

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**REPAGLİNİD VE METFORMİN İÇEREN TABLET
FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASI VE İN
VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

SİNEM ŞAHİN

DANIŞMAN

PROF. DR. YILDIZ ÖZSOY

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI**

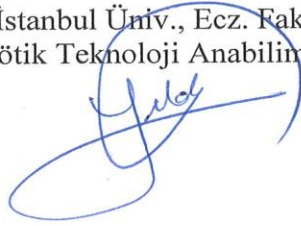
İSTANBUL – 2017

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Farmasötik Teknoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Sinem Şahin tarafından Prof. Dr. Yıldız Özsoy Erginer'in danışmanlığında hazırlanan "Repaglinid ve Metformin içeren Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması ve İn Vitro Değerlendirilmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından. 21 /03/2017 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Yıldız ÖZSOY ERGİNER
İstanbul Üniv., Ecz. Fak.
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof. Dr. Sevgi GÜNGÖR
İstanbul Üniv., Ecz. Fak.
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Doç. Dr. Buket AKSU
İstanbul Kemerburgaz Üniv., Ecz. Fak.
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

BEYAN

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

İmza

Ecz. Sinem ŞAHİN



İTHAF

Eşim Ahmet Uğur Şahin ve kızımız Melek Bade Şahin'e ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyerek her türlü destek ve imkanı sağlayan Danışman Hocam Prof. Dr. Yıldız Özsoy ERGİNER'e,

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı olanaklarını sağlayan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Oğul Araman'a,

Deneysel tez çalışmalarımın Deva Ar-Ge Laboratuvarlarında yürütülmesine onay veren Deva Holding Yöneticilerine ve ayrıca deneysel tez çalışmalarımın sırasında gösterdiği anlayış ve desteğin yanı sıra yol gösterici olan Sayın Müdürüm Recep AVCI'ya,

Tez çalışmalarım sırasında bana her zaman yardımcı olan sevgili çalışma arkadaşım Özenç ŞENOL'a ve yardımlarını esirgemeyen tüm teknisyen, stajyer ve çalışma arkadaşlarıma,

Miktar tayini ve impürite analizlerinde cihaz desteğini esirgemeyen Deva İlaç Analitik Geliştirme Laboratuvarı yönetici ve çalışanlarına,

Her zaman desteğini gördüğüm ve her an yanımda olduklarını bildiğim sevgili anneme, babama ve tüm aileme,

Hayatıma girdiği andan itibaren bana her konuda destek olan, anlayış gösteren, sevgisini esirgemeyen değerli eşim Ahmet Uğur ŞAHİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XV
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ.....	XIX
ÖZET.....	XX
ABSTRACT	XXİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Repaglinid Hakkında Genel Bilgiler	4
2.1.1. Farmakolojik Özellikleri	4
2.1.2. Preparatları	5
2.2. Metformin Hakkında Genel Bilgiler	5
2.2.1. Farmakolojik Özellikleri	6
2.2.2. Preparatları	6
2.3. Tabletler Hakkında Genel Bilgiler	7
2.3.1. Tanımı ve Özellikleri	8
2.3.2. Tabletlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler	9
2.3.2.1. Dolgu Maddeleri	10
2.3.2.2. Bağlayıcı Maddeler	10
2.3.2.3. Dağıtıcı Maddeler	11
2.3.2.4. Kaydırıcı (Lubrikant) Maddeler	11
2.3.2.5. Glidantlar	12
2.3.2.6. Renklendiriciler	12
2.4. Tez Çalışmasında Kullanılan Yardımcı Maddeler	12
2.4.1. Povidon (PVP K25)	12
2.4.2. Mikrokrystalin Selüloz Tıp 101 ve Tıp 102	13
2.4.3. Sorbitol	13
2.4.4. Polietilen Glikol 6000 (Makrogol 6000)	14

2.4.5. Poloksamer 188	14
2.4.6. Meglumin.....	14
2.4.7. Polakrilin Potasyum (Amberlite IRP88)	14
2.4.8. Magnezyum stearat	14
2.5. Stabilite	15
2.5.1. Tablet Stabilesini Etkiyen Mekanizmalar.....	15
2.5.2. Bitmiş Ürünlerde Stabilite Çalışması.....	16
2.5.3. Stabilite Verilerinin Değerlendirilme Şartları.....	17
2.6. Tabletlerin Üretim Yöntemlerine Ait Genel Bilgiler.....	17
2.6.1. Tabletlerin Üretim Yöntemleri	17
2.6.1.1. Doğrudan (Direkt) Basım.....	18
2.6.1.2. Kuru Granülasyon.....	18
2.6.1.3. Yaş Granülasyon.....	19
2.6.2. Tabletlerin Basımı.....	20
2.6.3. Tabletlerin Kaplanması	20
2.7. Repaglinid ve Metformin sabit doz kombinasyonuna ait çalışmalar.....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Gereçler	23
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	23
3.1.2. Kullanılan Ekipmanlar.....	24
3.1.3. Kullanılan Bilgisayar Yazılımları.....	25
3.2. Yöntemler	25
3.2.1. Referans Film Tablet'in bileşiminin belirlenmesi	25
3.2.2. Referans Film Tablet'in spesifikasyonlarının belirlenmesi.....	26
3.2.3. Ön formülasyon çalışmaları	26
3.2.3.1. Etkin Madde – Yardımcı Madde Geçimlilik Çalışmaları.....	27
3.2.3.2. Seçilen formülasyonların üretim prosesi	28
3.2.4. Hazırlanan çekirdek tabletler üzerinde yapılan fiziksel kontroller.....	28
3.2.4.1. Fiziksel Görünüş	28
3.2.4.2. Ortalama Tablet Ağırlığı.....	28
3.2.4.3. Sertlik	28
3.2.4.4. Çap-Kalınlık Tayini.....	29
3.2.4.5. Dağılma Testi.....	29
3.2.4.6. Su Miktarının Tayini.....	29

3.2.5. Çözünme hızı testi ile referans ürüne benzer formülasyonun saptanması.....	30
3.2.6. Analitik metot validasyonu.....	34
3.2.6.1. Spesifiklik (Seçicilik)	35
3.2.6.2.Doğrusallık ve çalışma aralığı	36
3.2.6.3. Doğruluk.....	38
3.2.6.4. Kesinlik.....	39
3.2.6.5. Sağlamlık	40
3.2.6.6. Çözelti stabilitesi.....	40
3.2.7. Hazırlanan film tabletlerdeki etkin maddelerin miktar tayini.....	41
3.2.8. Hazırlanan film tabletlerde ilgili bileşiklerinin tayini	45
3.2.9. Hazırlanan film tabletlerin pilot üretimlerinin gerçekleştirilmesi ve fiziksel - kimyasal analizlerinin yapılması	50
3.2.10. Pilot üretilen serilerin in vitro çözünme hızı testleri.....	50
3.2.11. Stabilité çalışmaları	51
3.2.12. İstatistiksel Değerlendirmeler	51
4. BULGULAR	52
4.1. Referans Film Tablet'in bileşimine ait bulgular	52
4.2. Referans Film Tablet'in spesifikasyonlarına ait bulgular	53
4.3. Ön formülasyon çalışmalarına ait bulgular	53
4.3.1. Etkin madde – yardımcı madde geçimlilik çalışmalarına ait bulgular.....	55
4.3.2. Seçilen formülasyonların üretim prosesine ait bulgular.....	62
4.3.3. Çekirdek tabletler üzerinde yapılan fiziksel kontroller	64
4.3.4. Çözünme Hızı Testi ile referans ürüne benzer formülasyonun saptanmasına ait bulgular	65
4.4. Analitik metot validasyonuna ait bulgular	74
4.4.1.Spesifiklik Parametresine Ait Bulgular	74
4.4.2.Doğrusallık ve Çalışma Aralığı Parametresine ait Sonuçlar.....	74
4.4.3. Doğruluk Parametresine Ait Bulgular	77
4.4.4. Kesinlik Parametresine Ait Bulgular.....	77
4.4.5. Sağlamlık Parametresine ait Bulgular.....	81
4.4.6. Çözelti Stabilitesi Parametresine Ait Bulgular	83
4.5. Hazırlanan film tabletlerdeki etkin maddelerin miktar tayinine ait bulgular.....	85
4.6. Hazırlanan film tabletlerde ilgili bileşiklerinin tayinine ait bulgular	85
4.7. Hazırlanan film tabletlerin pilot üretimlerinin gerçekleştirilmesi ve fiziksel- kimyasal analizlerinin yapılmasına ait bulgular	85

4.8. Pilot üretilen serilerin in vitro çözünme hızı testlerine ait bulgular	87
4.9. Stabilité çalışmalarına ait bulgular.....	111
TARTIŞMA.....	124
KAYNAKLAR.....	129
ÖZGEÇMİŞ.....	134



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1. Repaglinid Etkin Maddesinin Fizikokimyasal Özellikleri

Tablo 2-2. Türkiye’de Ruhsatlandırılmış Ürünlerin Listesi

Tablo 2-3. Metformin HCl Etkin Maddesinin Fizikokimyasal Özellikleri

Tablo 2-4. Türkiye’de Ruhsatlandırılmış Müstahzarların Listesi

Tablo 2-5. Bitmiş Ürünlerde Stabilité Çalışma Koşulları

Tablo 3.1. Ön Formülasyon Çalışmalarında Denenen Oranlar

Tablo 3.2. Çözünme Hızı Analiz Koşulları Gradient Programı

Tablo 3.3. Validasyon Çalışmasında Kullanılan Standartlar

Tablo 3.4. Validasyon Çalışmasında Kullanılan Reaktifler

Tablo 3.5. Miktar Tayini Analiz Koşulları Gradient Programı

Tablo 3.6. İlgili Bileşikler Analiz Koşulları Gradient Programı

Tablo 3.7. İlgili Bileşikler Düzeltme Faktörü ve Rölatif Alıkonma Zamanı

Tablo 3.8. Pilot Üretim Serileri ve Miktarları

Tablo 4.1: Referans Film Tablet İçeriği

Tablo 4.2: Referans Ürün Spesifikasyonları

Tablo 4.3. D001 kodlu Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tabletlerin Birim Formülü

Tablo 4.4. D002 kodlu Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tabletlerin Birim Formülü

Tablo 4.5: Geçimlilik Çalışmasına ait 15. Gün Görünüş Sonuçları

Tablo 4.6: Geçimlilik Çalışması 1.Ay DSC Sonuçları

Tablo 4.7: Geçimlilik Çalışması 1.Ay Safsızlık Test Sonuçları (Metformin HCl bilinmeyen her bir safsızlık)

Tablo 4.8: Geçimlilik Çalışması 1.Ay Safsızlık Test Sonuçları (Repaglinid bilinmeyen her bir safsızlık)

Tablo 4.9: Geçimlilik Çalışması 1.Ay Safsızlık Test Sonuçları (Repaglinid ilgili bileşikler Safsızlık A)

Tablo 4.10: Geçimlilik Çalışması 1.Ay Safsızlık Test Sonuçları (Repaglinid ilgili bileşikler Safsızlık C)

Tablo 4.11. Opadry Pink 03B240027 İçeriğindeki Yardımcı Maddeler

Tablo 4.12. Film Kaplama Proses Parametreleri

Tablo 4.13. D001 ve D002 Seri No'lu Çekirdek Tabletlerin Fiziksel Kontrollerine Ait Bulgular

Tablo 4.14: Spesifiklik Parametresine Ait Bulgular

Tablo 4.15: Repaglinid'e Ait Doğrusallık Çalışma Bulguları

Tablo 4.16: Metformin HCl'e Ait Doğrusallık Çalışma Bulguları

Tablo 4.17: Repaglinid Çalışma Aralığı Bulguları

Tablo 4.18: Metformin HCl Çalışma Aralığı Bulguları

Tablo 4.19: Repaglinid İçin Doğruluk Çalışması Bulguları

Tablo 4.20: Metformin Hcl İçin Doğruluk Çalışması Bulguları

Tablo 4.21: Repaglinid için sistem kesinliği Bulguları

Tablo 4.22: Metformin HCl için Sistem Kesinliği Bulguları

Tablo 4.23: Repaglinid Analizinin Tekrarlanabilirlik Bulguları

Tablo 4.24: Metformin HCl Analizinin Tekrarlanabilirlik Bulguları

Tablo 4.25: Repaglinid İçin İçerik Tekdüzeliliği Tekrarlanabilirlik Bulguları

Talo 4.26: Metformin HCL için İçerik Tekdüzeliliği Tekrarlanabilirlik Bulguları

Tablo 4.27: Repaglinid için Akış hızının Değişiminin Etkisine Ait Bulgular

Tablo 4.28: Metformin HCl İçin Akış Hızının Değişiminin Etkisine Ait Bulgular

Tablo 4.29: Repaglinid için Kolon Fırını Sıcaklığının Değişiminin Etkisine Ait Bulgular

Tablo 4.30: Metformin HCl için Kolon Fırını Sıcaklığının Değişiminin Etkisine Ait Bulgular

Tablo 4.31: Repaglinid İçin pH Değişiminin Etkisine Ait Bulgular

Tablo 4.32: Metformin HCl İçin pH Değişiminin Etkisine Ait Bulgular

Tablo 4.33: Repaglinid Standart Çözeltisinin Stabilesine Ait Bulgular

Tablo 4.34: Repaglinid Numune Çözeltisinin Stabilesine Ait Bulgular

Tablo 4.35: Metformin HCl Standart Çözeltisinin Stabilesine Ait Bulgular

Tablo 4.36: Metformin HCl Numune Çözeltisinin Stabilesine Ait Bulgular

Tablo 4.37: Repaglinid için Sistem Uygunluk Sonuçları

Tablo 4.38: Metformin HCl için Sistem Uygunluk Sonuçları

Tablo 4.39: Referans Ürün ve Pilot Serilerin Fiziksel ve Kimyasal Analiz Sonuçları

Tablo 4.40: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablet 2 mg /500 mg (CZ201A) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.41: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.42: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.43: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P003) için pH 5.0 sitrik asit/fosfat tamponu ortamında ortamındaki Repaglinid % çözünmesine ait bulgular

Tablo 4.44: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.45: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.46: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.47: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P003) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.48: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) için 0.1N HCl Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.49: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için 0.1N HCl Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.50: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için 0.1N HCl Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.51: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) için 0.1N HCl Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.52: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için 0.1N HCl Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.53: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için 0.1N HCl Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.54: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) için pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.55: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.56: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.57: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) için pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.58: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.59: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için pH 4.5 fosfat tamponu Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.60: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) için pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.61: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için için pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.62: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.63: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) İçin pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamındaki Metformin Hcl % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.64: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamındaki Metformin Hcl % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.65: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Tablo 4.66: Pilot üretim (P001) Uzun Süreli Stabilitate Test Sonuçları ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, $60\pm 5\text{RH}$)

Tablo 4.67: Pilot üretim (P001) Hızlandırılmış Stabilitate Test Sonuçları ($40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\pm 5\text{RH}$)

Tablo 4.68: Pilot üretim (P002) Uzun Süreli Stabilitate Test Sonuçları ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, $60\pm 5\text{RH}$)

Tablo 4.69: Pilot üretim (P002) Hızlandırılmış Stabilitate Test Sonuçları ($40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\pm 5\text{RH}$)

Tablo 4.70: Pilot üretim (P003) Uzun Süreli Stabilitate Test Sonuçları ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, $60\pm 5\text{RH}$)

Tablo 4.71: Pilot üretim (P003) Hızlandırılmış Stabilitate Test Sonuçları ($40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\pm 5\text{RH}$)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D001) 0.1 N HCl Ortamında Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.2: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D001) 0.1 N HCl Ortamında Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.3: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D001) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.4: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D001) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.5: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D001) pH 6.8 fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.6: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D001) pH 6.8 Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.7: 1. ay $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / % 75 RH Stabilite Koşulunda Prandimet® 2mg/500 Mg Film Tablet ve Test Ürün (D001) Ph 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.8: 1. ay $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / % 75 RH stabilite koşulunda PrandiMet® 2mg/500 mg Film tablet ve Test ürün (D001) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.9: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) 0.1 N HCl Ortamında Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.10: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) 0.1 N HCl Ortamında Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.11: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.12: PrandiMet® 2mg/500 mg Film tablet ve Test ürün (D002) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.13: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) pH 6.8 fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.14: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) pH 6.8 Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.15: 40°C ± 2°C / % 75 RN koşulunda 1. Ay PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.16: 40°C ± 2°C / % 75 RN koşulunda 1. Ay PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.17: Repaglinid'in Standart Kalibrasyon Eğrisi

Şekil 4.18: Metformin'in Standart Kalibrasyon Eğrisi

Şekil 4.19: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) pH 5.0 Sitrik asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.20: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponunda Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.21: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P003) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.22: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.23: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.24: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P003) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.25: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) 0.1N HCl Ortamında Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.26: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) 0.1N HCl Ortamı Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.27: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) 0.1N HCl Ortamı Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.28: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) 0.1N HCl Ortamı Karşılaştırmalı Metformin Hcl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.29: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamında Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.30: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamı Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.31: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamı Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.32: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamı Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.33: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamında Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.34: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamı Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.35: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamı Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Şekil 4.36: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamı Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

(a/a): Ağırlık/ağırlık

ANOVA: Tek yönlü varyans analizi

ATP: Adenozin trifosfat

CMC: Karboksimetil selüloz

DSC: Diferansiyel Taralı Kalorimetre

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

FDA: Amerika İlaç ve Gıda Dairesi

HbA1C: Hemoglobin A1C

HPLC: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

HPMC: Hidroksipropil metilselüloz

ICH: Uluslararası Uyum Komisyonu

INN: Uluslararası Ortak İsim

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDL: Süşük yoğunluklu lipit

MCC: Mikrokristalselüloz

PEG: Polietilenglikol

PVP: Polivilpirolidon

UV: Ultraviole

ÖZET

Şahin, S. (2016). **REPAGLİNİD VE METFORMİN İÇEREN TABLET FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASI VE İN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ**. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Repaglinid ve Metformin HCl etkin maddelerinin sabit doz kombinasyonundan oluşan film tablet, hiperglisemisi diyet, kilo kaybı ve egzersizle yeterli olarak daha uzun süre kontrol edilemeyen Tip 2 diyabetli (İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus (NIDDM)) hastalarda sadece Metformin HCl veya Meglitinid tedavisi ile glisemik kontrolün yeterince sağlanamadığı durumlarda tercih edilmektedir.

Metformin HCl ile Repaglinid kombinasyon tedavisi, tip I ve tip II diyabet mellitus tedavisinde sinerjistik terapötik etkinlik göstermektedir. Tip 2 diyabet tedavisinde endike, mono terapiler ile başarı sağlanmayan hastaların tedavisinde, yeterli glisemik kontrolün sağlanması için mono terapide kullanılan iki antidiyabetik etkin maddenin kombinasyonundan oluşan ürünlerin tedavide olması beklenmektedir.

Bu çalışmada, Repaglinid ve Metformin HCl etkin maddelerini içeren stabilitesi uygun, Referans ürüne benzer ilaç salım profili gösteren sabit doz kombinasyonunun geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Repaglinid ve Metformin HCl etkin maddeleri sabit doz kombinasyonundan oluşan film tablet formülasyonunda farklı üretim prosesleri uygulanarak üretimi çok daha kolay, zamandan tasarruf sağlayan, stabilitesi iyi olan film tabletlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, referans ürünün formülasyon içeriği dikkate alınarak jenerik bir tablet formülasyonu geliştirilmiştir. Hazırlanan formülasyonların *in vitro* performansı referans ürün ile karşılaştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Repaglinid, Metformin, Sabit Doz Kombinasyonu, Tablet

ABSTRACT

Şahin, S. (2016). **PREPARATION AND IN VITRO EVALUATION OF TABLET FORMULATIONS COMPRISING REPAGLINIDE AND METFORMIN**. M.S. Thesis, Republic of Turkey İstanbul University Institute of Health Sciences, Pharmaceutical Technology Master Programme, İstanbul, 2017.

The treatment with the fixed-dose combination of Repaglinide and Metformin HCl tablets is preferred in patients with Type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)) inadequately controlled on exercise, diet and Metformin HCl or Meglitinide alone.

Combination therapy of Repaglinide with Metformin HCl shows synergistic therapeutic efficacy in the treatment of type I and type II diabetes mellitus. Combination of two different anti-diabetic agent which are indicated for the treatment of Type II Diabetes expected to be used in the treatment of the patients who have failed monotherapy with either agent alone to provide adequate glycemic control.

The objective of this study is to develop a fixed-dose combination drug comprising Repaglinide and Metformin HCl, said combination drug displaying the fast dissolution and immediate drug release profile combined with adequate stability.

It was aimed to develop more time-saving, easier to produce and stable formulations of fixed-dose Repaglinide and Metformin HCL film coated tablets with applying different processes. In this study, a generic tablet formulation has been developed with considering the formulation of reference product. In vitro performance of the formulations have been compared with the reference drug product.

Key Words: Repaglinide, Metformin, Fixed-dose combination, Tablet

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İki veya daha fazla etkin maddenin tek bir formülasyonda (farmasötik şekilde) bir araya getirilmesiyle oluşturulmuş ürünlere sabit doz kombinasyonu denir. Başka bir deyimle, tedavide aynı endikasyon için ayrı ayrı reçetelendirilen ruhsatlı iki veya daha fazla etkin maddenin tek bir ürün içinde piyasaya sunulması, sabit doz kombinasyonu olarak isimlendirilir (1). Bu formülasyonların hazırlanmasıyla kombine tedavi uygulanan hastalıklarda kompliansın (uyum) artırılması, daha fazla terapötik güç, daha fazla kolaylık, daha az doz ve yan etki sağlanabilmesi amaçlanmıştır (2).

Hasta uyuncunu artırması ve maliyeti ucuzlatması gerekçesiyle, kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, hiperkolesterolemi), diyabet, enfeksiyon hastalıkları (*Helicobacter pylori*, AIDS-HIV, tüberküloz), psikiyatrik hastalıklar (depresyon, Alzheimer), solunum hastalıkları (astım, KOAH) gibi bazı tedavilerde bu tarz kombinasyonlara olan ilginin artarak devam edeceği öngörülebilir.

Sabit doz kombine formülasyon hazırlarken dikkate alınması gereken kurallar aşağıda sıralanmıştır (1).

- Kombinasyondaki ilaçlar farklı mekanizmalar üzerinden etkili olmalıdır.
- Farmakokinetikleri birbirinden çok farklı olmamalıdır.
- Toksik etkiyi artırmamalı ve farmasötik geçimsizlik ve/veya olumsuz etkileşmeye de neden olmamalıdır.
- Kombinasyonun içerdiği bileşiklerin etki süreleri ve uygulama sıklıkları anlamlı olarak farklı olmamalıdır.
- Bu kombinasyonlar, bölünebilir tabletler ve dar terapötik indeksli ilaçlar için uygun değildir.
- Kombine ilaçlar, jenerik ilaç değildir ve yeni bir ilaç gibi ele alınmalıdır.

Sabit doz kombinasyonları ile ilaç tedavisinin, daha geniş hasta grubunda etkili olması, özellikle hipertansiyon tedavisinde daha fazla kan basıncı düşürücü etki sağlanması, diabet tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmesi, hasta - doktor uyumunda artış, düşük maliyet, uygunsuz tedavi kombinasyonu oluşturma olasılığının olmaması dolayısıyla doktorun hata

yapması olasılığını azaltması, reçeteleme kolaylığı sağlaması, tek bir ilaç gibi alındığı için hasta uyuncunu artırması gibi avantajları da vardır.

Bu kombinasyonların en önemli dezavantajı ise, ilaçlar arası doz ayarlaması yapılamamasıdır. Bu dezavantaj, ikili kombinasyonlardaki ilaçların farklı dozlardaki kombinasyonlarının üretimine gidilerek ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır (1).

Tip II diyabet (insüline bağımlı olmayan) tedavisinde sırasıyla diyet ve egzersiz, oral monoterapi, oral monoterapinin yukarı titrasyonu, kombinasyon tedavisi ve son olarak insülin eklenmesinden oluşan geleneksel basamaklı yaklaşım sonrasında, basamaklar arası oluşabilecek önemli gecikmelerin yaşanabileceği ve glisemik kontrolün sağlanamadığı sürenin uzayabileceği durumlar gelişebileceği ve bu durumun komplikasyon riskini büyük oranda artırabileceği bir gerçektir. Bu noktada basamaklı tedavi yaklaşımından uzaklaşarak kombinasyon tedavisine erken başlamayı içeren yeni bir tedavi anlayışına geçmek gereklidir. Farklı etki mekanizmalı oral ilaçların kombine kullanımı, 3 aylık ortalama kan şekeri düzeyi (HbA1C) seviyesini düzenlemede ilave etki sağlar. İkinci ilacın eklenmesi ile ilacın grubuna bağlı olarak HbA1C seviyesinde % 0,5-2'lik bir düşme elde edilmektedir (2). Bu noktada tip II diyabet tedavisinde kullanılan Repaglinid ve Metformin HCl etkin maddeleri içeren sabit doz tablet kombinasyonu geliştirilerek HbA1C seviyesi kontrolünün daha başarılı bir şekilde sağlanabileceği düşünülmüştür.

Metformin HCl ile Repaglinid kombinasyon tedavisi, tip I ve tip II diyabetis mellitus tedavisinde sinerjistik terapötik etkinlik göstermektedir. Tip II diyabet tedavisinde endike, monoterapiler ile başarı sağlanmayan hastaların tedavisinde yeterli glisemik kontrolün sağlanması için mono terapide kullanılan iki anti diyabetik etkin maddenin kombinasyonundan oluşan ürünlerin tedavide olması beklenmektedir.

Repaglinid, bir benzoik asit türevi olup, meglitinide analogu olan oral hipoglisemik bir ilaçtır. Yarıömrü bir saattir. Sitokrom P450 enzimi üzerinden etkili ilaçlar, metabolizmasını hızlandırır. Oluşan inaktif metabolitleri plazma glukoz düzeyini etkilemez (3).

Metformin HCl biguanid sınıfı oral bir antidiyabetiktir. Tip II diyabette hem bazal hem de postprandial plazma glukoz seviyelerini düşürür. Karaciğerde glukoz yapımını, glukozun barsaklardan Emilimini azaltır ve insülin duyarlılığını artırır (periferik glukoz alımını ve kullanımını artırır). Metformin tedavisi ile açlık insülin seviyeleri ve gün boyu plazma insülin yanıtı azalırken, insülin sekresyonu uyarılmaz (4).

Bu çalışmada, Repaglinid ve Metformin HCl etkin maddelerini içeren stabilitesi uygun, hızlı çözünme sağlayarak hızlı ilaç salım profili gösteren sabit doz kombinasyonunun geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Repaglinid ve Metformin HCl etkin maddelerinin sabit doz kombinasyonundan oluşan film tablet, hiperglisemisi, diyet, kilo kaybı ve egzersizle yeterli ve uzun süre kontrol edilemeyen Tip II diyabetli (İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus) hastalarda ve Metformin HCl veya Meglitinid tedavisi ile glisemik kontrolün yeterince sağlanamadığı durumlarda tercih edilmektedir.

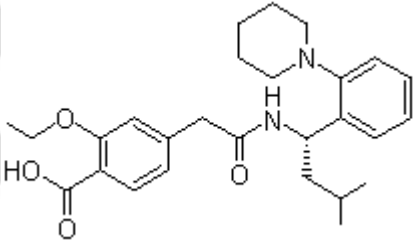
Repaglinid ve Metformin HCl etkin maddeleri sabit doz kombinasyonundan oluşan film tablet formülasyonunda farklı prosesler uygulanarak üretimi çok daha kolay, zamandan tasarruf sağlayan, stabil ve film tablet geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla referans ürünün formülasyon patenti dikkate alınarak patent/patentlerin kapsamına girmeyen bir tablet formülasyonu geliştirilmiştir. Hazırlanan formülasyonların *in vitro* performansı referans ürün ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Repaglinid Hakkında Genel Bilgiler

Repaglinid etkin maddesinin fizikokimyasal özelliklerine ait bilgiler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2-1.)

Tablo 2.1: Repaglinid Etkin Maddesinin Fizikokimyasal Özellikleri

Parametre	Özellik
CAS No	135062-02-1
İsim	Repaglinide
Görünüş	Beyaz veya beyaza yakın toz
Yapısal Formülü	
Molekül Formülü	C ₂₇ H ₃₆ N ₂ O ₄
Kimyasal isimlendirme	(S)-(+)-2-Etoksi-4-[N-[1-(2-piperidinofenil)-3-metil-1-butil] aminokarbonilmetil]benzoik asit
Molekül Ağırlığı	452.59
Erime noktası	136 °C±2 °C
Çözünürlük	Metanol ve etanolde metilen klorürde kolayca çözünür, pratikte suda çözünmez.
pH	6.4

2.1.1. Farmakolojik Özellikleri:

Repaglinid pankreasın beta hücrelerinde belirli bir bağlanma yerine bağlanarak ATP'ye bağımlı potasyum kanallarını kapatır. Repaglinid'in intraselüler alımı çok sınırlıdır. Ancak insülin salgısını artırmak için, başta tolbutamid olmak üzere, bazı ilaçların intraselüler uptake'e uğramalarına gerek olmadığı gösterilmiştir (5).

Repaglinid'in etkinliği hem verilen doza hem de ortamdaki glukoz konsantrasyonuna bağımlıdır. Repaglinid tip I diabetes mellitus olgularında olduğu gibi, beta hücrelerinin işlevlerini yitirdiği durumlarda etkili değildir. Fare Langerhans adacık hücrelerinin kullanıldığı in vitro çalışmalarda, repaglinid'in orta düzeydeki glukoz konsantrasyonlarında insülin salgılanmasını, oral

sülfonilüre gliburide göre daha güçlü bir şekilde uyardığı, fakat ortamda glukoz bulunmadığı zaman gliburid insülin salgılanmasını uyarırken, repaglinid'in uyarmadığı gözlenmiştir (5).

Repaglinid ve gliburid potasyum kanal blokörleri olarak (insülin salgılanması ile ilişkili ana mekanizma) eşit güçte olmalarına rağmen, repaglinid'in potasyum kanalı üzerindeki etkinliği, glukoz konsantrasyonları ortadan yüksek düzeye doğru çıktıkça azalır. Bundan başka, repaglinid, gliburid'in kalsiyuma bağımlı insülin ekzositozu üzerindeki ikincil etkisini taklit etmez. Gliburid'in bu ikincil etkisi onun yüksek glukoz konsantrasyonlarında repaglinid'e göre neden daha güçlü etki gösterdiğini açıklayabilir (5).

2.1.2. Preparatları:

Repaglinid etkin maddesini içeren Türkiye'de ruhsatlandırılmış preparatların listesi Tablo 2-2'de verilmiştir.

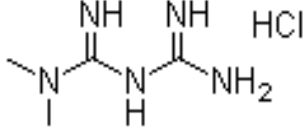
Tablo 2.2: Türkiye'de Ruhsatlandırılmış Ürünlerin Listesi

Müstahzar	Firma	Yitiliği ve ambalajdaki miktar
DIAFREE Film Tablet	Biofarma	0,5-1-2 mg, 90 tablet
NOVADE Film Tablet	Zentiva	0,5-1-2 mg, 30-90 tablet
Novonorm Tablet	Novo Nordisk	0,5-1-2 mg, 90 tablet
Replic Tablet	Vitalis	0,5-1-2 mg, 90 tablet
Repelit film tablet	Münir Şahin	0,5-1-2 mg, 90 tablet

2.2. Metformin Hakkında Genel Bilgiler

Metformin HCl etkin maddesinin fizikokimyasal özelliklerine ait bilgiler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2-3).

Tablo 2.3: Metformin HCl Etkin Maddesinin Fizikokimyasal Özellikleri

Parametre	Özellik
CAS No	1115-70-4 (15537-72-1)
İsim	Metformin hidroklorid
Görünüş	Beyaz veya beyaza yakın kristalin bileşiktir.
Yapısal Formülü	
Molekül Formülü	C ₄ H ₁₁ N ₅ .HCl
Kimyasal isimlendirme	1,1-Dimetilbiguanid hidroklorid
Molekül Ağırlığı	165.62
Erime noktası	222-226 °C
Çözünürlük	Suda kolayca çözünür, etanolde (%95) az çözünür, pratikte asetonda ve metilen klorürde çözünmez.
pH	%1 sulu çözeltisinin pH'ı 6.68'dir.

2.2.1. Farmakolojik Özellikleri:

Metformin antihiperglisemik etkileri ile bazal ve postprandial plazma glukozunu düşüren bir biguaniddir. İnsülin sekresyonunu stimule etmez ve bundan dolayı hipoglisemi oluşturmaz (4).

Metformin üç mekanizma ile etki gösterir (4):

- Glikoneojenez ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğer glukoz üretimini azaltır.
- Kaslarda, insülin duyarlılığını artırarak periferik glukoz alımını ve kullanımını düzeltir.
- Bağırsaktaki glukoz emilimini geciktirir.

Metformin, glikojen sentaza etki ederek hücre içi glikojen sentezini uyarır. Metformin, bilinen tüm membran glukoz taşıyıcılarının taşıma kapasitesini artırır.

İnsanlarda glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, metforminin lipid metabolizması üzerine yararlı etkileri vardır. Bu durum terapötik dozlarda kontrollü, orta-sürekli veya uzun-sürekli klinik çalışmalarda gösterilmiştir: metformin total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürür (4).

2.2.2. Preparatları:

Türkiye'de ruhsatlandırılmış preparatların listesi Tablo 2-4'de verilmiştir.

Tablo 2.4: Türkiye’de Ruhsatlandırılmış Müstahzarların Listesi

Müstahzar	Firma	Yitiliği ve ambalajdaki miktar
Avandamet film tablet (Metformin/Rosiglitazon maleat)	GlaxoSmithKline	500 mg/2 mg 56 film tablet
Diaformin film tablet	Ali Raif	850-1000 mg 100 film tablet
Diaformin XR yavaş salımlı tablet	Ali Raif	500 mg 100 tablet
Glange tablet	Abdi İbrahim	850-1000 mg 100 tablet
Glifor film tablet	Bilim	850 -1000 mg 100 film tablet
Glucophage tablet	MERCK	500 mg 100 tablet 850 mg 100 tablet 1000 mg 100 tablet
Gluforce film tablet	Biofarma	850-1000 mg 100 film tablet
Gluformin Retard tablet	Aksu Farma	850 mg 100 tablet
Glinext MR film tablet	Takeda	500-850-1000 mg 112 tablet
Glukofen film tablet	Sandoz	850-1000 mg 100 film tablet
Glucotard film tablet	Koçak	850-1000 mg 100 tablet
Matofin tablet	Sanovel	850-1000 mg 100 film tablet 500-1000 mg XR 100 tablet
İnsufor film tablet	World Medicine	500-850-1000 mg 100 tablet
Duplax film tablet (Metformin/Glibenklamid)	Sanovel	500 mg/2,5 mg 30-60-120-180 film kaplı tablet 500 mg/5 mg 30-60-120-180 film kaplı tablet
Glibomet film tablet (Metformin/Glibenklamid)	Ulagaylar	400 mg/2,5 mg 40 film tablet
Glucovance film tablet (Metformin/Glibenklamid)	Merck	500 mg/2,5 mg 30 film tablet 500mg/5 mg 30 film tablet
Galiptin Met tb. (Metformin/Vildagliptin)	Farmanova	1000 mg/50 mg 60 film kaplı tablet 850 mg/50 mg 60 film kaplı tablet

2.3. Tabletler Hakkında Genel Bilgiler

Ağız yoluyla verilen ilaçların içerisinde, en sıklıkla kullanılan tabletler günümüzde de en çok tercih edilen farmasötik dozaj formlarını oluşturmaktadır. Taşınmaya müsait ve uygulaması kolay olması, üretim maliyeti, ambalajlama ve sevkiyatın nispeten daha düşük maliyetli ve az zahmetli olması, granül veya toz içeren kapsül formülasyonlarına göre yüksek dozlu etkin madde içeren

durumlarda daha küçük bir dozaj formu verme ihtimali ve yüksek fiziksel ve kimyasal stabilite sunmaları, tabletlerin en popüler dozaj formu olmasını açıklayan sebeplerden bazılarıdır (6,7).

2.3.1. Tanımı ve Özellikleri

Tabletler, etkin madde ve farklı yardımcı maddelerden meydana gelen homojen toz karışımlarına özel bir makine yardımı ile basınç uygulanmasıyla elde edilen katı dozaj şekilleridir (8). Tabletler, silindir, disk, oblong, yarım bombeli, yuvarlak veya mercimek şeklinde ve istenilen büyüklükte hazırlanabilirler. Mide veya bağırsak kanalında su alıp şişerler ve/veya dağılırlar (9).

Tabletler şu özellikler sahip olmalıdır (7,10):

- Aynı seriye ait tabletler ağırlıkça ve etkin madde içeriği bakımından tekdüze olmalıdır.
- Tablet bileşenleri birbiri ile ve etkin madde ile geçimli olmalıdır.
- Beklenen farmakolojik etkinliği göstermelidir. Tablet bileşenleri ilacın biyoyararlanımını bozmamalıdır.
- Patojen veya istenmeyen mikroorganizmaları taşımamalıdır.
- Fiziksel ve kimyasal olarak kararlı olmalıdır.
- Farmasötik standartlara uygun özellik ve saflıkta olmalıdır.
- Görünümü düzgün olmalıdır.
- Basit tabletler en çok 15 dakikada, suda çözünen film kaplı tabletler en çok 30 dakikada dağılmalıdır.
- Basit tabletlerde etkin maddeler farmakopelerdeki monograflarında bildirilen çözünme süresinde tabletlerden salınmalıdır.
- Üretim, ambalajlama, taşıma ve kullanımı sırasında aşınmaya dayanıklı ve yeterince sağlam olmalıdır.
- Ufalanabilirlikleri %1,0'dan az olmalıdır.
- Her seriye ait tabletler belli bir sertlik değerine sahip olmalıdır.

Farmasötik teknolojide farklı amaçlara hizmet eden pek çok tablet çeşidi vardır (11).

Bunlar;

- Basit tabletler
- Çiğneme tabletleri
- Bukkal ve dilaltı tabletler
- Efervesan tabletler
- Katlı tabletler
- Kaplı tabletler
- Şeker kaplı tabletlerdir.

2.3.2. Tabletlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler

Tabletlerde etkin maddenin miktarına ve özelliklerine, hazırlama metoduna ve tabletin özelliklerine ve amaca göre seçilen birçok yardımcı madde de bulunmaktadır. Yardımcı maddeler, tablet üretimi sırasında karşılaşılan problemleri ortadan kaldıracak veya azaltacak ayrıca da dağılmasını düzelterip, kullanılabilirliklerini kolaylaştıracak şekilde seçilmelidir. Yardımcı maddelerin sahip olması gereken özellikler şunlardır (12):

- Formülasyondaki maddeler ile geçimli olmalıdır.
- Kararlı ve inert olmalıdır.
- İlacın biyoyararlanımını değiştirmemeli ve dozaj şeklinden amaçlanan sürede salımını sağlamalıdır.
- Standartlara uygun özellik ve saflıkta olmalıdır.
- Patojen veya istenmeyen mikroorganizmaları taşımamalıdır.
- Temini kolay ve ekonomik olmalıdır.
- Farmasötik standartlara uygun özellikte ve saflıkta olmalıdır.

Tablet içinde kullanıldığı miktara bağlı olarak bir ve birden fazla sayıda farklı işleve sahip olan yardımcı maddeler olabilir. Yardımcı maddeleri aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz (10,11).

- Dolgu maddeleri (Seyreltici maddeler)
- Bağlayıcı maddeler
- Dağıtıcı maddeler

- Kaydırıcılar (Lubrikantlar)
- Akış düzenleyiciler (Glidantlar)
- Renk maddeleri, koku düzeltici ve tatlandırıcılar
- Diğer maddeler (asit-baz tamponlayıcılar, ıslanmayı sağlayıcı maddeler, kaplama maddeleri v.b.).

2.3.2.1. Dolgu Maddeleri

Dolgu maddeleri düşük dozlardaki ilaçları makul bir tablet boyutuna getirmek amacı ile kullanılır. Tabletlerin yaklaşık 2/3'ü dolgu maddeleridir (9). Dolgu maddesi ilavesi ile tablet basımında kullanılacak toz karışımın yığın hacmi artırılır ve tabletin uygun basım ağırlığına getirilmesi sağlanır. Günümüzde modern dolgu maddeleri, dolgu maddesi ve bağlayıcı gibi birden fazla fonksiyonu yerine getirebilir. Örneğin, mikrokristalin sellüloz bunlardan biridir. Laktoz en bilinen dolgu maddesidir ve doğrudan basım için akış özelliği iyi olan püskürtmeli kurutulmuş tipi tercih edilir. Yaş granülasyon için α -laktoz monohidrat kullanılır. Susuz laktoz basınç altında diğer laktozlarla karşılaştırıldığında en sağlam tableti oluşturur. Ayrıca dolgu maddesi olarak nişasta, sakaroz, dekstrin, mannitol, prejelatinize nişasta, toz edilmiş şeker, dibazik kalsiyum fosfat ve kalsiyum sülfat da kullanılır (13).

Zamanla tabletlerde renklenme görülmemesi için amin grubu içeren maddeler laktoz ile, amin tuzları ise alkali kaydırıcı-laktoz kombinasyonu ile bir araya getirilmemelidir (9,10).

Sudaki çözünürlüğü az olan etkin maddeler için ise, biyoyararlanım sorunları yaşamamak adına suda iyi çözünen dolgu maddelerinin kullanımı önerilir (11,12) .

2.3.2.2. Bağlayıcı Maddeler

Bağlayıcılar toz partiküllerinin birbirine bağlanarak, tozlardan granül, granüllerden tablet oluşumu için gerekli maddelerdir. Bağlayıcılar su veya alkol gibi bir çözücünde çözündürülerek eklenebileceği gibi kuru karışıma doğrudan da eklenebilir. Bir tabletin sağlamlığı ve bütünlüğü bağlayıcılar sayesinde başlar. En fazla tercih edilen bağlayıcı polivinilprolidon (PVP)'dir. PVP hem alkolde hem de suda çözünür, genellikle %2,5-5'lik çözeltisi hazırlanır ve yaş granülasyonda kullanılır (14). Bağlayıcı madde olarak ayrıca jelatin, nişasta müsilajı, glukoz ve arap zımkı da kullanılmaktadır (15,16). Karboksimetil selüloz (CMC), Hidroksipropil metilselüloz (HPMC; düşük

molekül ağırlıklı, 5 cps), basit şurup, mikrokristalin selüloz (Avicel), etil selüloz, metil selüloz, prejelatinize nişasta, Karaya zımkı, agar, aljinik asit, guar zımkı, kitre zımkı, poliakrilik asit (Carbopol), dekstrin diğer bağlayıcılara örneklerdir. Bunların dışında polietilen glikol türevleri, su ve alkol de bağlayıcı madde olarak kullanılabilir.

Hazırlama tekniğine bağlı olarak bağlayıcı maddeler, formülasyona çözelti/dispersiyon halinde veya kuru şekilde ilave edilebilir. Bağlayıcı madde miktarı tabletin dağılma ve çözünme süresini de etkiler (15).

2.3.2.3. Dağıtıcı Maddeler

Dağıtıcı maddeler, tabletin biyolojik ortamda parçalanıp dağılmasını kolaylaştırmak amacıyla, formülasyonuna ilave edilirler. Diğer bir deyimle tablet veya kapsül içeriğinin mide ortamında hızla granüllere ve onu oluşturanlara parçalanmasını sağlamaya ve dolayısı ile ilacın kana karışması veya lokal etki göstermesi için etkin madde salımına hizmet eden maddelerdir (9). Dağıtıcılar su ile temas ettiklerinde hızla genişerek tabletlerin parçalanmasına yol açarlar. Tablet dağıtıcıları ile ilacın biyoyararlanımı arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (11). Ayrıca dağıtıcı konsantrasyonu, ilave ediliş şekli, sıkıştırılma derecesi, etkili olmasında büyük rol oynayan faktörlerdir (17).

Modifiye nişasta, patates ve mısır nişastaları, selülozlar, aljinik asit, mikrokristalin selüloz, çapraz bağlı povidon, veegum, bentonit, kaolin gibi mineral maddeler, hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz ve çapraz bağlı polimerler dağıtıcı ajanlara örnek verilebilir (18,19,20). En çok kullanılan tablet dağıtıcısı ise nişastadır.

2.3.2.4. Kaydırıcı (Lubrikant) Maddeler

Kaydırıcılar (lubrikantlar), tablet preslerinde tabletlerin alt zımba tarafından kolaylıkla itilmeleri (ejeksiyon) için formüle katılan maddelerdir. Yani tablet basımı sırasında tabletlerin mühreye yapışmasını önlerler ve tablet presi ile tablet arasındaki sürtünmeyi azaltırlar (9). Bugüne kadar zımbalar ve mühreler üzerine kaplama yolu ile uygulanacak ve tablet imalatında sürtünmeyi azaltacak bir yol bulunamamıştır. Bu nedenle halen formüllere dışarıdan lubrikantlar katılmaktadır. En başarılı ve çoğunlukla kullanılan kaydırıcılardan biri magnezyum stearattır (21). Lubrikantlara örnek olarak magnezyum stearat, talk, stearik asit, hidrojene bitkisel yağlar (Lubritab, Sterotex, Durotex), PEG 6000 ve 4000 (ince toz), sodyum lauril sülfat, sodyum stearil fumarat, gliseril behenat

(Compritol 888), sodyum benzoat, borik asit, Stearowet C (kalsiyum stearat + sodyum laurilsülfat), hafif mineral yağlar verilebilir.

Lubrikantların çoğunluğu hidrofobik olduğundan tablet dağılma ve çözünme oranlarını azaltma ihtimalleri vardır. Bunun için lubrikantların fazla konsantrasyonlarından kaçınılmalı ve lubrikantı ekledikten sonraki karıştırma süresi kısa tutulup basım işlemine geçilmesi önerilmektedir.

2.3.2.5. Glidantlar

Tablet imalatı, tozların ve granüllerin akış özellikleriyle çok ilgilidir. Akış özelliklerinin kötü olması, tablet ağırlıklarının sapmasına, alt ve üst limit dışına çıkmasına ve sonuçta imalatın aksamasına neden olur. Akışı düzenleyerek toz ve granüllerin birbirleri ile olan temaslarında sürtünmeyi azaltan ve yapışmayı önleyen maddelere glidant denir (11). Glidantlar (yapışma önleyici maddeler), diğer bir deyimle akış düzenleyiciler, tozun akışını iyileştirdiklerinden dolayı genelde granülasyon basamağının olmadığı direkt basımda kullanılırlar. En etkili glidantlar, kolloidal silikalardır. Talk ve sodyum lauril sülfat da bu amaçla kullanılan maddelerdendir (17).

Bu maddeler granüleye veya toz karışımına sıkıştırma işleminden önce ilave edilir. Kolloidal silikon dioksit iyi bir akış düzenleyici olup %1'den düşük konsantrasyonda kullanıldığı görülmüştür (22). Talkın kaydırıcı özelliğinin yanında akış düzenleyici özelliğinin de olduğu bildirilmiştir (23).

2.3.2.6. Renklendiriciler

Kolay tanınma, kolay yutulma, tat maskelenmesi gibi amaçlarla renkli filmlerle kaplanan tabletlerin görünümünde bu sayede düzeltilir. Ayrıca farklı renk ve şekildeki tabletler tedavinin doğruluğunun kontrolü amacıyla da bir fikir verebilirler. Beşeri tıbbi ürünlerde kullanılan renklendiriciler, yasal olarak kullanımına izin verilen boyalar olmalıdır (12).

2.4. Tez Çalışmasında Kullanılan Yardımcı Maddeler

2.4.1. Povidon (PVP K25):

Oral ve parenteral formülasyonlarda çözünürlük artırıcı, topikal ve oral süspansiyon ve solüsyonlarda süspansiyon ajanı, stabilite artırıcı, viskozite artırıcı, yaş granülasyonda tablet bağlayıcı, kaplama ajanı ve dağıtıcı olarak kullanılır. Beyaz, krem-beyaz renkte kokusuz, higroskopik tozdur. Polimerizasyon derecesinin farklılığına (K değeri olarak simgelenmiştir) göre farklı seviyeleri olan povidonun, K değerleri arttıkça molekül ağırlığı da artar. Povidon K25 yaklaşık 30 000 molekül ağırlığındadır (24).

2.4.2. Mikrokristalin Selüloz Tip 101 ve Tip 102:

Mikrokristalin selüloz (Avicel® PH 102), beyaz, lezzetsiz, kokusuz ve gözenekli bir tozudur. Seyreltik mineral asit çözeltileri ile lifli bitkilerden elde edilen α - selülozun kontrollü hidrolizinden elde edilir (25). Higroskopik özelliktedir. Suda, seyreltik asitte ve organik çözücülerde çözünmez, 20 kısım sodyum hidroksit çözeltisinde hafif çözünür.

Düşük kuvvet ve yoğunluğundan dolayı kolay basılabilen mikrokristalin selülozun, yüksek seyreltme potansiyeli vardır. Ayrıca dağıtıcı özelliği taşıdığından çok kullanılan inert bir yardımcı maddedir. Toz karışımına yüksek sıkışabilme ve iyi akış özelliği kazandırır. Avicel® PH 102'nin partikül büyüklüğü yaklaşık 90 mikrondur ve iyi akışlıdır ancak partikül büyüklüğünün basılabilirliği üzerine etkisi çok düşüktür. Magnezyum stearat (% 0,5) ile tek başına iyi tabletler basıldığı da bildirilmiştir (25).

Farmasötik teknolojide yaygın kullanımı olan mikrokristalin selüloz, yaş granülasyon ve doğrudan basım işleminde bağlayıcı görevi görmektedir. Oranına göre tablet basımı sırasında glidant gibi de davranmaktadır. Bu işlevlerinin yanısıra bir miktar lubrikant ve dağıtıcı özelliği de vardır. Ortalama partikül büyüklüğü 20 - 200 μ m aralığındadır (10). Direkt basım ve yaş granülasyon yöntemleri ile hazırlanan tabletlerde bağlayıcı ve dağıtıcı olarak kullanılması da söz konusudur (26,27).

Mikrokristalin selüloz, toz karışımına yüksek sıkıştırılabilme ve iyi akma özelliği kazandırır. Ayrıca mikrokristalin selüloz ile tablet sertliği arttırılarak, ağırlık bakımından homojen tabletler hazırlanabilmektedir (12). Mikrokristalin selülozun, briket baskı veya silindirik kompaksiyon gibi kuru granülasyon ve kuru karışım formülasyonlarında da yaygın olarak kullanıldığı bildirilmiştir (28,29).

2.4.3. Sorbitol:

Tablet formülasyonlarında, yaş granülasyon ve direkt basımda dilüent olarak, film ve kapsül formülasyonlarında plastizer olarak, tatlı tadı ve serin hissettirmesinden dolayı özellikle çiğneme tableti, antasit ve vitamin süspansyonlarında kullanılır (24).

2.4.4. Polietilen Glikol 6000 (Makrogol 6000):

Polietilen glikol molekül ağırlıklarına göre farklı seviyeleri olan bir molekül olup, 200-600 seviyesinde likit, 1000 ve üzerinde ise ortam sıcaklığında katıdır. Katı dozaj formlarında, yüksek molekül ağırlıklı PEG tablet bağlayıcıların etkisini artırır ve granüleye plastisite katar. Bununla beraber, bağlayıcı etki tek başına kullanıldığında sınırlıdır ve eğer %5 w/w den fazla konsantrasyonda kullanılırsa tablet dağılmasını uzatır. Uygun polietilen glikolle katı dispersiyonları yapılarak zayıf çözünürlüğü olan bileşiklerin suda çözünürlüğü artırılabilir ya da dissolüsyon karakterleri iyileştirebilir. Tabletlerin film kaplamasında PEG'in katı seviyesi tek başına ya da hidrofilik parlaticı materyal gibi de kullanılabilir. PEG 6000 molekül ağırlıklı ve daha üst seviyeleri tabletlerde lubrikant olarak kullanılır. Lubrikant olarak Mg-stearat kadar başarılı olmasa da basım sırasında materyal iyice ılıklaştırılır ise yapışkanlık ve nemlilik geliştirilebilir (24).

2.4.5. Poloksamer 188:

Poloksamerler, yakın olarak ilişkilendirilmiş etilen oksit ve propilen oksit konformasyonundan oluşmuş blok kopolimerlerdir. Diğer bir deyimle noniyonik polioksietilen-polioksipropilen kopolimerleridir. Fonksiyonel kategori olarak, dispersiyon ajanı, emülgatör, çözücü, tablet lubrikantı, ve ıslatıcı ajan olarak kullanılır (24).

2.4.6. Meglumin:

Meglumin bir organik baz olup, pH ayarlayıcı ve çözücü ajan olarak kullanılır. Beyaz ya da belli belirsiz yeşile dönen, kokusuz ya da belli belirsiz kokulu kristal bir tozudur. Alüminyum, bakır, mineral asitler, okside edici materyallerle geçimsizdir (24).

2.4.7. Polakrilin Potasyum (Amberlite IRP88):

Kasyon değiştirici reçinedir ve tablet dağıtıcı olarak oral farmasötik formülasyonlarda % 2-10 a/a konsantrasyon aralığında kullanılır. Krem renkli kokusuz, tatsız, serbest akış gösteren bir tozudur. Güçlü oksidasyon ajanlarıyla, aminlerle ve özellikle tersiyer aminlerle geçimsizdir (24).

2.4.8. Magnezyum stearat:

Yüksek ısıda magnezyum klorürün sudaki çözeltisinin sodyum stearat ile reaksiyonu ya da magnezyum oksit/hidroksit/karbonat ile stearik asitin reaksiyonu sonucu elde edilir. Beyaz renkli, karakteristik tat ve kokulu, ince partiküllü, düşük yığın yoğunluğuna sahip, öğütülmüş bir tozudur.

Magnezyum stearat, su, etanol ve eterde çözünmez. Sıcak benzen ve sıcak etanolde ise kısmen çözünür (24).

Magnezyum stearat, tablet ve kapsül formülasyonlarında %0.25-5 konsantrasyonda lubrikant olarak kullanılır (30). Magnezyumun stearatın metale olan ilgisi oldukça düşük, partikül boyutu oldukça küçüktür. Çok geniş bir yüzeye yayılabildiğinden düşük konsantrasyonda çok etkili bir kaydırıcıdır. Genellikle % 0.25-1.0 oranında kullanımı tercih edilir. Zira hidrofobik özellikte olduğundan etkin maddenin katı dozaj formlarından serbestleşmesini geciktirir (24).

Magnezyum stearat güçlü asitler, alkaliler ve demir tuzları ile geçimsizdir. Magnezyum stearat aspirin preparatlarında, bazı vitaminler ve pek çok alkoidal bileşiklerle birarada kullanılamaz (24).

2.5. Stabilite

Katı dozaj formlarının stabilitesi, fiziksel ve kimyasal ve özelliklerin hepsini kapsamaktadır. Bu dozaj formlarının özellikleri geçimsizlik, oksidasyon, redüksiyon, hidroliz, rasemizasyon, epimerizasyon ve dehidrasyon gibi kimyasal nedenlerle değişebilir. Bu kimyasal reaksiyonların hızları sıcaklık, ışık, pH, nem, radyasyon ve basınç faktörlerinden etkilenebilmektedir. Bu bozunma reaksiyonları, katı dozaj formlarının özelliklerinin değişimini izlerken, bitmiş ürün stabilitesini değerlendirmede, raf ömrünü belirlemede ve en uygun saklama koşullarını oluşturmada araştırmacıya yardımcı olur. Sıfırıncı derece, birinci derece ve psödo-birinci derece reaksiyon kinetikleri bozunmada en çok görülenlerdir (31).

2.5.1. Tablet Stabilitesini Etkiyen Mekanizmalar

Oksidasyon: Tablet stabilitesini etkileyen en önemli nedenlerden biri olan oksidatif bozunma, çok az miktarda oksijen ile gerçekleşebilir. Bunun dışında ışık ve metal iyonları (bakır, demir, kobalt ve nikel gibi) oksidatif reaksiyona neden olan sebeplerden bazılarıdır. Bütün bunların yanısıra etkin madde derişimi de bazen faktörlerden birisi olabilmektedir.

Hidroliz: Katı dozaj formlarında, çok az miktarda nem vardır bu da ilacın hidroliz riskini düşürür ve onun stabil kalmasını sağlar ancak ester ve amid bağları ile alkil grupları içeren ilaçlar, hidroliz bozunumuna açıktır. Hidrolize neden olan önemli faktörler, hidrojen ve daha etkili olan hidroksil iyonları ile ortam pH'sıdır. Bundan dolayı, tablet formülasyonlarındaki yardımcı maddelerin, ürün stabilitesini etkilemeyecek şekilde seçilmesi gerekir.

Fotoliz: Fotoliz katı dozaj formlarının yüzeyi ile ilgili bir durumdur dolayısıyla iç kısım bundan etkilenmez. Fotoliz bozunumunu etkileyen önemli değişkenler, ışık şiddeti ve dalga boyu, tabletin boyutu, şekli, bileşimi ve rengidir. Etkin madde, belirli bir dalga boyunda radyasyon absorbe ederse veya enerji eşik değerini aşarsa, fotoliz bozunumu gösterir. Bazen bu durum, termal degradasyonu başlatıcı da olabilmektedir. Katı dozaj formlarını UV'den korumak için renkli cam veya opak plastik kaplar/blisterler kullanılması çözüm önerilerinden biridir.

Rasemizasyon: Rasemizasyon, optikçe aktif etkin maddelerin bazen optikçe inaktif olan dekstro ve/veya levo formlarından oluşan karışıma dönüşmesi reaksiyonudur. Bazı etkin maddelerin belirli optik formlarda terapötik etkinlikleri daha fazladır veya optik izomerler farklı bir biyolojik etkinliğe sahip olabilirler (31).

2.5.2. Bitmiş Ürünlerde Stabilite Çalışması

Uzun süreli stabilite çalışmaları; ilk yılda her üç ayda bir, ikinci yılda her altı ayda bir ve sonraki yıllarda öngörülen raf ömrü sonuna kadar yılda bir defa olacak şekilde gerçekleştirilir. Hızlandırılmış stabilite koşullarında, başlangıç ve son analiz noktalarını kapsayan (örneğin 0, 3 ve 6. aylar) en az üç noktada 6 ay boyunca stabilite çalışması tavsiye edilir. Eğer hızlandırılmış stabilite koşullarında, belirgin değişim gözlenme olasılığı varsa, son analiz noktasına test numuneleri eklenmesi ya da dördüncü bir analiz noktası eklenmesi gerekmektedir. Ara stabilite koşullarında ve hızlandırılmış stabilite koşullarında belirgin değişim gözlenmesi sonucunda, başlangıç ve son analiz noktalarını kapsayan (örneğin 0, 6, 9 ve 12' inci aylar) en az dört noktada 12 ay boyunca stabilite çalışması tavsiye edilir. Tablo 2-7' de EMA (Avrupa İlaç Ajansı)'nın önerdiği bitmiş ürünün stabilite çalışma koşulları görülmektedir (32).

Hızlandırılmış stabilite koşullarında 6 ay süresince belirgin değişim meydana gelirse, ara stabilite koşullarına ek analiz numuneleri eklenmeli ve değişime karşı değerlendirilmelidir. İlk inceleme; ara saklama koşullarında, 12 aylık stabilite periyodunun en az 6 aylık verilerini kapsamalıdır (33).

Tablo 2.5: Bitmiş Ürünlerde Stabilité Çalışma Koşulları

Stabilite Tipi	Saklama Koşulları	Minimum Analiz Periyodu
Uzun Süreli*	25°C ± 2°C / %60 ± %5 RH veya 30°C ± 2°C / %65 ± %5 RH	6 ay (a) 12 ay (b)
Ara	30°C ± 2°C / %65 ± %5 RH	6 ay
Hızlandırılmış	40°C ± 2°C / %75 ± %5 RH	6 ay

*Uzun süreli stabilite çalışmaları, (a) en az 6 ay veya (b) en az 12 ay zaman periyodunu kapsamalı ve öngörülen raf ömrü süresince devam etmelidir. 25 ± 2 °C / %60 ± %5 bağıl nem (RH) veya 30 ± 2 °C / %65 ± %5 RH koşullarının herhangi biri seçilebilir.

2.5.3. Stabilite Verilerinin Değerlendirilme Şartları

Bitmiş ürün için belirgin değişim kriterleri, aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Miktar tayininde ilk değerdeki %5 değişim
- Biyolojik ve immünolojik yöntemlerle değişen potens miktarının kabul kriterlerinin dışında kalması,
- Kabul kriterleri dışında herhangi bir bozunma ürünü oluşumu,
- Görünüşte, fiziksel özelliklerde ve fonksiyonel testlerde (örneğin renk, faz ayırımı, resüspande olma, kekleşme, sertlik, gerçekte taşıdığı doz) kabul kriterlerinin dışında kalan değişiklikler olması,
- Hızlandırılmış stabilite koşullarında fiziksel özelliklerde bazı değişimler (suppozituarların yumuşaması, kremlerin erimesi, transdermal ürünlerin kısmen yapışma kayıpları) olması,
- pH değerinin kabul kriterlerinin dışında kalması,
- 12 adet dozaj birimindeki çözünme hızı değişikliklerinin kabul kriterlerinin dışında kalması.

2.6. Tabletlerin Üretim Yöntemlerine Ait Genel Bilgiler

2.6.1. Tabletlerin Üretim Yöntemleri

Tabletler genel olarak; doğrudan (direkt) basım, kuru granülasyon ve yaş granülasyon olmak üzere üç yöntemle üretilir:

2.6.1.1. Doğrudan (Direkt) Basım

Doğrudan basım yönteminde, etken ve yardımcı maddeler karıştırıcıda karıştırılır ve tablet basımına gönderilir. En basit ve hızlı yöntemdir ama bu yöntemin kullanılabilmesi için toz ya da granül kütesinin akışkan ve basılabilir olması şarttır.

İşlem basamakları aşağıdaki şekilde özetlenebilir (34).

- Ön karıştırma
- Kaydırıcı eklenmesi ve kısa bir karıştırma
- Tablet basımı

2.6.1.2. Kuru Granülasyon

Kuru granülasyon yönteminde, ön kompresyon ve silindirler arası sıkıştırma yöntemleri kullanılmaktadır. Kuru granülasyonda genellikle formüldeki kaydırıcının 1/3'ü diğer toz karışımlarına karıştırılır. Bunun nedeni tozların silindirlere yapışmasını engellemesidir. Kaydırıcının geri kalanı kuru granülasyondan sonra karışıma eklenir ve 3-5 dakika karıştırılır. Karışım sonrasında oluşan final karışımdan örnekler alınır ve laboratuvarında çeşitli testler yapılır. Laboratuvar sonucuna göre tablet basımına geçilebilir.

Bağlayıcı maddenin çözücüsünden etkin maddenin etkilenmemesi ve etkin maddenin stabilitesini güvence altına alabilmek için kuru granülasyon yöntemi tercih edilir. Çözücü kullanmadan uygulanan bu yöntemde çözücsüz granülasyon yöntemi de denilmektedir (35).

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 Yöntemleri: 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 (36). Granülasyon mekanik sıkıştırma yolu ile yapılır. Briket tablet basımı ve kırılması ya da tozların yüksek basınçta döner çelik silindirlerden geçirilmesi yolu ile sıkıştırma sağlanır.

2.6.1.3. Yaş Granülasyon

Katı ilaç şekillerinin üretim aşaması birçok işlem basamağını kapsar. Bunlardan ilk basamağı oluşturan yaş granülasyon işleminde, bağlayıcı özellikteki maddeler, toz karışımlarına katılarak toz partiküllerinin kümeleşmesi (agregasyon) sağlanır.

Yaş granülasyon yönteminde, yüksek hızlı akışkan yataklı granülasyon, püskürterek kurutma ve ekstrüzyon pelletleme yöntemleri kullanılmaktadır. Yaş granülasyonda, etkin madde ve bağlayıcı madde (solüsyon) belirli sürede karıştırılır, yaş olarak elenir ve akışkan yataklı kurutucuda kurutulur. Kurutulan bu karışım diğer dolgu maddeleri ile birlikte belirli bir homojenliğe gelinceye kadar karıştırılır. Karışımın son 3-5 dakikasında kaydırıcı eklenir. Elde edilen final karışımdan örnekler alınır ve laboratuvara gönderilir. Laboratuvar sonucuna göre tablet basımına geçilebilir.

Yaş granülasyon işlemi şu sırayı izlemektedir:

- Etkin maddenin (gerekli görülür ise) öğütülmesi,
- Toz maddelerle karıştırılması,
- Bağlayıcı ilavesiyle toz karışımın partiküllerinin kümeleşmesinin sağlanması, (Bu işleme granülasyon denir.)
- Kümeleşmiş partiküllerin yaş olarak elenmesi,
- Elenmiş toz karışımının kurutulması kurutma işlemde yaygın olarak akışkan yataklı kurutucular kullanılması,
- Kurutma işleminden sonra kuru öğütme yapılması,
- Çift konik ya da V tipi karıştırıcılarda homojenize edilmesi
- Oluşan bu karışıma kaydırıcı ilave edilerek 5 dakika daha karıştırılması (bu karışıma final ürün denir)
- Tablet basımına geçilmesidir.

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 edilen miktarı çok iyi hesaplanmalıdır.

Bağlayıcının toz karışımına püskürtülme hızı ve akışkan yataklı kurutucularda granüllerin kurutulma sıcaklığı ve süresi çok iyi ayarlanmış ve valide edilmiş olmalıdır (36).

2.6.2. Tabletlerin Basımı

Döner tablet baskı makinelerinde, tablet basımı üç adımda gerçekleşir:

Mührenin dolumu: Alt zımba en alt konumda olduğu zaman mühre (matris), toz veya granülle dolduktan sonra alt zımba hedef konumuna geçip ve maddenin fazlasının sıyrılmasına olanak sağlar.

Tablet Oluşumu (Ön-baskı ve Ana-baskı): Üst zımba alçalıp, mühreye girer ve tablet oluşana kadar sıkıştırılır. Makinenin tipi ve markasına bağlı olarak alt zımba sabit veya hareketli olabilir.

Mühreden Tablet Çıkışı ve Hareketi: Alt zımba yükselerek tableti dışarı iter ve tablet bir aparat yardımı ile uzaklaştırılır. Tablet çıkışı sırasında tablet ile zımba ve/veya mühre arasındaki mekanik sıkışma formülasyona kaydırıcı bir madde katılarak önlenir (37).

2.6.3. Tabletlerin Kaplanması

Tabletler, içeriğindeki maddeleri hava, nem veya ışıktan korumak, hoş olmayan tat ve kokuları maskeleyerek, görünüşü iyileştirmek ve gastrointestinal kanalda etkin madde salım yerini kontrol etmek gibi pek çok nedenden dolayı kaplanırlar. Bu kaplama şeker kaplama veya film kaplama olabilir.

Şeker kaplama uzun zaman alır ve maliyetlidir. Yüksek oranda şeker içermeleri, çözünmenin geç olması ve tablet büyüklüğünün artması dezavantajlarıdır. Bu nedenle film kaplama ilaç sanayiinde daha çok tercih edilir. Hidroksipropil metilselüloz, metilselüloz, hidroksipropilselüloz, sodyum karboksimetilselüloz, selüloz asetat ftalat polimerleri de sıklıkla tabletlerin film kaplanmasında kullanılır (17).

2.7. Repaglinid ve Metformin sabit doz kombinasyonuna ait çalışmalar

Tip 2 diabetes tedavisinde ilk tercih olarak hastaya tavsiye edilen tedavi, yaşam şeklindeki değişiklik önerileriyle beraber metformin monoterapisidir ancak devamında hastalığın doğası gereği ilerleyişiyle terapi yetersizleşebilmekte ve dolayısıyla da pankreastaki beta hücrelerinin fonksiyonlarında bozulmalar meydana gelebilmekte ve ısrarlı hiperglisemi oluşabilmektedir. Metformine ilave edilen repaglinid ise aksiyon mekanizmasını tamamlayarak ikinci bir tercih için rasyonel bir seçim oluşturmuştur. Repaglinid hızla absorbe olur ve kısa etkili insülin salgı uyarıcısıdır.

Karşıt olarak metformin ise insülin duyarlılaştırıcısıdır ve uzun periyotta hepatik glukoz çıkışını inhibe ederek periferik glukoz alım ve kullanımını artırır. Ağırlıklı olarak metformin bazal glukoz düzenleyicisi olup özellikle meglitinid ve metformin monoterapisiyle glisemik kontrolü başarıyla sağlanamamış hastalarda sabit doz repaglinid/metformin formülasyonu kullanılarak başarılı hiperglisemik kontrol sağlanabilmekte ve hasta uyuncu artırılabilir (38).

Meglitinid ve/veya metforminle başarıyla kontrol edilemeyen hiperglisemi hastalarında PrandiMet™ referans ürününün, yetişkin tip 2 diabet hastalarında kan glukoz seviyesini düşürdüğü onaylanmıştır. Amerika’da 2008 yılının ikinci yarısında piyasaya sürülen bu ilaç, insülin üretimini uyaran madde (repaglinid) ve metforminin hızlı etkili ilk ve tek sabit dozlu kombinasyonudur. Bu kombinasyon, emniyetli ve etkili bir şekilde HbA1c seviyesini düşürür. Bu ürün, bir tablet içinde iki etkin maddenin uyumlu bir sunumudur. Prandin®, hızlı etkili insülin salgı uyarıcısıdır. Yemeklerle beraber pankreastan insülin salımını uyarır. Metformin ise karaciğerden üretilen şeker miktarını düşürür ve vücudun insüline verdiği cevabın iyileştirilmesini sağlar (39).

Sabit doz repaglinid/metformin (2 mg/500 mg) tablet ile tek başlarına uygulanan 2 mg repaglinid ve 500mg metformin tabletlerinin biyoeşdeğerliğini değerlendirmek için amacıyla rastgele, tek dozlu, 2 periyotlu-2 dizili çapraz tasarımlı, açık-uçlu çalışma prensipleri yardımıyla 48 sağlıklı Kore’li erkek gönüllü kullanılarak yürütülen bir çalışmada, gece boyunca (12 saat) aç bırakılan gönüllülere uygulanan preparatların kan plazma konsantrasyonları 24 saatten fazla süreyle takip edildikten sonra sabit tek doz alınan preparat ile tek başlarına alınan ürünler biyoeşdeğer bulunmuştur (40).

Aynı şekilde, sabit doz repaglinid/metformin (2 mg/500 mg) tablet ile tek başlarına uygulanan 2 mg repaglinid ve 500 mg metformin tabletlerinin biyoeşdeğerliğini değerlendirmek amacıyla yapılan başka bir çalışmada, sabit tek doz alınan preparat ile tek başlarına alınan ürünler benzer şekilde biyoeşdeğer olarak bulunduğu ve buna ilaveten sabit doz repaglinid/metformin (2 mg/500 mg) ve (1 mg/500 mg) tabletin uygulanmasından sonra yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede ise, uygulama sırasında oluşan yan etkilerin bağımlılık seviyesine ulaşmadığı ayrıca klinik laboratuvar parametrelerinde, vital işaretlerde ve fiziksel zorlanmalar sırasında klinik olarak konuyla ilişkilendirilebilecek anormallikler gözlenmediği belirtilmiştir (41).

Yeni repaglinid/metformin sabit doz kombinasyon tabletin, tip 2 diabet tedavisinde kullanılmasının değerlendirilmesi üzerine yapılan bir çalışmada, repaglin/metforminin sabit dozlu

günde 2 defa alımı, rosiglitazon/metformin sabit dozun günde 2 defa alımından daha etkili olmuş ve klinik kullanımda HbA1c değerini daha hızlı düşürmüştür. Bu da, repaglinid/metforminin günde iki defa uygulanmasının, rosiglitazon /metformin günde 2 defa uygulamasına göre elverişli bir alternatif olduğunu göstermiştir (42).

Aynı grubun, yeni repaglinid/metformininin sabit doz kombinasyon tabletinin günde 2 defa ve 3 defa uygulanmasının tip 2 diabetes tedavisindeki emniyet ve etkinliğinin değerlendirilmesi üzerine yapılan çalışmasında, her iki durumda da büyük bir hipoglisemik atak raporlanmamış ve bütün yan etkilerin benzer seviyede kalmasına bağlı olarak da bu ilacın 2 defa uygulanmasının, 3 defa uygulanmasından daha az etkili olmadığı gösterilmiştir (43).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Repaglinid (Polpharma, Polonya)

Metformin HCl (Aarti Drugs Limited, Hindistan)

Povidon (PVP K25) (BASF)

Mikrokristalin Selüloz Tip 101 ve 102 (Vivapur 101 ve Vivapur 102) (JRS Pharma)

Sorbitol (Roquette)

Polietilen Glikol 6000 (Magrogol 6000) (Clariant)

Poloksamer 188 (Kolliphor P 188)

Meglumin (Merck)

Polakrilin potasyum (Amberlite IRP88) (DOW)

Etanol (JT Baker)

Magnezyum stearat (FACI SpA)

Opadry Pink 03B240027 (Colorcon)

Metformin Imurity A (EP)

Metformin Impurity F (EP)

Repaglinide System Suatability (EP)

Metformin Related Compound B (USP)

Repaglinide Related Compound A (USP)

Repaglinide Related Compound B (USP)

Hidroklorik asit %37 (Merck)

Potasyum ferrosiyaniid (Merck)

Potasyum tiyosiyanat (Sigma)

Etil eter (Merck)

Hidrojen peroksit (JT Baker)

Sülfürik Asit (JT Baker)

Amonyum sülfat (Merck)

Asetonitril (JT Baker)

Oktan-1-Sülfonik asit sodyum tuzu (VWR Chemical)

Sitrik asit monohidrat (Merck)

Disodyum hidrojen fosfat (Merck)

Fosforik asit (Merck)

Potasyum dihidrojen fosfat (Merck)

Dimetil sülfoksit (Merck)

Etil alkol (JT Baker)

Amonyum dihidrojen fosfat (JT Baker)

3.1.2. Kullanılan Ekipmanlar

Çalkalayıcı su banyosu (Wisebath)

Distile su cihazı (Elga Purelab Option)

Disolüsyon test cihazı (Erweka, Varian)

Friabilitör (Erweka TAR 220)

Film kaplama kazanı (OHARA)

Yaş Granulatör (MicroGral, GEA)

Akışkan Yataklı Kurutucu (Glatt Midi 13245)

Konteyner Karıştırıcı (Erweka AR 402)

Dağılma cihazı (Erweka ZT 304)

Kumpas (Mitutoyo)

pH metre (Mettler Toledo Sevenexcellence)

Terazi (Sartorius BP 3105)

Sertlik Test cihazı (Erweka D63150)

Tablet baskı makinası (Piccola, Riva)

Yığın yoğunluk ve sıkıştırılmış yoğunluk cihazı (Logan TAP-25P)

Kurutma kaybı cihazı (Mettler Toledo, HR 83 Halogen)

Su miktarı (Karl Fischer) (Mettler Toledo V30)

HPLC (Shimadzu LC-2010C HT)

Gaz Kromatografi Cihazı (Shimadzu LC-2010 Plus)

3.1.3. Kullanılan Bilgisayar Yazılımları

Word 2010 (Microsoft)

Excel 2010 (Microsoft)

3.2. Yöntemler

3.2.1. Referans Film Tablet'in bileşiminin belirlenmesi

Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg yitilikteki Film Tabletin Novo Nordisk (Amerika) tarafından üretilen “PrandiMet”in sabit doz kombinasyon jenerik eşdeğeri olarak geliştirilmesi amacıyla formülasyon çalışmalarına başlamadan önce Referans ürünün formülasyonuna giren maddelerin tespiti çalışması yapılmıştır.

Referans ürünün KÜB bilgilerinden bileşimindeki maddeler saptanmıştır (44).

3.2.2. Referans Film Tablet'in spesifikasyonlarının belirlenmesi

Referans ürüne benzer film tabletlerin aynı performansı sağlaması açısından öncelikle Referans ürüne ait spesifikasyonlarının tespiti yapılmıştır. Bu amaçla aşağıdaki parametreler incelenmiş ve gerekli test ve analizler yapılmıştır.

- Görünüş
- Ortalama tablet ağırlığı
- Dağılma
- Su miktarı
- Etkin madde miktar tayini
- Çözünme hızı testi
- İlgili bileşikler analizi

“Ön formülasyon geliştirilmesi aşamasında referans üründe mevcut yardımcı maddeler ile etkin maddelerin fiziko-kimyasal geçimsizlikleri incelendi.

3.2.3. Ön formülasyon çalışmaları

Film tablet formülasyonunun kantitatif bileşimini saptamak amacıyla ön formülasyon denemeleri yapıldı. Bu formülasyonlarda kullanılan yardımcı madde oranları aşağıda verilmiştir (Tablo 3.1). Bu oranlar kullanılarak hazırlanan formülasyonlardan basılan çekirdek tabletlerin fiziksel parametreleri (sertlik, dağılma, friabilite) değerlendirilerek en uygun bulunan formülasyonların (D001 ve D002) seçimi yapılmıştır.

Tablo 3.1. Ön Formülasyon Çalışmalarında Denenen Oranlar

Etkin madde ve yardımcı maddeler	% Miktar (a/a)
<i>Repaglinid granülü</i>	
Repaglinid	0.32
Povidon (PVP K25)	0.080-1.10
Poloksamer 188	0.080-1.10
Meglumin	0.12-0.20
Mikrokristalin selüloz tip 101 (Vivapur 101)	5.00-9.00
Deiyonize su	k.m.
<i>Metformin HCl granülü</i>	
Metformin HCl	80.00
Povidon (PVP K25)	2.90-3.50
Sorbitol	1.00-2.00
Polietilen glikol (Magrogol 6000)	0.50-1.00

Deiyonize su	k.m.
<i>Dış faz</i>	
Mikrokristalin selüloz tip 112 (Vivapur 112)	3.00-3.50
Polakrilin potasyum(Amberlite IRP88)	2.50-3.50
Magnezyum stearat	0.30-0.60
<i>Çekirdek tablet ağırlığı</i>	100.00
Opadry 3B240027 Pink	15.0
Deiyonize su	135.00
<i>Film tablet ağırlığı</i>	640.00

3.2.3.1. Etkin Madde – Yardımcı Madde Geçimlilik Çalışmaları

Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet'in terkibine giren yardımcı maddeler, uluslararası farmakopelerde tanımlıdır. Ayrıca referans ürün PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablet 2 mg /500 mg için yapılan literatür çalışmalarında ürünün içeriğinde bulunan yardımcı maddeler tespit edilmiş ve geliştirilen formülasyonda çoğunlukla, referans ürünle aynı yardımcı maddeler kullanılmıştır. Bu nedenle seçilen yardımcı maddelerin, ürünün stabilitesi üzerine olumsuz etki yapmayacakları ön görülmüştür. Bu öngörü yapılan 1 aylık geçimlilik çalışmaları ile doğrulanmak istenmiştir.

Etkin maddeler ve yardımcı maddeler belirli oranlarda karıştırılıp aşağıda belirtilen koşullarda 1 ay muhafaza edilmiştir. 15. günde numunelerin görsel analizleri yapıp gerekli görülmesi durumunda kimyasal analizleri planlanmıştır. Birinci ayın sonunda numuneler Diferansiyel Taralı Kalorimetre (DSC) analizi ve etkin maddelere ait ilgili bileşikler açısından incelenmiştir.

- 1) 2 -8°C (kapalı flakon)
- 2) 25°C±2 %60 RH±5 (açık flakon)
- 3) 25°C±2 %60 RH±5 (kapalı flakon)
- 4) 40°C±2 %75 RH±5 (açık flakon)
- 5) 40°C±2 %75 RH±5 (kapalı flakon)

Erime noktası tayin edilecek numune, metal numune kaplarının içine yaklaşık 5.0 mg tartılır. Tartım alındıktan sonra numune kaplarının kapak kısmı pens kullanılarak kapatılır. Pens yardımıyla içerisinde numune bulunan kaplar numune mühürleme aletinin yanına taşınır ve aletin üst kısmında bulunan kol sağa doğru çevrilerek numune kapları mühürlenir. Mühürleme işleminden sonra kola ters yöne çevrilerek açılır ve alet içinde bulunan numune yanındaki metal çubuk üstten bastırılarak çıkarılır. Önceden açılarak hazır hale getirilmiş DSC-60 cihazının üst kısmında bulunan kapaklar

büyükten küçüğe doğru sırasıyla açılır. ‘‘Fırın Blok’’ kısmının sağ tarafındaki numune kısmına mühürlenmiş numuneler konulur. Fırın bloğun sol tarafına da önceden hazırlanmış referans standart (α -Alumina Powder) yerleştirilir. Fırın bloğun kapakları küçükten büyüğe doğru sırası ile kapatılır. Numune DSC cihazı ile analizlenir.

3.2.3.2. Seçilen formülasyonların üretim prosesi

Ön formülasyon çalışmalarında fiziksel testler sonucu tespit edilen formülasyonların (D001 ve D002) üretiminde yaş granülasyonun kullanılabileceği tespit edildi ve çekirdek tabletlerin hazırlanmasına ait aşamalar saptandı. Ayrıca üretim prosesine ait akış şeması oluşturuldu.

Basılan çekirdek tabletler Opadry kaplama malzemesi ile O'HARA Labcoat tablet kaplama aleti kullanılarak film kaplandı. Film kaplama işleminden önce kaplama proses parametreleri ayarlandı.

3.2.4. Hazırlanan çekirdek tabletler üzerinde yapılan fiziksel kontroller

Ön formülasyon çalışmalarına göre saptanan D001 ve D002 seri no'lu basılmış çekirdek tabletlerin fiziksel kontrolleri yapıldı. Fiziksel kontrollere ait metotlar aşağıda verilmiştir.

3.2.4.1. Fiziksel Görünüş

Görsel olarak kontrol edilir. Pembe renkli oblong, bikonveks film tablet olmalıdır.

3.2.4.2. Ortalama Tablet Ağırlığı

Bu test için 20 tablet tartılır ve 20 tabletin ortalama ağırlığı Avrupa Farmakopesi Güncel Basım 2.9.5'e göre hesaplanır. Limit: $640.0 \text{ mg} \pm \%5.0$ ($608.0 \text{ mg} - 672.0 \text{ mg}$ olmalıdır).

3.2.4.3. Sertlik

Tablet sertliği tayini ile belirli koşullar altında tablete baskı uygulayarak kırılması için gerekli olan kuvvetin belirlenmesi amaçlanır.

Sertlik tayini için Erweka D63150 tablet test cihazı kullanılmıştır. Tabletler biçim, çentik ve üzerindeki yazılar göz önüne alınarak yatay konumda ve cihazın uyguladığı kuvvete maksimum direnç gösterecek şekilde iki çenesi arasına bir pens yardımı ile yerleştirilir. Alet ilgili prosedüre göre çalıştırılır. Ölçümü yapılan her uygulamadan sonra tablet parçaları fırça ile ortamdan uzaklaştırılır. Analizler minimum 10 adet tablet kullanılarak yapılmalıdır. Minimum ve maksimum değerleri N

(Newton) cinsinden ifade edilir. Ölçülen değerlerden bir tanesi bile limit dışı olursa ölçüm işlemi prosedürdeki tablet sayısı ile tekrarlanır.

3.2.4.4. Çap-Kalınlık Tayini

Her bir formülasyona ait 10'ar adet tablet alınarak Erweka D63150 tablet test cihazı ile çap ve kalınlıkları ölçülür. Tabletlerin kalınlık ve çap değerleri milimetre cinsinden ölçülür. Ortalama çap ve kalınlık ile % RSD değerleri hesaplanır

3.2.4.5. Dağılma Testi

Dağılma, ağız yoluyla alınan hemen salım özellikli tabletler için gerekli bir testtir. Bu test için kullanılan cihaz, Erweka ZT304'dir. Cihaz, sıcak su banyosu, ısıtıcı, sıcaklık probu, 2 adet dağılma ortamı beheri ve 2 adet numune sepetinden oluşur.

Dağılma ortamı beherleri, saf su ile doldurulur ve bir süre ısınması beklendikten sonra sıcaklık probu ile $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 'de olduğu kontrol edilir. Numune sepetinin 6 adet gözüne testi yapılacak numuneler konulur. Monografta belirtiliyorsa, numunelerin üstüne plex diskler yerleştirilir. Numune sepetleri askılarına asılır ve test başlatılır. Numune sepetleri, beher içindeki $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 'deki suyun içinde aşağı ve yukarı devamlı hareket eder. Monografında belirtilen süre sonunda tamamen dağılmayan 1 veya 2 tablet var ise test, 12 tablet üzerinden tekrarlanır. Test edilen toplam 18 tabletden en az 16'sı belirlenen sürede tamamen dağılmalıdır (USP, <701>) (45).

İşlem: Beher, yüzeyinin 15 cm altına kadar veya tabanından 25 cm yükseklikte olacak şekilde su ile doldurulur. Sıcaklığı $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 'ye ayarlanır. Her bir silindirik tübe 1 tablet yerleştirilir SOP'ye göre başlatılır ve her bir tablet tamamen dağıldıklarında dağılma süresi not edilir. Eğer 1 ya da 2 tablet dağılmazsa, 12 tablet için tekrarlanır. 18 tableten 16 tanesi tamamen dağılmalıdır.

Limit: Film tabletler en fazla 30 dakika olmalıdır.

3.2.4.6. Su Miktarının Tayini

Avrupa Farmakopesi Güncel Basım 2.5.12' ye "Su Miktarı Tayini" gerekliliklerine uygun olarak test yapılmıştır (46). 5 adet tablet içeriği toz kuru bir kaba alınarak toz haline getirilir. Karışımdan yaklaşık 250 mg toz tartılarak Karl Fischer cihazı ile % su miktarı tespit edilmiştir.

Limit: En fazla % 3.0 olmalıdır.

3.2.5. Çözünme hızı testi ile referans ürüne benzer formülasyonun saptanması

Ön formülasyon çalışmaları sonucu saptanan D001 ve D002 formülasyonun in vitro performansı Referans ürünün in vitro performansı ile mukayese edilmek amacıyla çözünme hızı testine tabi tutulmuştur.

Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet için çözünme hızı ortamı ve koşulları olarak, Amerika İlaç ve Gıda Dairesi'nin (FDA'nın) Repaglinid/Metformin için çözünme hızı (dissolüsyon) metodu olarak yayınladığı ortam ve koşullar (pH 5.0 Sitrik asit/Fosfat tamponu) kabul edilmiştir.

Çözünme hızı testleri için ayrıca EMA kılavuzunun (47) öngördüğü mide ortamında (0.1 N HCl'de) ve bağırsak ortamında (pH 6.8'de) da mukayeseli in vitro çözünme hızı testleri gerçekleştirilmiştir.

Ayrıca, D001 ve D002 formülasyonlarının in vitro çözünme hızı performanslarının bekletme ile değişip değişmediğinin anlaşılması için çözünme hızı testleri 40°C%75 RH'de 1 ay süre ile stabiliteye alınan film tabletleri ile yukarıda belirtilen üç ortamda tekrarlanmıştır.

Çözünme Hızı Test Koşulları ve analiz metodu aşağıda verilmiştir.

Çözünme Hızı Test Koşulları:

Aparat: USP Apparatus II Palet

Devir Hızı: 50 rpm

Ortam: 0.1 N HCL, pH 5.0 Sitrik asit/Fosfat tamponu, pH 6.8 Fosfat tamponu

Hacim: 900 mL

Sıcaklık: 37 ± 0.5 °C

Numune Alma Periyodu : 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60. dakika.

Limit: - Metformin HCl, En az % 85 (30. Dakika) (Q=80)

- Repaglinid, En az % 75 (30. Dakika) (Q=70)

Çözünme Hızı Analiz Koşulları:

Metformin HCl:

Kullanılan ekipman ve ekipman parametreleri:

Kromatografik Şartlar

Kolon : ACE C18, 250 mm x 4.6 mm, 5 µm

Kolon sıcaklığı : 40 °C

Akış hızı : 1.0 ml/dak.

Dalga boyu : 240 nm

Enjeksiyon Hacmi : 10 µl

Analiz Süresi : 20 dak.

Numune sıcaklığı : 5 °C

Sistem koşulları: HPLC, UV Dedektör veya DAD Dedektör

pH 5.0 Sitrat Tamponu Hazırlanması: 10.2 g Sitrik asit monohidrat ve 18.16 g Disodyum hidrojen fosfat dihidrat 1000.0 mL'lik balon jojeye tartıldı, hacmine saf su ile tamamlandı ve seyreltik fosforik asit ile pH'ı 5.00 ± 0.05 ' a ayarlandı.

Mobil Faz A'nın Hazırlanması: 4.0 g oktan-1-sülfonik asit sodyum tuzu 1000 mL saf su ile çözüldü. Seyreltik hidroklorik asit çözeltisi ile pH'ı 3.00 ± 0.05 'e ayarlandı. 0.45 µm'lik naylon membran filtre ile süzüldü.

Mobil Faz B: % 100 Asetonitril; Çözücü: Asetonitril : Su (50 : 50)

Tablo 3.2. Çözünme Hızı Analiz Koşulları Gradient Programı:

Zaman (dk)	Mobil Faz A % (h/h)	Mobil Faz B % (h/h)
0.01	70	30
6.00	70	30
7.00	30	70
15.00	30	70
15.00	70	30
20	70	30

Sistem Uygunluk Testi:

Standart çözelti 2, 2 defa enjekte edilir. Standart çözelti 1 ile uyumu %98.0-%102.0 olmalıdır.

Standart çözelti 1, 6 defa enjekte edilir ve sistem uygunluğu parametreleri kontrol edilir.

Ardışık 6 enjeksiyonun % RSD $\leq$ % 2.0 olmalıdır.

Standart Çözeltinin Hazırlanışı: 27.8 mg Metformin HCl standardı 50.0 mL'lik balonjojeye tartıldı. pH 5.0 sitrat tamponu ile çözüldü ve hacmine tamamlandı. Bu çözeltiden 1.0 mL alınıp 10.0 mL'ye aktarıldı. Hacmine çözücü ile tamamlandı. İki adet standart hazırlandı ($C_{\text{Metformin HCl}} = 0.0556$ mg/ml).

Numune Çözeltilerinin Hazırlanması: 6 adet dissolüsyon beherine her birine pH 5.0 Sitrat tamponu çözeltisi transfer edildi ve $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye ısıtıldı. Her bir behere birer adet tablet atıldı ve cihaz çalıştırıldı. 30 dakika sonunda cihaz durduruldu ve 5 mL numune alındı. 0.45 μm membran filtreden süzüldü. Bu çözeltiden 1.0 mL alınarak 10.0 mL'lik balonjojeye aktarıldı. Hacmine çözücü ile tamamlandı. 0.45 μm membran filtreden süzüldü. Numuneler HPLC viallerine alındı ($C_{\text{Metformin HCl}} = 0.0556$ mg/ml).

Yöntem:

Kolonun ve sistemin şartlandırıldı. Dissolüsyon tayini için hazırlanan standart çözeltiden 6 enjeksiyon yapılır ve sistem uygunluk parametreleri kontrol edildi. Yapılan dissolüsyon çalışmasında, her bir behere 1'er adet tablet konularak süre sonunda çekilen numunelerden 1'er enjeksiyon verildi.

Hesaplama:

$$\frac{A_N}{A_S} \times \frac{W_S}{50} \times \frac{1}{10} \times \frac{10}{1} \times \frac{900}{L} \times \frac{P}{100} \times 100 = \% \text{Metformin HCl}$$

A_N : Numune çözeltisinden elde edilen pik alanı

A_S : Standart çözeltisi'nden elde edilen Metformin HCl pikinin alanı

W_{STD} : Metformin HCl standardı tartımı (mg)

P : Metformin HCl referans standardı potansi (%)

L : Etiket değeri (500.0 mg)

Kabul kriterleri: En az % 85 (30. Dakika) (Q=80)

Repaglinid:

Kullanılan ekipman ve ekipman parametreleri:

Kromatografik Şartlar:

Kolon : Acquity C18, 100 mm x 2.1 mm, 1.7 μ m

Kolon sıcaklığı : 25 °C

Akış hızı : 0.3 ml/dak.

Dalga boyu : 240 nm

Enjeksiyon Hacmi : 10 μ l

Analiz Süresi : 5 dak.

Numune sıcaklığı : 5 °C

Sistem koşulları : UPLC, UV Dedektör veya DAD Dedektör

Sitrat Tamponunun Hazırlanması (pH 5.0): 10.2 g Sitrik asit monohidrat ve 18.16 g Disodyum hidrojen fosfat dihidrat 1000.0 mL'lik balon jojeye tartıldı, hacmine saf su ile tamamlandı ve seyreltik fosforik asit ile pH'ı 5.00 ± 0.05 ' a ayarlandı.

Potasyum Dihidrojen Fosfat Tamponunun Hazırlanması (pH 3.0): 4.0 g Potasyum dihidrojen fosfat 1000.0 mL'lik balon jojeye tartıldı, hacmine saf su ile tamamlandı ve seyreltik fosforik asit ile pH'ı 3.00 ± 0.05 ' a ayarlandı.

Mobil Faz: pH 3.0 Potasyum Dihidrojen Fosfat Tamponu : Asetonitril (400 : 600)

Sistem Uygunluk Testi:

Standart çözelti 2, 2 defa enjekte edilir. Standart çözelti 1 ile uyumu %98.0-%102.0 olmalıdır.

Standart çözelti 1, 6 defa enjekte edilir ve sistem uygunluğu parametreleri kontrol edilir.

Ardışık 6 enjeksiyonun % RSD $\leq$ % 2.0 olmalıdır.

Standart Çözeltinin Hazırlanışı: 22.0 mg Repaglinid standardı 100.0 mL'lik balonjojeye tartıldı. metanol ile çözüldü ve hacmine tamamlandı. Bu çözeltiden 1.0 mL alınıp 100.0 mL'ye aktarıldı. Hacmine metanol ile tamamlandı. Bu çözeltiden 5.0 mL alınıp 10.0 mL'ye aktarıldı. Hacmine vasat ile tamamlandı. İki adet standart hazırlandı ($C_{\text{Repaglinid}} = 1.1 \mu\text{g/ml}$).

Numune Çözeltisinin Hazırlanışı: 6 adet dissolüsyon beherine her birine pH 5.0 Sitrat tamponu çözeltisi transfer edildi ve $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye ısıtıldı. Her bir behere birer adet tablet atıldı ve cihaz çalıştırıldı. 30 dakika sonunda cihaz durduruldu ve 6.0 mL numune alındı. 0.45 μm membran filtreden süzöldü. Bu çözeltiden 5.0 mL alınarak 10.0 mL'lik balonjojeye aktarıldı. Hacmine metanol ile tamamlandı. 0.45 μm membran filtreden süzöldü ($C_{\text{Repaglinid}}=1.1 \mu\text{g/ml}$).

Yöntem:

Kolonun ve sistemin şartlanması için mobil fazın kolondan 10 dakika geçirildi. Dissolüsyon tayini için hazırlanan standart çözeltiden 6 enjeksiyon yapıldı ve sistem uygunluk parametreleri kontrol edildi. Yapılan dissolüsyon çalışmasında, her bir behere 1'er adet tablet konularak süre sonunda çekilen numunelerden 1'er enjeksiyon verildi.

Hesaplama:

$$\frac{A_N}{A_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{1}{100} \times \frac{5}{10} \times \frac{10}{5} \times \frac{900}{L} \times \frac{P}{100} \times 100 = \% \text{ Repaglinid}$$

A_N : Numune çözeltisinden elde edilen pik alanı

A_S : Standart çözeltisi'nden elde edilen Repaglinid pikinin alanı

W_S : Repaglinid standardı tartımı (mg)

P : Repaglinid referans standardı potensi (%)

L : Etiket değeri. (2.0 mg)

Kabul kriterleri: En az % 75 (30. dk) ($Q=70$)

3.2.6. Analitik metot validasyonu

Hazırlanan film tabletlerin (Metformin HCl ve Repaglinid 500 mg/2 mg) ve referans ürünün kimyasal analizlerinin yapılabilmesi amacıyla öncelikle Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemine ait analitik validasyon çalışmaları gerçekleştirildi.

Analitik metot validasyonu çalışmalarında ICH Q2'de (48) belirtilen spesifiklik (seçicilik), doğrusalılık, doğruluk, kesinlik, sağlamlık ve çözelti stabilitesi çalışmaları yapılmıştır.

Tablo 3.3.Validasyon çalışmasında kullanılan standartlar:

Standart	Lot	% Potens	Kaynak
Metformin HCl	MET/10120512	%99.3	Aarti
Repaglinid	101111128	%99.8	Polpharma

Tablo 3.4.Validasyon çalışmasında kullanılan reaktifler:

Reaktif	Lot No	Kaynak	Son Kullanım Tarihi
Asetonitril. HPLC gradient kalitede	1334353802	J.T.Baker	12.2015
Sodyum Asetat Trihidrat	13E24002	VWR Chemicals	02.2018
Oktan-1-Sülfonik Asit Sodyum Tuzu	K45057417343	Merck	10.2015
Hidroklorik Asit	K44263973307	Merck	02.2018
Fosforik Asit	1334353802	J.T.Baker	12.2015

3.2.6.1. Spesifiklik (Seçicilik)

Spesifiklik, analiz edilecek maddenin matris etkisi ve katkı maddelerinin varlığında, ürün içinde tartışmaya yer vermeksizin kesin olarak tayin edilebilirliğidir.

Çözücü: Yöntem 3.2.7'deki miktar tayini bölümünde verilmiştir.

Standart hazırlığı: Yöntem t 3.2.7'deki miktar tayini bölümünde verilmiştir.

Numune hazırlığı: Yöntem 3.2.7'deki miktar tayini bölümünde verilmiştir.

Mobil faz: Yöntem 3.2.7'deki miktar tayini bölümünde verilmiştir.

Repaglinid için plasebo çözeltisinin hazırlanması: Yaklaşık olarak 638 mg Repaglinid plasebo tozu hassas olarak tartılarak 50.0 ml'lik balon jojeye aktarıldı. Üzerine çözücü ilave edilerek ultrasonik banyoda çözüldü. Çözücü ile hacmine tamamlandı ve karıştırıldı. 0.45 µm' lik membran filtreden süzülerek HPLC vialine alındı.

Metformin HCl için plasebo çözeltisinin hazırlanması: Yaklaşık olarak 140 mg Metformin HCl plasebo tozu hassas olarak tartılarak 50.0 ml'lik balon jojeye aktarıldı. Üzerine çözücü ilave edilerek ultrasonik banyoda çözüldü. Çözücü ile hacmine tamamlandı ve karıştırıldı. Bu çözeltiden 1.0 mL alınıp 50.0 mL'lik balon jojeye aktarıldı hacmine çözücü ile tamamlandı. 0.45 μ m' lik membran filtreden süzülerek HPLC vialine alındı.

Kabul Kriterleri:

Plasebo: Etkin madde pikinin ayırımını etkilememelidir.

Çözücüler: Etkin madde pikinin ayırımını etkilememelidir.

3.2.6.2.Doğrusallık ve çalışma aralığı

Analitik yöntemin doğrusallığı, belirlenen aralıkta elde edilen test sonuçlarının test içindeki ilgili madde ve/veya etken madde konsantrasyonuyla doğru orantıya sahip olmasıdır.

Standart Safsızlık çözeltilerinin hazırlanması: Test çözelti konsantrasyonun %20, %70, %80, %90, %100, %110, %120, %130 ve %200'üne karşılık gelen Metformin HCl Referans standardı kullanılarak 9 farklı konsantrasyonda hazırlandı. Her bir standart çözeltiden iki enjeksiyon ve %200, %100 ve %20 seviyesi standart çözeltisinden altışar defa enjeksiyon yapıldı. Tüm pik alanları kontrol edilerek hazırlanan konsantrasyonlara karşılık elde edilen alanların ortalamaları hesaplandı ve grafikleri oluşturuldu.

Doğrusallık Repaglinid Stok Standart Çözeltisinin Hazırlanması: 20.11 mg Repaglinid standardı 50.0 mL'lik balonjojeye tartıldı. Çözücü ile çözüldü ve hacmine tamamlandı.

Doğrusallık Stok Standart Çözeltisinin Hazırlanması: 40.24 mg Metformin HCl 100.0 mL'lik balonjojeye tartıldı. 20.0 mL doğrusallık repaglinid stok standart çözeltisi eklendi. çözücü ile çözüldü ve hacmine tamamlandı. (C Metformin HCl =0.4 mg/ml. C Repaglinid =0.08 mg/ml)

Doğrusallık çözeltilerinin hazırlanması:

Standart-1 (%20): Doğrusallık stok standart çözeltisinin 1.0 ml'si 10.0'lik balon jojeye alındı ve hacmine çözücü ile seyreltildi. 0.45 μ m membran filtreden süzülüp enjekte edildi (C Metformin HCl =0.04 mg/ml. C Repaglinid =0.008 mg/ml).

Standart-2 (%70): Doğrusallık stok standart çözeltisinin 3.5 ml'si 10.0 ml'lik balon jojeye alındı ve hacmine çözücü ile seyreltildi. 0.45 µm membran filtreden süzülüp enjekte edildi. (C Metformin HCl =0.14 mg/ml. C Repaglinid =0.028 mg/ml)

Standart-3 (%80): Doğrusallık stok standart çözeltisinin 4.0 ml'si 10.0 ml'lik balon jojeye alındı ve hacmine çözücü ile seyreltildi. 0.45 µm membran filtreden süzülüp enjekte edildi. (C Metformin HCl =0.16 mg/ml. C Repaglinid =0.032 mg/ml)

Standart-4 (%90): Doğrusallık stok standart çözeltisinin 4.5 ml'si 10.0 ml'lik balon jojeye alındı ve hacmine çözücü ile seyreltildi. 0.45 µm membran filtreden süzülüp enjekte edildi. (C Metformin HCl =0.18 mg/ml. C Repaglinid =0.036 mg/ml)

Standart-5 (%100): Doğrusallık stok standart çözeltisinin 5.0 ml'si 10.0 ml'lik balon jojeye alındı ve hacmine çözücü ile seyreltildi. 0.45 µm membran filtreden süzülüp enjekte edildi. (C Metformin HCl =0.2 mg/ml. C Repaglinid =0.04 mg/ml)

Standart-6 (%110): Doğrusallık stok standart çözeltisinin 5.5 ml'si 10.0 ml'lik balon jojeye alındı ve hacmine çözücü ile seyreltildi. 0.45 µm membran filtreden süzülüp enjekte edildi. (C Metformin HCl =0.22 mg/ml. C Repaglinid =0.044 mg/ml)

Standart-7 (%120): Doğrusallık stok standart çözeltisinin 6.0 ml'si 10.0 ml'lik balon jojeye alındı ve hacmine çözücü ile seyreltildi. 0.45 µm membran filtreden süzülüp enjekte edildi. (C Metformin HCl =0.24 mg/ml. C Repaglinid =0.048 mg/ml)

Standart-8 (%130): Doğrusallık stok standart çözeltisinin 6.5 ml'si 10.0 ml'lik balon jojeye alındı ve hacmine çözücü ile seyreltildi. 0.45 µm membran filtreden süzülüp enjekte edildi. (C Metformin HCl =0.26 mg/ml. C Repaglinid =0.052 mg/ml)

Standart-9 (%200): Doğrusallık stok standart 0.45 µm membran filtreden süzülüp enjekte edildi. (C Metformin HCl =0.4 mg/ml. C Repaglinid =0.08 mg/ml)

Kabul kriterleri:

Korelasyon kat sayısı (R) 0.998'den az olmamalıdır.

Eğim: Raporlandırılır.

Kesim noktası: % 100 standart derişime karşılık gelen alanın % 2' sinden fazla olmamalıdır.

Karelerin farkları toplamı (RSS) raporlandırılır.

Çalışma aralığı: Doğrusallık çalışmasında hazırlanan minumum ve maksimum derişimde standart çözeltiler kullanıldı.

3.2.6.3. Doğruluk

Doğruluk, örnek içindeki analiz edilecek maddenin hazırlanan konsantrasyonu ile tayin neticesi bulunan konsantrasyonunun birbiri ile uyum yakınlığı şeklinde ifade edilir.

Metformin HCl & Repaglinid 500 mg / 2 mg Film Tablet için Analitik yöntemin doğruluğunu sınamak için çalışma konsantrasyonu % 100 kabul edilerek %70. % 100 ve % 130 olmak üzere 3 konsantrasyonda 3 paralel numune hazırlığı yapılarak çalışıldı. Numune hazırlıkları % 100 konsantrasyondaki plasebo karışımına Metformin HCl'nin ve Repaglinid'in %70. % 100 ve % 130 seviyelerinde ilavesi ile hazırlandı. Toplam 9'ar adet doğruluk numunesi hazırlandı.

Stok Metformin HCl Doğruluk Çözeltisi: 40 mg Metformin HCl standardı 100.0 mL' lik balon jojeye tartılır. çözücü ile çözülür ve hacmine tamamlanır. ($C_{\text{Metformin HCl}} : 0.4 \text{ mg/mL}$)

Stok Metformin HCl Plasebo Çözeltisi: 140 mg Metformin HCl plasebosu 250.0 mL' lik balon jojeye tartılır. çözücü ile çözülür ve hacmine tamamlanır.

% 70 Konsantrasyonda Metformin HCl Doğruluk Çözeltisi: Stok Metformin HCl doğruluk çözeltilisinden 3.5 mL ve stok Metformin HCl plasebo çözeltilisinden 1.0 mL alıp 10.0 mL'lik balon jojeye aktarılır hacmine çözücü ile tamamlanır. 0.45 μm membran filtreden süzülür. ($C_{\text{Metformin HCl}} : 0.14 \text{ mg/mL}$)

% 100 Konsantrasyonda Metformin HCl Doğruluk Çözeltisi: Stok Metformin HCl doğruluk çözeltilisinden 5.0 mL ve stok Metformin HCl plasebo çözeltilisinden 1.0 mL alıp 10.0 mL'lik balon jojeye aktarılır hacmine çözücü ile tamamlanır. 0.45 μm membran filtreden süzülür. ($C_{\text{Metformin HCl}} : 0.2 \text{ mg/mL}$)

% 130 Konsantrasyonda Metformin HCl Doğruluk Çözeltisi: Stok Metformin HCl doğruluk çözeltilisinden 6.5 mL ve stok Metformin HCl plasebo çözeltilisinden 1.0 mL alıp 10.0 mL'lik balon jojeye aktarılır hacmine çözücü ile tamamlanır. 0.45 μm membran filtreden süzülür. ($C_{\text{Metformin HCl}} : 0.26 \text{ mg/mL}$)

Stok Repaglinid Doğruluk Çözeltisi: 20 mg Repaglinid standardı 100.0 mL' lik balon jojeye tartılır. Çözücü ile çözülür ve hacmine tamamlanır. ($C_{\text{Repaglinid}} : 0.2 \text{ mg/mL}$)

% 70 Konsantrasyonda Repaglinid Doğruluk Çözeltisi: 638 mg Repaglinid plasebosu 25.0 mL'lik balon jojeye tartılır üzerine 3.5 mL stok Repaglinid doğruluk çözeltisinden eklenir. Çözücü ile çözülür ve hacmine tamamlanır. 0.45 µm membran filtreden süzülür. ($C_{\text{Repaglinid}}$: 0.028 mg/mL)

% 100 Konsantrasyonda Repaglinid Doğruluk Çözeltisi: 638 mg Repaglinid plasebosu 25.0 mL'lik balon jojeye tartılır üzerine 5.0 mL stok Repaglinid doğruluk çözeltisinden eklenir. Çözücü ile çözülür ve hacmine tamamlanır. 0.45 µm membran filtreden süzülür. ($C_{\text{Repaglinid}}$: 0.04 mg/mL)

% 130 Konsantrasyonda Repaglinid Doğruluk Çözeltisi: 638 mg Repaglinid plasebosu 25.0 mL'lik balon jojeye tartılır üzerine 6.5 mL stok Repaglinid doğruluk çözeltisinden eklenir. Çözücü ile çözülür ve hacmine tamamlanır. 0.45 µm membran filtreden süzülür. ($C_{\text{Repaglinid}}$: 0.052 mg/mL)

Kabul kriterleri: Her bir geri kazanım % 95.0 - % 105.0 arasında olmalıdır.

3.2.6.4. Kesinlik

Analitik yöntemin kesinliği, aynı homojen örnekten yapılan ardışık örneklemelerden elde edilen ölçüm serileri arasındaki uyum yakınlığı olarak tarif edilir. Kesinlik çalışması sistem kesinliği ve yöntem kesinliği parametreleri değerlendirildi.

Sistem Kesinliği: Sistem kesinliği miktar tayini için kesinlik çalışmasında elde edilen % 100'lük standart çözeltisinin verileri kullanılarak test edilir.

Kabul kriterleri: Ardışık yapılan enjeksiyonlardan elde edilen pik alanlarının rölatif standart sapması(RSD) Metformin HCl standart pikinin her biri için % 2.0'den fazla olmamalıdır.

Tekrarlanabilirlik: Metformin HCl dissolüsyon tayini için analitik yöntemin tekrarlanabilirliği Metformin HCl & Repaglinid 500 mg / 2 mg Film Tablet için bağımsız olarak 6 farklı numune çözeltisinin enjeksiyon verileri kullanılarak test edilir. Her biri sisteme aynı çalışma şartlarında ikişer defa enjekte edilir.

İçerik tekdüzeliği için 10 farklı numune çözeltisi hazırlanır. Her biri sisteme birer defa enjekte edilir.

Miktar tayini için kabul kriterleri:

Ardışık çalışılan numunelerden elde edilen sonuçların relatif standart sapması % 2.0'den fazla olmamalıdır

Güven aralığı hesaplanır.

Tüm sonuçlar limit içi olmalı.

İçerik tekdüzeliği için kabul kriterleri:

Ardışık çalışılan numunelerden elde edilen sonuçların relatif standart sapması % 6.0'dan fazla olmamalıdır. Güven aralığı hesaplanır. Tüm sonuçlar limit içi olmalıdır.

3.2.6.5. Sağlamlık

Metotta tanımlandığı gibi standart çözeltisi hazırlandı. Standart çözelti 2 defa sisteme enjekte edildi. Sağlamlık için aşağıdaki metot değişiklikleri incelendi.

- Akış hızının değişimi etkisi
- Kolon fırın sıcaklığının değişimi etkisi
- Mobil Faz A'daki Tampon Çözeltisinin pH değişimi etkisi

Mobil fazın akış hızı değişimi etkisi: Mobil fazın akış hızı 0.9 ml/dk ve 1.1 ml/dk'ya ayarlandı. Hazırlanan standart ve numune çözeltileri sisteme enjekte edildi. Elde edilen sistem uygunluk değerleri karşılaştırmalı olarak verildi.

Kolon fırın sıcaklığının değişimi etkisi: Kolon fırın sıcaklığı 35°C ve 45°C'ye ayarlandı. Hazırlanan standart ve numune çözeltileri sisteme enjekte edildi. Elde edilen sistem uygunluk değerleri karşılaştırmalı olarak verildi.

Mobil faz daki tamponun pH değişimi etkisi: Mobil faz'daki tampon pH'ı 2.9 ve 3.1'e ayarlandı. Hazırlanan %100 konsantrasyonda standart ve numune çözeltisi sisteme enjekte edildi. Elde edilen sistem uygunluk değerleri karşılaştırmalı olarak verildi.

Kabul kriterleri: Sistem uygunluk parametreleri limit içinde olmalıdır.

- Kuyruklanma faktörü
- Teorik plaka sayısı
- Kapasite faktörü

3.2.6.6. Çözelti stabilitesi

Analizi yapılacak maddenin stabil olarak analiz şartlarında bozumadan bekletilme süresi saptanmalıdır. Seçilecek bekletilme süresi analize özgüdür. Eğer etkin madde bu süre ve saklama

şartlarında bozulacak olursa bu şartlar limitlendirilir ve yöntemde belirtilir. Metotta tanımlandığı gibi standart ve numune çözeltileri hazırlanır. Vialler 48 saat analize alınır.

Kabul kriterleri: Standart ve numune çözeltileri ile elde edilen alanlarındaki değişim başlangıç alanlarına göre % 2.0'den fazla olmamalıdır.

Sistem uygunluğu:

Standart çözeltisi 1, 6 defa enjekte edilir. Standart çözelti 2, 2 defa enjekte edilir.

Kabul kriterleri:

Standart çözeltisi 1, 6 defa enjekte edilir. RSD'si %2.0 'den fazla olmamalıdır.

Standart çözelti 2, 2 defa enjekte edilir. Standart çözelti 1 ile uyumu %98-102 olmalıdır.

3.2.7. Hazırlanan film tabletlerdeki etkin maddelerin miktar tayini

Hazırlanan tabletlerdeki Metformin ve Repaglinid etkin maddelerin analizi için aşağıda ayrıntıları verilen validasyonu gerçekleştirilmiş ters faz HPLC metodu kullanılmıştır.

Kullanılan ekipman ve ekipman parametreleri:

Kromatografik Şartlar:

Kolon	: ACE C18
Partikül boyutu	: 5 µm
Uzunluk	: 250 mm
Çap	: 4.6 mm
Kolon sıcaklığı	: 40 °C
Akış hızı	: 1.0 ml/dak
Dalga boyu	: 240 nm
Enjeksiyon Hacmi	: 10 µl
Analiz Süresi	: 20 dak
Numune sıcaklığı	: 5 °C

HPLC sistem:

UV Dedektör veya DAD Dedektör

Mobil Faz A: 4.0 g oktan-1-sülfonik asit sodyum tuzu 1000 mL saf su ile çözöldü. Seyrelik hidroklorik asit çözeltisi ile pH'ı 3.00 ± 0.05 'e ayarlandı. 0.20 µm'lik naylon membran filtre ile süzüldü.

Mobil Faz B: % 100 Asetonitril

Çözücü: Asetonitril : Su (50 : 50)

Tablo 3.5. Miktar Tayini Analiz Koşulları Gradient Program:

Zaman (dk)	Mobil Faz A % (h/h)	Mobil Faz B % (h/h)
0.01	70	30
6.00	70	30
7.00	30	70
15.00	30	70
15.01	70	30
20	70	30

Standartlar:

Metformin HCl Standardı

Repaglinid Standardı

Reaktifler

Saf Su. HPLC kalitede

Asetonitril. HPLC gradient

Oktan-1-Sülfonik Asit Sodyum Tuzu. Analitik Kalitede

Hidroklorik Asit Analitik Kalitede

Fosforik Asit. Analitik Kalitede

Sistem Uygunluk Testi:

Standart çözelti 1. 6 defa enjekte edilir ve sistem uygunluğu parametreleri kontrol edilir. Ardışık 6 enjeksiyonun % RSD $\leq$ % 2.0 olmalıdır. Standart çözelti 2. 2 defa enjekte edilir. Standart çözelti 1 ile uyumu %98.0-%102.0 olmalıdır.

Çözeltilerin hazırlanması:

Stok Standart çözelti: 20.0 mg Repaglinid standardı 50.0 mL'lik balonjojeye tartıldı. Çözücü ile çözüldü ve hacmine tamamlandı.

Standart çözelti: 20.0 mg Metformin HCl 100.0 mL'lik balonjojeye tartıldı. 10.0 mL stok standart eklendi. çözücü ile çözüldü ve hacmine tamamlandı. İki adet standart hazırlandı ($C_{\text{Metformin HCl}} = 0.2 \text{ mg/ml}$, $C_{\text{Repaglinid}} = 0.04 \text{ mg/ml}$).

Repaglinid için Numune Hazırlığı:

Miktar Tayini için: 20 adet tablet tozu karıştırılır. Yaklaşık 2.0 mg Repaglinid' e eşdeğer tablet tozu (640.0 mg) 50.0 ml' lik balon jojeye tartılır. Üzerine çözücü ilave edilerek ultrasonik banyoda çözülür. Çözücü ile hacmine tamamlanır ve karıştırılır. $0.45 \mu\text{m}$ ' lik membran filtreden süzülerek HPLC vialine alınır. ($C_{\text{Repaglinid}}: 0.04 \text{ mg/ml}$)

İçerik Tekdüzeliliği için: 1 adet tablet 50.0 ml' lik balon jojeye tartılır. Üzerine çözücü ilave edilerek ultrasonik banyoda çözülür. Çözücü ile hacmine tamamlanır ve karıştırılır. $0.45 \mu\text{m}$ 'lik membran filtreden süzülerek HPLC vialine alınır. ($C_{\text{Repaglinid}}: 0.04 \text{ mg/ml}$)

Metformin HCl için Numune Hazırlığı:

Miktar Tayini için: Repaglinid için hazırlanan miktar tayini numune çözeltisinden 1.0 mL alınıp 50.0 mL'lik balon jojeye aktarılır. hacmine çözücü ile tamamlanır. $0.45 \mu\text{m}$ ' lik membran filtreden süzülerek HPLC vialine alınır. ($C_{\text{Metformin HCl}}: 0.2 \text{ mg/ml}$)

İçerik Tekdüzeliliği için: Repaglinid için hazırlanan içerik tekdüzeliliği numune çözeltisinden 1.0 mL alınıp 50.0 mL'lik balon jojeye aktarılır. hacmine çözücü ile tamamlanır. $0.45 \mu\text{m}$ ' lik membran filtreden süzülerek HPLC vialine alınır. ($C_{\text{Metformin HCl}}: 0.2 \text{ mg/ml}$)

Yöntem:

Metformin HCl & Repaglinid 500 mg / 2 mg Film Tablet için analitik metot validasyonu yapılan miktar tayini yöntemi için aşağıda belirtilen metot şartlarına uyulmalıdır.

Kolonun ve sistemin şartlanması için mobil fazın kolondan 30 dakika geçirildi ve 5 adet boş enjeksiyon verildi. Miktar tayini için hazırlanan standart çözeltiden 6 enjeksiyon yapıldı ve sistem uygunluk parametreleri kontrol edildi. Miktar tayini için, her bir numuneden 2'şer hazırlık, 2'şer enjeksiyon verildi, İçerik tekdüzeliliği için, her bir numuneden 10'ar hazırlık, 1'er enjeksiyon verildi.

Hesaplama:

Miktar tayini için hesaplama:

Repaglinid:

$$\frac{A_N}{A_S} \times \frac{W_S}{50} \times \frac{10}{100} \times \frac{50}{W_N} \times \frac{P}{100} \times W_{Ort} = \dots\dots \text{mg Repaglinid /tablet}$$

A_N : Numune çözeltisinden elde edilen pik alanı

A_S : Standart çözeltisi'nden elde edilen Repaglinid pikinin alanı

W_S : Repaglinid standardı tartımı (mg)

W_N : Numune tartımı (mg)

P : Metformin HCl referans standardı potensi (%)

W_{Ort} : Ortalama Ağırlık (mg)

Metformin HCl:

$$\frac{A_N}{A_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{50}{W_N} \times \frac{50}{1} \times \frac{P}{100} \times W_{Ort} = \dots\dots \text{mg/tablet Metformin HCl}$$

A_N : Numune çözeltisinden elde edilen pik alanı

A_S : Standart çözeltisi'nden elde edilen Metformin HCl pikinin alanı

W_S : Metformin HCl standardı tartımı (mg)

W_N : Numune tartımı (mg)

P : Repaglinid referans standardı potensi (%)

W_{Ort} : Ortalama Ağırlık (mg)

İçerik tekdüzeliği için hesaplama:

Repaglinid (%):

$$\frac{A_N}{A_S} \times \frac{W_S}{50} \times \frac{10}{100} \times \frac{50}{1} \times \frac{P}{100} \times 100 = \% \text{ Repaglinid}$$

A_N : Numune çözeltisinden elde edilen pik alanı

A_S : Standart çözeltisi'nden elde edilen Repaglinid pikinin alanı

W_S : Repaglinid standardı tartımı (mg)

W_N : Numune tartımı (mg)

P : Repaglinid referans standardı potensi (%)

Metformin HCl (%):

$$\frac{A_N}{A_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{50}{1} \times \frac{50}{1} \times \frac{P}{100} \times 100 = \% \text{ Metformin HCl}$$

A_N : Numune çözeltisinden elde edilen pik alanı

A_S : Standart çözeltisi'nden elde edilen Metformin HCl pikinin alanı

W_S : Metformin HCl standardı tartımı (mg)

W_N : Numune tartımı (mg)

P : Metformin HCl referans standardı potensi (%)

3.2.8. Hazırlanan film tabletlerde ilgili bileşiklerinin tayini

Hazırlanan film tabletlerde ilgili bileşiklerinin tayininde aşağıdaki analiz metodu kullanılmıştır.

Metformin HCl:

Kullanılan ekipman ve ekipman parametreleri:

Kromatografik Şartlar:

Kolon : Partisil 10 SCX, 250 mm x 4.6 mm, 10 µm

Kolon sıcaklığı : 25 °C

Akış hızı : 1.0 ml/dak.

Dalga boyu : 218 nm

Enjeksiyon Hacmi : 20 µl

Analiz Süresi : 50 dak.

Numune sıcaklığı : 5 °C

Kullanılacak HPLC sistemi : HPLC Sistemi, UV Dedektör

Mobil Fazın Hazırlanması: 17.0 g Amonyum dihidrojen Fosfat 1000.0 mL distile suda çözüldü. pH'ı 3.0 a Fosforik asitle ayarlanır. 0.45 µm filtreden süzülür ve degaze edildi.

Standart Çözeltinin Hazırlanması: 25.0 mg Metformin HCl standardı 100.0 mL balon jojeye tartıldı. Mobil faz ile çözüldü ve hacmine tamamlandı. Bu çözeltiden 1.0 mL alınarak 50.0 mL balon jojeye aktarıldı. Hacmine mobil faz ile tamamlandı.

Numune Çözeltisinin Hazırlanması: 10 tablet tartıldı ve havanda dövüldü. Elde edilen tozdan yaklaşık 640 mg tartılarak 100.0 mL'lik balon jojeye alındı, mobil faz ile çözüldü ve hacmine tamamlandı.

Plasebonun Çözeltisinin Hazırlanması: 140 mg Metformin HCl içermeyen plasebo 100.0 mL'lik balona tartıldı, mobil faz ile çözüldü ve hacmine tamamlandı.

Yöntem:

İlgili bileşikler tayini için hazırlanan blank ve plasebo çözeltilerinden birer defa enjeksiyon yapılır. İlgili bileşikler tayininde kullanılmak üzere hazırlanan standart çözeltisinden 3 enjeksiyon yapılır, ardışık olarak yapılan enjeksiyonlardan elde edilen pik alanlarının rölatif standart sapması (RSD) Metformin HCl ve safsızlık standart piklerinin her biri için % 5.0'ten fazla olmamalıdır.

İlgili bileşikler tayininde kullanılmak üzere iki paralel test çözeltisi hazırlığı yapılır; her bir test çözeltisinden 1'er enjeksiyon yapılır.

Hesaplama:

$$= \frac{A_N}{A_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{P}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{100}{W_N} \times \frac{W_{ort}}{L} \times 100$$

Herbir bilinmeyen safsızlık için

A_N : Test çözeltisinden elde edilen Safsızlık pikinin alanı

A_S : Standart çözeltisi'nden elde edilen Metformin HCl pikinin alanı

W_S : Metformin HCl standardı tartımı (mg)

P : Metformin HCl referans standardı potensi (%)

W_N : Numune tartımı (mg)

W_{ort} : Ortalama flakon ağırlığı (mg)

L : Metformin HCl Etiket Değeri

Repaglinid:

Kullanılan ekipman ve ekipman parametreleri:

Kromatografik Şartlar

Kolon : ACE 5 C18, 250 mm x 4.6 mm, 5 μ m

Kolon sıcaklığı : 25 °C

Akış hızı : 1.0 ml/dak.

Dalga boyu : 240 nm

Enjeksiyon Hacmi : 20 μ l

Analiz Süresi : 70 dak.

Numune sıcaklığı : 5 °C

Kullanılacak HPLC sistemi : HPLC Sistemi, UV Dedektör (Shimadzu 30A)

Tablo 3.6. İlgili Bileşikler Analiz Koşulları Gradient Program:

Zaman	Mobil Faz A	Mobil Faz B
0	80	20
10	80	20
35	20	80
60	20	80
64	80	20
70	80	20

Mobil Faz A'nın Hazırlanması: 600 mL saf su içerisinde 2.0 g mono bazik amonyum fosfat eklenir ve çözülür hacmi 1000 ml tamamlanır ve seyreltik fosforik asit ile pH=2.5 ayarlaması yapılır. Karıştırılır ve degaze edilir.

Mobil Faz B: Asetonitril; Çözücü: Asetonitril

Standart Çözeltilerin Hazırlanması: 20.0 mg repaglinid hassas olarak tartılır ve 100.0 mL'lik balonjoje içerisinde aktarılır. Üzerine 50.0 mL asetonitril eklenerek ve 5 dakika karıştırılarak çözülür ve çözücü ile hacmine tamamlanır. Bu çözeltinin 5 ml'si 100 ml'lik balona aktarılır ve hacmine çözücü ile tamamlanır. Bu çözeltinin 5 ml'si 50 ml'lik balona aktarılır ve hacmine çözücü ile tamamlanır. 0.2 µm filtreden süzülür (C repaglinid: 0.001 mg/mL).

Numune Çözeltisinin Hazırlanması: 1300 mg Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg Film tablet tozu (4.0 mg'a eşdeğer tablet tozu), 50.0 ml balon jojeye tartılır. Üzerine 20 ml çözücü ilave edilir ve 5 dk vorteks'te veya elde karıştırılır. Numune aynı anda 4 adet 0.2 µm membran filtreden süzülerek analiz şişelerine alınır.

Plasebo Çözeltisinin Hazırlanması: 1298 mg Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg Film tablet plasebo'su 50.0 ml balon jojeye tartılır. Üzerine 20 ml çözücü ilave edilir ve 5 dk vortex'de veya elde karıştırılır. Numune aynı anda 4 adet 0.2 µm membran filtreden süzülerek analiz şişelerine alınır.

Yöntem:

İlgili bileşikler tayini için hazırlanan blank ve plasebo çözeltilerinden birer defa enjeksiyon yapılır. İlgili bileşikler tayininde kullanılmak üzere hazırlanan standart çözeltisinden 3 enjeksiyon yapılır, ardışık olarak yapılan enjeksiyonlardan elde edilen pik alanlarının rölatif standart sapması (RSD) Repaglinid ve safsızlık standart piklerinin her biri için % 5.0'ten fazla olmamalıdır.İlgili bileşikler tayininde kullanılmak üzere iki paralel test çözeltisi hazırlığı yapılır; her bir test çözeltisinden 1'er enjeksiyon yapılır.

Hesaplama:

$$= \frac{A_N}{A_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{5}{100} \times \frac{5}{50} \times \frac{P}{100} \times \frac{20}{W_N} \times \frac{W_{ort}}{L} \times CF \times 100$$

A_N : Test çözeltisinden elde edilen Safsızlık pikinin alanı

A_S : Standart çözeltisi'nden elde edilen Repaglinid pikinin alanı

W_S : Repaglinid standardı tartımı (mg)

P : Repaglinid referans standardı potensi (%)

W_N : Numune tartımı (mg)

W_{ort} : Ortalama flakon ağırlığı (mg)

L : Repaglinid Etiket Değeri

CF : Düzeltme Faktörü

Tablo 3.7. İlgili Bileşikler Düzeltme Faktörü ve Rölatif Alıkonma Zamanı

Safsızlık Adı	Düzeltme Faktörü (CF)	Rölatif Alıkonma Zamanı (RRT)
Safsızlık A	1.00	0.5
Safsızlık C	3.13	0.94
Bilinmeyen safsızlık	1.00	-

Toplam Safsızlık (%): Toplam Bilinen Safsızlık + Toplam Bilinmeyen Safsızlık

Kabul Kriterleri :

Metformin HCl:

Bilinmeyen her bir safsızlık En fazla %0.1

Repaglinid:

Bilinmeyen her bir safsızlık En fazla %0.2

Repaglinid İlgili Bileşik A En fazla %0.5

Repaglinid İlgili Bileşik C En fazla %0.5

Toplam Safsızlıklar En fazla %1.0

3.2.9. Hazırlanan film tabletlerin pilot üretimlerinin gerçekleştirilmesi ve fiziksel - kimyasal analizlerinin yapılması

D001 ve D002 deneme formülasyonlarının in vitro çözünme hızı testi ve 40°C ve %75 RH’de 1 ay süre ile bekletilen tabletlerin tekrarlanan in vitro çözünme hızı testine dayalı olarak saptanan birim formül (Tablo 4.4) ve belirlenen üretim yöntemi kullanılarak (Yöntem 4.3.2) 3 seri pilot üretim yapılmıştır.

Pilot üretim serileri ve miktarları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 3.8).

Tablo 3.8. Pilot Üretim Serileri ve Miktarları

Seri Kodu	Miktar
P001	100.000 tablet
P002	100.000 tablet
P003	100.000 tablet

P001, P002 ve P003 serilerinin fiziksel ve kimyasal analizleri Yöntem 3.2.4, 3.2.5, 3.2.7 ve 3.2.8’de verilen metotlar uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

3.2.10. Pilot üretilen serilerin in vitro çözünme hızı testleri

Pilot üretimler sonucu elde edilen Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet ile “PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablet 2 mg /500 mg” adlı referans ürünün, FDA’nın önerdiği pH 5.0 sitrik asit/fosfat tamponu ortamında çözünme hızı verileri elde edilerek çözünme profilleri karşılaştırılmıştır.

Ayrıca bu serilere ait ICH kılavuzlarının (48) öngördüğü gastrointestinal sistemin 3 farklı pH’sında (pH 1.2, 4.5 ve 6.8’de) referans ürün ile mukayeseli olarak in vitro çözünme hızı testleri gerçekleştirilmiş ve f2 benzerlik faktörü değerlendirilmiştir.

Benzerlik faktörü (f₂), ortalama toplamların farkının karelerinin logaritmik bir dönüşümüdür ve aşağıdaki şekilde hesaplanır.

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

İki disolüsyon profili aynı olduğu zaman f_2 değeri 100'dür. Disolüsyon profilleri arasındaki %10'luk bir fark, f_2 değerinin 50 olmasıyla sonuçlanır. Bu yüzden 50'den büyük bir f_2 değeri, profiller arasındaki benzerliği göstermede kullanılır. Aradaki farkın karesi, referans profilden pozitif ve negatif sapmaları verir. Çünkü f_2 hesaplaması, değişkenliği dolaylı bir şekilde içermez ve başlangıçtaki zaman noktalarında varyasyon katsayısı %20'den az olacak şekilde sınırlı ve ileriki zaman noktalarında %10'dan daha az olacak şekilde sınırlı olan ortalama değerlerin bir karşılaştırılmasıdır. Ayrıca bu f_2 karşılaştırmasında daha doğru sonuç elde edebilmek için hesaplamada, %85'den yüksek salım gösteren sadece bir zaman noktası kullanılır (47).

3.2.11. Stabilite çalışmaları

Yapılan deneme çalışmaları ile belirlenen üretim yöntemi kullanılarak seri boyutları 100.000 tablet olan 3 seri pilot üretim yapılmış ve Şeffaf PVC /PE /PVDC _ Alüminyum Folyo primer ambalaj kullanılarak blisterlenmiş ve karton kutulara konularak ICH Q1A(R2) kılavuzunda belirtilen saklama koşullarına uygun olarak stabiliteye kaldırılmıştır.

ICH Q1A(R2) kılavuzuna (49) göre uzun dönem stabilite çalışmaları $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / %60 $\pm$ %5 RH ve hızlandırılmış stabilite koşulları $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / %75 $\pm$ %5RH'dir.

Stabilitesi takip edilen film tabletlerin başlangıç, 6 aylık hızlandırılmış koşul ve 24 aylık uzun dönem fiziksel - kimyasal analizleri, Yöntem 3.2.4, 3.2.5, 3.2.7 ve 3.2.8'de verilen yöntemler uygulanarak yapıldı.

3.2.12. İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmamızda elde edilen deney bulguları, GraphPad Prism bilgisayar programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Tek yönlü varyans analizini (ANOVA) takiben Newman-Keuls çoklu karşılaştırma testi uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. Referans Film Tablet'in bileşimine ait bulgular

Referans Ürünün bileşimindeki maddeler aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.1).

Ayrıca yurt dışından temin edilen Referans Ürün (PrandiMet Tablet; Seri No:CZ201A) ile ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir.

Ürün Adı: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablet 2 mg /500 mg
 Üretici: Recipharm Stockholm AB, Sweeden
 Ruhsat Sahibi : Novo Nordisk
 Üretim Yeri: Sweeden
 Son Kullanma Tarihi: 07.2015
 Tedarik Edilen Ülke: U.S.A.

Tablo 4.1. Referans Film Tablet İçeriği

Etkin madde ve yardımcı maddeler	PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg
Metformin HCl	√
Repaglinid	√
Povidon (PVP K25)	√
Mikrokristalin Selüloz Tip 101	√
Sorbitol	√
Polietilen Glikol 6000 (Makrogol 6000)	√
Poloksamer 188	√
Meglumin	√
Mikrokristalin Selüloz Tip 102	√
Polakrilin potasyum	√
Magnezyum stearat	√
Deiyonize Su	√
<i>Film Kaplama Tabakası</i> Hypromellose	
HPMC 2910/ Hypromellose	√
Talk	√
Titanyum dioksit	√
Makrogol/PEG	-
Propilen glikol	√
Kırmızı demir oksit	√

4.2. Referans Film Tablet'in spesifikasyonlarına ait bulgular

Yurt dışından temin edilen Referans Ürün (PrandiMet) ile ilgili saptanan spesifikasyonlar Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2: Referans Ürün Spesifikasyonları

Testler	Spesifikasyonlar
Görünüş	Pembe renkli, bir tarafı "2/500" diğer tarafı Novo Nordisk logo baskılı, oblong, bikonveks film tablet
Ortalama Tablet Ağırlığı	640.5 mg
Dağılma	5.5 dakika
Su miktarı (KF)	% 1.45
Miktar Tayini Metformin HCl Repaglinid	500 3 mg 2.01 mg
Çözünme Hızı Metformin HCl Repaglinid	% 98.3 % 100.4
İlgili Bileşikler (HPLC) <i>Metformin HCl</i> Bilinmeyen her bir safsızlık <i>Repaglinid</i> Bilinmeyen her bir safsızlık Repaglinid İlgilik Bileşik A Repaglinid İlgilik Bileşik C Toplam Safsızlıklar	% 0.01 % 0.05 T.E. T.E. % 0.08

4.3. Ön formülasyon çalışmalarına ait bulgular

Ön formülasyon çalışmaları kapsamında referans üründe yer alan yardımcı maddelerin kantitatif miktarlarının belirlenmesi çalışmaları yapılmış (Tablo 3.1) ve bu miktarlar kullanılarak hazırlanan formülasyonlardan basılan çekirdek tabletlerin fiziksel parametreleri değerlendirilerek friabilitesi, sertliği ve dağılması uygun bulunan D001 ve D002 kodlu formülasyonlar seçilmiştir.

Ön denemelerde çekirdek tabletlerin fiziksel bulgularına göre saptanan D001 ve D002 kodlu formülasyonların bileşenleri ve kantitatif miktarları aşağıda verilmiştir (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

Tablo 4.3: D001 kodlu Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tabletlerin Birim Formülü

Etkin madde ve yardımcı maddeler	Birim formül (mg/tb)
<i>Repaglinid granül</i>	
Repaglinid	2.00
Povidon (PVP K25)	0.572
Poloksamer 188	0.572
Meglumin	1.00
Mikrokristalin selüloz tip 101 (Vivapur 101)	44.00
Deiyonize su	k.m.
<i>Metformin HCl Granül</i>	
Metformin HCl	500.00
Povidon (PVP K25)	20.00
Sorbitol	10.00
Polietilen glikol (Magrogol 6000)	5.00
Deiyonize su	k.m.
<i>Dış faz</i>	
Mikrokristalin selüloz tip 112 (Vivapur 112)	20.00
Polakrilin potasyum(Amberlite IRP88)	18.76
Magnezyum stearat	3.10
<i>Çekirdek tablet ağırlığı</i>	625.00
Opadry 3B240027 Pink	15.0
Deiyonize su	135.00
<i>Film tablet ağırlığı</i>	640.00

Tablo 4.4: D002 kodlu Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tabletlerin Birim Formülü

Etkin madde ve yardımcı maddeler	Birim formül (mg/tb)
İç Faz	
Repaglinid	2.00
Metformin HCl	500.00
Poloksamer 188	0.572
Meglumin	1.00
Mikrokristalin selüloz tip 101 (Vivapur 101)	44.00
Povidon (PVP K25)	20.572
Sorbitol	10.00
Polietilen glikol (Makrogol 6000)	5.00
Etanol	k.m.
Deiyonize su	k.m.
Dış faz	
Mikrokristalin selüloz tip 102 (Vivapur 102)	20.00
Polakrilin potasyum (Amberlite IRP88)	18.76
Magnezyum stearat	3.1
Çekirdek tablet ağırlığı	625.00
Opadry 3B240027 Pink	15.0
Deiyonize su	135.00
Film tablet ağırlığı	640.00

4.3.1. Etkin madde – yardımcı madde geçimlilik çalışmalarına ait bulgular

Yöntem 3.2.3.1’de anlatıldığı şekilde ön formülasyon çalışmaları kapsamında referans ürün ile benzer yardımcı maddeler kullanılarak gerçekleştirilen etkin madde-yardımcı madde geçimsizlik çalışmalarına (görünüş, DSC çalışmaları, safsızlık çalışmaları) ait 15 günlük ve 1 aylık bulgular aşağıda verilmiştir (Tablo 4.5-4.10).

Tablo 4.5: Geçimlilik Çalışmasına ait 15. Gün Görünüş Sonuçları

No	Karışım Bilgileri	Karışım Oranı	2-8°C 30.gün	25°C±2, 60%RH±5 30. gün		40°C±2, 75%RH±5 30. gün	
			Kapalı	Açık	Kapalı	Açık	Kapalı
1	Metformin HCl	---	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
2	Repaglinid	---	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
3	Metformin HCl+ Repaglinid	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
4	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ PVP K25	10:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
5	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+Poloksamer 188	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
6	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Meglumin	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
7	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ MCC tip 101	5:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
8	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Sorbitol	10:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
9	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Makrogol 6000	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
10	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Polakrilin potasyum (Amberlite IRP88)	10:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
11	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Acdisol	10:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
12	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Starch 1500	10:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
13	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Magnezyum stearat	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
14	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry II 85F240049 Pink	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
15	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry II 85F220124 Yellow	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
16	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry 03B240027 Pink	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
17	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry 03B220042 Yellow	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun

* Metformin HCl + Repaglinid karışımı 20:1 oranında hazırlandı.

Tablo 4.6: Geçimlilik Çalışması 1.Ay DSC Sonuçları

No	Karışım Bilgileri	Karışım Oranı	2-8°C 30.gün	25°C±2, 60%RH±5 30. gün		40°C±2, 75%RH±5 30. gün	
			Kapalı	Açık	Kapalı	Açık	Kapalı
1	Metformin HCl	---	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
2	Repaglinid	---	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
3	Metformin HCl+ Repaglinid	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
4	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ PVP K25	10:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
5	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Poloksamer 188	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
6	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Meglumin	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
7	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ MCC tip 101	5:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
8	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Sorbitol	10:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
9	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Makrogol 6000	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
10	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Polakrilin potasyum (Amberlite IRP88)	10:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
11	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Acdisol	10:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
12	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Starch 1500	10:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
13	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Magnezyum stearat	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
14	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry II 85F240049 Pink	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
15	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry II 85F220124 Yellow	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
16	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry 03B240027 Pink	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
17	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry 03B220042 Yellow	20:1	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun

* Metformin HCl + Repaglinid karışımı 20:1 oranında hazırlandı.

Tablo 4.7: Geçimlilik Çalışması 1.Ay Safsızlık Test Sonuçları
(Metformin HCl bilinmeyen her bir safsızlık)

No	Karışım Bilgileri	Karışım Oranı	2-8°C 30.gün	25°C±2, 60%RH±5 30. gün		40°C±2, 75%RH±5 30. gün	
			Kapalı	Açık	Kapalı	Açık	Kapalı
1	Metformin HCl	---	T.E.	T.E.	T.E	T.E	T.E
2	Repaglinid	---	U.Y.	U.Y.	U.Y.	U.Y.	U.Y.
3	Metformin HCl+ Repaglinid	20:1	T.E.	T.E.	T.E	T.E	T.E
4	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ PVP K25	10:1	T.E.	<LOQ	T.E	<LOQ	T.E
5	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Poloksamer 188	20:1	T.E.	<LOQ	T.E	<LOQ	T.E
6	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Meglumin	20:1	T.E.	<LOQ	T.E	<LOQ	T.E
7	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ MCC tip 101	5:1	T.E.	T.E.	T.E	<LOQ	T.E
8	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Sorbitol	10:1	T.E.	<LOQ	<LOQ	<LOQ	T.E
9	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Makrogol 6000	20:1	T.E.	T.E.	T.E	<LOQ	T.E
10	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Polakrilin potasyum (Amberlite IRP88)	10:1	T.E.	<LOQ	T.E	<LOQ	T.E
11	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Acdisol	10:1	T.E.	<LOQ	T.E	<LOQ	T.E
12	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Starch 1500	10:1	T.E.	<LOQ	T.E	<LOQ	T.E
13	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Magnezyum stearat	20:1	T.E.	<LOQ	T.E	<LOQ	T.E
14	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry II 85F240049 Pink	20:1	T.E.	T.E.	T.E	T.E	T.E
15	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry II 85F220124 Yellow	20:1	T.E.	T.E.	T.E	T.E	T.E
16	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry 03B240027 Pink	20:1	T.E.	T.E.	T.E	T.E	T.E
17	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry 03B220042 Yellow	20:1	T.E.	T.E.	T.E	T.E	T.E

* Metformin HCl + Repaglinid karışımı 20:1 oranında hazırlandı.

T.E. : Tespit Edilemedi.

LOQ: Hesaplama limiti altında

U.Y. : Uygulama yok

Tablo 4.8: Geçimlilik Çalışması 1.Ay Safsızlık Test Sonuçları
(Repaglinid bilinmeyen her bir safsızlık)

No	Karışım Bilgileri	Karışım Oranı	2-8°C 30.gün	25°C±2, 60%RH±5 30. gün		40°C±2, 75%RH±5 30. gün	
			Kapalı	Açık	Kapalı	Açık	Kapalı
1	Metformin HCl	---	U.Y.	U.Y.	U.Y.	U.Y.	U.Y.
2	Repaglinid	---	T.E.	<LOQ	T.E.	<LOQ	<LOQ
3	Metformin HCl+ Repaglinid	20:1	T.E.	<LOQ	T.E.	T.E.	T.E.
4	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ PVP K25	10:1	T.E.	<LOQ	T.E.	<LOQ	<LOQ
5	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+Poloksamer 188	20:1	T.E.	<LOQ	T.E.	<LOQ	<LOQ
6	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Meglumin	20:1	T.E.	<LOQ	T.E.	<LOQ	<LOQ
7	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ MCC tip 101	5:1	T.E.	<LOQ	T.E.	<LOQ	<LOQ
8	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Sorbitol	10:1	T.E.	<LOQ	T.E.	<LOQ	<LOQ
9	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Makrogol 6000	20:1	T.E.	T.E.	T.E.	<LOQ	<LOQ
10	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Polakrilin potasyum (Amberlite IRP88)	10:1	T.E.	<LOQ	<LOQ	<LOQ	T.E.
11	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Acdisol	10:1	T.E.	<LOQ	T.E.	<LOQ	<LOQ
12	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Starch 1500	10:1	T.E.	<LOQ	T.E.	<LOQ	T.E.
13	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Magnezyum stearat	20:1	T.E.	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
14	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry II 85F240049 Pink	20:1	T.E.	T.E.	T.E.	T.E.	<LOQ
15	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry II 85F220124 Yellow	20:1	T.E.	T.E.	T.E.	T.E.	T.E.
16	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry 03B240027 Pink	20:1	T.E.	T.E.	T.E.	T.E.	T.E.
17	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry 03B220042 Yellow	20:1	T.E.	T.E.	T.E.	T.E.	T.E.

* Metformin HCl + Repaglinid karışımı 20:1 oranında hazırlandı.

T.E. : Tespit Edilemedi.

LOQ: Hesaplama limiti altında

U.Y. : Uygulama yok

Tablo 4.9: Geçimlilik Çalışması 1.Ay Safsızlık Test Sonuçları
(Repaglinid ilgili bileşikler Safsızlık A)

No	Karışım Bilgileri	Karışım Oranı	2-8°C 30.gün	25°C±2, 60%RH±5 30. gün		40°C±2, 75%RH±5 30. gün	
			Kapalı	Açık	Kapalı	Açık	Kapalı
1	Metformin HCl	---	U.Y.	U.Y.	U.Y.	U.Y.	U.Y.
2	Repaglinid	---	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
3	Metformin HCl+ Repaglinid	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
4	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ PVP K25	10:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
5	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+Poloksamer 188	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
6	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Meglumin	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
7	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ MCC tip 101	5:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
8	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Sorbitol	10:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
9	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Makrogol 6000	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
10	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Polakrilin potasyum (Amberlite IRP88)	10:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
11	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Acdisol	10:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
12	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Starch 1500	10:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
13	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Magnezyum stearat	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
14	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry II 85F240049 Pink	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
15	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry II 85F220124 Yellow	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
16	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry 03B240027 Pink	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
17	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry 03B220042 Yellow	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.

* Metformin HCl + Repaglinid karışımı 20:1 oranında hazırlandı.

T.E. : Tespit Edilemedi.

LOQ: Hesaplama limiti altında

U.Y. : Uygulama yok

Tablo 4.10: Geçimlilik Çalışması 1.Ay Safsızlık Test Sonuçları
(Repaglinid ilgili bileşikler Safsızlık C)

No	Karışım Bilgileri	Karışım Oranı	2-8°C 30.gün	25°C±2, 60%RH±5 30. gün		40°C±2, 75%RH±5 30. gün	
			Kapalı	Açık	Kapalı	Açık	Kapalı
1	Metformin HCl	---	U.Y.	U.Y.	U.Y.	U.Y.	U.Y.
2	Repaglinid	---	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
3	Metformin HCl+ Repaglinid	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
4	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ PVP K25	10:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
5	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Poloksamer 188	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
6	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Meglumin	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
7	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ MCC tip 101	5:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
8	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Sorbitol	10:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
9	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Makrogol 6000	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
10	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Polakrilin potasyum (Amberlite IRP88)	10:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
11	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Acdisol	10:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
12	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Starch 1500	10:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
13	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Magnezyum stearat	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
14	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry II 85F240049 Pink	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
15	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry II 85F220124 Yellow	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
16	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry 03B240027 Pink	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.
17	(Metformin HCl+ Repaglinid)*+ Opadry 03B220042 Yellow	20:1	T.E	T.E	T.E.	T.E.	T.E.

* Metformin HCl + Repaglinid karışımı 20:1 oranında hazırlandı.

T.E. : Tespit Edilemedi.

LOQ: Hesaplama limiti altında

U.Y. : Uygulama yok

4.3.2. Seçilen formülasyonların üretim prosesine ait bulgular

Ön formülasyon çalışmalarında fiziksel testler sonucu tespit edilen formülasyonların (D001 ve D002) üretiminde yaş granülasyonun kullanılabileceği tespit edildi ve çekirdek tabletlerin hazırlanmasına ait aşamalar saptandı.

D001 kodlu Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg çekirdek tabletlerin üretim prosesi aşamaları aşağıda verilmiştir.

1. Repaglinid Granül Fazının Hazırlanması

- 1.1. Bir miktar deiyonize suda poloksamer 188, Povidon (PVP K25) ve meglumin çözülür bu çözelti üzerine repaglinid ilave edilir 15 dakika karıştırılır.
- 1.2. Mikrokristalin Selüloz tip 101 (Vivapur 101) collette granülatörde karıştırılırken 1.1 adımında hazırlanan granülasyon süspansiyonu yavaş yavaş ilave edilir.
- 1.3. Granülasyon çözeltisi kabı deiyonize su ile porsiyonlar halinde yıkanır.
- 1.4. Elde edilen granül etüvde LOD<% 2.0 oluncaya kadar kurutulur.

2. Metformin Granül Fazının Hazırlanması

- 2.1. Metformin HCl, Povidon (PVP K25), sorbitol ve Polietilen Glikol (Makrogol 6000) collette granülatöre konulur, karıştırılır.
- 2.2. 2.1. Adımdaki karışım deiyonize su ile granüle edilir.
- 2.3. Elde edilen granül LOD<% 2.0 oluncaya kadar etüvde kurutulur.

3. Kaydırıcı öncesi karışım

Repaglinid granül ve Metformin HCl granül verimi hesaplandıktan sonra hesaplı miktar Mikrokristalin selüloz tip 112 (Vivapur 112), polakrilin potasyum (Amberlite IRP88) ilave edilir 15 devir/dk'de 15 dakika karıştırılır.

4. Final karışım

3 adımdaki karışıma hesaplı miktar Magnezyum stearat ilave edilir 15 devir/dk'de 3 dk karıştırılır.

5. Tablet baskı

Elde edilen final karışım Repaglinid/ Metformin tablet zımbaları kullanılarak belirlenen ağırlık ve sertlik spesifikasyonlarına uygun olarak basılır.

D002 kodlu Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg Film tabletlerin üretim prosesi aşamaları aşağıda verilmiştir.

1. Granülasyon

1.1. Kafi miktar suda meglumin, poloksamer 188 ve Povidon (PVP K25) çözülür.

1.2. Kafi miktar etanolde repaglinid çözülür.

1.3. 1.1 ve 1.2deki çözeltiler birbirine karıştırılır, 15 dakika karıştırılır.

1.4. Metformin HCl, Povidon (PVP K25), sorbitol ve Makrogol 6000, Mikrokrystalin Selüloz tip 101 (Vivapur 101) collette granülatöre konulur karıştırılır.

1.5. 1.4 Adımdaki karışım 1.3 deki çözelti ile granüle edilir.

1.6. Elde edilen granül LOD< % 2.0 oluncaya kadar akışkan yataklı kurutucuda kurutulur.

2. Kaydırıcı öncesi karışım

Granül verimi hesaplandıktan sonra hesaplı miktar Mikrokrystalin Selüloz tip 102 (Vivapur 102), polakrilin potasyum (Amberlite IRP88) ilave edilir 15 devir/dk'de 15 dk karıştırılır.

3. Final karışım

2.adımdaki karışıma hesaplı miktar Magnezyum stearat ilave edilir 15 devir/dk'de 3 dk karıştırılır.

4. Tablet baskı

Elde edilen final karışım Repaglinid/Metformin tablet zımbaları kullanılarak belirlenen ağırlık ve sertlik spesifikasyonlarına uygun olarak basılır.

Çekirdek tabletlerin film kaplanması:

D001 ve D002 formülasyonlarının film kaplama işleminde kullanılan kaplama çözeltisi (Opadry Pink 03B240027) içeriği ve optimize edilen kaplama işlemine ait parametreler sırasıyla Tablo 4.11 ve Tablo 4.12'da verilmiştir.

Tablo 4.11: Opadry Pink 03B240027 İçeriğindeki Yardımcı Maddeler

Hammadde Adı	Fonksiyon
HPMC 2910/ Hypromellose	Film oluşturuıcı ajan
Titanyum dioksit	Boyar madde
Makrogol/PEG	Plastikleştirici
Kırmızı demir oksit	Boyar madde

Tablo 4.12: Film Kaplama Proses Parametreleri

Kaplama Parametreleri	Ön Isıtma Aşaması	Kaplama	Kurutma ve Soğutma
Giriş hava sıcaklığı (°C)	55	55-60	55
Giriş Hava Hacmi (m ³ /h)	110	110	110
Çıkış hava sıcaklığı (°C)	-	45-49	-
Tambur Devri (rpm)	3	3 - 4	3
Püskürtme hızı (mL/dk)	-	10 - 15	-
Püskürtme basıncı (bar)	-	1.0-1.3	-

4.3.3. Çekirdek tabletler üzerinde yapılan fiziksel kontroller

Ön formülasyon çalışmalarına göre saptanan D001 ve D002 seri no'lu çekirdek tabletlerin Yöntem 3.2.4'te verilen fiziksel kontrollerine ait bulgular aşağıda verilmiştir (Tablo 4.13).

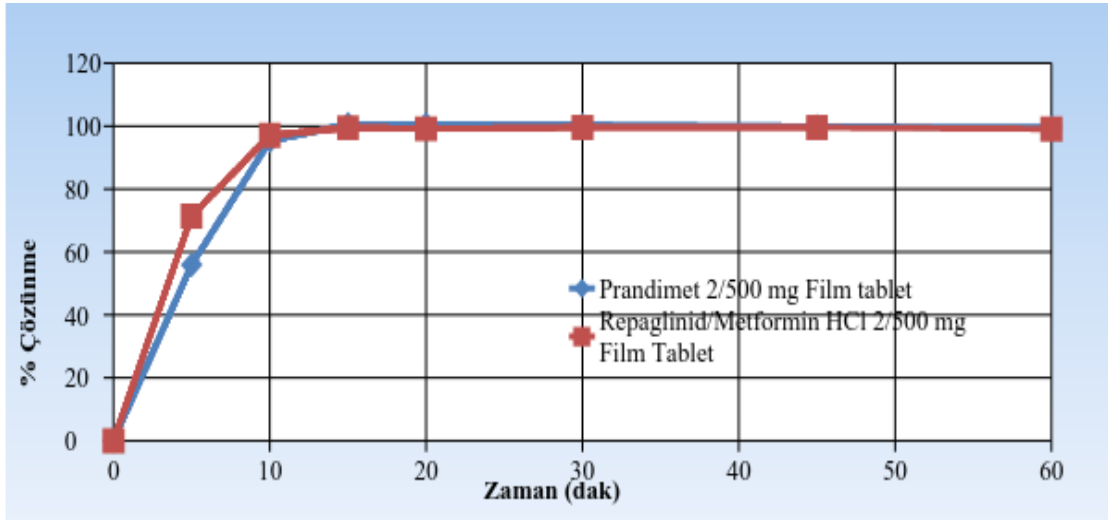
Tablo 4.13. D001 ve D002 Seri No'lu Çekirdek Tabletlerin Fiziksel Kontrollerine Ait Bulgular

Testler	D001	D002
Görünüş	Beyaz veya beyazımsı renkli oblong, bikonveks tablet	Beyaz veya beyazımsı renkli oblong, bikonveks tablet
Ortalama tablet ağırlığı (mg)	623.5	624.2
Sertlik	130	120
Dağılma (dk.)	4 dk.	2 dk
Aşınma (%)	0.1	0.2
Su miktarı (%)	2.28	2.11

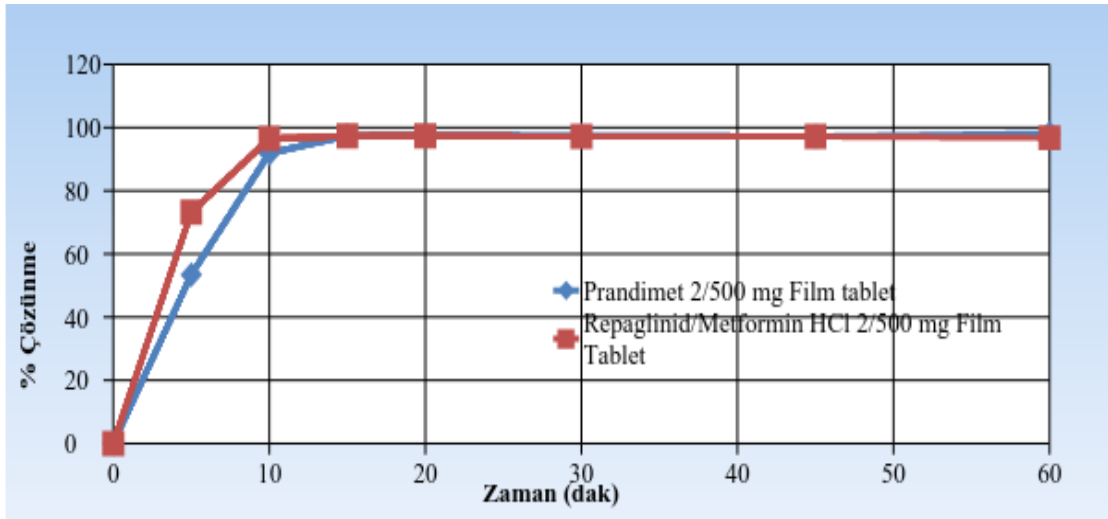
4.3.4. Çözünme Hızı Testi ile referans ürüne benzer formülasyonun saptanmasına ait bulgular

Ön formülasyon çalışmalarına göre saptanan D001 ve D002 formülasyonlarının Referans ürüne (Prandimet Film Tablet) benzerliği in vitro çözünme hızı testi ile saptanmıştır.

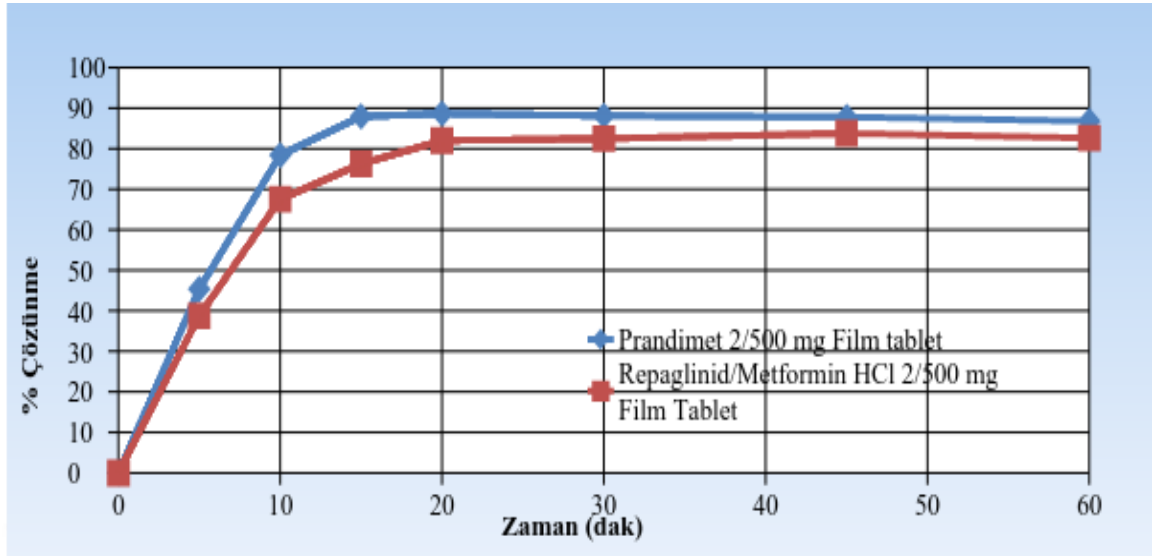
D001 formülasyonunun ve Referans ürünün 0.1 N HCl, pH 5.0 Sitrik asit-fosfat tamponu ve pH 6.8 fosfat tamponundaki in vitro çözünme hızı grafikleri sırasıyla aşağıda verilmiştir (Şekil 4.1 - 4.6).



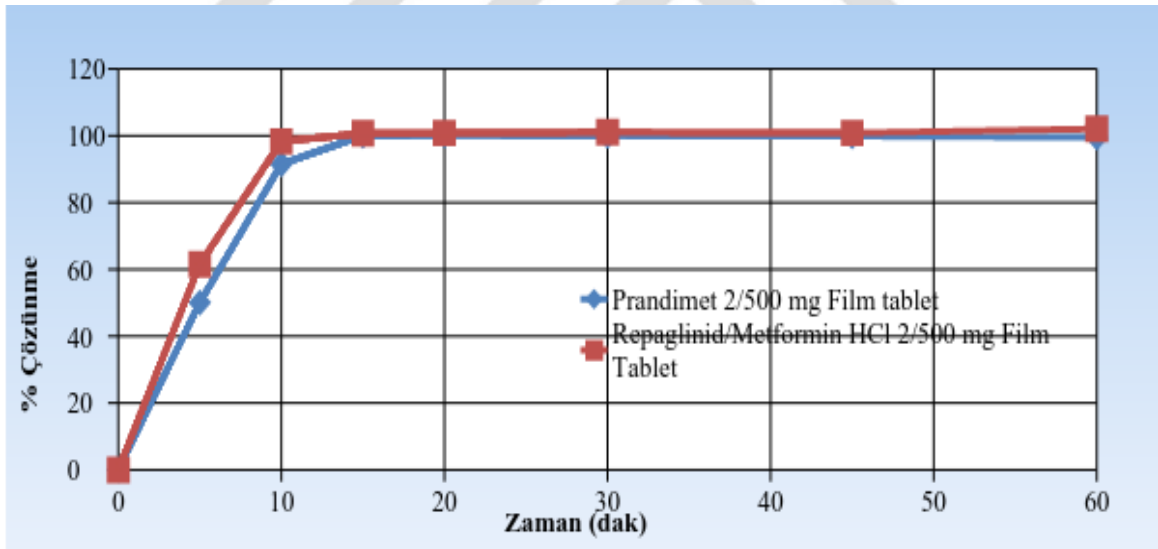
Şekil 4.1. PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D001) 0.1 N HCl Ortamında Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili



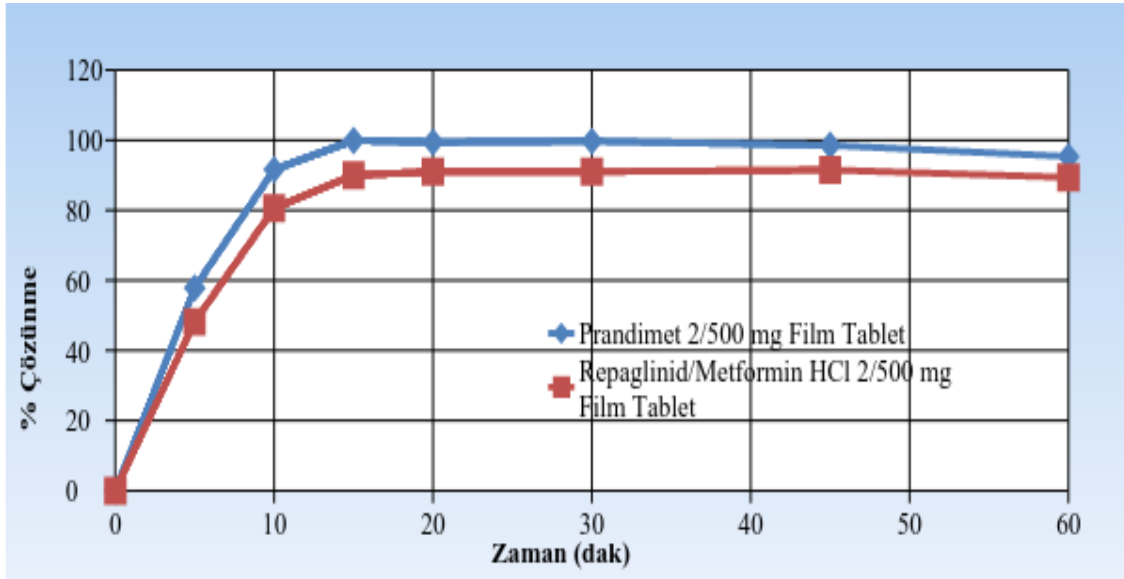
Şekil 4.2. PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D001) 0.1 N HCl Ortamında Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili



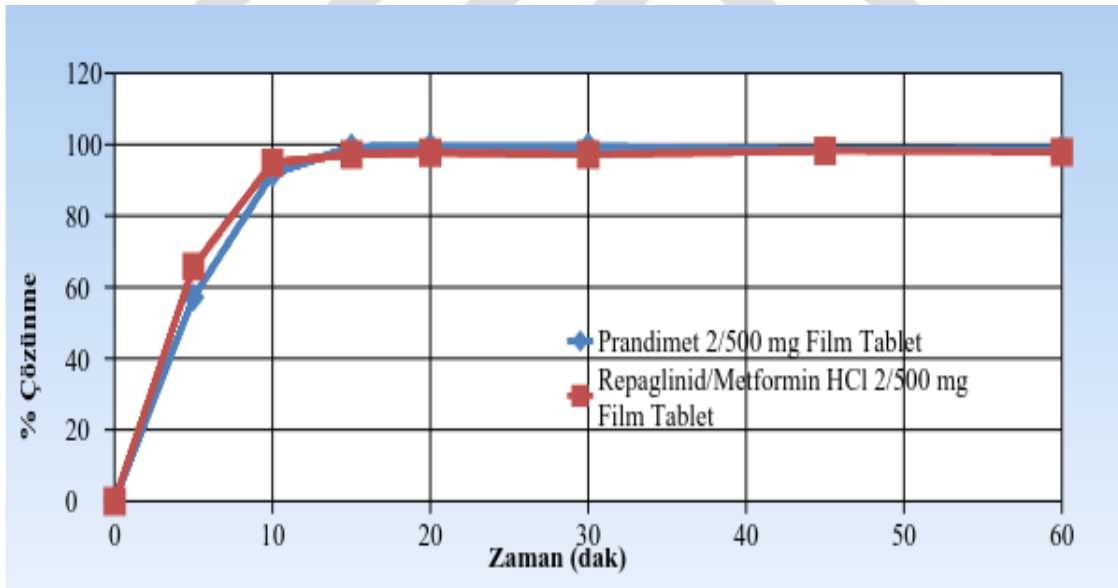
Şekil 4.3. PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D001) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili



Şekil 4.4. PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D001) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

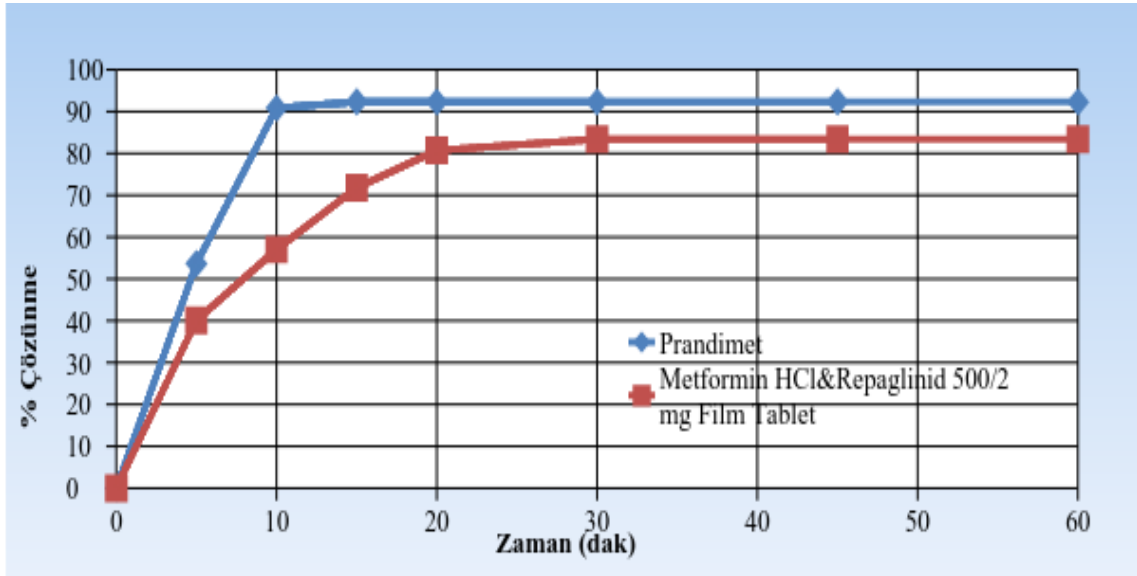


Şekil 4.5. PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D001) pH 6.8 fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

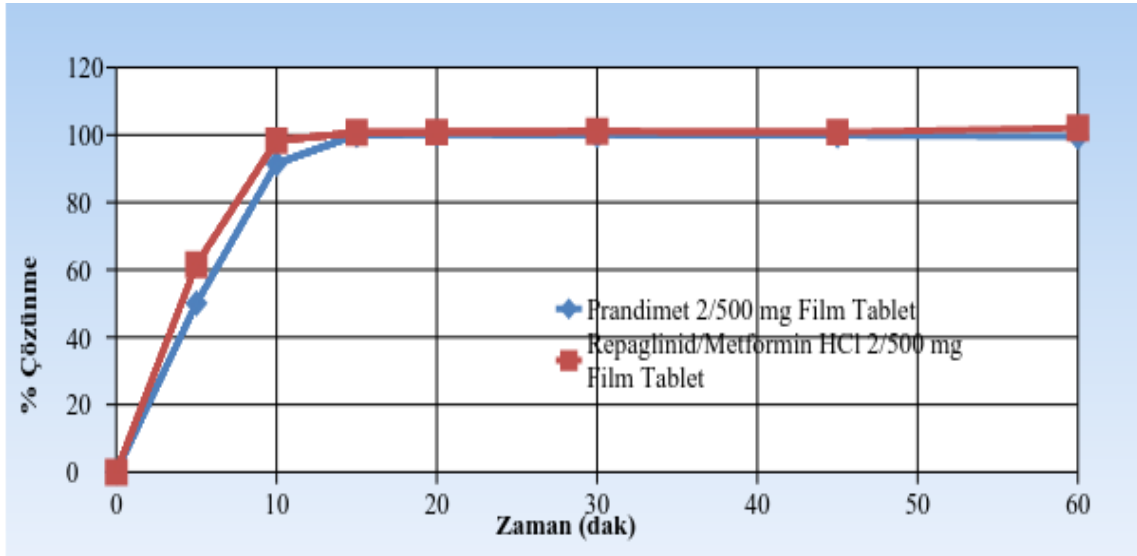


Şekil 4.6. PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D001) pH 6.8 Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Yapılan çözünme hızı profillerinde D001 serisine ait tabletler referans ürün ile benzer çözünme hızı profili göstermiştir. Ayrıca uygun formülasyonun seçimi için D001 seri numaralı ürün ile yapılan 1 ay $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / % 75 RH’de bekletilen tabletlerin pH 5.0 Sitrik asit/fosfat tamponundaki in vitro çözünme hızı verileri ise Şekil 4.7 ve 4.8’de verilmiştir.

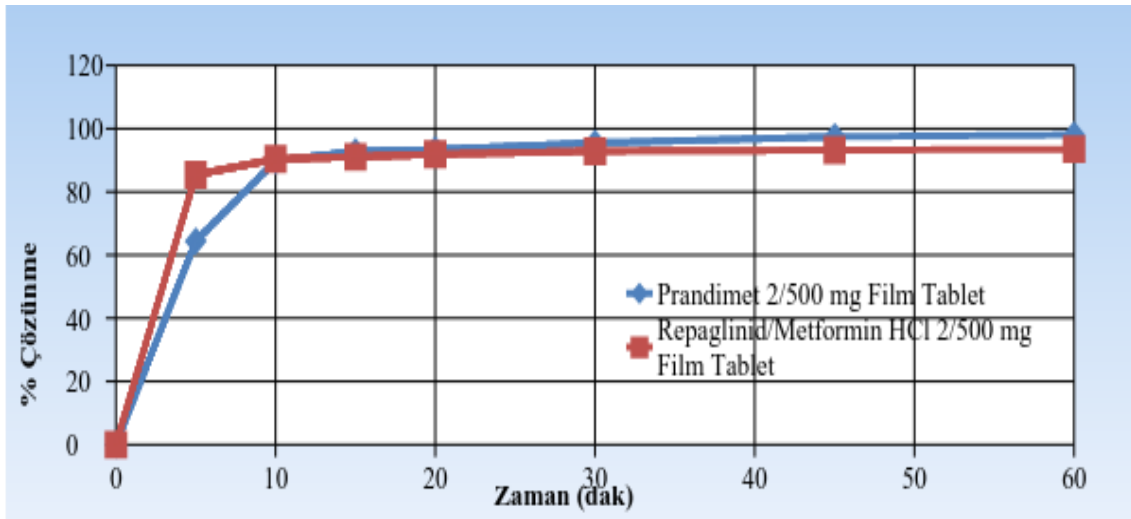


Şekil 4.7. 1. ay $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / % 75 RH Stabilité Koşulunda Prandimet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürün (D001) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

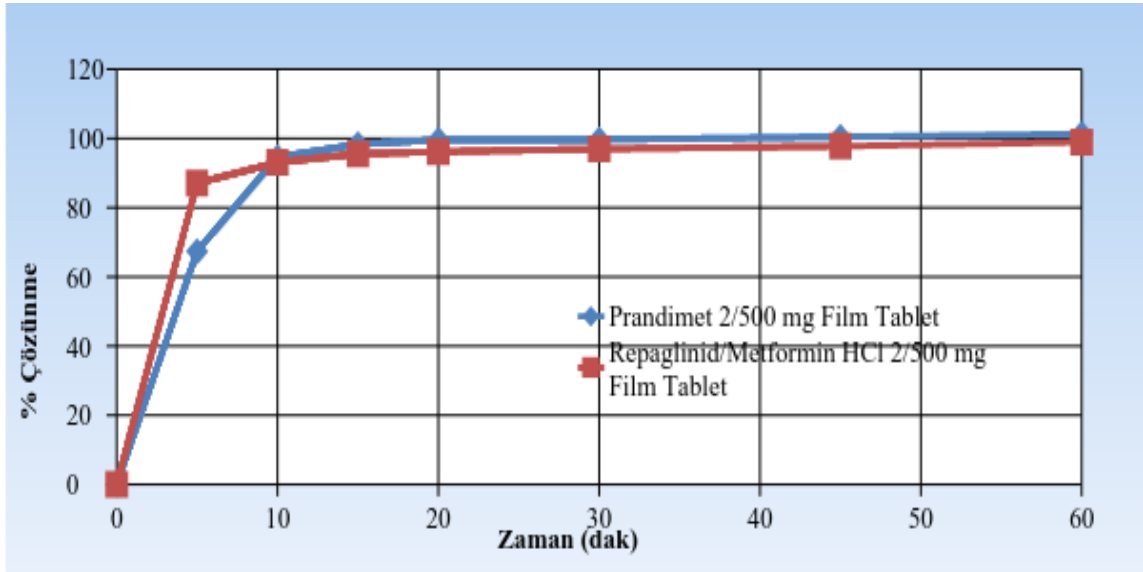


Şekil 4.8: 1. ay 40°C ± 2°C / % 75 RH stabilite koşulunda PrandiMet® 2mg/500 mg Film tablet ve Test ürün (D001) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

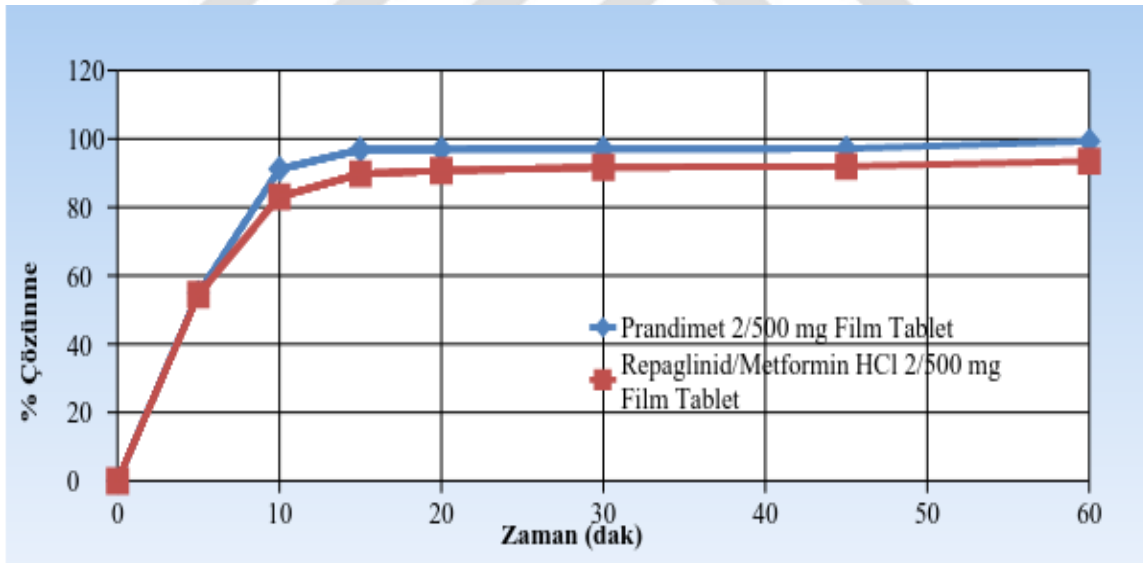
Ön formülasyon çalışmalarına göre saptanan D002 formülasyonunun Referans ürün ile mukayeseli olarak 0.1 N HCl, pH 5.0 Sitrik asit-fosfat tamponu ve pH 6.8 fosfat tamponundaki in vitro çözünme hızı grafikleri aşağıda verilmiştir (Şekil 4.9 – 4.14).



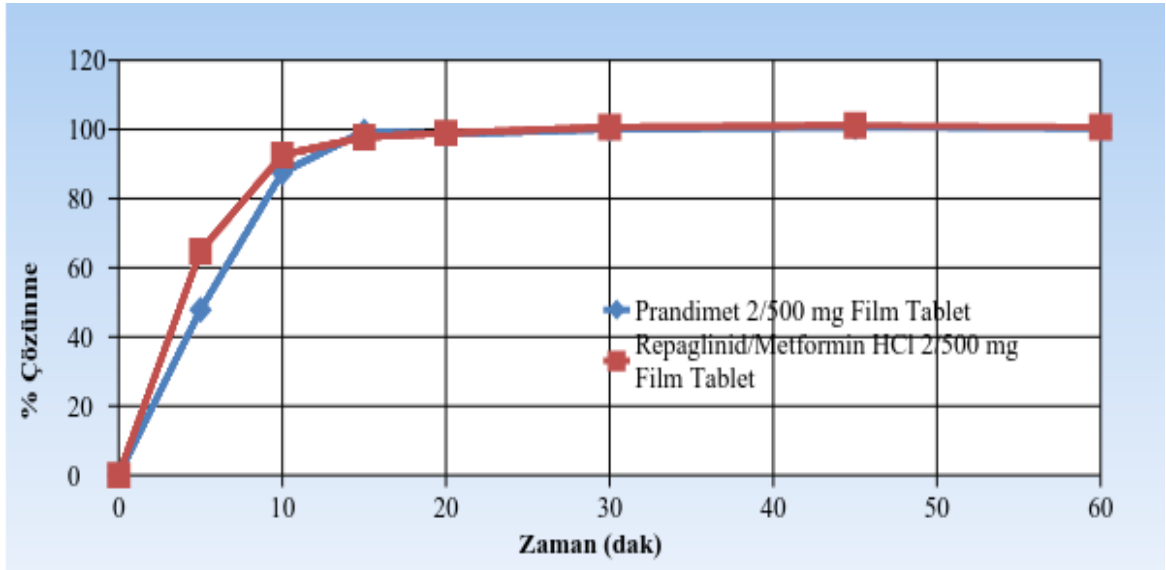
Şekil 4.9: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) 0.1 N HCl Ortamında Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili



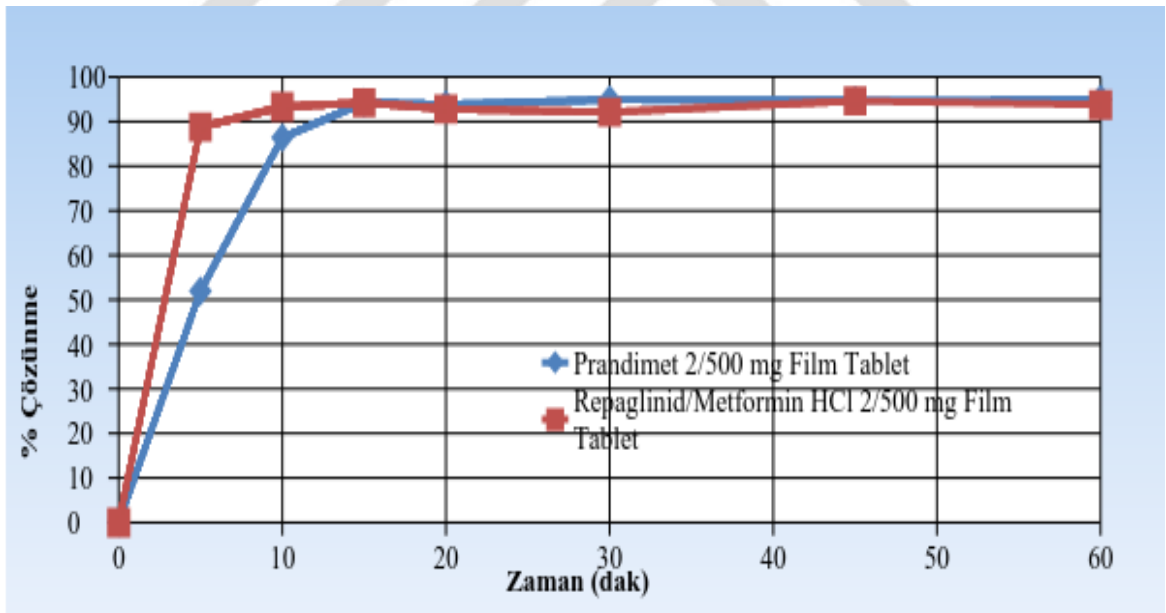
Şekil 4.10: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) 0.1 N HCl Ortamında Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili



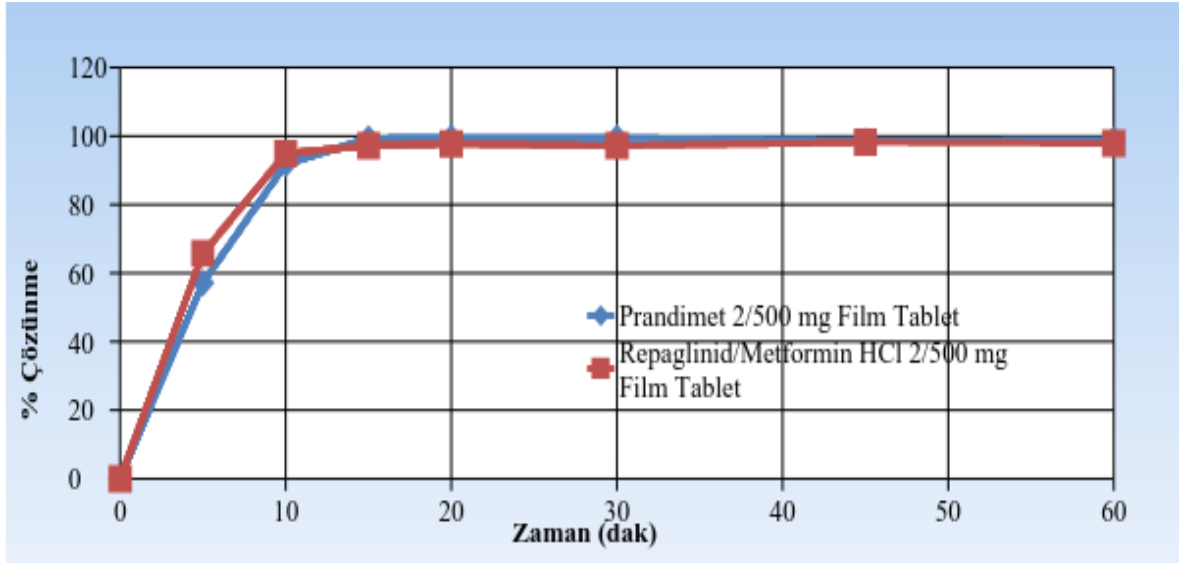
Şekil 4.11: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili



Şekil 4.12: PrandiMet® 2mg/500 mg Film tablet ve Test ürün (D002) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

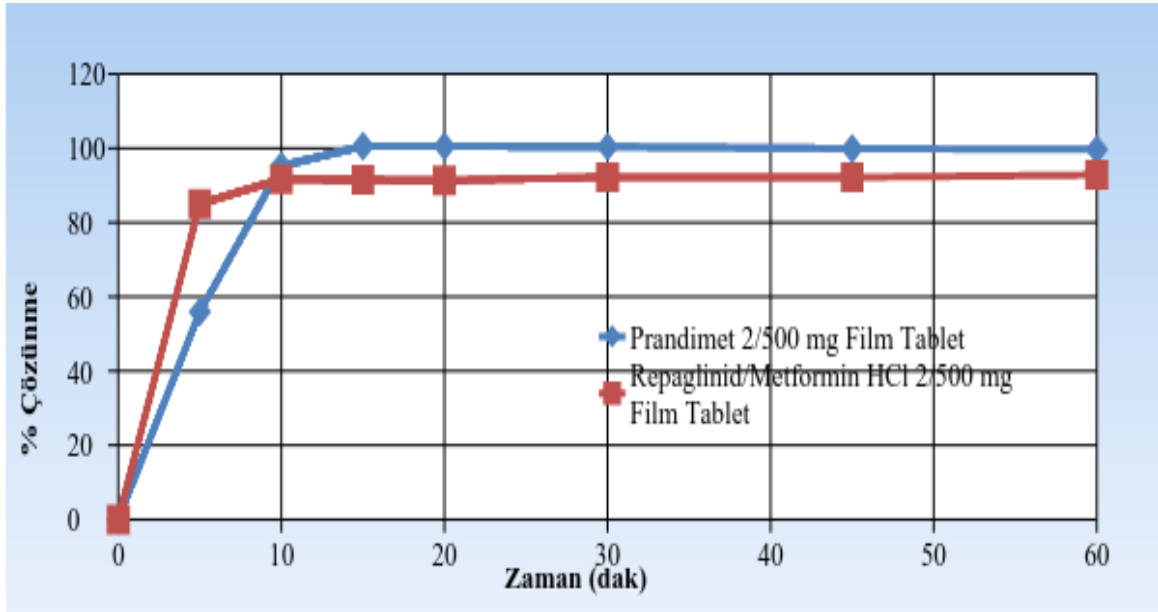


Şekil 4.13: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) pH 6.8 fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

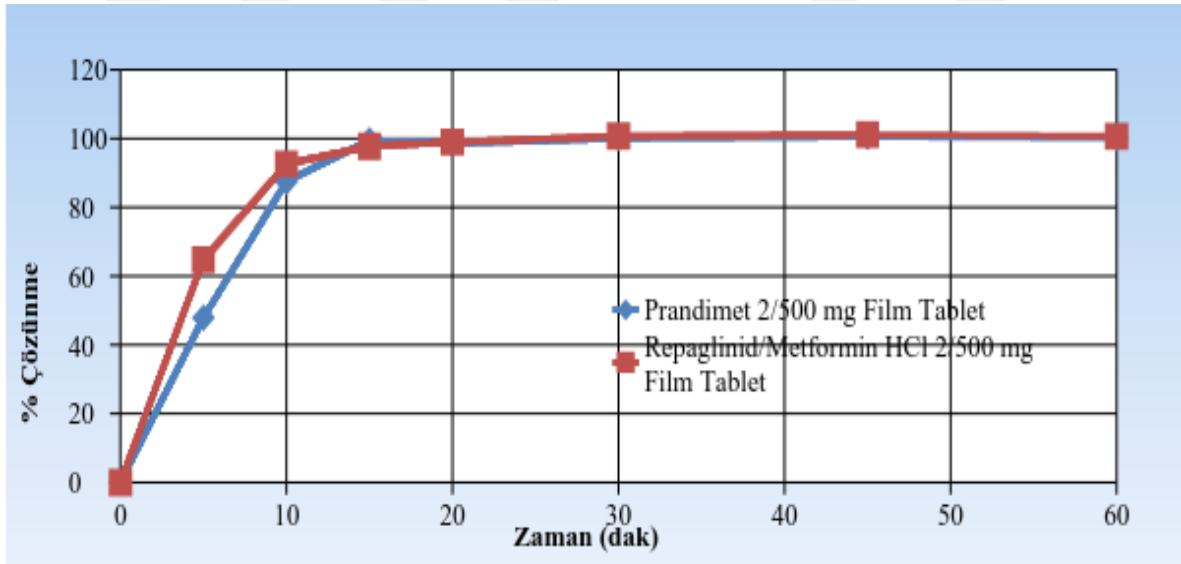


Şekil 4.14: PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) pH 6.8 Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Yapılan çözünme hızı profillerinde D002 serisine ait tabletler de referans ürün ile benzer çözünme hızı profili göstermiştir. Ayrıca uygun formülasyonun seçimi için D002 seri numaralı ürün ile yapılan 1 ay $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / % 75 RH'de bekletilen tabletlerin pH 5.0 Sitrik asit/fosfat tamponundaki in vitro çözünme hızı verileri ise Şekil 4.15 ve 4.16'da verilmiştir.



Şekil 4.15: 40°C ± 2°C / % 75 RN koşulunda 1. Ay PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili



Şekil 4.16: 40°C ± 2°C / % 75 RN koşulunda 1. Ay PrandiMet® 2mg/500 mg Film Tablet ve Test Ürünün (D002) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

D002 seri numaralı formülasyonunun stabilite çalışmaları sonucunda çözünme hızı profillerinde düşme olmadığı gözlenmiştir. D002 seri numaralı formülasyonunun pH 5.0 Sitrik asit/fosfat tamponundaki salım profilleri D001 formülasyonundan referans ürün ile daha benzer olduğundan D002 formülasyonu final formül olarak seçilmiştir.

Sonuç olarak; referans ile aynı çözünme profiline sahip olan ve $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / % 75 RH koşulunda in vitro çözünme profilleri değişmeyen D002 formülasyonu final formülasyon olarak saptanmıştır.

4.4. Analitik metot validasyonuna ait bulgular

4.4.1. Spesifiklik parametresine ait bulgular

Metot 3.2.6.1’de belirtildiği gibi çalışılarak çözücü ve plasebo kromatogramında Repaglinid ve Metformin HCl alıkonma zamanında herhangi bir pik tespit edilmemiştir. Spesifiklik parametresine ait sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Spesifiklik Parametresine Ait Bulgular

	Alıkonma zamanı (RT)	Çözücüdeki Alanlar
Repaglinid	11.35	-
Metformin HCl	4.51	-

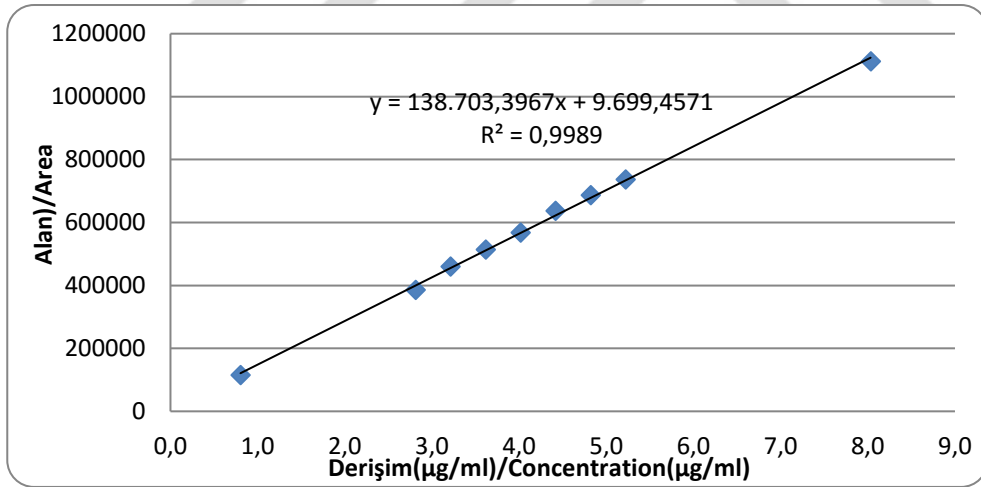
4.4.2. Doğrusallık ve çalışma aralığı parametresine ait bulgular

Metot 3.2.6.2’de belirtildiği gibi çalışılarak repaglinid için elde edilen sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.15). Ayrıca doğrusallık verilerinin grafiği ve doğru denklemi Şekil 4.17.de verilmiştir.

Metot 3.2.6.2’de belirtildiği gibi çalışılarak Metformin HCl için elde edilen sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.16). Ayrıca doğrusallık verilerinin grafiği ve doğru denklemi Şekil 4.18.de verilmiştir.

Tablo 4.15: Repaglinid'e Ait Doğrusallık Çalışma Bulguları

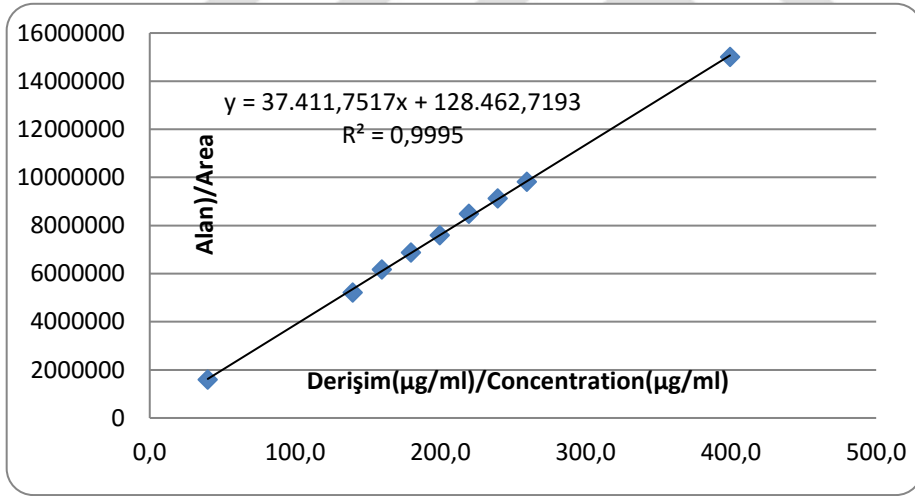
Standart Konsantrasyonu % seviye	Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Alan (mAU) (Y1)	Hesaplanan alan (mAU) (Y2)	Farkların Karesi (Y1-Y2) ²
200	8.032	1112141	1123752	134811226
130	5.221	736514	733833	7185105
120	4.819	686157	678131	64418650
110	4.418	636205	622428	189798601
100	4.016	566960	566726	54924
90	3.614	513194	511023	4713145
80	3.213	459832	455320	20354501
70	2.811	385841	399618	189799815
20	0.803	115092	121105	36152486
			RRS	512477228



Şekil 4.17: Repaglinid'in Standart Kalibrasyon Eğrisi

Tablo 4.16: Metformin HCl'e Ait Doğrusallık Çalışma Bulguları

Standart Konsantrasyonu % seviye	Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Alan (mAU) (Y1)	Hesaplanan alan (mAU) (Y2)	Farkların Kweresi (Y1-Y2) ²
200	399.385	15008494	15070140	3800257064
150	259.600	9811778	9840553	828006267
120	239.631	9132811	9093469	1547775438
110	219.662	8484246	8346385	19005559522
100	199.692	7590817	7599301	71986268
90	179.723	6879867	6852218	764489494
80	159.754	6172676	6105134	4561959374
50	139.785	5210264	5358050	21840656363
20	39.938	1596928	1622630	660616956
			RRS	49281049681

**Şekil 4.18: Metformin'in Standart Kalibrasyon Eğrisi**

Çalışma Aralığı Parametresine Ait Bulgular: Metot 3.2.6.2'de belirtildiği gibi çalışılarak Repaglinid ve Metformin HCl için çalışma aralığı parametresine ait elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablolarda (Tablo 4.17 ve 4.18) verilmiştir.

Tablo 4.17: Repaglinid Çalışma Aralığı Bulguları

Sıra No	% 20 Seviyesi Alan	% 200 seviyesi Alan
1	115095	1110601
2	115193	1111348
3	115186	1112258
4	115251	1109755
5	115145	1113797
6	114684	1115084
Ortalama	115092	1112141
SD	208	2005
%RSD	%0.31	%0.18

Tablo 4.18: Metformin HCl Çalışma Aralığı Bulguları

Sıra No	% 20 Seviyesi Alan	% 200 seviyesi Alan
1	1613197	14991458
2	1591789	14979954
3	1565069	15000593
4	1643981	15021071
5	1590563	15020496
6	1576970	15037389
Ortalama	1596928	15008494
SD	28139	21468
%RSD	%1.76	%0.14

4.4.3. Doğruluk Parametresine Ait Bulgular

Metot 3.2.6.3'te belirtildiği gibi çalışılarak Repaglinid ve Metformin HCl için doğruluk parametresine ait elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablolarda (Tablo 4.19 ve 4.20) verilmiştir.

4.4.4. Kesinlik Parametresine Ait Bulgular

Sistem Kesinliği: Metot 3.2.6.4'te belirtildiği gibi çalışılarak Repaglinid ve Metformin HCl için sistem kesinliği parametresine ait elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablolarda (Tablo 4.21 ve 4.22) verilmiştir.

Tablo 4.19: Repaglinid İçin Doğruluk Çalışması Bulguları

	Teorik miktar(mg)	Deneyisel miktar(mg)	Geri kazanım (%)	Ortalama
70 %	0.0279	0.0292	104.7	104.2
	0.0279	0.0290	103.9	
	0.0279	0.0290	103.9	
100 %	0.0398	0.0418	105.0	104.8
	0.0398	0.0418	105.0	
	0.0398	0.0416	104.5	
130 %	0.0518	0.0541	104.4	104.2
	0.0518	0.0539	104.1	
	0.0518	0.0540	104.2	
			Ortalama	104.4
			SD	0.3
			RSD%	0.27

Tablo 4.20: Metformin HCl İçin Doğruluk Çalışması Bulguları

	Teorik miktar(mg)	Deneyisel miktar(mg)	Geri kazanım (%)	Ortalama
70 %	0.1393	0.1448	103.9	104.2
	0.1393	0.1455	104.4	
	0.1393	0.1452	104.2	
100 %	0.1990	0.2064	103.7	103.7
	0.1990	0.2057	103.4	
	0.1991	0.2071	104.0	
130 %	0.2588	0.2695	104.1	104.2
	0.2588	0.2702	104.4	
	0.2588	0.2697	104.2	
			Ortalama	104.2
			SD	0.4
			RSD%	0.43

Tablo 4.21: Repaglinid için Sistem Kesinliği Bulguları

Enjeksiyon sayısı	Repaglinid Pik Alanı
1.	569400
2.	571192
3.	571521
4.	571075
5.	569474
6.	571310
Ortalama	570662
% RSD	%0.28

Tablo 4.22: Metformin HCl için Sistem Kesinliği Bulguları

Enjeksiyon sayısı	Metformin HCl Pik Alanı
1.	7177581
2.	7211066
3.	7195115
4.	7204567
5.	7164960
6.	7217598
Ortalama	7195148
% RSD	%0.28

Tekrarlanabilirlik: Yöntem 3.2.6.4'te belirtildiği gibi çalışılarak Repaglinid ve Metformin HCl için tekrarlanabilirlik parametresine ait elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablolarda (Tablo 4.23 ve 4.24) verilmiştir.

Yöntem 3.2.6.4'te belirtildiği gibi çalışılarak Repaglinid ve Metformin HCl için içerik tekdüzeliği tekrarlanabilirlik parametresine ait elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablolarda (Tablo 4.25 ve 4.26) verilmiştir.

Tablo 4.23: Repaglinid Analizinin Tekrarlanabilirlik Bulguları

Numune No	Repaglinid (%)
1	2.00
2	2.00
3	2.01
4	2.03
5	2.04
6	2.04
Ortalama	2.02
SD	0.02
% RSD	0.94
%95 CI	2.02±0.02

Tablo 4.24: Metformin HCl Analizinin Tekrarlanabilirlik Bulguları

Numune No	Metformin HCl (%)
1	503.7
2	493.6
3	501.8
4	509.1
5	514.4
6	515.6
Ortalama	506.4
SD	8.30
% RSD	1.65
%95 CI	506.4±8.8

Tablo 4.25: Repaglinid İçin İçerik Tekdüzeliliği Tekrarlanabilirlik Bulguları

Numune	Repaglinid
1	101.8
2	99.7
3	99.6
4	102.1
5	99.9
6	101.2
7	100.0
8	99.8
9	99.1
10	100.3
Ortalama	100.4
SD	1.00
% RSD	1.00
Güven aralığı	100.4 ± 1.1

Tablo 4.26: Metformin HCl İçin İçerik Tekdüzeligi Tekrarlanabilirlik Bulguları

Numune	Metformin HCl
1	101.8
2	100.6
3	101.3
4	100.7
5	99.0
6	101.0
7	101.9
8	101.6
9	103.6
10	102.0
Ortalama	101.4
SD	1.26
% RSD	1.24
Güven aralığı/CI	± 1.3

4.4.5. Sağlamlık Parametresine ait Bulgular

Metot 3.2.6.5'te belirtildiği gibi çalışılarak Repaglinid ve Metformin HCl için sağlamlık parametresinden olan akış hızının değişiminin etkisine ait elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablolarda (Tablo 4.27 ve 4.28) verilmiştir.

Tablo 4.27: Repaglinid için Akış hızının Değişiminin Etkisine Ait Bulgular

	Rölatif alıkonma zamanı (RRT)			Teorik Plaka Sayısı			Kuyruklanma faktörü		
Akış hızı (mL/min)	0.9	1.0	1.1	0.9	1.0	1.1	0.9	1.0	1.1
Standart	12.07	11.55	11.10	57059	57815	58868	1.0	1.0	1.0
Numune	12.08	11.54	11.10	56781	57655	58317	1.0	1.0	1.0

Tablo 4.28: Metformin HCl İçin Akış Hızının Değişiminin Etkisine Ait Bulgular

	Rölatif alıkonma zamanı (RRT)			Teorik Plaka Sayısı			Kuyruklanma faktörü		
Akış hızı (mL/min)	0.9	1.0	1.1	0.9	1.0	1.1	0.9	1.0	1.1
Standart	5.20	4.69	4.26	3521	3392	3319	1.0	1.0	1.0
Numune	5.20	4.69	4.26	3399	3354	3232	1.0	1.0	1.0

Yöntem 3.2.6.5'te belirtildiği gibi çalışılarak Repaglinid ve Metformin HCl için sağlamlık parametresinden olan kolon fırını sıcaklığının değişiminin etkisine ait elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablolarda (Tablo 4.29 ve 4.30) verilmiştir.

Tablo 4.29: Repaglinid için Kolon Fırını Sıcaklığının Değişiminin Etkisine Ait Bulgular

	Rölatif alıkonma zamanı (RRT)			Teorik Plaka Sayısı			Kuyruklanma faktörü		
Sıcaklık	35	40	45	35	40	45	35	40	45
Standart	11.58	11.55	11.50	56327	57815	55338	1.0	1.0	1.0
Numune	11.58	11.54	11.50	55737	57655	55898	1.0	1.0	1.0

Tablo 4.30: Metformin HCl için Kolon Fırını Sıcaklığının Değişiminin Etkisine Ait Bulgular

	Rölatif alıkonma zamanı (RRT)				Teorik Plaka Sayısı		Kuyruklanma faktörü		
Sıcaklık	35	40	45	35	40	45	35	40	45
Standart	4.81	4.69	4.58	3351	3392	3395	1.0	1.0	1.0
Numune	4.80	4.69	4.58	3289	3354	3504	1.0	1.0	1.0

Yöntem 3.2.6.5'te belirtildiği gibi çalışılarak Repaglinid ve Metformin HCl için sağlamlık parametresinden olan pH değişiminin etkisine ait elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablolarda (Tablo 4.31 ve 4.32) verilmiştir.

Tablo 4.31: Repaglinid İçin pH Değişiminin Etkisine Ait Bulgular

	Rölatif alıkonma zamanı(RRT)			Teorik Plaka Sayısı			Kuyruklanma faktörü		
pH	2.9	3.0	3.1	2.9	3.0	3.1	2.9	3.0	3.1
Standart	11.43	11.55	11.44	53235	57815	53613	1.0	1.0	1.0
Numune	11.44	11.54	11.44	52092	57655	52170	1.0	1.0	1.0

Tablo 4.32: Metformin HCl İçin pH Değişiminin Etkisine Ait Bulgular

	Rölatif alıkonma zamanı (RRT)			Teorik Plaka Sayısı			Kuyruklanma faktörü		
pH	2.9	3.0	3.1	2.9	3.0	3.1	2.9	3.0	3.1
Standart	4.73	4.69	4.73	3135	3392	3136	1.0	1.0	1.0
Numune	4.75	4.69	4.64	3143	3354	3388	1.0	1.0	1.0

4.4.6. Çözelti Stabilitesi Parametresine Ait Bulgular

Yöntem 3.2.6.6’da belirtildiği gibi çalışılarak Repaglinid ve Metformin HCl için çözelti stabilitesi (standart ve numune çözeltilerinin) parametresine ait elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablolarda (Tablo 4.33 - 4.36) verilmiştir.

Tablo 4.33: Repaglinid Standart Çözeltisinin Stabilitesine Ait Bulgular

Zaman	Sonuç (Alan)	% Fark
0	564853	0.0
6	552733	0.2
12	553816	0.1
18	555620	0.1
24	556564	0.1
30	557695	0.1
36	561012	0.1
48	562270	0.0

Tablo 4.34: Repaglinid Numune Çözeltisinin Stabilitesine Ait Bulgular

Zaman	Sonuç (Alan)	% Fark
0	545964	0.0
6	545459	0.1
12	543543	0.4
18	543827	0.4
24	545379	0.1
30	545799	0.0
36	547642	0.3
48	549424	0.6

Tablo 4.35: Metformin HCl Standart Çözeltisinin Stabilitesine Ait Bulgular

Zaman	Sonuç (Alan)	% Fark
0	7494192	0.0
6	7415993	1.0
12	7438698	0.7
18	7544481	0.7
24	7487107	0.1
30	7521030	0.4
36	7512370	0.2
48	7517407	0.3

Tablo 4.36: Metformin HCl Numune Çözeltisinin Stabilitesine Ait Bulgular

Zaman	Sonuç (Alan)	% Fark
0	7421474	0.0
6	7379463	0.6
12	7441316	0.3
18	7491503	0.9
24	7517920	1.3
30	7474017	0.7
36	7501474	1.1
48	7484330	0.8

Yöntem 3.2.6.6’da belirtildiği gibi çalışılarak Repaglinid ve Metformin HCl için sistem uygunluk parametresine ait elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablolarda (Tablo 4.37 ve 4.38) verilmiştir.

Tablo 4.37: Repaglinid için Sistem Uygunluk Sonuçları

Enjeksiyon sayısı	Alan	Tailing Faktör	Teorik Plaka Sayısı
1	569400	1.1	64705
2	571192	1.1	63953
3	571521	1.1	63456
4	571075	1.1	63159
5	569474	1.1	63001
6	571310	1.1	63068
Ortalama	570662	1.1	63557
% RSD	0.28	0	1.04

Tablo 4.38: Metformin HCl için Sistem Uygunluk Sonuçları

Enjeksiyon sayısı	Alan	Tailing Faktör	Teorik Plaka Sayısı
1	7177581	1.0	3082
2	7211066	1.0	3100
3	7195115	1.0	3107
4	7204567	1.0	3099
5	7164960	1.0	3095
6	7217598	1.0	3126
Ortalama/Avarage	7195148	1.0	3102
% RSD	%0.28	0	0.47

4.5. Hazırlanan film tabletlerdeki etkin maddelerin miktar tayinine ait bulgular

Yöntem 3.2.7’de verilen yöntem kullanılarak hazırlanan film tabletlerdeki Metformin etkin maddesinin tayini ve Repaglinid etkin maddesinin içerik tekdüzeliğine ait elde edilen bulgular Tablo 4.39’da verilmiştir.

4.6. Hazırlanan film tabletlerde ilgili bileşiklerinin tayinine ait bulgular

Yöntem 3.2.8’de verilen yöntem kullanılarak hazırlanan film tabletlerdeki Metformin ve Repaglinid etkin maddelerinin ilişkili bileşikler tayinine ait elde edilen bulgular Tablo 4.39’da verilmiştir.

4.7. Hazırlanan film tabletlerin pilot üretimlerinin gerçekleştirilmesi ve fiziksel-kimyasal analizlerinin yapılmasına ait bulgular

D001 ve D002 formülasyonlarının in vitro çözünme hızı testi ve 40°C%75 RH’de 1 ay süre ile bekletilen tabletlerin tekrarlanan in vitro çözünme hızı testine dayalı olarak saptanan D002 seri numaralı formülasyonunun (Tablo 4.4) belirlenen üretim yöntemi (Yöntem 4.3.2) kullanılarak 3 seri yapılan pilot üretimle elde edilen tabletlerin (Seri No: P001, P002, P003) fiziksel ve kimyasal analizler sonuçları Referans ürün ile mukayeseli olarak Tablo 4.39’da verilmiştir.

Tablo 4.39: Referans Ürün ve Pilot Serilerin Fiziksel ve Kimyasal Analiz Bulguları

TESTLER	Referan Ürün Seri No : CZ201A	1.Pilot Seri Seri No : P001	2.Pilot Seri Seri No : P002	3.Pilot Seri Seri No : P003
Görünüş	Pembe renkli, bir tarafı “2/500” diğer tarafı Novo Nordisk logo baskılı, oblong, bikonveks film tablet	Pembe renkli oblong . bikonveks film tablet	Pembe renkli oblong . bikonveks film tablet	Pembe renkli oblong . bikonveks film tablet
Ortalama Tablet Ağırlığı	640.5 mg	637.1 mg	637.6 mg	635.8 mg
Dağılma	5.5 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika
Su Miktarı	%1.45	%1.38	%1.84	%1.75
Miktar Tayini(HPLC) Repaglinid	2.01 mg/tb	1.98 mg/tb	2.00 mg/tb	1.99 mg/tb
Miktar Tayini(HPLC) Metformin HCl	500.3 mg/tb	501.6 mg/tb	506.6 mg/tb	502.4 mg/tb
Çözünme Hızı (HPLC) Repaglinid (pH:5.0 sitrik asit/fosfat tamponu , 30 dk)	% 100.4	%92.1	%92.6	%92.6
Çözünme Hızı (HPLC) Metformin HCl (pH:5.0 sitrik asit/fosfat tamponu , 30 dk)	% 98.3	%99.6	%95.7	%95.9
İlgili Bileşikler (HPLC) Metformin HCl Bilinmeyen her bir safsızlık	% 0.01	%0.05	%0.03	%0.03
Repaglinid Bilinmeyen her bir safsızlık	% 0.05 T.E.	%0.15 T.E.	%0.15 T.E.	%0.15 T.E.
Repaglinid İlgili Bileşik A	T.E.	T.E.	T.E.	T.E.
Repaglinid İlgili Bileşik C	% 0.08	%0.28	%0.28	%0.28
Toplam Safsızlıklar				

T.E. :Tespit edilmedi

4.8. Pilot üretilen serilerin in vitro çözünme hızı testlerine ait bulgular

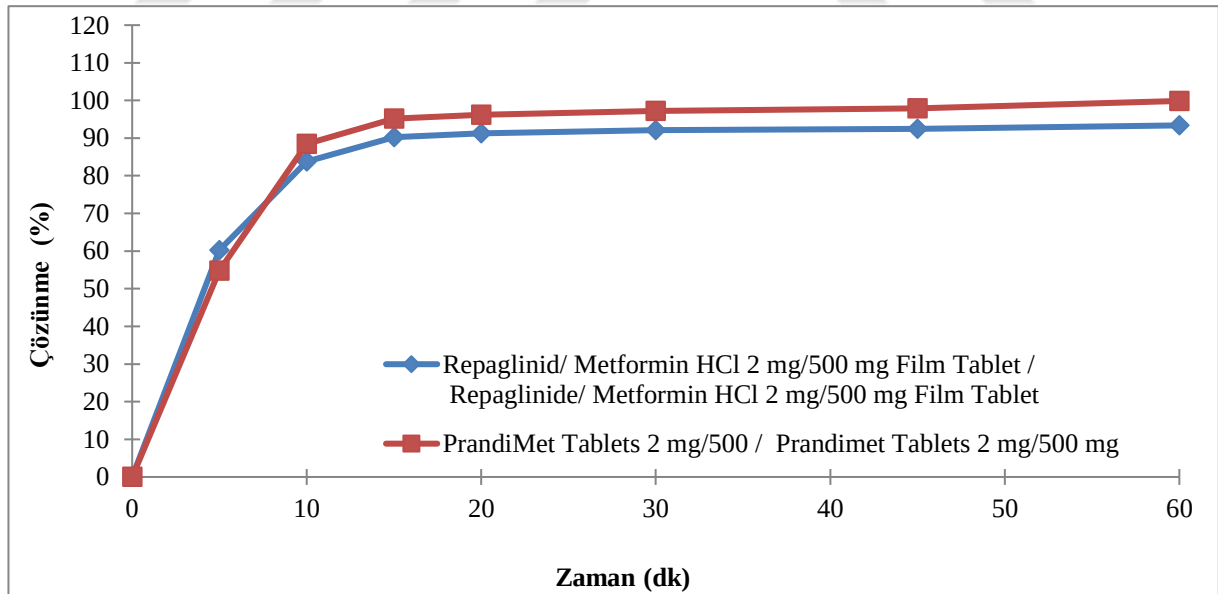
Pilot üretimler sonucu elde edilen Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tabletler (Seri no: P001, P002, P003) ile “PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg” (CZ201A) adlı referans ürünün, FDA’nın önerdiği pH 5.0 sitrik asit/fosfat tamponu ortamındaki mukayeseli çözünme hızı verileri aşağıdaki tablolarda (Tablo 4.40 – 4.47) ve mukayeseli grafikleri ise Şekil 4.19 – 4.24’te verilmiştir.

Tablo 4.40: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablet 2 mg /500 mg (CZ201A) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Repaglinid)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	52.9	93.1	94.2	94.8	96.3	98.5	100.6
2.	45.7	95.0	96.5	97.2	96.6	97.8	99.8
3.	67.9	96.0	96.2	97.2	97.5	97.7	101.6
4.	62.0	92.8	95.6	95.6	96.4	95.4	100.2
5.	55.6	92.2	96.8	96.5	96.4	100.0	100.1
6.	44.0	82.6	99.6	100.4	100.6	98.4	99.7
7.	52.0	89.1	97.5	97.2	98.5	98.6	98.3
8.	54.5	93.1	96.9	97	98.9	98.4	103.8
9.	55.8	78.6	97.9	98.6	99.3	98.0	98.8
10.	36.3	75.6	90.1	95.0	95.2	97.6	97.7
11.	54.8	92.8	92.9	95.7	100.7	100.1	102.2
12.	76.3	80.6	88.4	88.9	90.3	94.1	95.6
Ortalama	54.8	88.5	95.2	96.2	97.2	97.9	99.9
En Düşük	36.3	75.6	88.4	88.9	90.3	94.1	95.6
En Yüksek	76.3	96.0	99.6	100.4	100.7	100.1	103.8
% RSD	19.37	8.02	3.45	2.88	2.89	1.73	2.16

Tablo 4.41: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

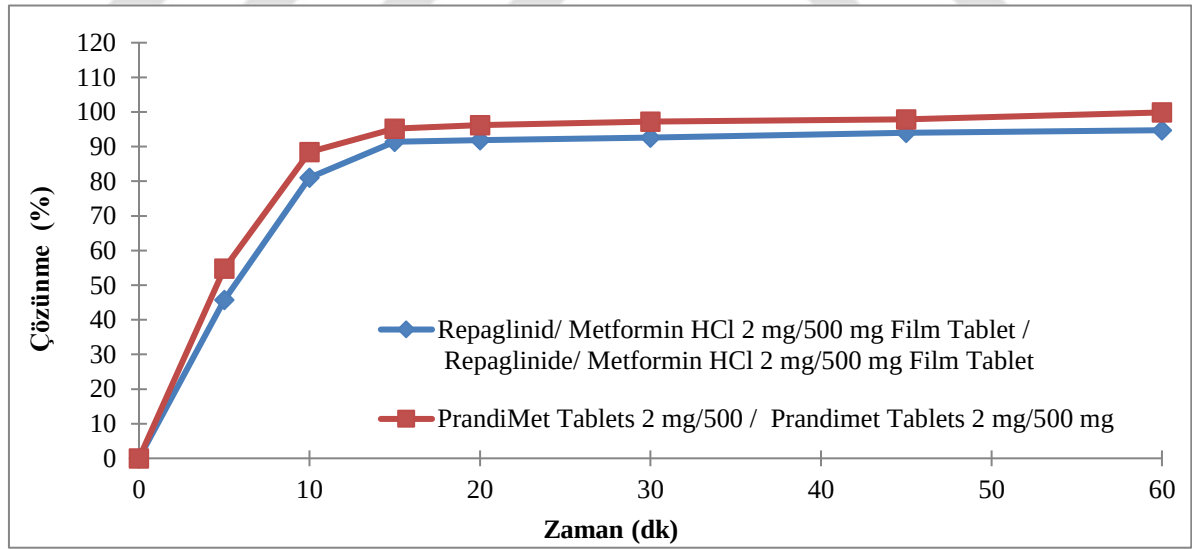
Numunenin Numarası	% Çözünme (Repaglinid)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	49.9	77.6	89.9	91.4	92.0	91.6	92.9
2.	62.8	83.6	89.5	90.3	92.0	92.0	94.5
3.	61.0	86.8	92.2	90.6	90.7	92.5	92.4
4.	61.5	80.3	89.4	91.2	93.4	93.0	93.3
5.	61.2	86.5	89.6	90.7	91.7	90.9	92.1
6.	60	83.5	88	90	90.3	91.7	95.5
7.	59.5	87.1	92.3	92.7	93.4	94.1	94.4
8.	60.3	85.3	91.1	92	91.9	92.5	92.9
9.	60.7	82.2	89.6	91.5	92.0	92.4	92.6
10.	62.6	86.2	89.9	92	93.1	93.1	93.2
11.	61.7	80.7	90.2	90.7	91.2	92	92.3
12.	61.1	85.3	91.6	92.5	93.4	93.9	94.4
Ortalama	60.2	83.8	90.3	91.3	92.1	92.5	93.4
En Düşük	49.9	77.6	88.0	90.0	90.3	90.9	92.1
En Yüksek	62.8	87.1	92.3	92.7	93.4	94.1	95.5
% RSD	5.62	3.61	1.42	0.95	1.15	1.01	1.15



Şekil 4.19: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) pH 5.0 Sitrik asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.42. Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

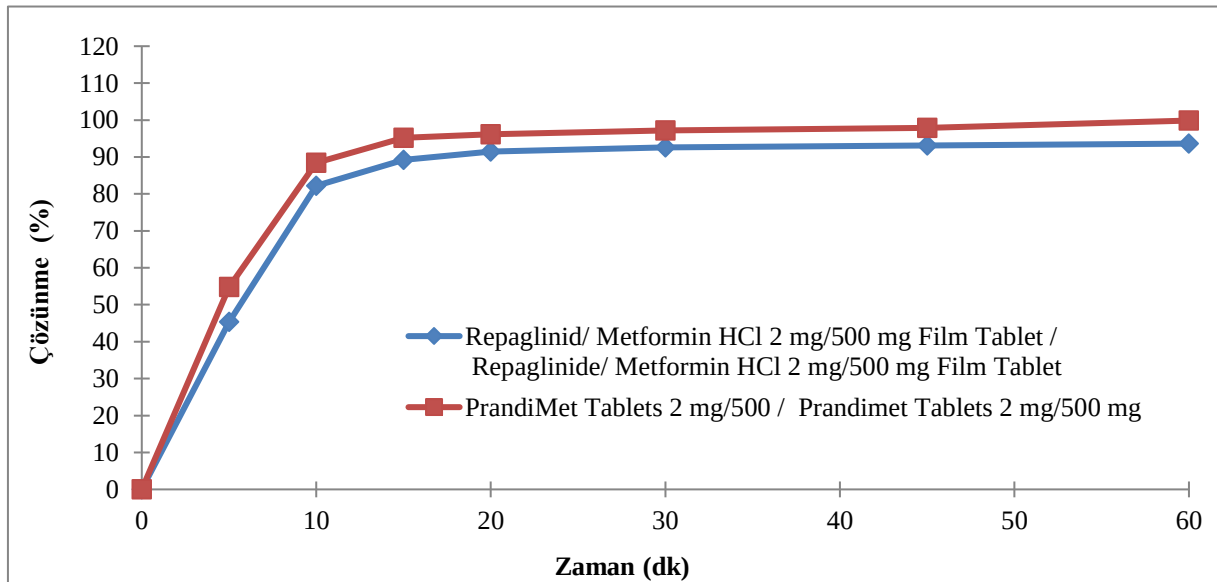
Numunenin Numarası	% Çözünme (Repaglinid)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	52.8	88.8	89.8	90.8	91.3	92.4	92.6
2.	47.4	87.2	90.4	91.3	91.6	93.1	94
3.	44.9	87.8	90.1	91.9	93.4	93.9	94.8
4.	44.4	87.8	92.2	92.5	92.7	92.9	94.1
5.	45.9	79.7	91.5	91.9	92.5	93.2	95.4
6.	41.4	78.3	92.4	92.5	93.4	93.5	93.4
7.	41.1	80.2	91.6	91.8	92.4	93.6	95.2
8.	49.2	75.1	90.5	91.4	92.4	96.4	96.4
9.	46.9	79.6	93.2	93.3	95.2	95.6	96.5
10.	45.8	80.1	92.2	92.8	93.1	95.9	96.4
11.	47.1	72.4	91.8	91.5	91.4	95.4	95.5
12.	42.1	75.1	90.7	90.9	91.9	91.9	92.5
Ortalama	45.8	81.0	91.4	91.9	92.6	94.0	94.7
En Düşük	41.1	72.4	89.8	90.8	91.3	91.9	92.5
En Yüksek	52.8	88.8	93.2	93.3	95.2	96.4	96.5
% RSD	7.34	6.94	1.16	0.84	1.17	1.57	1.50



Şekil 4.20: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponunda Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.43: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P003) için pH 5.0 sitrik asit/fosfat tamponu ortamında ortamındaki Repaglinid % çözünmesine ait bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Repaglinid)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	30.4	75.4	86.0	88.9	92.3	92.4	92.4
2.	48.1	83.4	90.7	91.8	92	92.3	92.3
3.	48.1	89.5	90.2	93.1	93.1	93.2	93.4
4.	31.1	75.3	87.9	89.1	92.5	94	94
5.	48.3	81.9	91.5	91.7	92.2	92.4	93.7
6.	47.4	88.9	90.1	92.2	92.6	92.6	92.7
7.	50.2	74.7	85.8	89.4	90.2	93	93.6
8.	47.9	82.9	90.4	92.4	94	94.3	94.5
9.	46.9	89.1	90.2	91.7	93.2	93.5	94.5
10.	50.8	75.7	86	90.4	91.9	92.3	92.6
11.	47.7	81.8	91.5	94.1	94.3	94.6	94.7
12.	47.6	88.2	90.7	92.7	92.6	93.1	95
Ortalama	45.4	82.2	89.3	91.5	92.6	93.1	93.6
En Düşük	30.4	74.7	85.8	88.9	90.2	92.3	92.3
En Yüksek	50.8	89.5	91.5	94.1	94.3	94.6	95.0
% RSD	15.26	7.11	2.46	1.82	1.14	0.87	1.02



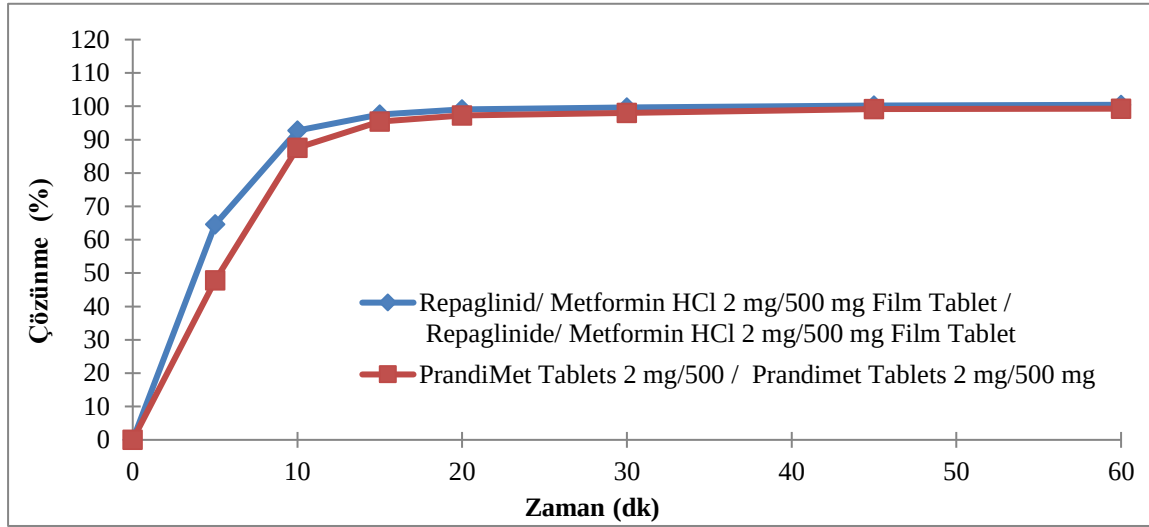
Şekil 4.21: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P003) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.44: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Metformin HCl)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	45.6	82.9	95.8	97.1	98.1	98.8	98.9
2.	49.8	88.6	97.0	98.2	99.7	100.2	100.3
3.	50.9	89.5	92.1	94.0	96.0	96.5	97.0
4.	50.8	90.2	96.4	97.2	97.7	97.9	99.7
5.	50.3	93.4	97.1	97.2	98.1	98.6	99.2
6.	37.9	79.1	92.0	97.4	100.0	100.4	100.6
7.	49.6	84.0	92.9	97.0	97.2	98.1	99.4
8.	49.6	85.5	98.3	101.4	97.4	106.3	98.1
9.	53.3	91.6	96.7	97.3	97.8	98.1	98.5
10.	51.2	91.4	96.1	96.4	96.9	97.8	99.8
11.	48.9	93.1	94.1	96.9	98.9	99.1	101.6
12.	36.2	80.9	96.5	97.3	98.2	98.2	98.4
Ortalama	47.8	87.5	95.4	97.3	98.0	99.2	99.3
En Düşük	36.2	79.1	92.0	94.0	96.0	96.5	97.0
En Yüksek	53.3	93.4	98.3	101.4	100.0	106.3	101.6
% RSD	11.20	5.58	2.21	1.69	1.16	2.50	1.24

Tablo 4.45: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

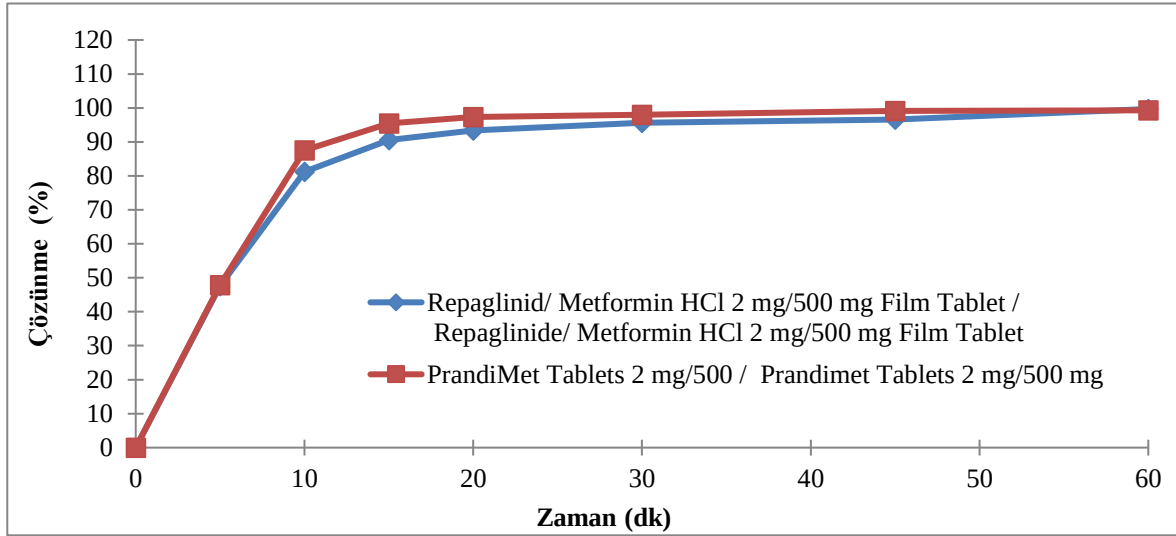
Numunenin Numarası	% Çözünme (Metformin HCl)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	53.0	86.6	96.9	100.0	100.2	100.3	100.8
2.	61.3	93.3	98.2	98.4	100.3	100.6	100.6
3.	72.1	94.5	98.3	99.0	99.0	99.5	99.8
4.	53.4	94.9	97.5	98.9	98.8	100.7	102.7
5.	79.2	94.3	97.9	98.9	99.3	102.4	99.7
6.	69.5	92.2	97.7	98.5	99.4	100.7	100.4
7.	56.1	92.1	97.4	99.2	99.5	99.7	99.9
8.	54.2	94.2	98.5	99.5	100.2	100.5	100.7
9.	62.4	89.4	94.3	97.2	98.2	98.4	98.9
10.	71.1	92.9	97.2	99.9	100.2	100.2	100.3
11.	63.8	93.5	97.9	100.2	100.5	100.3	100.9
12.	79.1	94.7	98.1	99.7	99.9	99.5	100.7
Ortalama	64.6	92.7	97.5	99.1	99.6	100.2	100.5
En Düşük	53.0	86.6	94.3	97.2	98.2	98.4	98.9
En Yüksek	79.2	94.9	98.5	100.2	100.5	102.4	102.7
% RSD	14.78	2.65	1.14	0.85	0.71	0.95	0.91



Şekil 4.22: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.46: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

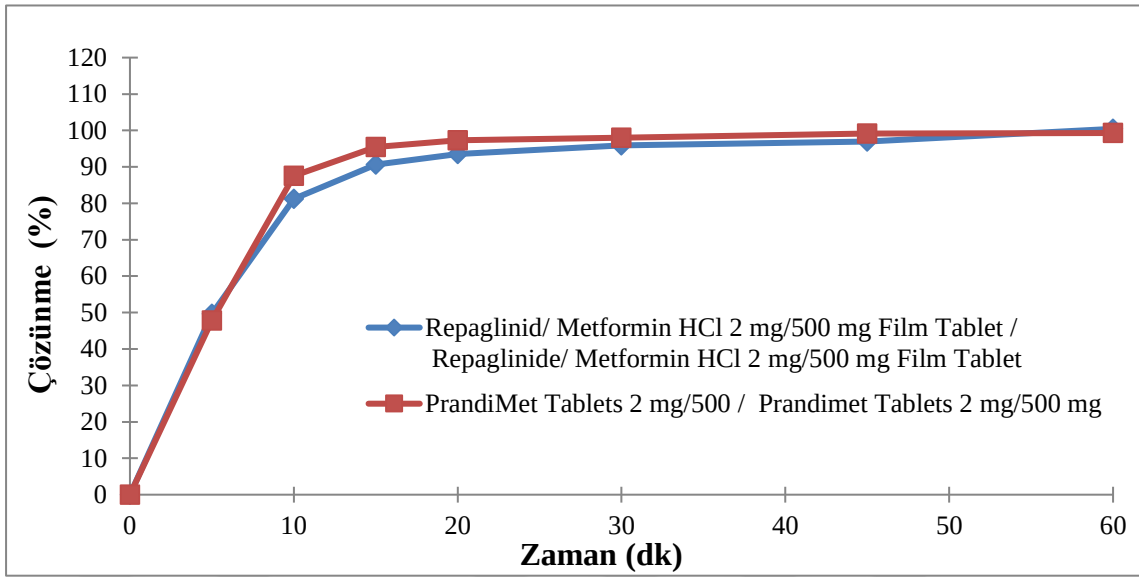
Numunenin Numarası	% Çözünme (Metformin HCl)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	26.8	77.1	85.4	88.5	94.1	94.4	100.4
2.	58.6	86.3	93.6	95.1	95.6	97.2	99.5
3.	49.1	83.9	94.7	96.1	97.8	98.1	99.5
4.	52.1	82.2	90.7	93.2	94	94.7	98.4
5.	40.1	74.5	89.5	92.3	95.8	96.7	101.8
6.	48.3	78.7	88.7	94	94.8	95.5	97.4
7.	47.1	78.1	85.9	89	94.5	97.4	100.6
8.	58.1	89.6	93.9	95.1	97.1	97.9	101.2
9.	49	87.2	94.2	96.1	97.8	98.3	100.9
10.	52.7	82.3	90.3	93.6	94.2	95.2	98.8
11.	40.1	76.6	90.6	91.6	96.1	97	97.2
12.	48.4	78.6	89.1	95.3	96.1	97	100.4
Ortalama	47.5	81.3	90.6	93.3	95.7	96.6	99.7
En Düşük	26.8	74.5	85.4	88.5	94.0	94.4	97.2
En Yüksek	58.6	89.6	94.7	96.1	97.8	98.3	101.8
% RSD	18.25	5.84	3.43	2.74	1.45	1.39	1.48



Şekil 4.23: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.47: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P003) için pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Metformin HCl)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	46.9	77.1	85.4	88.5	94.1	94.4	104.4
2.	58.6	86.3	93.6	95.6	95.1	97.2	99.5
3.	49.1	83.9	94.7	96.1	97.8	98.1	99.5
4.	52.1	82.2	90.7	93.2	94	94.7	98.4
5.	40.1	74.5	89.5	92.3	95.8	96.7	101.8
6.	48.3	78.7	88.7	94	95.6	95.5	94.8
7.	51.4	78.1	85.9	89	95.4	96.5	105.6
8.	57.9	89.6	95.1	97.1	97.9	98.3	101.2
9.	51.7	87.2	94.1	96.1	97.8	100.9	101.2
10.	52.7	82.3	90.3	93.6	94.2	97.8	98.8
11.	42.2	76.6	90.6	91.6	97	97.2	103
12.	45.4	78.6	89.1	95.3	96.1	96.1	97
Ortalama	49.7	81.3	90.6	93.5	95.9	97.0	100.4
En Düşük	40.1	74.5	85.4	88.5	94.0	94.4	94.8
En Yüksek	58.6	89.6	95.1	97.1	97.9	100.9	105.6
% RSD	11.27	5.84	3.56	2.97	1.51	1.82	3.06



Şekil 4.24: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P003) pH 5.0 Sitrik Asit/Fosfat Tamponu Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

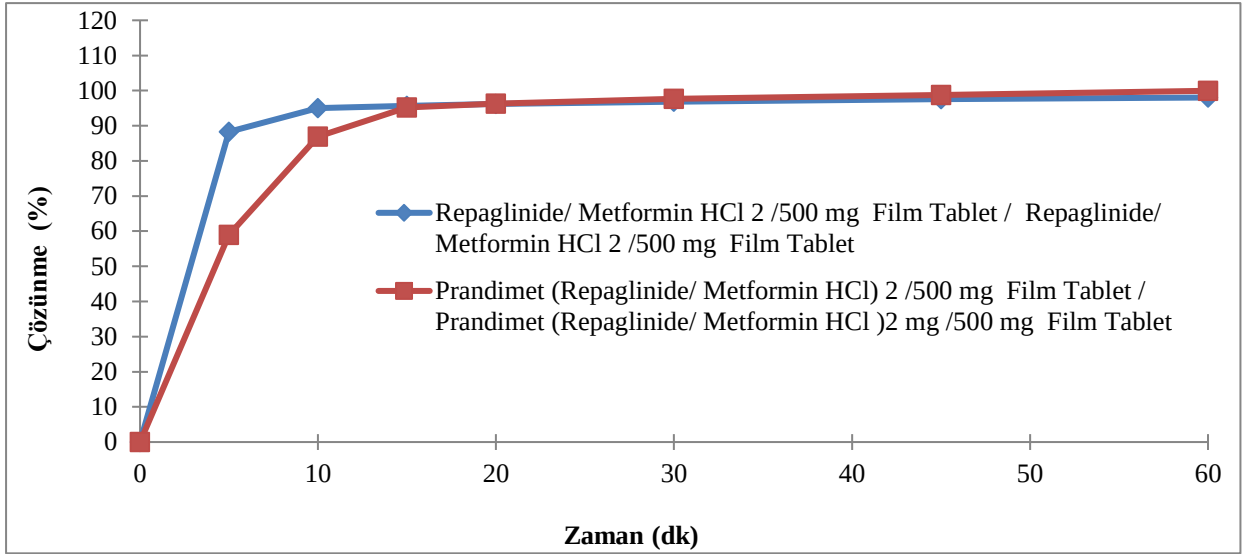
Ayrıca pilot üretilere (Seri no: P001, P002, P003) ait ICH kılavuzlarının öngördüğü gastrointestinal sistemin 3 farklı pH'sında (0.1 N HCl, pH 4.5 ve 6.8'de) referans ürün ile mukayeseli olarak yapılan in vitro çözünme hızı testlerine ait bulgular Tablo 4.48 – 4.65'te ve çözünme hızına ait grafikler de Şekil 4.25 – 4.35'te verilmiştir.

Tablo 4.48: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) için 0.1N HCl Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Repaglinid)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	57.7	86.1	100.2	101.2	101.3	101.4	101.4
2.	59.0	96.9	97.3	98.3	100.0	100.1	100.2
3.	58.2	78.7	88.5	93.0	93.3	95.5	96.5
4.	59.1	87.7	94.4	94.3	96.3	98.2	101.8
5.	56.9	80.7	94.7	95.7	97.4	97.5	97.6
6.	58.2	90.2	95.4	95.2	98.4	101.5	101.4
7.	57.7	83.1	97.5	98.2	100.3	101.2	102.4
8.	59.5	91.2	93.5	95.0	98.2	100.9	101.1
9.	59.0	79.2	94.2	94.9	95.1	96.4	97.4
10.	60.4	89.3	95.7	96.4	96.9	98.2	100.9
11.	60.1	85.4	96.6	96.9	97.2	97.2	97.6
12.	62.0	94.1	93.9	96.8	97.0	97.1	101.0
Ortalama	59.0	86.9	95.2	96.3	97.6	98.8	99.9
En Düşük	56.9	78.7	88.5	93.0	93.3	95.5	96.5
En Yüksek	62.0	96.9	100.2	101.2	101.3	101.5	102.4
% RSD	2.37	6.67	2.98	2.26	2.30	2.17	2.06

Tablo 4.49: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için 0.1N HCl Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

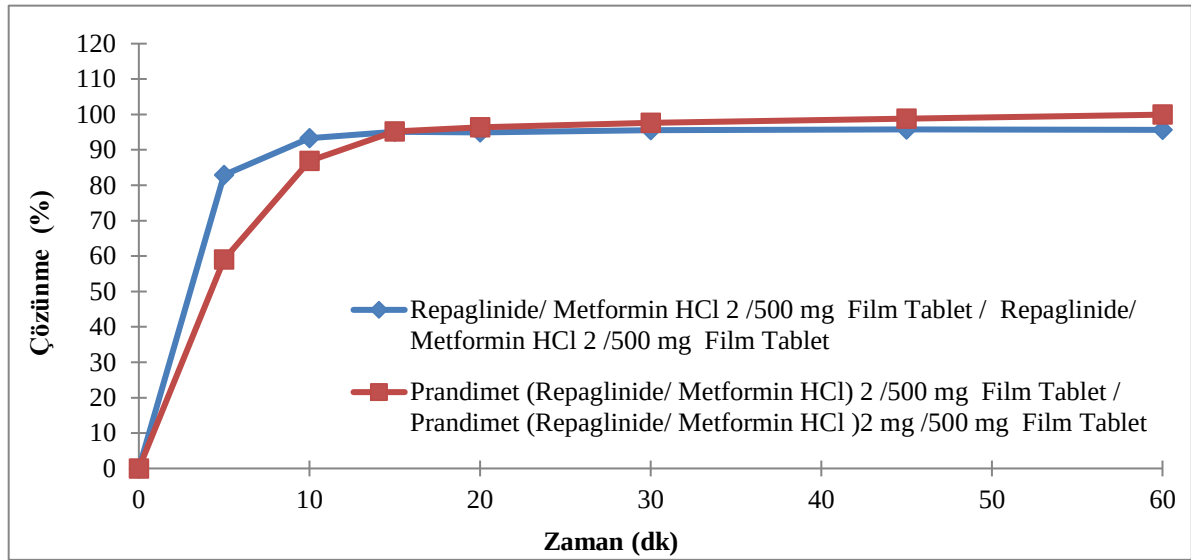
Numunenin Numarası	% Çözünme (Repaglinid)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	89.3	96.2	95.8	94.9	95.7	96.3	96.5
2.	88.2	96.9	96.7	97.0	97.7	98.5	99.0
3.	88.5	95.8	98.3	98.3	98.5	99.3	99.3
4.	87.1	98.5	96.6	98.1	98.2	98.4	98.9
5.	84.3	95.4	95.5	95.8	96.1	96.2	96.3
6.	89.9	96.1	96.9	96.9	98.4	98.8	99.3
7.	90.4	96.1	96.7	96.9	97.3	98.0	98.3
8.	92.6	93.0	93.2	94.2	95.0	96.0	96.3
9.	86.2	92.5	94.5	96.1	97.0	97.2	97.7
10.	85.2	93.0	95.7	96.7	97.6	98.3	98.9
11.	86.4	93.3	93.9	94.4	94.8	98.2	99.0
12.	91.7	93.7	94.4	95.0	95.6	96.0	96.9
Ortalama	88.3	95.0	95.7	96.2	96.8	97.6	98.0
En Düşük	84.3	92.5	93.2	94.2	94.8	96.0	96.3
En Yüksek	92.6	98.5	98.3	98.3	98.5	99.3	99.3
% RSD	2.92	1.99	1.53	1.42	1.38	1.22	1.25



Şekil 4.25: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) 0.1N HCl Ortamında Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.50: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için 0.1N HCl Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Repaglinid)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	89.8	94.6	94.4	94.1	94.6	94.1	94.6
2.	79.2	96.0	97.0	96.0	97.1	96.9	97.0
3.	84.6	93.6	94.7	94.4	95.1	95.7	95.7
4.	84.2	96.1	97.1	96.7	96.8	96.6	96.3
5.	79.1	89.5	93.9	93.7	95.2	95.4	95.2
6.	82.1	91.9	94.8	95.5	95.7	96.4	96.1
7.	89.0	94.3	93.8	94.2	94.0	94.2	94.0
8.	78.6	95.4	96.5	95.4	96.7	97.0	96.8
9.	83.8	92.9	93.9	94.5	94.8	95.6	94.9
10.	83.7	95.7	96.5	96.3	96.1	96.3	96.3
11.	78.6	88.8	93.7	93.4	94.7	95.1	94.9
12.	81.8	91.1	94.3	95.2	95.3	95.9	95.5
Ortalama	82.9	93.3	95.1	94.9	95.5	95.8	95.6
En Düşük	78.6	88.8	93.7	93.4	94.0	94.1	94.0
En Yüksek	89.8	96.1	97.1	96.7	97.1	97.0	97.0
% RSD	4.56	2.69	1.37	1.11	1.04	1.01	0.98



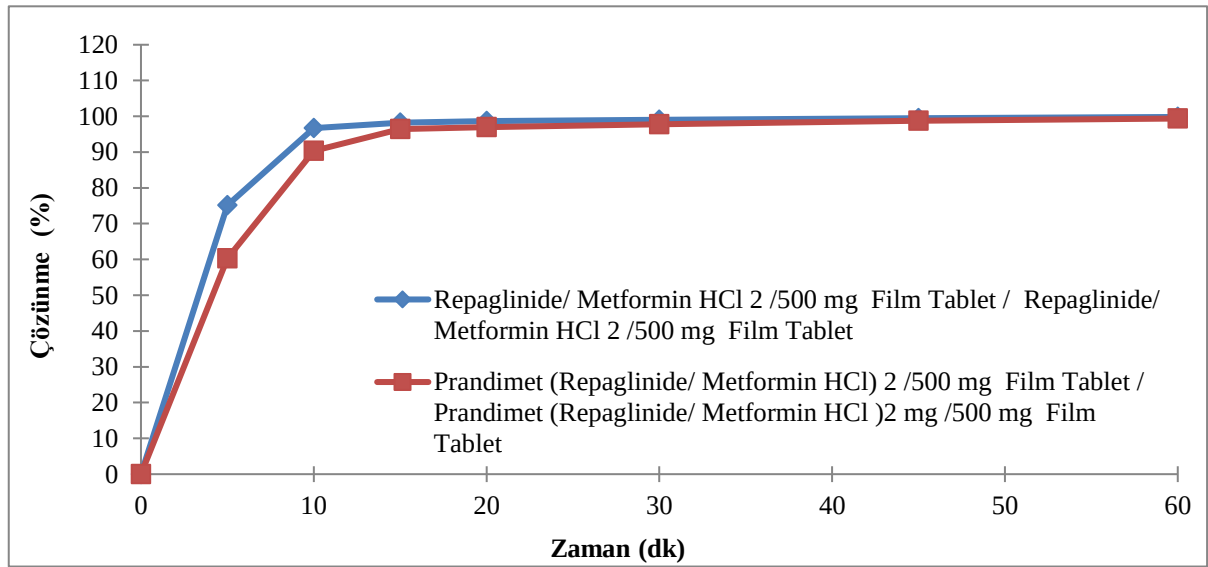
Şekil 4.26: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) 0.1N HCl Ortamı Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.51: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) için 0.1N HCl Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Metformin HCl)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	55.5	86.5	96.0	95.6	96.5	98.7	99.5
2.	55.6	89.2	96.3	96.6	97.3	99.1	99.2
3.	59.9	92.3	97.9	95.8	96.2	97.4	98.3
4.	60.3	93.0	95.1	96.2	96.8	96.8	97.1
5.	66.2	91.8	97.0	96.8	98.5	98.7	99.9
6.	65.3	91.4	96.1	96.4	97.4	99.7	101.0
7.	62.1	87.3	95.4	97.2	98.4	99.2	99.6
8.	61.8	89.5	96.2	97.5	98.9	98.9	99.2
9.	66.3	91.1	97.1	99.5	101.1	101.2	101.3
10.	54.4	91.8	97.1	97.0	97.4	97.6	98.1
11.	56.7	92.1	95.8	96.3	96.7	98.5	99.4
12.	58.9	87.9	96.9	98.4	98.6	98.9	99.9
Ortalama	60.3	90.3	96.4	96.9	97.8	98.7	99.4
En Düşük	54.4	86.5	95.1	95.6	96.2	96.8	97.1
En Yüksek	66.3	93.0	97.9	99.5	101.1	101.2	101.3
% RSD	7.01	2.41	0.84	1.14	1.40	1.15	1.17

Tablo 4.52: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için 0.1N HCl Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

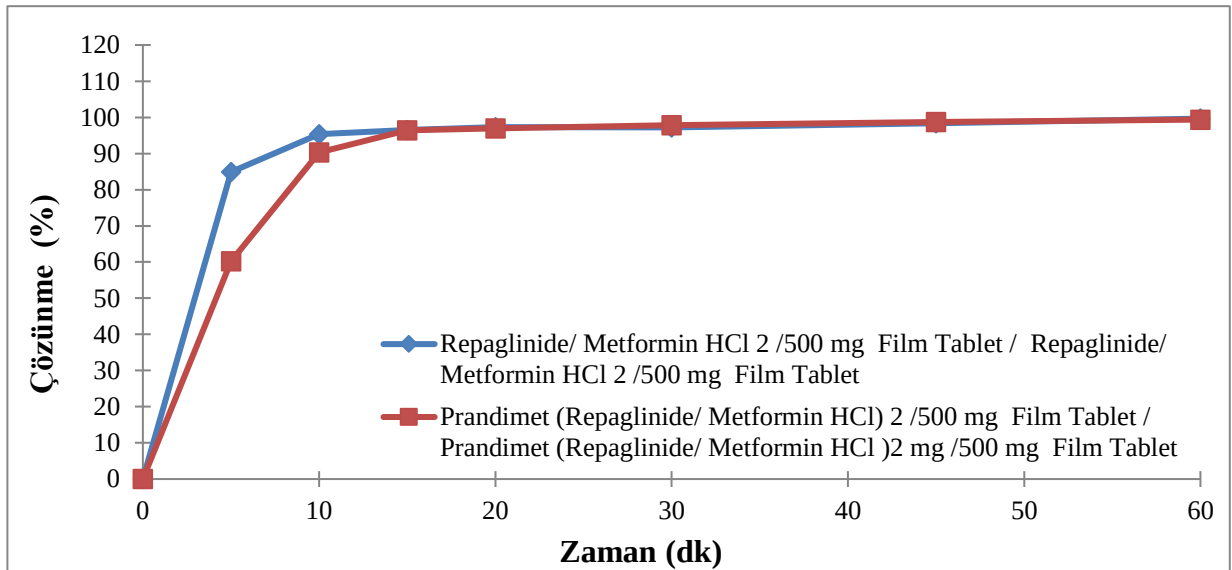
Numunenin Numarası	% Çözünme (Metformin HCl)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	70.2	97.4	98.4	99.5	100.6	100.8	101.1
2.	72.2	98.6	99.5	99.8	100.1	100.4	100.4
3.	78.9	98.8	99.1	99.4	99.9	100.0	100.2
4.	74.2	94.2	97.3	98.2	98.5	99.1	99.4
5.	77.3	97.1	97.3	97.5	97.5	97.8	98.1
6.	76.2	98.8	99.0	99.1	99.5	99.8	99.7
7.	70.4	97.6	98.1	98.4	98.9	99.5	99.9
8.	76.2	97.7	98.8	99.2	99.4	100.0	100.4
9.	74.3	95.3	99.0	99.4	99.9	100.4	101.1
10.	77.0	95.2	97.0	97.2	97.2	97.8	98.5
11.	78.2	95.8	97.4	98.0	98.1	99.0	99.3
12.	76.3	93.9	98.1	98.0	99.0	99.3	99.7
Ortalama	75.1	96.7	98.3	98.6	99.1	99.5	99.8
En Düşük	70.2	93.9	97.0	97.2	97.2	97.8	98.1
En Yüksek	78.9	98.8	99.5	99.8	100.6	100.8	101.1
% RSD	3.86	1.82	0.86	0.88	1.07	0.96	0.92



Şekil 4.27: PrandiMet (repaglinid/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) 0.1N HCl Ortamı Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.53: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için 0.1N HCl Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Metformin HCl)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	92.8	94.8	96.7	97.8	97.5	99.0	99.1
2.	81.4	97.4	97.3	96.5	97.4	101.4	101.1
3.	88.1	97.0	95.5	96.8	98.0	97.3	99.9
4.	86.5	99.3	98.6	98.7	97.0	97.7	101.0
5.	81.0	92.3	94.2	96.0	96.1	96.9	96.3
6.	74.7	94.5	95.6	97.8	96.9	97.6	97.3
7.	93.2	95.5	96.5	98.1	97.9	97.1	99.7
8.	81.5	95.5	97.2	97.7	98.0	99.8	104.6
9.	86.7	95.4	97.4	96.5	96.9	97.8	97.1
10.	86.3	97.3	97.8	98.6	99.1	101.5	100.7
11.	81.3	91.2	96.4	97.7	95.2	96.8	97.0
12.	85.8	94.3	95.2	95.6	96.7	98.0	101.9
Ortalama	84.9	95.4	96.5	97.3	97.2	98.4	99.7
En Düşük	74.7	91.2	94.2	95.6	95.2	96.8	96.3
En Yüksek	93.2	99.3	98.6	98.7	99.1	101.5	104.6
% RSD	6.21	2.34	1.28	1.05	1.02	1.67	2.44



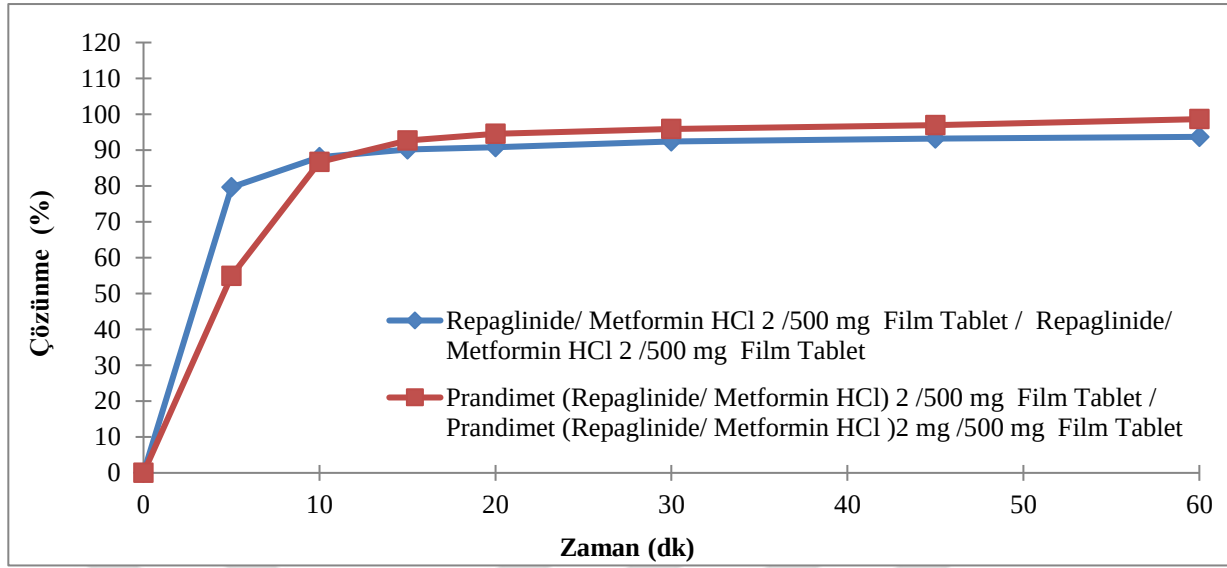
Şekil 4.28: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) 0.1N HCl Ortamı Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.54: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) için pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Repaglinid)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	56.4	87.2	90.8	95.1	96.6	97.3	99.8
2.	56.6	85.4	92.7	93.8	93.4	95.4	96.9
3.	52.8	87.5	94.6	94.6	95.1	95.4	98.6
4.	56.7	87.1	89.8	92.0	94.6	95.7	100.1
5.	57.2	85.0	91.3	93.0	93.1	94.9	97.4
6.	51.8	87.0	95.1	96.9	97.5	97.9	98.9
7.	53.2	86.6	92.4	96.4	97.9	98.1	98.8
8.	53.9	86.1	92.7	92.9	94.6	95.3	97.1
9.	55.3	86.3	93.3	95.2	97.1	99.0	99.8
10.	57.3	88.0	93.8	94.8	97.9	99.9	100.4
11.	56.2	87.2	94.0	95.2	96.4	97.0	97.3
12.	51.6	86.7	91.9	95	96.1	97.4	98.6
Ortalama	54.9	86.7	92.7	94.6	95.9	96.9	98.6
En Düşük	51.6	85.0	89.8	92.0	93.1	94.9	96.9
En Yüksek	57.3	88.0	95.1	96.9	97.9	99.9	100.4
% RSD	3.89	1.00	1.70	1.51	1.75	1.67	1.25

Tablo 4.55: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

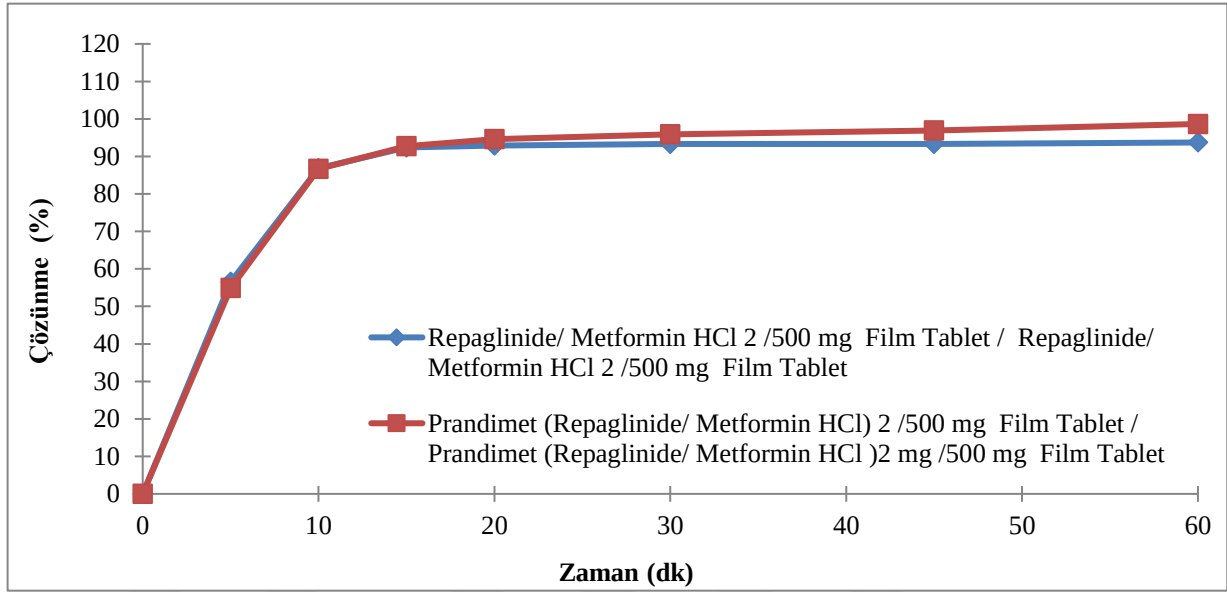
Numunenin Numarası	% Çözünme (Repaglinid)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	79.8	88.5	90.1	90.6	92.8	93	94.8
2.	77.9	89.9	90	90.8	92.9	93.5	94.1
3.	82.4	88	89.3	89.3	91.9	92.5	92.9
4.	77.9	88.8	91.0	91.0	93.2	94.0	94.2
5.	79.0	88.6	89.7	90	92.3	92.9	93.5
6.	81.6	89.2	89.3	89.7	91.7	93.3	93.3
7.	80.0	88.2	89.9	90.1	91.6	92.2	93.0
8.	77.7	87.9	91.5	91.9	92.3	93.6	93.6
9.	78.9	88.6	92.0	92.0	92.1	92.7	92.8
10.	79.5	85.3	89.2	91.1	91.8	92.6	93.1
11.	82.8	89.1	89.9	91.4	92.5	94.2	94.9
12.	78.0	84.4	90.3	91.7	93.5	93.9	94.2
Ortalama	79.6	88.0	90.2	90.8	92.4	93.2	93.7
En Düşük	77.7	84.4	89.2	89.3	91.6	92.2	92.8
En Yüksek	82.8	89.9	92.0	92.0	93.5	94.2	94.9
% RSD	2.24	1.82	0.98	0.97	0.66	0.70	0.78



Şekil 4.29: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamında Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.56: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Repaglinid)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	62.3	89.6	91.2	92.3	92.4	92.6	93.0
2.	64.6	91.0	92.4	92.8	92.6	92.9	93.7
3.	66.3	92.5	94.5	94.9	95.1	94.9	95.6
4.	54.2	88.3	91.1	92.2	93.0	93.4	93.9
5.	52.4	78.4	90.3	90.9	90.8	91.0	91.0
6.	61.4	76.4	89.9	90.1	90.6	90.5	90.8
7.	48.4	88.5	93.4	94.2	94.6	95.1	95.3
8.	56.4	89.7	94.6	94.2	95.1	95.0	95.2
9.	52.0	90.1	94.1	95.1	95.4	95.5	95.5
10.	48.7	78.8	89.4	89.9	91.2	91.5	91.9
11.	50.8	88.2	92.3	92.6	93.6	93.4	93.3
12.	60.3	90.4	95.1	95.3	95.1	94.0	95.3
Ortalama	56.5	86.8	92.4	92.9	93.3	93.3	93.7
En Düşük	48.4	76.4	89.4	89.9	90.6	90.5	90.8
En Yüksek	66.3	92.5	95.1	95.3	95.4	95.5	95.6
% RSD	11.13	6.40	2.15	2.05	1.92	1.80	1.87



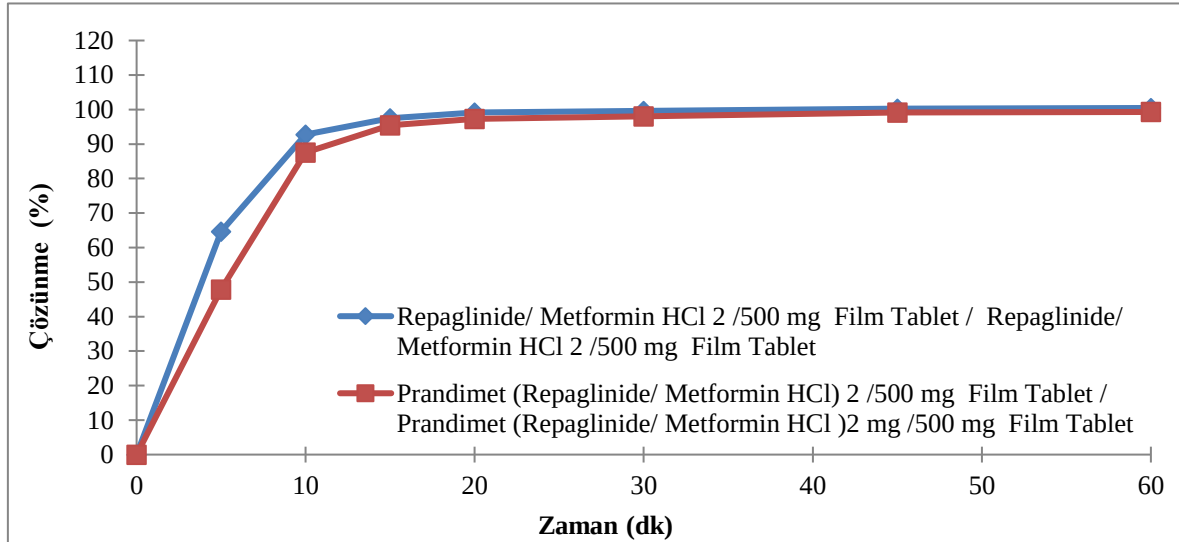
Şekil 4.30: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamı Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.57: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) için pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Metformin HCl)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	64.9	87.5	97.2	99.7	100.2	100.3	100.0
2.	69.4	95.4	98.2	99.9	100.7	101.3	102.1
3.	62.0	97.5	98.9	99.3	99.2	100.0	101.3
4.	66.4	97.8	98.0	99.1	99.9	100.4	101.4
5.	67.7	94.3	96.8	99.9	99.7	100.2	101.7
6.	60.4	95.7	98.6	98.9	99.7	99.9	100.1
7.	65.4	95.9	98.6	99.5	99.7	100.0	100.1
8.	66.4	96.3	98.9	99.4	99.7	100.4	100.6
9.	65.8	96.4	98.5	98.7	99.2	99.4	99.7
10.	62.5	97.2	99.0	99.6	99.9	99.8	100.3
11.	63.9	96.9	97.9	98.0	98.8	98.9	99.6
12.	64.8	95.1	96.7	98.3	99.3	99.0	99.9
Ortalama	64.9	87.5	97.2	99.7	100.2	100.3	100.0
En Düşük	69.4	95.4	98.2	99.9	100.7	101.3	102.1
En Yüksek	62.0	97.5	98.9	99.3	99.2	100.0	101.3
% RSD	66.4	97.8	98.0	99.1	99.9	100.4	101.4

Tablo 4.58: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

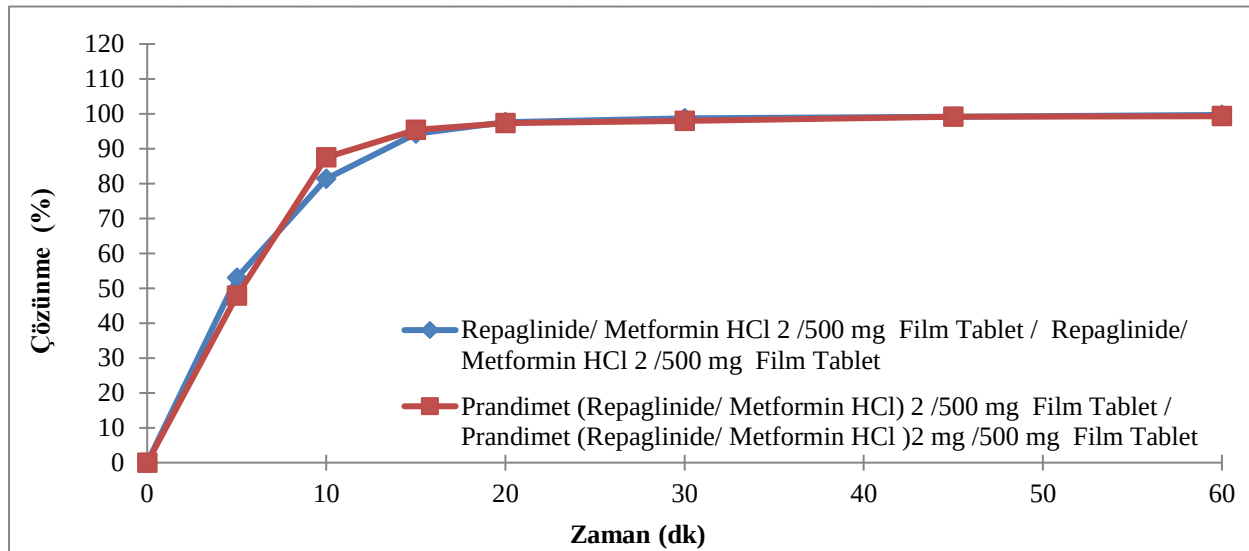
Numunenin Numarası	% Çözünme (Metformin HCl)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	85.1	92.6	96.2	97.4	97.9	99.9	100.6
2.	79.2	91.1	97.2	97.9	98.1	98.2	98.4
3.	82.7	89.9	94.9	97.7	98.0	98.9	99.4
4.	88.3	95.2	98.3	99.9	100.7	100.5	100.9
5.	72.0	85.4	89.2	96.3	98.4	99.2	99.1
6.	76.3	92.4	95.5	97.0	97.9	98.9	99.7
7.	79.9	93.0	97.8	98.6	99.4	99.7	100.1
8.	77.9	92.5	95.9	97.4	98.4	98.8	99.9
9.	73.1	92.6	98.0	99.6	99.9	100.5	100.4
10.	75.5	93.0	98.3	99.0	99.5	99.7	100.0
11.	83.9	95.2	98.9	99.6	100.5	100.9	101.6
12.	84.1	94.3	98.0	99.4	99.9	100.9	101.4
Ortalama	79.8	92.3	96.5	98.3	99.1	99.7	100.1
En Düşük	72.0	85.4	89.2	96.3	97.9	98.2	98.4
En Yüksek	88.3	95.2	98.9	99.9	100.7	100.9	101.6
% RSD	6.37	2.86	2.73	1.21	1.06	0.90	0.93



Şekil 4.31: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamı Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.59: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için pH 4.5 fosfat tamponu Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Metformin HCl)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	62.3	88.3	93.3	97.0	98.0	98.2	98.3
2.	61.2	87.1	97.0	97.8	98.4	98.8	99.5
3.	48.2	76.5	94.3	98.9	99.9	100.4	101.4
4.	51.2	78.4	98.3	98.8	98.9	98.6	98.8
5.	54.3	83.2	97.5	99.5	100.2	101.4	102.2
6.	48.6	77.6	92.4	97.1	97.2	97.7	98.1
7.	50.4	83.5	96.2	99.5	100.3	100.9	101.0
8.	54.6	82.2	94.5	98.0	100.2	101.4	101.7
9.	56.3	84.3	94.2	98.1	98.8	98.9	99.9
10.	55.5	81.1	90.5	94.4	97.6	97.9	98.3
11.	49.9	79.0	92.5	94.5	97.6	98.0	98.8
12.	43.0	75.4	91.1	97.3	97.5	97.7	97.9
Ortalama	53.0	81.4	94.3	97.6	98.7	99.2	99.7
En Düşük	43.0	75.4	90.5	94.4	97.2	97.7	97.9
En Yüksek	62.3	88.3	98.3	99.5	100.3	101.4	102.2
% RSD	10,45	5,05	2,67	1,73	1,19	1,47	1,55



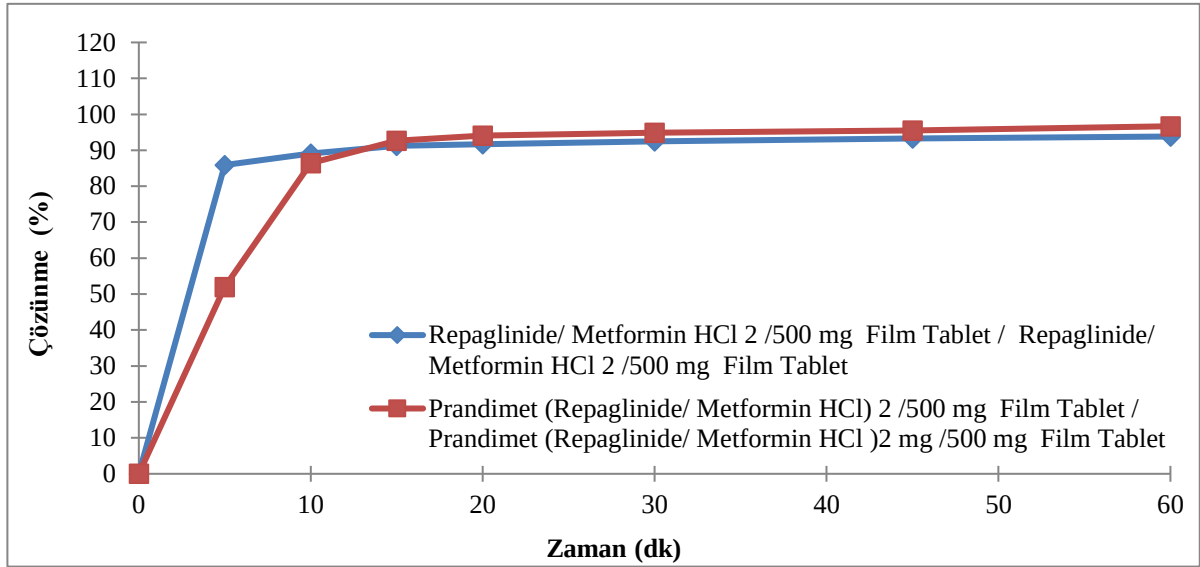
Şekil 4.32: PrandiMet (repaglinid/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) pH 4.5 Fosfat Tamponu Ortamı Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.60: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) için pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamında Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Repaglinid)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	57.5	81.7	91.4	91.8	92.7	93.2	94.7
2.	51.8	86.8	90.1	92.9	95.2	96.2	97.1
3.	52.1	86.9	91.9	92.4	94.3	94.8	96.3
4.	50.9	86.2	93.9	92.8	93.6	93.5	95.5
5.	49.8	86.5	95.0	95.7	95.8	96.9	97.0
6.	50.9	86.7	93.4	95.0	95.8	96.6	97.1
7.	48.4	86.5	92.5	92.4	92.9	94.2	97.2
8.	50.1	87.5	92.1	94.4	94.4	94.6	96.0
9.	50.8	87.8	92.0	94.0	94.2	94.8	95.9
10.	51.1	86.8	92.9	95.1	96.8	97.1	97.7
11.	51.3	86.5	92.2	96.7	96.8	97.3	98.0
12.	58.9	86.9	94.7	95.4	96.5	97.0	97.7
Ortalama	52.0	86.4	92.7	94.1	94.9	95.5	96.7
En Düşük	48.4	81.7	90.1	91.8	92.7	93.2	94.7
En Yüksek	58.9	87.8	95.0	96.7	96.8	97.3	98.0
% RSD	5.93	1.79	1.51	1.67	1.53	1.56	1.04

Tablo 4.61: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

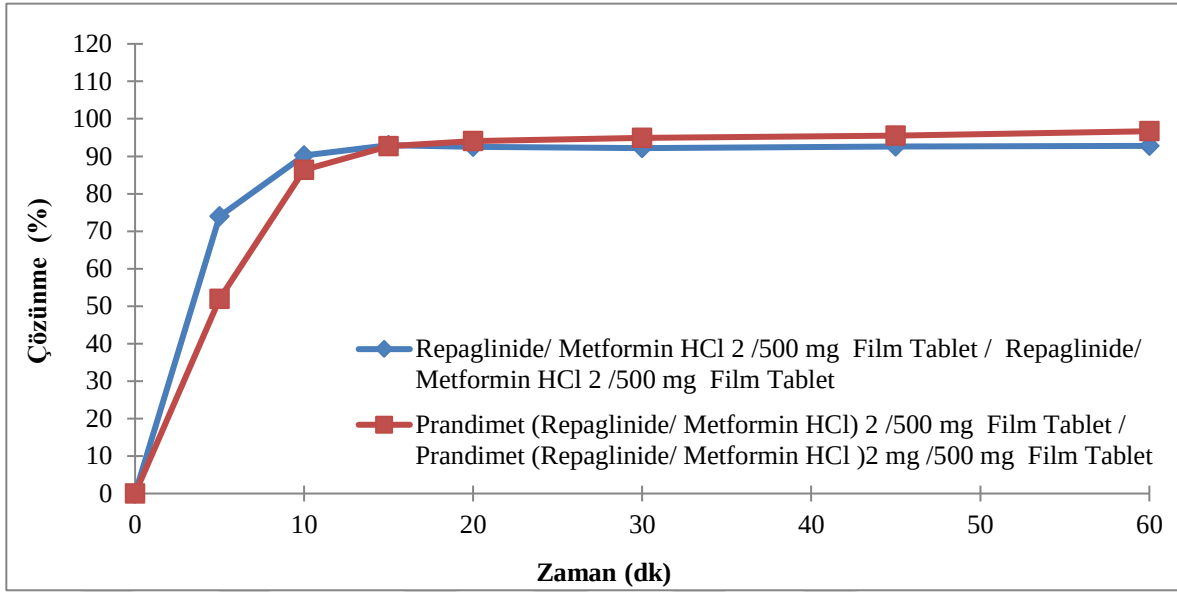
Numunenin Numarası	% Çözünme (Repaglinid)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	85.7	91.2	91.7	92.0	93.0	93.5	94.2
2.	85.9	90.4	91.5	92.2	92.7	93.3	94.2
3.	85.8	90.0	92.6	93.3	93.5	94.6	95.2
4.	88.1	88.9	89.8	90.1	90.8	91.4	92.0
5.	84.6	87.5	92.0	92.3	93.0	94.2	94.8
6.	83.0	88.6	92.0	92.2	92.5	93.0	93.3
7.	84.1	87.4	90.4	90.6	91.1	91.9	92.6
8.	86.9	89.2	91.3	92.2	94.3	94.8	95.1
9.	87.5	90.9	91.2	92.1	93.2	94.2	94.7
10.	88.2	90.1	91.6	92.1	93.1	93.3	93.5
11.	84.0	87.2	91.2	91.9	92.2	93.0	92.9
12.	87.0	88.2	89.1	89.4	89.9	92.1	93.4
Ortalama	85.9	89.1	91.2	91.7	92.4	93.3	93.8
En Düşük	83.0	87.2	89.1	89.4	89.9	91.4	92.0
En Yüksek	88.2	91.2	92.6	93.3	94.3	94.8	95.2
% RSD	1.98	1.56	1.08	1.20	1.36	1.15	1.10



Şekil 4.33: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamında Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.62: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamındaki Repaglinid % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Repaglinid)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	66.4	91.9	93.0	91.6	91.8	91.2	91.8
2.	59.6	71.9	92.2	91.5	92.4	91.2	91.3
3.	82.6	90.1	90.6	90.1	89.9	91.3	92.9
4.	78.8	92.6	92.0	91.3	89.6	91.3	90.3
5.	82.7	87.9	91.3	91.5	92.0	91.9	92.8
6.	74.2	88.7	90.3	90.6	89.4	89.7	90.4
7.	64.2	89.7	95.5	95.6	96.0	95.3	96.4
8.	56.5	93.7	94.3	93.5	93.1	93.8	95.7
9.	85.2	96.0	96.1	95.2	93.4	95.2	93.2
10.	79.6	90.6	90.6	90.4	91.1	91.4	96.0
11.	84.7	92.4	94.2	93.2	92.1	92.7	90.6
12.	73.7	97.2	95.5	96.2	95.7	96.0	91.7
Ortalama	74.0	90.2	93.0	92.6	92.2	92.6	92.8
En Düşük	56.5	71.9	90.3	90.1	89.4	89.7	90.3
En Yüksek	85.2	97.2	96.1	96.2	96.0	96.0	96.4
% RSD	13.58	7.10	2.26	2.31	2.31	2.17	2.37



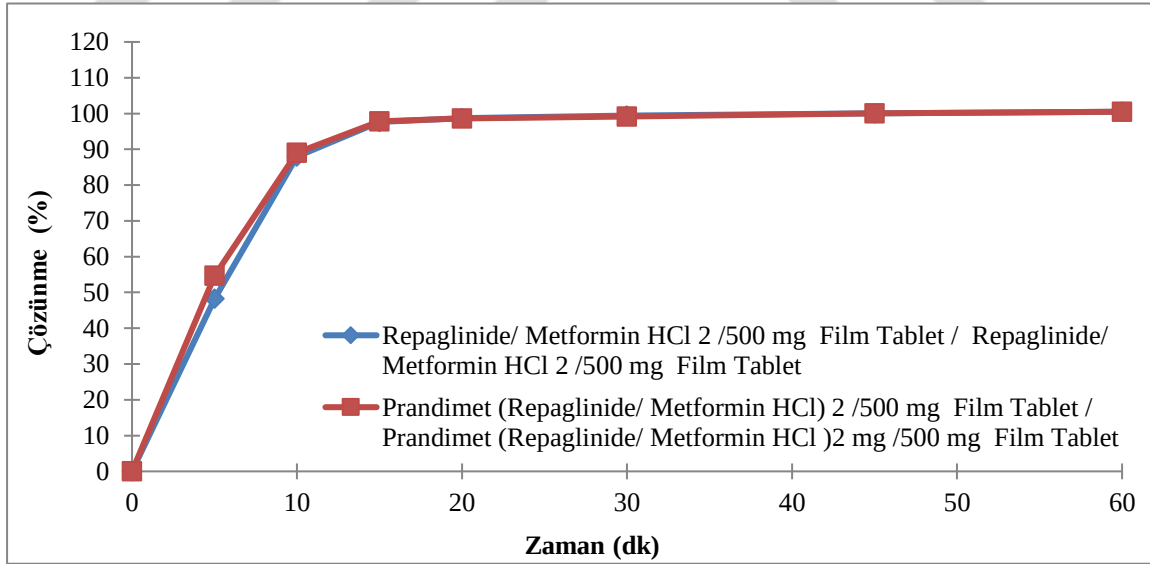
Şekil 4.34: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamı Karşılaştırmalı Repaglinid Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.63: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) İçin pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Metformin HCl)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	53.2	84.2	96.3	97.0	98.1	98.8	99.1
2.	53.2	90.5	99.2	99.2	100.5	101.4	102.5
3.	58.3	95.3	100.6	101	101.1	102.2	102.2
4.	50.7	90.2	98.9	98.9	101.4	102.0	102.3
5.	53.6	94.1	98.2	98.5	99.0	99.4	99.9
6.	61.1	89.3	96.3	99.9	102.2	101.6	103.6
7.	52.8	82.1	95.6	97.0	97.0	97.4	98.4
8.	53.2	88.9	97.3	98.0	98.2	98.6	98.5
9.	56.8	92.6	99.6	100.1	97.6	101.4	99.8
10.	51.9	86.5	98.2	98.7	99	99.4	99.5
11.	53.2	87.6	97.2	97.3	97.4	98.7	100.4
12.	58.4	87.2	96.8	97.7	97.9	99.5	99.8
Ortalama	54.7	89.0	97.9	98.6	99.1	100.0	100.5
En Düşük	50.7	82.1	95.6	97.0	97.0	97.4	98.4
En Yüksek	61.1	95.3	100.6	101.0	102.2	102.2	103.6
% RSD	5.77	4.34	1.56	1.30	1.77	1.60	1.71

Tablo 4.64: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) için pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

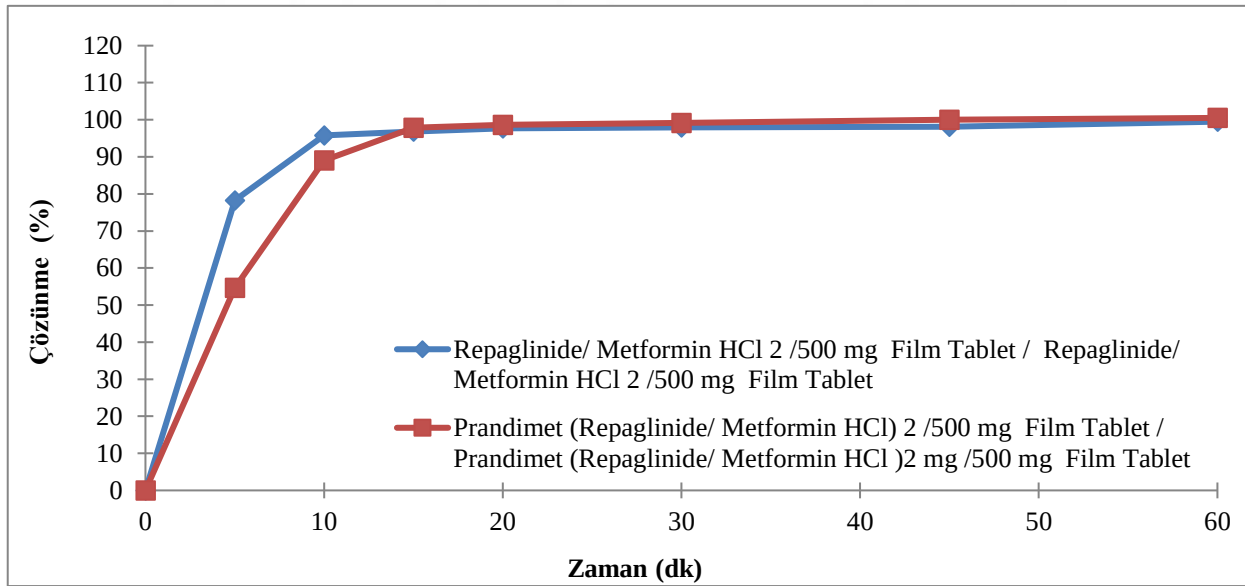
Numunenin Numarası	% Çözünme (Metformin HCl)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	45.6	82.9	95.8	97.1	98.5	99.5	99.9
2.	49.8	88.6	99.2	99.9	101.1	102.0	102.2
3.	50.9	89.5	97.2	98.5	99.2	100.0	100.5
4.	50.8	90.2	99.6	100.2	100.4	101.0	101.6
5.	50.3	93.4	97.2	99.6	100.2	100.6	101.2
6.	37.9	79.1	97.3	98.3	99.1	100.0	100.4
7.	50.2	90.3	98.0	98.3	100.0	100.2	101.3
8.	52.1	88.7	97.1	99.4	99.7	100.1	100.5
9.	45.9	87.3	97.0	98.2	99.0	99.1	99.3
10.	48.9	89.6	98.2	98.2	98.3	98.6	98.9
11.	47.2	88.4	97.7	98.6	98.9	99.4	100.2
12.	49.9	87.5	97.2	98.4	99.2	99.9	99.9
Ortalama	48.3	88.0	97.6	98.7	99.5	100.0	100.5
En Düşük	37.9	79.1	95.8	97.1	98.3	98.6	98.9
En Yüksek	52.1	93.4	99.6	100.2	101.1	102.0	102.2
% RSD	7.96	4.21	1.05	0.89	0.83	0.89	0.95



Şekil 4.35: PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P001) pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamı Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Tablo 4.65: Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) için pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamındaki Metformin HCl % Çözünmesine Ait Bulgular

Numunenin Numarası	% Çözünme (Metformin HCl)						
	5.dak	10.dak	15.dak	20.dak	30.dak	45.dak	60.dak
1.	69.3	97.4	98.7	98.3	99.8	97.3	101.4
2.	61.0	93.2	97.3	100.6	100.1	97.8	101.4
3.	87.7	97.0	96.0	97.0	98.7	98.9	96.6
4.	84.2	98.5	98.7	98.8	97.9	97.3	100.8
5.	89.1	94.2	92.4	94.0	96.4	94.8	97.5
6.	77.9	95.0	95.6	97.0	97.3	96.7	96.3
7.	69.9	96.9	100.8	98.7	99.5	100.3	100.6
8.	61.2	92.5	96.4	99.6	96.5	98.5	102.5
9.	87.6	97.1	97.2	98.8	96.5	100.8	101.4
10.	83.7	98.6	97.1	98.1	99.4	98.6	98.6
11.	89.0	94.2	94.0	96.6	95.5	97.7	97.0
12.	78.5	95.4	97.3	95.0	98.0	98.5	99.8
Ortalama	78.3	95.8	96.8	97.7	98.0	98.1	99.5
En Düşük	61.0	92.5	92.4	94.0	95.5	94.8	96.3
En Yüksek	89.1	98.6	100.8	100.6	100.1	100.8	102.5
% RSD	13.41	2.13	2.28	1.92	1.59	1.61	2.18



Şekil 4.36: PrandiMet (repaglinid/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg (CZ201A) ve Repaglinid/ Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tablet (P002) pH 6.8 Fosfat Tamponu Ortamı Karşılaştırmalı Metformin HCl Çözünme Hızı Profili

Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg Film Tabletlerin Pilot üretimlerinin (Seri no: P001, P002, P003) 0.1N HCl, 4.5 ve 6.8’de yapılan in vitro çözünme hızı test verileri incelendiğinde; her 3 pH ortamında da tabletlerden salınan etkin maddelerin miktarları 15 dakikada %85’den fazla olmuştur.

Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency;EMA)’nın 2010 yılında yayınladığı Biyoeşdeğerlik Klavuzu’na göre (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rehberi) bir çözünme ortamında ilacın çözünme hızı 15. Dakika’da % 85’ten fazla ise daha ileri bir matematiksel işlem yapmaya gerek kalmadan yani “benzerlik faktörü-f2” değerlendirilmesi yapılmadan çözünme hızı profilleri benzer kabul edilmektedir (47). Bu nedenle in vitro çözünme hızı verilerinin referans ürünün çözünme hızı verileri ile mukayesesinde f2 değerlendirmesi yapılmamıştır.

4.9. Stabilite çalışmalarına ait bulgular

Optimize formülasyonun stabilitesini değerlendirmek üzere seri boyutları 100.000 tablet olan 3 seri pilot üretimin ICH Q1A(R2) kılavuzunda (49) belirtilen saklama koşullarına uygun olarak bekletilmesi sonucu; başlangıç, uzun dönem için 3. Ay , 6. Ay, 9. Ay, 12. Ay, 18. Ay ve 24. Ayda, hızlandırılmış koşul için 3. Ay ve 6. Ayda alınan film tablet numunelerinde yapılan fiziksel ve kimyasal analizler sonucu aşağıdaki bulgular elde edilmiştir (Tablo 4.66 – 4.71).



Tablo 4.66: Pilot üretim (P001) Uzun Süreli Stabilité Test Sonuçları (25°C±2°C, %60± 5RH)

Farmasötik ürünün adı	:Repaglinid/Metformin HCl 2/500 mg Film Tablet	Seri no	: P001					
Dozaj	: 2 mg Repaglinid-500 mg Metformin HCl	Üretim tarihi	: 04.2014					
Farmasötik dozaj şekli	: Film Tablet	Üretim boyutu	: 100.000 tablet					
Primer ambalaj	: Şeffaf PVC /PE /PVDC_ Alüminyum Folyo	Stabilite Başlangıç Tarihi	:04.2014					
		Stabilite Bitiş Tarihi	:04.2016					
		Stabilite koşulu	: 25°C±2°C, %60± 5RH					
Testler	Spesifikasyonlar	Başlangıç	3 Ay	6 Ay	9 Ay	12 Ay	18 Ay	24 Ay
Görünüş	Pembe renkli oblong , bikonveks film tablet	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Ortalama Tablet Ağırlığı	640.0 mg ±% 5.0 (608.0 mg – 672.0 mg)	637.1 mg	640.6 mg	639.4 mg	640.3 mg	641.6 mg	638.6 mg	638.6 mg
Sertlik	Bilgi amaçlıdır.	160 N	168 N	162 N	161 N	165 N	168 N	169 N
Dağılma	En fazla 30 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika
Su Miktarı (KF)	En fazla % 6.0	% 1.38	% 1.92	% 1.87	% 1.75	% 1.70	%1.98	%2.04
Miktar Tayini (HPLC)								
Metformin HCl	500.0 mg/tablet (%90-%105) (450.0-525.0) mg/tablet	501.6 mg/tablet (%100.3)	503.2 mg/tablet (%100.6)	506.8 mg/tablet (%101.4)	506.8 mg/tablet (%101.4)	507.3 mg/tablet (%101.5)	502.8 mg/tablet (%100.6)	497.9 mg/tablet (%99.6)
Repaglinid	2.00 mg/tablet (%90-%105) (1.80-2.10) mg/tablet	1.98 mg/tablet (%99.0)	1.96 mg/tablet (%98.0)	1.97 mg/tablet (%98.5)	1.94 mg/tablet (%97.0)	1.95 mg/tablet (%97.5)	1.98 mg/tablet (%99.0)	1.98 mg/tablet (%99.0)
Çözünme Hızı (HPLC)								
Metformin HCl	En az % 85 (30. Dakika) (Q=80)	%99.6	% 98.9	% 102.3	% 98.9	% 99.6	% 97.5	% 98.4
Repaglinid	En az % 75 (30. Dakika) (Q=70)	%92.1	%90.7	%92.3	%92.6	%92.9	%92.8	%92.9

Tablo 4.67: Pilot üretim (P001) Hızlandırılmış Stabilité Test Sonuçları (40°C±2°C, %75± 5RH)

Farmasötik ürünün adı	:Repaglinid/Metformin HCl 2/500 mg Film Tablet	Seri no	: P001	
Dozaj	: 2 mg Repaglinid-500 mg Metformin HCl	Üretim tarihi	: 04.2014	
Farmasötik dozaj şekli	: Film Tablet	Üretim boyutu	: 100.000 tablet	
Primer ambalaj	: Şeffaf PVC /PE /PVDC_ Aluminyum Folyo	Stabilite Başlangıç Tarihi	:04.2014	
		Stabilite Bitiş Tarihi	:10.2014	
		Stabilite koşulu	: 40°C±2°C, %75± 5RH	
Testler	Spesifikasyonlar	Başlangıç	3 Ay	6 Ay
Görünüş	Pembe renkli oblong , bikonveks film tablet	Uygun	Uygun	Uygun
Ortalama Tablet Ağırlığı	640.0 mg ±% 5.0 (608.0 mg – 672.0 mg)	637.1 mg	640.3 mg	640.5 mg
Sertlik	Bilgi amaçlıdır.	160 N	161 N	158 N
Dağılma	En fazla 30 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika
Su Miktarı (KF)	En fazla % 6.0	% 1.38	% 1.85	% 1.78
Miktar Tayini (HPLC)				
Metformin HCl	500.0 mg/tablet (%90-%105) (450.0-525.0) mg/tablet	501.6 mg/tablet (%100.3)	491.8 mg/tablet (%98.4)	486.3 mg/tablet (%97.3)
Repaglinid	2.00 mg/tablet (%90-%105) (1.80-2.10) mg/tablet	1.98 mg/tablet (%99.0)	1.93 mg/tablet (%96.5)	1.97 mg/tablet (%98.5)
Çözünme Hızı (HPLC)				
Metformin HCl	En az % 85 (30. Dakika) (Q=80)	%99.6	% 98.1	% 98.5
Repaglinid	En az % 75 (30. Dakika) (Q=70)	%92.1	% 90.1	% 92.2

Tablo 4.67: Pilot üretim (P001) Hızlandırılmış Stabilité Test Sonuçları (40°C±2°C, %75± 5RH) (Devam)

Farmasötik ürünün adı	:Repaglinid/Metformin HCl 2/500 mg Film Tablet	Seri no	: P001		
Dozaj	: 2 mg Repaglinid-500 mg Metformin HCl	Üretim tarihi	: 04.2014		
Farmasötik dozaj şekli	: Film Tablet	Üretim boyutu	: 100.000 tablet		
Primer ambalaj	: Şeffaf PVC /PE /PVDC_ Aluminyum Folyo	Stabilite Başlangıç Tarihi	:04.2014		
		Stabilite Bitiş Tarihi	:10.2014		
		Stabilite koşulu	: 40°C±2°C, %75± 5RH		
İlgili Bileşikler (HPLC)					
Metformin HCl Bilinmeyen her bir safsızlık	En fazla % 0.1	%0.05	% 0.03	% 0.01	
Repaglinid Bilinmeyen her bir safsızlık	En fazla % 0.2	%0.15	%0.12	%0.13	
Repaglinid İlgili Bileşik A	En fazla % 0.5	T.E.	T.E.	T.E.	
Repaglinid İlgili Bileşik C	En fazla % 0.5	T.E.	T.E.	T.E.	
Toplam Safsızlıklar	En fazla % 1.0	%0.28	%0.26	%0.32	
TE:Tespit Edilmedi					

Tablo 4.68: Pilot üretim (P002) Uzun Süreli Stabilité Test Sonuçları (25°C±2°C, %60± 5RH)

Farmasötik ürünün adı	:Repaglinid/Metformin HCl 2/500 mg Film Tablet	Seri no	: P002					
Dozaj	: 2 mg Repaglinid-500 mg Metformin HCl	Üretim tarihi	: 10.2014					
Farmasötik dozaj şekli	: Film Tablet	Üretim boyutu	: 100.000 tablet					
Primer ambalaj	: Şeffaf PVC /PE /PVDC_ Alüminyum Folyo	Stabilite Başlangıç Tarihi	:10.2014					
		Stabilite Bitiş Tarihi	:10.2016					
		Stabilite koşulu	: 25°C±2°C, %60± 5RH					
Testler	Spesifikasyonlar	Başlangıç	3 Ay	6 Ay	9 Ay	12 Ay	18 Ay	24 Ay
Görünüş	Pembe renkli oblong , bikonveks film tablet	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Ortalama Tablet Ağırlığı	640.0 mg ±% 5.0 (608.0 mg – 672.0 mg)	637.6 mg	641.4 mg	640.2 mg	638.0 mg	640.0 mg	640.4 mg	638.3 mg
Sertlik	Bilgi amaçlıdır.	165 N	167 N	203 N	196 N	199 N	197 N	167 N
Dağılma	En fazla 30 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika
Su Miktarı (KF)	En fazla % 6.0	% 1.84	% 1.73	% 1.79	% 2.56	% 2.40	% 2.60	%2.01
Miktar Tayini (HPLC)								
Metformin HCl	500.0 mg/tablet (%90-%105) (450.0-525.0) mg/tablet	506.6 mg / tablet (%101.3)	498.6 mg / tablet (%99.7)	490.7 mg / tablet (%98.1)	496.7 mg / tablet (%99.3)	496.9 mg / tablet (%99.4)	496.9 mg/tablet (%99.4)	497.3 mg/tablet (%99.5)
Repaglinid	2.00 mg/tablet (%90-%105) (1.80-2.10) mg/tablet	2.00 mg / tablet (%100.0)	1.97 mg/tablet (%98.5)	1.99 mg/tablet (%99.5)	1.98 mg/tablet (%99.0)	1.97 mg/tablet (%98.5)	1.99 mg/tablet (%99.5)	1.99 mg/tablet (%99.5)
Çözünme Hızı (HPLC)								
Metformin HCl	En az % 85 (30. Dakika) (Q=80)	% 95.7	% 98.6	% 94.2	% 99.2	% 98.3	% 98.7	% 95.9
Repaglinid	En az % 75 (30. Dakika) (Q=70)	% 92.6	% 92.9	% 92.8	% 91.6	% 92.8	% 93.3	% 92.7

Tablo 4.69: Pilot üretim (P002) Hızlandırılmış Stabilité Test Sonuçları (40°C±2°C, %75± 5RH)

Farmasötik ürünün adı	:Repaglinid/Metformin HCl 2/500 mg Film Tablet	Seri no	: P002		
Dozaj	: 2 mg Repaglinid-500 mg Metformin HCl	Üretim tarihi	: 10.2014		
Farmasötik dozaj şekli	: Film Tablet	Üretim boyutu	: 100.000 tablet		
Primer ambalaj	: Şeffaf PVC /PE /PVDC_ Alüminyum Folyo	Stabilite Başlangıç Tarihi	:10.2014		
		Stabilite Bitiş Tarihi	:04.2015		
		Stabilite koşulu	: 40°C±2°C, %75± 5RH		
Testler	Spesifikasyonlar	Başlangıç	3 Ay	6 Ay	
Görünüş	Pembe renkli oblong , bikonveks film tablet	Uygun	Uygun	Uygun	
Ortalama Tablet Ağırlığı	640.0 mg ±% 5.0 (608.0 mg – 672.0 mg)	637.6 mg	640.3 mg	644. 98 mg	
Sertlik	Bilgi amaçlıdır.	165 N	168 N	102 N	
Dağılma	En fazla 30 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	
Su Miktarı (KF)	En fazla % 6.0	% 1.84	% 1.98	% 2.50	
Miktar Tayini (HPLC)					
Metformin HCl	500.0 mg/tablet (%90-%105) (450.0-525.0) mg/tablet	506.6 mg / tablet (%101.3)	492.6 mg/tablet (%98.5)	488.4 mg/tablet (%97.7)	
Repaglinid	2.00 mg/tablet (%90-%105) (1.80-2.10) mg/tablet	2.00 mg / tablet (%100.0)	1.97 mg/tablet (%98.5)	1.92 mg/tablet (%96.0)	
Çözünme Hızı (HPLC)					
Metformin HCl	En az % 85 (30. Dakika) (Q=80)	% 95.7	%97.9	% 94.3	
Repaglinid	En az % 75 (30. Dakika) (Q=70)	% 92.6	%92.1	% 89.0	

Tablo 4.69: Pilot üretim (P002) Hızlandırılmış Stabilité Test Sonuçları (40°C±2°C, %75± 5RH) (Devam)

Farmasötik ürünün adı	:Repaglinid/Metformin HCl 2/500 mg Film Tablet	Seri no	: P002	
Dozaj	: 2 mg Repaglinid-500 mg Metformin HCl	Üretim tarihi	: 10.2014	
Farmasötik dozaj şekli	: Film Tablet	Üretim boyutu	: 100.000 tablet	
Primer ambalaj	: Şeffaf PVC /PE /PVDC_ Aluminyum Folyo	Stabilite Başlangıç Tarihi	:10.2014	
		Stabilite Bitiş Tarihi	:04.2015	
		Stabilite koşulu	: 40°C±2°C, %75± 5RH	
İlgili Bileşikler (HPLC)				
Metformin HCl Bilinmeyen her bir safsızlık	En fazla % 0.1	%0.03	% 0.02	% 0.03
Repaglinid Bilinmeyen her bir safsızlık	En fazla % 0.2	%0.15	%0.14	% 0.04
Repaglinid İlgili Bileşik A	En fazla % 0.5	T.E.	T.E.	T.E.
Repaglinid İlgili Bileşik C	En fazla % 0.5	T.E.	T.E.	% 0.01
Toplam Safsızlıklar	En fazla % 1.0	%0.28	%0.26	% 0.14
TE:Tespit Edilmedi				

Tablo 4.70: Pilot üretim (P003) Uzun Süreli Stabilité Test Sonuçları (25°C±2°C, %60± 5RH)

Farmasötik ürünün adı	:Repaglinid/Metformin HCl 2/500 mg Film Tablet	Seri no	: P003					
Dozaj	: 2 mg Repaglinid-500 mg Metformin HCl	Üretim tarihi	: 10.2014					
Farmasötik dozaj şekli	: Film Tablet	Üretim boyutu	: 100.000 tablet					
Primer ambalaj	: Şeffaf PVC /PE /PVDC_ Alüminyum Folyo	Stabilite Başlangıç Tarihi	:10.2014					
		Stabilite Bitiş Tarihi	:10.2016					
		Stabilite koşulu	: 25°C±2°C, %60± 5RH					
Testler	Spesifikasyonlar	Başlangıç	3 Ay	6 Ay	9 Ay	12 Ay	18 Ay	24 Ay
Görünüş	Pembe renkli oblong , bikonveks film tablet	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Ortalama Tablet Ağırlığı	640.0 mg ±% 5.0 (608.0 mg – 672.0 mg)	635.8 mg	639.4 mg	639.2 mg	640.4 mg	639.1 mg	639.2 mg	639.6 mg
Sertlik	Bilgi amaçlıdır.	165 N	167 N	175 N	173 N	176 N	176 N	171 N
Dağılma	En fazla 30 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika
Su Miktarı (KF)	En fazla % 6.0	% 1.75	% 1.75	% 1.76	% 2.53	% 2.48	% 2.24	%2.03
Miktar Tayini (HPLC)								
Metformin HCl	500.0 mg/tablet (%90-%105) (450.0-525.0) mg/tablet	502.4 mg / tablet (%100.5)	498.1 mg / tablet (%99.6)	494.8 mg / tablet (%99.0)	497.1 mg / tablet (%99.4)	493.7 mg / tablet (%98.7)	492.7 mg / tablet (%98.5)	496.9 mg/tablet (%99.4)
Repaglinid	2.00 mg/tablet (%90-%105) (1.80-2.10) mg/tablet	1.99 mg / tablet (%99.5)	1.97 mg/tablet (%98.5)	1.97 mg/tablet (%98.5)	1.99 mg/tablet (%99.7)	1.98 mg/tablet (%99.0)	1.99 mg / tablet (%99.5)	1.98 mg/tablet (%99.0)
Çözünme Hızı (HPLC)								
Metformin HCl	En az % 85 (30. Dakika) (Q=80)	% 95.9	% 98.6	% 93.9	% 99.8	% 97.7	% 98.8	% 96.3
Repaglinid	En az % 75 (30. Dakika) (Q=70)	% 92.6	% 92.9	% 92.7	% 92.0	% 94.5	% 92.9	% 93.1

Tablo 4.71: Pilot üretim (P003) Hızlandırılmış Stabilité Test Sonuçları (40°C±2°C, %75± 5RH)

Farmasötik ürünün adı	:Repaglinid/Metformin HCl 2/500 mg Film Tablet	Seri no	: P003		
Dozaj	: 2 mg Repaglinid-500 mg Metformin HCl	Üretim tarihi	: 10.2014		
Farmasötik dozaj şekli	: Film Tablet	Üretim boyutu	: 100.000 tablet		
Primer ambalaj	: Şeffaf PVC /PE /PVDC_ Alüminyum Folyo	Stabilite Başlangıç Tarihi	:10.2014		
		Stabilite Bitiş Tarihi	:04.2015		
		Stabilite koşulu	: 40°C±2°C, %75± 5RH		
Testler	Spesifikasyonlar	Başlangıç	3 Ay	6 Ay	
Görünüş	Pembe renkli oblong , bikonveks film tablet	Uygun	Uygun	Uygun	
Ortalama Tablet Ağırlığı	640.0 mg ±% 5.0 (608.0 mg – 672.0 mg)	635.8 mg	640.5 mg	646.9 mg	
Sertlik	Bilgi amaçlıdır.	165 N	172 N	98.8 N	
Dağılma	En fazla 30 dakika	3 dakika	3 dakika	3 dakika	
Su Miktarı (KF)	En fazla % 6.0	% 1.75	% 1.81	% 2.59	
Miktar Tayini (HPLC)					
Metformin HCl	500.0 mg/tablet (%90-%105) (450.0-525.0) mg/tablet	502.4 mg / tablet (%100.5)	496.5 mg / tablet (%99.3)	488.2 mg / tablet (%97.6)	
Repaglinid	2.00 mg/tablet (%90-%105) (1.80-2.10) mg/tablet	1.99 mg / tablet (%99.5)	1.97 mg/tablet (%98.5)	1.95 mg/tablet (%97.5)	
Çözünme Hızı (HPLC)					
Metformin HCl	En az % 85 (30. Dakika) (Q=80)	% 95.9	%98.2	% 95.0	
Repaglinid	En az % 75 (30. Dakika) (Q=70)	% 92.6	% 93.2	% 89.2	

Tablo 4.71: Pilot üretim (P003) Hızlandırılmış Stabilite Test Sonuçları (40°C±2°C, %75± 5RH) (Devam)

Farmasötik ürünün adı	:Repaglinid/Metformin HCl 2/500 mg Film Tablet	Seri no	: P003	
Dozaj	: 2 mg Repaglinid-500 mg Metformin HCl	Üretim tarihi	: 10.2014	
Farmasötik dozaj şekli	: Film Tablet	Üretim boyutu	: 100.000 tablet	
Primer ambalaj	: Şeffaf PVC /PE /PVDC_ Aluminyum Folyo	Stabilite Başlangıç Tarihi	:10.2014	
		Stabilite Bitiş Tarihi	:04.2015	
		Stabilite koşulu	: 40°C±2°C, %75± 5RH	
İlgili Bileşikler (HPLC)				
Metformin HCl Bilinmeyen her bir safsızlık	En fazla % 0.1	%0.03	% 0.02	% 0.02
Repaglinid Bilinmeyen her bir safsızlık	En fazla % 0.2	%0.15	%0.11	% 0.04
Repaglinid İlgili Bileşik A	En fazla % 0.5	T.E.	T.E.	T.E.
Repaglinid İlgili Bileşik C	En fazla % 0.5	T.E.	T.E.	T.E.
Toplam Safsızlıklar	En fazla % 1.0	%0.28	%0.23	% 0.12
TE:Tespit Edilmedi				

TARTIŞMA

Bu çalışmada, Repaglinid ve Metformin HCl etkin maddelerini içeren stabilitesi uygun, hızlı çözünme sağlayarak Referans ürün ile benzer *in vitro* etkin madde salım profiline sahip sabit doz film tablet (Repaglinid/Metformin HCl 2 mg/500 mg) kombinasyonunun geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Ön formülasyon çalışmaları ile referans ürünün (PrandiMet Film Tablet) kalitatif bileşenleri saptanmış ve maddelerin kantitatif miktarlarını saptamak için kullanılacak maddelerin konsantrasyon aralıkları tespit edilmiştir (Tablo 3.1). Ayrıca referans ürünün fiziksel ve kimyasal analiz spesifikasyonları da belirlenmiştir. Film tabletlerin üretim prosesi için repaglinid etkin maddesinin yitiliği 2 mg olduğundan ve metformin'in de direkt basım alma özelliği zayıf olduğundan ilaç sanayiinde sıklıkla kullanılan yaş granülasyon metodu tercih edilmiştir.

Ön formülasyon çalışmaları kapsamında, referans ürünün bileşmindeki yardımcı maddeler ile etkin maddeler arasındaki geçimsizliği teyit etmek amacıyla 15 günlük ve 1 aylık geçimlilik çalışmaları yapılmıştır. 15. Gün görünüş sonuçları değerlendirildiğinde; fiziksel karışımın gönüşünde herhangi bir değişimin olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 4.5). 1. Ay bekletilen karışımlarda herhangi bir kimyasal değişimin mevcut olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.6 – 4.10).

Ön formülasyon çalışmaları sonucu referans ürünün fiziksel spesifikasyonlarını karşılayan iki formülasyon (D001 ve D002) ile çalışmalara devam edilmesine karar verilmiştir.

Ön formülasyon çalışmalarına göre saptanan D001 ve D002 kodlu film tabletlerin referans ürün ile mukayeseli olarak 0.1 N HCl, pH 5.0 Sitrik asit-fosfat tamponu ve pH 6.8 fosfat tamponundaki *in vitro* çözünme hızı testleri gerçekleştirilmiş ve 3 farklı pH'da elde edilen etkin maddelerin salım profillerinin (Şekil 4.1 – 4.8 ve 4.9 – 4.14) referans film tabletin salım profilleri ile benzer olduğu görülmüştür.

Ayrıca hazırlanan film tabletlerin *in vitro* performansının sıcaklık ile değişip değişmediğini saptamak amacıyla D001 ve D002 kodlu film tabletler 1 ay 40°C±2 / % 75 RH'da bekletilmiştir. Tabletlerin *in vitro* çözünme hızı testleri için FDA'nın önerdiği ortam olan pH 5.0 sitrik asit/fosfat tamponu kullanılmış ve D001 kodlu film tabletlerin Metformin HCl profilinin referans ürününe benzer olduğu saptanmıştır (Şekil 4.8).

Ancak Repaglinid profilinde ise sapmaların olduğu görülmektedir (Şekil 4.7). 10. dakikada referans üründen salınan miktarın % 90, D001 kodlu film tabletlerden ise salımın % 60 olduğu görülmektedir. Oysa D002 kodlu film tabletler her iki etkin madde profillerin de referans ile daha benzer oldukları görülmektedir (Şekil 4.15 ve 4.16).

Bu çalışmaların sonucu olarak D002 formülasyonu pilot üretimler için seçilmiştir.

Metformin HCl/Repaglinid 500 mg/2mg film tabletlerindeki metformin ve repaglinid miktar tayini için yapılan Analitik Metot Validasyon çalışmaları 'ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology''ye göre yapılmıştır (48). Yöntem 4.3.5'te verilen validasyon çalışmasında analiz metodunun spesifiklik (seçicilik), doğrusallık ve çalışma aralığı, doğruluk, kesinlik, sağlamlık ve çözelti stabilitesi parametreleri kontrol edilmiştir. Elde edilen bütün veriler kabul kriterleri içindedir. Bu da metodun Metformin HCl ve Repaglinid için etken madde miktar tayininde başarı ile uygulanabileceğini göstermektedir. Ayrıca elde edilen sonuçlar incelendiğinde set edilen sistem uygunluk parametrelerinin doğru ve yeterli olduğu da kanıtlanmıştır.

Analiz çalışmaları kapsamında; bitmiş üründe Metformin HCl ve Repaglinid etkin maddelerin ilişkili bileşiklerine ait tayin yöntemleri de doğrulanmıştır.

İn vitro çözünme hızı verilerine göre referans ürüne en benzer olarak seçilen D002 formülasyon içeriği (Tablo 4.4) ve saptanan üretim metodu (Yöntem 4.3.2) ile 3 seri (P001, P002, P003) pilot üretimler (her biri 100.000 film tablet) gerçekleştirilmiştir.

Pilot üretim serilerinin referans ile birlikte fiziksel ve kimyasal analizleri yapılmış ve elde edilen bulgular referans ürün ile benzer bulunmuştur (Tablo 4.39).

Pilot üretimleri yapılmış olan P001, P002, P003 kodlu film tabletlerin in vitro performansı referans ürün ile mukayeseli olarak öncelikle FDA'nın önerdiği pH 5.0 sitrik asit/fosfat tamponunda gerçekleştirilmiştir. Bu ortamda her 3 pilot üretim serilerinin in vitro performansının referans ürünün performansı ile benzer olduğu görülmektedir (Şekil 4.19 – 4.24).

Sonuç olarak; geliştirilen Film Tabletler ile CZ201A seri numaralı PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg adlı Referans ürünün pH 5.0 sitrik asit/fosfat Tamponu ortamında 15. dakikada Repaglinid ve Metformin HCl'in film tabletlerden % 85'ten fazla çözündüğünü göstermiştir.

EMA'nın (European Medicines Agency) 2010 yılında yayınladığı Biyoeşdeğerlik Klavuzu'na göre (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rehberi) bir çözünme ortamında ilacın çözünme hızı 15. dakika'da % 85'ten fazla ise daha ileri bir matematiksel işlem (benzerlik faktörü; f_2 hesaplaması) yapmaya gerek kalmadan çözünme hızı profilleri benzer kabul edilmektedir (47). Dolayısıyla P001, P002, P003 kodlu film tabletlerin in vitro çözünme hızı verilerinin f_2 değerlendirilmesi yapılmadan referans ürün ile benzer olduğu tespit edilmiştir.

Ayrıca P001, P002, P003 kodlu film tabletlerin in vitro performansı referans ürün ile mukayeseli olarak EMA kılavuzunun (47) öngördüğü pH'larda (1.2, 4.5 ve 6.8) da değerlendirilmiştir.

0.1 N HCl ortamında; referans ve pilot üretimlerin (P001, P002, P003) çözünme hızı verilerine ait bulgular (Tablo 4.48 – 4.53) ve ilgili profiller (Şekil 4.25 – 4.28) incelendiğinde; her iki etkin madde için de ilk 15 dk'da %85'in üzerinde salımın olduğu görülmektedir.

pH 4.5 ortamında; referans ve pilot üretimlerin (P001, P002, P003) çözünme hızı verilerine ait bulgular (Tablo 4.54 – 4.59) ve ilgili profiller (Şekil 4.29 – 4.32) incelendiğinde; her iki etkin madde için de ilk 15 dk'da %85'in üzerinde salımın olduğu görülmektedir.

pH 6.8 ortamında; referans ve pilot üretimlerin (P001, P002, P003) çözünme hızı verilerine ait bulgular (Tablo 4.60 – 4.65) ve ilgili profiller (Şekil 4.33 – 4.36) incelendiğinde; her iki etkin madde için de ilk 15 dakikada %85'in üzerinde salımın olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak ; geliştirilen Film Tabletler ile CZ201A seri numaralı PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg adlı Referans ürünün pH 5.0 sitrik asit/fosfat Tamponu ortamında 15. dakikada Repaglinid ve Metformin HCl'in film tabletlerden % 85'ten fazla çözündüğünü göstermiştir. Yukarıda da gerekçelendirildiği gibi; CZ201A seri numaralı PrandiMet (repaglinide/metformin HCl) Tablets 2 mg /500 mg adlı referans ürünün 0.1 N HCl, pH 4.5 ve pH 6.8 Fosfat Tamponu ortamlarında 15. dakikada Repaglinid ve Metformin HCl'in film tabletlerden alım miktarının % 85'ten fazla olması nedeniyle f_2 hesaplanmasına gerek kalmadan bu ürünlerin referans ile benzer olduğu tespit edilmiştir.

Pilot üretim serilerin (P001, P002, P003) gastrointestinal sistemin 3 farklı pH'sında da referans ile benzer performans gösterdiği saptanmış olmakla birlikte; in vitro salım profillerinin değerlendirilmesinde profillerin ilk 5. ve 10. dakikasında referans ürün profilleri ile az da olsa bir sapma görüldüğü tespit edilmiştir. Bu durum için bir açıklama yapmak gerekirse; pilot üretim serilerin referans ürünün çözünme hızı profillerinden 5. ve 10.dakikadaki yüksekliği dağılmalarındaki farklılığa bağlanabilir. Bilimsel kaynaklarda bu duruma benzer açıklamalar yapılmıştır (11-13). Referans ürün 5,5 dakikada; P001, P002, P003 seri numaralı pilot üretimler ise 3 dakikada dağılmaktadır. Dolayısıyla, her pH ortamında çözünürlükleri çok iyi olan Metformin HCl ve Repaglinid etkin maddelerinin dağılması daha hızlı olan film tabletlerden salımlarının daha hızlı olacağı beklenen bir durumdur.

Ayrıca bilindiği gibi Referans ürün ile Test ürünlerinin çekirdek basım kuvvetlerinin ve dolayısıyla tablet sertliklerinin farklı olması da dağılmayı farklı kılacak parametrelerdir (8, 12, 50, 51). Ayrıca optimize edilmiş film tabletin içeriğindeki dağıtıcı olarak kullanılan polakrilin potasyum (Amberlite IRP88) maddesinin de dağılma üzerine çok etkili olduğu (52); referans üründe de mevcut olmasına rağmen kantitatif olarak kullanım miktarının farklı olması da sebepler arasında sayılabilir. Zira, Amberlite IRP88'nin sulu çözeltilerde oldukça geniş bir şişme potansiyeline sahiptir ve tabletin dağılma süresinin kısılmasını sağlar. Sıvıların tablet üzerindeki porlardan partiküllerin arasına sızma hızı bu maddede çok daha kuvvetli gerçekleşmekte dolayısıyla dağılma hızı artmaktadır. Ayrıca hidrofilik yapısından dolayı suyu hızla absorbe eder. Hidrasyona bağlı olarak resin partikülleri şişer, şişen resin ise uygun seviyede dağılma ve parçalama etkisi oluşturur (52).

Tabletlerin dağılması ile ilgili diğer bir parametre de tabletlerin sertliğidir. Pilot üretimlerde elde edilen çekirdek tabletlerin sertliği 120-130 N arasında bulunmuştur. Referans ürünün çekirdek tablet sertliği ile ilgili bir veri olmasa da yapılan dağılma testleri ile çekirdek tabletin sertlik değerleri optimize edilmiştir. Ayrıca sertik parametresi üretim prosesi ile ilişkilidir (53). Yaş granülasyon yöntemi direkt basım yöntemine oranla çekirdek tabletin sertliğini artıran bir faktördür. Tabletlerin sertliği ayrıca tabletin yoğunluğu, porozitesi ve basım kuvvetiyle de ilgilidir (54,55).

Pilot üretim seriler (P001, P002, P003) daha sonra ICH kılavuzlarının öngördüğü şartlarda (49) stabilite çalışmalarına alınmıştır. Uzun zamanlı ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $60\% \pm 5\text{RH}$)

koşullarında) stabilite çalışmalarında film tabletlerin fiziksel-kimyasal analizleri başlangıç, 3. Ay, 6. Ay, 9. Ay, 12. Ay, 18. Ay ve 24. Aylarda, hızlandırılmış ($40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, $\%75\pm 5\text{RH}$) stabilite çalışmalarında ise başlangıç, 3. ve 6. aylarda gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular Tablo 4.66 - 4.71’de verilmiştir. Bu tablolar incelendiğinde; film tabletlerin fiziksel performanslarının değişmediği, çözünme hızı değerlerinin istenilen spesifikasyonda kaldığı, etkin maddelerin miktarlarının limitler içinde kaldığı ve ilişkili bileşiklerinin de artmadığı görülmektedir. Dolayısıyla hazırlanan 3 seriye ait film tabletlerin fiziksel ve kimyasal olarak stabil kaldıkları görülmektedir.

Bu tez çalışması ile; referans ürünün kalitatif içeriği ile aynı içeriğe sahip, özgün bir üretim prosesi uygulanarak, referans ürün ile fiziksel - kimyasal performans olarak benzer olan bir sabit doz kombinasyon ürün formülasyonu geliştirilmiştir. Ürünün piyasaya çıkabilmesi için in vivo biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chandler S Gautam, Lekha Saha. Fixed dose drug combinations (FDCs): rational or irrational: a view point. Br J Clin Pharmacol. 2008, 65(5): 795–796.
2. Tip II diabetes mellitusta kombinasyon tedavisi (Combination treatment of type 2 diabetes mellitus). Elif Kılıç Kan, Ramis Çolak. Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi – Journal of Experimental and Clinical Medicine. 29 (2012) 39-43.
3. Yeni Geliştirilen Oral Hipoglisemik Ajanlar. Doç. Dr. Ömer Alper Gürlek. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, ANKARA. http://ichastaliklaridergisi.org/managete/fu_folder/2001-EK1/html/2001-8-Ek1-045-049.html
4. Glifor 1000 mg 100 Film Tablet ilaç prospektüsü. <http://www.ilacprospektusu.com/ilac/31/glifor-1000-mg-100-film-tablet>
5. Türk ilaç rehberi, Repaglinid Farmakolojik Özellikler. <http://www.ilacrehberi.com/v/repaglinid-c263/kub/farmakolojik-ozellikler/>
6. Kimura G., Leuenberger H., Caraballo I. Design of pharmaceutical tablet formulation for a low water soluble drug: Search for the critical concentration of starch based disintegrant applying percolation theory and F-CAD (Formulation Computer Aided Design). PhD Thesis, University of Basel, Faculty of Science; 2012.
7. Lieberman H.A., Lachman L., Schwartz J.B., editor. Pharmaceutical Dosage forms. Tablets. Volume I, 2nd Edition. New York: Marcel Dekker; 1989.
8. Marshall, K. ve Rudnic, E.M. (Ed: Banker G. ve Rhodes C.T.) (1990). Tablet Dosage Forms. Modern Pharmaceutics, New York, Second Edition, Marcel Dekker Inc.
9. Chan, H.K. ve Chew, N.Y.K. (Ed: Swarbrick, J.) (2007). Excipients: Powder and Solid Dosage Forms. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York, Informa Healthcare , p. 1646-1655.
10. Geçgil Ş. Farmasötik Teknolojiye Başlangıç. İstanbul, Kare Ajans; 1991.
11. Gürsoy A.Z. Farmasötik Teknoloji: Temel Konular ve Dozaj Şekilleri. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını; (2); 2004.

12. Gennaro A.R., Remington. The Science and Practice of Pharmacy. Mack Publishing Company 19th Edition, Easton, Pennsylvania; 1995.
13. Armstrong, N.A. (Ed: Swarbrick, J.) (2007) Tablet Manufacture Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York, Informa Healthcare, p.3653-3672.
14. Hammouda Y., Salakawy S.A. Lactose-induced discoloration of amino drugs in solid dosage form. *Pharmazie* 1971; 26 (3): 181.
15. Hammouda Y., Salakawy S.A. Non-enzymic browning in solid-dosage forms: Lactose-induced discoloration of neomycin tablets. *Pharmazie* 1971; 26 (10): 636-640.
16. Ferrari F., Bertoni M., Bonferoni C.M., Rossi S., Caramella C., Bolhuis GK. Dissolution enhancement of an insoluble drug by physical mixture with a superdisintegrant: optimization with a simplex lattice design. *Pharm Dev Technol* 1996; 1 (2): 159-164.
17. Deshpande A.V., Panya L.B. Evaluation of sorghum starch as a tablet disintegrant and binder. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39 (6): 495-496.
18. Chebli C., Cartilier L. Cross-linked cellulose as a tablet excipient: A binding/disintegrating agent. *Int J Pharm* 1998; 171: 101-110.
19. Kerf D.M., Mondelaers W., Lahorte P., Vervaet C., Remon J.P. Characterisation and disintegration properties of irradiated starch. *Int J Pharm* 2001; 221: 69-76.
20. Hoepfner, E.M., Lang, S., Reng, A. ve Schmidt, P.C. (Ed: Cantor Verlag Aulendorf) (2007). Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas, Germany, 6th Edition.
21. USP37 – NF32. The United States Pharmacopoeial Convention, Inc.; 2014.
22. De Souza T.P., Bassani V.L., Gonzalez Ortega G., Dalla Costa T.C., Petrovick P.R. Influence of adjuvants on the dissolution profile of tablets containing high doses of spray-dried extract of *Maytenus ilicifolia*. *Pharmazie* 2001; 56 (9): 730-733.
23. York P. Application of powder failure testing equipment in assessing effect on glidants on flowability of cohesive pharmaceutical powders. *J Pharm Sci* 1975; 64 (7): 1216-1221.

24. Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. (ed) (2009), Handbook of Pharmaceutical Excipients (6th), UK.
25. Çelebi B. Hidralazin Hidroklorürün Uzun Etkili Tabletlerinin Hazırlanması Üzerine Çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi, T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Farmasötik Teknoloji Programı, İstanbul, 2010.
26. Inghelbrecht S., Remon J.P. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures. *Int J Pharm* 1998; 161: 215-224.
27. Railkar A.M., Schwartz J.B. The effects of formulation factors on the moist granulation technique for controlled-release tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27 (9): 893-898.
28. Kothari S.H., Kumar V., Banker G.S. Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity celluloses, microcrystalline celluloses, and powdered celluloses. *Int. J. of Pharm.* 2002; 232: 69-80.
29. Ardizzone S., Dioguardi F.S., Quagliotto P., Vercelli B., Viscardi G. Microcrystalline cellulose suspensions: effects on the surface tension at the air-water boundary. *Collo Surfo A* 2001; 176 (2-3): 239-244.
30. Wang J., Wen H., Desai D. (2010). Lubrication in tablet formulations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 75, 1-15.
31. Hanna, S. A. Stability-Kinetics. İçinde Lieberman H.A., Lachman L., editor. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 3. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1982. pp. 339-366.
32. QbD yaklaşımı ile deksketoprofen trometamol tabletlerinin yapay sinir ağı modellemesiyle proses ve formülasyon tasarım aralığının belirlenmesi. Demir Ö. Yüksek lisans Tezi, 2014.
33. EMA. Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products Londra: European Medicines Agency [web page on the Internet], Erişim 22.02.2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf

34. Augsburger L.L. M. ve Zellhofer J., (Ed: Swarbrick. J.), (2007), Tablet Formulation, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York, Informa Healthcare, p. 3641-3652.
35. Aulton M.E. (2007). Pharmaceutics. The science of dosage form. U.K. Design, Elsevier.
36. Ketiapin fumarat etkin maddesini içeren uzatılmış salımlı tablet formülasyonlarının yapay sinir ağları ile tasarımı. Özçelik E. Doktora Tezi. İstanbul, 2014.
37. Tanino T., Aoki Y., Furuya Y., Sato K., Takeda, T., Mizuta, T. Occurrence of capping due to insufficient air escape during tablet compression and method to prevent it. Chem Pharm Bull 1995; 43 (10): 1772-1779.
38. Robert G. Moses. Repaglinid/metformin fixed-dose combination to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes: an update. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2010, 3, 145-154.
39. Elektronik adres: press.novonordisk-us.com/News-Releases?item=122383
40. Yong-Bok Lee, Hea-Young Cho. Bioequivalence of fixed dose Repaglinid/Metformin combination tablet and equivalent doses of Repaglinide and Metformin tablet: A randomized, single dose, two period, two sequence crossover study in healthy Korean volunteers. Journal of Clinical & Experimental Pharmacology. 2015, 5 (4), 78.
41. Hoelscher D, Chu PL, Lyness W. Fixed-dose combination tablet of repaglinide and metformin is bioequivalent to concomitantly administered individual tablets of repaglinide and metformin: randomized, single-blind, three-period crossover study in healthy subjects. Clin Drug Investig. 2008, 28 (9) 573-582.
42. Raskin P., A. Levin, R. Reinhardt, W. Lyness. Twice-daily dosing of a repaglinide/metformin fixed-dose combination tablet provides glycaemic control comparable to rosiglitazone/metformin tablet. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2009, 11 (9) 865-873.
43. Raskin P., A. Levin, R. Reinhardt, W. Lyness. Twice-daily and three-times daily dosing of a repaglinide/metformin fixed-dose combination tablet provide similar glycaemic control. Diabetes Obes Metab. 2009, 11 (10) 947-952.

44. RxMediaPharma 2016, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı
45. USP güncel versiyon, U.S. Pharmacopeial Convention, USA.
46. European Pharmacopoeia, 8th Edition, EDQM
47. EMA kılavuzu 2010, Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on the investigation of Bioequivalence, 2010; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
48. ICH Q2 (R1), Validation of Analytical Procedures: Text And Methodology, 2005; http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf
49. ICH Q1A; Guidance for Industry Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products; 2003; <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073369.pdf>
50. Qiu Y, Chen Y., Zhang, GGZ. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice, Academic Press, 2017.
51. Odeku, O.A., Itiola,OA., Effects of interacting variables on the tensile strength and the release properties of paracetamol tablets, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, June 2003; 2 (1): 147-153,
52. Amberlite™ IRP88 Pharmaceutical Cation Exchange Resin (Polacrillin Potassium NF),http://www.dow.com/assets/attachments/business/process_chemicals/amberlite_and_duolite_pharmaceutical_grade_resins/amberlite_irp88/tds/amberlite_irp88.pdf
53. Ramya Kalakuntla, Upendar Veerlapati, Madhavi Chepuri, Ramakrishna Raparla. Effect of Various Super Disintegrants on Hardness, Disintegration and Dissolution of Drug from Dosage Form. J. Adv. Sci. Res, 2010, 1(1); 15-19.
54. Ratnakar NC., Prajapati, BG. Formulation Design and Development Of Cinnarizine Fast Disintegrating Tablet. Der Pharmacia Sinica, 2011, 2 (2): 333-340.
55. Setty CM, Radhika M, Gupta, V.R.M, Aukunuru J. Effect Of Tablet Processing And Formulation Factors On Disintegration And Dissolution Of Aceclofenac Tablets. Int J Pharm Sci Nanotechnology, 3, (4), 1240-1251, 2011.