28,78	6	-	-	100,78
F-26	-	-	-	56	10	-	28,78	6	-	-	100,78
F-27	-	-	56	-	5	6	28,78	6	-	-	101,78
F-28	-	-	56	-	7,5	6	28,78	6	-	-	104,28
F-29	-	-	56	-	10	6	28,78	6	-	-	106,78
F-30	-	-	56	-	12,5	6	28,78	6	-	-	109,28
F-31	-	-	56	-	15	6	28,78	6	-	-	111,78
F-32	-	-	-	65	6	6	28,78	6	-	-	111,78
F-33	-	-	-	65	8	6	28,78	6	-	-	113,78
F-34	-	-	-	65	12	6	28,78	6	-	-	117,78
F-35	-	-	-	65	16	6	28,78	6	-	-	121,78
Fnm-28	-	-	56	-	7,5	6	28,78	6	1,2	km	105,48
Fnm-29	-	-	56	-	10	6	28,78	6	1,2	km	107,98
Fnm-30	-	-	56	-	12,5	6	28,78	6	1,2	km	110,48
Fnm-31	-	-	56	-	15	6	28,78	6	1,2	km	112,98

“nm harfleri; formülasyonun nane yağı ve mavi renklendirici içerdiğini göstermektedir.”

Tablo 3-5: Laboratuvar ölçekli hazırlanan film formülasyonlarının bileşimi

Formülasyon/ Madde (g)	HPMC E15	PVP K90	HPMC E5	PVA	PG	PEG 400	KF	Ksilitol	Nane Yağı	Mavi Renklendirici	Distile Su	Toplam Jel Kütlesi
F-1	0,5	2,3	-	-	1,5	-	1,44	0,3	-	-	10	16,04
F-2	0,5	2,3	-	-	1	-	1,44	0,3	-	-	10	15,54
F-3	0,5	2,3	-	-	0,6	-	1,44	0,3	-	-	10	15,14
F-4	0,5	2,3	-	-	0,3	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,14
F-5	0,5	2,3	-	-	0,4	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,24
F-6	1	2,3	-	-	0,3	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,64
F-7	1	2,3	-	-	0,4	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,74
F-8	0,25	2,3	-	-	0,3	0,3	1,44	0,3	-	-	10	14,89
F-9	0,25	2,3	-	-	0,4	0,3	1,44	0,3	-	-	10	14,99
F-10	2,8	-	-	-	1	-	1,44	0,3	-	-	10	15,54
F-11	2,8	-	-	-	0,6	-	1,44	0,3	-	-	10	15,14
F-12	2,8	-	-	-	0,5	-	1,44	0,3	-	-	10	15,04
F-13	2,8	-	-	-	0,25	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,09
F-14	2,8	-	-	-	0,375	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,21
F-15	2,8	-	-	-	0,5	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,34
F-16	2,8	-	-	-	0,625	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,46
F-17	2,8	-	-	-	0,75	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,59
F-18	2,8	-	-	-	0,875	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,71
F-19	-	2,8	-	-	0,375	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,21
F-20	-	2,8	-	-	0,5	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,34
F-21	-	2,8	-	-	-	0,5	1,44	0,3	-	-	10	15,04
F-22	-	2,8	-	-	0,5	-	1,44	0,3	-	-	10	15,04
F-23	-	-	-	2,8	0,375	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,21
F-24	-	-	-	2,8	0,5	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,34
F-25	-	-	-	2,8	-	0,5	1,44	0,3	-	-	10	15,04
F-26	-	-	-	2,8	0,5	-	1,44	0,3	-	-	10	15,04
F-27	-	-	2,8	-	0,25	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,09
F-28	-	-	2,8	-	0,375	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,21
F-29	-	-	2,8	-	0,5	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,34
F-30	-	-	2,8	-	0,625	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,46
F-31	-	-	2,8	-	0,75	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,59
F-32	-	-	-	3,25	0,3	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,59
F-33	-	-	-	3,25	0,4	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,69
F-34	-	-	-	3,25	0,6	0,3	1,44	0,3	-	-	10	15,89
F-35	-	-	-	3,25	0,8	0,3	1,44	0,3	-	-	10	16,09
Fnm-28	-	-	2,8	-	0,375	0,3	1,44	0,3	0,06	km	10	15,27
Fnm-29	-	-	2,8	-	0,5	0,3	1,44	0,3	0,06	km	10	15,40
Fnm-30	-	-	2,8	-	0,625	0,3	1,44	0,3	0,06	km	10	15,52
Fnm-31	-	-	2,8	-	0,75	0,3	1,44	0,3	0,06	km	10	15,65

“nm harfleri; formülasyonun nane yağı ve mavi renklendirici içerdiğini göstermektedir”

Petri kutusundan kaldırılabilme ve iyi film oluşturabilme özelliklerine göre uygun bulunarak seçilen Fnm-28, Fnm-29, Fnm-30 ve Fnm-31 formülasyonları 2 x 2,5 cm² boyutunda kesilerek;

- Jel viskozitesi,
- Ağırlık tekdüzeliği,
- Kalınlık,
- Dağılma testleri yapılmıştır.

Bu testlerde uygun bulunan ve tasarım alanına göre seçilen formülasyonlar olan Fnm-29 ve Fnm-31 pilot ölçekli filmlerin hazırlanmasında kullanılmıştır.

3.2.5.2. Ölçek Büyütme (Scale-Up) ile Pilot Ölçekli Filmlerin Üretilmesi

Labaratuvar ölçekli film üretiminde ölçek boyutu 50 film iken, pilot ölçekli film üretiminde ölçek boyutu 2200 filmdir. Bu boyutun seçilmesinin başlıca sebebi, farklı kalınlıklarda çalışabilmek için bu jel kütesinin yeterli olmasıdır. Bu sayede cihaz ile çalışırken farklı kalınlıkta filmler üretilip, üretilen farklı kalınlıklardan hangisinde birim formülün elde edilebileceği tespit edilebilmiştir.

Pilot ölçekli filmlerin hazırlanma metodu: Tablo 3-6’da belirtilen miktarlardan hareketle hazırlanmıştır.

1. Beher → 345 g su 1000 mL’lik beherde tartılmış, üzerine HPMC E5 kısım kısım eklenmiş ve karıştırıcıda 910 rpm hızda 15 dk karıştırılmıştır.
2. Beher → 95 g su ayrı bir beherde tartılmış, üzerine sırasıyla PG, PEG 400, ksilitol, KF karıştırılarak eklenmiştir.

2. beherdeki karışım 1. beher üzerine, karıştırıcı karıştırmaya devam ederken yavaş yavaş eklenmiştir. 2. beherde kalan maddeyi almak için 15 g su eklenip, tekrar 1. beherin üzerine aktarılmıştır. Karıştırıcıda 910 rpm’de 15 dk karıştıktan sonra nane yağı ve mavi renklendirici de eklenip 15 dk daha karıştırılmıştır. Daha sonra buz-su karışımının içine yerleştirilip ısınması engellenerek, 30 dk homojenizatörde 6000 rpm’de karıştırılmıştır. Üzeri hava almayacak şekilde parafilm ile kapatılıp ışık almayan bir ortamda 12 saat bekletilmiştir.

Tablo 3-6: Pilot ölçekli hazırlanan film formülasyonlarının bileşimi

Formülasyon/ Madde (g)	HPMC E5	PG	PEG 400	KF	Ksilitol	Nane Yağı	Mavi Renklendirici	Distile Su	Toplam Jel Kütlesi
Fnm-29	123,2	22	13,2	63,32	13,2	2,64	km	455	692,56
Fnm-31	123,2	33	13,2	63,32	13,2	2,64	km	455	703,56

Üretim öncesi hazırlanan jellerde;

- Çökme olup olmadığına,
- Sürekli karıştırma sırasında hava kabarcığı oluşup oluşmadığına bakılmış ve
- Viskozite ölçümü gerçekleştirilmiştir.

Bu özelliklere bakıldıktan sonra Optimags cihazının (Şekil 3-1) bulunduğu üretim alanında pilot üretim gerçekleştirilmiştir.

**Şekil 3-1: Pilot üretimi gerçekleştirmek için kullanılan cihaz**

Cihazın çalıştırılması aşağıda anlatılmıştır:

- Cihaz açılarak çalışılacak sıcaklık monitör üzerinde girilmiş ve ısınması sağlanmıştır (Şekil 3-2).

- İnert yüzey olarak bilinen (polietilentereftalat, PET) plastik rulo (75µm kalınlığında, 150 mm eninde) çalışma kanalının başında ve sonunda bulunan makaralara geçirilmiş, cetvel ile ölçümü sağlanarak dümdüz konumlandırılmış ve sabitlenmiştir (Şekil 3-3).
- Cihazın, dikdörtgen prizma şeklindeki haznesinin üzerinde bulunan manuel vidalar yardımı ile çalışılacak filmin kalınlığı sağdan ve soldan, bir parça boş inert plastik yüzey yardımı ile ayarlanmıştır (Şekil 3-4).
- “Pump in” tuşuna basılarak, hazırlanan film formülasyonunun jel karışımının pompa yardımı ile sisteme çekilmesi sağlanmıştır (Şekil 3-5).
- Hazırlanan jel karışımın cihazın haznesine dolumu gerçekleşmiştir.
- Hazneye dolan jelin, manuel olarak vida ayarı yapılan aralıktan, bu aralığın hemen altında bulunan ve devamlı kurutma kabinlerine doğru ilerleyen inert yüzeye doğru akması sağlanmıştır (Şekil 3-6).
- Bu andan itibaren plastik borudaki formülasyon seviyesinin aynı düzeyde kalması için, pompadan çekiş hızı kontrol edilmeye başlanmış ve üretim sonuna kadar kontrol altında tutulmuştur.
- Plastik boruda seviye değişir ise, pompa hızı artırılıp/azaltılarak seviye dengelenmeye çalışılmıştır.
- Filmleri elde etmek üzere kalınlığı değiştirirken aralığın manuel olarak ayarlanması esnasında borudaki bu seviye de değişeceğinden çok dikkatli ve kontrollü davranılarak üretim gerçekleştirilmiştir.
- İlerleyen film iki ayrı sıcaklık kabininden geçerek, en sonunda rulo sargıda rulolanmıştır (Şekil 3-7).



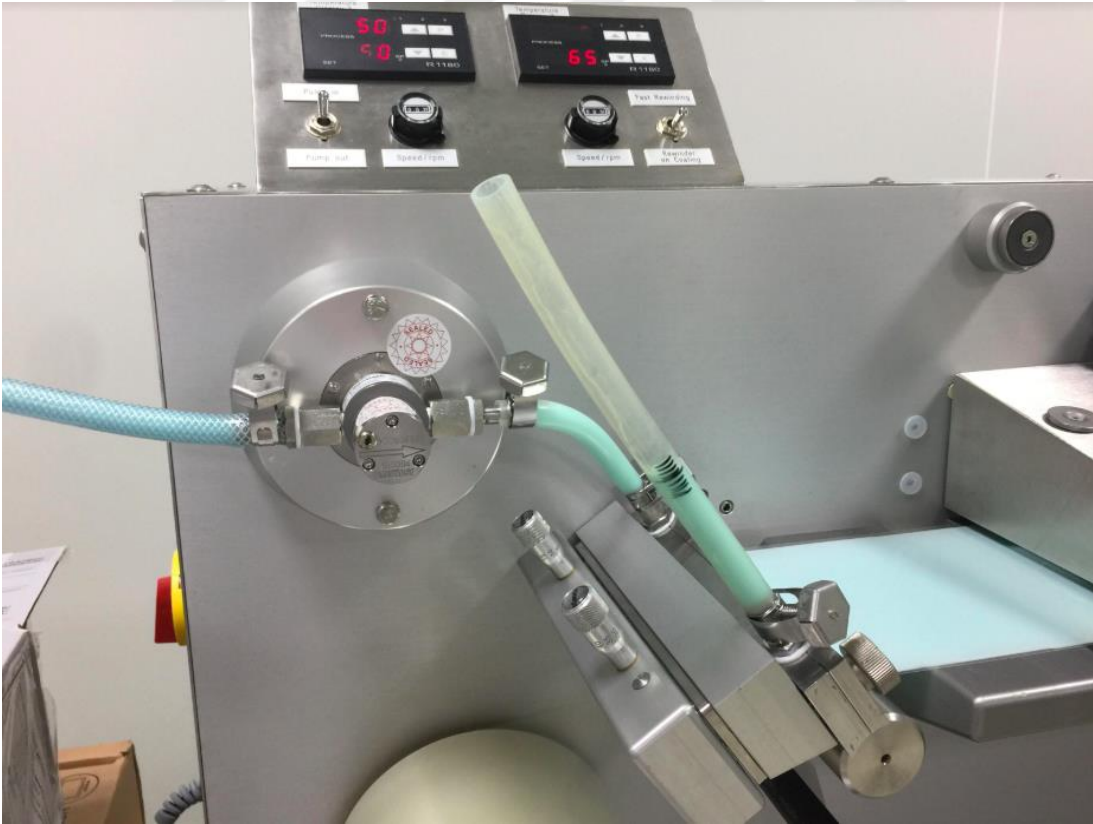
Şekil 3-2: Pilot üretim cihazında bulunan monitör



Şekil 3-3: Pilot üretim cihazının çalışırken görünümü



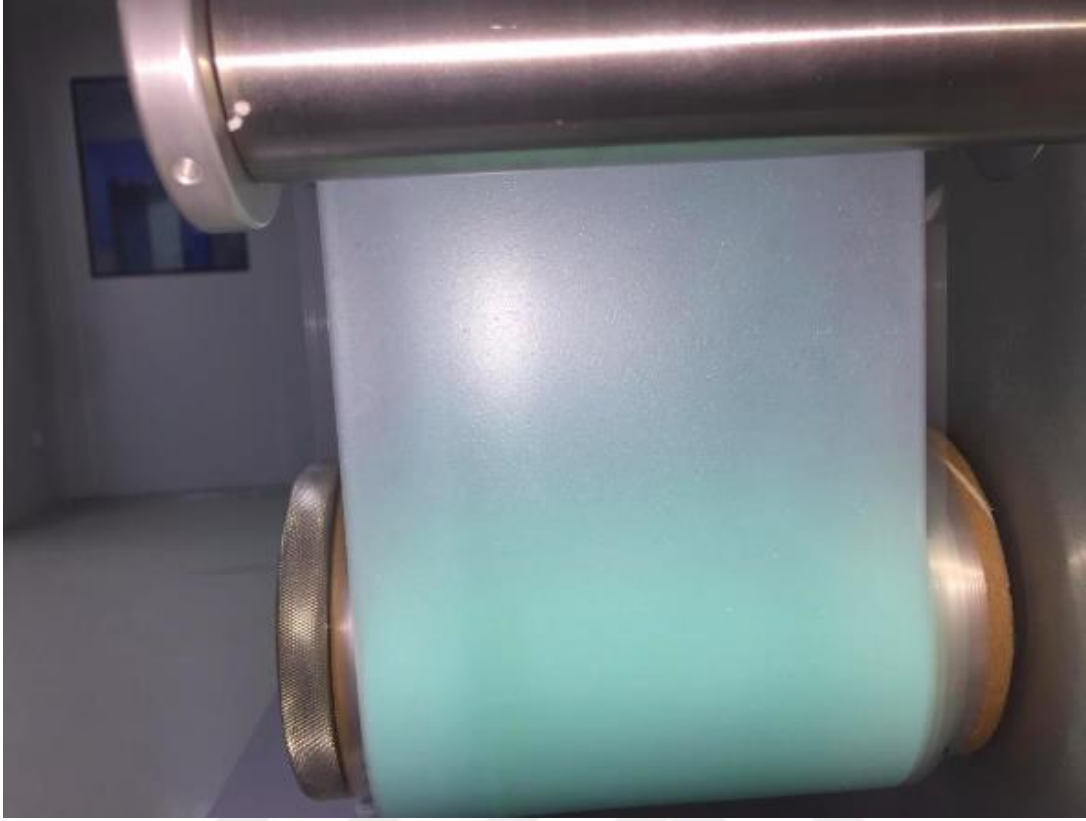
Şekil 3-4: Pilot üretim cihazının haznesi ve kalınlığı ayarlamak için kullanılan vidalar



Şekil 3-5: Pilot üretim cihazının pompa bölümü ve haznesi



Şekil 3-6: Pilot üretim cihazının kurutma kabinleri



Şekil 3-7: Kuruyan filmlerin rulo sargıya sarılması

Cihazda değiştirilebilen parametreler aşağıda verilmiştir:

- İki ayrı kurutma kabininin sıcaklıkları
- Pompanın çekme hızı
- Rulonun akış hızı
- Film kalınlığı

Kalınlık dört farklı kademede çalışılmıştır. Kalınlık ayarı için manuel vidalar her döndürüldüğünde basınç değişiminden dolayı borudaki seviye alçalıp yükseldiğinden ve tekrar sabitlemekte zorlanıldığından dozaj tekdüzeliğini sağlamak için plastik boruya cam kalemi ile işaretleme yapılmıştır. Ayrıca görsel olarak izlenerek basınç sabitlenmeye çalışılmıştır. Hazneye dolan jel kütesinin sabit aralıktan hep aynı güçte çıkması amacı ile üretim dikkatli ve kontrollü bir şekilde gözlemlenmiştir.

QbD prensipleri çerçevesinde tam faktöriyel tasarım ile, iki farklı plastizer oranı içeren Fnm-29 ve Fnm-31 formülasyonları, ölçek büyütmede kullanılan Optimags cihazının ilk kurutma kabiniinde 55 °C ve 65 °C olmak üzere iki sıcaklıkta, ikinci kabinde ise her iki formülasyon da 70 °C’de kurutulmuş, ve filmler ilk kurutma kabininin sıcaklıkları formülasyon kodunun sonuna -55/-65 eklenerek kodlanmıştır. Üretim sırasında filmler dört farklı kalınlıkta elde edilmiş, film rulolarından çeşitli kesitler alınarak filmlerin hangi kalınlıkta olması gerektiğine karar verilmiştir.

Pilot ölçekli üretilen filmlerde, ağırlık tekdüzeliği, kalınlık, pH, nem içeriği, gerilme direnci, esneklik, katlama direnci, dağılma süresi, içerik tekdüzeliği ve çözünme hızı üzerinde anlamlı bir farklılığının olup olmadığı Minitab 18 programı kullanılarak tespit edilmiş, sitotoksitesite ve stabilite çalışmaları yapılmıştır.

3.2.6. Pilot Ölçekli Üretilen Ağızda Dağılan Filmler Üzerinde Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları

3.2.6.1. Ağırlık Tekdüzeliği

2 x 2,5 cm² boyutlarındaki filmlerden her formülasyon için 10 adet alınıp terazide tartılarak ağırlıkları belirlenmiştir (Woertz ve Kleinebudde 2015; Mazumder ve ark. 2017).

3.2.6.2. Kalınlık

2 x 2,5 cm² boyutlarındaki filmlerin kalınlıkları kumpas kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm, filmin 5 farklı noktasından (dört köşe ve ortasından) alınmıştır (Peh ve Wong 1999). Her formülasyon için 10 adet çalışılmıştır.

3.2.6.3. pH

2 x 2,5 cm² boyutlarındaki filmlerin her biri 10 mL’lik beherin içerisine yerleştirilerek üzerlerine 5 mL pH 6,8 fosfat tampon ilave edilmiştir. Ağızları parafilm ile kapatılan beherlerin 10 dakika sonunda pH’ları pH metre kullanılarak ölçülmüştür (Singh ve ark. 2008; Singh ve ark. 2010). Her formülasyon için 6 adet olacak şekilde çalışılmıştır.

3.2.6.4. Nem İçeriği

2 x 2,5 cm² boyutlarındaki filmler ile sensöre dayalı bir nem ölçümü yapılmıştır. Film, ölçüm plakası (akrilik plaka) üzerine yerleştirilerek sensör numune üzerinde

tutulmuş ve ölçüm bitinceye kadar numunenin pozisyonunun sabit olması sağlanmıştır. Her formülasyon için 3 adet olacak şekilde çalışılmıştır.

3.2.6.5. Gerilme Direnci ve Esneklik

Hazırlanan ADF'lerin fiziksel dayanıklılığını ve elastikiyetini saptamak amacıyla Tekstür analiz cihazı aşağıda verilen test parametreleri ayarlanarak kullanılmıştır. 50 x 10 mm² boyutlarında kesilmiş filmlerin uç kısımları (10 mm üst, 10 mm alt uç) cihazın iki kısıkaçı arasına yerleştirilirken yapışma ya da parçalanmayı engellemek için bant ile sarılmıştır. Film cihazın alt ve üst kısıkaçlarına yerleştirildikten sonra üst kısıkaç 0,5 mm/sn ile sabit hızla çekilerek filmi germeye başlamış, filmin kopma anındaki kuvvet kaydedilerek aşağıdaki formüller yardımıyla filmin gerilme direnci ve esnekliği hesaplanmıştır (3-3, 3-4). Her formülasyon için üç tekrarlı çalışılmıştır (Arslan 2014).

Test Parametreleri:

- Yükleme hücresi : 5 kg
- Test modu : Tension
- Test hızı : 0.5 mm/sn
- Hedef modu : Mesafe
- Mesafe : 30 mm
- Test için kullanılan aparat : A/TG tensile grips

$$\text{Gerilme Direnci (N/cm}^2\text{)} = \frac{\text{Kuvvet-mesafe grafiğindeki kopma kuvveti (N)}}{\text{İlk kesit alanı (cm}^2\text{)}} \quad (3-3)$$

$$\text{Esneklik} = \left[\frac{\text{Kopma anındaki uzunluktaki artış (mm)}}{\text{İlk uzunluk (mm)}} \right] \times 100 \quad (3-4)$$

3.2.6.6. Katlama Direnci

ADF'lerin kırılana kadar aynı yerden tekrar tekrar katlanmaları ile belirlenmiştir. Kırılmadan gerçekleştirilen katlama sayısı, filmin katlama direnci değerini vermiştir (Dixit ve Puthli 2009; Arya ve ark. 2010).

3.2.6.7. Dağılma Testi

Petri kabı yöntemine göre gerçekleştirilmiştir. 2 mL distile su bir petri kutusuna alınmış ve film suyun yüzeyine yerleştirilmiştir. Film tamamen dağılana kadar geçen süre kaydedilmiştir (Garsuch 2009; Garsuch ve Breitzkreutz 2010).

3.2.6.8. İçerik Tekdüzeliliği

Hazırlanan ADF'lerden yarı çapı 0,4 cm olan daireler kesilerek 10 mL'lik balon jodelere koyulmuş distile su ile hacmine tamamlanmıştır. 5 dk vortekste karıştırıldıktan sonra bu çözeltiden 500 µL alınarak 10 mL'lik balon jode distile su ile hacmine tamamlanmıştır. 0,45 µm NY25 filtreden süzülerek spektrofotometrik olarak ketiabin fumarat miktarı hesaplanmıştır. UV spektrofotometre cihazı kullanılarak 246 nm'de yapılmıştır. Ortalama içerik miktarı, standart sapma, varyasyon katsayısı ve kabul değeri (KD) hesaplanmıştır (3-5). Her bir formülasyon için 10 tekrarlı çalışılmıştır (Nishimura ve ark. 2009; Shen ve ark. 2013).

$$KD = IM - XI + ks \quad (3-5)$$

X: Bireysel film içeriklerinin % ortalaması

M : Referans değer

Eğer, % 98,5 < X < % 101,5 ise, M = X (KD = ks)

Eğer, X < % 98,5 ise, M = % 98,5 (KD = 98,5 - X + ks)

Eğer, X > % 101,5 ise, M = % 101,5 (KD = X - 101,5 + ks)

k : Kabul edilebilirlik sabitidir ve n = 10 iken 2,4 alınmaktadır.

s : Standart sapma

3.2.6.9. Çözünme Hızı (Dissolüsyon) Testi

Hazırlanan ADF'lere aşağıda belirtilen şekilde çözünme hızı testi uygulanmıştır:

Metot: Palet (USP aparat II, pedal)

Devir hızı: 50 rpm

Çözünme ortamı: Distile su

Sıcaklık: 37°C ± 0,5

Ortam hacmi: 900 mL (USP 2018)

Hazırlanan ADF formülasyonlarından ketiabin fumaratın çözünmesini saptamak amacıyla filmler, 3 x 3 cm² boyutundaki 125 µm'lik paslanmaz çelik tel kafes (sinker) içerisine yerleştirilmiştir (Cilurzo ve ark. 2017). Bu düzenek 900 mL'lik çözünme ortamına yerleştirildikten sonra, ketiabin fumaratın zamana bağlı olarak formülasyonlardan serbestleşmesi incelenmiştir. Çözünme hızı çalışmalarında; 1, 3, 5, 10 ve 15 ve 30. dakikalarda çözünme ortamından 5 mL örnek alınıp, her alım sonrası ortama aynı koşullardaki 5 mL taze çözünme ortamından eklenmiş, alınan örnek ise 0,45 µm NY25 filtreden süzölmüş ve spektrofotometre ile 246 nm'de analiz edilmiştir. Zamana karşı % salınan etkin madde miktarları ile formülasyonlara ait çözünme profilleri oluşturulmuştur. Her bir formülasyon için 3 tekrarlı çalışılmıştır.

3.2.6.10. Sitotoksosite Çalışmaları

Sitotoksosite çalışmaları MTT testi ile gerçekleştirilmiştir. MTT testi canlı hücrelerdeki mitokondriyal aktivite sonucunda ortaya çıkan kolorimetrik değişikliklerin ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Canlı hücrelerde soluk sarı renkli 3-(4,5-dimetil-2-tiyazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolyum bromür (MTT) bileşiğinin tetrazolyum halkası mitokondriyal süksinat dehidrojenaz enzimi ile suda çözünmeyen koyu mavi-mor renkli formazan kristallerine dönüşmektedir. Canlı ve mitokondriyal fonksiyonları bozulmamış hücreler koyu mavi-mor renkli formazan kristallerini oluştururken ölü ve mitokondriyal fonksiyonu bozulmuş hücreler oluşturamamaktadır. Oluşan mavi-mor renkli formazan kristalleri dimetil sülfoksit (DMSO) ile çözündüröldükten sonra oluşan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçölmekte ve sitotoksik parametre olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla, hücre canlılığında meydana gelen değişiklikler formazan kristallerinin miktarında değişikliğe neden olmakta ve rengin şiddetine (optik dansite) yansımaktadır. Solvent kontrolün % 100 canlı olduğu kabul edilerek okunan optik dansiteler kıyaslanmakta ve sitotoksosite belirlenmektedir (Fotakis ve Timbrell 2006; Van Meerloo ve ark. 2011).

Caco-2 (insan kolorektal adenokarsinoma, HTB-37) hücre dizisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Caco-2 hücrelerinin devamlılığı % 10 foetal bovine serum (FBS) ve % 1 antibiyotik (100 U penisilin -100 µg/mL streptomisin) içeren Roswell Park Memorial Institute (RPMI 1640) besiyerinde % 5 CO₂ inkübatörde 37 °C'de sağlanmıştır. % 80 - 85 kofluentlik sağlandığında hücreler tripsin – etilen diamin tetra

asetik asit (EDTA) ile kaldırılmıştır. Hücre canlılığı LUNA™ Otomatik Hücre Sayıcı cihazında tripan mavisi ile boyanarak tespit edilmiştir.

Hücreler 10^4 hücre/100 μL /kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu mikrolakalara ekildikten sonra tutunmaları için 24 saat inkübe edilmiştir. Etkin madde (ketiapin fumarat) ve iki adet formülasyon (Fnm-29-65 ve Fnm-31-65) 50, 100, 200, 300 μM olacak şekilde dilüe edilerek 100 μL /kuyucuk ($n=3$) olacak şekilde steril plakalara eklenmiştir. Kontrol olarak, hücreler üzerine besiyeri kullanılmıştır. Pozitif kontrol olarak hücreler üzerine %1 sodyum dodesil sülfat (SDS) kullanılmıştır. 24 saat maruziyetin ardından kuyucuklara 20 μL MTT 5 mg/mL, fosfat tamponu (PBS) içinde eklenmiştir ve 3 saat 37 °C’de inkübe edilmiştir. Besiyeri ortamdan uzaklaştırılmış ve formazan kristallerinin homojen mavi-mor renk oluşturması için 100 μL DMSO eklenerek 5 dakika orbital çalkalayıcıda karıştırılmıştır. Optik dansiteler 590 nm’de (670 nm referans) Epoch™ Mikroplaka Okuyuculu Spektrofotometre cihazında ölçülmüş ve % hayatta kalma aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Hayatta Kalma} = (\text{dOD}_{\text{formülasyon}} / \text{dOD}_{\text{solvent kontrol}}) \times 100 \quad (3-5)$$

dOD: Blank kuyucukların değerden çıkarılmasıyla elde edilen düzeltilmiş optik dansite

3.2.6.11. Stabilité Çalışmaları

Stabilitelerinin incelenmesi amacıyla, ADF’ler ısıyla mühürlenmiş alüminyum paketler içerisinde 25 ± 2 °C % 60 nem ve 40 ± 2 °C % 75 nem içeren stabilite kabinlerinde 4 hafta boyunca saklanmıştır. Filmlerin görünüşleri, ağırlık, kalınlık, etkin madde içeriği ve çözünme hızları ilk anda ve 4. haftada değerlendirilmiştir.

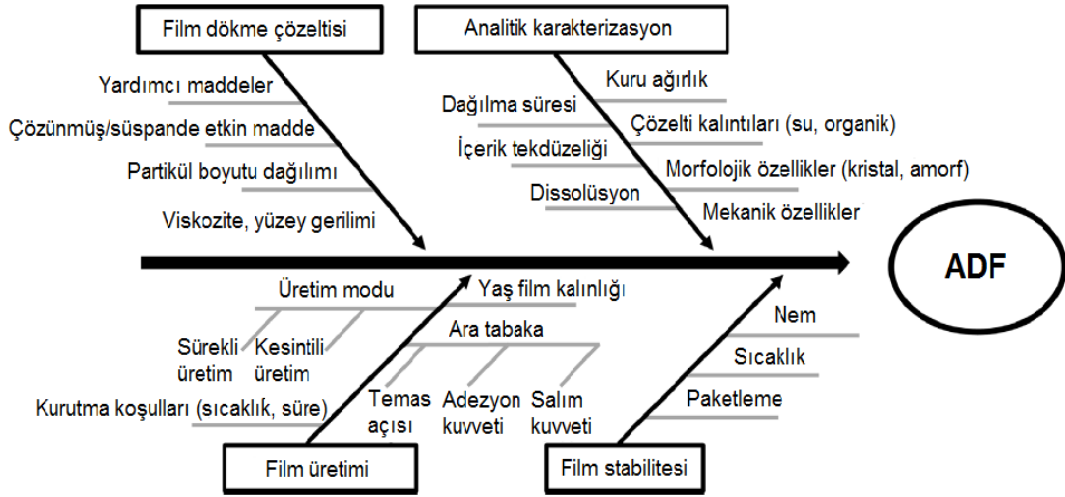
3.2.7. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Tasarım Alanının Belirlenmesi ve Minitab Analizi

Arzu edilen dozaj formunu elde edebilmek için öncelikle Tablo 3-7’de verilen QTPP parametreleri belirlenmiştir.

Tablo 3-7: Ağızda dağılan filmler için QTPP parametreleri

QTPP Elemanları	Hedef	Gerekçe
Dozaj Formu	Ağızda dağılan film	Hasta uyucunun olması
Uygulama yolu	Oral	ADF'ler için tavsiye edilen uygulama yolu ve en rahat uygulanan yol olması
Yitilik miktarı	28,78 mg	Risk taşımayan minimum etkinlik
Ambalaj	Alüminyum	Ürünün özelliğine uygunluk

Daha sonra ADF'lerin kritik kalite özelliklerini saptamak için risk yaklaşımı kullanılmıştır. ADF'ler için; Ishikawa diagam (balık kılıcı) metodu ile risk değerlendirmesi yapılarak, CQA'lara etki eden CPP ve CMA'lar seçilmiştir (Şekil 3-8).

**Şekil 3-8: Ağızda dağılan filmler için Ishikawa diagamı (Thabet ve Breitreutz 2018)**

CPP olarak farklı sıcaklıklar ve CMA olarak farklı PG (plastizer) oranları belirlenmiştir. Oral film formülasyonlarının hazırlanmasına yönelik QbD tasarım alanı oluşturulması için göz önünde bulundurulacak CQA'lar Tablo 3-8'de gösterilmiştir.

Tablo 3-8: Oral film formülasyonlarında Kritik Kalite Parametreleri

CPP	CMA	CQA
		Ağırlık tekdüzeliği
		Kalınlık
		pH
		Nem içeriği
Kurutma sıcaklığı	PG oranı	Gerilme direnci
		Esneklik
		Katlama direnci
		Dağılma süresi
		İçerik tekdüzeliği
		Çözünme hızı (dissolüsyon)

Risk değerlendirmesi ile; ağırlık tekdüzeliği, kalınlık, pH, nem içeriği, gerilme direnci, esneklik, katlama direnci, dağılma, içerik tekdüzeliği, çözünme hızı CQA olarak belirlenerek, bu parametrelere göre tasarım alanı çalışması yapılmıştır.

Minitab 18 (Minitab Inc., ABD) kullanılarak parametreler değerlendirilmiştir.

QbD parametreleri doğrultusunda tam faktöriyel tasarım yapılmıştır. 2 parametrenin 2 farklı değeri olmak üzere ($2^2 = 4$);

1.PG Oranı → % 9,3 ve % 13,3

2.Kurutma Sıcaklığı → 55 °C ve 65 °C çalışılmıştır.

Filmlerin kodlarının sonuna kaç derecede kurutuldukları aşağıda gösterildiği gibi eklenmiştir:

- Fnm-29-55 → Fnm-29 kurutma kabini 1’de 55 °C’de kurutularak
- Fnm-29-65 → Fnm-29 kurutma kabini 1’de 65 °C’de kurutularak
- Fnm-31-55 → Fnm-31 kurutma kabini 1’de 55 °C’de kurutularak
- Fnm-31-65 → Fnm-31 kurutma kabini 1’de 65 °C’de kurutularak hazırlanmıştır.

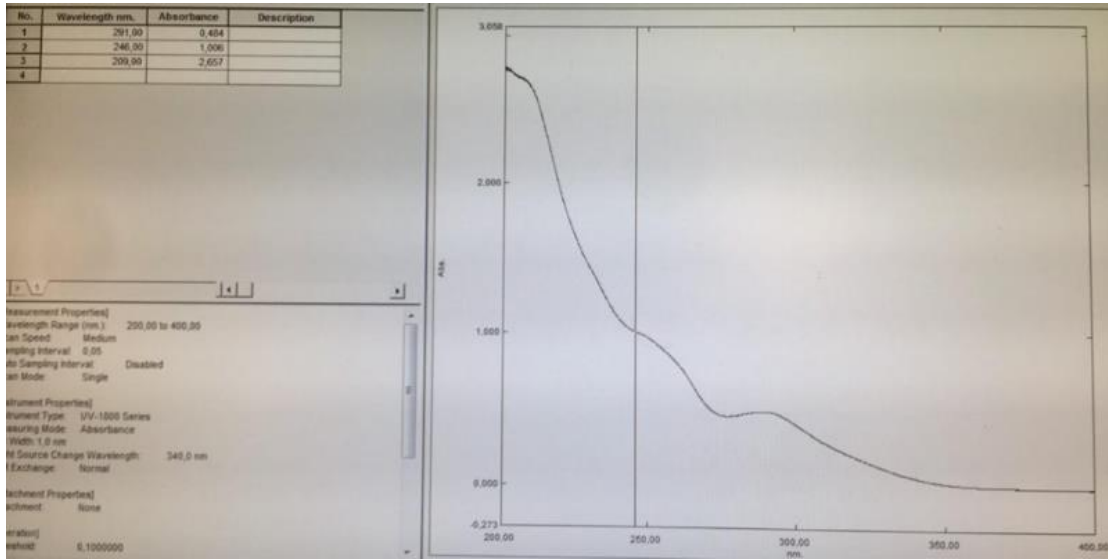
Regresyon analizi yapılarak, P ve R^2 değerleri ile girdilerin CQA’lar üzerine etkisi incelenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Ketiapin Fumaratın Fizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi ile İlgili Bulgular

4.1.1. Ultraviyole (UV) Spektrumu Bulguları

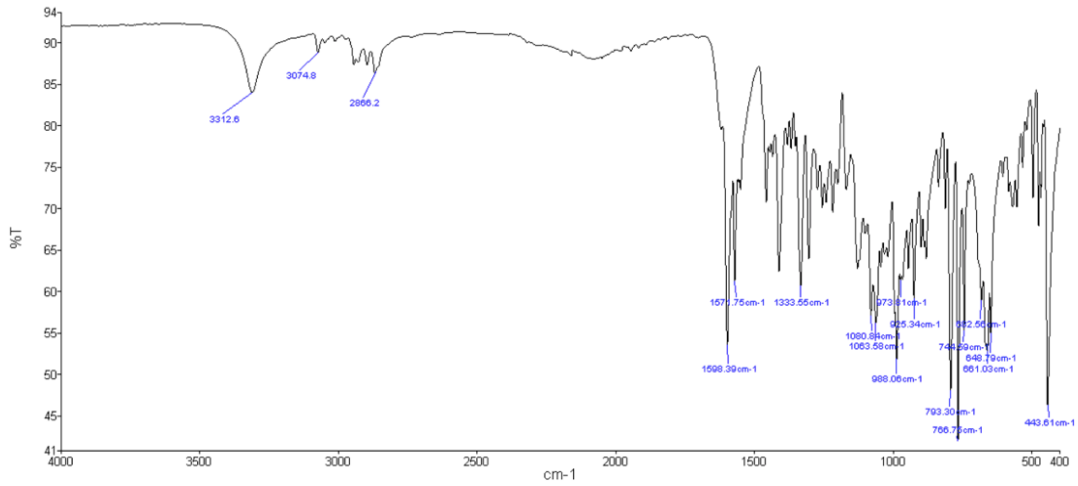
Yöntem 3.2.1.1’de belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmada elde edilen ketiapin fumaratın UV spektrumu Şekil 4-1’de gösterilmiş olup en yüksek absorbans değerleri 209, 246, 291 nm olarak belirlenmiştir.



Şekil 4-1: Ketiapin fumaratın UV spektrumu

4.1.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Spektrumu Bulguları

Yöntem 3.2.1.2’de belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmada elde edilen ketiapin fumaratın FTIR spektrumu Şekil 4-2’de gösterilmiştir.



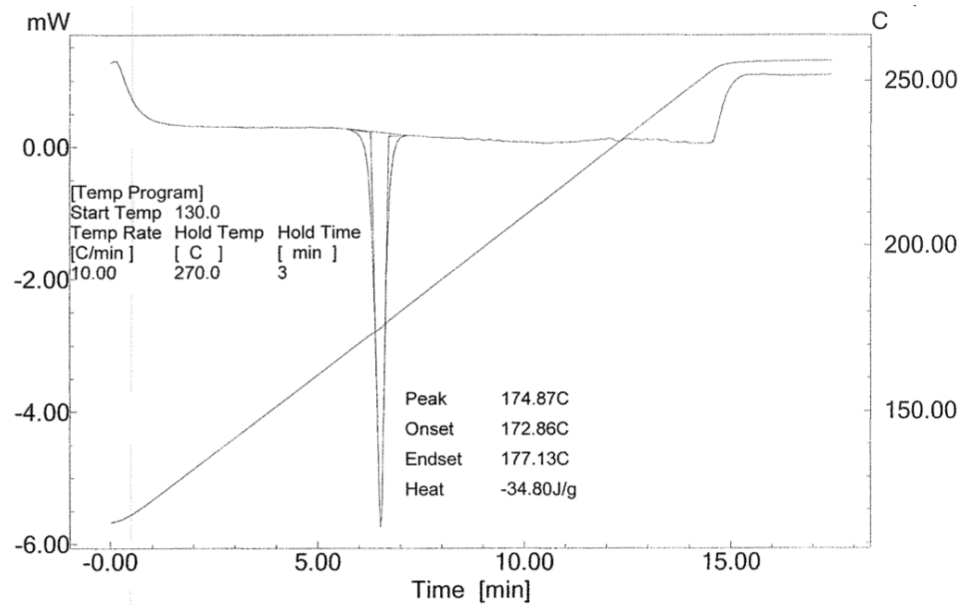
Şekil 4-2: Ketiapin fumaratın FTIR spektrumu

4.1.3. Erime Derecesi Tayini Bulguları

Yöntem 3.2.1.3'te belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmada, ketiapin fumaratın erime derecesi 173,9 °C olarak bulunmuştur.

4.1.4. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi Bulguları

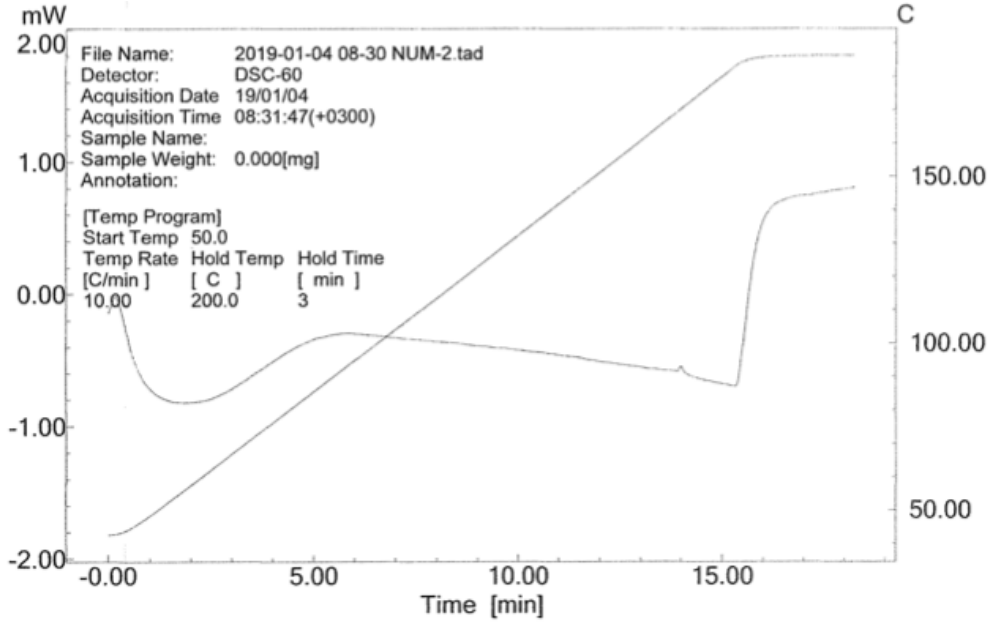
Yöntem 3.2.1.4'te belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmada elde edilen ketiapin fumaratın DSC termogramı Şekil 4-3'te gösterilmiştir.



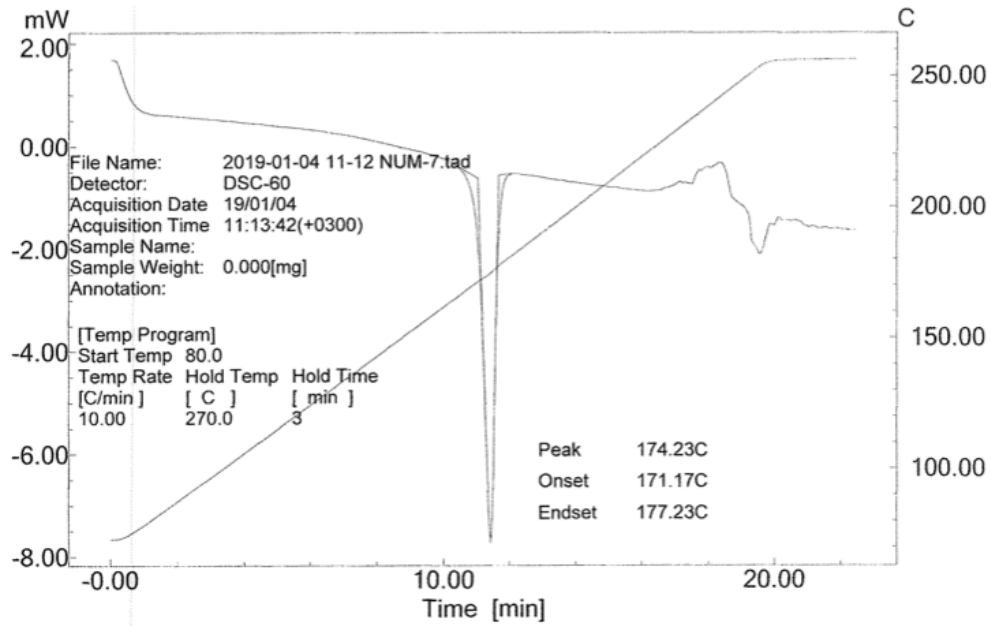
Şekil 4-3: Ketiapin fumaratın DSC termogramı

4.2. Ketiapin Fumaratın Yardımcı Maddeler ile Uyumluluk Çalışması Bulguları

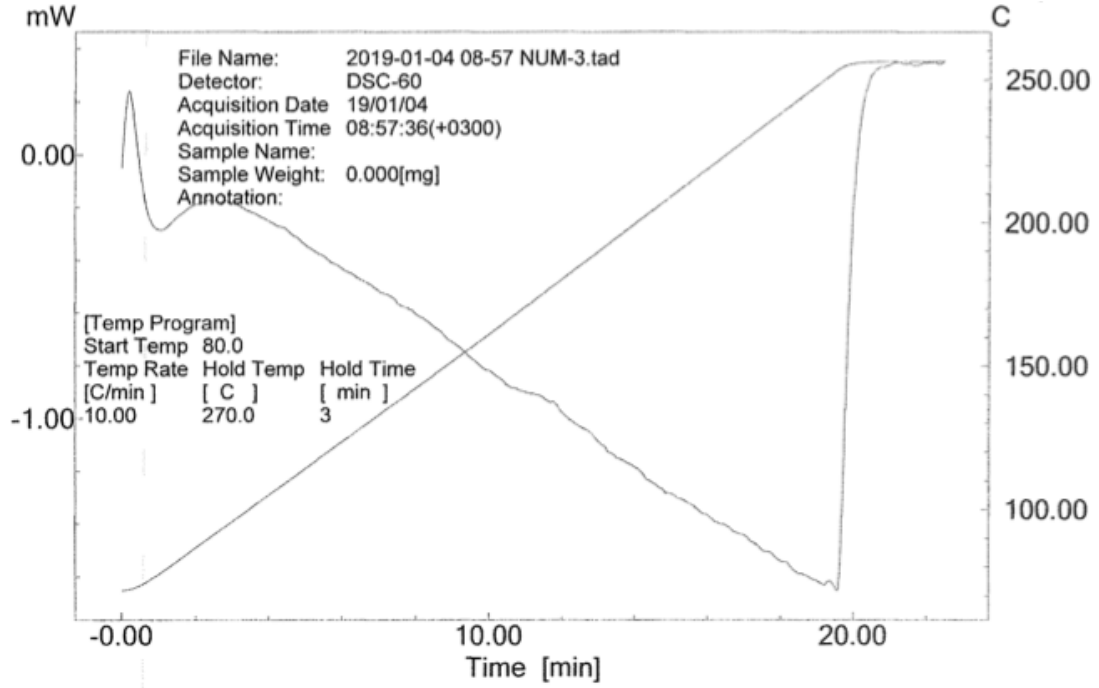
Yöntem 3.2.2’de belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmada elde edilen DSC termogramları Şekil 4-4 - Şekil 4-19’da gösterilmiştir.



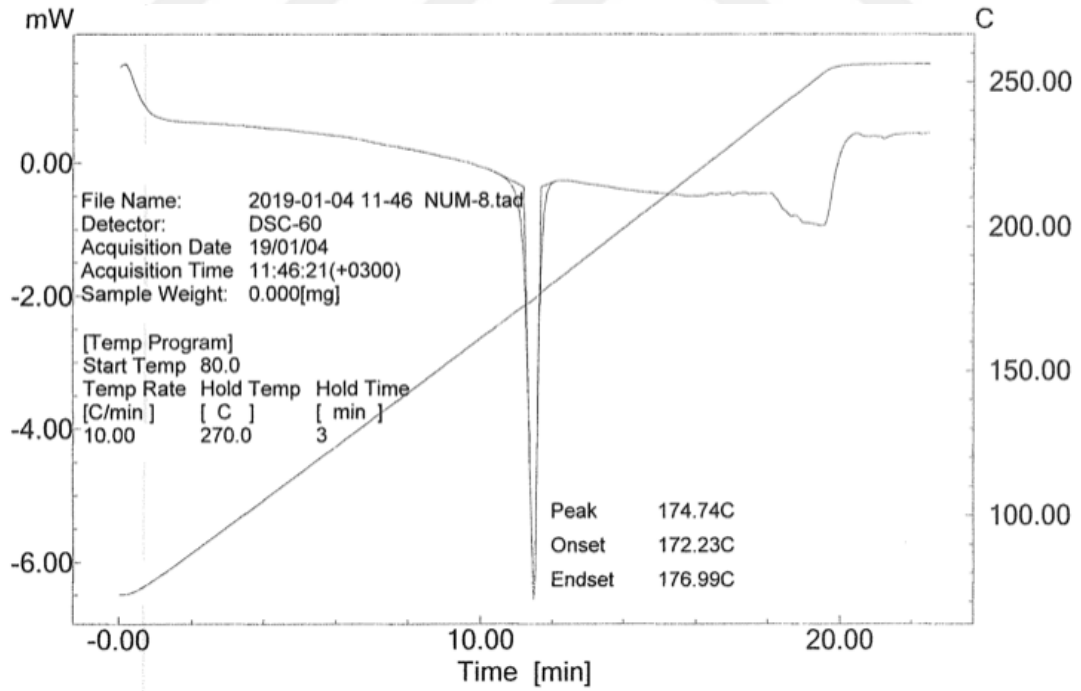
Şekil 4-4: HPMC E5’in DSC termogramı



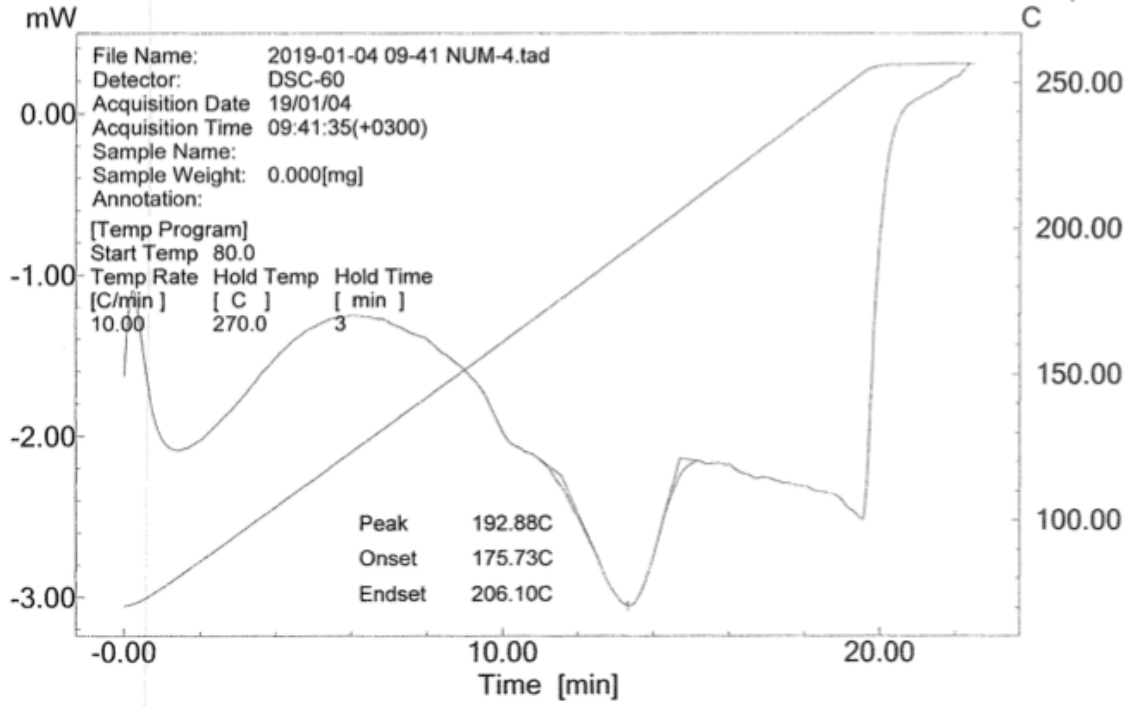
Şekil 4-5: HPMC E5 ve KF karışımının DSC termogramı



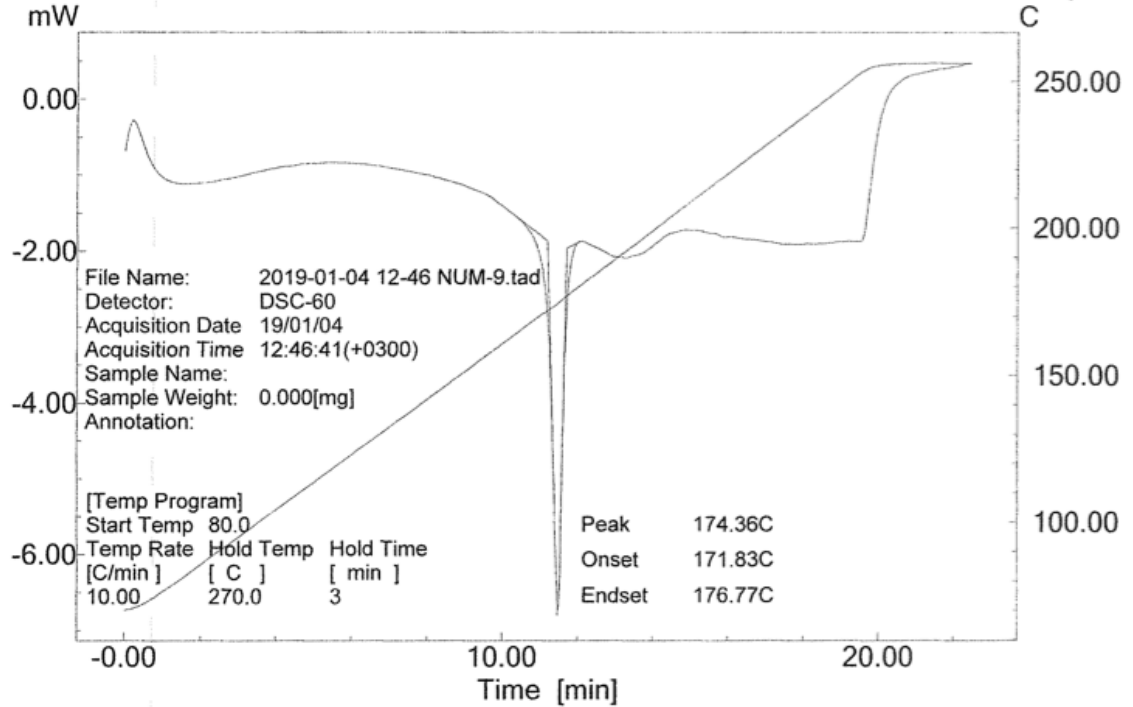
Şekil 4-6: HPMC E15'in DSC termogramı



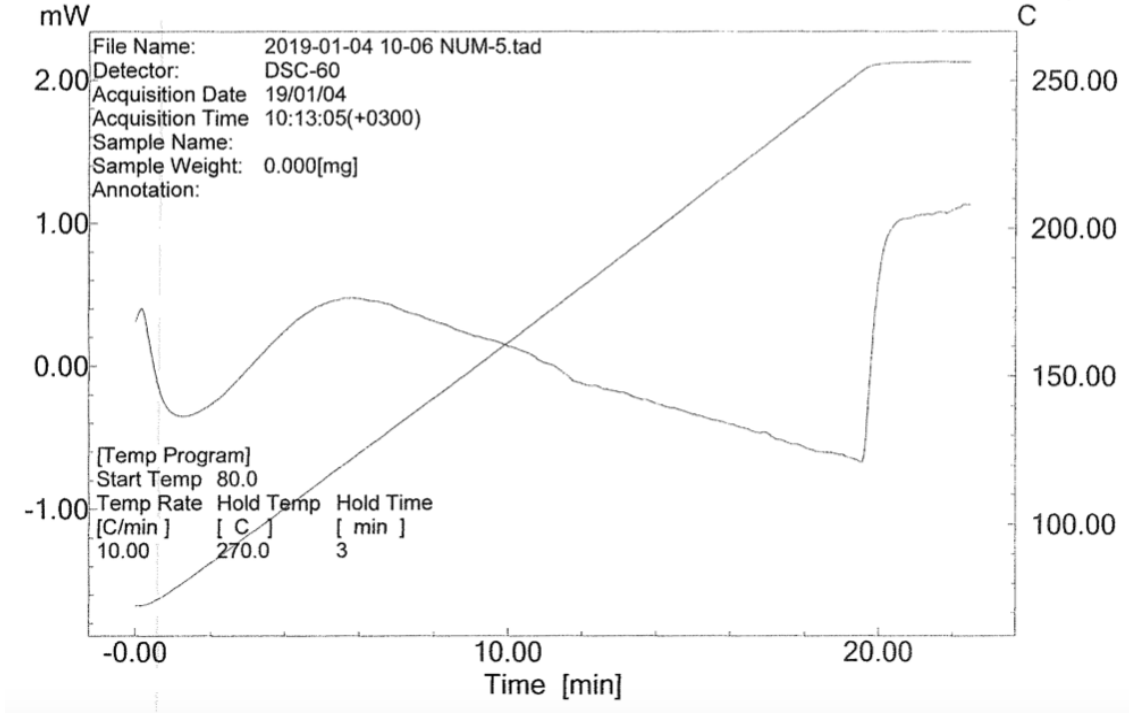
Şekil 4-7: HPMC E15 ve KF karışımının DSC termogramı



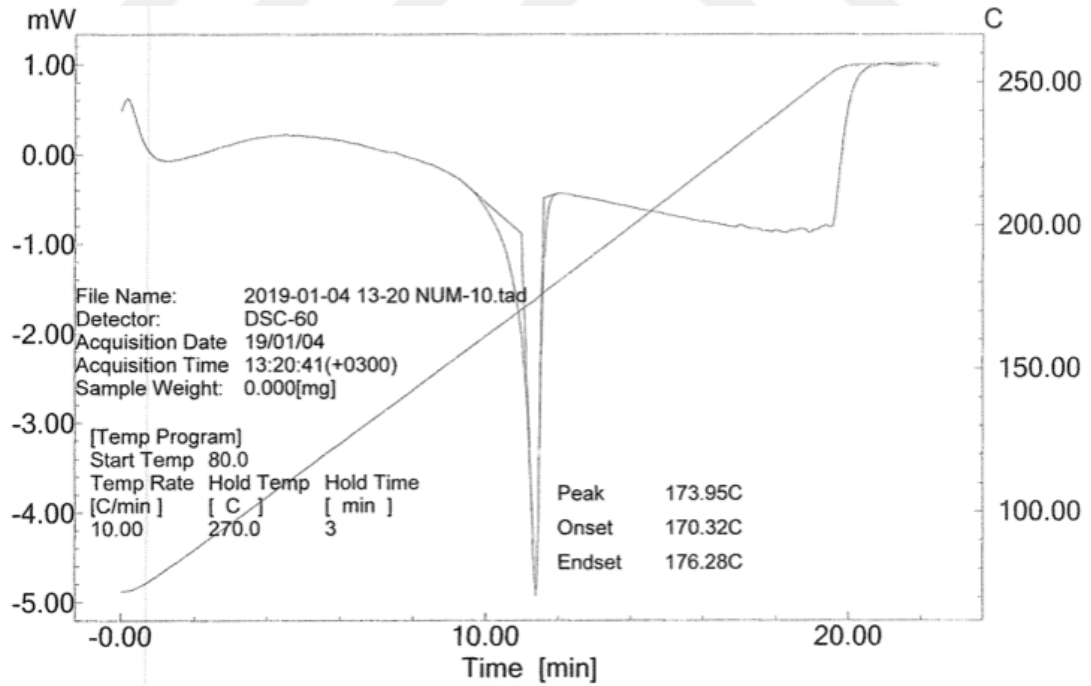
Şekil 4-8: PVA'nın DSC termogramı



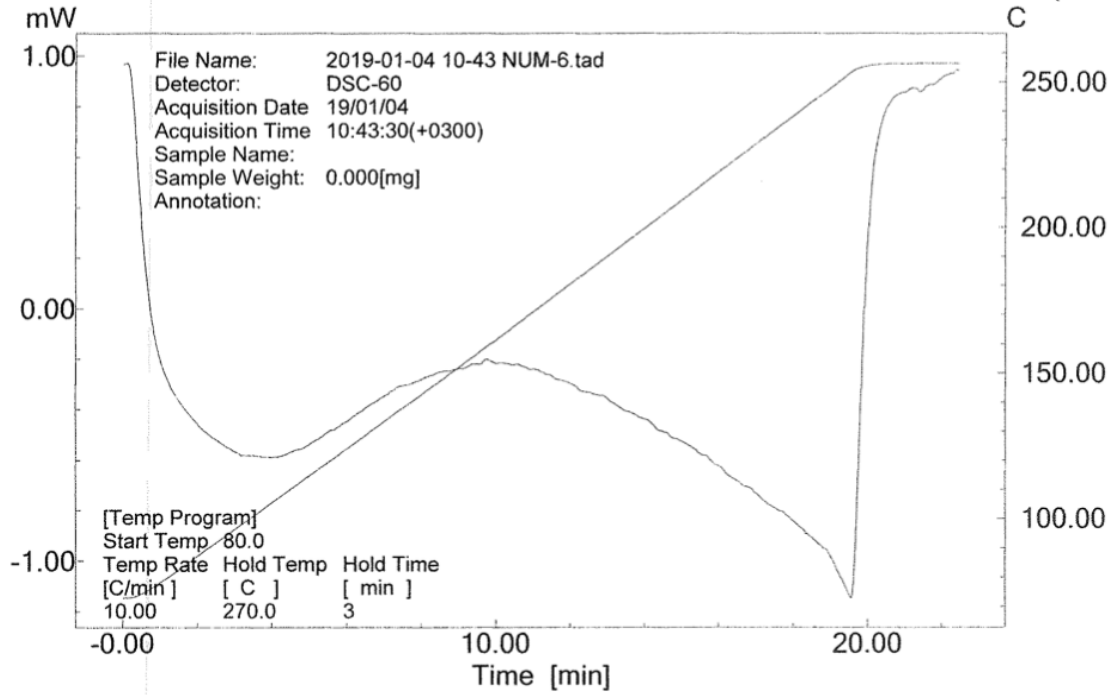
Şekil 4-9: PVA ve KF karışımının DSC termogramı



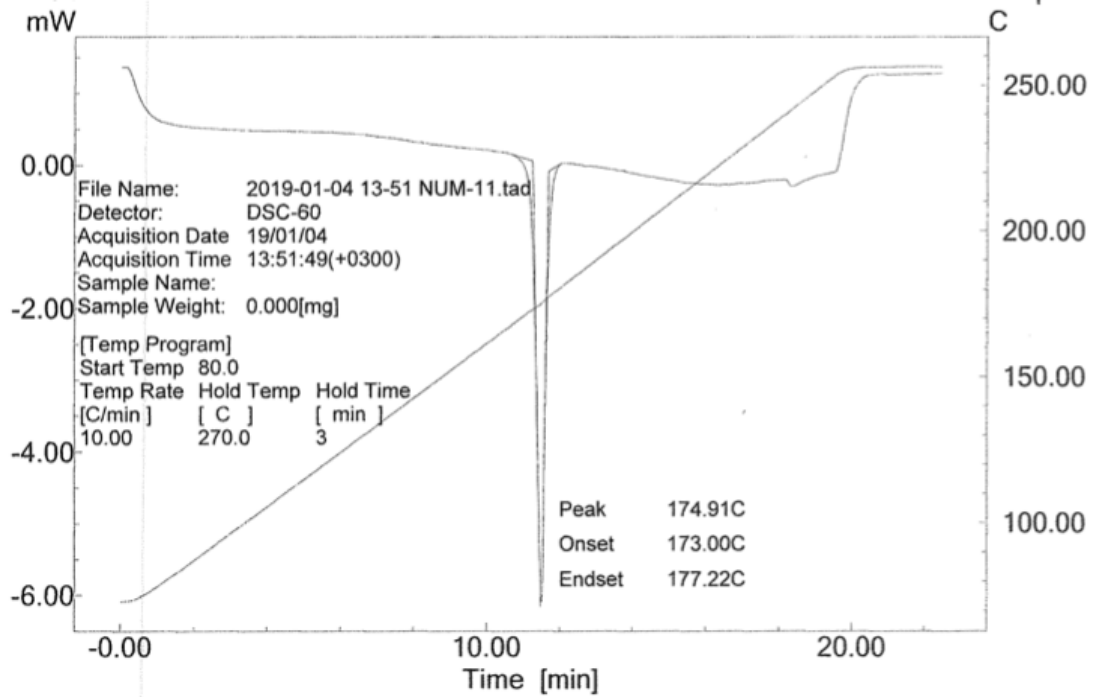
Şekil 4-10: PVP K90'nın DSC termogramı



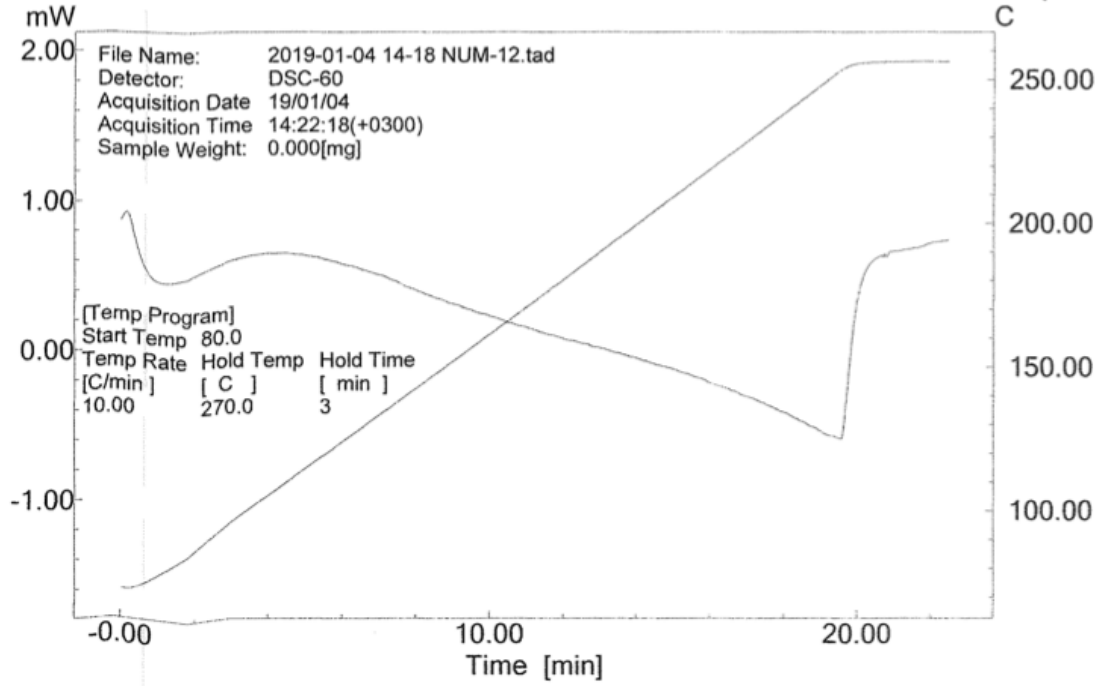
Şekil 4-11: PVP K90 ve KF karışımının DSC termogramı



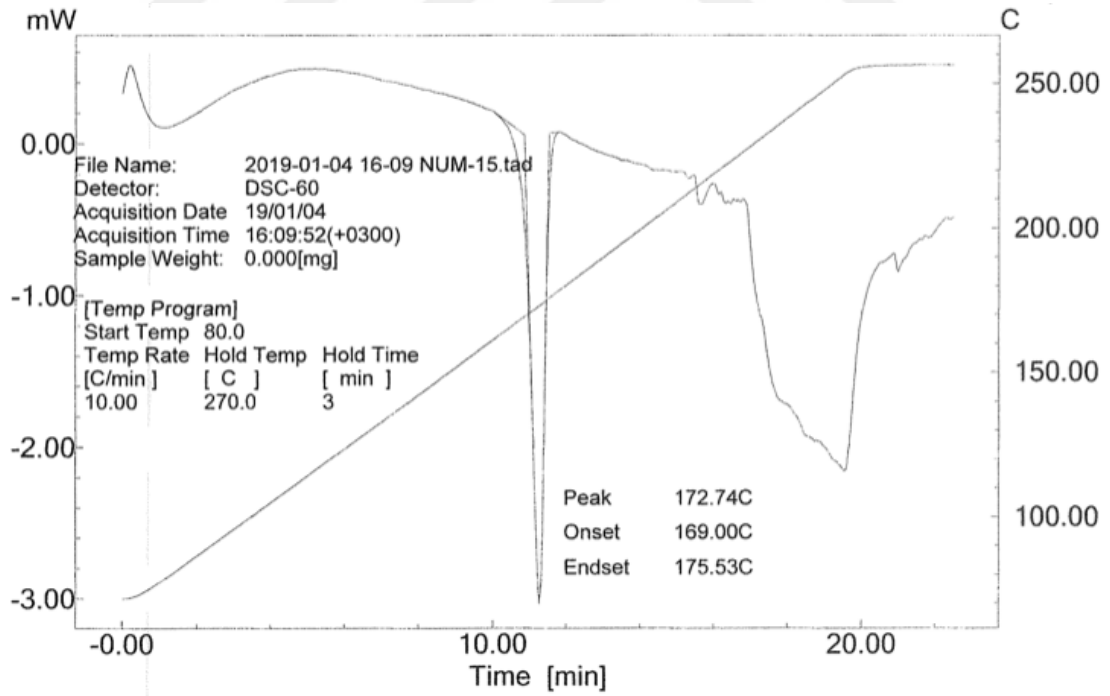
Şekil 4-12: Pullulanın DSC termogramı



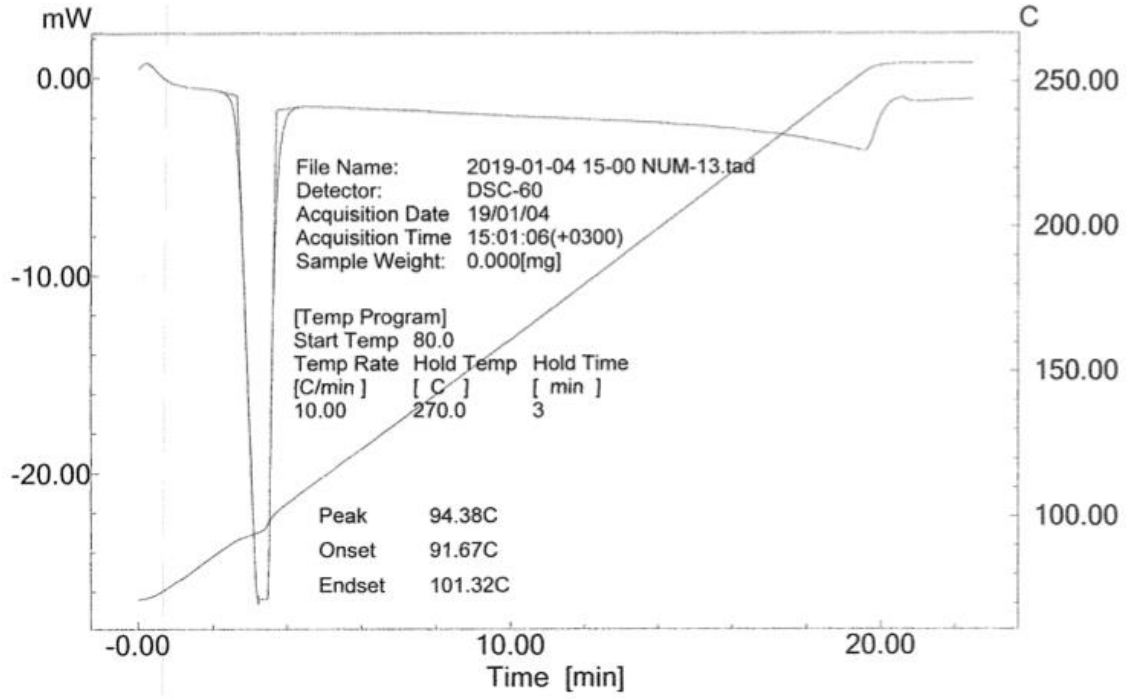
Şekil 4-13: Pullulan ve KF karışımının DSC termogramı



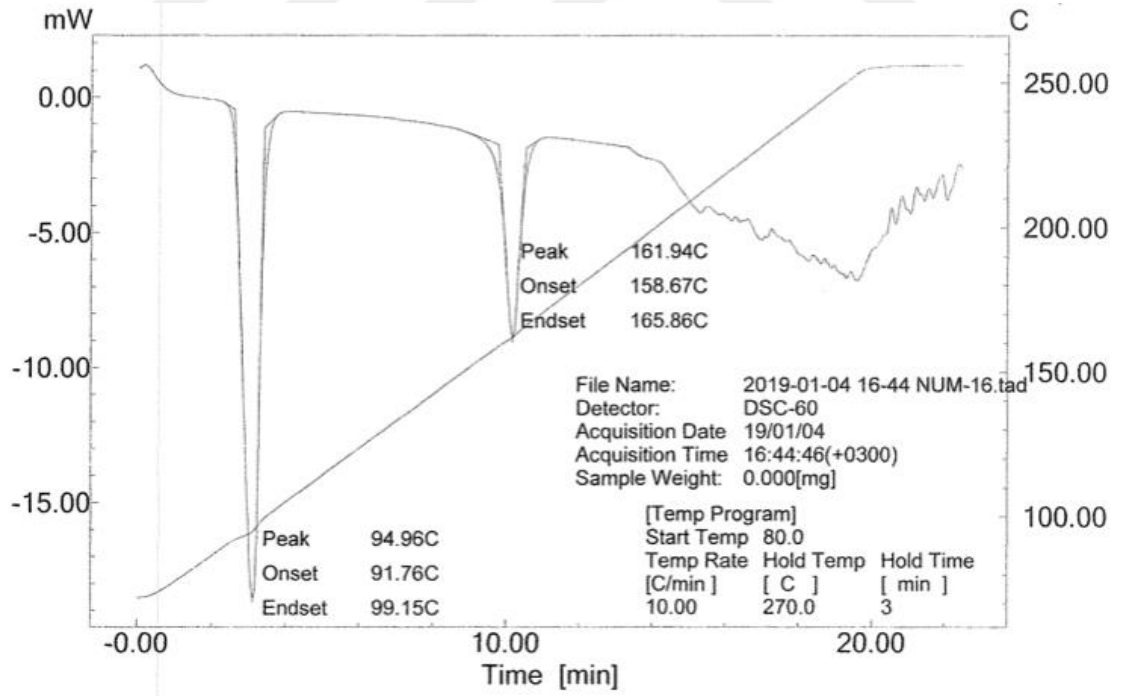
Şekil 4-14: β -SD'nin DSC termogramı



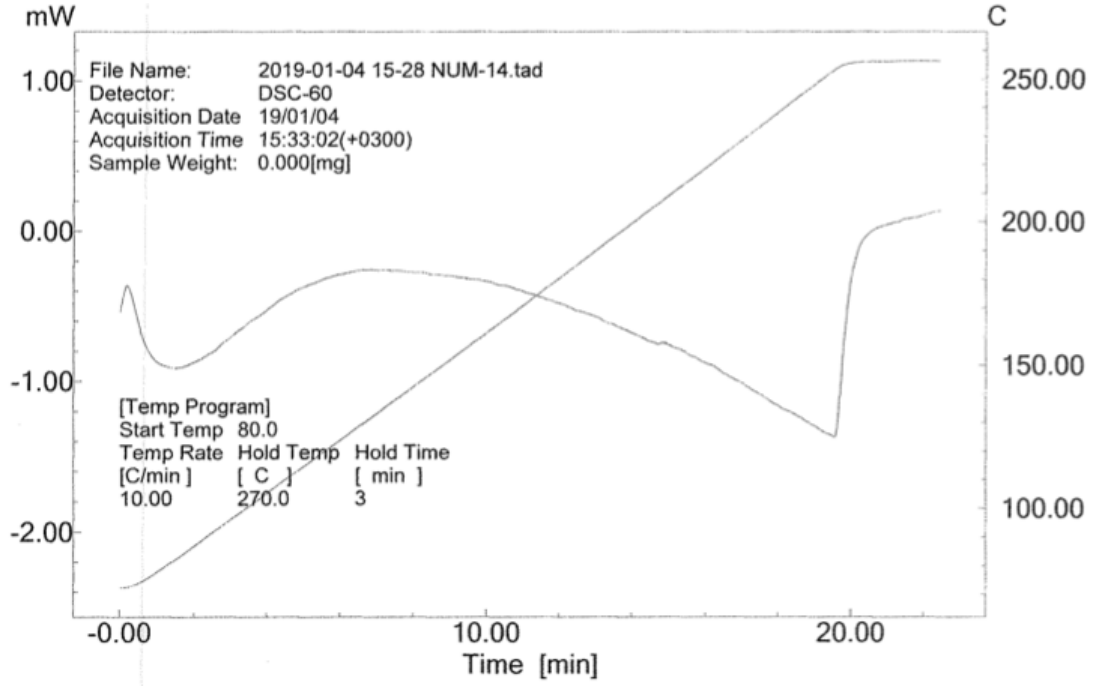
Şekil 4-15: β -SD ve KF karışımının DSC termogramı



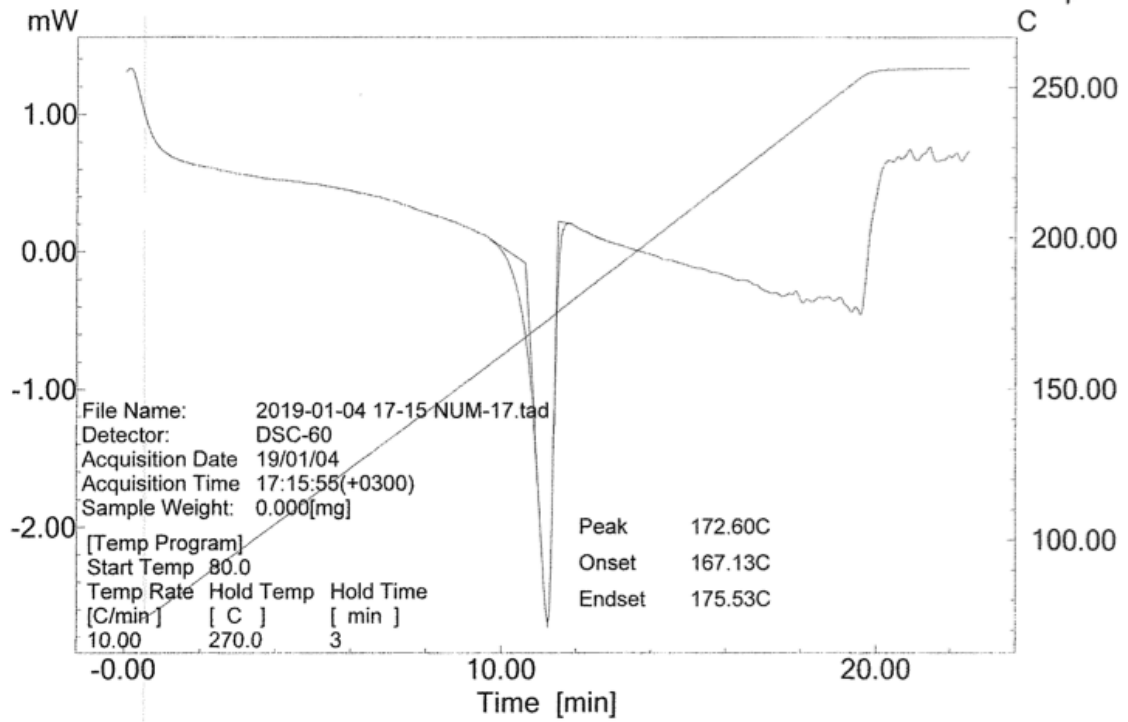
Şekil 4-16: Ksilitolün DSC termogramı



Şekil 4-17: Ksilitol ve KF karışımının DSC termogramı



Şekil 4-18: Mavi renklendiricinin DSC termogramı



Şekil 4-19: Mavi renklendirici ve KF karışımının DSC termogramı

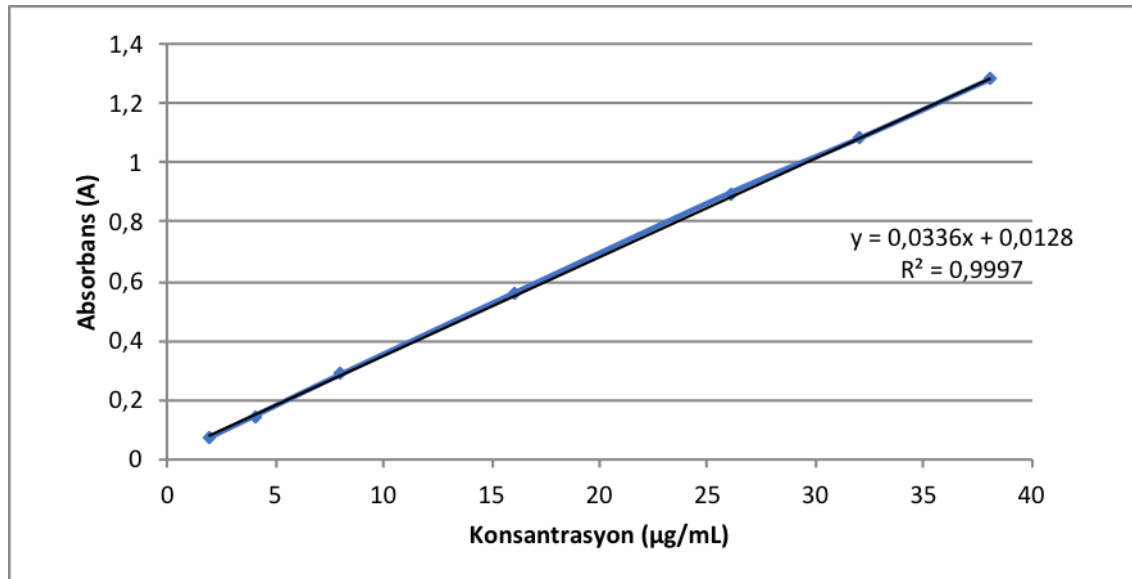
4.3. Ketiapin Fumaratın Tayini İçin Kullanılan Analitik Metot ve Validasyonuna Ait Bulgular

4.3.1. Doğrusallık Bulguları

Yöntem 3.2.3.2’de belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmalara göre hazırlanan standart çözeltilere ait 246 nm’de okunan ortalama absorbens değerleri Tablo 4-1’de ve kalibrasyon grafiği de Şekil 4-20’de verilmiştir. 2-38 µg/mL konsantrasyon aralığında r^2 değeri 0,9997 olarak bulunmuştur.

Tablo 4-1: Ketiapin fumaratın doğrusallık bulguları

Konsantrasyon (µg/mL)	Absorbans
2	0,073
4	0,143
8	0,284
16	0,558
26	0,897
32	1,082
38	1,280



Şekil 4-20: Ketiapin fumaratın kalibrasyon grafiği

Yapılan çalışma neticesinde standart doğru denklemi $y = 0,0336.x + 0,0128$ olarak bulunmuştur. Grafikteki semboller aşağıda belirtilmiştir.

y : Absorbans

x : Konsantrasyon değeri ($\mu\text{g/mL}$)

r^2 : Determinasyon katsayısı

4.3.2. Kesinlik Bulguları

Yöntem 3.2.3.3'te belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen kesinlik parametrelerine ait bulgular Tablo 4-2'de verilmiştir. Çalışmalarda varyasyon katsayısının % 2'den küçük olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4-2: Ketiapin fumaratın kesinlik bulguları

Okuma	Absorbans (4 $\mu\text{g/mL}$ için)			Absorbans (16 $\mu\text{g/mL}$ için)			Absorbans (32 $\mu\text{g/mL}$ için)		
	Tekrar edilebilirlik	Tekrar elde edilebilirlik	Tekrar üretilebilirlik	Tekrar edilebilirlik	Tekrar elde edilebilirlik	Tekrar üretilebilirlik	Tekrar edilebilirlik	Tekrar elde edilebilirlik	Tekrar üretilebilirlik
1	0,143	0,146	0,145	0,558	0,559	0,561	1,084	1,086	1,096
2	0,143	0,145	0,144	0,558	0,558	0,562	1,084	1,088	1,094
3	0,143	0,142	0,145	0,558	0,557	0,559	1,084	1,082	1,096
4	0,143	0,144	0,144	0,558	0,555	0,564	1,084	1,094	1,100
5	0,144	0,145	0,142	0,559	0,554	0,568	1,082	1,084	1,098
6	0,145	0,145	0,146	0,559	0,553	0,569	1,082	1,088	1,080
Ort	0,144	0,145	0,144	0,558	0,556	0,564	1,083	1,087	1,094
SS ($\pm$)	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002	0,004	0,001	0,004	0,007
VK	0,583	0,954	0,947	0,092	0,426	0,704	0,095	0,382	0,654

4.3.3. Doğruluk ve Seçicilik Bulguları

Yöntem 3.2.3.4'te belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmadan elde edilen doğruluk parametresine ait bulgular Tablo 4-3'te verilmiştir. Geri kazanım farkı %10 aralığında ve varyasyon katsayısı % 2'den küçük bulunmuştur. Yardımcı maddelerin absorbands vermediği gözlenmiştir.

Tablo 4-3: Ketiapin fumaratın doğruluk bulguları

Konsantrasyon (µg/mL)	I	II	III	Verilen değer	% Geri kazanım I	% Geri kazanım II	% Geri kazanım III	% Geri kazanım Ort	SS (±)	VK
4	0,148	0,148	0,149	0,143	103,497	103,497	104,196	103,730	0,404	0,389
16	0,559	0,559	0,560	0,558	100,179	100,179	100,358	100,239	0,103	0,103
32	1,132	1,120	1,120	1,082	104,621	103,512	103,512	103,882	0,640	0,616

4.3.4. Teşhis ve Tayin Sınırları (LOD ve LOQ) Bulguları

Yöntem 3.2.3.5'te belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmadan elde edilen teşhis ve tayin sınırları sırasıyla 0,536 ve 1,623 µg/mL olarak bulunmuştur.

4.3.5. Dayanıklılık Bulguları

Yöntem 3.2.3.6'da belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmadan elde edilen dayanıklılık parametresine ait bulgular Tablo 4-4'te verilmiştir.

Tablo 4-4: Ketiapin fumaratın dayanıklılık bulguları

Süre	Absorbans	% Fark
0. saat	0,558	0,0
1. saat	0,558	0,0
2. saat	0,559	0,2
3. saat	0,558	0,0
12. saat	0,558	0,0
24. saat	0,563	0,9
48. saat	0,568	1,6

Başlangıç değerine göre % fark değerleri % 2'nin altında olduğundan 48 saat stabil olduğu belirlenmiştir.

4.4. Ketiapin Fumaratın Çözünürlük Çalışmaları Bulguları

Yöntem 3.2.4'te belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmadan elde edilen ketiapin fumaratın farklı çözücülerdeki çözünürlük bulguları Tablo 4-5'te verilmiştir.

Tablo 4-5: Ketiapin fumaratın farklı çözücülerdeki çözünürlükleri

Çözücü	Konsantrasyon (mg/mL)
pH: 1,2	32,360 ± 0,231
pH: 4,5	4,917 ± 0,116
pH: 6,8	3,714 ± 0,006
Distile Su	5,268 ± 0,079

4.5. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Hazırlanması ve Fizikokimyasal Analiz Bulguları

4.5.1. Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Tablo 3-2'de belirtilen oranlarda hazırlanan jellerin, homojenlik ve petri kutusuna dökülebilme gibi fiziksel parametreleri görsel olarak incelenmiş ve PVA için % 5-9, HPMC E15 için % 3-6, pullulan için % 5-6 oranlarının uygulanabilir olduğuna karar verilmiştir.

Tablo 3-2'de belirtilen oranlarda hazırlanan jellerin homojen olarak oluşabilmesi için uygun bekleme sürelerinin tüm formülasyonlar için oda sıcaklığında 12 saat olduğuna karar verilmiştir.

β -SD:KF oranını belirleme çalışması sonucunda berrak çözelti sadece 3:1 oranında elde edildiği için, β -SD:KF oranının 3:1 olmasına karar verilmiştir.

Tablo 3-3'te belirtilen miktarlarda hazırlanan ve petri kutusuna dökülen formülasyonların kuruma sürelerinin etüvde $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 'de optimum 10 - 13 saat olduğu tespit edilmiştir. Petri kutusundan kaldırılabilme özelliklerine göre Tablo 4-6'da belirtilen formülasyonlar seçilmiştir.

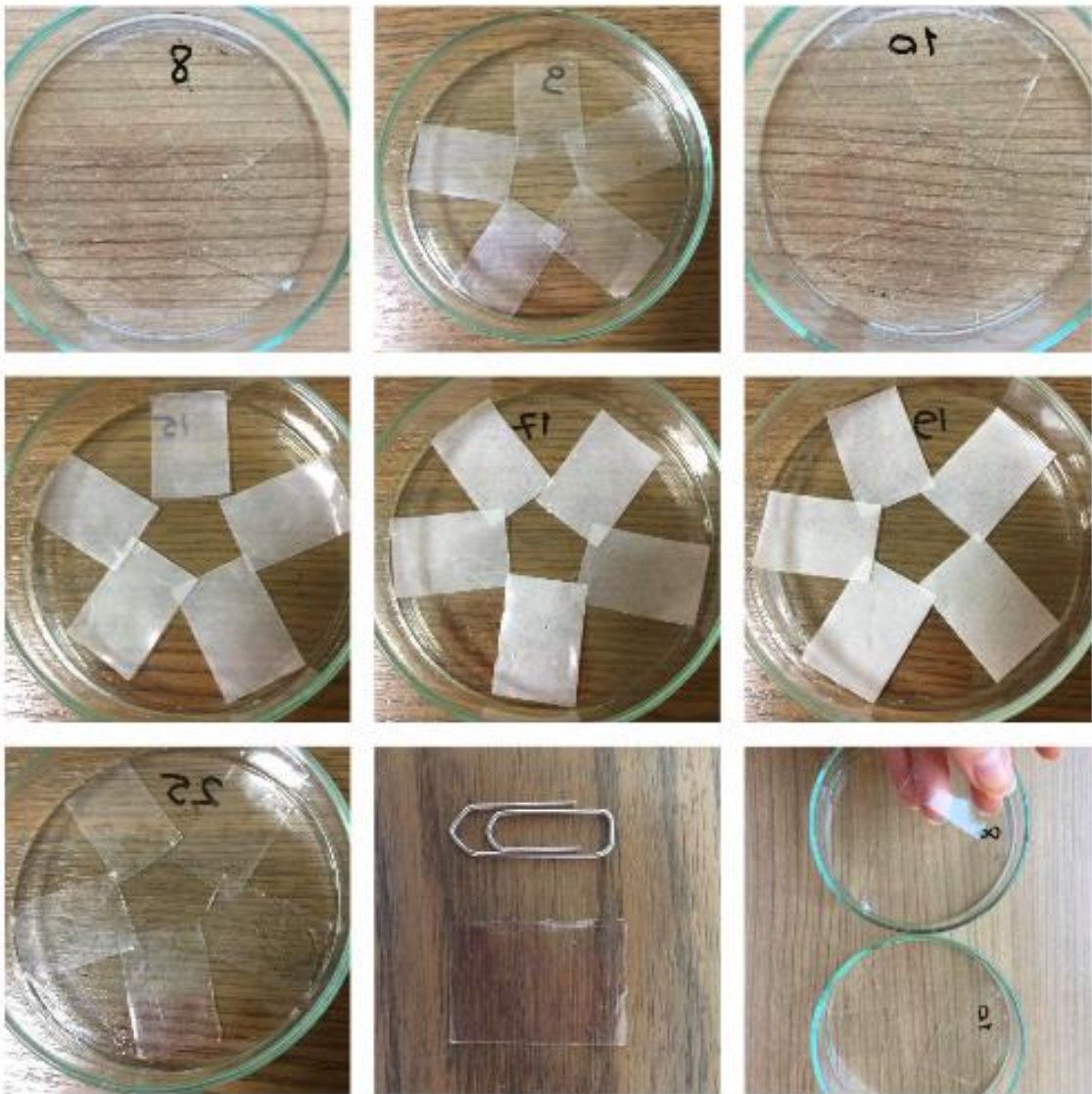
Tablo 4-6: β -SD içeren laboratuvar ölçekli film formülasyonlarının seçilmesi

Formülasyon	Petri kutusundan kaldırılabilme
S-1	-
S-2	-
S-3	-
S-4	-
S-5	-
S-6	-
S-7	-
S-8	+
S-9	+
S-10	+
S-11	-
S-12	-
S-13	-
S-14	-
S-15	+
S-16	-
S-17	+
S-18	-
S-19	+
S-20	-
S-21	-
S-22	-
S-23	-
S-24	-
S-25	+
S-26	-

“- petri kutusundan kaldırılamadı”, “+ petri kutusundan kaldırıldı”

Petri kutusundan kaldırılabilme ve iyi film oluşturabilme özelliklerine göre seçilen S-8, S-9, S-10, S-15, S-17, S-19 ve S-25 formülasyonlarına (Şekil 4-21) ait;

- Jel viskozitesi bulguları Tablo 4-7’de ve jel reogramları Şekil 4-22 – Şekil 4-25’te,
- Ağırlık tekdüzeliği bulguları ve
- Dağılıma testi bulguları Tablo 4-8’de verilmiştir.



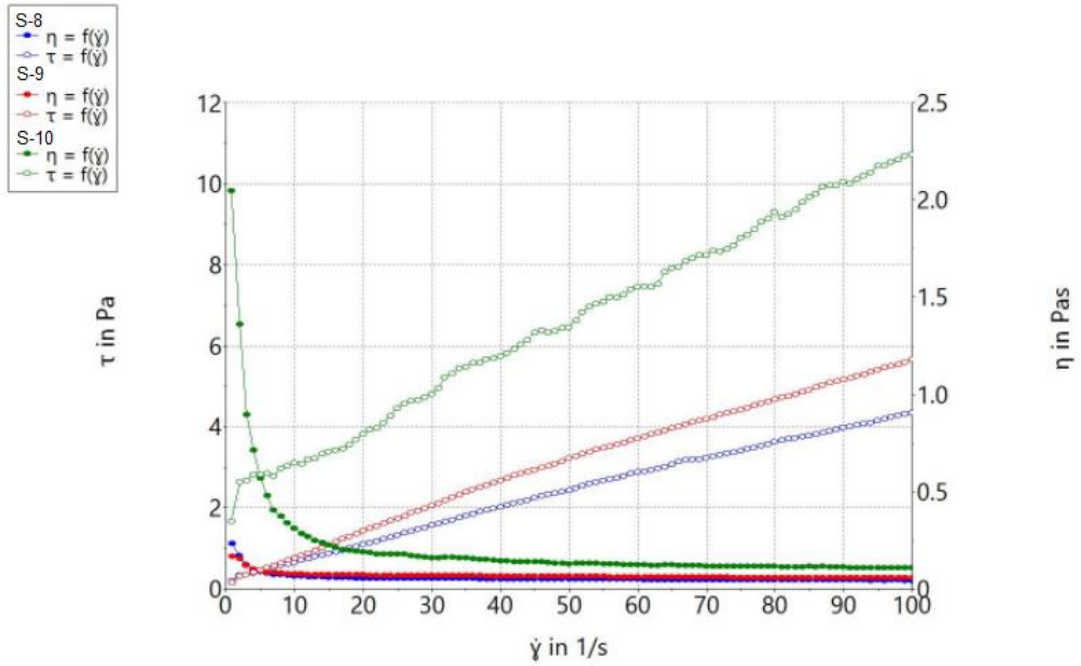
Şekil 4-21: β -SD içeren laboratuvar ölçekli filmlerin görünümü

Tablo 4-7: β -SD içeren laboratuvar ölçekli jellerin viskoziteleri

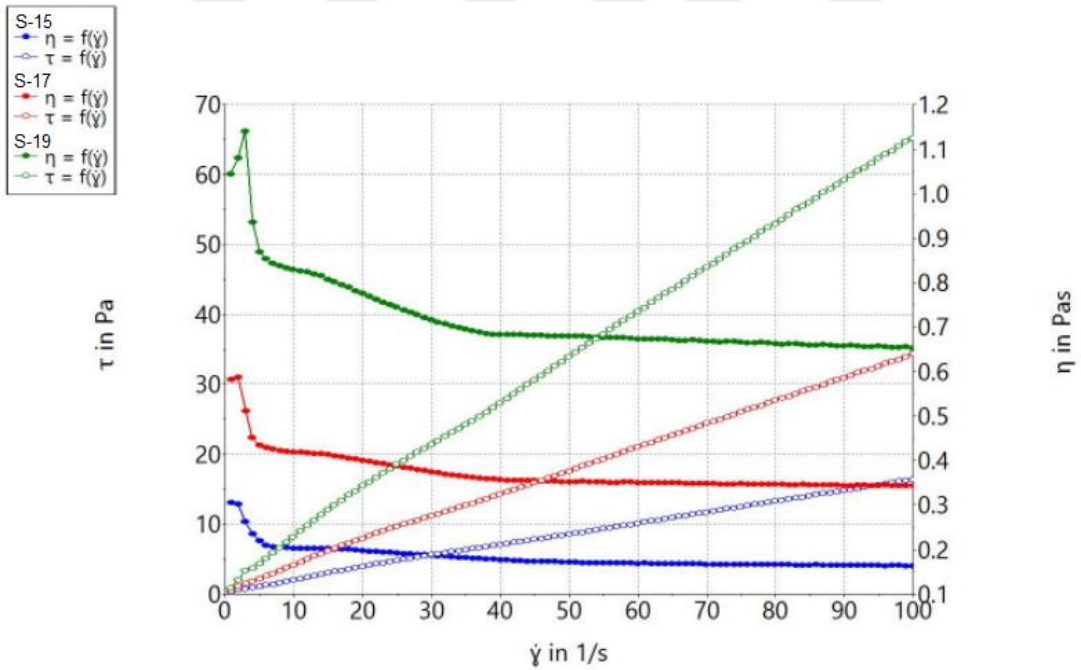
Formülasyon	Viskozite (Pa.s)	r
S-8	0,046 $\pm$ 0,001	0,975 $\pm$ 0,026
S-9	0,061 $\pm$ 0,004	0,971 $\pm$ 0,028
S-10	0,103 $\pm$ 0,031	0,908 $\pm$ 0,080
S-15	0,157 $\pm$ 0,012	0,997 $\pm$ 0,000
S-17	0,340 $\pm$ 0,034	0,999 $\pm$ 0,000
S-19	0,637 $\pm$ 0,076	0,998 $\pm$ 0,000
S-25	0,055 $\pm$ 0,007	0,994 $\pm$ 0,003

Tablo 4-8: β -SD içeren laboratuvar ölçekli filmlerin ağırlık tekdüzeliği ve dağılma süreleri

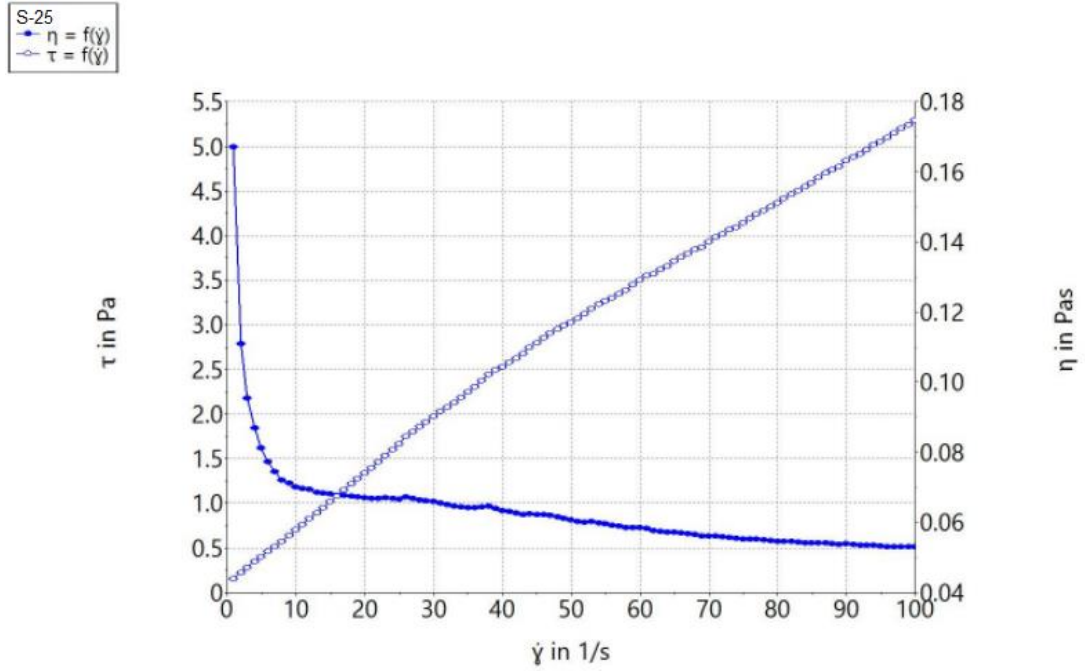
Formülasyon	Ağırlık tekdüzeliği (g)	Dağılma süresi (sn)
S-8	0,1818 $\pm$ 0,002	105,8 $\pm$ 1,30
S-9	0,1929 $\pm$ 0,008	111,0 $\pm$ 1,00
S-10	0,2293 $\pm$ 0,012	113,2 $\pm$ 0,84
S-15	0,1741 $\pm$ 0,009	136,2 $\pm$ 1,30
S-17	0,1813 $\pm$ 0,009	141,4 $\pm$ 1,34
S-19	0,1955 $\pm$ 0,013	156,4 $\pm$ 1,14
S-25	0,1934 $\pm$ 0,010	52,4 $\pm$ 1,67



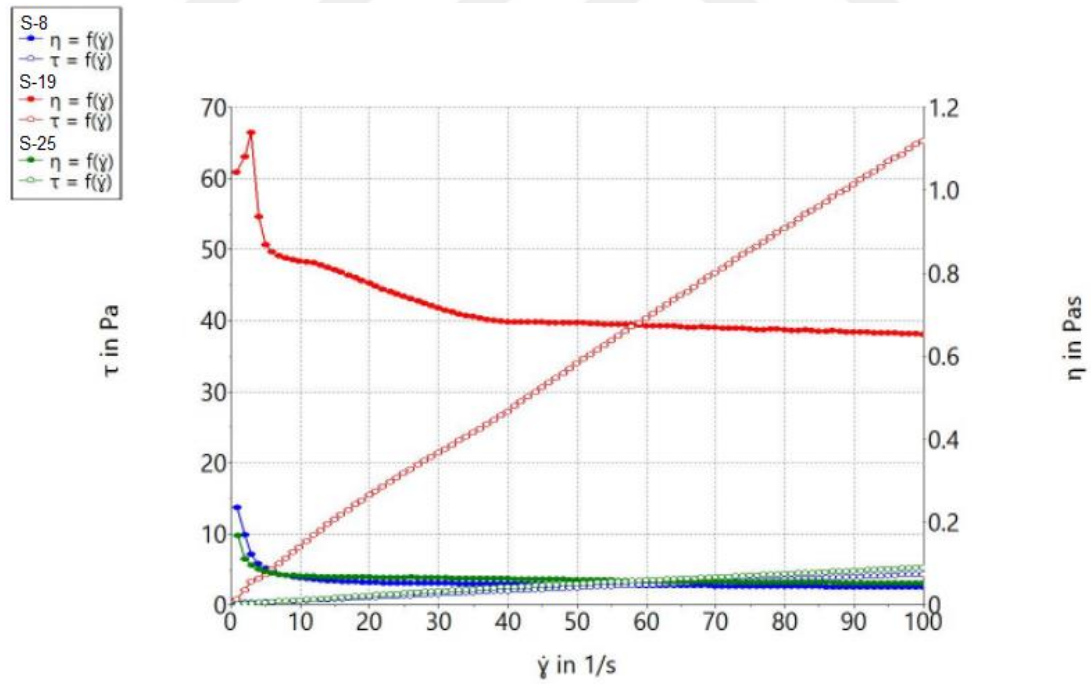
Şekil 4-22: PVA ile hazırlanan S-8, S-9 ve S-10 jellerinin reogramları



Şekil 4-23: HPMC E15 ile hazırlanan S-15, S-17 ve S-19 jellerinin reogramları



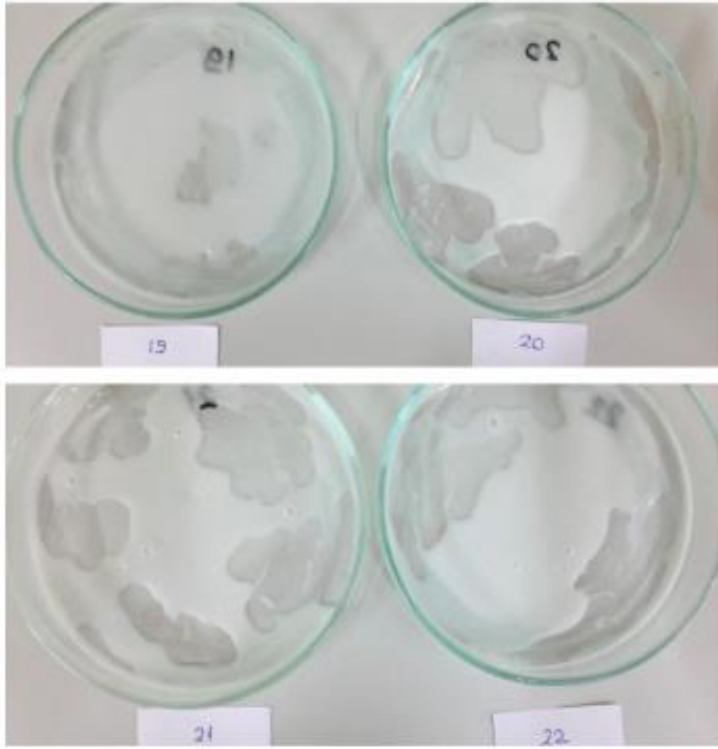
Şekil 4-24: Pullulan ile hazırlanan S-25 jelinin reogramı



Şekil 4-25: Farklı polimerler ile hazırlanan S-8, S-19 ve S-25 jellerinin reogramlarının karşılaştırılması

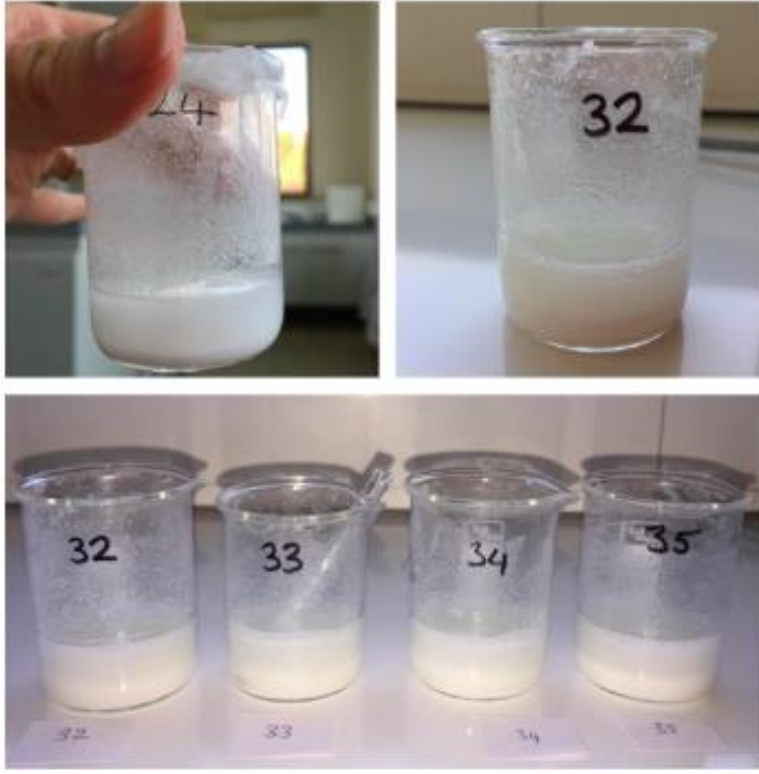
Pilot üretimde kullanılacak olan Optimags cihazının, çalışma özelliğine göre dökme ve kurutmada problem yaşanmaması için; polimerlerden hazırlanan jellerin viskozitelerinin düşük olmaması gerekmektedir. Tablo 3-3'te verilen oranlarda hazırlanan filmlerin jel viskoziteleri 0,046 – 0,637 arasında olup çok düşük bulunduğu için S-8, S-9, S-10, S-15, S-17, S-19 ve S-25 filmlerinin ağırlık tekdüzeliği ve dağılma testi sonuçları uygun bulunsa da pilot ölçekli üretim için uygun görülmemişlerdir.

Bu amaçla Tablo 3-5'teki formülasyonlar hazırlanarak incelenmiştir. F-1 - F-9 formülasyonlarında HPMC E15 ve PVP K90 polimerleri birlikte kullanılmış, formülasyona çok az miktarda HPMC E15 eklenilirse bile hava kabarcığı olduğu, 12 saat dinlendirme, vakum uygulaması ile kabarcıkların geçmediği ve karıştırdıkça arttığı gözlenmiştir. Bu sebeple bu polimerlerin birlikte kullanımından vazgeçilmiştir. Plastizer olarak PG ile birlikte PEG 400 kullanımının, hava kabarcıklarının bir miktar azalmasına yardımcı olduğu gözlemlenmiştir. Bu sebeple formülasyonlarda PG ile birlikte PEG 400'ün de plastizer olarak kullanılmasına karar verilmiştir. F-10 - F-18 formülasyonlarında polimer olarak HPMC E15 kullanılmıştır ancak 12 saat dinlendirme sonrasında kabarcıkların formülasyondan uzaklaştırılamadığı gözlemlenmiştir. F-19 - F-22 formülasyonlarında polimer olarak PVP K90 kullanılmış, petri kutusuna ilk döküldüğünde homojen iken kuruma sonrası heterojen filmler olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4-26).



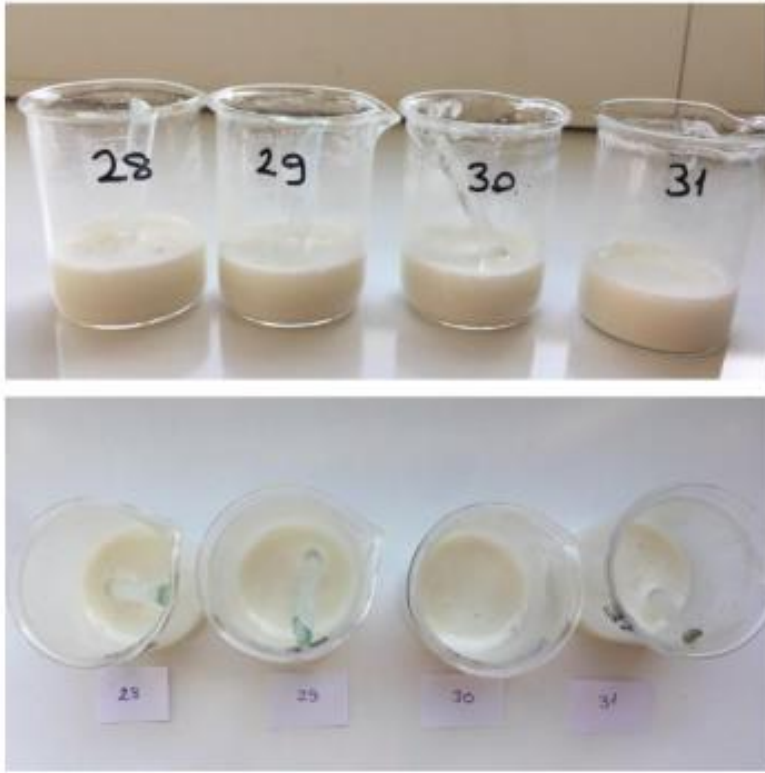
Şekil 4-26: PVP K90 ile hazırlanan filmlerin kuruduktan sonraki görünümü

F-23 – F-26 formülasyonları PVA kullanılarak hazırlanmış, bekleme sonrası etkin maddenin çöktüğü gözlemlendiğinden PVA miktarı artırılarak F-32 - F-35 formülasyonları hazırlanmış ancak yine etkin maddenin çöktüğü tespit edilmiştir (Şekil 4-27).

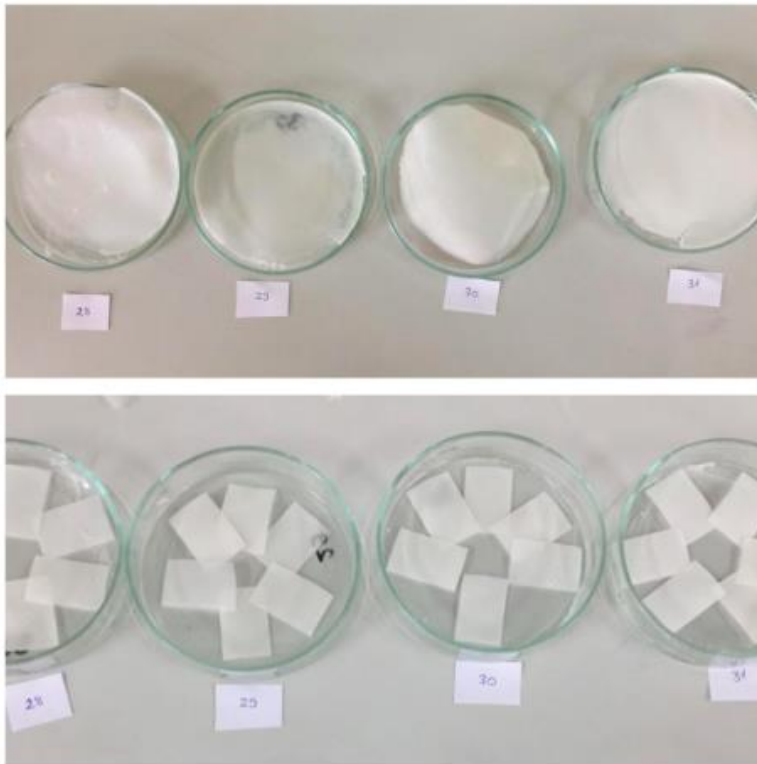


Şekil 4-27: PVA ile hazırlanan formülasyonlarda meydana gelen çökme

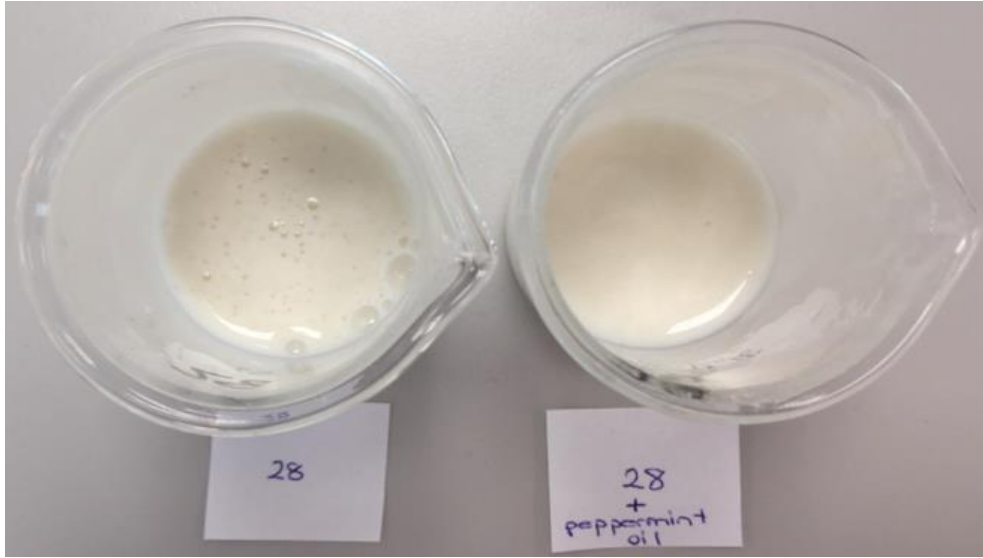
HPMC E5 ile hazırlanan F-28, F-29, F-30 ve F-31 formülasyonlarında yukarıda bahsedilen sorunlarla karşılaşılmamış/az karşılaşmıştır (Şekil 4-28). Bekleme sonrası karıştırıldığında hava kabarcığı çok az miktarda oluşmuştur (Şekil 4-29). Fnm-28, Fnm-29, Fnm-30 ve Fnm-31 kodlu filmler; F-28, F-29, F-30 ve F-31 kodlu formülasyonlara son adımda nane yağı ve mavi renklendirici eklenmesi ile hazırlanmıştır. Nane yağı eklendiğinde var olan az miktardaki hava kabarcığının kaybolduğu karıştırma ile yeni kabarcık oluşsa da kendiliğinden kaybolduğu gözlemlenmiştir (Şekil 4-30). Mavi renklendirici de eklenerek final formülasyonlara ulaşılmıştır (Şekil 4-31).



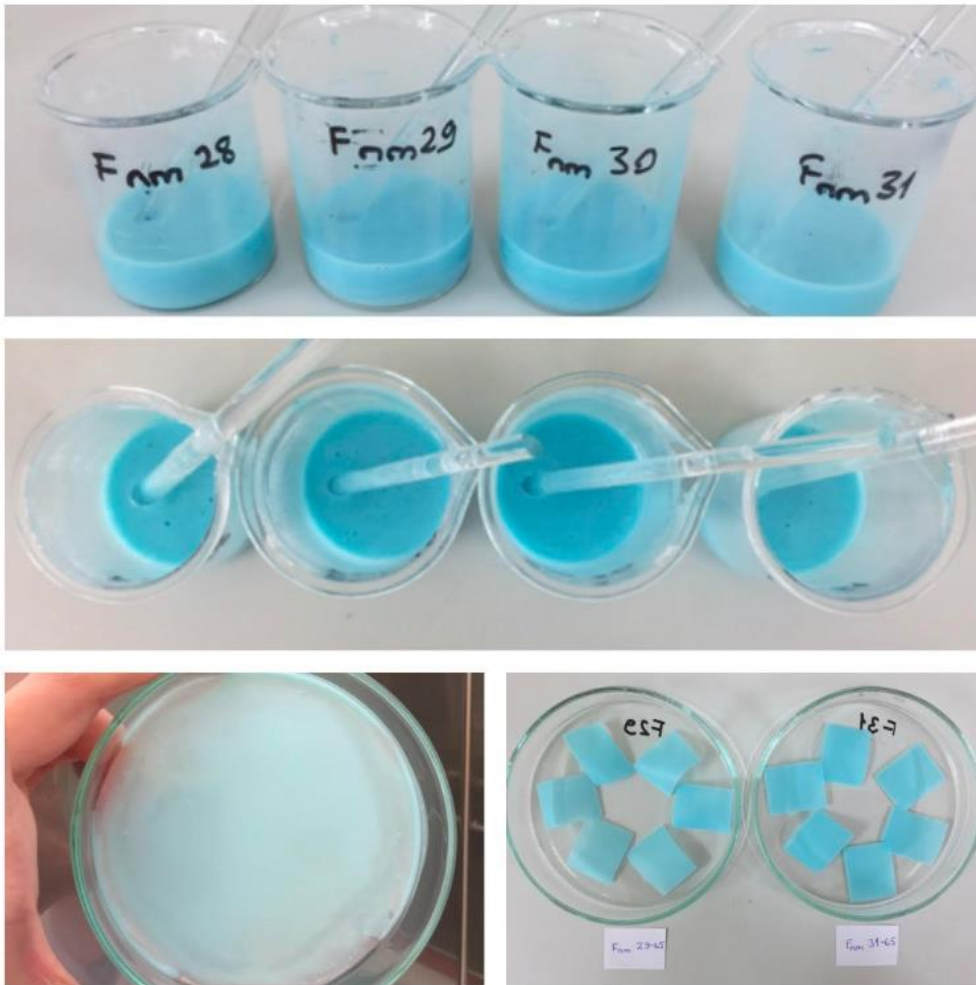
Şekil 4-28: HPMC E5 ile hazırlanan formülasyonlar



Şekil 4-29: HPMC E5 ile hazırlanan filmlerin görünümü



Şekil 4-30: F-28 formülasyonuna nane yağı eklendikten sonra görünümü



Şekil 4-31: HPMC E5 ile hazırlanan jellerin ve filmlerin görünümü

Petri kutusundan kaldırılabilme ve iyi film oluşturabilme özelliklerine göre seçilen Fnm-28, Fnm-29, Fnm-30, Fnm-31 formülasyonlarına (Şekil 4-31) ait;

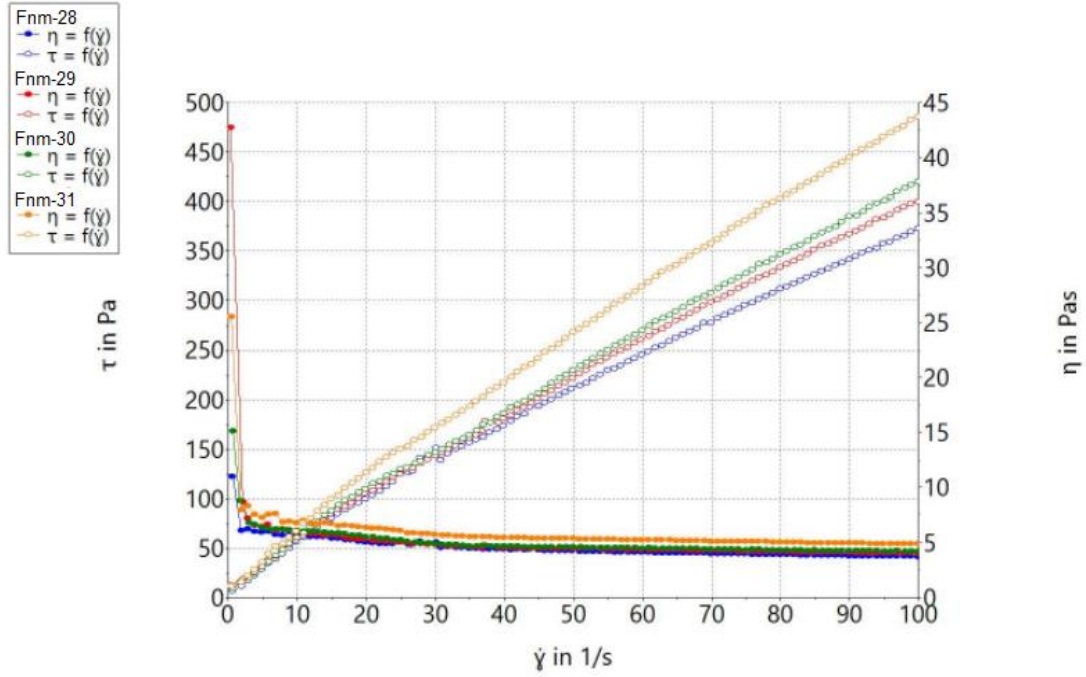
- Jel viskozitesi bulguları Tablo 4-9’da ve jel reogramları Şekil 4-32’de,
- Ağırlık tekdüzeliği bulguları,
- Kalınlık bulguları ve
- Dağılma testi bulguları Tablo 4-10’da verilmiştir.

Tablo 4-9: Labaratuvar ölçekli jellerin viskoziteleri

Formülasyon	Viskozite (Pa.s)	r
Fnm-28	3,960 ± 0,529	0,990 ± 0,003
Fnm-29	4,026 ± 0,446	0,991 ± 0,002
Fnm-30	4,088 ± 0,479	0,990 ± 0,003
Fnm-31	4,569 ± 0,666	0,991 ± 0,004

Tablo 4-10: Labaratuvar ölçekli filmlerin ağırlık tekdüzeliği, kalınlık ve dağılma süreleri

Formülasyon	Ağırlık tekdüzeliği (g)	Kalınlık (mm)	Dağılma süresi (sn)
Fnm-28-55	0,116 ± 0,016	0,173 ± 0,011	143,0 ± 7,21
Fnm-28-65	0,119 ± 0,011	0,171 ± 0,008	139,3 ± 4,51
Fnm-29-55	0,114 ± 0,010	0,172 ± 0,011	136,3 ± 7,09
Fnm-29-65	0,113 ± 0,009	0,171 ± 0,013	135,7 ± 3,51
Fnm-30-55	0,120 ± 0,018	0,165 ± 0,008	137,3 ± 5,86
Fnm-30-65	0,123 ± 0,013	0,163 ± 0,007	138,0 ± 8,54
Fnm-31-55	0,118 ± 0,007	0,159 ± 0,010	130,3 ± 8,39
Fnm-31-65	0,114 ± 0,010	0,159 ± 0,006	128,0 ± 8,00



Şekil 4-32: Laboratuvar ölçekli hazırlanan Fnm-28, Fnm-29, Fnm-30 ve Fnm-31 jellerinin reogramlarının karşılaştırılması

Ölçek büyütme için pilot ölçekli film üretiminde kullanmak üzere; Tablo 4-9 ve Tablo 4-10’da verilen bulgular, elde edilen filmlerin fiziksel özellikleri (kaldırılabilirlik kolaylığı, kaldırılırken desen/çizgi oluşup oluşmaması, gevreklik) ve QbD parametrelerine uygun olarak, 2 farklı PG oranı içeren Fnm-29 (% 9,3 PG) ve Fnm-31 (% 13,3 PG) formülasyonları seçilmiştir (Tablo 4-11).

Tablo 4-11: Pilot ölçek için seçilen formülasyonların birim formülleri

Formülasyon/ Madde (mg)	HPMC E5	PG	PEG 400	KF	Ksilitol	Nane Yağı	Mavi Renklendirici	Toplam miktar
Fnm-29	56	10	6	28,78	6	1,2	km	107,98
Fnm-31	56	15	6	28,78	6	1,2	km	112,98

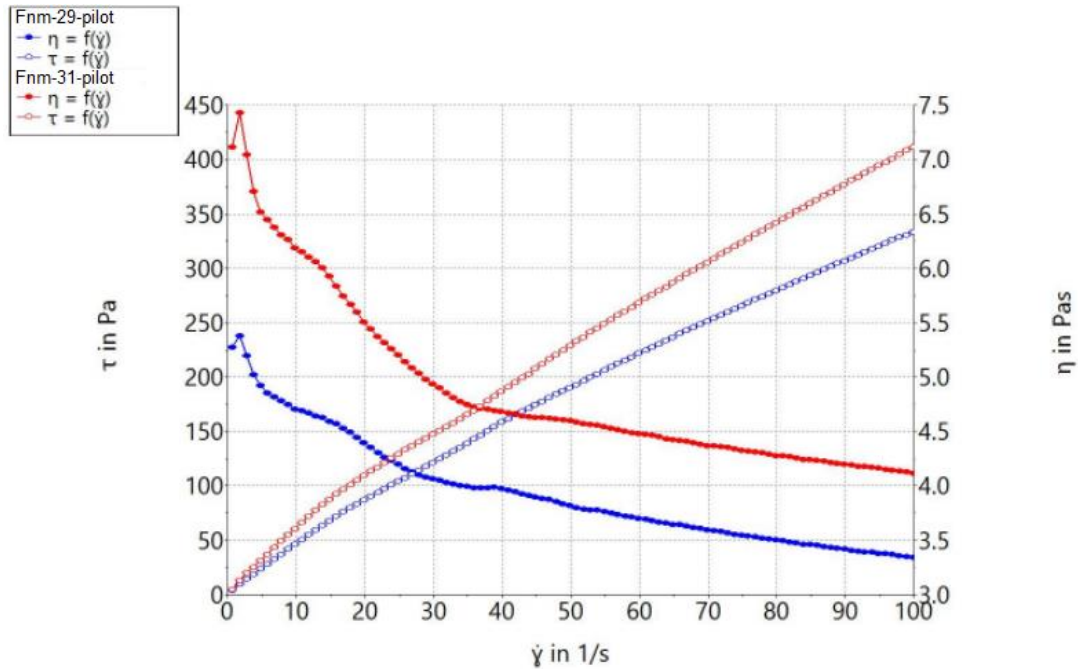
4.5.2. Ölçek Büyütme (Scale-Up) ile Pilot Ölçekli Film Üretimine Ait Bulgular

Yöntem 3.2.5.2’de belirtilen şekilde pilot ölçekli Fnm-29 ve Fnm-31 formülasyonları hazırlanmıştır. Hazırlanan jellerde üretim öncesi;

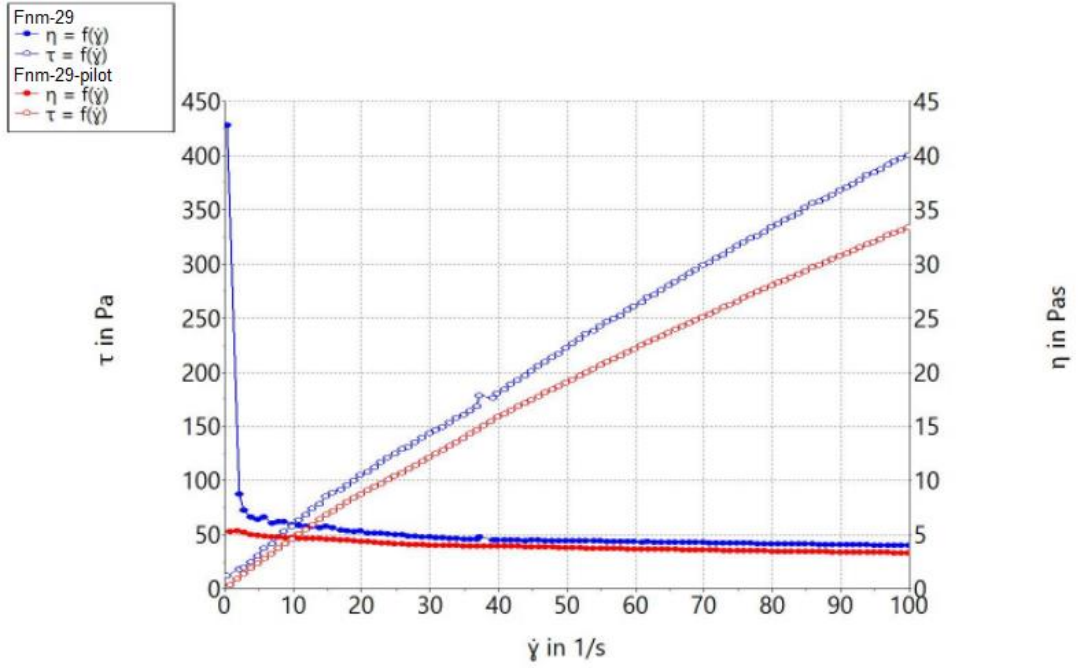
- Çökme olmadığı gözlemlenmiştir. Dip bölgesi karıştırılarak hiç bir kalıntının olmadığı tespit edilmiştir.
- Sürekli karıştırma sırasında oluşan hava kabarcıklarının oluşur oluşmaz kendiliğinden kaybolduğu gözlemlenmiştir.
- Yapılan viskozite ölçümü bulguları Tablo 4-12’de ve jellerin reogramları Şekil 4-33- Şekil 4-35’te verilmiştir.

Tablo 4-12: Pilot ölçekli hazırlanan Fnm-29 ve Fnm-31 jellerinin viskoziteleri

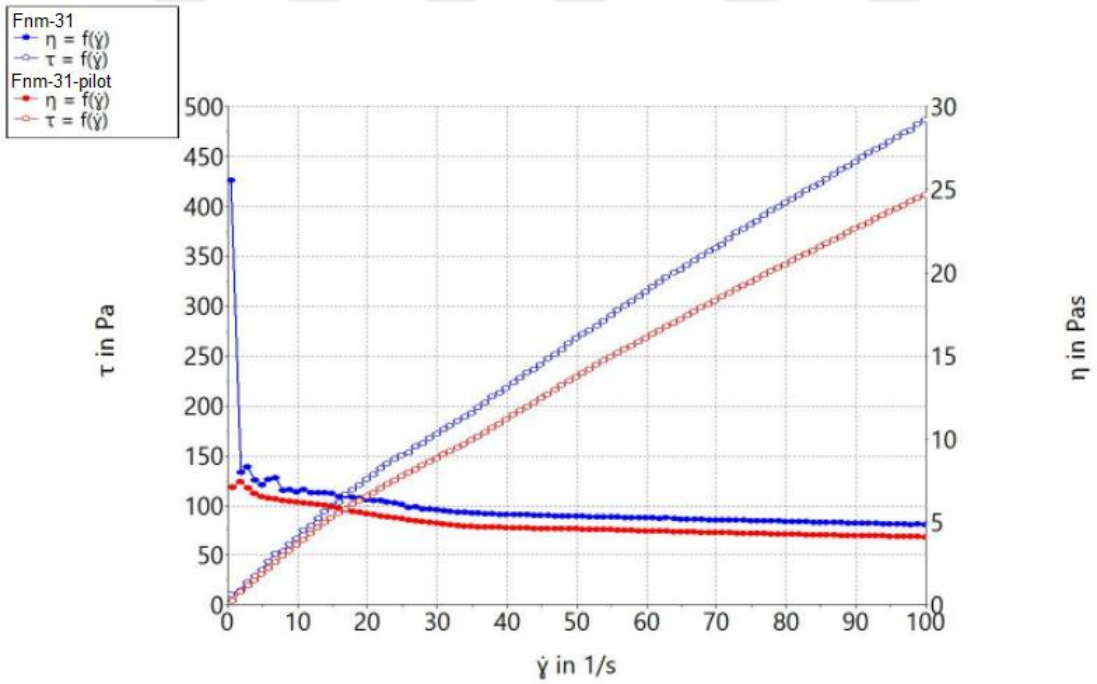
Formülasyon	Viskozite (Pa.s)	r
Fnm-29	3,733 ± 0,252	0,991 ± 0,004
Fnm-31	4,405 ± 0,428	0,989 ± 0,005



Şekil 4-33: Pilot ölçekli hazırlanan Fnm-29 ve Fnm-31 jellerinin reogramlarının karşılaştırılması

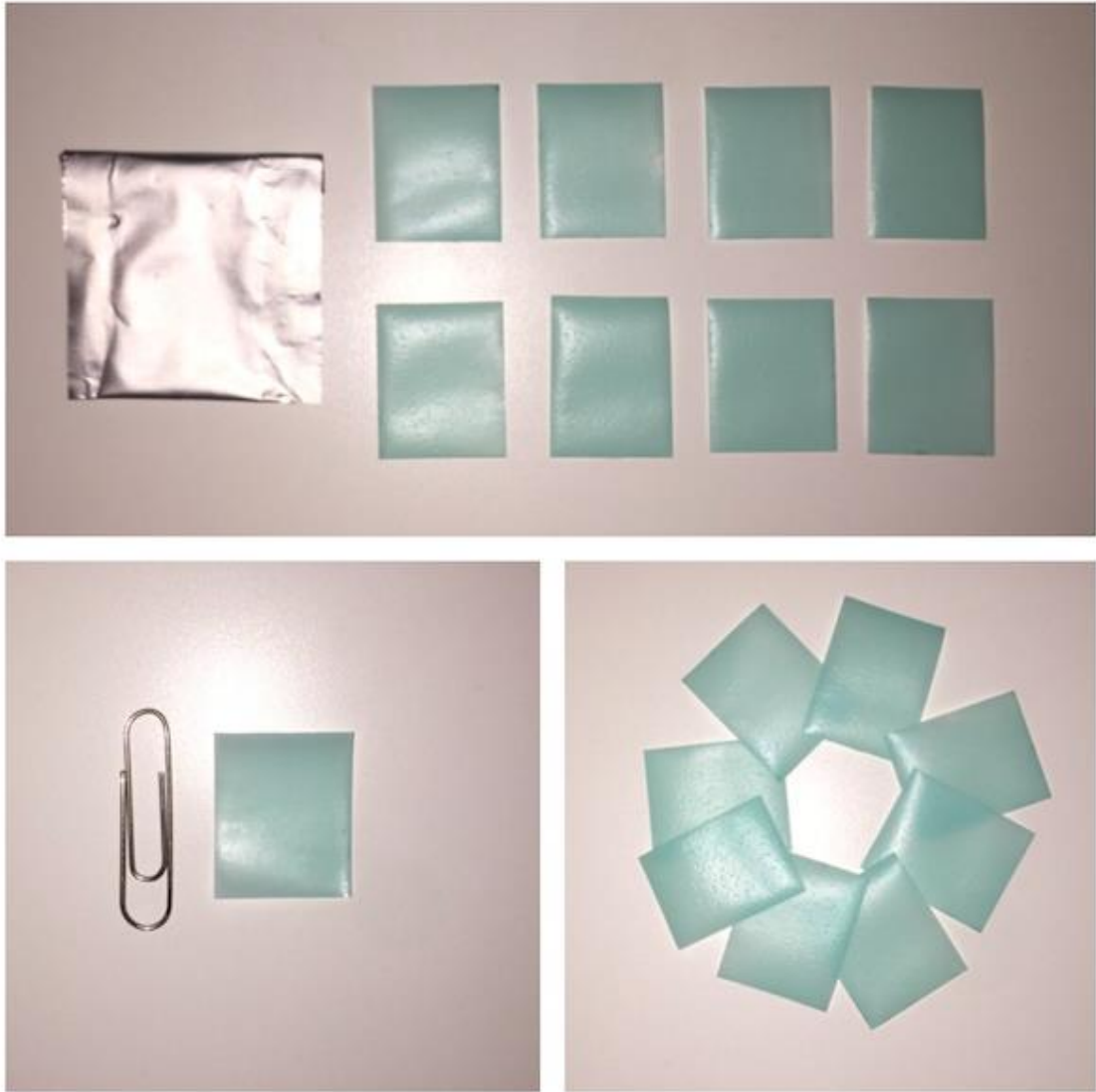


Şekil 4-34: Laboratuvar ve pilot ölçekli hazırlanan Fnm-29 jellerinin reogramlarının karşılaştırılması



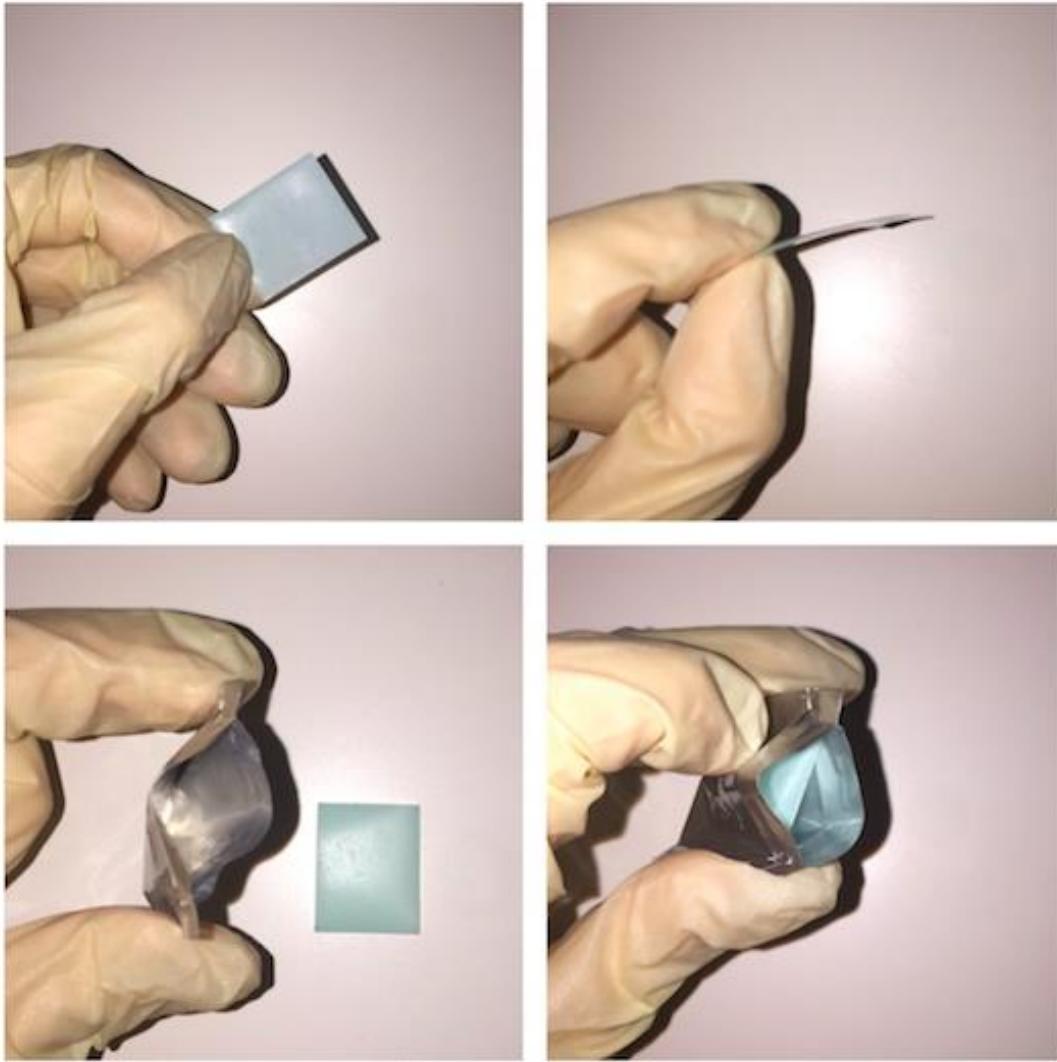
Şekil 4-35: Laboratuvar ve pilot ölçekli hazırlanan Fnm-31 jellerinin reogramlarının karşılaştırılması

Fnm-29 ve Fnm-31 filmleri üretildikten sonra rulolardan $2 \times 2,5 \text{ cm}^2$ boyutunda kesildiğinde, bir formülün birim ağırlığına, cihazda verilen 3. kademe kalınlıktan (300 μm yaş kalınlık) alınan kesitler ile ulaşıldığı tespit edilmiştir (Şekil 4-36).



Şekil 4-36: Pilot ölçekli ADF'lerin görünümü

Filmler ısı ile mühürlenene alüminyum ambalajda muhafaza edilmiştir (Şekil 4-37).



Şekil 4-37: Pilot ölçekli ADF'nin görünümü ve alüminyum ambalajı

4.6. Pilot Ölçekli Üretilen Ağızda Dağılan Filmler Üzerinde Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları Bulguları

4.6.1. Ağırlık Tekdüzeliliği Bulguları

Yöntem 3.2.6.1'de belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları Tablo 4-13'te verilmiştir.

Tablo 4-13: Pilot ölçekli ADF'lerin ağırlık tekdüzeliği bulguları

Formülasyon	Ağırlık tekdüzeliği (mg)
Fnm-29-55	110,37 ± 2,06
Fnm-29-65	109,87 ± 2,39
Fnm-31-55	103,17 ± 1,54
Fnm-31-65	102,79 ± 1,31

Bu sonuçlara göre en yüksek ağırlığa sahip olan film Fnm-29-55 nolu formülasyon olup 110,37 ± 2,06 mg ağırlığındadır. En düşük ağırlığa sahip film ise Fnm-31-65 nolu formülasyon olup 102,79 ± 1,31 mg ağırlığındadır.

4.6.2. Kalınlık Bulguları

Yöntem 3.2.6.2'de belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları Tablo 4-14'te verilmiştir.

Tablo 4-14: Pilot ölçekli ADF'lerin kalınlık bulguları

Formülasyon	Kalınlık (mm)
Fnm-29-55	0,173 ± 0,003
Fnm-29-65	0,169 ± 0,004
Fnm-31-55	0,162 ± 0,002
Fnm-31-65	0,158 ± 0,002

Bu sonuçlara göre en kalın film Fnm-29-55 nolu formülasyon olup 0,173 ± 0,003 mm kalınlığındadır. En ince film ise Fnm-31-65 nolu formülasyon olup 0,158 ± 0,002 mm kalınlığındadır.

4.6.3. pH Bulguları

Yöntem 3.2.6.3'te belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları Tablo 4-15'te verilmiştir.

Tablo 4-15: Pilot ölçekli ADF'lerin pH bulguları

Formülasyon	pH değeri
Fnm-29-55	$6,887 \pm 0,008$
Fnm-29-65	$6,888 \pm 0,008$
Fnm-31-55	$6,873 \pm 0,010$
Fnm-31-65	$6,892 \pm 0,004$

Bu sonuçlara göre filmlerin pH değerlerinin $6,873 \pm 0,010$ ile $6,892 \pm 0,004$ arasında değiştiği tespit edilmiştir.

4.6.4. Nem İçeriği Bulguları

Yöntem 3.2.6.4'te belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları Tablo 4-16'da verilmiştir.

Tablo 4-16: Pilot ölçekli ADF'lerin nem içeriği bulguları

Formülasyon	% Nem
Fnm-29-55	$6,57 \pm 0,51$
Fnm-29-65	$6,10 \pm 0,35$
Fnm-31-55	$7,03 \pm 0,31$
Fnm-31-65	$6,87 \pm 0,35$

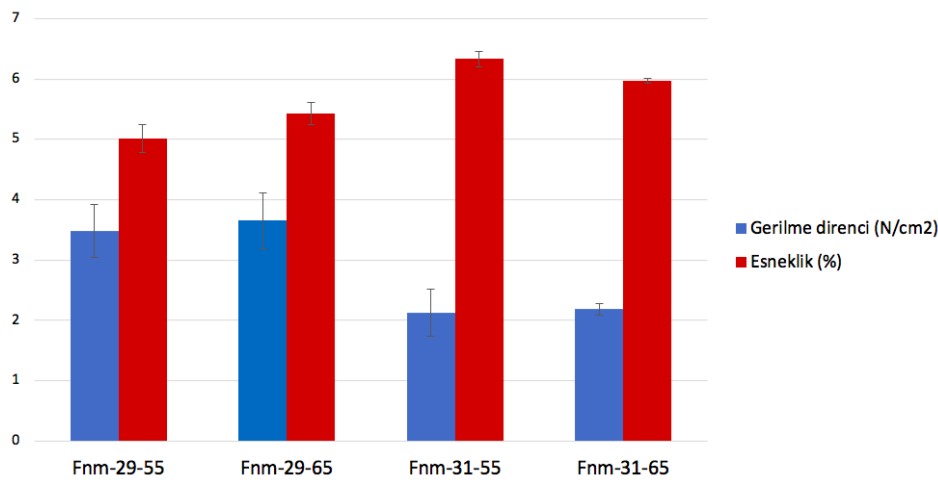
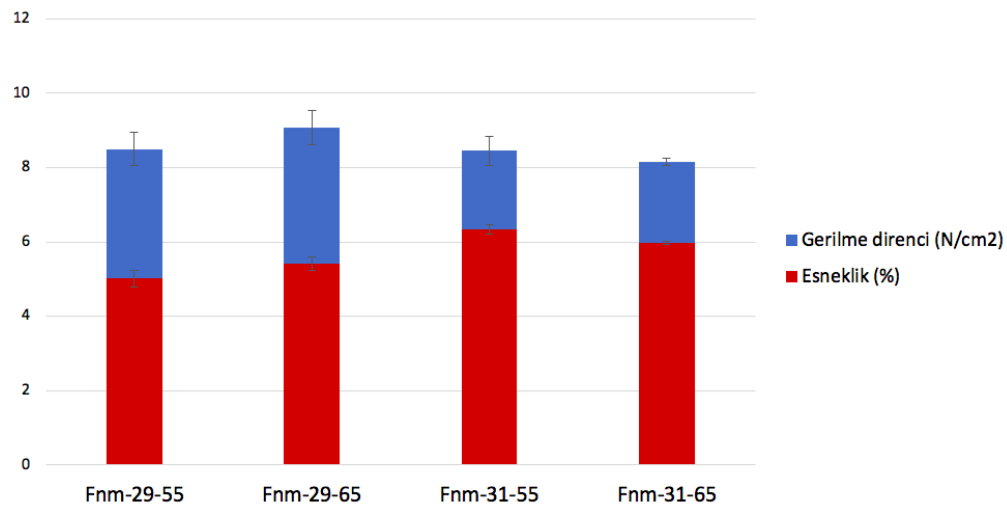
Bu sonuçlara göre filmlerin nem içeriklerinin % $6,10 \pm 0,35$ ile % $7,03 \pm 0,31$ arasında değiştiği tespit edilmiştir.

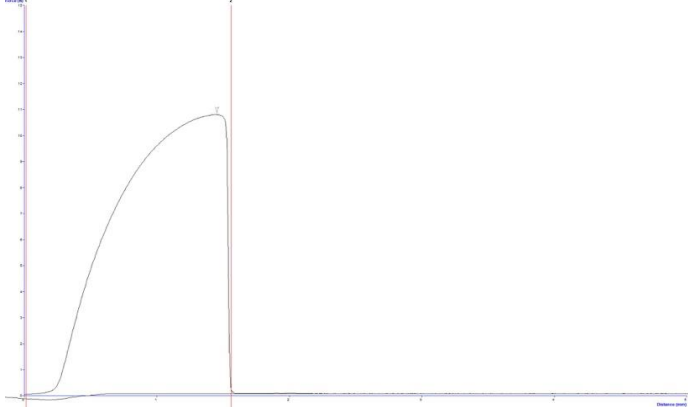
4.6.5. Gerilme Direnci ve Esneklik Bulguları

Yöntem 3.2.6.5'te belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları Tablo 4-17'de, sütun grafikleri Şekil 4-38 ve Şekil 4-39'da, kuvvet - mesafe grafikleri Şekil 4-40 - Şekil 4-43'te verilmiştir.

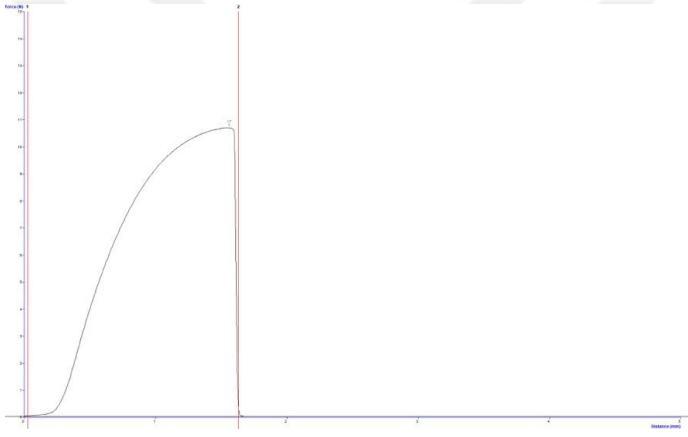
Tablo 4-17: Pilot ölçekli ADF'lerin gerilme direnci ve esneklik bulguları

Formülasyon	Gerilme direnci (N/cm ²)	Esneklik (%)
Fnm-29-55	3,488 ± 0,44	5,013 ± 0,24
Fnm-29-65	3,650 ± 0,47	5,427 ± 0,19
Fnm-31-55	2,120 ± 0,39	6,333 ± 0,13
Fnm-31-65	2,188 ± 0,10	5,973 ± 0,04

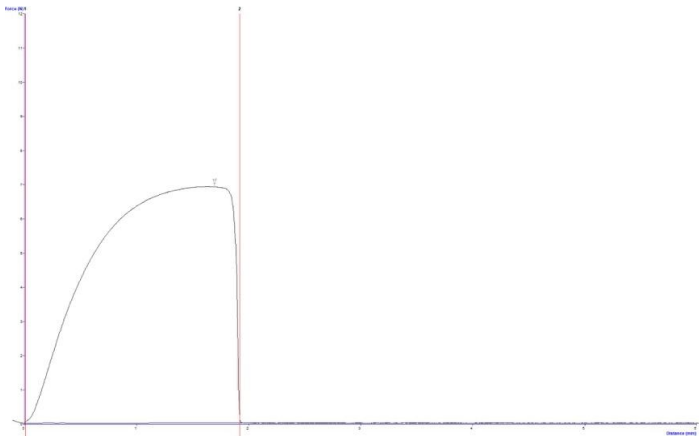
**Şekil 4-38: Pilot ölçekli ADF'lerin gerilme direnci ve esneklik bulgularının kümelenmiş sütun grafiği****Şekil 4-39: Pilot ölçekli ADF'lerin gerilme direnci ve esneklik bulgularının yığılmış sütun grafiği**



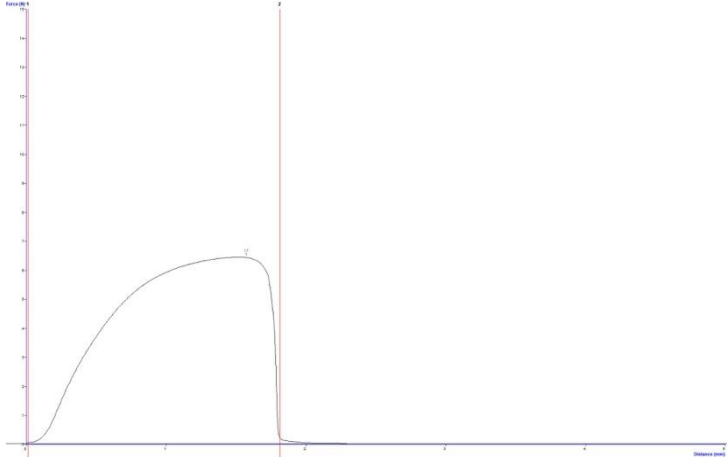
Şekil 4-40: Pilot ölçekli Fnm-29-55 filminin kuvvet-mesafe grafiği



Şekil 4-41: Pilot ölçekli Fnm-29-65 filminin kuvvet-mesafe grafiği



Şekil 4-42: Pilot ölçekli Fnm-31-55 filminin kuvvet-mesafe grafiği



Şekil 4-43: Pilot ölçekli Fnm-31-65 filminin kuvvet-mesafe grafiği

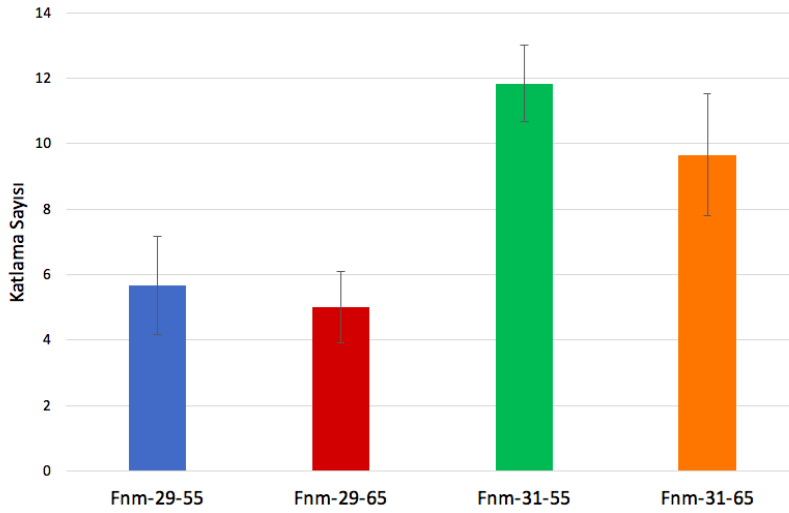
Bu sonuçlara göre gerilme direnci en yüksek olan film $3,650 \pm 0,47 \text{ N/cm}^2$ ile Fnm-29-65, en düşük olan film $2,120 \pm 0,39 \text{ N/cm}^2$ ile Fnm-31-55 olarak bulunmuştur. Esnekliği en yüksek olan filmin $\% 6,333 \pm 0,13$ ile Fnm-31-55, en düşük olan filmin $\% 5,013 \pm 0,24$ ile Fnm-29-55 olduğu tespit edilmiştir.

4.6.6. Katlama Direnci Bulguları

Yöntem 3.2.6.6'da belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları Tablo 4-18'de ve sütun grafiği Şekil 4-44'te verilmiştir.

Tablo 4-18: Pilot ölçekli ADF'lerin katlama direnci bulguları

Formülasyon	Katlama sayısı
Fnm-29-55	$5,67 \pm 1,51$
Fnm-29-65	$5,00 \pm 1,10$
Fnm-31-55	$11,83 \pm 1,17$
Fnm-31-65	$9,67 \pm 1,86$



Şekil 4-44: Pilot ölçekli ADF’lerin katlama direnci bulgularının sütun grafiği

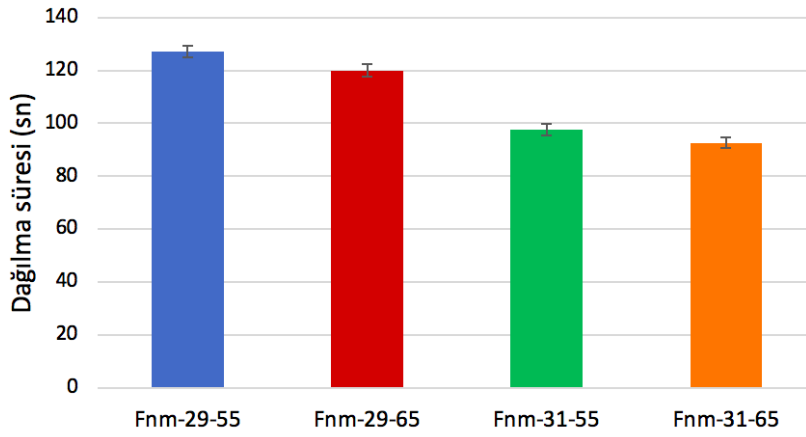
Bu sonuçlara göre katlama direnci en yüksek olan filmin $11,83 \pm 1,17$ ile Fnm-31-55, en düşük olan filmin $5,00 \pm 1,10$ ile Fnm-29-65 olduğu tespit edilmiştir.

4.6.7. Dağılma Testi Bulguları

Yöntem 3.2.6.7’de belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları Tablo 4-19’da ve sütun grafiği Şekil 4-45’te verilmiştir.

Tablo 4-19: Pilot ölçekli ADF’lerin dağılma testi bulguları

Formülasyon	Dağılma süresi (sn)
Fnm-29-55	$127,17 \pm 2,32$
Fnm-29-65	$120,00 \pm 2,28$
Fnm-31-55	$97,67 \pm 2,25$
Fnm-31-65	$92,67 \pm 1,86$



Şekil 4-45 : Pilot ölçekli ADF'lerin dağılma sürelerinin sütun grafiği

Bu sonuçlara göre en kısa sürede dağılan filmin $92,67 \pm 1,86$ sn ile Fnm-31-65, en uzun sürede dağılan filmin $127,17 \pm 2,32$ sn ile Fnm-29-55 olduğu tespit edilmiştir.

4.6.8. İçerik Tekdüzeliliği Bulguları

Yöntem 3.2.6.8'de belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları Tablo 4-20'de verilmiştir.

Tablo 4-20: Pilot ölçekli ADF'lerin içerik tekdüzeliği bulguları

Formülasyon	İçerik Tekdüzeliliği (%)	VK	KD
Fnm-29-55	$98,29 \pm 1,81$	1,84	4,56
Fnm-29-65	$98,66 \pm 1,32$	1,34	3,18
Fnm-31-55	$98,47 \pm 1,21$	1,23	2,94
Fnm-31-65	$97,65 \pm 1,51$	1,54	4,46

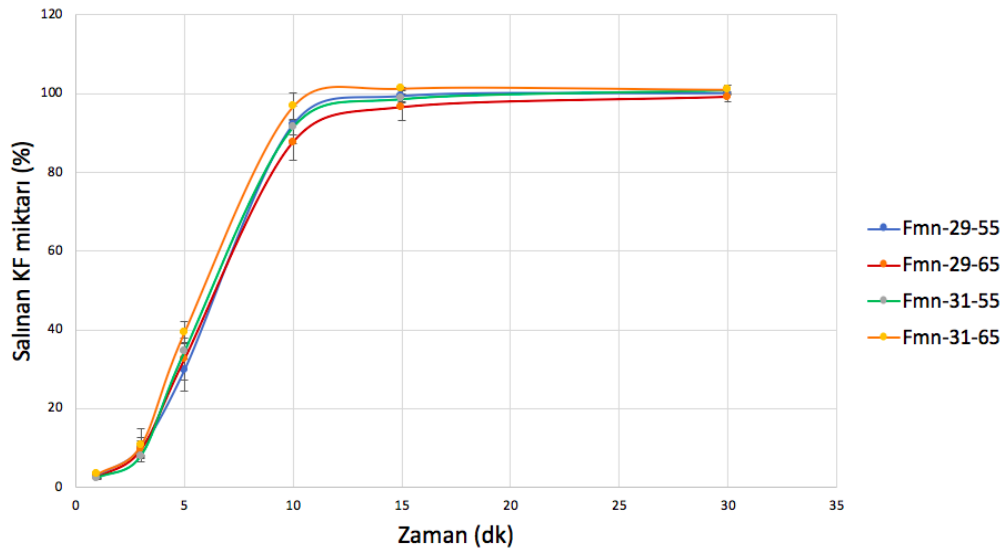
Bu sonuçlara göre filmlerin içerik tekdüzeliklerinin $\% 97,65 \pm 1,51$ ile $98,66 \pm 1,32$ arasında olduğu tespit edilmiştir.

4.6.9. Çözünme Hızı (Dissolüsyon) Testi Bulguları

Yöntem 3.2.6.9'da belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları Tablo 4-21'de ve çözünme hızı grafiği Şekil 4-46'da verilmiştir.

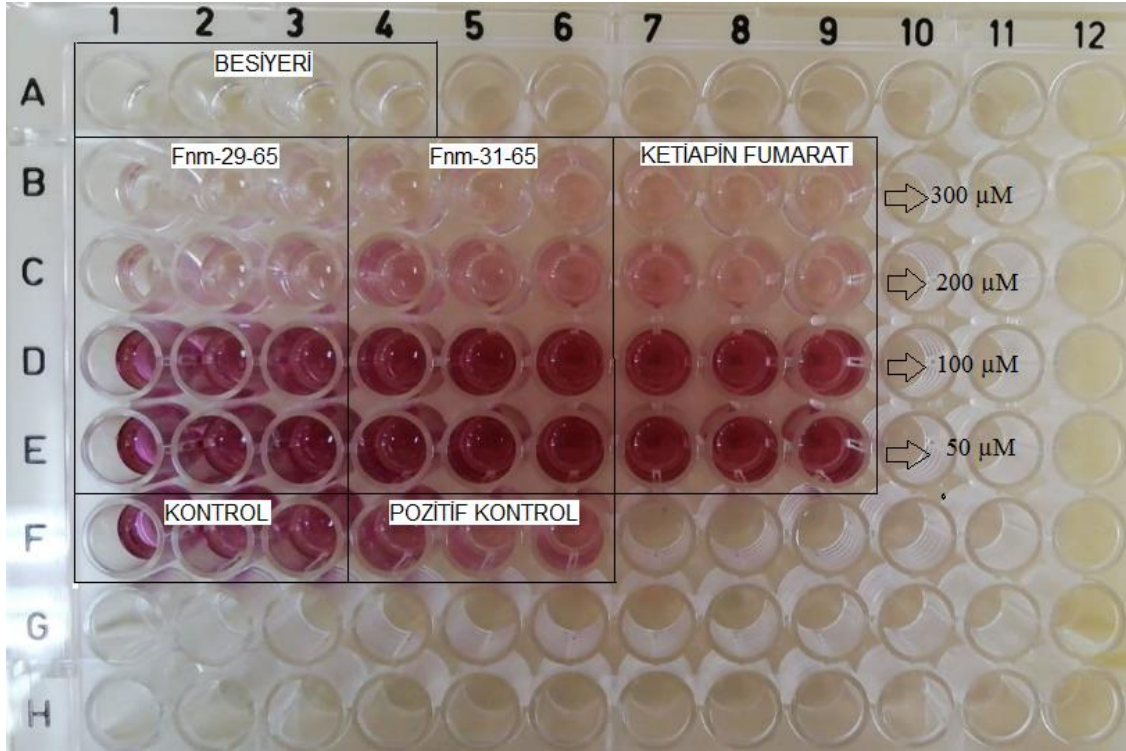
Tablo 4-21: Pilot ölçekli ADF'lerin çözünme hızı testi bulguları

Formülasyon	1. dk	3. dk	5. dk	10. dk	15. dk	30. dk
Fmn-29-55	2,95 ± 0,56	9,97 ± 2,63	29,76 ± 5,27	92,10 ± 4,86	99,30 ± 1,40	100,04 ± 0,44
Fmn-29-65	2,59 ± 0,32	9,71 ± 2,06	32,66 ± 5,33	87,69 ± 4,65	96,47 ± 3,39	99,09 ± 1,00
Fmn-31-55	2,41 ± 0,40	8,08 ± 0,18	34,51 ± 1,90	91,58 ± 1,91	98,72 ± 1,06	101,01 ± 1,15
Fmn-31-65	3,41 ± 0,23	10,75 ± 4,26	39,37 ± 2,66	96,73 ± 3,55	101,27 ± 0,27	101,00 ± 1,11

**Şekil 4-46: Pilot ölçekli ADF'lerin çözünme hızı grafiği**

4.6.10. Sitotoksisite Çalışmalarına Ait Bulgular

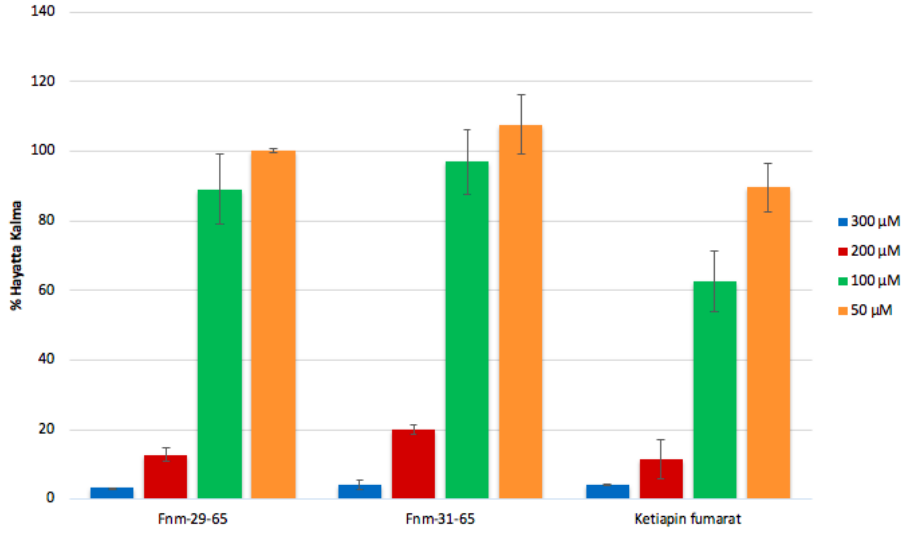
Yöntem 3.2.6.10'da belirtilen şekilde sitotoksisite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. 96 kuyucuklu steril plakanın MTT testi fotoğrafı Şekil 4-47'de, ketiapin fumarat ve formülasyonlara ait % hayatta kalma değerleri Tablo 4-22'de ve % hayatta kalma grafiği ise Şekil 4-48'de verilmiştir.



Şekil 4-47: MTT testi fotoğrafı

Tablo 4-22: Formülasyonlar ve ketiapin fumaratın % hayatta kalma değerleri

Formülasyon	Konsantrasyona Göre % Hayatta Kalma Değerleri			
	50 µM	100 µM	200 µM	300 µM
Fnm-29-65	100,2 ± 0,6	89,1 ± 10,0	12,8 ± 2,0	3,2 ± 0,1
Fnm-31-65	107,7 ± 8,5	96,9 ± 9,2	20,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3
Ketiapin fumarat	89,7 ± 7,1	62,6 ± 8,6	11,5 ± 5,5	4,1 ± 0,2



Şekil 4-48: Formülasyonlar ve ketiapin fumaratın % hayatta kalma grafiği

4.6.11. Stabilité Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntem 3.2.6.11’de belirtilen şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları Tablo 4-23 – Tablo 4-26’da gösterilmiştir. Filmlerde yapılan fiziksel incelemelerde renk ve genel görünüşlerinde bir bozulma gözlenmemiştir.

Tablo 4-23: Pilot ölçekli ADF’lerin stabilite çalışmalarına ait ağırlık bulguları

Sıcaklık	Zaman (hafta)	Formülasyonlar / Ağırlık (mg, n=3)			
		Fnm-29-55	Fnm-29-65	Fnm-31-55	Fnm-31-65
25 °C	0	109,60 ± 0,52	109,47 ± 2,71	103,77 ± 1,42	102,07 ± 1,36
	4.	108,10 ± 1,85	108,33 ± 3,98	102,47 ± 0,12	101,87 ± 0,23
40 °C	0	109,77 ± 1,24	110,00 ± 3,47	103,37 ± 2,29	101,60 ± 1,06
	4.	107,10 ± 2,95	111,43 ± 2,98	102,87 ± 3,56	101,63 ± 2,58

Tablo 4-24: Pilot ölçekli ADF'lerin stabilite çalışmalarına ait kalınlık bulguları

Sıcaklık	Zaman (hafta)	Formülasyonlar / Kalınlık (mm, n=3)			
		Fnm-29-55	Fnm-29-65	Fnm-31-55	Fnm-31-65
25 °C	0	0,175 ± 0,003	0,168 ± 0,005	0,161 ± 0,002	0,157 ± 0,002
	4.	0,171± 0,001	0,170 ± 0,002	0,162 ± 0,002	0,157 ± 0,002
40 °C	0	0,170 ± 0,002	0,169 ± 0,002	0,163 ± 0,002	0,159 ± 0,002
	4.	0,172 ± 0,002	0,170 ± 0,002	0,162 ± 0,002	0,157 ± 0,001

Tablo 4-25: Pilot ölçekli ADF'lerin stabilite çalışmalarına ait etkin madde içeriği bulguları

Sıcaklık	Zaman (hafta)	Formülasyonlar / Etkin madde içeriği (% , n=5)			
		Fnm-29-55	Fnm-29-65	Fnm-31-55	Fnm-31-65
25 °C	0	98,08± 1,74	98,77 ± 1,36	98,47 ± 1,41	97,68 ± 1,01
	4.	99,94 ± 0,46	98,89 ± 1,23	100,39 ± 2,50	98,02 ± 2,03
40 °C	0	98,49 ± 2,06	98,56 ± 1,44	98,47 ± 1,15	97,62 ± 2,02
	4.	99,84 ± 1,04	98,87 ± 0,92	98,88 ± 0,84	98,73 ± 2,28

Tablo 4-26: Pilot ölçekli ADF'lerin stabilite çalışmalarına ait çözünme hızı bulguları

Formülasyon	Sıcaklık	Zaman (hafta)	Dakika / Çözünme Hızı (% , n=3)					
			1	3	5	10	15	30
Fnm-29-55		0	2,95 ±0,56	9,97 ±2,63	29,76 ±5,27	92,10 ±4,86	99,30 ±1,40	100,04 ±0,44
		25 °C	4	3,92 ±3,02	9,47 ±1,17	28,58 ±4,40	90,45 ±3,93	100,49 ±0,83
	40 °C	4.	3,18 ±0,78	9,46 ±1,79	33,31 ±4,81	94,83 ±1,94	101,28 ±0,69	101,35 ±0,59
		0	2,59 ±0,32	9,71 ±2,06	32,66 ±5,33	87,69 ±4,65	96,47 ±3,39	99,09 ±1,00
		25 °C	4.	3,70 ±0,76	11,02 ±3,53	27,81 ±4,09	90,00 ±7,02	100,50 ±0,81
	40 °C	4.	3,06 ±0,72	10,11 ±3,57	29,45 ±4,87	92,86 ±6,55	100,22 ±1,68	101,19 ±0,72
Fnm-31-55		0	2,41 ±0,40	8,08 ±0,18	34,51 ±1,90	91,58 ±1,91	98,72 ±1,06	101,01 ±1,15
		25 °C	4.	3,48 ±1,08	8,51 ±0,50	34,28 ±4,59	93,66 ±5,65	101,13 ±0,34
	40 °C	4.	3,04 ±0,34	11,34 ±3,56	34,09 ±6,30	97,90 ±2,20	100,23 ±1,03	100,29 ±1,13
		0	3,41 ±0,23	10,75 ±4,26	39,37 ±2,66	96,73 ±3,55	101,27 ±0,27	101,00 ±1,11
		25 °C	4.	3,60 ±2,62	8,21 ±1,52	38,39 ±4,47	96,09 ±5,96	100,43 ±0,75
	40 °C	4.	2,65 ±1,47	8,22 ±2,62	39,83 ±5,26	92,69 ±3,31	99,80 ±2,80	101,77 ±0,60
Fnm-31-65		0	3,41 ±0,23	10,75 ±4,26	39,37 ±2,66	96,73 ±3,55	101,27 ±0,27	101,00 ±1,11
		25 °C	4.	3,60 ±2,62	8,21 ±1,52	38,39 ±4,47	96,09 ±5,96	100,43 ±0,75
	40 °C	4.	2,65 ±1,47	8,22 ±2,62	39,83 ±5,26	92,69 ±3,31	99,80 ±2,80	101,77 ±0,60
		0	3,41 ±0,23	10,75 ±4,26	39,37 ±2,66	96,73 ±3,55	101,27 ±0,27	101,00 ±1,11
		25 °C	4.	3,60 ±2,62	8,21 ±1,52	38,39 ±4,47	96,09 ±5,96	100,43 ±0,75
	40 °C	4.	2,65 ±1,47	8,22 ±2,62	39,83 ±5,26	92,69 ±3,31	99,80 ±2,80	101,77 ±0,60

4.7. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Deneysel Verilerinin Minitab ile Değerlendirilmesine Ait Bulgular

PG oranı ve kurutma sıcaklığı değişiminin deney sonuçlarına etkisini gösteren regresyon analizine ait regresyon analizi bulguları Tablo 4-27'de verilmiştir.

Tablo 4-27: PG oranı ve kurutma sıcaklığının regresyon analizine ait bulgular

CQA	Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F-Değeri	P-Değeri
Ağırlık	Regresyon	2	51,1732	25,5866	7107,39	0,008
	% PG	1	50,9796	50,9796	14161	0,005
	Sıcaklık	1	0,1936	0,1936	53,78	0,086
	Error	1	0,0036	0,0036		
	Total	3	51,1768			
Kalınlık	Regresyon	2	0,000127	0,000064	6353	0,009
	% PG	1	0,00011	0,00011	11025	0,006
	Sıcaklık	1	0,000017	0,000017	1681	0,016
	Error	1	0	0		
	Total	3	0,000127			
pH	Regresyon	2	0,000125	0,000062	0,9	0,598
	% PG	1	0,000025	0,000025	0,36	0,656
	Sıcaklık	1	0,0001	0,0001	1,44	0,442
	Error	1	0,000069	0,000069		
	Total	3	0,000194			
Nem	Regresyon	2	0,47956	0,23978	10,42	0,214
	% PG	1	0,37823	0,37823	16,44	0,154
	Sıcaklık	1	0,10134	0,10134	4,41	0,283
	Error	1	0,023	0,023		
	Total	3	0,50256			
Gerilme Direnci	Regresyon	2	2,01451	1,00725	449,58	0,033
	% PG	1	2,00128	2,00128	893,25	0,021
	Sıcaklık	1	0,01323	0,01323	5,9	0,249
	Error	1	0,00224	0,00224		
	Total	3	2,01675			
Esneklik	Regresyon	2	0,87182	0,435911	2,92	0,383
	% PG	1	0,87111	0,871111	5,83	0,250
	Sıcaklık	1	0,00071	0,000711	0	0,956
	Error	1	0,14951	0,149511		
	Total	3	1,02133			
Katlama Direnci	Regresyon	2	31,3472	15,6736	27,86	0,133
	% PG	1	29,3403	29,3403	52,16	0,088
	Sıcaklık	1	2,0069	2,0069	3,57	0,310
	Error	1	0,5625	0,5625		
	Total	3	31,9097			

Tablonun devamı sonraki sayfadadır.

**Tablo 2-27: PG oranı ve kurutma sıcaklığının regresyon analizine ait bulgular-
devamı**

CQA	Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F-Değeri	P-Değeri
Dağılma Süresi	Regresyon	2	844,514	422,257	359,79	0,037
	% PG	1	807,507	807,507	688,05	0,024
	Sıcaklık	1	37,007	37,007	31,53	0,112
	Error	1	1,174	1,174		
	Total	3	845,687			
İçerik Tekdüzeliliği	Regresyon	2	0,22087	0,11043	0,31	0,785
	% PG	1	0,1735	0,1735	0,49	0,612
	Sıcaklık	1	0,04737	0,04737	0,13	0,777
	Error	1	0,35547	0,35547		
	Total	3	0,57634			
1. dk dissolüsyon	Regresyon	2	0,122	0,061	0,13	0,890
	% PG	1	0,0196	0,0196	0,04	0,871
	Sıcaklık	1	0,1024	0,1024	0,22	0,720
	Error	1	0,4624	0,4624		
	Total	3	0,5844			
3. dk dissolüsyon	Regresyon	2	1,6327	0,8163	0,38	0,754
	% PG	1	0,1806	0,1806	0,08	0,820
	Sıcaklık	1	1,452	1,452	0,68	0,562
	Error	1	2,1462	2,1462		
	Total	3	3,7789			
5. dk dissolüsyon	Regresyon	2	47,8873	23,9436	24,93	0,140
	% PG	1	32,8329	32,8329	34,19	0,108
	Sıcaklık	1	15,0544	15,0544	15,68	0,158
	Error	1	0,9604	0,9604		
	Total	3	48,8477			
10. dk dissolüsyon	Regresyon	2	18,2845	9,1423	0,4	0,745
	% PG	1	18,1476	18,1476	0,79	0,537
	Sıcaklık	1	0,1369	0,1369	0,01	0,951
	Error	1	22,8484	22,8484		
	Total	3	41,1329			
15. dk dissolüsyon	Regresyon	2	4,4717	2,23585	0,31	0,786
	% PG	1	4,4521	4,4521	0,62	0,577
	Sıcaklık	1	0,0196	0,0196	0	0,967
	Error	1	7,2361	7,2361		
	Total	3	11,7078			

Tablonun devamı sonraki sayfadadır.

Tablo 2-27: PG oranı ve kurutma sıcaklığının regresyon analizine ait bulgular- devamı

CQA	Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F-Değeri	P-Değeri
30. dk dissolüsyon	Regresyon	2	2,304	1,152	5,22	0,296
	% PG	1	2,0736	2,0736	9,39	0,201
	Sıcaklık	1	0,2304	0,2304	1,04	0,493
	Error	1	0,2209	0,2209		
	Total	3	2,5249			

PG oranı ve kurutma sıcaklığı için çıkarılan tablonun model özeti sonuçları Tablo 4-28’de verilmiştir.

Tablo 4-28: PG oranı ve kurutma sıcaklığına ait model özeti sonuçları

CQA	S	R ²	R ² (adj)
Ağırlık	0,0600	%99,99	%99,98
Kalınlık	0,0001	%99,99	%99,98
pH	0,0083	%64,29	%0,00
Nem	0,1517	%95,42	%86,27
Gerilme Direnci	0,0473	%99,89	%99,67
Esneklik	0,3867	%85,36	%56,08
Katlama Direnci	0,7500	%98,24	%94,71
Dağılma Süresi	1,0833	%99,86	%99,58
İçerik Tekdüzeliliği	0,5962	%38,32	%0,00
1. dk dissolüsyon	0,6800	%20,88	%0,00
3. dk dissolüsyon	1,4650	%43,20	%0,00
5. dk dissolüsyon	0,9800	%98,03	%94,10
10. dk dissolüsyon	4,7800	%44,45	%0,00
15. dk dissolüsyon	2,6900	%38,19	%0,00
30. dk dissolüsyon	0,4700	%91,25	%73,75

PG oranının deney sonuçlarına etkisini gösteren regresyon analizine ait bulguları Tablo 4-29’da verilmiştir.

Tablo 4-29: PG oranının regresyon analizine ait bulgular

CQA	Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F-Değeri	P-Değeri
Ağırlık	Regresyon	1	50,9796	50,9796	517,03	0,002
	% PG	1	50,9796	50,9796	517,03	0,002
	Error	2	0,1972	0,0986		
	Total	3	51,1768			
Kalınlık	Regresyon	1	0,00011	0,00011	13,11	0,069
	% PG	1	0,00011	0,00011	13,11	0,069
	Error	2	0,000017	0,000008		
	Total	3	0,000127			
pH	Regresyon	1	0,000025	0,000025	0,3	0,641
	% PG	1	0,000025	0,000025	0,3	0,641
	Error	2	0,000169	0,000085		
	Total	3	0,000194			
Nem	Regresyon	1	0,3782	0,37823	6,08	0,132
	% PG	1	0,3782	0,37823	6,08	0,132
	Error	2	0,1243	0,06217		
	Total	3	0,5026			
Gerilme Direnci	Regresyon	1	2,00128	2,00128	258,81	0,004
	% PG	1	2,00128	2,00128	258,81	0,004
	Error	2	0,01547	0,00773		
	Total	3	2,01675			
Esneklik	Regresyon	1	0,8711	0,87111	11,6	0,076
	% PG	1	0,8711	0,87111	11,6	0,076
	Error	2	0,1502	0,07511		
	Total	3	1,0213			
Katlama Direnci	Regresyon	1	29,34	29,34	22,84	0,041
	% PG	1	29,34	29,34	22,84	0,041
	Error	2	2,569	1,285		
	Total	3	31,91			
Dağılma süresi	Regresyon	1	807,51	807,51	42,3	0,023
	% PG	1	807,51	807,51	42,3	0,023
	Error	2	38,18	19,09		
	Total	3	845,69			
İçerik Tekdüzeliliği	Regresyon	1	0,1735	0,1735	0,86	0,451
	% PG	1	0,1735	0,1735	0,86	0,451
	Error	2	0,4028	0,2014		
	Total	3	0,5763			

Tablonun devamı sonraki sayfadadır.

Tablo 4-29: PG oranının regresyon analizine ait bulgular-devamı

CQA	Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F-Değeri	P-Değeri
1. dk dissolüsyon	Regresyon	1	0,0196	0,0196	0,07	0,817
	% PG	1	0,0196	0,0196	0,07	0,817
	Error	2	0,5648	0,2824		
	Total	3	0,5844			
3. dk dissolüsyon	Regresyon	1	0,1806	0,1806	0,1	0,781
	% PG	1	0,1806	0,1806	0,1	0,781
	Error	2	3,5983	1,7991		
	Total	3	3,7789			
5. dk dissolüsyon	Regresyon	1	32,83	32,833	4,1	0,180
	% PG	1	32,83	32,833	4,1	0,180
	Error	2	16,01	8,007		
	Total	3	48,85			
10. dk dissolüsyon	Regresyon	1	18,15	18,15	1,58	0,336
	% PG	1	18,15	18,15	1,58	0,336
	Error	2	22,99	11,49		
	Total	3	41,13			
15. dk dissolüsyon	Regresyon	1	4,452	4,452	1,23	0,383
	% PG	1	4,452	4,452	1,23	0,383
	Error	2	7,256	3,628		
	Total	3	11,708			
30. dk dissolüsyon	Regresyon	1	2,0736	2,0736	9,19	0,094
	% PG	1	2,0736	2,0736	9,19	0,094
	Error	2	0,4513	0,2257		
	Total	3	2,5249			

PG oranı için çıkarılan tablonun model özeti sonuçları Tablo 4-30’da verilmiştir.

Tablo 4-30: PG oranına ait model özeti sonuçları

CQA	S	R²	R² (adj)
Ağırlık	0,314006	%99,61	%99,42
Kalınlık	0,0029	%86,76	%80,14
pH	0,009205	%12,86	%0,00
Nem	0,249338	%75,26	%62,89
Gerilme Direnci	0,087936	%99,23	%98,85
Esneklik	0,274064	%85,29	%77,94
Katlama Direnci	1,13346	%91,95	%87,92
Dağılma Süresi	4,36924	%95,49	%93,23
İçerik Tekdüzeliliği	0,448799	%30,10	%0,00
1. dk dissolüsyon	0,531413	%3,35	%0,00
3. dk dissolüsyon	1,34131	%4,78	%0,00
5. dk dissolüsyon	2,82973	%67,21	%50,82
10. dk dissolüsyon	3,39008	%44,12	%16,18
15. dk dissolüsyon	1,90469	%38,03	%7,04
30. dk dissolüsyon	0,475026	%82,13	%73,19

Kurutma sıcaklığı değişiminin deney sonuçlarına etkisini gösteren regresyon analizi bulguları Tablo 4-31’de verilmiştir.

Tablo 4-31: Kurutma sıcaklığı değişiminin regresyon analizine ait bulgular

CQA	Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F-Değeri	P-Değeri
Ağırlık	Regresyon	1	0,1936	0,1936	0,01	0,938
	Kurutma Sıcaklığı	1	0,1936	0,1936	0,01	0,938
	Error	2	50,9832	25,4916		
	Total	3	51,1768			
Kalınlık	Regresyon	1	0,000017	0,000017	0,3	0,636
	Kurutma Sıcaklığı	1	0,000017	0,000017	0,3	0,636
	Error	2	0,00011	0,000055		
	Total	3	0,000127			
pH	Regresyon	1	0,0001	0,0001	2,12	0,283
	Kurutma Sıcaklığı	1	0,0001	0,0001	2,12	0,283
	Error	2	0,000094	0,000047		
	Total	3	0,000194			
Nem	Regresyon	1	0,1013	0,1013	0,51	0,551
	Kurutma Sıcaklığı	1	0,1013	0,1013	0,51	0,551
	Error	2	0,4012	0,2006		
	Total	3	0,5026			
Gerilme Direnci	Regresyon	1	0,01323	0,01323	0,01	0,919
	Kurutma Sıcaklığı	1	0,01323	0,01323	0,01	0,919
	Error	2	2,00352	1,00176		
	Total	3	2,01675			
Esneklik	Regresyon	1	0,00071	0,000711	0	0,974
	Kurutma Sıcaklığı	1	0,00071	0,000711	0	0,974
	Error	2	1,02062	0,510311		
	Total	3	1,02133			
Katlama Direnci	Regresyon	1	2,007	2,007	0,13	0,749
	Kurutma Sıcaklığı	1	2,007	2,007	0,13	0,749
	Error	2	29,903	14,951		
	Total	3	31,91			
Dağılma süresi	Regresyon	1	37,01	37,01	0,09	0,791
	Kurutma Sıcaklığı	1	37,01	37,01	0,09	0,791
	Error	2	808,68	404,34		
	Total	3	845,69			
İçerik Tekdüzeliliği	Regresyon	1	0,04737	0,04737	0,18	0,713
	Kurutma Sıcaklığı	1	0,04737	0,04737	0,18	0,713
	Error	2	0,52897	0,26448		
	Total	3	0,57634			

Tablonun devamı sonraki sayfadadır.

Tablo 4-31: Kurutma sıcaklığı değişiminin regresyon analizine ait bulgular-devamı

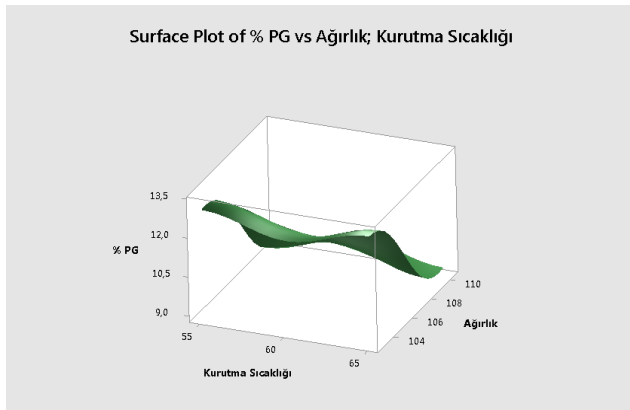
CQA	Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F-Değeri	P-Değeri
1. dk dissolüsyon	Regresyon	1	0,1024	0,1024	0,42	0,581
	Kurutma Sıcaklığı	1	0,1024	0,1024	0,42	0,581
	Error	2	0,482	0,241		
	Total	3	0,5844			
3. dk dissolüsyon	Regresyon	1	1,452	1,452	1,25	0,380
	Kurutma Sıcaklığı	1	1,452	1,452	1,25	0,380
	Error	2	2,327	1,163		
	Total	3	3,779			
5. dk dissolüsyon	Regresyon	1	15,05	15,05	0,89	0,445
	Kurutma Sıcaklığı	1	15,05	15,05	0,89	0,445
	Error	2	33,79	16,9		
	Total	3	48,85			
10. dk dissolüsyon	Regresyon	1	0,1369	0,1369	0,01	0,942
	Kurutma Sıcaklığı	1	0,1369	0,1369	0,01	0,942
	Error	2	40,996	20,498		
	Total	3	41,1329			
15. dk dissolüsyon	Regresyon	1	0,0196	0,0196	0	0,959
	Kurutma Sıcaklığı	1	0,0196	0,0196	0	0,959
	Error	2	11,6882	5,8441		
	Total	3	11,7078			
30. dk dissolüsyon	Regresyon	1	0,2304	0,2304	0,2	0,698
	Kurutma Sıcaklığı	1	0,2304	0,2304	0,2	0,698
	Error	2	2,2945	1,1472		
	Total	3	2,5249			

Kurutma sıcaklığı değişimi için çıkarılan model özeti sonuçları Tablo 4-32’de verilmiştir.

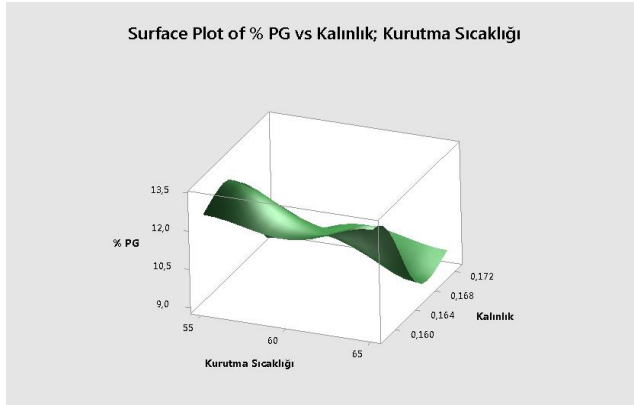
Tablo 4-32 Kurutma sıcaklığı değişimine ait model özeti sonuçları

CQA	S	R ²	R ² (adj)
Ağırlık	5,04892	%0,38	%0,00
Kalınlık	0,007425	%13,23	%0,00
pH	0,006872	%51,43	%27,14
Nem	0,447899	%20,16	%0,00
Gerilme Direnci	1,00088	%0,66	%0,00
Esneklik	0,714361	%0,07	%0,00
Katlama Direnci	3,8667	%6,29	%0,00
Dağılma Süresi	20,1082	%4,38	%0,00
İçerik Tekdüzeligi	0,51428	%8,22	%0,00
1. dk dissolüsyon	0,490918	%17,52	%0,00
3. dk dissolüsyon	1,07862	%38,42	%7,64
5. dk dissolüsyon	4,11055	%30,82	%0,00
10. dk dissolüsyon	4,52747	%0,33	%0,00
15. dk dissolüsyon	2,41746	%0,17	%0,00
30. dk dissolüsyon	1,0711	%9,13	%0,00

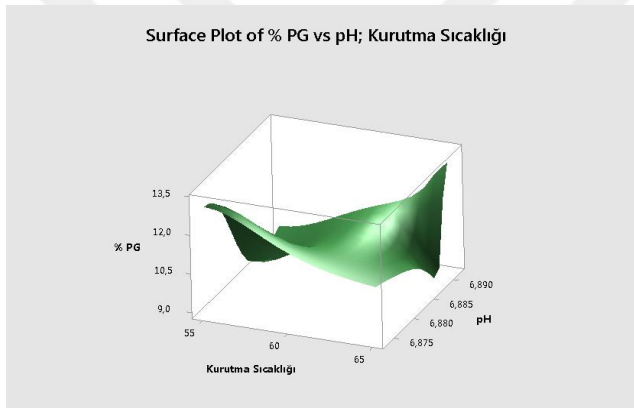
CQA'lar üzerine PG oranı ve kurutma sıcaklığı değişiminin etkileri Surface Plot ve Interaction Plot grafikleri ile Şekil 4-49 - Şekil 4-70'de gösterilmiştir.



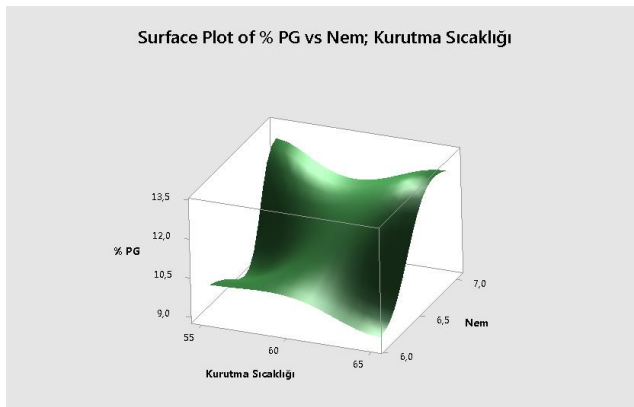
Şekil 4-49: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film ağırlığına etkisini gösteren Surface Plot grafiği



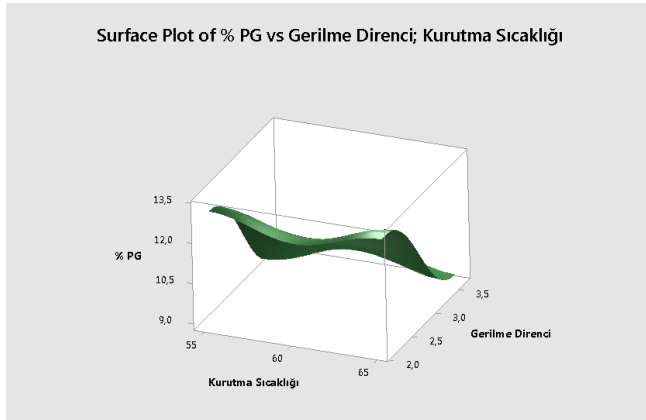
Şekil 4-50: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film kalınlığına etkisini gösteren Surface Plot grafiği



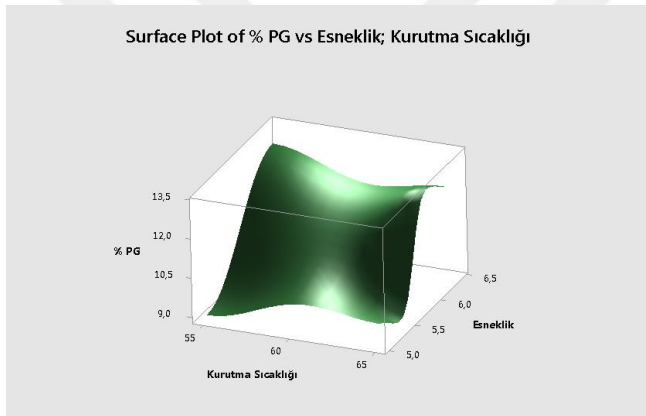
Şekil 4-51: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film pH'sına etkisini gösteren Surface Plot grafiği



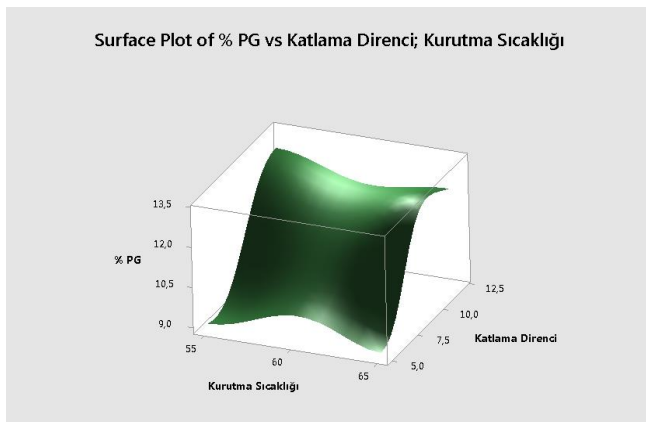
Şekil 4-52: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film nemine etkisini gösteren Surface Plot grafiği



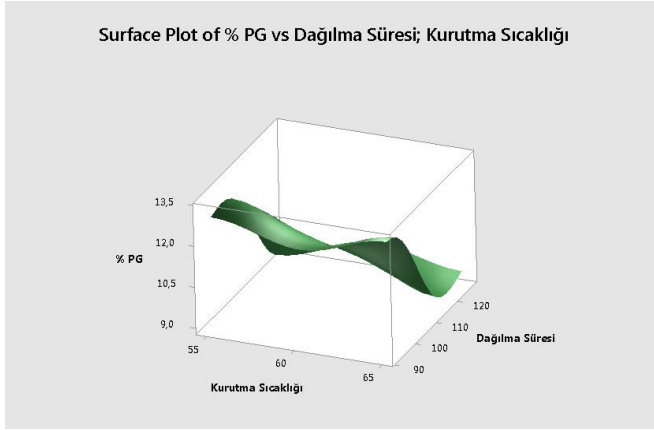
Şekil 4-53: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film gerilme direncine etkisini gösteren Surface Plot grafiği



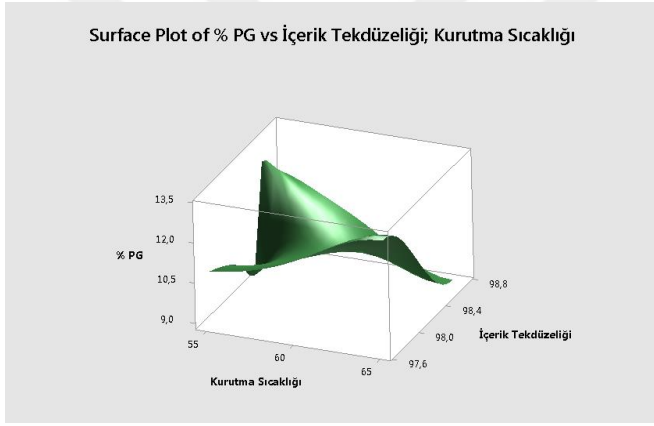
Şekil 4-54: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film esnekliğine etkisini gösteren Surface Plot grafiği



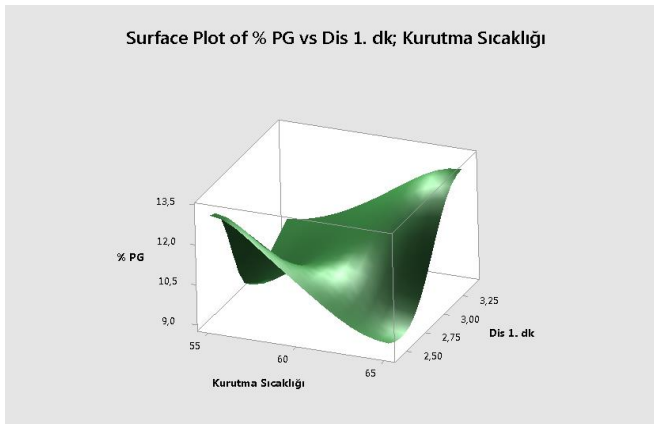
Şekil 4-55: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film katlama direncine etkisini gösteren Surface Plot grafiği



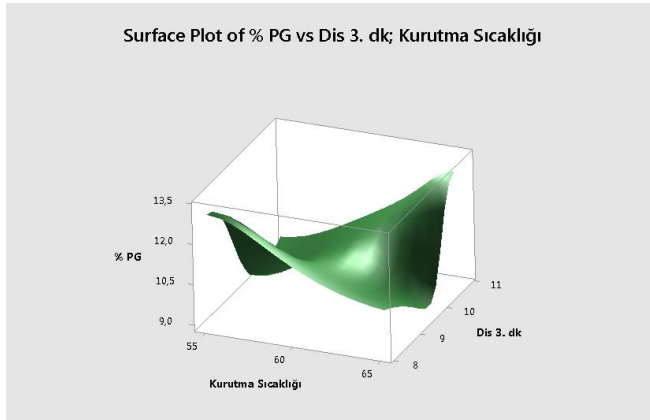
Şekil 4-56: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film dağılma süresine etkisini gösteren Surface Plot grafiği



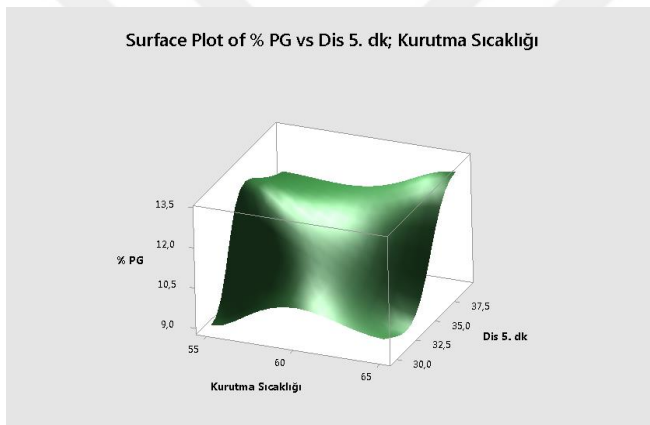
Şekil 4-57: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film içerik tekdüzelğine etkisini gösteren Surface Plot grafiği



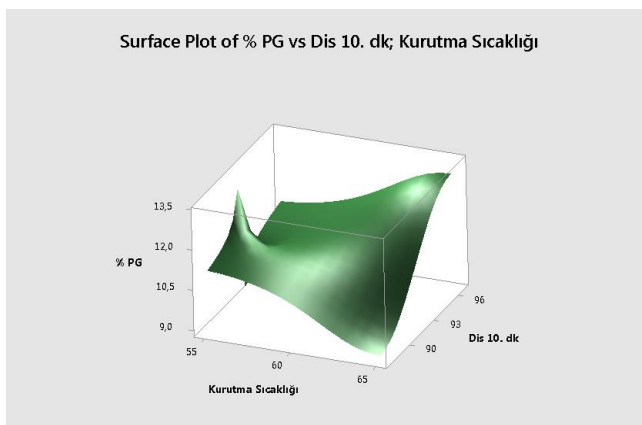
Şekil 4-58: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 1.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Surface Plot grafiği



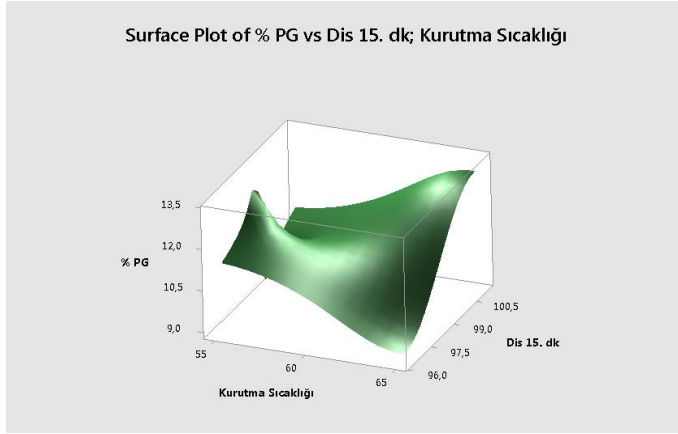
Şekil 4-59: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 3.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Surface Plot grafiği



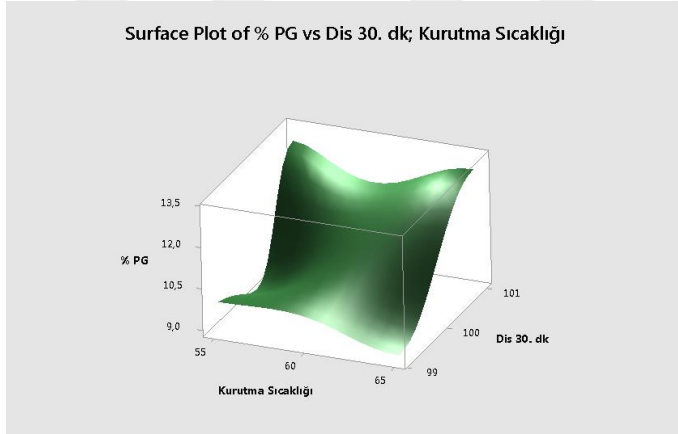
Şekil 4-60: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 5.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Surface Plot grafiği



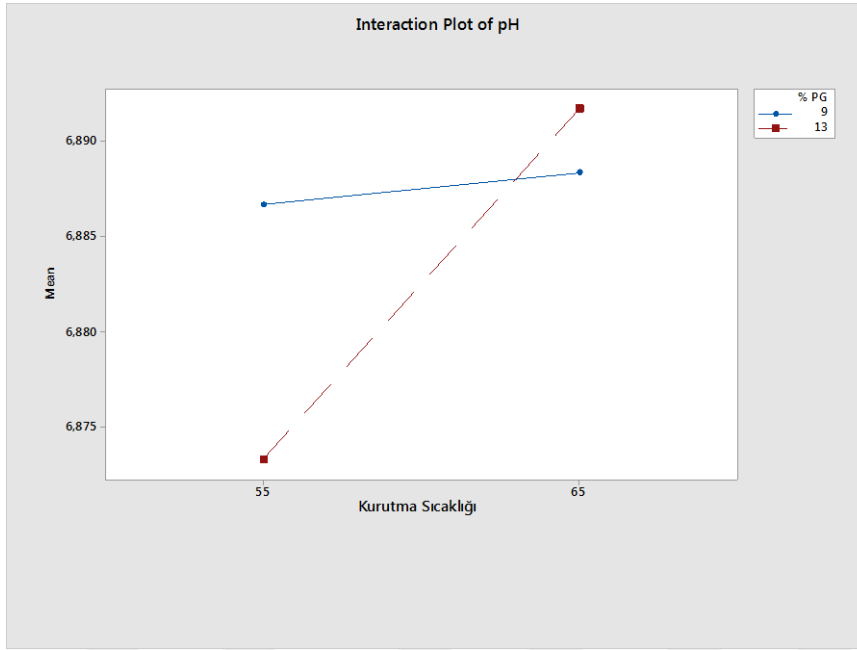
Şekil 4-61: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 10.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Surface Plot grafiği



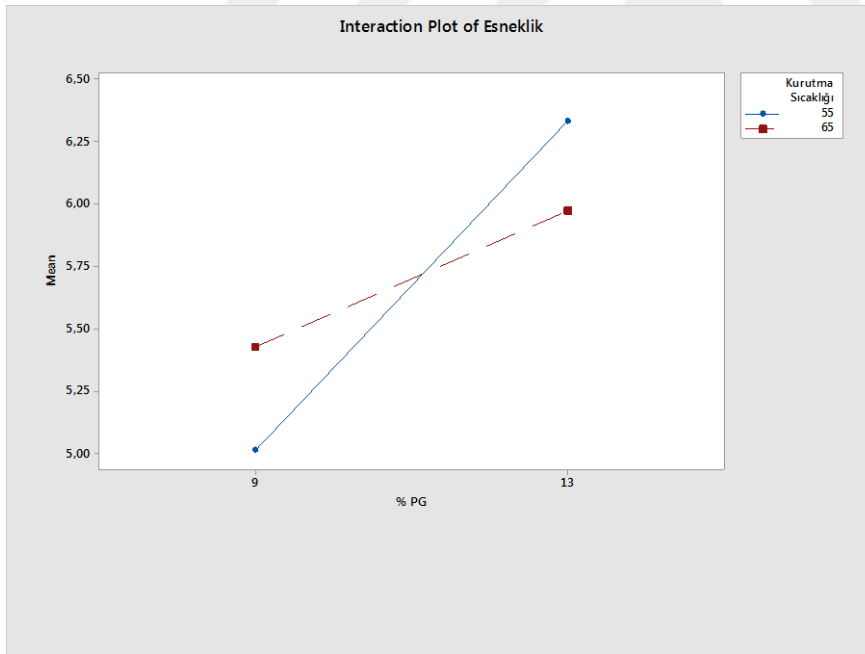
Şekil 4-62: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 15.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Surface Plot grafiği



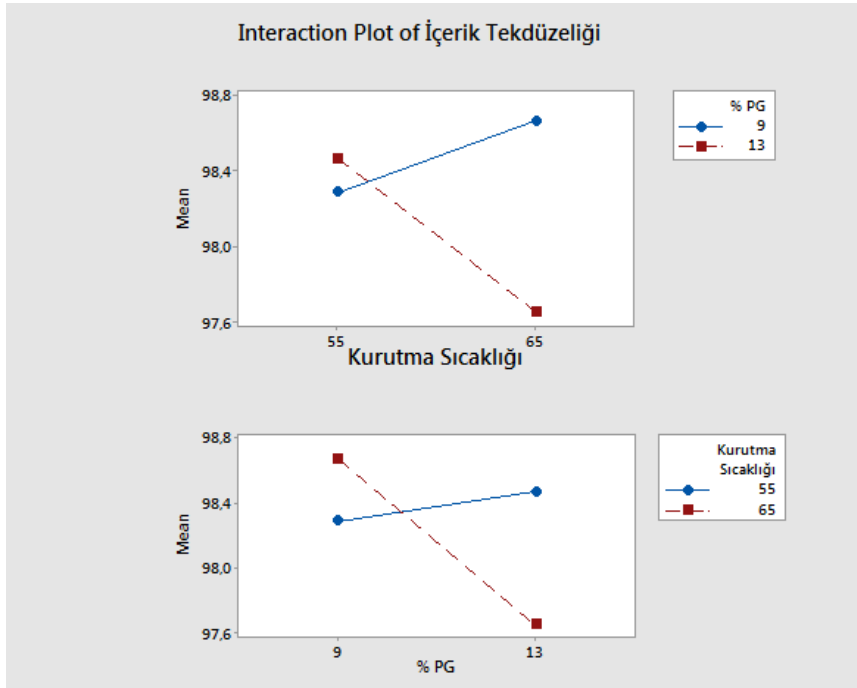
Şekil 4-63: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 30.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Surface Plot grafiği



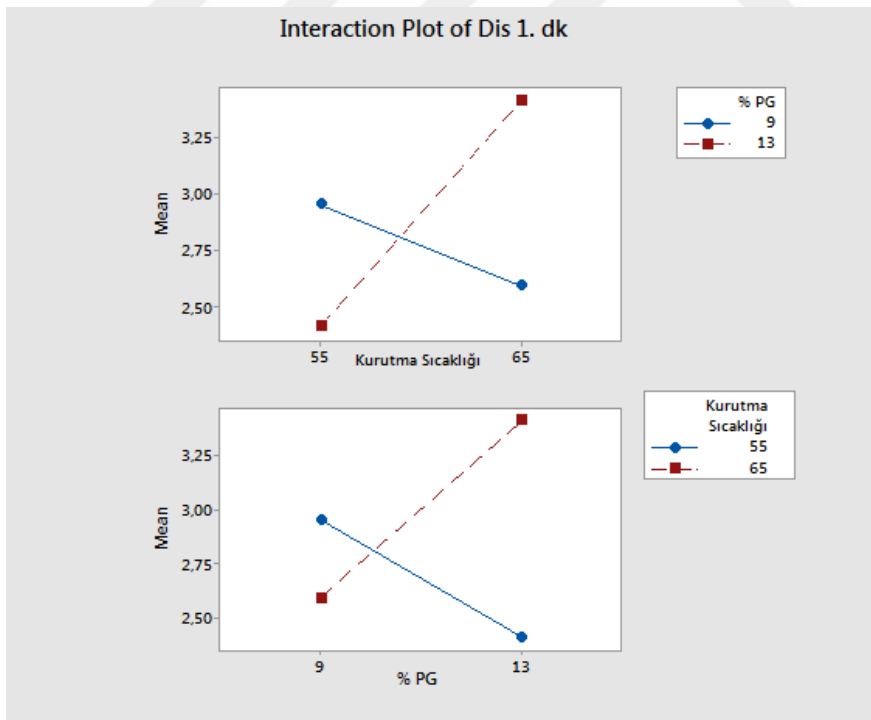
Şekil 4-64: PG oranının film pH'sına etkisini gösteren Interaction Plot grafiği



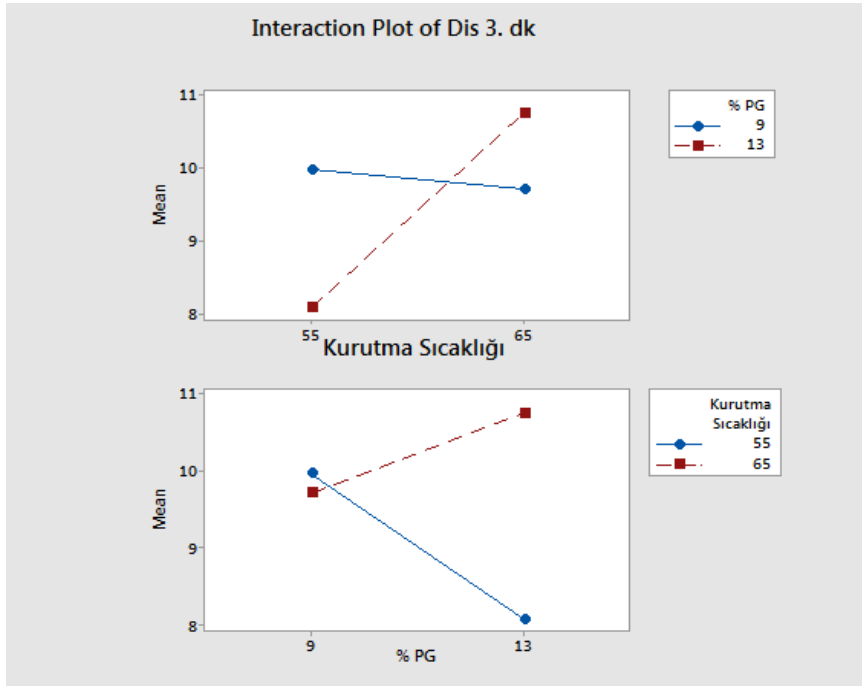
Şekil 4-65: Kurutma sıcaklığının film esnekliğine etkisini gösteren Interaction Plot grafiği



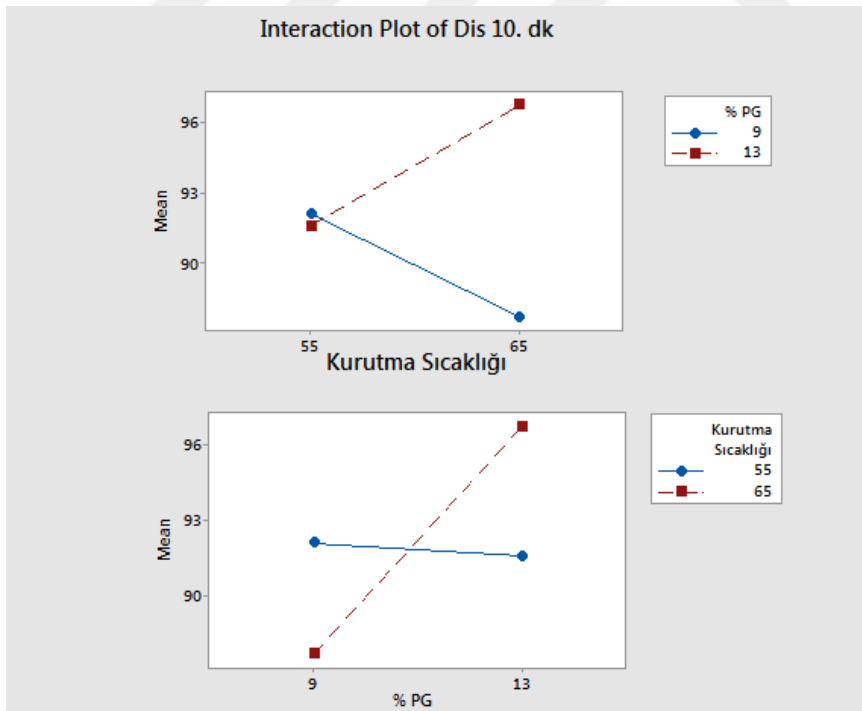
Şekil 4-66: PG oranı ve kurutma sıcaklığının film içerik tekdüzeliğine etkisini gösteren Interaction Plot grafiği



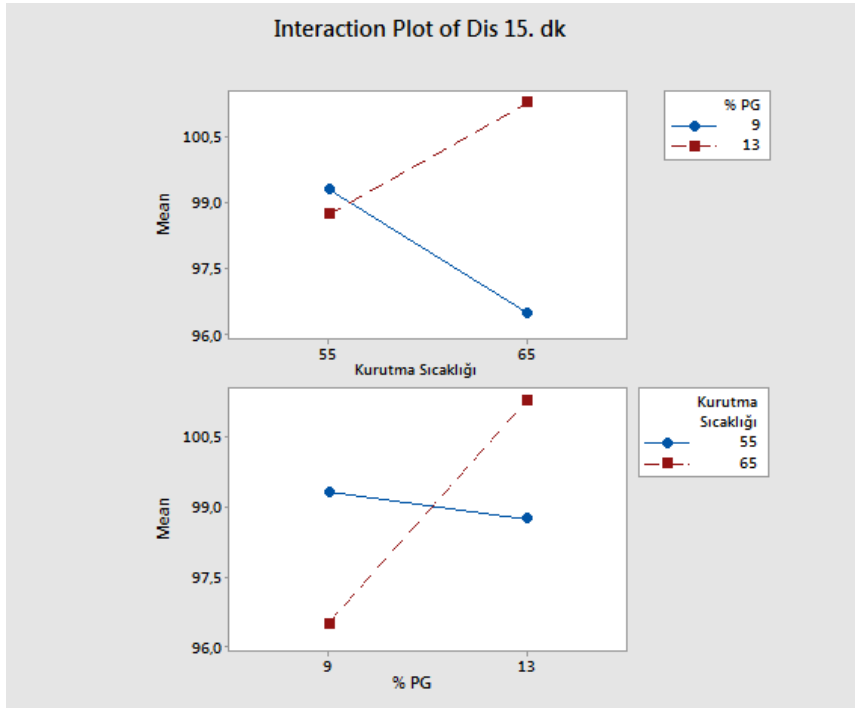
Şekil 4-67: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 1.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Interaction Plot grafiği



Şekil 4-68: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 3.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Interaction Plot grafiği



Şekil 4-69: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 10.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Interaction Plot grafiği



Şekil 4-70: PG oranı ve kurutma sıcaklığının 15.dk dissolüsyon hızına etkisini gösteren Interaction Plot grafiği

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın gerçekleştirilme amacı atipik antipsikotik bir etkin madde olan ketiapin fumaratın ağızda dağılan filmlerini ölçek büyütme (scale-up) ile QbD prensipleri dahilinde üretmektir.

Öncelikle ketiapin fumaratın fizikokimyasal özelliklerini belirlemek amacı ile çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla yapılan UV analizinde ketiapin fumaratın en yüksek absorptansı gösterdiği değerler 209, 246, 291 nm olarak bulunmuştur (Şekil 4-1). Bu veriler literatürde belirtilen değerler ile uyumludur (Pucci ve ark. 2003).

FTIR spektroskopisi cihazı ile ketiapin fumaratın spektrumu çekilmiş olup 3312, 3074, 2866, 1598, 1333, 1063, 766, 443 cm^{-1} 'de pikler belirlenmiştir (Şekil 4-2). Tespit edilen bu piklerin ketiapin fumaratın kimyasal yapısına uygun olduğu görülmüştür (Mahammad ve ark. 2012; Potu ve ark. 2012; Prathyusha ve ark. 2014).

Ketiapin fumaratın erime derecesi tayini çalışmaları neticesinde, erime derecesi 173,9 °C olarak bulunmuştur. Bu sonucun literatürde belirtilen değer ile uyumlu olduğu görülmüştür (Üstünes 2018).

DSC, bir madde örneğinin fiziksel ve kimyasal değişimi sonucunda, sıcaklığın fonksiyonu olarak yapının kaybettiği veya kazandığı ısıyı gösterir. Test örneği ile referansı aynı sıcaklıkta tutmak için gerekli enerjinin ölçülmesi esasına dayanır. Keskin simetrik erime endotermi maddenin saflığını gösterirken, geniş asimetrik eğriler safsızlık varlığını veya birden fazla termal işlemin meydana geldiğini gösterir (Takka ve ark. 2009). Literatürde DSC analizleri incelendiğinde ketiapin fumaratın erime derecesini gösteren piklerin 177,06 °C (Sahu ve Rana 2010), 175,80 °C (Narala ve Veerabhama 2013) ve 173,92 °C (Komati ve ark. 2018) olarak tespit edildiği görülmüştür. Çalışmamızda da DSC analizi ile ketiapin fumaratın erime derecesi literatür verileriyle uyumlu bir şekilde 174,87 °C olarak bulunmuştur (Şekil 4-3) ve pik şeklinin keskin olması maddenin saf olduğuna dair bir öngörü sunmuştur.

Ketiapin fumaratın DSC termogramı Şekil 4-3'te ve yardımcı maddeler ile uyumluluk çalışmalarının DSC termogramları Şekil 4-4 - Şekil 4-19'da gösterilmiştir. DSC ile yapılan çalışmalarda saf ketiapin fumaratın erime derecesinin 174,87 °C, polimerler, siklodekstrin ve renklendirici ile yapılan çalışmalarda ise 172,60 - 174,91 °C

arasında bulunarak erime derecesinde ve piklerin keskinliğinde fazla bir değişim olmadığı gösterilmiştir. Ketiapin fumaratın erime derecesi ksilitol ile olan karışımında 161,94 °C olarak bulunmuştur (Şekil 4-17). Literatürde ilaç ve yardımcı madde karışımlarında kullanılan materyal miktarının pik şeklini ve entalpiyi etkileyebileceği ve termogramdaki bu küçük değişikliklerin her bir bileşenin saflığını azaltan ilacın ve yardımcı maddelerin karıştırılmasından kaynaklanıyor olabildiği bildirilmiştir (Narala ve Veerabrahma 2013). Buradan ketiapin fumaratın yardımcı maddeler ile etkileşime girmeden formülasyonda aynı saf halde bulunduğu sonucuna varılabilir.

Ketiapin fumaratın miktar tayini ve çözünme hızı (dissolüsyon) çalışmalarında kullanılacak spektroskopik metot ve validasyon çalışmaları yapılmıştır. UV analizinde en yüksek absorbansı gösterdiği değerler 209, 246, 291 nm olarak bulunduğu gösterilmiştir (Şekil 4-1). Miktar tayini için; 209 nm’de maddelerin girişim yapma olasılığı çok yüksek olacağından, 291 nm çok hassas olmayacağından, 246 nm’de çalışılmasına karar verilmiştir. Bu veri literatür verileri ile uyumludur (Pucci ve ark. 2003). Ayrıca 254 nm’de çalışılan literatür verisine de oldukça yakındır (Prathyusha ve ark. 2014). Validasyon, bir cihazın, yöntemin veya sistemin başarımının belirlenen koşullara uygun olduğunu göstermek için yapılan işlemlerin bütünü olarak tanımlanır. Validasyon çalışmalarında doğrusalılık, kesinlik, doğruluk, seçicilik, LOD, LOQ ve stabilite parametreleri incelenmiştir. Elde edilen grafiğin denklemi $y = 0,0336.x + 0,0128$ olarak belirlenmiştir. Determinasyon katsayısı 0,9997 olarak bulunmuştur. Varyasyon katsayılarının % 2’den küçük olduğu tespit edilerek verilerin kılavuzlarda istenen değerlere uygun olduğu gösterilmiştir (ICH Q2(R1) 2005). Spektrofotometrik metodunun uygunluğu validasyon çalışmaları ile gösterilerek yöntemin kullanılabilirliği ispatlanmıştır.

Ketiapin fumaratın farklı çözücülerdeki çözünürlükleri spektrofotometre ile analiz edilmiştir. Ketiapin fumaratın pH 1,2 HCl, pH 4,5 ve pH 6,8 fosfat tamponu ile distile sudaki çözünürlükleri sırasıyla $32,360 \pm 0,231$, $4,917 \pm 0,116$, $3,714 \pm 0,006$, $5,268 \pm 0,079$ mg/mL olarak tespit edilmiştir (Tablo 4-5). Çözeltilerin pH değeri asitliğe doğru yaklaştıkça çözünürlük daha çok artmıştır. Literatürde pH 6,6’da ketiapin fumaratın çözünürlüğü 3,4 mg/mL olarak bulunmuş (Potu ve ark. 2012) ve pH<4 için 7 - 10 mg/mL olduğu, pH azaldıkça çözünürlüğün arttığı bildirilmiştir (Mahammad ve ark. 2012). Ayrıca ketiapin fumaratın sudaki çözünürlüğünün 3,29 mg/mL olduğu, BCS

Sınıf II bir ilaç olduğu için zayıf çözünürlüğe sahip olduğu, pH arttıkça çözünürlüğünün azaldığı bilgisi bulunmaktadır (Patel ve ark. 2015). Bu bilgiler de çözünürlüğün literatür sonuçlarına benzer şekilde pH azaldıkça artan şekilde olduğunu göstermektedir.

Oral film formülasyonların hazırlanmasında kullanılan PVA polimerinin, film oluşturuucu polimer olarak başarılı bir şekilde kullanıldığı bilinmektedir. PVA'nın hidrolize olup olmamasına göre suda çözünme özellikleri değişmektedir. Tamamen hidrolize PVA'nın soğuk suda çözünmediği, kısmi hidrolize PVA'nın soğuk suda çözündüğü ve hızlı çözünen filmleri hazırlamak için kullanılabildiği bildirilmiştir (Borges ve ark. 2015). PVA kullanılarak yapılan bir çalışmada, nebivolol hidroklorür içeren, uygun görünümlü ve 58 saniyede hızlıca dağılabilen filmlerin üretildiği bildirilmiştir (Parejiya ve ark. 2013). PVA kullanılarak yapılan başka bir çalışmada hızlı dağılan disikloklomin hidroklorür filmi hazırlanmış, bu formülasyon farklı polimerler ile hazırlanmış olan diğer formülasyonlar ile karşılaştırıldığında 14 saniyede dağılmış ve 5 dk içerisinde % 94 ilaç salımı göstererek en iyi formülasyon olarak gösterilmiştir (Tomar ve ark. 2012). Farklı polimerler ile karşılaştırmalı olarak hazırlanan hızlı çözünen bir şerit çalışmasında ise, PVA içeren şeritlerin ortalama düzeyde film oluşturma kapasitesi gösterdiği, şeffaf oldukları ve 52 saniyede dağıldıkları bildirilmiştir (Kulkarni ve ark. 2010). Bu nedenlerle, çalışmamızda ADF formülasyonları için % 87 - 90 oranında hidrolize edilmiş PVA kullanılmıştır.

HPMC'nin şeffaf, sağlam ve esnek filmler oluşturduğu, literatürde en yaygın olarak kullanılan selüloz türevi olduğu bildirilmiştir. Sübstitüentlerine ve viskozitelerine göre sınıflandırılmaktadırlar. HPMC E türevlerinden olan HPMC E3, E5 ve E15 ile, düşük viskozitelerinden ve uygun camsı geçiş sıcaklıklarından dolayı literatürde sık olarak karşılaşılmaktadır (Nagar ve ark. 2011; Borges ve ark. 2015). Yapılan bir çalışmada HPMC E15 ile PEG 400 ve gliserin olmak üzere iki farklı plastizer kullanarak dağılma süreleri sırası ile 120 ve 92 saniye olan şeffaf filmler elde edilmiştir (Kulkarni ve ark. 2010). Farklı polimer, süper dağıtıcı ve plastizerlerin etkilerinin gösterildiği bir çalışmada HPMC E5 ve E15, farklı dağıtıcı ve plastizerler ile birlikte kullanılmıştır. HPMC E5'in tek başına şeffaf ve iyi film oluşturma kapasitesine sahip olduğu, HPMC E15'in ise şeffaf ve pürüzlü orta derecede film oluşturma kapasitesine sahipken, süper dağıtıcıların eklenmesi ile yapışkan bir hal aldığı, HPMC E15, süper dağıtıcı ve plastizerden oluşan formülasyonun dağılma süresinin 40 - 95 saniye olduğu

bildirilmiştir (Galgatte ve ark. 2013). HPMC E3, E6, E15 polimerleri ile hazırlanan filmlerde, E15 içeren formülasyonu 10 saniyede dağılarak en hızlı dağılan formülasyon olduğu gösterilmiş, 8 dakika sonunda etkin maddenin % 99'u salınmış ve HPMC E15'li formülasyon optimum formülasyon olarak seçilmiştir (Kumar ve ark. 2013). Bu çalışmalarda görüldüğü gibi HPMC E5 ve E15'in ADF formülasyonları için uygun polimerler olduğu düşünülmüş ve kullanılmıştır.

Pullulan, yüzlerce patentli uygulaması olan eşsiz bir biyopolimerdir. Sıcak ve soğuk suda rahatlıkla çözünebileceği, oluşturduğu berrak çözeltilerden esnek ve biyoadeziv özellikte film oluşturulabileceği bildirilmiştir (Saini ve ark. 2011; Borges ve ark. 2015) Biyoparçalanabilir özellikte bir polisakkarittir (Nagar ve ark. 2011). Pullulan ile hazırlanan filmlerin uygun film özellikleri gösterdiği ve hızlı bir şekilde dağıldığı bildirilmiştir (Takeuchi ve ark. 2017). Yapılan bir çalışmada pullulan ve pullulan:pektin (30:70 oranda) karışımı ile hazırlanan filmlerin özellikleri incelenmiş ve uygun mekanik özellikler göstererek 18 saniyede dağıldıkları bildirilmiştir (Sharma ve ark. 2016). Bu çalışmalarda görüldüğü gibi pullulanın ADF formülasyonları için uygun bir polimer olduğu düşünülmüş ve kullanılmıştır.

PVP, N-vinil pirolidon monomerlerinden oluşan suda çözünen bir polimerdir (Haaf ve ark. 1985), genellikle iyi bir film oluşturucu olarak bildirilmiştir (Alanazi ve ark. 2007). Yapılan bir çalışmada HPMC E15, PVP K90, pullulan ve HEC polimerleri kullanılarak, tetrabenazin etkin maddesi içeren ADF'lerin, başarılı şekilde hazırlandığı bildirilmiştir (Senta-Loys ve ark. 2017). Lycoat NG73, HPMC, HEC, Lycoat RS780 ve PVP K90 polimerleri ayrı ayrı kullanılarak yapılan bir çalışmada tianeptin sodyum filmleri hazırlanmış ve PVP K90 ile hazırlanan filmlerin diğerlerinden daha esnek filmler olduğu bildirilmiştir (El-Setouhy ve El-Malak 2010). Bu sebeplerle PVP K90'ın, ADF formülasyonları için uygun bir polimer olduğu düşünülmüş ve kullanılmıştır.

Yukarıda açıklanan sebeplerle çalışmamızda oral filmlerin hazırlanmasında kullanılmak üzere PVA, HPMC E5, HPMC E15, pullulan ve PVP K90 polimerleri kullanılmıştır. Polimerlerin suda oluşturdukları jellerin homojen olarak petri kutusuna dökülebilme gibi fiziksel parametreleri incelenerek polimer oranlarının PVA için % 5-9, HPMC E15 için % 3-6 ve pullulan için % 5-6 a/a olmasına karar verilmiştir. Böylece bu polimerler ile Tablo 3-3'te verilen β -SD içeren formülasyonlar hazırlanmıştır. Tablo 4-6'da gösterildiği gibi β -SD içeren filmler petri kutusundan kaldırılabilme ve iyi film

oluşturabilme özelliklerine göre seçilmiş ve seçilen S-8, S-9, S-10, S-15, S-17, S-19, S-25 formülasyonları jel viskozitesi, ağırlık tekdüzeliği, dağılma süresi bakımından incelenmiştir. Bu filmlerin jel viskozitelerinin Tablo 4-7’de gösterildiği gibi 0,046 - 0,637 Pa.s arasında olduğu tespit edilmiştir. Tablo 4-8’de gösterildiği gibi dağılma süreleri 52,4 - 156,4 saniye arasında uygun olarak bulunmuştur. Ancak ölçek büyütmede kullanılan Optimags cihazının, çalışma özelliğine göre; inert yüzeye yayılabilirlik ve kurutma açısından jellerin viskozitelerinin düşük olmaması gerekmektedir. Bu bakımdan Tablo 3-3’te hazırlanan tüm jellerinin viskoziteleri çok düşük olduğu için uygun görülmemiştir. Hazırlanırken kullanılan su miktarı azaltılıp, polimer miktarı artırılarak Tablo 3-5’te verilen formülasyonların hazırlanmasına karar verilmiştir. Kullanılan β -SD’nin sudaki çözünürlüğü 200 mg/mL’dir (Salem ve ark. 2009). 10 g suda en fazla 2000 mg β -SD çözünbilmektedir. Laboratuvar ölçekli film hazırlanmasında gerekli olan miktar ise; 50 film için 10 g suda 4317 mg’dır. Viskoz jeller hazırlanırken siklodekstrinin çözünmesi için yeterli miktarda su kullanılamayacağı nedeniyle, siklodekstrin formülasyondan çıkarılarak onun yerine tatlandırıcı, aroma maddesi ve renklendirici kullanılmasına karar verilerek bu amaçla Tablo 3-5’teki formülasyonlar hazırlanmıştır. Formülasyolarda polimer olarak HPMC E15, PVP K90, PVA ve HPMC E5 plastizer olarak PG ve PEG 400, tatlandırıcı olarak ksilitol, aroma maddesi olarak nane yağı, renklendirici olarak mavi renklendirici kullanılmıştır. Tablo 3-5’e göre hazırlanan filmlerden petri kutusundan kaldırılabilirlik ve oluşan filmin görsel özelliklerine göre Fnm-28, Fnm-29, Fnm-30 ve Fnm-31 formülasyonları seçilmiştir ve 55 °C ve 65 °C’de kurutulmuştur. Seçilen bu filmlerin jel viskoziteleri Tablo 4-9’da, ağırlık tekdüzeliği, kalınlık, dağılma testi sonuçları Tablo 4-10’da gösterilmiştir. Jel viskoziteleri 3,960 - 4,569 arasında ve dağılma süreleri 128 - 143 saniye arasında olduğundan pilot üretim için uygun oldukları tespit edilmiştir. Bu filmlerden tam faktöriyel tasarım için iki PG oranı içeren ve Tablo 4-11’de birim formülleri verilen Fnm-29 (% 9,3 PG) ve Fnm-31(% 13,3 PG) formülasyonları pilot üretim için seçilmiştir. Fnm-29 ve Fnm-31 formülasyonları, ölçek büyütmede kullanılan Optimags cihazının ilk kurutma kabinde 55 °C ve 65 °C olmak üzere iki sıcaklıkta ikinci kabinde ise her iki formülasyon 70 °C’de kurutulmuş, ve filmler ilk kurutma kabininin sıcaklıkları formülasyon kodunun sonuna -55/-65 eklenerek kodlanmıştır. Böylelikle QbD parametreleri doğrultusunda tam faktöriyel tasarım farklı PG oranları ve kurutma sıcaklıkları sağlanarak uygulanmıştır.

Pilot ölçekli olarak hazırlanan jellerin viskozite bulguları Tablo 4-12’de verilmiştir. Viskozitelerin yakın olması, aynı ebatlarda kesilecek farklı iki film formülasyonunun içinde eşit miktar birim dozun sağlanabilmesi bakımından önemlidir. Karşılaştırılacak aynı boyutlardaki dört filmin, aynı miktar etkin madde içermesi gerektiği için, viskoziteler birbirine yakın olduğundan, pilot üretimde kullanılan cihazın hazne aralığından akışı ile aynı birim dozlar elde edilebilmiştir.

Fnm-29 ve Fnm-31 formülasyonları üretildikten sonra rulodan $2 \times 2,5 \text{ cm}^2$ boyutunda kesitler alınmış, birim formül ağırlığına, cihazda verilen 3. kademe kalınlıktan ($300 \text{ } \mu\text{m}$ yaş kalınlık) alınan kesitler ile ulaşıldığı tespit edilmiştir. Tüm karakterizasyon çalışmaları elde edilen bu filmler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Ağırlık tekdüzeliği bulguları Tablo 4-13’te verilmiş, Fnm-29-55, Fnm-29-65, Fnm-31-55 ve Fnm-31-65 için birim dozların miktarına uygun şekilde sırasıyla $110,37 \pm 2,06$, $109,87 \pm 2,39$, $103,17 \pm 1,54$ ve $102,79 \pm 1,31 \text{ mg}$ olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre formülasyonda PG oranının ve sıcaklığın artmasının ağırlıkta azalamaya sebep olduğu görülmektedir. Standart sapma değerleri çok düşük bulunmuştur. Ağırlık tekdüzeliği her filmin yaklaşık olarak eşit miktarlarda etkin madde ve yardımcı madde içerdiğinin göstergesi olduğu için önemlidir.

Film kalınlığı, homojenliğin kesinleştirilmesi ve dozaj doğruluğu ile doğrudan ilişkilidir (Dixit ve Puthli, 2009). Kalınlık bulguları Fnm-29-55, Fnm-29-65, Fnm-31-55 ve Fnm-31-65 için Tablo 4-14’te sırasıyla $0,173 \pm 0,003$, $0,169 \pm 0,004$, $0,162 \pm 0,002$ ve $0,158 \pm 0,002 \text{ mm}$ bulunmuştur. Bu değerlere göre formülasyonda PG oranının ve sıcaklığın artmasının kalınlıkta azalmaya sebep olduğu görülmektedir. Ağırlık ve kalınlık bulgularına ait standart sapmaların labaratuvar ölçekli üretimlerde karşılaşılan değerlere göre çok düşük olması ölçek büyütmenin olumlu özellikleri olması bakımından dikkat çekmektedir. Literatürde loperamit ile hazırlanan filmlerde varyasyon katsayılarını ağırlık için kalınlıktan daha düşük bulunmuş ve bu durum film kütesinin belirlenmesinin kalınlığın belirlenmesine göre daha kesin bir yöntem olarak yorumlanmıştır (Woertz ve Kleinebudde 2015). Yapılan bir bukkal film çalışmasında olduğu gibi (Pekoz ve ark. 2016) çalışmamızda da kalınlık bulgularının standart sapmaları, ağırlık bulgularının standart sapmalarından daha düşüktür. Bu sebeple çalışmamızda kalınlığın belirlenmesinin, ağırlığın belirlenmesine göre daha kesin bir yöntem olduğu yorumlanabilir. Pilot üretim cihazı kullanarak yapılan film çalışmasında,

fazla hava kabarcığı olduğu için kalınlık ölçümünde çok fazla değişim meydana geldiğinden, çalışmalarda kalınlık ölçümü yerine ağırlık ölçümü verilerine yer verilmiştir (Thabet ve Breitzkreutz 2018). Çalışmamızda bulunan kalınlık standart sapma değerleri ise çok düşüktür. Yapılan bir oral film çalışmasında ağırlık ve kalınlık için standart sapma değerleri 0,3 - 9,8 arasında bulunmuştur (Mazumder ve ark. 2017). Çalışmamızda standart sapma değerlerinin çok daha düşük olması pilot ölçekli üretim ile kalınlık ve ağırlık tekdüzeliğinin sağlanabildiğini ortaya koymaktadır.

Filmlerin pH'ları stabilite ve mukoza irritasyonunu tahmin etmek açısından önemlidir. Asit veya alkali pH bazı rahatsızlıklara neden olabilir. pH ideal olarak nötre yakın olmalıdır (Borges ve ark. 2015). pH değeri bulguları Tablo 4-15'te verilmiş olup Fnm-29-55, Fnm-29-65, Fnm-31-55 ve Fnm-31-65 için sırasıyla $6,887 \pm 0,008$, $6,888 \pm 0,008$, $6,873 \pm 0,010$ ve $6,892 \pm 0,004$ olarak bulunmuştur. Literatürde karşılan çalışmalardaki filmlerin pH'ları pH 5,03 - 6,88 arasında (Vetchý ve ark. 2014) ve 6,8 olarak (Kumar ve ark. 2014) bulunmuştur. Bu çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda hazırlanan dört film formülasyonunun pH değerlerinin, oral mukozada irritasyon oluşturmayacak şekilde uygun olduğu gösterilmiştir.

Filmlerin nem içeriği stabilite açısından önemlidir. Nem içeriği bulguları Tablo 4-16'da verilmiş olup Fnm-29-55, Fnm-29-65, Fnm-31-55 ve Fnm-31-65 için sırasıyla $6,57 \pm 0,51$, $6,10 \pm 0,35$, $7,03 \pm 0,31$ ve $6,87 \pm 0,35$ olarak bulunmuştur. Bu değerler literatürde karşılaşılan değerler ile uyumludur (Mazumder ve ark. 2017). Ayrıca daha yüksek sıcaklıkta kurutulan filmlerin nem içerikleri beklendiği şekilde daha düşüktür. PG oranı yüksek olan filmlerin ise nem içeriklerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Gerilme direnci, hazırlanan filmlerin dayanıklılık ve elastikiyetini belirlemek için kullanılmaktadır. Etkin maddenin salım hızı ve formülasyonun paketleme özellikleri açısından önemlidir. Filmlerde arzu edilen yüksek bir gerilme direncidir (Garsuch 2009). Fnm-29-55, Fnm-29-65, Fnm-31-55 ve Fnm-31-65 için gerilme direnci ve esneklik bulguları Tablo 4-17'de gösterilmiş olup sırasıyla $3,488 \pm 0,44$ / $5,013 \pm 0,24$, $3,650 \pm 0,47$ / $5,427 \pm 0,19$, $2,120 \pm 0,39$ / $6,333 \pm 0,13$ ve $2,188 \pm 0,10$ / $5,973 \pm 0,04$ olarak bulunmuştur. Formülasyonlarda PG oranı arttıkça esnekliğin arttığı görülmektedir, gerilme direncinin ise PG arttıkça azaldığı tespit edilmiştir. Esneklik verileri, plastizer miktarı arttıkça arttığı bildirilen literatür bilgisi ile örtüşmektedir

(Dixit ve Puthli 2009). Yapılan bir çalışmada gerilme direnci 2,5 - 7,8 ve esneklik ise 15,8 - 83,58 arasında (Chonkar ve ark. 2016), Başka bir film çalışmasında da gerilme direnci 1,97 - 13,9 arasında (Low ve ark. 2013) bulunmuştur. Bu veriler çalışmamızda bulunan gerilme direnci ve esneklik verileri ile benzerlik içerisindedir.

Katlama direnci bulguları Tablo 4-18'de gösterilmiş olup Fnm-29-55, Fnm-29-65, Fnm-31-55 ve Fnm-31-65 için sırasıyla $5,67 \pm 1,51$, $5,00 \pm 1,10$, $11,83 \pm 1,17$ ve $9,67 \pm 1,86$ olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada Zentrip® filmi referans alarak hazırlanan filmlerde katlama sayısı 20'den fazla bulunmuş, Zentrip®'in katlama direnci ise 1 olarak bildirilmiştir (Zhao ve ark. 2015). Bu verilere göre çalışmamızda bulunan katlama direnci sonuçlarının uygun olduğu görülmektedir. Katlama direncinin, filmlerde PG arttıkça arttığı, kurutma sıcaklığı arttıkça ise azaldığı tespit edilmiştir.

Türk farmakopesi (2017), ağızda dağılan filmlerin ağız içine yerleştirildiğinde hızla parçalanması gerektiğini belirtmektedir. Ancak kılavuzlarda ADF'lerin maksimum dağılma süresi bilgisi ve dağılma süresi tespiti için herhangi bir yöntem bulunmamaktadır (Brniak ve ark. 2015; Cilurzo ve ark. 2017). Avrupa Farmakopesi 9.1'de ağızda dağılan tabletlerin suda 3 dakikadan kısa sürede dağılması gerektiği ve literatürlerde bu sürenin ağızda dağılan oral filmleri değerlendirirken de kullanılabileceği bildirilmiştir (Cilurzo ve ark. 2017). Literatürde; petri kabı yöntemi (Preis ve ark. 2012; Janßen ve ark. 2013; Brniak ve ark. 2015), damla yöntemi (Preis ve ark. 2012) ve kayar çerçeve (slide frame) yöntemi (Janßen ve ark. 2013; Brniak ve ark. 2015; Visser ve ark. 2015) gibi farklı yöntemler mevcuttur ancak standart bir yöntem bulunmamaktadır (Garsuch 2009). Çalışmamızda dağılma testi petri kabı yöntemine göre yapılmıştır. Dağılma testi bulguları Fnm-29-55, Fnm-29-65, Fnm-31-55 ve Fnm-31-65 için Tablo 4-19'da gösterilmiş olup sırasıyla $127,17 \pm 2,32$, $120,00 \pm 2,28$, $97,67 \pm 2,25$, $92,67 \pm 1,86$ saniye olarak hepsi 3 dakikanın altında dağılmıştır. Filmlerde PG artışının dağılma süresinin azalmasına neden olduğu, kurutuma sıcaklığının arttıkça dağılma süresinin azaldığı görülmüştür. Literatürde hazırlanan ağızda dağılan filmlerde de dağılma süresi 3 dakikanın altında bulunduğundan (Preis ve ark. 2012; Visser ve ark. 2015) bu değer literatür verileri ile desteklenmektedir.

İçerik tekdüzeliği bulguları Tablo 4-20'de gösterilmiş olup % 97,65 - % 98,66 arasında bulunmuştur. Varyasyon katsayıları % 1,23 - % 1,84 arasında ve kabul değerleri 2,94 - 4,56 arasında bulunmuştur. Literatürde yapılan oral film çalışmalarında

varyasyon katsayısı 3,3 ve kabul değeri 8 olarak, başka bir çalışmada hazırlanan AD'lerde varyasyon katsayısı % 4,3 ve kabul değeri 12,7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda limitler bildirilmiş, her bir filmdeki içerik miktarının % 85 - % 115 arasında, VK < % 6 (USP27) ve KD < 15 (JP15) olması gerektiği bildirilmiştir (Nishimura ve ark. 2009; Shen ve ark. 2013). Çalışmamızda USP 27'ye göre VK < % 6 ve JP 15'e göre KD < 15 olarak bulunmuş ve farmakopelere uygunluk gösterilmiştir.

Oral filmlerin çözünme hızı (dissolüsyon) çalışmalarında uygulanan resmi bir metot bulunmamaktadır. Literatürde 5 - 900 mL'lik farklı hacimlerde farklı aparatlar farklı pH değerlerindeki yapay tükürük, gastrik ya da intestinal sıvıda yapılan çalışmalar bildirilmiştir (Brniak ve ark. 2015). Çözünme hızı çalışmalarının standart sepet ya da pedal aparatı kullanılarak gerçekleştirilebildiği, pedal aparatı ile gerçekleştirildiğinde filmin çözünme ortamı üzerinde yüzebileceği bildirilmiştir (Dixit ve Puthli 2009). ADF'ler için tel kafes (sinker) kullanarak filmin yüzmesi engellenmiş ve dissolüsyonu sağlanmıştır (Krampe ve ark. 2016) ve filmler paslanmaz çelik yay benzeri tutuculara yerleştirilerek dissolüsyon profilleri çalışılmıştır (Brniak ve ark. 2015). Çözünme hızı çalışmaları bu bilgiler ışığında, ADF'ler 3 x 3 cm² boyutundaki 125 µm'lik paslanmaz çelik tel kafes içerisine yerleştirilerek gerçekleştirilmiştir. ADF'ler için yapılan dissolüsyon çalışmalarında dissolüyon ortamı olarak distile su ortamında çalışılmış ve pedal aparatı kullanılmıştır (Steiner ve ark. 2018). Çalışmamızda USP'nin "Ketipin Tabletler"e ait monografında yer alan koşullar esas alınarak çalışılmış (USP 2018) ve çözünme hızı bulguları Tablo 4-21'de gösterilmiştir. Sonuçlara göre filmlerin 10. dk'da % 87,69 - % 96,73 oranında çözüldüğü tespit edilmiştir. 15 dk'da % 85'ten fazla çözüldüğü için FDA'ya göre çok hızlı çözünen (very rapidly dissolving) form kategorisindeki dozaj formlarının elde edildiği gösterilmiştir (FDA 2017).

Fnm-29-65, Fnm-31-65 ve saf ketipin fumarat için yapılan MTT sitotoksosite testi sonucunun verileri Tablo 4-22 ve Şekil 4-48'de verilmiştir. Fnm-29-65, Fnm 31-65 ve saf ketipin fumarat için konsantrasyona bağlı sitotoksosite gözlenirken, 200 µM ve 300 µM konsantrasyonlarda hücre canlılığının belirgin şekilde azaldığı belirlenmiştir. Ketipin fumarat içeren Fnm-29-65, Fnm-31-65 formülasyonlarındaki hücre canlılığının, saf ketipin fumarata göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hücre canlılığı göz önüne alındığında Fnm-29-65 ve Fnm-31-65 formülasyonlarının uygun dozunun 100 µM olduğu belirlenmiştir. Literatürde PC12 hücrelerinde (sıçan

feokromasitoma) 25, 50 ve 100 μ M konsantrasyonda ketiapinin sitotoksitesinin değerlendirildiği bir çalışmada benzer sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Tan ve ark. 2007).

Fnm-29-55, Fnm-29-65, Fnm-31-55 ve Fnm-31-65 filmleri stabilite çalışmaları için 25 ± 2 °C % 60 nem ve 40 ± 2 °C % 75 nem içeren stabilite kabinlerinde 4 hafta boyunca tutulmuştur. İlk anda ve 4. hafta sonunda filmlerin görünümü, ağırlık, kalınlık, etkin madde içeriği ve çözünme hızları incelenmiştir. Filmlerin fiziksel görünümünde herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Ağırlık bulguları Tablo 4-23'te verilmiş olup 0,03 - 2,67 mg arasında değişim görülmüştür. Kalınlık bulguları Tablo 4-24'te verilmiş olup 0 - 0,004 mm arasında değişim görülmüştür. Etkin madde içeriği bulguları Tablo 4-25'te verilmiş olup % 0,12 - 1,92 arasında değişim görülmüştür. Dissolüsyon bulguları Tablo 4-26'da verilmiş olup belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Etkin madde içeriği ve dissolüsyon çalışmaları literatürde bildirilen çalışmaya benzer şekilde neredeyse sabittir (Nishimura ve ark. 2009).

Ayrıca çalışmamızda, tasarım alanını belirlemek adına, ilk önce QTPP oluşturulmuştur. QTPP ile bağlantılı olan ve CQA'ları etkileyen, CMA ve CPP belirlenmesi amacıyla risk değerlendirmesi yapılmıştır. CMA ve CPP'ye ait veriler Minitab 18 bilgisayar programına girilmiştir. Bu veriler PG oranı ve kurutma sıcaklığı değişimine aittir. Programda yüklenen girdilerin anlamlı olup olmadığı, ne derece anlamlı olduğu sayısal büyüklüğü, faktör ve etkileşimleri ile birlikte modelin korelasyon değeri hesaplatılarak tespit edilmiştir. R^2 değeri ve regresyon analizi bulgularına göre değerlendirmeler aşağıdaki gibidir:

$R^2 \geq 0,70$ → iyi kalitede,

$0,50 \leq R^2 \leq 0,70$ → dikkat gerektiren ama anlamlı,

$R^2 \leq 0,50$ → zayıf kalitede bir model olduğunu gösterir (Amasya ve ark. 2016).

CQA'lar üzerine PG oranı ve kurutma sıcaklığının etkilerinin birlikte incelendiği regresyon analiz tablosunda (Tablo 4-27), P değerleri ağırlık için 0,008, kalınlık için 0,009, gerilme direnci için 0,033 ve dağılma süresi için 0,037 olarak görülmektedir. Çalışmada P değeri 0'a yaklaştıkça, çalışmada o girdiğinin anlamlılığı artmaktadır. Bu değerler diğer parametreler arasında 0'a en yakın olarak bulunduğu için CQA'lar

üzerine PG oranı ve kurutma sıcaklığı değişiminin, en anlamlı etkiyi bu üç parametre üzerinde oluşturduğu görülmüştür. Model özeti tablosunda (Tablo 4-28) ise R^2 değerleri, ağırlık için % 99,99, kalınlık için % 99,99, nem için % 95,42, gerilme direnci için % 99,89, esneklik için % 85,36, katlama direnci için % 98,24, dağılma süresi için % 99,86, 5. dk dissolüsyon için % 98,03 ve 30. dk dissolüsyon için % 91,25 olarak bulunarak en anlamlı etki bu parametreler için görülmüştür.

CQA'ler üzerine PG oranının etkisinin incelendiği regresyon analiz tablosunda (Tablo 4-29), P değerleri ağırlık için 0,002, kalınlık için 0,069, gerilme direnci için 0,004, esneklik için 0,076, katlama direnci için 0,041, dağılma süresi için 0,023 ve 30. dk dissolüsyon için 0,094 olarak görülmektedir. Bu değerler diğer parametreler arasında 0'a en yakın olarak bulunduğu için CQA'ler üzerine PG oranının, en anlamlı etkiyi bu parametreler üzerinde oluşturduğu görülmüştür. Model özeti tablosunda (Tablo 4-30) ise R^2 değerleri, ağırlık için % 99,61, kalınlık için % 86,76, nem için % 75,26, gerilme direnci için % 99,23, esneklik için % 85,29, katlama direnci için % 91,95, dağılma süresi için % 95,49 ve 30. dk dissolüsyon için % 82,13 olarak bulunarak en anlamlı etki bu parametreler için görülmüştür.

CQA'ler üzerine kurutma sıcaklığının etkisinin incelendiği regresyon analiz tablosunda (Tablo 4-31), P değeri pH için 0,283 olarak görülmektedir. Bu değer diğer parametreler arasında 0'a en yakın olarak bulunduğu için CQA'ler üzerine sıcaklık değişiminin, en anlamlı etkiyi bu parametre üzerinde oluşturduğu görülmüştür. Model özeti tablosunda (Tablo 4-32) ise, yine pH parametresinin R^2 değeri %51,43 olduğundan dikkat gerektiren ancak anlamlı bir etkinin olduğu, kurutma sıcaklığının etkisi incelenirken diğer tüm parametrelerin R^2 değerleri % 50 den düşük olduğundan diğer parametrelerin üzerinde zayıf etkili olduğu görülmüştür.

Literatürde yapılan bir çalışmada ketiabinin Polyox polimerleri, gliserin, PEG 400 ve PG plastizerlerini kullanarak hızlı çözünen filmleri hazırlanmış, gliserin ve PG'nin yapışkan filmlere sebep olduğu, yüzeyden ayırmanın olanaksız olduğu, PEG 400'ün ise esnek özellik gösteren iyi filmler oluşturduğu bildirilmiştir. Bu sebeplerle Polyox N750 ve PEG 400 ile yapılan filmler seçilmiştir (Chaudhary ve ark. 2012). Yapılan başka bir çalışmada, ketiabin fumarat içeren hızlı dağılan filmler çözücü dökme yöntemi ile hazırlanmış, HPMC E5 LV, PVA ve pektin polimerleri, PEG 400, aspartam, sitrik asit, tween 20, ahududu aroması kullanılmıştır. Filmlerden HPMC E5 LV

polimerini içeren filmler ön formülasyonda seçilerek farklı oranlarda PEG 400 ve HPMC E5 LV filmler hazırlanmıştır. Ağırlık tekdüzeliği, kalınlık, pH, gerilme direnci, katlama direnci, ilaç içerik tekdüzeliği ve dissolüsyon çalışmaları ile değerlendirilmiş en iyi formülasyon belirlenmiştir (Vyas ve ark. 2016). Çalışmamızda ise HPMC E5 polimeri, PG ve PEG 400 plastizerleri kullanılmıştır. PEG 400 plastizerinin oranı sabit tutulup PG oranı ve kurutma sıcaklığı değişiminin formülasyon parametreleri üzerine etkisi incelenmiştir.

Hidroklorotiazit filmlerinin laboratuvar ölçekli - kesintili üretimden sürekli üretime geçişinin yapıldığı bir çalışmada, laboratuvar ölçekli üretimden pilot ölçekli üretime transfer gerçekleştirmenin kolay olmadığı bildirilmiştir. Film oluşturucu polimere ve dökme prosesinin sürekli olup olmamasına bağlı olarak değişimlerin gözlemlendiği, HPMC filmlerinin üretim modundan (sürekli veya kesintili) daha az etkilendiği, HPC filmlerinin özelliklerinin üretim modu ve koşullarından daha çok etkilendiğini bildirmişlerdir. Filmler organik solvan kullanılarak hazırlanmıştır. Laboratuvar ölçekli üretimin daha yüksek ilaç içerdiği ancak kalan çözücü miktarının da çok olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada laboratuvar ölçeğinden sürekli üretime kolaylıkla geçilemeyeceği vurgulanmıştır. Film üretiminin kesintili moddan sürekli moda transferi için özellikle dökülen jelin viskozitesi ve kurutma sıcaklığı CPP olarak bildirilmiştir. Bu parametrelerin laboratuvar ölçekli üretimde sağlanamayacağı, prosesi pilot ölçekli veya üretim ölçekli sürekli bir sürece aktarırken her ürün için parametrelerin ayrı ayrı seçilmesi gerektiği bildirilmiştir. Sonuç olarak üretim ölçekli üretimi gerçekleştirmek için; laboratuvar ölçekli deneylerin yapılmasının veya en başından itibaren pilot ölçekli ekipmanın kullanılmasının sorgulanabileceği bildirilmiştir (Thabet ve Breitzkreutz 2018).

Tez çalışmamızda da laboratuvar ölçekli 26 adet formülasyon denenmesine rağmen elde edilen optimize formülasyon sanayide mevcut pilot üretim cihazına entegrasyonda başarılı olamamıştır. Yeniden formülasyonun optimizasyonu gerekmiş ve laboratuvar ölçekli 39 adet daha formülasyon denenmiştir. Bu bulgu literatürde (Thabet ve Breitzkreutz 2018) elde edilen bulgu ile örtüşmektedir.

Sonuç olarak ketiapin fumarat etkin maddesi ve HPMC E5 polimeri kullanılarak tam faktöriyel tasarım ile iki farklı PG oranı (% 9,3 ve % 13,3) ve iki farklı kurutma sıcaklığı (55 ve 65 °C) ile hazırlanan dört film formülasyonundan, birim formülünde 56

mg HPMC E5, 10 mg PG, 6 mg PEG 400, 28,78 mg KF, 6 mg ksilitol, 1,2 mg nane yağı ve kafi miktarda renklendirici içeren Fnm-29-65 formülasyonu, en yüksek gerilme direnci, orta derecede esneklik, 120 saniyede dağılabilme özellikleri ile en uygun formülasyon olarak seçilmiştir. Çalışmamızda geliştirilen ketiapin fumaratın ağızda dağılan filmleri piyasada bulunmayan bir farmasötik dozaj formu olması sebebiyle umut vaat etmektedir. Şizofreni ve psikoz tedavisi için susuz kullanılabilmesi, hoş tadı ve uygulama sonrası hızlı dağılabilme özelliklerine sahip olması sebebiyle hasta ve yakınlarının yaşam kaliteleri artırılabilir. Ayrıca ölçek büyütme ile laboratuvar ölçekli üretimden, pilot ölçekli üretime geçiş çalışmaları QbD parametreleri doğrultusunda gerçekleştirilerek şizofreni hastaları açısından olumlu bir gelişme sağlanmıştır. Böylelikle, etkin maddenin piyasada yer alan konvansiyonel tablet formundan daha hızlı dağılan, çözünen ve bu formun yerine kullanılabilecek farklı bir dozaj formu oluşturulduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

Akgün, L. (2008). *Şizofreni Hastalarında Olanzapin ve Ketiapin Kullanımının Bazal Metabolizma Hızına Etkisinin Karşılaştırılması*. Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi.

Aksu, N. B. (2010). *Ramipril Tablet Üretim İşleminde Yenilikçi Farmasötik Üretim Uygulamaları*. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi.

Alanazi, F. K., Rahman, A. A. A., Mahrous, G. M. ve Alsarra, I. A. (2007). Formulation and physicochemical characterisation of buccoadhesive films containing ketorolac. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **17(1)**, 1-10.

Amasya, G., Badilli, U., Aksu, B. ve Tarimci, N. (2016). Quality by Design case study 1: Design of 5- fluorouracil loaded lipid nanoparticles by the W/O/W double emulsion - Solvent evaporation method. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **84**, 92–102.

Arslan, D. (2014). *Mukoadezif Bukkal Yama Formülasyonlarının Geliştirilmesi Üzerine Çalışmalar*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.

Arya, A., Chandra, A., Sharma, V. ve Pathak, K. (2010). Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system and dosage form. *International Journal of ChemTech Research*, **2(1)**, 576–583.

Astra Zeneca Seroquel KÜB. (2013). *Uzun Etkili 50 mg Ketiapin Fumarat Tablet*in Kısa Ürün Bilgisi,. Astra Zeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. Erişim 10.12.2018, <https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Country-Sites/Turkey/Medicines/Seroquel-100-mg-Film-TabletKU166234B.PDF>.

Bagade, S. B., Narkhede, S. P., Nikam, D. S. ve Sachde, C. K. (2009). Development and validation of UV-Spectrophotometric method for determination of quetiapine fumarate in two different dose tablets. *International Journal of ChemTech Research*, **1(4)**, 898–904.

Basavaiah, K., Rajendraprasad, N., Ramesh, P. J. ve Vinay, K. B. (2010). Sensitive ultraviolet spectrophotometric determination of quetiapine fumarate in pharmaceuticals. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, **34**, 146–154.

Bektaş, A., Cevher, E., Güngör, S. ve Özsoy, Y. (2014). Design and evaluation of polysaccharide-based transdermal films for the controlled delivery of nifedipine. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **62(2)**, 144–152.

Borges, A. F., Silva, C., Coelho, J. F. J. ve Simoes, S. (2015). Oral films: Current status and future perspectives I - Galenical development and quality attributes. *Journal of Controlled Release*, **206**, 1–19.

Brewster, M. E. ve Loftsson, T. (2007). Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **59**, 645–666.

Brniak, W., Maslak, E. ve Jachowicz, R. (2015). Orodispersible films and tablets with prednisolone microparticles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **75**, 81–90.

Buskirk, G. A. V., Asotra, S., Balducci, C., Basu, P., Didonato, G., Dorantes, A. ve ark. (2014). Best practices for the development, scale- up, and post-approval change control of IR and MR dosage forms in the current quality-by-design paradigm. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, **15(3)**, 665-693.

CDER. (2006). *Review of Environmental Assessment for Seroquel® Sustained Release Tablets (Quetiapine Fumarate) Treatment of Schizophrenia and Acute Mania*. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Erişim 10.12.2018, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022047Orig1s000EA.pdf.

CDER. (2011). *Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices*. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Erişim 10.12.2018, <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf>.

Chaudhary, A. S., Chaudhary, B. A. ve Mehta, A. T. (2012). Formulation development and optimization of polyox based quick dissolving film of quetiapine. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, **4(1)**, 1-5.

Chhajed, S. S., Agrawal, S. S., Bastikar, V. A., Gosavi, R. A., Kunte, S. H. ve Wagh, R. D. (2009). Estimation of quetiapine in bulk drug and tablet dosage form. *International Journal of Chemical Science*, **7(2)**, 951–960.

Chi, Z. ve Zhao, S. (2003). Optimization of medium and cultivation conditions for pullulan production by a new pullulan-producing yeast strain. *Enzyme and Microbial Technology*, **33**, 206–211.

Chonkar, A. D., Rao, J. V., Managuli, R. S., Mutalik, S., Dengale, S., Jain, P. ve ark. (2016). Development of fast dissolving oral films containing lercanidipine HCl nanoparticles in semicrystalline polymeric matrix for enhanced dissolution and ex vivo permeation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **103**, 179–191.

Cilurzo, F., Cupone, I. E., Minghetti, P., Selmin, F. ve Montanari, L. (2008). Fast dissolving films made of maltodextrins. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **70**, 895–900.

Cilurzo, F., Cupone, I. E., Minghetti, P., Buratti, S., Selmin, F., Gennari, C. G. M. ve ark. (2010). Nicotine fast dissolving films made of maltodextrins: A feasibility study. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, **11(4)**, 1511–1517.

Cilurzo, F., Cupone, I. E., Minghetti, P., Buratti, S., Gennari, C. G. M. ve Montanari, L. (2011). Diclofenac fast-dissolving film: suppression of bitterness by a taste-sensing system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **37(3)**, 252–259.

Cilurzo, F., Musazzi, U. M., Franze, S., Selmin, F. ve Minghetti, P. (2017). Orodispersible dosage forms: Biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. *Drug Discovery Today*, **23(2)**, 251-259.

Corsaro, M. M., De Castro, C., Evidente, A., Lanzetta, R., Molinaro, A., Parrilli M. ve ark. (1998). Phytotoxic extracellular polysaccharide fractions from *Cryphonectria parasitica* (Murr.) Barr strains. *Carbohydrate Polymers*, **37**, 167–172.

Cutler, A. J., Goldstein, J. M. ve Tumas, J. A. (2002). Dosing and switching strategies for quetiapine fumarate. *Clinical Therapeutics*, **24(2)**, 209–222.

Dasgupta, D., Bandhu, S., Adhikari, D. K. ve Ghosh, D. (2017). Challenges and prospects of xylitol production with whole cell bio-catalysis: A review. *Microbiological Research*, **197**, 9–21.

Delben, F., Forabosco, A., Guerrini, M., Liut, G. ve Torri, G. (2006). Pullulans produced by strains of *Cryphonectria parasitica* - II. Nuclear magnetic resonance evidence. *Carbohydrate Polymers*, **63**, 545–554.

Desu, P. K., Brahmaiah, B., Nagalakshmi, A., Neelima, K., Nama, S. ve Baburao, C. (2013). An overview of rapid dissolving films. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, **3(1)**, 15–23.

Dixit, R. P. ve Puthli, S. P. (2009). Oral strip technology: Overview and future potential. *Journal of Controlled Release*, **139**, 94–107.

Donnelly, R. F., McCarron, P. A., Tunney, M. M. ve Woolfson, A. D. (2007). Potential of photodynamic therapy in treatment of fungal infections of the mouth. Design and characterisation of a mucoadhesive patch containing toluidine blue O. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **86(1)**, 59–69.

El-Setouhy, D. A. ve El-Malak, N. S. A. (2010). Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, **11**(3), 1018–1025.

EMA. (2016). *Guideline on Process Validation for Finished Products - Information and Data to be Provided in Regulatory Submissions*. European Medicines Agency. Erişim 10.12.2018, https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf.

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

FDA. (1995). *Guidance for Industry - SUPAC-IR: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms - Scale-up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation*. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Erişim 10.12.2018, <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070636.pdf>.

FDA. (1997). *Guidance for Industry - SUPAC-SS: Nonsterile Semisolid Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation*. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Erişim 10.12.2018, <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070930.pdf>.

FDA. (1999). *Guidance for Industry - SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum*. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Erişim 10.12.2018, http://sommatechconsulting.com/site/images/stories/expert_insight/whitepaper/2.07_supac_ir_mr%20addendum.pdf.

FDA. (2014). *Guidance for Industry - SUPAC : Manufacturing Equipment Addendum*. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Erişim 10.12.2018,

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm346049.pdf>.

FDA. (2017). *Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on A Biopharmaceutics Classification System - Guidance for Industry*. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Erişim 10.12.2018, <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>.

Fotakis, G. ve Timbrell, J. A. (2006). In vitro cytotoxicity assays: comparison of LDH, neutral red, MTT and protein assay in hepatoma cell lines following exposure to cadmium chloride. *Toxicology letters*, **160(2)**, 171-177.

Fraser, C.G. ve Jennings, H.J. (1971). A glucan from *Tremella mesenterica* NRRL-Y6158. *Canadian Journal of Chemistry*, **49**, 1804–1807.

Galgatte, U. C., Khanchandani, S. S., Jadhav, Y. G. ve Chaudhari, P. D. (2013). Investigation of different polymers, plasticizers and superdisintegrating agents alone and in combination for use in the formulation of fast dissolving oral films. *International Journal of PharmTech Research*, **5(4)**, 1465–1472.

Garg, S., Goldman, D., Krumme, M., Rohan, L. C., Smoot, S. ve Friend, D. R. (2010). Advances in development, scale-up and manufacturing of microbicide gels, films, and tablets. *Antiviral Research*, **88**, 19–29.

Garsuch, V. I. (2009). *Preparation and Characterization of Fast-Dissolving Oral Films for Pediatric Use*. Heinrich Heine Üniversitesi, Farmasötik Teknoloji ve Biyofarmasi, Doktora Tezi.

Garsuch, V. ve Breitzkreutz, J. (2010). Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **62**, 539–545.

Ghodake, P. P., Karande, K. M., Osmani, R. A., Bhosale, R. R., Harkare, B. R. ve Kale, B. B. (2013). Mouth dissolving films: Innovative vehicle for oral drug delivery. *International Journal of Pharma Research & Review*, **2(10)**, 41–47.

Gomez-Guillen, M. C., Turnay, J., Fernandez-Diaz, M. D., Ulmo, N., Lizarbe, M. A. ve Montero, P. (2002). Structural and physical properties of gelatin extracted from different marine species: A comparative study. *Food Hydrocolloids*, **16**, 25–34.

Gökçe, E. H., Yurdasiper, A., Korkmaz, E. ve Özer, Ö. (2013). A novel preparation method for organogels: High-speed homogenization and micro-irradiation. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, **14(1)**, 391–397.

Green, B. (1999). Focus on quetiapine. *Current Medical Research and Opinion*, **15(3)**, 145–151.

Güngör, S., Erdal, M. S. ve Özsoy, Y. (2012). Plastizers in transdermal drug delivery systems. İçinde M. Luqman (Ed.), *Recent Advances in Plastizers*. In Tech; 91-112.

Güz, H. (2000). Şizofreni ve Cinsiyet. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, **1(3)**, 180–185.

Haaf, F., Sanner, A. ve Straub, F. (1985). Polymers of *N*-vinylpyrrolidone: Synthesis, characterization and uses. *Polymer Journal*, **17(1)**, 143–152.

Hiraman, B. B., Sandip, V., Lohiya, R. T., ve Umekar, M. J. (2009). Spectrophotometric determination of an atypical antipsychotic compound in pharmaceutical formulation. *International Journal of ChemTech Research*, **1(4)**, 1153–1161.

Hoffmann, E. M., Breitenbach, A., ve Breitzkreutz, J. (2011). Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **8(3)**, 299–316.

ICH Q2(R1). (2005). *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*. International Conference on Harmonisation. Erişim 10.12.2018, https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf.

ICH Q8(R2). (2009). *Pharmaceutical Development Q8(R2)*. International Conference on Harmonisation. Erişim 10.12.2018, https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.

ICH Q9. (2005). *Quality Risk Management Q9*. International Conference on Harmonisation. Erişim 10.12.2018, https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf.

ICH Q10. (2008). *Pharmaceutical Quality System Q10*. International Conference on Harmonisation. Erişim 10.12.2018, https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf.

ICH Q11. (2012). *Development and Manufacture of Drug Substances Q11*. International Conference on Harmonisation. Erişim 10.12.2018, https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf.

Irfan, M., Rabel, S., Bukhtar, Q., Qadir, M. I., Jabeen, F. ve Khan, A. (2016). Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **24**, 537–546.

Irmak, S., Canisag, H., Vokoun, C. ve Meryemoglu, B. (2017). Xylitol production from lignocellulosics: Are corn biomass residues good candidates? *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, **11**, 220–223.

Jambhekar, S. S., ve Breen, P. (2016). Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: Structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. *Drug Discovery Today*, **21(2)**, 356–362.

Jamróz, W., Kurek, M., Łyszcza, E., Szafraniec, J., Knapik-Kowalczyk, J. ve Syrek, K. (2017). 3D printed orodispersible films with aripiprazole. *International Journal of Pharmaceutics*, **533**, 413–420.

Janßen, E. M., Schliephacke, R., Breitenbach, A., ve Breitzkreutz, J. (2013). Drug-printing by flexographic printing technology - A new manufacturing process for orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics*, **441**, 818–825.

Juluru, N. S. (2013). Fast dissolving oral films : A review. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, **2(1)**, 108–112.

Kalı, A. H. (2018). *Pozitif ve Negatif Belirtilerle Seyreden Şizofreni Hastalarında Tedavi Uyumu ve Yaşam Kalitesi*. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Psikiyatri Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.

Karasulu, H. Y. ve Ertan, G. (2002). Different geometric shaped hydrogel theophylline tablets : Statistical approach for estimating drug release. *Il Farmaco*, **57**, 939–945.

Karasulu, H. Y., Hilmioğlu, S., Metin, D. Y. ve Güneri, T. (2004). Efficacy of a new ketoconazole bioadhesive vaginal tablet on *Candida albicans*. *Il Farmaco*, **59**, 163–167.

Karki, S., Kim, H., Na, S. J., Shin, D., Jo, K., ve Lee, J. (2016). Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **11**, 559–574.

Kawahara, M., Mizutani, K., Suzuki, S., Kitamura, S., Fukada, H. ve Yui, T., (2003). Dependence of the mechanical properties of a pullulan film on the preparation temperature. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **67(4)**, 893–895.

Keshari, A., Sharma, P. K. ve Parvez, N. (2014). Fast dissolving oral film : A novel and innovative drug delivery system. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, **5(03)**, 92–95.

Khan, S., Trivedi, V., Mitchell, J. ve Boateng J. S. (2016). Conversion of sustained release omeprazole loaded buccal films into fast dissolving strips using supercritical carbon dioxide (scCO₂) processing, for potential paediatric drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **93**, 45–55.

Khunt, D., Shah, B. ve Misra, M. (2017). Role of butter oil in brain targeted delivery of quetiapine fumarate microemulsion via intranasal route. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **40**, 11–20.

Kim, K. U., Kim, Y. K., Lee, Y. M., Kim, D. J., Na, D. J. ve Uh, S. (2007). A case of occupational asthma due to xylitol. *Respiratory Medicine Extra*, **3**, 57–59.

Komati, S., Swain, S., Rao, M. E. B., Jena, B. R., Unnam, S. ve Dasi, V. (2018). QbD-based design and characterization of mucoadhesive microspheres of quetiapine fumarate with improved oral bioavailability and brain biodistribution potential. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, **56(2)**, 129-145.

Krampe, R., Sieber, D., Pein-Hackelbusch, M. ve Breitzkreutz, J. (2016). A new biorelevant dissolution method for orodispersible films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **98**, 20–25.

Krull, S. M., Patel, H. V., Li, M., Bilgili, E. ve Dave, R. N. (2016). Critical material attributes (CMAs) of strip films loaded with poorly water-soluble drug nanoparticles: I. Impact of plasticizer on film properties and dissolution. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **92**, 146–155.

Kulkarni, A. S., Deokule, H. A., Mane, M. S. ve Ghadge, D. M. (2010). Exploration of different polymers for use in the formulation of oral fast dissolving strips. *Journal of Current Pharmaceutical Research*, **2(1)**, 33–35.

Kumar, G. P., Phani, A. R., Prasad, R. G. S. V, Sanganal J. S., Manali. N. ve Gupta R. (2014). Polyvinylpyrrolidone oral films of enrofloxacin: Film characterization and drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, **471**, 146–152.

Kumar, R. N., Rao, G. N. ve Naidu, P. Y. (2011). Stability indicating fast LC method for determination of quetiapine fumarate related substances in bulk and pharmaceutical formulation. *Der Pharmacia Lettre*, **3(3)**, 457–469.

Kumar, S. K., Nagabhushanam, M. V., Sambasiva Rao, K. R. S. ve Bhikshapathi, D. V. R. N. (2013). Preparation and *in vivo* evaluation of oral dissolving films containing sumatriptan succinate. *Der Pharmacia Lettre*, **5(3)**, 27–38.

Levin, M. (2001). *Pharmaceutical Process Scale-Up*. New York: Marcel Dekker, Inc.

Low, A. Q. J., Parmentier, J., Khong, Y. M., Chai, C. C. E., Tun, T. Y. ve Berania, J. E. (2013). Effect of type and ratio of solubilising polymer on characteristics of hot-melt extruded orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics*, **455**, 138–147.

Mahammad, S. S., Chetty, M. ve Murthy, K. V. R. (2012). Preformulation studies of quetiapine fumarate. *Journal of Pharmacy Research*, **5(1)**, 672–677.

Mahesh, A., Shastri, N. ve Sadanandam, M. (2010). Development of taste masked fast disintegrating films of levocetirizine dihydrochloride for oral use. *Current Drug Delivery*, **7**, 21–27.

Mazumder, S., Pavurala, N., Manda, P., Xu, X., Cruz, C. N. ve Krishnaiah, Y. S. R. (2017). Quality by Design approach for studying the impact of formulation and process variables on product quality of oral disintegrating films. *International Journal of Pharmaceutics*, **527**, 151–160.

McHugh, D. J. (2003). *A Guide to the Seaweed Industry*. Food and Agriculture Organization Fisheries Technical Paper. Erişim 10.12.2018, <http://www.fao.org/3/a-y4765e.pdf>.

Mohana, K., Srivalli, R. ve Mishra, B. (2016). Drug nanocrystals : A way toward scale-up. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **24**, 386–404.

Morales, J. O. ve McConville, J. T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **77**, 187–199.

Nagar, P., Chauhan, I., ve Yasir, M. (2011). Insights into polymers: Film formers in mouth dissolving films. *Drug Invention Today*, **3(12)**, 280–289.

Nagendrakumar, D., Keshavshetti, G. G., Mogale, P., Swami, S. ve Swami, H. (2015). Formulation and evaluation of fast dissolving oral films of metoprolol sccinate. *International Journal of Engineering and Applied Sciences*, **6(4)**, 28–38.

Narala, A. ve Veerabrahma, K. (2013). Preparation, characterization and evaluation of quetiapine fumarate solid lipid nanoparticles to improve the oral bioavailability. *Journal of Pharmaceutics*, 1-7.

Natah, S. S., Hussien, K. R., Tuominen, J. A. ve Koivisto, V. A. (1997). Metabolic response to lactitol and xylitol in healthy men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **65(4)**, 947-950.

Nishigaki, M., Kawahara, K., Nawa, M., Futamura, M., Nishimura, M. ve Matsuura, K. (2012). Development of fast dissolving oral film containing dexamethasone as an antiemetic medication: Clinical usefulness. *International Journal of Pharmaceutics*, **424**, 12–17.

Nishimura, M., Matsuura, K., Tsukioka, T., Yamashita, H., Inagaki, N. ve Sugiyama, T., (2009). *In vitro* and *in vivo* characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. *International Journal of Pharmaceutics*, **368**, 98–102.

Ozkan, S. A., Dogan, B. ve Uslu, B. (2006). Voltammetric analysis of the novel atypical antipsychotic drug quetiapine in human serum and urine. *Microchimica Acta*, **153**, 27–35.

Öner, G. (2011). *HIV Enfeksiyonlarında Görülen Oral Lezyonların Tedavisi İçin Girişimsel Olmayan İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Geliştirilmesi*. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.

Özcan, E. (2013). *Farmasötik Analiz İçin HPLC'den UPLC'ye Analitik Yöntem Transferi*. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.

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

Parejiya, P. B., Patel, R. C., Mehta, D. M., Shelat, P. K. ve Barot, B. S. (2013). Quick dissolving films of nebivolol hydrochloride: Formulation and optimization by a simplex lattice design. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, **43**, 343–351.

Patel, N., Baldaniya, M., Raval, M. ve Sheth, N. (2015). Formulation and development of in situ nasal gelling systems for quetiapine fumarate-loaded mucoadhesive microemulsion. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, **10(4)**, 357–373.

Paterson, W. G. (1996). Dysphagia in the elderly. *Canadian Family Physician*, **42**, 925–932.

Patil, P. ve Shrivastava, S. K. (2014). Fast dissolving oral films : An innovative drug delivery system. *International Journal of Science and Research*, **3(7)**, 2088–2093.

Peh, K. K. ve Wong, C. F. (1999). Polymeric films as vehicle for buccal delivery: Swelling, mechanical and bioadhesive properties. *Journal of Pharmacy Pharmaceutical Sciences*, **2**(2), 53–61.

Pekoz, A. Y., Erdal, M. S., Okyar, A., Ocak, M., Tekeli, F. ve Kaptan, E. (2016). Preparation and in-vivo evaluation of dimenhydrinate buccal mucoadhesive films with enhanced bioavailability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **42**(6), 916–925.

Podczek, F., Knight, P. E., ve Newton, J. M. (2008). The evaluation of modified microcrystalline cellulose for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization. *International Journal of Pharmaceutics*, **350**, 145–154.

Potu, A. R., Pujari, N., Burra, S. ve Veerareddy, P. R. (2012). Formulation and evaluation of buccoadhesive quetiapine fumarate tablets. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **48**(2), 335–345.

Prajapati, V. D., Jani, G. K. ve Khanda, S. M. (2013). Pullulan: An exopolysaccharide and its various applications. *Carbohydrate Polymers*, **95**, 540–549.

Prathyusha, S., Kumar, Y. M., Lavanya, D. ve Kumar, M. K. (2014). Preparation and evaluation of gastro retentive floating tablets of quetiapine fumarate. *Mintage Journal of Pharmaceutical & Medical Sciences*, **3**(2), 10–15.

Preis, M. K. (2014). *Oromucosal Film Preparations for Pharmaceutical Use – Formulation Development and Analytical Characterization*. Heinrich Heine Üniversitesi, Farmasötik Teknoloji ve Biyofarmasi, Doktora Tezi.

Preis, M., Pein, M. ve Breitzkreutz, J. (2012). Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate. *Pharmaceutics*, **4**, 551–562.

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

Radhakisan, U. R., Chavan, V. ve Tribhuvan, N. (2012). Mouth dissolving film and their patent: An overview. *International Research Journal of Pharmacy*, **3**(9), 39–42.

Rajendraprasad, N., Basavaiah, K. ve Vinay, K. B. (2010). Sensitive and selective extaction-free spectrophotometric determination of quetiapine fumarate in pharmaceuticals using two sulphonthalein dyes. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*, **4**(1), 24–31.

Raju, I. V. S., Raghuram, P. ve Sriramulu, J. (2009). Development and validation of a new analytical method for the determination of related components in quetiapine hemifumarate. *Chromatographia*, **70**(3–4), 545–550.

Ramani, C. C., Puranik, P. K. ve Dorle, A. K. (1996). Study of diabetetic acid as matrix forming material. *International Journal of Pharmaceutics*, **137**, 11–19.

Repka, M. A., Prodduturi, S. ve Stodghill, S. P. (2003). Production and characterization of hot-melt extruded films containing clotrimazole. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **29**(7), 757–765.

Romero-Bastida, C. A., Bello-Pérez, L. A., García, M. A., Martino, M. N., Solorza-Feria, J. ve Zaritzky, N. E. (2005). Physicochemical and microstructural characterization of films prepared by thermal and cold gelatinization from non-conventional sources of starches. *Carbohydrate Polymers*, **60**, 235–244.

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

Sahu, D. ve Rana, A. C. (2011). Development of analytical method for quetiapine fumarate by UV spectrophotometry. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, **2**(2), 588–591.

Saini, S., Samta, Rana, A. C. ve Gupta, S. (2011). Optimization of formulation of fast dissolving films made of pullulan polymer. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **9(1)**, 127–131.

Salem, L. B., Bosquillon, C., Dailey, Delattre, L. A., Martin, G. P. ve Evrard, B. (2009). Sparing methylation of β -cyclodextrin mitigates cytotoxicity and permeability induction in respiratory epithelial cell layers in vitro. *Journal of Controlled Release*, **136**, 110–116.

Senta-Loys, Z., Bourgeois, S., Valour, J. P., Briançon, S. ve Fessi, H. (2017). Orodispersible films based on amorphous solid dispersions of tetrabenazine. *International Journal of Pharmaceutics*, **518**, 242–252.

Sezer, A. D., Hatipoğlu, F., Cevher, E., Oğurtan, Z., Baş, A. L. ve Akbuğa, J. (2007). Chitosan film containing fucoidan as a wound dressing for dermal burn healing: Preparation and in vitro / in vivo evaluation. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, **8(2)**, 1–8.

Shah, B., Khunt, D., Misra, M. ve Padh, H. (2016a). Application of Box-Behnken design for optimization and development of quetiapine fumarate loaded chitosan nanoparticles for brain delivery via intranasal route. *International Journal of Biological Macromolecules*, **89**, 206–218.

Shah, B., Khunt, D., Misra, M. ve Padh, H. (2016b). Non-invasive intranasal delivery of quetiapine fumarate loaded microemulsion for brain targeting: Formulation, physicochemical and pharmacokinetic consideration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **91**, 196–207.

Sharma, R., Kamboj, S., Singh, G. ve Rana, V. (2016). Development of aprepitant loaded orally disintegrating films for enhanced pharmacokinetic performance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **84**, 55–69.

Shen, B., Shen, C., Yuan, X., Bai, J., Lv, Q. ve Xu, H. (2013). Development and characterization of an orodispersible film containing drug nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **85**, 1348–1356.

Silva, B. M. A., Borges, A. F., Silva, C., Coelho, J. F. J. ve Simoes, S. (2015). Mucoadhesive oral films: The potential for unmet needs. *International Journal of Pharmaceutics*, **494**, 537–551.

Singh, S., Jain, S., Muthu, M. S., Tiwari, S., ve Tilak, R. (2008). Preparation and evaluation of buccal bioadhesive films containing clotrimazole. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, **9(2)**, 660–667.

Singh, S., Soni, R., Rawat, M. K., Jain, A., Deshpande, S. B. ve Singh, S. K. (2010). *In vitro* and *in vivo* evaluation of buccal bioadhesive films containing salbutamol sulphate. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **58(3)**, 307–311.

Sirisha, Y., Chandrika, U. P. ve Rao, A. S. (2016). Formulation and evaluation of fast dissolving thin oral films of frovatriptan. *Indo American Journal Of Pharmaceutical Sciences*, **3(7)**, 750–755.

Sobral, P. J. A. ve Habitante, A. M. Q. B. (2001). Phase transitions of pigskin gelatin. *Food Hydrocolloids*, **15**, 377–382.

Steiner, D., Finke, J. H. ve Kwade, A. (2018). Instant ODFs – Development of an intermediate, nanoparticle-based product platform for individualized medication. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **126**, 149-158.

Şahin, G. (2016). *Fosinopril Sodyum İçeren Ağızda Hızla Dağılan Dozaj Formlarının Geliştirilmesi ve Karakterizasyonları*. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.

Şenel, S., İkinci, G., Kaş, S., Yousefi-Rad, A., Sargon, M. F. ve Hincal, A. A. (2000). Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **193**, 197–203.

Şenyiğit, T., Padula, C., Özer, Ö. ve Santi, P. (2009). Different approaches for improving skin accumulation of topical corticosteroids. *International Journal of Pharmaceutics*, **380**, 155–160.

Takeuchi, Y., Usui, R., Ikezaki, H., Tahara, K. ve Takeuchi, H. (2017). An advanced technique using an electronic taste-sensing system to evaluate the bitterness of orally disintegrating films and the evaluation of model films. *International Journal of Pharmaceutics*, **531**, 179–190.

Takka, S., Acartürk, F., Ağabeyoğlu, İ., Çelebi, N., Değim, T. ve Değim, Z. (2009). Önformülasyon. *Modern Farmasötik Teknoloji*, Ankara: Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi.

Tan, Q., Wang, X., Wang, C., Liu, X., Chen, Y., Wang, H. ve ark. (2007). Differential effects of classical and atypical antipsychotic drugs on rotenone-induced neurotoxicity in PC12 cells, *European Neuropsychopharmacology*, **17**, 768-773.

Technical Brief. (2010). *Dissolving Films*. Particle Sciences Drug Development Services. Erişim 10.12.2018, https://www.particlesciences.com/docs/technical_briefs/TB_2010_3.pdf.

TF. (2017). *Türk Farmakopesi Genel Monograflar - EP 01/2008 Adaptasyonu*. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.

Thabet, Y. ve Breitzkreutz, J. (2018). Orodispersible films: Product transfer from lab-scale to continuous manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics*, **535**, 285–292.

Tibbling, L. ve Gustafsson, B. (1991). Dysphagia and its consequences in the elderly. *Dysphagia*, **6**, 200–202.

Tomar, A., Sharma, K., Chauhan, N. S., Mittal, A. ve Bajaj, U. (2012). Formulation and evaluation of fast dissolving oral film of dicyclomine as potential route of buccal delivery. *International Journal of Drug Development & Research*, **4(2)**, 408–417.

Tuncay Tanrıverdi, S., Polat S. H., Metin, D. Y., Kandiloğlu, G. ve Özer. Ö. (2016). Terbinafine hydrochloride loaded liposome film formulation for treatment of onychomycosis: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Journal of Liposome Research*, **26(2)**, 163-173.

Türkmen, Ö., Şenyiğit, Z. A. ve Baloğlu, E. (2018). Formulation and evaluation of fexofenadine hydrochloride orally disintegrating tablets for pediatric use. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **43**, 201–210.

USP. (2018). *United States Pharmacopeia Dissolution Methods Database Updated on July 11,2018 With the Release of Second Suppl. of USP 41*.

Üstündağ-Okur, N. (2012). *Antibiyotik içeren çeşitli oküler nano-taşıyıcı sistemlerin in vitro-in vivo değerlendirilmesi üzerine çalışmalar*. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Programı, Doktora Tezi.

Üstünes, L. (Ed.). (2018). *Rx Media Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*. İzmir.

Van Meerloo, J., Kaspers, G. J. L. ve Cloos, J. (2011). Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Cancer cell culture: methods and protocols*, 237-245.

Varlı, M. (2012). Yaşlıda sık görülen gastrointestinal problemler. *Klinik Gelişim*, **25**, 56–65.

Vetchý, D., Landová, H., Gajdziok, J., Doležel, P., Daněk, Z. ve Štembírek, J. (2014). Determination of dependencies among *in vitro* and *in vivo* properties of prepared mucoadhesive buccal films using multivariate data analysis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **86**, 498–506.

Vinay, K. B., Revanasiddappa, H. O., Ramesh, P. J. ve Rajendraprasad, N. (2011). Titrimetric and sensitive spectrophotometric methods for the assay of quetiapine in pharmaceutical formulations. *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, **17(1)**, 99–106.

Visser, J. C., Woerdenbag, H. J., Crediet, S., Gerrits, E., Lesschen, M. A. ve Hinrichs, W. L. J. (2015). Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: The development of a formulation for pharmacy preparations. *International Journal of Pharmaceutics*, **478**, 155–163.

Vyas, M. B., Patel, C. A., Shah, S. K. ve Raj, A. (2016). Design and development of fast disintegrating film of quetiapine fumarate. *MIT International Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2(2)**, 24–34.

Woertz, C. ve Kleinebudde, P. (2015). Development of orodispersible polymer films with focus on the solid state characterization of crystalline loperamide. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **94**, 52–63.

Zhao, Y., Quan, P. ve Fang, L. (2015). Preparation of an oral thin film containing meclizine hydrochloride: *In vitro* and *in vivo* evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, **496**, 314–322.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ORAL FİLM FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE OPTİMİZASYONU

ORIJİNALLIK RAPORU

%6 BENZERLİK ENDEKSİ	%2 İNTERNET KAYNAKLARI	%1 YAYINLAR	%4 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	-------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%3
2	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
3	lokman.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	www.ijpsr.info İnternet Kaynağı	<%1
5	www.dersindir.net İnternet Kaynağı	<%1
6	Ahmed H. Ibrahim, Hany M. Ibrahim, Hatem R. Ismael, Ahmed M. Samy. "Optimization and evaluation of lyophilized fenofibrate nanoparticles with enhanced oral bioavailability and efficacy", Pharmaceutical Development and Technology, 2017 Yayın	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ece	Soyadı	Özcan Bülbül
Doğ.Yeri	Pütürge	Doğ.Tar.	28.05.1988
Email	eczeceozcan@gmail.com	Uyruğu	TC

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi – Eczacılık Fakültesi	2018
Yük.Lis.	Ege Üniversitesi – Eczacılık Fakültesi	2013
Lisans	Ege Üniversitesi – Eczacılık Fakültesi	2011
Lise	Çorum Anadolu Öğretmen Lisesi	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Eczacı	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	2015 - 2018
2.	Araştırma Görevlisi	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2011 - 2015

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/YDS Puanı	(Diğer) YÖKDİL Puanı
İngilizce	Çok iyi	Orta	Orta	76,25	92,5

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	79,75	80,04	79,00
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi
Paint	İyi
Minitab 18	Başlangıç

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Eylül 2018 - International Pharmaceutical Technology Symposium-Poster Bildirisi
Development and Optimization of Orodspersible Films Containing Quetiapine Fumarate

Mayıs 2014 - 14. Ulusal Kromatografi Kongresi-Poster Bildirisi

Fenilefrin Hidroklorür, Parasetamol, Klorfeniramin Maleat Etkin Maddelerinin Sıvı Kromatografik Eş Zamanlı Tayini için Analitik Yöntem Geliştirme Çalışmaları-Farklı Dedektörlerin Etkisi

Haziran 2013 - 13. Ulusal Kromatografi Kongresi-Poster Bildirisi

Bir Grup İlaç Etkin Maddesi için HPLC'den UPLC'ye Yöntem Transferi

Eylül 2011 - International Electrochemistry Meeting in Turkey-Poster Bildirisi

Employment of a Group of Catechins and Flavonoids as Scavengers of Hydroxyl Radical: Application Approach in Chronoamperometric Detection in Liquid Chromatography

Eylül 2011- International Electrochemistry Meeting in Turkey-Poster Bildirisi

Evaluation of Electrochemical and Spectroscopic Detector Performances for the Simultaneous Determination of Chlorfeniramin Maleate, Phenylephrine Hydrochloride and Acetaminophen in Anti-Flu Combined Pharmaceutical Preparations

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Sinema, Kitaplar

