

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK NANOTEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Çağlar DEMİRBAĞ

**MALTODEKSTRİN KULLANIMININ VARENİKLİN
TABLETLERİNDEKİ NİTROZAMİN SAFSIZLIKLARI
ÜZERİNE ETKİSİ: İLAÇ ÜRÜNÜ GÜVENLİĞİNİ VE
KALİTESİNİ SAĞLAMAK İÇİN BASİT BİR YAKLAŞIM**

(Yüksek Lisans Tezi)

BÜŞRA SENİHA TURAN

Referans no: 10566616

EDİRNE-2024

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK NANOTEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Çağlar DEMİRBAĞ

**MALTODEKSTRİN KULLANIMININ VARENİKLİN
TABLETLERİNDEKİ NİTROZAMİN SAFSIZLIKLARI
ÜZERİNE ETKİSİ: İLAÇ ÜRÜNÜ GÜVENLİĞİNİ VE
KALİTESİNİ SAĞLAMAK İÇİN BASİT BİR YAKLAŞIM**

(Yüksek Lisans Tezi)

BÜŞRA SENİHA TURAN

EDİRNE-2024

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
ETİK BEYAN	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Vareniklin.....	2
2.1.1. Etkin Maddenin Karakterizasyonu	2
2.1.2. Etkin Maddenin Farmakolojik Özellikleri.....	4
2.2. Nitrozamin.....	8
2.2.1. Nitrozamin Safsızlıkları	11
2.2.2. Nitrozamin Safsızlıkları Üzerine Maltodekstrin Etkisi.....	20
2.3. Formülasyonda Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Genel Bilgi	23
2.3.1. Mikrokristalin Selüloz.....	23
2.3.2. Kroskarmeloz Sodyum.....	24
2.3.3. Stearik Asit	24
2.3.4. Maltodekstrin.....	24
2.3.5. Film Kaplama Malzemeleri	26
2.4. İlaç Tasarımında Kullanılan Kılavuzlar	27
2.5. Tasarımla Kalite Yaklaşımı	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1. Kullanılan Maddeler ve Araç-Gereçler	30
3.1.1. Kimyasal Maddeler	30
3.1.2. Ekipmanlar.....	30
3.2. Kalite Hedefli Ürün Profilinin Belirlenmesi.....	32
3.3. Kritik Kalite Özelliklerinin Belirlenmesi	35
3.4. Formülasyonda Kullanılan Yardımcı Maddelerin Seçimi.....	38

3.5. Risk Değerlendirmesi	38
3.5.1. Başlangıç Formülasyonu Risk Değerlendirmesi	39
3.5.2. Başlangıç Üretim Prosesi Risk Değerlendirmesi	42
3.6. Geçimlilik Çalışması.....	44
3.7. Formülasyon Geliştirme Çalışmaları.....	45
3.7.1. Vareniklin Film Kaplı Tabletler Geliştirilmesi Üzerine Çalışmalar.....	45
3.7.2. Tekrarlanabilirlik Çalışmaları	49
3.8. Toz Karışım Özelliklerinin İncelenmesi	50
3.8.1. Yığın Yoğunluk	50
3.8.2. Sıkıştırılmış Yoğunluk.....	50
3.8.3. Carr İndeksi	51
3.8.4. Hausner Oranı	51
3.9. Tablet Özelliklerinin İncelenmesi	52
3.9.1. Tablet Boyutu.....	52
3.9.2. Ortalama Tablet Ağırlığı	52
3.9.3. Sertlik.....	52
3.9.4. Aşınma	52
3.9.5. Dağılma.....	53
3.9.6. Miktar Tayini.....	53
3.9.7. İçerik Tekdüzeligi	53
3.9.8. Çözünme Hızı.....	54
3.9.9. Nitrozamin Safsızlık	54
3.10. Analitik Metot Validasyonu.....	55
4. BULGULAR	57
4.1. Nitrozamin Seviyeleri için Geçimlilik Çalışması Sonuçları	57
4.2. Nihai Formülasyon için Geçimlilik Çalışması Sonuçları	58
4.3. Formülasyon Geliştirme Çalışmalarına Ait Bulgular	59
4.3.1. Çalışma-1'e ait Sonuçlar	59
4.3.2. Çalışma-2'ye ait Sonuçlar	60
4.3.3. Çalışma-3'e ait Sonuçlar	62
4.4. Tekrarlanabilirlik Çalışmasına ait Bulgular.....	65
4.4.1. Tekrarlanabilirlik Serisi Başlangıç ve Stres Koşulu Nitrozamin Sonuçları.....	66

4.5. Risk Değerlendirmesi	67
4.5.1. Güncellenmiş Formülasyon Risk Değerlendirmesi	67
4.5.2. Güncellenmiş Üretim Prosesi Risk Değerlendirmesi.....	67
5. TARTIŞMA.....	68
KAYNAKLAR.....	72
ÖZGEÇMİŞ	I
BENZERLİK RAPORU	II



ETİK BEYAN

“Maltodekstrin Kullanımının Vareniklin Tabletlerindeki Nitrozamin Safsızlıkları Üzerine Etkisi: İlaç Ürünü Güvenliğini ve Kalitesini Sağlamak İçin Basit Bir Yaklaşım” adlı bana ait olan tez çalışmamın bütün aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bütün verileri ve bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, verilerde ve sonuçlarda herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezimin yazımında yapay zeka yazılımları kullanmadığımı, diğer kaynaklardan elde ettiğim bilgi ve yorumlara tezimde uygun şekilde kaynak gösterdiğimi ve kaynaklar bölümünde yer verdiğimi, patent ve telif haklarını ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Büşra Seniha TURAN

İTHAF

Sevgili eşim Soner'e ve çok özlediğim anneme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca desteğini benden esirgemeyen ve tez çalışmamın tamamlanmasında büyük katkısı olan danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çağlar DEMİRBAĞ'a teşekkür ederim.

Araştırmalarım esnasında beni destekleyen, çalışmalarımın tamamlanmasında büyük katkısı olan iş arkadaşım Siva Rama Krishnam Raju SAGIRAJU'ya teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuvar çalışmalarımı yapmama imkan veren ve olanaklarından faydalandığım Abdi İbrahim İlaç ve San. Ve Tic. A.Ş Ar-Ge Laboratuvarı'na ve değerli yöneticilerime teşekkür ederim.

SİMGE VE KISALTMALAR

EMA	: European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
ATC	:Anatomic Therapeutic Chemical Classification (Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması)
NOC	: N-nitroso Compounds (N-nitrozo Bileşikleri)
NDMA	: N-nitrozodimetilamin
NDEA	: N -nitrozodietilamin
IARC	: International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı)
NDSRI	: Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (Nitrozamin İlaç Maddesiyle İlişkili Safsızlıklar)
NNV	: N-nitrozo-vareniklin
API	: Active Pharmaceutical Ingredient (Aktif Farmasötik Bileşen)
MCC	: Mikrokristalin Selüloz
SMCC	: Silisifiye Mikrokristalin Selüloz
HPC	: Hidroksi Propil Selüloz
HPLC	:High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)
LC-MS	:Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi)
ICH	: International Council of Harmonisation (Uluslararası Uyum Konferansı)
Ph. Eur.	: Avrupa Farmakopesi
QbD	: Quality by Design (Tasarımla Kalite)
QTPP	: Quality Target Product Profile (Hedef Ürün Kalite Profili)
CQA	: Critical Quality Attributes (Kritik Kalite Özelliği)
USP	: United States Pharmacopoeia (Amerikan Farmakopesi)

ÖZET

“Maltodekstrin Kullanımının Vareniklin Tabletlerindeki Nitrozamin Safsızlıkları Üzerine Etkisi: İlaç Ürünü Güvenliğini ve Kalitesini Sağlamak İçin Basit Bir Yaklaşım”, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Nanoteknoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Edirne, 2024.

Vareniklin nikotin bağımlılığının tedavisinde kullanılan yeni bir nikotin reseptör antagonisti ilaçtır. Geliştirilmesinde 1960'ların sonlarında sigaranın bıraktırılması için kullanılan doğal bir alkaloid olan sitizinin yapısı ve etki mekanizması esas alınmıştır. Nitrozaminler, vareniklin etkin maddesinde bulunan kanserojen bileşiklerdir ve güvenliği konusunda endişelere yol açmaktadır.

Yaptığımız tez çalışması kapsamında, nitrozamin safsızlıklarını azaltmaya yönelik potansiyel yaklaşımları belirlemek amacıyla, formülasyon içeriğinde yer alacak olan farklı tipte dolgu maddeleri ve farklı tipte kaplama materyalleri değerlendirilmiştir. Başlangıçta maltodekstrin de dahil olmak üzere tüm olası yardımcı maddelerle etkin maddenin geçimlilik çalışması gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, maltodekstrinin ilaç ürünündeki nitrozaminleri azaltmada diğer yardımcı maddelerden daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, vareniklin tabletlerindeki nitrozamin sorununa potansiyel bir çözüm olarak maltodekstrin kullanımı için bir gösterge sağlamıştır. Vareniklin ve maltodekstrin içeren bir farmasötik bileşimin fizibilitesi ile etkinliğini araştırılmış ve nitrozamin safsızlıkları üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Aynı zamanda farklı prosesler değerlendirilerek, formülasyon hazırlama kolaylığı açısından potansiyel faydaları ele alınmıştır. Bitmiş ürün, vareniklin ve yardımcı maddelerin basit bir şekilde karıştırılması, uygun ekipmanlar kullanılarak tablet baskı yapılması ve ardından film kaplama prosesi ile hazırlanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, vareniklin-maltodekstrin kombinasyonunun nitrozamin safsızlığını önemli ölçüde azalttığını ve maltodekstrin kullanımının nitrozamin safsızlıklarını 2 ppm'in altına düşürdüğü görülmüştür. Bitmiş ürün miktar tayini, içerik tekdüzeliği ve çözünme hızı sonuçları da başta olmak üzere diğer tüm parametrelerin tatmin edici olduğunu göstermiştir. Test edilen tüm in vitro salım ortamlarında %85'ten fazla ilaç salımı gözlenmiştir. Ayrıca, nitrozamin safsızlık seviyelerinin hızlandırılmış koşul olan $40\pm2^{\circ}\text{C}/\%75\pm5$ bağıl nemde, farklı primer ambalaj materyallerinde 6 aylık stabileden sonra limit içinde olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak vareniklin ve maltodekstrin kombinasyonu kullanımının, vareniklinin güvenliğini artırmak için umut verici bir yaklaşım olduğu çalışmamızda gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Nitrozamin, vareniklin, maltodekstrin, vareniklin kombinasyonu, tablet

Destekleyen Kurum: Bu proje, Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.'nin Araştırma ve Geliştirme Birimi tarafından desteklenmiştir.



ABSTRACT

“Effect of Maltodextrin Use on Nitrosamine Impurities in Varenicline Tablets: A Simple Approach for Ensuring Drug Product Safety and Quality”, Trakya University, Institute of Health Science, Pharmaceutical Nanotechnology Department, Master Thesis, Edirne, 2024.

Varenicline is a new nicotine receptor antagonist for the treatment of nicotine dependence. Its development is based on the structure and mechanism of action of cytisine, a natural alkaloid used in the late 1960s for smoking cessation. Nitrosamines are carcinogenic compounds in the active ingredient of varenicline and raise concerns about its safety.

Within the scope of our thesis work, different types of fillers and different types of coating materials to be included in the formulation content were evaluated to identify potential approaches to reduce nitrosamine impurities. Initially, a compatibility study of the active ingredient with all possible excipients, including maltodextrin, was performed. The outcomes demonstrated that when it came to lowering the levels of nitrosamines in the medication product, maltodextrin outperformed other excipients. This result gave rise to the possibility of using maltodextrin as a remedy for the nitrosamine issue in varenicline tablets. The feasibility and efficacy of a pharmaceutical composition containing varenicline and maltodextrin was investigated and its effect on nitrosamine impurities was evaluated. Different processes were also evaluated and their potential benefits in terms of ease of formulation preparation were discussed. Simple mixing of varenicline and excipients, tablet printing with the right tools, and film coating were the steps involved in producing the final product. The usage of maltodextrin greatly decreased nitrosamine impurities to below 2 ppm, and the combination of varenicline and maltodextrin significantly reduced nitrosamine impurities, according to the results. The finished product quantification showed that all other parameters were satisfactory, including content uniformity and dissolution rate results. Across all evaluated in vitro release media, over 85% of the medication was released. Moreover, nitrosamine impurity levels were within the limit after 6 months of stability in different primary packaging materials at the accelerated condition of $40\pm2^{\circ}\text{C}/75\pm5\% \text{ RH}$.

Consequently, our research showed that combining varenicline with maltodextrin is a viable strategy for enhancing varenicline safety.

Keywords: Nitrosamine, varenicline, maltodextrin, varenicline combination, tablet

Financial Support: This project was supported by the Research and Development Department of Abdi İbrahim Pharmaceuticals.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vareniklinin kimyasal yapısı nikotin ile benzerdir ve nikotin benzeri farmakolojik etkiler gösteren bir etkin maddedir. Vareniklin sigara bağımlılığını tedavi ederken, nikotin yoksunluk semptomlarını hafifletmek için belirli düzeyde nikotinik etki gösterir. Aynı zamanda sigara kullanımına tekrardan başlayan bağımlılarda, nikotinin etkilerini engeller. Sigara bağımlılığını tedavi etmek için kullanılan diğer ilaçların çoğu ya nikotin benzeri etki göstererek onun yerine geçer ya da dopamin geri alımını inhibe ederek onun etkilerini taklit eder (1).

Nitrozamin bileşikleri, tütünün fermentasyonu sırasında ortaya çıkan veya çeşitli gıdaların içeriğinde bulunan ve gastrointestinal sistemde bulunan asidik koşullar altında nitrit koruyucuların aminlerle in vivo reaksiyonu sonucu oluşan kanserojenlerdir. Farmasötik geliştirme aşamalarında, etkin madde ve yardımcı maddelerinin sentezlenmesi sırasında veya ilaç üretim esnasında kanserojen olan nitrozamin bileşikleri oluşabilmektedir. İlaç bitmiş üründe tespit edilen yüksek nitrozamin konsantrasyonları, ilacın piyasadan geri çekilmesi ile sonuçlanabilmektedir (2).

Nikotin bağımlılığı tedavisinde, uzun süren tedavi boyunca hastaların vareniklin tartarat içeren tabletlere maruziyeti artmaktadır. Nikotin bağımlılığını tedavi etmek için kullanılan bir ilaç olan vareniklin tabletlerindeki mevcut nitrozamin safsızlıklarını azaltmak amacıyla, vareniklin ve maltodekstrin kombinasyonunun kullanımı ile formülasyon geliştirme çalışmaları yapılmıştır. Vareniklin tablet formülasyonuna maltodekstrin eklenerek, nitrozamin safsızlıklarının konsantrasyonu üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Geliştirilecek olan formülasyon, farmasötik kalite tasarımı açısından değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vareniklin

Ticari olarak piyasada Champix®/Chantix® adı ile bilinen vareniklin, 0,5 ve 1 mg'lık dozlarda tartarat tuzu formunda sigara bırakma tedavisinde kullanılan reçeteli bir ilaçtır (3,4).

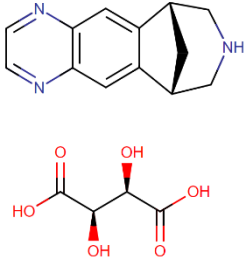
Vareniklin, nikotinik asetilkolin reseptörünün $\alpha 4\beta 2$ alt tipine yüksek seçiciliği olan parsiyel agonistdir. Beyinin mezolimbik bölgesinde bulunan nAChR nikotinik reseptörlere bağlanarak dopamin salgılar ve yoksunluk semptomlarını hafifletmeye yardımcı olur (5,6).

Vareniklin, nikotinik asetilkolin reseptörü blokajını hedefleyen ilk etkin maddedir ve sigara bağımlılığı tedavisinde nikotin replasman tedavisine alternatif olarak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı'ndan (EMA) 2006 yılında onay almıştır (7,8).

2.1.1. Etkin Maddenin Karakterizasyonu

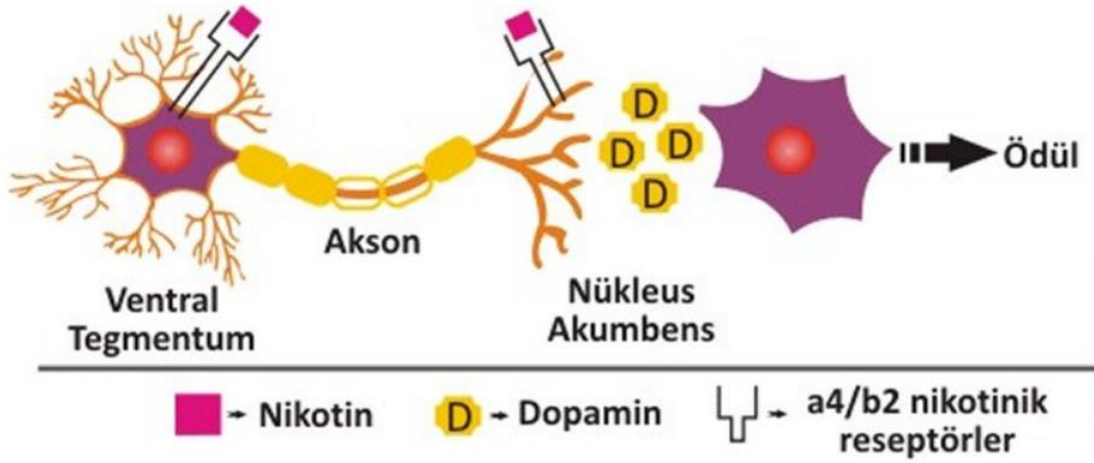
Vareniklin Tartarat, vareniklin'in bir eşdeğer (R,R)-tartarik asit ile reaksiyonu sonucu elde edilen bir tartarat tuzudur. Bileşiğin fizikokimyasal özellikleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (9,10).

Tablo 2.1. Vareniklin tartarat'ın fizikokimyasal özellikleri

BCS Sınıflandırması	Sınıf I
IUPAC Adlandırması	(1R,12S)-5,8,14-triazatetrasiklo[10.3.1.0 ^{2,11} .0 ^{4,9}]heksadeka-2,4(9),5,7,10-pentaen; (2R,3R)-2,3-dihidroksibutandioik asit
Kimyasal Formülü	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₆
CAS Numarası	375815-87-5
Molekül Ağırlığı	361,354 g/mol
Kimyasal Yapısı	
Görünüş	Beyaz veya beyaza yakın renkten açık sarıya değişen renkte, higroskopik olmayan katı toz.
Çözünürlük	Suda yüksek çözünürlüğe sahiptir. (tahmini çözünürlük → 0,0877 mg/mL)

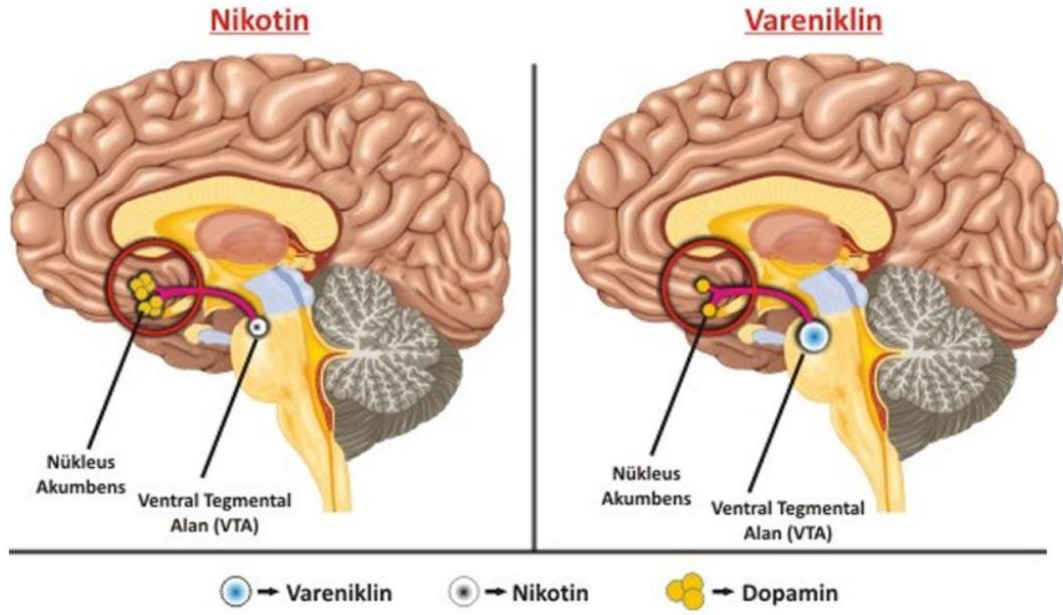
2.1.2. Etkin Maddenin Farmakolojik Özellikleri

Vareniklin, nöronal $\alpha 4\beta 2$ nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChRs) üzerinde parsiyel agonist etki gösterir. Bunların nikotinik etkilerini gösterdiği reseptörler olduğuna inanılmaktadır. Bağımlılık yapan maddelerin çoğu gibi, nikotin de nükleus akumbens ve prefrontal kortekste dopamin salıverilişini artırır. Yoksunluk sendromu dönemlerinde hissedilen şiddetli nikotin arzusu mezolimbik dopamin düzeylerindeki azalmanın etkisiyle stimüle olur (11).



Şekil 2.1. Nikotin'in etki mekanizması (11)

Vareniklin $\alpha 4\beta 2$ reseptörleri mezolimbik dopamin düzeylerinde orta derecede artışa yol açacak şekilde kısmen stimüle eder. Böylece nikotin arzusunu ve yoksunluk semptomlarını azaltarak etkili olur. Vareniklinin mezolimbik dopamin düzeyinde yaptığı bu artış nikotinik yaptığına göre daha düşüktür (11).



Şekil 2.2. Nikotin ve vareniklin etki mekanizması karşılaştırması (11)

Vareniklin nikotin reseptörlerini de işgal eder ve buna bağlı olarak onun etkilerini bloke edici etki gösterir. Reseptör blokajı hastanın bağımlılığının nüksettiği ve tütün kullanmaya başladığı durumlarda nikotin farmakolojik ödüllendirici etkisinin zayıflamasını sağlar. Vareniklin alfa4-beta2 nikotinik asetilkolin reseptörlerine, diğer genel nikotinik reseptörler (alfa3-beta4, alfa7, alfa1-beta-gama-delta) veya nikotinik olmayan reseptörler ve taşıyıcılara göre çok selektif ve çok daha güçlü bir şekilde bağlanır. Vareniklin 5-HT₃ (serotonin) reseptörlerine de orta derecede afinite ile bağlanır (11).

Farmakodinamik özellikler: (12)

Farmakoterapötik grubu sırasıyla; diğer sinir sistemi ilaçları; Bağımlılık bozukluklarında kullanılan ilaçlar; Nikotin bağımlılığında kullanılan ilaçlar olacak şekilde belirtilmektedir. Anatomik Terapötik Kimyasal Sınıflandırma Sistemi (ATC) kodu: N07BA03

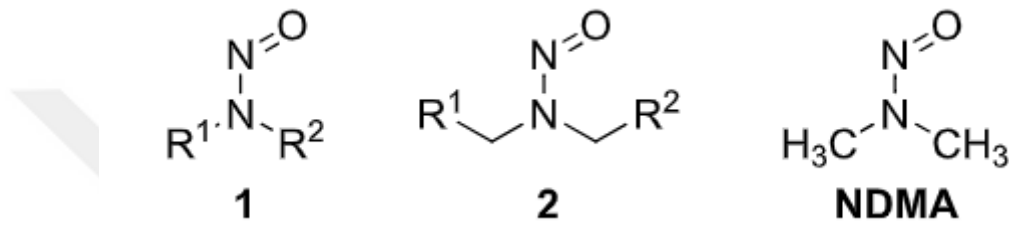
- Etki mekanizması; Vareniklin, alfa-4 beta-2 nöronal nikotinik asetilkolin reseptörlerine, yüksek seçicilik ve afinite ile bağlanır. Parsiyel agonist etki, nikotine göre düşük intrinsik etkinlik ile agonist etki gösterirken, nikotinin bulunduğu ortamlarda ise antagonist etki göstermektedir. In-vivo nörokimyasal çalışmalar ve in-vitro elektrofizyoloji ile ilgili çalışmalar, vareniklinin alfa-4 beta-2 nöronal nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlandığını ve aynı zamanda reseptör-aracılı aktiviteyi uyardığını göstermiştir. Bununla birlikte, alınan uyarı nikotinden önemli ölçüde daha düşük düzeylerde gerçekleşmiştir.
- Farmakodinamik etki; Vareniklin, alfa-4 beta-2 nikotinik reseptöre parsiyel agonist olarak etki eder ve bu da onu sigara bıraktırmada etkilidir. Sigara açlığı ile birlikte yoksunluk belirtilerini iyileştirmek için, bu reseptör üzerindeki etkisi yeterlidir. Aynı zamanda, nikotinin alfa-4 beta-2 nikotinik reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek, sigaranın pekiştirici ve ödüllendirici etkilerini bloke eder.

Farmakokinetik özellikler: (12)

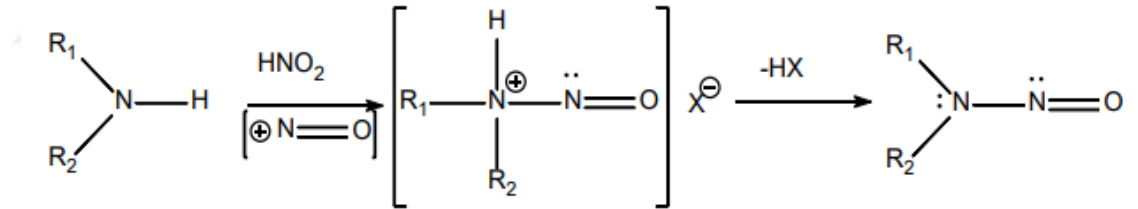
- Emilim; Oral uygulamadan yaklaşık 3 ile 4 saat sonrasında, maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Sağlıklı gönüllülerde çoklu oral dozların uygulanmasından sonra, kararlı duruma 4 gün içinde ulaşıldığı görülmüştür. Oral uygulama sonrası, sistemik yararlanım oranı yüksektir ve emilim tama yakın seviyededir. Vareniklinin gün içinde alınma saati ya da yiyecekler ile birlikte alımı oral biyoyararlanımı etkilememektedir.
- Dağılım; Vareniklin, beyin de dahil olmak üzere tüm dokular içerisinde dağılır. Dağılıma hacmi, kararlı durumlarda ortalama 415 litredir. (%varyasyon katsayısı-%CV=50). Vareniklin, plazma proteinlerine %20'den az düşük bir oranda bağlanır. Yaş, renal fonksiyonlar bu bağlanmayı etkilememektedir.
- Biyotransformasyon; Vareniklin, minimum ölçüde metabolize olmaktadır; %92'si idrarda değişmeden atılırken, %10'undan az bir kısmı ise metabolitleri şeklinde atılmaktadır. İdrarda bulunan minör metabolitler, N-karbamoilglukuronit ve hidroksivareniklidir. Dolaşımda, vareniklin ilaçla ilgili materyalin %91'ini kapsamaktadır. In-vitro çalışmalar esnasında, Vareniklinin sitokrom P450 enzimini inhibe etmediği gösterilmiştir. (Maksimum inhibisyonun %50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonu: IC 50>6400 ng/ml). Analiz edilen P450 enzimleri şu şekildedir: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4/5dir ve in-vitro insan hepatositlerinde yapılan çalışmalarda, vareniklinin sitokrom P450 enzimlerinden, 1A2 ve 3A4'ü engellemediği gösterilmiştir. Özetle vareniklin, P450 enzimi ile metabolize olan bileşiklerin farmakokinetiğini etkilememektedir.
- Eliminasyon; Vareniklinin eliminasyon yarılanma ömrü, yaklaşık 24 saattir. Vareniklinin renal eliminasyonu, primer olarak OCT2'nin aracılık ettiği aktif tübüler sekresyon ve glomerüler filtrasyon yoluyla gerçekleşmektedir.
- Hastalardaki karakteristik özellikler; Spesifik olan farmakokinetik çalışmalarında ve popülasyon farmakokinetiği analizlerinde de gösterildiği üzere ırk, cinsiyet, yaş ve sigara içme durumu ya da eşzamanlı ilaç kullanımının, vareniklin'in farmakokinetik özelliklerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı görülmüştür.

2.2. Nitrozamin

Nitrozaminler, geniş kapsamlı N-nitroso bileşikleri (NOC) grubuna atıfta bulunmak amacıyla kullanılan bir tanımlamadır. N-Nitrozaminler (veya basitçe "nitrozaminler") genel yapı 1'i (Şekil 2.3) paylaşan bir bileşik sınıfıdır; burada amin kısmı herhangi bir organik ikincil aminden türetilmektedir. Birçok nitrozamin, özellikle 2 yapısına sahip olanların (örneğin Şekil 2.3'de gösterildiği gibi, N-nitrozodimetilamin [NDMA]), hayvanlar için kanserojen olduğu bilinmektedir ve insan kanserojenleri olmaları da makul olarak beklenmektedir (13).



Şekil 2.3 Bazı n-nitrozamin örnekleri



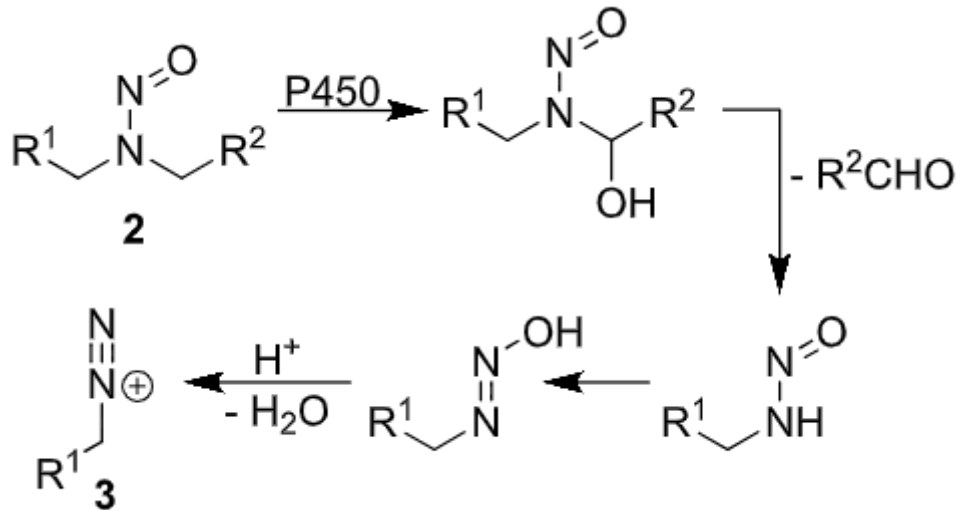
Şekil 2.4 Nitrozaminleri oluşturan temsili reaksiyon (14)

N-nitrozaminler, farklı kimyasal özelliklere sahiptirler ve genel olarak iki grup altında toplanırlar:

1. Nitrozaminler; bunlarda R_1 ve R_2 gruplarının her ikisinde alkil veya aril kökleridir.
2. Nitrozamidler; bunlarda R_1 grubu alkil veya aril kökü, R_2 ise bir açıl köküdür.

Sekonder nitrozaminler başta olmak üzere, N-nitrozaminler kimyasal açıdan kararlı bileşiklerdir. Tam aksi şekilde N-nitrozamidler ise, kararsız bileşiklerdir. N-nitrozamidler kararlı olmadıklarından ve doğada pek yaygın bulunmadıklarından dolayı kanserojenik sahada yapılan araştırmaların pek konusu olmamışlar ve N-metil – N-nitrozo üre hariç kanserojenik etkilerine pek rastlanılmamıştır (15).

Şekil 2.3’de gösterilen Nitrozamin 2 yapısı için Şekil 2.5’de kanserojenlik mekanizması gösterilmektedir. Nitrozamin 2, önce sitokrom P450 ile enzimatik α -hidroksilasyona uğrar ve ardından dealkillenmiş primer nitrozamin oluşturur. Kararsız primer nitrozamin daha sonra bir DNA alkilleyici ajan olan diazonyum 3’e ayrışır. Ortaya çıkan DNA hasarı kansere yol açabilir (13).



Şekil 2.5 Nitrozamin 2'nin enzimatik α -hidroksilasyon yoluyla diazonyum 3'e dönüşümü

N-nitrozaminler, asidik reaksiyon koşulları altında ikincil ve üçüncül aminler ile nitrat ve nitrit tuzlarının reaksiyonu sonrasında oluşan bileşiklerdir. Yapılarında bulunan nitratın enzim aktivitesine üzerine yaptığı etki nedeni ile canlılar üzerinde tümör oluşuma neden olmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), N-nitrozaminleri insanlar için muhtemel kanserojen maddeler olarak sınıflandırmaktadır (16, 17).

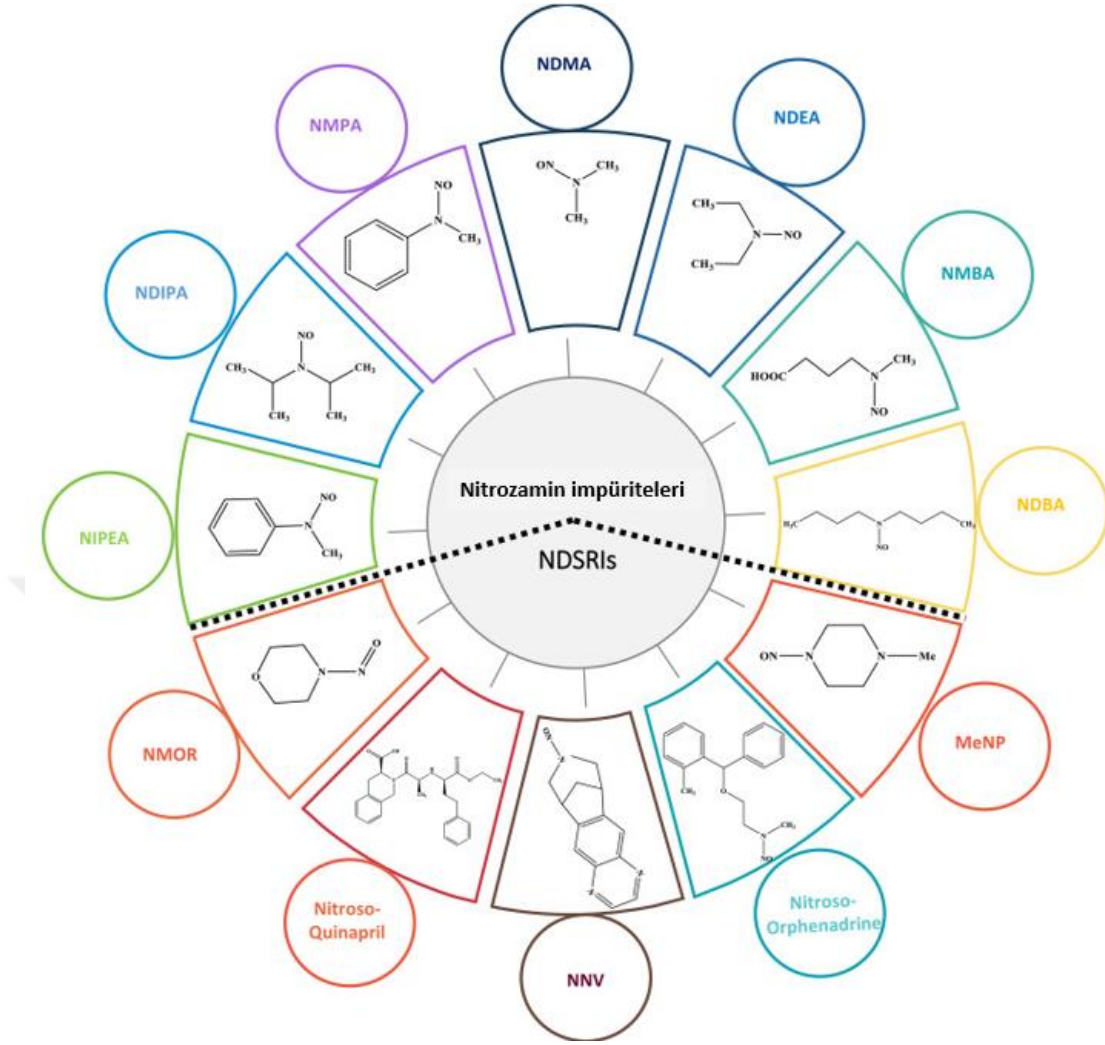
Son yıllarda, bazı popüler ilaçların kabul edilemez düzeyde nitrozamin içerdiğinin keşfedilmiştir. Bu sebeple nitrozaminler daha fazla dikkat çekmiştir ve bunun sonucunda piyasadan geri çağırmlar ve bu tip sorunların önüne geçilmesi için yeni düzenleyici kılavuzlar yayınlanmıştır. Günümüzdeki nitrozamin maruziyetine ilişkin yer alan endişeler, son yaşanan piyasadan geri çekilmelerden çok daha eskiye dayanmaktadır. Günümüzde sadece bir araştırma kimyasalı olarak kullanılmasına rağmen, NDMA daha önce bir dizi endüstriyel uygulamada kullanılmıştır. NDMA, başlangıçta sadece yüksek toksisitesi nedeniyle endişe yaratmaktaydı, ancak 1956'da sıçanlar için kanserojen olduğu rapor edildiğinde, inceleme kısa süre sonra diğer nitrozaminlere yönelmiştir. Yaşanan bu gelişmelerden sonra birçok nitrozaminin kanserojen olduğu öğrenilmiş olup havadan, sudan ve topraktan yiyeceklere, içeceklerle ve ilaçlara kadar insan çevresinde bulunduğu bilinmektedir (13).

2.2.1. Nitrozamin Safsızlıkları

Nitrozaminler, vareniklin de dahil olmak üzere belirli ilaçların üretim sürecinde oluşabilen bir grup kanserojen safsızlık olarak tanımlanmaktadır. Farmasötik ürünlerde nitrozaminlerin varlığı, dünya çapında düzenleyici kurumlar ve tüketiciler için artan bir endişe kaynağı olmuştur (18).

Nitrozaminler suda ve kurutulmuş ve ızgara etler, süt ürünleri ve sebzeler de dahil olmak üzere gıdalardaki yaygın kimyasallardır. Herkes belli düzeyde nitrozaminlere maruz kalır. Ancak bununla beraber, ilaç içeriğinde eser miktarda bile bulunmaları durumunda, hastalar için yüksek güvenlik riskleri ortaya çıkmaktadır. ICH M7'de "önemli grup" olarak adlandırılan, yüksek potansiyele sahip mutajenik kanserojenlerden oluşan bir grubun bir kısmı bulunmaktadır. Bu "ilgili grup" aflatoxin benzeri, N-nitrozo- (nitrozaminlerin fonksiyonel grubu) ve alkil-azoksi bileşiklerini içerir (19).

Nitrozamin safsızlıkları, beşeri farmasötikler için teknik gerekliliklerin uyumlaştırılması için uluslararası konsey (ICH) M7 kılavuzlarına göre Sınıf 1 olarak bilinen mutajenik safsızlıklar olarak sınıflandırılır. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), epidemiyolojik verilere dayanarak bu safsızlıkları Grup 2A ve 2B olarak kategorize etmiştir; NDMA ve NDEA Grup 2A'ya girerken, diğer nitrozaminler Grup 2B insan kanserojenleri olarak sınıflandırılmıştır. Seçilen nitrozaminlerin ve nitrozamin ilaç maddesiyle ilişkili safsızlıkların (NDSRI) kimyasal yapıları Şekil 2.6'da gösterilmektedir (20).

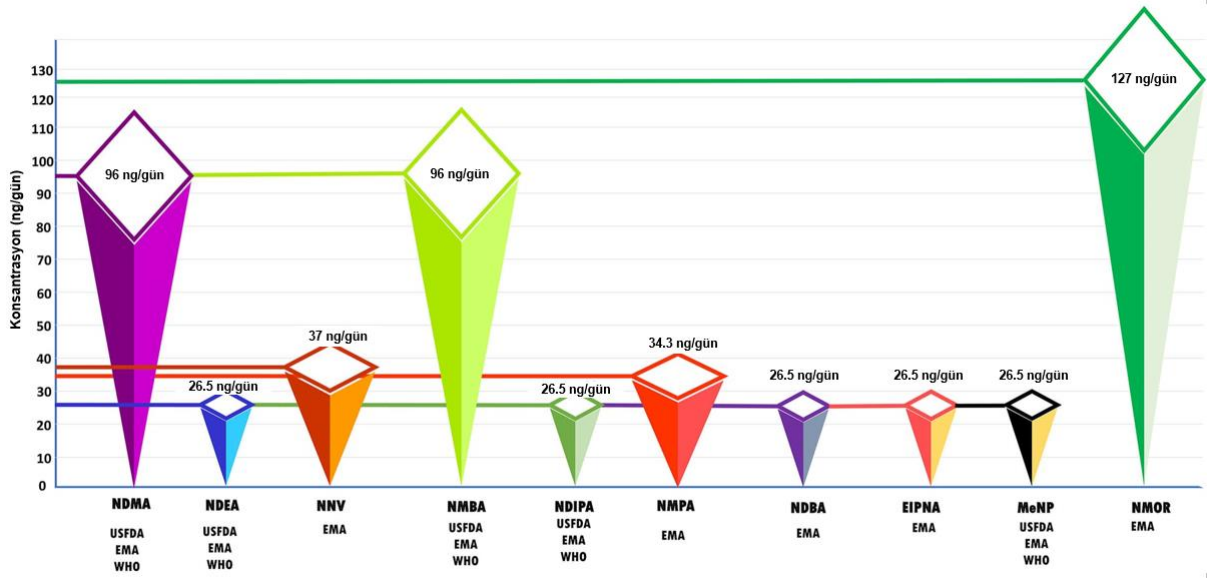


Şekil 2.6 Çeşitli nitrozamin safsızlıklarının ve nitrozamin ilaç maddesiyle ilişkili safsızlıkların (NDSRI) kimyasal yapıları. **NDMA**: *N* -Nitrosodimetilamin; **NDEA**: *N* -nitrosodietilamin; **NMBA**: *N*- nitrozo- *N* -metil-4-aminobütanoik asit; **NDBA**: *N* -nitrosodibutilamin; **MeNP**: 1-metil-4-nitrosopiperazin; **NNV**: *N* -nitrozo-vareniklin; **NMOR**: *N*- nitrozomorfolin; **NIPEA**: *N* -nitrosoizopropiletil amin; **NDIPA**: *N* -nitrosodiizopropilamin; **NMPA**: *N*-nitrozometilfenilamin

Nitrozamin safsızlıkları, eser miktarda bile olsa, oldukça toksik ve mutajeniktir, DNA'ya zarar verebilir ve daha sonra kanser görülme riskini artırabilir. Düzenleyici makamlar çeşitli aktif farmasötik bileşenlerde (API'ler) ve diğer onaylı ilaçlarda nitrozamin safsızlıkları tespit etmiş ve bu da sartanlar (valsartan), ranitidin (zantac), nizatidin, metformin ve vareniklin gibi ilaçların kabul edilemez nitrozamin safsızlık seviyeleri nedeniyle aniden geri çağırılmasına yol açmıştır. Son zamanlarda, düzenleyici

kurumlar odak noktalarını, nitrozamin ilaç maddesi ile ilgili safsızlıklar (NDSRI'ler) olarak bilinen ve aktif farmasötik bileşen (API) ile yapısal benzerliği paylaşan daha yeni bir nitrozamin safsızlık sınıfına kaydırmıştır. NDSRI'ları içeren son vakalar arasında N-nitrozo-quinapril varlığının tespit edildiği kinapril hidroklorür bulunmaktadır. Safsızlık olarak N-nitrozo orfenadrin içeren, orfenadrin sitrat enterik salımlı tabletlerdir. Vareniklindeki N-nitrozo-vareniklin (NNV), ilaç maddesi ile yardımcı maddelerde bulunan nitritler arasındaki reaksiyon sonucu oluşmaktadır (20). NDEA ve N-nitrozo vareniklin (VC-09), vareniklin etkin madde sertifikasında bulunan iki nitrozamindir, dolayısıyla bitmiş ürünümüzde hem başlangıç hem de stres koşullarında bu safsızlıklar analiz edilmektedir (21).

Nitrozamin krizini ele almak için, Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi (USP) "nitrozamin borsası" adı verilen sanal bir platforma ev sahipliği yapmaktadır. Bu platform ilaç şirketlerini, sözleşmeli araştırma kuruluşlarını (CRO'lar), API üreticilerini ve yardımcı madde tedarikçilerini bir araya getirerek, nitrozamin sorunuyla ilgili gerçek zamanlı iletişimi, güncellemeleri ve risk değerlendirmelerini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca USP, nitrozaminlerin test edilmesine yönelik yeni analitik yöntemler hakkında güncellemeler sağlamak için bir "nitrozamin analitik merkezi" kurmuştur. İlaç kontrolüne ilişkin düzenleyici makamlar, API'ler ve tıbbi ürünlerdeki çeşitli nitrozamin safsızlıkları ve NDSRI'ler için kabul edilebilir günlük alım limitleri belirlemiştir. Örneğin bu limitler arasında N-Nitrozo vareniklin (NNV) için 37 ng/gün belirtilmektedir. Bu limitler Şekil 2.7'de gösterilmektedir (20).



Şekil 2.7 Tıbbi ürünlerdeki bazı nitrozaminler ve nitrozamin ilaç maddesiyle ilişkili safsızlıklar için düzenleyici otoritelere göre kabul edilebilir günlük alım limitleri

Gıda ve İlaç İdaresi, bazı vareniklin bitmiş ilaç numunelerinde FDA'nın kabul edilebilir alım limitinin üzerinde N-nitrozo vareniklin düzeyleri tespit etmiştir. FDA'nın yayınladığı, Amerika pazarında mevcut olan vareniklin ürünlerindeki N-nitrozo vareniklin seviyelerini gösteren laboratuvar sonuçları Tablo 2.2'de gösterilmektedir (22).

Tablo 2.2 Amerika pazarında mevcut olan vareniklin ürünlerindeki n-nitrozo vareniklin seviyeleri

Şirket (Üretici)	Ürün	Test Edilen Seriler	Mikrogram/tablet cinsinden N-nitrozo-vareniklin seviyesi (ng/tablet)	Milyonda parça olarak N-nitrozo-vareniklin seviyesi (ppm)
Pfizer	Chantix (vareniklin) 1mg	EA6080, EC9841, EC9847, EC9848, EX2099, DR5086	0.15-0.47 (150-470)	155-474
Par İlaç	Vareniklin 1 mg	31960807, 31960801	0,003 (3)	3
Apoteks	APO-Vareniklin Tartrat 1 mg	TG2183, TG2181, TG2182	0.027-0.044 (27-44)	27-44
Apoteks	APO-Vareniklin Tartarat 0.5 mg	TG2180, TG2178, TG2179	0.014-0.021 (14-21)	27-42

Avrupa, Avustralya ve Kanada ülkeleri için, nitrozamin safsızlıklarına ilişkin kılavuzların kılavuzların güncellenmiş bir versiyonu yayınlanmıştır. N-nitrozo vareniklin için edilebilir günlük alım limitleri Avrupa, Avustralya ve Kanada ülkeleri bazında sırasıyla

Tablo 2.4,

Tablo 2.5 ve

Tablo 2.5'te gösterilmektedir. Aynı zamanda Kanserojen Potansiyel Sınıflandırma Yaklaşımı (CPCA), bir N-nitrozamin safsızlığının (nitrozamin ilaç maddesiyle ilişkili safsızlıklar [NDSRI'ler] dahil) yapısal etkinleştirme veya devre dışı bırakma değerlendirmesine dayalı olarak, karşılık gelen kabul edilebilir alım (AI) limitiyle birlikte öngörülen bir kanserojen etki kategorisine atanmasına yönelik bir yaklaşımdır. N-Nitrozaminler için potansiyel beş etki kategorisi ve ilişkili kabul edilebilir günlük alım limitleri Tablo 2.6'da gösterilmektedir (23).

Tablo 2.3 Avrupa için kabul edilebilir günlük alım limiti (24)

İsim	Eş Anlamlısı	Kaynak	CPCA Kategorisi	Kabul Edilebilir Alım Limiti (ng/day)	Yayın Tarihi
N-nitrozo-vareniklin	NNV	Vareniklin	3	400	01.09.2023

Tablo 2.4 Avustralya için kabul edilebilir günlük alım limiti (25)

İsim	Eş Anlamlısı	Kaynak	CPCA Kategorisi	Kabul Edilebilir Alım Limiti (ng/day)	Yayın Tarihi
N-nitrozo-vareniklin	NNV	Vareniklin	3	400	16.10.2023

Tablo 2.5 Kanada için kabul edilebilir günlük alım limiti (26)

İsim	Eş Anlamlısı	Kaynak	CPCA Kategorisi	Kabul Edilebilir Alım Limiti (ng/day)	Yayın Tarihi
N-nitrozo-vareniklin	NNV	Vareniklin	3	400	24.07.2023

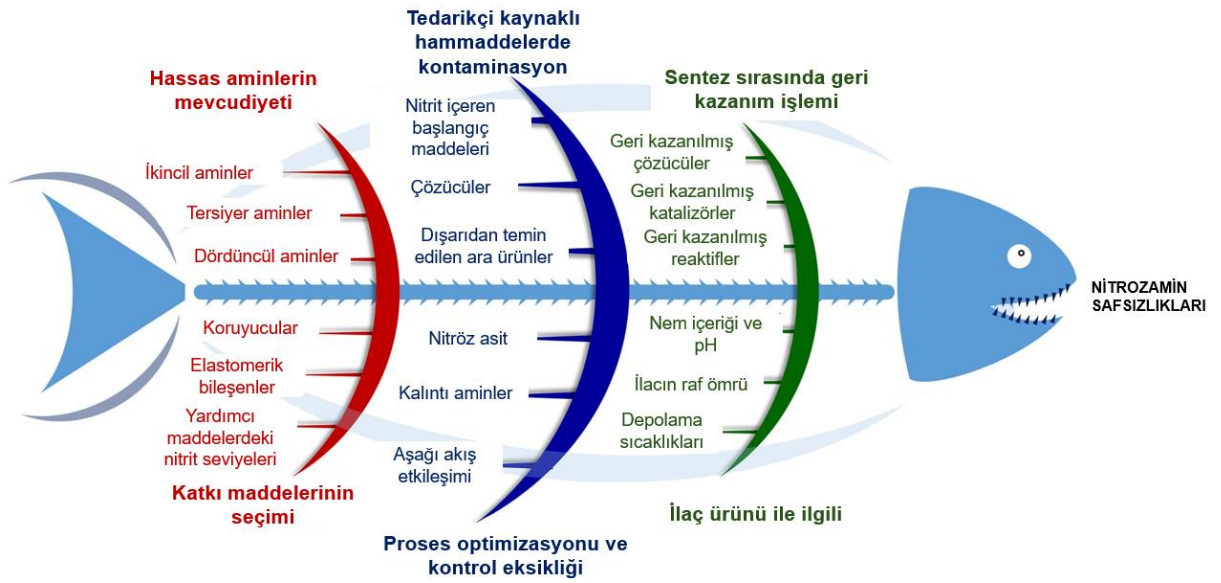
Tablo 2.6 N-Nitrozaminler için potansiyel beş etki kategorisi ve ilişkili kabul edilebilir günlük alım limitleri

Potansiyel Kategori	Önerilen Günlük Alım Limiti (ng/gün)	Açıklamalar
1	18	Önerilen 18 ng/gün AI limiti, N-nitrozamin safsızlıkları için sınıfa özgü TTC'ye eşittir*. Kategori 1'e atanan N-nitrozaminlerin yüksek kanserojen potansiyele sahip olduğu tahmin edilmektedir; ancak, N-nitrozamin safsızlıkları için sınıfa özgü TTC'nin hastalar için yeterince koruyucu olduğu düşünülmektedir.
2	100	Tavsiye edilen 100 ng/gün AI limiti, sırasıyla 96 ng/gün ve 100 ng/gün tavsiye edilen AI limitlerine sahip iki güçlü, güçlü bir şekilde test edilmiş N-nitrozamini, N-nitrosodimetilamin (NDMA) ve 4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-(bütanon) (NNK) temsil etmektedir. Kategori 2'ye atanan N-nitrozaminlerin NDMA ve NNK'dan daha yüksek olmayan kanserojen potansiyele sahip olduğu tahmin edilmektedir.
3	400	Potens Kategorisi 2 ile karşılaştırıldığında, bu kategorideki N-nitrozaminler, örneğin zayıf deaktive edici bir yapısal özelliğin varlığı nedeniyle daha düşük karsinojenik potansiyele sahiptir. Tavsiye edilen AI limiti, Kategori 2'ye göre kanserojenik güçte 4 kat azalmayı yansıtacak şekilde belirlenmiştir.
4	1500	Kategori 4'e atanan N-Nitrozaminler bir α -hidroksilasyon yolu ile metabolik olarak aktive olabilir, ancak örneğin sterik veya elektronik etkiler nedeniyle yol tercih edilmediğinden veya klirens yolları tercih edildiğinden, düşük kanserojen güce sahip oldukları tahmin edilmektedir. Önerilen 1500 ng/gün AI sınırı ICH M7** uyarınca TTC'de belirlenmiştir.
5	1500	Kategori 5'e atanan N-Nitrozaminlerin sterik engelleme veya α -hidrojenlerin yokluğu nedeniyle bir α -hidroksilasyon yolu ile metabolik olarak aktive olacağı tahmin edilmemektedir veya DNA ile reaksiyona girmeyecek kararsız türler oluşturacağı tahmin edilmektedir. Önerilen 1500 ng/gün AI limiti ICH M7** uyarınca TTC'de belirlenmiştir.

* EC (No) 726/2004 sayılı Tüzüğün 5(3) Maddesi kapsamında değerlendirme raporu Prosedürü Beşeri tıbbi ürünlerdeki nitrozamin safsızlıkları Prosedür numarası: EMA/H/A-5(3)/1490.

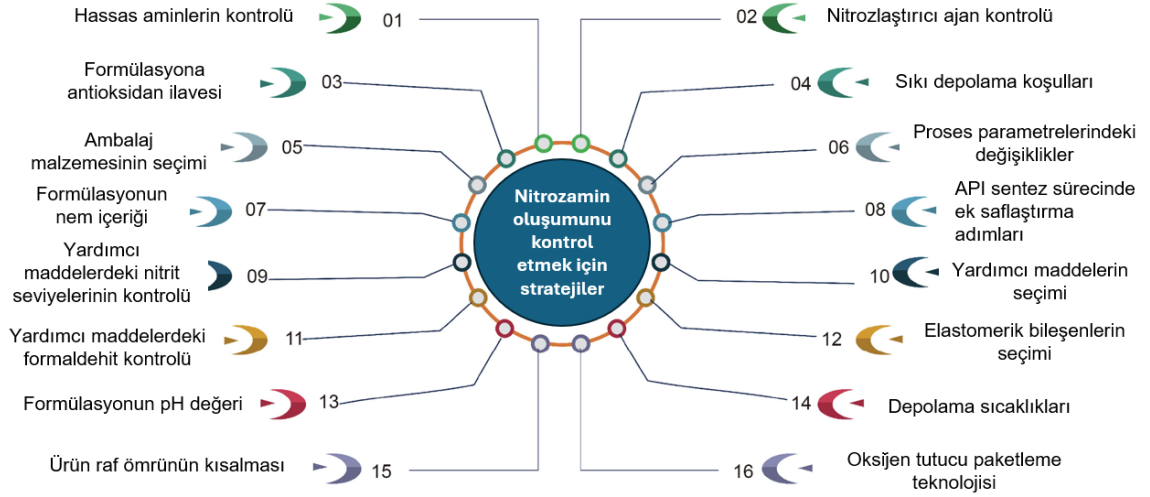
** Potansiyel Kanserijen Riski Sınırlandırmak İçin İlaçlardaki DNA Reaktif (Mutajenik) Safsızlıkların M7 Değerlendirilmesi ve Kontrolü için endüstriye yönelik Uluslararası Uyumlaştırma Konseyi kılavuzuna bakın. ICH M7'de açıklandığı gibi 1,5 μ g/günlük (1500 ng/gün) Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC), ihmal edilebilir kanserojenlik veya diğer toksik etki riski taşıyan, incelenmemiş herhangi bir kimyasal için bir AI'yi temsil eder.

İlaç ürünlerinin üretimi sırasında, katkı maddeleri, koruyucular, eksipiyenlar ve elastomerik bileşenlerin seçimi gibi çeşitli faktörler, farmasötik ürünlerde nitrozamin oluşumuna katkıda bulunabileceklerinden dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca, nem içeriği, pH ve ürünün depolama sıcaklıkları gibi üretim sonrası faktörler de nitrozamin oluşumuna yol açabilir. Farmasötik ürünlerdeki nitrozamin safsızlıklarının temel nedenleri ve kaynakları Şekil 2.8'de bir balık kılçığı diyagramı şeklinde gösterilmektedir (27).



Şekil 2.8 Aktif farmasötik bileşenler ve tıbbi ürünlerdeki nitrozamin safsızlıklarının kök nedenleri ve kaynakları

Bitmiş ürünlerdeki analiz sonuçlarında elde edilen nitrozamin varlığına dair kök neden analizleri yapılmalıdır ve daha sonra, farmasötik ürünlerde nitrozamin safsızlıklarının oluşma riskini en aza indirecek şekilde yeniden formülasyon stratejileri tasarlanmalıdır. İlaç ürünlerindeki nitrozaminlerin azaltılmasına yönelik, yeniden formülasyon stratejilerinin araştırılması, nitrozaminlerin neden olduğu krizle mücadelede oldukça faydalı olabilmektedir. Farmasötik ürünlerdeki nitrozamin safsızlıklarını azaltmak için Şekil 2.9'da önerilen formülasyon stratejileri gösterilmektedir (20).



Şekil 2.9 Farmasötik ürünlerdeki nitrozamin safsızlıklarının azaltılmasına yönelik çeşitli formülasyon stratejileri

N-Nitrozamin risk değerlendirmesi ve kontrolü, farmasötik ilaç ürünü geliştirme ve kalite değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Bir ürünlerdeki nitrozamin içeriği için bir risk olan, yardımcı maddelerdeki nitritten türetilen nitrozaştırıcı ajanlar ile etkin madde veya safsızlıklar olarak bulunan hassas aminler arasındaki olası etkileşimlerde yatmaktadır. Lhasa Limited tarafından sağlanan veri tabanı, onaylanmış analitik prosedürlerle ölçülen, yardımcı maddelerdeki nitrit konsantrasyonları hakkında bilgi vermektedir. Veri tabanındaki analizlerinden elde edilen ana bulgular şunlardır:

(1) ortalama nitrit içeriği kullanılan yardımcı maddeler arasında farklılık göstermektedir,

(2) katı dozaj formları için, nitrit oluşumunu birim formülde en yüksek oranda kullanılan yardımcı maddeler etkiler, örneğin dolgu maddeleri (seyrelticiler), tipik olarak daha büyük oranda kullanılır ve düşük nitrit seviyeleri ve düşük değişkenlik ile karakterize edilir, tipik bir formülasyonda ortalama 1 mg/g nitrit değerine yol açmaktadır, (3) aynı hammadde fakat farklı serilerdeki ortalama nitrit içeriğinde önemli farklılıklar bulunmaktadır. Yardımcı madde tedarikçileri, potansiyel olarak kaynak malzemelerdeki veya yardımcı madde üretimi için prosesteki farklılıkları yansıtır.

Sonuç olarak, yapılacak olan hammadde seçiminin veya yardımcı madde tedarikçisi tarafından üretim yönteminin belirlenmesinin, bitmiş ilaç ürünü formülasyonlarındaki nitrit seviyelerinin ve dolayısıyla ürünün hassas aminler içerdiği durumlarda, genel nitrozamin oluşumu riskinin azaltılmasına yardımcı olabileceğini göstermektedir (18).

2.2.2. Nitrozamin Safsızlıkları Üzerine Maltodekstrin Etkisi

Farmasötik endüstrisinde yaygın olarak kullanılan bir yardımcı madde olan maltodekstrinin, ilaç ürünlerindeki nitrozamin safsızlıklarını etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Birkaç çalışma, özellikle diğer yardımcı maddelerle kombinasyon halinde kullanıldığında, maltodekstrinin nitrozamin oluşumunu kontrol etmedeki etkinliğini göstermiştir. Mevcut çalışmanın hipotezi, vareniklin tabletlerinin formülasyonunda maltodekstrin kullanımının, istenen ilaç ürünü kalite özelliklerini korurken, nitrozamin safsızlıklarını kabul edilebilir seviyelere indirebileceğidir. Vareniklin ve maltodekstrinin 1:10 oranında kullanımında, çok az miktarda nitrozamin safsızlığı gösterdiği tespit edilmiştir (28).

Modifiye nişastalardan biri olan Maltodekstrin, 2019-2021 döneminde USFDA tarafından onaylanan yeni ilaçlar arasında en önemli 20 yardımcı madde arasında yer almaktadır.

Tablo 2.7’de yer alan yardımcı maddelerden her biri için, veri tabanındaki kayıt sayısını ve bunların mevcut olduğu formülasyon sayısını rapor etmektedir. Veritabanındaki tüm sonuçların %80’inden fazlası, katı oral dozaj formlarında kullanılan yardımcı maddelerdir. İlgili literatürde maltodekstrin için herhangi bir nitrit içeriği rapor edilmediği görölmektedir, bu da maltodekstrinin nitrozamin içermeyen formülasyonlar için tercih edilen bir yardımcı madde olduğunu göstermektedir (18).



Tablo 2.7 2019-Ağustos 2021'de birden fazla kullanılan en iyi 20 yardımcı madde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi onaylı katı dozaj formülasyonlarında yeni ilaç uygulamaları ve veri tabanındaki sonuç sayısı

USFDA Yeni İlaçlar listesi 2019-2021 Etiket Bilgileri		Yardımcı Maddelerde Nitrit Veritabanı Sonuç Sayısı
İsim	Formülasyon Sayısı	
Magnezyum Stearat	52	44
Mikrokristalin Selüloz	41	73
Kolloidal Silikon Dioksit	27	6
Hipromelloz (HPMC)	25	49
Laktoz Monohidrat	25	34
Kroskarmelloz Sodyum	21	14
Povidon	20	52
Mannitol	20	6
Talk	16	2
Krospovidom	14	15
Sodyum Lauril Sülfat	13	2
Polivinil Alkol	10	1
Sodyum Nişasta Glikolat	9	5
Hidroksipropil Selüloz	5	3
Poloksamer	5	3
Sitrik Asit	4	2
Sodyum Klorür	4	4
Sukroz	3	3
Modifiye Nişasta	3	-
Tartarik Asit	3	-

2.3. Formülasyonda Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Genel Bilgi

Formülasyon geliştirme çalışmaları esnasında, referans ürün olarak Champix 1 mg Film Kaplı Tablet ürünü baz alınmıştır. Mevcut formülasyondaki nitrozamin safsızlıklarının düşürülmesi hedeflenmiştir. Bu nedenle referans ürünündeki yardımcı maddeler ve benzer fonksiyonda kullanılması planlanan yardımcı maddelerin nitrozamin safsızlıkları incelenmiştir. Bu doğrultuda nihai olarak kullanılan yardımcı maddeler aşağıdaki başlıklarda detaylandırılmıştır.

2.3.1. Mikrokristalin Selüloz

Mikrokristalin selüloz (MCC), gözenekli parçacıklardan oluşan beyaz, kokusuz, tatsız, kristal bir toz olarak ortaya çıkan saflaştırılmış, kısmen depolimerize edilmiş bir selülozdur. Farklı özelliklere ve uygulamalara sahip farklı partikül boyutlarında ve nem derecelerinde ticari olarak mevcuttur. Mikrokristalin selüloz, farmasötiklerde, özellikle oral tablet ve kapsül formülasyonlarında hem yaş granülasyon hem de doğrudan sıkıştırma işlemlerinde bağlayıcı/seyreltici olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (29).

Piyasada farklı ticari isimlerde (Avicel PH, Vivapur vb.), çeşitli partikül büyüklüklerinde (20 µm -180 µm) ve farklı nem içeriğine sahip ($\leq$ %1,5 - $\leq$ %6) MCC hammaddeleri bulunmaktadır (29).

Çalışmalar kapsamında tercih edilen her bir mikrokristalin selüloz tipi, tabletlerin ufalanabilirliği, sertliği ve ilaç salım miktarını etkileme potansiyeline sahiptir (30).

Tablo 2.8 Çalışmalarda kullanılacak olan mikrokristalin selüloz çeşitlerine ait bilgiler

Mikrokristalin Selüloz Çeşidi	Kurutma Kaybı Değeri	Yığın Yoğunluğu Spesifikasyonu
Mikrokristalin selüloz PH 112	Maksimum %1.5	0.28 - 0.34 g/ml
Mikrokristalin selüloz PH 302	%3-%5	0.35 - 0.46 g/ml
Mikrokristalin selüloz PH 200 LM	Maksimum %1.5	0.30 – 0.38 g/ml

2.3.2. Kroskarmeloz Sodyum

Kroskarmeloz sodyum beyaz ya da grimsi beyaz renkte, kokusuz bir tozdur. Kroskarmeloz sodyum, oral farmasötik katı dozaj formlarında dağıtıcı fonksiyonunda kullanılır. Kroskarmeloz sodyum tablet formülasyonlarında hem doğrudan sıkıştırma hem de yaş granülasyon üretim yöntemlerinde kullanılabilir. Kroskarmeloz sodyum %5'e kadar konsantrasyonlarda tablet dozaj formunda dağıtıcı olarak kullanılabilir, ancak doğrudan sıkıştırma ile hazırlanan tabletlerde %2, yaş granülasyon işleminde ise %3 oranında kullanılması önerilir (29).

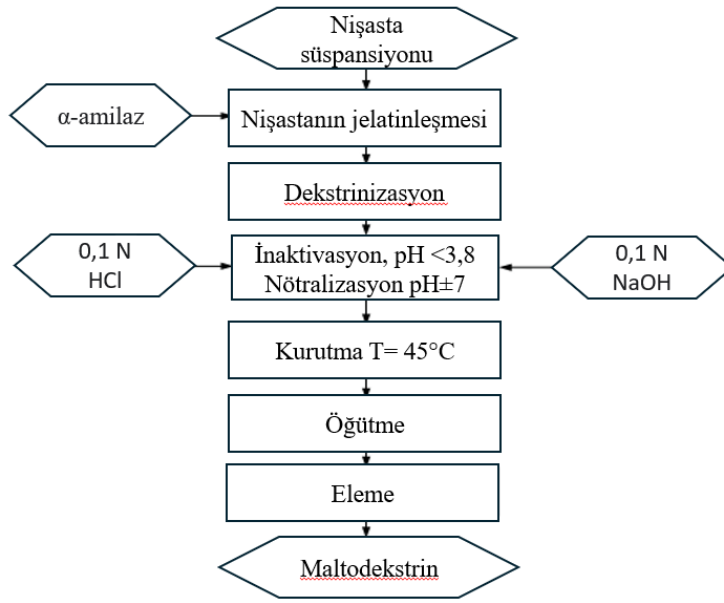
2.3.3. Stearik Asit

Stearik asit sert yapıda, beyaz ya da soluk sarı renkte, hafif parlak, kristal bir katı şeklinde veya beyaz ya da sarımsı beyaz bir toz olarak bulunur. Stearik asit, oral formülasyonlarda ve topikal formülasyonlarında da sıklıkla kullanılır. Ancak esas olarak, oral formülasyonlarda tablet ve kapsül dozaj formlarında kaydırıcı olarak kullanılır. Genellikle %1-3 a/a arasındaki konsantrasyonlarda kullanılır (29).

2.3.4. Maltodekstrin

Maltodekstrin kokusuz, beyaz bir toz veya granüller halinde bulunur. Maltodekstrin, tablet formülasyonlarında hem direkt baskı hem de yaş granülasyon veya aglomerasyon proseslerinde bağlayıcı ve seyreltici olarak kullanılır. Maltodekstrinin tablet ve kapsül formülasyonlarının çözünme hızı üzerinde olumsuz bir etkisi görünmemektedir. Formülasyonlarda kaplama maddesi, tablet ve kapsül seyreltici, tablet bağlayıcı, viskozite arttırıcı madde fonksiyonlarında kullanılır. Bağlayıcı olarak tabletlerde direkt baskı proseslerinde %2-40 a/a arasındaki konsantrasyonlarda kullanılır (29).

Nişasta kullanımı, gıda ve ilaç endüstrisinde karışımlar, koyulaştırıcı maddeler ve dolgu maddeleri olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Modifiye nişasta, hidroksil grubu değişime uğramış nişastadır. Bir Nişasta modifikasyon ürününe örnek olarak maltodekstrin verilebilir. Modifiye nişasta teknolojisinin (maltodekstrin) geliştirilmesi, Şekil 2.10'da aşamaları ile gösterilmektedir (31).



Şekil 2.10 Modifiye nişasta proses şeması (Maltodekstrin)

Maltodekstrin nişastanın kısmi enzimatik hidrolizi yoluyla elde edilen bir polisakkarittir. Nişasta veya amilum, çok sayıda glikoz biriminden oluşan ve glikosidik bağlarla birbirine bağlanan bir karbonhidrattır ve mısır, patates, buğday vb. ürünlerde büyük miktarlarda bulunur. Maltodekstrinin uzun karbonhidrat zincirlerine sahiptir. %2-3 glikoz ve %5-7 maltoz içerir ve beyaz higroskopik püskürtülerek kurutulmuş toz halinde bulunur. Suda çözünür ve kolayca dağılabilir, alkolde az çözünür veya neredeyse çözünmemektedir. Vücut, maltodekstrini basit bir karbonhidrat olarak sindirir ve bu sayede kolaylıkla anında enerjiye dönüştürülebilir. Bu nedenle gıda sektöründe yaygın olarak kullanılan bu bileşik, ilaç formülasyonlarında da yardımcı madde olarak kullanılmaktadır. Maltodekstrin, kapsüllerde seyreltici ve tabletlerde ise seyreltici, bağlayıcı veya kaplama malzemesi olarak kullanılır. Renksiz ve tatsız özelliği nedeniyle tercih sebebidir ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Seyreltici ve bağlayıcı fonksiyonunun yanı sıra Maltodekstrin, geçimsiz etkin maddeleri direkt baskıya uyumlu hale getirmek için diğer yardımcı maddelerle birlikte de kullanılabilir (32).

2.3.5. Film Kaplama Malzemeleri

Opadry Blue (03B90547):

Opadry Blue (03B90547), aşağıdaki listelenen maddelerin bulunduğu kullanıma hazır karışım halinde tedarik edilen bir kaplama ajanı olarak Vareniklin Film Kaplı Tablet formülasyonunda tablete mavi rengi vermek için kullanılmıştır.

Opadry Blue (03B90547)' nin Bileşimi;

- Hipromelloz
- Titanyum dioksit (E171)
- Makrogol
- Gliserol triasetat
- FD&C#2/Indigo karmin alüminyum lake (E132)

Klucel™ Hidroksipropilselüloz :

Klucel™ hidroksipropilselüloz (HPC), dikkate değer bir özellik kombinasyonuna sahip noniyonik suda çözünür bir selüloz eterdir. Sulu ve organik çözücü çözünürlüğünü, termoplastikliği ve yüzey aktivitesini diğer suda çözünür selüloz polimerlerinin bağlayıcı ve stabilize edici özellikleriyle birleştirir (33).

Klucel™ HPC'nin üstün film esnekliği ve alt tabakaya iyi film kaplama özelliklerinden dolayı, farmasötik film kaplamaları için son derece kullanışlı olmasını sağlamaktadır. Yaygın olarak kullanılan diğer polimerlerle (Hidroksipropilmetilselüloz gibi) doğal uyumluluğu, Klucel™ HPC'yi nihai kaplama formülasyonunun özelliklerini geliştirmek için yararlı bir formülasyon değiştirici yapmaktadır (34).

Son zamanlarda, su buharı geçirgenliğini etkili bir şekilde azaltmak ve film kaplamanın nem bariyeri fonksiyonunu geliştirmek için farklı stratejiler tasarlanmış ve geliştirilmiştir. Klucel™ HPC diğer fonksiyonlarının yanı sıra, nem bariyeri film kaplaması için kullanılan bir polimerdir (35).

2.4. İlaç Tasarımında Kullanılan Kılavuzlar

Son yıllarda ilaç endüstrisi, bir yandan 21. yüzyılın getirdiği yeniliklere adapte olmaya çalışırken, diğer yandan kalite yönetim sistemlerinde, üretim bilgilerinde ve risk yönetiminde de önemli derecede ilerleme kaydetmiştir. Üretimin kalitesini garanti edebilmek için, modern üretim araçları da geliştirilmeye başlanmıştır. Üreticiler, bahsi geçen bu yeni araçların yardımıyla sorunları belirleme, analiz etme, düzeltme ve önleme yeteneğine sahiptir ve aynı zamanda üretim süreçlerini sürekli olarak geliştirme yeteneğine sahiptir. Ürünün kalitesini daha iyi seviyeye getirebilmek ve modernize etmek için, 2002 yılında FDA, ilaç üretimini düzenleyen kuralları Güncel İyi Üretim Uygulamaları (cGMP) çerçevesinde onayladı. Bu sayede, ilaç üreticilerini bu çağdaş araçlardan yararlanmaya teşvik edecek, güvenilir bir şekilde iyi kaliteli ilaçlar üreten sağlam üretim proseslerinin uygulanmasını kolaylaştıracak ve sürekli iyileştirme için destek verecek bir regülasyon çerçevesi oluşturacaktır. cGMP'nin uygulanabilirliği, ilaç endüstrisinde yeniliklere yol açmıştır, ancak henüz zorunlu değildir. (36).

Uluslararası Harmonizasyon Topluluğu (ICH), Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ile Japonya'dan ruhsatlandırma kuruluşları ve farmasötik endüstrisi uzmanlarını üç bölge arasındaki farmasötik ürünlerinin tescili için teknik gereklilikleri karşılamak için bir araya getiren bir forumdur ve güncel kılavuzları yayınlama görevi vardır. Bu nedenle, 2005 yılında yayınlanan Q8 kılavuzu "tasarımla kalite" (QbD) fikri ilaç endüstrisine girdi. ICH, Q9 kılavuzunu yayınladı çünkü QbD'nin tanımlanması için önemli bir adım olan risk değerlendirmelerinin yapılması ve yönetilmesi gerektiği, çünkü bu, ürün nitelikleri ve proses parametreleri ile önemli olanlar arasında bir ayrımı gerektirir. Q10 kılavuzu, üçlü yapının son dokümanı olup, ilaç üreticilerinin kalite yönetim sistemlerini yönetmek için tasarlanmıştır. Bu kılavuz, ilaç kalite sisteminin risk değerlendirmesinde, kalite yönetiminde, tasarımında olmak üzere ürünün bütün yaşam döngüsü süresince, kalite standartlarını nasıl karşılayabileceğine dair beklentileri ortaya koymaktadır. Bunların ardından, ilaç ham maddeleri üretimi ile ilgili kılavuz çalışmaları Q11'de devam etmiştir (37).

2.5. Tasarımla Kalite Yaklaşımı

Kalite tasarımı farmasötik ürün geliştirme çalışmalarına sistematik bir yaklaşım getirmektedir. Yeni ilaç tasarımı, geliştirilmesi ve üretiminde analitik ve risk yönetim metodolojileri uygulanmalıdır. Bu metodolojilerin uygulanmasına sistematik bir yaklaşım getiren kalite tasarımı aşağıda sıralanan basamakları içermektedir (36,38).

1- Hedef ürün kalite profilinin belirlenmesi (Quality Target Product Profile, QTPP): Hedeflenen bitmiş ürünün güvenlik ve etkinlik özelliklerini içeren, ürün kalitesinin bir özetidir.

2- Kritik kalite özelliklerinin belirlenmesi (Critical Quality Attributes, CQAs): Fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik özelliklere sahip bir ilaç ürününün performansını değerlendirmek için belirli sınırlar içinde olması gereken özelliklerdir. Kritik kalite özelliklerini belirlerken, sıklıkla hedef ürün kalite profilinden yararlanılır.

3- Hedef ürün kalite profiline uyabilecek formülasyonun ve üretim yönteminin belirlenmesi: Ön-formülasyon aşamasındaki deneyler, araştırmacıların literatürden ve bilgi birikiminden yararlanarak, hedeflenen kalitede ürün özelliklerini karşılayacağı öngörülen bir formülasyon ve üretim yöntemi belirlenmesini içerir.

4- Kritik materyal özellikleri (Critical Material Attributes, CMAs) ve kritik proses parametrelerinin (Critical Process Parameters, CPPs) belirlenmesinin ardından kritik kalite özellikleri için risk yaklaşımı: Bu bölümde, risk değerlendirme yaklaşımı kullanılarak, kritik materyal özellikleri ile kritik proses parametreleri belirlenir. Çalışmaların başlarında bu parametrelerin sayısı çok fazla olabileceğinden, öncelikle risk faktörlerinin belirlenmesi çalışmaları yapılmalıdır. Bu çalışmaları takiben, istatistiksel deney tasarımları yapılarak, risk faktörlerinin sayısını azaltmak mümkündür. Formülasyonun ve prosesin daha açık bir biçimde anlaşılabilmesi için, daha düşük sayıdaki risk faktörü ileri deney tasarımları ile değerlendirilebilir.

5- Tasarım aralığının kurulması: Ürünün performansını etkileyen değişkenlerin ve bu değişkenlerin birbiriyle etkileşimlerinin, çok yönlü bir kombinasyonudur. Bu durumda, tasarım aralığının kritik materyal özellikleri ile kritik

proses parametrelerinin, kritik kalite özellikleri arasında bir bağlantı olduğu söylenebilir.

6- Materyallerden ya da prosten kaynaklanan değişkenliğin kontrol edilebilmesi için kontrol stratejisinin belirlenmesi: Geliştirilen formülasyonun üretim yöntemindeki ara basamaklar ve bitmiş ürün özellikleri ile elde edilen ara ürünlerin karakterizasyon analizleri yapılması sonucunda elde edilen sonuçların kritik kalite özellikleri ile uyumu araştırılır.

Farmasötik kalite, QbD uygulandığında formülasyon ve üretim değişkenlerinin anlaşılması ve kontrolü yoluyla sağlanır. QbD; yeni ilaç ürünü başvuruları sırasında kimya, üretim ve kontrol süreçlerinin incelenmesinin, bilime dayalı olarak farmasötik kalite değerlendirmesine dönüştürülmesi sağlar. “Kalite ürünlerde test edilemez; kalite tasarım aşamasında bulunmalıdır.” QbD kavramı için geçerli bir açıklamadır. Böylece QbD ile formülasyon kısmında ürün kalitesini karşılayacak biçimde, proses kısmında ise ürünün kritik kalite özelliklerini sürekli olarak karşılamak için tasarlanmıştır. Bu bakış açısıyla ürün kalitesi, üretim süreci ve bitmiş ürün testleri ile elde edilmiştir. Kesintisiz "gerçek zamanlı" kalite güvencesi planları, üretim süreçleri ve kontrollerde küçük değişiklikler yapmak için gerekli olan ağır koşullar nedeniyle zorlanır. QbD, ilaçların farmasötik kalitesini sağlamak için formülasyon, üretim ve üretim değişkenlerinin anlaşılması ve kontrol edilmesi gerekir (37). Başarılı bir QbD tasarımının özellikleri aşağıdaki maddelerle özetlenebilir (39).

- Ürün içeriği, tasarımı ile birlikte proses geliştirmeyi de içerir.
- Temeli risk ve bilim üzerine kuruludur.
- Ürün etkinliği ve hasta güvenliği öncelikli odak noktasıdır.
- İşletmenin ticari kazançları göz önünde bulundurulur.
- Proses anlayışının iyileştirilmesiyle sonuçlanır.
- Geliştirilmiş proses kapasitesi ve sağlamlığı ile sonuçlanır.
- Geliştirme süreci sistematik bir şekilde yürütülür.
- Bütünsellik - geliştirmeyi tüm yönleriyle kapsar.
- Çok değişkenlilik - etkileşimleri modellenir.
- Ruhsat onayı sonrası, düzenleyici gözetiminde önemli bir azalma meydana gelir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Maddeler ve Araç-Gereçler

3.1.1. Kimyasal Maddeler

Vareniklin Tartarat (Lee Pharma, Hindistan)

Silisifiye Mikrokristalin Selüloz (JRS Pharma, Almanya)

Mikrokristalin Selüloz PH 102 (JRS Pharma, Almanya)

Mikrokristalin Selüloz PH 112 (JRS Pharma, Almanya)

Mikrokristalin Selüloz PH 302 (JRS Pharma, Almanya)

Mikrokristalin Selüloz PH 200 LM (FMC, İrlanda)

Kalsiyum Hidrojen Fosfat, Susuz (Fuji Chemical, Japonya)

Kroskarmeloz Sodyum (FMC, İrlanda)

Kolloidal Silika, Susuz (Evonik, Almanya)

Maltodekstrin (Roquette, Fransa)

Magnezyum Stearat (Avantor, ABD)

Stearik Asit (BASF, Almanya)

Opadry Blue (03B90547) (Colorcon, İngiltere)

Klucel™ HPC (Ashland, ABD)

3.1.2. Ekipmanlar

Konteyner Karıştırıcı (Glatt, Almanya)

Elek (Frewitt, İsviçre)

Tablet Baskı Makinesi (Korsch, Almanya)

Kompaktör (Fitzpatrick, Kanada)

Tablet Kaplama Makinesi (O'Hara Labcoat, Kanada)

Blister Makinesi (IMA, İtalya)

Otomatik Tablet Sertlik Cihazı (Sotax, İsviçre)

Dağılma Cihazı (Sotax, İsviçre)

Aşınma Cihazı (Erweka, Almanya)

Yoğunluk Cihazı (Erweka, Almanya)

Kumpas (Mitutoyo, Japonya)

Terazi (Mettler Toledo, ABD)

HPLC (Waters, ABD)

Çözünme Hızı Cihazı (Agilent Varian, ABD)

LC-MS/MS (Shimadzu, Japonya)

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

3.2. Kalite Hedefli Ürün Profiline Belirlenmesi

Hedef Ürün Profili (TPP), üretilecek ilacın istenilen kalitede, güvenilir ve verimli olması için ulaşılması gereken kalite özelliklerinin beklenen ve dinamik bir özeti olarak tanımlanır. QbD paradigmasında, TPP ve uygulamaları yenidir. Kalite Hedefli Ürün Profili (QTPP) ise, TPP'nin bir uzantısı olmaktadır. Etiketle belirtilen teröpatik faydaların sağlanacağını gösteren kalite özellikleridir. QTPP, araştırmacıların formülasyonları oluştururken verimli olmalarını sağlar. Doğru planlama, güvenilir formülasyonlar ve üretim yöntemlerinin yanı sıra, performans geliştirmek üzere kontrol stratejilerinin iyileştirmesine olanak tanır. QTPP, içerik, deneyler, dozaj formları ve etiket uygunluğuna odaklanır (40).

Vareniklin Film Kaplı Tablet formülasyonu için hedeflenen Kalite Hedefli Ürün Profili Profili ve gerekçelendirmesi Tablo 3.1 ve

Tablo 3.2.(devamı) Vareniklin film kaplı tabletler için kalite hedefli ürün profili

'de yer aldığı şekildedir.

Tablo 3.1. Vareniklin film kaplı tabletler için kalite hedefli ürün profili

Kalite Hedefli Ürün Profili Özellikleri	Hedef	Gerekçe
Dozaj Formu ve Dozajları	Hızlı salınımlı tablet	Farmasötik eşdeğerlik gerekliliği: aynı dozaj formu ve aynı dozaj
Uygulama Yolu	Oral	Farmasötik eşdeğerlik gerekliliği: aynı uygulama yolu
Uygulama için alternatif metotlar	Mevcut değil.	Referans üründe alternatif kullanım yolu belirtilmemiştir.
Dozaj Dizaynı	Çentiksiz, iki yüzü de baskılı hızlandırılmış salınımlı tabletler	Hızlandırılmış salınımlı tasarım etiket değerini karşılamalıdır. Referans ürün ile eşdeğer farmakokinetik özellikler sağlanmalıdır.
Kap-kapak sistemi	Coğrafi alan gereği referans ile benzer ürün	Kabul edilebilir raf ömrü olmalı
Raf Ömrü	3 yıl	Referans ürüne benzerlik
Görünüş / Ticari Görünüm	Referans ürünlerin şekline benzer tasarım	Referans ürüne benzerlik
Patent Limitleri	Patent ihlali söz konusu olmamalıdır.	Patent ihlali söz konusu değildir.

Tablo 3.2.(devamı) Vareniklin film kaplı tabletler için kalite hedefli ürün profili

Kalite Hedefli Ürün Profili Özellikleri	Hedef	Gerekçe
Tablet Ağırlığı	Tablet ağırlığı, hasta uyuncunu kolaylaştırmak adına referans ürün ile benzer tutulacaktır.	Hasta uyuncu
Tablet Rengi	Referans ürün rengine benzer tasarım	Pazarlama gerekçeleri
Tablet Şekli	Tablet şekli referans alınan ürünlere benzer tutulacak ve hasta kullanımı açısından uygun bir şekil seçilecektir.	Kullanım kolaylığı
Stabilite	3 yıl	Referans ürüne eşdeğer ve kabul edilebilir bir raf ömrü elde etmek
Ürün Kalite Özellikleri	Fiziksel Özellikler	Farmasötik eşdeğerlik gerekliliği: aynı farmokope ve diğer uygulanabilir standartları karşılamalıdır. (tanıma, miktar tayini, saflık ve kalite gibi.)
	Tanıma	
	Miktar Tayini	
	İçerik Tekdüzeliliği	
	Çözünme Hızı	
	Safsızlıklar	
	Mikrobiyal Limitler	
İlaç uygulaması	Referans ürüne benzerlik.	Yeterli miktar suyla bölünmeden bütün olarak oral yolla alınmaktadır. Aç ya da tok alınabilir; fakat yemeklerden sonra alındığında daha iyi tolere edilir.

3.3. Kritik Kalite Özelliklerinin Belirlenmesi

Kritik Kalite Özelliği (CQA), "fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik bir nitelik ya da istenen ürün kalitesini sağlamak için uygun limit, dağılım ve aralıkta olması gereken bir özellik olarak tanımlanmaktadır. Bir özelliğin kabul edilebilir aralıktan dışına çıkarak hastaya vereceği zararın şiddeti, kritik kalite özelliklerinin tanımlanmasını sağlar. Risk değerlendirmesi ise ICH Q9 kılavuzuna uygun olarak yapılır. Tüm kalite özellikleri ilaç ürününün hedef unsurlarıdır ve uygun formülasyon, proses tasarımı ve geliştirme yoluyla etkili bir kalite yönetim sistemi sağlanmalıdır. Bir ürünün belirli kalite özelliklerine ilişkin birikmiş klinik veya klinik olmayan denemeler ve laboratuvar testleri gibi önceden edinilmiş ürün bilgisi, yapılacak risk değerlendirmesinin ana bileşenidir (40).

Ek olarak, ürünün benzer moleküllerle ilgili araştırmalardan ve literatür bilgisinden yararlanılabilir. Birlikte kullanıldığında, bu bilgiler ürün etkinliği ve güvenliği ile önemli kalite özelliklerini ilişkilendirmek için bir temel sağlar. Risk değerlendirmesinin ardından, kritik kalite özelliklerinin önem sırasına göre sıralanması gerekir (40).

Vareniklin Film Kaplı Tablet için ürün Kritik Kalite Özellikleri'nin (CQA) sınıflandırılması Tablo 3.3 ve Tablo 3.4'de verilmiştir. Bu ürün için, formülasyon ve proses değişkenlerinden etkilenebilme ihtimali olan şekil/boyut, miktar tayini, içerik tekdüzeliği, çözünme hızı ve safsızlıklar gibi özellikler CQA olarak belirlenmiştir ve bunlar formülasyon ve/veya proses değişkenleri tarafından etkilenebilecek özelliklerdir. Bu yüzden bu özellikler detaylı olarak araştırılmalıdır.

Bununla birlikte formülasyon ve/veya proses değişkenlerinden etkilenmesi muhtemel olmayan tanıma, kalıntı çözücüler ve mikrobiyal limitleri içeren kritik kalite özellikleri ayrıntılı olarak incelenmeyecektir. Ancak, bu CQA'lar yine QTPP'nin hedef özellikleri arasındadır ve iyi bir farmasötik kalite sistemi ve kontrol stratejisi ile sağlanmalıdır.

Tablo 3.3 Vareniklin film kaplı tabletler için kritik kalite özellikleri

Ürün Kalite Özellikleri		Hedef	Kritik Kalite Özelliği midir?	Gerekçe
Fiziksel Özellikler	Görünüş (Renk ve Şekil)	Hastaya yönelik renk ve şekilde olmalıdır. Görsel bir tablet kusuru olmamalıdır.	Hayır	Renk ve şekil (görünüş) güvenilirlik ve etkinlik ile doğrudan bağlantılı olmadığından kritik bir özellik değildir.
	Boyut	Referans ürüne yakın olmalıdır.	Hayır	Yutmayı kolaylaştırması, hasta ve piyasanın kabullenmesi, tedavi rejimine uyum gibi etkenler nedeniyle tablet boyutunda referans tablet boyutları hedeflenir.
	Koku	Hoş olmayan koku olmamalıdır.	Hayır	Formülasyon dizaynı ve yardımcı ürünler optimize edilirken kokusuna etki etmeyecek şekilde karar verildiği için kritik değildir.
	Çentik Yapısı	Çentiksiz	Hayır	Referans üründe çentik bulunmamaktadır ve tasarlanan eşdeğer üründe de yoktur.
	Friabilite	Maks % 1.0	Hayır	Friabilite, tabletler için uluslararası farmakopelerde tanımlanmış ve standart olarak uygulanan bir testtir. Test limiti olan %1'in altındaki miktarlar ürünün kalite, etkinlik ve güvenliğine etkisi pratik olarak yoktur. Bu sebeple friabilite kritik bir kalite testi değildir.
Tanıma		Vareniklin Tartarat için pozitif olmalıdır.	Evet*	Tanıma güvenilirlik ve etkinlik için kritik olmasına rağmen, bu CQA kalite yönetim sistemi tarafından etkin bir şekilde kontrol edilebilir ve ürün serbest bırakma sırasında takip edilecektir. Formülasyon ve proses değişkenleri tanımayı etkilemez. Bu sebeple, bu CQA formülasyon ve proses geliştirme sırasında görülmeyecektir.
Stabilite Süresinde Polimorfizm Değişimi		Polimorfik formda değişim olmamalıdır.	Evet*	Polimorfik değişim çözünme hızı özelliklerini etkileyebilir. Aynı zamanda farklı polimorfik formlar farklı stabilite özellikleri gösterebilir.
Miktar Tayini		Hedef, etiket değerinin % 100'üdür. % 95.0 - % 105.0 aralığında olabilir.	Evet	Miktar tayini değişkenliği güvenlik ve verimliliği etkiler. Proses değişkenleri de ürünün miktar tayinini etkiler. Bu yüzden miktar tayini, ürün ve proses gelişimi boyunca değerlendirilmelidir.
İçerik Tekdüzeligi		E.P. 2.9.40 İçerik Tekdüzeligi'ne uygun olmalıdır.	Evet	İçerik tekdüzeligindeki değişkenlik güvenlik ve verimliliği etkiler. Proses değişkenleri ve formülasyonun her ikisi de içerik tekdüzeligini etkiler. Bu yüzden kritik kalite özellikleri ürün ve proses gelişimi boyunca değerlendirilmelidir.

Tablo 3.4 (devamı) Vareniklin film kaplı tabletler için kritik kalite özellikleri

Ürün Kalite Özellikleri	Hedef	Kritik Kalite Özelliği midir?	Gerekçe
Çözünme Hızı	USP <711> monografını karşılamalıdır.	Evet	Belirlenecek limitler dahilinde ürün çözünme göstermelidir. Ürün in-vitro çözünme özellikleri, in-vivo özellikleri ile doğrudan ilişkide olduğu ve etkilediği için kritiktir. Çözünme spesifikasyonları karşılanmadığında biyoyararlanım etkilenebilir. Hem formülasyon hem de proses değişkenleri çözünme profilini etkileyebilir. Bu CQA ürün ve proses geliştirme sırasında değerlendirilmelidir.
Safsızlıklar	ICH impürite spesifikasyonlarına uygun olmalıdır.	Evet	Bozunma ürünleri güvenliği ve etkinliği etkiler ve bu yüzden farmakope/ ICH gerekliliklerine veya referans ürünün karakterizasyonuna uygun olarak kontrol altında tutulmalıdır. Toplam impürite limitleri referans ürün analizlerine bağlıdır. Bilinmeyen safsızlıklar için hedef, bu ürün için ICH kılavuzunda belirtilen tanıma eşiğine göre ayarlanır. Formülasyon ve proses değişkenleri bozulma ürünlerini etkileyebilir. Bu yüzden bozunma ürünleri ürün ve proses gelişimi boyunca değerlendirilmelidir.
Su İçeriği	Formülasyon tasarımına göre değerlendirilecektir.	Hayır	Su içeriği rutin testlerle takip edilen ve nihai formülasyon tasarımına göre limitlendirilen bir kalite özelliğidir.
Mikrobiyal Limitler	İlgili farmakope kriterlerini karşılamalıdır.	Evet*	Mikrobiyal limitlere uygun olunmaması, hasta güvenliğini etkileyebilir. Bu sebeple, bu CQA formülasyon ve proses geliştirme sırasında detaylı olarak değerlendirilmeyecek ve nihai üründe ilgili testlerle kontrol altında tutulacaktır.

*Formülasyon ve proses değişkenleri kritik kalite özelliklerini etkilemez. Bu yüzden kritik kalite özellikleri risk değerlendirmesi ve farmasötik gelişimde detaylı olarak incelenmeyecektir. Ancak kritik kalite özellikleri ürün profilinde hedef unsur olarak kalacaktır ve buna göre değerlendirilecektir.

3.4. Formülasyonda Kullanılan Yardımcı Maddelerin Seçimi

Yardımcı maddelerin seçimi için, daha yüksek nitrozamin seviyeleriyle ilişkili yardımcı maddeleri tanımlamayı amaçlayan etkin madde+yardımcı madde geçimlilik çalışmaları tasarlanmıştır, çalışmanın planı Tablo 3.5’de verilmiştir. Geçimlilik çalışmalarında referans ürün içeriğinde yardımcı maddelere alternatif seçenekler eklenmiştir ve yüksek nitrozamin seviyeleri gösteren yardımcı maddelerden kaçınılarak, formülasyonun güvenliği ve etkinliği sağlanması hedeflenmiştir.

Tablo 3.5 Nitrozamin seviyeleri için geçimlilik çalışması

Sıra No	Numune Detayları	Flakon Koşulu	Saklama Koşulu	Maruziyet Süresi
1.	İkili karışımlar (Etkin Madde + Yardımcı Madde)	Açık kapaklı cam flakon	50°C / %75 Bağlı Nem	30 gün
2.	İkili karışımlar (Etkin Madde + Yardımcı Madde)	Kapalı kapaklı cam flakon	50°C / %75 Bağlı Nem	30 gün
3.	Yardımcı Madde	Açık kapaklı cam flakon	50°C / %75 Bağlı Nem	30 gün
4.	Yardımcı Madde	Kapalı kapaklı cam flakon	50°C / %75 Bağlı Nem	30 gün

3.5. Risk Değerlendirmesi

Ürün kritik kalite özelliklerine etkisini değerlendirmek için başlangıç formülasyonu ve üretim prosesi için risk değerlendirmeleri yapılmıştır. Her bir özellikte olması muhtemel riskler yüksek, orta ve düşük olarak belirtilmiştir. Yüksek risk özellikleri durumunda ileride detaylı araştırmalar yapılması gerekmektedir. Bunun yanında, düşük risk grubunda ise ilerideki araştırmalara gerek yoktur. Orta risk grubu ise mevcut veriler dahilinde kabul edilebilir olarak değerlendirilir. Orta risk grubunda yapılması muhtemel araştırmalar, risk azaltılması için gerekebilir.

Tablo 3.6 Risk sınıflandırma sistemi

Düşük	Çok düşük risk. Detaylı araştırmaya gerek yoktur.
Orta	Risk kabul edilebilir. Detaylı araştırma riski azaltmak için gerekli olabilir.
Yüksek	Risk kabul edilemez. Riski azaltmak için detaylı araştırma gereklidir.

3.5.1. Başlangıç Formülasyonu Risk Değerlendirmesi

Başlangıç formülasyonun fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerine göre, ürünün kritik kalite özelliklerine etkisini ölçmek amacıyla başlangıç formülasyonu için yapılan risk değerlendirmesi Tablo 3.7’de gösterilmiştir. Risk sınıflandırmaları gerekçeleri Tablo 3.8 ve Tablo 3.9’da verilmiştir.

Tablo 3.7 Başlangıç formülasyonu risk değerlendirmesi

Ürün Kritik Kalite Özellikleri	Dolgu Maddesi Miktarı	Dağıtıcı Miktarı	Bağlayıcı Miktarı	Kaydırıcı Miktarı	Kaplama Maddesi
Miktar Tayini	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
İçerik Tekdüzeligi	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
Çözünme Hızı	Orta	Yüksek	Yüksek	Düşük	Düşük
Safsızlıklar	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük

Tablo 3.8 Başlangıç formülasyonu risk değerlendirmesi gerekçeleri

Başlangıç Formülasyonu	Ürün Kritik Kalite Özellikleri	Gerekçe
Dolgu Maddesi Miktarı	Miktar Tayini	Dolgu maddesinin Miktar Tayini ve İçerik Tekdüzeligi üzerindeki rolü sınırlıdır. Bu yüzden risk düşüktür.
	İçerik Tekdüzeligi	
	Çözünme Hızı	Etkin madde BCS I'e dahildir. Yani çok iyi çözünmesi beklenir. Dolgu maddesinin PSD'sinin farklı olması durumunda çözünme hızını ve biyoeşdeğerliği etkileyebilir. Bu yüzden risk orta seviyededir.
	Safsızlıklar	Dolgu maddelerinin safsızlıklar üzerindeki etkisi sınırlıdır. Bu yüzden risk düşüktür.
Dağıtıcı Seviyesi	Miktar Tayini	Dağıtıcının, Miktar Tayini ve İçerik Tekdüzeligi üzerindeki rolü sınırlıdır. Bu yüzden risk düşüktür.
	İçerik Tekdüzeligi	
	Safsızlıklar	Dağıtıcı seviyesi direkt olarak bir geçimsizlik olmadığı sürece ürünün safsızlıklarını etkilemez. Bu yüzden risk düşük seviyededir.
	Çözünme Hızı	Dağıtıcı, su alımını takiben şişmeyi kolaylaştırması nedeniyle tabletlerin çözünme ve dağılma süresini etkileyebilir. Bu nedenle risk yüksek olarak sınıflandırılır.
Bağlayıcı Miktarı	Miktar Tayini	Bağlayıcı miktarı direkt olarak bir geçimsizlik olmadığı sürece ürünün miktar tayinini, içerik tekdüzeligini ve safsızlıklarını etkilemez. Bu yüzden risk düşük seviyededir.
	İçerik Tekdüzeligi	
	Safsızlıklar	
	Çözünme Hızı	Bağlayıcı seviyesi ürün çözünme hızı ve sonuç olarak biyoeşdeğerlik üzerinde direkt etkiye sahiptir. Bu yüzden risk yüksek seviyededir.

Tablo 3.9 (devamı) Başlangıç formülasyonu risk değerlendirmesi gerekçeleri

Başlangıç Formülasyonu	Ürün Kritik Kalite Özellikleri	Gerekçe
Kaydırıcı Miktarı	Miktar Tayini	Ürün kompozisyonunda düşük miktarda olması sebebiyle ürün miktar tayinini etkilemez. Bu yüzden risk düşük seviyededir.
	İçerik Tekdüzeligi	Kaydırıcı miktarının az olmasına bağlı olarak düşük akış özellikleri göstermesi gibi bir durum olursa içerik tekdüzeligi etkilenebilir. Fakat formülasyondaki oranı çok az olduğu için risk düşük seviyededir.
	Çözünme Hızı	Kaydırıcı miktarı doğasında var olan nem tutma özelliğine bağlı olarak, ürünün çözünme hızı üzerinde direkt etkiye sahiptir. Çözünme hızı da bağlantı bir şekilde biyoeşdeğerliği etkiler. Fakat etkin madde BCS I moleküldür ve oldukça iyi çözünmektedir. Dolayısıyla risk düşük seviyededir.
	Safsızlıklar	Direkt olarak bir geçimsizlik olmadığı sürece risk düşük seviyededir.
Kaplama Maddesi	Miktar Tayini	Film kaplama maddesi çözünmeyi, miktar tayinini, içerik tekdüzelikliğini ve safsızlıkları etkilemediği için risk düşük olarak sınıflandırılır.
	İçerik Tekdüzeligi	
	Çözünme Hızı	
	Safsızlıklar	

3.5.2. Başlangıç Üretim Prosesi Risk Değerlendirmesi

Bitmiş ürün kritik kalite özellikleri açısından yüksek riskli birim operasyonları belirlemek için bir risk değerlendirmesi yapılmıştır. Ardından, tanımlanmış bitmiş ürün kritik kalite özelliklerine ile doğrudan bağlantılı olan ara kalite özellikleri de belirlenmiştir. Belirlenen müstahzar kritik kalite özelliklerini etkileyebilecek birim operasyona göre proses değişkenleri, üretim sürecini optimize etme ve ürün arızası riskini azaltma çabasıyla daha fazla çalışmanın odak noktası haline gelmiştir. İlgili risk değerlendirmesi Tablo 3.10’da verilmiştir. Risk sınıflandırmaları gerekçeleri Tablo 3.11’de verilmiştir.

Tablo 3.10 Üretim prosesi başlangıç risk değerlendirmesi

Ürün Kritik Kalite Özellikleri	Eleme	Kaydırıcı Öncesi Karışım	Final Karışım	Tablet Baskı	Kaplama	Ambalaj
Miktar Tayini	Düşük	Orta	Düşük	Orta	Düşük	Düşük
İçerik Tekdüzeliliği	Düşük	Orta	Düşük	Orta	Düşük	Düşük
Çözünme Hızı	Orta	Düşük	Yüksek	Yüksek	Orta	Düşük
Safsızlıklar	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük

Tablo 3.11 Üretim prosesi başlangıç risk değerlendirmesi gerekçelendirmesi

Basamak	Ürün Kritik Kalite Özellikleri	Gerekçe
Eleme	Miktar Tayini	Eleme, miktar tayini ve içerik tekdüzeliğini etkilemeyecektir. Bu nedenle, risk düşük olarak kabul edilir.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Çözünme Hızı	Eleme, tozun boyutunu etkiler ve bu nedenle çözünme özellikleri etkilenebilir. Bu nedenle, risk orta olarak kabul edilir.
	Safsızlıklar	Elemanın etkin maddeye yüksek stres uygulama olasılığı düşüktür, hızlı bir işlemdir ve safsızlıkları etkilemesi pek olası değildir. Bu nedenle, risk düşük olarak kabul edilir.
Kaydırıcı Öncesi Karışım	Miktar Tayini	Karışım süresinin, miktar tayini ve içerik tekdüzeliği üzerindeki etkisi, homojen karıştırma olmama olasılığı nedeniyle orta riskli olarak kabul edilir.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Çözünme Hızı	Karıştırma sırasında etkin madde üzerinde herhangi bir stres kullanılmadığı için karıştırma işleminin çözünme, safsızlıklar üzerindeki etkisi düşük olarak kabul edilir.
	Safsızlıklar	
Final Karışım	Miktar Tayini	Nispeten daha kısa karıştırma süreleri olduğunda karıştırmanın miktar tayini ve içerik tekdüzeliği üzerindeki etkisi olmamaktadır. Yani, risk düşük kabul edilir.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Çözünme Hızı	Kaydırıcı hidrofobiktir ve kaydırıcı karıştırma süresi bitmiş ürünün çözünme performansını doğrudan etkileyebilir. Bu nedenle risk yüksek olarak kabul edilir.
	Safsızlıklar	Final karışımın, bozunma oluşturacak kadar stres oluşturması pek olası değildir. Yani risk düşük olarak kabul edilir.
Tablet Baskı	Miktar Tayini	Tablet baskı, ağırlık değişimi nedeniyle miktar tayini ve içerik tekdüzeliğini etkileyebilir. Bu nedenle risk orta olarak kabul edilir.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Çözünme Hızı	Sıkıştırma, sertlik değişimlerinden dolayı sertlik ve çözünme profili ile dağılma süresini doğrudan etkileyebilir. Risk yüksektir.
	Safsızlıklar	Tablet baskı, safsızlıklar için düşük riskli olarak kabul edilebilir.
Kaplama	Miktar Tayini	Hedeflenen film tablet ağırlığı belirlendiğinden ve kaplama işlemi sırasında kontrol edildiğinden, kaplama miktar tayini ve içerik tekdüzeliğini etkilemeyecektir. Bu nedenle risk düşüktür.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Çözünme Hızı	Film kaplı tabletlerin dağılma süresini geciktirebileceğinden, çözünme ağırlık artışından etkilenebilir. Bu nedenle risk orta derecededir.
	Safsızlıklar	Kaplama işlemi esnasındaki sıcaklıkta bozunma ürünlerinin oluşma olasılığı düşüktür ve dolayısıyla risk düşüktür.
Ambalaj	Miktar Tayini	Ambalajlama işlemi ilgili CQA'lar için düşük riskli olarak kabul edilebilir.
	İçerik Tekdüzeliği	
	Çözünme Hızı	
	Safsızlıklar	

3.6. Geçimlilik Çalışması

Farmasötik geliştirme sürecinde ilaç etkin maddelerinin, yardımcı maddelerle uyumluluğunun sağlanması, nihai ilaç ürününün güvenliğini, stabilitesini ve etkinliğini sağlamak için kritik öneme sahiptir. Geçimlilik çalışmalarının ardındaki gerekçe, çeşitli stres koşulları altında etkin madde ve yardımcı maddeler arasındaki potansiyel etkileşimlerde yatmaktadır. Yüksek sıcaklık, nem ve ışığa maruz kalmayı içerebilen stres koşulları, bir farmasötik ürünün yaşam döngüsü boyunca karşılaşılabileceği zorlukları simüle eder. Bu etkileşimleri incelemek, safsızlık oluşumu veya fiziksel ve kimyasal özelliklerde değişiklikler gibi potansiyel bozunma yollarını öngörebilmek ve önlemek açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışma, aktif farmasötik bileşen (API) olan Vareniklin Tartarat'ın stres koşulları altında yardımcı maddelerle nitrozamin impüritesine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan yardımcı maddeler, nihai bileşimleri temsil eden oranlarda bir araya getirilerek, nihai formülasyona benzer simüle edilmiş bir ortam sağlanmıştır. Etkin madde ve yardımcı maddelerden oluşan toz karışımlar cam flakonlara doldurulup, hızlandırılmış bozunmaya neden olacak şekilde yüksek sıcaklık ve nem stres koşullarına maruz bırakılmıştır. Tablo 3.12'de belirtilen şartlarda geçimlilik çalışması gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.12 Geçimlilik çalışması detayları

Sıra No	Numune Detayları	Flakon Koşulu	Saklama Koşulu	Maruziyet Süresi
1.	İkili karışımlar (Etkin Madde + Yardımcı Madde)	Açık kapaklı cam flakon	50°C / %75 Bağlı Nem	15 gün
2.	Yardımcı Madde	Açık kapaklı cam flakon	50°C / %75 Bağlı Nem	15 gün
3.	İkili karışımlar (Etkin Madde + Yardımcı Madde)	Açık kapaklı cam flakon	50°C / %75 Bağlı Nem	30 gün
4.	Yardımcı Madde	Açık kapaklı cam flakon	50°C / %75 Bağlı Nem	30 gün

3.7. Formülasyon Geliştirme Çalışmaları

3.7.1. Vareniklin Film Kaplı Tabletler Geliştirilmesi Üzerine Çalışmalar

Çalışma-1:

Bu çalışmada, üç spesifik MCC çeşidi (PH 112, PH 302 ve PH 200 LM) kullanılmıştır. Hem bitmiş ürünlerdeki nitrozamin safsızlıkları hem de karışımın akış özellikleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Formülasyonların bileşimleri Tablo 3.13’de verilmiştir.

Tablo 3.13 Farklı mikrokristalin selüloz çeşitleri kullanılan formülasyonların kalitatif ve kantitatif bileşimleri

Hammadde Adı	Birim Formül (mg/tablet)			
	Deneme-1	Deneme-2	Deneme-3	Deneme-4
Vareniklin tartarat	1,71	1,71	1,71	1,71
Kroskarmeloz sodyum	2	2	2	2
Mikrokristalin selüloz PH 112	190,29	-	133,20	133,20
Mikrokristalin selüloz PH 302	-	190,29	57,09	-
Mikrokristalin selüloz PH 200 LM	-	-	-	57,09
Stearik asit	6	6	6	6
Çekirdek tablet ağırlığı	200	200	200	200

Kullanılan üretim yöntemi aşağıda detaylı şekilde anlatılmıştır.

Üretim Yöntemi:

1. Tüm hammaddeler belirlenen seri boyuna göre tartılır.
2. MCC uygun boyuttaki elekten elenir ve 3 eşit parçaya ayrılır.
3. MCC'nin 1. kısmı karıştırıcıya eklenir.
4. Vareniklin Tartarat uygun boyuttaki elekten elenir ve karıştırıcıya yüklenir.
5. 4. adımdaki karışıma, MCC’nin 2. kısmı eklenir ve karıştırılır.
6. Kroskarmeloz sodyum uygun boyuttaki elekten elenir ve karıştırıcıya yüklenir.
7. 6. adımdaki karışıma, MCC’nin 3. kısmı eklenir ve karıştırılır.
8. Stearik asit uygun boyuttaki elekten elenir, karıştırıcıya yüklenir ve final karışım yapılır.
9. Final karışım tablet baskı makinesine aktarılır ve belirlenen spesifikasyonlarda tabletler basılır.

Çalışma -2:

Bu çalışmada Opadry Blue ve HPC içeren Opadry Blue olmak üzere iki farklı kaplama malzemesi kullanılmıştır. Çalışma-1’de gerçekleştirilen denemelerde elde edilen bitmiş ürün üzerindeki nitrozamin safsızlıklara etkisi başlangıçta ve stres koşulunda incelenmiştir. Film kaplı tabletler uzunluk, kalınlık, dağılma ve çözünme açısından değerlendirilmiştir. Formülasyonların bileşimleri Tablo 3.14’de verilmiştir.

Tablo 3.14 Farklı kaplama malzemesi kullanılan formülasyonların kalitatif ve kantitatif bileşimleri

Hammadde Adı	Birim Formül (mg/tablet)			
	Deneme-1	Deneme-2	Deneme-3	Deneme-4
Çekirdek tablet ağırlığı	200	200	200	200
Kaplama Stratejisi -A				
Opadry Blue 03B90547	10	10	10	10
Film kaplı tablet ağırlığı	210	210	210	210
Kaplama Stratejisi -B				
Klucel™ HPC	2	2	2	2
Opadry Blue 03B90547	8	8	8	8
Film kaplı tablet ağırlığı	210	210	210	210

Kaplama Prosesi Üretim Yöntemi:

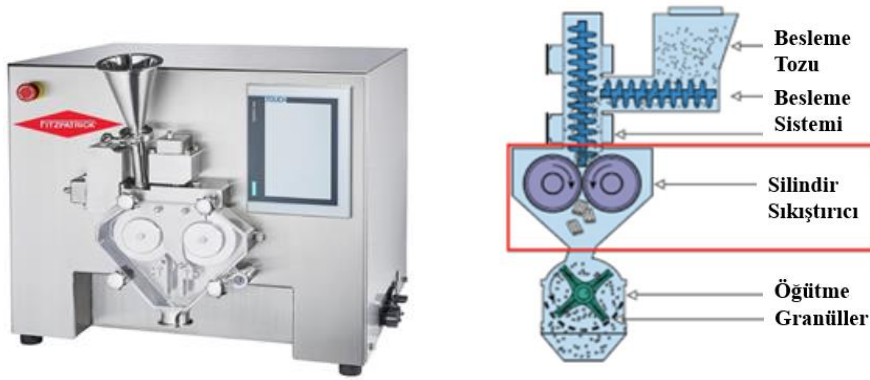
1. Uygun büyüklükte bir kaba saf su alınır. Üzerine uygun kaplama malzemesi (Opadry Blue veya HPC içeren Opadry Blue) ilave edilir ve minimum 45 dakika karıştırılır. Kaplama prosesi bitene kadar karıştırmaya sürekli devam edilir.
2. Çekirdek tabletler kaplama kazanına alınır, ön ısıtma yapıldıktan sonra, üzerine uygun kaplama çözeltisi (Opadry Blue veya HPC içeren Opadry Blue) püskürtülerek istenilen film kaplama ağırlığı elde edilene kadar kaplanır.

Çalışma -3:

Çalışmanın bu aşamasında, formülasyona literatürde belirtildiği gibi 1:10 vareniklin/maltodekstrin oranında olacak şekilde maltodekstrin eklenmiştir ve nitrozamin safsızlığının üzerine etkisi ile vareniklin tabletlerinin fiziksel özellikleri üzerindeki etkisi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Ayrıca, maltodekstrin ilavesinin etkinliğindeki potansiyel farklılıkları değerlendirebilmek için, iki farklı üretim yöntemi (kuru karışım ve kuru granülasyon) ve belirlenen kaplama prosedürlerini takiben HPC içeren Opadry Blue ile toplamda iki seri deneme üretimi gerçekleştirilmiştir, detaylar Tablo 3.15’de verilmiştir.

Tablo 3.15 Maltodekstrin içeren formülasyonların kalitatif ve kantitatif bileşimleri

Hammadde Adı	Birim Formül (mg/tablet)	
	Deneme-5	Deneme-6
Vareniklin Tartarat	1,71	1,71
Maltodekstrin	17,1	17,1
Stearik Asit	3	-
Kroskarmelloz Sodyum	2	2
Mikrokristalin Selüloz PH 112	163,19	163,19
Stearik Asit	3	6
Çekirdek tablet ağırlığı	200	200
Klucel™ HPC	8	8
Opadry Blue 03B90547	2	2
Film kaplı tablet ağırlığı	210	210



Şekil 3.1 Kuru granülasyon prosesinde kullanılan üretim ekipmanı ve çalışma prensibi

Deneme-5 Üretim Yöntemi (kuru granülasyon):

1. Tüm hammaddeler belirlenen seri boyuna göre tartılır ve elenir.
2. Maltodekstrin uygun boyuttaki elekten elenir ve 3 eşit parçaya ayrılır.
3. Maltodekstrin'in 1. kısmı karıştırıcıya yüklenir.
4. Vareniklin Tartarat uygun boyuttaki elekten elenir ve Maltodekstrin'in 2. Kısımı ile birlikte karıştırıcıya yüklenir.
5. Maltodekstrin'in 3. kısmı karıştırıcıya yüklenir ve karıştırılır.
6. İç fazda yer alan stearik asit uygun boyuttaki elekten elenir, karıştırıcıya yüklenir ve karıştırılır.
7. Elde edilen karışım, kompaktöre yüklenir ve sıkıştırılır.
8. Ardından 7. Basamakta elde edilen şeritler, öğütülür ve uygun boyuttaki elekten elenir ve karıştırılır.
9. MCC 112 uygun boyuttaki elekten elenir ve 3 eşit parçaya ayrılır.
10. MCC 112'nin 1. kısmı karıştırıcıya yüklenir.
11. Öğütülmüş granüller 10. Basamak'ın üzerine eklenir.
12. MCC 112'nin 2. kısmı karıştırıcıya yüklenir.
13. Kroskarmeloiz sodyum uygun boyuttaki elekten elenir ve karıştırıcıya yüklenir.
14. MCC 112'nin 3. kısmı karıştırıcıya yüklenir ve karıştırılır.
15. Dış fazda yer alan stearik asit uygun boyuttaki elekten elenir, karıştırıcıya yüklenir ve karıştırılır.
16. Final karışım tablet baskı makinesine aktarılır ve belirlenen spesifikasyonlarda tabletler basılır.
17. HPC içeren Opadry Blue karışımı kullanılarak, %15'lik bir kaplama çözeltisi hazırlanır ve çekirdek tabletler istenilen ağırlığa gelene kadar kaplama yapılır.

Deneme-6 Üretim Yöntemi (kuru karışım):

1. Tüm hammaddeler belirlenen seri boyuna göre tartılır.
2. MCC 112 uygun boyuttaki elekten elenir ve 4 eşit parçaya ayrılır.
3. MCC 112'nin 1. kısmı karıştırıcıya eklenir.
4. Vareniklin Tartarat uygun boyuttaki elekten elenir ve karıştırıcıya yüklenir.
5. 4. adımdaki karışıma, MCC 112'nin 2. kısmı eklenir ve karıştırılır.
6. Kroskarmeloze sodyum uygun boyuttaki elekten elenir ve karıştırıcıya yüklenir.
7. 6. adımdaki karışıma, MCC 112'nin 3. kısmı eklenir ve karıştırılır.
8. Maltodekstrin uygun boyuttaki elekten elenir ve karıştırıcıya yüklenir.
9. 8. adımdaki karışıma, MCC 112'nin 4. kısmı eklenir ve karıştırılır.
10. Stearik asit uygun boyuttaki elekten elenir, karıştırıcıya yüklenir ve final karışım yapılır.
11. Final karışım tablet baskı makinesine aktarılır ve belirlenen spesifikasyonlarda tabletler basılır.
12. HPC içeren Opadry Blue karışımı kullanılarak, %15'lik bir kaplama çözeltisi hazırlanır ve çekirdek tabletler istenilen ağırlığa gelene kadar kaplama yapılır.

3.7.2. Tekrarlanabilirlik Çalışmaları

Gerçekleştirilen laboratuvar ölçekli deneme üretimlerinde, öncelikle nitrozamin safsızlığı olmak üzere fizikokimyasal analiz sonuçları da incelenmiştir. Buradan yola çıkarak kalitatif ve kantitatif birim formül finalize edilmiştir, nihai üretim prosesine karar verilmiştir. Tekrarlanabilirlik üretimi gerçekleştirilmiştir ve stabilitede primer ambalajın nitrozamin safsızlığına etkisini gözlemlemek üzere farklı ambalaj materyalleri kullanılarak stabilite koşullarına kaldırılmıştır.

3.8. Toz Karışım Özelliklerinin İncelenmesi

İlaç geliştirmede önformülasyon aşamasında etkin madde ve yardımcı maddelere ait kimyasal ve fiziksel özelliklerine ek olarak tozların akış özelliği, partikül boyutları ve şekilleride önem taşımaktadır. Bu özellikler, bitmiş üründe içerik tekdüzeliğini, homojenitesini ve çözünme hızını etkileyebilmektedir. Ancak proses geliştirme sürecinde bu özellikler değişiklik gösterebilmektedir. Üretimde seriden seriye farklılıkları ortadan kaldırmak için bu özelliklerin belirlenmesi ve kontrol altına alınması gerekmektedir (41).

Formülasyon geliştirme esnasında elde edilen toz karışımların akış özelliklerini ve basılabilirliğini incelemek ve denemeler arası oluşabilecek farkları kıyaslayabilmek için, yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk, carr indeksi ve hausner oranı incelenmiştir (42).

3.8.1. Yığın Yoğunluk

Yığın yoğunluk (D_b); tozun toplam kütlesinin (M), yığın hacmine (V_b) oranıdır. Görünür yığın yoğunluk, önceden elenmiş etkin madde ve yardımcı madde karışımının mezüre dökülmesi, hacim ve ağırlığın "olduğu gibi" ölçülmesiyle belirlenir. Yığın yoğunluk (g/ml olarak ifade edilir) aşağıda belirtilen formüle göre hesaplanır.

$$D_b = M / V_b$$

3.8.2. Sıkıştırılmış Yoğunluk

Sıkıştırılmış yoğunluk (D_t); tozun toplam kütlesinin (M), sıkıştırılmış toz hacmine (V_t) oranıdır. Bilinen miktarda etkin madde ve yardımcı madde karışımını içeren bir mezürün, mekanik vurma aparatına yerleştirilmesiyle belirlenir. USP II metoduna göre, tablet haline getirilecek toz karışımın, ayarlanmış sabit vuruş sayısında çalışan sıkıştırılmış yoğunluk cihazına ait 100 ml'li mezürün içine doldurulur ve vuruş işlemine hacimde başka bir değişiklik görülmeğe kadar devam edilir. Sıkıştırılmış yoğunluk (g/ml olarak ifade edilir) aşağıda belirtilen formüle göre hesaplanır.

$$D_t = M / V_t$$

3.8.3. Carr İndeksi

Carr İndeksi, toz akış özellikleri gösterir ve yüzde olarak ifade edilir. Aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$\% \text{ Sıkıştırılabilirlik (I)} = [(D_t - D_b) / D_t] \times 100$$

Tablo 3.16 sıkıştırılabilirlik %'si ile akışkanlık arasındaki ilişkiyi gösterir.

Tablo 3.16 % Sıkıştırılabilirlik ve akışkanlık arasındaki ilişki

Sıra No	% Sıkıştırılabilirlik	Akışkanlık
1.	5-12	Mükemmel
2.	12-16	İyi
3.	18-21	Orta
4.	23-35	Kötü
5.	33-38	Çok Kötü
6.	>40	Çok Çok Kötü

3.8.4. Hausner Oranı

Hausner oranı, tozun akış kolaylığını dolaylı olarak ifade eden bir endekstir ve aşağıdaki formül ile hesaplanır. Düşük Hausner oranı (<1,25), yüksek Hausner oranına (>1,25) göre daha iyi akış gösterir.

$$\text{Hausner Oranı} = \text{Sıkıştırılmış yoğunluk} / \text{Yığın yoğunluk}$$

3.9. Tablet Özelliklerinin İncelenmesi

Vareniklin tartarat etkin maddesini içeren tabletlerin uygunluğu, aşağıda ayrıntılı olarak verilen fiziksel ve kimyasal analizlerle tespit edilmiştir.

3.9.1. Tablet Boyutu

Bu test üretilen çekirdek tabletlerin çap/uzunluk ve kalınlıklarının bir kumpas yardımı ile ölçülmesine dayanır. Tablet kalınlığı tablet baskı prosesinde uygulanan basınçla ilişkilidir. Bu nedenle primer ambalaj kullanımında, tabletin blister yuvasından dışarı taşmadan ambalajlanabilmesi için önemli bir ölçümdür. Hazırlanan her bir tablet formülasyonundan, 10 adet tabletin kumpas (Mitutoyo) yardımı ile tek tek uzunlukları ve kalınlıkları ölçülmüştür.

3.9.2. Ortalama Tablet Ağırlığı

Ortalama tablet ağırlığı testi, tabletler arasındaki ağırlık dağılımının belirlenmesi ve ortalama tablet ağırlığının saptanması amacıyla yapılır. Hazırlanan her bir tablet formülasyonundan, 20 adet tablet tek tek hassas terazide (Mettler Toledo) tartılmıştır ve ortalama ağırlık hesaplanmıştır.

3.9.3. Sertlik

Üretilen çekirdek tabletlerin kaplama, ambalajlama ve transfer işlemleri esnasında olası darbelere dayanabilmesi için, belirli bir sağlamlıkta olması istenir. Bunun için de sertlik bakılır. Hazırlanan her bir tablet formülasyonundan 10 adet tablet sertlik cihazında (Sotax) tek tek teste alındı. Tabletlerin kırıldığı değerler (Kilopond, kp) okundu ve ortalama sertlik hesaplanmıştır.

3.9.4. Aşınma

Aşınma testi, çekirdek tabletlerin kaplama, ambalajlama ve transfer işlemleri esnasında kırılabilirliğini, mekanik yıpranmaya karşı tablet yüzeylerinin zarar görüp görmediğini, özellikle tablet kenarlarında kırılma olup olmadığını tespit etmeyi sağlar. Kendi çapı etrafında dönen ve tabletleri hafifçe belli bir yükseklikten düşürerek aşınma

potansiyellerini ölçen cihaza friabilitör denir. Hazırlanan her bir tablet formülasyonundan 20 adet tablet hassas terazide tartılır ve Erweka friabilitörüne yüklenir. Friabilitör dakikada 25 devir yaptırılarak, dört dakika boyunca çalıştırılır. Tabletler tekrar tartılır ve % ağırlık kaybı hesaplanır. Amerikan Farmakopesine göre çekirdek tabletlerin % 1' den az bir aşınma göstermesi istenir.

3.9.5. Dağılma

Dağılma testi, bir tabletin bileşenlerine ve/veya daha küçük parçacıklara ne kadar hızlı ayrıştığını belirleyen bir testtir. Bu test için Sotax model tablet dağılma cihazı kullanılmıştır. 6 tabletin ortalama dağılma süresi $37.0^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ de distile su ortamında analiz edilmiştir.

3.9.6. Miktar Tayini

Üretilen tabletlerin etkin madde miktarının belirlenmesi amacıyla yapılan analizdir. 20 adet tablet öğütülür ve belirli bir konsantrasyonda, uygun bir çözücü içerisinde çözündürülür. Alınan çözünme ortamı numunelerinde vareniklin tartarat etkin maddesinin miktar tayini kontrol edilmiştir.

Miktar tayini analizi için yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile 235 nm dalga boyunda UV ve/veya PDA dedektör ve Oktadesil silan kolon (150 x 4,6 mm, 5µm) kullanılarak analizlenmiştir. Miktar tayininde mobil faz ve çözücü olarak Potasyum Dihidrojen Fosfat Tamponu:Asetonitril kullanılmıştır. Kromatografik koşullar; akış hızı 1 ml/dakika (İzokratik mod), enjeksiyon hacmi 10 µL, enjeksiyon süresi etkin maddenin alıkonma zamanının iki katı sürede olacak şekilde, numune sıcaklığı ve kolon sıcaklığı 25°C olacak şekilde ölçümler gerçekleştirilmiştir.

3.9.7. İçerik Tekdüzeliliği

İçerik tekdüzeliliği testi, tabletler arasındaki etkin madde içeriğinin tutarlılığının tespit edilmesi amacıyla, bir dizi dozaj birimindeki etkin madde/maddelerin bireysel içeriklerinin analizine dayanır. Tabletlerde içerik tekdüzeliliğini bulmak için vareniklin tartarat miktar tayini yöntemindeki sistem, cihazlar ve kromatografik şartlar kullanılmıştır.

3.9.8. Çözünme Hızı

Çözünme hızı analizi, tabletler gibi katı farmasötik şekillerin ilaç salım özelliklerini değerlendirmek için kullanılan bir analiz yöntemidir. Vareniklin tablet formülasyonlarında bulunan vareniklin etkin maddesinin çözünme hızı tayini için Agilent Varian çözünme hızı cihazı kullanılmıştır. Çözünme şartları; USP I (Basket), 100 rpm, 0,01 N HCl olan çözünme ortamı ve bulgulara belirtilen diğer ortamlar, 37.0 °C ± 0.5 °C şeklindedir.

Çözünme ortamından elde edilen numunelerde etkin madde analizi için miktar tayini yöntemindeki sistem, cihazlar ve kromatografik şartlar kullanılmıştır.

3.9.9. Nitrozamin Safsızlık

N-nitrozodietilamin ve N-nitrozo vareniklin (VC-09), vareniklin etkin madde sertifikasında bulunan iki nitrozamin safsızlığıdır. Dolayısıyla ilaç ürünümüzde hem başlangıç hem de stres koşullarında bu safsızlık sonuçları incelenmiştir. Bitmiş üründe yapılan birim formüldeki ve prosesteki değişikliklerin nitrozamin safsızlıkları (VC-09 ve NDEA) üzerine etkisini gözlemleyebilmek adına nitrozamin analizi yapılmıştır.

Nitrozamin analizi için sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi LCMS-MS yöntemi ile Oktadesil silan kolon (250 x 4.6 mm, 5µm) kullanılarak analizlenmiştir. Mobil faz olarak, Mobil Faz A (Su : Formik Asit) ve Mobil Faz B (Metanol : Formik Asit) kullanılmıştır. Kromatografik koşullar; akış hızı 0.8 ml/dakika (Gradient mod), enjeksiyon hacmi 40 µL, enjeksiyon süresi etkin maddenin alıkonma zamanının iki katı sürede olacak şekilde, kolon sıcaklığı 45°C olacak şekilde ölçümler gerçekleştirilmiştir. MS şartları ise polaritesi pozitif, iyon kaynağı atmosferik basınçta kimyasal iyonizasyon (APCI) ve çoklu reaksiyon izleme (MRM) modu kullanılmıştır. MS geçişleri ise ana iyon>parçalanma iyonu (m/z) şeklinde sırasıyla şu şekildedir: VC-09 Nitroso için 241>169, 241>211 ve NDEA için 103>75,103>47. Sıcaklık ve gaz akışı parametreleri; Arayüz: 350 °C, Çözünme hattı: 200 °C, Isıtıcı bloğu: 200 °C, Nebülize gazı: 3 L/dak, Kurutma gazı: 5 L/dak olacak şekilde çalışılmıştır.

3.10. Analitik Metot Validasyonu

Analitik yöntem validasyon parametreleri olarak spesifiklik, doğrusallık ve aralık, doğruluk ve geri kazanım, kesinlik ve dayanıklılık çalışmaları gerçekleştirilir. Parametrelerin değerlendirilmesinde ICH kılavuzları ve USP referans alınır. Validasyon kapsamında analitik metodun istenilen amaca uygun olduğunu, doğruluğunu ve geçerliliğini göstermek için test edilen analitik parametreler şunlardır:

1. Spesifiklik: Analitik bir metodun spesifikliği, mevcut bileşenler içerisinde analiz edilen maddeyi numune içinde spesifik olarak ayırt etme yeteneğidir.
2. Doğrusallık ve Aralık: Analitik bir metodun doğrusallığı, verilen sınırlar arasında numune içerisindeki maddenin konsantrasyonu ile test sonuçlarını oransal olduğunu gösterme yeteneğidir. Doğrusallığın değerlendirilmesi, analitin konsantrasyon ya da içeriğinin bir fonksiyonu olarak sinyal grafiğinin incelenmesi ile olur.
3. Kesinlik: Analitik bir metodun kesinliği, homojen bir numuneden çok sayıda hazırlanmış numunelerin test sonuçlarının birbirlerine yakınlığının derecesidir. Kesinlik testinde analitik metodun tekrarlanabilirliği ara kesinlik ve yeniden uygulanabilirliği test edilir.
 - Sistem kesinliği: Validasyon sırasında kullanılan cihazın kesinliğini ifade etmek üzere standart ve/veya numune çözeltisinden 6 ardışık enjeksiyon yapılarak, sistem uygunluk parametreleri kontrol edilir.
 - Tekrarlanabilirlik: Analitik prosedürün kısa zaman içinde aynı ekipman kullanılarak ve aynı analist tarafından uygulanabilirliğidir.
 - Ara kesinlik: Çalışmalar farklı bir gün, analist, kolon, ekipman kullanılarak metodun uygulanabilirliği kontrol edilir.
4. Doğruluk ve Geri Kazanım : Analitik bir metodun doğruluğu, kabul edilen gerçek veya referans değerlerin bulunan değerlere yakınlığıdır.

5. Dayanıklılık : Analitik prosedürlerin metot parametrelerindeki küçük ama kasıtlı değişikliklerden etkilenmeme yeteneğini ölçer. Dayanıklılık çalışması aşağıdaki şekilde 3 bölüme ayrılır.

- Analiz Şartlarında Değişiklik : Analiz şartları değiştirilerek (mobil fazın pH'ı, kolonlardaki farklılıklar, kolon fırın sıcaklığı, akış hızı, dalga boyu, mobil faz bileşimi vb.) analizler yapılır ve metodun yapılan değişikliklere karşı dayanıklılığı test edilir.

- Çözelti Stabilitesi : Standart ve numune çözeltileri en az 48 saat boyunca belirli zaman aralıklarında, saklama şartları (25 °C) sabit tutularak analiz edilir.

- Mobil Faz Stabilitesi : Aynı mobil faz ile taze standart ve numune çözeltisi hazırlanarak mobil fazın stabilitesine bakılır.

Tez kapsamında yapılan çalışmalarda, valide olan miktar tayini, içerik tekdüzeliği, çözünme testi ve nitrozamin safsızlık analitik metotları kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Nitrozamin Seviyeleri için Geçimlilik Çalışması Sonuçları

Referans ürünün bileşiminden kasıtlı bu niteliksel sapma, nitrozamin safsızlıklarının azaltılmasına yönelik proaktif bir yaklaşımı yansıtan geçimlilik sonuçları ile değerlendirilmiştir. 50°C/ %75 Bağıl Nem koşulunda VC-09 safsızlığı için ağzı açık flakonlarda bekletilen numunelerden birkaçında artış görülmemesi sonucunda, aynı numunelerin ağzı kapalı flakonlarda bekletilenlerine analiz yapılmasına gerek duyulmamıştır. NDEA safsızlığı başlangıçta ve stres koşulunda analiz edilmiş ve tüm koşullarda tespit edilmediği bulunmuştur. Bu nedenle sonuçlar burada tablolatırılmamıştır.

Tablo 4.1 Etkin madde ve yardımcı madde karışımları için nitrozamin VC-09 safsızlık sonuçları

Sıra No	Etkin Madde + Yardımcı Madde Karışımları	Başlangıç (ppm)	50°C/%75 Bağıl Nem 30 gün Açık Flakon (ppm)	50°C/%75 Bağıl Nem 30 gün Kapalı Flakon (ppm)
		Limit: 18,5 ppm		
1.	Vareniklin Tartarat	TE	1,12	AE
2.	Silisifiye Mikrokristalin Selüloz	TE	TE	AE
3.	Kalsiyum Hidrojen Fosfat, Susuz	TE	TE	AE
4.	Kroskarmeloz Sodyum	TE	TE	AE
5.	Kolloidal Silika, Susuz	TE	TE	AE
6.	Magnezyum Stearat	TE	TE	AE
7.	Mikrokristalin Selüloz PH 102	TE	TE	AE
8.	Stearik Asit	TE	TE	AE
9.	Maltodekstrin	TE	TE	AE
10.	Vareniklin Tartarat + Silisifiye Mikrokristalin Selüloz	5,89	126,94	100,13
11.	Vareniklin Tartarat + Kalsiyum Hidrojen Fosfat, Susuz	0,65	99,17	69,51
12.	Vareniklin Tartarat + Kroskarmeloz Sodyum	0,57	7,45	AE
13.	Vareniklin Tartarat + Kolloidal Silika, Susuz	1,15	64,57	19,72
14.	Vareniklin Tartarat + Magnezyum Stearat	TE	114,28	103,93
15.	Vareniklin Tartarat + Mikrokristalin Selüloz PH 102	TE	92,22	18,54
16.	Vareniklin Tartarat + Stearik Asit	0,29	2,65	AE
17.	Vareniklin Tartarat + Maltodekstrin	2,03	8,06	3,26

T.E: Tespit Edilemedi

AE: Analiz Edilmedi

4.2. Nihai Formülasyon için Geçimlilik Çalışması Sonuçları

Geçimlilik çalışması kapsamında 50°C/ %75 Bağıl Nem koşulunda şartlandırılan kabine, 15 gün ve 30 gün maruziyet süresi olacak şekilde etkin madde ve yardımcı maddelerin 1:1 karışımları kaldırılmıştır ve çalışma sonunda fiziksel görünüşlerinde herhangi bir değişim gözlemlenmemiştir. Sonuçlar incelendiğinde, Mikrokristalin Selüloz ile birlikte vareniklin; başlangıçta düşük nitrozamin VC-09 safsızlık seviyeleri göstermiştir, ancak yüksek sıcaklık ve nem koşulunda artış söz konusudur. Maltodekstrin ile birlikte vareniklin, başlangıçta ve stres koşullarında diğer yardımcı maddelere kıyasla düşük nitrozamin VC-09 safsızlığı göstermiştir. NDEA safsızlığı ise başlangıçta ve stres koşulunda analiz edilmiş ve tüm koşullarda tespit edilmediği bulunmuştur. Bu nedenle sonuçlar burada tablolaştırılmamıştır.

Çalışmanın sonucunda, Maltodekstrinin nitrozaminlerle ilgili stabilize edici bir etki gösterdiği görülmüştür. Etkin madde ve yardımcı maddelerin geçimliliğini daha da doğrulamak amacıyla formülasyon geliştirme denemeleri gerçekleştirilmiş ve stabilize değerlendirilmiştir.

Tablo 4.2 Nihai formülasyon için geçimlilik çalışması sonuçları

Sıra No	Etkin Madde + Yardımcı Madde Karışımları	Başlangıç (ppm)	50°C/%75 Bağıl Nem 15 gün (ppm)	50°C/%75 Bağıl Nem 30 gün (ppm)
		Limit: 18,5 ppm		
1.	Vareniklin Tartarat : Mikrokristalin Selüloz PH 112	1,29	2,11	9,53
2.	Vareniklin Tartarat : Mikrokristalin Selüloz PH 302	5,4	11,2	22,46
3.	Vareniklin Tartarat : Maltodekstrin	2,14	3,18	8,87
4.	Vareniklin Tartarat : MCC PH 112 + MCC PH 302	1,28	3,2	12,53
5.	Mikrokristalin Selüloz PH 112	TE	TE	TE
6.	Mikrokristalin Selüloz PH 302	TE	TE	TE
7.	Maltodekstrin	TE	TE	TE
8.	MCC PH 112 + MCC PH 302	TE	TE	TE

T.E: Tespit Edilemedi

4.3. Formülasyon Geliştirme Çalışmalarına Ait Bulgular

4.3.1. Çalışma-1'e ait Sonuçlar

Üç farklı MCC çeşidi (PH 112, PH 302 ve PH 200 LM) kullanılan deneme üretimlerine ait karışımların akış özellikleri, bitmiş ürün özellikleri ve nitrozamin safsızlık sonuçları Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3 Farklı mikrokristalin selüloz çeşitleri kullanılan denemelerin sonuçları

Seri Numaraları	Deneme-1	Deneme-2	Deneme-3	Deneme-4
Toz Karışım Özellikleri				
Yığın Yoğunluk	0,42 g/ml	0,41 g/ml	0,40 g/ml	0,41 g/ml
Sıkıştırılmış Yoğunluk	0,51 g/ml	0,50 g/ml	0,51 g/ml	0,52 g/ml
Carr İndeksi	17,65	18,00	21,57	21,15
Hausner Oranı	1,21	1,22	1,28	1,27
Çekirdek Tablet Özellikleri				
Ortalama Tablet Ağırlığı	201 mg	200 mg	200 mg	201 mg
Uzunluk	11,02 mm	11,00 mm	11,01 mm	11,01 mm
Kalınlık	4,29 mm	4,38 mm	4,33 mm	4,28 mm
Sertlik	13,3 kP	12,4 kP	13,0 kP	13,1 kP
Aşınma	% 0,02	% 0,03	% 0,04	% 0,01
Dağılma	18 sn	15 sn	18 sn	17 sn
Nitrozamin VC-09	13,47 ppm	15,11 ppm	16,43 ppm	15,08 ppm
Nitrozamin NDEA	TE	TE	TE	TE

T.E: Tespit Edilemedi

4.3.2. Çalışma-2'ye ait Sonuçlar

Farklı kaplama malzemesi kullanılarak üretilen deneme üretimlerinden Opadry Blue içeren serilere ait bitmiş ürün özellikleri, başlangıç ve stres koşulu nitrozamin safsızlık sonuçları Tablo 4.4'te, HPC içeren Opadry Blue serilerine ait bitmiş ürün özellikleri, başlangıç ve stres koşulu nitrozamin safsızlık sonuçları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.4 Kaplama stratejisi-a sonuçları

Seri Numaraları	Deneme-1A	Deneme-2A	Deneme-3A	Deneme-4A
Film Kaplı Tablet Özellikleri				
Ortalama Tablet Ağırlığı	210 mg	209 mg	210 mg	211 mg
Uzunluk	11,11 mm	11,10 mm	11,12 mm	11,10 mm
Kalınlık	4,41 mm	4,40 mm	4,42 mm	4,37 mm
Dağılma	20 sn	21 sn	19 sn	19 sn
Çözünme Hızı Profili (QC)				
5.dak.	% 92	% 93	% 90	% 91
10.dak.	% 94	% 94	% 95	% 94
15.dak.	% 98	% 99	% 100	% 97
20.dak.	% 100	% 99	% 100	% 100
30.dak.	% 101	% 100	% 101	% 100
Nitrozamin VC-09 Başlangıç	14,03 ppm	15,95 ppm	17,52 ppm	15,69 ppm
Nitrozamin NDEA Başlangıç	TE	TE	TE	TE
Nitrozamin VC-09 15. gün 50°C/%75 Bağlı Nem	56,29 ppm	AE	AE	AE
Nitrozamin NDEA 15. gün 50°C/%75 Bağlı Nem	TE	TE	TE	TE

Tablo 4.5 Kaplama stratejisi-b sonuçları

Seri Numaraları	Deneme-1B	Deneme-2B	Deneme-3B	Deneme-4B
Film Kaplı Tablet Özellikleri				
Ortalama Tablet Ağırlığı	208 mg	209 mg	211 mg	211 mg
Uzunluk	11,08 mm	11,11 mm	11,08 mm	11,10 mm
Kalınlık	4,39 mm	4,39 mm	4,40 mm	4,38 mm
Dağılıma	24 sn	20 sn	21 sn	25 sn
Çözünme Hızı Profili (QC)				
5.dak.	% 95	% 98	% 93	% 93
10.dak.	% 95	% 102	% 98	% 99
15.dak.	% 100	% 102	% 100	% 99
20.dak.	% 100	% 101	% 100	% 99
30.dak.	% 101	% 101	% 100	% 100
45.dak.	% 101	% 101	% 101	% 100
Nitrozamin VC-09 Başlangıç	13,79 ppm	15,32 ppm	16,61 ppm	15,43 ppm
Nitrozamin NDEA Başlangıç	TE	TE	TE	TE
Nitrozamin VC-09 15. gün 50°C/ %75 Bağıl Nem	44,95 ppm	AE	AE	AE
Nitrozamin NDEA 15. gün 50°C/ %75 Bağıl Nem	TE	TE	TE	TE

4.3.3. Çalışma-3'e ait Sonuçlar

Maltodekstrin içeren, kuru granülasyon (Deneme-5) ve kuru karışım (Deneme-6) prosesiyle üretilen, HPC içeren Opadry Blue ile kaplama yapılan serilere ait fiziksel ve kimyasal sonuçlar sırasıyla Tablo 4.6, Tablo 4.7 ve Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.6 Maltodekstrin içeren deneme üretimlerinin fiziksel analiz sonuçları

Seri Numaraları	Deneme-5	Deneme-6
Toz Karışım Özellikleri		
Yığın Yoğunluk	0,41 g/ml	0,42 g/ml
Sıkıştırılmış Yoğunluk	0,52 g/ml	0,53 g/ml
Carr İndeksi	21,15	20,75
Hausner Oranı	1,27	1,26
Çekirdek Tablet Özellikleri		
Ortalama Tablet Ağırlığı	200,6 mg	201,8 mg
Uzunluk	10,98 mm	11,01 mm
Kalınlık	4,30 mm	4,31 mm
Sertlik	13,6 kP	13,3 kP
Aşınma	%0,03	%0,02
Dağılma	17 sn	19 sn
Kaplı Tablet Özellikleri		
Ortalama Tablet Ağırlığı	210,7 mg	212,4 mg
Uzunluk	11,06 mm	11,10 mm
Kalınlık	4,42 mm	4,41 mm
Dağılma	22 sn	23 sn

Tablo 4.7 Maltodekstrin içeren deneme üretimlerinin miktar tayini, içerik tekdüzeliği ve nitrozamin safsızlık analiz sonuçları

Seri Numaraları	Deneme-5	Deneme-6
Miktar Tayini	% 99,1	% 99,7
İçerik Tekdüzeliği		
Numune 1	% 106,6	% 100,6
Numune 2	% 103,5	% 98,5
Numune 3	% 104,1	% 98,2
Numune 4	% 100,2	% 101,7
Numune 5	% 102,6	% 102,2
Numune 6	% 100,0	% 98,2
Numune 7	% 97,2	% 100,6
Numune 8	% 104,9	% 96,7
Numune 9	% 104,9	% 99,6
Numune 10	% 105,3	% 102,7
Ortalama	% 102,9	% 99,9
KD	8,4	4,8
Nitrozamin VC-09	0,87	0,12
Nitrozamin NDEA	TE	TE

KD: Kabul Değeri

Tablo 4.8 Maltodekstrin içeren deneme üretimlerinin çözünme hızı analiz sonucu ve farklı ortamlarda çözünme hızı profilleri

Seri Numaraları	Deneme-5	Deneme-6
Çözünme Hızı		
15. dak. (Min %90) 100 rpm, Basket, 0,01N HCl (QC)		
15. dak.	100,6	100,9
Çözünme Hızı Profili		
100 rpm, Basket, 0,01N HCl (QC) Limit: Min %90 (Q: %85) / 15 dak.		
5. dak.	99,7	100,1
10. dak.	100,1	100,3
15. dak.	100,6	100,9
20. dak.	100,7	101,2
30. dak.	101,9	101,5
Çözünme Hızı Profili		
100 rpm, Basket, 0,1 N HCl		
5. dak.	88,4	92,9
10. dak.	98,5	97,6
15. dak.	99,4	99,8
20. dak.	101,1	100,5
30. dak.	102,4	101,0
Çözünme Hızı Profili		
100 rpm, Basket, pH 6,8 Fosfat Tamponu		
5. dak.	100,7	99,4
10. dak.	101,0	100,3
15. dak.	101,9	100,8
20. dak.	101,8	101,0
30. dak.	101,9	101,2
Çözünme Hızı Profili		
100 rpm, Basket, pH 4,5 Asetat Tamponu		
5. dak.	100,4	99,6
10. dak.	100,9	100,0
15. dak.	101,5	100,7
20. dak.	101,6	101,1
30. dak.	101,9	101,4

4.4. Tekrarlanabilirlik Çalışmasına ait Bulgular

Optimize edilen birim formül ve üretim yöntemiyle üretilen Deneme-7 tekrarlanabilirlik serisine ait in proses kontrol sonuçları ve bitmiş ürün sonuçları Tablo 4.9’da, başlangıç ve farklı primer ambalaj materyallerinde stres koşuluna kaldırılan bitmiş ürün nitrozamin sonuçları ise Tablo 4.10’da verilmiştir.

Tablo 4.9 Tekrarlanabilirlik serisine ait in proses kontrol ve bitmiş ürün sonuçları

Testler	Hedefler	Sonuçlar
Final Karışım Sonrası Yapılan Kontroller		
Yığın Yoğunluk	Sonuçlar bilgi amaçlı kaydedilir.	0,41 g/ml
Sıkıştırılmış Yoğunluk	Sonuçlar bilgi amaçlı kaydedilir.	0,50 g/ml
Carr İndeksi	Sonuçlar bilgi amaçlı kaydedilir.	18,0
Hausner Oranı	Sonuçlar bilgi amaçlı kaydedilir.	1,22
Tablet Baskı Sonrası Yapılan Kontroller		
Ortalama Tablet Ağırlığı	200 mg ± % 7,5 (185 mg - 215 mg)	199,7 mg
Kalınlık	Sonuçlar bilgi amaçlı kaydedilir.	4,29 mm
Uzunluk	Sonuçlar bilgi amaçlı kaydedilir.	11,00 mm
Sertlik	5 kp - 20 kp	13,3 kP
Aşınma	Maks. % 1,0	% 0,0
Dağılma	Maks. 15 dakika	22 sn
Miktar Tayini	% 100 ± % 5,0 (% 95 - % 105)	% 98,8
Dozaj Tekdüzelіği (İçerik Tekdüzelіği)	EP 2.9.40 monografına uygun olmalıdır.	Uygun
Çözünme ((0,01 N HCl)	Min % 90 (Q: % 85) / 15. dakika	% 98,4
Film Kaplama Sonrası Yapılan Kontroller		
Ortalama Tablet Ağırlığı	210 mg ± % 7,5 (194,25 mg – 225,75 mg)	207,4 mg
Kalınlık	Sonuçlar kaydedilir.	4,39 mm
Uzunluk	Sonuçlar kaydedilir.	11,05 mm
Dağılma	Maks. 30 dakika	1 dakika
Çözünme (0,01 N HCl)	Min % 90 (Q: % 85) / 15. dakika	% 95,3
Dozaj Tekdüzelіği (İçerik Tekdüzelіği)	EP 2.9.40 monografına uygun olmalıdır.	Uygun
Miktar Tayini	% 100 ± % 5,0 (% 95 - % 105)	% 100,6

4.4.1. Tekrarlanabilirlik Serisi Başlangıç ve Stres Koşulu Nitrozamin Sonuçları

Tablo 4.10 Tekrarlanabilirlik serisine ait nitrozamin sonuçları

Stres Koşulu	Ambalaj Tipi	Sonuçlar	
		Nitrozamin VC-09	Nitrozamin NDEA
		Limit: 18,5 ppm	Limit: 13,25 ppm
Başlangıç	HDPE Şişe + Silikajel	1,17	TE
	Alu/Alu		
	PVC/PE/PVDC		
6.Ay 25°C/%60 Bağlı Nem	HDPE Şişe + Silikajel	5,40	TE
	Alu/Alu	7,27	TE
	PVC/PE/PVDC	6,43	TE
6.Ay 30°C/%65 Bağlı Nem	HDPE Şişe + Silikajel	5,77	TE
	Alu/Alu	8,52	TE
	PVC/PE/PVDC	9,78	TE
6.Ay 40°C/%75 Bağlı Nem	HDPE Şişe + Silikajel	10,55	TE
	Alu/Alu	13,60	TE
	PVC/PE/PVDC	14,93	TE

4.5. Risk Değerlendirmesi

Ön formülasyon aşamasında değerlendirilen başlangıç risk değerlendirmelerinde öngörülen risklerin hepsi, elde edilen sonuçlar sonrasında tekrar değerlendirilmiştir ve bütün parametreler düşük risk olarak güncellenmiştir.

4.5.1. Güncellenmiş Formülasyon Risk Değerlendirmesi

Tablo 4.11 Güncellenmiş formülasyon risk değerlendirmesi

Ürün Kritik Kalite Özellikleri	Dolgu Maddesi Miktarı	Dağıtıcı Miktarı	Bağlayıcı Miktarı	Kaydırıcı Miktarı	Kaplama Maddesi
Miktar Tayini	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
İçerik Tekdüzeligi	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
Çözünme Hızı	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
Safsızlıklar	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük

4.5.2. Güncellenmiş Üretim Prosesi Risk Değerlendirmesi

Tablo 4.12 Güncellenmiş üretim prosesi risk değerlendirmesi

Ürün Kritik Kalite Özellikleri	Eleme	Kaydırıcı Öncesi Karışım	Final Karışım	Tablet Baskı	Kaplama	Ambalaj
Miktar Tayini	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
İçerik Tekdüzeligi	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
Çözünme Hızı	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
Safsızlıklar	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, nikotin bağımlılığını tedavi etmek için kullanılan bir ilaç olan vareniklin tabletlerindeki nitrozamin safsızlıklarını azaltmak için, vareniklin ve maltodekstrin kombinasyonunun kullanımı ele alınmıştır. Nitrozaminler, vareniklin etkin maddesinde bulunan kanserojen bileşiklerdir ve güvenliği konusunda endişelere yol açmaktadır. Mümkün olan en düşük nitrozamin safsızlıklarına sahip uygun bir vareniklin tablet formülasyonu elde etmek için, bir dizi formülasyon parametresini kapsayan, geniş kapsamlı bir değerlendirme gerçekleştirilmiştir.

Yapılan çalışmaların nitrozamin safsızlıkları üzerine etkilerini detaylı bir şekilde incelemek için, çeşitli MCC tiplerinin, kaplama malzemelerinin, maltodekstrin ilavesinin ve üretim yöntemlerinin etkileri vurgulanmıştır.

Farklı oranlardaki nem içeriği ve akış özelliklerine göre değerlendirme için farklı MCC çeşitleri seçilmiştir. Bu seçenekler arasında, düşük nem içeriğiyle karakterize edilen MCC PH 112, tablet özelliklerinde ve nitrozamin safsızlık seviyelerinde üstün performans sergilemiştir. MCC PH 112'nin düşük nem içeriği, bitmiş üründe nitrozamin oluşumunun en aza indirilmesinde faydalı olduğundan, sonuçlar beklentilerle uyumlu bulunmuştur. MCC PH 112'nin kullanımı, düşük nitrozamin safsızlık seviyelerini korurken, istenen tablet özelliklerinin elde edilmesine önemli ölçüde katkıda bulunmuştur.

Tablet özellikleri ve nitrozamin safsızlık seviyeleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi için iki farklı kaplama malzemesi değerlendirilmiştir. Özellikle Hidroksipropil Selülozun Opadry ile kombinasyonu, tek başına Opadry kullanımı ile karşılaştırıldığında, nitrozamin seviyeleri üzerinde olumlu sonuçlar göstermiştir. Bu gözlem, stabilite sırasında nitrozamin oluşumunu etkili bir şekilde azaltan HPC'nin üstün nem koruma özelliklerine atfedilmektedir. HPC'nin sağladığı gelişmiş nem koruması, nitrozamin safsızlıklarını en aza indirmeyi amaçlayan formülasyonlardaki potansiyel kullanımını vurgulamaktadır (35).

Nitrit veya nitrat grupları içermeyen değiştirilmiş bir nişasta olan maltodekstrin, nitrozamin safsızlıklarını azaltmak için umut verici bir yardımcı madde olarak ortaya çıkmıştır (28). Maltodekstrin, vareniklin ile fiziksel olarak karıştırılarak, etkin maddeyi etkili bir şekilde kaplamaktadır. Bu nedenle nitrozamin oluşumuna yol açabilecek diğer yardımcı maddelerle etkileşimini potansiyel olarak önlemektedir. Elde edilen sonuç, nitrozaminler safsızlıklarında azalma olduğunu gösteren vareniklin ve maltodekstrin katı dispersiyonları üzerine yapılan önceki çalışmalardan elde edilen bulgularla uyumlu bulunmuştur. Çalışmamız, bu sonuçları doğrulamaktadır ve basit fiziksel karıştırma yoluyla da benzer sonuçlara ulaşıldığı grlmektedir.

Üretim proseslerinin nitrozamin safsızlıkları üzerindeki etkisi, kuru granülasyon ve kuru karışım yöntemlerinin karşılaştırılması ile değerlendirilmiştir. Kuru karışım, daha az sayıda basamak ile kuru granlasyona kıyasla daha basittir. Referans rn prosesinde kuru granülasyon yöntemi kullanılmaktadır fakat çalışmamızın sonucunda iki proses arasında fizikokimyasal özellikler, içerik tekdüzeliği ve nitrozamin safsızlık seviyelerinde önemli bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, kuru granülasyonun herhangi bir ek avantajını gremediğimizden, verimliliği açısından üretim yöntemi basit olan kuru karışım yaklaşımı seçilmiştir.

Yardımcı maddelerin seçimi, daha yüksek nitrozamin seviyeleriyle ilişkili yardımcı maddeleri tanımlamayı amaçlayan etkin madde-yardımcı madde geçimlilik çalışmaları tarafından yönlendirilmiştir. Nitrozamin safsızlıklarını azaltmaya yönelik potansiyel yaklaşımları belirlemek için, başlangıçta maltodekstrin de dahil olmak üzere, tüm olası yardımcı maddelerle etkin maddenin geçimlilik çalışması gerçekleştirilmiştir. Geçimlilik çalışmalarında yüksek nitrozamin seviyeleri gösteren yardımcı maddelerden kaçınılarak, formülasyonun güvenliği ve etkinliği sağlanmıştır. Referans rn bileşimindeki bu kasıtlı niteliksel sapma, nitrozamin safsızlıklarının azaltılmasına yönelik proaktif bir yaklaşımı yansıtan geçimlilik değerlendirmeleriyle bilgilendirilmiştir.

İlk yapılan geçimlilik çalışmasında, nitrozamin safsızlık sonucunun SMCC, Kalsiyum Hidrojen Fosfat ve Magnezyum stearat açısından çok yüksek olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla nihai formülasyonda bu yardımcı maddelerden kaçınılmıştır. SMCC hammaddesi, Kolloidal Silika ve MCC'nin bir kombinasyonu olduğundan,

geçimlilik çalışmasında bu yardımcı maddelerin her ikisi de (Kolloidal Silika ve MCC) ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında SMCC ve Kolloidal Silika'nın, MCC'ye göre nispeten yüksek sonuçlar gösterdiği görülmüştür. Bu nedenle final üründe Kolloidal Silika kullanılmamış olup, yalnızca MCC kullanılmıştır. Kroskarmeloz Sodyum düşük nitrozamin safsızlık göstermiştir, dolayısıyla formülasyonda dağıtıcı olarak kullanılmaya devam edilmiştir.

Silisifiye Mikrokristalin Selüloz ve MCC PH 102 geçimlilik sonuçlarını karşılaştırdığımızda, SMCC içeren flakonlarda nitrozamin sonuçlarında ciddi bir artış olduğu görülmüştür. Dolayısıyla SMCC'nin nitrozamin sonucunu büyük ölçüde arttırdığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle SMCC yerine MCC kullanılmasına karar verilmiştir ve kuru karışımlarda sıklıkla kullanılan MCC PH 102 ile geçimlilik çalışması yapılmıştır fakat nitrozamin sonuçları yüksek bulunmuştur. Nihai olarak karar verilecek olan yardımcı madde seçimi için yapılan geçimlilik çalışmasında MCC'nin farklı çeşitleri değerlendirilmiştir.

Mikrokristalin Selüloz PH 112'nin kurutma kaybı değeri maksimum %1,5 ve MCC 302'nin kurutma kaybı değeri %3-%5 arasındadır. Dolayısıyla geçimlilik çalışması için bu iki sınıf seçilmiştir ve nem içeriği açısından MCC PH 112 ile MCC PH 200 LM aynı olduğu için, MCC PH 200 LM'nin nitrozamin safsızlıkları üzerine etkisi ayrıca değerlendirmeye alınmamıştır. Beklendiği gibi vareniklin ve MCC PH 112 kombinasyonu, MCC PH 302 ile karşılaştırıldığında düşük nitrozamin sonuçları ile umut verici bir ilerleme göstermiştir. Bu sonuçlara dayanarak, nitrozaminlerin oluşumunda yardımcı maddelerin nem içeriğinin kritik bir rol oynadığı açıkça görülmüştür.

Deneme 1,2,3 ve 4'ün ilk sonuçları nitrozamin safsızlığı açısından benzer sonuçlar göstermiştir ve hepsi limit içinde bulunmuştur. Diğer denemelerle karşılaştırıldığında, MCC PH 112'nin kullanıldığı Deneme-1'de, biraz daha düşük nitrozamin safsızlığı gözlenmiştir; bunun nedeni, MCC PH 112'nin diğer iki MCC çeşidine göre daha düşük kurutma kaybı değerine sahip olduğu düşünülmektedir.

Elde edilen ilk nitrozamin safsızlık sonuçları incelenerek, herhangi bir MCC çeşidi göz ardı edilmeden, dört adet deneme serisi farklı kaplama malzemeleriyle kaplanmıştır ve minimum nitrozamin safsızlığı içeren tek MCC çeşidi ile ilerlemek için stres koşuluna kaldırılmıştır.

Her iki kaplama stratejisinden elde edilen sonuçlar incelendiğinde, Deneme-1A ve Deneme1-B'nin nitrozamin safsızlık sonucunun diğer üç seriden daha iyi olduğu gözlenmiştir ancak stabilite açısından sonuçlar limit dışı bulunmuştur. Bu nedenle sadece MCC stratejisiyle ilerlenmemesine karar verilmiştir. Böylece diğer deneme serileri nitrozamin için analiz edilmemiştir ve bir sonraki üretimlerde maltodekstrin kullanılması planlanarak alternatif stratejiye gidilmiştir. Ayrıca diğer bir strateji olan HPC içeren Opadry ile kaplanmış serilerde nitrozamin safsızlık sonucunun daha düşük olduğu görülmüştür. Bu nedenle sonraki serilerde bu kaplama malzemesiyle ilerlenmesine karar verilmiştir.

US20220249508A1 numaralı patentten elde edilen bilgiler ışığında, maltodekstrin ve vareniklin kombinasyonlarının nitrozamin safsızlığını azaltmada daha iyi sonuçlar vereceği görülmüştür. Bu nedenle birim formüle maltodekstrin dahil edilmiştir ve formülasyonlar stres koşulları altında değerlendirilmiştir. Maltodekstrin serilerinin nitrozamin sonuçları, tek başına MCC deneme serilerine kıyasla daha iyidir, dolayısıyla formülasyon bileşimine maltodekstrin ilavesi netlik kazanmıştır.

Formülasyon geliştirme çalışmaları tamamlandığında, nihai formülasyon serisi olan Deneme-6'nın tekrarlanabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlı Deneme-7 serisi üretilmiştir ve toz karışımın, çekirdek tabletlerin ve film kaplı tabletlerin fizikokimyasal özellikleri değerlendirilmiştir ve sonuçlar tatmin edici bulunmuştur. Eş zamanlı olarak primer ambalajın nitrozamin safsızlıkları üzerindeki etkisini incelemek için farklı ambalaj malzemelerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bütün sonuçlar limit içinde ve birbirine benzer bulunmuştur fakat HDPE+Silikajel olan ambalaj tipinin daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

Bu çalışmanın sonuçları, nitrozamin safsızlıkları azaltılmış vareniklin formülasyonlarının elde edilmesinde titiz formülasyon tasarımının ve süreç optimizasyonunun öneminin altını çizmektedir. MCC PH 112'nin stratejik seçimi, maltodekstrinin dahil edilmesi ve kaplama malzemelerinde HPC'nin kullanılması toplu olarak değerlendirilen nihai formülasyon nitrozamin oluşumunun azaltılmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda, maltodekstrinin ilaç ürünündeki nitrozaminleri azaltmada diğer yardımcı maddelerden daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, vareniklin tabletlerindeki nitrozamin sorununa potansiyel bir çözüm olarak maltodekstrin kullanımı için bir gösterge sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Boztaş MH, Abatan E. Sigara bırakmada ilaç tedavisi. Klinik Psikiyatri. 2013;16:7-17.
2. Akyüz GY, Kadioğlu E. Farmasötik ürünler ve ham maddelerde n-nitrozaminlerin oluşum mekanizması ve toksisitesi: geleneksel derleme. J Lit Pharm Sci. 2023. doi:10.5336/pharmsci.2022-94271.
3. Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Varenicline: a pharmacoeconomic review of its use as an aid to smoking cessation. Pharmacoeconomics. 2010;28(3):231-254. doi: 10.2165/11204380-000000000-00000.
4. Faessel HM, Obach RS, Rollema H, Ravva P, Williams KE, Burstein AH. A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of varenicline for smoking cessation. Clin Pharmacokinet. 2010;49(12):799-816. doi:10.2165/11537850-000000000-00000.
5. Tonstad S, Arons C, Rollema H, Berlin I, Hajek P, Fagerström K, et al. Varenicline: mode of action, efficacy, safety and accumulated experience salient for clinical populations. Curr Med Res Opin. 2020;36(5):713-730. doi: 10.1080/03007995.2020.1729708.
6. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(5). doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub7.
7. Coe JW, Rollema H, O'Neill, BT. Chapter 4 case history: chantix™/chamfix™(varenicline tartrate), a nicotinic acetylcholine receptor partial agonist as a smoking cessation aid. Annu Rep Med Chem. 2009;44, 71-101. doi: [https://doi.org/10.1016/S0065-7743\(09\)04404-2](https://doi.org/10.1016/S0065-7743(09)04404-2)
8. Cui Q, Robinson L, Elston D, Smaill F, Cohen J, Quan C, et al. Safety and tolerability of varenicline tartrate (chamfix®/chantix®) for smoking cessation in hiv-infected subjects: a pilot open-label study. AIDS patient care and STDs. 2012;26(1), 12-19. doi: 10.1089/apc.2011.0199
9. Drugbank Online. [Online Database] [Cited Date: 01.07.2024]. Available from: <https://www.drugbank.ca/salts/DBSALT000548/>
10. National Library of Medicine. [Online Database]. PubChem. [Cited Date: 01.07.2024]. Available from: [Varenicline Tartrate | C17H19N3O6 | CID 9906942 - PubChem \(nih.gov\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Varenicline-Tartrate)
11. RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2024. Genel Editör Prof. Dr. Levent Üstünes, GEMAŞ Genel Mühendislik A.Ş., Bornova, İzmir, ISBN: 978-975-6168-20-2
12. European Medicines Agency [Online Database]. EMA. Summary of product characteristics: european public assessment report (epar) for chamfix. European Medicines Agency ;[Cited Date: 01.07.2024] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/chamfix-epar-product-information_en.pdf

13. Jessica C, Beard and Timothy M. Swager. An organic chemist's guide to n-nitrosamines: their structure, reactivity, and role as contaminants. *J. Org. Chem.* 2021;86(3):2037-2057. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02774>.
14. Food and Drug Administration [Online Database]. FDA. 2021. Control of nitrosamine impurities in human drugs. Guidance for Industry. Available from: <https://www.fda.gov/media/141720/download?attachment>
15. Gökalp HY. N-nitroso bileşikleri, kanserojenik etkileri, çeşitli gıdaların n-nitrosamin içerikleri ve çeşitli kaynaklardan bünyeye alınan n-nitrosamin miktarları. *The Journal of Food.* 1984;9(6):317-324. URL: <https://dergipark.org.tr/en/pub/gida/issue/6921/92441>
16. Özbay S, Sireli UT, Filazi A. Nitrozaminler, kimyaları ve sağlığa etkileri. *Int J Sci Technol Res.* 2019;5(4):124-133. doi: 10.7176/JSTR/5-4-13.
17. Nanda KK, Tignor S, Clancy J, Marota MJ, Allain LR, D'Addio SM. Inhibition of n-nitrosamine formation in drug products: a model study. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2021;110(12):3773-3775 doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.08.010>
18. Boetzel R, Schlingemann J, Hickert S, Korn C, Kocks G, Luck B, et al. A nitrite excipient database: a useful tool to support n-nitrosamine risk assessments for drug products. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2023;112(6):1615–1624. doi: 10.1016/j.xphs.2022.04.016.
19. United States Pharmacopeia. General chapter prospectus: <1469> nitrosamine impurities. United States Pharmacopeia (USP) and National Formulary (NF). 2021. doi: https://doi.org/10.31003/USPNF_M15715_02_01
20. Vikram HPR, Kumar TP, Kumar G, Beeraka NM, Deka R, Suhail SM, et al. Nitrosamines crisis in pharmaceuticals insights on toxicological implications, root causes and risk assessment: a systematic review. *J Pharm Anal.* 2023;14(5). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.12.009>
21. Amgoth KMP, Tummala SR. LC-MS/MS approach for the quantification of five genotoxic nitrosoimpurities in varenicline. *Journal of Research in Pharmacy.* 2022;26(6). doi: 10.29228/jrp.259
22. Food and Drug Administration [Online Database]. FDA. 2021. Laboratory analysis of varenicline products. [Cited Date: 01.07.2024] Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/laboratory-analysis-varenicline-products>
23. European Medicines Agency [Online Database]. EMA. 2023. Carcinogenic potency categorisation approach for n-nitrosamines. [Cited Date: 01.07.2024] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-carcinogenic-potency-categorisation-approach-n-nitrosamines_en.pdf
24. European Medicines Agency [Online Database]. EMA. 2024. Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP opinion for the article 5(3) of regulation (EC) no 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products. [Cited Date: 01.07.2024] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/opinion-any-scientific-matter/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing->

[authorisation-holders-applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726-2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf](#)

25. Therapeutic Goods Administration [Online Database]. TGA. 2022. Appendix 1 - established acceptable intake for nitrosamines in medicines. [Cited Date: 01.07.2024] Available from: <https://www.tga.gov.au/how-we-regulate/monitoring-safety-and-shortages/industry-information-about-specific-safety-alerts-recalls-and-shortages/nitrosamine-impurities-medicines/appendix-1-established-acceptable-intake-nitrosamines-medicines>
26. Health Canada [Online Database]. 2022. Nitrosamine impurities in medications: established acceptable intake limits. appendix 1: established acceptable intake (a1) limits for n-nitrosamine impurities. [Cited Date: 01.07.2024] Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/information-health-product/drugs/nitrosamine-impurities/established-acceptable-intake-limits.html#wb-auto-5>
27. Shaikh T, Gosar A, Sayyed H. Nitrosamine impurities in drug substances and drug products. *Journal of Advances in Pharmacy Practices*. 2020; 2(1):48-57. doi: 10.5281/zenodo.3629095.
28. Prabahar KJ, Nath S, Patil S, Muthuramalingam S. Par Pharmaceutical. Varenicline compound and process of manufacture thereof. US, Patent Number: US20220249508A1. [Patent Date: 15.04.2022].
29. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. *Handbook of pharmaceutical excipients* 6th ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009.
30. Bastos M de O, Friedrich RB, Beck RCR. Effects of filler-binders and lubricants on physicochemical properties of tablets obtained by direct compression: A² factorial design. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2008;27(4):578-83
31. Triyono AT, Andriansyah RCE, Luthfiyanti R, Rahman T. Development of modified starch technology (maltodextrin) from commercial tapioca on semi production scale using oil heater dextrinator. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2017;101(1). doi:10.1088/1755-1315/101/1/012026
32. Parikh A, Agarwal S, Raut K. A review on applications of maltodextrin in pharmaceutical industry. *Review Article Pharmaceutical Sciences*. 2014;4(4):67-74
33. Ashland. Klucel™ elf pharm hydroxypropylcellulose. [Web Page]. Ashland. [Cited Date: 01.07.2024] Available from: <https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/klucel-elf-pharm-hydroxypropylcellulose>
34. Ashland. Klucel™ hydroxypropylcellulose physical and chemical properties. [Web Page]. Ashland. [Cited Date: 01.07.2024] Available from: https://www.ashland.com/file_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC_11229_Klucel_HPC.pdf
35. Yang Q, Yuan F, Xu L, Yan Q. An update of moisture barrier coating for drug delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):436. doi:10.3390/pharmaceutics11090436

36. Aksu NB ve Mesut B. Quality by design (QbD) for pharmaceutical area. İstanbul Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. 2015;45(2);233-251.
37. Aksu NB. Ramipril tablet üretim işleminde yenilikçi farmasötik üretim uygulamaları. [Doktora Tezi] İzmir: Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı; 2010.
38. International Conference On Harmonisation [Online Database]. ICH. 2009. Harmonised tripartite guideline pharmaceutical development Q8(R2). [Cited Date: 01.07.2024] Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf
39. McCurdy V. Quality by design: process understanding: for scale-up and manufacture of active ingredients. US:Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2011. p.1-16. [Cited Date: 01.07.2024] Available from: https://application.wiley-vch.de/books/sample/3527325840_c01.pdf
40. Roy S. Quality by design: a holistic concept of building quality in pharmaceuticals. International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research (IJPBR). 2012;3(2):100-108.
41. Takka S, Acartürk F, Ağabeyoğlu İ, Çelebi N, Değim T, Değim Z. Önformülasyon. Modern Farmasötik Teknoloji. 2. Baskı. İstanbul: Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi; 2009. s.119-140. [Cited Date: 01.07.2024] Available from: https://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/tebakademi/modern_farmasotk/11.pdf
42. Gandhi A. Mouth dissolving tablets: a new venture in modern formulation technology. Pharma Innov. 2012;1(8):14-31.

ÖZGEÇMİŞ



BENZERLİK RAPORU

Feedback Studio — Mozilla Firefox

https://ev.turnitin.com/app/carta/tr/?ro=103&o=2428131017&u=1074435517&lang=tr&s=1

Büşra Seniha TURAN | MALTODEKSTRİN | Yeni Görünüme git

SAGLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK NANOTEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Çağlar DEMİRBAĞ

MALTODEKSTRİN KULLANIMININ VARENİKLİN
TABLETLERİNDEKİ NİTROZAMİN SAFSIZLIKLARI
ÜZERİNE ETKİSİ: İLAÇ ÜRÜNÜ GÜVENLİĞİNİ VE
KALİTESİNİ SAĞLAMAK İÇİN BASİT BİR YAKLAŞIM

(Yüksek Lisans Tezi)

BÜŞRA SENİHA TURAN

EDİRNE-2024

0
12
F
Y
O
↓
i
AI
--