

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NON-STERÖİD ANTİENFLAMATUAR ETKİLİ KATI DOZAJ FORMÜLASYONU
GELİŞTİRİLMESİ VE KALİTE PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZGÜL GÜNGÖR ÇULCU

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
BİYOKİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. İNCİ ARISAN**

İSTANBUL, 2015

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NON-STERÖİD ANTİENFLAMATUAR ETKİLİ KATI DOZAJ FORMÜLASYONU
GELİŞTİRİLMESİ VE KALİTE PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRMESİ**

Özgül GÜNGÖR ÇULCU tarafından hazırlanan tez çalışması 16.03.2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İnci ARISAN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İnci ARISAN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Nesrin EMEKLİ
Medipol Üniversitesi

Doç. Dr. Emine KARAKUŞ
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ayşe OGAN
Marmara Üniversitesi

Doç. Dr. Volkan Sözer
Yıldız Teknik Üniversitesi

ÖNSÖZ

Yaş granülasyon üretim metodu kullanılarak, non-steroid anti-inflamatuar etkili Aseklofenak 100 mg Tablet için formülasyon geliştirme çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca metod validasyonu, pilot üretim ve stabilite çalışmaları yapılan Aseklofenak 100 mg Tablet'in kalite parametrelerine ait tüm veriler, bu ürünün stabil, üretilebilir, bir ürün olduğunu desteklemektedir.

Çalışmanın yapılması süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygı değer hocalarım sayın Prof. Dr. İnci Arısan ve Doç. Dr. Emine Karakuş'a; desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim M.Ferhat Çulcu'ya, oğlum Mehmet Mirza Çulcu'ya ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ocak, 2015

Özgül GÜNGÖR ÇULCU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ.....	viii
KISALTMA LİSTESİ.....	lix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÇİZELGE LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT.....	xvi
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Hipotez	3
BÖLÜM 2	
GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Non-Steroid Antienflamatuar İlaçlar	5
2.1.1 Kullanım Özellikleri	6
2.1.2 Sınıflandırılması	7
2.2.3 Etki Mekanizması	8
2.2 Siklooksijenaz enzimi ve Araşidonik Asit Metabolizması.....	8
2.3 COX-1 ve COX-2 Enzimleri.....	9
2.4 NSAİ İlaçların COX-1 ve COX-2 Enzimi üzerine seçiciliği	13
2.5 Seçici olmayan NSAİ ilaçların yan etkileri	13
2.6 Katı Dozaj Formları.....	24
2.6.1 Tozlar, Granüller ve Mikropelletler	24
2.6.2 Kapsüller	26
2.6.3 Tabletler.....	28
2.6.3.1 Tablet çeşitleri.....	29

2.6.3.2	Tabletlerde kullanılan yardımcı maddeler	33
2.6.3.3	Tablet proses teknikleri	35
2.6.3.4	Tablet kontrolleri.....	39
2.7	Ön Formülasyon ve Ürün Geliştirme	41
2.7.1	Çözünürlük	42
2.7.2	Erime derecesi.....	42
2.7.3	Polimorfizm	42
2.7.4	Miktar tayini yöntemi geliştirme.....	43
2.7.5	İlaç stabilitesi.....	43
2.7.6	Toz akış özellikleri.....	44
2.7.7	Yardımcı madde geçimliliği	44
2.7.8	İn vivo teknikler	45
2.7.9	Ürün geliştirme çalışmaları	46
2.8	Kalite Parametreleri	46
2.8.1	Hedef bitmiş ürün profili	46
2.8.2	Kritik proses parametreleri	46
2.8.3	Proses analitik teknoloji	47
2.8.4	Stabilite periyodlarının ve koşullarının seçimi	48
2.9	Kalite Parametrelerinin değerlendirilmesi.....	49
2.10	Etkin madde hakkında bilgiler.....	50
2.10.1	Fizikokimyasal özellikler ve analizi.....	50
2.10.2	Kullanım şekli ve dozu	51
2.10.3	Farmakokinetik ve Farmakodinamik özellikler.....	52

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOD	56
3.1 Etkin maddede yapılan kontroller	56
3.2 Yardımcı maddede yapılan kontroller	58
3.3 Yarı mamulde yapılan kontroller	59
3.4 Bitmiş üründe yapılan kontroller	60
3.5 Stabilite çalışmasının yapılması	63
3.6 Formülasyon geliştirme çalışmalarının yapılması	64
3.7 Formülasyonların üretim akış şeması	66
3.8 Analitik Metod geliştirme çalışmaları	68
3.9 Analitik Metod validasyon çalışmaları	72
3.9.1 Miktar tayini metod validasyonu	72
3.9.2 Dissolüsyon metod validasyonu.....	95
3.9.3 Safsızlık metod validasyonu	112

BÖLÜM 4

SONUÇ VE ÖNERİLER	142
4.1 Etkin madde analizinin yapılması.....	142
4.2 Referans ürün analizinin yapılması	146
4.2.1 Yardımcı madde seçimi.....	148
4.2.2 Yardımcı madde miktarlarına karar verilmesi	148
4.3 Etkin madde- Yardımcı madde geçimlilik çalışması	149
4.4 Formülasyon geliştirme	150
4.5 Üretim yöntemi geliştirme ve proses optimizasyonu.....	153
4.6 Ön formülasyon deneysel sonuçların değerlendirilmesi	156
4.7 Nihai formül ve prosesin belirlenmesi	163
4.8 Ölçek büyütme ve sonuçların değerlendirilmesi	163
4.9 Stabilité sonuçlarının değerlendirilmesi	179
KAYNAKLAR	180
ÖZGEÇMİŞ.....	192

SİMGE LİSTESİ

%	Yüzde
°C	Derece celcius
µm	Mikrometre
dk	Dakika
g	Gram
M	Molekül kütlesi
mg	Miligram
R	Regresyon katsayısı
Mm	Milimetre
Kg	Kilogram
kN	Kilonewton
nm	Nanometre
µl	Mikrolitre

KISALTMA LİSTESİ

NSAİ	Non Steroid Antiinflamatuvar
PG	Prostaglandin
GI	Gastrointestinal
AC	Aseklufenak
COX	Siklooksijenaz
mRNA	Haberci RNA
RH	Relatif nem
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
C _{max}	Maksimum konsantrasyon
t _{max}	Maksimum ömür
V _d	Dağılım hacmi
AUC	Plazma konsantrasyon-zaman eğrisi
t _{1/2}	Yarılma ömrü
IL	İnterlökin
PVP	Polivinil piroidon
Na ₂ CO ₃	Sodyum karbonat
PEG	Polietilen glikol
USP	Amerika Farmakopisi
EP	Avrupa Farmakopisi
HCl	Hidroklorik asit
FTIR	İnfrared Spektroskopisi
DSC	Diferansiyel taramalı kalorimetre
ACN	Asetonitril
RT	Alınma zamanı
RRT	Relatif alınma zamanı
SD	Standard sapma
RSD	Relatif standard sapma
LOQ	Belirlenebilirlik sınırı
LOD	Gözlenebilirlik sınırı

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2. 1	Prostaglandin sentezi..... 10
Şekil 2. 2	Prostaglandin sentezi..... 11
Şekil 2. 3	COX-1 ve COX-2 izoenzimlerinin aktif kısımları 12
Şekil 2. 4	Aseklofenak kimyasal yapısı..... 22
Şekil 2. 5	Tablet genel görünümü..... 29
Şekil 2. 6	En yaygın tablet formları..... 36
Şekil 2. 8	Yaş granülasyon yönteminin kritik proses parametreleri..... 47
Şekil 3. 1	Aseklofenak FTIR analizi..... 56
Şekil 3. 2	Aseklofenak 100 mg Film Tablet kristal yapısı 57
Şekil 3. 3	Referans ürün kristal yapısı..... 57
Şekil 3. 4	Üretim akış şeması 66
Şekil 3. 5	Cartrex PH 6.8 ortamında farklı palet hızlarındaki çözünürlük eğrileri 70
Şekil 3. 6	Aseklofenak regresyon eğrisi grafiği 79
Şekil 3. 7	Standart kromatogramı..... 91
Şekil 3. 8	Safsızlık eklenmiş numune kromatogramı 91
Şekil 3. 9	Numune kromatogramı 92
Şekil 3. 10	Çözücü kromatogramı..... 92
Şekil 3. 11	Plasebo kromatogramı..... 93
Şekil 3. 12	Safsızlık kromatogramı..... 93
Şekil 3. 13	Safsızlık eklenmiş numune saflığı: Safsızlık A kromatogramı..... 94
Şekil 3. 14	Safsızlık eklenmiş numune saflığı: Aseklofenak kromatogramı 94
Şekil 3. 15	Aseklofenak regresyon doğrusu grafiği 102
Şekil 3. 16	Aseklofenak regresyon doğrusu grafiği 121
Şekil 3. 17	Safsızlık A regresyon doğrusu grafiği 122
Şekil 3. 18	Standart kromatogramı..... 137
Şekil 3. 19	Mobil faz kromatogramı 138
Şekil 3. 20	Plasebo kromatogramı..... 138
Şekil 3. 21	Safsızlık A kromatogramı..... 139
Şekil 3. 22	Numune kromatogramı 139
Şekil 3. 23	Safsızlık kromatogramı..... 140
Şekil 4. 1	Aseklofenak hammaddesi IR spektrumu 144
Şekil 4. 2	Aseklofenak Tablet kristal yapısı..... 145
Şekil 4. 3	Referans ürün kristal yapısı..... 145
Şekil 4. 4	Deneme ve referans ürün çözünme hızı profili 159

Şekil 4. 5	Deneme ve referans ürün çözünme hızı profili	162
Şekil 4. 6	PH: 6.8’de Aseklofenak ve referans ürün çözünme hızı profili.....	169
Şekil 4. 7	PH 4.5’da Aseklofenak ve referans ürün çözünme hızı profili	173
Şekil 4. 8	PH 1.2’de Aseklofenak ve referans ürün çözünme hızı profili.....	177

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2. 1 Kimyasal yapılarına göre sınıflandırma	7
Çizelge 2.2 Yarı ömürlerine göre sınıflandırma	7
Çizelge 2. 3 COX-1 ve COX-2 seçiciliğine göre sınıflandırma	8
Çizelge 2. 4 Prostaglandin türlerinin görevleri	11
Çizelge 2. 5 COX-1 ve COX-2 izoenzimleri arasındaki farklar.....	12
Çizelge 2. 6 Aseklofenak'ın farklı ortamlarda çözünürlük verileri.....	23
Çizelge 2. 7 Tablet yardımcı maddeleri, kullanıma nedenleri ve örnekler	34
Çizelge 2. 8 Bitmiş ürün genel stabilite koşulları.....	48
Çizelge 3. 1 Aseklofenak partikül büyüklüğü dağılımı analizi	55
Çizelge 3. 2 Formülasyondaki yardımcı maddelerin FDA'deki kullanım oranları	65
Çizelge 3. 3 Aseklofenak molekülünün ortamlardaki max. çözünürlük değerleri.....	68
Çizelge 3. 4 Spesifiklik parametresine ait sonuçlar	76
Çizelge 3. 5 Doğrusallık çalışma sonuçları	78
Çizelge 3. 6 Miktar tayini için doğruluk çalışması verileri	81
Çizelge 3. 7 Sistem kesinliği verileri.....	82
Çizelge 3. 8 Miktar tayini için tekrarlanabilirlik verileri.....	83
Çizelge 3. 9 Miktar tayini laboratuvar içi kesinlik sonuçları	84
Çizelge 3. 10 PH değişiminin etkisi test sonuçları	85
Çizelge 3. 11 Kolon sıcaklığı değişiminin etkisi test sonuçları	86
Çizelge 3. 12 Mobil fazın akış hızı değişiminin etkisi test sonuçları	86
Çizelge 3. 13 Farklı lot nolu kolon kullanımının etkisi	87
Çizelge 3. 14 Mobil faz oran değişiminin etkisi	87
Çizelge 3. 15 Aseklofenak standard çözeltisi stabilitesi	88
Çizelge 3. 16 Numune çözeltisi stabilitesi	89
Çizelge 3. 17 Sistem uygunluk kriterleri	90
Çizelge 3. 18 Spesifiklik parametresine ait sonuçlar	99
Çizelge 3. 19 Aseklofenak doğrusallık çalışma sonuçları.....	101
Çizelge 3. 20 Çözünme için doğruluk çalışması verileri	104
Çizelge 3. 21 Aseklofenak sistem kesinliği verileri	105
Çizelge 3. 22 Aseklofenak çözünme tayini için tekrarlanabilirlik verileri	106
Çizelge 3. 23 Laboratuvar içi kesinlik test sonuçları.....	107
Çizelge 3. 24 Ortam sıcaklığı değişiminin etkisi test sonuçları	108
Çizelge 3. 25 Degaze etmenin etkisi test sonuçları	109
Çizelge 3. 26 Filtre değişiminin etkisi test sonuçları.....	109
Çizelge 3. 27 Oda sıcaklığında standart çözelti stabilitesi	110

Çizelge 3. 28	Sistem uygunluk çözültisi stabilitesi	110
Çizelge 3. 29	Spesifiklik parametresine ait sonuçlar	117
Çizelge 3. 30	Aseklofenak doğrusallık çalışma sonuçları	120
Çizelge 3. 31	Safsızlık A doğrusallık çalışma sonuçları	122
Çizelge 3. 32	Safsızlık A için doğruluk çalışması verileri	125
Çizelge 3. 33	Sistem kesinliği verileri	126
Çizelge 3. 34	Sistem kesinliği verileri	126
Çizelge 3. 35	Safsızlık A tayini için tekrarlanabilirlik verileri	128
Çizelge 3. 36	Safsızlık tayini laboratuvar içi kesinlik sonuçları	129
Çizelge 3. 37	Safsızlık A belirleme ve nicelik sınırına ait veriler	130
Çizelge 3. 38	Aseklofenak belirleme ve nicelik sınırına ait veriler	130
Çizelge 3. 39	PH değişiminin etkisi test sonuçları	131
Çizelge 3. 40	Kolon sıcaklığı değişiminin etkisi test sonuçları	132
Çizelge 3. 41	Mobil fazın akış hızı değişiminin etkisi test sonuçları	132
Çizelge 3. 42	Kolon değişiminin etkisi test sonuçları	133
Çizelge 3. 43	Mobil faz oran değişiminin etkisi test sonuçları	133
Çizelge 3. 44	Oda sıcaklığında standart çözelti stabilitesi	134
Çizelge 3. 45	Safsızlık A çözeltisi stabilitesi	135
Çizelge 3. 46	Bilinmeyen safsızlık çözeltisi stabilitesi	136
Çizelge 4. 1	Referans ürün kimyasal ve fiziksel özellikleri	146
Çizelge 4. 2	Referans ürünlerin fiziksel özellikleri	147
Çizelge 4. 3	Formüldeki yardımcı maddelerin kullanım amaçları ve oranları	148
Çizelge 4. 4	Kalitatif kompozisyon karşılaştırması	149
Çizelge 4. 5	Deneme 1 formülasyonu	154
Çizelge 4. 6	Deneme 2 formülasyonu	155
Çizelge 4. 7	De02, De03 ve De04 çalışmalarının formülasyon içerikleri	156
Çizelge 4. 8	De02, De03 ve De04 ile Referans üründeki çözünme hızı verileri	158
Çizelge 4. 9	De05, De06 ve De07 çalışmalarının formülasyon içerikleri	160
Çizelge 4. 10	De05, De06 ve De07 ile Referans üründeki çözünme hızı verileri	161
Çizelge 4. 11	PH 6.8'de Referans ürün ve Aseklofenak tablet çözünürlük verileri	164
Çizelge 4. 12	Aseklofenak çözünme hızı verileri	164
Çizelge 4. 13	Aseklofenak çözünme hızı verileri	166
Çizelge 4. 14	Aseklofenak çözünme hızı verileri	167
Çizelge 4. 15	Referans ürün çözünme hızı verileri	168
Çizelge 4. 16	Pilot serilerin F2 değerleri	169
Çizelge 4. 17	PH 4.5'da Referans ürün ve Aseklofenak tablet çözünürlük verileri	170
Çizelge 4. 18	Aseklofenak çözünme hızı verileri	171
Çizelge 4. 19	Referans ürün çözünme hızı verileri	172
Çizelge 4. 20	PH 1.2'de Referans ürün ve Aseklofenak tablet çözünürlük verileri	174
Çizelge 4. 21	Aseklofenak çözünme hızı verileri	174
Çizelge 4. 22	Referans ürün çözünme hızı verileri	176
Çizelge 4. 23	Pilot serilerin F2 değerleri	178
Çizelge 4. 24	Stabilite Sonuçları	179

NON-STERÖİD ANTİENFLAMATUAR ETKİLİ KATI DOZAJ FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ VE KALİTE PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRMESİ

Özgül GÜNGÖR ÇULCU

Kimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İnci ARISAN

Aseklofenak (AC) antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik özellikleri olan etkili bir nonsteroidal antienflamatuvar ilaçtır. AC diğer NSAİ ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha az istenmeyen olaylar ile ilişkilendirilir. Dar bir terapötik indeksi ve kısa biyolojik yarılanma süresi olan bir ilaçtır.

Bu çalışmada hedef non-steroid anti-inflamatuvar etkili aseklofenak tablet için yaş granülasyon üretim metodunu kullanarak stabil bir formülasyon geliştirerek kaliteyi yükseltmektir. Bu hedefe ulaşmak için, Aseklofenak 100 mg Tablet için proses geliştirme çalışmalarında direkt basım ve yaş granülasyon teknikleri araştırılmış, ancak literatürde yer almaması ve maliyet açısından daha ekonomik bir yöntem olması sebebiyle, yaş granülasyon tekniği seçilmiş ve ürüne ait üretim metodunda özgünlük yaratmak amaçlanmıştır. Aynı zamanda çözünürlük çalışmaları yapılmış ve farmakokinetik verilerin değerlendirilmesi sonucunda pH 6.8 fosfat tampon ortamının kullanılmasına karar verilmiştir. Seçilen nihai formülasyona göre üç pilot seri üretilerek, kritik kalite parametreleri olan miktar tayini, dissolüsyon ve safsızlık için analitik metod geliştirme çalışmaları ve geliştirilen metodların validasyon çalışmaları yapılmıştır. Formülasyonun stabil olup olmadığına karar vermek için ise, üretilen pilot seriler, hızlandırılmış stabilite koşulu olan $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ /% 75 RN $\pm$ % 5 RH'de 6 ay takip edilmiştir.

Çalışmamızın sonunda; formülasyon geliştirme, metod validasyonu, pilot üretim ve stabilite çalışmaları yapılan Aseklofenak 100 mg Tablet'in kalite parametrelerine ait yeteri kadar iyi sonuçlar vermektedir. Algoritmanın uygulanması için geliştirilen Çalışmamızın sonunda; formülasyon geliştirme, metod validasyonu, pilot üretim ve stabilite çalışmaları yapılan Aseklofenak 100 mg Tablet'in kalite parametrelerine ait tüm veriler, yaş granülasyon tekniğiyle üretilen bu ürünün stabil ve endüstriyel açıdan ekonomik bir ürün olduğu kanıtlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: aseklofenak Tablet, dissolüsyon, stabilite çalışması, kalite parametreleri

**NON- STEROIDAL ANTI- INFLAMMATORY EFFECTS SOLID DOSAGE
FORMULATION DEVELOPMENT AND EVALUATION OF QUALITY
PARAMETERS**

Özgül GÜNGÖR ÇULCU

Department of Chemistry

PhD Thesis

Adviser: Prof. Dr. Inci ARISAN

Aceclofenac (AC), anti-inflammatory, a steroidal anti-inflammatory drug which is effective analgesic and antipyretic properties. Compared to other NSAIDs AC associated with significantly fewer adverse events. It is a narrow therapeutic index and a short biological half-life of a drug.

This study aims to use the non-steroidal anti-inflammatory effective Aceclofenac tablets by wet granulation method for manufacturing a stable formulation developed to upgrade the quality. To achieve this goal, Aceclofenac 100 mg Tablet has been investigated direct compression and wet granulation technique in process development for tablets. It doesn't take place in the literature and because it is more economical method in terms of cost, wet granulation technique is selected and is intended to create originality on the product's method of production. Also solubility studies carried out and the evaluation results of pharmacokinetic data is decided to be used in pH 6.8 phosphate buffer solutions. Three pilot series produced by the selected final formulation, the quantification of the critical quality parameters, validation study of the analytical method development and method for improved dissolution and impurities are made. To decide whether or not stable of the formulation,

manufactured pilot series have been followed in accelerated stability conditions in $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ RH} \pm 5\%$ for 6 months.

At the end of our study; formulation development, method validation, pilot production and stability studies have been performed and all quality parameters data of Aceclofenac 100 mg Tablet has proven that manufactured products by the wet granulation technique are an economical stable product to use in pharmaceutical industry.

Keywords: aceclofenac tablets, dissolution, stability study, quality parameters

1.1 Literatür Özeti

Non steroidal anti-inflamatuar ilaçlar, kısaca NSAİ ilaçlar, analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve anti-inflamatuar (inflamasyon azaltıcı) etkileri nedeniyle ilaç sektöründe kullanılan ana ilaçlardır [1]. NSAİ ilaçlar, ağrı ve inflamasyonu tedavi edici etkileri nedeniyle özellikle romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır. NSAİler hem COX-1 hem de COX-2 enzimini inhibe ederler ve tedavi edici etkilerini bu şekilde gösterirler [2]. AC inflamatuvar hastalıklarının tedavisinde etkili ve aynı zamanda çeşitli göstergeler içinde etkili analjezi sağlayan bir NSAİ' dir. AC diğer NSAİ ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha az istenmeyen olaylar ile ilişkilendirilir. Dar bir terapötik indeksi ve kısa biyolojik yarılanma süresi olan bir ilaçtır. Aseklafenak (AC) antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik özellikleri olan etkili bir nonsteroidal antienflamatuvar ilaçtır. Analjezik ve antienflamatuvar etkileri, genellikle benzer eylem başlangıcı oluşturan nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar ile eşdeğerdir. AC'ın insanda osteoartritik kıkırdaki glikozaminoglikan sentezi üzerinde stimulant etkileri de vardır. AC gastrointestinal kanaldan iyi emilir ve özellikle değişmemiş ilaç olarak dolaşımda bulunur. 100 mg dozajın ağız yoluyla alınmasından sonra en yüksek plazma konsantrasyonları olan 6.8-8.9 mg/L 'ye 1.25 – 3 saat içerisinde ulaşılır [3-5]. Katı dozaj formlarının başlangıç maddesi tozlardır. Etkin maddenin çeşitli yardımcı maddeler ile karıştırılıp basınç uygulamaya hazır hale getirilmesi ve belirli özellikteki cihazlar ile basınç uygulanarak istenen amaca uygun özelliklerde, şekilde ve boyutta sıkıştırılmış toz kütlesi haline getirilmesine tablet denir [6]. Tabletler toz veya granül

karışımlarından hazırlanabilir. Tablet üretimi için tozların bazı niteliklere sahip olması istenir: düşük ayrışma eğilimi (segregasyon), iyi akıcılık ve basılabilirlik (kompakt hale gelebilme özelliği). Tablet üretim yöntemi tozun ve etkin maddenin özelliğine göre seçilir. Kullanılan üretim proses teknikleri; Direkt basım, Yaş granülasyon, Kuru granülasyon [7]. Yaş granülasyon işleminde granülasyon sıvısı yani bağlayıcı fonksiyonuna sahip yardımcı maddeler kullanılarak toz karışımına iştirak eden tozların partikülleri, yani partiküllerin kümeleşmesi (agregasyonu) temin edilmektedir. Bu yöntem sırayla şu aşamalardan oluşmaktadır; tozların karıştırılması, bağlayıcı sıvı (çözelti ve süspansiyon formunda) ile nemlendirme/ ıslatma, yaş eleme, kurutma, kuru eleme gibi aşamalardan geçmektedir. Üretilen tabletlerin kalite parametrelerini belirlemek amacıyla uluslararası farmakopelerde belirtilmiş şu testler uygulanır; İçerik Tekdüzeliliği, Ağırlık Sapması, Dağılma Testi, Çözünme (Dissolüsyon) Hızı, Sertlik, Aşınma (Friabilite), Tablet Çap ve Kalınlık. Formülasyon geliştirmede küçük ölçekli çalışmalara dayalı olarak geliştirilen ürün yararlı, güvenilir ve etkin bir farmasötik ürün olmalı ve büyük ölçekli olarak üretildiğinde de özelliklerini korumalıdır. Ön formülasyon çalışmaları bilimsel/ teknolojik yaklaşımlara uygun şekilde gerçekleştirildiğinde sıvı veya katı dozaj şekillerinin formülasyon problemlerinin çözülmesi hem daha kolaylaşır hem de daha mantıklı yolların bulunması mümkün olur [8].

1.2 Tezin Amacı

Bu çalışmanın amacı non-steroid anti-inflamatuar etkili aseklofenak 100 mg tablet için yaş granülasyon üretim metodunu kullanarak stabil bir formülasyon geliştirmek ve kalite parametrelerini değerlendirmektir. Bunun için öncelikle referans ürün seçilecek ve geliştirilecek ürünün formülasyon, metod geliştirme, validasyon, kalite parametreleri belirlenmesi çalışmaları referans ürünle karşılaştırmalı olarak gerçekleştirilecektir. Karar verilen nihai formülasyona göre üç pilot seri üretilerek çözünürlük optimizasyon çalışmalarının yanı sıra bu ürün için kritik kalite parametrelerinin belirlenerek, bu parametreler için analitik metod geliştirme ve geliştirilen metodların validasyon çalışmalarının yapılması hedeflenmiştir. Aseklofenak 100 mg Tablet için proses geliştirme çalışmalarında direkt basım ve yaş granülasyon teknikleri araştırılacak ve literatürde olmayan, maliyet açısından da en ekonomik yöntem seçip kalite parametreleri değerlendirilerek, ürüne ait üretim metodunda

özgünlük yaratmak hedeflenmiştir. Formülasyonun stabil olup olmadığına karar vermek için ise, üretilen pilot serilerin hızlandırılmış stabilite koşulu olan $40 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ /% 75 RN $\pm$ % 5 RN'de 6 ay takip edilmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi planlanmıştır.

1.3 Hipotez

Aseklofenak (AC) antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik özellikleri olan etkili bir nonsteroidal antienflamatuvar ilaçtır. AC diğer NSAİ ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha az istenmeyen olaylar ile ilişkilendirilir. Dar bir terapatik indeksi ve kısa biyolojik yarılanma süresi olan bir ilaçtır. Ön formülasyon çalışmalarında kullanılacak Aseklofenak etkin maddesi için, katı dozaj formlarından tablet formu seçilmiştir. Ön formülasyon çalışmalarının amacı, güvenli ve etkin dozaj şekilleri geliştirilmesine olanak verecek olan bulguların toplanmasıdır. Aseklofenak 100 mg Tablet için proses geliştirme çalışmalarında direkt basım ve yaş granülasyon teknikleri araştırılmıştır. Yaş granülasyon işleminde granülasyon sıvısı yani bağlayıcı fonksiyonuna sahip yardımcı maddeler kullanılarak toz karışımına iştirak eden tozların partikülleri, yani partiküllerin kümeleşmesi (agregasyonu) temin edilmektedir. Bu yöntem sırayla şu aşamalardan oluşmaktadır; tozların karıştırılması, bağlayıcı sıvı (çözelti ve süspansiyon formunda) ile nemlendirme/ ıslatma, yaş eleme, kurutma, kuru eleme gibi aşamalardan geçmektedir. Aynı zamanda Aseklofenak 100 mg tablet ile benzer içeriğe sahip bir referans ürün seçilerek, tüm analizler bu referans ürünle karşılaştırmalı olarak gerçekleştirilecek ve seçilen yaş granülasyon üretim tekniğiyle ve optimize edilen yardımcı madde oranlarıyla üç pilot seri üretilen olacaktır. Tablet gibi oral olarak uygulanan dozaj şekilleri, ilacın absorpsiyonunun başlayabilmesi için önce gastrointestinal sistem sıvılarında çözümlidir. Bunlar da ağız, özofagus, mide ve bağırsak ortamlarını simüle eden ve farklı pHlarda, farklı tampon çözeltilerle oluşturulan çözünürlük ortamlarıdır. Üretilen pilot serilerinin pH: 1.2, pH: 4.5, pH: 6.8 ve pH: 7.5 ortamlarında dissolüsyon çalışmaları yapılarak, en etkin çözünürlük ortamının belirlenmesi öngörülmüştür. Çözünürlüğün yanı sıra görünüş, ağırlık, sertlik, nem, dağılma, miktar tayini, çözünme hızı ve safsızlık gibi kalite parametreleri değerlendirilerek, seçilen kritik kalite parametrelerine ait metod validasyonları yapılacaktır. Ayrıca geliştirilen ürünün kimyasal olarak stabil olması önemlidir, çünkü tedavi sırasında bozunma (degradasyon ürünlerinin) dolaşıma

girmiş olması, terapötik kan düzeyinin altına düşmesine veya bu ürünlerin farmakolojik etkilerine bağlı olarak toksik reaksiyonlara yol açar. Bu yüzden pilot seriler $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ /% 75 RN $\pm$ % 5 RN hızlandırılmış koşullarda stabiliteye alınarak, geliştirilen formülasyonun stabilitesi araştırılacaktır. Aseklöfenak 100 mg Tablet için proses geliştirme çalışmalarında direkt basım ve yaş granülasyon teknikleri araştırılacak ve literatürde olmayan, maliyet açısından da en ekonomik yöntem seçilip kalite parametreleri değerlendirilerek, ürüne ait üretim metodunda özgünlük yaratmak hedeflenmiştir.

2.1 Non-Steroida! Anti-Inflamatuar (NSAİ) İlaçlar

Non steroida! anti-inflamatuar ilaçlar, kısaca NSAİ ilaçlar, analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve anti-inflamatuar (inflamasyon azaltıcı) etkileri nedeniyle ilaç sektöründe kullanılan ana ilaçlardır [1].

Bu grubun en çok bilinen üyeleri aspirin ve ibuprofendir. 1829'un başlarında, salisilik asidin izolasyonu!a birlikte NSAİ ilaçlar ağrının (düşük dozlarda) ve inflamasyonun (yüksek dozlarda) ilaçla tedavisinin önemli bir kısmını oluşturmaya başlamıştır.

Bu ilaçların etki mekanizmaları 1971 yılında Sir John Vane tarafından bulunmuştur [9]. Bu mekanizmaya göre NSAİ ilaçlar, araşidonik asitten tromboksan ve prostaglandin (PG) yapımında katalizör görevi yapan siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederler ve prostoglandin sentezini durdururlar.

Bu ilaçlar, ağrı ve inflamasyonu tedavi etmelerinin yanında; gastrointestinal toksisite ve COX-1 inhibe etmeleri nedeniyle böbrek fonksiyonlarında yetersizlik gibi önemli yan etkilere neden olmaktadır [10-12].

Siklooksijenaz enziminin izoformu olan COX-2'nin 1990'lı yıllarda bulunmasıyla birlikte COX-1'i etkilemeyen ancak analjezik ve anti-inflamatuar etkisi fazla olan seçici COX-2 inhibitörleri bulunmuştur. NSAİ ilaçların yan etkilerinden korunmak için NSAİ ilaçların yapı ve dağılımlarında değişikliklere gidilmektedir. Bunu Sağlamak için COX-2'yi inhibe ederken, COX-1'e karşı etki göstermeyen ilaçlar sentezlenmelidir [13-15]. NSAİ ilaçlar genellikle ağrı ve inflamasyonun olduğu yerdeki akut ve kronik durumun tedavisinde

endikedir. Kolorektal kanserin önlenmesi ve kanser ile kardiyovasküler hastalık gibi diğer durumların tedavisindeki önleme potansiyelleri ile ilgili çalışmalar ise sürmektedir. NSAİ ilaçlar genellikle romatoid artrit, osteoartrit, akut gut, metastatik kemik ağrısı, baş ağrısı ve migren, ameliyat sonrası ağrı, iltihaplanma ve doku zedelenmesi yüzünden oluşan hafiften orta dereceye kadar ağrılar ve ateş durumlarında semptomatik rahatlama için etkilidirler [16].

NSAİ ilaçlar çoğu zayıf asidiktir ve pKa'ları 3-5 aralığındadır. Mide ve bağırsak mukozasından iyi emilirler. Plazma proteinlerine çok yüksek oranda bağlanırlar (tipik olarak >95%). Genellikle albümine bağlanarak taşınırlar, böylece dağılım hacimleri yaklaşık olarak plazma hacmine çok yakın değerdedir. Ayrıca karaciğerde oksidasyon ve konjugasyon ile inaktif metabolitlerine metabolize olurlar ve tipik olarak idrarla atılırlar. İbuprofen ve diklofenak kısa yarı ömre sahiptir (2-3 saat).

Bazı NSAİ ilaçlar ise (tipik olarak oksikamlar) çok uzun yarı ömre sahiptirler (örneğin 20-60 saat) [17].

2.1.1 Kullanım Özellikleri

İnflamasyonla seyreden hastalıkların tedavisinde en çok kullanılan ajanlardan olan NSAİler ağrı, ateş, kızarıklık ve ödemin giderilmesinde etkilidir. Narkotik analjezikler gibi bağımlılık yapmamaları ve etkilerine karşı tolerans gelişmemesi NSAİleri öncelikli kullanılan ilaçlar haline getirmiştir.

NSAİ ilaçların çoğu, düşük dozlarda analjezik, yüksek dozlarda anti-inflamatuar özellikler gösterirler. Plazma yarılanma ömrü uzun olanların kullanım kolaylığı olsa da yaşlılarda, hepatik ve renal yetersizliği olanlarda birikme toksisite riski daha fazladır.

Gastrointestinal (Gİ) sorunu olanlarda mümkünse analjezikler ve COX-2 spesifik inhibitörleri tercih edilir. Astımlılarda ise aspirinden kaçınılmalıdır. Diklofenak, ketoprofen verilebilir.

Yaşlılarda, gebelerde, çocuklarda, emzirenlerde, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda ve önemli ilaç etkileşimi olan ilaç kullananlarda NSAİ ilaç kullanımı hala önemli sorunların başında gelmektedir [18-20].

2.1.2 Sınıflandırılması

Çizelge 2. 1 Kimyasal yapılarına göre sınıflandırma

Salisilat türevleri	Asetil Salisilat: Aspirin	Non-asetil salisilatlar: Diflunisal, sodyum salisilat, salsalat, benarilat	
Asetik asit türevleri	İndol Asetik Asitler: Indometazin, tolmetin, asemetazin	Fenilasetik Asitler: Diklofenak, Fenklofenak, Alklofenak, Aseklofenak	Pranokarboksilik Asitler: Etodolak
Propiyonik asit türevleri	İbuprofen, Ketoprofen, Naproksen, Flurbiprofen		
Enolik asit türevleri	Oksikam Türevleri: Proksikam, Sudoksikam, Oksikam, Tenoksikam	Prazolon Türevleri: Fenilbutazon, Oksifenbutazon, Azopropazon	Non-asidik Türevler: Nabumeton, Prokuazon, Tinoridin, Fluprokuazon
Fenomat türevleri	Antranilik asitler: Mefenamik, Flufenamik, Meklofen amik asitler		

Çizelge 2. 2 Yarı ömürlerine göre

Kısa yarı ömürlüler ($t^{1/2}$: 6 saatin altında)	Uzun yarı ömürlüler ($t^{1/2}$: 10 saatin üstünde)
Diklofenak, etodolak flufenamik asit, Mefenamik asit, İbuprofen, Ketoprofen, Aspirin, Tometin	Azapropazon, Fenilbutazon

Çizelge 2. 3 COX-1 ve COX-2 seçiciliğine göre sınıflandırma

Spesifik COX-2 İnhibitörleri	Selektif COX-2 İnhibitörleri	Klasik NSAİ (Seçici Olmayanlar)
Refecoxib, Celecoxib	Meloksikam, Etodolak, Nabumeton, Nimesulid, Diklofenak	Indometazin, Proksikam, Sulindak, Ketoprofen, İbuprofen, Naproksen, Aspirin

2.1.3 Etki Mekanizması

NSAİlerin prototipi aspirindir ve yaklaşık 100 yıldan beri kullanılmaktadır. NSAİler steroidlerin güçlü anti-inflamatuarlar etkilerinin gösterilmesinden üç yıl sonra 1949'da fenilbütazon bulunması ile kullanılmaya başlanmıştır. NSAİler esas etkilerini prostaglandin (PG) sentezini baskılayarak (siklooksijenaz enzim inhibisyonu) gösterirler. Bunun dışında lizozomal enzim salınımını azaltmak, kompleman aktivasyonunun inhibisyonu, serbest oksijen radikallerinin inhibisyonu, kininlerin aktivite ve artışını baskılamak, lipooksijenaz inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini azaltmak, inflammatuar hücrelerin fonksiyonlarını ve çoğalmalarını baskılamak gibi etkiler de gösterirler [21].

2.2 Siklooksijenaz Enzimi ve Araşidonik Asit Metabolizması:

Hücre membranında bulunan fosfolipidler Fosfolipaz-A enzimi ile arşidonik asitlere dönüştürülür. Steroidler Fosfolipaz-A'yı inhibe ederek potent bir antiinflammatuar etki gösterirler.

Araşidonik asitler, siklooksijenaz (COX) enzimi ile endoperoksitlere dönüşür. Endoperoksitler; prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır (PGE₂, PGI₂, TxA₂). Bunların ağrı, ateş, inflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, doğumun başlaması, kemik metabolizması, gastrik mukoza, yara iyileşmesi, sinirlerin gelişmesi, damar tonus artışı, immün cevap ve böbrek fonksiyonlarında önemli rolleri vardır.

Tromboksan A₂ (TxA₂) PGH₂ 'nin izomerasyonu sonucu trombositlerde sentezlenir ve onların agregasyonunu sağlar. PGI duvarında sentezlenir ve potent vazodilatatördür, trombosit agregasyonunu inhibe eder. PG'ler ise enflamasyon, ağrı, ateş, lokal kıkırdak ve kemik yıkımını sitümüle eder. Prostaglandinler üretildikleri dokulara göre farklı

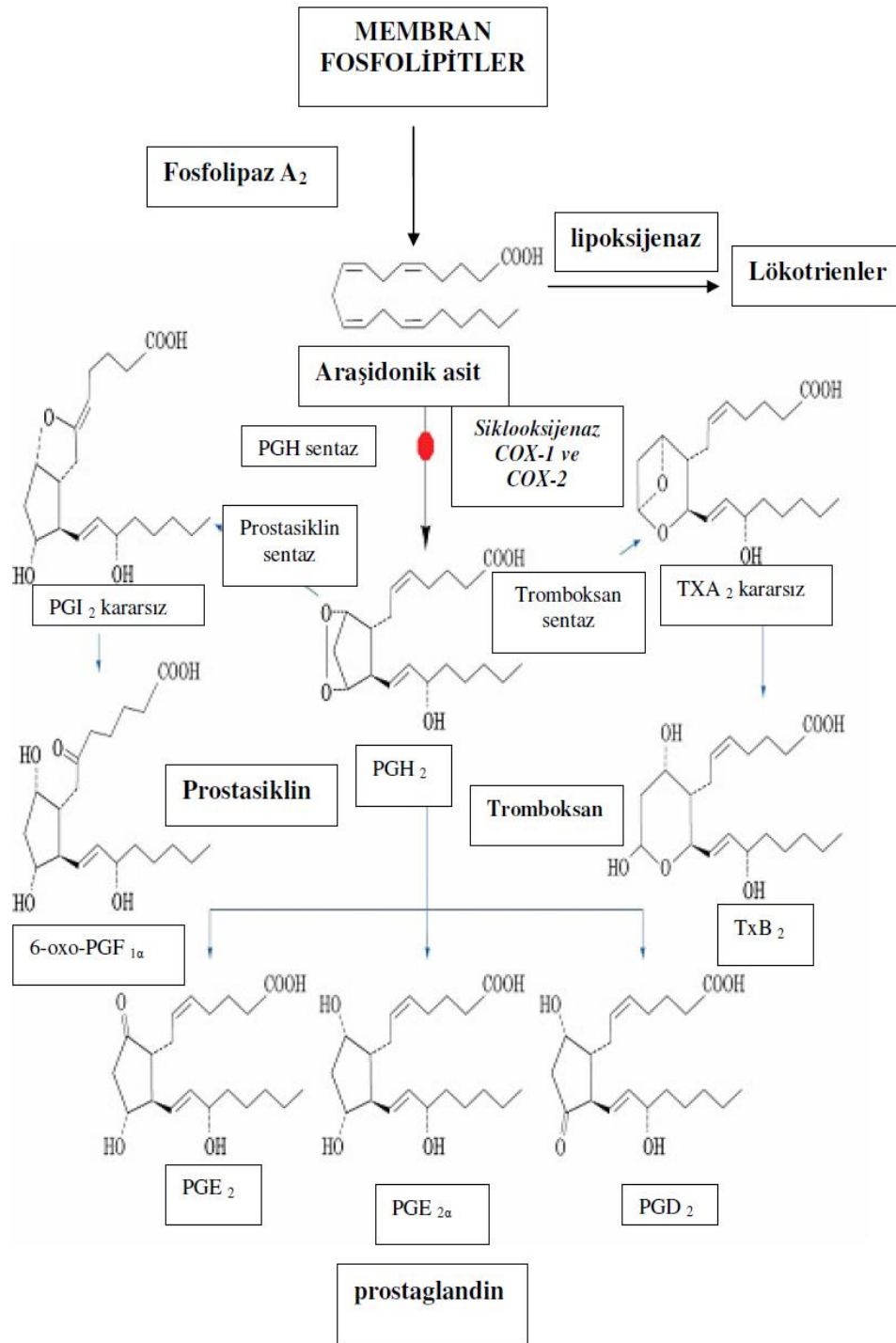
izomerazlara sahiptir. Prostaglandin türlerinin görevleri Çizelge1.4'te gösterilmiştir [21].

2.3 COX-1 ve COX-2 Enzimleri

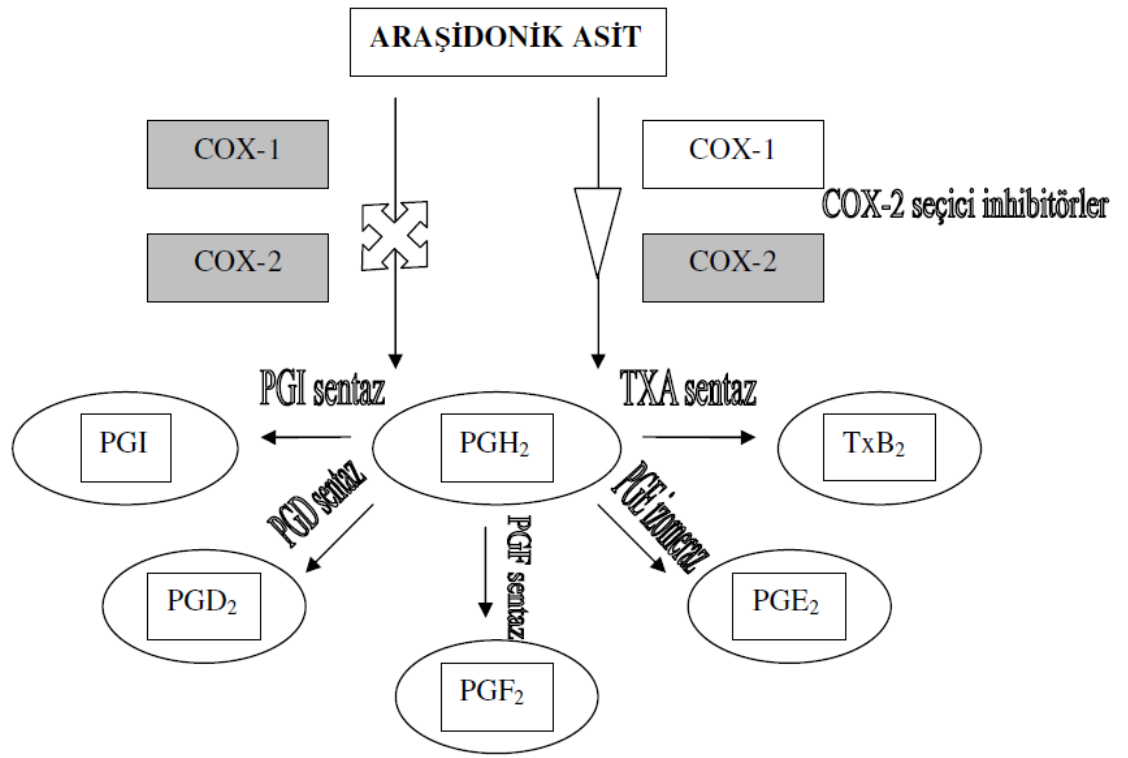
1991'de COX enziminin ikinci izoformu bulunmuştur [13,14]. COX-1 sadece endoplazmik retikulumda; COX-2 ise % 80-90 membran çekirdeğinde kalanı ise endoplazmik retikulumda, golgide ve sitoplazmada bulunur.

COX-1 ve COX-2 izoenzimleri farklı genler tarafından kodlanırken, aminoasit dizilimleri benzerdir. İnsan dokusu DNA'sında COX-1 1991'de, COX-2 1992'de tanımlanmıştır [22]. Sıçan dokusundaki bir çalışmada, değişik organlarda COX-1 ve COX-2 mRNA'nın değişik seviyelerde etkili olduğu gösterilmiştir. COX-1 mRNA; karaciğer, akciğer ve böbrekte etkili olurken, COX-2 mRNA; kalp ve böbrekte etkilidir. COX-1 mRNA'nın kalpte, COX-2 mRNA'nın ise akciğerde etkisi yoktur. Bu sonuçlar COX-1 ve COX-2'lerin regülatuar fizyolojik rollerinin organ spesifik olduğunu desteklemektedir [23]. COX-1 insan kromozom 9'da, COX-2 ise insan kromozom1' de saptanmıştır [24]. COX-1 birçok dokuda yapısal olarak bulunur ve hemoastatik ve sitoprotektif prostanooidlerin sentezinden sorumludur (Gastrik mukoza, endotel, trombositler, böbrekler gibi). NSAİ ilaçların yan etkilerinin birçoğu yapısal PG'lerin inhibisyonuna bağlı olarak gelişir.

COX-2 enzimi ise inflamasyondan sorumlu PG sentezini sağlar. Lökositler, damar düz kas hücreleri, romatoid sinoviositleri ve beyin nöron hücrelerinde bulunur ve mitojenler, sitokinler ve endotoksinlerce sitümüle edilir [13,14]. Omurilik, böbrek, yumurtalık ve rahimde yapısal olarak bulunmaktadır. Omurilikte ağrı uyarısı [25]. böbreklerde su ve sodyum ihtiyacından sorumludur [26].



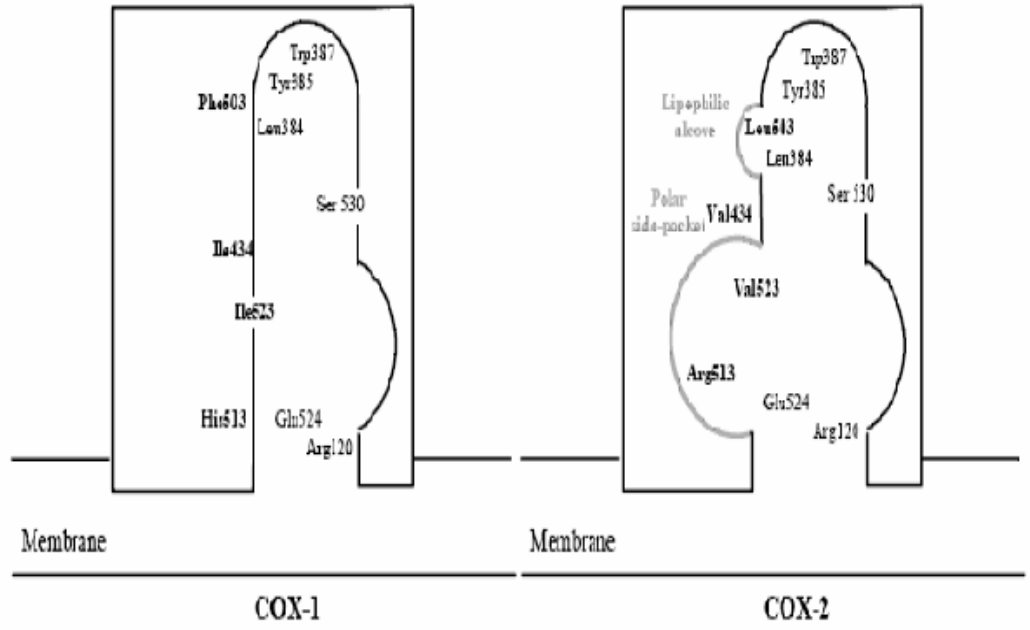
Şekil 2. 1 Prostaglandin Sentezi



Şekil 2. 2 Prostaglandin sentezi

Çizelge 2. 4 Prostaglandin türlerinin görevleri

PGI₂- PGE₂	Mide asit salgısında azalma
	Bronş düz kaslarında gevşeme
	Kan basıncı düşmesi
	Damarlarda gevşeme
	Trombosit agregasyonunda inhibe
	Plakalaşma artışı
PGD₂	Bronkokonstriksiyon
	Damar geçirgenliğinde artış
	Duyusal sinir liflerinde hiperaljezi
TxA₂	Trombosit agregasyonu
	Plakalaşmada artış



Şekil 2. 3 COX-1 ve COX-2 izoenzimlerinin aktif kısımları

Son dönemde söz edilen COX-3 izoenzimi santral sinir sisteminde korteksde bulunur, deride yoktur. Santral ateş ve ağrıdan sorumludur. COX-1 izoenzimi ile yapısının %90 oranında benzerlik göstermesi ve COX-1 in inhibe edilmesi için kullanılan moleküllerle inhibe edilmesi nedeniyle COX-3; COX-1 izoenziminin bir türü olarak görülmektedir. NSAİler, analjezik ve antipiretik etkilerini COX-3 ü baskılayarak gösterir.

Çizelge 2. 5 COX-1 ve COX-2 izoenzimleri arasındaki farklar

COX-1	COX-2
Yararlı prostaglandinlerin sentezi	Zararlı prostaglandinlerin sentezi
Midedeki mukoza tabakasının korunması	Ağrı oluşumu
Deri hücre fonksiyonlarının kontrolü	Tümör ve kanser hücrelerinin gelişimi
Böbrek hemodinamiğinin korunması	Yumurtalık ve uterus gelişimi
Kanın pıhtılaşması ve plakalaşma	Kemik gelişimi

2.4 NSAİ İlaçların COX-1 ve COX-2 Enzimi Üzerine Seçiciliği

COX enziminin en azından iki izoformunun olduğunun gösterilmesi, antiinflamatuvar ilaçların bu formlara karşı seçicilik derecelerinin incelenmesine yol açmıştır. Yapılan çalışmalarda NSAİ ilaçların COX izoenzimlerine karşı aktiviteleri; hayvan enzimlerinin homojenatları veya saflaştırılmış halleri (izole enzim sistemi), insan kan hücreleri (tüm kan sistemleri), hayvan hücresi-insan hücre kültürü ve karışık hücresel sistemler(hücre ve hücre kültürü sistemi) gibi biyolojik sistem kullanılarak tespit edildi [27].

NSAİ ilaçların COX-1 ve COX-2'ye karşı seçiciliği, bir ilacın enzimi %50 inhibe ettiği konsantrasyon değeri olan IC_{50} olarak tanımlanabilir [27-30]. Bir NSAİ ilaç için IC_{50} COX-2/COX-1 oranı 1'den küçük ise tercihlili ya da seçici COX-2 inhibitörüdür. Oran 1'den çok büyük ise COX-1 inhibisyonu COX-2'den çok daha fazladır. Eğer 1'e eşitse her iki izoenzime karşı seçicilik aynıdır. IC_{50} COX-2/COX-1 oranı 0,01'den küçükse bu ilaç yüksek seçiciliğe sahip bir COX-2 inhibitörüdür [31].

Bilinen NSAİ ilaçların COX izoenzimlerini inhibe etme potansiyelleriyle ilgili yapılan çalışmalar, COX-2/COX-1 oranı düşük olan ilaçların diğerlerine göre daha az yan etki gösterdiklerini ortaya koymuştur [32]. NSAİ ilaçlardan seçici COX-2 inhibitörlerine doğru olan gelişmeler, COX-1 inhibisyonunu arttırarak GI ve böbreklerde toksisite ve kanamayı önlemek amacıyla ortaya çıkmıştır. Yeni geliştirilmekte olan DuP-697, ŞC-58125, celecoxib (ŞC-58635), Flosulidec(CGP-28238), L-745337, rofecoxib (MK-966), NŞ-398 gibi maddelerin COX-2'ye karşı seçiciliklerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. COX-2'ye karşı tercihlili ya da seçici olarak geliştirilen bazı ilaçlar; nabumetone, etodolak, meloksikam ve nimesulide'dir [11, 29].

2.5 Seçici Olmayan NSAİ İlaçların Yan Etkileri

NSAİ ilaçlar, ağrı ve inflamasyonu tedavi edici etkileri nedeniyle özellikle romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır. NSAİler hem COX-1 hem de COX-2 enzimini inhibe ederler ve tedavi edici etkilerini bu şekilde gösterirler. COX inhibisyonu 4 farklı tipte olabilir [2].

1) Tersinir yarışmalı inhibisyonda, enzim üzerindeki bağlanma yerine karşı, substrat ile kompetisyon söz konusudur (mefanamik asit, ibuprofen ile olduğu gibi).

2) Tersinmez asetilasyonda, enzim üzerindeki serin 530 üzerine aspirinin bağlanması her iki izoformun da inhibisyonuna neden olur.

3) COX-1 ve COX-2' nin zamana bağımlı yavaş inhibidyonunda, Leusin 384 üzerine bağlanma substratın bağlanma yerinde konformasyonal değişikliğe neden olur (indometazin, flurbiprofen'de olduğu gibi).

4) COX-2' nin spesifik inhibisyonu

NSAİler COX enzimini inhibisyonlarına göre gruplara ayrılır [33,34].

1. grup; basit, yarışmalı inhibitörler;

2. grup; yarışmalı, zamana bağımlı, tersinir ya da hafif sıkı bağlı inhibitörler (flurbiprofen, indometasin, diklofenak gibi.),

3. grup; yarışmalı, zamana bağımlı, tersinmez inhibitörler (salisilat türevleri gibi.) [35,36].

NSAİ ilaçların COX inhibisyonuna bağlı olarak; mide, bağırsak, deri, beyin, karaciğer gibi organlarda ve kanın pıhtılaşması üzerinde oldukça önemli yan etkiler gözlenmektedir [10,11].

NSAİ ilaçların en önemli yan etkisi peptik ülserdir ve en çok mide antrumunu etkiler. Alkol alanlar, yaşlılar, GI ülser ve kanama öyküsü olanlar ve sigara içenlerde risk artar [10,37].

Nabumetone hariç NSAİ ilaçlar zayıf asidiktir ve mide boşluğunun normal pH'sında gastrik mukoza bariyerinden geçip gastrik mukoza hücrelerine zarar verir [38-41].

Karaciğerde enzim yüksekliğine yol açabilir, çocuklarda indometazin fatal olabilir. Diklofenak, parasetamol ve sulindak'ta hepatotoksisite gelişebilir, yaşlılarda, uzun süre ilaç kullananlarda, böbrek yetmezliğinde dikkatli olmak gerekir [11].

Böbreklerde intersitisyel nefrit (aspirin+fenosetin), allerjik intersitisyel nefrit (fenoprofen) ve akut tübüler nekroz, papiller nekroz gelişebilir. PG baskılanınca böbrek kan akımı azalır, ödem serum kreatininde artış ve idrar miktarında azalma görülür. Sulindak ve nonasetil salisilatlar önerilebilir. Deride erupridiyonlar, fotosensitivite,

eksfoliatif eritrodermi ve serum hastalığı yapabilir. Fenil butazon ve Ibuprofen lupus benzeri çizelge yapabilir.

Hematolojik olarak nötropeni, trombositopeni, apilastik anemi ve hemolitik anemi gelişebilir. COX-1 TxA2 üretiminden sorumludur ve bu kanın plakalaşmasına etki eder. Sadece COX-1'de plakalar olması nedeniyle standart NSAİ ilaçlar yerine COX-2 inhibitörlerinin kullanılması bu yan etkiyi ortadan kaldırabilir [11].

Bütün bu yan etkilerden korunmak amacıyla seçici COX-2 inhibitörlerine doğru gelişmeler gerçekleşmektedir.

ASEKLOFENAK

Aseklofenak (AC) antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik özellikleri olan etkili bir nonsteroidal antienflamatuvar ilaçtır. Analjezik ve antienflamatuvar etkileri, genellikle benzer eylem başlangıcı oluşturan nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar ile eşdeğerdir. AC'nin insanda osteoartritik kıkırdaki glikozaminoglikan sentezi üzerinde stimulant etkileri de vardır. Aseklofenak düşük GI yan etkileri göstermesiyle NSAİ içinde kısmen iyi tolere edilebilirdir. Yiyecek varlığı AC'nin farmakokinetik parametrelerini değiştirmez. Maksimum plazma derişimi (Cmax), dağılım hacmi (Vd), biyolojik yarı ömrü ve emilimi yaştan etkilenmez. Bu nedenle hastalarda doz kısıtlamalarına gerek olmaz. AC Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS) Sınıf 2 bileşiktir, oral biyoyararlanımı GI yolaktaki çözünme hızı ile belirlenir. Bu nedenle AC'nin çözünmesinin iyileştirilmesi, biyoyararlılığı ve terapötik etkisini iyileştirmek için önemli bir kriterdir. AC'nin tablet, yumuşak kapsül, partiküler sistemler ve topikal sistemler gibi farklı dozaj şekillerini hazırlamak için birçok çalışma yapılmıştır.

Steroid Yapıda olmayan iltihap önleyici ilaçlar (NSAID' ler) analjezik, ateş düşürücü, iltihap önleyici ve pıhtılaşmayı engelleyici etkileri olan organik asitlerden heterojen bir grup oluştururlar. NSAID lerin etki mekanizması ard arda iltihaplanmada kilit bir enzim olan siklooksijenazın (COX) engellenmesini kapsar [42-43].

COX'un engellenmesi proinflamatuvar prostaglandinlerin ve sitokinlerin baskılanmasını sağlar. Böylece NSAID' ler hem merkez hem de çevresel etkide analjezik ve ateş düşürücü görevi görürler. Uzun dönem NSAID tedavisinin en büyük dezavantajı

gastrointestinal bozukluğa neden olmasıdır. Malesef, GI yan etkileri klinik uygulamayı sürekli kısıtlamıştır [44].

AC, COX-2 için güçlü bir engelleyici ve inflamatuvar araçların üretiminden sorumlu uyarılabilir bir enzimdir. Ayrıca analjezik, ateş düşürücü ve iltihap önleyici etkileri nedeniyle eklem iltihabı, osteoartrit, ankilozan spondilit ve ağrı kesmede kullanılır [45-47].

AC 1991 yılında İspanya da Grau et al tarafından gastriornal tolereyi arttırmak için geliştirilmiştir [44-46]. AC diğer NSAID lere kıyasla daha iyi bir gastroental tolerans göstermektedir [48]. AC'nin akut gastrik ülser etkisi naproxen, diclofenac ve indomethacin'den sırasıyla 2, 4, ve 7 kat daha azdır [45]. AC ile bir diğer NSAID olan Diclofenac yapısal benzerlikler gösterir [47]. Nitekim, AC tedavi dizini diclofenactan dört kat daha fazla olarak bildirildi ve klinik kullanımda iyi bir NSAID olduğu ortaya çıktı. AC fayda bakımından diğer NSAID' ler ile aynı özellikleri gösterse de toleransı ve uyumluluğu ekonomik sonuçları da ortaya çıkarıyor.

FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE ANALİZ: Aseklofenak (CAS 89796-99-6) hemen hemen beyaz veya beyaza yakın renktedir, toz halindedir ve suda kolayca, aseton ve alkolde serbestçe çözülür. Metanoldeki karışım maksimum 275 nm kadar emilimi olduğunu gösteriyor [49]. Aseklofenak (2,6 -dicloropHenyl amino - pHenylacetoxyacetic asit) kimyasal bir dizanynı olan bir fenil asetik asid türevidir.

Zayıf bir asidik ilaç (pKa 4-5) olan AC çözünürlüğü PH a bağlıdır. AC Normal şartlarda yüksek çözünürlüğe sahiptir ama suda ve asidik PH ortamlarında kısmen daha düşük çözünürlüktedir. AC'nin değişik ortamlardaki çözünürlüğü Çizelge 1 'de görünmektedir. Zayıf akışkanlık ve sıkıştırma özellikleri gösteriyor. AC'nin konsantrasyonunu belirlemek için literatürde birçok metod vardır.

AC analiz için kullanılan teknikler; titrimetric, voltammetric, densitometric, renkölçer, spektrofotometrik, spectrofluorometric, polarographik, HPLC, Kapiler Elektroforez ve kütle spektrometresidir.

AC kombinasyonlarının çeşitli etkin moleküller ile eşzamanlı olarak belirlenmesi için farklı analitik yöntemleri geliştirilmiştir. Stabilite testi süresince plazma içindeki AC oda sıcaklığında 6 saate kadar stabilite sağlamıştır.

DOZAJ ve UYGULAMA: Eklem düzensizliği (romatizmal) yaşıyan hastalar veya şiddetli ağrıları kesmede kullanılan yaygın AC dozajı günde 2 defa 100 mg'dır [45]. Kısa yarılanma ömrü nedeniyle istenen konsantrasyonu sağlamak için sıkı sıkı kontrol edilmelidir [50].

Bu nedenle, AC tek dozaj formlarına göre daha fazla tekrarlanabilir ilaç emilimi ile sonuçlanan, uzun süreli salınımlı bir formülasyon için ideal bir adaydır [50,51]. AC peptik ülser veya gastrointestinal kanaması olan hastalarda, orta veya ciddi böbrek yetmezliği, aseklofenak veya diğer NSAID' lere duyarlılığı olan hastalara uygulanmamalıdır [50].

FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ: AC gastrointestinal kanaldan iyi emilir ve özellikle değişmemiş ilaç olarak dolaşımda bulunur. 100 mg dozajın ağız yoluyla alınmasından sonra en yüksek plazma konsantrasyonları olan 6.8-8.9 mg/L 'ye 1.25 – 3 saat içerisinde ulaşılır [4,46,52].

Dağılım hacmi (Vd) yaklaşık 25 L'dir ve yüksek seviyede plazmadaki proteine bağlıdır [4,43]. Cmax ve plazma konsantrasyonu- zaman eğrisi (AUC) altında kalan alan, AC 50, 100, 150 mg tek doz uygulanmasından sonra doğrusal olarak artar.

Yemek varlığı AC farmakokinetik parametrelerini değiştirmez [46].

Diğer taraftan, yemek varlığı emilim hızını azaltır, dolayısıyla tmaks değeri artar; ama Cmaks ve AUC değerleri ölçüleri değişmez [52]. Üstelik, Cmax, Vd, yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ve AC emilimi yaştan etkilenmez ve bu nedenle deney farelerinde, AC dolaşımı hızlıca kaybolur ($t_{1/2}$:0.08 hr), insanlarda ise AC $t_{1/2}$ 50 kat daha uzun olduğu tespit edilmiştir. AC Farelerde hidroliz ile hızlıca diklofenak üreten bir ön ilaç gibi etki gösterir. Ağızdan alınmasından çok kısa süre sonra plazmadaki AC miktarının çok düşük olduğu görülür [53].

Bunun aksine, insanlarda, AC daha stabil kalır ve hidrolize olmaksızın genel dolaşıma ulaşır; 4'-hidroksi aseklofenak yapısı temel metabolik yol haline gelir. AC 4'-hidroksi

aseklofenak ana metaboliti oluşturmak için insan hepatositleri ve insan mikrozomlarında metabolizmasında kullanılır [4, 53]. % 5 doz civarında uygulanan diğer küçük metabolitler, 5-hidroksi aseklofenak, diklofenak, 5-hidroksi diklofenak ve 4'-hidroksi diklofenak içerir [4,52].

AC esas olarak yarı ömrü yaklaşık 4 saat olan bir plazma eliminasyonu ile renal yoldan ortadan kaldırılır. İlacın yaklaşık % 70'i idrar yoluyla, %20'si de dışkı yoluyla glukuronid AC ve diklofenak olarak atılır [52].

AC dünya genelinde 75 milyondan fazla hastanın tedavisinde kullanılmıştır. Osteoartrit, Romatoid artrit ve Ankilozan Spondilit gibi ağrılı enflamatuar hastalıklar üzerinde etkili terapötik etkisi vardır [43,46]. AC akut diz ağrıları olan hastaların synovial sıvısının prostaglandin E2 seviyesini azaltır ve şiddetli osteoartrit hastalarının prostaglandin E2 üretimini bastırır. AC 'nin antienflamatuar aktivitesi akut ve kronik inflamasyon hayvan modellerinde diklofenak ile benzerlik gösterilmiştir. Bazı diğer NSAİ lerin aksine, AC insan osteoartrit kıkırdağında glikozaminoglikan sentezi üzerinde uyarıcı etkiler gösterir [43]. Chondroprotective etkisi insan romatoid sinovyal hücrelerinde metalloprotease üretim baskısı ve proteoglikan serbest bırakılması vasıtası ile oluşur, yani, AC, osteoartrit hastalarının eklem kıkırdaklarını vücut dışında yaşatılan doku ile hücre dışı matriks sentezini zenginleştirir. Romatoid artrit ve osteoartrit üzerinde tedavi edici etkileri 4'-hidroksi Aseklofenak chondroprotective etkisi nedeniyle tavsiye edilmektedir [54,55]. AC jinekolojik ağrı veya diş ağrısı, bel ağrısı ve kulak, burun, boğaz indikatörleri gibi diğer endikasyonlar içinde etkili analjezi sağlar. AC'nin analjezik etkinliği kemirgen modellerinde diklofenak'ın etkinliğine benzer ve AC'nin antipiretik etki gücü farelerde diklofenak'ın yarısı kadardır. NSAİ'ler ile tedavinin birincil dismenore ile ilgili ağrıları rahatlatarak tedavisinde etkili olduğu ispatlanmıştır [56]. Letzel ve arkadaşları [57] 100 mg'lık tek bir oral doz AC'nin birincil dismenore hastası kadınlar üzerindeki analjezik etkinliğini araştırdı ve standart tedavi olan plasebo ve naproksen etkinliği ile karşılatırdı. Bu çalışmada placebo ile en üst ağrı rahatlama skorları istatistiksel olarak daha iyi çıktı ve etkin tedavilerde kıyaslanabilir olduğu görüldü. AC'nin birincil dismenore tedavisindeki etkinliğinin naproksen'den ayırt edilemez olduğu tespit edilmiştir. Pareek ve arkadaşları [58] ayrıca AC-drotaverine kombinasyonu' nun birincil dismenore hastalarındaki etkinlik ve güvenliğini AC'nin tek

başına etkinliği ve güvenliğine karşı değerlendirdi. Drotaverine rahim kasılmasının azaltılmasında düz kas gevşetici olarak kullanılmıştır. Kombinasyon tekli terapi ile kıyaslandığında ağrıları dikkate değer bir şekilde rahatlattığı ve ağrı yoğunluğu şiddetini dikkate değer bir şekilde azalttığı kanıtlanmıştır. GI'nin AC ile olumsuz olaylarının tekrar sıklığı diğer NSAİ ler ile kıyaslandığında genel olarak daha düşük çıkmıştır [52]. Her ne kadar AC diğer NSAİ ler ile etkinlik açısından benzer olsa da, üstün tolerabilitesi ve uyumu ekonomik sonuçları olduğunu göstermektedir [43]. AC'nin etki modu halen net değil. Hintz ve arkadaşları [59]. bir çalışmada etkinin onun metabolitlerinden dolayı olduğunu, diklofenak'ın enzim siklooksijenazını kısıtladığını belirtmişlerdir [60]. AC'nin temel Farmakodinamik özellikleri şöyledir [52]. a) Antienflamatuar aktivite; b) IL-1b ve tümör nekroz faktör inflamatuvar aracılardan üretiminin kısıtlanması; c) Bazal ve IL-1b engellenmesi, IL-6 üretiminin canlandırılması; d) cyclo-siklooksijenaz aktivitesinin engellenmesi; e) Bazal'ın engellenmesi ve prostaglandin E2 üretiminin canlandırılması; f) Reaktif oksijen türlerinin canlandırılmış jenerasyonlarının azaltılması; g) Hücre tutunma moleküllerinin dışavurumu ile engellenmesi; h) osteoartritik kırıkdağında glikozaminoglikan sentezinin canlandırılması

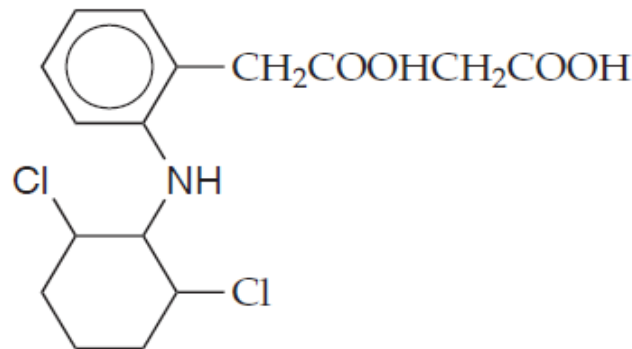
DOZAJ FORMLARI VE FORMÜLASYONLARI: Suda çözünmesi zayıf olan ilaçların biyoyoumluluğu GI sistemdeki ayrışmasına bağlıdır; temel problem biyolojik sıvılardaki düşük çözünürlükleridir ve bu ağız yoluyla alınmaları sonucunda zayıf biyoyoumluluk ile sonuçlanmaktadır. AC pratik olarak suda çözünmemektedir. Bu nedenle AC'nin çözünmesinin geliştirilmesi biyoyoumluluğu ve tedavi etkisini arttırabilmek için önemli bir konudur. AC'nin erime ve çözünme oranının arttırılması ihtimali farklı metodlarla araştırılmıştır. Çözünürlüğü arttırmak için kullanılan yaklaşımlardan biri erimiş granülasyon ve liquisolid tekniklerini kullanmaktır. Yadav ve arkadaşları [61] PEG 400, HPMV, farklı seyreltici ve ayrıştırıcılar kullanarak AC'nin granüllerini bu teknik ile hazırladılar. Her iki teknik tarafından hazırlanan AC granülleri çözünürlük, çözünme, ıslanırılık ve akışkanlık parametrelerinde gelişme göstermiştir. İlaçların katı dispersiyonun hazırlanması ayrıştırmanın geliştirilmesinin başka bir yoludur. Katı dispersiyonlar, kristalin ilaçların yapısal değişikliklerini amorf forma çevirerek ayrışma yüzdesinin geliştirilmesinde etkilidir. Bazı araştırma grupları bu tekniği AC'nin çözünme ve ayrışma yüzdesini geliştirmek için kullanmaktadır [61-63]. Bu çalışmalarda AC'nin

katı dispersiyonu urea, mannitol, lactose, PEG, Plasdone-S630, PVP, PVP-VA-64, gelatin hydrolysates, betacyclodextrin, sodium lauryl sulphate, Avicel 200 veya Sylysia 350 gibi hidrofilik taşıyıcılar kullanılarak hazırlanmıştır. AC'nin katı dispersiyonlarının tüm taşıyıcılar ile çözünme hızı saf ilacın farklı ayrıştırma ortamlarına kıyasla önemli artış göstermiştir. Lee ve arkadaşları [64] sprey kurutma kullanarak AC tozunun üstün ayrışma ve biyoyoumluluğunu ortaya koydular. Sprey kurutma prosesi için kullanılan hidrofilik çözücü aseton, etanol, su, PVP ve tween 80'den yapılmaktadır. Araştırmacılar sonuçta çıkan katı toz'un topak, granül, tablet ve kapsül halinde formüle edilebileceğini belirtmişlerdir. Ağız yoluyla uygulandığı zaman, AC'nin geliştirilmiş kapsül formülasyonu biyo- yararlılığını ticari tablete göre 2-4 kat arttırmaktadır, az bir miktar AC (70 mg) barındıran, buna eşdeğer olan ve 100 mg AC içeren geleneksel tabletten daha faydalıdır. Tran ve arkadaşları [65] pH değıştiriciler (Na_2CO_3) ve polimer (Poloxamer 407)'in Gelucire tabanlı (Gelucire44/14) katı dispersiyon içinde ayrışma modülasyon mekanizmasını AC'nin serbest bırakılması için incelediler. Polimer ile kombine alkalizer birleşmesi AC çözünme geliştirme için umut verici bir yaklaşım verdi. Alkalizer ve sekonder polimerin katı dispersiyon içindeki sinerjetik etkileri AC'nin ayrışma oranını çöktürme olmadan ayarlamaktadır. AC'nin ayrışmasının geliştirilmesi için bir diğey yaklaşımda AC yardımcı kristallerinin hazırlanmasıdır. Kitosan yardımcı kristalleri solvent değıştirme yöntemi ile hazırlanma yoluyla dışarı tuzlama faktörü bir araç olarak kullanarak sodyum sitrat kullanarak AC kristallerini çöktürmüştür [66]. Hazırlanan AC kitosan kristalleri ilaç kristallerinden yüksek çözünürlük/çözünme hızı sergilemiş ve fare ve sıçanlarda yüksek AUC değeri göstermiş, AC biyoyararlılığını saf ilaçtan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Hidrotroplar ayrıca AC'nin sulu çözelti içindeki çözünürlüğünü arttırmayı denemiştir. Formülasyon geliştirme için AC'nin hidrotropik çözünürlüğü Maheshwari ve arkadaşları tarafından üre, sodyum sitrat ve bunların karışımı kullanılarak ispatlanmıştır. AC'nin çözünürlük geliştirmesi damıtılmış sudaki çözünürlüğü ile kıyaslandığında, %30 sodyum sitrat ve %30 üre solüsyonunda 5 ve 25 kat daha fazla olmuştur. AC'nin %20 den fazla üre ve %10 sodyum sitrat içeren karışık hidrotropik solüsyonundaki çözünürlüğü 250 kat daha fazla olmuştur (damıtılmış sudaki çözünürlüğü ile kıyaslandığında). Bu karışık hidrotropi nedeniyle AC'nin çözünürlüğünde sinerjetik bir gelişmeyi ispatlamıştır. AC'nin yetersiz çözünürlük

sorununun üstesinden bu teknik ile gelinmiş ve sonuç olarak hidrotropik çözünürlük, AC'nin damaryolu uygulaması için liyofilize ürünün geliştirilmesine neden olmuştur. Chaudhary [48] da PG, PEG ve opsiyonel olarak etanolde içeren sulu çözelti içeren sulu olmayan çözelti komponenti kullanarak AC'nin likit formülasyonunu geliştirmiştir. Bu patentte açıklanması kullanıma hazır bileşimler tüm komponentlerin karışımı ile hazırlanmıştır. AC'nin damaryolu uygulamasında kullanılabilecek su içermeyen formunun geliştirildiği bildirilmiştir. Yumuşak kapsül preparatları geliştirilmiş çözünürlük ile etkili bir ağız yolu geliştirilmesi için hazırlanmışlardır ve Kapsül ürünleri ile geliştirilmiş çözünürlük etkili bir ağızdan sistemi geliştirmek için hazırlanmış olabilir ve suda çözünmesi zayıf olan ilaçların emilimini hızlandırır [67,68] Yong ve arkadaşları [66] etanolamin, tween 80 ve PEG 400 çözücü olarak içeren yumuşak kapsül dozaj formu geliştirmişlerdir. Yumuşak Kapsül içeriği jelatin yumuşak kapsüle konmuş ve sonra onun çözünme çalışması yapılmıştır. Geliştirilmiş formülasyon, konvansiyonel tablete göre önemli ölçüde yüksek çözünme oranları göstermiştir. Geleneksel AC tableti ve AC içeren geliştirilmiş formülasyon'un farmokokinetiği ayrıca geliştirilmiş ve insanlarda karşılaştırılmıştır. AC yüklü yumuşak kapsül geleneksel tablete göre istatistiksel olarak aynı plazma ve önemli ölçüde düşük tmax değerleri vermiştir, 1saat ve yarım saat kıyaslamalarında, bu da yumuşak kapsülden ilacın insanlarda daha hızlı emildiğini (absorbe edildiği) göstermektedir. Bu da geliştirilmiş yumuşak kapsül formunun hızlı emilim ile daha etkili oral dozajına sahip olduğu ve suda çözülümü zayıf ilaçlar ile AC için aynı biyoyararlanımda olduğu sonucunu göstermiştir. Çözünebilen AC içeren kendiliğinden mikroemülsiyonlatırıcı kompozisyon dahil olmak üzere yumuşak kapsül formülasyonu kullanımı bir diğer güvenilir yaklaşımdır [65] Kendiliğinden mikroemülsiyonlatırıcı kompozisyonu hazırlanmasında PEG 400, polioksietilen hidrojene kastor yağı, dimetil isosorbid ve yarı zincir yağ asidi kullanılmıştır. Yumuşak Kapsül formülasyonu ticari tablet e göre daha yüksek mükemmel ilaç çözünme hızı olduğunu göstermiştir. Geleneksel tabletlerden AC ayrışması formülasyonda süper-dağıtıcı kullanılması yoluyla ilaç yüzeyi genişletilerek arttırılabilir. Setty ve arkadaşları [69] çabuk dağılabilir tabletleri süper- dağıtıcı kullanarak doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanmıştır. Kroskarmelloz sodyum, sodyum nişasta glikolat ve Krosopovidon hızlı ayrıştırma malzemesi olarak kullanılmıştır. Çabuk dağılabilir tabletlerin gelişiminde

optimize edilmesi gereken en önemli parametre dağılma zamanıdır. Çalışmada, tüm tabletler çözünabilir tabletler için resmi yükümlülüklerin (3 dakikadan küçük) yerine getirilmesi için 57,5 saniyeden az bir sürede ayrıştırılmıştır. Bir tabletin çözülme süreci tablet çözülmesini takip eden ıslatmaya bağlı olduğundan ıslatma süresi ölçümü çözülebilir tabletlerin değerlendirilmesi için başka bir doğrulayıcı test olarak kullanılmıştır. Tabletlerin ıslatma süresi şu şekilde sıralanmaktadır; Krospovidon $\leq$ Kroscarmelloz sodyum $\leq$ Sodyum nişasta Glikolat. Sonuç olarak çabuk çözünabilir AC tabletleri kullanılan süper- dağıtıcılar ile hazırlanabilir. Garala ve arkadaşları da hızlı çözünen AC tabletleri üzerinde çalışmışlardır. Sodyum nişasta Glikolat, Kroscarmelloz sodyum ve pregelatinize nişasta farklı konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Hızlı çözünabilir AC tabletleri ıslak granülasyon yöntemi kullanılarak formüle edilmiştir. Bütün formülasyonları dağılma saati az 89 saniye göstermiştir. AC tabletlerin yüzdesi 10 dakikada %99,5 olarak ölçülmüştür.

AC inflamatuvar hastalıklarının tedavisinde etkili ve aynı zamanda çeşitli göstergeler içinde etkili analjezi sağlayan bir NSAİ 'dir. AC diğer NSAİ ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha az istenmeyen olaylar ile ilişkilendirilir. Dar bir terapatik indeksi ve kısa biyolojik yarılanma süresi olan bir ilaçtır. AC'nin kısa yarılanma süresi monoterap gibi günde bir kez uygulanmasına izin vermez [70].



Şekil 2.4 Aseklufenak kimyasal yapısı

Çizelge 2. 6 Aseklofenak'ın farklı ortamlarda çözünürlük verileri

Ortam	Çözünürlük değeri
Su	75.59 µg/ml (37 °C)
0,1 N HCl	15.24 µg/ml (37 °C)
pH 6.8	10.58 µg/ml (37 °C)
Su	0.018 g/100 ml (Oda sıcaklığında)
pH 7.4	0.065 g/100 ml (Oda sıcaklığında)
pH 8	0.069 g/100 ml (Oda sıcaklığında)
pH 9	0.075 g/100 ml (Oda sıcaklığında)
Su	0.053 mg/ml (Oda sıcaklığında)
0,1 N HCl	0.013 g/ml (Oda sıcaklığında)
Su	58.67 µg/ml (37 °C)
0,1 N HCl	21.93 µg/ml (37 °C)
pH 4.5	995 µg/ml (37 °C)
pH 6.8	1538.7 µg/ml (37 °C)
Su	55.46 µg/ml (37 °C)
pH 1.2	11.77 µg/ml (37 °C)
pH 6.8	4962 µg/ml (37 °C)
Su	0.076 mg/ml (37 °C)
0,2 N HCl	0.018 mg/ml (37 °C)
pH 4.5	6.79 mg/ml (37 °C)

2.6 KATI DOZAJ FORMLARI

2.6.1. Tozlar, Granüller ve Mikropelletler

Tozlar

Katı dozaj formlarının başlangıç maddesi tozlardır. Tablet olarak basılan tozlar aynı zamanda paket, kaşe, pilül ve kapsüllere doldurularak da kullanılır. Tozlar ilaç sanayinde etken, dolgu, kaydırıcı ve kayganlaştırıcı madde olarak kullanılmaktadır. Kullanım sırasında tozlar birbirleri ile gereken oranda karıştırılır. Bu karışımlar sonrasında tozların homojenliğinin sağlanması beklenir. Fakat, karıştırılan farklı partikül büyüklüğüne sahip tozlarda homojenliğin sağlanabilmesi imkânsızdır. Bunun için tozlar çeşitli fiziksel işlemlere tabi tutulur. Bu fiziksel işlemlerden birisi karıştırma, diğeri ise öğütmedir.

Toz ya da toz karışımlarına uygulanacak işlemler, tozlardan beklenen özelliklere göre değişir. Toz ve toz karışımlarına karıştırma, öğütme ya da her iki yöntem sırasıyla uygulanabilir. Tablet üretiminde kullanılacak olan toz karışımlarını homojen şekilde karıştırmak çok önemlidir. Etken madde toz karışımının içinde öyle bir dağılmalıdır ki basılan her bir tabletin içinde eşit miktarda olmalıdır. Etken ve diğer yardımcı tozların gelişigüzel karışımlarının homojen olması beklenemez. Toz karışımların bu özelliklerinden ileri gelebilecek sakıncaları ortadan kaldırmak ve homojen karışımlar elde etmek için, toz karışımlarının öğütülmesi ve karıştırılması gereklidir. Bu amaçla çeşitli karıştırıcı ve öğütücüler kullanılmaktadır.

Her hangi bir tablet üretiminde, karıştırılacak etken maddeler, toz maddeler ve solüsyonlar, üretilecek o tablet için valide (tekrarlanabilir özellikte olmak) edilmiş olmalıdır.

Aksi takdirde tabletlerin içeriğindeki etken madde miktarı kontrol edilemez. İlaç üretiminde toz karışımların homojenliği ve basılabilme kıvamı çok önemlidir.

Tozların karıştırılmasında bazı olumsuzluklarla karşılaşılır, bu nedenleri şu şekilde sıralayabiliriz:

- Tozların partikül büyüklüklerinin farklı olması,

- Partikül şekillerinin farklı olması,
- Partiküllerin topaklanması,
- Ortamdaki karıştırılacak maddelerin bağıl oranlarının farklı olmasıdır.

Tozlar, ilaç sanayinde etken ve yardımcı maddelerle karıştırılarak dahilen veya haricen kullanılan homojen karışımlar olarak tanımlanmaktadır. Tozların bireysel özellik olarak en önde gelen özellikleri partikül büyüklüğü ve dağılımlarıdır. İlaç sanayinde kullanılan tozların partikül biçimleri küresellikten ne kadar uzaklaşırsa yapılan analizlerin tekrarlanabilirliği de o oranda azalmaktadır. Hammadde olarak fabrikaya gelen tozlarda öncelikle gözle kontrol yapılır. Daha sonra dansite tayini, akma hızı tayini, statik ve dinamik yığın açısı tayini, kurutma kaybı ve nem tayinleri yapılmaktadır.

İlaçların üretiminde dozlama, hacim ölçümü dikkate alınarak yapılır. Katı ilaç şekillerinin başlangıç maddesi olan toz ve toz karışımlarının hacim ve ağırlığı arasındaki ilişki belirlenmelidir. Tozların ağırlık / hacim ilişkisi ne kadar değişmez ve kararlı olursa tablet üretimi eşit ya da izin verilen sınırlar içerisinde kalabilir.

Toz kümesine silkme hareketi yapıldığı zaman, partiküller arası boşluklar azalır ve hacmi küçülür. Toz kümesinin hacmi silkme sayısı ve partiküller arasındaki boşluk miktarıyla orantılı olarak azalmaktadır. Toz maddeye uygulanan silkme sonrasındaki ağırlık / hacim oranına, sıkıştırılmış yoğunluk (dansite) denir. Tozun olduğu gibi doldurulması sonrasında ölçülen yoğunluğa da olduğu gibi yoğunluk denir.

Tozların, ilaçlar üretilirken her aşamada akışkanlık, akma hızı ve yığın açısı özellikleri saptanmalıdır [71].

Granüller

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

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

- Toz karışımını serbest akabilir hâle getirmek,

- Homojen bir karışım oluşturmak,
- Toz kütlesinin basılabilme özelliğini arttırmak,
- Etkin maddenin salım hızını kontrol edebilmek,
- Kütlenin homojen dağılmasını ve birim doz doğruluğunu sağlamak,
- Tozlanmanın önüne geçmek,
- Tozlara istenmeyen yabancı ve kirletici maddelerin bulaşmasını önlemektir [72].

Mikropelletler

Mikropelletler, partikül büyüklüğü genelde 0.5- 1.5 mm arasında değişen, bazen de üretim yönteminin şekline göre bu sınırların da dışına çıkabilen, küresel formda çok birimli katı dozaj formlarıdır.

Mikropelletler hazırlanmaları sırasında etkin maddeyi, mini matriks içinde bulundurlar ve çevrelerine etkin madde/ maddeler fonksiyonel amaç için kaplanmış, tabakalandırılmış olarak hazırlanırlar. Bu tür çok birimli oral katı ilaç şekillerinin hazırlanma amacı; dozlama güvenliği ve salımdaki tekrarlanabilirliği, gecikmiş ve kontrollü salım yapan tek birimli matriks yapıdaki preparatlarda plazma doruk seviyelerindeki düzensiz iniş çıkışların, çok birimli ilaç şeklindeki azalması biçiminde bu düzensizliğin önlenmesi amacıyla üretilmektedir. Bu oluşum öyle bir birim ilaç şeklidir ki, yüzlerce pellet, çok birimli partiküler ilaç şekli iken, dozui, tek birimli sistem haline getirmektedir. Doz pek çok üniteye bölündüğünden, birkaç pelletin doz hatası, final ürünün zamana bağlı olarak salım performansını belirli bir şekilde etkilememektedir. Bu nedenle bu ilaç şeklinin çıkış hatası yapma olasılığı, daha geniş bir güvenlik aralığı oluşması nedeniyle azalmaktadır.

Hazırlama teknolojisi olarak mikropelletler, basit yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanırlar [73].

2.6.2. Kapsüller

Kapsüller, etkin maddenin çeşitli şekil ve kapasitede çözünabilen bir kap veya kabuk içine doldurulmasıyla hazırlanan tek dozluk katı ilaç şekilleridir.

Kapsül hazırlamanın amacı etkin maddenin tadını ve kokusunu maskelemektir. Değişik görünüş, şekil, renk ve büyüklükte kapsüller bulunur.

Üstünlükleri;

- Tabletlere göre biyo yararlanımlarının daha iyi olduğu düşünülmektedir.

Bunun sebebi kapsül duvarının çabuk çözünmesi ve hazırlanmaları sırasında sıkıştırma işleminin tabletlere göre daha az olmasıdır.

•Formülasyonlarının hazırlanması tabletlere göre daha basit ve kolaydır. Daha az yardımcı madde ve daha az imalat ekipmanı kullanılarak hazırlanabilirler.

- İmalat işleminin validasyon ölçütleri daha azdır.

- İlk ilaç etki çalışmalarında sert jelatin kapsüller kullanılır.

•Modern kapsül doldurma makineleri kullanılarak kapsül içine karışık dolum yapılabilir. Birbiriyle geçimsiz maddeler ayrı ilaç şekilleri olarak hazırlanıp aynı kapsül içine birlikte doldurulabilir [74].

Sert Kapsüller

Kapsüllerin esas maddesi jelatindir. Nişasta, selüloz türevleri, polivinil alkol / vinil asetat karışımları da sert kapsül hazırlamakta kullanılan diğer maddelerdir. Sert jelatin kapsüller jelatin, Arap zımkı, boya ve su karışımından özel teknikler ve özel makinelerle hazırlanır.Sert kapsüller kapak ve gövde olmak üzere iki parçadan oluşur. Renkleri genellikle ayrı olan kapsüllerin üst parçasının çapı alt kısımdan daha geniş yüksekliği ise alt kısımdan daha kısadır. Büyüklükleri hacimlerinin alabileceği distile su miktarına göre numaralandırılmıştır. Numaralar büyüdükçe hacimler küçülmektedir.

Sert kapsüllere toz, granül, pellet, tablet, sıvı, ve yarı katı şekiller doldurulabilir.

Kapsüllere doldurulan her türlü formülasyon için iki temel gereklilik söz konudur.Kapsüle, formülasyon doğru dozda doldurulmalıdır ve etkin madde hastanın tedavisi için kapsülden yeterli miktarda salınmalıdır.

Sert jelatin kapsül formülasyonlarının hazırlanması amacıyla etkin madde, dolgu maddeleri, akış özelliklerini düzelten maddeler, glidantlar, sürtünmeyi önleyiciler, lubrikantlar, dağıtıcılar, yüzey etkin maddeleri kullanılır [75].

Yumuşak Kapsüller

Yumuşak kapsüller, sıvı bir içeriğin jelatin kapsül duvarı ile çevrelenmesi ile hazırlanır. Sert kapsüllere göre daha esnektirler. Yumuşak kapsüller yuvarlak, oval, oblong (dikdörtgen çubuk) veya tüp şeklinde olabilirler. Tek parçadan oluşurlar. Yumuşak jelatin kapsüllere genelde çözelti veya süspansiyon şeklindeki sıvı ilaç şekilleri doldurulur. Ancak yarı katı ve tozlar da doldurulabilir. Yumuşak kapsüllerin imalatı, çözünmeyen maddeler, dozu düşük etkin maddeler, yüksek aktivite gösteren bileşikler, oksijene duyarlı maddeler, tadı kötü maddeler için uygundur. Yumuşak jelatin kapsüllerin üretiminde, kapsül duvarının hazırlanması, materyalin doldurulması ve kapsülün kapatılması birbirini takip eden bir dizi işlemde oluşur. Çeşitli avantajları ve özellikleri dolayısıyla yumuşak jelatin kapsülleri pek çok endüstri alanında kullanılır. Değişik renk ve şekil kombinasyonlarında ve değişik boyutlarda kapsüller imal edilmektedir [76, 77].

2.6.3. Tabletler

Etkin maddenin çeşitli yardımcı maddeler ile karıştırılıp basınç uygulamaya hazır hale getirilmesi ve belirli özellikteki cihazlar ile basınç uygulanarak istenen amaca uygun özelliklerde, şekilde ve boyutta sıkıştırılmış toz kütlesi haline getirilmesine tablet denir [78]. Fiziksel olarak tabletler gaz ve katı hali birlikte bulunduran sistemlerdir. Basım aşamasında uygulanan kuvvetin derecesine göre gaz faz oranı değişir. Tabletler farklı formlarda bulunmalarına karşın üretim sırasında izlenen yol genelde aynıdır. Tabletler, genel olarak, tozların veya granüllerin üzerlerine uygulanan güç yardımıyla porlu ve kaynaşmış bir kompakt haline gelmesidir [79]. Nyström ve ark. (1995) tozların sıkıştırılması ve kompakt haline getirilmesi sırasında 5 basamaklı mekanizmayı açıklamışlardır [80].

1. Yeniden yerleşme
2. Elastik deformasyon

3. Plastik deformasyon

4. Parçalanma

5. Partiküller arası bağların oluşması

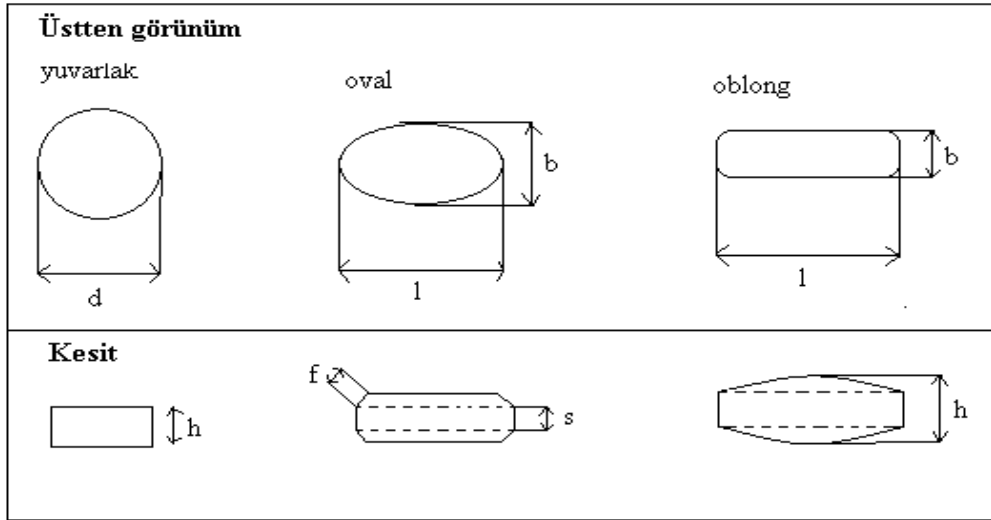
Başlangıçtaki toz sıkıştırılmasında partiküller yer değiştirerek yeniden yerleşirler ve toplam hacimde azalma görülür. Bazı partiküller ise daimi olarak deforme olmuşlardır (plastik deformasyon). Parçalanma durumu ise orijinal partiküllerin daha küçük formlara geçmesiyle olur. Tek bir partikül de karakteri gereği sıkıştırılma sırasında bu basamaklardan geçebilir [81]. Bazı materyaller plastik deformasyon özelliği ile birleşir (mikrokristal selüloz, nişasta, sodyum klorür), bazıları ise parçalanma (kristalize laktoz, sükroz, Emcompress). Ancak tüm maddeler elastik ve plastik karakterleri gösterirler [80].



Şekil 2.5 Tablet genel görünümü

2.6.3.1 Tablet çeşitleri

Tablet boyutu ve şekli, tablet basımı sırasında makineye ait mühre ve zımba çeşidi ile ilgilidir [82, 83].



Şekil 2.6 En yaygın tablet formları

d = çap, l = uzunluk, b = genişlik, h = yükseklik, s = sırt yüksekliği, f = kenar genişliği

Tabletler ilaç endüstrisinde en çok kullanılan farmasötik dozaj şekilleridir.

Yaygın olarak üretilmesi ve kullanılması avantajlarından dolayıdır.

Bu avantajlar şu şekilde sıralanabilir [84-86];

- 1- Tabletler katı etkin maddelerden makine yardımıyla büyük serilerde ekonomik olarak üretilirler.
- 2- Güvenli ve kolay kullanımı ile daha iyi hasta uyuncu sağlarlar.
- 3- Yüksek doz hassasiyeti gösterirler.
- 4- Çeşitli şekil, renk ve tat farklılıkları ile hazırlanabilirler.
- 5- Uzun raf ömrü, kolay paketlenme, kolay taşınma ve saklanma özellikleri vardır.
- 6- Etkin madde salımı, farklı formülasyonlar hazırlanması veya farklı üretim teknikleri kullanılmasıyla, modifiye edilebilir.

Tablet tasarımı, yardımcı maddeleri tanımak, onların kimyasal ve mekanik özelliklerini çok iyi bilmek üzerine kurulmuştur. Bir tabletten beklenen özellikler şunlardır:

- Kaplamaya uygun olması,
- Ambalajlamaya ve nakledilmeye uygun olması,

- Mekanik açıdan sağlam bir yapısı olması,
- Şekli, boyutu ve yüzey özellikleri sayesinde hasta tarafından tanınması,
- Yutulmasının kolay olması,
- Farmakopenin diğer koşullarına uygun olması beklenir.

Tabletler kendi aralarında basit, kaplı, efervesan, bukkal ve dilaltı, çiğneme, çoklu basılmış, vajinal ve şeker kaplı tablet olarak 8 farklı yapıda üretilir.

Basit Tablet

İlaç etken ve yardımcı maddeler içermektedir. Yardımcı maddeler, tabletin istenen boyutlarda olması, üretim cihazlarına yapışmadan üretilmesine yardım eder. Hasta tarafından kullanıldığında midede hızla dağılarak ilacın etki göstermesi beklenir. Basit tablet, etken ve yardımcı maddelerin karıştırılması ve tablet basma makinesinde basılmasıyla elde edilir.

Kaplı Tablet

Kaplı tablet yutma kolaylığı sağlamak, ışıktan korumak, ilacı bir renk ile tanımlamak, ilacı mide asidinden korumak veya ilacı kontrollü bir şekilde serbestleştirmek amacı ile bir polimer filmi ile kaplanarak hasta kullanımına sunulmuş tabletlerdir.

Efervesan Tablet

Efervesan tablet, sulu ortamda formülündeki asit ve bazın reaksiyonu sonucunda karbondioksit çıkışı ile hızla dağılan ve etken maddesini çözeltiye veren tabletlerdir. Efervesan tabletler yutulmazlar, suda çözündürülür ve hasta tarafından çözelti şeklinde içilerek kullanılırlar. Efervesan tabletler boyut ve ağırlık olarak en büyük tabletleri oluşturur, çapları 3 cm ağırlıkları 4-5 g olabilir. Sitrik asit ve sodyum bikarbonat en sık kullanılan asit ve baz kaynaklarıdır. Üretimleri için düşük nemli üretilmeleri ve geniş mührelere sahip özel tablet presleri gerekir.

Bukkal ve Dil altı Tableti

Bukkal ve dil altı tabletleri, yanak içi mukoza ya da dil altı bölgesinden ilk geçiş etkisine (Bir ilaç yutulduğunda, sindirim sistemi tarafından emilir ve dolaşım sisteminden ve dolayısıyla karaciğerlerden geçer.) uğramadan doğrudan kana karışarak hızlı fizyolojik

etki için tasarlanmış tabletlerdir. Özellikle kalp damarlarını genişletici nitratlar böyle formüle edilirler. Bu tabletlerin çözünmesi gerekmektedir, yutulmaya neden olacağı için partiküller şeklinde dağılmaları istenmez.

Çiğneme Tableti

Çiğneme tableti, özellikle çocukların çoklu-vitamin tabletlerinde uygulama alanı bulur. Aspirin, 1g C vitamini, A vitamini gibi ilaçların çiğneme tabletleri de hazırlanır. Çiğneme tableti yapmaktaki amaç, tablet olarak yutmak için büyük olan bir formülün ağızda çiğnenerek parçalanması, granüllerine ayrılmasıdır. Çiğneme tabletleri temel yardımcımadde olarak negatif çözünme ısisına sahip ve bu nedenle ağızda ferahlık hissi oluşturan mannitol içerirler.

Çoklu Basılmış Tablet

Çoklu basılmış tablet, tablet içinde tablet olarakta bilinir. Bu yöntem baskı ile kaplama yöntemi de denir. Önce çekirdek tablet imal edilir, sonra özel bir tablet presi kullanılarak tablet etrafında 1-3 mm kalınlıkta bir duvar oluşturmak üzere kaplama maddesher bir tabletin etrafına baskı yolu ile uygulanır. Bu şekilde iki veya daha çok ilaç birbiri ile temas etmeden aynı tablette yer alabilir.

Vajinal Tablet

Vajinal tablet, vajinaya uygulanmak üzere imal edilmiş tablettir. Etken maddeleri ornidazol ve antifungal gibi ilaçlardır. Oral olarak kullanıldığı gibi lokal etki için vajinal olarak uygulanırlar. Bu tabletlerin vajina ortamında 20-30 dakika içinde yavaşça çözünerek etken maddenin etkisini göstermesi beklenir.

Şeker Kaplı Tablet

Şeker kaplı tabletlere draje denir. İlaç içeren çekirdek tabletler üzerine kaplama kazanında uzun süren bir işlemle şurup ve talk kaplanır. Tabletler %100-300 ağırlık artışı sonucu kalın bir şeker tabakası ile kaplanmış olurlar [87].

2.6.3.2. Tabletlerde kullanılan yardımcı maddeler

Bir tablet formülasyonunda etkin maddenin dışında birçok yardımcı madde yer almaktadır. Kullanılan farmasötik yardımcı maddeler [88-91];

- Dolgu maddeleri ve seyrelticiler
- Bağlayıcı maddeler
- Dağıtıcı maddeler
- Lubrikantlar
- Glidantlar
- Renk vericiler
- Tat düzenleyiciler

İlaç üretiminde kullanılacak yardımcı maddelerden istenen özellikler;

1. İlacın üretiminden kullanımına kadar olan tüm basamaklarda inert olmalı
2. Fizyolojik olarak uyumlu olmalı
3. Seriden seriye değişmeyen stabil fiziksel ve kimyasal özellikleri göstermeli
4. Mikrobiyolojik açıdan uygun temizlikte olmalı ve patojen içermemeli
5. Kolay temin edilebilmeli ve fiyatı ucuz olmalıdır [79];

Çizelge 2. 7 Tablet yardımcı maddeleri, kullanılma nedenleri ve örnekler

Yardımcı madde tipi	Kullanılma nedeni ve örnek
<i>Dolgu maddeleri ve seyrelticiler</i>	Dolgu maddeleri ve seyrelticiler düşük dozlanan etkin maddelerin tablet hacmini arttırmak veya etkin maddenin tablet içerisindeki dağılımını iyileştirmek için kullanılırlar. İnert ve fizyolojik uyumlu olmaları tablet formülasyonlarında yüksek oranda kullanılmalarından dolayı önemlidir. Örnek: Laktoz, sükroz, mannitol, sorbitol, dibazik kalsiyum fosfat, nişasta
<i>Dağıtıcılar</i>	Mide vasatında 37 °C’de dağılması zor olan maddelerin dağılmasını hızlandırılır. Etkinliği kullanılan bağlayıcı tipi ve oranı ile doğrudan ilişkilidir. Örnek: Nişasta, Avicel, Aljinik asit. Suda çözünen tabletlerde CO ₂ oluşturan dağıtıcı NaHCO ₃ kullanılır.
<i>Bağlayıcılar</i>	Yaş granülasyon işleminde tozların birbirine bağlanmasını sağlayan maddelerdir. Jelatin ve nişasta gibi doğal polimerler, polivinilpirolidon ve metilselüloz gibi sentetik polimerler örnekleridir. Ağızda dağılan tabletlerde dağılma süresini uzatmak için yüksek oranda kullanılabilirler.
<i>Lubrikantlar</i>	Tabletlerin mühreden kolay çıkmasını sağlamak, tabletlerin alt ve üst zımbaya yapışmasını önlemek ve tablet mührü ve zımbalarının aşınmaya karşı korunması amacıyla tablet formülasyonlarına ilave edilmektedir. Örnek: Magnezyum stearat, stearik asit, talk, polietilenglikol.
<i>Glidantlar</i>	Partiküller arası sürtünme kuvvetini azaltarak toz veya granüllerin akış özelliklerini iyileştiren maddelerdir. Örnek: Magnezyum stearat, talk, nişasta.
<i>Renklendiriciler</i>	Üretim aşamasında veya hastanın kullanımı aşamasında diğer tabletlerden ayrımın sağlanması için kullanılır. FDA ve Avrupa otoriteleri kullanılabilir olanları ve oranlarını yayınlamaktadırlar.
<i>Tat düzenleyiciler</i>	Özellikle ağızda dağılan ve suda çözünen tablet formülasyonlarında kullanılırlar. Sakarin ve aspartam gibi kimyasal tatlandırıcılar yanında doğal şuruplar da (vanilin) kullanılmaktadır.
<i>Islatıcı maddeler</i>	Kolay çözünmeyen ve hidrofob özellikli maddeler ihtiva eden formüllere yüzey aktif madde ilave edilir.

Çizelge 2. 7 Tablet yardımcı maddeleri, kullanıma nedenleri ve örnekler (devamı)

<i>Absorban maddeler</i>	Tablet formüllerinde bulunan sıvı haldeki veya koyu kıvamlı maddelerin, diğer maddelerle karıştırılmadan önce formüle ilave edilmesi gereken maddelerdir. Örnek: Magnezyum karbonat
<i>Koku vericiler</i>	Esanslar, nadiren ve mikro kapsül halinde kullanılırlar. Granüller üzerine püskürtme yapılabilir.

2.6.3.3. Tablet proses teknikleri

1-Direkt basım yöntemine göre hazırlanan tabletler

2-Yaş granülasyon yöntemine göre hazırlanan tabletler

3-Kuru granülasyon yöntemine göre hazırlanan tabletler [7];

Tabletler toz veya granül karışımlarından hazırlanabilir. Tablet üretimi için tozların bazı niteliklere sahip olması istenir: düşük ayrışma eğilimi (segregasyon), iyi akıcılık ve basılabilirlik (kompakt hale gelebilme özelliği) . Farmasötik prosese uygun tablet basımında tozun istenen özelliklere sahip olmasıyla direkt basım tercih edilir. Genellikle etkin maddenin tablet ağırlığında yüksek bir orana sahip olduğu,tablet üretimi için toz niteliklerinin yeterli olmadığı durumlarda granülasyon metodu kullanılır [7];

1. Direkt basım

Direkt basım yöntemi ilaç üreticileri tarafından daha çok tercih edilen bir metottur [92].

Avantajları;

1. İşlem adımlarının daha az olması
2. Basit doğrulama (validasyon)
3. Sıcaklık ve nemin ortadan kaldırılması
4. Ekonomik olması
5. İlaç dayanıklılığının (stabilitesinin) daha fazla olmasıdır [79].

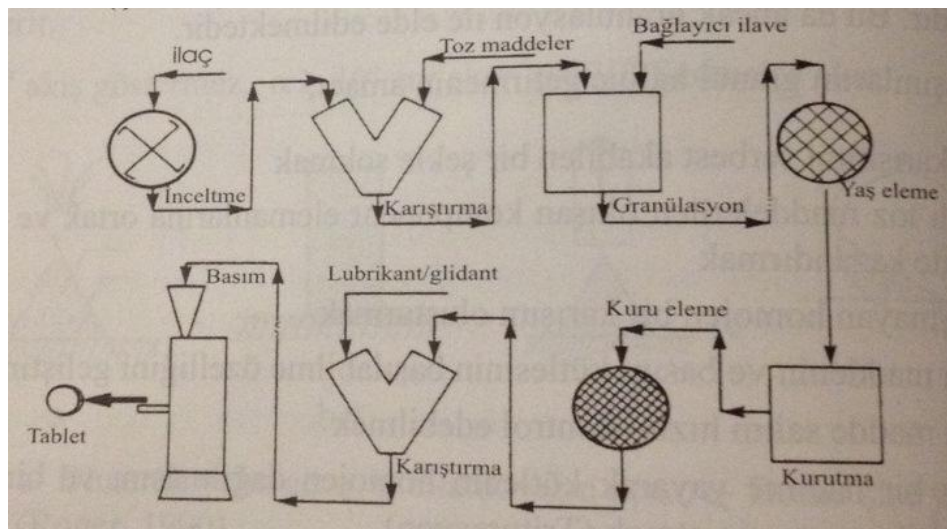
Direkt basım tekniği süreç açısından basit olsa da tozların akıcılık, basılabilirlik ve segregasyon gibi özelliklerinden etkilenir [79]. Sağlam ve başarılı bir süreç için yardımcı maddelerden istenen fiziko-mekanik özellikler;

1. İyi akıcılık
2. İyi basılabilirlik
3. Nem duyarlılığının düşük olması veya hiç olmaması
4. Düşük lubrikant hassasiyeti
5. Hızlı çalışan tablet makinelerinde basım zamanını kısa tutabilmedir [79].

Uygun bir yardımcı madde ve bu yardımcı maddelerin formülasyon içindeki seviyelerinin seçimi başarılı bir üretim için çok önemlidir. Direkt basım için formülasyon hazırlarken yardımcı maddenin basılabilirliği ve akıcılığı dikkate alınmalıdır [93-98].

2. Yaş Granülasyon Yöntemi

Yaş granülasyon işleminde granülasyon sıvısı yani bağlayıcı fonksiyonuna sahip yardımcı maddeler kullanılarak toz karışımına iştirak eden tozların partikülleri, yani partiküllerin kümeleşmesi (agregasyonu) temin edilmektedir. Bu yöntem sırayla şu aşamalardan oluşmaktadır; tozların karıştırılması, bağlayıcı sıvı (çözelti ve süspansiyon formunda) ile nemlendirme/ ıslatma, yaş eleme, kurutma, kuru eleme gibi aşamalardan geçmektedir.



Şekil 2.7 Yaş Granülasyon Yönteminin adımları

Tablet basımına uygun hâle gelen karışıma final ürün denir. Toz karışımın final ürün hâline gelmesi sürecinde, toz karışımının nasıl ıslatıldığı ve nasıl kurutulduğu önemlidir.

Islatma işleminde bağlayıcının cinsi, derişimi ve birim toz karışımına ilave edilmesi gerekli miktarı çok iyi ayarlanmalıdır. Bağlayıcının toz karışımına püskürtme hızı ve akışkan yataklı kurutucularda granüllerin kurutulma sıcaklığı ve süresi çok iyi valide edilmiş olmalıdır.

Akışkan Yatak Yöntemi: Nem oranları farklı olan granüller akışkanlık kazandırılmış yatak sistemlerinde (Fluidized bed) kurutulurlar. Yaş granülün konulduğu sıcak hava dağılım tablasının alt kısmı deliklidir. Deliklerin gözenek çapı, genellikle 60 – 325 mesh aralığındadır. Sıcak hava, hava dağılım tablası deliklerinin alt kısmından basınçla gönderilir. İçindeki granüle kütlesini yukarıya doğru hareketlendirir. Sıcak hava dağılım tablası üst kısmında bulunan filtre torbaları vasıtasıyla kuruma yüzeyi genişler. Kuruyan çok ince tozların dışarı kaçması hava emişi sayesinde önlenir. Günümüzde bu kurutucularda bir defada 250 kg ağırlığına kadar granüle 1 saat içinde kurutulabilir.

Granülün kurutulmasında iki tip suyun uzaklaştırılması amaçlanmaktadır. Bunlardan birincisi, granülün yüzeyine tutunmuş (absorbe) su, diğeri ise granülün içine hapsolmuş sudur. Akışkan yataklı kurutma yönteminde yüzeye tutunmuş su tamamen uzaklaştırılır. Bu nedenden dolayı granül, içinde belirli miktarda nem kalacak şekilde kurutulmalıdır. Bir miktarı kurutulur. Eğer bu suyun tamamı kurutulur ise bu durumda toz karışımı aşırı kırılgan ve tablet olarak basılma özelliğini kaybetmiş olur. Bundan dolayı granül, içinde belirli miktarda nem kalacak şekilde kurutulmalıdır.

Püskürterek Kurutma Yöntemi: Kurutulacak madde solüsyon, emülsiyon ya da süspansiyon haline getirilip sıcak hava ile istenilen sıcaklığa getirilmiş kurutma sisteminin alt ya da üst kısmından püskürtülür. Sıcak hava ile karışan çok küçük partiküller kuruyarak sistemin alt kısmında toplanır. Bu yöntem aynı veya birbirine yakın büyüklükte küresel granüller elde etmek için farklı aşamalardan geçirilerek oluşturulan mekanik bir yöntemdir. Toz maddeler önce kuru karıştırılır. Islatılarak granülasyon yapılır. Sonra belirli çaptaki deliklerden hamur halindeki kütlenin sıkıştırılarak geçirilmesiyle küresel eş partikül büyüklüğüne sahip granüller elde edilir.

Bu yöntem, granülün yaş yöntemle hazırlanması, basınçla sıkıştırarak (ekstrüsyon) belli formda partiküllerin daha sonra küresel hale getirilmesidir [87].

3. Kuru Granülasyon Yöntemi

Bağlayıcı maddenin çözücüsünden etken maddenin etkilenmemesi ve etken maddenin stabilitesini güvence altına alabilmek için kuru granülasyon yöntemi tercih edilir. Çözücü kullanmadan uygulanan bu yönteme çözücsüz granülasyon yöntemi de denilmektedir. Yöntemin esası, toz maddelerin doğrudan basım işlemine tabi tutulması, elde edilen bu kütlelerin kırılıp belirli partikül büyüklüğüne getirilmesi ve daha sonrada tablet basımına geçilmesidir.

Kuru granülasyon iki farklı yöntemle gerçekleştirilmektedir. Bunlar ön kompresyon (slugging yöntemi) ve silindirler arası sıkıştırma (roller compaction) yöntemidir. İlaç ve yardımcı maddeler ıslatma ya da kurutma olmadan granül haline getirilir. Isıya hassas ilaçlar için tercih edilen bir yöntemdir. Granülasyon mekanik sıkıştırma yolu ile yapılır. Briket tablet basımı ve kırılması ya da tozların yüksek basınçta döner çelik silindirlerden geçirilmesi yolu ile sıkıştırma sağlanır.

Bu işlemin adımları şunlardır:

- Ön karıştırma (ilaç ve yardımcı maddeler)
- Tozların sıkıştırılması (Briket basım / döner çelik silindirler)
- Kırma-öğütme / eleme
- Kaydırıcı eklenmesi ve kısa bir karıştırma
- Tablet basımı

Bu yöntemde daha az temel işlem vardır. Özel imalat cihazları gerektirir, yüksek dozlu ilaçlar için yüksek yoğunluklu granül imalatını mümkün kılar.

Ön Kompresyon Yöntemi: Yüksek basınç uygulanabilen, rotari tablet makinelerinde, toz maddelerin bir kısmı ya da tamamı kuru bir karışımdan sonra, dozaj ayarı yapılmaksızın ön baskı ile büyük tabletler haline getirilir. Bu tabletler daha sonra uygun bir kırıcı ile kırılarak belli açıklıktaki eleklerden elenir istenilen partikül büyüklüğüne getirilir. Bu yöntem ile farklı kazanlarda granüle edilmiş toz preparatlar arasındaki

değişkenlik oldukça düşüktür. İşlem devam ederken ve işlem bittikten sonra kontrol parametreleri azdır. Zamana göre verim yüksektir. Ekipman değişkenliği azdır ve enerji sarfiyatı düşüktür.

Silindirler Arası Sıkıştırma Yöntemi: Birbirine karşı ters yönde dönen iki silindir arasından ayarlanarak açık bırakılan aralık içinden, önceden kuru karıştırılmış toz ya da toz karışımlarının sıkışıp geçmesiyle uygulanan bir kuru granülasyon yöntemidir. Elde edilen bu sıkıştırılmış kütle elekten geçirilerek istenen partikül büyüklüğüne getirilir.

Bu yöntem ile;

- Varyasyonu düşük olan granüller elde edilir.
- İçerik tek düzeliği yüksek granüller elde edilir.
- Basit ve enerji sarfiyatı az olan bir yöntemdir.
- Final ürünün stabil bir küme dansitesi olduğundan tabletin değişken olması engellenir.
- Partiküller ayrışmaya uğramaz.

Bu yöntemin değişkenleri silindirlerin sıkıştırma basıncı, dönme hızı ve toz besleme debisinin ayarlarıdır. Bu değişkenlerin kontrol altına alınması ürünün homojenliğine katkıda bulunur [87].

2.6.3.4. Tablet kontrolleri

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

İçerik Tekdüzeliliği Testi

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

Ağırlık Sapması Testi

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

Dağılma Testi

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

Çözünme Hızı Testi

Tabletlere uygulanan en önemli testlerden biridir. Testin amacı, bir ilacın belirli bir ortamda zamana karşı çözeltiye geçme hızının belirlenmesidir. Bu çalışmalar farmakopelerde tipleri tanımlanmış, çözünme ortamı olarak 37 ± 0.5 °C su ya da tampon çözelti kullanılır. Zamana karşı ilaç çözünme hızı profilleri bu çalışma sonucunda belirlenir.

Sertlik Testi

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

Aşınma (Friabilite) Testi

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

Tablet Çap ve Kalınlık Testi

Bu test imal edilen tabletlerin çap ve kalınlıklarının bir mikrometre yardımı ile ölçülmesine dayanır. İmalat sırasında milimetrenin 1/10'u hassasiyetle ölçüm yapılmalıdır. Tablet kalınlığı imalat sırasında uygulanan basınçla ilişkili olduğundan ve blister ambalajlarda tabletin yuvadan dışarı taşmadan ambalajlanabilmesi için önemli bir ölçümdür [87].

2.7 ÖN FORMÜLASYON VE ÜRÜN GELİŞTİRME

ÖN FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI

Ön formülasyon, optimum bir ilaç taşıyıcı sisteminin tasarımı amacıyla, ilacın fizikokimyasal özelliklerine ve biyofarmasötik prensiplerin uygulanmasına dayanır.

Ön formülasyon sırasında ayrıca ilaç absorpsiyonu, metabolizması, proteinlere bağlanma, dağılma ve eliminasyon bilgileri için in-vivo hayvan çalışmaları da, ön çalışma olarak yapılabilmektedir. Dozaj şekli tasarımının bu aşamasında sıklıkla, ilacın biyoyararlanımı, ilaç absorpsiyonu ve dozaj şeklinin formülasyonunu etkileyebilecek özellikler tespit edilir. İstenmeyen özelliklere sahip ilaçların modifikasyonu veya kullanımının durdurulması ön formülasyon çalışmaları sonucunda elde edilen bulgulara dayanılarak gerçekleştirilmektedir.

Ön formülasyon çalışmalarının amacı; güvenli ve etkin dozaj şekilleri geliştirilmesine olanak verecek bulguların toplanmasıdır. İlacın kimyasal olarak stabil olması önemlidir, çünkü tedavi sırasında bozunma (degradasyon) ürünlerinin dolaşıma girmiş olması terapötik kan düzeyinin altına düşmesine veya bu ürünlerin farmakolojik etkilerine bağlı olarak toksik reaksiyonlara yol açabilir. Sıcaklık, nem, PH ve diğer faktörlerin ilaç

ve yardımcı maddeler üzerine etkileri de stabil dozaj şekillerinin tasarımı için mutlaka bilinmelidir. İlacın kimyasal şeklinin modifikasyonu veya uygun seyrelticilerin seçimi, bu ön formülasyon çalışmalarına bağlıdır [87].

2.7.1. Çözünürlük

Bir ön formülasyon çalışması başlatıldığında, ilaç molekülünün eldeki miktarı çok sınırlı olabilir. Buna göre diğer hiçbir özellik saptanamıyorsa bile çözünürlük ve pKa mutlaka tespit edilmelidir. Zira bu iki özellik daha sonra yapılacak bütün çalışmalarını yönlendirecek ve etkileyecek özelliklerdir. Oral olarak uygulanan dozaj şekilleri absorpsiyonun başlayabilmesi önce gastrointestinal sistem sıvılarında çözünmelidir. Suda çözünürlüğü az olan ilaçların, zayıf veya değişken bir absorpsiyon gösterdiği bilinmektedir.

Bir ilacın çözünürlüğü tuz, hidrat ve kristal formlarına bağlı olarak farklılıklar gösterir. Özellikle çözünürlüğü az olan ilaçlar üzerinde yapılan çalışmalarda bu parametrelerin çözünürlük üzerindeki etkilerinin araştırılması çok iyi bir formülasyon elde edebilmek açısından önemlidir [99].

2.7.2. Erime Derecesi

Bir etkin maddenin erime derecesi ilaç olarak etkisinin ortaya çıkmasında önem taşır. Bir etkin maddenin formülasyonunda birlikte kullanılacağı maddelerden, teknolojik ve farmasötik şeklin uygulanacağı ortam faktörlerine kadar pek çok faktör, ilacın erime derecesini etkileyebilir. Bu nedenle formülasyon çalışmaları sırasında formülde, başta etkin madde olmak üzere, kullanılan maddelerin erime derecesinin bir değişikliğe uğrayıp uğramadığının takip edilmesi gerekmektedir [100].

2.7.3. Polimorfizm

Bir polimorf her biri belirgin olarak farklı bir kristal yapı gösteren en az iki farklı moleküler düzenlemeye sahip katı maddedir. Bu farklılıklar sıvı ve gaz halde yok olurlar. Genellikle polimorfların en düşük erime dereceli şekli stabildir, diğer polimorflar ise metastabil olup diğer şekle dönüşürler. Polimorfların stabilite ve çözünürlüklerinin yanı sıra erime derecesi, yoğunluk, kristal şekli, optik ve elektrik özellikleri ve buhar basınçları farklı olabilir. Pek çok ilacın polimorf veya amorf yapıda olduğu

bilinmektedir. Kimyasal olarak aynı olsalar da farklı polimorfların yapılarında gözlenen farklı kristal yapılar, çözünürlük ve çözünme hızı profillerinde farklılıklara yol açmaktadır [101].

2.7.4. Miktar Tayini Yöntemi Geliştirme

Ön formülasyon çalışmaları sırasındaki en önemli husulardan biri in vivo ve in vitro deneyler sırasında etkin maddeye ve yardımcı maddelere ait miktarları ve değişimleri tayin etmektir. İn vitro deneylerde kullanılan miktar tayini yöntemlerinin basitliğine karşın vücut sıvılarında ilaçların ve metabolitlerin tayini çok daha karmaşıktır. İn vitro deneyler ilacın nispeten daha yüksek konsantrasyonları ile ve saf çözücüler kullanılarak yapılır. İn vivo çalışmalarda kullanılan analitik tayin yöntemlerinde ise en azından hem çok daha hassas olması, hem ilaç ve metabolitlerini ayırması ve hem de girişim yapan maddeleri uzaklaştıran yöntemler olması gerekmektedir. Bu da kullanılacak olan miktar tayini yönteminin özgün olmasını ve uygunluğunun her çalışma için valide edilmesini gerektirir. Burada önemli olan husus sadece yeni bir yöntem bulmak için çalışma olmayıp mevcut bir yöntemin çalışma şartları yönünden kullanılabilir olup olmadığının saptanması veya çalışma şartları altında kullanılabilir hale gelmesinin sağlanmasıdır.

Ön formülasyonun ilk basamağı, bir ilaç şeklinin geliştirilmesi sırasında terkiibinde yer alacak etkin veya yardımcı maddelerin gelecekteki tüm tayinlerinin kantitatif olabilmesi için basit ve güvenilir analiz yöntemleri oluşturmaktır [102].

2.7.5. İlaç Stabilitesi

Mümkün olan durumlarda ticari bir farmasötik ürünün raf ömrünün 5 yıl olması istenir. Tavsiye edilen saklama süresi sonuna kadar ilacın kuvveti % 90'ın altına düşmemeli, görünümü imal edildiği günkü gibi olmalı ve terapötik yönden görevini yerine getirmelidir. İlaç degradasyonu dört ana nedenle ortaya çıkar;

- Hidroлиз
- Oksidasyon
- Fotoliz
- Ağır metal katalizi

ilaç degradasyonunda hidroliz ve oksidasyon en sık görülen olaydır. Oysa ışık ve metal iyonları daha az oranda oksidatif işleme katılırlar.

Dozaj şekli tasarımında kritik olan ve kimyasal stabiliteyi etkileyen faktörler arasında en önemlisi sıcaklık, PH ve yardımcı maddelerdir. Parenteral ilaçların sterilizasyon yöntemi büyük ölçüde ilacın sıcaklığa karşı stabilitesine bağlıdır. Yüksek sıcaklıklarda stabilitesi azalan ilaçlar, otoklav sterilizasyonu yerine örneğin steril filtrasyon gibi yöntemler kullanılarak steril edilmelidir. Özellikle oral ve parenteral farmasötik ilaç şekillerinin formülasyon geliştirme aşamasında, formülasyondaki ilaçların stabilitesi üzerinde PH etkisinin araştırılması önem taşır. Oral uygulama için tasarlanan aside dayanıksız ilaçlar midenin yüksek asiditesine dayanacak şekilde formüle edilmelidir [100].

2.7.6. Toz Akış Özellikleri

Formülasyon geliştirme çalışmaları sırasında endüstriyel/ teknolojik uygulamada karşılaşılan problemler yönünden dikkate alınması gereken en önemli özelliklerden biri de toz akış özelliğidir. Toz akış özelliğini tespit etmek için kullanılan en yaygın yöntemler; yığın açısı ve vuruş dansitesinin ölçülmesidir. Bu parametreler yeni üretilen serilerde ilacın toz özelliklerindeki değişimlere dikkat çeken en iyi göstergeler durumundadır. Partikül büyüklüğü ve şeklindeki değişiklikler genellikle çok belirgindir. Tozun kristal büyüklüğündeki artış veya şeklinin homojenleşmesi, yığın açısında azalmaya yol açar [101].

2.7.7. Yardımcı Madde Geçimliliği

Stabil ve etkin bir dozaj şeklinin başarılı bir şekilde formüle edilmesi, ilacın verilmesini uygulamayı kolaylaştırmak, tutarlı bir ilaç salımı sağlamak, ilacın biyoyararlanımını iyileştirmek ve ilacı degradasyondan korumak için eklenen yardımcı maddelerin seçimi ile yakından ilişkilidir.

Ön formülasyon fazında ilaç ve yardımcı madde etkileşimlerinin araştırılması için 5 mg doz yeterli olmaktadır. Çalışılan ilacın yardımcı madde ile % 50'lik karışımı hazırlanarak bir etkileşim gösterip göstermediği hakkında bir fikir elde edilebilir. Bu çalışmalar sırasında karışımlar azot altında incelenerek oksidatif etkiler bertaraf edilmelidir [100].

2.7.8. İn Vivo Teknikler

Ön formülasyon sırasında ön in vivo çalışmaların yapılması önerilmektedir. Bunun iki sebebi vardır; bunlardan birincisi ilacın in vitro çalışmalarla ön görülen absorpsiyon potansiyelinin test edilmesine olanak verir. Zira in vitro ön formülasyon çalışmalarında bir bileşiğin hızla absorbe olması ön görülmüş iken in vivo çalışmalar yapıldığında bunun tersi de meydana gelebilir. İkincisi ise bu in vivo çalışmalar sonucu ilacın absorpsiyonu ve dağılımı ile ilgili farmakokinetik ve farmasötik ön bulgular sağlanabilir. Bu aşamada ele geçen ilacın proteine bağlanması, olası ilk geçiş etkisi, gastrointestinal kanalda metabolizma, degradasyon ve atılma hızına ait bilgi ve bulgular daha ileriki aşamalarda, dozaj şekli geliştirme çalışmalarını yönlendirmede etkili olur.

İn vivo deneysel çalışma protokolü tasarımıda önemli iki faktör vardır;

- Vücut sıvılarında değişmeden kalan ilaç ve metabolitlerin tespit ve miktar tayini için uygun analitik metodun seçilmesi
- Bu çalışmalara uygun hayvan modelinin seçilmesi

Ön formülasyon çalışmaları sırasında yürütülen deneyler ilacın absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon ve eliminasyon özellikleri hakkında bilgi vermelidir. Absorpsiyon üzerinde yoğunlaşan deneyler ilacın absorpsiyon ve dolayısıyla biyoyararlanım problemleri ile ilgili bilgi verir. İlacın çözelti ya da katı dozaj şekli olarak uygulanmasını takiben kan seviyelerinin karşılaştırılması, ilacın çözünmesi ile ilgili bir problemin olup olmadığını gösterir. Oral uygulama sonrası düşük veya ihmal edilebilir kan seviyelerinin ele geçmesi, ilacın karaciğerde metabolize veya degrade olduğunu veya büyük ölçüde ilk geçiş etkisine uğradığını gösterir. Ancak ilacın fizikokimyasal özelliklerinin oral dozaj şekli halinde formüle edilmeye uygun olmadığını gösterebileceği de unutulmamalıdır.

İlacın metabolize olma derecesinin bilinmesi ile metabolitlerin tanınmasının önemi büyüktür. Bazı durumlarda ana bileşik yerine bir metabolitin uygulanması, orijinal ilaca göre daha iyi sonuçlar verebilir. Diğer taraftan çalışmalar sonunda, ilaçların toksik metabolitler verdiği tespit edilecek olursa, ilacın modifiye edilmesi üzerine çalışmalar yapılabilir. Bunların dışında bir ilacın vücuttan eliminasyon hızının önem taşıdığına ve ilacın kısa veya uzun bir yarı ömür taşımasının istenebileceğini de göz ardı etmemek gerekir [102].

2.7.9. Ürün Geliştirme Çalışmaları

Formülasyon geliştirmede küçük ölçekli çalışmalara dayalı olarak geliştirilen ürün yararlı, güvenilir ve etkin bir farmasötik ürün olmalı ve büyük ölçekli olarak üretildiğinde de özelliklerini korumalıdır. Yeni farmasötik ürünlerin geliştirilmesi uzun, zor ve karmaşık araştırma- geliştirme çalışmalarını gerektirir.

Ön formülasyon çalışmaları bilimsel/ teknolojik yaklaşımlara uygun şekilde gerçekleştirildiğinde sıvı veya katı dozaj şekillerinin formülasyon problemlerinin çözülmesi hem daha kolaylaşır hem de daha mantıklı yolların bulunması mümkün olur [103].

2.8 KALİTE PARAMETRELERİ

2.8.1 Hedef Bitmiş Ürün Profili

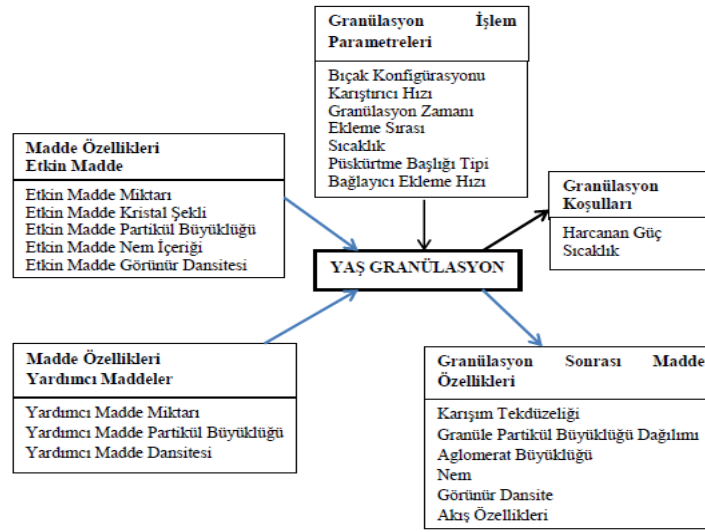
İlacın etiketinde belirtilen terapötik yararı verebilmek için ürünün sahip olması gereken kalite karakteristikleridir. Ürün geliştirilmeden önce, ürün spesifikasyonlarını belirli ölçüde tanımlayabilmek için kullanılabilir [104].

Hedef bitmiş ürünün güvenlik ve etkinliğini sağlayan veya sağlaması için üretim prosesi ve formülasyonunun optimizasyonunda kullanılır.

Bitmiş ürünün safsızlık, stabilite, salım profilleri, tanıma, miktar tayini ve ürüne özgü özellikler yer almaktadır. Ürüne özgü özellikler arasında oral süspansiyonun yeniden süspande edilebilmesi, transdermal bir sistemin adhezyonu, topik bir kremin viskozitesi örnek olarak gösterilebilir. Yine bitmiş ürünün referans ürünle karşılaştırmalı biyoeşdeğerliği bu kapsamdadır.

2.8.2 Kritik Proses Parametreleri

Proses Parametresi pek çok formülasyona giren maddeler ve gerçekleştirilen prosesle ilgili parametreler söz konusu olup, bu parametreler ürünün kalitesini etkiler.



Şekil 2.8 Yaş Granülasyon Yönteminin Kritik Proses Parametreleri

Şekil 2.8’ da verilen herbir parametre bir proses parametresi olup, örneğin farmasötik operasyonla ilgili karıştırma hızı, akış hızı veya sıcaklık, basınç gibi proses değişkenleri bir proses parametresi olarak tanımlanabilir. Ölçek büyütmede ürün özelliklerinin kontrol altında tutulması, izlenmesinden daha önemlidir. Örneğin katı bir dozaj şekli hazırlarken toz karışımının veya granülenin nem içeriği, pilot ve ticari serilerde aynı olmalıdır.

Sınıflandırılmamış proses parametrelerin kritik olmasının nedeni, bu parametrelerin tanımlanmamış veya bilinmiyor olmasından kaynaklanır. ‘Kritik’ veya ‘kritik olmayan’ olarak sınıflandırılması, prosesin ilerleyişine göre değişir. Örneğin, yaş granülasyonda karıştırıcı hızı sınıflandırılmamış bir proses parametresi olup karıştırıcı hızı elde edilen granülü etkiliyorsa kritik, etkilemiyorsa kritik olmayan bir parametredir.

Proses parametresinin değişkenlik göstermesi kullanılacak kontrol stratejisini etkiler, ancak bir değişkenin kontrol edilmesi onun kritik olmayan sınıfında olduğunu göstermez.

2.8.3 Proses Analitik Teknoloji

Hammadde ve in-proses maddelerin, proseslerin, kritik kalite ve performans özelliklerini, eşzamanlı ölçümler ile (proses esnasında), tasarlayan, analiz eden ve üretimi kontrol eden bir sistemdir [105]. Farmasötik kalite, bitmiş ürün kalitesini

garantileyen formülasyon ve üretim değişkenlerinin kontrolü ve anlaşılması ile sağlanır. Bitmiş ürün testi sadece ürün kalitesini belirtir.

Proses Analitik Teknoloji, üretim prosesinin arttırılmış kontrolüne izin veren ve proses anlayışını geliştirebilen, böylece kalitenin üründe inşa edilmesini ve tasarım alanı geliştirilmesini kolaylaştıran bir araçtır [106]. Laboratuvar ölçekli bitmiş ürün kalite testlerinden daha iyi formülasyon ve proses tasarımına geçiş yaparak, daha çok olası çevrimiçi ve hat halinde kontrollere neden olmaktadır [107].

2.8.4 Stabilite Periyodlarının ve Koşullarının Seçimi

Uzun süreli stabilite çalışmaları, ilk yılda her üç ayda bir; ikinci yılda her altı ayda bir ve öngörülen raf ömrü sonuna kadar yılda bir kez olmak üzere yapılır. Hızlandırılmış stabilite koşullarında, başlangıç ve son analiz noktalarını kapsayan (örneğin; 0, 3, 6'ıncı aylar) en az üç noktada 6 ay boyunca stabilite çalışması tavsiye edilir. Eğer hızlandırılmış stabilite koşullarında, belirgin değişim gözlenmesi olasılığı varsa, son analiz noktasına test numuneleri eklenmesi yada dördüncü bir analiz noktası eklenmesi gerekmektedir.

Ara stabilite koşullarında, hızlandırılmış stabilite koşullarında belirgin değişim gözlenmesi sonucunda, başlangıç ve son analiz noktalarını kapsayan (örneğin; 0, 6, 9, 12'inci aylar) en az dört noktada 12 ay boyunca stabilite çalışması tavsiye edilir.

Çizelge 2. 8 Bitmiş ürünün genel stabilite koşulları [108]

Çalışma	Saklama Koşulu	En az analiz periyodu
Uzun süreli*	25 °C ± 2 °C/ % 60 Relatif Nem (RN) ± % 5 RN veya 30 °C ± 2 °C/ % 65 Relatif Nem (RN) ± % 5 RN	12 ay
Ara**	30 °C ± 2 °C/ % 65 Relatif Nem (RN) ± % 5 RN	6 ay
Hızlandırılmış	40 °C ± 2 °C/ % 75 Relatif Nem (RN) ± % 5 RN	6 ay

* Uzun süreli stabilite koşulu olarak $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/\%$ 60 RN $\pm$ % 5 RN veya $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/\%$ 65 RN $\pm$ % 5 RN seçilmesi, bitmiş ürün üreticisine bağlıdır.

** Eğer $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/\%$ 65 RN $\pm$ % 5 RN uzun süreli stabilite koşulu ise, ara stabilite koşulu yoktur.

2.9 KALİTE PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zamanla değişmesi beklenen kantitatif bir özelliğin (örneğin; miktar tayini, bozunma ürünleri) analiz verilerini değerlendirerek ortalama eğrisinin % 95 tek yönlü güven aralığının (GA) önerilen kabul kriterini kestiği en erken zaman noktasını belirlemek, raf ömrü tahmini için kullanılan uygun bir yaklaşımdır [108].

Katı dozaj formlarının final formülasyonunu oluşturmada önce etkin madde ve farklı yardımcı maddeler arasındaki olası geçimsizlik değerlendirmesi, normal stabilite çalışmasının bir parçası olarak termal stabilitesinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Yardımcı maddelerin etkin madde ile fiziksel ve kimyasal etkileşim göstermesi mümkündür [109].

Farmasötik maddelerin izotermal stres testi ve termal analizi, etkin madde - yardımcı madde etkileşimlerini araştıran rutin metotlardır. Termal analizin izotermal strese olan üstünlüğü, deneyin yapılması için birkaç miligram örnek gerektirmesi ile birlikte zaman almayan ve pahalı olmayan bir metot olmasıdır. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (Differential Scanning Calorimetry, DSC), erime ve buharlaşma sıcaklıkları ile ilgili entalpileri, camsı geçişleri, buhar basınçlarını içeren etkin maddelerin fiziksel özelliklerini değerlendirmek ve farmasötik preparatların bileşenlerinin geçimliliği ve stabilitesini çalışmak için yaygın olarak kullanılır. Özellikle, erime veya diğer ekzotermik proseslerde görünüş değişikliğini, kaymayı veya kaybolmayı ve/veya reaksiyonun ilgili entalpilerinde değişkenliği ortaya çıkararak olası geçimsizliklerin hızlı değerlendirmesine olanak verir. Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektroskopisi, örnek alanının birkaç dakika görüntülenmesi ile hem spektroskopik hem de alana ilişkin veri sağlar. Görüntüleme özelliği ile Infrared (IR) Spektroskopisi'nden örneğin polimorfik formların belirlenmesinde, karışım tekdüzeliği çalışmalarında, etkin madde-polimer etkileşimlerinin değerlendirilmesinde ve stabilite çalışmaları sırasında yararlanılmıştır [110-115].

2.10 ETKİN MADDE HAKKINDA BİLGİLER

2.10.1. Fizikokimyasal Özellikler ve Analizi

Aseklofenak

Karakteristik özellikleri: Beyaz ya da beyazımsı renkte kristalize bir toz halinde bulunur.

Çözünürlüğü: Suda pratik olarak çözünmez. Asetonda serbestçe çözünür, etanolda çözünür.

Aseklofenak lipofilik bir aktiftir ve pratik olarak suda çözünmez. Aseklofenak zayıf asit olduğu için çözünürlüğünün pH ile artması beklenir. Yapılan çözünürlük çalışmalarına göre Aseklofenak'ın çözünürlüğü anlamlı bir şekilde ortam pH'ı arttıkça artar. Artan oranlarda kullanılan Sodyum Lauril Sülfat çözünürlüğü arttırır. Maksimum çözünürlük pH: 6.8 fosfat çözeltisi ile elde edilmiştir [4, 116].

Erime derecesi: 149-153°C

Molekül ağırlığı: Aseklofenak'ın molekül ağırlığı 354.19'dir.

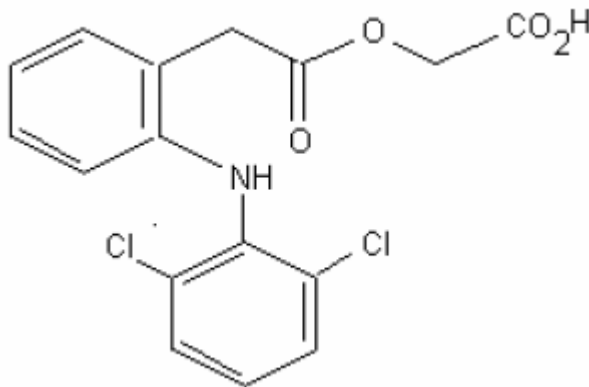
Kimyasal formülü: 2-[2-[2-(2,6-Dichlorophenyl)aminophenyl]acetyl]oxyacetic acid

Empirik formülü: C₁₆H₁₃Cl₂NO₄

CAS NO: 89796-99-6

pKa: Aseklofenak'ın pKa değeri 4.7'dir

Yapısal formülü:



(2.1)

Partikül Büyüklüğü Dağılımı:

Tedarikçi tarafından verilen spesifikasyon $d(90) < 800$ mikron'dur. Literatür bulguları partikül boyutunun ürün çözünürlüğü üzerine etki edebileceğini ve incelenmesi gerektiğini göstermektedir [4, 116].

2.10.2. Kullanım Şekli ve Dozu

Etki Mekanizması:

Aseklofenak bir fenilasetik asit türevi non-steroidal anti-inflamatuar, analjezik ve antipretik ilaçtır. Diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar gibi prostaglandin sentezi için gerekli siklooksijenaz enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederek etki gösterir; ancak bu güçlü inhibisyon etkinin mekanizması henüz tam olarak netleştirilmemiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalar Aseklofenak'ın metaboliti olan diğer bir non-steroid Diclofenac üzerine yoğunlaşmıştır. Aseklofenak NSAID'lerin çoğu gibi ağrı eşiğini değiştirmez. Analjezik etkisi büyük olasılıkla sadece periferik aktivitesine bağlıdır.

Osteoartirit, Romatoid artirit ve ankilosing spondilitte ağrı ve enflamasyonun tedavisinde endikedir.

Osteoartirit, Romatoid artirit ve ankilosing spondilitte ağrı ve enflamasyonun tedavisinde kullanılan Aseklofenak tablet oral olarak yeterli miktar sıvı ile tercihen yemeklerden sonra ya da yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Aseklofenak'ın yetişkinler için günlük önerilen dozu bölünmüş olarak- 100 mg sabah ve 100 mg akşam olmak üzere 200 mg'dır.

Aseklofenak'ın çocuklarda kullanımına ilişkin klinik bir veri mevcut olmadığından çocuklarda kullanılması önerilmez.

Yaşlılarda Aseklofenak'ın farmakokinetiği etkilemediğinden doz ayarlamasına gerek yoktur [4, 116].

2.10.3. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikler

Absorpsiyon:

Oral uygulamanın ardından Aseklofenak değişmeden hızla ve tamamen emilir. Pik plazma konsantrasyonuna 1,25. ve 3. saatler arasında ulaşılır. Aseklofenak sinoviyal sıvıya girer ve buradaki konsantrasyonu plazma konsantrasyonunun yaklaşık % 57'sine ulaşır.

Dağılım:

Aseklofenak'ın dağılım hacmi yaklaşık 25-30 l'dir ve plazma proteinlerine yüksek ölçüde bağlanır (%99). Dolaşımda genellikle değişmemiş halde bulunur.

Metabolizma, Eliminasyon ve Atılım:

Aseklofenak dolaşımda genellikle değişmemiş halde bulunur primer olarak 4-hidroksi-diclofenac'a metabolize edilir. Sitokrom P450 2C9 enzimi bu hidroksilasyondan sorumlu enzimdir. İlacın yaklaşık % 70 idrar yoluyla ve esas olarak hidroksi metabolitleri şeklinde atılırken % 20'si ise feçes ile atılır.

Farmakokinetiği etkileyen parametreler:

Böbrek yetmezliği

Hafif derecede böbrek yetmezliği olan insanlarda doz ayarlaması yapmak gerekmez; ancak tıpkı diğer NSAİİ'lar gibi dikkatli olmak gerekir.

Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan insanlarda doz ayarlaması yapmak gerekir. Başlangıç dozu olarak 100 mg/gün önerilir.

Yaş

Aseklofenak'ın farmakokinetiği yaşlılarda değişiklik göstermez.

Pediyatrik

Pediyatrik topluluklara ait farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Cinsiyet

Cinsiyet farkı gözeterek yapılmış herhangi bir farmakokinetik çalışma yoktur.

İlaç etkileşimleri ve Diğer etkileşimler:

Warfarin ile yapılanların dışında hiç bir farmakokinetik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. Aseklfenak sitokrom P450 2C9 aracılığıyla metabolize olur ve bu yüzden fenitoin, digoksin, simetidin, tolbutamid, fenilbutazon, amiodaron, mikonazol ve sülfafenazol ile farmakokinetik bir etkileşim riski muhtemeldir. NSAİ ilaçlar grubundaki diğer ürünlerle olduğu gibi, aktif böbrek sekresyonu ile elimine edilen metotreksat ve lityum gibi ilaçlarla farmakokinetik etkileşim riski mevcuttur.

Aseklfenak neredeyse tamamen plazma albüminine bağlanır ve sonuç olarak diğer yüksek derecede proteine bağlı ilaçlarla yerine geçme şeklinde etkileşim olasılığı göz önünde tutulmalıdır.

Farmakokinetik etkileşim çalışmalarının yapılmaması sebebiyle, aşağıdaki veriler diğer NSAİ ilaçlardan elde edilen bilgilere dayalıdır.

- Birçok non-steroid antienflamatuarla olduğu gibi Aseklfenak ile birlikte kullanıldığında da lityum ve digoksinin plazma konsantrasyonları yükselebilir.
- Aseklfenak diüretiklerin natriüretik aktivitesinin etkileyebilir. Antikoagülanların etkisini arttırabileceğinden, Aseklfenak ile birlikte antikoagülan uygulandığında hasta yakından izlenmelidir.
- Aseklfenak ile birlikte verildiğinde oral diyabetikler için bir doz ayarlaması gerekebileceği dikkatle göz önünde tutulmalıdır.
- Metotreksat ile ardışık olarak 24 saat içinde uygulandığında, plazma metotreksat düzeyleri yükselebileceğinden dikkatli olunmalıdır.
- Antihipertansif ajanlarla olası bir etkileşim göz önünde bulundurulmalıdır.
- Diğer non-steroid antienflamatuarlar ve steroidler ile yan etki sıklığı artabilir. Siklosporin nefrotoksitesi artabilir. Kinolonlar ile non-steroid antienflamatuarların etkileşmesinden konvülsiyonlar oluşabilir [4, 116].

Farmakodinamiği:

Non-steroidal anti-inflamatuar bir ilaç olan Aseklfenak'ın etki mekanizması hala netlik kazanmamıştır; ancak son yıllarda araştırmalar bu etkinin Aseklfenak'ın

metaboliti olan Diclofenac'tan kaynaklandığını düşündürmektedir. Aseklofenak'ın metaboliti Diclofenac diğer NSAİ'lar gibi araşidonik asitten prostaglandin sentezini sağlayan siklooksijenaz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Siklooksijenaz enziminin iki ana izomeri bulunur; COX-1 ve COX-2. NSAİ'ların terapötik etkisi COX-2'yi inhibe etmeleri ile sağlanırken istenmeyen yan etkilerin meydana gelmesi ise COX-1'i inhibe etmelerinden kaynaklanır. Terapötik dozlarda NSAİ.'lar iki izoformu da inhibe ederler; ancak Aseklofenak bağıl olarak COX-2 selektif NSAİ'lardan biridir. [4, 116].

MATERYAL VE METOD**3.1. ETKİN MADDEDE YAPILAN KONTROLLER****3.1.1. Partikül Büyüklüğü Tayini**

Hydro 2000 S ünitesi bulunan Malvern MasterSizer Hydro 2000S kullanılarak lazer difraksiyon metodu ile ıslak analiz yapılmıştır.

Hammadde partikül büyüklüğü dağılımında tedarikçi tarafından belirtilmiş olan limit, % 100'ü 20 mesh (0.84 mm) elekten geçer, uygun bulunmuştur.

Pilot üretimlerde kullanılan etkin maddelere ait partikül büyüklüğü dağılımları Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3. 1 Aseklofenak partikül büyüklüğü dağılımı analizi

Partikül Büyüklüğü Dağılımı	Aseklofenak Suyash Laboratories.Ltd. Lot No: 1	Aseklofenak Suyash Laboratories.Ltd. Lot No: 2	Aseklofenak Suyash Laboratories.Ltd. Lot No: 3
d₁₀	38,9 µ	23,2 µ	37,7 µ
d₅₀	119,9 µ	95,9 µ	127,1 µ
d₉₀	341,4 µ	236,1 µ	306,4 µ

d₁₀= Partiküllerin % 10'unun çapının düşük olduğu değerdir.

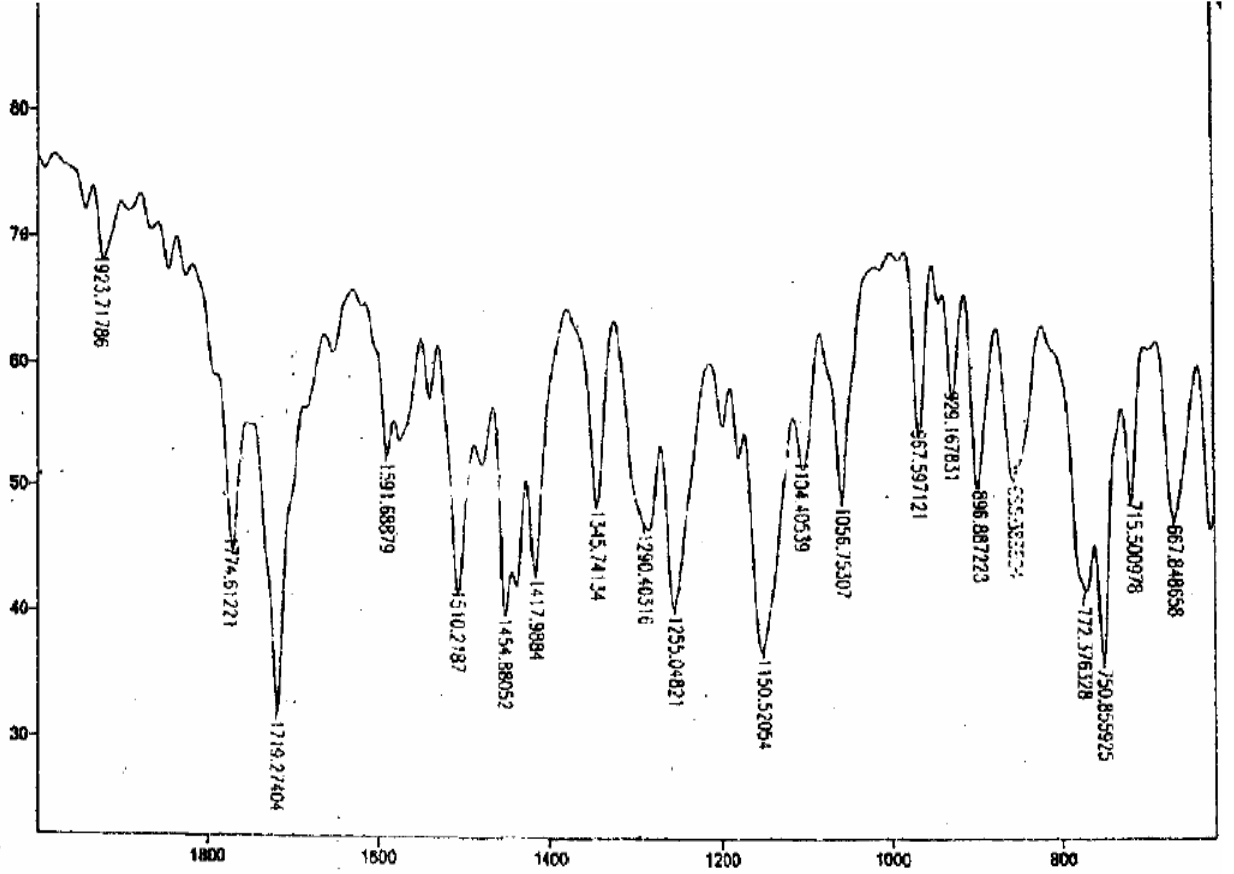
d₅₀= Partiküllerin % 50'sinin çapının düşük olduğu değerdir.

d₉₀= Partiküllerin % 90'ının çapının düşük olduğu değerdir.

3.1.2. FTIR Spektroskopi ile Karakterizasyon

FTIR spektrum Nicolet 520 FT-IR Spectrometer kullanılarak elde edilmiştir.

Tanım ve karakterizasyon amaçlı olarak Aseklofenak IR spektrumu standart IR spektrum'u ile karşılaştırılır. Aseklofenak IR spektrumunu Şekil 3.1'de verilmektedir.



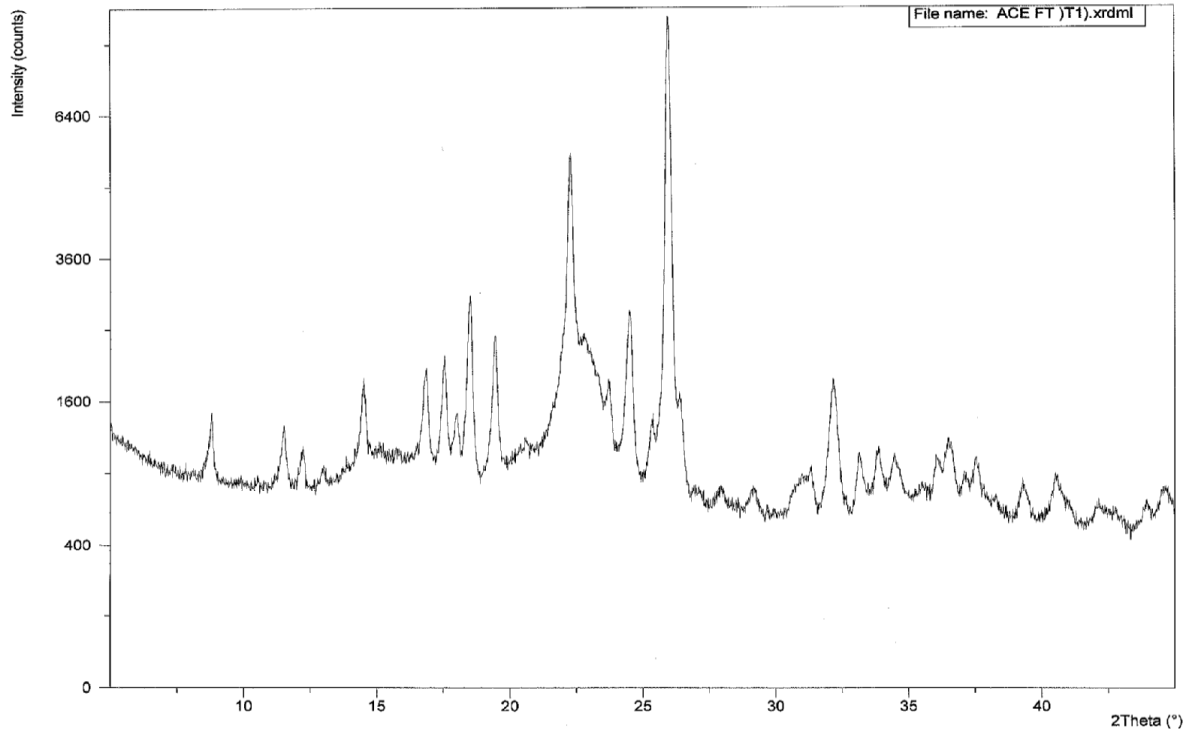
Şekil 3. 1 Aseklofenak FTIR analizi

3.1.3. Kristal Formları

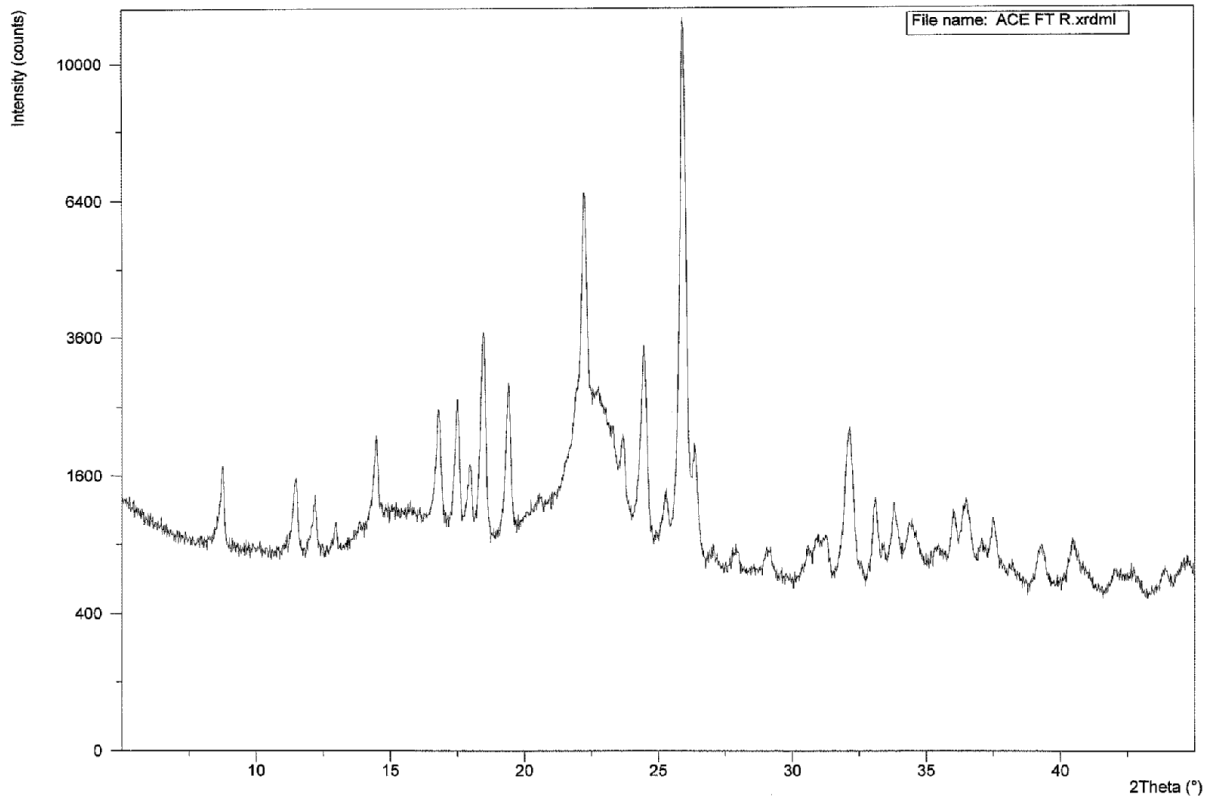
Aseklofenak molekülü polimorfizm göstermemektedir.

Şekil 3.2' de Aseklofenak 100 mg Film Tablet ürününe ait X-Ray Diffractometre analiz sonuçları, sunulmaktadır.

Şekil 3.3' te ise referans ürüne ait X-Ray Diffractometre analiz sonuçları, sunulmaktadır. Her iki sonucun karşılaştırılması hem referans üründe hem de Aseklofenak 100 mg Film Tablet'te bulunan Aseklofenak hammaddesinin aynı kristal yapıda olduğunu göstermektedir.



Şekil 3. 2 Aseklufenak 100 mg Film Tablet kristal yapısı



Şekil 3. 3 Referans ürün kristal yapısı

3.2. Yardımcı Maddelerde Yapılan Kontroller

3.2.1. Mikrokristalin selüloz'da yapılan kontroller

DSC ile Karakterizasyon

Ölçümler Perkin Elmer Diamond DSC kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 5-10 mg arasında Mikrokristalin selüloz numunesi alüminyum örnek kaplarına konularak sıkıştırılmıştır. 20 mL/dakika akış hızı ile azot gazı altında, 10 °C/dakika ısıtma/soğutma hızı ile 25 °C - 70 °C aralığında ısıtma, soğutma ve tekrar ısıtma işlemi uygulanarak analiz yapılmıştır.

Spektroskopi ile Karakterizasyon

FTIR spektrum Nicolet 520 FT-IR Spectrometer kullanılarak elde edilmiştir. Mikrokristalin selüloz numunesi KBr ile karıştırılarak transparan matriks hazırlanmıştır. Hidrolik baskı aleti ile yaklaşık 10 kN basınç kuvveti uygulanarak KBr disk oluşturulmuştur. Analiz 4000 – 400 cm⁻¹ arasında (tarama sayısı 32, çözünürlük 4 cm⁻¹) gerçekleştirilmiştir.

3.2.2. Povidon'da yapılan kontroller

DSC ile Karakterizasyon

Ölçümler Perkin Elmer Diamond DSC kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 5-10 mg arasında Povidon numunesi alüminyum örnek kaplarına konularak sıkıştırılmıştır. 20 mL/dakika akış hızı ile azot gazı altında, 10 °C/dakika ısıtma/soğutma hızı ile 25 °C - 70 °C aralığında ısıtma, soğutma ve tekrar ısıtma işlemi uygulanarak analiz yapılmıştır.

Spektroskopi ile Karakterizasyon

FTIR spektrum Nicolet 520 FT-IR Spectrometer kullanılarak elde edilmiştir. Povidon numunesi KBr ile karıştırılarak transparan matriks hazırlanmıştır. Hidrolik baskı aleti ile yaklaşık 10 kN basınç kuvveti uygulanarak KBr disk oluşturulmuştur. Analiz 4000 – 400 cm⁻¹ arasında (tarama sayısı 32, çözünürlük 4 cm⁻¹) gerçekleştirilmiştir.

3.2.3. Kroskarmelloz sodyum'da yapılan kontroller

DSC ile Karakterizasyon

Ölçümler Perkin Elmer Diamond DSC kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 5-10 mg arasında Kroskarmelloz sodyum numunesi alüminyum örnek kaplarına konularak sıkıştırılmıştır.

20 mL/dakika akış hızı ile azot gazı altında, 10 °C/dakika ısıtma/soğutma hızı ile 25 °C - 70 °C aralığında ısıtma, soğutma ve tekrar ısıtma işlemi uygulanarak analiz yapılmıştır.

Spektroskopi ile Karakterizasyon

FTIR spektrum Nicolet 520 FT-IR Spectrometer kullanılarak elde edilmiştir. Kroskarmelloz sodyum numunesi KBr ile karıştırılarak transparan matriks hazırlanmıştır. Hidrolik baskı aleti ile yaklaşık 10 kN basınç kuvveti uygulanarak KBr diski oluşturulmuştur. Analiz 4000 – 400 cm⁻¹ arasında (tarama sayısı 32, çözünürlük 4 cm⁻¹) gerçekleştirilmiştir.

3.2.4. Gliseril Distearat'da yapılan kontroller

DSC ile Karakterizasyon

Ölçümler Perkin Elmer Diamond DSC kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 5-10 mg arasında Gliseril distearat numunesi alüminyum örnek kaplarına konularak sıkıştırılmıştır. 20 mL/dakika akış hızı ile azot gazı altında, 10 °C/dakika ısıtma/soğutma hızı ile 25 °C - 70 °C aralığında ısıtma, soğutma ve tekrar ısıtma işlemi uygulanarak analiz yapılmıştır.

Spektroskopi ile Karakterizasyon

FTIR spektrum Nicolet 520 FT-IR Spectrometer kullanılarak elde edilmiştir. Gliseril distearat numunesi KBr ile karıştırılarak transparan matriks hazırlanmıştır. Hidrolik baskı aleti ile yaklaşık 10 kN basınç kuvveti uygulanarak KBr diski oluşturulmuştur. Analiz 4000 – 400 cm⁻¹ arasında (tarama sayısı 32, çözünürlük 4 cm⁻¹) gerçekleştirilmiştir.

3.3. Yarımamulde Yapılan Kontroller

3.3.1. Granülde Yapılan Kontroller

3.3.1.1.Nem tayini

Avr. Far. 2.9.1'e göre Karl Fischer Nem tayini metoduna göre çalışılır. Alınan 0.2 g granül numunesi ile iki paralel çalışma yapılır ve nem miktarı nem % cinsinden verilir.

3.3.2. Final karışımda yapılan kontroller

3.3.2.1.Nem tayini

Avr. Far. 2.9.1'e göre Karl Fischer Nem tayini metoduna göre çalışılır. Alınan 0.2 g granül numunesi ile iki paralel çalışma yapılır ve nem miktarı nem % cinsinden verilir.

3.3.2.2.Miktar tayini

Avr. Far. 2.2.20'ye göre potansiyometrik titrasyon yöntemiyle çalışılır. 0.300 g granül 40 ml metanol R'de çözülür. 0.1 M Sodyum Hidroksid'le titre edilir. 1 ml 0.1 M sodyum hidroksid 35.42 mg aseklofenak'a eşdeğerdir.

3.3.2.3. Karışım tekdüzeliği tayini

Granülün farklı noktalarından alınan numunelerde aseklofenak miktarı, miktar tayini metoduna göre çalışılır.

3.3.2.4. Yığın dansite ve sıkıştırılmış dansite

Final toz karışımının vuruş dansitesi Aymes vuruş dansitesi ölçüm aleti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 100 g analiz numunesi serbest akışla 250 mL'lik mezür içine dökülerek görünür hacmi tayin edilmiştir. Ölçülen iki hacim arası fark % 2'den az olduğu belirlenen 750 vuruş sayısı uygulanarak vuruş hacmi tayin edilmiştir. 100 g final toz ağırlığının okunan görünür hacmine bölünmesi ile g/cm³ cinsinden görünür dansite, okunan vuruş hacmine bölünmesi ile g/cm³ cinsinden vuruş dansitesi bulunmuştur (USP <1174>) (126) .

$\rho_{\text{görünür}}$: Görünür dansite (g/cm³)

$\rho_{\text{vuruş}}$: 750 vuruş sonrası vuruş dansitesi (g/cm³)

V_0 : Görünür hacim (ml)

V_{750} : 750 vuruş sonrası okunan vuruş hacmi (ml)

m: Tozun ağırlığı (g) = 100 g

3.4. Bitmiş üründe Yapılan Kontroller

3.4.1. Görünüş

Kabul kriteri: Beyaz, yuvarlak, bikonveks tablet

3.4.2. Ağırlık

Rasgele alınmış 20 adet tablet tek tek tartılır ve ortalama ağırlık tayin edilir.

Kabul kriteri: $216.0 \pm \% 5.0$

3.4.3. Ağırlık Sapması

Avr. Far. 2.9.5'deki ağırlık sapması metoduna göre çalışılır. Rasgele alınmış 20 tablet tek tek tartılır, tartılan tabletlerden en fazla iki tanesi ortalama ağırlıktan $\pm 5.0 \%$ sapabilir. Fakat hiçbirisi ortalama ağırlıktan $\pm 10.0 \%$ 'dan fazla sapmamalıdır.

3.4.4. Sertlik

Pharma Test PTB sertlik tayin aleti ile 10 tabletin sertlik ve kalınlıkları ölçülmüştür

(Avr. Far. 2.9.8)

3.4.5. Kalınlık

Pharma Test PTB sertlik tayin aleti ile 10 tabletin sertlik ve kalınlıkları ölçülmüştür. (Avr. Far. 2.9.8)

3.4.6. Nem Tayini

Avr. Far. 2.9.1'e göre Karl Fischer Nem tayini metoduna göre çalışılır. 2 adet tablet havanda hızlı bir şekilde toz haline getirilir. Buradan alınan 0.2 g numune ile iki paralel çalışma yapılır ve nem miktarı nem % cinsinden verilir.

3.4.7. Dağılma zamanı

Avr. Far. 2.9.1'de dağılma metoduna göre 37°C 'de saf su içinde 30 dk diskli olarak tayin edilir. Kabul kriteri; max. 30 dk'dır.

3.4.8. Çözünme hızı

TDT- 08L, Electrolab marka dissolüsyon test cihazı kullanılarak pH: 6.8 (Fosfat tampon solüsyonu) ve 0.5 % sodyum lauril sülfat dissolüsyon ortamında çalışılmıştır. Ortam sıcaklığı $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ve dissolüsyon numunesinin 5 ml'si 0, 10, 20, 30, 40, 50 ve 60 dk'larda çalışılmıştır. Kabul kriteri; 30 dk'da çözünen Aseklufenak miktarı maks. % 80 olmalıdır.

3.4.9. Miktar tayini

Avr. Far. 2.2.20'ye göre potansiyometrik titrasyon yöntemiyle çalışılır. 0.300 g öğütülmüş tablet numunesi 40 ml metanol R'de çözülür. 0.1 M Sodyum Hidroksid'le titre edilir. 1 ml 0.1 M sodyum hidroksid 35.42 mg aseklofenak'a eşdeğerdir. Kabul kriteri; 95.0- 105.0 %

3.4.10. Karışım tekdüzeliği

Granülün farklı noktalarından alınan numunelerde aseklofenak miktarı, miktar tayini metoduna göre çalışılır.

3.4.11. Titanyum Dioksit tanıma

Titanyum Dioksit tanıma testi bir renk testi olarak çalışılır. 6 adet film tablet havanda ezildikten sonra tartılır ve bir krozede önce bek alevinde yakılır. Daha sonra 600 °C sıcaklıkta geride kahverengi bir kalıntı oluşacak şekilde yakılır. Soğumaya bırakılır. Kalıntı üzerine 0.5 ml Amonyum Sülfat R çözeltisi eklenir. Kalıntı tamamen çözününceye dek ısıtılır. Soğumaya bırakılır. 0.5 ml % 3'lük Hidrojen Peroksit R çözeltisi eklenir. Oluşan sarımsı portakal renkli çözelti titanyum dioksit tanınmasının göstergesidir.

3.4.12. İlgili maddeler

Avr. Far. 2.2.29 Likid Kromatografi metoduna göre çalışılmıştır.

Kullanılan kolon: 0.25 x 4.6 mm spHerical end-capped octadecylsilyl silica gel (10 nm pore size)

Sıcaklık 40 °C

Mobil faz A: 1.12 g/ l fosforik asid R (PH 7.0'a 42 g/ l sodyum hidroksid R ile ayarlanmış)

Mobil faz B: su, asetonitril (1:9 h/h)

Akış hızı: 1.0 ml/ dk

Dedektör: 275 nm'de spektrofotometre ile

Enjektör: 10 µl test ve referans solüsyonu

3.4.13. Mikrobiyolojik Kontroller

Avr. Far. 2.6.12 ve 2.6.13'deki petride sayım yöntemine göre çalışılmıştır. Bu yöntemle göre kullanılan besiyeri ve çözeltiler; steril sodyum klorür pepton solüsyonu PH 7.0 (SKPS), PH 7.2 Fosfat tamponu, Tryptic Soy agar (TSA) ve Sabouraud Dextrose Agar (antibiyotikli) (SDA). Hazırlanan numunelerden 10 ml alınıp toplam hacim 100 ml oluncaya kadar SKPS'ye eklenerek 1: 100'lük dissolüsyon hazırlanır. Eğer gerekirse daha ileriki dissolüsyonlara gidilebilir. Şişeler iyice karıştırıldıktan sonra her besiyeri için her bir dissolüsyondan 1 ml alınıp çift sayıda steril petrilere pipetlenir. Üzerlerine bakteri sayımı için eritilip 45 °C'ye kadar soğutulmuş TSA besiyerinden 15- 20 ml dökülür. Besiyeri ile numunenin iyice karışması için petrilere belli bir yönde hareket ettirilir, karıştırılır. Besiyerinin düzgün olarak katılaşması için petrilere 15- 20 dk LAF kabin içinde bırakılır. Petrilere daha kısa zamanda güvenilir sayım elde etmedikçe 5 gün bakteri sayımı için 30- 35 °C etüvde, küf- maya sayımı için de 20- 25 °C etüvde inkübe edilir. Bu inkübasyon periyodunun sonunda oluşan koloniler sayılır. İyi bir değerlendirme için bakteri sayımında 300 koloninin üzerinde olan petrilere, küf- maya sayımında 100 koloninin üzerindeki petrilere değerlendirmeye alınmaz. Ortalama koloni sayısı bulunup dissolüsyon faktörüyle çarpılarak g veya ml'deki total aerobik mikroorganizma sayısı hesaplanır.

Kabul kriteri; Total aerobik mikroorganizma sayısı maks. 1000 cfu/ g, Total küf ve maya sayısı; 100 cfu/g ve E. Coli ise hiç olmamalıdır.

3.5. Stabilité çalışmasının yapılması

Primer ambalaj olarak 7 film tablet içeren Alu/ Alu blister ambalaja konulmuştur. (Alu folyo: 20 µm ve 5-7 g/m² termolak)

(Alu folyo: Şekillenebilir Alüminyum folyo (25 µm/45 µm / 60 µm): Polyamide, Alüminyum folyo, PVC)

Stabilité çalışması primer ambalaj içindeki tabletlerin raf ömrü boyunca uzun süreli stabilité koşulları olan 25 ±2°C, %60 ±%5RH ve 30 ±2°C, %65 ±%5RH'de ve 6 ay süresince hızlandırılmış stabilité koşulları olan 40±2°C, %75 ±%5RH'de bekletilmiş sonuçları değerlendirilmiştir.

3.6. Formülasyon geliştirme çalışmasının yapılması

Ürünün bileşimi için orijinal tablet ürününden ilham alınmış olmasına rağmen ürünün nihai bileşimine deneme formülasyonlarından elde edilen sonuçlara dayanarak karar verilmiştir. Hammaddelerin farklı özelliklerine dayanarak, bitmiş ürün özellikleriyle uyum içinde deneme formülasyonlarına karar verilmiştir. Yardımcı maddelerin tümü farmakopede belirtilen kalitede olup rutin olarak ilaç Endüstrisi tarafından kullanılmaktadır.

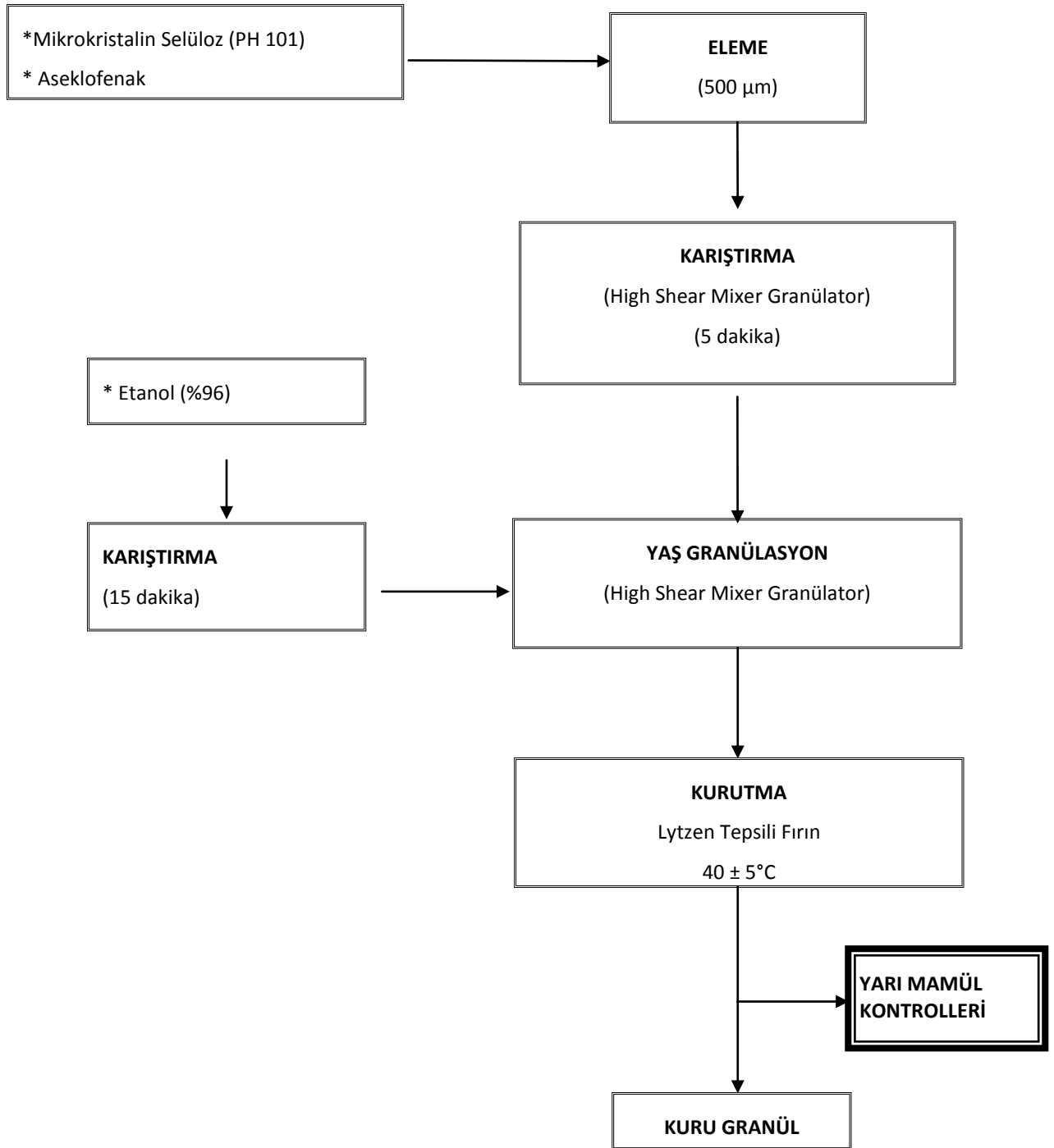
Orjinal ilacın tablet formülasyonu Aseklofenak, Kroskarmelloz sodyum, Mikrokristalin selüloz, Povidon K-30, Gliseril distearat, ve film kaplama malzemesi olarak Hipromelloz, Polyoxyethylene 40 stearate, Mikrokristalin selüloz ve Titanyum dioksit içermektedir.

Formülasyon geliştirme çalışmalarında kullanılan tüm yardımcı maddelerin tablet hazırlanmasında bilinen fonksiyonu ve FDA'deki farmasötik kullanım oranılarını listeleyen IIG limitlerine göre Çizelge 3. 4'te özetlenmiştir.

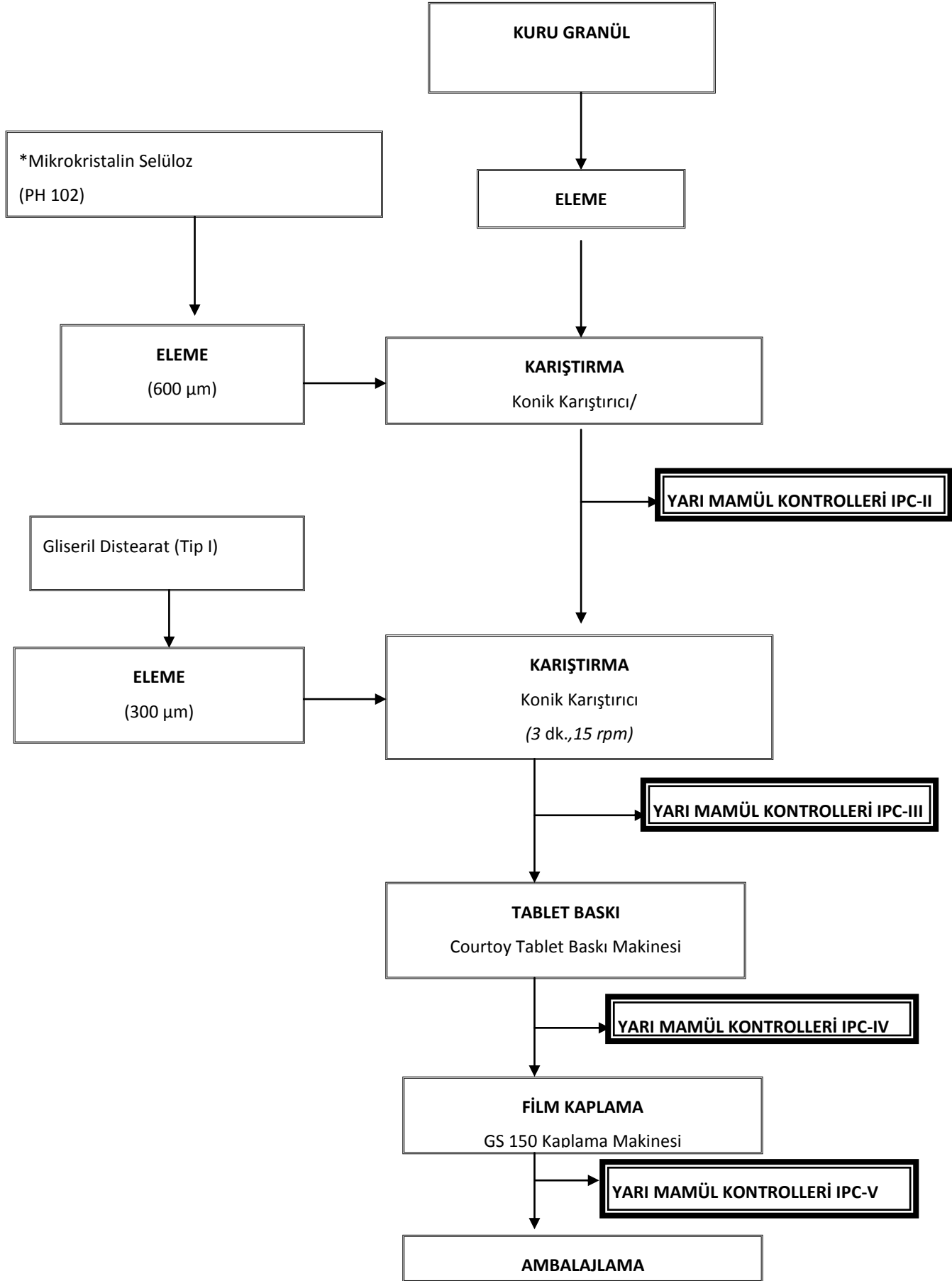
Çizelge 3.2 Formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin FDA'deki kullanım oranları

Yardımcı madde	İşlevi	Kullanım oranı (%)
Mikrokristalin selüloz (PH 101) EP	Dolgu	30,38
Povidon K-30	Bağlayıcı	4,00
Kroskarmeloz sodyum (Vivasol)	Dağıtıcı	6,00
Mikrokristalin selüloz (PH 102)	Dağıtıcı	10,00
Gliseril distearat (Tip I)	Kaydırıcı	2,00
Etanol(%96) EP ³	Granülasyon Sıvısı	-
Tablet Ağırlığı		100
Film Kaplama		
Advantia Prime 390092BA09 ⁴	Kaplama maddesi	2,86
Saf Su ^{3,4}	Çözücü	-
Film Tablet Ağırlığı		

3.7. Formülasyonların üretim akış şeması



Şekil 3. 4 Üretim akış şeması



Şekil 3. 4 Üretim akış şeması (Devamı)

3.9. ANALİTİK METOD GELİŞTİRME ÇALIŞMALARI

DISSOLÜSYON METODU

Genellikle, in vitro test koşulları sink koşulun elde edildiği gastro intestinal sistemin fizyolojik koşullarını taklit eder. Böylelikle in vitro çözünme hızı testi yürütülürken, önceden çözünmüş maddenin arta kalan maddenin çözünme hızı oranında önemli bir değişiklik etkisi göstermeyeceğini garanti edebilmek için çözünmüş aktif madde maksimum konsantrasyonu, doyma konsantrasyonunun belirli bir yüzdesini geçmemelidir. (Av. Farm. 2.9.3 doyma konsantrasyonunun en fazla % 30'u). pH 1.0 ve pH 8.0 aralığında çözelti ortamı olarak seçilmelidir. Seçilen test metodu ayırdedici olmalı ve referans ürün ile geliştirilen ürünün çözünme hızı profillerinin benzerliğinin kanıtlanması için şarjlar arasındaki farkı ortaya koymalıdır.

Bu bölümde geliştirilen çözünme hızı metodunun yukarıda bahsedilen kriterleri karşıladığı ve kullanım için uygunluğu anlatılacaktır.

Aseklofenak için resmi otoriteler tarafından belirli bir çözünme ortamı ve parametreler tanımlanmamıştır.

Aseklofenak FDA BCS sınıflandırmasına göre sınıf 2 grubundan zayıf asit yapılı bir maddedir. Oral uygulama sonrasında hızla emilmektedir ve mutlak biyoyararlanımı % 100'e yakındır.

Aşağıdaki Çizelgede sunulduğu Aseklofenak'ın çözünürlüğü anlamlı bir şekilde ortam pH'ı arttıkça artar. Aseklofenak'ın pH 6.8 ortamında doz/çözünürlük oranı 17.8 ml olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3. 3 Aseklofenak molekülünün farklı ortamlardaki maximum çözünürlük değerleri ve doz/çözünürlük oranı.

Çözünme Ortamı	Çözünürlük (mg/ml)	Doz/Çözünürlük
pH 1.2 (Enzimsiz mide vasatı)	0.027	3700 ml
pH 4.5 (Asetat Tamponu)	0.199	502 ml
pH 6.8 (Fosfat Tamponu)	5.628	17.8 ml

Oral uygulamanın ardından Aseklofenak değişmeden hızla ve tamamen emilir. Aseklofenak'ın mutlak biyoyaralanımı %100'e yakındır. Maksimum kan konsantrasyonuna 1,25. ve 3. saatler arasında ulaşılır. Emilim yerinin jejunum olduğu düşünülmesi sebebiyle yüksek pH'larda örn. pH 6.8'deki in-vitro davranışının in-vivo davranışını en iyi şekilde simule etmesi beklenmektedir.

Çözünürlük ve farmokinetik verilerin değerlendirilmesi sonucunda Aseklofenak 100 mg Film Tablet'in çözünürlük çalışmalarının pH 6.8 Fosfat Tamponu'nunda yürütülmesine karar verilmiştir.

Çözünürlük çalışmaları için aşağıdaki şartlar ve parametreler kullanılmıştır.

Aparat: Av.Farm, palet

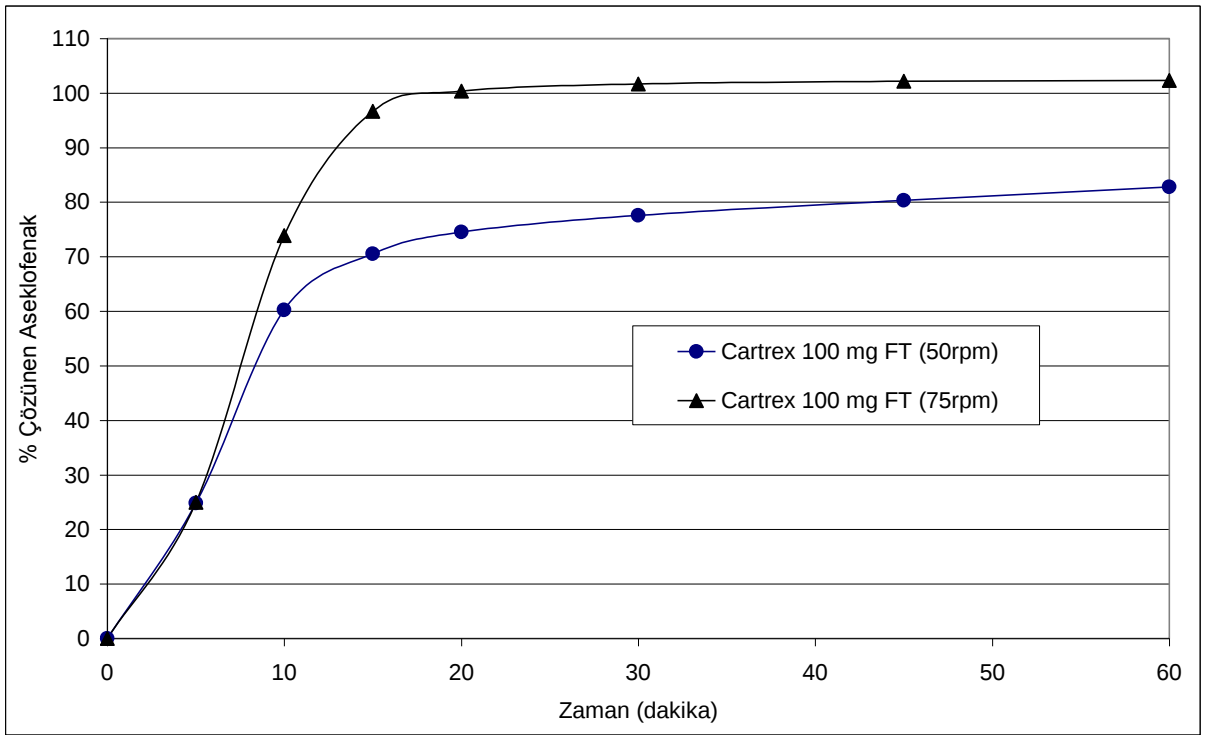
Palet hızı: 75 rpm

Ortam: pH 6.8 Fosfat Tamponu

Sıcaklık: 37 ± 0.5 °C

Hacim: 900 ml

Şekil 3.5'de biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet'in (Lot No: B21) Aseklofenak için pH 6.8 Fosfat Tamponu ortamında farklı palet hızlarındaki çözünürlük eğrileri verilmektedir.



Şekil 3. 5 Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet'in Aseklufenak için pH 6.8 Fosfat Tamponu ortamında farklı palet hızlarındaki çözünürlük eğrileri.

Aseklufenak hammaddesinin pH 6.8 Fosfat tampon ortamında yüksek çözünürlük göstermesi göz önüne alınarak Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet'lerin çözünürlüğü ilk olarak 50 rpm palet hızı kullanılarak incelenmiştir. Fakat Şekil 3.5'te gösterildiği gibi referans ürünün 50 rpm ile yapılan çalışmada 60 dakika sonundaki çözünürlüğü % 80'lerde kalmıştır. 75 rpm palet hızı ile yapılan çalışmada ise referans ürünün 60 dakika sonundaki çözünürlüğünün % 100'lere ulaşması sebebiyle çözünürlük çalışmalarında palet hızı 75 rpm olarak seçilmiştir.

Uluslararası kılavuzlarda öngörüldüğü gibi ürün çözünürlüklerinin pH 6.8 fosfat tamponunun yanı sıra pH 1.2 ve pH 4.5 olmak üzere 2 farklı ortamda daha incelenmesine karar verilmiştir. Aseklufenak'ın pH 4.5 ortamında düşük çözünürlük göstermesi sebebiyle ortama % 0.5 oranında Sodyum Lauril Sülfat (SLS) eklenmiş ve istenilen çözünürlük değerlerine ulaşılmıştır. Diğer taraftan pH 1.2 ortamında, Aseklufenak'ın çok düşük çözünürlük göstermesi sebebiyle istatistiksel olarak karşılaştırılabilir çözünürlük değerleri elde edebilmek için ortama % 2.5 oranında Sodyum Lauril Sülfat (SLS) eklenmiştir.

Test volümü 900 ml'de sabitleştirilmiştir.

Çözünme Hızı Metodunun Ayırdedici Gücü

Orijinal tabletlerin ilaç çözünürlüğü ve karşılaştırmalı çözünürlük çalışmaları sonucunda potansiyel formülasyonların değerlendirmesi için uygun ayırt edici test ortam olarak, pH 6.8 fosfat ortamı seçilmiştir.

Çözünme hızı metodunun ayırma gücü ürün geliştirme süresince yapılan farklı deneme çalışmalarının çözünürlük eğrilerindeki farklılıklardan gözlemlenebilir. Bu bağlamda formülasyon öncesi çalışmalar başlığı altında verildiği gibi farklı formülasyonlara hatta sertliklere sahip tabletler arasındaki farklılıklar çözünme eğrilerinden gözlemlenmektedir.

Çözünürlük çalışmaları için UV-Vis On-line Çözünme Sistemi kullanılmıştır. Elde edilen numuneler 275 nm’de UV dedeksiyon ve 1.0 mm’lik küvetler kullanılarak analiz edilmiştir.

Tespit edilen çözünme hızı parametreleri aşağıda verilmektedir.

Ekipman	: UV-Vis On-line Çözünme Sistemi
Disolusyon Vasatı	: 900 mL pH 6.8 Fosfat Tamponu
Hız	: 75 rpm
Sıcaklık	: 37 °C ± 0.5 °C
Yöntem	: Palet
Süre	: 30 dakika
Dalga boyu	: 275 nm
Küvet	: 1.0 mm

3.9 ANALİTİK METOD VALİDASYON ÇALIŞMALARI

3.9.1 MİKTAR TAYİNİ METOD VALİDASYONU

VALİDE EDİLEN KRİTİK ANALİTİK	1- Spesifiklik (Specificity)
PERFORMANS PARAMETRELERİ	2- Doğrusallık (Linearity)
	3- Çalışma Aralığı (Range)
	4- Doğruluk (Accuracy)
	5- Kesinlik (Precision)
	5.1- Sistem kesinliği
	5.2- Tekrarlanabilirlik (Repeatability)
	5.3- Laboratuar İçi Kesinlik (Intermediate precision)
	6- Sağlamlık (Robustness)
	7- Çözelti Stabilitesi (Solution Stability)
	8- Sistem Uygunluk Testi (System Suitability)

VALİDE EDİLEN ANALİTİK METOT

A. Analitik metot tanımı ve prensibi

Bu metot Aseklofenak 100 mg Film Tablet’de stabilite ve serbest bırakma analizlerinde Aseklofenak etkin madde miktar tayini için kullanılır. Miktar tayini yöntemi izokritik ters faz HPLC sistemi ile spesifik dalga boyunda UV absorbans ölçümü ile yapılır.

B. Kullanılacak ekipman ve ekipman parametreleri

Kromatografik Şartlar:

Cihaz: HPLC Sistemi

Dedektör: UV

Kolon: Hichrom Kromosil100 5 C18 250 mm x 4.6 mm, 5 µm (Analitik Kolon)

Kolon Sıcaklığı: 25°C

Enjeksiyon Hacmi: 10 µl

Akış Hızı: 1 mL/dak.

Dalga Boyu: 275 nm

Tray sıcaklığı: 25°C

Enjeksiyon Süresi: 10 dak.

Çözücü : ACN: Su, (60:40)

Mobil Faz : Mobil Faz A : Mobil Faz B, 60:40 oranında karıştırılır 0.45 µm filtreden süzülüp degaze edilir.

Mobil Faz A : 1000 mL' lik behere 1.12 g fosforik asit (H₃PO₄) tartılır ve 1000 mL su R ile çözülür. pH' ı 6.6 ± 0.05' e 1 M NaOH ile ayarlanır.

Mobil Faz B : ACN : Su, 90:10 oranında karıştırılır.

C. Reaktifler ve standartlar

Reaktifler:

1. Distile su (HPLC grade)
2. Asetonitril (ACN) (HPLC grade)
3. Fosforik Asit (Laboratuar kullanımı için)
4. Sodyum Hidroksit (Laboratuar kullanımı için)

Standartlar:

Aseklofenak çalışma standardı

D. Sistem uygunluk testi

Standart Çözeltiden 10 µl' lik ardışık beş enjeksiyon yapılır.

1. Standart çözeltisi enjeksiyonlarında Aseklofenak pikinin hesaplanan kolon verimliliği; 3000 teorik plakadan az olmamalıdır.
2. Standart çözeltisi enjeksiyonlarında Aseklofenak pikinin kuyruklanma faktörü 2.0'den büyük olmamalıdır.

3. Standart çözeltisi enjeksiyonlarında Aseklofenak pik alanlarının rölatif standart sapması % 2.0 'den fazla olmamalıdır.

Stok Standart Çözeltisi: 50.0 mL'lik bir balon jojeye 50.0 mg civarında Aseklofenak çalışma standardı doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 40 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (1.0 mg Aseklofenak/mL).

Standart Çözeltisi: Stok Standart Çözeltisinin 2.0 mL'si 50.0 mL'lik balon jojeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır ve 0.45 µm filtreden süzülür (0.04 mg Aseklofenak/mL).

F. Numunelerin Hazırlanması

Numune Çözeltisi: 10 tablet tartılarak havanda ezilir ve 100.0 mL'lik balon jojeye 216 mg (100 mg Aseklofenak'e eşdeğer) civarında toz karışım doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 80 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda arada bir çalkalayarak tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır. Bu çözeltinin 2.0 mL'si 50.0 mL'lik balon jojeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır ve 0.45 µm filtreden süzülür (0.04 mg Aseklofenak / mL).

G.Yöntem

Standart çözeltisinden 5 enjeksiyon yapılır, sistem uygunluğu kontrol edilir. İki paralel numune hazırlığı yapılır ve her birinden iki enjeksiyon yapılır. Elde edilen kromatogramlardaki piklerin alanları 275 nm'de kaydedilir. Aseklofenak piki için alıkonma zamanı ~ 8.2 dakikadır.

H. Hesaplama

$$\text{mg Aseklofenak/tablet} = \frac{R_N}{R_S} \times \frac{W_S \times P}{50} \times \frac{2}{50} \times \frac{100}{W_N} \times \frac{50}{2} \times W_{ort} \quad (3.1)$$

R_N : Numune çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki Aseklofenak pik alanı

R_S : Standart çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki Aseklofenak pik alanı

W_S : Aseklofenak çalışma standardının tartımı (mg)

W_N : Numune tartımı (mg)

P : Aseklofenak çalışma standardının yaş madde üzerinden potensi

W_{ort} : Ortalama tablet ağırlığı

I. Sonuçların Raporlanması

Miktar tayini sonuçları mg/tb olarak desimal noktadan sonra bir hane olarak raporlanır. Miktar Tayini serbest bırakma ve raf ömrü limitleri aşağıda verildiği gibidir.

Limit :

Serbest BırakmaRaf Ömrü

100.0 mg /tb (% 95.0 – 105.0) 100.0 mg /tb (% 90.0 – 105.0)

VALIDASYON İŞLEMİ

1. SPESİFİKLIK (SPECIFICITY):

1.1. Kabul Kriterleri:

Etkin madde piki; plasebo, safsızlık ve çözücü piklerinden ayrılmalıdır.

1.2. Deneysel Açıklamalar:

Aşağıdaki çözeltilerin enjeksiyonları yapıldı. Safsızlık ilave edilmiş numune çözeltisi ile safsızlık ilave edilmeyen numune çözeltisinin miktar tayini sonuçları hesaplandı ve karşılaştırıldı.

1. Çözücü

2. Plasebo Çözeltisi: 100.0 mL'lik balon jojeye yaklaşık 116 mg plasebo doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 80 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda arada bir çalkalayarak tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır. Bu çözeltinin 2.0 mL' si 50.0 mL' lik balon jojeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır ve 0.45 µm filtreden süzülür.

3. Standart Çözeltisi : Analiz yönteminde belirtildiği gibi hazırlanır.

4. Numune Çözeltisi: Analiz yönteminde belirtildiği gibi hazırlanır.

5. Limit Konsantrasyonda Safsızlık Standardı:

Stok Safsızlık A Standardının Hazırlanması: 2 mg safsızlık A standardı 100.0 mL'lik balonjojeye hassas tartılır. İçerisine 60 mL çözücü ilave edilir. 5 dakika ultrasonik banyoda çözünmesi sağlandıktan sonra, hacmine çözücü ile tamamlanır. Bu çözeltisinden 2 mL alınıp 20 mL'lik balon jojeye aktarılır ve hacme çözücü ile tamamlanıp çalkalanır.

%0.2'lik Safsızlık A Standardının Hazırlanması: Stok safsızlık A çözeltisinden 2 mL alınıp 50 mL'lik balonjojeye aktarılır ve hacme çözücü ile tamamlanır. 0.45 µm filtreden süzülerek HPLC vialine alınır (0.00008 mg/mL).

6. Limit Konsantrasyonda Safsızlık Standardının İlave edildiği Numune Çözeltisi: 10 tablet tartılarak havanda ezilir ve 100.0 mL'lik balon jojeye 216 mg (100 mg Aseklofenak'a eşdeğer) civarında toz karışım doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 80 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda arada bir çalkalayarak tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır. Bu çözeltiden ve stok safsızlık A çözeltisinden 2.0'şer mL alınıp 50.0 mL'lik balon jojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır ve 0.45 µm filtreden süzülür (0.04 mg Aseklofenak/mL, 0.00008 mg safsızlık A /mL)

1.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 4 Spesifiklik parametresine ait sonuçlar

	Alıkonma zamanı (RT)	Rölatif alıkonma zamanı (RRT)	En Yakın Pik ile Rezolüsyon	Safılık (Purity)
Aseklofenak	8.22	1.0	3.1	Uygun
Safsızlık A	7.20	0.88	-	Uygun

1.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Analiz edilen Aseklofenak alıkonma zamanında plasebodan, safsızlıklardan ve çözücünden herhangi bir pik tespit edilmedi. Çizelge 3.3'de alıkonma ve rölatif alıkonma zamanları, rezolüsyon ve safılık değerleri verilmiştir. Kromatogramlar raporda verilmiştir. Sonuçlar kabul kriterlerine uygundur.

2. DOĞRUSALLIK (LINEARITY):

2.1. Kabul kriterleri:

- Korelasyon kat sayısı (R) 0.995'den az olmamalıdır.
- Eğim (m), residual sum of squares (RSS) raporlandırılır.

$$\frac{Y_{\text{kesim noktası}}}{\%100 \text{ seviyedeki alan}} \times 100 \leq \%2.0 \quad (3. 2)$$

2.2. Deneysel Açıklamalar:

Numune çözeltisi konsantrasyonunun % 50' si ile % 150'si arasında 5 farklı konsantrasyona sahip miktar tayini standart çözeltisi hazırlandı. %100 seviyedeki standart çözeltiden ardışık beş enjeksiyon yapıldı ve bu enjeksiyonlar sistem kesinliğinde de kullanıldı. Diğer seviyelerden ikişer enjeksiyon yapıldı.

Standart Çözeltilerinin Hazırlanması

Stok Standart Çözeltisi 1: 50.0 mL'lik bir balon jojeye 50.0 mg civarında Aseklofenak çalışma standardı doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 40 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (1.0 mg Aseklofenak/mL).

Stok Standart Çözeltisi 2: 50.0 mL'lik bir balon jojeye 65 mg civarında Aseklofenak çalışma standardı doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 40 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (1.3 mg Aseklofenak/mL).

% 50.0 konsantrasyonda Standart Çözelti: % 100 konsantrasyonda standart çözeltisinin 5.0 mL'si 10.0 mL'ye çözücü ile seyreltilir (0.020 mg Aseklofenak / mL).

% 70.0 konsantrasyonda Standart Çözelti: Stok standart çözeltisi 1'in 7.0 mL'si 250.0 mL'lik balon jojeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (0.028 mg Aseklofenak / mL).

% 100.0 konsantrasyonda Standart Çözelti: Stok standart çözeltisi 1'in 2.0 mL'si 50.0 mL'lik balon jojeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (0.040 mg Aseklofenak / mL).

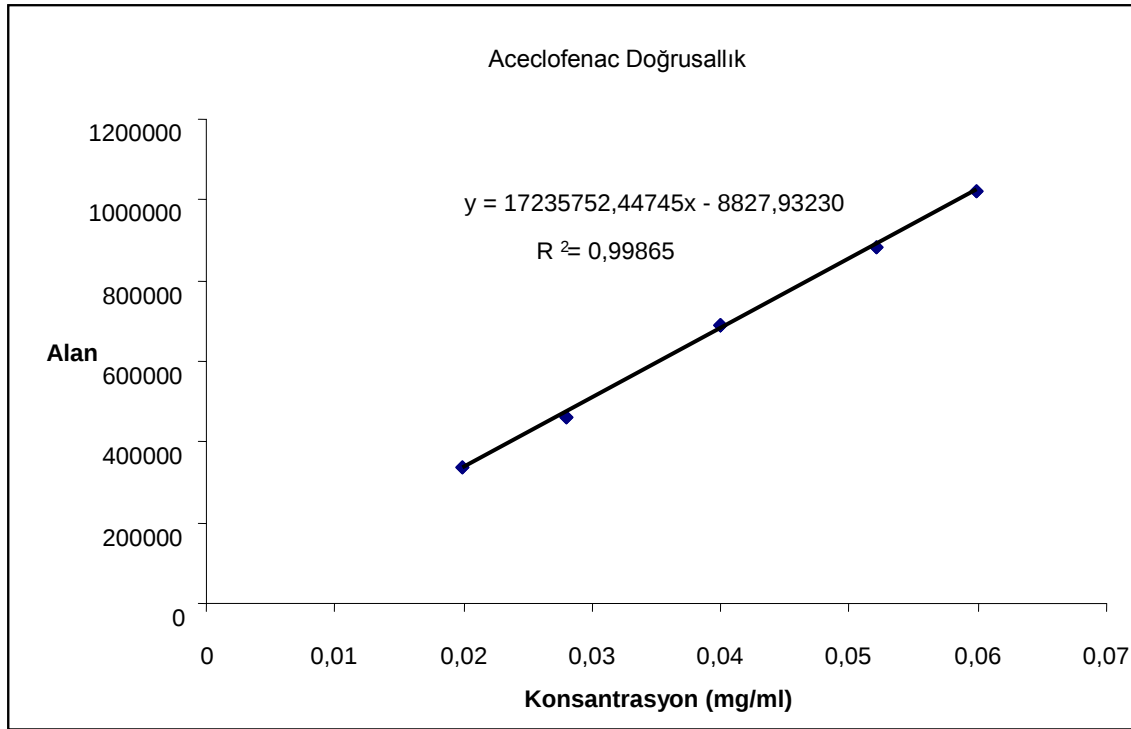
% 130.0 konsantrasyonda Standart Çözelti: Stok standart çözeltisi 2'nin 2.0 mL'si 50.0 mL'lik balon jojeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (0.052 mg Aseklofenak / mL).

% 150.0 konsantrasyonda Standart Çözelti: Stok standart çözeltisi 1'in 3.0 mL'si 50.0 mL'lik balon jojeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (0.060 mg Aseklofenak / mL).

2.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 5 Doğrusallık alışma Sonuçları

Standart özelti no	Standart Konsantrasyonu % seviye	Hazırlanan Standart Konsantrasyonu (mg/mL)	Alan (mAU) Y1	Hesaplanan alan (mAU) Y2	Farkların Karesi (Y1-Y2) ²
1	50	0,019988	336856,246569	335680,2876	1382879,44
2	50	0,019988	337719,618261	335680,2876	4158869,45
3	70	0,027983	459197,447460	473480,1284	203994975,97
4	70	0,027983	460443,233391	473480,1284	169960632,51
5	100	0,039976	687246,277201	680188,5075	49812112,56
6	100	0,039976	687975,397335	680188,5075	60635652,65
7	100	0,039976	689047,712863	680188,5075	78485518,92
8	100	0,039976	690027,907614	680188,5075	96813793,78
9	100	0,039976	689755,806796	680188,5075	91533215,01
10	130	0,052112	881100,254944	889361,5992	68249809,65
11	130	0,052112	882783,283499	889361,5992	43274238,04
12	150	0,059964	1022902,564285	1024696,727	3219021,50
13	150	0,059964	1022324,273029	1024696,727	5628540,03
				TOPLAM = 877149259,53	



Şekil 3. 6 Aseklofenak regresyon doğrusu grafiği

R (Korelasyon katsayısı) : 0.999324

Eğim : -8827.932

RSS : 877149300

$$\frac{-8827.932}{688811} \times 100 = -1.28 \quad (3. 3)$$

2.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygun bulunmuştur.

3. ÇALIŞMA ARALIĞI (RANGE):

Doğrusallık, doğruluk ve kesinlik çalışmalarından elde edilen veriler doğrultusunda;

Miktar tayini için, test konsantrasyonunun %70'i ile %130 aralığı çalışma aralığı olarak uygun bulunmuştur.

4. DOĞRULUK (ACCURACY):

4.1. Kabul kriteri: Her bir geri kazanım % 97.0 - % 103.0 arasında olmalıdır.

4.2. Deneysel açıklamalar:

Standart Çözeltilerin Hazırlanması

Doğrusallık çalışmasında anlatıldığı şekilde %70, %100 ve %130 konsantrasyonlardaki standart çözeltiler hazırlandı.

Numune Çözeltilerinin Hazırlanması

% 70 Konsantrasyonda Numune Çözeltisi: 100.0 mL'lik balon jojeye 70 mg Aseklofenak çalışma standardı ve 116 mg plasebo doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 80 mL çözücü ilave edilir. 5 dakika ultrasonik banyoda arada bir çalkalayarak tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır. Bu çözeltinin 2 mL'si 50.0 mL'lik balon jojeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır ve 0.45 µm filtreden süzülür (0.028 mg Aseklofenak/mL).

% 100 Konsantrasyonda Numune Çözeltisi: 100.0 mL'lik balon jojeye 100 mg Aseklofenak çalışma standardı ve 116 mg plasebo doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 80 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda arada bir çalkalayarak tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır. Bu çözeltinin 2 mL'si 50.0 mL'lik balon jojeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır ve 0.45 µm filtreden süzülür (0.04 mg Aseklofenak/mL).

% 130 Konsantrasyonda Numune Çözeltisi: 100.0 mL'lik balon jojeye 130 mg Aseklofenak çalışma standardı ve 116 mg plasebo doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 80 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda arada bir çalkalayarak tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır. Bu çözeltinin 2 mL'si 50.0 mL'lik balon jojeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır ve 0.45 µm filtreden süzülür (0.052 mg Aseklofenak/mL).

4.3. Sonuçlar:

Çizelge 3.6 Miktar tayini için doğruluk çalışması verileri

Seviye (%)	Teorik konsantrasyon (mg/ml)	Deneyisel konsantrasyon (mg/ml)	Geri kazanım (%)	Ortalama (%)
70	0.02776	0.02807	101.1	100.8
	0.02813	0.02836	100.8	
	0.02822	0.02831	100.3	
100	0.04016	0.04025	100.2	100.6
	0.04016	0.04016	100.0	
	0.04016	0.04080	101.6	
130	0.05217	0.05207	99.8	99.9
	0.05214	0.05210	99.9	
	0.05203	0.05201	100.0	

4.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygundur.

5. KESİNLİK (PRECISION):

5.1. Sistem Kesinliği (System Precision):

5.1.1. Kabul kriterleri:

Yapılan ardışık beş standart enjeksiyonundan elde edilen pik alanlarının rölatif standart sapması etkin madde için % 2.0'den fazla olmamalıdır.

5.1.2. Deneyisel açıklamalar:

Doğrusallık testinde hazırlanan %100'lük standart çözeltisi kullanıldı. Bu çözeltiden sisteme ardışık 5 enjeksiyon verildi.

5.1.3. Sonuçlar:

Çizelge 3.7 Sistem kesinliği verileri

Enjeksiyon / ölçüm no:	Aseklöfenak Alanı
1.	687246
2.	687975
3.	689048
4.	690028
5.	689756
Ortalama	688811
% RSD	0.17

5.1.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygun bulunmuştur.

5.2. Tekrarlanabilirlik (*Repeatability*):

5.2.1. Kabul kriterleri:

- Ardışık çalışılan numunelerden elde edilen sonuçların rölatif standart sapması % 2.0'den büyük olmamalıdır.
- **Güven aralığı hesaplanır. Güven aralığı %95 aralığında olmalıdır.**

$$\text{Güven aralığı} = \bar{x} \pm t_{n-1} \times \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (3.4)$$

$\bar{x}$: ortalama değer

n: hesaplanacak data sayısı

s: standart sapma

t_{n-1} : coefficient of confidence %95

$$n=6 \quad t_{n-1} = 2.57 \quad (3.5)$$

5.2.2. Deneysel açıklamalar:

Aseklofenak 100 mg Film Tablet’den hazırlanan 6 farklı numune çözeltisinin miktar tayini verileri kullanılmıştır. Her biri, sisteme aynı çalışma şartlarında kısa zaman aralığında ikişer kez enjekte edilmiştir. Her bir numunedeki % etkin madde miktar tayini belirlenerek, analiz sonuçlarının ortalaması, standart sapması, rölatif standart sapması ve güven aralığı hesaplanmıştır.

5.2.3. Sonuçlar:

Çizelge 3.8 Miktar tayini için tekrarlanabilirlik verileri

Test no:	Aseklofenak (mg/mL)
1.	98.7
2.	101.0
3.	99.0
4.	98.3
5.	99.6
6.	98.7

Ortalama	99.2
SD	0.97
% RSD	0.98
%95 CI	99.2±1.02

5.2.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygun bulunmuştur.

5.3. Laboratuvar İçi Kesinlik (*Intermediate Precision*):

5.3.1. Kabul kriterleri:

İki farklı çalışmanın ortalamaları arasındaki fark % 2.0’den fazla olmamalıdır.

5.3.2. Deneysel açıklamalar:

İki farklı analist tarafından, farklı cihaz ile aynı seri no'lu ürün kullanılarak, bağımsız olarak 6 farklı numune çözeltisi hazırlandı.

5.3.3. Sonuçlar:

Çizelge 3.9 Miktar tayini Laboratuvar içi kesinlik sonuçları

Test no:	Analist I Cihaz I Gün I	Analist II Cihaz II Gün II
1.	98.7	98.7
2.	101.0	98.9
3.	99.0	99.5
4.	98.3	99.9
5.	99.6	99.7
6.	98.7	99.7

Ortalama	99.2	99.4
SD	0.97	0.49
% RSD	0.98	0.49
%95 CI	99.2±1.02	99.4±0.51
% Fark	-	0.2

5.3.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygundur.

6. SAĞLAMLIK (ROBUSTNESS):

6.1. Kabul kriterleri:

1. Limit konsantrasyonda safsızlık standardının ilave edildiği numune çözeltisi enjekte edildiğinde safsızlık A ve Aseklofenak piki arasındaki rezolüsyon değeri en az 1.5 olmalıdır.
2. Limit konsantrasyonda safsızlık standardının ilave edildiği numune çözeltisinde Aseklofenak pikinin hesaplanan kolon verimliliği 3000 teorik plaka sayısından az, kuyruklanma faktörü 2.0'den fazla olmamalıdır.

6.2. Deneysel açıklamalar:

Yapılan değişiklik şartlarında kabul kriteri parametreleri kontrol edildi.

Mobil Fazın pH değişimi:

Mobil faz pH'ı 6.5 ve 6.7'ye ayarlandı. Elde edilen sistem uygunluğu değerleri karşılaştırmalı olarak aşağıda sunulmuştur.

Çizelge 3. 10 pH değişiminin etkisi test sonuçları

	Alıkonma zamanı		Kuyruklanma faktörü		Teorik plaka sayısı		Rezolüsyon	
	SafsA	Etken	SafsA	Etken	SafsA	Etken	SafsA	Etken
pH 6.5	7.56	8.11	1.0	1.3	9274	10826	-	1.8
pH 6.6	7.37	8.20	0.8	1.3	7645	8070	-	2.4
pH 6.7	6.82	7.67	1.1	1.3	6982	8127	-	2.5

Kolon sıcaklığı değişiminin etkisi:

Kolon fırınının sıcaklığı 22°C ve 35°C' ye ayarlandı. Elde edilen sistem uygunluğu değerleri karşılaştırmalı olarak aşağıda sunulmuştur.

Çizelge 3. 11 Kolon sıcaklığı değişiminin etkisi test sonuçları

	Alıkonma zamanı		Kuyruklanma faktörü		Teorik plaka sayısı		Rezolüsyon	
	SafsA	Etken	SafsA	Etken	SafsA	Etken	SafsA	Etken
22°C	7.38	7.98	1.0	1.3	7559	8315	-	1.7
25°C	7.37	8.20	0.8	1.3	7645	8070	-	2.4
35°C	6.82	7.91	1.0	1.2	7947	9757	-	3.5

Mobil fazın akış hızı değişimi:

Mobil fazın akış hızı 0.9 mL/dk ve 1.1 mL/dk'ya ayarlandı. Elde edilen sistem uygunluğu değerleri karşılaştırmalı olarak aşağıda sunulmuştur.

Çizelge 3. 12 Mobil fazın akış hızı değişiminin etkisi test sonuçları

	Alıkonma zamanı		Kuyruklanma faktörü		Teorik plaka sayısı		Rezolüsyon	
	SafsA	Etken	SafsA	Etken	SafsA	Etken	SafsA	Etken
0.9 ml/dk.	7.90	8.69	1.1	1.3	7923	8909	-	2.2
1.0 ml/dk.	7.37	8.20	0.8	1.3	7645	8070	-	2.4
1.1 ml/dk.	6.37	7.00	1.0	1.2	7091	8067	-	2.1

Farklı Lot No lu Kolon Kullanımının Etkisi:

İki farklı lot'da kolon kullanılmıştır ve sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Çizelge 3. 13 Farklı Lot No lu Kolon Kullanımının Etkisi

	Alıkonma zamanı		Kuyruklanma faktörü		Teorik plaka sayısı		Rezolüsyon	
	SafsA	Etken	SafsA	Etken	SafsA	Etken	SafsA	Etken
Kolon 101/5	7.37	8.20	0.8	1.3	7645	8070	-	2.4
Kolon 101/4	7.81	8.69	1.0	1.1	8371	7903	-	2.4

Mobil Faz Oran Değişiminin Etkisi:

Mobil faz A ve mobil faz B oranları sırasıyla 58 : 42 ve 62 : 38 yapıldı. Elde edilen sistem uygunluğu değerleri karşılaştırmalı olarak aşağıda sunulmuştur

Çizelge 3.14 Mobil Faz Oran Değişiminin Etkisi

	Alıkonma zamanı		Kuyruklanma faktörü		Teorik plaka sayısı		Rezolüsyon	
	SafsA	Etken	SafsA	Etken	SafsA	Etken	SafsA	Etken
58:42	5.73	6.05	0.7	1.2	1391 3	7122	-	1.3
60:40	7.37	8.20	0.8	1.3	7645	8070	-	2.4
62:38	8.63	10.02	1.0	1.3	8882	9588	-	3.5

6.2. Sağlamlık çalışması sonuçlarının değerlendirilmesi:

Mobil Faz oran değişimi parametresi dışında,tüm sağlamlık çalışmalarından elde edilen sonuçlar, miktar tayininin metot parametrelerindeki küçük değişimlerden etkilenmediğini göstermiştir. Fakat Aseklofenak etkin madde miktar tayini metodu mobil faz oran değişimine duyarlıdır.

7. ÇÖZELTİ STABİLİTESİ (*SOLUTION STABILITY*):

7.1. Kabul Kriterleri:

Değişim % 2.0' den fazla olmamalıdır.

7.2. İşlem:

Standart Çözelti ve numune çözeltisi hazırlanarak başlangıçta ve belirli periyotlarda analiz edilir. Standart için başlangıç değeri % 100 kabul edilir ve diğer periyotlardaki standart alan % değişimleri hesaplanır. Numune alan değişimleri hesaplanır.

7.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 15 Aseklfenak Standart Çözeltisi Stabilesi

Süre	Aseklfenak Alanı	Değişiklik (%)
0	687292	-
3	686721	0,1
5	686772	0,1
7	687240	0,0
9	686756	0,1
11	681438	0,9
13	686146	0,2
15	688474	0,2
17	694783	1,1
19	694068	1,0
21	691787	0,7
25	692109	0,7
29	694084	1,0
33	697654	1,5
37	688773	0,2
41	699734	1,8
45	700258	1,9
49	694133	1,0

Çizelge 3. 16 Numune Çözeltisi Stabilitesi

Süre	Aseklofenak Alanı	Değişiklik (%)
0	659112	-
2	660664	0,2
4	660064	0,1
6	659690	0,1
8	658679	0,1
10	662214	0,5
12	662290	0,5
14	657785	0,2
16	667191	1,2
18	667547	1,3
20	664101	0,8
22	670060	1,7
24	669861	1,6
28	670190	1,7
32	686440	4,1
36	671196	1,8
40	681397	3,4
44	678009	2,9
48	685118	3,9

7.4. Sonuçların Değerlendirmesi :

Standart ve numune çözeltileri 49 saat izlenmiştir. Elde edilen sonuçlar sonunda Aseklofenak standart çözeltisinin 49 saat sonunda stabil kaldığı, Aseklofenak 100 mg Film Tablet numune çözeltisinin ise 28 saat stabil kaldığı görülmüştür.

8. SİSTEM UYGUNLUK TESTİ (SYSTEM SUITABILITY TEST)

8.1. Sistem uygunluk kriterleri:

1. Standart çözeltisi enjeksiyonlarında Aseklofenak pikinin hesaplanan kolon verimliliği; 3000 teorik plakadan az olmamalıdır.

2. Standart çözeltisi enjeksiyonlarında Aseklofenak pikinin kuyruklanma faktörü 2.0'den büyük olmamalıdır.
3. Standart çözeltisi enjeksiyonlarında Aseklofenak pik alanlarının rölatif standart sapması % 2.0 'den fazla olmamalıdır.

8.2. Deneysel açıklamalar:

Doğrusallık testinde hazırlanan %100'lük standart çözeltisi kullanıldı.

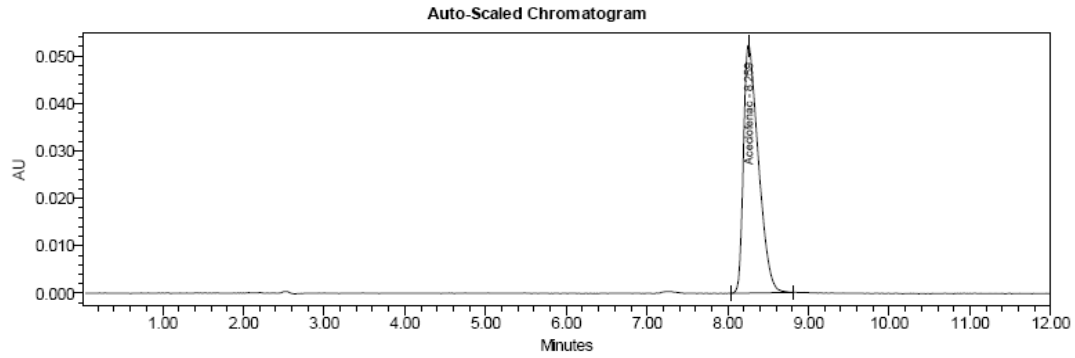
Çizelge 3. 17 Sistem Uygunluk Kriterleri

Enjeksiyon No	Aseklofenak alanı	Teorik Plaka Sayısı	Kuyruklanma Faktörü
1	687246	8745	1,5
2	687975	8694	1,5
3	689048	8689	1,5
4	690028	8624	1,5
5	689756	8638	1,5
Ortalama	688811		
% RSD	0.17		

8.3. Sistem uygunluk kriterlerinin değerlendirilmesi:

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde set edilen sistem uygunluk parametrelerinin doğru ve yeterli olduğu kanıtlanmıştır.

ÖRNEK KROMATOGRAMLAR

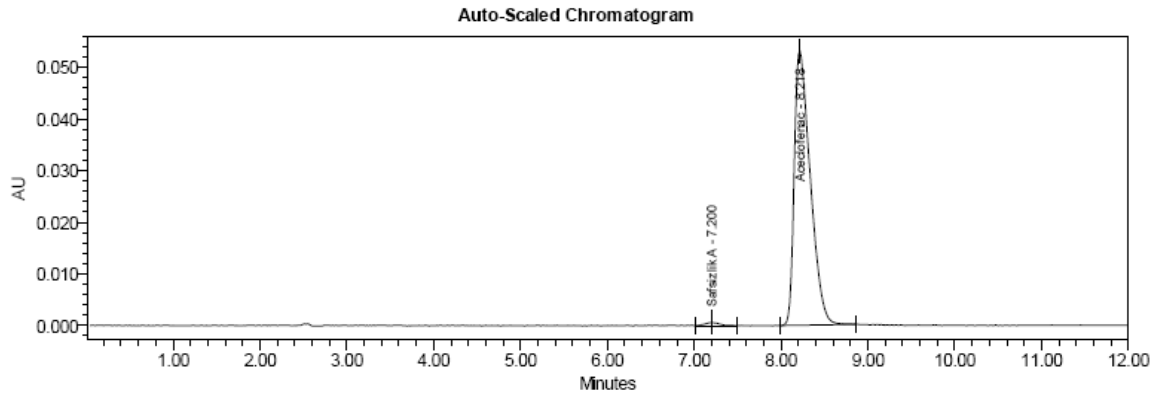


Peak Results							
Vial	Name	RT	Area	%Area	Height	Amount	Total Area
1	Aceclofenac	8.259	670789	100.000	52557	0.0400	670789

Peak Results					
Name	RT	EP Plate Count	K Prime	Symmetry Factor	RF
1 Aceclofenac	8.259	9387	3.1	1.6	16779786.206264

Peak Results			
Name	RT	USP Plate Count	USP Tailing
1 Aceclofenac	8.259	8916	1.6

Şekil 3. 7 Standart kromatogramı

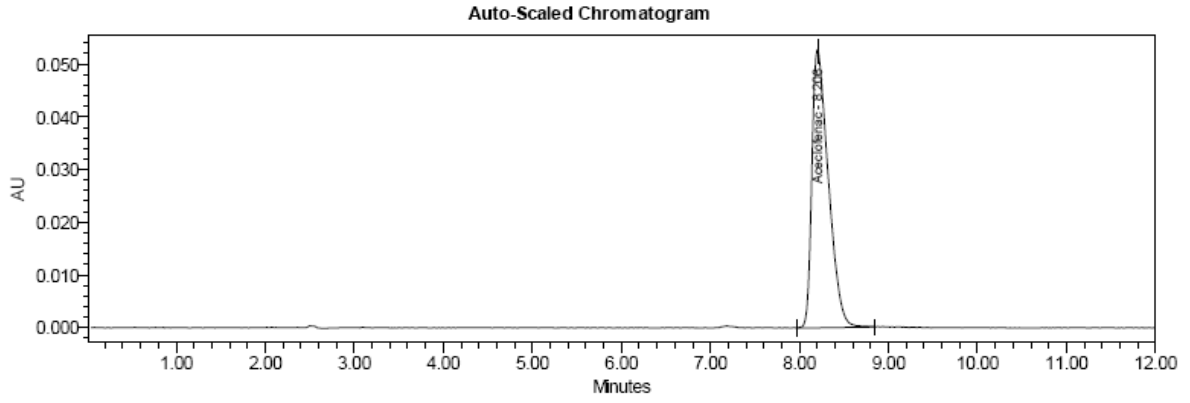


Peak Results								
	Vial	Name	RT	Area	% Area	Height	Amount	Total Area
1	2	Safsızlık A	7.200	7553	1.097	633		688567
2	2	Aceclofenac	8.218	681014	98.903	53293	101.4337	688567

Peak Results							
Name	RT	EP Plate Count	K Prime	Resolution	Selectivity	Symmetry Factor	
1 Safsızlık A	7.200	8542	2.6			1.2	
2 Aceclofenac	8.218	9514	3.1	3.1	1.2	1.6	

Peak Results				
Name	RT	USP Plate Count	USP Resolution	USP Tailing
1 Safsızlık A	7.200	9388		1.2
2 Aceclofenac	8.218	8926	2.9	1.6

Şekil 3. 8 Safsızlık Eklenmiş Numune kromatogramı



Peak Results

	Vial	Name	RT	Area	% Area	Height	Amount	Total Area
1	3	Acetofenac	8.206	675308	100.000	52996	100.5839	675308

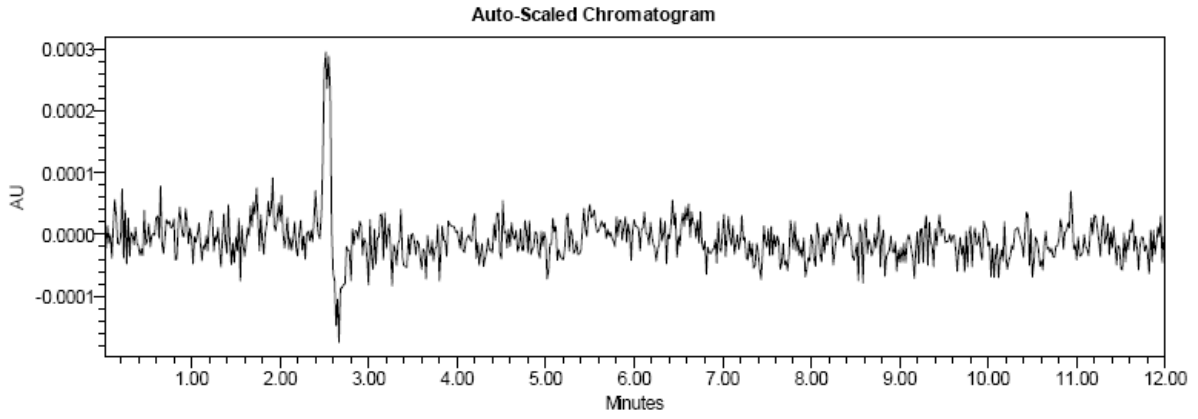
Peak Results

	Name	RT	EP Plate Count	K Prime	Symmetry Factor
1	Acetofenac	8.206	9532	3.1	1.6

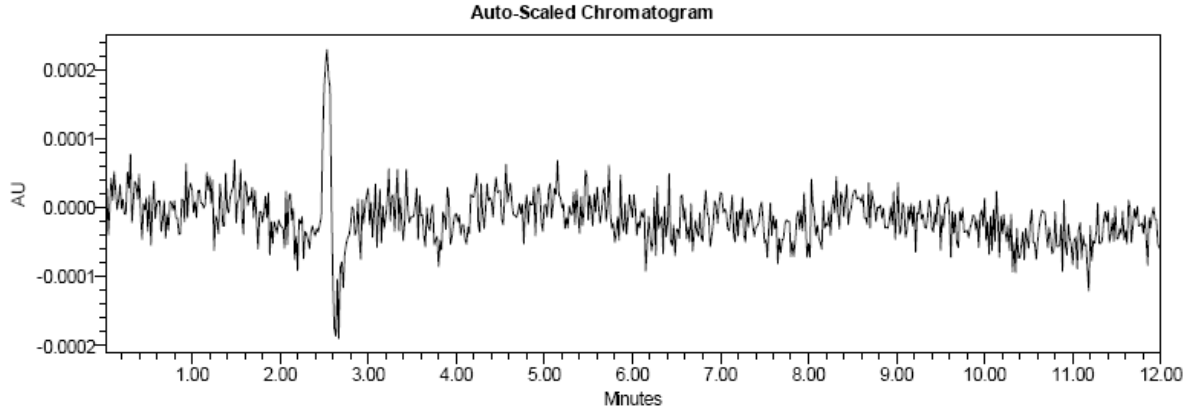
Peak Results

	Name	RT	USP Plate Count	USP Tailing
1	Acetofenac	8.206	8988	1.6

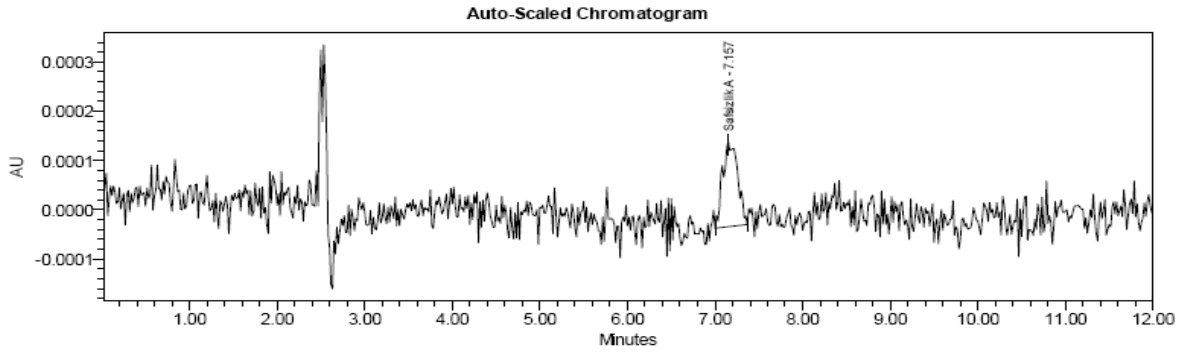
Şekil 3. 9 Numune kromatogramı



Şekil 3. 10 Çözücü kromatogramı



Şekil 3. 11 Plasebo kromatogramı

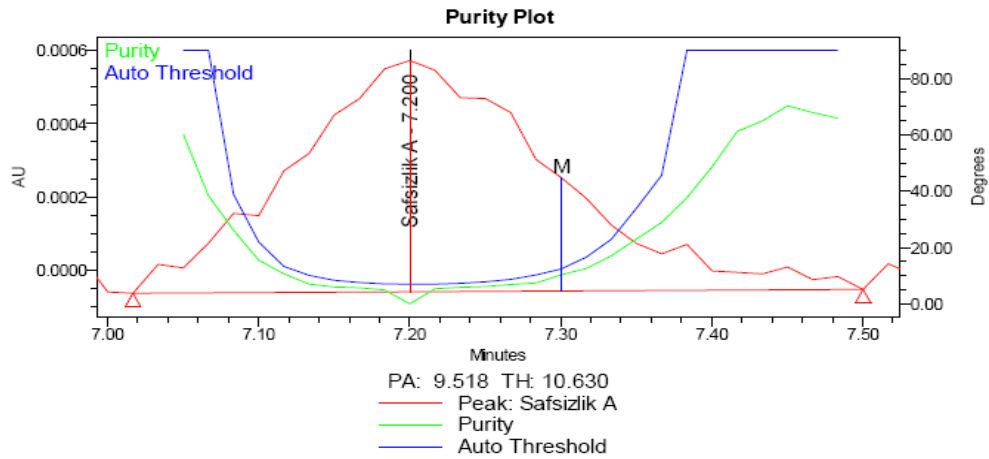


Peak Results							
Vial	Name	RT	Area	% Area	Height	Total Area	
1 4	Safsızlık A	7.157	2045	100.000	170	2045	

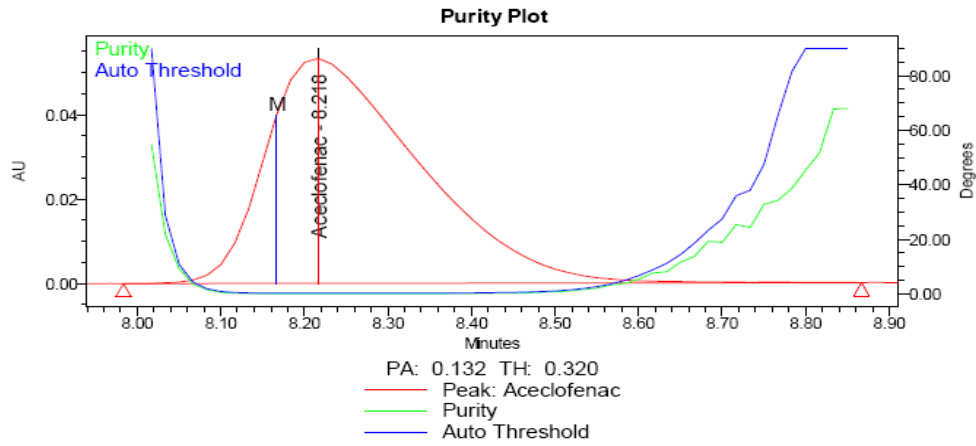
Peak Results					
	Name	RT	EP Plate Count	K Prime	Symmetry Factor
1	Safsızlık A	7.157	6693	2.6	1.2

Peak Results				
	Name	RT	USP Plate Count	USP Tailing
1	Safsızlık A	7.157	8913	1.2

Şekil 3. 12 Safsızlık kromatogramı



Şekil 3. 13 Safsızlık Eklenmiş Numune Saflığı: Safsızlık A kromatogramı



PDA Result Table

	Name	RT	Purity1 Angle	Purity1 Threshold	Purity_Criteria
1	Safsızlık A	7.200	9.518	10.630	Pass
2	Aceclofenac	8.218	0.132	0.320	Pass

Şekil 3. 14 Safsızlık Eklenmiş Numune Saflığı: Aseklofenak kromatogramı

SONUÇ:

Aseklofenak 100 mg Filim Tablet’de Etkin Madde Miktar Tayini Analitik Metot Validasyonu için detaylı bir validasyon çalışması “ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology” e göre yapılmıştır. Metodun spesifiklik, doğrusalılık, çalışma aralığı, doğruluk, kesinlik, sağlamlık, çözelti stabilitesi ve sistem uygunluk testi parametreleri kontrol edilmiştir. Elde edilen bütün veriler kabul kriterleri dahilindedir. Bu da metodun başarı ile uygulanabildiğini göstermiştir.

3.9.2 DISSOLÜSYON METOD VALİDASYONU

VALİDE EDİLEN KRİTİK ANALİTİK PERFORMANS

PARAMETRELERİ

1- Spesifiklik (Specificity)

2- Doğrusallık (Linearity)

3- Çalışma Aralığı (Range)

4- Doğruluk (Accuracy)

5- Kesinlik (Precision)

5.1- Sistem Kesinliği (System Precision)

5.2- Tekrarlanabilirlik (Repeatability)

5.3- Laboratuvar İçi Kesinlik (Intermediate precision)

6- Sağlamlık (Robustness)

7- Çözelti Stabilitesi (Solution Stability)

8- Sistem Uygunluk Testi (System Suitability)

VALİDE EDİLEN ANALİTİK METOT

A. Analitik metot tanımı ve prensibi

Bu metot, Aseklfenak 100 mg Film Tablet'te serbest bırakma ve stabilite analizlerinde Aseklfenak etkin madde çözünme tayini için kullanılır. Analizlerde UV-Vis On-line Çözünme Sistemleri ile spesifik dalga boyunda spektrofotometrik tayin ile çalışılır.

B. Kullanılacak ekipman ve ekipman parametreleri

Ekipman : UV-Vis On-line Çözünme Sistemi

Disolusyon Vasatı: 900 mL pH 6.8 Fosfat Tamponu

Hız: 75 rpm

Sıcaklık: 37 °C± 0.5 °C

Yöntem : Palet

Süre : 30 dakika

Dalga boyu: 275 nm

Küvet: 1.0 mm

pH 6.8 Fosfat Tamponu Hazırlanması :

10 lt' lik balona 9.2 gr sodyum hidroksit (NaOH) ve 68.05 gr potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) tartılıp yaklaşık 4 lt suda çözülür ve hacim 10 L'ye tamamlanır. pH 6.8 ± 0.05 'e sodyum hidroksit veya fosforik asit çözeltisi ile ayarlanır.

C. Reaktifler ve standartlar

Reaktifler :

1. Distile su
2. Potasyum Dihidrojen Fosfat (Laboratuar kullanımı için)
3. Etanol (HPLC Grade)
4. Sodyum Hidroksit (Laboratuar kullanımı için)

Standart :

Aseklofenak çalışma standardı

C. Sistem uygunluk testi

Standart çözeltiden 3 okuma yapılır. Absorbanslar arasındaki Rölatif Standart Sapma (% RSD) tekrarlanan okutmalarda % 1.0' den fazla olmamalıdır.

E. Standartların hazırlanması

Stok Standart Çözelti:

25.0 mL' lik bir balon jojeye 55.5 mg civarında Aseklofenak çalışma standardı doğru ve hassas olarak tartılır. Etanol eklenir ve ultrasonik banyoda 5 dakika tutularak çözünmesi sağlanır. Hacmine etanol ile tamamlanır.

Standart Çözelti: Stok standart çözeltisinden 5.0 ml alınıp 100.0 mL'lik balonjojeye transfer edilir ve çözünme ortamı ile hacmine tamamlanır (0.111 mg Aseklofenak/mL)

A.Numunelerin Hazırlanması

Her bir çözünme küvetine 900 mL pH 6.8 fosfat tamponu konur. Sistem hazır olduğunda çözünme sistemine ait 6 küvetin her birine birer tablet atılır ve ekipman parametrelerinde yer alan çözünme şartlarında işlem yapılır. 30 dakika sonunda her bir çözünme küvetinden alınan numuneler 35 µm filtreden süzülür (0.111 mg Aseklofenak/mL).

B.Yöntem

35 veya 45 µm' lik filtreden süzülerek peristaltik pompa yardımı ile standart çözeltinin 275 nm civarındaki maksimum absorbansı, 1.0 mm' lik küvet (cell) kullanılarak çözünme ortamına karşı, arka arkaya üç defa spektrofotometrede otomatik olarak okutulur. Sistem uygunluğu kontrol edilir. Ardından hazırlanan numune çözeltilerinin absorbansları spektrofotometrede otomatik olarak okutulur.

B.Hesaplama

$$\% \text{ Çözünen Aseklofenak} = \frac{R_N}{R_S} \times \frac{W_S}{25} \times \frac{5}{100} \times P \times \frac{900}{100} \times 100 \quad (3.6)$$

R_N : Numune çözeltisinden elde edilen absorbans (AU)

R_S : Standart çözeltiden elde edilen absorbans (AU)

W_S : Aseklofenak çalışma standardının tartımı (mg)

P : Aseklofenak çalışma standardının yaş madde üzerinden potensi

C.Sonuçların raporlanması

Aseklofenak 100 mg Film Kaplı Tablet çözünme analizi sonucunda etkin madde Aseklofenak sonuçları % olarak ve desimal noktadan sonra bir hane olarak raporlanır. Çözünme için serbest bırakma ve raf ömrü limitleri aşağıda belirtilmiştir.

Serbest Bırakma: 30 dk. Min % 85 (Q=%80)

Raf Ömrü: 30 dk. Min % 85 (Q=%80)

VALİDASYON ÇALIŞMASINDA KULLANILAN STANDART VE REAKTİFLER

Standartlar	Potens (%)	Nem(%)	Kaynak
Aseklöfenak	WS09/068 % 100.2	% 0.0	Aarti

Reaktifler

Reaktif	Kaynak
Sodyum Hidroksit	J.T. Baker
Potasyum Dihidrojen Fosfat	J.T. Baker
Etanol	J.T. Baker

VALİDASYON İŞLEMİ

1. SPESİFİK LİK (SPECIFICITY):

1.1. Kabul kriterleri:

Çözünme ortamı ve plasebonun etkisi % 2 den fazla olmamalıdır.

1.2. İşlem:

Aşağıdaki çözeltiler analiz edildi.

1. Çözünme ortamı

2. Plasebo Çözeltisi:

Plasebo Çözeltisi Hazırlığı: 200.0 mL'lik balon jojeye 25.6 mg plasebo hassas olarak tartılır, 37°C sıcaklığa ısıtılmış çözünme ortamı ile hacmine tamamlanarak 5 dakika ultrasonik banyoda tutulur.

3. Standart çözelti: Analiz yönteminde belirtildiği gibi hazırlanır.

4. Numune çözeltisi (std terkip): 12.8 mg plasebo içeren 100.0 mL'lik balonjojeye 5.0 mL stok standart çözeltisinden ilave edilip hacim çözünme ortamı ile tamamlanır.

1.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 18 Spesifiklik parametresine ait sonuçlar

	Absorbans	% Etki
Numune	0.2906	102.1
Plasebo	0.0045	1.6
Blank	-0.0001	0.0
Standart	0.2847	100.0

1.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Analiz edilen Aseklfenak'ın 275 nm dalga boyunda plasebodan ve çözücüden herhangi bir etki saptanmamıştır. Sonuçlar kabul kriterlerine uygundur.

2. DOĞRUSALLIK (*LINEARITY*):

2.1. Kabul kriterleri:

- Korelasyon katsayısı (R) 0.995' den az olmamalıdır.
- Eğim (m), artık kareleri toplamı (RSS) raporlandırılır.
- $$\frac{Y_{kesimnoktası}}{\%100\ seviyedeki\ alan} \times 100 \leq \%2.0 \quad (3.7)$$

2.2. İşlem:

Test çözeltisi konsantrasyonunun % 10'u ile % 120'si arasında 6 farklı konsantrasyona sahip çözünme tayini standart çözeltisi hazırlanır. 2'şer okuma yapılır.

Stok Standart Çözeltisi: 25.0 mL' lik bir balon jojeye 55.5 mg civarında Aseklfenak çalışma standardı doğru ve hassas olarak tartılır. Etanol eklenir ve ultrasonik banyoda 5 dakika tutularak çözünmesi sağlanır. Hacmine etanol ile tamamlanır.

Standart - 1 (% 10) : % 100' lük standart çözeltisinin 10.0 mL'si hassas olarak 100.0 mL'lik bir balon jojeye aktarılır. Çözünme ortamı ile hacme tamamlanır (0.011 mg Aseklfenak /mL).

Standart - 2 (% 20) : % 100' lük standart çözeltisinin 5.0 mL'si hassas olarak 25.0 mL'lik bir balon jojeye aktarılır. Çözünme ortamı ile hacme tamamlanır (0.022 mg Aseklofenak /mL).

Standart - 3 (% 50) : Stok standart çözeltisinden 2.5 mL alınıp 100.0 mL' lik balonjojeye transfer edilir. Hacme çözünme ortamı ile tamamlanır (0.0555 mg Aseklofenak / mL).

Standart - 4 (% 80) : Stok standart çözeltisinden 4.0 mL alınıp 100.0 mL' lik balonjojeye transfer edilir. Hacme çözünme ortamı ile tamamlanır (0.0888 mg Aseklofenak / mL).

Standart - 5 (% 100) : Stok standart çözeltisinden 5.0 mL alınıp 100.0 mL' lik balonjojeye transfer edilir. Hacme çözünme ortamı ile tamamlanır (0.111 mg Aseklofenak / mL).

Standart - 6 (% 120) : Stok standart çözeltisinden 6.0 mL alınıp 100.0 mL' lik balonjojeye transfer edilir. Hacme çözünme ortamı ile tamamlanır (0.1332 mg Aseklofenak / mL).

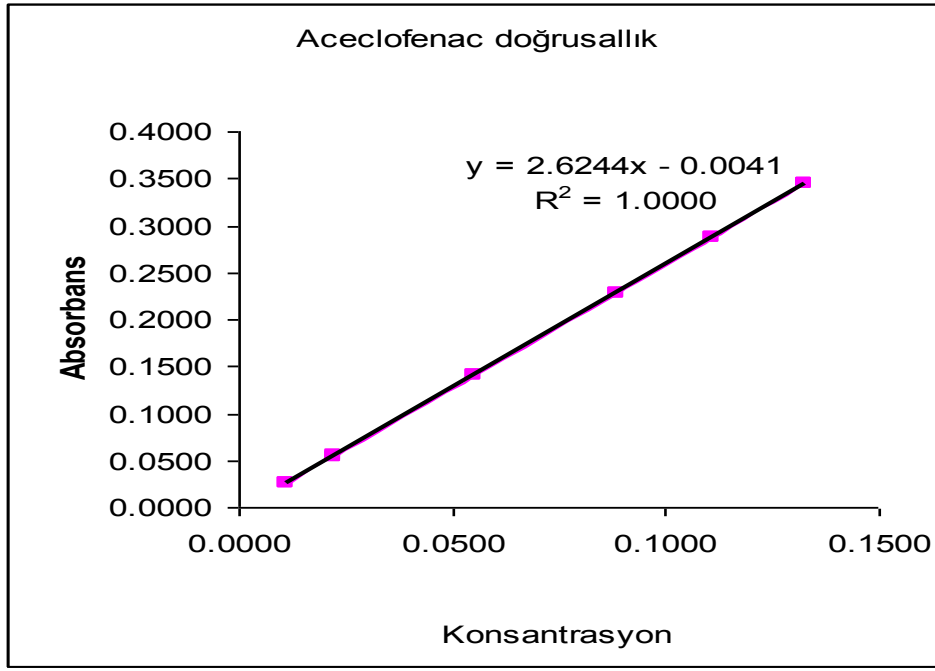
Tüm ölçümler kontrol edilerek, planlanan ve hazırlanan konsantrasyonlara karşılık elde edilen ölçümler Çizelgelarda verilmiştir.

Elde edilen regresyon doğru denklemi ve regresyon doğrusu grafikleri çizelgelerda verilmiştir.

2.3. Sonuçlar:

Çizelge 3.19 Aseklofenak doğrusallık çalışma sonuçları

Standart çözelti no	Standart Konsantrasyonu % seviye	Hazırlanan Standart Konsantrasyonu (mg/ml)	Absorbans (nm)	Hesaplanan alan mAU (Y2)	Farkların Karesi (Y1-Y2) ²
1	10	0.011094	0.0251	0,0250	0,00000002
		0.011094	0.0251	0,0250	0,00000002
2	20	0.022188	0.0551	0,0541	0,00000102
		0.022188	0.0544	0,0541	0,00000010
3	50	0.055320	0.1403	0,1410	0,00000055
		0.055320	0.1400	0,1410	0,00000108
4	80	0.088512	0.2281	0,2281	0,00000000
		0.088512	0.2281	0,2281	0,00000000
5	100	0.110940	0.2862	0,2870	0,00000065
		0.110940	0.2862	0,2870	0,00000065
6	120	0.132768	0.3453	0,3443	0,00000101
		0.132768	0.3453	0,3443	0,00000082
				Toplam(RSS)	5,93x10 ⁻⁶



Şekil 3.15 Aseklufenak regresyon doğrusu grafiği

R (Korelasyon katsayısı) : 0.9999

Eğim : 2.624

RSS : $5,93 \times 10^{-6}$

$$\frac{Y - \text{kesim noktası}}{\%100 \text{ seviyedeki absorbans}} \times 100 = \frac{0.0041}{0.2862} \times 100 = 1.4 \quad (3.8)$$

2.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygun bulunmuştur.

3. ÇALIŞMA ARALIĞI (RANGE):

Test konsantrasyonunun %50 'si ile %120 'si aralığı çalışma aralığı olarak uygun bulunmuştur.

4. DOĞRULUK (ACCURACY):

4.1. Kabul kriterleri:

- Her bir geri kazanım % 95.0 - % 105.0 arasında olmalıdır.

4.2. İşlem:

%50, %100 ve %120 konsantrasyonlarında 1'er adet standart çözeltisi ve 3'er adet numune çözeltisi hazırlanır. Yöntemde belirtildiği şekilde analiz edilir.

Standart Çözeltilerin Hazırlanması

Doğrusallık çalışmasında anlatıldığı gibi %50, %100 ve %120'lik konsantrasyonlarda standart çözeltisi hazırlanır.

Numune Çözeltilerinin Hazırlanması

% 50 Konsantrasyonda Numune Çözeltisi: 116.0 mg Plasebo 800 mL çözünme ortamı bulunan dissolüsyon küvetine konur. 50 mg Aseklofenak 100.0 mL'lik balonjojeye tartılır ve 5.0 mL etanol ile çözülür. Hacme çözünme ortamı ile tamamlanıp dissolüsyon küvetine transfer edilip, yöntemde belirtildiği şekilde analiz edilir (0.055 mg Aseklofenak/mL).

% 100 Konsantrasyonda Numune Çözeltisi: 116.0 mg Plasebo 800 mL çözünme ortamı bulunan dissolüsyon küvetine konur. 100 mg Aseklofenak 100.0 mL'lik balonjojeye tartılır ve 5.0 mL etanol ile çözülür. Hacme çözünme ortamı ile tamamlanıp dissolüsyon küvetine transfer edilip, yöntemde belirtildiği şekilde analiz edilir (0.111 mg Aseklofenak/mL).

% 120 Konsantrasyonda Numune Çözeltisi: 116.0 mg Plasebo 800 mL çözünme ortamı bulunan dissolüsyon küvetine konur. 120 mg Aseklofenak 100.0 mL'lik balonjojeye tartılır ve 5.0 mL etanol ile çözülür. Hacme çözünme ortamı ile tamamlanır. Dissolusyon küvetine transfer edilip, yöntemde belirtildiği şekilde analiz edilir (0.132 mg Aseklofenak/mL).

4.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 20 özünme için doğruluk çalışması verileri

Seviye (%)	Teorik konsantrasyon (mg/ml)	Deneysel konsantrasyon (mg/ml)	Geri kazanım (%)	Ortalama (%)
50	0.05599	0.05604	100.1	100.0
	0.05609	0.05604	99.9	
	0.05589	0.05581	99.9	
100	0.11193	0.10927	97.6	97.7
	0.11133	0.10812	97.1	
	0.11171	0.10991	98.4	
120	0.13260	0.13288	100.2	99.9
	0.13352	0.13371	100.1	
	0.13444	0.13363	99.4	

4.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygundur.

6. KESİNLİK (PRECISION):

5.1. Sistem Kesinliği (System Precision):

6.2.1. Kabul kriterleri:

% 100'lük standart çözeltisinden ardışık 3 okuma yapılır. Elde edilen absorbanların rölatif standart sapması (% RSD) % 1.0'dan fazla olmamalıdır.

6.2.2. İşlem:

Standart özeltiden ardışık 3 okuma yapılır.

5.1.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 21 Aseklöfenak Sistem kesinliği verileri

Enjeksiyon / ölçüm no:	Absorbans
1.	0.2843
2.	0.2848
3.	0.2850
Ortalama	0.2847
% RSD	0.12

5.1.4. Sonuçların değeriendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygun bulunmuştur

5.2. Tekrarlanabilirlik (*Repeatability*):

5.2.1. Kabul kriterleri:

- % RSD ≤ %10.0
- %95 Güven aralığı hesaplanır.
- 30 dakikada her bir tabletin minumum % 85'i (Q=% 80) çözünmelidir.

- Güven aralığı = $\bar{x} \pm t_{n-1} \times \frac{s}{\sqrt{n}}$

X: ortalama değeri

n: hesaplanacak data sayısı

s: standart sapma

t_{n-1}: coefficient of confidence %95

$$n=6 \quad t_{n-1} = 2.57$$

(3. 9)

5.2.2. İşlem:

Aynı seri no'lu Aseklofenak 100 mg Film Tablet'ten hazırlanan 6 farklı numune çözeltisinin çözünme verileri kullanıldı. Analiz sonuçlarının ortalaması, standart sapması, rölatif standart sapması ve güven aralığı hesaplandı.

5.2.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 22 Aseklofenak çözünme tayini için tekrarlanabilirlik verileri

Küvet no:	% çözünen
1.	97.0
2.	101.4
3.	101.1
4.	99.7
5.	94.8
6.	98.3

Ortalama	98.7
SD	2.5
% RSD	2.6
%95 CI	98.7 ± 2.66

5.2.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygun bulunmuştur.

5.3. Laboratuvar İçi Kesinlik (*Intermediate Precision*):

5.3.1. Kabul kriterleri:

Çözünme tayini yönteminde iki farklı çalışmanın ortalamaları arasındaki fark % 5.0'den fazla olmamalıdır.

5.3.2. İşlem:

Laboratuvar içi değişimlerin çözünme tayini analizleri üzerine olan etkisini görmek amacıyla, iki farklı analist tarafından, iki farklı cihazda aynı seri no' lu ürün kullanılarak, bağımsız olarak 6 farklı numune çözeltisi hazırlanır.

5.3.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 23 Laboratuvar içi kesinlik test sonuçları

Küvet no:	Analist I Cihaz I Gün I % çözünen	Analist II Cihaz II Gün II % çözünen
1.	97.0	97.0
2.	101.4	95.7
3.	101.1	95.2
4.	99.7	98.0
5.	94.8	96.6
6.	98.3	97.3

Ortalama	98.7	96.6
SD	2.5	1.0
% RSD	2.6	1.1
% 95 CI	98.7 ± 2.66	96.6 ± 1.09
% Fark	-	2.1

5.3.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygundur.

5. SAĞLAMLIK (ROBUSTNESS):

6.1. Kabul Kriterleri:

Sistem uygunluk parametreleri kabul kriterleri dahilinde olmalıdır. Numune sonuçları karşılaştırılır. Fark %5.0' dan fazla olmamalıdır.

6.2. İşlem:

Yapılan değişiklik şartlarında standart çözeltisinden ardışık üç okuma yapılır. Sistem uygunluğu parametreleri kontrol edilir. Numune çalışılır.

6.2.1. Filtre Değişiminin Etkisi:

35µm ve 45µm filtre kullanılır.

6.2.2. Çözünme Ortamı Sıcaklığının Değişiminin Etkisi:

Çözünme ortamı sıcaklığı 36 °C ve 38 °C'ye ayarlanır.

6.2.3. Degaze Edilmiş Çözünme Ortamının Etkisi:

Çözünme ortamı degaze edilerek dissolusyon gerçekleştirilir.

6.3. Sonuçlar

Ortam sıcaklığının değişimi etkisi:

Çözünme ortamı sıcaklığı 36°C ve 38°C' ye ayarlandı. Elde edilen sonuçlar karşılaştırmalı olarak aşağıda sunulmuştur.

Çizelge 3. 24 Ortam sıcaklığı değişiminin etkisi test sonuçları

	36 °C	37 °C	38 °C
%	100.2	98.7	98.5
% Fark	1.5	-	0.2

Ortamı degaze etmenin etkisi:

Çözünme ortamı degaze edilerek ve edilmeden çözünme çalışıldı. Elde edilen sonuçlar karşılaştırmalı olarak aşağıda sunulmuştur.

Çizelge 3. 25 Degaze etmenin etkisi test sonuçları

	Degaze edilen	Degaze edilmeyen
%	97.9	98.7
% Fark	0.8	-

Filtre değişimi etkisi:

35µm ve 45µm filtre kullanıldı. Elde edilen sonuçlar karşılaştırmalı olarak Çizelge 9’da sunulmuştur.

Çizelge 3.26 Filtre değişiminin etkisi test sonuçları

	35 µm	45 µm
%	101.8	102.9
% Fark	-	1.1

6.4. Sağlık çalışması sonuçlarının değerlendirilmesi:

Tüm sağlık çalışmalarından elde edilen sonuçlar, çözünme tayininin metot parametrelerindeki küçük değişimlerden etkilenmediğini göstermiştir.

7. ÇÖZELTİ STABİLİTESİ (*SOLUTION STABILITY*):

7.1. Kabul kriterleri:

Standart için değişim %2.0’dan fazla olmamalıdır.

7.2. İşlem:

Standart hazırlığında tanımlandığı gibi standart çözeltisi hazırlanarak belirli periyotlarla UV’ de okutma yapılır. Standart için başlangıç değeri % 100 kabul edilir, taze hazırlanan standardın başlangıçtaki absorbansına göre diğer periyotlardaki absorbansların % değişimleri raporlanır.

7.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 27 Oda sıcaklığında standart çözeltisi stabilitesi

	Absorbans	Değişiklik %
Başlangıç	0.2847	0.0
1 saat	0.2839	-0.3
4.saat	0.2794	-1.9
20. saat	0.2807	-1.5
25. saat	0.2826	-0.8
28. saat	0.2849	0.07
48. saat	0.2862	0.5

7.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar, standart çözeltisinin 48 saat süreyle oda sıcaklığında stabil olduğunu göstermektedir.

8. SİSTEM UYGUNLUK TESTİ (SYSTEM SUITABILITY TEST):

8.1. Kabul kriterleri:

- Standart özeltiden 3 okuma yapılır.
- Aseklfenak absorbanslarının arasındaki rölatif standart sapma (% RSD) % 1.0'dan fazla olmamalıdır.

8.2. Sonuçlar:

Çizelge 3. 28 Sistem uygunluk çözeltisi stabilitesi

Enjeksiyon / ölçüm no:	Absorbans
1.	0.2843
2.	0.2848
3.	0.2850

Ortalama	0.2847
% RSD	0.12

8.3. Sistem uygunluk kriterlerinin değerlendirilmesi:

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde set edilen sistem uygunluk parametrelerinin doğru ve yeterli olduğu kanıtlanmıştır.

SONUÇ:

Aseklofenak 100 mg Film Tablet özünme Tayini Analitik Metot Validasyonu için detaylı bir validasyon alışması “ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology” e göre yapılmıştır. Metodun spesifiklik, doğrusallık, çalışma aralığı, doğruluk, kesinlik, sağlamlık ve çözelti stabilitesi parametreleri kontrol edilmiştir. Elde edilen bütün veriler kabul kriterleri dahilindedir. Bu da metodun başarı ile uygulanabildiğini göstermiştir.

3.9.3 SAFSIZLIK METOD VALİDASYONU

VALİDE EDİLEN KRİTİK

ANALİTİK PERFORMANS

PARAMETRELERİ

- 1- Spesifiklik (Specificity)
- 2- Doğrusallık (Linearity)
- 3- Çalışma Aralığı (Range)
- 4- Doğruluk (Accuracy)
- 5- Kesinlik (Precision)
 - 5.1- Sistem kesinliği (System Precision)
 - 5.2- Tekrarlanabilirlik (Repeatability)
 - 5.3- Laboratuvar İçi Kesinlik (Intermediate precision)
- 6- Belirleme ve Nicelik Sınırı (LOD, LOQ)
- 7- Sağlamlık (Robustness)
- 8- Çözelti Stabilitesi (Solution Stability)
- 9- Sistem Uygunluk Testi (System Suitability)

VALİDE EDİLEN ANALİTİK METOT

A.Analitik metot tanımı ve prensibi

Bu metot Aseklofenak 100 mg Film Tablet'te stabilite ve serbest bırakma analizlerinde, etkin madde Aseklofenak'a ait safsızlık tayini için kullanılır. İzokratik ters faz HPLC sistemi ile spesifik dalga boyunda UV absorbans ölçümü ile yapılır.

B.Kullanılacak Ekipman ve Ekipman Parametreleri

Kromatografik Şartlar:

Cihaz: HPLC Sistemi

Dedektör: UV

Kolon: Hichrom Kromosil100 5 C18 250 mm x 4.6 mm, 5 µm (Analitik Kolon)

Kolon Sıcaklığı: 25°C

Enjeksiyon Hacmi: 10 µl

Akış Hızı: 1 mL/dak.

Dalga Boyu: 275 nm

Tray sıcaklığı: 25°C

Enjeksiyon Süresi: 15 dak.

Çözücü : ACN: Su, (60:40)

Mobil Faz : Mobil Faz A : Mobil Faz B, 62 : 38 (ayrı iki hat kullanılarak çalışılır).

Mobil Faz A : 1000 mL' lik behere 1.12 g fosforik asit (H_3PO_4) tartılır ve 1000 mL su R ile çözülür. pH' ı 6.6 ± 0.05 'e 1 M sodyum hidroksit (NaOH) ile ayarlanır, 0.45 µm filtreden süzülüp degaze edilir.

Mobil Faz B : ACN : Su, (90:10) oranında karıştırılır.

C. Reaktifler ve standartlar

Reaktifler:

1. Su (HPLC grade)
2. Asetonitril (ACN) (HPLC grade)
3. Fosforik Asit (H_3PO_4) (Laboratuar kullanımı için)
4. Sodyum Hidroksit (NaOH)(Laboratuar kullanımı için)

Standartlar:

Aseklofenak çalışma standardı

Diclofenac Sodyum (Safsızlık A)

D. Sistem uygunluk testi

Standart çözeltiden 10 µl'lik ardışık üç enjeksiyon yapılır.

1. Standart çözeltisi enjeksiyonlarında Aseklofenak pikinin kuyruklanma faktörü 2.0'den büyük olmamalıdır.
2. Standart çözeltisi enjeksiyonlarında Aseklofenak pik alanlarının rölatif standart sapması % 5.0'den fazla olmamalıdır.
3. Standart çözeltisi enjeksiyonlarında Aseklofenak pikinin hesaplanan kolon verimliliği; 3000 teorik plakadan az olmamalıdır.

E. Standartların hazırlanması

Standart Çözeltisi: 50.0 mL'lik bir balon jojeye 5.0 mg civarında Aseklofenak standardı doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 30 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır. Bu çözeltinin 1.0 mL'si 100.0 mL'ye çözücü ile seyreltilir ve 0.45 µm filtreden süzülür (0.001 mg/mL).

F. Numunelerin hazırlanması

Plasebo Çözeltisi: 116 mg plasebo, 200.0 ml' lik balon jojeye tartılır. Yaklaşık 150 ml çözücü ilave edilerek 5 dakika arada bir çalkalayarak ultrasonik banyoda tutulur. Hacme aynı çözelti ile tamamlanır.

Numune Çözeltisi: 10 tablet tartılarak havanda ezilir ve 100.0 mL'lik balon jojeye 108 mg (50 mg Aseklofenak'e eşdeğer) civarında toz karışım doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 80 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda arada bir çalkalayarak tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra hacmine çözücü ile tamamlanır, karıştırılır ve 0.45 µm filtreden süzülür (0.5 mg Aseklofenak/mL).

G. Yöntem

Çözücü ve plasebo çözeltisinden bir, standart çözeltisinden üç enjeksiyon yapılır, sistem uygunluğu kontrol edilir. İki paralel numune hazırlığı yapılır ve her birinden bir enjeksiyon yapılır. Safsızlık A ve bilinmeyen safsızlıklar hesaplanır. Safsızlık A'nın Aseklofenak'a göre rölatif alıkonma zamanı 0.9 civarındadır.

H. Hesaplama

$$\% \text{ Bilinmeyen Safsızlık} = \frac{R_{\text{imp}}}{R_S} \times \frac{W_S \times P}{50} \times \frac{1}{100} \times \frac{100}{W_N} \times \frac{W_{\text{ort}}}{L} \times 100 \quad (3. 10)$$

R_{imp} : Numune çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki bilinmeyen safsızlıkların pik alanı

R_S : Standart çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki Aseklofenak pik alanı

W_S : Aseklofenak çalışma standardının tartımı (mg)

W_N : Numune tartımı (mg)

P : Aseklofenak çalışma standardının yaş madde üzerinden potensi

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

L : Etiket değeri, (mg)

$$\% \text{ Safsızlık A} = \frac{R_{\text{imp}}}{R_S} \times \frac{W_S \times P}{50} \times \frac{1}{100} \times \frac{100}{W_N} \times \frac{W_{\text{ort}}}{L} \times 100 \quad (3. 11)$$

R_{imp} : Numune çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki safsızlık A pik alanı

R_S : Standart çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki Aseklofenak alanı

W_S : Aseklofenak çalışma standardının tartımı (mg)

W_N : Numune tartımı (mg)

P : Standardının yaş madde üzerinden potensi

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

L : Etiket değeri, (mg)

% Toplam Safsızlık = % Safsızlık A + % Toplam Bilinmeyen Safsızlıklar

I. Sonuçların raporlanması

Eğer safsızlık miktarı, LOQ'ya eşit veya fazla ise, sonuç raporlanır.

Eğer safsızlık miktarı, LOQ' dan az ve LOD' den fazla ise sonuç < LOQ değeri şeklinde raporlanır.

Eğer safsızlık miktarı, LOD' dan az ise, sonuç T.E (tespit edilemedi) şeklinde raporlanır.

Toplam Safsızlık hesaplanırken LOQ değerine eşit ve büyük tüm değerler toplanır. LOQ den küçük değerler toplanmaz.

Safsızlıklar; desimal noktadan sonra bir hane şeklinde raporlanır.

Limitler (Serbest Bırakma) :

Safsızlık A : Maks. % 0.2

Bilinmeyen Safsızlık: Maks. % 0.2

Toplam Safsızlık: Maks. % 1.0

Limitler (Raf Ömrü) :

Safsızlık A : Maks. % 0.2

Bilinmeyen Safsızlık: Maks. % 0.2

Toplam Safsızlık: Maks. % 2.0

VALİDASYON ÇALIŞMASINDA KULLANILAN STANDART VE REAKTİFLER

Standartlar	Potens (%)(sulu)	Kaynak
Aseklofenak safsızlık A	% 100.2	Amoli
Aseklofenak	% 100.2	Aarti

Reaktifler	Marka
H ₃ PO ₄	J.T.Baker
ACN	J.T.Baker
Sodyum Hidroksit	J.T.Baker

VALİDASYON İŞLEMİ

1. SPESİFİK LİK (SPECIFICITY):

1.1. Kabul kriterleri: Safsızlık A piki, Aseklofenak, plasebo, mobil faz ve çözücü piklerinden ayrılmalıdır.

1.2. İşlem: Aşağıdaki çözeltiler enjekte edildi.

1. Mobil Faz
2. Çözücü
3. Plasebo
4. Standart çözeltisi
5. Limit konsantrasyonda safsızlık A çözeltisi
6. Numune çözeltisi
7. Limit konsantrasyonda safsızlık A ilave edilmiş numune çözeltisi

Limit Konsantrasyonunda Hazırlanan Safsızlık A Standart Çözeltisi:

Stok Safsızlık A Standart Çözeltisi: 50.0 mL'lik bir balonjojeye 5.0 mg civarında safsızlık A doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 30 mL çözücü ilave edilir, 5 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (0.1 mg/mL).

Safsızlık A Standart Çözeltisi: Stok safsızlık A standart çözeltisinin 1.0 mL'si 100.0 mL'ye çözücü ile seyreltilir (0.001 mg/mL).

Limit Konsantrasyonda Safsızlık A İlave Edilmiş Numune Çözeltisi:

10 tablet tartılarak havanda ezilir ve 100.0 mL'lik balon jojeye 108 mg (50 mg Aseklufenak'e eşdeğer) civarında toz karışım doğru ve hassas olarak tartılır. 1 ml stok safsızlık A standart çözeltisinden ilave edilir. Üzerine yaklaşık 80 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda arada bir çalkalayarak tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır ve 0.45 µm filtreden süzülür.

1.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 29 Spesifiklik parametresine ait sonuçlar

	Alıkonma zamanı (RT)	Rölatif alıkonma zamanı (RRT)	En Yakın Pik ile Rezölüsyon	Safılık (Purity)
Aseklufenak	9.41	1.0	2.0	Geçti
Safsızlık A	8.38	0.89	2.8	Geçti

1.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Analiz edilen safsızlık A'nın alıkonma zamanında plasebodan, çözücünden ve mobil fazdan herhangi bir pik tespit edilmedi. Çizelge 1'de alıkonma ve rölatif alıkonma zamanları, rezolüsyon değerleri verilmiştir. Kromatogramlar raporda verilmiştir. Sonuçlar kabul kriterlerine uygundur.

2. DOĞRUSALLIK (*LINEARITY*):

2.1. Kabul kriterleri:

- Korelasyon kat sayısı (R) 0.975'den az olmamalıdır.
- Eğim (m), residual sum of squares (RSS) raporlandırılır.

$$\frac{\text{Ykesim noktası}}{\%100 \text{ seviyedeki alan}} \times 100 < \%5.0 \quad (3.12)$$

2.2. Deneysel Açıklamalar:

Raporlama konsantrasyonunun yarısından limit konsantrasyonunun %160' ına kadar olan konsantrasyon aralığında standart çözeltiler hazırlanır. Bu çalışmanın sonuçları LOD ve LOQ konsantrasyonunun belirlenmesi için de kullanıldı.

Stok Safsızlık A Çözeltisi 1: 100.0 mL'lik bir balonjojeye 5.0 mg civarında safsızlık A doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 70 mL çözücü ilave edilir, 5 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (0.05 mg/mL).

Stok Safsızlık A Çözeltisi 2: 100.0 mL'lik bir balonjojeye 8.0 mg civarında safsızlık A doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 70 mL çözücü ilave edilir, 5 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (0.08 mg/mL).

Stok Aseklfenak Çözeltisi 1: 100.0 mL'lik bir balon jojeye 5.0 mg civarında Aseklfenak standardı doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 70 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (0.05 mg Aseklfenak/ml).

Stok Aseklofenak Çözeltisi 2: 100.0 mL'lik bir balon jojeye 8.0 mg civarında Aseklofenak standardı doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 70 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (0.08 mg Aseklofenak/mL).

Safsızlık A İçin;

% 25 (% 0.05) Safsızlık A Standart Çözeltisi: Stok safsızlık A çözeltisi 1'in 0.5 mL'si hassas olarak 100.0 mL'lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.00025 mg/mL).

% 50 (% 0.1) Safsızlık A Standart Çözeltisi (Raporlama limiti): Stok safsızlık A çözeltisi 1'in 1.0 mL'si hassas olarak 100.0 mL'lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.0005 mg/mL).

% 80 (% 0.16) Safsızlık A Standart Çözeltisi: Stok safsızlık A çözeltisi 2'nin 1.0 mL'si hassas olarak 100.0 mL'lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.0008 mg/mL).

% 100 (% 0.2) Safsızlık A Standart Çözeltisi: Stok safsızlık A çözeltisi 1'in 2.0 mL' si hassas olarak 100.0 mL'lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.001 mg/mL).

% 120 (% 0.24) Safsızlık A Standart Çözeltisi: Stok safsızlık A çözeltisi 2'nin 1.5 mL'si hassas olarak 100.0 mL' lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.0012 mg/mL).

% 160 (% 0.32) Safsızlık A Standart Çözeltisi: Stok safsızlık A çözeltisi 2'nin 2.0 mL'si hassas olarak 100.0 mL'lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.0016 mg/mL).

Bilinmeyen Safsızlıklar İçin;

% 25 (%0.05) Aseklofenak Standart Çözeltisi: Stok Aseklofenak Çözeltisi 1'in 0.5 mL'si hassas olarak 100.0 mL' lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.00025 mg/mL).

% 50 (%0.1) Aseklofenak Standart Çözeltisi (Raporlama limiti): Stok Aseklofenak Çözeltisi 1'in 1.0 mL'si hassas olarak 100.0 mL'lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.0005 mg/mL).

% 80 (%0.16) Aseklofenak Standart Çözeltisi: Stok Aseklofenak Çözeltisi 2'nin 1.0 mL'si hassas olarak 100.0 mL' lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.0008 mg/mL).

% 100 (%0.2) Aseklofenak Standart Çözeltisi: Stok Aseklofenak Çözeltisi 1'in 2.0 mL'si hassas olarak 100.0 mL' lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.001 mg/mL).

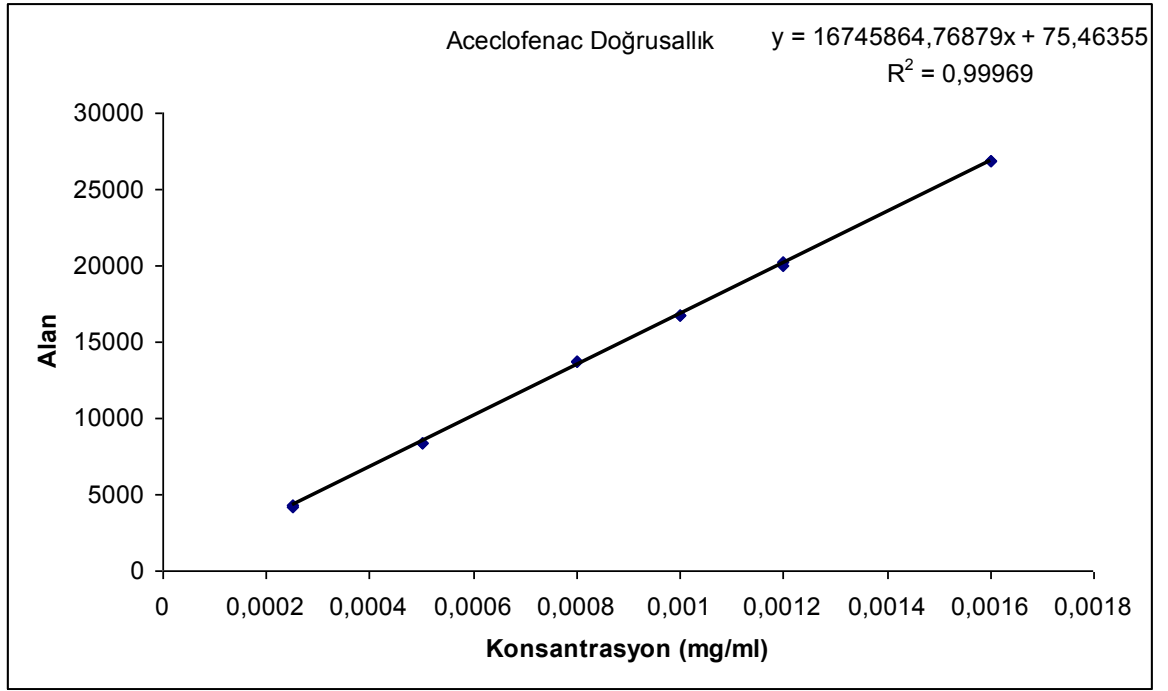
% 120 (%0.24) Aseklofenak Standart Çözeltisi: Stok Aseklofenak Çözeltisi 2'nin 1.5 mL'si hassas olarak 100.0 mL' lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.0012 mg/mL).

% 160 (%0.32) Aseklofenak Standart Çözeltisi: Stok Aseklofenak Çözeltisi 2'nin 2.0 mL'si hassas olarak 100.0 mL' lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.0016 mg/mL).

2.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 30 Aseklofenak doğrusallık çalışma sonuçları

Standart çözelti no	Standart Konsantrasyonu % seviye	Hazırlanan Standart Konsantrasyonu (mg/mL)	Alan (mAU) Y1	Hesaplanan alan (mAU) Y2	Farkların Karesi (Y1-Y2) ²
1	25	0,00025	4297,542580	4261,92975	1268,274009
	25	0,00025	4234,075562	4261,92975	775,8555168
2	50	0,0005	8344,268819	8448,39594	10842,45677
	50	0,0005	8332,538670	8448,39594	13422,90639
3	80	0,0008	13739,514294	13472,15537	71480,79534
	80	0,0008	13675,236812	13472,15537	41242,07292
4	100	0,001	16705,119672	16821,32832	13504,45027
	100	0,001	16738,081153	16821,32832	6930,091097
5	120	0,0012	20283,412977	20170,50128	12749,05234
	120	0,0012	19994,664172	20170,50128	30918,68695
6	160	0,0016	26878,929556	26868,84718	101,6542458
	160	0,0016	26862,931394	26868,84718	34,99655919
				RSS	203271,29



Şekil 3. 16 Aseklofenak regresyon doğrusu grafiği

R (Korelasyon katsayısı) : 0,9998

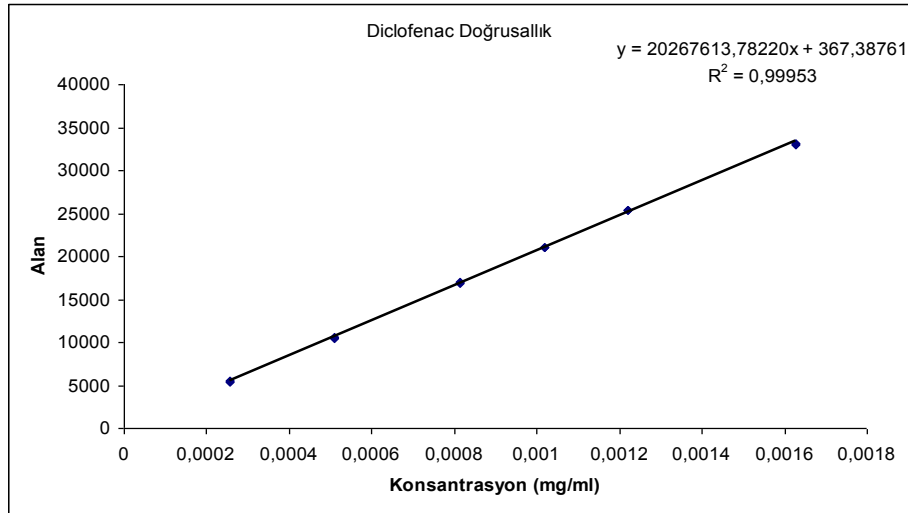
Eğim : 16745864,8

RSS : 203271,29

$$\frac{Y - \text{kesimnoktası}}{\%100 \text{ seviyedeki alan}} \times 100 = 0.45 \quad (3.13)$$

Çizelge 3. 31 Safsızlık A (Diclofenac Na) doğrusallık çalışma sonuçları

Standart çözelti no	Standart Konsantrasyonu % seviye	Hazırlanan Standart Konsantrasyonu (mg/mL)	Alan (mAU) Y1	Hesaplanan alan (mAU) Y2	Farkların Karesi (Y1-Y2) ²
1	25	0,00025	5400,037802	5535,629125	18385,006747
2	25	0,00025	5480,861706	5535,629125	2999,470133
3	50	0,0005	10505,628630	10683,603025	31674,885351
4	50	0,0005	10624,527946	10683,603025	3489,864984
5	80	0,0008	16891,670230	16865,225229	699,338089
6	80	0,0008	17012,477101	16865,225229	21683,113872
7	100	0,001	21108,675131	20999,818440	11849,779099
8	100	0,001	21110,022178	20999,818440	12144,863792
9	120	0,0012	25429,320434	25114,144038	99336,160511
10	120	0,0012	25417,161247	25114,144038	91819,428868
11	160	0,0016	33028,888714	33363,062847	111672,351493
12	160	0,0016	33113,694290	33363,062847	62184,677464
				RSS	467938,94



Şekil 3. 17 Safsızlık A regresyon doğrusu grafiği

R (Korelasyon katsayısı): 0.9998

Eğim : 20267613,8

RSS : 467938.94

$$\frac{Y - \text{kesim noktası}}{\%100 \text{ seviyedeki alan}} \times 100 = 1.7 \quad (3.14)$$

$$RRF = \frac{\text{Safsızlık regrasyon dogrusunun egimi}}{\text{Aceclofena c Std dogrusunun egimi}} = 1,210305593 \quad CF = \frac{1}{RRF} \quad (3.15)$$

CFF= 0.83

2.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygun bulunmuştur. Safsızlık A'nın Aseklofenak'a göre düzeltme faktörü 1.0 olarak alınacaktır.

3. ÇALIŞMA ARALIĞI (RANGE):

3.1. Kabul kriterleri:

Her bir safsızlık için minimum raporlama limitinden, spesifikasyon limitinin % 120'sine kadar olan aralığı kapsamalıdır.

3.2. Sonuçların değerlendirilmesi:

Doğrusallık, doğruluk ve kesinlik çalışmalarından elde edilen veriler doğrultusunda:

Safsızlık/ bozunma ürünleri tayini için çalışma aralığı olarak spesifikasyon limitlerinin %0.02 'i ile %0.24 konsantrasyon aralığı uygun bulunmuştur.

4. DOĞRULUK (ACCURACY):

4.1. Kabul kriterleri:

- Her bir geri kazanım % 90.0 - % 110.0 arasında olmalıdır.
- LOQ seviyesi için geri kazanım % 70.0- % 130.0 arasında olmalıdır.

4.2. İşlem: Aşağıda belirtildiği şekilde standart ve numune çözeltileri hazırlanır. %100 seviyeden 6, diğer seviyelerden üçer adet numune hazırlanır. İki adet safsızlık ilave edilmemiş numune hazırlanır. Standart çözeltilerden ikişer, numune çözeltilerinden birer adet enjeksiyon yapılır ve % geri kazanım hesaplanır.

Standart Çözeltilerin Hazırlanması:

Stok Safsızlık A Çözeltisi 1: 100.0 mL'lik bir balonjojeye 5.0 mg civarında safsızlık A doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 70 mL çözücü ilave edilir, 5 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (0.05 mg/mL).

Stok Safsızlık A Çözeltisi 2: 100.0 mL'lik bir balonjojeye 8.0 mg civarında safsızlık A doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 70 mL çözücü ilave edilir, 5 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır (0.08 mg/mL)

LOQ Konsantrasyonunda Standart Çözelti: LOQ konsantrasyonunda hazırlanır.

% 100 (% 0.2) Safsızlık A Standart Çözeltisi: Stok safsızlık A çözeltisi 1'in 2.0 mL' si hassas olarak 100.0 mL'lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.001 mg/mL).

% 120 (% 0.24) Safsızlık A Standart Çözeltisi: Stok safsızlık A çözeltisi 2'nin 1.5 mL'si hassas olarak 100.0 mL' lik bir balonjojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanır (0.0012 mg/mL).

Numune Çözeltilerinin Hazırlanması:

LOQ Konsantrasyonunda Numune Çözeltisi: LOQ konsantrasyonunda safsızlık standardının plaseboya ilavesiyle hazırlanır.

% 100 (% 0.2) Safsızlık Konsantrasyonunda Numune Çözeltisi: 10 tablet tartılarak havanda ezilir ve 100.0 mL'lik balon jojeye 108 mg (50 mg Aseklofenak'e eşdeğer) civarında toz karışım doğru ve hassas olarak tartılır. Stok safsızlık A çözeltisi 1'in 2.0 mL' si alınıp numune bulunan 100 mL'lik balonjojeye eklenir. Üzerine yaklaşık 80 mL çözücü ilave edilir. 2-3 dak. soğuk ultrasonik banyoda tutularak çözülür. Hacmine çözücü ile tamamlanır. 0.45 µm filtreden süzülür ($C_{\text{Aseklofenak}}=0.5 \text{ mg/mL}$, $C_{\text{Safsızlık A}}= 0.001 \text{ mg/mL}$).

% 120 (% 0.24) Safsızlık Konsantrasyonunda Numune Çözeltisi: 10 tablet tartılarak havanda ezilir ve 100.0 mL'lik balon jojeye 108 mg (50 mg Aseklöfenak'e eşdeğer) civarında toz karışım doğru ve hassas olarak tartılır. Stok safsızlık A çözeltisi 2'nin 1.5 mL'si alınıp numune bulunan 100 mL'lik balonjojeye eklenir. Üzerine yaklaşık 80 mL çözücü ilave edilir. 2-3 dak. soğuk ultrasonik banyoda tutularak çözülür. Hacmine çözücü ile tamamlanır. 0.45 µm filtreden süzülür ($C_{\text{Aseklöfenak}}=0.5 \text{ mg/mL}$, $C_{\text{Safsızlık A}}=0.0012 \text{ mg/mL}$).

Safsızlık İlave Edilmemiş Numune Çözeltisi: 10 tablet tartılarak havanda ezilir ve 100.0 mL'lik balon jojeye 108 mg (50 mg Aseklöfenak'a eşdeğer) civarında toz karışım doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 80 mL çözücü ilave edilir. 2-3 dak. soğuk ultrasonik banyoda tutularak çözülür. Hacmine çözücü ile tamamlanır. 0.45 µm filtreden süzülür ($C_{\text{Aseklöfenak}}=0.5 \text{ mg/mL}$).

4.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 32 Safsızlık A için doğruluk çalışması verileri

Seviye (%)	Teorik seviye (mg/ml)	Deneysel seviye (mg/ml)	Geri kazanım (%)	Ortalama (%)
LOQ (%0.02)	0.0001022	0.0001045	102.4	104.7
	0.0001022	0.0001040	101.8	
	0.0001022	0.0001120	109.8	
%100 (%0.2)	0.00102200	0.0009860	96.5	98.4
	0.00102200	0.0009985	97.7	
	0.00102200	0.0009905	96.9	
	0.00102200	0.0010235	100.1	
	0.00102200	0.0010235	100.1	
	0.00102200	0.0010140	99.2	
%120 (0.24)	0.00119850	0.0011905	99.3	99.4
	0.00119850	0.0012000	100.1	
	0.00119850	0.0011905	99.3	

4.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygundur.

7. KESİNLİK (PRECISION):

5.1. Sistem Kesinliği (System Precision):

5.1.1. Kabul kriterleri:

- Safsızlık A ve Aseklofenak pik alanlarının rölatif standart sapması % 5.0'den fazla olmamalıdır.

5.1.2. Deneyisel Açıklamalar: Standart çözeltiden 3 enjeksiyon yapılır.

Standart Çözeltisi: 50.0 mL'lik bir balon jojeye 5.0 mg civarında Aseklofenak standardı ve 5.0 mg civarında Safsızlık A standardı doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 30 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır. Bu çözeltinin 1.0 mL'si 100.0 mL'ye çözücü ile seyreltilir ve 0.45 µm filtreden süzülür (0.001 mg/mL).

5.1.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 33 Sistem kesinliği verileri

Enjeksiyon no:	Aseklofenak
1.	18023
2.	18762
3.	18535
Ortalama	18440
% RSD	2.1

Çizelge 3. 34 Sistem kesinliği verileri

Enjeksiyon no:	Safsızlık A
1.	19862
2.	20439
3.	20404
Ortalama	20235
% RSD	1.6

5.1.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygun bulunmuştur

5.2. Tekrarlanabilirlik (*Repeatability*):

5.2.1. Kabul kriterleri:

<u>% Tek tek safsızlık</u>	<u>RSD</u>
<0,1	değerlendirilmez
≥0,10	5%

5.2.2. Deneyisel açıklamalar:

Standart çözeltisi hazırlanıp 3 enjeksiyon verilmiştir. 6 adet safsızlık A ilave edilmiş numune hazırlanır. Safsızlık A ve bilinmeyen safsızlıklar hesaplanır eklenmiş numune ve 2 adet safsızlık eklenmemiş numune hazırlanıp 1'er enjeksiyon yapılır.

Standart Çözeltisi: 100.0 mL'lik bir balon jojeye 5.0 mg civarında Aseklofenak standardı ve 5.0 mg civarında Safsızlık A standardı ayrı ayrı doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 70 mL çözücü ilave edilir. 5 dak. ultrasonik banyoda tutulur. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra çözücü ile hacmine tamamlanır, karıştırılır. Bu çözeltilerin 1.0 mL'si 100.0 mL'ye alınıp çözücü ile seyreltilir ve 0.45 µm filtreden süzülür (0.001 mg/mL).

% 100 (% 0.2) Safsızlık Konsantrasyonunda Numune Çözeltisi: 10 tablet tartılarak havanda ezilir ve 100.0 mL'lik balon jojeye 108 mg (50 mg Aseklofenak'e eşdeğer) civarında toz karışım doğru ve hassas olarak tartılır. Stok safsızlık A çözeltisi 1'in 2.0 mL' si alınıp numune bulunan 100 mL'lik balonjojeye eklenir. Üzerine yaklaşık 80 mL çözücü ilave edilir. 2-3 dak. soğuk ultrasonik banyoda tutularak çözülür. Hacmine çözücü ile tamamlanır. 0.45 µm filtreden süzülür ($C_{\text{Aseklofenak}}=0.5 \text{ mg/mL}$, $C_{\text{Safsızlık A}}=0.001 \text{ mg/mL}$).

Safsızlık İlave Edilmemiş Numune Çözeltisi: 10 tablet tartılarak havanda ezilir ve 100.0 mL'lik balon jojeye 108 mg (50 mg Aseklofenak'a eşdeğer) civarında toz karışım doğru ve hassas olarak tartılır. Üzerine yaklaşık 80 mL çözücü ilave edilir. 2-3 dak. soğuk ultrasonik banyoda tutularak çözülür. Hacmine çözücü ile tamamlanır. 0.45 µm filtreden süzülür ($C_{\text{Aseklofenak}}=0.5 \text{ mg/mL}$).

5.2.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 35 Safsızlık A tayini için tekrarlanabilirlik verileri

Test no:	% Safsızlık A	% Bilinmeyen Safsızlık
1.	0.201	0.030
2.	0.201	0.030
3.	0.205	0.030
4.	0.197	0.030
5.	0.191	0.033
6.	0.201	0.030
Ortalama	0.199	0.031
% RSD	%2.4	4.0

5.2.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygun bulunmuştur

5.3. Laboratuvar İçi Kesinlik (*Intermediate Precision*):

5.3.1. Kabul kriterleri:

- Safsızlık/bozunma ürünü tayin yönteminde; iki farklı çalışma arasındaki ortalamalar arasındaki fark :
- % Tek tek safsızlık ve Toplam safsızlık Fark

<0,1	değerlendirilmez
0,10 – 0,20	≤±0,05
>0,20 – 0,50	≤±0,10
>0,50 – 1,0	≤±0,20
>1,0	≤±20

5.3.2. İşlem:

İki farklı analist tarafından, iki farklı cihaz ile, doğruluk çalışmasında anlatıldığı gibi % 100 konsantrasyonda numune çözeltisi hazırlanır ve her birinden birer enjeksiyon yapılır. Safsızlık A ve bilinmeyen safsızlıklar hesaplanır.

5.3.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 36 Safsızlık tayini Laboratuar içi kesinlik sonuçları

Test no:	Analist I		Analist II	
	% Safsızlık A	% Bilinmeyen Safsızlık	% Safsızlık A	% Bilinmeyen Safsızlık
1.	0.201	0.030	0.203	0.03
2.	0.201	0.030	0.191	0.03
3.	0.205	0.030	0.195	0.03
4.	0.197	0.030	0.191	0.03
5.	0.191	0.033	0.189	0.03
6.	0.201	0.030	0.188	0.04
Ortalama	0.199	0.031	0.193	0.032
% RSD	%2.4	-	%3	-
Fark	0.006	-	-0.006	-

5.3.4.Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar kabul kriterlerine uygundur.

6. BELİRLEME SINIRI (LOD), NİCELİK SINIRI (LOQ):

6.1. Kabul kriterleri:

- Nicelik sınırı (LOQ) safsızlık/bozunma ürünü için raporlama seviyesinden büyük olmamalıdır.
- Nicelik sınırı (LOQ) için % geri kazanım % 70.0 - 130.0 arasında olmalıdır.

6.2. İşlem :LOD ve LOQ değerleri, doğrusallık çalışmalarından elde edilmiştir. Burada alanların standart sapması ve eğime dayandırılan değerlendirme yöntemi esas alınmıştır. Tespit edilen bu değerler üçer numune ile valide edilmiştir. LOQ için doğruluk çalışmasındaki veriler kullanılmıştır.

6.3. Hesaplama: Belirleme ve nicelik sınırına ait hesaplamalar ICH Guidelines esas alınarak, regresyon doğrusunun eğimi ile alanların standart sapmalarına dayanan formülden yararlanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{Belirleme sınırı (DL)} = \frac{3.3 * \sigma}{S} \quad \text{Nicelik sınırı (QL)} = \frac{10 * \sigma}{S} \quad (3. 16)$$

σ = Standart sapma (regresyon doğrusunun standart sapması/ regresyon doğrusunun y-kesim noktasının standart sapması alınmıştır)

S = Regresyon doğrusunun eğimi

6.4. Sonuçlar:

Çizelge 3. 37 Safsızlık A belirleme ve nicelik sınırına ait veriler

Std. no	Standart Konsantrasyonu (mg/ml)	Deneyisel alanların ortalaması	Geri Kazanım %
1	0.0001022	2069	102.4
2	0.0001022	2058	101.8
3	0.0001022	2227	109.8

Safsızlık A için elde edilen regresyon doğru denklemi
 $y = 20877120x - 115.0198$

(3. 16)

$\sigma=216.32$

LOD= 0.000035 mg/ml LOD=0.007 (%)

LOQ=0,00011mg/mlLOQ =0.02 (%)

Çizelge 3. 38 Aseklofenak belirleme ve nicelik sınırına ait veriler

Std. no	Standart Konsantrasyonu (mg/ml)	Deneyisel alanların ortalaması	Geri Kazanım %
1	0.0000996	1742	89.1
2	0.0000996	1753	89.6
3	0.0000996	1803	92.2

Aseklofenak için elde edilen regresyon doğru denklemi
 $y = 19554140x$

(3. 17)

$\sigma=142.57$

LOD= 0.000028 mg/ml LOD=0.006 (%)

LOQ=0,000085mg/mlLOQ =0.02 (%)

6.5. Sonuçların değerlendirilmesi: Veriler incelendiğinde, bütün safsızlık/bozunma ürünleri nicelik (LOQ) limitlerinin, raporlama seviyesinin altında kaldığı, metodun spesifikasyon limitlerinin çok altında dahi safsızlıkları uygun kesinlik ve doğrulukta tayin edebildiği görülmüştür.

7. SAĞLAMLIK (ROBUSTNESS):

7.1. Kabul kriterleri:

Standart çözeltiden bir enjeksiyon yapılır;

1. Standart çözeltiden elde edilen kromatogramda; Aseklofenak pikinin kuyruklanma faktörü 2.0'den büyük olmamalıdır.
2. Standart çözeltiden elde edilen kromatogramda; Aseklofenak pikinin hesaplanan kolon verimliliği; 3000 teorik plakadan az olmamalıdır.
3. Safsızlık A ilave edilmiş numune çözeltisinden elde edilen kromatogramda; Aseklofenak ile safsızlık A arasındaki rezolüsyon değeri 1.2'den az olmamalıdır.

7.2. İşlem

Standart Çözeltiden ve limit konsantrasyonda safsızlık A ilave edilmiş numune çözeltisinden (Bkz. Spesifiklik parametresi) birer enjeksiyon yapıldı.

Mobil Fazın pH değişimi:

Mobil faz pH'ı 6.5'a ve 6.7'ye ayarlandı. Elde edilen sistem uygunluğu değerleri karşılaştırmalı olarak aşağıda sunulmuştur.

Çizelge 3. 39 pH değişiminin etkisi test sonuçları

	Kuyruklanma faktörü		Teorik plaka sayısı		Rezolüsyon	
	Standart	Numune	Standart	Numune	Standart	Numune
pH 6.5	1.1	-	12737	-	-	2.2
pH 6.6	1.1	-	11623	-	-	2.2
pH 6.7	1.0	-	11755	-	-	2.9

Kolon sıcaklığının değişimi etkisi:

Kolon fırınının sıcaklığı 23°C ve 35°C' ye ayarlandı. Elde edilen sistem uygunluğu değerleri karşılaştırmalı olarak aşağıda sunulmuştur.

Çizelge 3. 40 Kolon sıcaklığı değişiminin etkisi test sonuçları

	Kuyruklanma faktörü		Teorik plaka sayısı		Rezolüsyon	
	Standart	Numune	Standart	Numune	Standart	Numune
23°C	1.1	-	9830	-	-	1.3
25°C	1.1	-	11623	-	-	2.2
35°C	1.0	-	11905	-	-	2.5

Mobil fazın akış hızı değişimi:

Mobil fazın akış hızı 0.9 ml/dk ve 1.1 ml/dk'ya ayarlandı.

Çizelge 3. 41 Mobil fazın akış hızı değişiminin etkisi test sonuçları

	Kuyruklanma faktörü		Teorik plaka sayısı		Rezolüsyon	
	Standart	Numune	Standart	Numune	Standart	Numune
0.9 ml/dk	1.0	-	11627	-	-	2.0
1.0 ml/dk	1.1	-	11623	-	-	2.2
1.1 ml/dk	1.0	-	10454	-	-	2.0

Kolon Değişiminin etkisi

Farklı lot numaralı kolon kullanılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar karşılaştırmalı olarak aşağıda sunulmuştur.

Çizelge 3. 42 Kolon değişiminin etkisi test sonuçları

	Kuyruklanma faktörü		Teorik plaka sayısı		Rezolüsyon	
	Standart	Numune	Standart	Numune	Standart	Numune
1. kolon	1.1	-	11623	-	-	2.2
2. kolon	1.0	-	11820	-	-	2.5

Mobil Faz Oran değişiminin etkisi

Mobil faz oranı 61/39 ve 63/37 yapılarak etkisi incelenmiştir. Elde edilen sistem uygunluğu değerleri karşılaştırmalı olarak aşağıda sunulmuştur.

Çizelge 3. 43 Mobil faz Oran değişiminin etkisi test sonuçları

	Kuyruklanma faktörü		Teorik plaka sayısı		Rezolüsyon	
	Standart	Numune	Standart	Numune	Standart	Numune
61/39	1.1	-	9461	-	-	1.2
62/38	1.1	-	11623	-	-	2.2
63/37	1.1	-	11030	-	-	2.0

7.2. Sağlamlık çalışması sonuçlarının değerlendirilmesi:

Tüm sağlamlık çalışmalarından elde edilen sonuçlar, ilgili madde profillerinin metot parametrelerindeki küçük değişimlerden etkilenmediğini göstermiştir.

8. ÇÖZELTİ STABİLİTESİ (*SOLUTION STABILITY*):

8.1. Kabul kriterleri:

- Standart için değişim % 5.0' den fazla olmamalıdır.
- Numune için değişim % 10.0' dan fazla olmamalıdır.

8.2. İşlem:

Taze olarak Standart Çözelti ve limit konsantrasyonda safsızlık A ilave edilmiş numune çözeltisi belirli periyotlarla standart çözeltiye karşılık, tekrar analize alındı. Standart için başlangıç değeri

% 100 kabul edildi ve diğ er periyotlardaki standart % değerleri hesaplandı. Numunede Safsızlık A ve bilinmeyen safsızlıklar için sonuçlar % olarak hesaplandı ve % değişimler raporlandı.

8.3. Sonuçlar:

Çizelge 3. 44 Oda sıcaklığında standart çözeltisi stabilitesi

	%	Değişiklik %
Başlangıç	100.0	-
2	100.0	0.0
3	100.9	0.9
4	102.3	2.3
5	100.3	0.3
6	102.1	2.1
7	100.3	0.3
8	101.3	1.3
9	101.8	1.8
10	101.9	1.9
12	100.9	0.9
13	100.5	0.5
14	100.9	0.9
16	100.7	0.7
18	100.4	0.4
20	100.6	0.6
22	101.3	1.3
24	100.7	0.7
28	99.7	0.3
32	100.6	0.6
36	100.4	0.4

Çizelge 3. 44 Oda sıcaklığında standart çözeltisi stabilitesi (Devamı)

44	102.3	2.3
48	100.1	0.1

Çizelge 3. 45 Safsızlık A çözeltisi stabilitesi

	%	Değişiklik %
Başlangıç	0.38	0.0
1	0.38	0.0
2	0.39	2.6
3	0.39	2.6
4	0.39	2.6
5	0.40	5.3
6	0.41	7.9
7	0.41	7.9
8	0.41	7.9
9	0.42	10.5
10	0.42	10.5
11	0.43	13.2

Çizelge 3. 46 Bilinmeyen Safsızlık çözeltisi stabilitesi

	%	Değişiklik %
Başlangıç	0.03	0.0
1	0.03	0.0
2	0.03	0.0
3	0.03	0.0
4	0.03	0.0
5	0.03	0.0
6	0.03	0.0
7	0.03	0.0
8	0.03	0.0
9	0.03	0.0
10	0.03	0.0
11	0.03	0.0

8.4. Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen sonuçlar, standart çözeltisinin 14 saat, numune çözeltisinin ise 8 saat oda sıcaklığında stabil olduğunu göstermiştir.

9. SİSTEM UYGUNLUK TESTİ (SYSTEM SUITABILITY TEST):

9.1. Sistem uygunluk kriterleri:

Standart çözeltiden üç enjeksiyon yapılır.

1. Standart çözeltisi enjeksiyonlarında Aseklofenak pikinin kuyruklanma faktörü 2.0'den büyük olmamalıdır.
2. Standart çözeltisi enjeksiyonlarında Aseklofenak pik alanlarının rölatif standart sapması % 5.0'den fazla olmamalıdır.
3. Standart çözeltisi enjeksiyonlarında Aseklofenak pikinin hesaplanan kolon verimliliği; 3000 teorik plakadan az olmamalıdır.

9.2. Sonuçlar:

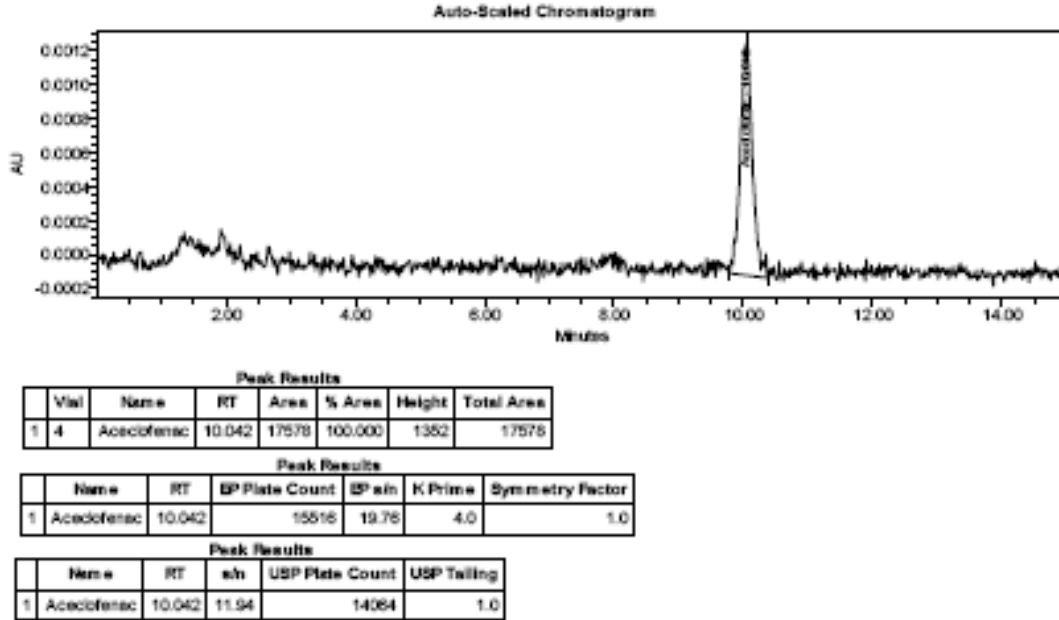
Çizelge 3. 46 Sistem uygunluk değerleri

Enjeksiyon No:	Alan	Kuyruklanma (T)	Teorik Plaka Sayısı
1.	15225	1.1	10286
2.	14787	1.1	10361
3.	15780	1.1	15780
%RSD	3.3	-	-

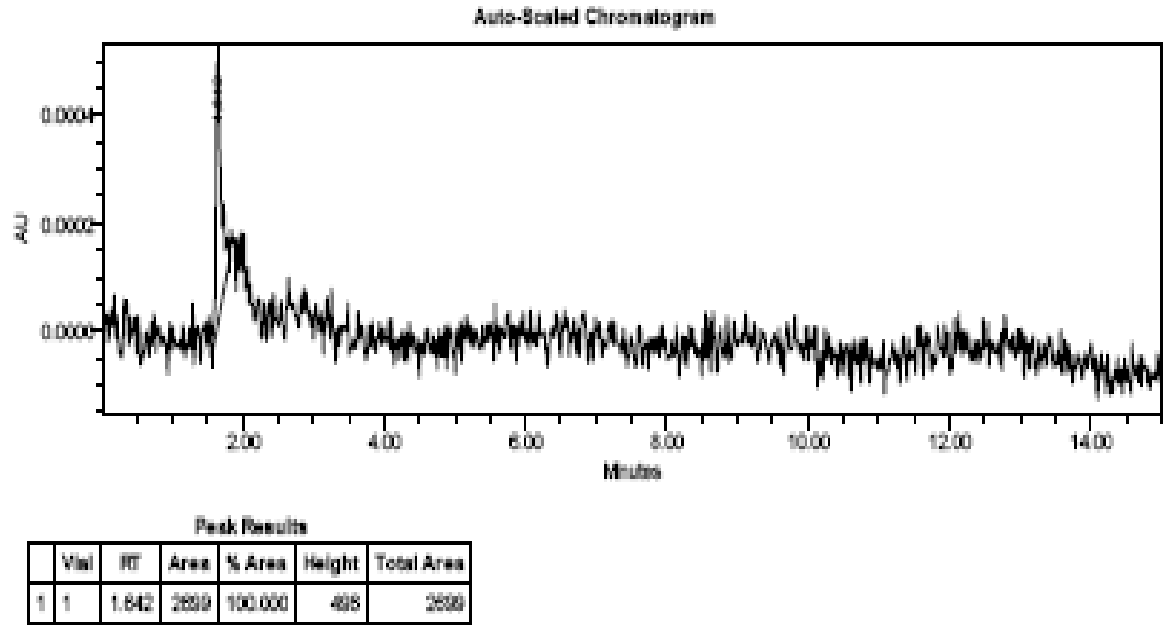
9.3. Sistem uygunluk kriterlerinin değerlendirilmesi:

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde set edilen sistem uygunluk parametrelerinin doğru ve yeterli olduğu kanıtlanmıştır.

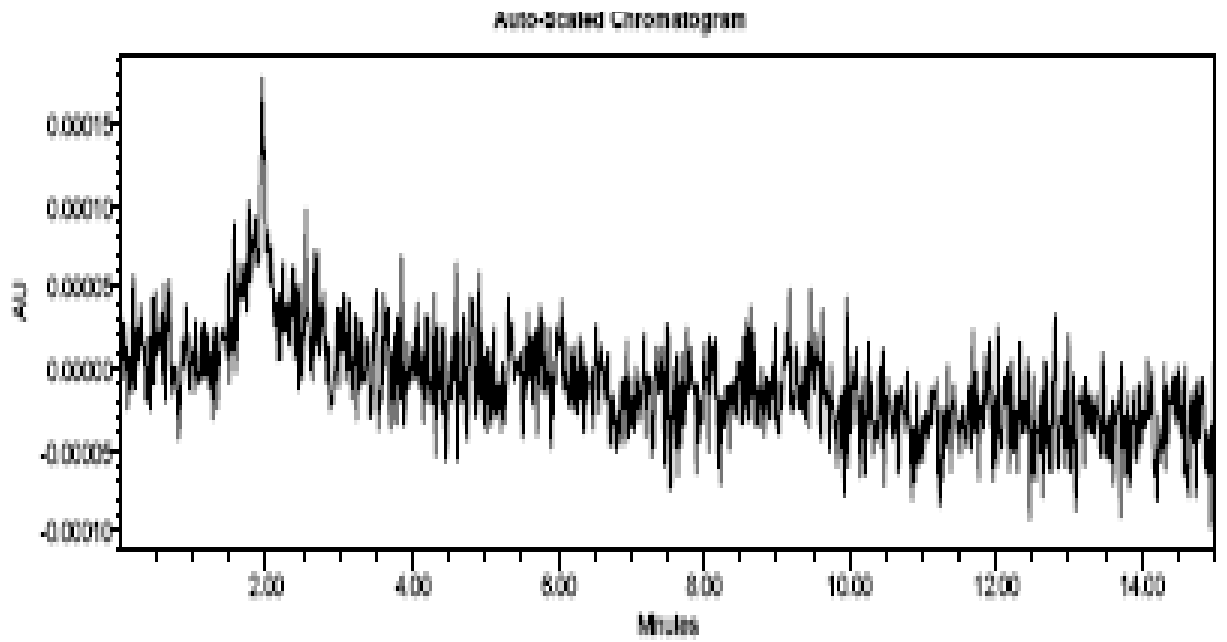
ÖRNEK KROMATOGRAMLAR



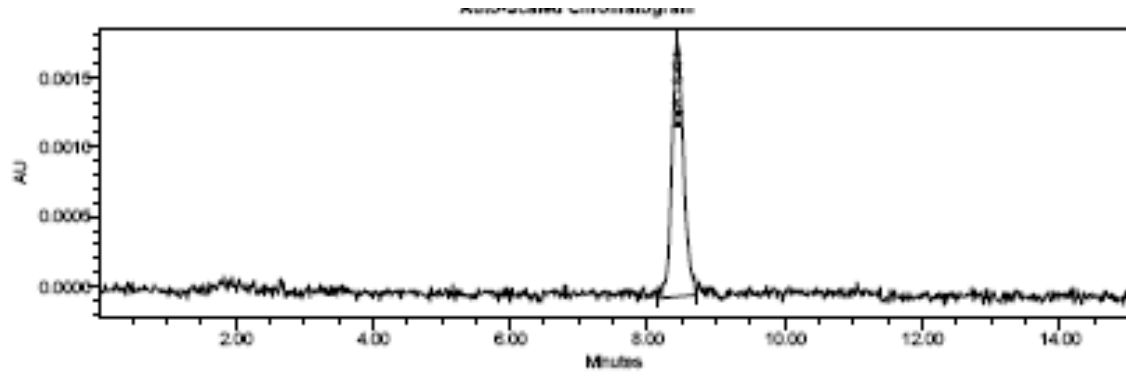
şekil 3. 18 Standart kromatogramı



Şekil 3. 19 Mobil faz kromatogramı



Şekil 3. 20 Plasebo kromatogramı



Peak Results

Vial	Name	RT	Area	% Area	Height	Total Area
1	ImpA	8.434	21627	100.000	1821	21627

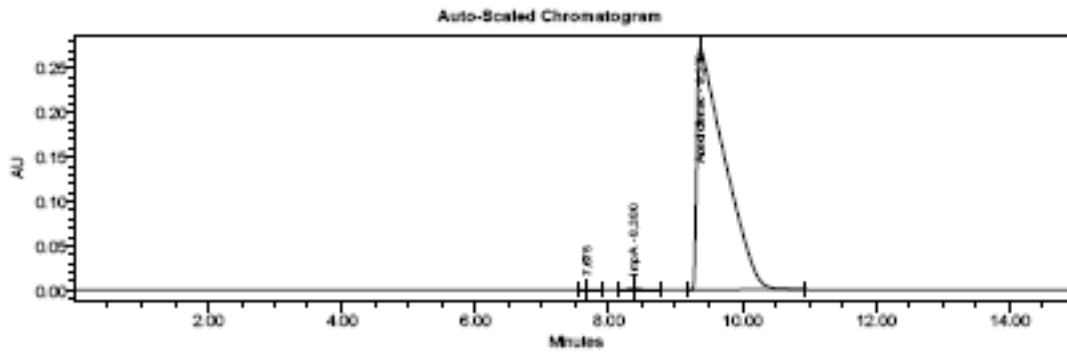
Peak Results

Name	RT	EP Plate Count	EP s/n	KPrime	Symmetry Factor
1 ImpA	8.434	12406	37.68	3.2	1.1

Peak Results

Name	RT	s/n	USP Plate Count	USP Tailing
1 ImpA	8.434	23.58	11409	1.1

Şekil 3. 21 Safsızlık A (Diclofenac Na) kromatogramı



Peak Results

Vial	Name	RT	RT Ratio	Area	% Area	Height	Total Area
1	6	7.875	0.818	3105	0.039	325	7941003
2	6 ImpA	8.380		22978	0.289	2107	7941003
3	6 Acetofenac	9.379		7914900	99.672	277595	7941003

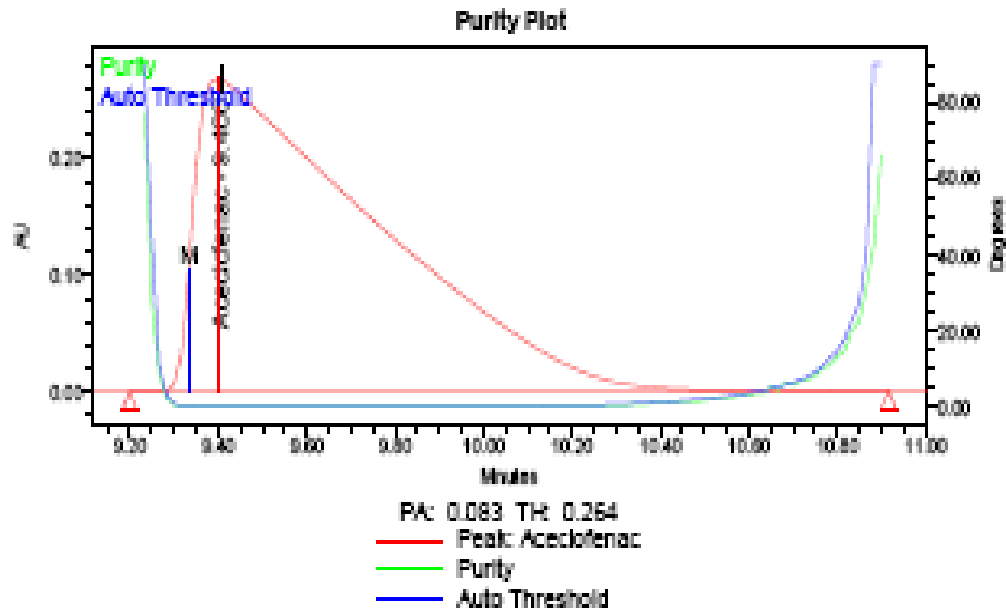
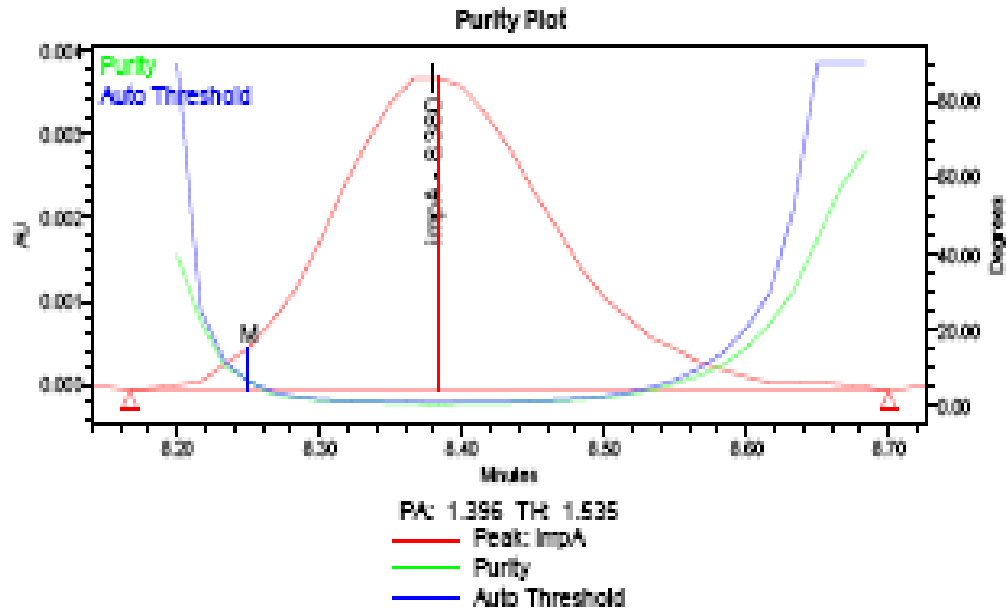
Peak Results

Name	RT	EP Plate Count	EP s/n	KPrime	Resolution	Selectivity	Symmetry Factor
1 ImpA	8.380	15135	34.91	3.2	2.7	1.1	1.1
2 Acetofenac	9.379	2303	4731.25	3.7	1.9	1.2	5.0

Peak Results

Name	RT	s/n	USP Plate Count	USP Resolution	USP Tailing
1 ImpA	8.380	20.28	14501	2.9	1.1
2 Acetofenac	9.379	2869.48	1810	1.7	5.0

Şekil 3. 22 Numune kromatogramı



PDA Result Table

	Name	RT	Purity1 Angle	Purity1 Threshold	Purity_Criteria
1		7.897	28.328	33.726	Pass
2	ImpA	8.380	1.396	1.535	Pass
3	Aceclofenac	9.406	0.083	0.264	Pass

Şekil 3. 23 Safsızlık Kromatogramı

SONUÇ:

Aseklofenak 100 mg Film Kaplı Tablet’de Aseklofenak Etkin madde Safsızlık Tayini Analitik Metot Validasyonu için detaylı bir validasyon çalışması “ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology” e göre yapılmıştır. Metodun spesifiklik, doğrusallık, çalışma aralığı, doğruluk, kesinlik, belirleme ve nicelik sınırı, sağlamlık ve çözelti stabilitesi parametreleri kontrol edilmiştir. Elde edilen bütün veriler kabul kriterleri dahilindedir. Bu da metodun başarı ile uygulanabildiğini göstermiştir.

BÖLÜM 4

SONUÇ VE ÖNERİLER

4.1. ETKİN MADDE ANALİZİNİN YAPILMASI

Farmasötik geliştirme çalışmasında kullanılan Aseklofenak etkin maddesi Suyash Laboratories Limited firması tarafından üretilmektedir.

Pilot üretim validasyon çalışmalarında kullanılan ve stabilite testlerinin yürütüldüğü pilot serilerin üretiminde Suyash Laboratories Limited firması tarafından üretilen etkin madde kullanılmıştır. .

Aseklofenak Avrupa Farmakopesine dahildir (Monograf No: Avr. Far. 07/2008:1281). Etkin maddenin, etkin madde üreticisinden (Suyash Laboratories Limited) alınan fizikokimyasal özellikleri ve çalışmalarımızın sonunda toplanan veriler aşağıda özetlenmiştir.

Aseklofenak, steroid yapıda olmayan analjezik ve antienflamatuvar bir ilaçtır.

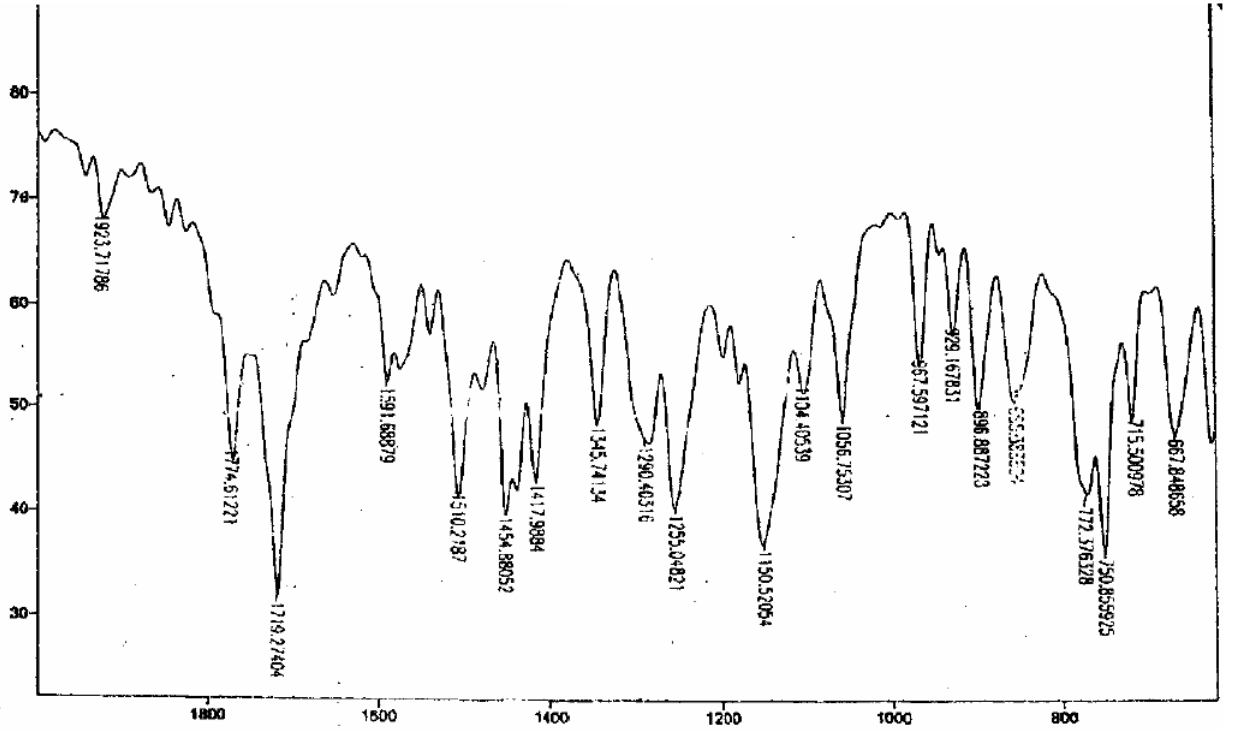
Görünüşü: Aseklofenak, beyaz, beyaza yakın kristal tozdur.

Kimyasal ismi:

i) 2-[[2 –[2 – [(2, 6 dichloropHenyl) amino] pHenyl] acetyl] oxy] acetic acid.

Molekül formülü: $C_{16}H_{13}Cl_2NO_4$

(4. 1)



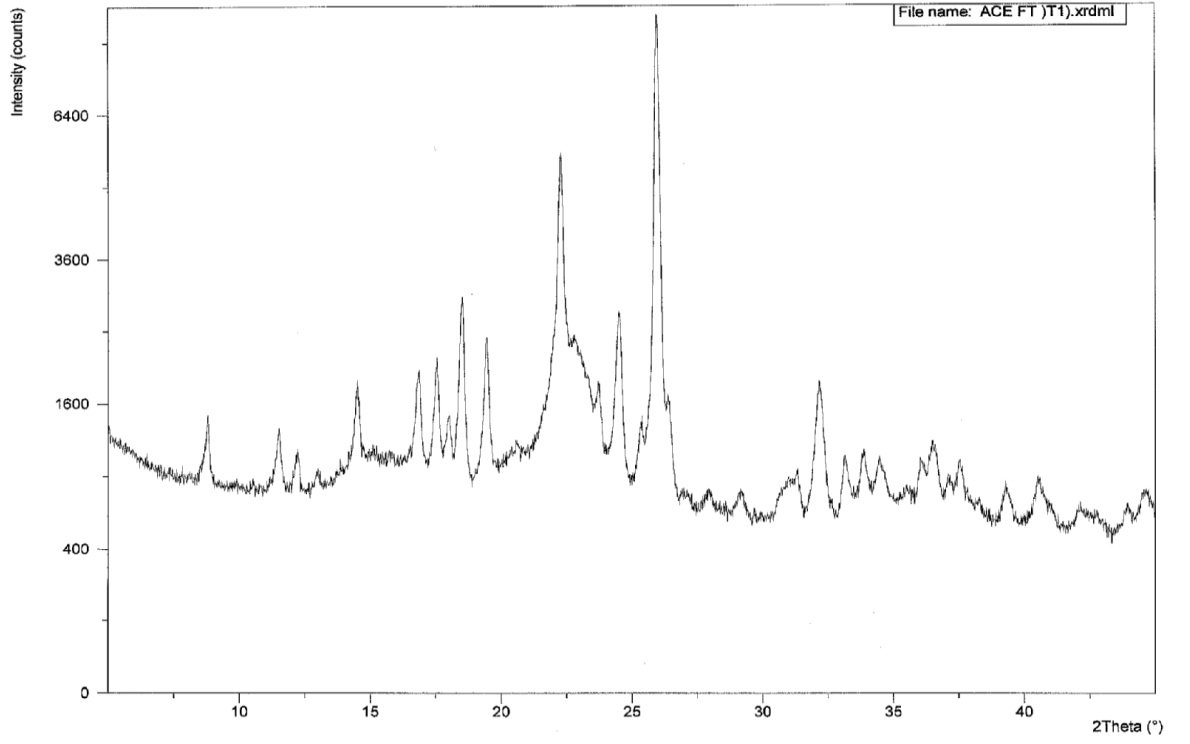
Şekil 4. 1 Aseklufenak hammaddesi IR spektrumu

Kristal Formları

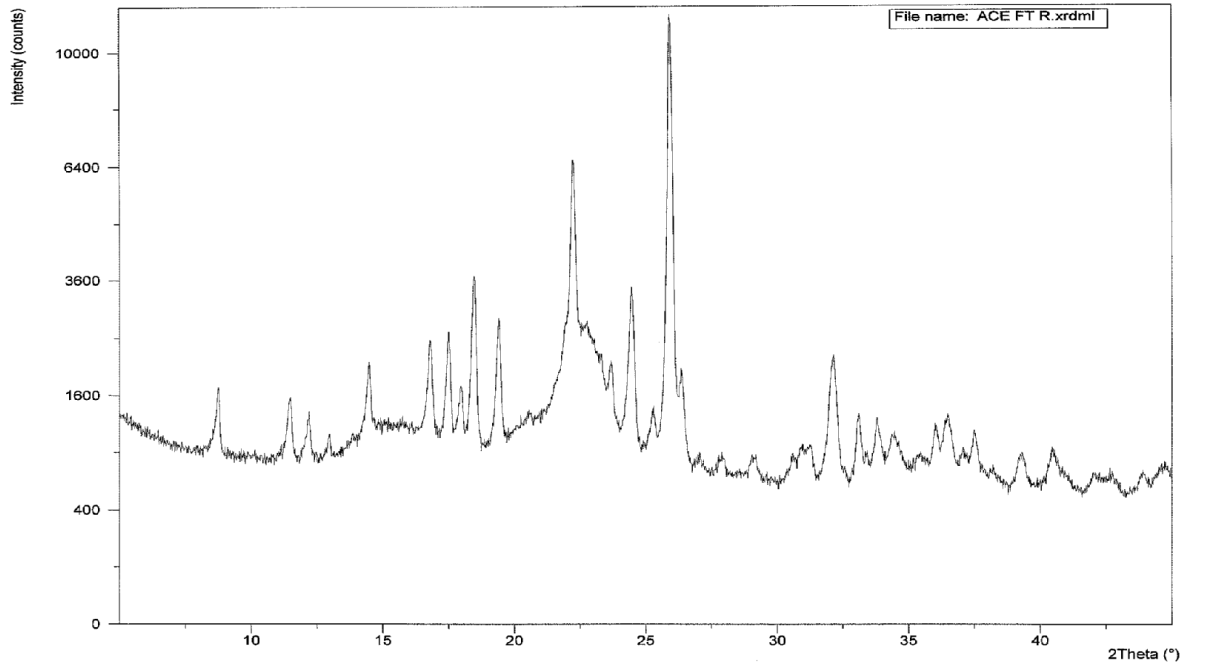
Aseklufenak molekülü polimorfizm göstermemektedir.

Şekil 4.2' de Aseklufenak 100 mg Film Tablet ürününe ait X-Ray Diffractometre analiz sonuçları, sunulmaktadır.

Şekil 4.3' te ise referans ürüne ait X-Ray Diffractometre analiz sonuçları, sunulmaktadır. Her iki sonucun karşılaştırılması hem referans üründe hem de Aseklufenak 100 mg Film Tablet'te bulunan Aseklufenak hammaddesinin aynı kristal yapıda olduğunu göstermektedir.



Şekil 4. 2 Aseklufenak Tablet kristal yapısı



Şekil 4. 3 Referans ürün kristal yapısı

4.2. REFERANS ÜRÜN ANALİZİNİN YAPILMASI

İspanya piyasasından elde edilen orjinal ürün ile yaygın fizikokimyasal tanımlama çalışmaları yürütülmüştür. Numuneler tanımlama, sertlik, ortalama ağırlık ve dağılım açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca, miktar tayini, safsızlık ve tanıma testleri yapılmış ve üç farklı test ortamında çözünme analizleri yürütülmüştür.

Çizelge 4. 1 Referans ürün kimyasal ve fiziksel özellikleri

Test	Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet
Görünüş	Uygun
Ağırlık (mg/Film Kaplı Tablet)	216.1 mg
Ağırlık Sapması	Uygun
Dağılma zamanı (dakika)	5
Nem	% 2.7
Tanıtma HPLC	Uygun
Boyar Madde Tanıtma Titanyum Dioksit	Uygun
Miktar Tayini	% 96.4
Dozaj Tekdüzeliliği	AV: 3.8
Çözünme Hızı (pH 6.8 pHosphate buffer, 30 dak.)	% 99.4

Çizelge 4. 1 Referans ürün kimyasal ve fiziksel özellikleri (Devamı)

İlgili Maddeler	
Safsızlık A	% 0.5
En Büyük Bilinmeyen Tek Safsızlık	% 0.06
Toplam Safsızlık	% 0.6
Etanol	
Mikrobiyolojik Kontrol	
Toplam aerobik mikrobial canlı sayısı	<10
Toplam küf ve maya sayısı	<10
Escherichia coli	Uygun
Ambalaj	3x10 tablet içeren Alu/Alu Blisterde, prospektüs ile birlikte karton kutuda.

Çizelge 4. 2 Referans ürünlerin fiziksel özellikleri

	Ağırlık (g)	Dağılma	Sertlik (kp)	Kalınlık	Çap
Preservex 100 mg Film Tablet Ülke: İngiltere	Ort. 215.7 mg (film kaplı)	Saf su diskli 7 dk.	10.6 kp	3.78 mm	8.13 mm
Cartrex 100 mg Film Tablet Ülke: Fransa	Ort. 216.1 mg (film kaplı)	Saf su diskli 6 dk.	11.9 kp	3.81 mm	8.14 mm
Beofenac 100 mg Film Tablet Ülke: Almanya	Ort. 215.9 mg (film kaplı)	Saf su diskli 9 dk.	12.6 kp	3.67 mm	8.14 mm

Aseklofenak için dissolüsyon ortamı pH 6.8 Fosfat tamponudur.

4.2.1 YARDIMCI MADDELERİN SEÇİLMESİ

Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet'in kalitatif bileşimine ilişkin bilgiler Physicians Desk Reference (PDR) ve Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet hasta bilgilendirme broşürlerinden elde edilmiştir.

Orjinal ilacın tablet formülasyonu Aseklofenak, Kroskarmelloz sodyum, Mikrokristalin selüloz, Povidon K-30, Gliseril distearat, ve film kaplama malzemesi olarak Hipromelloz, Polyoxyethylene 40 stearate, Mikrokristalin selüloz ve Titanyum dioksit içermektedir.

4.2.2 YARDIMCI MADDELERİN MİKTARINA KARAR VERİLMESİ

Preservex/Cartrex/Beofenac formülündeki yardımcı maddelerin kullanım amaçları ve kullanım oranları Çizelge 4.3' de verilmiştir.

Çizelge 4. 3 Formüldeki yardımcı maddelerin kullanım amaçları ve kullanım oranları

HAMMADDELER	Kullanım Amacı	HPE Kullanım %
Çekirdek Tablet		
Aseklofenak	Etkin madde	-
Mikrokristalin selüloz	Bağlayıcı	%20-90
	Dağıtıcı	%5-15
Kroskarmelloz Sodyum	Dağıtıcı	%0.5-5.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	%0.5-5.0
Glyceryl diStearat	Lubrikant	%0.1-5.0
Hipromelloz	Bağlayıcı	%2-5
Macrogol 40 stearat	Plastifiyan	-
Titanyum dioksit	Kaplama ajanı,	-

4.3. ETKİN MADDE- YARDIMCI MADDE GEÇİMLİLİK ÇALIŞMASI

Çizelge 4.3’ de Aseklofenak 100 mg Film Kaplı Tablet ve deneme çalışmalarında kullanılan Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet’e (Almirall-Prodesfarma, S.A., İspanya) ait kalitatif kompozisyon karşılaştırması verilmektedir.

Çizelge 4. 4 Kalitatif Kompozisyon Karşılaştırması

Kompozisyon	Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet	Aseklofenak 100 mg Film Kaplı Tablet
a-Çekirdek		
Etkin Madde		
Aseklofenak	+	+
Yardımcı Maddeler		
Mikrokristalin selüloz	+	+
Povidon K-30	+	+
Kroskarmeloze sodyum	+	+
Gliseril distearat (Tip I)	+	+
b-Film Kaplama		
Hypromellose 6 cps	+	+
Microcrystalline Cellulose (101)	+	+
Macrogol 400	--	+
Polyoxyethylene 40 stearate	+	--
Titanyum dioksit	+	+

Kullanılan yardımcı maddelerin tümü, uluslararası farmakopelerde tanımlı olup farmasötik ürünlerde kullanımları kabul edilmiştir. Yapılan literatür araştırmasında kullanılan yardımcı maddelere ait geçimsizlik bulgusuna rastlanmamıştır.

Ayrıca referans ürün olarak İspanya’da ruhsatlı olan Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet (Almirall-Prodesfarma, S.A.) için yapılan literatür çalışmaları sonucunda, film kaplı tabletin içeriğinde bulunan yardımcı maddeler tespit edilmiştir. Bu referans ürünle aynı yardımcı maddeler kullanılarak, etkin madde ile yardımcı maddeler arasında geçimsizlik ihtimalinin ortadan kaldırılması amaçlanmıştır. Böylece seçilen yardımcı maddelerin, ürünün stabilitesi üzerine olumsuz etki yapmadıkları elde edilen stabilite bulgularıyla da doğrulanmıştır.

4.4. FORMÜLASYON GELİŞTİRME

Formülasyon patentleri: WO2007138557, WO03055466, WO2004082588, US2004247674, WO2004056337, WO2004071490, WO2000187264, WO9947126, WO0061117, WO0200191, WO03066029, WO03066030, WO03047519, WO03051338, WO02083177, WO02067906, WO2004019918, WO0209768, US7053034, WO03049701, WO2005044193, EP1462098, WO2008007150, WO0000179, WO2008013757, WO2008101743, WO2007093027, WO2004105694, WO2006125483, WO05003180, WO0015195, WO03077886, WO0180828, WO03072087, WO0019984, WO0106982, WO0128527, EP1152026, WO03092658, EP1004656.

İncelen patentlerde;

1) Aseklufenak ve bir katyon, ağırlıkça %10- 90 polietilen glikol, %0.1-15 su ve %0.1-50 bir yüzey aktif madde (HLB değeri 3-40)den oluşan çözücü sistemi içeren farmasötik kompozisyon yapılması korunmaktadır.

2) Bir matriksde dağılmış suda çözünebilir katı boya(dye)partikülleri içeren bir çekirdek ve gellan gum ihtiva eden bir kaplamadan oluşan tablet bileşimi yapılması korunmaktadır.

3) Hidrolizden sonra aktif maddenin biyolojik olarak aktifleştigi ve iskelet yapısında Aseklufenak içeren bir polimer olan formülasyon yapılması korunmaktadır.

4) Aseklufenak ve bir non-solvent soluble polimerin (PVP,PEG,nişasta,lecithin,modifiye selüloz veya diğer natural veya sentetik suda

çözünebilir polimerlerden seçilmiş) bir çözeltisinin hazırlanarak nanoenkapsül faz dönüşümünün gerçekleştirilerek aseklofenak'ın enkapsüle edilmesi korunmaktadır.

5) Aseklofenak, bir yağ, bir yağ asidi veya bunların bir karışımında çözündürülerek disperse edilmesi korunmaktadır.

6) Aseklofenak içeren bir çekirdek ve bunu kaplayan bir kaplama karışımı içeren bir farmasötik formülasyon yapılması korunmaktadır.

7) Aseklofenak'ın çabuk salınımlı oral formülasyonunun yapılması korunmaktadır.

9) Aseklofenak'ın, kaplama ajanı olarak bir kopolimer ve/veya bağlayıcı içeren matrikse (matriks tercihe göre bir çekirdek ve diğer eksipientleri de içerebilir) melting, injection-moulding, extrusion, wet granulation, casting, dipping, spreading, spraying/ tablet formunda sıkıştırılmasıyla hazırlanan tablet, pellet ve/veya aktif madde içeren matriksin hazırlanması korunmaktadır.

10) Aseklofenak, tercihen bir taşıyıcı, diğer farmasötik eksipientler ve organik asit tuzu (çekirdek ağırlığının %2.5-97.5 ni oluşturan) içeren bir çekirdek ile bir dış film kaplamadan oluşan farmasötik bileşim hazırlanması korunmaktadır.

11) Tap densitesi 0.05 g/ml den daha az olan bir polisakkarit ve esasen tap dansitesi 0.4 g/ml den daha aza indirilmiş olan en az bir tane nişasta içeren bir bağlayıcı ve Aseklofenak'tan oluşan direkt sıkıştırılmış tablet formülasyonu yapılması korunmaktadır.

12) Aseklofenak ve taşıyıcı maddelerin (tercihen bağlayıcı (lar) ve/veya dolgu madde(leri) ve/veya dağıtıcı (lar) ve/veya yüzey aktif madde(leri)) karıştırılması ile elde edilen karışıma granül edici bir sıvı varlığında yoğurma ve akışkanlaştırılarak püskürtme işlemi uygulanmasıyla granüller elde edilmesi ve bu granüllere uygun taşıyıcı maddeler (tercihen lubrikant(lar) ve /veya dağıtıcı(lar) ve/veya glidant(lar)) ilave edilmesiyle tablet bileşimi hazırlanması korunmaktadır

Referans Ürün 'de kullanılan yardımcı maddeler:

Çekirdek: Mikrokristalin selüloz, Kroskarmelloz Sodyum, Povidon K-30, Glyceryl Palmitostearate,

Kaplama: Hipromelloz, Mikrokristalin selüloz, Macrogol 40 stearate, Titanyum dioksit.

Yardımcı maddelerin özellikleri:

Mikrokristalin selüloz: Mikrokristalin selüloz saf, bir kısmı depolimerize selüloz, beyaz görünümlü, kokusuz, tatsız, kristalize toz halinde poroz partiküllere sahip bir maddedir. Molekül ağırlığı ≈ 36000 'dir. Geniş kullanımı vardır. Oral tablet ve kapsül formülasyonlarında bağlayıcı/seyreltici olarak yaş granülasyon ve direkt baskı metotlarıyla kullanılabilir. %5 a/h Sodyum hidroksit solüsyonunda güç çözünür. Pratik olarak suda, dilüe asitlerde ve birçok organik çözücünde çözünmez. Bağlayıcı olarak %20-90, dağıtıcı olarak %5-15 oranında kullanılır.

Kroskarmelloz Sodyum: Beyaz, grimsi beyaz renkte toz halinde kokusuz bir maddedir. Tablet ve kapsül formülasyonlarında dağıtıcı olarak görev alır. Aseton, etanol ve toluende çözünmez. Suda çözünmez, ancak suyla temas ettiğinde orijinal hacminin 4-8 katına çıkar. Dağıtıcı olarak %0,5-5 oranında kullanılır.

Povidon K-30: Hoş kokulu, kremi beyaz-beyaz renkli, kokusuz, higroskopik toz halinde bir maddedir. Tablet formülasyonlarında povidon solüsyonu yaş granülasyon işleminde bağlayıcı olarak kullanılır. Bağlayıcı olarak kullanım oranı %0.5-5'dir. Asitte, kloroformda, etanol (%95)'de, ketonlarda, metanolde ve suda serbestçe çözülür. Eterde, hidrokarbonda ve mineral yağlarda çözünmez. Molekül ağırlığı 2500-3000000 'dır.

Glyceryl di Stearat: Hafif kokulu, beyaz renkte ince toz halinde bir maddedir. Oral katı dozaj formlarında kaydırıcı olarak kullanılmaktadır. Karıştırma zamanının arttırılması tablet dağılmasını arttırabilir ve tablet sertliğini azaltabilir. Kullanım oranı % 1-5 arasındadır. Kloroform ve diklorometan'da serbestçe çözünür, etanoli mineral yağı ve suda pratik olarak çözünmez. Tablet formülasyonlarında lubricant olarak kullanılır.

Hipromelloz: Hipromelloz, kokusuz, tatsız, beyaz veya kremi beyaz fibroz veya granüle toz halinde bir maddedir. Soğuk suda çözünür. Viskoz kolloidal solüsyon halindeki formu kloroformda, etanolde (%95), diklorometanda, metanol-diklorometan karışımında, su-alkol karışımında çözünmez. Formülasyonlarda kaplama ajanı, film yapıcı, tablet bağlayıcı ve viskozite arttırıcı kullanılır. Formülasyonda %2-5 oranında kullanılır. Molekül ağırlığı 10000-1500000 'dur.

Macrogol 40 stearate: Hafif, yağlı gibi kokulu, kirli beyaz ve açık bronz renkte mumsu katı bir hammaddedir. Islatıcı ajan, çözünmeye yardımcı ajan ve emulsifiyer ajan olarak kullanılmaktadır. Etanolde ve suda çözünür, Mineral yağlarda çözünmez.

Titanyum dioksit: Beyaz, amorf, kokusuz, tatsız ve nonhigroskopik yapıda toz maddedir. Molekül ağırlığı 79.88'dir. Dilüe sülfürik asitte, hidroklorik asitte, nitrik asitte, organik çözücülerde ve suda çözünmez. Hidroflorik asitte, ve sıcak konsantre sülfürik asitte çözünür. Formülasyonlarda kaplama ajanı ve opaklaştırıcı olarak kullanılır.

K. Ürünün saklama koşulları:

25°C'deki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Aseklofenak'ın Değerlendirilmesi:

Aseklofenak ve metabolitlerinin değerlendirilmesi için aşağıdaki metotlar kullanılabilir:

- Titrimetrik
- Stripping Voltametric
- Spectrophotometric*
- Spectrofluometric
- HPLC**

* Spektrofotometrik yöntem stabilite çalışmaları için uygun bir yöntem değildir.

** HPLC yöntemi daha selektif olduğu için ve Aseklofenak'ın degradasyon ürünleri varlığında da miktar tayinine olanak sağladığı için avantajlıdır. Ayrıca EP ve BP'de diklofenac varlığında miktar tayini yöntemi olarak HPLC önerilir.

4.5. ÜRETİM YÖNTEMİ GELİŞTİRME VE PROSES OPTİMİZASYONU

Deneme 1:

İlk denemeye ait formülasyon aşağıdaki şekilde tasarlanmıştır. Orijinal ürün olan Preservex formülündeki yardımcıları kullanılarak ve toz halde Aseklofenak etkin maddesi kullanılarak ***direkt baskı yönteminin*** denenmesi amaçlanmıştır (Etkin maddenin akış özellikleri kötü olmasına rağmen direkt baskı denenecektir).

Çizelge 4. 5 Deneme 1 formülasyonu

HAMMADDELER	Birim formül (mg/tablet)	Kullanım oranları (%)	Kullanım Amacı
Aseklofenak	100.0	% 47.6	Etkin madde
Mikrokristalin selüloz PH102	86.9	% 41.4	Dolgu, dağıtıcı
Kroskarmelloz Sodyum (Ac-Di-Sol)	6.3	% 3.0	Dağıtıcı
Povidon K-30	10.5	% 5.0	Bağlayıcı
Glyceryl Palmitostearat	6.3	% 3.0	Lubrikant
Toplam	210 mg	%100	

ÜRETİM YÖNTEMİ:

- Aseklofenak ve Avicel (102) karıştırılarak 500 mikron elekten elenir.
- Bu karışıma 500 mikron elekten elenmiş Kroskarmelloz sodyum ve Povidon K-30 ilave edilip, karıştırılır.
- Bu karışıma 300 mikron elekten elenmiş Glyceryl Palmitostearat ilave edilip, karıştırılır.
- Uygun zımba ile 210 mg hedef ağırlıktan tablet basılır.

Deneme 2:

Yaş Granülasyon Denemesi

İkinci denemeye ait formülasyon aşağıdaki şekilde tasarlanmıştır. Orijinal ürünlerin formülündeki yardımcıları kullanılarak **yaş granülasyon yönteminin** denenmesi amaçlanmıştır.

Çizelge 4. 6 Deneme 2 formülasyonu

HAMMADELER	Birim formül (mg/tablet)	Kullanım oranları (%)	Kullanım Amacı
Aseklofenak	100.0	% 47.6	Etkin madde
Mikrokristalin selüloz (Avicel 101)	69.1	% 32.9	Dolgu
Kroskarmelloz Sodyum (Ac-Di-Sol)	1.7	% 0.8	Dağıtıcı
	4.6	% 2.2	
Povidon K-30	8.4	% 4.0	Bağlayıcı
Mikrokristalin selüloz (Avicel 102)	21.0	% 10.0	Dağıtıcı
Glyceryl Palmitostearat	5.2	% 2.5	Lubrikant
Etanol % 96*	53.3	-	Çözücü
Toplam	210.0 mg	%100	

* *Bitmiş üründe bulunmaz

ÜRETİM YÖNTEMİ:

- Povidon K-30 etanolde çözülerek granülasyon solüsyonu hazırlanır.
- Aseklofenak, AcDiSol (1/4) ve Avicel 101 homojen oluncaya kadar karıştırılır.
- Toz karışım granülasyon çözeltisi ile granüle edilir.
- Granüller 40 °C etüvde kurutulur.
- Kuru granüllerin üzerine AcDiSol (3/4) ve Avicel 102 ilave edilir ve karıştırılır.
- Karışım üzerine Glyceryl Palmitostearat ilave edilir ve karıştırılır.
- Zimba ile 210.0 mg hedef ağırlıktan tablet basılır.

Etkin madde ve orijinal üründe aşağıdaki testler yapılır. Bunun yanı sıra değişik ortamlarda çözünürlük testleri, partikül büyüklüğü analizi, bozundurma çalışmaları ile orijinal tabletlerde ağırlık, sertlik, kalınlık, çap, dağılma testi, nem içeriği, miktar tayini, değişik ortamlarda dissolüsyon profili, impürite profili, blister-folyo analizi, rpm seçimi gibi analizler yapılır.

Analizleri başarılı olan çekirdek tablet formülü ile deneme üretimleri yapılacak ve dissolüsyon profilleri incelenecektir. Uygun bulunan 2 adet deneme üretimi seçilen

kaplama materyali ve seçilen ambalaj malzemeleriyle (Alu-Alu) stabiliteye kaldırılacaktır.

4.6. ÖN FORMÜLASYON DENEYSEL SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Orjinal formülasyona göre deneme formülasyonları tasarlanmıştır. Yardımcı maddelerin tipi orijinal ürüne benzetilmiş ve literatüre göre bu yardımcı maddelerin konsantrasyonları seçilmiş ve sabitlenmiştir.

Film Tablet formundaki ürünümüzün orjinal ürüne benzerliğinin belirlenmesinde en önemli kriter çözünme eğrileri olduğu için yapılan tüm deneme çalışmaları ile referans ürünün pH 6.8 fosfat ortamında çözünürlük eğrileri karşılaştırılmış ve optimum benzerlik yakalanmaya çalışılmıştır.

Deneme çalışmaları tasarlanırken Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet (İspanya) referans ürünü ile elde edilmeye çalışılmıştır.

Üretim metodu olarak yaş granülasyon tekniği uygulanmıştır.

Kalitatif formülasyondaki hammaddelerin tabletler için uygun olan kullanım oranlarına göre bileşenleri Çizelge 4.7' da verilen deneme üretimlerine ait formülasyon dizaynı yapılmıştır.

Çizelge 4. 7 De02, De03 ve De04 çalışmalarının formülasyon içerikleri

İçerdiği Maddelerin Adları	Kullanım Oranı (%)			İşlevi
	De 02	De 03	De 04	
Aseklofenak	47,6	47,6	47,6	Etkin Madde
Temel Maddeler				
Mikrokristalin selüloz (PH 101)	43,4	43,4	42,4	Dolgu
Kroskarmeloz Sodyum	1,5 (iç faz)	1,0 (iç faz)	2,0 (iç faz)	Dağıtıcı
	1,5 (dış faz)	1,0 (dış faz)	2,0 (dış faz)	
Povidon K-30	3,0	5,0	4,0	Bağlayıcı
Gliseril distearat (Tip I)	3,0	2,0	2,0	Kaydırıcı
Saf Su*	37,0	37,0	37,0	Granülasyon SIVISI

* Hazırlanan toplam toz miktarına göre ağırlık/ağırlık cinsinden verilmektedir.
Granülasyon çözücüsü, bitmiş üründe bulunmaz.

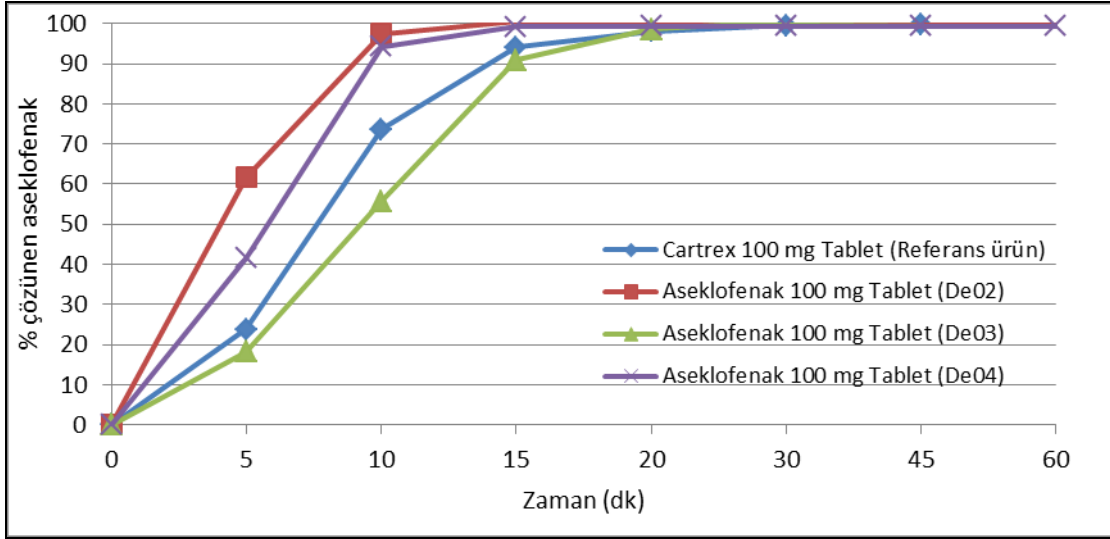
- 1) Aseklofenak, Mikrokristalin selüloz, kroscarmelloz sodyum 1/2'si ve povidon K-30 granulatörde 190 rpm hızında 5 dakika ön karıştırma yapılır.
- 2) Granulatörde saf su ile yaş granülasyon yapılır.
Granülasyon basamakları:
Toplam süresi 3 dk.'dır.
 - Granülasyon sıvısı 2 dk'da verilir; Mikser-190 rpm.
 - Son 1 dk Mikser- 190 rpm + Chopper- Low.
- 3) Yaş kütle tepsili fırında nem maksimum % 3 oluncaya kadar 50 °C'de kurutulur.
- 4) Kuruyan granüller 600 mikron elekten geçirilir.
- 5) Elenmiş granüllere kroscarmelloz sodyum 1/2'si eklenip (15 dakika, 15 rpm) karıştırılır.
- 6) Gliseril distearat 500 mikrondan elenir. Karışıma eklenir ve 3 dakika 15 rpm'de karıştırılır.
- 7) Hazırlanan Aseklofenak 100 mg granülleri tablet hedef ağırlığı 210.0 mg olacak şekilde basılır.

Aseklofenak 100 mg Film Kaplı Tablet (De02, De03, De04) adlı ürünler ile Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet adlı üründe yer alan Aseklofenak'a ait çözünme hızı verileri Çizelge 4.7' de verilmektedir.

Çizelge 4. 8 Aseklofenak 100 mg Film Kaplı Tablet (De02, De03, De04) adlı ürünler ile Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet adlı üründe yer alan Aseklofenak’a ait çözünme hızı verileri.

Zaman (Dakika)	% Çözünen Aseklofenak			
	Cartrex™ 100 mg Tablet	Aseklofenak 100 mg Tablet		
		De02	De03	De04
0	0	0	0	0
5	23,8	61,6	18,3	41,5
10	73,6	97,4	55,8	94,2
15	94,1	100,5	90,9	99,2
20	98,1	100,5	98,6	99,4
30	99,5	100,5	100,6	99,4
45	99,9	100,5	100,9	99,4
60	100,1	100,5	100,9	99,4
Benzeşme Faktörü (F2)		38,4	57,0	49,0
Sertlik (kP)	12,0	8,9	10,5	7,5
Dağılma (dakika)	6,0	2,0	9,0	4,5

Bileşenleri Çizelge 4.8’ de verilen De02 çalışmasında pH 6.8 fosfat ortamında çözünen Aseklofenak miktarının referans üründekinin çok üstünde olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç De02 çalışmasına ait tabletlerin referans ürüne oranla daha hızlı dağılması ile açıklanabilir.



Şekil 4. 4 Aseklufenak 100 mg Film Kaplı Tablet (De02, De03, De04) ve Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet'e ait karşılaştırmalı Aseklufenak çözünme hızı profili (pH 6.8 fosfat)

Tabletlerin dağılma süresini uzatabilmek için De03 çalışmasında bağlayıcı oranı % 3'ten % 5'e çıkartılmış ve dağıtıcı oranı da % 3'ten % 2'ye indirilmiştir. Ayrıca, yapışma sorunu gözlemlenmediği için kaydırıcı oranı da % 3'ten % 2'ye azaltılmıştır.

Yapılan çalışmalar beklenenden daha fazla bir etki yaratmış ve Şekil 4.4' de gösterildiği gibi Aseklufenak çözünürlüğü ciddi bir azalma göstererek referans ürünün altında kalmıştır.

Tabletlerin dağılma süresini ve dolayısıyla çözünürlüklerini optimize etmek için De04 çalışması planlanmıştır. Bu çalışmada ise hem bağlacı oranı hem de dağıtıcı oranı % 4 olarak seçilmiştir.

Fakat De04 çalışmasında tabletlerin sertliğinin arttırıldığında dağılma süresinin oldukça uzadığı gözlemlenmiştir. Örneğin 7-8 kP sertlikle basılan tabletler 4-5 dakikada dağılırken 9-10 kP ile basılan tabletler 8-9 dakika da dağılmaktadır. Dağılma süresinin çözünürlük eğrisi üzerindeki etkisi göz önüne alınarak, tablet sertliğinin dağılma üzerinde çok büyük etki yaratmayacağı bir formülasyonun elde edilmesine ve deneme çalışmalarına devam edilmesine karar verilmiştir.

Ürünümüzün çözünürlüğünü optimize etmek için bileşenleri verilen De05, De06 ve De07 çalışmaları yapılmıştır.

Çizelge 4. 9 De05, De06 ve De07 çalışmalarının formülasyon içerikleri

İçerdiği Maddelerin Adları	Kullanım Oranı (%)			İşlevi
	De 05	De 06	De 07	
Aseklofenak	47,6	47,6	47,6	Etkin Madde
Temel Maddeler				
Mikrokristalin selüloz (PH 101)	40,4	30,4	30,4	Dolgu
Kroskarmeloz Sodyum	2,0 (iç faz)	2,0 (iç faz)	2,0 (iç faz)	Dağıtıcı
	4,0 (dış faz)	4,0 (dış faz)	4,0 (dış faz)	
Povidon K-30	4,0	4,0	4,0	Bağlayıcı
Mikrokristalin selüloz (PH 102)	-	10,0	10,0	Dağıtıcı
Gliseril distearat (Tip I)	2,0	2,0	2,0	Kaydırıcı
Saf Su*	37,0	37,0	-	Granülasyon SIVISI
Etanol*	-	-	22,2	Granülasyon SIVISI

* Hazırlanan toplam toz miktarına göre ağırlık/ağırlık cinsinden verilmektedir. Granülasyon çözücüsü, bitmiş üründe bulunmaz.

Bileşenleri Çizelge 4.8’de verilen deneme serilerinin üretiminde aşağıda ayrıntıları verilen üretim yöntemi uygulanmıştır.

- 1) Aseklofenak, Mikrokristalin selüloz, ve kroskarmelloz sodyum 1/3’ü granulatörde 190 rpm hızında 5 dakika ön karıştırma yapılır.
- 2) Povidon K-30 granülasyon sıvısında çözülerek granülasyon çözeltisi hazırlanır.
- 3) Granulatörde granülasyon çözeltisi ile yaş granülasyon yapılır.

Granülasyon basamakları:

Toplam süresi 7 dk.’dır.

- Granülasyon sıvısı 3 dk’da verilir; Mikser-190 rpm.

- Yaş kütle 2 dakika boyunca mikser (190 rpm)’de karıştırılır.

- Yaş kütle 2 dakika boyunca mikser (190 rpm) ve Chopper – Hız I’de karıştırılır.

- 4) Yaş kütle tepsili fırında nem maksimum % 3 oluncaya kadar 40 °C’de kurutulur.

- 5) Kuruyan granüller 600 mikron elekten geçirilir.

- 6) Elenmiş granüllere kroscarmelloz sodyum 2/3'ü eklenip (15 dakika, 15 rpm) karıştırılır.
- 7) Gliseril distearat 300 mikrondan elenir. Karışıma eklenir ve 3 dakika 15 rpm'de karıştırılır.
- 8) Hazırlanan Aseklofenak 100 mg granülleri tablet hedef ağırlığı 210.0 mg olacak şekilde basılır.

Aseklofenak 100 mg Film Kaplı Tablet (De05, De06, De07 Bilim İlaç San.ve Tic.A.Ş.) adlı ürünler ile Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet (B21, Almirall-Prodesfarma, S.A.) adlı üründe yer alan Aseklofenak'a ait çözünme hızı verileri Çizelge 3.2.P.2.2.1-6'da verilmektedir.

Çizelge 4. 10 Aseklofenak 100 mg Film Kaplı Tablet (De05, De06, De07) adlı ürünler ile Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet adlı üründe yer alan Aseklofenak'a ait çözünme hızı verileri.

Zaman (Dakika)	% Çözünen Aseklofenak				
	Cartrex™ 100 mg FKT	Aseklofenak 100 mg Tablet			
		De05	De06	De07	De07 (Film Kaplı)
0	0	0	0	0	0
5	23,8	34,3	40,4	32,2	30,8
10	73,6	88,3	81,1	75,7	73,9
15	94,1	98,4	97,0	95,7	93,7
20	98,1	99,7	97,5	97,6	96,3
30	99,5	100,0	97,5	97,8	96,5
45	99,9	100,0	97,5	97,8	96,7
60	100,1	100,0	97,7	97,9	96,7
Benzeşme Faktörü (F2)		57,4	57,3	71,5	72,2
Sertlik (kP)	12,0	8,8	9,1	10,2	12,1
Dağılma (dakika)	6,0	5,0	4,0	5,5	7,0

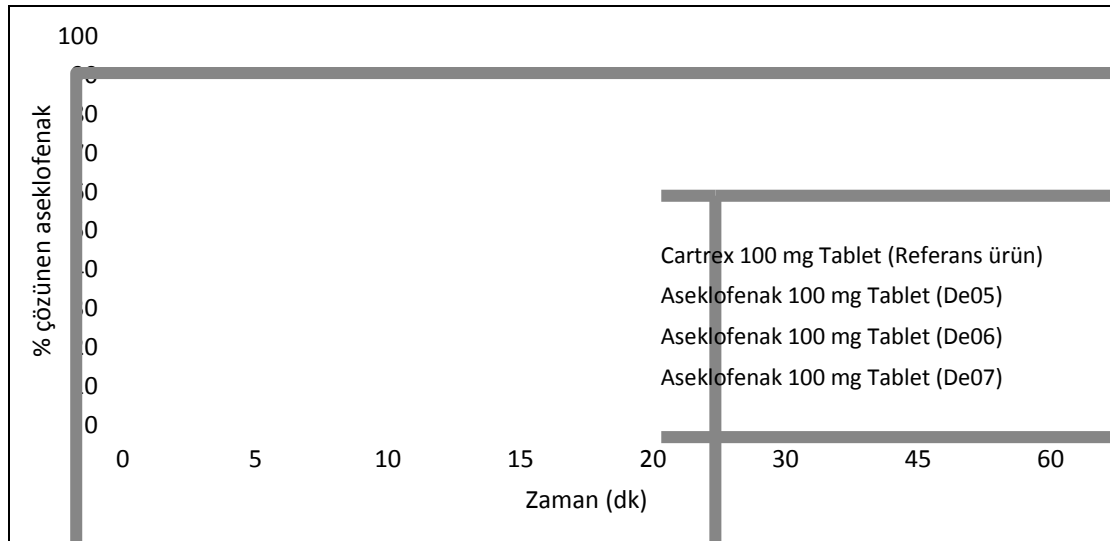
Bileşenleri Çizelge 4.9' da verilen De05 çalışmasında pH 6.8 fosfat tamponu ortamında çözünen Aseklofenak miktarının referans üründekinin biraz üzerinde olduğu fakat F2 değerinde de 50'nin üzerinde olduğu gözlenmiştir. Diğer taraftan daha önceki denemelerde karşılaşılan tablet sertliğinin arttırılması ile dağılma zamanının artması sorunu bu deneme çalışmamızda da gözlenmiştir. Bu sebepten dolayı dış faza tabletin

dağılmasına yardımcı olması açısından % 10 kadar mikrokristalin selüloz eklenmiştir. Ancak mikrokristalin selülozun dış faza ilave edilmesi çözünürlük eğrisi açısından bir fark yaratmamıştır. Diğer taraftan tabletin sertliğe bağlı dağılmasında olumlu bir etkisi olmuştur.

Tablet formülasyonunda yapılan değişikliklere rağmen istenilen özelliklerde ürün elde edilememesi sebebiyle granülasyon üzerine odaklanılmış ve granülasyon sıvısı olarak su yerine % 96'lık etanol kullanılarak De07 deneme serisi üretilmiştir. Etanol kullanılması ile elde edilen granüllerin tablet sertliğinden daha bağımsız dağılma sonuçları elde etmemize imkân vermesi sebebiyle üretim prosesimiz için granülasyon sıvısı olarak % 96'lık etanol seçilmiştir.

De07 denemesi referans ürün ile en yakın benzerliği göstermiş ve F2 değeri 71,5 olarak hesaplanmıştır.

Yapılan deneme çalışmaları film kaplamanın De07 serisi üzerinde büyük bir etki yaratmadığını ve film kaplı tabletlerin de referan ürün ile oldukça benzer çözünme eğrisine sahip olduğu gözlenmiştir.



Şekil 4. 5 Aseklofenak 100 mg Film Kaplı Tablet (De05, De06, De07) ve Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet'e ait karşılaştırmalı Aseklofenak çözünme hızı profili (pH 6.8 fosfat tamponu)

De07 seri numaralı deneme çalışmasında in-vitro çözünme hızı profilleri ve fiziko-kimyasal özellikleri uygun bitmiş ürün elde edilmiştir.

Geliştirilen final formülasyon ile ardışık 3 seri pilot ölçekli proses validasyon çalışmaları yapılmıştır. Üretilen pilot serileri ile ICH Q1A (Stability Testing of New Drug Substances and Products) klavuzunda belirtilen koşullarda stabilite çalışması başlatılmıştır.

4.7. NİHAİ FORMÜL VE ÜRETİM PROSESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Üretim yöntemi önerilen üretici olanakları bağlamında var olan ve yaygın biçimde kullanılan üretim donanımlarından yararlanılarak solid dozaj formlarının konvansiyonal yöntemlerini izlemektedir.

Yukarıda tanımlanan denemelerden somut bir üretim süreci ve formül elde edildikten sonra nihai formüle göre 3 ardışık pilot şarj üretilmiştir.

Validasyon çalışmaları benzer ve yinelenebilir sonuçlar vermektedir. Ayrıca çözünme profillerinin grafikleri de çizilmiş ve referans ürünle karşılaştırılmıştır. Çözünme testlerinde % 2.5 SLS içeren pH 1.2, % 0.5 SLS içeren pH 4.5 ve pH 6.8 fosfat olmak üzere farklı ortamlar kullanılmıştır.

4.8. ÖLÇEK BÜYÜTME ÇALIŞMALARI VE SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nihai formülasyona uygun olarak, üretim yöntemi ve akış şeması birebir kullanılarak, ürün adı Aseklofenak 100 mg Film Kaplı Tablet olan 3 pilot seri (seri boyutları: 250.000 Tablet) üretilmiştir.

Aseklofenak 100 mg Film Kaplı Tablet'in pilot serileri ve Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet referans ürünleri ile çözünme hızı profilleri karşılaştırılmıştır.

Elde edilen bulgulara göre Aseklofenak 100 mg Film Kaplı Tablet pilot serileri, Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet referans ürünleri ile benzer çözünme davranışı göstermiştir.

Çalışmalarla ilgili bilgiler takip eden sayfalarda verilmiştir.

1. Çözünme ortamı:

Aparat: Av.Farm, palet

Palet hızı: 75 rpm

Ortam: pH 6.8 fosfat tamponu

Sıcaklık: 37 ± 0.5 °C

Hacim: 900 ml

Çizelge 4. 11 pH 6.8 ortamında Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet ve Aseklofenak 100 mg Film Tabletlerin özet çözünürlük verileri

Zaman, dakika	Cartrex™ 100 mg Film Tablet	Aseklofenak 100 mg Film Tablet (Pilot seri 1)	Aseklofenak 100 mg Film Tablet (Pilot seri 2)	Aseklofenak 100 mg Film Tablet (Pilot seri 3)
5	23,8	33,2	30,0	26,9
10	73,6	77,2	68,2	66,1
15	94,1	96,4	92,2	91,5
20	98,1	98,4	97,7	96,6
30	99,5	98,6	98,3	96,8
45	99,9	98,7	98,4	96,8

Çizelge 4.12 Aseklofenak 100 mg Film Tablet (Pilot Seri 1), Aseklofenak Çözünme Hızı verileri (pH 6.8 fosfat tamponu)

Numune	Tablet Ağırlığı (mg)	Zaman, % Çözünen Aseklofenak Miktarı					
		5. dak.	10. dak.	15. dak.	20.dak.	30.dak.	45. dak.
1	217,6	30,4	77,8	97,1	98,2	98,4	98,5
2	212,2	35,7	80,8	95,4	96,2	96,3	96,3
3	214,1	33,5	80,7	95,2	96,5	96,9	97,0
4	220,7	33,4	78,8	96,5	99,4	99,8	99,8
5	220,5	35,3	81,1	98,6	99,8	100,0	100,1
6	224,3	32,1	76,4	99,4	100,9	101,3	101,3

Çizelge 4. 12 Aseklofenak 100 mg Film Tablet (Pilot Seri 1), Aseklofenak Çözünme Hızı verileri (pH 6.8 fosfat tamponu) (Devamı)

Numune	Tablet Ağırlığı (mg)	Zaman, % Çözünen Aseklofenak Miktarı					
		5. dak.	10. dak.	15. dak.	20.dak.	30.dak.	45. dak.
7	221,4	31,2	75,9	98,5	100,0	100,1	100,2
8	216,1	35,4	78,3	97,0	98,0	98,1	98,2
9	219,4	32,0	73,2	96,5	99,2	99,5	99,5
10	219,3	33,6	76,4	92,7	98,6	98,9	99,0
11	211,4	31,9	72,2	93,9	95,7	96,0	96,0
12	215,9	33,4	74,9	95,9	97,7	97,9	97,9
ortalama	217,7	33,2	77,2	96,4	98,4	98,6	98,7
minimum	211,4	30,4	72,2	92,7	95,7	96,0	96,0
maksimum	224,3	35,7	81,1	99,4	100,9	101,3	101,3
STDSapma	3,9	1,7	2,9	1,9	1,6	1,6	1,6
% RSD	1,8	5,1	3,8	2,0	1,6	1,7	1,7

Çizelge 4. 13 Aseklofenak 100 mg Film Tablet (Pilot seri 2), Aseklofenak Çözünme Hızı verileri (pH 6.8 fosfat tamponu)

Numune	Tablet Ağırlığı (mg)	Zaman, % Çözünen Aseklofenak Miktarı					
		5. dak.	10. dak.	15. dak.	20.dak.	30.dak.	45. dak.
1	218,0	23,2	65,3	89,6	97,8	98,6	98,7
2	218,2	27,7	68,2	93,5	98,2	98,8	98,9
3	213,2	27,9	68,5	91,6	95,6	96,0	96,1
4	221,1	26,3	58,5	89,7	98,4	99,8	100,0
5	216,5	28,2	69,2	95,7	98,4	98,7	98,8
6	217,0	33,4	72,1	95,7	99,0	99,2	99,4
7	216,2	29,2	68,5	94,2	97,9	98,1	98,2
8	213,7	32,4	69,9	94,2	97,2	97,6	97,8
9	213,5	37,0	73,5	93,4	96,2	96,6	96,7
10	220,1	36,0	72,0	88,3	97,3	99,3	99,4
11	216,6	24,8	64,0	92,0	97,6	98,2	98,2
12	216,8	34,3	68,1	88,2	98,8	99,0	99,1
ortalama	216,7	30,0	68,2	92,2	97,7	98,3	98,4
minimum	213,2	23,2	58,5	88,2	95,6	96,0	96,1
maksimum	221,1	37,0	73,5	95,7	99,0	99,8	100,0
STDSapma	2,5	4,5	4,1	2,7	1,0	1,1	1,1
% RSD	1,1	14,9	6,0	2,9	1,0	1,1	1,2

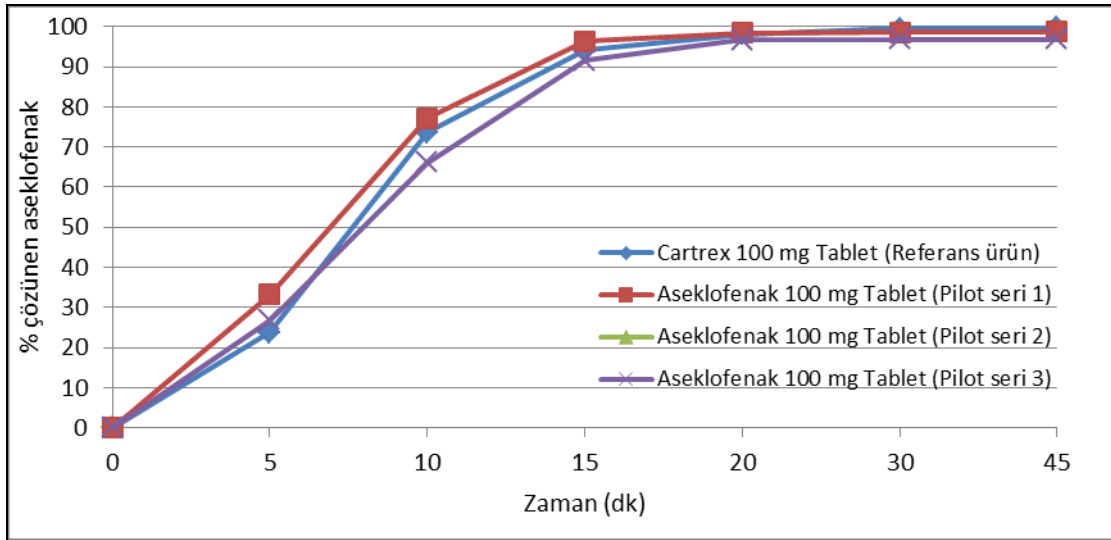
Çizelge 4. 14 Aseklofenak 100 mg Film Tablet (Pilot seri 3), Aseklofenak Çözünme Hızı verileri (pH 6.8 fosfat tamponu)

Numune	Tablet Ağırlığı (mg)	Zaman, % Çözünen Aseklofenak Miktarı					
		5. dak.	10. dak.	15. dak.	20.dak.	30.dak.	45. dak.
1	215,2	23,7	63,1	88,5	95,7	96,3	96,5
2	214,2	28,1	67,4	92,6	95,2	95,4	95,4
3	212,6	24,4	64,1	90,2	96,1	96,3	96,3
4	216,6	25,0	63,8	87,6	97,3	97,9	98,1
5	216,5	29,0	67,6	94,0	97,2	97,4	97,4
6	211,9	25,9	66,1	92,0	96,9	97,0	97,0
7	212,6	25,3	62,4	90,7	92,9	93,0	92,8
8	213,8	26,7	65,5	89,1	96,0	96,1	96,2
9	214,0	29,3	68,5	94,7	96,9	97,0	97,0
10	215,9	28,0	68,1	92,4	98,5	98,7	98,7
11	214,0	29,5	68,4	93,3	96,7	96,8	96,8
12	213,8	27,6	67,9	93,4	99,6	99,8	99,8
ortalama	214,3	26,9	66,1	91,5	96,6	96,8	96,8
minimum	211,9	23,7	62,4	87,6	92,9	93,0	92,8
maksimum	216,6	29,5	68,5	94,7	99,6	99,8	99,8
STDSapma	1,5	2,0	2,2	2,3	1,7	1,7	1,7
% RSD	0,7	7,4	3,4	2,5	1,7	1,8	1,8

Çizelge 4. 15 Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet'e, Aseklofenak Çözünme Hızı verileri
(pH 6.8 fosfat tamponu)

Numune	Tablet Ağırlığı (mg)	Zaman, % Çözünen Aseklofenak Miktarı					
		5. dak.	10. dak.	15. dak.	20.dak.	30.dak.	45. dak.
1	217,8	20,4	69,2	90,9	96,5	99,2	100,7
2	220,3	19,8	64,3	96,6	103,2	105,5	106,1
3	217,5	23,6	73,1	97,9	100,5	101,2	101,3
4	220,7	25,6	71,3	100,5	103,5	104,2	104,3
5	212,5	29,7	84,2	94,9	97,6	98,4	98,5
6	220,9	19,6	61,5	91,4	98,7	99,8	100,2
7	212,3	29,4	79,1	91,0	93,7	95,3	95,9
8	219,8	19,9	56,6	90,5	99,0	100,5	100,8
9	215,7	25,7	80,9	91,8	94,8	96,7	97,5
10	214,9	16,4	80,8	95,7	97,6	98,7	98,9
11	210,5	27,4	80,5	92,0	94,1	95,2	95,7
12	216,8	28,2	81,5	95,5	97,6	99,1	99,3
ortalama	216,6	23,8	73,6	94,1	98,1	99,5	99,9
minimum	210,5	16,4	56,6	90,5	93,7	95,2	95,7
maksimum	220,9	29,7	84,2	100,5	103,5	105,5	106,1
STDSapma	3,5	4,5	9,1	3,3	3,2	3,1	3,1
% RSD	1,6	18,8	12,3	3,5	3,2	3,2	3,1

Aseklofenak 100 mg Film Tablet ve Cartrex™ 100 mg Film Tablet ürünlerine ait pH 6.8 fosfat ortamında karşılaştırmalı Aseklofenak çözünme hızı profili aşağıda verilmektedir.



Şekil 4. 6 Aseklufenak 100 mg Film Tablet ve Cartrex™ 100 mg Film Tablet ürünlerine ait pH 6.8 fosfat ortamında karşılaştırmalı Aseklufenak çözünme hızı profili.

Aseklufenak 100 mg Film Tabletlerle referans tabletlerin çözünme profilleri arasındaki benzerlikleri göstermek için aşağıdaki denklem kullanılmıştır

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Denklemden; (4. 3)

f_2 : Benzerlik faktörü

R_t ve T_t : Her bir zaman noktasında referans ve test numunelerinin çözünme yüzdeleri (%)

Limit: 50 ila 100 arasındaki f_2 değeri iki çözünme profilinin benzer olduğunu göstermektedir.

3 Pilot üretimin pH 6.8 fosfat çözünürlük ortamında Aseklufenak için Referans ürüne karşılık hesaplanmış F_2 değerleri aşağıdaki Çizelge 4.15' de verilmektedir.

Çizelge 4. 16 Pilot serilerin pH 6.8 fosfat çözünürlük ortamında Aseklufenak için Referans ürüne karşılık hesaplanmış F_2 değerleri.

	Aseklufenak 100 mg Film Tablet		
	1	2	3
Cartrex™ 100 mg Tablet	68,0	71,7	69,8

Çizelge'dan anlaşıldığı gibi pilot seriler ve Cartrex™ 100 mg Film Tablet referans ürün arasındaki F_2 değerlerinin tümü 50'nin üzerinde hesaplanmıştır.

2. Farklı ortam çalışmaları

Aparat: Av.Farm, palet

Palet hızı: 75 rpm

Ortam: pH 4.5 Asetat Tamponu + 0.50 %SLS

Sıcaklık: 37 ± 0.5 °C

Hacim: 900 ml

Çizelge 4. 17 pH 4.5 ortamında Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet ve Aseklofenak 100 mg Film Tablet'in özet çözünürlük verileri

Zaman,dakika	Cartrex™ 100 mg Film Tablet	Aseklofenak 100 mg Film Tablet
5	11,8	30,0
10	35,5	68,2
15	53,3	92,2
20	63,2	97,7
30	74,2	98,3
45	80,7	98,4

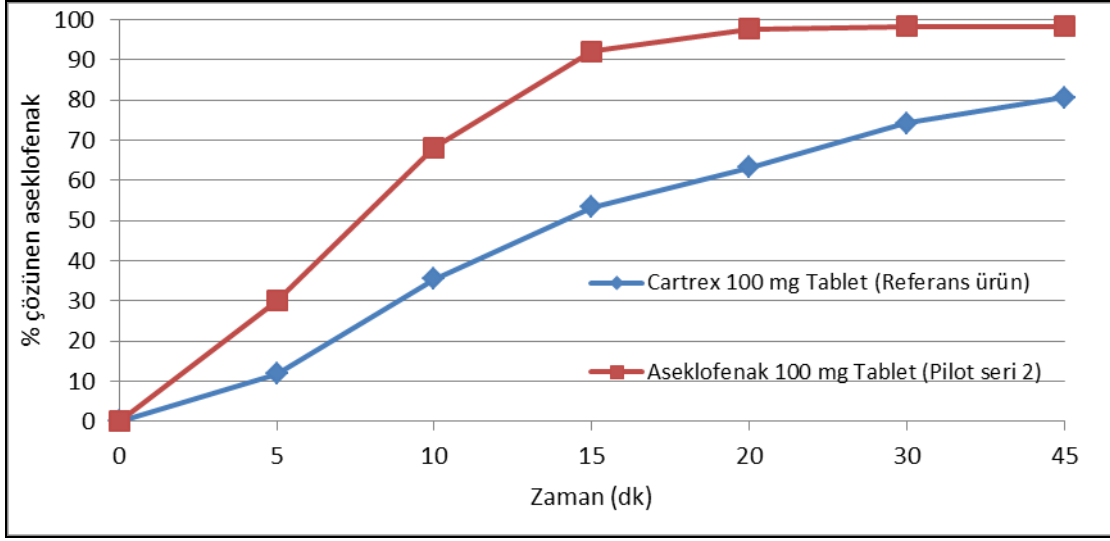
Çizelge 4. 18 Aseklofenak 100 mg Film Tablet, Aseklofenak Çözünme Hızı verileri (% 0.5 SLS içeren pH 4.5 asetat tamponu)

Numune	Tablet Ağırlığı (mg)	Zaman, % Çözünen Aseklofenak Miktarı					
		5. dak.	10. dak.	15. dak.	20.dak.	30.dak.	45. dak.
1	216,5	8,1	28,8	47,4	58,6	72,2	83,0
2	219,1	10,4	31,8	49,9	60,5	73,0	82,3
3	211,7	12,2	34,2	49,4	58,7	69,4	78,7
4	217,1	11,2	32,0	50,9	61,4	74,0	83,0
5	216,4	10,8	29,9	48,2	59,1	71,8	81,7
6	219,0	13,1	37,2	54,9	65,2	77,8	88,3
7	218,8	10,2	33,9	51,2	61,9	74,8	85,3
8	213,4	11,7	35,4	51,6	61,5	74,1	84,5
9	213,0	7,8	28,8	47,0	58,0	70,6	80,9
10	214,0	10,2	32,5	49,4	59,5	71,9	82,3
11	216,7	12,4	35,9	52,3	62,2	74,7	85,2
12	220,3	10,2	31,9	50,3	61,9	75,5	86,6
ortalama	216,3	10,7	32,7	50,2	60,7	73,3	83,5
minimum	211,7	7,8	28,8	47,0	58,0	69,4	78,7
maksimum	220,3	13,1	37,2	54,9	65,2	77,8	88,3
STDSapma	2,8	1,6	2,7	2,2	2,1	2,3	2,6
% RSD	1,3	15,0	8,3	4,4	3,4	3,1	3,2

Çizelge 4. 19 Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet'e, Aseklofenak Çözünme Hızı verileri
(% 0.5 SLS içeren pH 4.5 asetat tamponu)

Numune	Tablet Ağırlığı (mg)	Zaman, % Çözünen Aseklofenak Miktarı					
		5. dak.	10. dak.	15. dak.	20.dak.	30.dak.	45. dak.
1	220,5	12,0	31,2	50,1	61,2	74,2	82,4
2	214,6	14,3	37,3	58,0	68,8	79,9	87,6
3	210,7	11,6	36,7	51,2	59,3	66,9	72,2
4	222,5	11,0	31,9	50,8	60,7	71,4	79,2
5	211,3	11,2	38,2	55,9	64,9	74,0	80,7
6	215,4	13,2	45,5	60,1	68,4	77,2	83,2
7	221,8	7,2	25,2	45,4	57,5	79,1	78,2
8	216,7	9,9	31,7	52,8	64,3	77,0	87,2
9	214,3	12,0	35,4	51,9	60,9	70,1	75,8
10	220,3	12,4	33,7	54,1	66,4	77,9	87,3
11	207,0	12,3	38,8	54,4	63,4	72,9	79,3
12	208,6	13,9	40,8	55,4	62,3	69,6	75,4
ortalama	215,3	11,8	35,5	53,3	63,2	74,2	80,7
minimum	207,0	7,2	25,2	45,4	57,5	66,9	72,2
maksimum	222,5	14,3	45,5	60,1	68,8	79,9	87,6
STDSapma	5,2	1,9	5,3	3,9	3,5	4,1	5,0
% RSD	2,4	16,0	14,8	7,3	5,6	5,6	6,2

Aseklofenak 100 mg Film Tablet ve Cartrex™ 100 mg Film Tablet ürünlerine ait % 0.5 SLS içeren pH 4.5 asetat tamponu ortamında karşılaştırmalı Aseklofenak çözünme hızı profili Şekil 4.7’de verilmektedir.



Şekil 4. 7 Aseklofenak 100 mg Film Tablet ve Cartrex™ 100 mg Film Tablet ürünlerine ait % 0.5 SLS içeren pH 4.5 asetat tamponu ortamında karşılaştırmalı Aseklofenak çözünme hızı profili.

Aseklofenak 100 mg Film Tabletlerle referans tabletlerin çözünme profilleri arasındaki benzerlikleri göstermek için aşağıdaki denklem kullanılmıştır

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

(4. 4)

Denklemdede;

f_2 : Benzerlik faktörü

R_t ve T_t : Her bir zaman noktasında referans ve test numunelerinin çözünme yüzdeleri (%)

Limit: 50 ila 100 arasındaki f_2 değeri iki çözünme profilinin benzer olduğunu göstermektedir.

% 0.5 SLS içeren pH 4.5 asetat tamponu çözünürlük ortamında Aseklofenak için Referans ürüne karşılık hesaplanmış F_2 değeri 79.5 olarak bulunmuştur.

F_2 değerinden de anlaşıldığı gibi Aseklofenak 100 mg Film Tablet ile Cartrex™ 100 mg Film Tablet referans ürün % 0.5 SLS içeren pH 4.5 asetat tamponu çözünürlük ortamında büyük bir in-vitro benzerlik göstermektedir.

Aparat: Av.Farm, palet

Palet hızı: 75 rpm

Ortam: pH 1.2 + 2.5 %SLS

Sıcaklık: 37 ± 0.5 °C

Hacim: 900 ml

Çizelge 4. 20 pH 1.2 ortamında Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet ve Aseklofenak 100 mg Film Tablet'in özet çözünürlük verileri

Zaman,dakika	Cartrex™ 100 mg Film Tablet	Aseklofenak 100 mg Film Tablet
5	3,9	4,1
10	14,3	14,7
15	30,4	28,6
20	42,7	39,3
30	56,8	52,6
45	68,3	64,6

Çizelge 4. 21 Aseklofenak 100 mg Film Tablet, Aseklofenak Çözünme Hızı verileri (% 2.5 SLS içeren pH 1.2)

Numune	Tablet Ağırlığı (mg)	Zaman, % Çözünen Aseklofenak Miktarı					
		5. dak.	10. dak.	15. dak.	20.dak.	30.dak.	45. dak.
1	213,5	5,2	15,2	28,9	38,4	50,3	61,6
2	214,7	6,0	16,8	29,9	40,1	52,9	64,5
3	211,6	5,2	14,9	27,9	38,0	50,4	61,7
4	214,7	4,7	15,6	29,2	40,4	53,7	65,9
5	217,2	4,2	13,8	27,6	38,9	53,3	65,8
6	210,6	6,2	17,7	31,8	41,8	55,2	67,4
7	220,5	3,5	14,1	28,2	38,8	52,7	65,3
8	216,0	2,4	13,4	27,8	38,6	52,3	64,8

Çizelge 4. 21 Aseklofenak 100 mg Film Tablet, Aseklofenak Çözünme Hızı verileri (% 2.5 SLS içeren pH 1.2) (Devamı)

Numune	Tablet Ağırlığı (mg)	Zaman, % Çözünen Aseklofenak Miktarı					
		5. dak.	10. dak.	15. dak.	20.dak.	30.dak.	45. dak.
9	215,2	2,4	13,5	28,2	39,8	53,6	66,0
10	219,1	3,0	13,5	28,6	39,6	53,8	65,9
11	210,8	3,0	14,4	28,7	38,5	50,5	61,5
12	218,5	3,0	13,2	26,4	38,3	52,3	64,5
ortalama	215,2	4,1	14,7	28,6	39,3	52,6	64,6
minimum	210,6	2,4	13,2	26,4	38,0	50,3	61,5
maksimum	220,5	6,2	17,7	31,8	41,8	55,2	67,4
STDSapma	3,2	1,4	1,4	1,3	1,1	1,5	2,0
% RSD	1,5	33,6	9,8	4,7	2,8	2,9	3,0

Çizelge 4. 22 Cartrex™ 100 mg Film Kaplı Tablet'e, Aseklofenak Çözünme Hızı verileri
(% 2.5 SLS içeren pH 1.2)

Numune	Tablet Ağırlığı (mg)	Zaman, % Çözünen Aseklofenak Miktarı					
		5. dak.	10. dak.	15. dak.	20.dak.	30.dak.	45. dak.
1	215,1	4,2	12,0	29,1	40,3	53,8	63,4
2	208,3	4,2	20,4	35,7	46,6	59,5	70,3
3	216,0	3,6	12,8	28,8	40,4	54,9	66,6
4	216,7	4,1	12,1	27,0	41,4	55,7	67,4
5	215,6	4,7	13,4	29,9	44,2	60,3	73,1
6	212,2	5,2	14,8	32,1	43,5	56,5	67,5
7	215,9	3,4	11,1	26,9	39,6	55,4	67,4
8	213,9	5,2	24,9	40,4	50,6	63,1	73,3
9	210,1	3,3	12,4	29,4	41,3	55,4	67,0
10	213,7	3,8	15,6	35,1	47,6	62,3	74,1
11	212,6	2,9	13,6	31,7	43,8	56,5	67,5
12	222,0	2,0	8,2	18,2	32,5	48,4	62,4
ortalama	214,3	3,9	14,3	30,4	42,7	56,8	68,3
minimum	208,3	2,0	8,2	18,2	32,5	48,4	62,4
maksimum	222,0	5,2	24,9	40,4	50,6	63,1	74,1
STDSapma	3,5	0,9	4,4	5,5	4,6	4,0	3,7
% RSD	1,6	24,0	31,1	18,1	10,8	7,1	5,4

Aseklofenak 100 mg Film Tablet ve Cartrex™ 100 mg Film Tablet ürünlerine ait % 2.5 SLS içeren pH 1.2 ortamında karşılaştırmalı Aseklofenak çözünme hızı profili Şekil 4.8' de verilmektedir.

Aseklofenak 100 mg Film Tabletlerle referans tabletlerin çözünme profilleri arasındaki benzerlikleri göstermek için aşağıdaki denklem kullanılmıştır

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Denklemde; (4. 5)

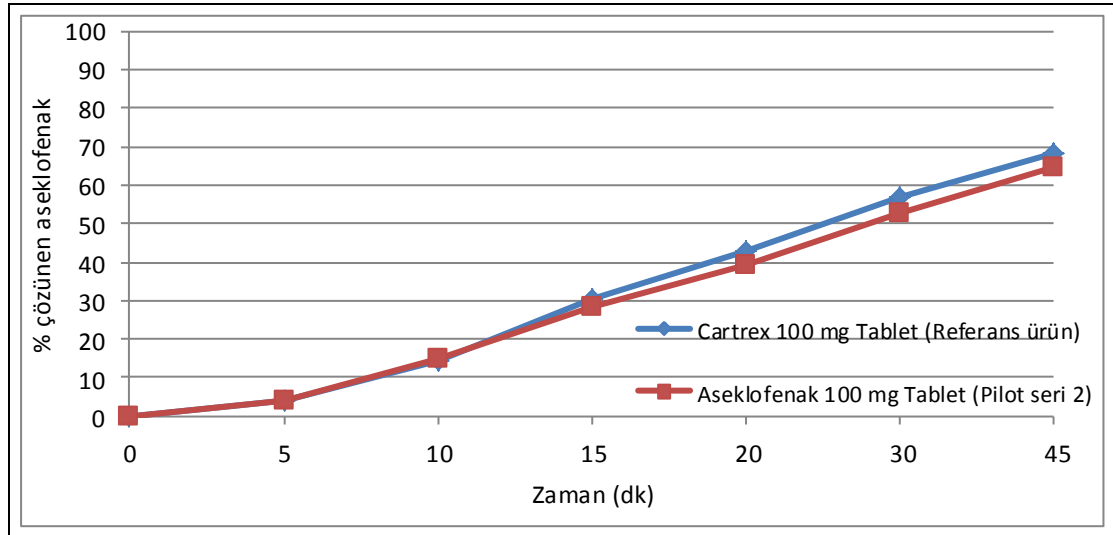
f_2 : Benzerlik faktörü

R_t ve T_t : Her bir zaman noktasında referans ve test numunelerinin çözünme yüzdeleri (%)

Limit: 50 ila 100 arasındaki f_2 değeri iki çözünme profilinin benzer olduğunu göstermektedir.

% 2.5 SLS içeren pH 1.2 çözünürlük ortamında Aseklofenak için Referans ürüne karşılık hesaplanmış F2 değeri 76.4 olarak bulunmuştur.

F2 değerinden de anlaşıldığı gibi Aseklofenak 100 mg Film Tablet ile Cartrex™ 100 mg Film Tablet referans ürün % 2.5 SLS içeren pH 1.2 çözünürlük ortamında büyük bir in-vitro benzerlik göstermektedir.



Şekil 4. 8 Aseklofenak 100 mg Film Tablet ve Cartrex™ 100 mg Film Tablet ürünlerine ait % 2.5 SLS içeren pH 1.2 ortamında karşılaştırmalı Aseklofenak çözünme hızı profili.

Pilot serilere ait Miktar Tayini ve Safsızlık Profili Çalışmaları

Aseklofenak 100 mg Film Tablet ve Cartrex™ 100 mg Film Tablet'in farmasötik benzerliğini göstermek amacıyla yürütülmüştür.

Aseklofenak 100 mg Film Tabletler ve Cartrex™ 100 mg Film Tabletler'e ait karşılaştırmalı Aseklofenak miktar tayini ve safsızlık sonuçları aşağıdaki Çizelgede verilmektedir.

Çizelge 4. 23 Aseklofenak 100 mg Film Tabletler ve Cartrex™ 100 mg Film Tabletler'e ait karşılaştırmalı Aseklofenak miktar tayini ve safsızlık sonuçları.

Test	Limit	Cartrex™ 100 mg Tablet	Aseklofenak 100 mg Tablet (Pilot seri 1)	Aseklofenak 100 mg Tablet (Pilot seri 2)	Aseklofenak 100 mg Tablet (Pilot seri 3)
Miktar Tayini Aseklofenak	% 95.0 –110.0	% 96.4	% 98.3	% 99.9	% 97.6
İlgili Maddeler					
Safsızlık A	Maks. % 2.0	% 0.5	% 0.1	% 0.08	% 0.07
En Büyük Bilinmeyen Tek Safsızlık	Maks. % 0.2	% 0.06	% 0.2	% 0.07	% 0.08
Toplam Safsızlık	Maks. % 3.0	% 0.6	% 0.3	% 0.17	% 0.18

Sonuçlar Aseklofenak 100 mg Film Tablet ve Cartrex™ 100 mg Film Tablet'in miktar tayini ve safsızlık profili açısından da benzer olduğunu göstermektedir.

Ürününün tablet dozaj formlarını kontrol etmek için temel testler seçilmiştir. Bu testler farmakope açısından iyi bilinen testlerdir. Aşağıda verilen bilgilere göre bu ilaç ürününün spesifik limitleri belirlenmiştir.

Ürünümüz tablet formunda olduğu ve geliştirmenin amacı orijinal ürüne benzer fizikokimyasal ve biyolojik özellikler elde etmek olduğu için özellikle çözünme parametrelerine odaklanılmıştır.

pH 6.8 fosfat tamponu ortamında 30 dakika içinde % 85'i aşkın çözünme sonuçları nihai formülasyonumuzun olumlu çözünme özelliklerine sahip olduğunu göstermektedir. Çözünme testi gerekçesinin % 100 etkin madde salımı düzeyine ulaşmak olduğu

gerçeğine dayanarak ve elde edilen çözünme sonuçlarına göre çözünme test limiti 30 dakikada % 85 olarak belirlenmiştir.

4.9. STABİLİTE SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ölçek büyütme çalışmaları sırasında elde edilen 3 seri, karton kutulardaki Alüminyum/Alüminyum blisterler içinde ambalajlanan tablet ürünleri 6 ay süresince 40 °C ± 2 °C/% 75 RN ± % 5 RN hızlandırılmış stabilite koşulunda bekletilmiştir. Tablet numuneleri 1. Ay, 3. ay ve 6. ay sonunda analiz edilerek raf ömrü kalite özelliklerine uygunluğu değerlendirilmiştir ve elde edilen başlangıç değerlerine göre artma/azalma olup olmadığı saptanmıştır.

Her üç serinin görünüş, ağırlık, sertlik, nem, dağılma, miktar tayini, çözünme ve safsızlığa ait ortalama değerleri aşağıdaki Çizelgede özetlenmiş olup, incelenen raf ömrü periyotlarında hedef limitler içinde kaldığı belirlenmiştir.

Çizelge 4. 24 Stabilite sonuçları

TESTLER	LİMİTLER	BAŞLANGIÇ	1. Ay	3. Ay	6. Ay
Görünüş	Beyaz, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Ağırlık	199.8 – 232.2 mg (216.0 mg ± %7.5)	214.6	215.9	216.6	218.2
Sertlik	Bilgi içindir	11.6 kp	14.2 kp	14.2 kp	15.8 kp
Nem	Maks. % 4.0	1.9	2.1	2.6	2.5
Dağılma	Maks. 15 dak./37 °C saf su	9	7	6	7
Miktar tayini	100.0 mg Aceclofenac/tb (90.0 mg/tb - 105.0 mg/tb) (%90.0 - %105.0)	98.3	96.3	98.0	95.5
Çözünme	Min. %85 (30 dakika)	100.9	100.9	98.7	97.8
Safsızlıklar <i>Bilinmeyen tek safsızlık</i> <i>Safsızlık A</i> <i>Toplam Safsızlık</i>	Maks. % 0.2 Maks. % 2.0 Maks.%3.0	0.06(RRT:1.39) 0.07 0.15	0.06(RRT:2.26) 0.43 0.59	0.16(RRT:2.25) 1.4 1.7	0.17(RRT:2.35) 1.4 1.7

KAYNAKLAR

- [1] Furst, D.E. (1997). "Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice" *Semin Arthritis* 26 Supply 1: 21-27
- [2] Malinoff, P.B. and Ruddon, R.W. Ninth Edition, (ed) (1996). "Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout" In Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*
- [3] Brogden RN, Wiseman LR. (1996). "Aceclofenac: A Review of its pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the treatment of rheumatic disorders and in pain management" *Drug Evaluation* 52(1): 113-124
- [4] Chandrasekharan NV. (2008). "Aceclofenac" *XPharm: The comprehensive pharmacology reference*: 1-5
- [5] Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. (2001) "Aceclofenac " *Drugs* 61(9): 1351-1378
- [6] Rawlins EA. (1982). "Bentley' Textbook of Pharmaceutics" 8th edition, Part II, p. 263-319, Bailliere Tindall, London.
- [7] Auton EM. (1988). "Pharmaceutics: The Science Of Dosage Form Designs" 304-321 New York, U.S.A.
- [8] Berggren J. (2003). "Engineering of Pharmaceutical Particles: Modulation of Particle Structural Properties, Solid State, Stability and Tableting Behaviour by the Drying Process" Uppsala University, Department of Pharmacy, p.58.

- [9] Vane, J.R. (1971). "Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs" *Nature* 231-232.
- [10] Fries, J.F. (1991) "NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease epidemiology and risk appraisal" *J. Rheumatol* 18 Supply 28: 6-10
- [11] Robinson, D.R. (1997). "Eicosanoids and related compounds" *Arthritis and allied conditions* 13th edition p.515-528.
- [12] Griffin, M.R. (1998). "Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury" *Am J Med* 104 Supply 3A: 23S-9S
- [13] Kujubu, D.A., Fletcher, B.S., Varnum, B.C. Lim, R.W., Herschman, H.R. (1991) "TIS10, a phorbol ester tumor promoter inducible mRNA from Swiss 3T3 cells"
- [14] Xie, W.L., Chipman, J.G., Rubotson, D.L., Ericson, R.L., Simons, D.L.(1991). "Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing" *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 2692-2696
- [15] Smith, K.F., Skelton, H. (2002). "Arachidonic acid-derived bioactive lipids: their role and the role for their inhibitors in dermatology" *J Cutan Med Surg*; 6(3): 241-55.
- [16] Rossi, S., (ed) (2006). "Australian Medicines Handbook. Adelaide: Australian Medicines Handbook" ISBN 0-9757919-2-3 (Avustralya ilaç el kitabı) (ingilizce)
- [17] Ostensen, M.E., Skomsvoll, JF. (2004). "Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy" *Expert Opin Pharmacother*; PMID 15013926 5(3): 571-80.
- [18] Amadio P, Jr., Cummings DM, Amadio P. (1999). "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs" *Tailoring therapy to achieve results and avoid toxicity. Postgrad Med.* 93: 73-6, 9-81, 5-8 passim.
- [19] Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS (1998). "Acetaminophen overdose with therapeutic intent" *J Pediatr.* 132:5-8

- [20] Lorenzetti BB, Ferreira SH. (1985) " Mode of analgesic action of dipyrrone: direct antagonism of inflammatory hyperalgesia" *Eur J Pharmacol.* 114: 375-81
- [21] Glikeson, G.S. (1997). "Arachidonic acid derivatives, kinins, clotting factors, amines, nitric oxygen species" *Primer on the rheumatic diseases* 11th ed. Atlanta: Arthritis Foundation p. 58-63
- [22] Funk, C.D., Funk, L.B., Kennedy, M.E., Pong, A.S., Fitzgerald, G.A.(1991) "Human platelet/erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment" *FASEB J.* 5: 2304-12.
- [23] Okamoto, T., Hino, O. (2000). "Expression of cyclooxygenase-1 and -2 mRNA in rat tissues tissue-specific difference in the expression of the basal level of Mrna" *Int J Mol Med.* 6: 455-7.
- [24] Kraemer, S.A., Made, S.A., DeWitt, D.L. (1992). "Prostaglandin endoperoxidase synthase gene structure: identification of the transcriptional start side and 5'-flanking regulatory sequences" *Arch Biochem Biophys* 293: 391-400
- [25] Malmberg, A.B., Yaksh, T.L. (1992). "Anti-nociceptive actions of spinal non steroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat" *J Pharmacol Exp Ther* 263: 136-145.
- [26] Schnermann, J. "Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion" *Am. J Physiol.* 274: R263-279.
- [27] Jouzeau, J.Y., Terlain, B., Abid, A., Nedelac, E., Netter, P. (1997). "Cyclooxygenase isoenzymes" *Drugs* 53: 563-582.
- [28] Spanger, R.S. (1996) "Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic diseases: implication of nonsteroidal antiinflammatory drug therapy" *Semin Arthritis Rheum* 26: 436-437.
- [29] Griswold, D.E., Adams, J.L.(1996). "Constitutive cyclooxygenase (COX-1) and inducible cyclooxygenase (COX-2): rationale for selective inhibition and progress to date" *Med Res Rev* 16: 181-206

- [30] Fener, H. (1997). "Differentiating among nonsteroidal antiinflammatory drugs by pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles" *Semin Arthritis Rheum* 26 Supply 1: 28-33
- [31] De Brum-Fernandes, A.J. (1997). "New perspectives for nonsteroidal antiinflammatory therapy" *J. Rheumatol* 24: 246-248
- [32] Katzung, B.G. Sevent Edition, (ed) (1998). "Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Disease-modifying antirheumatic drugs: nonopioid analgesics: drugs used in gout" In *Basic and Clinical Pharmacology*.
- [33] Rome, L.H., Lands, W.E.H. (1975). "Structural requirements for time- dependent inhibition of prostaglandin biosynthesis by anti-inflammatory drugs" *Proc Natl Acad Sci U S A* 72: 4863-4865.
- [34] Ouellet, M., Percival, M.D. (1995). "Effect of inhibitor time –dependency on selectivity towards cyclooxygenase isoforms" *Biochem J* 306: 247-251.
- [35] Lecomte, M., Laneuvile, O., Ji, C., DeWitt, D.L., Smith, W.L. (1994). "Acetylation of human prostaglandin peroxide synthase-2 (cyclooxygenase-2) by aspirin" *J Biol Chem* 269: 13207-13215.
- [36] Mancini, J.A., O'Neill, G.P., Baylay, C., Vickers, P.J. (1994). "Mutation of serine 516 in human prostaglandin G/H synthase-2 to methionine or aspirin acetylation of this residue stimulates 15-R-HETE synthesis" *FEBS Lett* 342: 33-37.
- [37] Silverstein, F.E., Graham, D.Y., Senior, J.R., Davies, H.W., Struthers, B.J., Bittman R.M., et al (1995). "Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial" *Ann Intern Med* 123: 241-249
- [38] Schoen, R.T., Vender, R.J. (1989). "Mechanism of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastric damage" *Am J Med* 86: 449-458

- [39] Price, A.H., Fletcher, M. (1990). "Mechanisms of NSAID- induced gastroenteropathy" *Drugs* 40 Supply 5: 1-11.
- [40] Lichtenbenger, L.M., Wang, Z.M., Romero, J.J., Ulloa, C., Perz, J.C., Perz, J.C., Griaud, M.N., et al. (1995). "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associated with zwitterionic pHospholipids: insight into the mechanism and adversal of NSAIDinduced gastrointestinal anjury" *Nat Med* 1: 154-158.
- [41] Mahmud, T., Scott, D.L., Bjarnason, I. (1996). "A unifying hypothesis for medication of NSAID related gastrointestinal toxicity" *Ann Rheum Dis* 55: 211-213.
- [42] Aronson JK. (2006). "Non-steroidal anti-inflammatory drugs" *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drugs Reactions and Interactions* (15th edition): 2555-2582
- [43] Legrand E. (2004). "Aceclofenac in the management of inflammatory pain" *Drug Evaluation* 5(6): 1347- 1357,
- [44] Shavi GV, Nayak U, Averineni RK, Arumugam K, Meka SR, Nayanabhirama U, Sureshwar P. (2009). "Multiparticulate drug delivery system of aceclofenac: development and in vitro studies" *Drug Dev Ind Pharm* 35(2): 252-258
- [45] Rao NGR, Kulkarni U, Deshmukh A, Suresh DK. (2010). "Preparation and characterization of ionotropic cross-linked chitosan microparticles for controlled release of aceclofenac" *Int J Pharm Sci Drug Res* 2(2): 107-111,
- [46] Brogden RN, Wiseman LR. (1996). "Aceclofenac: A Review of its pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the treatment of rheumatic disorders and in pain management" *Drug Evaluation* 52(1): 113-124,
- [47] Aceclofenac. *British Pharmacopoeia* 1: 36-38, 2004.
- [48] Chub LA. (2009). "Nonaqueous liquid parenteral aceclofenac formulation" *US patent* 2009/0156670.
- [49] Aceclofenac. *European Pharmacopoeia* 6.2: 3685- 3686, 2008.

- [50] Lakshmana PS, Shirwaikar AA, Shirwaikar A, Kumar A. (2009). "Formulation and evaluation sustained release microspHeres of rosin containing aceclofenac" *ARS Pharmaceutica* 50(2): 51-62,
- [51] Shivhare UD, Adhao ND, Bhusari KP, Mathur VB, Ambulkar DU. 2009. "Formulation development, evaluation and validation of sustained release tablets of aceclofenac" *Int J Pharm Pharm Sci* 1(2): 74-80,.
- [52] Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. (2001). "Aceclofenac" *Drugs* 61(9): 1351-1378
- [53] Bort R, Ponsoda X, Carrasco E, Gomez-Lechon MJ, Castell JV. (1996). "Comparative metabolism of the nonsteroidal anti-inflammatory drug, aceclofenac, in the rat, monkey and human" *Drug Metab Dispos* 24(9): 969-975
- [54] Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S, Sato T, Ito A. (2000). "4'-Hydroxy aceclofenac suppresses the interleukin-1-induced production of promatrix metalloproteinases and release of sulfatedglycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes" *Eur J Pharm* 401: 429-436
- [55] Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y, Matsuzaki T, Hashimoto S, Yokokura T, Ito A. (2000) "A major metabolite of aceclofenac, 4'-hydroxy aceclofenac suppresses the production of interstitial procollagenase/ proMMP-1 and pro-stromelysin-1/ proMMP-3 by human rheumatoid synovial cells" *Inflamm Res* 49: 133-138
- [56] Chan WY, Fuchs F, Powell AM. (1983). "Effects of naproxen sodium on menstrual prostaglandins and primary dysmenorrhea" *Obstet Gynecol* 61: 285-291
- [57] Letzel H, Megard Y, Lamarca R, Raber A, Fortea J. (2006). "The efficacy and safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmenorrhea" *Eur J Obstet Gynecol and Reproductive Biol* 129: 162-168
- [58] Pareek A, Chandurkar NB, Patil RT, Agrawal SN, Uday RB, Tambe SG. (2010). "Efficacy and safety of aceclofenac and drotaverine fixed-dose combination in the treatment of primary dysmenorrhoea: a double-blind, double-dummy,

randomized comparative study with aceclofenac” Eur J Obstet Gynecol and Reproductive Biol 152: 86- 90

- [59] Hinz B, Auge D, Werner U, Ramer R, Rietbrock S, Brune K. (2003).” Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac” Clin Pharmacol Ther 74(3): 222-235,
- [60] Perez S, Osorio V, Barcelo D. (2008). “Comparing the fate and occurrence of aceclofenac, diclofenac and their human metabolites: Conventional treatment, membrane bioreactor treatment” Presented in Water Scarcity and Management Under Mediterranean Climate (WSMMC) Conference. Spain
- [61] Yadav VB, Nighute AB, Yadav AV, Bhise SB. (2009). “Aceclofenac size enlargement by non aqueous granulation with improved solubility and dissolution” Arch Pharm Sci 1(2): 115-122
- [62] Gowthamarajan K, Singh SK, Prakash D, Somashekhar CN, Raju KNSL. (2010). “Dissolution enhancement of poorly soluble aceclofenac by solid dispersion technique and its comparison with marketed formulations” Int J Pharm Tech Res. 2(4): 2347-2356
- [63] Dua K, Pabreja K, Ramana MV. (2010). “Preparation, characterization and in vitro evaluation of aceclofenac solid dispersions” Ars Pharm 51(1): 57-76
- [64] Lee BJ, Lee DW, Kim TW. (2004). “Compositions and preparation methods for bioavailable oral aceclofenac dosage forms” US Patent 2004/0180961 A1
- [65] Tran TTD, Tran PHL, Lee BJ. (2009). “Dissolutionmodulating mechanism of alkalizers and polymers in a nanoemulsifying solid dispersion containing ionizable and poorly water-soluble drug” Eur J Pharm Biopharm 72: 83-90
- [66] Mutalik S, Anju P, Manoj K, Usha AN. (2008). “Enhancement of dissolution rate and bioavailability of aceclofenac: chitosan-based solvent change approach” Int J Pharm 350: 279-290

- [67] Gil YS, Hong SC, Yu CH, Cho DH. (2004). "Formulation and manufacturing process of solubilized aceclofenac soft capsules" International Publication Number WO 2004/047834 A1.
- [68] Gil YS, Yu CH, Choung KH, Ahn GS, Hong SC, Ahn KY. (2005). "Formulation and manufacturing process of self-microemulsified aceclofenac soft capsules" International Publication Number WO 2005/032516 A1
- [69] Setty CM, Prasad DVK, Gupta VRM, Sa B. (2008). "Development of fast dispersible aceclofenac tablets: Effect of functionality of superdisintegrants" Indian J Pharm Sci 70(2): 180- 185,
- [70] Akkus Arslan S, Tirnaksız F. (2010). "A Nonsteroidal Antiinflammatory drug: Aceclofenac" Fabad J Pharm Sci, 35, 105-118,
- [71] Carstensen J T. (1993). "Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms" Technomic Publishing Co Inc Lancaster Basel. 95-104
- [72] Bandelin F J. (1989). "Compressed tablets by wet granulation. Pharmaceutical Dosage Form: Tablets" Vol 1, eds: H. A. Lieberman L, Lachman J B, Schwartz, Marcel Dekker Inc, 131-190
- [73] Gordon E, Rosanske T W, Fonner D E, Anderson N R, Banker G S. (1990). "Granulation technology and tablet characterization. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" 1.2 Eds: H.A, Lieberman L, Lachman J B, Schwartz, Marcel Dekker Inc, 245-316
- [74] Ansel H C, Allen L V, Popovich N G. (1999). "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems" Seventh Ed. Lippincot Williams & Wilkins, Baltimore, 179-196
- [75] Jones B J. (1990). "Capsules hard. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology" Eds J. Swarbrick, J C Boylan, Vol 2, Marcel Dekker, New York 251-268

- [76] Jimerson R F, Hom F S. (1990). "Capsules Soft" Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Eds J. Swarbrick, J C Boylan, Vol 2, Marcel Dekker, New York 269-284
- [77] Ausburger L L. (2002). "Hard and Soft shell capsules" Modern Pharmaceutics, Eds GS Banker, C T Rhodes, Marcel Dekker, New York Basel 335-380
- [78] Rawlins EA. (1982). "Bentley' Textbook of Pharmaceutics" 8th edition, Part II, p. 263-319, Bailliere Tindall, London.
- [79] Bauer KH, Frömming KH, Führer C. (2012). "Pharmazeutische Technologie Mit Einführung in die Biopharmazie" 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- [80] Nyström C, Karehill, PG. (1995). "The Importance of Intermolecular Bonding Forces and the Concept of Bonding Surface Area" In: Pharmaceutical Powder Compaction Technology (Vol. 71) Ed: Nyström C. Marcel Dekker Inc.
- [81] Odeku OA. (2007). "The Compaction Properties of Pharmaceutical Powders are Characterised by their Compressibility and Compactibility" The Compaction of Pharmaceutical Powders.
- [82] King ER. (1975). "Tablets, Capsules and Pills" In: Remington's Pharmaceutical Sciences. Ed: Hoover JE, 15th Edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania.
- [83] Shotton E, Ridgway K. (1974). "Physical Pharmaceutics. In: Pharmaceutical Preparations" Clarendon Press, Oxford.
- [84] Kumar V, Reus-Medina MDIL, Yang D. (2002). "Preparation, characterization, and tableting properties of a new cellulose-based pharmaceutical aid" Int J Pharm, 235(1-2):129-140.
- [85] Müller FS. (2008). "Modified celluloses as multifunctional excipients in rapidly dissolving immediate release tablets" University of Basel, Faculty of Science. PHD Thesis, Switzerland.

- [86] Jain S. (1999). "Mechanical Properties of Powders for Compaction and Tableting: An Overview" Pharm Sci Technol Today, 2 (1):20-31.
- [87] Gürsoy A Z. (2004). "Farmasötik Teknoloji- Temel Konular ve Dozaj Şekilleri" Kontrollü Salım Derneği Yayını No: 2,
- [88] Halaçoğlu M D. (2013) "Hegzagonal Bor Nitrür'ün Tablet Üretimi için Yeni bir Lubrikant olarak Değerlendirilmesi ve Konvansiyonel Lubrikantlarla Karşılaştırılması" Doktora Tezi. Marmara Üniversitesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
- [89] Geçgil Ş. (1991). "Farmasötik Teknolojiye Başlangıç" Cihan Matbaacılık, İstanbul.
- [90] King ER. (1975). "Tablets, Capsules and Pills" In: Remington's Pharmaceutical Sciences. Ed: Hoover JE, 15th Edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania.
- [91] Shotton E, Ridgway K. (1974). "PHysical Pharmaceutics. In: Pharmaceutical Preperations" Clarendon Press, Oxford.
- [92] Bolhuis GK, Eissens AC, Adrichem TP, Wessenlingh JA, Frijlink HW. (2003). "Hollow filler-binders as excipients for direct compression" PharmRes, 20(3):515-518.
- [93] Patel SS, Patel NM. (2009). "Development of directly compressible coprocessed excipient for dispersible tablets using 32 full factorial desing" Int J Pharm Pharm Sci, 1(1):125-148.
- [94] Sheth BB, Bandelin FJ, Shangraw RF. (1980). "Compressed Tablets. In: Pharmaceutical Dosage Forms" (Vol.1 Tablets) Ed: Lieberman HA, Lachman L. Marcel Dekker Inc. New York, USA. p.109-184.
- [95] Yuan J, Wu SHW. (2008). "Sustained release tablets via direct compression: A feasibility study using cellulose acetate and cellulose acetate butyrate" Pharm Dev Technol, 24:92-106.
- [96] Gohel MC. (2003). "A review of co-processed directly compressible excipients" J Pharm Pharm Sci, 8:76-93.

- [97] Zhang Y, Law Y, Chakrabarti S. (2003). "Physical Properties and Compact Analysis of Commonly Used Direct Compression Binders" *AAPS Pharmaceutical Science and Technology*, 4(4):1-11
- [98] Pontier C, Champion E, Viana M, Chulia D, Assollant DB. (2002). "Use of cycles of compression to characterize the behavior of apatitic pHosphate powders" *J Eur Ceram Soc*, 22:1205–1216
- [99] Fisse E.F, Hagen T.A. (1986) "Preformulation the Theory and Practice of Industrial Pharmacy" Eds: L.Lachman, H.A Lieberman, J.L Kanig, Lea & Febiger, Philadelphia, 171-96
- [100] Greene D.S. (1979). "Preformulation Modern Pharmaceuticals" eds: G.S Banker , C.T Rhodes, Marcel Dekker Inc, New York, 211- 221
- [101] Lau E. (2001). "Preformulation Studies, Handbook of modern Pharmaceutical analysis" Eds: S. Ahuja, S. Scypinski, academic Press, San Diego, 173- 233
- [102] Polon J. (1982). "Pharmaceutical Development from Concept to Market, Drug Development" ed: C.E Hamner, CRC Press, Boca Raton, 81- 97
- [103] Wells J.I. "Pharmaceutical Preformulation. The Physicochemical Properties of drug Substances" Ellis Horwood limited, Chichester.
- [104] Yu, L.X. (2008). "Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control" *Pharm Res*, 25 (4), 781-791.
- [105] FDA CDER. Guidance for industry: PAT-a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. (2006).
- [106] EMEA: European Medicine Agency – Human Medicines – EMEA Pre Submission Procedural Advice – Questions and Answers. 03/07/2008, Ağ Sitesi: EMEA Website

- [107] Woelbeling, C., Regional PAT COP (2008) Creating quality by design/process analytical technology (QbD/PAT) management awareness. Pharm Eng – The Official Magazine of ISPE 28 (3), 3.
- [108] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Evaluation for Stability Data Q1E. (6 Şubat 2003).
- [109] Marini, A., Berbenni, V., Pegoretti, M., Bruni, G., Cofrancesco, P. ve diğerleri. (2003) J. Therm. Anal. Calorim., 73, 547-561.
- [110] Brown, M.E., Antunes, E. M., Glass, B. D., Lebete, M. ve Walker, R. B. (1999) J. Therm. Anal. Calorim., 56, 1317-1322.
- [111] Pyramides, G., Robinson, J. W. ve Zito, S. W. . (1995) J. Pharm. Biomed. Anal., 13, 103-110.
- [112] Giordano, F., Bettinelli, G. P. (1988) J. Pharm. Biomed. Anal., 6, 951-955.
- [113] Pani, N.R., Nath, L. K. ve Bhunia, B. (2010) "Formulation, development, and optimization of immediate release nateglinide tablets by factorial design" Drug Discoveries and Therapeutics, 4 (6), 453-458
- [114] Sarisuta, N., Lawanprasert, P., Puttipipatkachorn, S. ve Srikummoon, K. (2006) "The influence of drug-excipient and drug-polymer interactions on butt adhesive strength of ranitidine hydrochloride film-coated tablets" Drug Development and Industrial Pharmacy, 32, 463-471.
- [115] Jain, S.K., Shukla, M. ve Shrivastana, V. (2010). "Development and in vitro evaluation of ibuprofen mouth dissolving tablets using solid dispersion technique" Chem. Pharm. Bull., 58 (8), 1037-1042.
- [116] Yamazaki R., Kawai S., Matsuzaki T., Kaneda N., Hashimoto S., Okamoto T. Y., R., Koshino T., Mizushima Y. (1997). "Aceclofenac blocks prostaglandin E2 production following its intracellular conversion into cyclooxygenase inhibitors" European Journal of Pharmacology 329 181 – 187.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :Özgül Güngör Çulcu
Doğum Tarihi ve Yeri : 12/01/1981- İstanbul
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : ogungor08@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Biyokimya	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	2003
Lisans	Kimya	Trakya Üniversitesi	2001
Lise	Fen Bilimleri	Beşiktaş Lisesi	1997

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2014- Devam ediyor	VSY Biyoteknoloji ve İlaç	Ruhsatlandırma Müdürü
2012- 2014	Deva Holding	Uluslararası Pazarlar Teknik Ruh. Uzm.
2008-2012	Bilim İlaç	AR-GE Formülasyon Uzmanı
2006-2008	Merkez İlaç	AR-GE Sorumlusu
2006-2008	Alvimedica	Ruhsatlandırma Uzmanı

YAYINLARI

Makale

1. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2006: 44(2): 199-206 “ A RELATIONSHIP BETWEEN SERUM SIALIC ACID, SIALIC ACID-RICH INFLAMMATION-SENSITIVE PROTEINS AND CELL DAMAGE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION”
2. Journal of Turkish Biochemistry 2004: 29(3): 226-231 “SERUM TOTAL SIALIC ACID LEVELS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION”
3. Journal of Turkish Biochemistry 2004: 29(4): 262-267 “SERUM TOTAL SIALIC ACID LEVELS IN LUNG CANCER PATIENTS OF DIFFERENT HISTOLOGICAL TYPES WITH AND NO EXTRAPULMONARY METASTASES”
4. Journal of Trakya Medicine University 2007: 24(2): 101-108 “THE IMPORTANCE OF SERUM TOTAL AND LIPID BOUND SIALIC ACID AS MARKERS IN PATIENTS WITH SMALL CELL AND NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA”

Bildiri

1. Symposium on Molecular Chemistry 2014 “ DEVELOPMENT OF SOLID DOSAGE FORMULATION THAT HAS NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY EFFECT AND EVALUATION OF QUALITY PARAMETER”
2. 13th Balkan Biochemical Biophysical Days 2003 “ SERUM CERULOPLASMIN AND SIALIC ACID LEVELS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION”
3. II. Symposium of Clinical Biochemistry and Cancer 2004 “ YAYGIN VE SINIRLI HASTALIĞI OLAN KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA SERUM TOTAL SİYALİK ASİDİN ÖNEMİ”
4. 12th Meeting of Balkan Clinical Laboratory Federation 2004 “ THE EFFECT OF CHEMOTHERAPY ON SERUM TOTAL SIALIC ACID IN LUNG CANCER PATIENTS”
5. 12th Meeting of Balkan Clinical Laboratory Federation 2004 “ RELATIONSHIP BETWEEN TOTAL SIALIC ACID AND ALPHA 1-ANTITRYPSIN IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION”
6. XXIII. World Congress of Pathology and Laboratory Medicine 2004 “SERUM LIPID BOUND SIALIC ACID LEVELS IN LUNG CANCER PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPY”

Proje

1. Investigation of Serum Total Sialic Acid levels in Patients with Acute Myocardial Infarction, TUTF Project, 2001
2. Role of Cell Damage increasing of Sialic Acid in Patients with Acute Myocardial Infarction, TUTF Project, 2002

3. Formulation Design of Morphine Controlled Release Tablet, SANTEZ Project, 2007
4. Formulation Design of Antidiabetic Controlled Release Tablet, TÜBİTAK Project, 2009
5. Emulsion Formulation Design and Pilot Production for Topical Antifungal Agents, Bilim Pharmaceuticals, 2011