

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RAMİPRİL TABLET ÜRETİM İŞLEMİNDE YENİLİKÇİ
FARMASÖTİK ÜRETİM UYGULAMALARI

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Uzm. Ecz. Neşe Buket AKSU

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tamer GÜNERİ

YARDIMCI DANIŞMAN
Prof. Dr. Peter YORK

İzmir
2010

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

Başkan : Prof. Dr. Tamer Güneri
(Danışman)

Üye : Prof. Dr. Nilüfer Tarımcı

Üye : Prof. Dr. Gökhan Ertan

Üye : Prof. Dr. Peter York

Üye : Prof. Dr. Tuncer Değim

Doktora Tezinin kabul edildiği tarih:

ÖNSÖZ

Doktorama ilk adımımı attıran ve her adımında bilgi, deneyim ve önerilerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Tamer Güneri'ye,

Bilgi ve tecrübeleriyle beni her an yönlendiren yardımcı danışman hocam Sayın Prof. Dr. Peter York'a,

Dostum olarak her desteğinin yanı sıra, bilimsel desteğini de esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Özgen Özer'e,

Yaşamımın her anında olduğu gibi, tezimde de her an yanımda olan can kardeşim Sayın Prof. Dr. Yıldız Özsoy'a,

Desteğini her zaman hissettiğim hocam, Sayın Prof. Dr. Gökhan Ertan'a,

Tez izleme komite üyeliğinin yanı sıra, yaşam koşluğumu üstlenen, hocam Sayın Prof. Dr. Nilüfer Tarımcı'ya,

Çalışmalarım sırasında İstanbul Üniv. Eczacılık Fak. Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı'nın her türlü imkanını sağlayan Sayın Prof. Dr. Ahmet Araman'a,

Bana profesyonel iş yaşantım boyunca yeni ufuklar açan, bilgi ve ilgisini esirgemeyen, her an daha iyiye doğru ilerlemem için güç ve imkan veren, önderim Sayın Erol Kiresepi'ye,

Bu yola çıkmamda bana büyük destek veren Sayın Doç. Dr. Esra Baloğlu ve tezim boyunca her türlü desteklerini benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Mine Özyazıcı, Yrd. Doç. Dr. Evren Gökçe, Yrd. Doç. Dr. Sinem Yaprak Karaman'a, sevgili kardeşim Dr. İpek Özcan olmak üzere tüm Ege Üniversitesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı ailesine,

Bilimsel önderliğini her zaman hissettiğim Sayın Doç. Dr. Erdal Cevher'e, yardımlarından güç aldığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Sevgi Güngör, Yrd. Doç. Dr. Ayça Yıldız'a,

Bradford Üniversitesi bilimsel aile fertlerim Sayın Prof. Dr. Anant Parantar, Dr. Elizabeth Colbourn, Dr. Marcel Matas ve tüm Hintli kardeşlerime,

Bradford Üniversitesi IPI Araştırma Merkezi'nde yaptığım çalışmalarda desteğini eksik etmeyen Direktör, Sayın Paul Thorning'e,

Santa Farma İlaç Firması'nın tüm fabrika imkanlarını açan Sayın Mithat Cin başkanlığında sevgili arkadaşlarım Levent Ünver, Ediz Aksoy, Bayram Kanık, Lale Karaoğuz, bütün Ar-Ge ve İş-Gel aile fertlerine,

Tezimin başlangıcından bitimine kadar, manevi güçleri kadar fiziksel güçleri ile bana sonsuz destek veren takım arkadaşlarım Özlem Güven, Mehmet Aydoğan, Nilay Muhtaroglu, Zuhale Toptutan'a,

Liderleri Bengi Abacıoğlu başkanlığında tüm yol arkadaşlarıma,

Bana yaşam verdiği kadar, her anını mutluluğa çevirerek, dünyanın en şanslı insanı olmamı sağlayan anneme,

Mutluluğumu, başarılarımı sayelerinde yaşadığım kardeşlerim Dilek ve Hüseyin Darımar'a,

Yaşam amacım olan yeğenlerim Kaan ve Melisa'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın bilgisayar programları aracılığı ile modelleme ve kalite tasarım alanı şekillendirme çalışmaları Bradford Üniversitesi, İPI Araştırma Enstitüsü'nde yürütülmüştür.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	V
TABLO DİZİNİ	XIII
ŞEKİL DİZİNİ	XXIII
RESİM DİZİNİ	LIII
SÖZLÜK VE KISALTMALAR	LIV
GİRİŞ VE AMAÇ	1
I. BÖLÜM	3
1. GENEL BİLGİLER	3
1. 1. İLAÇ TASARIMINDA YENİ KILAVUZLAR	3
1.1.1. ICH Q8(R) (Farmasötik Gelişim)	5
1.1.2. ICH Q9 (Kalite Risk Yönetimi)	6
1.1.2.1. Genel Kalite Risk Yönetimi	6
1.1.2.2. Riskin Değerlendirmesi	7
1.1.2.3. Risk Kontrolü	7
1.1.2.4. Riski Gözden Geçirme	7
1.1.3. ICH Q10 (Farmasötik Kalite Sistemi)	8
1.1.4. ICHQ11 (Etkin Maddenin Geliştirme ve Üretim İşlemleri)	9
1.2. KILAVUZLARIN UYGULANMASINA GEÇİŞ	9
1.2.1. QbD Uygulamaları	10
1.2.1.1. QbD'nin Faydaları ve Uygulanmasını Engelleyen Sebepler	14
1.2.1.2. QbD Çalışmalarında Kullanılan Araçlar	15
1.2.1.2.1 Deneyin planlanması	15

1.2.1.2.2. PAT ile İşlem ve/veya Ürünün Ölçülmesi	17
1.2.1.2.3. Veri Analizi	19
1.3. YAPAY SİNİR AĞLARI PROGRAMLARI.....	20
1.3.1. Bilgi Hiyerarşisi	20
1.3.2. Yapay Zeka ve Yapay Sinir Ağları	21
1.3.2.1. Nöronlar(Yapay Sinir Hücresi)	22
1.3.3. Genetik Algoritmalar	26
1.3.4. Bulanık Mantık	27
1.3.5 Optimizasyon	31
1.4. FARMASÖTİK ARAŞTIRMALARDA YAPAY SİNİR AĞLARI UYGULAMALARI	34
1.5. TABLETLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER	38
1.5.1. Tanım ve Özellikler	38
1.5.2. Tabletlerin Avantajları	38
1.5.3. Tabletlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler	39
1.5.3.1. Dolgu Maddeleri / Seyrelticiler	41
1.5.3.2. Bağlayıcılar.....	41
1.5.3.3. Dağıtıcılar	41
1.5.3.4. Lubrikantlar	42
1.5.3.5. Glidantlar	43
1.5.3.6. Renklendiriciler	43
1.5.3.7. Tat Düzelticiler	44
1.5.4. Tabletlerin Üretimi.....	44
1.5.4.1. Doğrudan Basım Yöntemi	45
1.5.4.2. Kuru Granülasyon Yöntemi	46

1.5.4.3. Yaş Granülasyon Yöntemi	47
1.5.5. Tablet Üretim Yöntemlerinin Avantajları ve Dezavantajları.....	50
1.5.6. Tablet Basımı	51
1.6. RAMİPRİL HAKKINDA GENEL BİLGİLER	52
1.6.1. İsimlendirme	52
1.6.2. Kimyasal Açık Formülü.....	53
1.6.3. Genel Özellikleri	53
1.6.4. Farmakolojik Özellikleri	54
1.6.5. Piyasadaki Preparatları.....	54
1.7. ÇALIŞMADA KULLANILAN YARDIMCI MADDELER HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	55
1.7.1. Sodyum Hidrojen Karbonat	55
1.7.2. Hidroksipropil Metilselüloz	55
1.7.3. Krospovidon.....	55
1.7.4. Laktoz Monohidrat (püskürtülerek kurutulmuş).....	55
1.7.5. Prejelatinize Nişasta	56
1.7.6. Kroskarmelloz Sodyum	56
1.7.7. Sodyum Stearil Fumarat	56
1.7.8. Magnezyum Stearat.....	57
1.7.9. Sarı ve Kırmızı Demir Oksit	57
II. BÖLÜM.....	58
2. PRATİK ÇALIŞMALAR	58
2.1. KULLANILAN MADDELER VE ARAÇ-GEREÇLER	58
2.1.1. Kullanılan Maddeler	58
2.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	59

2.2. YÖNTEM ve DENEYLER	60
2.2.1. Tabletlerin Hazırlanması ile İlgili Ön Çalışmalar	60
2.2.2. Tabletlerin Hazırlanması	60
2.2.2.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Tabletlerin Hazırlanması	61
2.2.2.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Tabletlerin Hazırlanması	63
2.2.2.3. Sprey Granülasyon Yöntemi ile Tabletlerin Hazırlanması	68
2.2.3. Analitik Validasyon Çalışmaları	71
2.2.3.1. Analitik Yöntemin Validasyonu Parametreleri	72
2.2.4. Tabletler Üzerinde Yapılan Çalışmalar	74
2.2.4.1. Görünüş	75
2.2.4.2. Ortama Ağırlık ve Ağırlık Sapması	75
2.2.4.3. Aşınma (friabilite) Tayini	76
2.2.4.4. Sertlik Tayini	76
2.2.4.5. Nem Tayini	77
2.2.4.6. Dağılma Testi	77
2.2.4.7. Dozaj Tekdüzeliliği	78
2.2.4.8. Tabletlerde Ramipril Teşhisi	79
2.2.4.9. Etkin Madde Miktar Tayini	79
2.2.4.10. Safsızlık Analizleri	82
2.2.4.11. Çözünme Hızı Testi	83
2.3. VERİLERİN YAPAY SİNİR AĞLARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ	86
2.3.1. FormRules Programı ile Verilerin Değerlendirilmesi	86
2.3.1.1. Programı Tanımak	86
2.3.1.2. Veri Hazırlama ve İlk Analiz	86
2.3.1.3. Eğitim Bölümü	86

2.3.1.4. Model Seçimi	87
2.3.1.5. Bulanık Mantıkla Kullanılan Setler	88
2.3.1.6. Model Eğitimi Sonuçlarının İncelenmesi	89
2.3.1.7. Giriş İşlevlerinin Grafik Temsili	94
2.3.1.8. Sonuçların 3 Boyutlu Grafikleri.....	94
2.3.1.9. Değerlendirme.....	95
2.3.2. INForm Programı ile Verilerin Değerlendirilmesi.....	95
2.3.2.1. Programın Tanımı	95
2.3.2.2. Veri Hazırlama ve İlk Analiz.....	95
2.3.2.3. Eğitim Bölümü.....	96
2.3.2.4. Danışma Bölümü	97
2.3.2.5. Parametreler	97
2.3.2.6. Test Verilerinin Düzenlemesi	99
2.3.2.7. Eğitimin Gelişimini İzleme	100
2.3.2.8. Eğitim Günlükleri.....	102
2.3.2.9. Modeli Kullanma.....	102
2.3.3. Optimizasyon	105
III. BÖLÜM	108
3. BULGULAR.....	108
3.1. Tabletlerin Hazırlanması ile İlgili Ön Çalışmalara ait Bulgular	108
3.2. Analitik Validasyon Çalışmalarına ait Bulgular.....	110
3.3. Tabletler Üzerinde Yapılan Çalışmalara ait Bulgular	110
3.4. Verilerin Yapay Sinir Ağları ile Değerlendirilmesine ait Bulgular.....	122
3.4.1. FormRules Programına ait Bulgular	123

3.4.1.1. <i>Formülasyon Parametrelerinin FormRules Programı ile İncelenmesine ait Bulgular</i>	123
3.4.1.1.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Formülasyon Parametrelerinin FormRules Programıyla İncelenmesine ait Bulgular	123
3.4.1.1.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Formülasyon Parametrelerinin FormRules Programıyla İncelenmesine ait Bulgular	133
3.4.1.1.3. Sprey Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Formülasyon Parametrelerinin FormRules Programıyla İncelenmesine ait Bulgular	143
3.4.1.2. <i>Tablet Özelliklerinde İşlem Parametrelerinin FormRules Programı ile İncelenmesine ait Bulgular</i>	161
3.4.1.2.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde İşlem Parametrelerinin FormRules Programıyla İncelenmesine ait Bulgular.....	161
3.4.1.2.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde İşlem Parametrelerinin FormRules Programı ile İncelenmesine ait Bulgular.....	161
3.4.1.2.3. Sprey Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde İşlem Parametrelerinin FormRules Programıyla İncelenmesine ait Bulgular.....	238
3.4.2. INForm ANN Programına ait Bulgular	238
3.4.2.1. <i>Formülasyon Parametrelerinin INForm ANN Programı ile İncelenmesine ait Bulgular</i>	238
3.4.2.1.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin INForm ANN Programı ile İncelenmesine ait Bulgular	238

3.4.2.1.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin INForm ANN Programı İle İncelenmesine ait Bulgular	245
3.4.2.1.3. Sprey Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin INForm ANN Programı ile İncelenmesine ait Bulgular	263
3.4.3. INForm GEP Programına ait Bulgular	279
3.4.3.1. <i>Formülasyon Parametrelerinin INForm GEP Programı ile İncelenmesine ait Bulgular</i>	279
3.4.3.1.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Formülasyon Parametrelerinin INForm GEP Programı ile İncelenmesine ait Bulgular	282
3.4.3.1.2 Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Formülasyon Parametrelerinin INForm GEP Programı ile İncelenmesine ait Bulgular	290
3.4.3.1.3. Sprey Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Formülasyon Parametrelerinin INForm GEP Programı ile İncelenmesine ait Bulgular	294
3.5. Optimizasyona ait Bulgular	307
3.5.1. INForm ANN Programıyla Optimizasyon.....	307
3.5.1.1. <i>Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin Optimizasyonuna ait Bulgular</i>	307
3.5.1.2. <i>Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin Optimizasyonuna ait Bulgular</i>	318
3.5.1.3. <i>Sprey Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin Optimizasyonuna ait Bulgular</i>	334
3.6. Optimizasyon Sonuçlarının Logaritmik Gösterilişi.....	350

3.6.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin Optimizasyon Sonuçlarının Logaritmik Gösterilişi	350
3.6.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin Optimizasyon Sonuçlarının Logaritmik Gösterilişi	350
3.6.3. Sprey Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Optimizasyon Sonuçlarının Logaritmik Gösterilişi	350
IV. BÖLÜM	367
TARTIŞMA VE SONUÇ	367
V.BÖLÜM	386
ÖZET.....	386
ABSTRACT.....	387
VI. BÖLÜM	388
YARARLANILAN KAYNAKLAR.....	388
ÖZGEÇMİŞ	402
TEZ KONUSU PATENT BAŞVURU FORMU	403

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Veri analizlerinde çoklu değişkenli yaklaşımlar.....	20
Tablo 2. Klasik hesaplama ve yapay sinir ağları arasındaki yaklaşım farkları.....	22
Tablo 3. İstatistik ve nöral ağlardaki eşdeğer terimler	25
Tablo 4. Tablet yardımcı maddelerin sınıfları ve fonksiyonları	40
Tablo 5. Granülasyonda kullanılan yöntemler	45
Tablo 6. Tablet üretim yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları.....	51
Tablo 7. Ramiprilin yurt içi piyasada mevcut preparatları	54
Tablo 8. Tablet formülasyonlarında kullanılan yardımcı maddeler.....	60
Tablo 9. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan formülasyonlar.....	61
Tablo 10. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan formülasyonlar	64
Tablo 11. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan formülasyonlar	69
Tablo 12. Analitik yöntemin validasyon parametreleri.....	71
Tablo 13. Ramipril tablet bitmiş ürün spesifikasyonları ve kontrol yöntemleri	74
Tablo 14. INForm V.4 ile ANN eğitim parametreleri ayarları	98
Tablo 15. Ramipril miktar tayini (HPLC) yöntem validasyonu sonuçları.....	111
Tablo 16. Ramipril safsızlıklar miktar tayini (HPLC) yöntem validasyonu sonuçları	112
Tablo 17. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletler üzerinde yapılan kontrollere ait veriler.....	113
Tablo 18. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletler üzerinde yapılan kontrollere ait veriler.....	114
Tablo 19. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletler üzerinde yapılan kontrollere ait veriler.....	120

Tablo 20. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları.....	123
Tablo 21. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde FormRules program sonuçları.....	124
Tablo 22. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları.....	128
Tablo 23. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde FormRules program sonuçları.....	129
Tablo 24. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları.....	133
Tablo 25. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde FormRules program sonuçları.....	134
Tablo 26. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları.....	138
Tablo 27. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde FormRules program sonuçları.....	139
Tablo 28. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları.....	143
Tablo 29. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde FormRules program sonuçları.....	144
Tablo 30. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları.....	147
Tablo 31. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde FormRules program sonuçları.....	148

Tablo 32. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/MgSt içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları.....	151
Tablo 33. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/MgSt içeren tabletlerde FormRules program sonuçları.....	152
Tablo 34. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/SSF içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları.....	156
Tablo 35. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/SSF içeren tabletlerde FormRules program sonuçları.....	157
Tablo 36. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules çalışma şartları	161
Tablo 37. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules program sonuçları	163
Tablo 38. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules çalışma şartları	175
Tablo 39. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules program sonuçları	177
Tablo 40. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules çalışma şartları.....	188
Tablo 41. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules program sonuçları.....	189
Tablo 42. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules çalışma şartları.....	201
Tablo 43. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules program sonuçları.....	202

Tablo 44. %5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules çalışma şartları.....	214
Tablo 45. %0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules program sonuçları.....	215
Tablo 46. %1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules çalışma şartları.....	225
Tablo 47. %1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules program sonuçları.....	226
Tablo 48. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm ANN programı çalışma şartları	239
Tablo 49. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde INForm ANN programı ile alınan model sonuçları	239
Tablo 50. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	240
Tablo 51. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm ANN programı çalışma şartları	242
Tablo 52. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	243
Tablo 53. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm ANN programı çalışma şartları	245
Tablo 54. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin INForm ANN programı ile alınan model sonuçları	246
Tablo 55. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	247

Tablo 56. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin INForm ANN programı ile alınan model sonuçları	255
Tablo 57. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	256
Tablo 58. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm ANN programı çalışma şartları.....	263
Tablo 59. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin INForm ANN programı ile alınan model sonuçları	264
Tablo 60. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	264
Tablo 61. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin INForm ANN programı ile alınan model sonuçları	267
Tablo 62. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	268
Tablo 63. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerin INForm ANN programı ile alınan model sonuçları	271
Tablo 64. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	272
Tablo 65. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin INForm ANN programı ile alınan model sonuçları	275
Tablo 66. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	276
Tablo 67. INForm GEP programının BIC eğitim tipi	280
Tablo 68. INForm GEP programının LOO CV-SG eğitim tipi	280
Tablo 69. INForm GEP programının BIC WG eğitim tipi	281

Tablo 70. INForm GEP programının MDL-WG eğitim tipi.....	281
Tablo 71. INForm GEP programının CV/Cross Validation-WG eğitim tipi	282
Tablo 72. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm GEP programı çalışma şartları	283
Tablo 73. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	284
Tablo 74. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm GEP programı çalışma şartları	286
Tablo 75. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	287
Tablo 76. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm GEP programı çalışma şartları	290
Tablo 77. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	291
Tablo 78. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	293
Tablo 79. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm GEP programı çalışma şartları.....	294
Tablo 80. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	295
Tablo 81. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	298
Tablo 82. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	301

Tablo 83. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri	304
Tablo 84. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerde formülasyon ve kritik kalite özelliklerinin değerleri	308
Tablo 85. Tez sonuçlarına göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletler için minimum koşullar	309
Tablo 86. Tez sonuçlarına göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletler için maksimum koşullar	309
Tablo 87. Farmakope ve firma limitlerine göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletler için minimum koşullar.....	310
Tablo 88. Farmakope ve firma limitlerine göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletler için maksimum koşullar	310
Tablo 89. Elde edilen verilere göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları.....	311
Tablo 90. Elde edilen verilere göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları.....	311
Tablo 91. Farmakope ve firma verilerine göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları.....	312
Tablo 92. Farmakope ve firma verilerine göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları.....	312
Tablo 93. Optimizasyon verilerine göre Doğrudan Basım Yöntemi ile MgSt kullanılarak hazırlanan tabletlerin bitmiş ürün analiz sonuçları	313
Tablo 94. Optimizasyon verilerine göre Doğrudan Basım Yöntemi ile SSF kullanılarak hazırlanan tabletlerin bitmiş ürün analiz sonuçları	313

Tablo 95. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri.....	314
Tablo 96. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri.....	316
Tablo 97. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin formülasyon, işlem ve kritik kalite özelliklerinin değerleri.....	319
Tablo 98. Elde edilen sonuçlara göre yaş granülasyon yöntemi için minimum koşullar.....	325
Tablo 99. Elde edilen sonuçlara göre yaş granülasyon yöntemi için maksimum koşullar.....	325
Tablo 100. Farmakope ve firma limitlerine göre yaş granülasyon yöntemi için minimum koşullar	326
Tablo 101. Farmakope ve firma limitlerine göre yaş granülasyon yöntemi için maksimum koşullar	326
Tablo 102. Elde edilen verilere göre yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları.....	327
Tablo 103. Elde edilen verilere göre yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları.....	327
Tablo 104. Farmakope ve firma verilerine göre yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları	328
Tablo 105. Farmakope ve firma verilerine göre yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları.....	328
Tablo 106. Optimizasyon verilerine göre Yaş Granülasyon Yöntemi ile MgSt kullanılarak hazırlanan tabletlerin bitmiş ürün analiz sonuçları	329

Tablo 107. Optimizasyon verilerine göre Yaş Granülasyon Yöntemi ile MgSt kullanılarak hazırlanan tabletlerin bitmiş ürün analiz sonuçları	329
Tablo 108. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan HPMC/MgSt içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri.....	330
Tablo 109. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri.....	332
Tablo 110. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde formülasyon ve kritik kalite özelliklerinin değerleri.....	335
Tablo 111. Elde edilen verilere göre sprej granülasyon yöntemi için minimum koşullar.....	337
Tablo 112.Elde edilen verilere göre sprej granülasyon yöntemi için maksimum koşullar.....	337
Tablo 113. Farmakope ve firma limitlerine göre yaş granülasyon yöntemi için minimum koşullar	338
Tablo 114. Farmakope ve firma limitlerine göre yaş granülasyon yöntemi için maksimum koşullar	338
Tablo 115. Elde edilen verilere göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan HPMC formüllü tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları	339
Tablo 116. Elde edilen verilere göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan krospovidon formüllü tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları..	339
Tablo 117. Elde edilen verilere göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan HPMC formüllü tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları	339
Tablo 118. Elde edilen verilere göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan krospovidon formüllü tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları	340

Tablo 119. Farmakope ve firma verilerine göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan HPMC formüllü tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları	340
Tablo 120. Farmakope ve firma verilerine göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan krospovidon formüllü tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları	340
Tablo 121. Farmakope ve firma verilerine göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan HPMC formüllü tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları	341
Tablo 122. Farmakope ve firma verilerine göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan krospovidon formüllü tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları	341
Tablo 123. Sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri.....	342
Tablo 124. Sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri.....	344
Tablo 125. Sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/MgSt içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri.....	346
Tablo 126. Sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/SSF içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri.....	348

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Kalite risk yönetim modeli.....	6
Şekil 2. ISPE Ürün Kalitesi Yaşam Döngüsü şematik görüntüsü.....	10
Şekil 3. “Tasarım aralığı belirleme” işlem akışı	11
Şekil 4. QbD’nin ürün yaşam döngüsü üzerindeki uygulaması	12
Şekil 5. QbD’nin mevcut bir ürüne uygulama işlemi	13
Şekil 6. İşlem analiz ölçümleri yöntemleri	18
Şekil 7. 6 Sigma modeli	19
Şekil 8. Lean modeli	19
Şekil 9. Bilgi hiyerarşisi.....	21
Şekil 10. Bir yapay nöron modeli.....	23
Şekil 11. Çok katmanlı ileri beslemeli ağ	23
Şekil 12. Geri bildirim ağı.....	24
Şekil 13. Genetik algoritma, nöral ağıın formülasyon modellemesi ve optimizasyonda bir arada kullanımının şematik gösterimi.....	27
Şekil 14. Bir ilaç tabletinin “hızlı” ve “yavaş” dağılma süresinin bulanık mantık ile gösterimi.....	28
Şekil 15. Oda sıcaklığının bulanık kavramları (SOĞUK, SERİN, ILIK, SICAK) temeline dayalı, bir fanlı ısıtıcının kontrolü için bulanık kurallar.	29
Şekil 16. Nöro-bulanık ağıın şematik gösterimi	29
Şekil 17. Nöro-bulanık modelden kural çıkartılması(parantez içerisindeki değerler güvenilirlik düzeyleridir).	31
Şekil 18. Modelleme ve optimizasyon işlemlerinin şematik görüntüsü	33

Şekil 19. Tablet üretiminde doğrudan basım yöntemi	45
Şekil 20. Tablet üretiminde kuru granülasyon yöntemi	46
Şekil 21. Yaş granülasyon yöntemine ait akış şeması.....	47
Şekil 22. Doğrudan basım yöntemine ait üretim akış şeması	62
Şekil 23. Yaş granülasyon yöntemine ait akış şeması.....	67
Şekil 24. Sprey granülasyon yöntemine ait üretim akış şeması	70
Şekil 25. Eğitim sayfasının görüntüsü	86
Şekil 26. Model eğitim parametreleri.....	87
Şekil 27. Model seçim kriterleri.....	88
Şekil 28. Model eğitim parametreleri.....	88
Şekil 29. Eğitim bölümünün görüntüsü	90
Şekil 30. Kural seçenekleri	90
Şekil 31. Kurallar tablosu.....	91
Şekil 32. Grafik seçenekleri	92
Şekil 33. Doğrusal Bağlanım Uyum Çizgisi	92
Şekil 34. Grafik görüntüleri	93
Şekil 35. Kurallar	93
Şekil 36. Nöro bulanık sonuçların grafik gösterimi	94
Şekil 37. Üç boyutlu grafik çizim sayfası	94
Şekil 38. INForm V. 4 veri aktarım ekranı	95
Şekil 39. Parametrelerin eğitim sayfası.....	97
Şekil 40. Tüm özellikler için model kurulumundaki ağ görüntüsü.....	98
Şekil 41. Ayrı ayrı özellikler için model kurulumunda ağ görüntüsü.....	99
Şekil 42. Test bilgilerinin hazırlık sayfası.....	99
Şekil 43. Test verisi seçenekleri bölümü.....	100

Şekil 44. Ortalama karesel hata grafikleri.....	101
Şekil 45. Sonuç sayfası	102
Şekil 46. Modeli kullanım sayfasının görüntüsü.....	102
Şekil 47. Öngörü (predict) sayfasının görüntüsü	103
Şekil 48. Üç boyutlu grafik ekran sayfasının görüntüsü	103
Şekil 49. Üç boyutlu grafik görüntüsü	104
Şekil 50. Uygunlaştırıcı konfigürasyon ekranı	105
Şekil 51. Optimizasyon penceresindeki işlem koşulları ve özellikler.....	106
Şekil 52. Parametreler	107
Şekil 53. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafiği	125
Şekil 54. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	126
Şekil 55. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	126
Şekil 56. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	126
Şekil 57. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde 30 dakikada çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği	126

Şekil 58. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	126
Şekil 59. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde Safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	126
Şekil 60. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	127
Şekil 61. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	127
Şekil 62. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	127
Şekil 63. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen r^2 ve üç boyutlu grafiği.....	130
Şekil 64. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	131
Şekil 65. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	131

Şekil 66. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	131
Şekil 67. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30 dakikada çözünen miktarının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği	131
Şekil 68. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	131
Şekil 69. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde Safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	131
Şekil 70. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	132
Şekil 71. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	132
Şekil 72. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	132
Şekil 73. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafiği	135

Şekil 74. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	136
Şekil 75. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde sertliğinin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	136
Şekil 76. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	136
Şekil 77. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	136
Şekil 78. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği	136
Şekil 79. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde Safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	136
Şekil 80. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	137
Şekil 81. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	137

Şekil 82. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	137
Şekil 83. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	140
Şekil 84. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	141
Şekil 85. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğinin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	141
Şekil 86. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	141
Şekil 87. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	141
Şekil 88. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	141
Şekil 89. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği	141

Şekil 90. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	142
Şekil 91. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	142
Şekil 92. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	142
Şekil 93. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	145
Şekil 94. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	146
Şekil 95. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	146
Şekil 96. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	146
Şekil 97. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği	146

Şekil 98. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	146
Şekil 99. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	146
Şekil 100.Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafiği	149
Şekil 101. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	150
Şekil 102. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	150
Şekil 103. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	150
Şekil 104. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30dk. da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği	150
Şekil 105. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	150

Şekil 106. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	150
Şekil 107. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafiği	153
Şekil 108. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	154
Şekil 109. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği	154
Şekil 110. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	154
Şekil 111. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği	154
Şekil 112. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	154
Şekil 113. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	154

Şekil 114. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	155
Şekil 115. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafiği	158
Şekil 116. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	159
Şekil 117. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği	159
Şekil 118. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	159
Şekil 119. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği	159
Şekil 120. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	159
Şekil 121. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde Safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	159

Şekil 122. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği.....	160
Şekil 123. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri	165
Şekil 124. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde Safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri	166
Şekil 125. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen r^2 ve üç boyutlu grafikleri	167
Şekil 126. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	168
Şekil 127. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	169
Şekil 128. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	170
Şekil 129. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	171

Şekil 130. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	172
Şekil 131. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	173
Şekil 132. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ramiprilatin	174
Şekil 133. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri	178
Şekil 134. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri	179
Şekil 135. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	180
Şekil 136. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	181
Şekil 137. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	182

Şekil 138. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	183
Şekil 139. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	184
Şekil 140. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde Safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	185
Şekil 141. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	186
Şekil 142. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	187
Şekil 143. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri	191
Şekil 144. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde 30 dakikada çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri	192
Şekil 145. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri	193

Şekil 146. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri	194
Şekil 147. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri	195
Şekil 148. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	196
Şekil 149. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri.....	197
Şekil 150. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	198
Şekil 151. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	199
Şekil 152. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	200
Şekil 153. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri.....	204

Şekil 154. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules kullanılarak incelenmesi ile korelasyon ve üç boyutlu grafikleri.....	205
Şekil 155. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen r^2 ve üç boyutlu grafikleri.....	206
Şekil 156. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri.....	207
Şekil 157. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri.....	208
Şekil 158. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	209
Şekil 159. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri.....	210
Şekil 160. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri.....	211
Şekil 161. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	212

Şekil 162. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	213
Şekil 163. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri.....	217
Şekil 164. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık D'nin FormRules programı.....	218
Şekil 165. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ramiprilatin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri	219
Şekil 166. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri.....	220
Şekil 167. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri.....	221
Şekil 168. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri.....	222
Şekil 169. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri.....	223

Şekil 170. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri.....	224
Şekil 171. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri.....	228
Şekil 172. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri.....	229
Şekil 173. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikler.....	230
Şekil 174. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri	231
Şekil 175. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri.....	232
Şekil 176. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri.....	233
Şekil 177. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri.....	234

Şekil 178. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri.....	235
Şekil 179. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri	236
Şekil 180. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri.....	237
Şekil 181. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	241
Şekil 182. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde sertliğin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	241
Şekil 183. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde dağılma zamanının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	241
Şekil 184. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde ramiprilatın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	242
Şekil 185. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	244

Şekil 186. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde dağılma zamanının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	244
Şekil 187. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde ramiprilatın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	244
Şekil 188. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	248
Şekil 189. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde sertliğin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	249
Şekil 190. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	250
Şekil 191. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	251
Şekil 192. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	252
Şekil 193. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	253

Şekil 194. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde ramiprilatın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	254
Şekil 195. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	257
Şekil 196. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	258
Şekil 197. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30dk. da çözünen miktarın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	259
Şekil 198. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	260
Şekil 199. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	261
Şekil 200. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde ramiprilatın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	262
Şekil 201. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	265

Şekil 202. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde aşınmanın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	265
Şekil 203. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	265
Şekil 204. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	266
Şekil 205. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	266
Şekil 206. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğinin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	268
Şekil 207. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde aşınmanın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	269
Şekil 208. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30dk. da çözünen miktarının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	269
Şekil 209. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	269

Şekil 210. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	270
Şekil 211. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	270
Şekil 212. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	272
Şekil 213. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	273
Şekil 214. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde safsızlık C'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	273
Şekil 215. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	273
Şekil 216. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	274
Şekil 217. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde aşınmanın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	276

Şekil 218. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde 30dk. da çözünen miktarın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	277
Şekil 219. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	277
Şekil 220. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde Safsızlık D'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	277
Şekil 221. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	278
Şekil 222. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlının INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	284
Şekil 223. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde sertliğin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	285
Şekil 224. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde dağılma zamanının INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	285
Şekil 225. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	285

Şekil 226. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde ramiprilatın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	286
Şekil 227. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde tablet ağırlığının INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	288
Şekil 228. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde tablet sertliğinin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	288
Şekil 229. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde aşınmanın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	288
Şekil 230. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30dk. da çözünen miktarın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	289
Şekil 231. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	289
Şekil 232. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde Ramiprilatın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	292
Şekil 233. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde sertliğinin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	296

Şekil 234. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde aşınmanın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	296
Şekil 235. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	296
Şekil 236. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	297
Şekil 237. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	297
Şekil 238. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	299
Şekil 239. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde aşınmanın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	299
Şekil 240. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarının INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	299
Şekil 241. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	300

Şekil 242. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	300
Şekil 243. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	300
Şekil 244. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlığının INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	302
Şekil 245. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	302
Şekil 246. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	302
Şekil 247. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde safsızlık C'nin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	303
Şekil 248. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	303
Şekil 249. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	303

Şekil 250. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde tablet ağırlığının INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	305
Şekil 251. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde sertliğin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	305
Şekil 252. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde 30dk. da çözünen miktarın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği.....	305
Şekil 253. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	306
Şekil 254. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	306
Şekil 255. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği	306
Şekil 256. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü.....	315
Şekil 257. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü.....	317
Şekil 258. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü.....	331

Şekil 259. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü.....	333
Şekil 260. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü.....	343
Şekil 261. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü.....	345
Şekil 262. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/MgSt içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü.....	347
Şekil 263. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/SSF içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü.....	349
Şekil 264. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik.....	351
Şekil 265. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik	352
Şekil 266. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik.....	353
Şekil 267. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik	354
Şekil 268. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik.....	355
Şekil 269. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik	356
Şekil 270. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik.....	357

Şekil 271. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik.....	358
Şekil 272. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik.....	359
Şekil 273. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik.....	360
Şekil 274. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik.....	361
Şekil 275. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik.....	362
Şekil 276. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik	363
Şekil 277. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik	364
Şekil 278. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik.....	365
Şekil 279. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik.....	366

RESİM DİZİNİ

Resim 1. Akışkan yataklı granülatör (Glatt cihazı).....	50
Resim 2. Püskürterek kurutan granülatör (Buchi B-290)	68
Resim 3. <i>Sartorius YDP03-OCE</i> model hassas terazi.....	75
Resim 4. <i>Sotax F1</i> model friabilitör	76
Resim 5. <i>Sotax HT4</i> model sertlik aleti.....	76
Resim 6. <i>Sartorius MA100</i> nem tayin cihazı	77
Resim 7. <i>Distek –3100</i> model dağılma testi cihazı	77
Resim 8. <i>Thermo Separation Products AS 3000 HPLC</i> cihazı.....	79
Resim 9. <i>Distek Evolution 6100</i> model çözünme hızı tayin cihazı	84
Resim 10. Ramipril’in SEM’deki görüntüsü	108
Resim 12. Hidroksipropil metil selülozun SEM’deki görüntüsü	108
Resim 11. Sodyum hidrojen karbonatın.....	108
Resim 13. Krospovidonun SEM görüntüsü	109
Resim 14. Laktoz monohidratın SEM görüntüsü.....	109
Resim 15. Prejelatinize nişastanın SEM görüntüsü	109
Resim 16. Kroskarmelloz sodyumun SEM görüntüsü.....	109
Resim 17. Sodyum stearil fumaratın SEM görüntüsü.....	109
Resim 18. Magnezyum stearatın SEM görüntüsü.....	109
Resim 19. Kırmızı demir oksidin SEM görüntüsü.....	110
Resim 20. Sarı demir oksidin SEM görüntüsü.....	110

SÖZLÜK VE KISALTMALAR

SÖZLÜK

- 1. Bilgi Yönetimi:** Ürünler, işlemler ve bileşenlere ilişkin bilgilerin toplanması, analiz edilmesi, saklanması ve dağıtılmasına ilişkin stratejik bir yaklaşım (ICH Q10 EWG).
- 2. Ciddiyet:** Bir tehlikenin olası sonuçları ile ilgili bir ölçü.
- 3. Dayanıklılık:** Bir işlemin, kalite üzerinde negatif bir etkiye neden olmaksızın materyallerin değişkenliğini, işlem ve ekipman değişikliklerini tolere edebilme kabiliyeti (ICH Q8).
- 4. Değişiklik Yönetimi:** Değişikliklerin önerilmesi, değerlendirilmesi, onaylanması, uygulanması ve incelenmesine yönelik sistematik bir yaklaşım (ICH Q10 EWG).
- 5. Deney Tasarımı (DoE):** Bir çalışma programının içinde yapılacağı ve bir veya daha fazla faktörün veya faktör kombinasyonlarının seviyelerinin (versiyonlarının) bir seçkisinin çalışmaya dahil edileceği bir düzenleme.
- 6. Düzeltici Önlem:** Tespit edilen bir uygunsuzluk ya da diğer bir istenmeyen durumun nedeninin ortadan kaldırılması için alınan önlem (ISO 9000-2005).
- 7. Farmasötik Kalite Sistemi:** Bir farmasötik şirketinin kalite ile ilişkili olarak yönlendirilmesi ve kontrol edilmesi için kullanılan yönetim sistemi (ISO 9000-2005'e bağlı ICH Q10 EWG).
- 8. Gerçek Zamanlı Serbest Bırakma:** Gerçek zamanlı serbest bırakma; geleneksel hat dışı, nihai ürün testleri yerine üretim sırasında işlem bilgileri ve girdilerinin veya işlem içi materyal özelliği ölçümlerinin bir kombinasyonu aracılığıyla serinin serbest bırakılması açısından ürün kalitesinin güvenceye alınmış olduğu bir kontrol stratejisinin neticesidir (ICH Q8R).
- 9. Gereklilikler:** Hastalar ya da onların vekillerinin (örneğin sağlık profesyonelleri, düzenleyiciler ve kanun koyucular) ihtiyaç ve beklentileri. Bu belgede “gereklilikler” sadece bu tür yasal, kanuni ya da düzenleyici

gerekliliklere değil bunlara ek olarak bu tür ihtiyaç ve beklentileri de kapsar (ICH Q9).

- 10. Heuristik:** Sonuca deneme yanılma yoluyla giden yöntemler.
- 11. Kalite amaçları:** Kalite politikası ve stratejilerini ölçülebilir faaliyetlere dönüştürme yolu (ICH Q10 EWG).
- 12. Kalite Kılavuzu:** Bir organizasyonun kalite yönetim sistemini belirten doküman (ISO9000-2005).
- 13. Kalite Özelliği:** Önceden tanımlanmış ürün kalitesi ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili olan fiziksel, kimyasal veya mikrobiyolojik bir özellik veya karakteristik (bir ürünün emniyeti, kimliği, tesiri, saflığı ve pazarlanabilirliği)(GPB Kritik İşlem Parametreleri: İlişkili Terimler Sözlüğü, TASLAK 05 Ocak 05,GAA).
- 14. Kalite Risk Yönetimi:** Ürün ömür döngüsü boyunca ilaç (tıbbi) ürününün kalitesinin maruz kalabileceği risklerin değerlendirilmesi, kontrolü, iletişimi ve incelenmesine yönelik sistematik bir işlem (ICH Q9).
- 15. Kalite Sistemi:** Kalite politikasını uygulayan ve kalite hedeflerinin tutturulmasını sağlayan bir sistemin bütün yanlarının toplamı (ICH Q9).
- 16. Kalite:** Bir ilaç maddesi veya ilaç ürününün, öngörülen kullanım amacına uygunluğu. Bu terim, kimlik, tesir ve saflık gibi özellikleri içermektedir (ICH Q8).
- 17. Kalite:** Bir ürün, sistem ya da işlemin içindeki özelliklerin gereklilikleri karşılama derecesi (ICH Q9).
- 18. Karar verici/vericiler:** Kalite risk yönetim kararlarının uygun bir biçimde ve zamanında alınması konusunda yetkin ve yetki sahibi kişi/kişiler.
- 19. Kolaylaştırıcılar:** Bir amacın gerçekleştirilmesine imkan tanıyan bir araç ya da işlem (ICH Q10 EWG).
- 20. Kontrol Durumu:** Kontroller kümesinin sürekli işlem performansı ve ürün kalitesini tutarlı bir biçimde sağladığı durum (ICH Q10 EWG).
- 21. Kontrol Stratejisi:** Ürün ve işlem anlayışından elde edilmiş olan kontrollerin planlı bir kümesi olup, işlem performansı ve ürün kalitesini güvence altına alır. Kontroller arasında ilaç maddesi, ilaç ürünü materyalleri, bileşenleri, tesis ve ekipman faaliyet koşulları, işlem içi kontroller, bitmiş ürün spesifikasyonları, ilişkili yöntemler, izleme ve kontrol sıklığı ile ilişkili

parametreler, özellikler bulunabilir (ICH Q10 EWG).

- 22. Kritik:** Kritik; maruz kalabileceği değişkenliğin ilaç ürününün kalitesi üzerinde etkiye sahip olabileceği ve bu nedenle ürünün kabul edilebilir bir kalitede olmasını sağlamak üzere kontrol edilmeyi gerektirdiği, genellikle bir değerlendirme aracılığıyla belirlendiği üzere bir hammaddenin, ara maddenin, işlemin veya ürünün bir özelliğini betimler (ICH Q8R).
- 23. Kritik İşlem Parametresi:** Sınırlı bir aralığın ötesinde değişmesi durumunda, bir CQA üzerinde doğrudan ve önemli bir eki gösteren bir işlem girdisi (PQRI Robustness Paper).
- 24. Kritik Kalite Özelliği:** Ürünün öngörülen saflığı, tesiri ve emniyetinin tesis edilebilmesi açısından kritik olarak kabul edildiği üzere, bir ara veya bitmiş ürünün nicelenebilir bir özelliği (ICH Q8R).
- 25. Kritik Olmayan Kalite Özelliği:** Bir ürünün emniyetini veya tesirini etkilemek açısından düşük bir risk taşıyan bir kalite özelliği. Kritik olmayan kalite özellikleri yalnızca dahili kalite ve değişiklik kontrol sistemleri ile yönetilirler.
- 26. Normal Faaliyet Alanı (NOR):** İspatlı Kabul Edilebilirlik Aralığı içinde olmak üzere, üretim talimatlarında hedef olarak belirtilen tanımlı bir aralık ve serbest bırakma kriterlerini, Kritik Kalite Özelliklerini karşılayan birim operasyon materyalinin veya nihai ürünün imal edilmesi sırasında bir işlem parametresinin içinde kontrol edildiği aralık (PQLI Robustness Paper).
- 27. Ömür döngüsü:** İlk geliştirme aşamasından itibaren pazarlama aracılığıyla ürünün piyasadan çekilmesine kadar bir ürünün ömrünün içerdiği bütün evreler ürün Ömür Döngüsü ile eş anlamlıdır (ICH Q8).
- 28. Önleyici önlemler:** Potansiyel bir uygunsuzluk ya da istenmeyen diğer bir durumun nedeninin önlenmesi için alınan önlem.
- 29. Özellik:** Hususiyetin bir karakteristiği veya içsel bir niteliği (ASTM E2363-06a).
- 30. Parametre:** Bir sistem veya işlemin ölçülebilir veya nicellenebilir bir karakteristiği (ASTM E2363-06a).
- 31. İşlem (işlem) Analiz Teknolojileri (PAT):** Bitmiş ürünün kaliteli olmasını sağlamak amacına bağlı olarak, ham ve işlem içi materyallerin, işlemlerin kritik kalite ve performans özelliklerine yönelik zamanında (yani işleme

sırasında) yapılacak ölçümler vasıtasıyla üretim çalışmalarının tasarlanması, analiz ve kontrol edilmesine yönelik bir sistem (ICH Q8, FDA PAT Kılavuzu; ASTM E2363-06a,PQLI Robustness Paper ve AT tanımı).

- 32. İşlem Parametresi:** Kontrol seviyeleri veya faaliyet limitleri olarak kullanılmak üzere değerler atanabilen bir işlem değişkeni (örneğin sıcaklık, sıkıştırma gücü) (Pfizer Kalite Standardı tanımı).
- 33. İşlem:** Aralarında birlik olan veya belli bir düzen veya zaman içinde tekrarlanan, ilerleyen, gelişen olay ve hareketler dizisi, işlem, süreç.
- 34. Risk Analizi:** Belirlenmiş tehlikeler ile ilişkili riskin tahmin edilmesi (ICH Q9).
- 35. Risk Azaltımı:** Bir zararın ortaya çıkma olasılığını ve ciddiyetini azaltmaya yönelik eylemler (ICH Q9).
- 36. Risk Belirlemesi:** Risk sorusu veya problem açıklamasına referansla, potansiyel zarar kaynaklarını (tehlikeler) belirlemek üzere bilgilerin sistematik tarzda kullanılması (ICH Q9).
- 37. Risk Değerlendirmesi:** Riskin önemini belirlemek üzere kalitatif veya kantitatif bir skala kullanılmak suretiyle tahmini riskin verili risk kriterleri ile karşılaştırılması (ICH Q9).
- 38. Risk İletişimi:** Risk ve risk yönetimi ile ilgili bilgilerin karar verici ile diğer paydaşlar arasında paylaşılması (ICH Q9).
- 39. Risk İncelemesi:** Risk ile ilgili yeni bilgiler ve deneyimler (uygun ise) göz önünde bulundurulmak suretiyle Risk yönetimi işleminin çıktısının/sonuçlarının incelenmesi veya izlenmesi (ICH Q9).
- 40. Risk Kontrolü:** Risk yönetimi kararlarının uygulanmasına yönelik eylemler (ICH Q9).
- 41. Risk ölçümü:** Bir risk yönetim işlemi içersinde alınacak olan bir risk kararını desteklemek için bilginin organizasyonu konusunda sistematik bir işlem. Bu işlem tehlikelerin belirlenmesi ve bu tür tehlikelere maruz kalınması halinde ortaya çıkabilecek olan risklerin analizi ve değerlendirilmesinden oluşur.
- 42. Risk Yönetimi:** Kalite yönetimi politikaları, prosedürleri ve pratiklerinin, riskin değerlendirilmesi, kontrol edilmesi, iletilmesi ve incelenmesi görevlerine sistematik bir tarzda uygulanması (ICH Q9).
- 43. Risk:** Zararın ortaya çıkma olasılığı ile söz konusu zararın ciddiyetinin

kombinasyonu (ICH Q9).

- 44. Riskin kabulü:** Bir riskin kabul edilmesi için alınan karar (ISO kılavuzu 73).
- 45. Sağlamlık:** Bir ürün/işlemin, girdilerdeki değişkenliği tolere ederken kabul edilebilir kalite ve performans gösterebilme kabiliyeti (PQRI Robustness Paper).
- 46. Sürekli Gelişim:** Gerekliliklerin yerine getirilebilme yeteneğini artırmak için tekrarlama faaliyeti (ISO 9000-2005).
- 47. Tasarım Alanı:** Kalite güvencesi sağlamış olduğunun gösterildiği üzere, girdi değişkenlerinin (örneğin materyal özelliklerinin) ve işlem parametrelerinin çok boyutlu kombinasyonları ve etkileşimi. Tasarım alanı dahilinde çalışmak bir değişiklik olarak görülmemektedir. Tasarım alanının dışına çıkılması ise bir değişiklik olarak görülmektedir ve normal olarak bir ruhsatlandırma sonrası değişiklik işlemini başlatacaktır. Tasarım alanı, müracaatçı tarafından önerilir ve ruhsatlandırma değerlendirmesine ve onayına tabidir (ICH Q8).
- 48. Tasarım Alanının Tekrar Tanımlanması:** Bir üretim işlemi temel bir şekilde değiştiğinde tasarım mekanının yeniden tanımlanması söz konusu olur. Örneğin, yaş granülasyon tekniğinden kuru granülasyon tekniğine yaşanan bir geçiş, tasarım mekanının tekrar tanımlanmasını gerektirecektir, zira tasarım mekanının bağlı bulunduğu orijinal işlem artık mevcut değildir. Tasarım mekanının yeniden tanımlanması, mevcut bir işleme ilişkin bilginin artmasını kapsamaz. Örneğin, artan işlem bilgisi neticesinde KPP olan bir parametrenin KPP olarak tekrar sınıflandırılması, tasarım mekanının yeniden tanımlanması değildir, zira ilgili işlem değişmemiştir.
- 49. Tasarımla Kalite (QbD):** Önceden tanımlanmış objektifler ile başladığı, sağlam bilim ve kalite riski yönetimine bağlı olarak ürün, işlem anlayışını vurguladığı üzere, geliştirmeye yönelik sistematik bir yaklaşım (ICH Q8R).
- 50. Tehlike:** Potansiyel zarar kaynağı (ISO/IEC Kılavuz 51).
- 51. Tespit Edilebilirlik:** Bir tehlikenin mevcudiyetini veya olgusunu keşfetme veya belirleme kabiliyeti (ICH Q9).
- 52. Ürün Çıkarma:** Hastalar, sağlık profesyonelleri, düzenleme yetkililerinin ve dahili müşterilerin ihtiyaçlarını karşılayacak kalite özelliklerinde bir ürünün üretilmesi (ICH Q10 EWG).

53. Yenilik: İlaç geliştirme yada üretimine yeni teknoloji yada metodolojilerin girişi (ICH Q10 EWG).

54. Zarar: Ürün kalitesinin kaybedilmesi yada olmamasından kaynaklanan zararlar da dahil olmak üzere sağlıkla ilgili zararlar.

KISALTMALAR LİSTESİ

AAPS	American Association of Pharmaceutical Scientists/Amerikan Farmasötik Bilimler Derneği
ANN	Artificial Neural Network/Yapay Sinir Ağı
API	Active Pharmaceutical Ingredients/Aktif Farmasötik Maddeler
ASTM	International American Society for Testing and Materials/Test ve Materyaller için Uluslararası Amerikan Birliği
BIC	Bayesian Information Criterion/Bayesian Bilgi Kriteri
cGMP	Current Good Manufacturing Process/Güncel İyi İmalat Uygulamaları
CPP	Critical Process Parameters/Kritik Süreç Parametresi
CQA	Critical Quality Attributes/Kritik Kalite Özelliği
CV	Cross-Validation/Çapraz Doğrulama
DoE	Design of Experiment/Deney Tasarımı
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations/Avrupa Farmasötik Endüstri ve Dernekler Birliği
FDA	Food and Drug Administration/Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FMEA	Failure Mode Effects Analysis/Hata Modu Etki Analizi
FMECA	Failure Mode Effects And Criticality Analysis/Hata Modu, Etki ve Kritiklik Analizi
FTA	Fault Tree Analysis/Hata Ağaç Analizi
GEP	Gene Expression Program/Gen Ekspresyon Programı
GMP	Good Manufacturing Process/İyi İmalat Uygulamaları
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points/Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları

HAZOP	Hazard Operability Analysis/Tehlike İşletilebilirlik Analizi
ICH	International Conference on Harmonisation/Uluslararası Harmonizasyon Kurumu
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations/Uluslararası Farmasötik Üreticiler ve Dernekler Birliği
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering/Uluslararası Farmasötik Mühendisler Birliği
LEAN	Daha az insan gayret, daha az yer, daha az sermaye, daha az zaman kullanarak, daha yüksek kalitede mal ve hizmet yaratma sistemi
LOOCV	Leave one out Cross Validation/Bir değeri dışarda bırakan çapraz validasyon
MDL	Minimum Description Length/Asgari Tanımlayıcı Uzunluk
MLP	Multilayer Perception/Çok Kapsamlı Algılayıcı
MS	Mean Square/Ortalamanın karesi
MSE	Mean Squared Error/Ortalama Karesel Hata
NIPTE	The National Institute for Pharmaceutical Technology and Education/Ulusal Farmasötik Teknoloji ve Eğitim Enstitüsü
NIR	Near Infrared/Yakın Kızıl Ötesi
PAT	Process Analytical Technologies/İşlem (İşlem) Analiz Teknolojileri
PHA	Preliminary Hazard Analysis/Başlangıç Tehlike Analizi
QbD	Quality by Design/Tasarımla Kalite
RSM	Response Surface Methods/Tepki Yüzeyi Yöntemi
SEM	Scanning Electron Microscopy/Taramalı Elektron Mikroskobu
SOP	Standart Operation Procedure/Standart Faaliyet Prosedürü
SRM	Structural Risk Minimization/Yapısal Riski En aza indirme
UV	Ultraviole/Mor Ötesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 21.yüzyıl bakış açısını getirmek amacı ile 2002 yılında İlaç Endüstrisinde “Güncel İyi Üretim Uygulamaları”nda (cGMP) (107) yenilikleri duyurmuştur.

Bu yenilikler kapsamında,“Tasarımla Kalite” (QbD) kavramı, kritik süreç ve ürün niteliklerinin bilimsel olarak daha iyi anlaşılmasını içine alan, geliştirme evresinde bilimsel anlayış limitlerine dayalı olarak kontroller ve testler tasarlayan ve ürünün yaşam döngüsü boyunca edinilen bilgiyi sürekli iyileştirme ortamında çalışmak için kullanan bir yaklaşım olarak tanımlanmıştır (49).

2005 yılında, Ortak Teknik Doküman’ın (CTD) Modül 3.2.P.2 içeriği üzerinde odaklanan Uluslararası Harmonizasyon Kurumu (ICH), Q8 kılavuzu (69) yayınlanmış ve bu kılavuzla birlikte QbD kavramı hayat bulmuştur. QbD tanımlanmasındaki önemli bir adım, kritik olan ürün nitelikleri ve süreç parametreleri ile kritik olmayanlar arasında bir ayrımı gerektirmektedir. Bunun için risk değerlendirmelerini yapmak ve tanımlanan riskleri yönetmek amacıyla ICH Q9 kılavuzu (70) yayınlanmıştır. Daha sonra ise ilaç üreticilerinin kalite yönetim sistemlerini düzenlemek amacıyla ICH Q10 kılavuzu (71) çıkarılmıştır. Bu kılavuzları ilaç hammadde üretimleri ile ilgili olan Q11 kılavuzu (72) izlemiştir.

QbD, farmasötik gelişime sistemik bir yaklaşım sunmak olup, önceden tanımlanmış ürün kalitesinin sağlanması için formülasyon ve üretim işlemlerinin tasarlanması, geliştirilmesidir. QbD ile formülasyon ve üretim değişkenleri anlaşılır ve farmasötik kalite sağlanır. QbD “kalite, ürünlerde test edilemez; kalite tasarım aşamasında bulunmalıdır” anlayışına sahiptir (7).

QbD’yi gerçekleştirmek amacıyla pek çok araçtan faydalanılabilmektedir. Bunlardan biri “İşlem (işlem) Analiz Teknolojileri” (PAT) dir. PAT, son ürün kalitesini garanti etmek amacıyla hammaddelerin, işlemdeki maddelerin ve işlemlerin kritik kalitesinin ve performans özelliklerinin zamanında ölçülmesi yoluyla üretimin tasarım, analiz ve kontrol edilmesine yönelik bir sistem olarak tanımlanmaktadır (15).

Farmasötik ürün geliştirme, bilgi ve konu bilgisi bakımından yoğun bir süreçtir. QbD ve PAT’ın kullanımı, temel fiziksel ve kimyasal olaylara ilişkin daha iyi bir anlayış kazanılmasına olanak sağlamıştır. Gelecek 10 yıl boyunca tasarımda kalitenin biyomedikal kalite için geçerli model halini alması beklenmektedir.

Konu bilgisinin kolaylıkla oluşturulabilmesi ve bağımsız veya entegre bir tarzda kullanılabilmesini sağlamak için kılavuzlar ve matematiksel modeller kullanılmaktadır. Yapay sinir ağları, Genetik algoritma, Bulanık mantık gibi birçok program bu konuda İlaç Sanayii'ne yardımcı olmaktadır. Bu şekilde, çok katmanlı algılayıcı nöral ağları ve nöro-bulanık mantığının kullanıldığı iki program sırasıyla Intelligensys Ltd. şirketinin INForm ve FormRules ürünleridir (1).

Tabletler, katı dozaj şekillerinden biri olup, ilaç sektöründe üretilen ve piyasada mevcut farmasötik dozaj şekillerinden en çok kullanılanlarından biridir. Etkin maddelerin, dolgu, bağlayıcı, dağıtıcı, kaydırıcı özellikteki maddelerle formüle edilip, sıkıştırılması ile elde edilirler. Tabletler diğer dozaj şekiller ile karşılaştırıldığında; üretimlerinin kolay olması, etkin maddelerin stabiliteelerini daha iyi koruması, taşınma ve nakliyelerinin kolay olması ve hasta tarafından alınımının kolay olması gibi pek çok avantaja sahiptir (5,58,85). Genel olarak midede ve bağırsakta dağılan tabletler olarak sınıflandırılabilir. Midede dağılan tabletler doğrudan basım yöntemi ile veya yaş/kuru granülasyon yöntemleri kullanılarak hazırlanabilir. Tablet hazırlanmasında kullanılan yardımcı maddelerden dolgu maddeleri, tabletin istenilen ağırlığa gelmesini sağlayan inert maddelerdir. Dağıtıcı maddeler, tabletin fizyolojik ortamda dağılmasını kolaylaştırır. Bağlayıcı maddeler, tozların birbiri ile kenetlenmesini sağlar. Kaydırıcılar ise toz kütlesinin akışını düzenleyen ve tablet makinesinin zımbasına yapışmasını önleyen, tabletin zımbadan kolayca çıkmasını sağlayan ve tabletin yüzeyini pürüzsüzleştiren maddelerdir (5, 58, 85). Bütün bu bileşenlerinin ideal bir tablet oluşumuna ve dolayısıyla organizmada istenilen sürede dağılmasına ve etkin maddesini istenilen miktarda salım yapmasına, bir dozaj formu oluşumuna etkisi ve katkısı bulunmaktadır.

Ramipril etkin maddesi, karaciğerde aktif şekli olan ramiprilata dönüşen bir ön ilaçtır (91). Ramipril hipertansiyon tedavisi başta olmak üzere, konjestif kalp yetmezliğinde, miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler nedenli ölüm riskini azaltmada endikedir (91). Piyasada 2,5 ve 10 mg dozlarda ramipril içeren ve 2,5/12,5 mg ile 5/25 mg dozlarda da hidroklorotiyazit ile kombine olan tablet preparatları mevcuttur (140).

Çalışmada amaç olarak, işlem ve farklı formülasyon parametreleri kullanarak yapay sinir ağı programlarının (FormRules, INForm Neural ve GEP) aracılığı ile ramipril etkin maddesini içeren tablet formülasyonunun QbD yaklaşımı ile oluşturulması hedeflenmiştir.

I. BÖLÜM

1. GENEL BİLGİLER

1. 1. İLAÇ TASARIMINDA YENİ KILAVUZLAR

Yeni bir ilacı hastalara sunmak için yapılması gereken araştırma ve test çalışmaları ortalama olarak 10-15 yıl sürmekte ve 800 milyon Amerikan Doları üzerinde bir maliyete sahip olmaktadır. Bir ilacın keşfedilmesinden sonra dahi, ilacın büyük bir ölçekte emniyetli bir şekilde veya uygun spesifikasyonlara göre üretilmesinin imkansız olduğunun kanıtlanmasından dolayı geliştirilmesi başarısız olabilmektedir.

Uzun yıllardır yeni ürün onay süresinin uzunluğu ilaç endüstrisini endişelendirmektedir. Günümüzde, yeni ürün başvurularının değerlendirilmesi ve onaylanmasına yönelik, büyük ölçüde kağıt ağırlıklı olan bu sürecin yavaş, hantal ve aşırı gecikmelere sebep olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak, pazara yeni ilaçları çıkarma arayışları da bir ürünün ve sürecin ruhsatlandırılması bittikten sonra, ilaç geliştirmenin büyük ölçüde “kilitlenmesi” ve herhangi bir değişikliğin geliştirme çevriminde en baştan başlamak zorunda kalma anlamına gelmesi nedeniyle, ciddi biçimde sekteye uğramaktadır.

Diğer endüstrilerde, üreticiler, iyileştirmeler yapmak amacıyla sürekli olarak üretim hatları ile uğraşmaktadırlar. Fakat mevzuatlar, ilaç üretiminde kullanılan işlemleri zaman içinde neredeyse dondurmıştır. İlaç onay işlemi kapsamında, bir şirketin detaylı üretim planı ve hatta fabrikanın kendisi denetimden geçmelidir. Onaydan sonra, ilacın üretim yönteminde yapılacak çok küçük bir değişiklik bile diğer bir otorite incelemesi ve onayı gerektirmekte, zaman ve evrak işlerine neden olmaktadır.

Büyük hızla yeniliklere adapte olmaya çalışan ilaç sanayiinde, son yıllarda, üretim bilgilerinde, kalite yönetim sistemlerinde ve risk yönetiminde önemli ilerlemeler yaşanmış ve üretim kalitesinin sağlanmasına yardımcı olmak için kullanılabilecek modern üretim araçları geliştirilmiştir. Bu yeni araçlar üreticilerin problemleri saptamasına, analiz etmesine, düzeltilmesine ve önlemesine imkan verdiği gibi, üretim süreçlerini sürekli olarak iyileştirmelerine de imkan vermektedir. İlaç üreticilerini bu modern araçlardan da yararlanmaya özendirerek, güvenilir bir biçimde yüksek kalite ilaçlar üreten sağlam üretim süreçlerinin uygulanmasını

kolaylaştıracak ve sürekli süreç iyileştirmeye destek vermek için, süreç değişikliğine sıcak bakacak bir regülasyon çerçevesi oluşturmak amacı ile, 2002 yılında FDA ilaç üretimini düzenleyen kuralları ve ürün kalitesini daha da geliştirmek ve modernize etmek amacı ile Güncel İyi Üretim Uygulamaları'nda (cGMP) yenilikleri ilaç endüstrisine duyurmuştur. cGMP, arzu edilen duruma giden yolu kolaylaştırmak için geniş kapsamlı bir regülasyon araç seti ortaya koymaktadır (107). cGMP uygulanabilirliği ile ilaç endüstrisine yenilikler gelmiştir, ancak zorunluluk henüz yoktur. cGMP'nin bir parçası olarak, hem ilaç hem de kimya sanayiinin üretim ve kontrol konularını düzenleyen regülasyon programlarında aşağıdaki amaçlar ön görülmüştür (107).

- İlaç endüstrisini yeni teknolojilere özendirmek,
- Kalite sistem yaklaşımlarının uygulanması da dahil olmak üzere endüstrinin modern kalite yönetim tekniklerini ilaç üretimi ve kalite güvencenin uygulamasına destek vermek,
- Hem endüstrinin hem de otoritenin dikkatini kritik alanlar üzerinde toplayan risk-bazlı yaklaşımların uygulanmasını özendirmek,
- Regülasyonu gözden geçirme, kurallara uyum ve denetim politikalarının güncel ilaç bilimine dayandırılmasını sağlamak,
- Gelişmiş kalite sistem yaklaşımlarını otoritenin iş süreçleri, gözden geçirme ve denetim faaliyetlerine ilişkin regülasyon politikaları ile daha da bütünleştirmek suretiyle, regülasyon programlarının tutarlılık ve koordinasyonunu daha ileri noktalara taşımak.

ICH; ABD, Japonya ve Avrupa'nın ruhsatlandırma kuruluşlarını ve farmasötik endüstrisinden uzmanları üç bölge arasındaki farmasötik ürünlerinin tescili için teknik gereklilikleri uygun hale getirme amacıyla bir araya getiren bir forum olup, güncel kılavuzları yayınlama görevi vardır (122). Bu kapsamda 2005 yılında,Q8 kılavuzunu yayınlanmıştır (69) ve bu kılavuzla birlikte “tasarımla kalite” (QbD) kavramı ilaç endüstrisine girmiştir. QbD tanımlanmasındaki önemli bir adım, kritik olan ürün nitelikleri ve süreç parametreleri ile kritik olmayanlar arasında bir ayrımı gerektirdiği için, risk değerlendirmelerinin yapılması ve yönetilmesi gerektiği belirlenmiş, bunun üzerine ICH,Q9 kılavuzunu yayınlamıştır (70). İlaç üreticilerinin kalite yönetim sistemlerini düzenlemek amacıyla üçlü yapının son dokümanı olan

Q10 kılavuzu (71) çıkarılmıştır. Bu kılavuz İlaç Kalite Sistemi'ne dönük beklentileri ortaya koymakta ve bunların tasarım ile kalite yönetimi ve risk değerlendirmesinde, ürünün yaşam döngüsü boyunca kalite standartlarının tutturulmasında nasıl uygulanabileceğini ele almaktadır. Bunları izleyen kılavuz çalışmaları ise, ilaç hammadde üretimleri ile ilgili olarak Q11 ile devam etmiştir (72).

1.1.1. ICH Q8(R) (Farmasötik Gelişim)

ICH Q8(R), QbD yaklaşımının prensiplerini açıklamaktadır. Ürün geliştirme aşamasında QbD prensiplerinin kullanılması, geleneksel yaklaşımlarla karşılaştırıldığında, ürünün yaşam döngüsü boyunca yeniliği ve sürekli iyileştirmeyi kolaylaştırma yönünde fırsatlar sağlar. QbD prensipleri sürece ilişkin bilgileri artırdığı gibi, ürünün daha iyi anlaşılmasını sağlar ve bunu da çoğunlukla PAT veya modelleme gibi yeni teknolojilerin uygulanması yoluyla yapar(49,114).

QbD yaklaşımı, ICH Q8 içeriğinde: *“önceden tanımlanmış amaçlarla başlayıp ürün ve sürecin sağlam bilim ve kalite risk yönetimine dayalı olarak anlaşılmasının yerindeliğini vurgulayan sistematik bir ilaç geliştirme yaklaşımı”* olarak tanımlanmıştır (49).

QbD yaklaşımı sayesinde süreç bilgilerindeki artış ve ürünün daha iyi anlaşılması ile üretim süreçlerinin verimliliği artar, ürün geri çekme ve kurallara uyum uyarıları, dolayısıyla maliyetler azalır. Ayrıca, belirsizlikleri ve riskleri azaltarak, endüstrinin ve düzenleyici kurumların kaynaklarını en kritik alanlar üzerinde odaklamalarını sağlar. Sürecin daha iyi anlaşıldığını gösterir veriler dosyalarda yer aldığı için, onay sonrası otoriteye sunulması gereken bilgilerin miktarı da azalır. QbD yaklaşımı, yenilikçi teknolojilerin kullanımını da kolaylaştırabilir ve süreç validasyonu gerçekleştirmek için sürekli kalite doğrulaması gibi yeni yaklaşımların kullanılmasını özendirir (49).

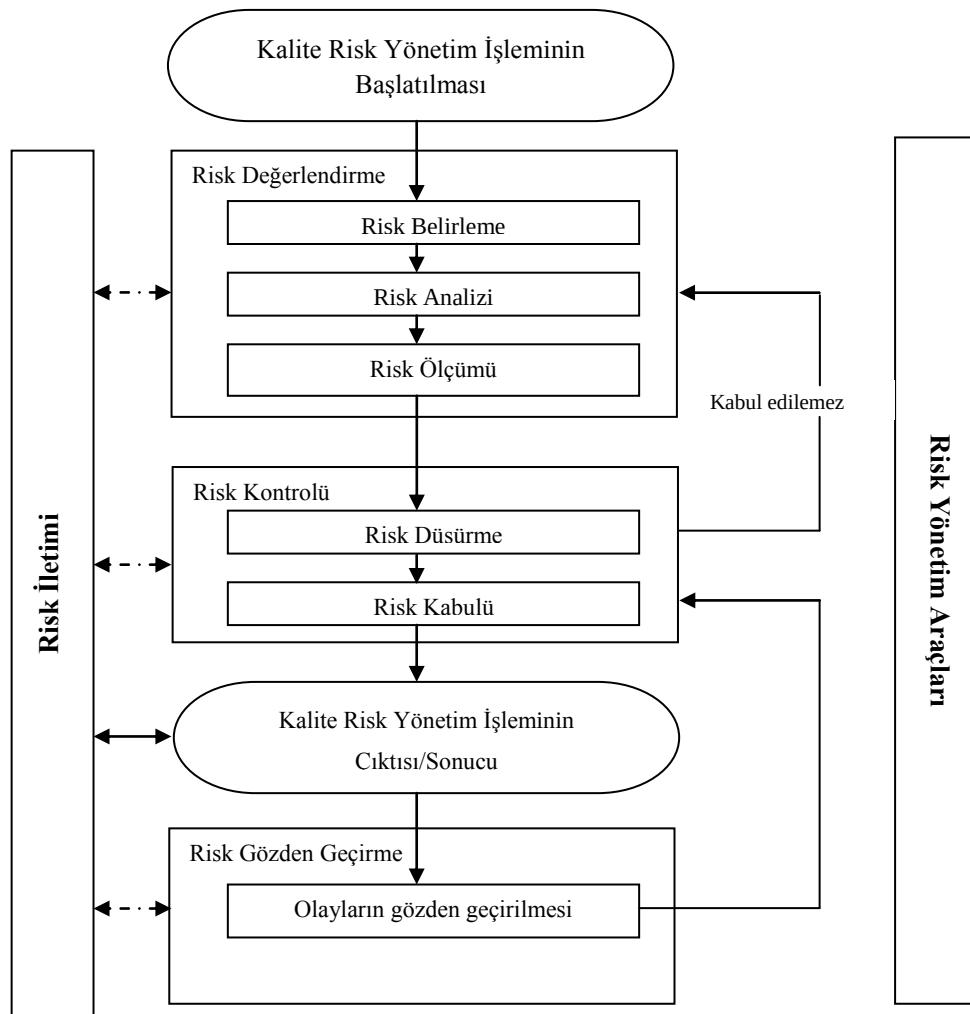
QbD yaklaşımı ile gündeme gelen PAT konusunda FDA “PAT Yenilikçi İlaç Geliştirme, Üretim ve Kalite Güvence için bir Çerçeve” başlıklı kılavuzu (56) yayınlamıştır. Bu kılavuz, “yenilikleri destekleyen bilimsel prensipler ve araçlar” ile “yenilik getirecek regülasyon stratejilerinin uyarlanması” konularını içermektedir.

1.1.2. ICH Q9 (Kalite Risk Yönetimi)

Ek 20 olarak 01.03.2008 yılında GMP'ye giren Q9 kılavuzu, ilaç kalitesinin farklı yönlerine uygulanabilecek kalite risk yönetimi prensiplerini sunar. Bu kılavuz geliştirme, üretim, dağıtım, denetim ve ilaç maddelerinin, ilaç (tıbbi) ürünlerin, biyolojik ve biyoteknolojik ürünlerin ürün ömrü boyunca sunuş/gözden geçirme işlemlerini de içermektedir. ICH Q9 kılavuzuna göre “Kalite risk yönetimi” bilimsel bilgiye dayanmalıdır ve hastanın korunması ile ilgilidir. Ayrıca kalite risk yönetim işleminin hedefi, formalitesi ve dokümantasyonu risk sınıfı ile orantılı olmalıdır(70).

1.1.2.1. Genel Kalite Risk Yönetimi

Kalite risk yönetimi ilacın ömrü boyunca kalitesi ile ilgili risklerin değerlendirilmesi, kontrolü, iletimi ve gözden geçirilmesi için sistematik bir işlemdir (70). Kalite risk yönetimi için bir model aşağıda verilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Kalite risk yönetim modeli

1.1.2.2. Riskin Değerlendirmesi

Risk değerlendirilmesi, tehlikelerin belirlenmesi ve bu tehlikelere maruz kalınması sonucunda oluşacak risklerin analiz edilip değerlendirilmesinden (aşağıda belirtilen şekilde) oluşmaktadır. Risk değerlendirme işlemi için riski/riskleri açık bir biçimde tanımlamaya yardımcı olmak için aşağıdaki üç temel soru kullanılabilir (70).

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

Riskin değerlendirmesi yapılırken önce *risk belirleme* (söz konusu risk için bilginin sistematik bir biçimde kullanılması) yapılır. Daha sonra *risk analizi* (belirlenmiş tehlikelerle ilgili risklerin tahmin edilmesi) ve son olarak da *risk ölçümü* ile (tanımlanmış ve analiz edilmiş riskleri verilmiş olan kriterlere göre karşılaştırma) riskin değerlendirmesi tamamlanmış olur.

1.1.2.3. Risk Kontrolü

Risk kontrolünün amacı, riskin kabul edilebilir bir düzeye indirgenmesidir. Risk kontrolü için aşağıdaki sorular kullanılabilir (70).

- Risk kabul edilebilir bir düzeyin üzerinde mi?
- Riski azaltmak veya ortadan kaldırmak için neler yapılabilir?
- Faydalar, riskler ve kaynaklar arasında uygun denge nedir?
- Kontrol altında alınmış olan risklerden dolayı yeni riskler ortaya çıktı mı?

1.1.2.4. Riski Gözden Geçirme

Risk gözden geçirme, risk ve risk yönetimi ile ilgili bilgilerin karar vericiler ve diğer kişiler arasında paylaşılması sonucu risk kontrolünün tekrar yapılmasıdır. Sayfa 8’de verilen Şekil 1.de görüldüğü gibi Kalite Risk Yönetimi uygulanması esnasında konu “Risk İletimi” ve “Risk Yönetim Araçları” kapsamında ele alınır.

Risk iletimi, şekilde de görüldüğü gibi her adımda risk ve risk yönetimi ile ilgili bilgilerin karar vericiler ve diğer kişiler arasında paylaşılmasıdır. *Risk yönetim araçları* ise, riskleri değerlendirip yönetmede kullanılan araçlardır (70). Aşağıdaki listelerde bu araçlardan bazıları verilmiştir.

- Temel risk yönetim kolaylaştırma yöntemleri, (akış tabloları, kontrol dosyaları, vb.)
- Hata modu etki analizi (FMEA)
- Hata modu, etki ve kritiklik analizi (FMECA)
- Hata ağaç analizi (FTA)
- Tehlike analizi ve kritik kontrol noktaları (HACCP)
- Tehlike işletilebilirlik analizi (HAZOP)
- Esas tehlike analizi (PHA)
- Risk sınıflandırma ve filtreleme
- İstatistiksel araçların desteklenmesi

Kalitede Risk kontrolü her zaman uygulanmış, bununla birlikte Q9 ile kalitede risk yönetimine sistematik yaklaşım sağlanmıştır (31).

1.1.3. ICH Q10 (Farmasötik Kalite Sistemi)

Ek 21 olarak 2011 yılında GMP'ye girecek olan Q10 kılavuzu, ISO kavramlarına dayanarak etkin bir ilaç kalite sistemi kuran kapsamlı bir yaklaşımdır ve Güncel İyi Üretim Uygulamaları (cGMP) düzenlemeleri ve ICH Q8 “Farmasötik Geliştirme” ve ICH Q9 “Kalite Risk Yönetimi” bileşenlerini de içine alır (71). Bu kılavuzun, biyoteknoloji ve biyolojik ürünler de dahil olmak üzere ürün ömür döngüsü boyunca eczacılıkla ilgili ilaç maddeleri ve ilaç ürünlerine uygulanması amaçlanmıştır (71).

ICH Q10 amaçları arasında; ürün oluşumu, kontrolü ve sürekli gelişiminin kolaylaştırılması yer alır. GMP gereklilikleri ve ICH Q7 kılavuzu ICH Q10'un temelini oluşturur. Bu temelle oluşturulan dört özel farmasötik kalite sistem unsuru Q10'da yer almaktadır (71).

- İşlem performansı ve ürün kalite takip sistemi
- Düzeltici önlem ve koruyucu önlem (CAPA) sistemi
- Değişiklik yönetim sistemi
- İşlem performansı ve yönetimin ürün kalitesini gözden geçirmesi

1.1.4. ICHQ11 (Etkin Maddenin Geliştirme ve Üretim İşlemleri)

Q11 kılavuzu kimyasal ve biyoteknolojik/biyolojik varlıklar da dahil olmak üzere etkin maddelerin geliştirme ve üretim işlemlerinin tamamlanması ve doğrulanmasıyla ilgili bilimsel ve teknik prensiplerinin uyumlaştırılmasıyla “Aktif Farmasötik Maddeler” (API) için hazırlanmıştır (72).

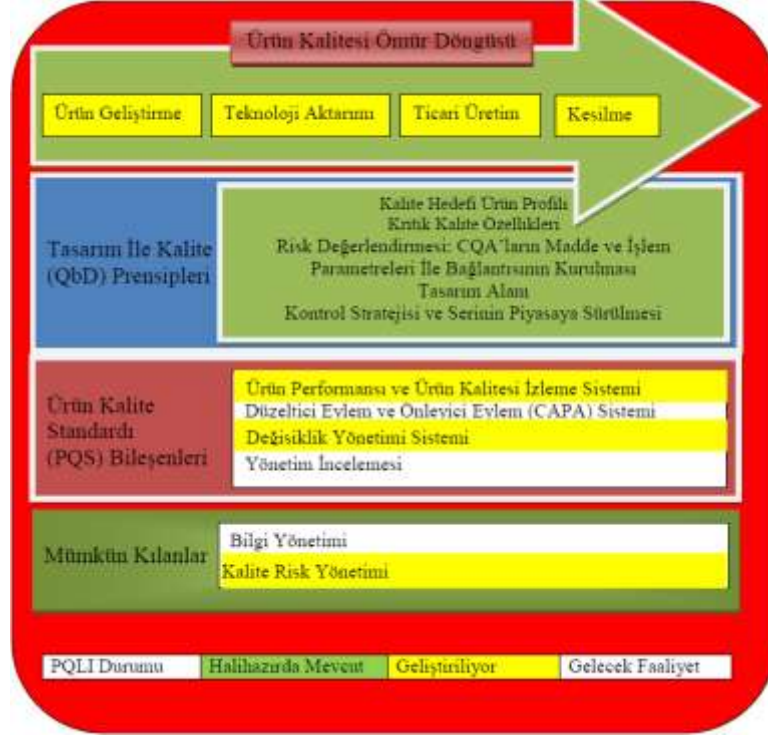
1.2. KILAVUZLARIN UYGULANMASINA GEÇİŞ

Yukarıda bahsi geçen kılavuzların ilaç sanayiinde uygulanmaya başlanması için ilk adım FDA ile birlikte çalışan NIPTE (*The National Institute for Pharmaceutical Technology and Education*) ile atılmıştır. NIPTE, kar amacı gütmeyen bir organizasyon olup 11 büyük ABD üniversitesinin fakülteleri ve araştırmacılarının katılımı ile kurulmuş bir enstitüdür (31). Enstitünün hedefleri arasında farmasötik gelişim ve üretim bilimlerinde, farmasötik endüstrisi ile serbestçe paylaşılacak sistematik ve temel araştırmalara öncülük etmek yer alır. NIPTE’nin odaklandığı başlıca alanlar farmasötik gelişmeler, farmasötik üretim, işlem analitik teknolojileri, modelleme ve enformatik ile düzenleyici bilimler ve eğitimlerdir (98).

Bu konuda, kar amacı gütmeyen diğer bir kuruluş olan ASTM (*International American Society for Testing and Materials*), ilaç camiasının ve diğer endüstri sektörlerinin tüm ilgili disiplinlerindeki teknik uzmanlık bilgilerinden yararlanarak zamanlı bir biçimde standartlar belirleyip geliştirme yönünde mükemmel bir süreç ortaya koymuştur. ASTM’nin Farmasötik Ürünlerin Üretimi ile ilgili olan E55 Komitesi 2007 tarihinde, “Farmasötik ve Biyofarmasötik Ürünlerin Spesifikasyon, Tasarım, Üretim ve Ekipmanlarının Sağlanması” ile ilgili olarak “ASTM E2500 Kılavuzu”nu yayınlamıştır (11). Bu kılavuz ürün ve işlem gereksinimleri ve risklerine, ürünün kalitesine ve hastanın güvencesine bakış açısına dikkati çekmiştir. Ayrıca diğer bilim dernekleri ve birlikleri de (örneğin AAPS-American Association of Pharmaceutical Scientists, ISPE- *International Society for Pharmaceutical Engineering*, IFPMA- *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations* ve diğerleri) oluşan destek yapısının kuvvetlendirilmesine katkıda bulunma çalışmalarına katılmışlardır.

Bu kuruluşlardan biri olan ISPE, ICH tarafından geliştirilen yeni Q8 ve Q9 Kalite kılavuzlarını uygulamak için, “Ürün Kalitesi Yaşam Öngörü Uygulaması” (PQLI) olarak

adlandırılan ve ürün kalite döngüsüne ilişkin 21. yüzyıl perspektifi üzerinde odaklanan yepyeni bir kavram ortaya atmıştır (17, 18). PQLI kavramının amacı, endüstriden girdi toplayarak kılavuzların uygulanmasına yönelik pratik yaklaşımlar geliştirilmesine yardımcı olmaktır (Şekil 2).



Şekil 2. ISPE Ürün Kalitesi Yaşam Döngüsü şematik görüntüsü

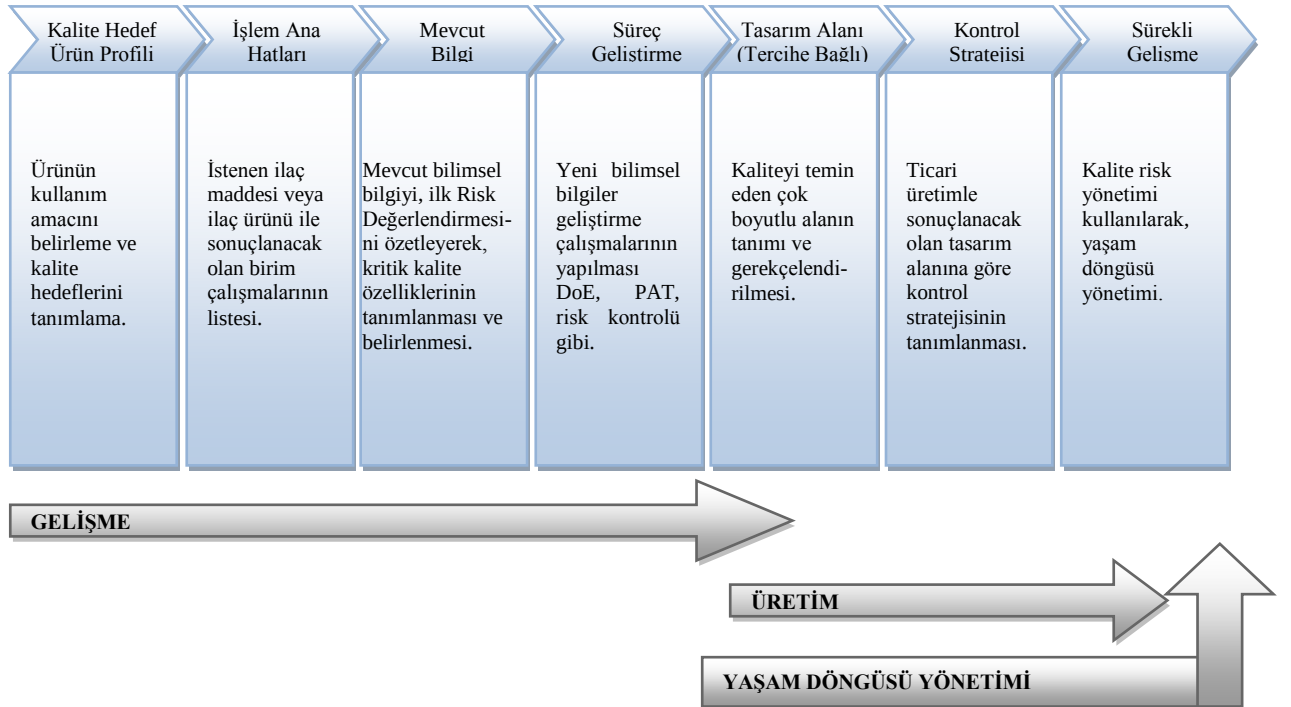
ISPE, PQLI ile bu stratejik konuların desteklenmesinde disiplinli ve çok uluslu ekipler oluşturmuş, bunları hem küçük moleküller hem de biyoteknoloji açısından ele almıştır. PQLI, ürünün ömür döngüsünün tamamını kapsamakta ve “*tasarım ile kalite prensipleri*”, “*farmasötik kalite sistemi bileşenleri*” ile “*bilgi yönetimi ve kalite risk yönetimi*” olmak üzere üç stratejik konudan oluşmaktadır (17, 38, 49, 99). Diğer bir kuruluş olan EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) da bu çalışmalara destek vermektedir (82).

1.2.1. QbD Uygulamaları

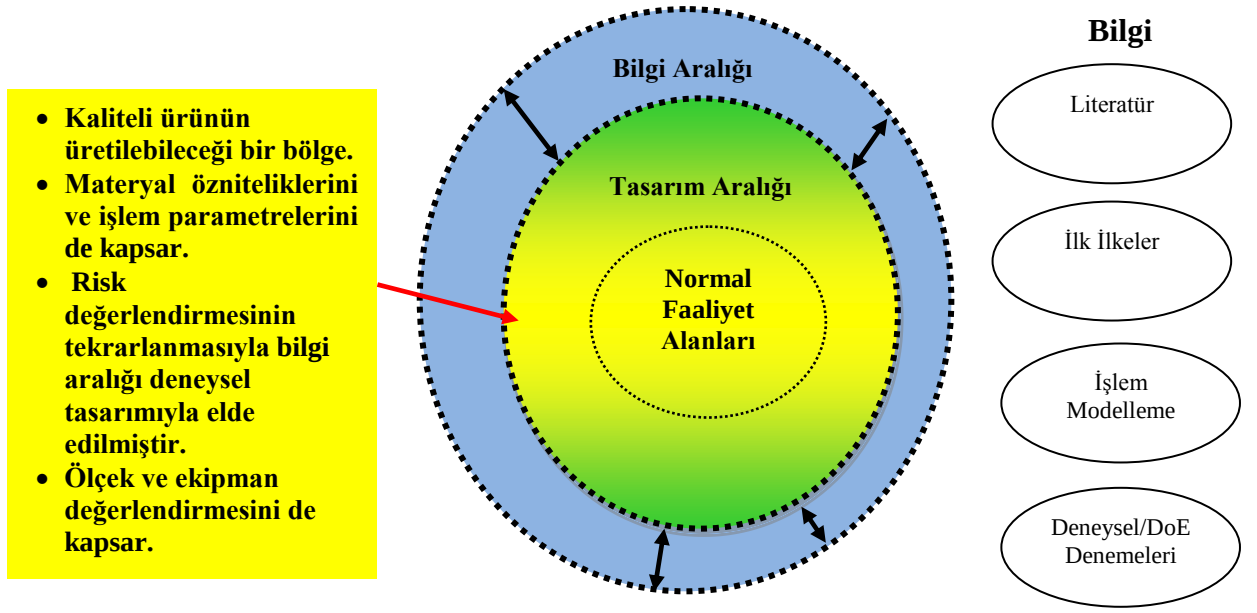
QbD, farmasötik gelişime sistemik bir yaklaşımdır. Önceden tanımlanmış ürün kalitesinin sağlanması için formülasyonlar ve üretim işlemleri tasarlanması, geliştirilmesi anlamına gelir (69). QbD kullanıldığında, formülasyon ve üretim değişkenlerinin anlaşılması ve kontrolü ile farmasötik kalite sağlanmış olur. Ürün

testleri ürün kalitesini doğrular. QbD'nin kullanımı, kısaltılmış yeni ilaç başvurularının kimya, üretim ve kontrol incelemelerinin bilime dayalı farmasötik kalite değerlendirmesine dönüşmesini sağlayacaktır. QbD anlayışı, “kalite ürünlerde test edilemez; kalite tasarım aşamasında bulunmalıdır” şeklindedir (56).

Böylece QbD sistemi ile formülasyon, ürün kalitesini karşılayacak biçimde, işlem ise ürünün kritik kalite özelliklerini sürekli olarak karşılamak için tasarlanmaktadır. Geleneksel bakış açısıyla ürün kalitesi, üretim süreci ve son ürün testleri ile elde edilir. Üretim süreçleri ve kontrollerde minör değişikliklerin uygulanmasında şart koşulan ağır koşullar kesintisiz “gerçek zamanlı” kalite güvencesi stratejilerini engeller. QbD ile ilaçların farmasötik kalitesi, formülasyon ve üretim değişkenlerinin anlaşılması ve kontrolüyle sağlanır. Kritik formülasyon ve işlem parametreleri göz önüne alınarak elde edilen tasarım alanı içinde çalışılır ve bu yüzden son ürün testi ürünün kalitesini doğrulama ihtiyacı kalmaz. Ürün ve işlem geliştirme sürecinde “Tasarım Aralığı Belirleme” işlem akışı ile QbD'nin ürün yaşam döngüsü uygulaması Şekil 3 ve 4'te verilmiştir (82).

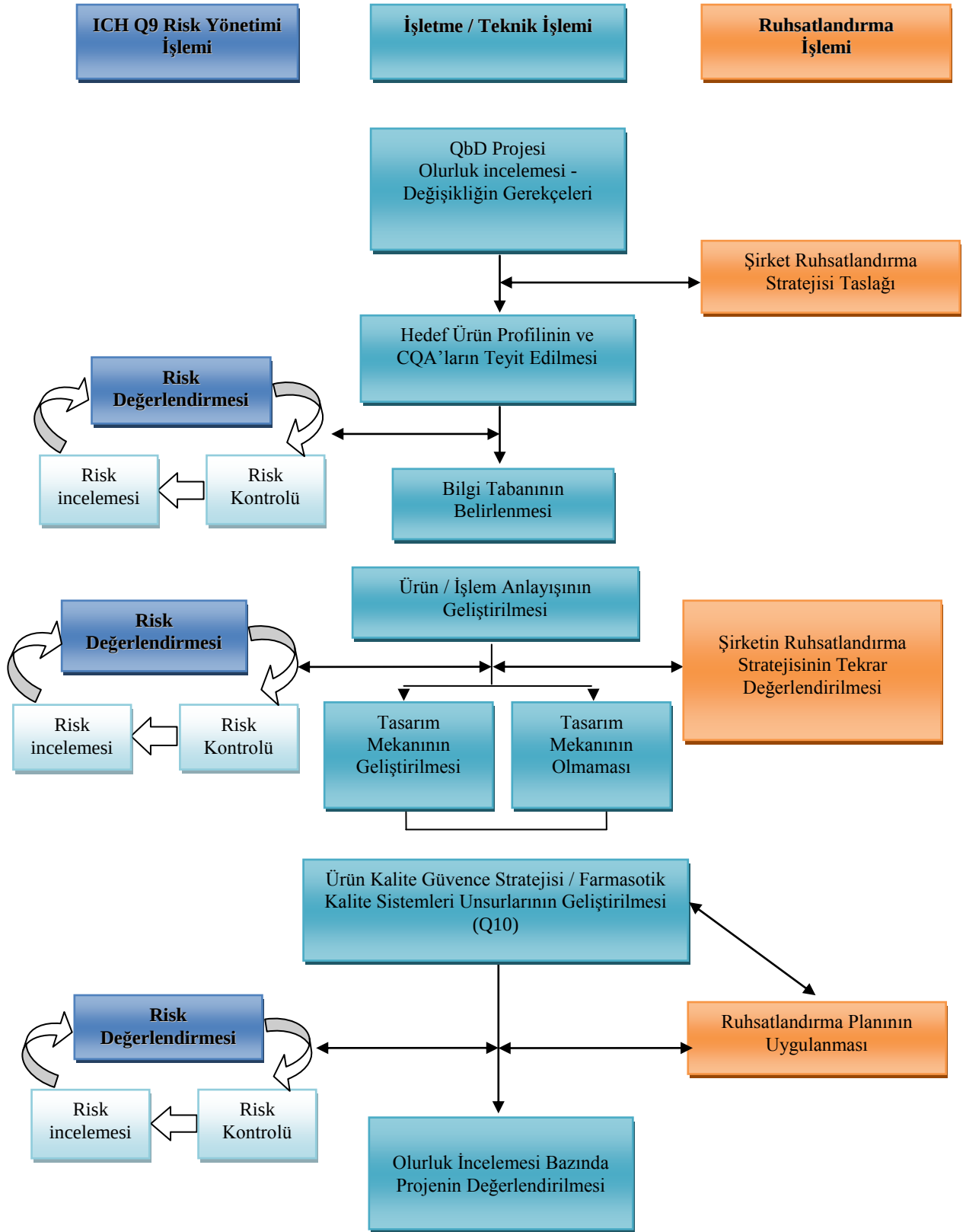


Şekil 3. “Tasarım aralığı belirleme” işlem akışı



Şekil 4. QbD'nin ürün yaşam döngüsü üzerindeki uygulaması

Kalite tasarımının mevcut ürünlere pratik olarak uygulaması, bir ürün ve/veya işlemden değişiklik yapılmasına dair bir değerlendirme ile başlar. Bu değerlendirme, projenin bir değer taşıyıp taşımadığını ve QbD prensiplerinin uygulanacakları dereceyi ortaya koyacaktır. QbD'nin mevcut bir ürüne uygulanma işlemine ait şema aşağıda verilmiştir (Şekil 5) (110).



Şekil 5. QbD'nin mevcut bir ürüne uygulama işlemi

1.2.1.1. QbD'nin Faydaları ve Uygulanmasını Engelleyen Sebepler

QbD'nin, ilaç endüstrisinde olan faydaları aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir (110).

a) Üretim verimliliğinin artırılması: Üretim verimliliğinin artırılmasına yönelik fırsatlar söz konusudur ve bunlardan bazıları aşağıda sıralanmıştır.

- bir projenin içerdiği değişkenliğin azaltılması,
- teknik problemlerin çözümlenmesi,
- randımanın artırılması,
- kalite maliyetinin azaltılması,
- analiz testlerinin sayısı ve karmaşıklığının azaltılması,
- stabilite programlarının sayısının azaltılması,
- gerçek zamanlı serbest bırakmanın hayata geçirilmesi.

b) Ruhsatlandırma esnekliğinin önerilmesi: QbD prensiplerinin mevcut bir ürüne uygulanması suretiyle ruhsatlandırma esnekliği önerilebilecektir. İşlemlerin daha iyi anlaşılması yoluyla otoritenin onay süresi kısaltmakta ve denetim sayısı azalmaktadır. Bu esneklik, ICH Q8 (R1)'de açıklanan şekilde “tasarım alanı” önerilmesi suretiyle yapılan biyoteknolojik ürün çalışmalarında da geçerlidir. Bu dalda henüz tam bir başvuru dosyası verilmemiş olsa da, QbD çalışmalarının çok faydalı olacağına inanılmaktadır (97).

c) İşletme stratejisi: İşletme stratejisi açısından QbD'nin sağladığı yararların bazıları aşağıda sıralanmıştır.

- Üretimde “en son teknolojilerin” kullanılması,
- Garanti edilen ve artan kalite düzeyi (birimden birime),
- Belge sayısında azalma,
- Riskin azaltılması,
- Gerçek zamanlı veri toplama ve entegrasyonu,
- Bilgi yönetimi.

Daha bilimsel ve risk tabanlı bir yaklaşıma geçilmesini destekleyen güçlü etkenlerin bulunmasına karşın, bu değişimin önünde engeller de bulunmaktadır. Değişimin getireceği faydalara değmeyeceğine ilişkin algılama, endüstrinin değişiklikleri ruhsatlandırma kuruluşlarının önüne getirmekteki genel isteksizliği, işlemlerde değişiklikler yapma çekingenliği bunlardan bazılarıdır. İşlemlerin büyük bir çoğunluğunun “yeterli” olduğu ve çok azının diğer endüstrilerde talep edilen

işlem kalitesi kriterlerine uygun olduğu doğrudur. Fakat değişen ekonomik ortam, üretim mükemmelliğine yönelik kendi arayışlarının da işaret ettiği üzere farmasötik üretimin de “yalın” üretim organizasyonlarına dönmekte olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle, mevcut ürünler için daha bilimsel ve risk tabanlı bir yaklaşıma geçiş açısından güçlü bir durum söz konusudur. Endüstri üzerindeki basımlar, daha ekonomik, güçlü ve etkili işlemlerin geliştirilmesi ve üretimin daha düşük maliyetli üretim tesislerine kaydırılması gibi değişikliklere neden olacaktır (110).

1.2.1.2. QbD Çalışmalarında Kullanılan Araçlar

QbD çalışmalarının etkin olabilmesi amacıyla çeşitli araçlar kullanılmaktadır.

1.2.1.2.1 Deneyin planlanması

Deney tasarımı (DoE), kritik işlem parametrelerinin belirlenmesi ve tasarım alanının oluşturulması evrelerini kapsar. Her deneyi gerçekleştirecek süreci veya sistemi optimize etmek ve deneylerden elde edilen sonuçlardan çıkarımlarda bulunmaktadır. DoE kullanımının amacı, bir merkez etrafında simetrik bir deneyler dağılımı düzenlemektir. Deney tasarımı olarak da bilinen istatistiksel deneyler tasarımı, en az sayıda analiz ile en fazla miktarda bilgi elde edebilmek için deneylerin nasıl gerçekleştirilip planlanacağına dair bir metodolojiyi kapsar. Tasarlanmış bir deney test verilerinin toplanması için kullanılan bir araç veya araçlar kümesidir. Deney tasarımının genel özellikleri planlanmış testler, veri analiz yaklaşımı, eş zamanlı faktör değişimi ve bilimsel yaklaşımdır (82).

DoE, varsayımları test etmek için gerçekleştirilen hangi deneylerin gerçekleştirileceğinin seçiminde tüm aşamalarla ilgilidir. Bu deneysel öznelere seçimi, gerçekleştirilecek olan faaliyetler ve yapılacak olan ölçümlerin yanı sıra ölçüm aletlerinin seçimini de içerir. Bunların tamamı bu alandaki bilginin durumuna ve ölçümleri yapmak için kullanılacak olan teknolojiye bağlıdır. İstatistik uygulamaları başlangıç noktasının çok ötesinde farklı alanlara genişlemiş olup bunlardan biri de deney tasarımıdır (141, 150).

Deney tasarımının avantajları:

- Deneysel hataların giderilmesine yardımcı olur,
- Kontrol edilmesi gereken önemli değişkenlerin belirlenmesine ve kontrol edilmesine gerek olmayan önemsiz değişkenlerin bulunmasına yardımcı olur,

- Tasarım değişkenlerinin etkilerinin birbirine karışmış olduğu durumlarda etkilerin şaşırtıcılığını ortadan kaldırır,
- Çok önemli olan etkileşimlerin ölçülmesine yardımcı olur,
- Test değişken aralıklarında olası en iyi ürün için araştırmaya ve verilerin ekstrapolasyonuna olanak verir,
- Değişkenlerinin birbirleri ile nasıl ilişkili olduğunu ve hangi değişken düzeylerinin optimum ürünü vereceğini ortaya koyan grafiklerin çizilmesini sağlar,
- Birçok faktör varken, daha ekonomik kaynak kullanımını sağlar ve optimum koşulların bulunması için daha fazla olanak verir (64, 141).

Çalışmaların tasarımı, örneğin üretim işlemlerinin geliştirilmesi ve optimize edilmesinde olmak üzere pek çok endüstriyel sektörde kullanılmaktadır. DoE'nin endüstriyel araştırma, geliştirme ve üretimde kullanıldığı alanlar arasında;

- Üretim işlemlerinin optimizasyonu,
- Analiz enstrümanlarının optimizasyonu,
- Önemli faktörlerin taranması ve belirlenmesi,
- Yöntemlere yönelik sağlamlık testi,
- Ürünlere yönelik sağlamlık testi,
- Formülasyon çalışmaları yer alır (141).

DoE'nin istatistiksel olarak birçok avantajının olmasının yanı sıra, optimum tepkinin belirlenmesine de yardımcı olur. Bir seferde bir değişken yerine, bir seferde birkaç değişkeni değiştirmek, etkin sonuçların alınmasını sağlar. Değişkenler arasındaki etkileşimler değişim yapılarına kadar görülemeyebilecek olan sorunlara neden olabilir. DoE sayesinde birçok faktör eş zamanlı olarak değiştirilirken her bir faktör birbirinden bağımsız olarak değerlendirilir. İstatistiksel DoE, herhangi bir deney yapmadan önce ayrıntılı bir deney planı oluşturmak için etkin bir işlemdir. İyi seçilen tasarımlar, belirli bir miktarda deneysel çalışma için elde edilebilecek bilgi miktarını en üst düzeye çıkarır (141, 64).

Bir tasarım, veri alanının keşfedildiği ölçüde iyi ve öngörüsül niteliktedir. Veri alanının örneğin bir problemin optimum çözümünü içermemesi durumunda, toplanan verilerin değeri olmamaktadır, zira veri alanının ötesindeki öngörülere normalde izin verilmemektedir. Bu nedenle optimal bir deneysel tasarımı elde edebilmek için çoğu durumda veri alanının tespit edilip tasarımın oluşturulabileceği temele dayanan ön

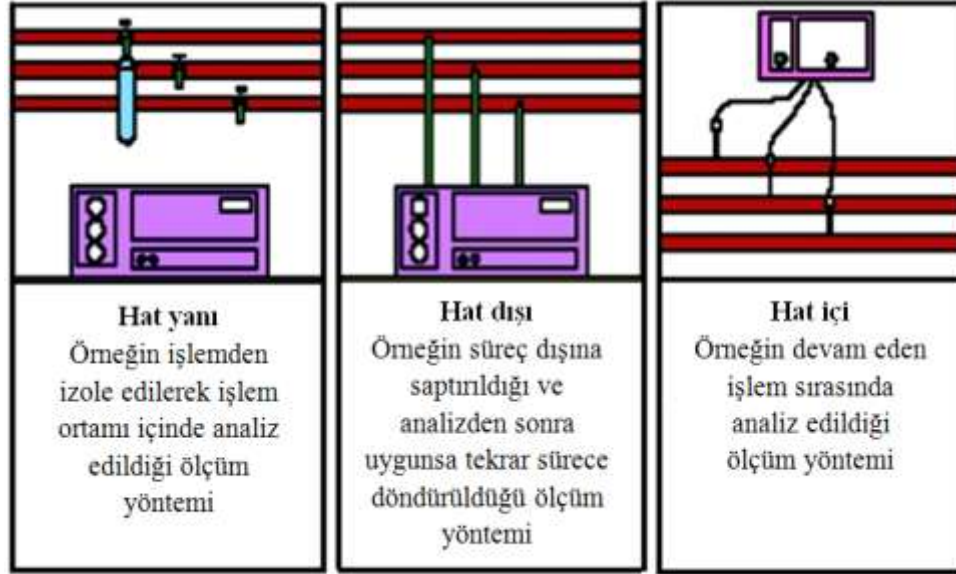
sonuçların alınması gerekmektedir. DoE, deneyin hedeflerinin tanımlanması ve değerlendirilmesi ile başlamaktadır. Tasarıma dahil edilecek formülasyon veya işlem faktörleri, ulaşılabilecek hedeflere bağlıdır. Bu anlamda düşünme süreci her ikisi de incelemeye faydalı olan iki sonucu kapsamaktadır: (i) araştırmacı, çalışmanın amaç ve hedeflerini açık bir şekilde tanımlamalıdır; (ii) araştırmacı, hedeflere ulaşılmasını etkileyen işlem değişkenlerini/faktörlerini açık bir şekilde tanımlamalıdır. Değişkenlerin tamamının kontrol edilemeyeceği, ama yine de çevresel değişkenler gibi rastgele etki faktörlerinin deneysel tasarımın sonucunu önemli ölçüde etkileyebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle etki faktörleri yeterince iyi kontrol edilmemekte ya da izlenmemektedir. Ayrıca hem sistematik olarak değişen hem de rastgele değişkenleri dikkate alabilen tasarıma dahil edilmelerine gerek yoktur (en yaygın varsayım budur). Dikkate alınacak değişken sayısı ve incelenmesi gereken değişken seviyesi sayısına göre, bir yandan gerçekleştirilen deneylerden elde edilebilecek bilgi miktarı azami düzeye çıkarılırken, diğer yandan da gerçekleştirilecek deney sayısının asgari düzeye indirilmesi için tam veya fraksiyonel faktöriyel tasarımların seçilmesi mümkündür (141, 164).

1.2.1.2.2. PAT ile İşlem ve/veya Ürünün Ölçülmesi

PAT, nihai ürün kalitesini garanti etmek amacıyla, hammaddelerin, işlem içi maddelerin ve işlemlerin kritik kalitesinin ve performans özelliklerinin zamanında ölçülmesi yoluyla üretimin tasarım, analiz ve kontrol edilmesine yönelik bir sistem olarak tanımlanmaktadır (15). Bu tanıma dayanarak “prosesi (işlemi) anlama teknikleri-PAT” olarak da ifade edilebilir.

Gerçek zamanlı geri bildirim sağlayan daha fazla sayıda süreç içi kontrol mekanizmasının kapsam dahiline alınması riskleri azaltacaktır. Süreç içi kontroller sadece kaliteli bir ürünü garanti altına almakla kalmaz, aynı zamanda yüksek maliyete sahip yardımcı maddeler ve aktif farmasötik maddeler ile ilişkili mali riskleri de azaltır (15). Bu kontrol mekanizması PAT ile gerçekleşmektedir. PAT, "son ürün kalite hedefini sağlamak amacıyla ham ve işlem için malzemelerin ve işlemlerin kritik kalite ve performans özelliklerini zamanında ölçerek üretimin tasarlanması, analiz edilmesi ve kontrolü" için bir sistem olarak düşünülmüştür. PAT uygulaması ile “ölç ve kontrol et” sistemi yerine, “sürekli ölçerek kontrolü elinde tut” sistemi gelmiştir (32, 42, 88, 138).

İşlem analiz ölçümleri, hat yanı (at-line), hat dışı (off-line) veya hat içi(in-line) yapılma özelliğine sahip olan ölçümlerdir (Şekil 6) (65).



Şekil 6. İşlem analiz ölçümleri yöntemleri

Son yıllarda özellikle yakın infrared (NIR) (15, 87, 137) ve Raman spektroskopisinin (15, 60, 73) PAT çalışmalarında kullanıldığı bilinmektedir.

PAT araçları; a) tasarım, b) veri toplama ve analizi için çoklu değişkenli araçlar, c) işlem analizcileri ve d) işlem kontrol araçları ve sürekli gelişim - bilgi yönetim araçları olmak üzere dört kategoride değerlendirilir (32, 56). Bilgisayar destekli güçlü sistemler de PAT değerlendirilmelerinde kullanılmaktadır (112).

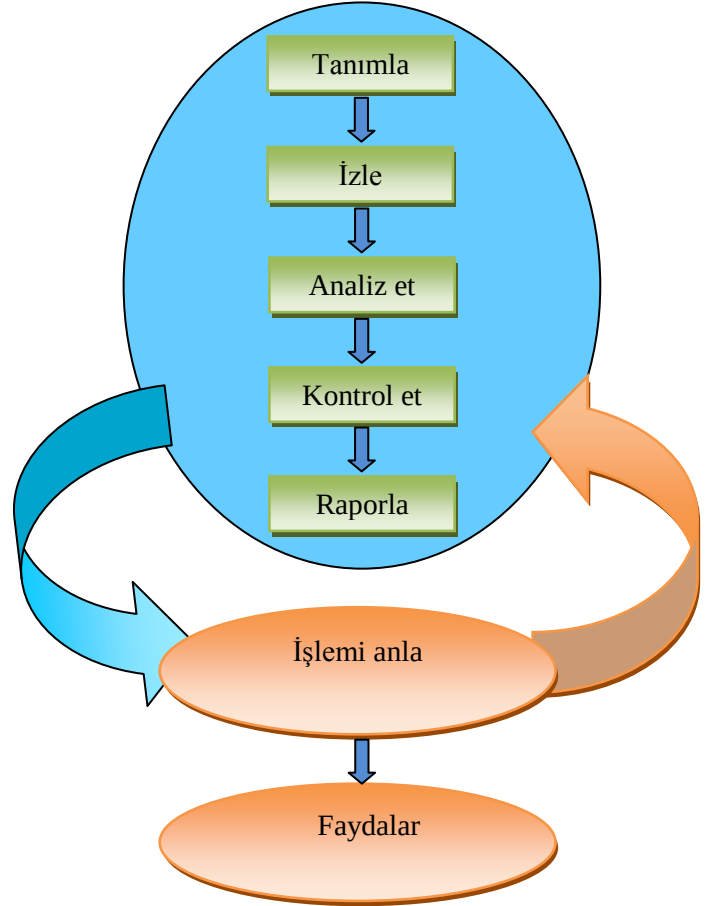
Lider şirketler; standart faaliyet prosedürleri (SOP), çalışma talimatları, analiz yöntemleri, veri föyleri, seri kayıtlarını dahil ederek kaliteyi, uygunluk alt yapısına (insan/makine paylaşımı uygunluğu) girmesi için modern teknolojileri kullanmak suretiyle “otomasyon uygunluğu”na ilişkin yeni bir yaklaşımı hayata geçirmektedirler. Bu programların çoğu sıklıkla “Right-First-Time” veya “Operational Excellence” programları olarak isimlendirilen PAT sistemleridir. Bu sistemler ile uygunluk riskleri azaltılacak ve daha yüksek verimlilik, iyileştirilmiş kalite sağlanacaklardır. Bununla birlikte firmalar, tüm sistemlerini değiştirmek yerine kısmi uygulamalarla değişime gitmeyi tercih etmektedirler (61, 132).

PAT sistemlerinden önce ilaç endüstrisinin geçiş yaptığı 6 Sigma (milyonda bir hataya indirgemeyi öngören) uygulamasını sürdüren firmaların PAT sistemine benzerlikten dolayı geçiş yapmaları daha kolay gözükmetedir (Şekil 7, Şekil 8) (28,

55). Eldeki verileri en verimli değerlendirme teknolojilerden biri olan “Lean teknolojisi”nde de paralellikler olduğu bilinmektedir (48, 94).

Tanımla – Problem nedir? Problemi üreten süreç nedir? Projenin amaçları nelerdir? Projenin planı nedir?
Ölçüm yap - Önemli süreç performans metrikleri nelerdir? Hangi verilerin toplanması gerekiyor?
Analiz et – Problemin temel nedenleri nelerdir? Bu temel nedenler nasıl doğrulanabilir?
Düzeltil – Problemlle ilgili en iyi sonuç nedir? Bu sonuç nasıl doğrulanabilir? Sonuçları nasıl doğrulayıp onaylayabiliriz?
Kontrol et – Standartlaştırın, izleyin ve geliştirmeye devam edin

Şekil 7. 6 Sigma modeli



Şekil 8. Lean modeli

1.2.1.2.3. Veri Analizi

Hammadde parametre/formülasyon değişkenleri, işlem değişkenleri ile son dozaj formlarının kalite özelliklerinin irtibatlandırılmasında çoklu değişkenli veri analizleri kullanılır (82). Ürün veya işlemde bir deneysel çalışmanın detaylı tasarımı; araştırma alanına, çalışmanın objektifliğine, mevcut çalışma materyaline ve veri toplamaya ilişkin mevcut yöntemlere bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir. Çalışmanın bir kez tasarlanması ve verilerin toplanmasından sonra, sonuçları analiz etmek için matematiksel bir model kullanılabilir. Son yıllarda veri analizlerinde çoklu değişkenli yaklaşımlar da kullanılmaktadır (Tablo 1) (20,63).

Tablo1. Veri analizlerinde çoklu değişkenli yaklaşımlar

Ürün	Araç
Ürün tasarımı ve geliştirilmesi	Deney tasarımı (DoE)
İşlem tasarımı ve geliştirilmesi	Model oluşturma
Üretimin geliştirilmesi	İstatistiksel işlem

Gelecek 10 yıl boyunca tasarımda kalitenin biyomedikal kalite için geçerli bir model olması olasıdır. QbD'nin mevcut uygulamaları hızla ilham vermektedir. İlk denemeler başarılı oldukça sektörde QbD başvurularının artacağı beklenmektedir.

1.3. YAPAY SİNİR AĞLARI PROGRAMLARI

Farmasötik ürün geliştirme alanında heuristik (deneme/yanılma) konu bilgisinin kazanılması ve ön formülasyon aktivitelerinin desteklenmesi için son 20 yıllık süre zarfında çeşitli akıllı sistemler geliştirilmiştir (152). Matematik ve bilgisayar bilimlerindeki yakın zamanlı gelişmeler, bu duruma çözüm olması için kullanılabilecek “Sinir Ağları” programlarının gelişmesini sağlamıştır (34).

1.3.1. Bilgi Hiyerarşisi

- *Veri:* Veriler, ilgili olması olası ham gerçeklerdir ve anlam ifade etmeden var olabilirler. Bilgisayar dilinde bir çalışma sayfası, genellikle veriler tutarak başlamaktadır.
- *Enformasyon:* Enformasyon, bağlam ve bakış açısı ile işlenen verilerdir, yani anlamlıdır. Bilgisayar dilinde ilgili bir veritabanı içinde saklanan verilerden enformasyon üretir.
- *Bilgi:* Bilgi, enformasyonun anlaşılır kılınması ve problem çözümü ya da karar vermede uygulanabilmesi için uygun şekilde toplanmasıdır.
- *Bilgelik:* Bilgelik, bilgi hiyerarşisinin en yüksek seviyesidir. İnsana özgü bir durumdur(Şekil 9) (118).



Şekil 9. Bilgi hiyerarşisi

Veriler bilgi hiyerarşisindeki temel bileşenlerdir, zira tüm diğer yüksek seviyeler üzerine yerleştirilmiştir. Ana hedef, verileri bilgiye dönüştürmektir. Bilgi hiyerarşisi teorileri uyarınca bu süreç gürültüden veri çıkarılması, verilere anlamlı düzenler atanması ve bu düzenlerin anlaşılması olmak üzere üç adımda sağlanmaktadır (118).

1.3.2. Yapay Zeka ve Yapay Sinir Ağları

Beyin, kusursuz bir düzen tanıma aracıdır. Bir kaleme baktığımız zaman bunun kalem olduğunu düşünmemizin nedeni, beynimizin belirli bir bölümündeki biyolojik nöronların önceki karşılaşmalardakine benzer bir girdi düzeni oluşturmuş olması ve "kalem" nesne tanımlı spesifik bir düzen ile bağlantı kurmayı öğrenmiş olmasıdır. Beynimiz birbirine tamamen bağlı milyarlarca nöron içerdiği için, neredeyse sonsuz sayıda girdi düzenini öğrenerek tanımamız mümkündür. Ortalama bir beyin, her biri 1000 ile 10.000 arası nöron bağlantısına sahip 100 milyar civarı nöron içermektedir (100). Nöronlar, hücre faaliyetini kontrol eden nükleus, birçok ince lif, hücrelere bilgi taşıyan dendritler ve sinyali uzaklaştıran akson olarak da bilinen bir tane daha uzun liften oluşmaktadır. İmpulslar, aksondan nöronlar arasındaki eklem yeri olan sinapsa geçmekte, sinyaller birinden diğerine ya hepsi ya da hiç biri şeklinde geçirilmektedir. Nöronlar tamamen birbirlerine bağlı bir halde organize olmakta ve impuls alım ve gönderiminde aracı olarak hareket etmektedirler. Ortaya çıkan sonuç, öğrenme, tahmin etme ve tanıma yeteneğine sahip zeki bir beyin olmaktadır (100).

Yapay zeka, insan beyninin rutin olarak gerçekleştirdiklerine benzer şekilde gelişmiş, zeki hesaplamalar yapma yeteneğine sahip üretim yazılımlarına adanmış bilgisayar bilim alanı olarak belirlenmiştir. Yapay zeka geliştirme alanında iki ana kategori bulunmaktadır. Birincisi insani deneyimi simüle eden ve uzman sistemleri gibi kurallar dizisinden sonuç çıkaran yöntem ve sistemleri, ikincisi ise beynin nasıl çalıştığını modelleyen sistemleri içermektedir (35). Klasik hesaplama ve yapay sinir ağları arasındaki yaklaşım farkları Tablo 2’de yer almaktadır (79).

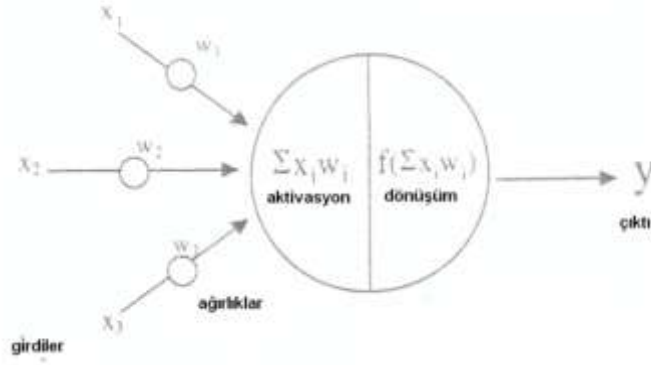
Tablo2. Klasik hesaplama ve yapay sinir ağları arasındaki yaklaşım farkları

Özellikler	Klasik hesaplama (uzman sistemler dahil)	Yapay sinir ağları
Öğrenme yöntemi	Kurallarla (didaktik)	Örneklerle (sokratik)
Fonksiyonlar	Mantıksal	Algısal düzen
İşleme biçimi	Sıralı	Paralel

Yapay sinir ağları, sinir ağını oluşturan katsayılar (ağırlıklar) ile bağlanan yüzlerce birim ve yapay nörondan oluşan ve biyolojiden esinlenerek oluşturulan hesaplama modelleridir. Bilgi işledikleri için işleme bileşenleri olarak da bilinmektedir. Tüm işleme bileşenleri, ağırlık girdi, aktarım fonksiyonu ve bir çıktıya sahiptir. İşleme bileşenleri, esasen girdi ve çıktıları dengeleyen bir denklemdir. Yapay sinir ağları ayrıca bağlantısal modeller olarak da adlandırılmaktadır, zira bağlantı ağırlıkları sistemin belleğini temsil etmektedir (35,119).

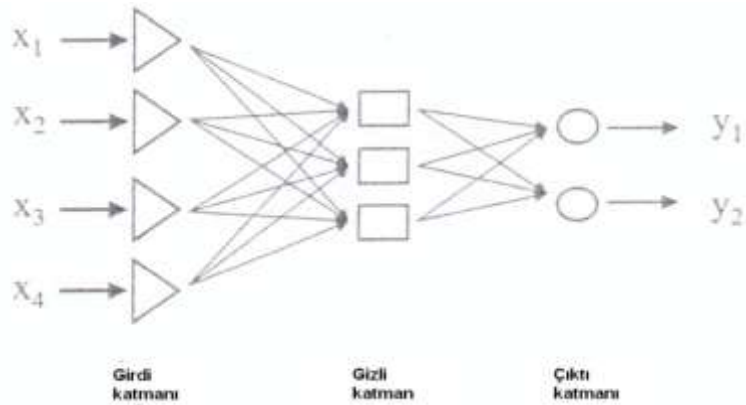
1.3.2.1. Nöronlar(Yapay Sinir Hücresi)

Yapay nöron, biyolojik nöron fonksiyonunu taklit etmesi için tasarlanan yapay sinir ağıının oluşum bileşenidir. “Girdiler” adı verilen ve bağlantı ağırlıkları ile katlanarak (ayarlanarak) gelen sinyaller, ilk olarak toplanmakta (kombine edilmekte) ve sonrasında bu nöron için çıktıyı oluşturması için aradan geçirilmektedir. “Aktivasyon fonksiyonu”, nöronun girdilerinin ağırlıklı toplamıdır ve en yaygın olarak kullanılan “aktarım fonksiyonu”, sigmoidal fonksiyona benzer S-biçimli olan fakat orijin çevresinde simetrik olan şeklindeki fonksiyondur (Şekil 10) (35).



Şekil 10. Bir yapay nöron modeli

Nöronların birbirlerine bağlanma yöntemlerine, “ağ mimarisi” ya da “topoloji” olarak adlandırılır. Farklı uygulamalar için bir dizi, çeşitli ağ mimarileri geliştirilmiş durumdadır ancak en yaygın olanlardan biri, Şekil 11’de resmedildiği gibi, çok-katmanlı algılayıcı (pörseptron) (MLP) ağı tabir edilendir. Bu, ileri yönde beslemeli bir ağ olup, "ileri yönde besleme", bilgilerin, girişlerden gelen ağ içerisinde, çeşitli "gizli katmanlar" içerisinde geçerek çıkışlara doğru bir yönde iletildiği anlamındadır. Girişler basit anlamda giriş değişkenleridir ve yukarıda da ifade edildiği gibi, formülasyon durumunda, bunlar içeriğe, içerik miktarlarına ve işlemlendirme koşullarına karşılık gelir. “Gizli katmanlar”, algılayıcılardan oluşturulur. Tipik olarak, bir gizli katman, pek çok veri setlerindeki ilişkilerin öğrenilmesi (algılanması) için yeterli olurken, gizli iki katman, “öğrenilmiş durumda” olacak tüm sorunları etkinleştirmelidir, fakat aşırı eğitimin de daha büyük riski vardır. Aşırı eğitilme durumu, ağın eğiti verilerini "ezberlediği" fakat genelleştirme ve hatasız öngörüler yapamadığı bir olaydır (Şekil 11) (35).



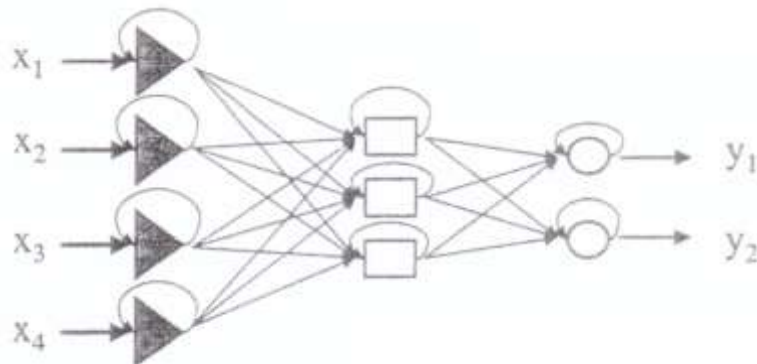
Şekil 11. Çok katmanlı ileri beslemeli ağ

Ağın, kullanarak temsil ettiği verileri "ezberleyecek" olması ve dolayısıyla, gürültünün yanı sıra bunun altında yatan özelliklere en iyi uyan üstte kalan bir karmaşık modeli geliştirmesi gerçek bir risktir. Bu sorundan kaçınılması için genel olarak kabul edilen yöntem, verilerin bazılarının (tipik olarak %10'unun) geride tutulması ve bunun, görülmeyen verilerin öngörüsünde bulunmak üzere, ağın kabiliyetini test etmek üzere kullanılmasıdır (35).

Gizli katman(lar) içerisindeki “düğüm”lerin ya da algılayıcıların sayısı, ağ mimarisini karakterize eder. Bu nedenle, literatürde yer alan makalelerde, bunların örneğin “beş düğüm noktalı tek bir gizli katman” kullandıkları ifade edilir (35).

Sıklıkla kullanıcılar, verilere en iyi hangi uyumun verildiğini bulmak üzere, gizlenmiş olan katman içerisinde düğümlerin farklı sayılarını seçerek, ağın “ayarını” gerçekleştirirler. Tekrar, daha başka düğümler eklendiğinde, bu durum, aşırı eğitim riskini artırır zira uyuşmada daha da fazla parametre kullanılacaktır. Amaç, eğitim verileri ile uyuşacak en az sayıda düğüm kullanılması olmalıdır (35).

Geriye yayım öğrenim algoritması, sürekli çıktıya sahip ileri beslemeli ağlarda işe yaramaktadır. Eğitim, ağdaki tüm ağırlıkların küçük rastgele sayılara ayarlanması ile başlamaktadır. Bu noktada ağın tüm girdi örnekleri için ağ bir çıktı vermekte ve bu çıktı rastgele olarak başlamaktadır. Tüm numune örneklerinde, bu çıktı ve istenen çıktı (doğru sınıf veya değer) arasındaki karesi alınmış farkların ölçülmesiyle alınan sonuca, “ağın toplam hatası” adı verilmektedir. Bu sayının sıfır olması durumunda ağ kusursuz olmakta, sayı ne kadar küçük olursa ağ da o kadar iyi olmaktadır (Şekil 12) (35).



Şekil 12. Geri bildirim ağı

Toplam hatayı asgari düzeye indirgeyen ağırlıkların seçilmesiyle eldeki problemi en iyi çözen sinir ağının elde edilmesi mümkündür. Bu, doğruyu karakterize eden iki parametrenin, karesi alınmış doğru ve veri noktaları arası fark toplamının asgari düzeyde olacak şekilde seçildiği doğrusal regresyonda da aynıdır. Bunun doğrusal regresyonda analitik olarak yapılması mümkündür, ancak ileri beslemeli sinir ağında gizli birimlere sahip analitik çözümler bulunmamaktadır. Geriye yayımda ağırlık ve eşikler, her örnek sunumunda değişmekte ve hata gitgide daha küçük hale gelmektedir. Bu durum, hata değişiklik göstermeyene kadar yüzlerce defa sürmektedir (76).

Taklit etme (simülasyon) ve yapay zeka tekniklerinin birlikte kullanımı ile zeki simülasyon modelleri elde edilmektedir. Böylece simülasyon daha esnek ve güçlü bir yapıya sahip olmuştur (77).

Yapay sinir ağı metodolojisi, biyolojik bir beynin veri işleme yöntemini modelleme denemesini temel aldığı için, standart istatistiksel analiz yöntemlerinden oldukça farklıdır. Sinir ağları daha az resmi istatistiksel eğitime ihtiyaç duymakta, bağımlı ve bağımsız değişkenler ile karmaşık denklemler olmadan tüm olası etkileşimler arasındaki doğrusal olmayan karmaşık ilişkileri tespit edebilmekte ve birden fazla eğitim algoritması kullanabilmektedir. Model spesifikasyonu anlamında yapay sinir ağları veri kaynağı bilgisine ihtiyaç duymamakta, ancak büyük eğitim dizilerine ihtiyaç duymaktadırlar (35).

İstatistik ve nöral ağ eşdeğer terimleri Tablo 3'te verilmektedir (35).

Tablo3. İstatistik ve nöral ağlardaki eşdeğer terimler

İstatistik	Nöral ağlar
Model	Ağ
Regresyon	Denetimli öğrenme
İnterpolasyon (yakınsama)	Genelleştirme
Gözlemler	Eğitim seti
Parametreler	(Sinaptik) Ağırlıklar
Bağımsız değişkenler	Girdiler (girişler)
Bağımlı değişkenler	Çıktılar (çıkışlar)
Uç regresyonu	Ağırlık düşümü

Her ne kadar da nöral ağlar, kendileri üzerinde, modellerin oluşturulması ve dolayısıyla, “eğer şöyle olursa” türünden olasılıkların sorgulanmasına olanak vermeleri açısından yararlı olsalar da, bunların yetenekleri, diğer teknolojilerle bir araya getirilerek daha da geliştirilir. Örneğin, optimizasyon için jenerik algoritmalar ile birlikte modelleme için nöral ağların kullanılması, çok güçlü olarak kendini kanıtlamış durumdadır; zira formül hazırlayan kişiye son derece titiz, sıkı ve çoğu kez de birbiriyle çelişen maksatları karşılamak üzere bir formülasyon geliştirilmesi olanağını sunar.

1.3.3. Genetik Algoritmalar

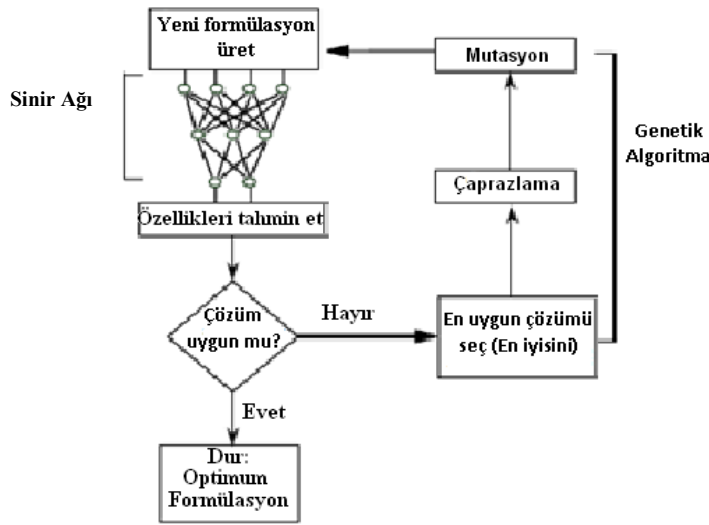
Genetik algoritma, karmaşık çok boyutlu arama uzayında en iyinin hayatta kalması ilkesine göre bütünsel en iyi çözümü arar. Genetik algoritmaların asıl amacı, hiçbir çözüm tekniği bulunmayan problemlere çözüm aramaktır. Genetik algoritmaların problemin çözümündeki başarısına karar vermedeki en önemli faktör, problemin çözümünü temsil eden verilerin gösterimidir. Her verinin problem için çözüm olup olmayacağına karar veren bir “uygunluk fonksiyonu” vardır. Uygunluk fonksiyonundan dönen değere göre yüksek değere sahip olan verilere, ortamdaki diğer verilerle çoğalmalarına fırsat verilir. Bu veriler çaprazlama işlemi sonunda yeni veriler üretir. Yeni veri, kendisini meydana getiren verilerin özelliklerini taşır. Yeni veriler üretilirken düşük uygunluk değerine sahip veriler daha az seçileceğinden bir süre sonra değerlendirme dışında bırakılır. Böylelikle, iyi özellikler pek çok yeni veri aracılığıyla bilgi ortamına yayılır ve genetik işlemler aracılığıyla diğer iyi özelliklerle birleşir. Uygunluk değeri yüksek olan ne kadar çok veri bir araya gelip yeni veriler oluşturursa arama alanı içerisinde o kadar iyi bir çalışma alanı elde edilir (35, 101).

Genetik algoritmanın diğer yöntemlerden farkı aşağıda özetlenmiştir (117).

1. Genetik algoritmalar problemlerin çözümünü parametrelerin değerleriyle değil, kodlarıyla arar. Bu sebeple genetik algoritmalar ne yaptığı konusunda bilgi içermez, nasıl yaptığını bilir.
2. Algoritmalar aramaya tek bir noktadan değil, noktalar kümesinden başlar. Ancak bazı durumlarda genetik algoritmalar yerel en iyi çözüme, genel en iyi çözümden daha çabuk ulaşır ve algoritma bu noktada sonuçlanır.

3. Genetik algoritmalar türev yerine “uygunluk fonksiyonu”nun değerini kullanır. Bu değerın kullanılması ayrıca yardımcı bir bilginin kullanılmasını gerektirmez.

Intelligensys’den INForm programı, optimizasyon açısından genetik algoritmalarla modelleme için nöral ağların kombinasyonunu önermektedir (35). Her iki teknolojinin bir araya getirilmesi, Şekil 13’te şematik olarak resmedilmiştir.



Şekil 13. Genetik algoritma, nöral ağın formülasyon modellemesi ve optimizasyonda bir arada kullanımının şematik gösterimi

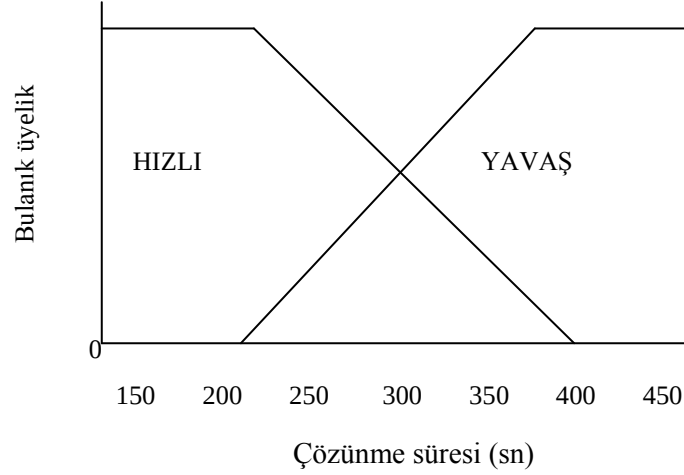
1.3.4. Bulanık Mantık

Diğer bir yapay zeka teknolojisi olan bulanık mantık ise, optimizasyon amaçlarını tanımlamada kullanılabilir. Bulanık mantık, özellikle birbiriyle çelişen (çakışan) özellikler (örneğin, hızlı çözünen sert tabletler gibi) istendiğinde, uygun olduğunu kanıtlamıştır. Son zamanlarda, basit bir biçimde karmaşık kavramları ifade etmek üzere, bulanık mantık ile verilerden bilgileri kendi “öğrenen” nöral ağları bir araya getiren, nöro-bulanık mantık gibi yeni metodolojileri oluşturan, birbirine daha da sıkı bağlı teknolojileri bir araya getiren sistemler de oluşturulmuştur (10, 117).

Bulanık mantık, daha içgüdüsel ifadeler ve tanımlayıcıların kullanılmasına olanak sağlar. Bulanık kümeleri için üyesi olma fonksiyonları, 0 ile 1 arasında herhangi sürekli bir değeri alabilir. Gerçekte, geleneksel mantığın siyah ve beyazına ek olarak, bulanık mantık grinin tonlarına olanak verir. Çözünme süresi örneği

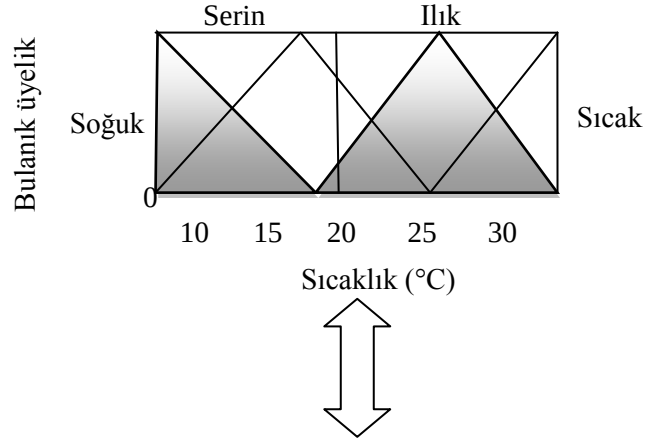
kapsamında, Şekil 14’te de gösterildiği gibi, “hızlı” ve “ yavaş” şeklinde iki küme tanımlanabilir. Burada, 300 saniye dolayında bir aralıktaki çözünme sürelerinin, “hızlı” ve “yavaş” kümelerinin her ikisine de üyeliği vardır (35).

Bulanık küme üyeliği



Şekil 14. Bir ilaç tabletinin “hızlı” ve “yavaş” dağılıma süresinin bulanık mantık ile gösterimi

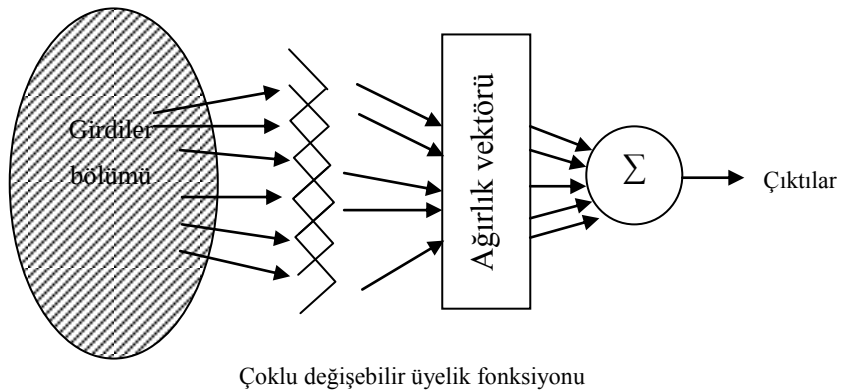
Bulanık mantık aynı zamanda, işlem kontrolünde de yaygın biçimde kullanılır, çünkü kuralların, IF (A) THEN (B) [Eğer (A) olur ise bu durumda (B) olur] şeklinde, bir kümeye üye olma fonksiyonlarıyla ilişkili olan bir bağlantılı güvenilirlik düzeyi ile sade bir lisanla ifade edilmesine imkan verir. Şekil15’te görüldüğü gibi, dört sıcaklık ortamı olan bir ısıtıcıda dört bulanık SOĞUK, SERİN, ILIK ve SICAK kümeleri üzerinde haritalama yapmakta, yol gösterici olmaktadır. Eğer oda sıcaklığı 18°C ise, Şekil 15’teki kalın çizgi, bu durumda Kural 3’e göre, fan hızı 0,7 gibi bir doğruluk değeri ile orta kademedede olacaktır. Kural 4’e göre ise fan hızı 0,3 gibi bir doğruluk ile düşük düzeyde olacaktır. Sayısallaştırılmış sonuçları bulanık mantık formunda üreten süreç (defüzifikasyon işlemi), böylece bize uygun bir fan hızını seçmemize olanak sağlayacaktır (47).



Eğer sıcaklık soğuk ise BU DURUMDA, fan hızı yüksek DURUMDADIR.
 Eğer sıcaklık serin ise, BU DURUMDA, fan hızı orta DURUMDADIR.
 Eğer sıcaklık ılık ise, BU DURUMDA, fan hızı düşük DURUMDADIR.
 Eğer sıcaklık sıcak ise, BU DURUMDA, fanhızı sıfır DURUMDADIR.

Şekil 15. Oda sıcaklığının bulanık kavramları (SOĞUK, SERİN, ILIK, SICAK) temeline dayalı, bir fanlı ısıtıcının kontrolü için bulanık kurallar.

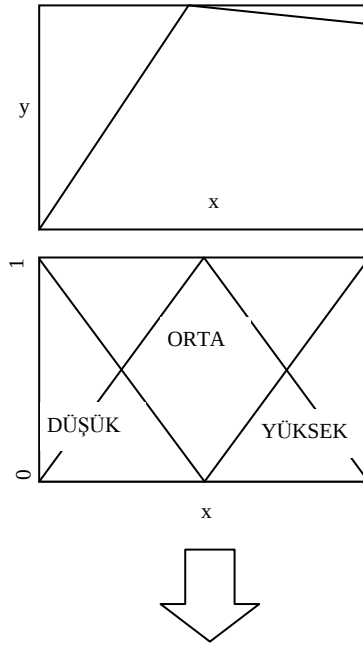
Amaçları böyle basit terimler şeklinde ifade edebilmesi, bulanık mantığın, (neuro-fuzzy) (nöral-bulanık) hesaplamalar verecek nöral ağlar gibi diğer teknolojilerle sıkı bir şekilde bir araya getirilebilmesine olanak verir. Nöro-bulanık mimarisi, bulanıklaştırma ve bulanık halden geri dönüş için iki ilave katmanlı nöral bir mimaridir (Şekil 16) (35, 47).



Şekil 16. Nöro-bulanık ağın şematik gösterimi

Doğru seçim, göz önüne alınan probleme bağlıdır. Verilerin az olduğu sorunlar için, daha az üyelik fonksiyonları kullanılmalıdır. Tek bir giriş için, daha önceki kural, IF (A) olabilecek iken, iki giriş için ise, bu IF (A) AND IF (B) şeklinde ve bunun gibi olmaktadır. Çoklu-değişebilir üyelik fonksiyonları, girişlerin tümüne ve bunların her biri için kullanılan üyelik fonksiyonlarının sayısına bağlıdır. Dolayısıyla, eğer A ve B şeklinde iki giriş var ise ki bunlardan A, 2-düğüm noktası olan bir üyelik fonksiyonuna (yani, DÜŞÜK (=LOW) ve YÜKSEK (=HIGH) olmak üzere) sahipken, B ise, 3-düğüm noktalı bir üyelik fonksiyonuna (DÜŞÜK, ORTA, YÜKSEK (=LOW, MEDIUM, HIGH) sahiptir ve bu durumda, toplam olarak altı çoklu-değişebilir üyelik fonksiyonu mevcuttur. Problem, girişlerin sayısı ve bunların karmaşıklığına bağlı olarak üstel biçimde büyür ve bu da çok karmaşık kurallar neticesini verebilir. Nöro-bulanık mantığın, pek çok uygulaması olmuştur. Bunlardan, “verilerin uyarlamalı çubuk modellemesi” (ASMOD), sadece önemli olan girdi değişkenlerini kapsayan, aşırı tutumlu modelleri ve alt-modelleri geliştirir. Dolayısıyla bunun kurallarını anlamak basittir. ASMOD, FormRules programı içerisinde ilaç şirketleri ve akademik araştırmacılar tarafından başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. ASMOD, her bir giriş için kullanılan üyelik fonksiyonlarının sayısını ve bunların konumunu otomatik olarak ayarlar. Ayrıca, kaç tane alt modele ihtiyaç duyulduğunu ve bunların, birden fazla sayıda giriş fonksiyonuna bağlı olup olmadığını da belirler (35, 47).

Alt model çıkışı ve her bir giriş için kullanılan üyelik fonksiyonlarının sayısı hakkındaki bilgilerin kullanılmasıyla, kurallar modelden çıkartılabilir. Tipik bir örnek Şekil 17’de gösterilmiştir burada, alt model çıkışı, DÜŞÜK (=LOW), ORTA (=MID) ve YÜKSEK (=HIGH) üç üyelik fonksiyonu tarafından yerine uydurulan doğrusal olmayan bir biçimi göstermektedir. Kurallar, şeklin içerisinde gösterilmiştir; parantez içerisindeki sayılar “güvenilirlik düzeyleri”dir ve nöro-bulanık ağ tarafından belirlenen ağırlıklarla ilişkilidir (35, 47).



EĞER X DÜŞÜK İSE BU DURUMDA Y DÜŞÜKTÜR (1,00)
 EĞER X ORTA İSE BU DURUMDA Y YÜKSEKTİR (0,99)
 EĞER X YÜKSEK İSE BU DURUMDA Y YÜKSEKTİR (0,96)

Şekil 17. Nöro-bulanık modelden kural çıkartılması(parantez içerisindeki değerler güvenilirlik düzeyleridir).

Kurallar böyle kolay tarifli bir şekilde çıkartılabileceğinden, nöro-bulanık hesaplama işlemleri yararlı bir veri araştırma tekniği olarak hızla kabul görmüştür.

1.3.5 Optimizasyon

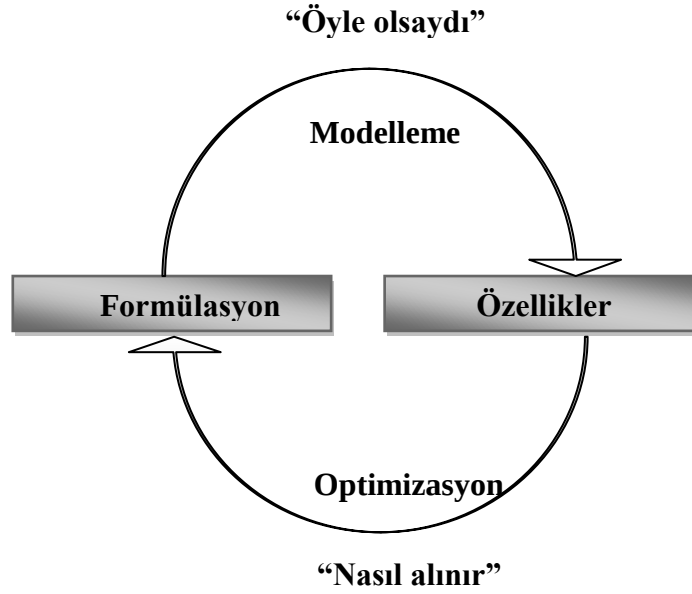
Bir formülasyon veya işlemin optimizasyonu, olası en iyi bileşim veya çalışma koşullarının bulunmasıdır (84).

Bir farmasötik formülasyon, birkaç formülasyon faktörü ve işlem değişkeninin bir araya getirilmesi ile oluşturulur. Etkinlik, yararlı olma, kararlılığa ilişkin bir takım parametrelerin yanı sıra, aynı zamanda ilacın emniyeti de optimize edilmelidir. Formülasyon tasarımı; kantitatif yaklaşımdaki güçlüklerden biri, gerekçe (neden) faktörleri ile yukarıda sayılan ilaca olan tepkiler arasındaki ilişkilerin yakınlaştırmadır. Diğer bir güçlük ise, özelliklerden birinin daima diğer özelliklere göre arzu edilebilir olmamasıdır. Bu durum, çok amaçlı optimizasyon problemi olarak tanımlanır. Çalışma tekniklerinin tasarlanması, işlemin optimize edilmesi için etkili bir imkan sunmaktadır. Fakat çalışmalarımızı yalnızca işlem faktörleri ile

sınırlandırmayacağımız için tasarım aracılığıyla formülasyonun ve faktöriyel tasarım/respons yüzey yöntemleri aracılığıyla da işlemin optimize edilmesi gerekmektedir (4, 25, 109). Tepki yüzeyi yöntemi (RSM), kabul edilebilir ilaç formülasyonlarının seçilmesinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. RSM, a) istatistiksel faktöriyel deneysel tasarımlar, b) rastgele faktörler ve tepki değişkenleri arasında modelleme, c) en iyi formülasyonu araştırmak üzere çok-amaçlı optimizasyonu içermektedir (133, 134).

Optimizasyon için dört temel yöntem bulunmaktadır (84). İlk olarak, yanıtları çalışılan formülasyon veya çalışma koşullarının sınırları dahilinde, tahmin edebilen bir matematiksel modele uygun olarak deneylerin tasarlanmasıdır. İkinci olarak, en iyi bilineni “sıralı tek yönlü” olan doğrudan optimizasyon yöntemidir. Bu en iyi şekilde optimizasyonun kendisi için deneysel tasarımla birleştirilmiş, deneysel bir alanın belirlenmesi için hızlı ve güçlü bir yöntemdir. Üçüncü olarak, deneyi gerçekleştiren kişinin en iyi değeri bulmak için ilk olarak bir faktörü, ardından diğerini değiştirdiği “bir defada-bir faktör” yöntemi bulunmaktadır. Bu faktörün dezavantajı çok sayıda yanıt için kullanılamaması ve faktörler arasında kuvvetli etkileşimler olduğunda çalışmamasıdır. Son olarak, kullanılan yöntem ise, deneyi gerçekleştiren kişinin bilgisi ve sezgisine göre sistematik olmayan bir yaklaşımdır (84).

Geliştirilen modellerin kullanılması, “ağa danışılması” adı verilen bir süreçte gerçekleştirilmektedir. Şekil 18’de de gösterildiği üzere, modelin kullanımının iki temel yolu bulunmaktadır. İlkinde, girdilerin özellikleri nasıl değiştirdiklerinin anlaşılması için "eğer öyle olsaydı" çalışmalarında değiştirilmektedir. İkinci yol ise, hangi özelliklerin istendiğini belirterek ve sonrasında girdi formülasyonunu ve bunu verebilecek işleme koşullarını elde etmek için modeli kullanmak suretiyle modeli "tersten" kullanarak gerçekleştirilen optimizasyon işlemidir (35).



Şekil 18. Modelleme ve optimizasyon işlemlerinin şematik görüntüsü

Subramanian ve ark. (130), ANN ile çoklu regresyon analizlerini karşılaştırmış ve ANN'nin farmasötik formülasyonların optimizasyonunda daha uygun kullanımının olduğunu göstermişlerdir. MLP (çok katmanlı algılayıcı) nöral ağları ve nöro-bulanık mantığının kullanılarak optimizasyonun yapıldığı programlardan biri de Intelligensys Ltd. şirketinin INForm programıdır (68).

DoE kullanımı “optimizasyon” ile aynı değildir (44). Optimizasyon, “optimumu”, yani bir problemin en avantajlı çözümünü arayan matematiksel bir yöntemdir. Ürünün istenen özelliklerine ulaşma amacıyla optimum bir formülasyon ve/veya işlem değişkenleri için optimum özellikleri tanımlamak için matematiksel optimizasyon teknikleri kullanılmalıdır (84). Çeşitli optimizasyon yöntemleri mevcut olsa da, hepsi değişkenlerin optimize edilmesini ve öngörüselleştirilmesi (yani işlem veya formülasyon değişkenleri) ile nicel olarak ilişkilendirilmesini ve ayrıca bu ilişkiyi tanımlayan işlevin öngörüselleştirilmesi tarafından açıklanan çok boyutlu alanının tamamı boyunca tutarlı olmasını gerektirmektedir (84).

DoE'den elde edilen model fonksiyonların çoğunluğu ise, yapısal olarak doğrusal veya kareseldir (44). Bu yöntemlerin kullanılmasında amaç, bir formülasyondaki birbirleriyle çelişen kalite kriterleri arasında uygun bir orta yol bulunması, işlem ve/veya formülasyon değişkenlerinin “en iyi” uzlaşma çözümünün bulunması ve tercihen sağlam bir işlem ve formülasyon sonucunun doğması için sayısal model temel alınarak düzenlenmesidir (142).

1.4. FARMASÖTİK ARAŞTIRMALARDA YAPAY SİNİR AĞLARI UYGULAMALARI

Teknolojinin gücü, kullanıcının daha önceden bilgi sahibi olmasını gerektirmeksizin, veriler içerisinde doğrusal-olmayan ilişkileri yakalayabilme kabiliyetinde yatar. Bu kabiliyete sahip olan nöral hesaplama işlemi, eczacılık formülasyonu ve işlemlendirilmesi genel sahasındaki çok geniş çeşitlilikte uygulama alanlarında kullanılmakta ve en azından istatistiksel modellemenin kullanıldığında elde edilenler kadar iyi modeller vermektedir. Yapay sinir ağlarının kullanıldığı programların tamamlanmamış veri kümelerinin etkin kullanımı, verilerin hızla analiz edilmesi, daha fazla verilerden yararlanılabilmesi becerisi ve ağın yeni baştan eğitilebilmesi (modelin yeniden tanımlanması), toplam tasarım alanının karmaşıklığından bağımsız olarak etkin bir şekilde keşfedilmesi, optimizasyonda kısıtlamalar ve tercihlerden yararlanılabilmesi becerisi, akıllı ve eyleme sokulabilir kuralların üretilebilmesi becerisi gibi birçok yararı vardır.

Yapay sinir ağları, başta farmasötik işlemlerde sıklıkla karşılaşılan doğrusal olmayan ilişkilere sahip veri dizileri için olmak üzere, umut vaat eden bir modelleme tekniğini temsil etmektedir (35, 76). Analitik verilerin yorumlanması (kalite kontrolde farmasötik analizin modellenmesi), ilaç tasarımı (QSAR ve moleküler modelleme) ve farmasötik formülasyon tasarımından (üretim süreçlerinin optimizasyonu) biyo-eczacılık aracılığıyla klinik eczacılığa (farmakokinetik ve farmakodinamik modelleme, *in vitro/in vivo* korelasyon) geniş bir aralıkta seyretmektedir (54, 153).

Ürün formülasyonu sahası açısından, yapay sinir ağlarının endüstriyel faydaları, aşağıdaki şekilde sıralanabilir (54).

- Düşük bir maliyette ürün kalitesi ve performansında iyileştirme,
- Piyasaya daha kısa sürede sunma,
- Yeni ürünlerinin geliştirilmesi,
- Geliştirilmiş müşteri tepkisi,
- Artırılmış güven.

Bu alandaki çalışmaların birinde, Türkoğlu ve ark. (137) bir çalışmada doğrudan basım yöntemi ile tablet formülasyonunun optimizasyonunda yapay sinir ağları kullanılmıştır. Çalışmada model ilaç olarak hidroklorotiyazit seçilmiş ve

kaydırıcı tipi, tablet basım ve tablet kırılma kuvveti, etkin madde salım hızı üzerine kaydırıcının karıştırma süresine etkileri ele alınmıştır. Sonuçta bu modelleme ile en iyi kaydırıcı tipi veya tablet kırılma kuvveti gibi optimizasyonlar yapılmış; yapay sinir ağlarının farmasötik teknolojideki işlem ve formülasyon faktörlerini çalışmada esnek ve doğru bir yöntem olduğu vurgulanmıştır. Türkoğlu ve ark. (136) yaptığı diğer bir çalışmada ise yapay sinir ağı yanında genetik algoritmayı da kullanmışlardır.

Shao ve ark. (125), tablet formülasyonlarında nöro-bulanık (FormRules V3. 32 (Intelligensys) ve nöral ağ (INForm V4. 0 (Intelligensys) teknolojisini kullanarak, nöral ağlarla nöro-bulanık teknikleri mukayese etmişlerdir. Nöro-bulanık yöntemlerin geliştirdiği modellerin neredeyse, nöral ağlardaki kadar iyi olduğunu saptamışlardır. Aynı araştırmacı grubu, akışkan yatakta granülasyon işlemi için nöro-bulanık mantık kullanılarak çoklu formülasyonlardaki saklı bilginin integrasyonunu incelemişler ve nöro-bulanık mantık ile klasik bilgiye ulaşma yöntemlerinden daha fazla bilgiye ulaşabildiklerini göstermişlerdir (127).

Kesavan ve Peck (75), hem formülasyon (seyreltici, bağlayıcı ve konsantrasyonları) hem de işlem değişkenlerini (granülatör cinsi, bağlayıcının eklenmesi yöntemi), granül ve tablet özellikleri (kırılma hızı, sertlik ve çözünme süresi) ile ilişkilendirmek üzere kafeinin tablet haldeki formülasyonunu modellemişlerdir. Her iki sorgulama, nöral ağların mevcut istatistiksel yöntemlerden daha iyi işlediğini göstermiştir.

Colbourn ve Lindberg (33) üç farklı zamanda salım yapan formülasyondan alınan tarihçe verilerinin analiz edilmesi için nöral ağları, genetik algoritmaları ve nöro-bulanık mantığı kullanmıştır. Bu çalışmada oluşturulan modeller, belirtilmiş olan arzu edilen özellikli tabletlerin üretilmesinde son derece verimli olduğu saptanmıştır.

Bulanık mantıkta EĞER-ÖYLE İSE kurallarının avantajı yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda vurgulanmıştır (3, 52, 108, 120, 126). Landin-Rowe ve ark. (80) doğrudan tablet basımında bulanık mantık ile geleneksel deney tasarımı ve istatistik analizlerinin karşılaştırmalı çalışmalarında, bulanık mantık ile ulaşılan sonuçlarda doğruluk hassasiyetinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Tablet sertliği çalışmasında (29), granülasyonda (95, 144, 145), reolojide (124), stabil mikro emülsiyon formülasyonların öngörülmesinde (78), emülsiyonların viskozite ölçümlerinin değerlendirilmesinde (50), sürekli salım yapan tabletlerin

Çözünme hızı çalışmalarında (131) ve diğerk farmasötik araştırmalar alanında (19)da yapay sinir ağılarının kullanıldığı kayıtlıdır. Ayrıca, tablet üretiminin yaşam döngüsünün her adımında yapay zeka tekniğine ihtiyaç duyulabileceğinin vurgulandığı bölüm, farmasötik katı ilaç şekillerinin üretiminin anlatıldığı bir tablet kitabında yer almıştır (105).

Ketoprofenin katı dispersiyonunun ve fiziksel karışımının istenilen *in vitro* salım değerine ulaşmada (93) ve ilaçların deriden geçişlerini tahmin etmek için (39) yapay sinir ağıları kullanılmıştır. Christopher Westphal (147), “Data Mining Solutions” adlı kitabında bazı verilerin eksik olması durumunda çoğu yöntemde sonuç alınamazken, bulanık mantık yöntemi ile değerlendirmenin daha net yapılması nedeniyle, yapay sinir ağılarının gerekliliğini savunmuştur. Ayrıca bilgiye erişimde yapay sinir ağılarının kullanımının her alandaki önemini de vurgulamıştır. Gerçek bir araştırmada birden fazla bağımlı ve bağımsız etkenlerin çalışılmasındaki zorluğuna ve olanaksızlığına dikkat çekilmiş, yapay sinir ağıları ile gereğey yakın tahminin önemi vurgulanarak günümüzde birçok alanda kullanımının gerekliliğinin vurgulandığı kitaplar bulunmaktadır (6, 151).

Yapay sinir ağıları programlarının sadece formülasyon ve işlem parametrelerinde değıl, ilacın kalite kontrolünün birçok adımında da yoğun olarak kullanıldığı literatürler mevcuttur (81, 93, 103, 104, 111, 123). Bunun yanı sıra, analitik yöntem validasyonlarında da yapay sinir ağıları kullanılmıştır (62). Yapay sinir ağıları çalışma, analiz, anlama ve faydalarına göre ayrılabilmekte (155) ve bu faydaların farmasötik çalışmalarda kullanılabildiğini görölmektedir (26, 46, 113, 115, 146, 148, 149).

Yapay sinir ağılarının formülasyon geliştirme aşamalarında kullanıldığı katı dozaj formları ile ilgili çalışmada, bu yöntem ile yapılan modellemenin özellikle doğrusal olmayan ilişkinin var olduğı verileri değerlendirmede klasik modelleme tekniklerine göre avantajlı olduğı saptanmıştır (23, 24). İlaç polimorflarının tanımlanması ve tabletteki miktarının saptanmasında (2) ve çözünme hızı çalışmalarında (53, 154)da yapay sinir ağıları kullanılmıştır.

Bourquin ve ark. (22) yapay sinir ağılarının katı dozaj formlarının formülasyon geliştirmesinde kullanılabileceğı üzerine çalışmışlardır. Bu çalışmada seçilen her bir yardımcı maddenin konsantrasyonunun tabletin mühreden çıkmasına ve çıkma esnasındaki “artık kuvvetler” üzerine etkisi ele alınmış ve değıerlendirme karşılaştırmalı olarak yapay sinir ağıları ve klasik modelleme teknolojisi kullanılarak

yapılmıştır. Elde edilen veriler en iyi ilişkiyi yapay sinir ağları ile olduğunu göstermiş, oysa klasik modelleme teknolojisinin ilişkiyi göz ardı ettiği saptanmıştır. Sonuç olarak; yapay sinir ağlarının özellikle doğrusal olmayan ilişkinin var olduğu verileri değerlendirmede klasik modelleme teknikleri yerine kullanılması gerektiğini vurgulanmıştır. Konvansiyonel katı ilaç şekillerinin geliştirilmesinde (102, 116), lipozomların formülasyon parametrelerinin optimizasyonunda (130), kontrollü salım yapan mukoadezif tabletlerin formülasyon ve optimizasyonunda (128) kullanılabileceği bildirilmiştir.

İşlemlerde karar vermenin önemi detaylı bir şekilde ele alınmış (89), bu sayede endüstriye zaman ve maddi kazançların sağlanacağı vurgulanmıştır (41,129).

Yapay sinir ağlarının farmasötik endüstride çeşitli alanlarda kullanımının avantajlı bir yöntem olduğunu belirten başka yayınlar da mevcuttur (21, 67, 143). Hussain ve ark. (67) endüstrinin farmasötik ürün geliştirmedeki yaygın sorunlarının literatür ve deneysel verilerin birlikte kullanılması ile kolayca çözülebileceğini; Walsh ve Zaccari (143) ise optimum üretim ve en yüksek verim için yapay sinir ağlarından üretimde nasıl faydalanılabileceğini göstermişlerdir. Bourquin ve ark. (21) yardımcı maddelerin karışımlardaki önemini yapay sinir ağları ile değerlendirmişlerdir.

Ayrıca farmasötik yardımcı maddelerden laktoz, Emcompress® ve nişastanın mikromeritik çalışmalarının yapay sinir ağları yardımı ile değerlendirildiği diğer bir çalışma da mevcuttur (74). Uygun kaplama özelliklerini saptamak amacıyla yüksek oranda katı kaplamanın mekanik ve reolojik özellikleri üzerine seçilen parametrelerin (bağlayıcı, boya, matlaştırıcı ajan, reolojik madde gibi) etkisi yapay sinir ağları yardımı ile incelenmiş ve optimal kaplama formülasyonunun kolayca elde edilebildiği bildirilmiştir (83).

Bu çalışmalardan başka, katı dozaj formlardan ilacın *in vitro* salım hızının (103, 106) ve ilacın Caco-2 hücrelerinden geçişinin (40) öngörülmesinde, *in vitro-in vivo* korelasyonda (43), farmakokinetik ve farmakodinamik modellemede (59) yapay sinir ağları kullanılmıştır.

1.5. TABLETLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

1.5.1. Tanım ve Özellikler

Tabletler, her biri tek doz bir ya da birkaç etkin madde içeren katı farmasötik dozaj şekilleridir. Tabletler uygun granül veya tozların bir tablet makinesinde basınç uygulanması ile parçacıkların tekdüzen hacimlerde sıkıştırılması ile elde edilir (9,85). Diğer bir deyişle, etkin maddenin çeşitli yardımcı maddeler ile çeşitli şekillerde karıştırılıp basınç uygulamaya hazır hale getirilmesi ve belirli özellikteki cihazlar ile basınç uygulanarak istenen amaca uygun özelliklerde, şekilde ve boyutta sıkıştırılmış toz kütlesine tablet denir (9, 90).

Tabletler üretim amacına göre farklı şekillerde (yuvarlak, oblong, üçgen, beşgen ve altıgen) hazırlanabilmektedir. Oral yol ile alınan katı farmasötik dozaj formları sınıflandırıldığında tablet ve kapsüller en sık kullanılan dozaj formları olarak karşımıza çıkmaktadır (9).

Tabletler aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır (9).

- İzin verilen sınırlar dahilinde belirtilen ilaç dozunu içermelidir.
- Üretim, nakliye ve işleme ile ilgili basımları dayanacak kadar güçlü olmalı ve hastaya rahatça ulaşmalıdır.
- İlaç dozunu gerekli olan yerde ve hızda vermelidir.
- Boyut, tat ve görünümü hasta tarafından kabul edilebilirliğine zarar vermemelidir.

1.5.2. Tabletlerin Avantajları

Tabletlerin diğer farmasötik ilaç şekillerine göre daha çok tercih edilmesinin sebepleri arasında;

- tablet üretiminin daha kolay ve hızlı olması,
- dozaj uygulamasının kolaylığı,
- sıvı ve yarı katı preparatlarla karşılaştırıldığında stabilitesinin daha yüksek olması yer alır (9).

Tabletlerin diğer avantajları arasında hasta tarafından kolay taşınması ve kişisel uygulama kolaylığı yer alır. Bitmiş ürün ağırlık ve görüntü bakımından homojendir. Tabletler, kaplama uygulaması ile (şeker veya film kaplama) etkin maddeden kaynaklanabilecek olası hoş olmayan tatların gizlenmesi ve hasta tarafından kabul edilme oranının artırılması sağlanabilmektedir. Farmasötik gereklilikler açısından tabletlerin optimizasyon kolaylığı mevcuttur (9).

Tabletler aynı zamanda çok yönlü bir ilaç salım sistemi sunmaktadır. Uygun formülasyonla ve üretim yöntemi ile suda çözünebilir ve dağılabilir efervesan tabletler, pastiller, dilaltı tabletler, bukal tabletler, çiğneme tabletleri, çözünen tabletler, implant tabletler, rektal ve vajinal tabletler üretilmektedir. Ayrıca tabletteki etkin maddenin salınımını geciktiren bağırsakta açılan enterik tabletler ile etkin madde salım hızı ve süresi değiştirilmiş olan uzatılmış, kontrollü ve sürekli salım yapan tablet şekilleri de mevcuttur (9).

1.5.3. Tabletlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler

Yardımcı maddeler; etkin maddeleri farmasötik dozaj formlarına dönüştürmek için kullanılan inert katkı maddeleridir (27). Her bir yardımcı madde tablet üretiminde kullanılacak üretim işlemine, ürünün kullanım yoluna göre seçilmelidir (27). Tablet formülasyonlarında kullanılan farmasötik yardımcı maddeler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (9, 85).

- Dolgu maddeleri/seyretiliciler
- Bağlayıcı maddeler
- Dağıtıcı ajanlar
- Lubrikantlar
- Glidantlar
- Renklendiriciler
- Tat düzelticiler (aroma ve tatlandırıcılar)

Bir yardımcı maddenin tablet formülasyonuna katılabilmesi için bazı özelliklere sahip olması gerekir (27, 66). Bunlar;

- Fiziksel ve kimyasal olarak stabil olmalıdır.
- Ruhsatlandırma kuruluşlarının koşullarına uygun ve gereken uygunluk belgelerine sahip olmalıdır.
- İlacın biyoyararlanımına etkide bulunmamalıdır.
- Fizyolojik açıdan inert olmalıdır.
- Birlikte kullanıldığı maddeler ile geçimli olmalıdır.
- Patojen veya istenmeyen mikroorganizmaları içermemelidir.
- Farmasötik standartlara uygun özellikte ve saflıkta olmalıdır.
- Düşük maliyetle olmalıdır.

Tablet yardımcı maddeleri ve fonksiyonları Tablo 4'te özetlenmiştir(27).

Tablo4. Tablet yardımcı maddelerin sınıfları ve fonksiyonları

Yardımcı maddeler	Fonksiyonları	Örnekler
Seyrelticiler	Bir hacim (bulk) ajanı veya dolgu maddesi olarak işlev görürler.	Şekerler, laktoz, mannitol, sorbitol, sukroz, inorganik tuzlar, primer kalsiyum tuzları, polisakkaritler, primer mikrokristalin selülozlar
Bağlayıcılar	Tabletleme için granüller oluşturacak şekilde tozları bir arada tutarlar.	Şekerler, glikoz, şurup, polimerler, doğal zamlar, nişasta, jelatin, sentetik selülozlar, polivinilpirolidon (PVP), poli-metilakrilat (Eudragit™)
Glidantlar	Her bir tablet için tekdüze bir dolumu sağlamak üzere besleme hunisinden kalıp kavitesine kadar granüllerin akışını iyileştirirler.	İnce silika, magnezyum stearat, talk
Dağıtıcılar	Bir tabletin sindirim sisteminde ayrışmasını kolaylaştırırlar.	Nişasta ve türevleri (poliplasdone XL), mikrokristalin selüloz, kil, zamlar, sürfaktanlar
Lubrikantlar	Tabletleme işleminin sıkıştırma ve mühreden çıkarma safhalarında granüller ile kalıp duvarı arasındaki sürtünmeyi azaltırlar.	Suda çözünmeyen: metal stearatlar, stearik asit, talk Suda çözünen: borik asit, sodyum klorür, sodyum benzoat ve sodyum asetat, sodyum veya magnezyum lauril sülfat, polietilen glikol 4000 veya 6000
Yapışma önleyiciler (Antiadheranlar)	Tabletleme sırasında tablet yüzeyinin bir kısmının ayrılarak kalıp yüzeyine yapışması sebebiyle oluşan ayrılma problemini asgariye indirirler.	Talk, mısır nişastası, metal stearatlar, sodyum lauril sülfat
Renklendiriciler	Tanımlama maksatları ve görsel pazarlama değerleri için kullanılırlar.	Doğal pigmentler, sentetik boyalar
Aromalar ve tatlandırıcılar	Çiğnenebilir tabletlerin tadını iyileştirirler.	Doğal: mannitol Yapay: aspartam

1.5.3.1. Dolgu Maddeleri / Seyrelticiler

Dolgu maddeleri veya seyrelticiler, etkin madde miktarı az olduğunda, istenilen ağırlıkta tablet hazırlamak amacıyla tablet hacmini artırmak için kullanılmaktadır (27). Düşük ağırlıklı tabletlerin üretiminde problemlerle karşılaşıldığı gibi, 50 mg'dan daha az ağırlıklı tabletler hasta tarafından kolayca kullanılamaz.

Dolgu maddeleri/seyrelticiler tabletlere hacim kazandırmanın yanında, tablet basımını kolaylaştırmalı, bağlanma özelliklerini düzeltmeli ve hazırlanan tabletin dağılımını kolaylaştırmalıdır (9).

1.5.3.2. Bağlayıcılar

Bağlayıcı maddeler, partiküller arasındaki kohezyonu kolaylaştıran ve partiküllerin birbirine bağlanmasını sağlayan maddelerdir. Bağlayıcı maddeler, uygun sertlikte bir tablet elde etmek için gerekli olan basım kuvvetini azaltırlar ve böylece tabletin basım işleminden sonra bozulmadan kalmasını sağlarlar(9,66).

Genel olarak bağlayıcılar, şekerler ve polimerik maddeler olarak sınıflandırılabilir (9). Polimerik maddeler içinde en sıklıkla tercih edilenler, doğal polimerlerden nişasta ve zamlar yanında sentetik polimerlerden polivinilprolidon ve selüloz türevleridir. Kullanılan bağlayıcı miktarı, tabletin karakteristik özelliklerini, dağılma süresini ve etkin maddenin çözünme süresini etkilemektedir. Çok fazla bağlayıcı kullanımı, çok sert ve dağılması güç tablet oluşmasına neden olur (30,92).

1.5.3.3. Dağıtıcılar

Bir tablet formülasyonuna ilave edilen dağıtıcılar, tabletin biyolojik ortamda şişerek veya çözünerek parçalanmasını ve dağılmasını kolaylaştırarak etki ederler. Temel işlevleri, mide ve bağırsak ortamında tabletin dağılılabirliğini sağlamaktır (27). Bu maddelerin dağıtıcılık etkinlikleri, aynı formülasyonda kullanılan bağlayıcı madde ile doğrudan ilişkilidir. Genellikle kullanılan güçlü bir bağlayıcı, dağıtıcı maddenin fonksiyonlarını sınırlandırabilir (66).

Uzun yıllar boyunca nişasta (patates ve mısır nişastası) en çok tercih edilen dağıtıcı madde olmuştur. Nişasta, %80 oranında değişmemiş nişasta,%5 serbest amiloz ve %15 serbest amilopektin içerir ve suya karşı büyük ilgisi vardır. Amilozun

suda çözünmesi, amilopektinin ise suda şişmesi nedeniyle tabletin dağılması kolaylaşır (8, 121). Kalsiyum aljinat ve veegum gibi maddeler suyu emerek hacimlerini artırır ve tabletin dağılmasını sağlarlar. Karbomerler, karboksimetilselüloz ve sodyum aljinat gibi maddeler ise jel teşkil ederek dağılmayı sağlarlar (51). Bununla birlikte son zamanlarda "süper dağıtıcılar" olarak adlandırılan maddeler kullanılmaya başlamış olup, bunlar tabletin dağılma süresini gözle görülür miktarda azaltmıştır. Bu tür maddeler arasında kroskarmelloz, krospovidon, polakrilin potasyum ve sodyum nişasta glikolat sayılabilir (9).

1.5.3.4. Lubrikantlar

Lubrikantlar tablet üretiminde birçok fonksiyona sahiptirler. Bu maddeler, tablet tozunun tablet mühresinin metal yüzeylerine yapışmasını engelleyerek; tabletlerin mühreden kolay çıkmasını, tabletlerin alt ve üst zimbaya yapışmasını engellerler. Toz ile temas eden kaygan yüzeylerle toz arasındaki sürtünmeyi azaltarak; tablet, mührü ve zimbalarının aşınmaya karşı korunmasını sağlarlar (27). Lubrikantlar, tablet basım performansının iyileştirilmesinde oldukça önemli yardımcı maddelerdir. Tabletlerde sıklıkla kullanılan lubrikantlar arasında talk, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, stearik asit ve polietilen glikol 4000 veya 6000 yer alır (66). Talk, tek başına %5 gibi yüksek konsantrasyonda kullanılırken, diğer kaydırıcı maddeler %1'den az konsantrasyonda kullanılmaktadır (51).

Yetersiz kaydırıcılık çoğu zaman tabletin yanlarındaki dikey çiziklerden anlaşılır. Bu aynı zamanda delgi yüzeylerinde katı oluşmasını ve bunun sonucunda tablet yüzeyinin mat ve çukurlu görünmesine neden olur ve bu "yapışma" olarak adlandırılır (9). Tablet sertlik, dağılma süresi ve çözünme hızı gibi özelliklerine granül ve lubrikantın karıştırma süresi etki etmektedir. Genel olarak lubrikantların en son ilave edilmesi ve 2-5 dk gibi kısa bir süre karıştırılması önerilir (57).

Lubrikantlar, çoğunlukla hidrofobik karakterlidir. Lubrikantın yanlış seçimi veya yüksek miktarda kullanılması, tablet içine suyun penetrasyonunu engeller. Bunun sonucunda, tabletin dağılması güçleşir ve etkin maddenin çözünme süresi artar (96).

1.5.3.5. Glidantlar

Glidantlar, toz kütlesinin akıcılığını artırarak toz veya granüllerin akış özelliklerini iyileştiren yardımcı maddelerdir (66). Glidantlar, akış özelliğini bir veya birden fazla mekanizma ile artırır (57):

- Tozun yüzeyindeki girinti ve çıkıntıları doldurarak yüzeyi düzgün hale getirirler,
- Toz partiküllerini fiziksel olarak ayrıştıran çekim kuvvetini azaltırlar,
- Elektrostatik yükleri modifiye ederler,
- Nemi ortadan kaldırırlar,
- Toz partiküllerinin arasında bilye görevi yaparlar.

En sık kullanılan glidant koloidal silikon dioksittir. Granülün yüzey düzensizliklerini gidererek hareket ettiği, daha yuvarlak bir yapı oluşturduğu ve bu şekilde parçacıklar arası sürtünmeyi azalttığı düşünülmektedir. Koloidal silika aynı zamanda bir nem giderme özelliği de katar. Formülasyonda kalan artık su silikaya bağlanır ve bu şekilde diğer bileşenler için daha kuru bir ortam oluşturur (9).

Glidantlar tablet formülasyonlarına akış özelliğini düzenlemek için granülasyon esnasında veya toz karışımına sıkıştırma işleminden önce ilave edilir. Glidant performansını etkileyen faktörler arasında; kimyasal yapı ve partikül boyutu, partikül şekli, nem içeriği ve sıcaklık gibi fiziksel faktörler yer alır (9).

1.5.3.6. Renklendiriciler

Renklendiriciler, tablet görünümünü düzeltmenin dışında, ürün üretimi sırasında bir ürünün diğer bir ürün ile ayrılmasının sağlanması ile üreticinin ürünü kontrol etmesine yardımcı olmak, ilacı kullanan kişinin ilacı tanımasını sağlamak ve tedavinin doğruluğunun kontrolü amacıyla kullanılır (66). Beşeri Tıbbi ürünlerde kullanılan renklendiriciler, yasal olarak kullanımına izin verilen boyalar olmalıdır. Boyar maddeler FDA ve Avrupa otoriteleri tarafından sertifikalandırılmıştır (51).

Renklendiriciler tablet formülasyonuna iki şekilde ilave edilir. Boya maddesinin granülasyon işleminden önce bağlayıcı madde çözeltisinde çözündürülerek formülasyona ilave edilmesi en çok kullanılan yöntemdir. Diğer yöntemde, boya maddesinin sulu çözeltisi kalsiyum sülfat veya nişasta gibi seyreltici maddelere emdirilir, karışım kurutulur ve tabletin diğer bileşenlerine karıştırılır (51).

1.5.3.7. Tat Düzelticiler

Tablet formülasyonlarına ilave edilen tatlandırıcı veya tat düzeltici maddeler tabletlerin hasta tarafından alınabilirliğini etkilemektedir. Bu amaçla genellikle çiğneme ve pastil tabletlerinde şuruplar, gliserin, sorbitol, sukroz, fruktoz yanında aroma maddeleri (vanilin, çilek veya ananas aromaları gibi) kullanılmaktadır (66).

Yapay tatlandırıcı olarak, siklamatlar ve sakarin-siklamat kombinasyonu eskiden yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak siklamatların yasaklanması ve sakarinin statüsünün belirsizliği nedeniyle yeni tat maddeleri araştırılmaya başlanmıştır. Aspartam, amonyum glisirizinat gibi şekerden daha fazla tatlı olan maddelerin tablet formülasyonuna az miktarda ilavesi ile de aynı tat sağlanabilmektedir (51).

1.5.4. Tabletlerin Üretimi

Tabletler; a) doğrudan basım, b) kuru granülasyon, c) yaş granülasyon yöntemleri ile hazırlanabilir (9). Bu yöntemlerin hangisinin kullanılacağına etkin madde ve kullanılan yardımcı maddelerin özelliklerine göre karar verilir. En basit yöntem doğrudan basım olmakla birlikte sıklıkla kullanılan yöntem granülasyon işlemlerinin yapıldığı yaş ve kuru granülasyon yöntemleridir.

Granülasyon, ince toz partiküllerin büyümesi şeklinde tanımlanmaktadır (51). Granülasyon işlemi, toz karışımlarını çok porlu agregatlar haline getirmek suretiyle yapılan bir tür boyut genişletmedir. Granüllerde partiküller, moleküller arası Van der Waals kuvvetleri ve hidrojen bağları ile birbirlerine bağlanırlar. Granülasyon işleminin tablet üretimindeki avantajları aşağıda sıralanmıştır (9, 13, 57).

- Büyük parçacıkların küçüklere göre daha akışkan olması sebebiyle, partikül boyutunu artırarak tozun akışını hızlandırmak ve toz akışını iyileştirmek,
- Etkin maddenin ve tablet kütlesinin basılabilme özelliğini iyileştirmek,
- Tablet kütlesinin zımba yüzeyine yapışmasını engellemek,
- Etkin maddenin salım hızını kontrol etmek,
- Homojen partikül boyutuna sahip, ayrılmayan bir karışım elde etmek,
- Geniş hacme yayılarak, homojen dağılımı ve birim doz doğruluğunu temin etmek,
- Tozlanmasının ve kontaminasyon riskinin önlenmesi ve tozlanma ile doz kaybının önüne geçmek,

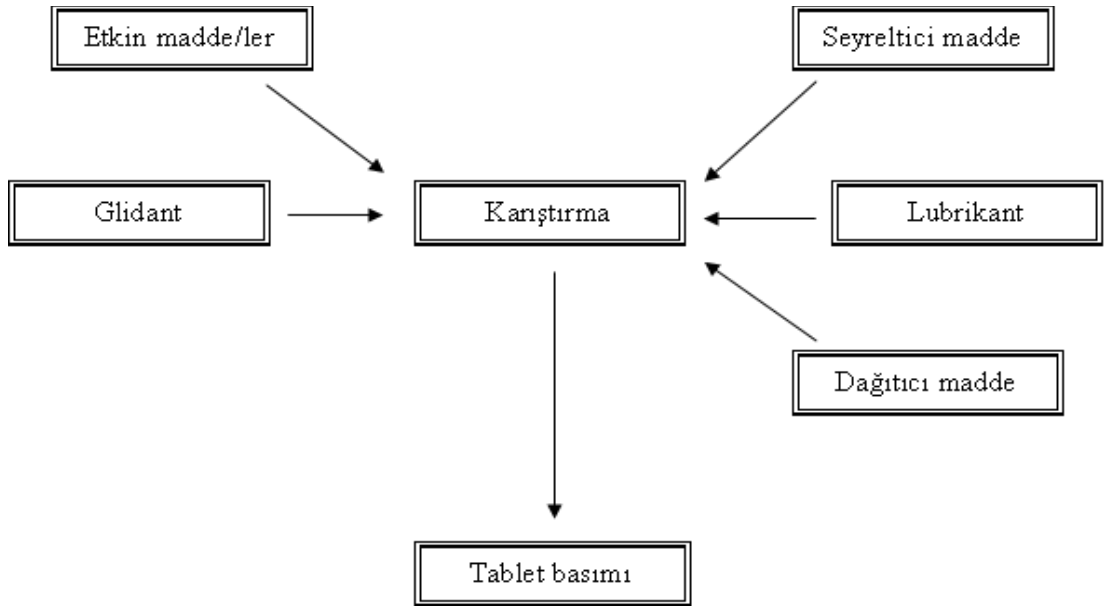
Granülasyon işlemi üç ana kategoride sınıflandırılmaktadır (Tablo 5) (57).

Tablo5. Granülasyonda kullanılan yöntemler

Granülasyon	Yöntem
Yaş granülasyon yöntemi	Akışkan yatak yöntemi Püskürterek kurutma yöntemi Kazanda granülasyon Ekstrüzyon pelletleme
Kuru granülasyon yöntemi	Silindirler arası sıkıştırma yöntemi (Roller kompaktör) Çift basım (slugging) yöntemi
Diğer yöntemler	Nemlendirme yöntemi Eritme ve pelletleme

1.5.4.1. Doğrudan Basım Yöntemi

Formülasyonun önemli bir bileşeni, gereken düzeyde akışkanlık ve sıkıştırılabilirliğe sahipse tablet üretiminde bu yöntem uygulanır (13). Diğer bir deyişle, tablet tozunun partikül büyüklüğü dağılımının dar olması, uygun kristal yapısının olması, iyi akıcılık ve basılabilirlik şeklinde özetlenebilir (13). Aşağıda doğrudan basıma ait akış şeması yer almaktadır (Şekil 19).

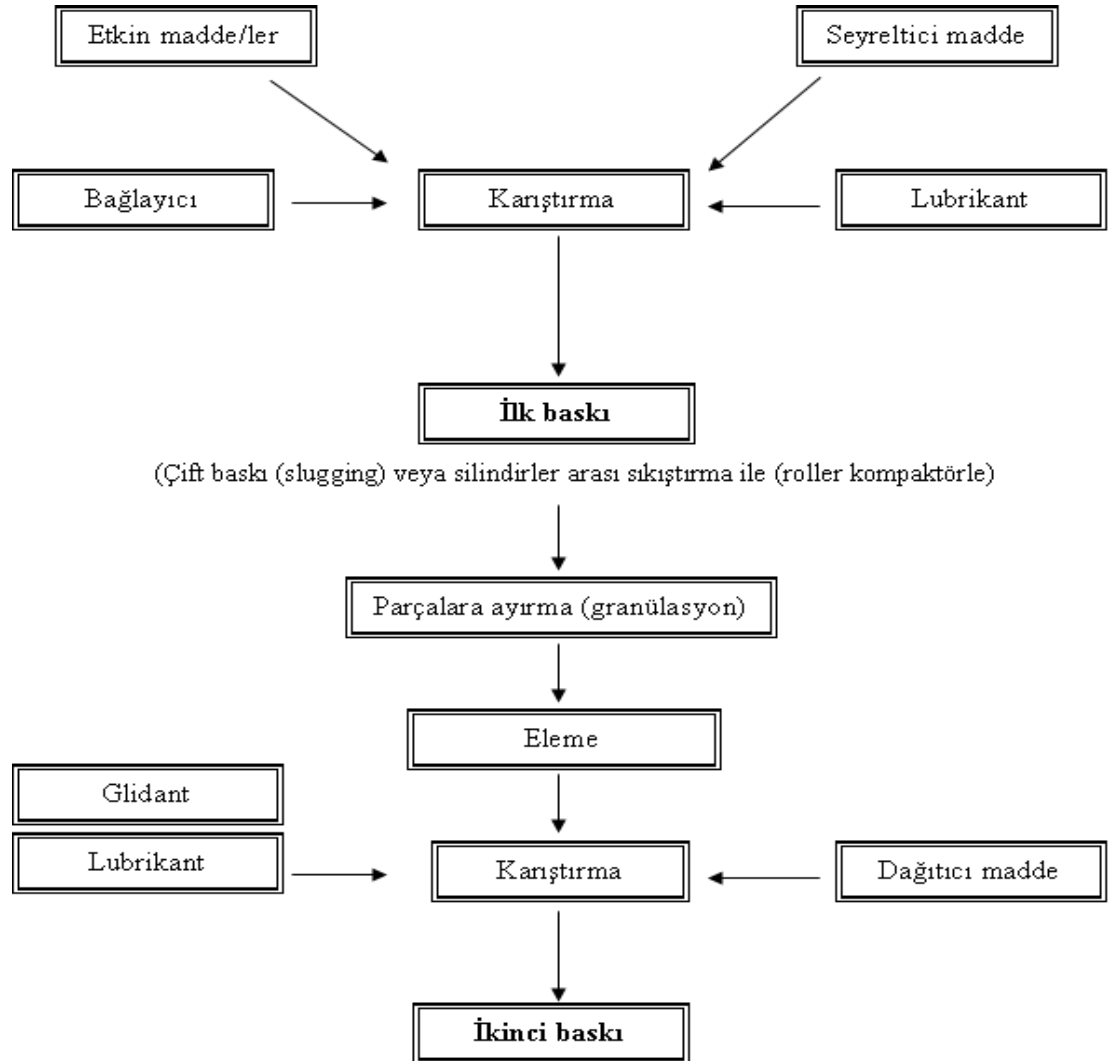


Şekil 19. Tablet üretiminde doğrudan basım yöntemi

1.5.4.2. Kuru Granülasyon Yöntemi

Bu yöntemde ıslatma ve bağlayıcı ilavesi ile granül edilmesi yerine, formülasyon bileşenleri kuru halde sıkıştırılır. Toz partiküller sıkıştırıldıktan sonra ufak parçalara kırılarak granül oluşturulur (9, 57). Kuru granülasyon daha çok sıcaklık ve neme hassas maddeler için uygulanır (14). Ancak formülasyondaki maddelerin yeterli seviyede bağlanma ve yapışma kapasitesine sahip olması gerekir (9). Aşağıda kuru granülasyona ait akış şeması yer almaktadır (Şekil20).

Şemadan da görüleceği gibi kuru granülasyon, çift basım yapılarak veya kompaktör kullanılarak yapılabilir. Her iki yöntem de ilk ve ikinci sıkıştırıcı aşamasında lubrikant eklenmesi gerekmektedir (57).



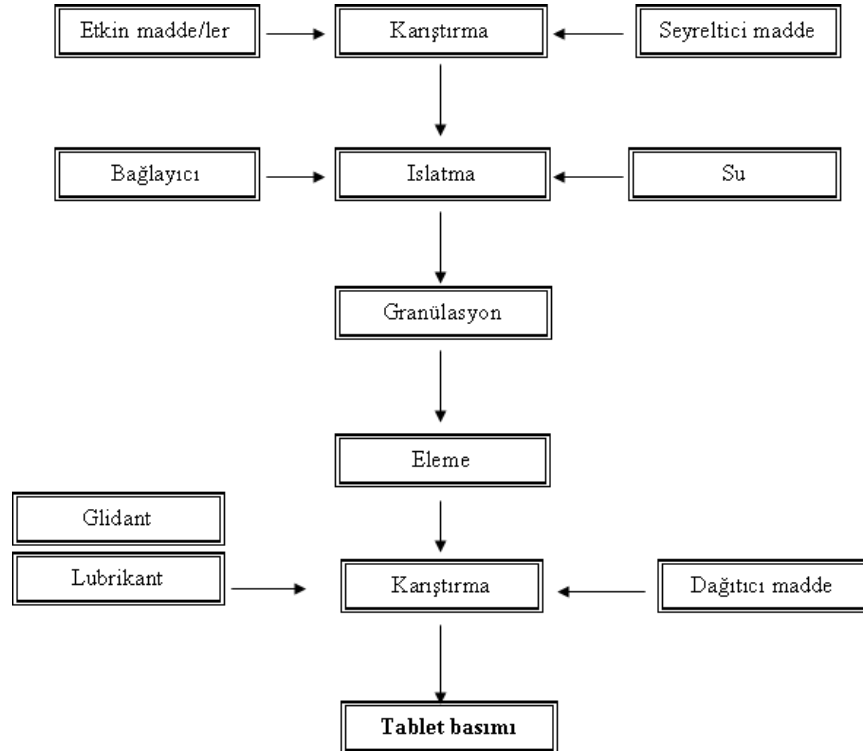
Şekil 20. Tablet üretiminde kuru granülasyon yöntemi

a) Çift Basım Yöntemi ile Kuru Granülasyon: Bu yöntem ile tablet hazırlamak için, etkin madde/ler tek başına veya seyreltici madde ve bir miktar kaydırıcı ilavesi ile homojen olana kadar karıştırılır. Toz karışım öncelikle geniş çaplı, büyük, kaba ve sertlikleri düşük olan tabletler halinde basılır. Bu tabletler kırılır, parçalanır ve elenir. İstenilen partikül büyüklüğündeki granüller tablet basım makinesinde basılır (14).

b) Kompaktörler ile Kuru Granülasyon: Bu yöntemde toz karışım karşılıklı zıt yönde dönen silindirik merdaneler arasından geçirilerek sıkıştırılır ve agregatlar halinde hazırlanır. Silindirler arasındaki boşluğa homojen olarak gönderilen toz kütlesi burada sıkıştırılıp şekillendirilmiş bir halde aşağıya dökülür. Oluşan kütle granül boyutunda parçalandıktan sonra elenir ve istenilen partikül boyutunda hazırlanır ve tablet makinesinde basılır (9, 14).

1.5.4.3. Yaş Granülasyon Yöntemi

Bu yöntemde etkin madde parçacıkları, gerekmesi halinde bir seyreltici madde ile birlikte çoğu zaman su bazlı bir bağlayıcı madde kullanarak kenetlenir. Sonuçta daha akışkan olan ve tablet basım işlemi esnasında daha fazla bir arada yapışma özelliğine sahip granül elde edilmiş olur (9, 14). Yaş granülasyon işlemine ait akış şeması Şekil 21’de gösterilmiştir.



Şekil 21. Yaş granülasyon yöntemine ait akış şeması

Şekil 21’de de görüldüğü gibi yaş granülasyonun aşamaları, a) karıştırma, b) granülasyon, c) kurutma, d) eleme, e) ikinci karıştırma f) tablet basım işlemleridir.

a) Karıştırma: Yaş granülasyon işleminde birinci aşama kuru karıştırma aşamasıdır. Etkin madde seyreltici bir maddeyle karıştırılır. Karıştırmanın amacı; toz karışımı elde etmek ve böylece elde edilen tabletlerin içerik homojenliğini sağlamaktır. Karıştırma aşamasındaki kritik parametreler; karıştırma hızı ve süresidir (9, 14).

b) Granülasyon: Yaş granülasyon esnasında gerçekleşen boyut genişletme işlemi bir veya iki farklı mekanizma ile gerçekleştirilir. Birincisi, bitişik katı parçacıklar bir bağlayıcı ile bir araya getirilirler. İkinci mekanizma, granülasyon çözeltisinde bir bağlayıcı ajanın çözünmesi ve bunun ardından da granülasyon işleminden sonra bu çözücünün buharlaştırılması işlemidir. Eğer etkin madde su varlığında stabil değilse, granülasyon işlemi susuz sıvılar kullanılarak gerçekleştirilebilir (9, 14). Granülasyon aşamasındaki kritik parametre; toz karışımının nemlenme derecesidir. Aşırı nemlendirme, sert granül oluşmasına neden olur ve bu da tabletlerin hazırlanması için daha fazla basınç gerektirir, oluşan tabletler ise benekli bir görünüm alabilir. Toz karışımının yeterince nemli olmadığı durumlarda ise, elde edilen granüller çok yumuşak olur, kaydırıcı eklenmesi esnasında parçalanmalar ve sıkıştırılmaları sırasında zorluklar meydana gelir (14). Diğer kritik parametreler; kurutma sıcaklığı ve süresi, elek şekli ve genişliğidir. Bu parametreler granüllerin özelliklerini etkilemekte ve bu durum basılacak tabletlerin özelliklerine de yansımaktadır (51).

c) Kurutma: Yaş granülasyon işlemi sonrasında ürün, ıslak bir kütle şeklindedir ve içerdiği sıvı giderilmelidir, çünkü sıvının varlığı akış özelliklerinin zarar görmesine ve belki de kimyasal stabilitenin ortadan kalkmasına neden olabilir (7). Kurutma işlemi, geleneksel bir kurutma yöntemi olan tepside kurutmanın yanı sıra, gelişmiş granülatör cihazları sayesinde; karıştırma, granülasyon ve kurutma işleminin aynı cihaz içerisinde yapılmasına olanak veren daha farklı tekniklerle de yapılmaktadır. Akışkan yataklı kurutucu tablet granüllerinin kurutulması için en yaygın kullanılan cihazdır (9, 12).

Tepside kurutma işleminde granülatörden geçirilen kütle, küçük delikli tepsilere yerleştirilir ve sıcak akımlı kurutma etüvlerinde uygun nem değerine kadar kurutulur. Kurutma işleminden sonra granüller uygun elekten geçirilir (57).

Püskürterek kurutma, bir ilaç çözeltisinin ince damlacıklar halinde atomize edildiği ve ardından kuru parçacıklar oluşturmak üzere sıcak bir hava akımı içinde

buharlaştırıldığı bir işlemdir (27). Püskürterek kurutma yönteminde formülasyonda bulunan tüm maddeler polimer çözültisi içinde çözündürülür veya dispersiyonu hazırlanır veya uygun bir sıvı yağ içine süspanse edilir ve özel bir cihaz kullanılarak püskürtülerek kurutulur. Kurutulacak olan kütlenin %50-60'ı katı maddedir. Devamlı karıştırarak, düzenli bir şekilde sıcak hava akımı püskürtülür. Konik veya silindirik bir kurutma kazanında, üstten aşağıya doğru püskürtülen çözelti damlacıkları, aynı yönden gelen sıcak hava içinde her biri küresel partikül olacak şekilde kurur. Kuruyan partiküller küçük muntazam küreler şeklinde cihazın alt kısmında toplanır. Sıcak hava aracılığı ile çözücü sisteminin uzaklaştırılması sağlanır. Püskürtme nedeni ile kurutulacak maddenin yüzey alanı artar ve kuruma çok hızlı bir şekilde olur (14, 57). Bu yöntemde partiküllerin boyutu; püskürtme hızı, püskürtücü iğne boyutu ve kurutma hızı ile kontrol edebilir. Bu yöntem oldukça basit, tekrarlanabilir, verimin fazla ve üretimin kolay olması gibi avantajlara sahiptir (12).

Akışkan yatakta kurutma yöntemi, granüllerin kurutulması için en yaygın kullanılan yöntemlerden birisidir. Kapalı silindir şeklinde bir sistemde ince toz edilmiş maddeler hava ile süspande edilir ve akışkanlaştırılmış katı partiküllerin üzerine üstten, alttan veya yanlardan bir meme vasıtasıyla bağlayıcı madde püskürtülerek işlem tamamlanır. Bağlayıcı madde, toz halindeki maddeleri agregatlar şeklinde bağlar. Bu püskürtme işlemi sona erince, akışkanlaştırmayı temin eden sıcak hava akımı sayesinde kümenin içinde her bir granül partikülü sirküle olan hava nedeniyle küme içindeki diğer granül partikülleriyle birlikte eş zamanlı olarak kurutulmuş olur. Agregatlar kurutulduktan sonra kabın alt kısmında toplanır. Bu sistemde vakum yardımı ile çalışan bir sistem de kullanılmaktadır. Özellikle organik çözücü kullanılarak granülasyon yapılmasını sağlar. İşlem vakum altında yürütülür. Çözücü kaybı olmaz, tozlar kuru granül halinde elde edilir (9, 12, 144). Akışkan yataklı granülatöre ait fotoğraf aşağıda verilmiştir (Resim 1).



Resim 1. Akışkan yataklı granülatör (Glatt cihazı)

Mikro dalga fırınları kullanılarak da kurutma işlemi yapılır. Mikrodalga ile kurutma “Collette tipi high shear” mikserlerde uygulanmaktadır (12).

d) Eleme: Kurutma işleminden sonra granüller uygun elekten geçirilerek partikül boyutu istenilen düzeye getirilir ve granül büyüklüğünün homojen hale gelmesi sağlanır. Elek seçiminde, eleklerin tablet makinesinin zımba boyutuna bağlı olarak, uygun por çapına sahip olmaları dikkate alınmaktadır (12).

e) İkinci karıştırma: Eleme işlemi tamamlandıktan sonra formülasyondaki diğer bileşenler örneğin dağıtıcı madde ilave edilir ve karıştırma işlemi yapılır. Daha sonra tablet basımı öncesi granüle lubrikant ve glidant maddeler elenerek ilave edilir. Kaydırıcı maddenin her granül parçacığının yüzeyini kaplaması için V tipi karıştırıcılar kullanılır (51).

f) Tablet basımı: Yaş granülasyonun son aşamasında, yukarıdaki aşamalardan geçmiş olan toz kütlesi, tablet makineleri kullanılarak istenilen boyutta zımbalar yardımıyla basılır (9).

1.5.5. Tablet Üretim Yöntemlerinin Avantajları ve Dezavantajları

Tablet üretim yöntemlerinin avantajları ve dezavantajları Tablo 6’da özetlenmiştir (13, 14).

1.5.6. Tablet Basımı

Tabletlerin basımı için laboratuvarlarda tek zımbalı (eksantrik) ve sanayide çok zımbalı (rotari) tipi tablet makineleri kullanılır. Bir üst zımba ve bir alt zımbadan oluşan sisteme istasyon denir. Tek zımbalı makineler saatte 3600 adet, 72 istasyonlu ve 100 devir/dk hızla dönen rotari makineler ise saatte 400.000 adet tablet basabilir (9, 57).

Tablo 6. Tablet üretim yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları

Yöntem	Avantajlar	Dezavantajlar
Yaş granülasyon	• Bağlayıcı ilavesi nedeniyle tozların sıkışabilirliği yüksektir. • Çözünürlük oranı düşük olan ilaçların çözünme oranları geliştirilebilmektedir. • Düşük dozlu ilaçlar, bağlayıcı çözelti yardımıyla, yardımcı maddeler ile granül haline getirilebilir ve doğrudan basım yöntemi ile karşılaştırıldığında daha düzgün içerikli tabletler hazırlanabilir. • Boyalar ve küçük dozdaki suda çözünen etken maddelerin granül ve tablet içinde homojen dağılması sağlanır. • Tozlanmadan dolayı çalışma sahasında havanın kirlenmesi söz konusu değildir.	• Pahalı ekipman ve çok sayıda işlem gerektirmektedir. • Sıcaklık ve nem ile bozunan ilaçlara uygulanmaz. • Çapraz kontaminasyon doğrudan basım yöntemine göre daha açıktır. • Granülasyon işlemi hatalı yapılmışsa granül içindeki ilaç çözünme hızı ve oranı düşebilir. • Aşama sayısı fazla olduğu için geniş bir alana, sıcaklık ve nem kontrolüne ve diğer yöntemlerden daha fazla validasyona ihtiyaç vardır.

Tablo 6. Tablet üretim yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları (devam)

Yöntem	Avantajlar	Dezavantajlar
Kuru granülasyon	• Tozların akış özellikleri iyileştirilebilir ve yoğunluğu artırabilir. • Madde kaybı daha aza indirgenir. • Su veya organik çözücü kullanılmadığı için tablet bileşenleri reaksiyona girmez. • Yaş granülasyona göre daha ekonomiktir.	• Aşırı tozlanmadan dolayı üretim sahasında hava kirliliği oluşabilir. • Üretim kapasitesi düşüktür. • Depolama için daha fazla miktarda ambalaj ve yere gereksinim duyulmaktadır.
Doğrudan basım	• Az sayıda cihaz kullanılır. • Sıcaklık ve nemden dolayı stabilite problemleri daha azdır. • Tabletlerin tekrar işlenebilirliği kolaydır. • Tabletler dağıtıldığında doğrudan başlangıç ürünlerine dönüşebilmektedir.	• Yardımcı madde seçimi oldukça önem kazanmaktadır. • Akıcılığı kötü, düşük yığın hacimli tozların tabletleri ancak belirli sınırlar içinde hazırlanabilmektedir. • İlaç ve yardımcı maddelerin partikül boyutu dağılımının yakın olması gereklidir.

1.6. RAMİPRİL HAKKINDA GENEL BİLGİLER

1.6.1. İsimlendirme

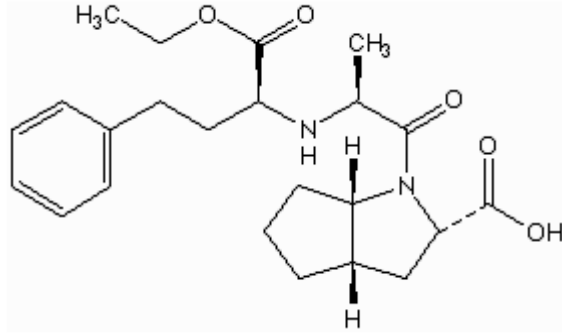
Farmakope İsmi : Ramipril

Diğer İsimleri : Ramipril / Ramiprilum

CAS No :87333-19-5

Kimyasal İsmi : (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-2-[[[(S)-1-etoksikarbonil]-3-fenilpropil]amino]propanol] oktahidrosiklopenta [b] pirol-2-karboksilik asit (45).

1.6.2. Kimyasal Açık Formülü



Kapalı formülü :C₂₃H₃₂N₂O₅

Molekül ağırlığı :416,5(45)

1.6.3. Genel Özellikleri

Fizikokimyasal Özellikler: Beyaz-beyazımsı kristalize toz olarak bulunan ramipril suda az çözünmekte, metanolde kolayca çözünmektedir.

Erime noktası: 105° - 112°C

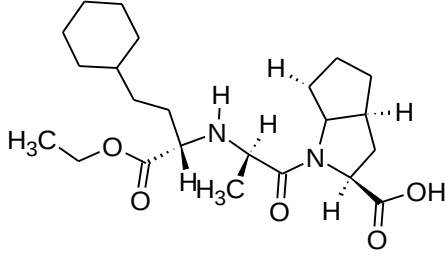
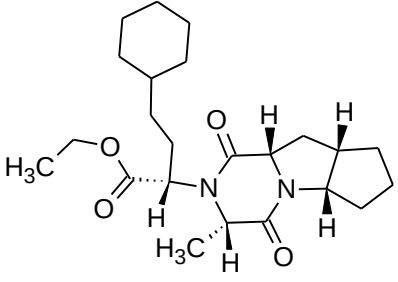
Spesifik optik çevirme: (+32,0) - (+38,0)

İzomerizm: Molekülde üç asimetrik merkez vardır. Optik izomerizm göstermektedir.

Polimorfizm: Literatürlerde polimorfizm ile ilgili bilgisine rastlanmamıştır.

Safsızlıkları (impüriteleri): Avrupa Farmakopesi'nde verilen safsızlıklar; Safsızlık A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M ve N'dir. Safsızlık A, B, C, D tanımlanmış safsızlıklar olup diğerleri tespit edilebilen safsızlıklardır. Tanımlanmış olan safsızlıklar aşağıda verilmiştir (45, 135, 139).

Safsızlık A (Ramipril metil ester)	Safsızlık B (Ramipril izopropil ester)
(2S,3aS,6aS)-1-[(S)-2-[(S)-1-(metoksikarbonil)-3-fenilpropil]amino]propanoil]oktahidrosiklopenta[b]pirol-2-karboksilik asit	(2S,3aS,6aS)-1-[(S)-2-[(S)-1-(metiletoksi)karbonil]-3-fenilpropil]amino]propanoil]oktahidrosiklopenta[b]pirol-2-karboksilik asit

Safsızlık C (Hekzahidroramipril)  (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-2-[[[(S)-2-[[[(S)3sikloheksil-1-(etoksikarbonil)propil]amino]propanoil]oktahidrosiklopenta[b]pirol-2-karboksilik asit	Safsızlık D (Ramipril diketopiperazin)  Etil(2S)-2-[3S,5aS,8aS,9aS)-3-metil-1,4-dioksodekahidro-2H-siklopenta[4,5]pirolo[1,2-a]pirazin-2-il]-4fenilbutanoat

1.6.4. Farmakolojik Özellikleri

Ramipril, uzun etkili bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörüdür. Oral uygulamayı takiben, gastrointestinal kanaldan hızla emilir ve karaciğerde esterazlar tarafından ramiprilata hidrolize olur. Ramipril bir ön ilaç olup aktif metaboliti “Ramiprilat”tır (91). Ramipril, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü tedavisinde, inme ve kardiyovasküler nedenli ölüm riskinde azalmaya sebebiyet vermesi nedeniyle, diyabetik ve diyabetik olmayan nefropatinin iyileştirilmesinde kullanılmaktadır (16,91).

1.6.5. Piyasadaki Preparatları

Ramiprilin yurt içi piyasada mevcut preparatları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 7) (140).

Tablo7. Ramiprilin yurt içi piyasada mevcut preparatları

Dozaj şekli	Preparatın adı ve dozu
Kapsül	Raliks Kapsül 2,5/5 mg Raliks Protect Kapsül 10 mg
Tablet	Blokace Tablet 2,5/5/10 mg Delix Çentikli Tablet 2,5/5 mg Delix Protect Çentikli Tablet 10 mg Race Tablet 2,5/5/10 mg Revil Protect Tablet 10 mg Revil Tablet 2,5/5 mg Sandace Tablet 2,5/5/10 mg
Tablet (Kombine)	Blokace Plus Tablet 2,5/ - 12,5/25 mg Delix Plus Çentikli Tablet 2,5/5 – 12,5/25 mg Race Plus Tablet 2,5/5 – 12,5/25 mg Revil Plus Tablet 2,5/5 – 12,5/25 mg

1.7. ÇALIŞMADA KULLANILAN YARDIMCI MADDELER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Çalışmadaki formülasyonlarda yer alan yardımcı maddeler, farmasötik teknolojide yaygın olarak kullanılan yardımcı maddelerdir ve farmakopelerde tanımlıdır (45, 139). Tablet formülasyonlarındaki yardımcı maddelerin miktarları, tablet formülasyonları için tavsiye edilen oranlara göre belirlenmiştir (121).

1.7.1. Sodyum Hidrojen Karbonat

Diğer adı sodyum bikarbonat olup, beyaz renkte, kokusuz, kristalize bir tozdur. Suda 1:12 oranında çözünür, pratik olarak alkolde çözünmez. Tablet formülasyonlarında % 25-50 oranında alkali etkisiyle alkalileştirici amaçlı olarak, zayıf asidik tabletlerde çözünme hızını artırıcı ve gastrik irritasyonu azaltıcı etkisi ve stabilize edici etkisi sebebiyle kullanılmaktadır (121).

1.7.2. Hidroksipropil Metilselüloz

Hidroksipropil metilselüloz (HPMC), beyaz/krem-beyaz renkte, kokusuz, tatsız, fibröz/granüler tozdur. Tablet formülasyonlarında %5-25 konsantrasyonlarında bağlayıcı olarak kullanılmaktadır. Film kaplama maddesi olarak ve viskozite artırıcı olarak da kullanımı vardır. Soğuk suda koloidal çözelti vererek çözünür; etanol (%95), kloroform ve eterde pratik olarak çözünmez (121).

1.7.3. Krospovidon

Polivinil pirolidon (PVP) olarak da bilinir. İnce partiküllü, beyaz veya krem renkli, kokusuz veya hafif kokulu, higroskopik bir tozdur. Su, etanol ve kloroform gibi organik çözücülerde çözülebilir, yaş olmayan granülasyonlar için de kullanılabilir, kullanımı yaygın bir bağlayıcı maddedir. Tablet formülasyonlarında %0,5-5,0 konsantrasyonunda kullanılır (121).

1.7.4. Laktoz Monohidrat (püskürtülerek kurutulmuş)

Beyaz, kristalize toz halindedir. Kokusuz ve lezzeti hafif tatlıdır. Laktozun α ve β olmak üzere iki izomeri vardır. Piyasada susuz α -laktoz, susuz β -laktoz ve α -laktoz monohidrat tipleri bulunmaktadır. Laktoz, katı dozaj formlarında en sık kullanılan seyreltici maddedir ve genellikle kullanılan konsantrasyonu %65-85'tir. Laktoz

monohidrat yaş granülasyon yöntemi ile üretilen tabletlerde kullanılan türüdür. Bu madde suda serbestçe çözünen bir madde olduğu için suda düşük çözünürlüklü etkin maddeler için uygun bir seyreltici maddedir (121).

1.7.5. Prejelatinize Nişasta

İnce partiküllü, beyaz renkli, kokusuz ve lezzeti olmayan, çok küçük küresel partiküllerden oluşan bir tozdur. Nişasta mısır, patates, buğday, pirinç, çavdar ve yulaf gibi bitki kaynaklarından elde edilir ve elde edildiği bitkiye göre farklı özellikler gösterir. Nişasta yaygın olarak kullanılan bir yardımcı maddedir. Ancak doğal durumunda bir tablet seyreltici maddesi için gerekli olan akışkanlık ve bağlayıcılık özelliklerine sahip değildir. Buna ek olarak nişasta yüksek düzeyde bir kaydırıcı hassasiyeti gösterir. Yaş granülasyon yönteminde bağlayıcı olarak %5-10, doğrudan basımda bağlayıcı olarak %5-20, dağıtıcı olarak %5-10 oranında kullanılabilir (121). Doğrudan basım yöntemi ile tablet basımında kullanılmak için seyreltici madde olarak tanımlanmış olmasına rağmen, prejelatinize nişastadan yapılmış olan tabletler düşük fiziksel direnç gösterirler. Prejelatinize nişastanın tablet formülasyonunda temel uygulanması bunun bir dağıtıcı madde olarak kullanılmasıdır. Prejelatinize nişasta, doğal nişastanın dağıtıcı özelliğini korurken, akışkanlık ve tablet direncinde doğal nişastanın neden olduğu olumsuz etkileri göstermez (8).

1.7.6. Kroskarmelloz Sodyum

Beyaz renkte, kokusuz tozdur. Kroskarmelloz sodyum, kapsül, tablet ve granül gibi oral farmasötik formülasyonlarda kullanılan bir yardımcı maddedir. Tabletlerde dağıtıcı madde olarak %0,5-5,0 konsantrasyonunda kullanılır. Kroskarmelloz sodyum "süper dağıtıcılar" olarak adlandırılan yardımcı maddelerden biridir (121).

1.7.7. Sodyum Stearil Fumarat

Sodyum stearil fumarat, beyaz renkte ve ince bir tozdur. Tablet ve kapsül formülasyonlarında %0,5 – 2,0 konsantrasyonunda lubrikant olarak kullanılmaktadır. Soğuk suda az miktarda çözünürken, sıcak suda iyi çözünmektedir. Magnezyum stearata alternatif olarak kullanılmıştır. Bu madde yaklaşık olarak aynı lubrikant

etkiye sahiptir ve benzer olarak tozlardaki sürtünmenin azalmasına ve ayrışma süresinin uzamasına neden olur (121).

1.7.8. Magnezyum Stearat

Magnezyum stearat, kokusuz, hafif stearik asit kokulu, hafif karakteristik lezzeti olan, ince partiküllü, beyaz, dokununca kayganlık hissi veren, çöktürülmüş veya gtlmş, düşük yığın yoğunluğuna sahip hafif bir tozdur. Tablet ve kapsüllerde %0,25-5,0 konsantrasyonunda lubrikant olarak kullanılmaktadır (121).

1.7.9. Sarı ve Kırmızı Demir Oksit

Demir oksitler farmasötik preparatlarda renklendirici madde olarak kullanılırlar. Demir oksit esas olarak sarı ve kırmızı renkli bir tozdur. Bu iki temel renkteki formların değişik oranlardaki karışımalarını içeren farklı renkte demir oksitler (kahverengi, siyah gibi) de mevcuttur. Demir oksit su ve organik çözücülerde çözünmez, kuvvetli mineral asitlerde kısmen znr (121).

II. BÖLÜM

2. PRATİK ÇALIŞMALAR

2.1. KULLANILAN MADDELER VE ARAÇ-GEREÇLER

2.1.1. Kullanılan Maddeler*

Kullanılan Madde	Kaynak
Sodyum hidrojen karbonat	Merck-Almanya
Hidroksipropil metilselüloz (HPMC)	BASF-Almanya
Krospovidon (PVP)	BASF-Almanya
Laktoz monohidrat (püskürtülerek kurutulmuş)	DMV-Hollanda
Prejelatinize nişasta	Colorcon-İngiltere
Kroskarmelloz sodyum	CP Kelco-Hollanda
Sodyum stearil fumarat	JRS PHARMA-Almanya
Magnezyum stearat	FACI S. p. A-İtalya
Sarı demir oksit	BASF-Almanya
Kırmızı demir oksit	Merck-Almanya

*: Kullanılan tüm maddeler, Santa Farma İlaç San. A. Ş. 'den temin edilmiştir.

2.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Cihaz	Marka	Model
Tablet basım makinesi (27 zımbalı)	Manesty BB3B	BB3B
Yaş granülasyon işleminde kullanılan granülatör	Pro-C-ept	4M8
Sprey granülasyon işleminde kullanılan granülatör	Buchi B-290	B-290
Elek	Erweka	AR 402
HPLC	Thermo Separation Products	AS 3000
Partikül boyutu ölçme cihazı	Malver Mastersize 2000	SCIROCCO 2000 (ADA2000)
Ultrasonik banyo	Banbelın Sonorex	RK 1028H
Çözünme hızı testi cihazı	Distek	EVOLUTION 6100
Toz karıştırıcı	Aymes	AISI304
Terazi (4000 g)	Sartorius	OS 4000
Terazi (12000 g)	Sartorius	BP12000-S
Terazi (210 g)	Sartorius	M215S
Hassas terazi	Sartorius	YDP03-OCE
Manyetik karıştırma	YellowLine	MSH BASIC
pH metre	Mettler Toledo	MTPH09111574
Etüv	Memmert	Beshickung-Lodaing Model 100-800
Termokontrol	Sartorius MA 100	MA 100
Su sistemi	Sartorius	Arium 611 UV
Karl-Fischer titratörü	Schott	D-551222
Sertlik testi cihazı	Sotax	HT4
Aşınma testi cihazı	Sotax	F1
Dağılma testi cihazı	Distek	DISINTEGRATION 3100
SEM(scanning electron microscope)	FEI	Quanda 250 FEG
FormRules bilgisayar programı	INtelligent Formulation	V3. 32
INForm bilgisayar programı	INtelligent Formulation	V 4

2.2. YÖNTEM ve DENEYLER

2.2.1. Tabletlerin Hazırlanması ile İlgili Ön Çalışmalar

Tabletlerin hazırlanmasından önce, Ramipril ve formülasyonda kullanılacak bütün yardımcı maddelerin (Tablo 8), Quanta 250 SEM cihazı ile SEM görüntüleri alındı. Bu amaçla spatül yardımıyla ölçüm tablosuna yerleştirilen maddeler cihaza konuldu. SEM görüntülerselde edildi.

Tablo 8. Tablet formülasyonlarında kullanılan yardımcı maddeler

Yardımcı maddeler	Fonksiyon	Kaynak
Sodyum hidrojen karbonat	Alkalileştirici ve stabilize edici	Avr. Farm.
Hidroksipropil metil selüloz (HPMC)	Seyreltici, stabilize edici, bağlayıcı	Avr. Farm.
Krospovidon (PVP)	Bağlayıcı	Avr. Farm.
Laktoz monohidrat (püskürtülerek kurutulmuş)	Seyreltici	Avr. Farm.
Prejelatinize nişasta	Seyreltici/bağlayıcı/dağıtıcı	Avr. Farm.
Kroskarmelloz sodyum	Dağıtıcı	Avr. Farm.
Sodyum stearil fumarat	Lubrikant	Avr. Farm.
Magnezyum stearat	Lubrikant	Avr. Farm.
Sarı demir oksit	Renk verici	USP, NF
Kırmızı demir oksit	Renk verici	USP, NF

2.2.2. Tabletlerin Hazırlanması

Tez çalışmasında tablet formülasyonları ve üretim işlemlerinin, *Deney Tasarımı (DoE)* ile modellenmesi ve optimizasyonu için yapay sinir ağı programları (Form Rules, INForm ANN ve GEP) kullanılarak tasarım ile kalite (QbD) sağlanması amacıyla, 5 mg Ramipril etkin maddesini içeren tabletler hazırlandı. Tabletler; doğrudan basım, yaş ve sprey granülasyon yöntemleriyle hazırlandı. Tabletlerin hazırlanmasında farklı üretim yöntemleri yanında farklı bağlayıcı, dağıtıcı, kaydırıcı ve bu maddelerin farklı oranları kullanıldı. Çalışmalar her formülasyon için iki seri üzerinden yapıldı.

2.2.2.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Tabletlerin Hazırlanması

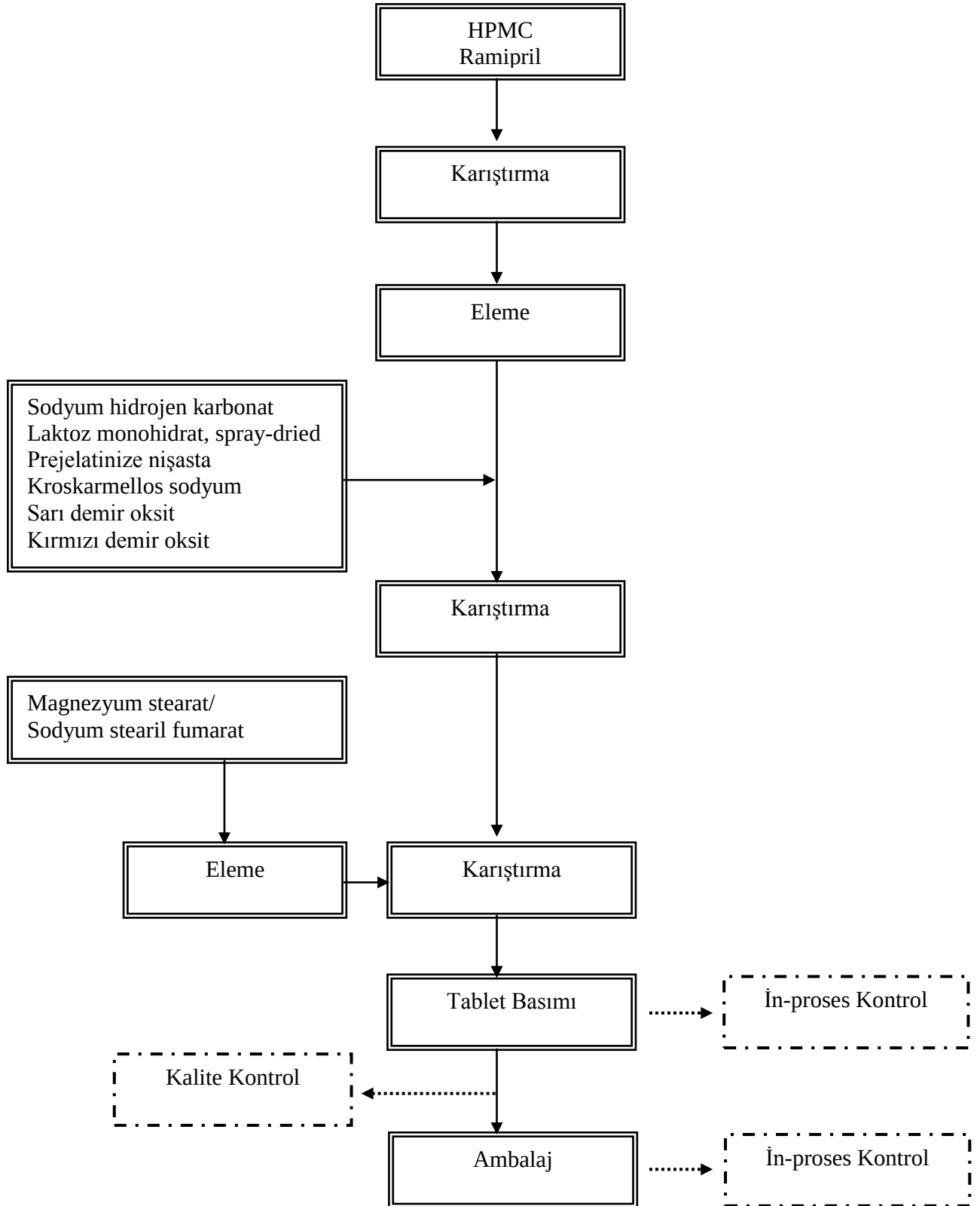
Bu çalışmalarda tabletler farklı oranlarda HPMC (%0,25 ve %0,75 a/a), farklı kaydırıcılar ve bu kaydırıcıların farklı konsantrasyonu [magnezyum stearat (%0,75- %1,0) ve sodyum stearil fumarat (%0,6 - %1,2)] değişim parametreleri olarak kullanıldı (Tablo 9). Çalışmada iki laboratuvar serisi üzerinden toplam 16 formül ile çalışıldı.

Kısa üretim yöntemi: Tablo 9’da yer alan formülasyon parametrelerinin gerektirdiği miktarlarda etkin ve yardımcı maddeler tartıldı. Ramipril ve HPMC V tipi karıştırıcıda 15 dk karıştırıldı, elekten elendi. Aynı bir yerde laktoz mono hidrat, sodyum hidrojen karbonat, kroscarmelloz sodyum, Prejelatinize nişasta, sarı demir oksit ve kırmızı demir oksit 0,85 mm boyuttaki elekten elenerek 15 dk karıştırıldı, bir önceki toz kütleline ilave edildi ve 15 dk karıştırıldı. Son karışım dörde bölündü ve ilk iki kısma magnezyum stearat, diğer iki kısma ise sodyum stearil fumarat elenerek ilave edildi ve 2 dk karıştırıldı. Hazırlanan toz kütleline eksantrik tablet makinesinde 60 N kuvvet uygulanarak her bir tablet 130 mg olacak şekilde basıldı.

Tablo 9. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan formülasyonlar

No	Formül No	HPMC: Ramipril oranı(%)	Kaydırıcı tipi	Kaydırıcı Miktarı (%)
1	K1A1	0,25 : 1,0	Magnezyum Stearat	0,75
2	K1B1	0,25 : 1,0	Magnezyum Stearat	0,75
3	K1A2	0,25 : 1,0	Magnezyum Stearat	1,0
4	K1B2	0,25 : 1,0	Magnezyum Stearat	1,0
5	K1A3	0,25 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
6	K1B3	0,25 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
7	K1A4	0,25 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
8	K1B4	0,25 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
9	K2A1	0,75 : 1,0	Magnezyum Stearat	0,75
10	K2B1	0,75 : 1,0	Magnezyum Stearat	0,75
11	K2A2	0,75 : 1,0	Magnezyum Stearat	1,0
12	K2B2	0,75 : 1,0	Magnezyum Stearat	1,0
13	K2A3	0,75 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
14	K2B3	0,75 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
15	K2A4	0,75 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
16	K2B4	0,75 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	1,2

Üretim akış şeması: Doğrudan basım yöntemine ait üretim akış şeması aşağıda verilmiştir (Şekil 22).



Şekil 22. Doğrudan basım yöntemine ait üretim akış şeması

2.2.2.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Tabletlerin Hazırlanması

Bu çalışmalarda tabletler, farklı oranlarda HPMC (%0,25 ve %0,75 a/a), farklı kaydırıcı ve bu kaydırıcıların farklı konsantrasyonu (magnezyum stearat (%0,75-%1,0 ve sodyum stearil fumarat (%0,6 - %1,2) kullanılarak farklı işlem parametreleri [sıcaklık (50 °C ve 60 °C); nem (%0,5 ve %1)]; elek boyutu (0,8 mm ve 1,25 mm) uygulanarak hazırlandı (Tablo 10). Belirtilen formülasyon ve işlem parametreleri ile bu çalışmalarda iki laboratuvar serisi üzerinden toplam 128 formül ile çalışıldı.

Kısa üretim yöntemi: Tablo 10'da yer alan formülasyon ve işlem parametrelerinin gerektirdiği miktarlarda etkin ve yardımcı maddeler tartıldı. Hidroksipropil metil selüloz su içinde çözündürüldü. Uygun bir granülatörde ramipril, hidroksipropil metil selüloz çözeltisi ile ıslatıldı ve granül hazırlandı, elendi. Yaş toz kütlesi etüvde (50 – 60 °C'de) kurutuldu (granül nemi %0,5 ve %1 olacak şekilde). Daha sonra 0,6 mm veya 1,25 mm'lik elekten elendi. Aynı yerde laktoz monohidrat, sodyum hidrojen karbonat, kroscarmelloz sodyum, prejelatinize nişasta, sarı demir oksit ve kırmızı demir oksit 15 dk karıştırıldı ve hazırlanan toz kütlesine ilave edildi. Son karışım dörde bölündü ve ilk iki kısma magnezyum stearat, diğer iki kısma ise sodyum stearil fumarat 0,85 mm elekten elenerek ilave edildi ve 2 dk karıştırıldı. Daha sonra tablet basımına geçildi. Hazırlanan toz kütlesi eksantrik tablet makinesinde 60 N kuvvet uygulanarak her bir tablet 130 mg olacak şekilde basıldı.

Üretim akış şeması: Yaş granülasyon yöntemine ait akış şeması aşağıda verilmiştir (Şekil 23).

Tablo 10. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan formülasyonlar

No	Formül No	HPMC/ su (%)	Kurutma (°C)	Nem (%)	Elek (mm)	Kaydırıcı tipi	Kaydırıcı Miktarı (%)
1	1A1	0,25	60	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
2	1B1	0,25	60	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
3	1A2	0,25	60	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
4	1B2	0,25	60	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
5	1A3	0,25	60	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
6	1B3	0,25	60	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
7	1A4	0,25	60	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
8	1B4	0,25	60	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
9	2A1	0,25	60	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
10	2B1	0,25	60	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
11	2A2	0,25	60	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
12	2B2	0,25	60	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
13	2A3	0,25	60	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
14	2B3	0,25	60	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
15	2A4	0,25	60	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
16	2B4	0,25	60	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
17	3A1	0,25	60	0,5-1,0	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
18	3B1	0,25	60	0,5-1,0	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
19	3A2	0,25	60	0,5-1,0	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
20	3B2	0,25	60	0,5-1,0	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
21	3A3	0,25	60	0,5-1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
22	3B3	0,25	60	0,5-1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
23	3A4	0,25	60	0,5-1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
24	3B4	0,25	60	0,5-1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
25	4A1	0,25	60	0,5-1,0	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
26	4B1	0,25	60	0,5-1,0	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
27	4A2	0,25	60	0,5-1,0	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
28	4B2	0,25	60	0,5-1,0	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
29	4A3	0,25	60	0,5-1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
30	4B3	0,25	60	0,5-1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
31	4A4	0,25	60	0,5-1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
32	4B4	0,25	60	0,5-1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
33	5A1	0,25	50	1,0	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
34	5B1	0,25	50	1,0	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
35	5A2	0,25	50	1,0	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
36	5B2	0,25	50	1,0	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
37	5A3	0,25	50	1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
38	5B3	0,25	50	1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
39	5A4	0,25	50	1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
40	5B4	0,25	50	1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
41	6A1	0,25	50	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
42	6B1	0,25	50	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
43	6A2	0,25	50	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
44	6B2	0,25	50	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
45	6A3	0,25	50	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
46	6B3	0,25	50	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
47	6A4	0,25	50	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
48	6B4	0,25	50	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2

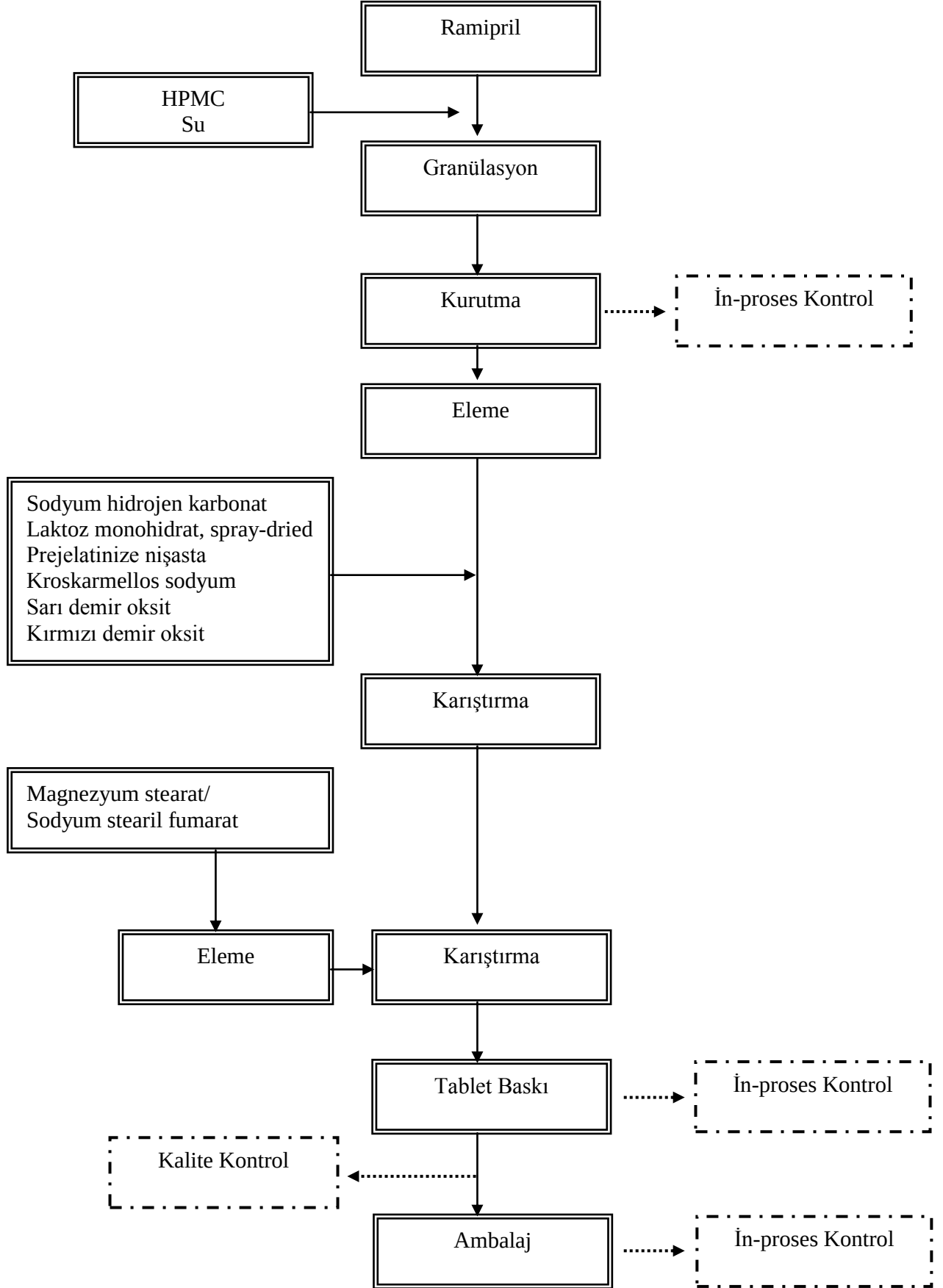
Tablo 10. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan formülasyonlar (devam):

No	Formül No	HPMC/su(%)	Kurutma (°C)	Nem (%)	Elek (mm)	Kaydırıcı tipi	Kaydırıcı Miktarı (%)
49	7A1	0,25	50	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
50	7B1	0,25	50	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
51	7A2	0,25	50	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
52	7B2	0,25	50	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
53	7A3	0,25	50	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
54	7B3	0,25	50	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
55	7A4	0,25	50	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
56	7B4	0,25	50	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
57	8A1	0,25	50	1,0	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
58	8B1	0,25	50	1,0	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
59	8A2	0,25	50	1,0	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
60	8B2	0,25	50	1,0	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
61	8A3	0,25	50	1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
62	8B3	0,25	50	1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
63	8A4	0,25	50	1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
64	8B4	0,25	50	1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
65	9A1	0,75	60	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
66	9B1	0,75	60	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
67	9A2	0,75	60	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
68	9B2	0,75	60	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
69	9A3	0,75	60	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
70	9B3	0,75	60	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
71	9A4	0,75	60	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
72	9B4	0,75	60	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
73	10A1	0,75	60	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
74	10B1	0,75	60	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
75	10A2	0,75	60	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
76	10B2	0,75	60	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
77	10A3	0,75	60	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
78	10B3	0,75	60	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
79	10A4	0,75	60	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
80	10B4	0,75	60	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
81	11A1	0,75	60	0,5-1,0	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
82	11B1	0,75	60	0,5-1,0	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
83	11A2	0,75	60	0,5-1,0	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
84	11B2	0,75	60	0,5-1,0	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
85	11A3	0,75	60	0,5-1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
86	11B3	0,75	60	0,5-1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
87	11A4	0,75	60	0,5-1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
88	11B4	0,75	60	0,5-1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
89	12A1	0,75	60	0,5-1,0	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
90	12B1	0,75	60	0,5-1,0	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
91	12A2	0,75	60	0,5-1,0	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
92	12B2	0,75	60	0,5-1,0	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
93	12A3	0,75	60	0,5-1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
94	12B3	0,75	60	0,5-1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
95	12A4	0,75	60	0,5-1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
96	12B4	0,75	60	0,5-1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2

Tablo 10. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan formülasyonlar (devam):

No	Formül No	HPMC/ su (%)	Kurutma (°C)	Nem (%)	Elek (mm)	Kaydırıcı tipi	Kaydırıcı Miktarı (%)
97	13A1	0,75	50	0,5-1,0	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
98	13B1	0,75	50	0,5-1,0	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
99	13A2	0,75	50	0,5-1,0	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
100	13B2	0,75	50	0,5-1,0	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
101	13A3	0,75	50	0,5-1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
102	13B3	0,75	50	0,5-1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
103	13A4	0,75	50	0,5-1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
104	13B4	0,75	50	0,5-1,0	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
105	14A1	0,75	50	0,5-1,0	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
106	14B1	0,75	50	0,5-1,0	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
107	14A2	0,75	50	0,5-1,0	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
108	14B2	0,75	50	0,5-1,0	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
109	14A3	0,75	50	0,5-1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
110	14B3	0,75	50	0,5-1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
111	14A4	0,75	50	0,5-1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
112	14B4	0,75	50	0,5-1,0	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
113	15A1	0,75	50	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
114	15B1	0,75	50	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	0,75
115	15A2	0,75	50	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
116	15B2	0,75	50	0,5	0,8	Magnezyum Stearat	1,0
117	15A3	0,75	50	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
118	15B3	0,75	50	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
119	15A4	0,75	50	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
120	15B4	0,75	50	0,5	0,8	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
121	16A1	0,75	50	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
122	16B1	0,75	50	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	0,75
123	16A2	0,75	50	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
124	16B2	0,75	50	0,5	1,25	Magnezyum Stearat	1,0
125	16A3	0,75	50	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
126	16B3	0,75	50	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
127	16A4	0,75	50	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
128	16B4	0,75	50	0,5	1,25	Sodyum Stearil Fumarat	1,2

YAŞ GRANÜLASYON YÖNTEMİ ÜRETİM AKIM ŞEMASI



Şekil 23.Yaş granülasyon yöntemine ait akış şeması

2.2.3.3. Sprey Granülasyon Yöntemi ile Tabletlerin Hazırlanması

Bu çalışmalarda tabletler, farklı oranlarda HPMC: Ramipril (0,25:1) ve (%0,75:1) ile farklı oranda krospovidon: ramipril (0,25:1) - (0,75:1) ve farklı kaydırıcı tipi ve konsantrasyonu [magnezyum stearat (%0,75- %1,0) ve sodyum stearil fumarat (%0,6 - %1,2)] kullanılarak iki laboratuvar serisi üzerinden toplam 32 formül hazırlandı (Tablo 11).

Kısa üretim yöntemi: Tablo 11’de yer alan formülasyon ve işlem parametrelerinin gerektirdiği miktarlarda etkin ve yardımcı maddeler tartıldı. Hidroksipropil metil selüloz veya krospovidon, ramipril ile uygun miktarda deiyonize su içinde çözündürüldü. Elde edilen sulu karışım “Buchi B-290 spray dryer” sisteminde (Resim 2) püskürtülerek aşağıda verilen çalışma koşullarında toz kütlesi elde edildi.

Kapalı sistem: 200 bar

Aspiratör : %100

Giriş sıcaklığı: 105°C

Çıkış sıcaklığı: 50-55°C

Daha sonra laktoz monohidrat, sodyum hidrojen karbonat, kroscarmelloz sodyum, prejelatinize nişasta, sarı demir oksit ve kırmızı demir oksit 0,85 mm elekten elendi ve 15 dk karıştırıldı. Bu toz karışımı bir önceki karışıma ilave edilerek karıştırıldı. Son karışım dörde bölündü ve ilk iki kısma magnezyum stearat, diğer iki kısma ise sodyum stearil fumarat 0,85 mm boyuttaki elekten elenerek ilave edildi ve 2 dk karıştırıldı. Daha sonra tablet basımına geçildi. Hazırlanan toz kütlesi eksantrik tablet makinesinde 60 N kuvvet uygulanarak her bir tablet 130 mg olacak şekilde basıldı.



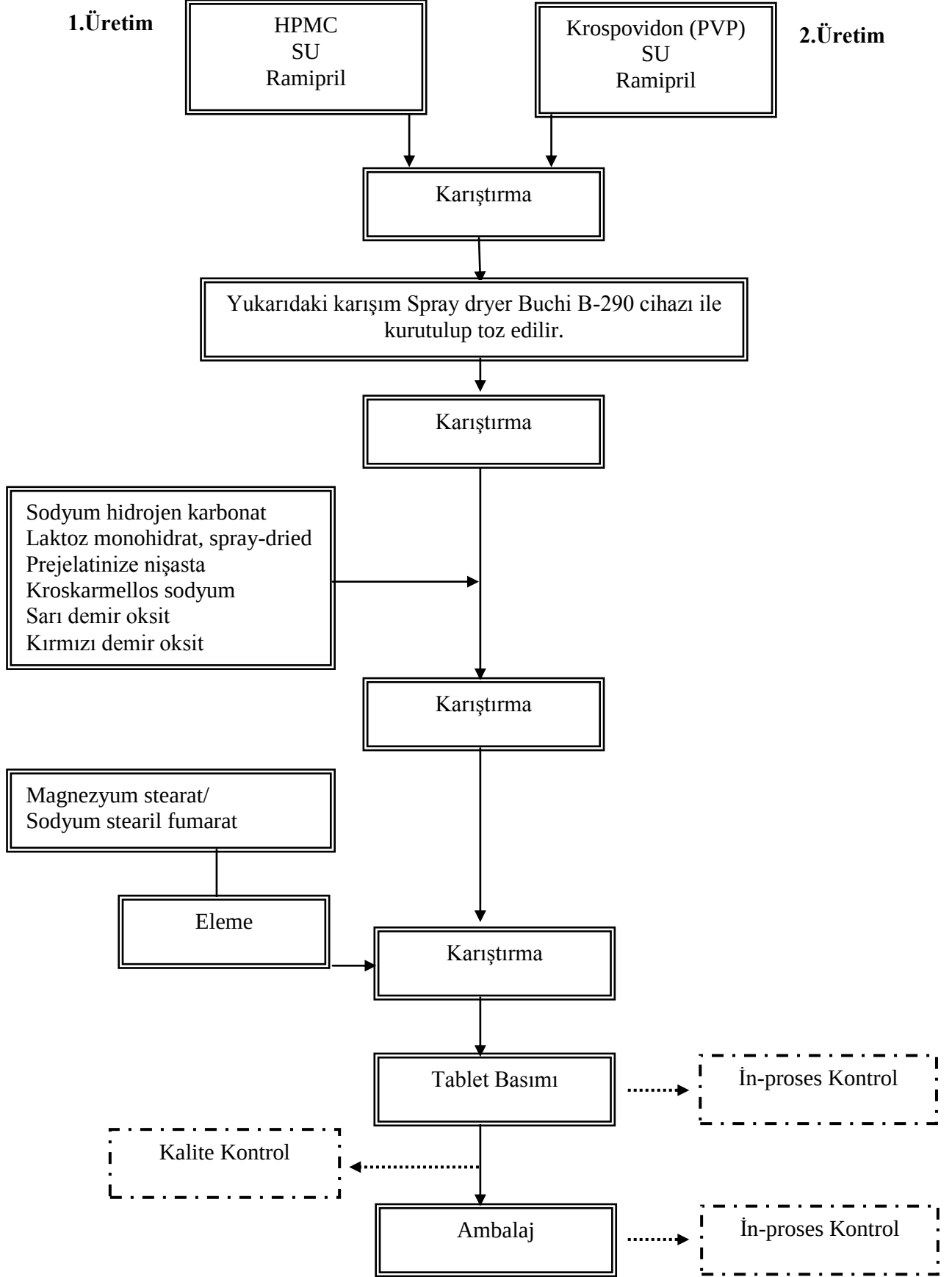
Resim 2.Püskürterek kurutan granülatör (Buchi B-290)

Üretim akış şeması: Sprey granülasyon yöntemine ait üretim akış şeması Şekil 24'te verilmiştir.

Tablo 11. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan formülasyonlar

No	Formül No	HPMC: Ram. (%)	PVP: Ram. (%)	Kaydırıcı tipi	Kaydırıcı Miktarı (%)
1	S1A1	0,25 : 1,0	---	Magnezyum Stearat	0,75
2	S1B1	0,25 : 1,0	---	Magnezyum Stearat	0,75
3	S1A2	0,25 : 1,0	---	Magnezyum Stearat	1,0
4	S1B2	0,25 : 1,0	---	Magnezyum Stearat	1,0
5	S1A3	0,25 : 1,0	---	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
6	S1B3	0,25 : 1,0	---	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
7	S1A4	0,25 : 1,0	---	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
8	S1B4	0,25 : 1,0	---	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
9	S2A1	0,75 : 1,0	---	Magnezyum Stearat	0,75
10	S2B1	0,75 : 1,0	---	Magnezyum Stearat	0,75
11	S2A2	0,75 : 1,0	---	Magnezyum Stearat	1,0
12	S2B2	0,75 : 1,0	---	Magnezyum Stearat	1,0
13	S2A3	0,75 : 1,0	---	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
14	S2B3	0,75 : 1,0	---	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
15	S2A4	0,75 : 1,0	---	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
16	S2B4	0,75 : 1,0	---	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
17	S3A1	---	0,25 : 1,0	Magnezyum Stearat	0,75
18	S3B1	---	0,25 : 1,0	Magnezyum Stearat	0,75
19	S3A2	---	0,25 : 1,0	Magnezyum Stearat	1,0
20	S3B2	---	0,25 : 1,0	Magnezyum Stearat	1,0
21	S3A3	---	0,25 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
22	S3B3	---	0,25 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
23	S3A4	---	0,25 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
24	S3B4	---	0,25 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
25	S4A1	---	0,75 : 1,0	Magnezyum Stearat	0,75
26	S4B1	---	0,75 : 1,0	Magnezyum Stearat	0,75
27	S4A2	---	0,75 : 1,0	Magnezyum Stearat	1,0
28	S4B2	---	0,75 : 1,0	Magnezyum Stearat	1,0
29	S4A3	---	0,75 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
30	S4B3	---	0,75 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	0,6
31	S4A4	---	0,75 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	1,2
32	S4B4	---	0,75 : 1,0	Sodyum Stearil Fumarat	1,2

SPREY GRANÜLASYON YÖNTEMİ ÜRETİM AKIM ŞEMASI



Şekil 24.Sprey granülasyon yöntemine ait üretim akış şeması

2.2.3. Analitik Validasyon Çalışmaları

Ramipril etkin maddesini içeren tabletlerde bitmiş ürün kontrol yöntemlerinden olan etkin madde miktar tayini, çözünme hızı tayini ve safsızlıkların tayini yöntemleri, ICH kılavuzlarına [Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji (Q2A) - CPMP/ICH/381/95 (37) ve Analitik prosedürlerin validasyonu: metodoloji (Q2B) - CPMP/ICH/281/95 (36)] göre valide edildi.

Analitik yöntem validasyonu, bir test yönteminin doğru ve kesin bir şekilde sürekli olarak beklenileni gerçekleştirdiğinin kanıtlanması amacıyla yapılmaktadır (36, 37). Ramipril miktar tayini yöntemi validasyonu, çözünme hızı tayini analitik yöntem validasyonu ve safsızlıkların tayini analitik yöntem validasyonu için “Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji (Q2A) - CPMP/ICH/381/95”te tanımlanmış olan ve aşağıdaki tabloda verilen analitik performans parametreleri (36, 37) uygulandı (Tablo 12).

Tablo 12. Analitik yöntemin validasyon parametreleri

Analitik yöntem validasyonu	Analitik yöntem kategorileri			
	Tanıma	Safsızlık testleri		Miktar tayini
Analitik performans parametreleri		Kantitatif	Limit	Çözünme hızı (sadece ölçüm) içerik /miktar
Doğruluk (Accuracy)	-	+	-	+
Kesinlik (Precision)				
Tekrarlanabilirlik (Repeatability)	-	+	-	+
Ara kesinlik (Intermediate precision)	-	+ ¹	-	+ ¹
Tekrar elde edilebilirlik (Reproducibility)	*	*	*	*
Seçicilik (Specificity) ²	+	+	+	+
Teşhis limiti (LOD)	-	- ³	+	-
Tayin limiti (LOQ)	-	+	-	-
Doğrusallık ve aralığı	-	+	-	+

- : Bu parametrelerin yapılmadığını gösterir.

+ : Bu parametrelerin yapıldığını gösterir.

1 : Tekrarlanabilirlik yapılmışsa ara hassasiyet çalışmasına gerek olmadığını gösterir.

2 : Bir analitik prosedürün seçiciliğindeki (specificity) eksiklik bir başka bir analitik prosedür ile desteklenerek giderilir.

3 : Bazı durumlarda gerekebilir.

* : Yöntem, laboratuvarlar arasında standardize edilecekse uygulanır.

2.2.3.1. Analitik Yöntemin Validasyonu Parametreleri

a) Doğruluk: Analitik prosedürün belirlenmiş aralığı boyunca doğruluğu (accuracy) kanıtlanmalıdır. Bir analitik yöntemin doğruluğu, bu yöntem ile elde edilen test sonuçlarının gerçek değerlere olan yakınlığıdır. Bir başka deyişle doğruluk, eklenen ve bilinen madde miktarının geri kazanım yüzdesi olarak açıklanabilir.

b) Tekrarlanabilirlik, Kesinlik: Kesinlik (precision), normal test koşullarında testin tekrarlanabilirlik ölçüsüdür. Analitik yöntemin tekrarlanabilirliği homojen bir maddeden tekrar hazırlanan numunenin test sonuçlarının birbiriyle olan uyum ve yakınlığıdır. Miktar tayini ve safsızlıkların saptanması için yapılan testlerin validasyonu, hassasiyetin araştırmasını içerir. Bir analitik prosedürün hassasiyeti bir seri ölçümün değişiminin katsayısı, standart sapması ve değişimi olarak ifade edilir. Ölçülen standart sapma tekrarlanabilirlik (repeatability), ara kesinlik veya hassasiyet (intermediate precision) ve tekrar üretilebilirlik (reproducibility) şeklinde üç kategoriye ayrılmaktadır.

c) Seçicilik: Bir analitik yöntemin seçiciliği; ilgilenilen madde veya maddeleri numune içindeki diğer başka maddelerin varlığında ayırt etme ve doğrulukla ölçebilme yeteneğidir.

d) Doğrusallık ve Aralığı: Bir analitik yöntemin doğrusallığı, verilen aralıkta, analizi yapılan maddeyi değişik konsantrasyonlarda içeren örneklerin analiz sinyallerinin, maddenin konsantrasyonu ile doğru orantılı olmasıdır. Analitik yöntemin çalışılan aralık boyunca doğrusal bir ilişkisi olduğu değerlendirilmelidir. Bunun için önerilen prosedürde; doğrudan ilaç aktif maddesi üzerine ve/veya farmasötik ürünün bileşenlerinin sentetik bir karışımına uygulanır ve doğrusallık bu şekilde gösterilebilir. Bu parametrenin devamı spesifik aralık parametresi ile çalışılır. Spesifik aralık, doğrusallık çalışmasından çıkarılır ve yöntemin tasarlanan uygulamalarına bağlıdır. Doğrusallık aralığı; yöntemin kabul edilebilir duyarlılık (precision), tekrarlanabilirlik ve doğrusallıkla sonuçlar verdiği konsantrasyon aralığıdır.

e) Teşhis limiti (LOD): Etkin maddenin saptanabileceği en düşük konsantrasyona “belirleme sınırı” denir. Belirleme sınırının belirlenmesi için analitik yöntemin enstrümantal veya enstrümantal olmamasına göre birkaç yaklaşım mümkündür.

Görsel esaslar üzerinden değerlendirilmesi: Belirleme sınırı, analiz edilen maddenin bilinen konsantrasyonu analiz edilerek saptanır ve etkin maddenin güvenilir bir şekilde saptanabildiği en az seviye ile kanıtlanır.

Değerlendirme iki şekilde yapılır.

- Sinyal-gürültü esası üzerinden değerlendirilmesi: Bu yaklaşım sadece temel çizgi (baseline) gürültüsü gösteren analitik yöntemlere uygulanabilir. Sinyal gürültü oranının saptanması bilinen düşük konsantrasyonda etkin madde içeren numunenin ölçülen sinyallerini boş numune sinyalleri ile karşılaştırılarak uygulanır ve etkin maddenin güvenle saptanabildiği en az konsantrasyon olarak tanımlanır.
- Sinyal ve eğimin standart sapması üzerinden değerlendirme: Doğrusallıktan elde edilen veriler kullanılabilir.

f) Tayin limiti (LOQ): Örnekteki maddenin, kabul edilebilir doğruluk ve tekrarlanabilirlikle saptanabildiği en düşük konsantrasyondur. “Nicelik sınırı” çoğunlukla hammaddedeki safsızlıklar veya farmasötik formülasyon içinde bulunması olası parçalanma ürünlerinin miktar tayini için uygulanır.

Görsel esaslar üzerinden değerlendirilmesi: Nicelik sınırı, etkin maddenin bilinen konsantrasyonu analiz edilerek saptanır ve etkin maddenin kabul edilebilir doğruluk ve tekrarlanabilirlik ile miktarının saptanabildiği en düşük seviye ile kanıtlanır.

Değerlendirme iki şekilde yapılır.

- Sinyal-gürültü esası üzerinden değerlendirilmesi: Bu yaklaşım sadece temel çizgi gürültüsü gösteren analitik yöntemlere uygulanabilir. Sinyal gürültü oranının saptanması bilinen düşük konsantrasyonda etkin madde içeren numunenin ölçülen sinyallerini boş numune sinyalleri ile karşılaştırılarak uygulanır ve etkin maddenin güvenle saptanabildiği minimum konsantrasyon olarak tanımlanır.
- Sinyal ve eğimin standart sapması üzerinden değerlendirme: Doğrusallıktan elde edilen veriler kullanılabilir.

g) Dayanıklılık: Dayanıklılık; yöntemin küçük değişmelerle etkilenmeden kalabilme kabiliyetini ifade eder. Yöntemin dayanıklılığının değerlendirilmesi, yöntemi geliştirme sırasında dikkate alınmalıdır ve çalışması yapılan yöntemin tipine bağlıdır. Yöntem parametrelerindeki rastgele değişkenler bakımından analizin güvenilirliğini göstermelidir. Sıvı kromatografisi ile yapılan analizlerde tipik varyasyonlara örnek

olarak; mobil fazın pH'ı, mobil faz tampon konsantrasyonu, mobil faz bileşimi (organik çözücünün yüzdesi), kolon tipi (değişik lotlar ve/veya kaynaklar), kolon sıcaklığı, akış hızı verilebilir.

h) Çözeltili Stabilitesi: Donma ve erime stabilitesi, kısa dönem sıcaklık stabilitesi, uzun dönem stabilitesi, stok çözelti stabilitesi, hazırlık sonrası stabilite olmak üzere 5 gruba ayrılır.

i) Sistem Uygunluğu: Sistem uygunluğu testleri analitik yöntemlerin doğru ve kesin sonuçlar vermesine katkıda bulunan spesifik testlerdir. Ayırım gücü, kolon etkinliği, simetri/kuyruklanma faktörü, kapasite faktörü ve rölatif alıkonma zamanı parametreleri yöntem geliştirilmesi ve validasyon sırasında dikkate alınmalıdır.

2.2.4. Tabletler Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Hazırlanan ramipril tablet formülasyonları güncel Avrupa Farmakopesi'nde tanımlı olan "Ramipril Tablet" monografında (150) belirtilen ve Tablo 13'te verilen bitmiş ürün spesifikasyonları ve kontrol testlerine göre analiz edildi ve elde edilen bütün sonuçların spesifikasyonlar dahilinde olup olmadığı saptandı.

Tablo 13. Ramipril tablet bitmiş ürün spesifikasyonları ve kontrol yöntemleri

Testler	Spesifikasyonlar	Kaynak
Görünüş	Pembe renkli, oblong, iki tarafı çentikli, tabletler	Görsel inceleme
Ortalama tablet ağırlığı	130 mg $\pm$ %3 (126 – 134 mg)	Avr. Farm. 2.9.5
Ağırlık Sapması	130 mg $\pm$ %7,5 (121– 139 mg)	Avr. Farm. 2.9.5
Sertlik	Min. 30 N	Avr. Farm. 2.9.8
Aşınma	Maks. %1,0	Avr. Farm. 2.9.7
Dağılma	Maks. 15 dakika / suda	Avr. Farm. 2.9.1
Kurutma kaybı	Maks. %5,0	Avr. Farm. 2.2.32
Etkin madde teşhisi	Uygun olmalı	Avr. Farm. 2.2.29
Etkin madde miktar tayini	5,0 mg/ tb $\pm$ %10 (4,5 – 5,5 mg/tb)	Avr. Farm. 2.2.29
Dozaj tekdüzeliği (Hiçbir tablet)	Bulunan değer $\pm$ %15'inden fazla sapmamalı. RSD: Maks.%6,0	Avr. Farm. 2.9.6
Çözünme hızı	Min. % 80/30 dk.	Avr. Farm. 2.9.3

Tablo 13.Ramipril tablet bitmiş ürün spesifikasyonları ve kontrol yöntemleri (devam)

Testler	Spesifikasyonlar	Kaynak
İlgili maddeler Safsızlık A Safsızlık B Safsızlık C Safsızlık D Toplam Safsızlık	Maks. %0,5 Maks. %0,5 Maks. %0,5 Maks. %3,0 Maks. %5,0	Avr. Farm. 2.2.29
Ramiprilat	Bilgi için	Avr. Farm. 2.2.29
Mikrobiyolojik kontrol Aerobik toplam bakteri Küf / Maya <i>E. coli</i>	Maks. 1000 cfu/g Maks. 100 cfu/g 0/g	Avr. Farm. 2.6.12

2.2.4.1. Görünüş

Tabletlerin amaçlanan görünümde üretilip üretilmediğinin kontrolü görsel olarak yapılır. Hazırlanan her bir tablet formülasyonundan 10 tablet tek tek alındı, belirlenmiş olan spesifikasyonlara uygunluğu değerlendirildi.

2.2.4.2. Ortama Ağırlık ve Ağırlık Sapması

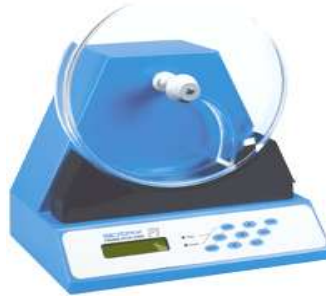
Bu test, tableten tablete ağırlığın tutarlığının ve ağırlık dağılımının belirlenmesi ve ortalama tablet ağırlığının saptanması amacıyla yapılır (45). Hazırlanan her bir tablet formülasyondan 10 adet tablet tek tek *Sartorius YDP03-OCE* model hassas terazide (Resim 3) tartıldı. Ortalama ağırlık, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri hesaplandı.



Resim 3. *Sartorius YDP03-OCE* model hassas terazi

2.2.4.3. Aşınma (friabilite) Tayini

Bu test tanımlanmış koşullar altında kaplanmamış tabletlerin kırılabilirliğini, mekanik şok veya yıpranmaya tabi tutulduğunda tablet yüzeylerinin zarar görüp görmediğini ve/veya katmanlaşma ya da kırılma görülüp görülmediğini saptamayı amaçlamaktadır. Test için aşındırıcı olarak bilinen cihazlar kullanılır (9,45). Hazırlanan her bir formülasyon için 20 adet tablet hassas terazide tartıldı ve *Sotax F1* model friabilitörüne (Resim 4) yerleştirildi. Friabilitör dakikada 25 devir yaptırılarak 4 dakika çalıştırıldı. Tabletler tekrar tartıldı ve % ağırlık kaybı hesaplandı.



Resim 4. *Sotax F1* model friabilitör

2.2.4.4. Sertlik Tayini

Üretim, ambalajlama, transfer ve dağıtım işlemleri esnasında tabletin olası şoklara dayanabilmesi için belirli bir mekanik dirence sahip olması istenir. Bunun için de sertliğinin tayin edilmesi gerekmektedir (9, 45). Hazırlanan her bir tablet formülasyonundan 10 tablet *Sotax HT4* model sertlik cihazında (Resim 5) tek tek teste alındı. Tabletlerin kırıldığı değerler (N) okundu ve ortalama sertlik, SD ve RSD hesaplandı.



Resim 5. *Sotax HT4* model sertlik aleti

2.2.4.5. Nem Tayini

Nem, genellikle tüm hammaddeler ve bitmiş üründe aranılan özelliklerdendir. Nemin ürünün kalitesi üzerinde önemli etkisi vardır. Örneğin, ürünün mikrobiyolojik stabilitesi, raf ömrü, fiziksel ve kimyasal özellikleri gibi özelliklerini etkileyebilir. Yaş granülasyon yöntemi ile üretilen granüllerden nem tayini için, Sartorius MA100 nem analiz cihazı kullanıldı (Resim 6). 4 veya 5 gram granül tartıldı ve örnek haznesine konuldu. 60°C’de çalıştırılan cihazda otomatik ölçüm yapıldı.



Resim 6. Sartorius MA100 nem tayin cihazı

2.2.4.6. Dağılma Testi

Dağılma testi, bir tabletin bileşenlerine ve/veya daha küçük parçacıklara ne kadar hızlı ayrıştığını belirleyen bir testtir (9, 45). Bu test için *Distek –3100* model tablet dağılma cihazı kullanıldı (Resim 7). 6 tabletin dağılma süresi 37°C±0,5’te 900 mL distile suda tayin edildi. Tabletlere ait ortalama dağılma süresi tayin edildi.



Resim 7. Distek –3100 model dağılma testi cihazı

2.2.4.7. Dozaj Tekdüzeliliği

Bu test tabletten tablete etkin maddenin içerik tutarlılığının belirlenmesi için gerçekleştirilir. İçerik tutarlılığı için iki yaklaşım kullanılır: a) ağırlık sapması, b) içerik tekdüzeliğidir (45). Eğer etkin madde tablet ağırlığının %50'sinden ve 50 mg'den fazla ise dozaj birimlerinin tekdüzeliği ağırlık dağılım yöntemi ile belirlenebilir. 50 mg'dan daha az aktif bileşen içeren ve/veya tabletin toplam kütlelerinin %50'sinden daha azını temsil eden tabletler için içerik tekdüzeliği testi zorunludur. İçerik tekdüzeliği yaklaşımı tabletten tablete etkin madde değişiminin daha net yansıtıldığından dolayı ağırlık sapması yaklaşımına göre tercih edilir (45).

Bu test için gerekli olan özellik dozaj biriminin tekdüzeliğinin %85-115 aralığında ve relatif standart sapma (RSD) değeri % 6,0 veya % 6,0'nın altında olması gerekir. Tabletlerde içerik tekdüzeliğini bulmak için ramipril miktar tayini yönteminde belirtilen sistem, cihazlar ve kromatografik şartlar uygulandı. Standart ve numune çözeltileri aşağıdaki belirtildiği şekilde hazırlandı.

Standart çözelti: 100 mL'lik bir balon jojeye yaklaşık 12,5 mg ramipril standardı tartıldı ve 25,0 mL çözücü karışımı ile çözündürüldü, hacim fosfat tamponu (pH 2,6) ile tamamlandı ve karıştırıldı. Çözelti 0,45 µ'luk membran filtreden süzüldü ve süzüntünün ilk kısmı atıldı (125 µg/ mL).

Numune çözeltisi: 20 mL'lik balon jojelere 1'er tablet atıldı. Üzerine 5 mL çözücü karışımı ilave edildi ve 10 dk ultrasonik banyoda tutuldu. Daha sonra 10 mL fosfat tamponu (pH 2,6) ilave edildi ve 20 dk çalkalandı. Fosfat tamponu (pH 2,6) ile hacmine tamamlandı, karıştırıldı ve süzüldü. Bu çözeltiden 5,0 mL, 10 mL'lik balon jojeye alındı ve hacim fosfat tamponu (pH 2,6) ile tamamlandı. Hazırlanan çözelti 0,45 µm'lik membran filtreden süzüldü ve süzüntünün ilk kısmı atıldı (125 µg/ mL). 10 paralel numune ile çalışıldı.

İşlem: Standart çözeltisi 3 kez HPLC sistemine enjekte edildi. Ortalama değer ve RSD hesaplandı. 10 adet hazırlanan numune çözeltilerinin her birinden ise 1'er kez numune enjeksiyonu yapıldı. İlk 5 numune enjeksiyonundan sonra standart çözeltisi 3 defa daha sisteme enjekte edildi. 5 numune enjeksiyonu daha yapıldı ve işlem standart çözeltisi 3 defa daha sisteme enjekte edilmesi ile tamamlandı. Ortalama ve RSD hesaplandı (RSD en fazla % 2,0 olmalıdır).

Hesap:

$$\frac{A_N}{A_{Std}} \times \frac{W_{Std} / 100}{(1/20) \times (5/10)} \times P = \text{mg Ramipril/ Tablet}$$

A_N : Numune kromatogramındaki ramipril pik alanı

A_{Std} : Standart kromatogramındaki ramipril pik alanı

W_{Std} : Ramipril standardının kütlesi, mg

P : Ramipril standartının %'si

2.2.4.8. Tabletlerde Ramipril Teşhisi

Tabletlerin etiketinde belirtilen etkin maddenin belirlenmesi amacıyla 10-20 adet tablet öğütüldü ve belirli bir konsantrasyonda olacak şekilde çözündürüldü. Ramipril'in teşhisi için HPLC yönteminde (45), numune çözeltilerinden elde edilen kromatogramlarla standart çözeltiden elde edilen kromatogramlar karşılaştırıldı. Analizlerde kullanılan HPLC sistemi, Thermo Separation Products AS 3000 HPLC sistemidir (Resim 8).



Resim 8. Thermo Separation Products AS 3000 HPLC cihazı

2.2.4.9. Etkin Madde Miktar Tayini

Etkin madde miktar tayini için 10-20 adet tablet öğütüldü, belirli bir konsantrasyonda ve uygun bir çözücü içerisinde çözündürüldü. Alınan çözünme ortamı numunelerinde ramipril etkin maddesinin analizi için yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi (45) kullanıldı. Bu yöntemle ait kromatografik şartlar aşağıda verilmiştir. Ayrıca analizlerde ramipril yerine “Ramipril EP Referans safsızlık standartları A, B, C, D” kullanıldı.

Kromatografik Koşullar:

Kromatografik yöntem	: Gradient
Kolon	: Luna C18 (100 mm x 2.0 mm, 3 µm) veya eşdeğeri
Kolon Sıcaklığı	: 50°C
Akış hızı	: 0,5 mL/dk
Dalga boyu	: 240 nm (sistem uygunluk testi için 215 nm)
Enjeksiyon hacmi	: 100 µl
Mobil faz	: a) Çözelti A : %8 Metanol : %92 Fosfat Tamponu b) Çözelti B: %80 Metanol : %20 Fosfat Tamponu
Kromatogram süresi	: 20 dk

Gradient Programı:

<u>Zaman</u>	<u>Çözelti A</u>	<u>Çözelti B</u>	<u>Akış Hızı</u>
(dk)	(%)	(%)	(mL/dk)
0	67	33	0,5
10	12	88	0,5
12	0	100	0,5
15	0	100	0,5
16	67	33	0,5
20	67	33	0,5

Çözeltilerin Hazırlanması:

Fosfat Tamponu (pH: 2,6): 4,0 g Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat (NaH₂PO₄. H₂O) 1000 mL'lik balon jojeye tartıldı, ters osmoz suda çözündürülerek hacmine tamamlandı. pH, konsantre H₃PO₄ ile 2,6 ± 0,05 aralığına getirildi.

Çözücü Karışımı: Asetonitril : Metanol (1:1 h/h)

Seyreltme çözeltisi: Asetonitril:Metanol:Fosfat tamponu pH: 2.6 (%12,5:%12,5: %75 h/h/h).

Sistem Uygunluk Çözeltisi: 10 mL'lik balon jojeye herbirinden 2,5 mg safsızlık A, safsızlık B, safsızlık C, safsızlık D ve ramipril standardı tam olarak tartılır, 7,5 mL çözücü karışımında çözündürüldü. Ters osmoz su ile hacmine tamamlandı, karıştırıldı. Bu çözeltinin 100 µL'si 5 mL'ye seyreltme çözeltisi ile seyreltildi.

Standart çözelti: 100 mL’lik bir balon jojeye yaklaşık 12,5 mg ramipril standardı tartıldı ve 25.0 mL çözücü karışımı ile çözündürüldü, hacim fosfat tamponu (pH 2,6) ile tamamlandı ve karıştırıldı. Çözelti 0,45 µm’luk membran filtreden süzüldü ve süzüntünün ilk kısmı atıldı (ramipril: 125 µg/ mL).

Numune Çözeltisi: 20 adet tablet tartıldı, havanda ezilerek toz hale getirildi. 50 mL’lik bir balon jojeye 162,5 mg numune (6.25 mg ramipril’e eşdeğer) tartıldı. Üzerine 12,5 mL çözücü karışımı ilave edilerek 10 dk ultrasonik banyoda bekletildi. Daha sonra karışıma 20 mL fosfat tamponu ilave edildi. Manyetik karıştırıcıda 20 dk çalkalandı. Çözelti fosfat tamponu ile hacmine tamamlandı ve karıştırıldı. Hazırlanan çözelti 0,45µm’lik membran filtreden süzüldü ve ilk kısmı atılıp HPLC kolonuna enjekte edildi (ramipril : 0.125 mg/mL). 2 paralel numune ile çalışıldı.

İşlem: Standart çözelti 3 defa sisteme enjekte edildi. Ortalama değer ve rölatif standart sapma (RSD) hesaplandı. 2 adet hazırlanan numune çözeltilerinin her birinden ise 2’er defa numune enjeksiyonu yapıldı. Standart çözeltisi 3 defa daha sisteme enjekte edildi, ortalama ve RSD hesaplandı (RSD en fazla % 2,0 olmalıdır).

Sistem uygunluk testi:

<u>Safsızlık</u>	<u>Yaklaşık alıkonma zamanları(dk.)</u>
Safsızlık A :	~ 7,0
Ramipril :	~ 8,7
Safsızlık B :	~ 10,3
Safsızlık D :	~ 11,2
Safsızlık C :	~ 12,3

Sistem uygunluk çözeltisinde Ramipril ve ilgili maddelere ait 5 pik arasındaki ayırma gücü en az 2,0 olmalıdır.

Hesaplama:

$$\frac{A_N}{A_{Std}} \times \frac{W_{Std} / 100 \times P_s \times W_T}{W_N / 50} = \text{mg Ramipril / Tablet}$$

A_N : Numune kromatogramındaki ramipril pik alanı

A_{Std} : Standart kromatogramındaki ramipril pik alanı

W_{Std} : Ramipril standart tartımı, mg

P_s : Ramipril standardının potensi
 W_N : Numunenin tartımı, mg
 W_T : Ortalama tablet kütlesi, mg

2.2.4.10. Safsızlık Analizleri

Safsızlık analizlerinde ramipril miktar tayini yöntemi kullanıldı. Miktar tayini yönteminde verilen sistem, cihazlar ve kromatografik şartlar uygulandı. Standart ve numune çözeltileri aşağıdaki şekilde hazırlandı.

Stok Standart Çözeltisi: 100 mL'lik balon jojeye 12,5 mg ramipril standardı tam olarak tartıldı, 25 mL çözücü karışımında çözüldü. Fosfat tamponu ile hacme tamamlandı, karıştırıldı, 0,45 µm'lik membran filtreden süzüldü, ilk kısmı atıldı.

Çalışma Standart Çözeltisi: 100 mL'lik bir balon jojeye yaklaşık 0,5 mL Ramipril stok standart çözeltisi alındı ve seyreltme çözeltisi ile hacme tamamlanarak karıştırıldı. Çözelti 0,45 µm'lik membran filtreden süzüldü, ilk kısım atıldı (ramipril : 0,625 µg/mL).

Numune Çözeltisi (2 adet hazırlanır): 20 adet tablet tartıldı, havanda ezilerek toz hale getirildi ve 162,5 mg numune (6,25 mg ramipril'e eşdeğer) 50 mL'lik bir balon jojeye tam olarak tartıldı. Üzerine 12,5 mL çözücü karışımı ilave edilerek 10 dk ultrasonik banyoda bekletildi. Daha sonra karışıma 20 mL fosfat tamponu ilave edilerek, manyetik karıştırıcıda 20 dk çalkalandı. Çözelti fosfat tamponu ile hacme tamamlanarak, karıştırıldı, 0,45µm'lik membran filtreden süzüldü ve ilk kısmı atılıp, kalanı enjekte edildi (ramipril : 125 µg/mL).

İşlem: Standart çözeltisi 3 kez sisteme enjekte edildi. Ortalama ve RSD hesaplandı. 2'şer adet hazırlanan numune çözeltilerinin her birinden ise 1'er kez numune enjeksiyonu yapıldı. Standart çözeltisi 3 kez daha sisteme enjekte edildi, ortalama ve RSD hesaplandı (RSD en fazla % 2. 0 olmalıdır).

Hesaplama:

a) Safsızlık A, Safsızlık B, Safsızlık C, Safsızlık D

$$\frac{A_i}{A_{Std}} \times \frac{W_{Std} / 100 \times 0.5 / 100}{W_N / 50 \times L_a} \times P_s \times 100 \times W_T = \% \text{ Safsızlık (ramipril'in \% 'si cinsinden)}$$

- A_i : Numune kromatogramındaki Safsızlık A, Safsızlık B, Safsızlık C, Safsızlık D pik alanlarının her biri
 A_{Std} : Standart kromatogramındaki Ramipril pik alanı
 W_{Std} : Ramipril standardının kütlesi, mg
 P_s : Ramipril standardının %'si
 W_N : Numune kütlesi, mg
 W_T : Ortalama tablet kütlesi (mg/ tb)
 L_a : Tabletteki ramipril miktarı (5 mg)

b) Toplam Safsızlık:

$$\frac{\sum A_i}{A_{Std}} \times \frac{W_{Std} / 100 \times 0.5 / 100}{W_N / 50 \times L_a} \times P_s \times 100 \times W_T = \% \text{ Toplam Safsızlık (ramipril'in \% 'si cinsinden)}$$

- ΣA_i : Numune kromatogramındaki safsızlık pik alanlarının (Safsızlık A, B, C, D ve bilinmeyen safsızlıklara ait) toplamı
 A_{Std} : Standart kromatogramındaki ramipril pik alanı
 W_{Std} : Ramipril standardının kütlesi, mg
 P_s : Ramipril standardının %'si
 W_N : Numune kütlesi, mg
 W_T : Ortalama tablet kütlesi (mg/ tb)
 L_a : Tabletteki ramipril miktarı (5 mg)

2.2.4.11. Çözünme Hızı Testi

Çözünme hızı testleri tabletler gibi katı farmasötik şekillerin ilaç salım özelliklerini değerlendirmek için kullanılan bir test yöntemidir (45). Ramipril tablet formülasyonlarında ramipril etkin maddesinin çözünme hızı tayini için, Çözünme hızı tayin cihazı olarak “Distek Evolution 6100 model çözünme hızı tayin cihazı”(Resim 9) kullanıldı ve aşağıdaki şartlarda çözünme hızı testleri gerçekleştirildi.



Resim 9.Distek Evolution 6100 model çözünme hızı tayin cihazı

Çözünme Hızı Sistemi	:USP 24, Yöntem 2 (Palet)
Çözünme Hızı Ortamı	: 0,1 N HCl
Çözünme Hızı Ortamının Hacmi	:900 mL
Karıştırma Hızı	:50 devir/dk
Süre	:30 dk (Min. %65)
Tayin Yöntemi	: HPLC tayin yöntemi

Alınan çözünme ortamı numunelerinde ramipril etkin maddesinin analizi için HPLC metodu kullanıldı (45). Bu yönteme ait kromatografik şartlar aşağıda verilmiştir. Ayrıca analizlerde “Ramipril EP Referans Standartı” da kullanıldı.

Kromatografik koşullar:

Kromatografik Yöntem	İzokratik
Kolon	Luna C18 (50 mm x 2,0 mm, 3 µm)
Kolon Sıcaklığı	50 ⁰ C
Akış Hızı	0,4 mL/dk
Dalga Boyu	240 nm (sistem uygunluk testi için 215 nm)
Enjeksiyon Hacmi	100 µl
Mobil Faz	Metanol : Fosfat Tamponu (45:55) (h/h)
Kromatogram Süresi	8 dk
Ramiprile ait Gecikme Zamanı (RT)	~ 4,7 dakika

Çözeltilerin Hazırlanması:

Çözünme hızı ortamı (0,1 N hidroklorik asit): 1000 mL'lik bir balon jojeye 500 mL ters osmoz (RO) ile elde edilmiş su konuldu. Üzerine 8,3 mL derişik HCl ilave edildi. Hacim RO su ile tamamlandı.

Fosfat tamponu (pH:2,6): 4,0 g Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat 1000 mL'lik bir balon jojeye alındı, RO su ile çözündürülerek hacmine tamamlandı. Çözeltinin pH sı, konsantre H₃PO₄ ile 2,6 ± 0,05 e ayarlandı.

Stok standart çözeltisi: 25 mL'lik bir balon jojeye 17,5 mg ramipril standardı tartıldı ve mobil faz ile çözündü, hacim aynı çözücü ile tamamlandı ve karıştırıldı.

Çalışma standart çözeltisi: 250 mL'lik bir balon jojeye yaklaşık 2,0 mL ramipril stok standart çözeltisi alındı ve çözünme hızı ortamı ile hacmine tamamlandı. Çözelti 0,45 µm'lik membran filtreden süzöldü. Süzölen çözeltinin ilk kısım atıldı (ramipril: 5,6 µg/mL).

Numune çözeltisi: Çözünme hızı çalışması yapılacak her behere bir adet tablet konuldu ve cihaz çalıştırıldı. 30 dk sonra cihaz durduruldu. Çözünme hızı cihazının beherlerinin orta bölümünden 20'şer mL numune çözeltisi alındı, ilk kısım atılmak üzere 0,45µm'lik membran filtreden süzöldü(ramipril: 5,6 µg/mL).

İşlem: Standart çözelti sisteme 3 defa enjekte edildi. Ortalama ve RSD hesaplandı. 6'şar adet hazırlanan numune çözeltilerinin her birinden ise 1'er defa numune enjeksiyonu yapıldı. Son olarak standart çözelti 3 defa daha sisteme enjekte edildi. Genel ortalama ve RSD hesaplandı (RSD en fazla % 2,0 olmalıdır).

Hesap:

$$\frac{A_N}{A_{Std}} \times \frac{W_{Std} / 25 \times 2 / 250 \times P_s}{1/900} \times \frac{100}{L_a} = \% \text{ Çözönen ramipril}$$

A_N : Numune kromatogramındaki ramipril pik alanı

A_{Std} : Standart kromatogramındaki ramipril pik alanı

W_{Std} : Ramipril standardının kütlesi, mg

P_s : Standardın saflığı, (%)

L_a : Tabletteki ramipril miktarı (5 mg)

2.3. VERİLERİN YAPAY SİNİR AĞLARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Doğrudan basım, yaş granülasyon ve sprey granülasyon yöntemleri kullanılarak hazırlanan tablet formülasyonlarından elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, FormRules V3.32, INForm V.4 ANN (artificial neural network) ve INForm V.4 GEP (gene expresion program) ticari programları kullanıldı.

2.3.1. FormRules Programı ile Verilerin Değerlendirilmesi

2.3.1.1. Programı Tanımak

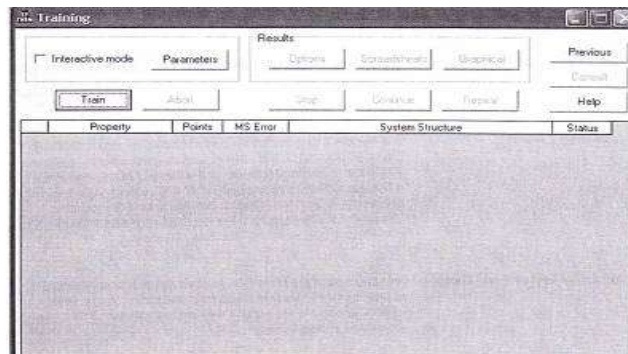
FormRules V3.32, Intelligensys Ltd. tarafından oluşturulan ve temel teknoloji olarak nörobulanık mantıktan yararlanan bir veri madenciliği yazılım paketidir. Verilere hangisinin daha iyi uyduğunu görmek için bir dizi modeli denemekte ve sonrasında modeli iyileştirmektedir (115).

2.3.1.2. Veri Hazırlama ve İlk Analiz

Veriler, doğrudan bir dosyadan içe aktarımda bulunarak veya doğrudan başka bir çalışma sayfasından kopyalanıp yapıştırılarak girilmektedir. FormRules, önce verilerin girilmesini sağlar, sonrasında eğitim süreci öncesinde yerleştirilmiş özellik ile kodlar ve çıktı aşaması sonrasında kodu çözer (47).

2.3.1.3. Eğitim Bölümü

Eğitim aşamasında, özelliklerden her biri için ayrı bir model geliştirilmektedir. Bu ekranda (Şekil 25) parametreler (**parameters**) düğmesi ile model eğitim parametrelerine (**Model Training Parameters**) ulaşmak mümkündür (127).

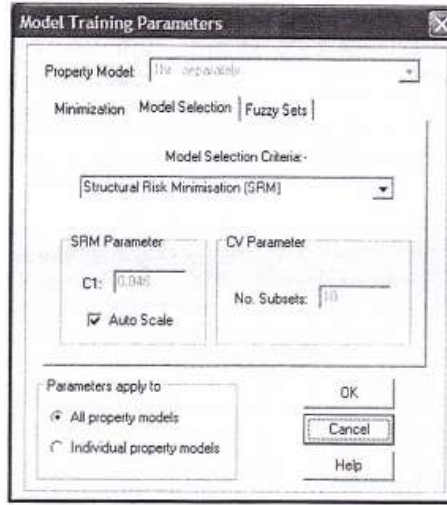


Şekil 25. Eğitim sayfasının görüntüsü

Burada bulunan üç bölüm eğitimin farklı yönlerini içerir.

- En Aza İndirme – nöro bulanık sistemin asgariye indirilmesini kontrol eden parametreler
- Model Seçimi – modelleri değerlendirmek için kullanılacak olan kriterler
- Bulanık Setler – modelde kullanılan temel işlevlerim seçimi

Aynı sayfada, bütün modellere uygulan aynı özellikleri (**All properties models**) veya sadece kişisel özelliği uygulamayı seçme olanağı mevcuttur (Şekil 26) (127).

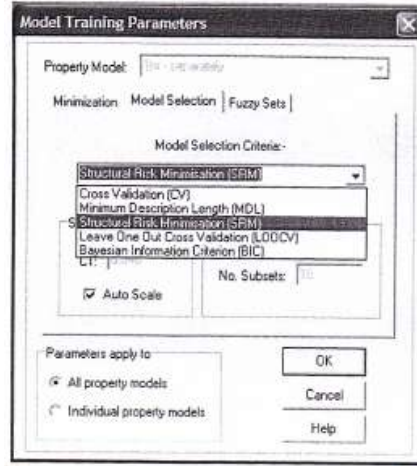


Şekil 26. Model eğitim parametreleri

2.3.1.4. Model Seçimi

FormRules V 3.32, değişik modeller oluşturur ve hangisinin seçileceğini görmek için testler yapar. Model seçim kriteri için beş seçenek vardır (Şekil 27).

- Çapraz Doğrulama (CV)
- Asgari Tanımlayıcı Uzunluk (MDL)
- Yapısal Riski En Aza İndirgeme (SRM)
- Bir Değeri Dışarda Bırakan Çapraz Validasyon (LOOCV)
- Bayesian Bilgi Kriteri (BIC)

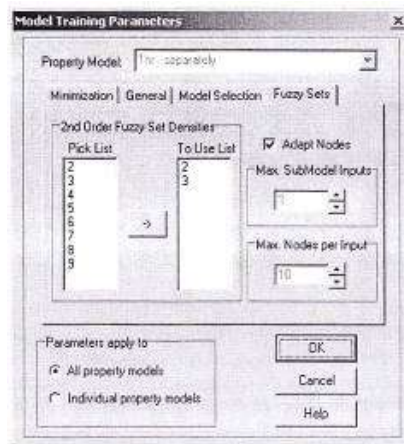


Şekil 27. Model seçim kriterleri

Bunlardan üçü (MDL, SRM ve BIC) iki terimi içeren bir kriteri en aza indirmeyi hedefleyen istatistik yöntemleridir; biri veri setinde hesaplanan tahmin hataları ile ilgilidir (ön yargılar) ve diğer modeldeki parametrelerle ilgilidir. Diğer ikisi (CV ve LOOCV) verileri eğitim veya test için kullanılan alt setlere bölen doğrulama şekilleridir (115).

2.3.1.5. Bulanık Mantıkla Kullanılan Setler

FormRules programında sadece 1. ve 2. sıra bulanık mantık set yoğunlukları kullanılır. İlk sırada ‘açık/kapalı’ işlevler, örneğin verilerin ‘Islak’ veya ‘Kuru’ gibi belli sınıflara dahil olması halinde kullanılır. 2. sıra bulanık üyelik işlemlerinde çizgisel/üçgen işlevler kullanılır (Şekil 28).



Şekil 28. Model eğitim parametreleri

Düğüm ilavesi (**Adapt Nodes**) fazla devreleri ilave etmek içindir. Maksimum alt model girdileri (**Max. Submodel Inputs**) her bir alt modeli etkileyecek olan giriş sayısını verir. Bu sayı ne kadar küçük olursa, genel olarak kurallar da daha kısa olacaktır. Varsayılan değer 4, daha kolaylıkla yorumlanabilen kurallar için, çok yüksek olabilir. Çünkü EĞER... VE... VE... VE... SONRA... . gibi değerleri potansiyel olarak verecektir (127).

FormRules eğitme çalışmaları:

Model tipi : Bulanık Mantık Setleri

2. sıra bulanık mantık set yoğunlukları: Seçim listesi: 2-9

Kullanılan liste: 2-3

Maks. alt model girdileri: 4

Her bir girdi için maks. düğüm : 1

Parametrelerin uygulanması: Tüm özellik modelleri

Model seçimi: MSE (Ortalama Karesel Hata)

SRM parametresi C1:1

Alt setlerin sayısı: 10

Parametrelerin uygulanması: Tüm özellik modelleri

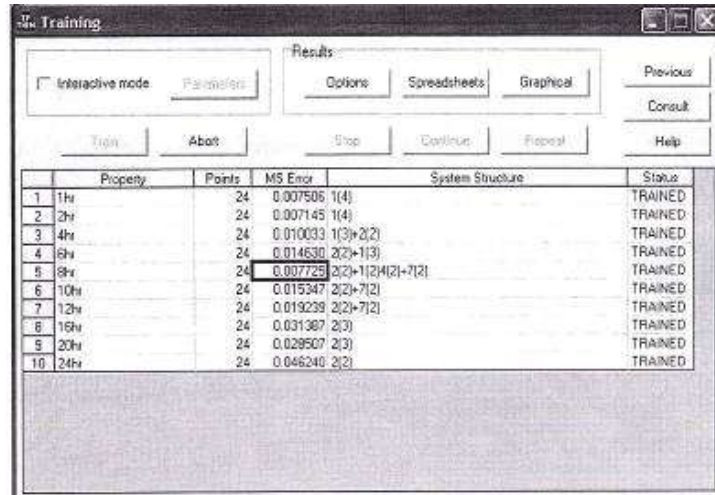
Minimizasyon parametreleri:

Tepe regresyon faktörü: $1e^{-06}$

Parametrelerin uygulanması: Tüm özellik modelleri

2.3.1.6. Model Eğitimi Sonuçlarının İncelenmesi

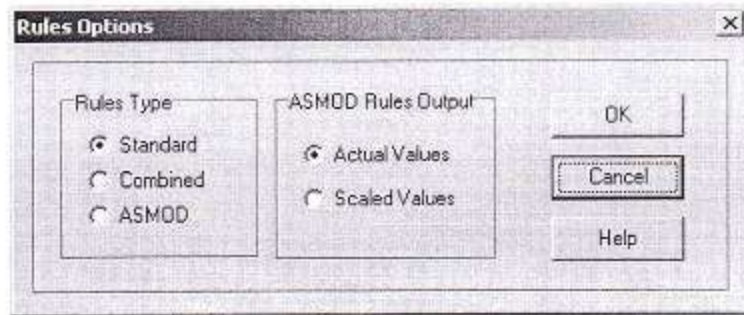
Eğitim tamamlandığında, Seçenekler (**Options**), Tablolar (**Spreadsheets**) ve Grafik (**Graphical**) incelemelerini yapmaya geçilir (Şekil 29) (127).



Şekil 29. Eğitim bölümünün görüntüsü

a) Seçenekler

Kuralları ve kuralların nasıl grafik olarak gösterildiklerini kontrol eder (Şekil 30).



Şekil 30. Kural seçenekleri

Kurallar EĞER (A) SONRA (B) şeklinde verilmektedir. Üç adet kural tipi vardır: Standart (**Standard**), Birleşik (**Combined**) ve ASMOD.

Standart kuralları aşağıdaki şekilde verir:

EĞER “A” DÜŞÜK İSE, O ZAMAN “B” YÜKSEKTİR. (1. 00)

EĞER “A” YÜKSEK İSE O ZAMAN “B” DÜŞÜKTÜR (1. 00)

Burada “B” DÜŞÜK veya YÜKSEK olabilir. Parantez içindeki sayılar güven seviyelerini göstermektedir. Alt modelde özellik değerine en fazla katkısı olan kural kırmızı ile görüntülenir.

Birleşik kurallar grubu her bir alt modeli tek bir kural takımı halinde birleştirir. Standart kuralların tersine, kuralları yorumlamak için hiçbir şart yoktur.

Birleşik kural seti modelin karmaşasıyla katlanarak büyümektedir. Bu nedenle, bir model çok karmaşık değilse, bunlar görülebilir; model karmaşıksa, o zaman Standart kurallar tercih edilir. Renk kodlaması Birleşik kurallar için uygulanmamaktadır ama düşükten yükseğe doğru oluşturdukları özelliğe göre ayrılmaktadır.

ASMOD Veri Formatının Uyarlanabilir Yivli Modelleme (Adaptive Spline Modelling) gösterir:

EĞER “A”DÜŞÜK İSE, O ZAMAN”B”ye katkısı(+L)

EĞER “A”YÜKSEK İSE, O ZAMAN”B”ye katkısı(-S)

Burada, gerçek değer verilen alt modelden hesaplanabilir (katkı) ve bunun L (Büyük), M (Orta) veya S (Küçük) olup olmadığının bir göstergesi vardır. + katkının olumlu (pozitif) olduğunu gösterir, – olumsuz (negatif) katkıyı gösterir. ASMOD kuralları da aynı şekilde standart kurallar gibi renklendirilir (127).

b) Tablolar (Spreadsheets)

Kurallar tablosu (Rules Sheet) alt modeller için oluşturulan bütün kuralları özetler (Şekil 31).

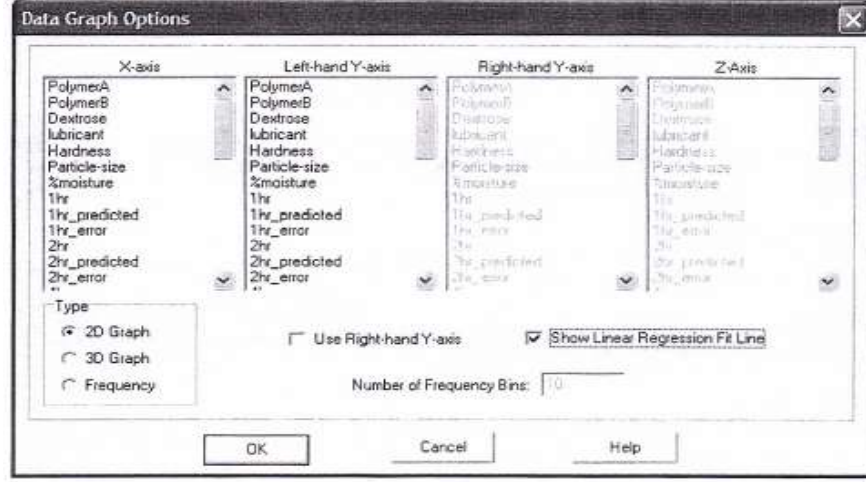
Train Set	Test Set	Validation Set	Cross-validation Set
Sum of Squares	Sum of Squares	Sum of Squares	Sum of Squares
191.67	2087.88	438.889	2087.88
Degrees of Freedom	Degrees of Freedom	Degrees of Freedom	Degrees of Freedom
4	4	19	4
Mean Squares	Mean Squares	Mean Squares	Mean Squares
227.85	521.97	23.099	521.97
Computed F-value	Computed F-value	Computed F-value	Computed F-value
26.0254	26.0254	26.0254	26.0254

Şekil 31. Kurallar tablosu

Model istatistik tablosu, modellerin ne kadar iyi olduğunu gösterir. Bu tablo, modeller için ANOVA (ANalysis Of VAriance) istatistiklerini içerir. İncelenmesi gereken “ r^2 ” değeri arttıkça; model, eğitim verilerinde o kadar fazla değişkeni yakaladığını gösterir.

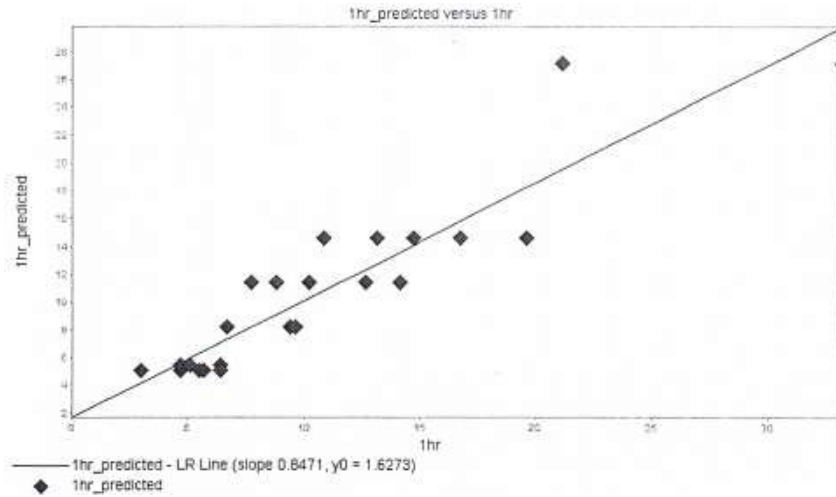
Training Log, eğitim sırasından denenen ve atılan bütün modeller de dahil olmak üzere özetleme yapar.

Eğitim verileri, gerçek olanlarla karşılaştırabilecek tahmini değerlerdir. Bu sayfadaki **Grafik (Graph)** bölümü kıyaslı çizimleri vermektedir ve istenilen çeşitli seçenekleri sunar (Şekil 32).



Şekil 32. Grafik seçenekleri

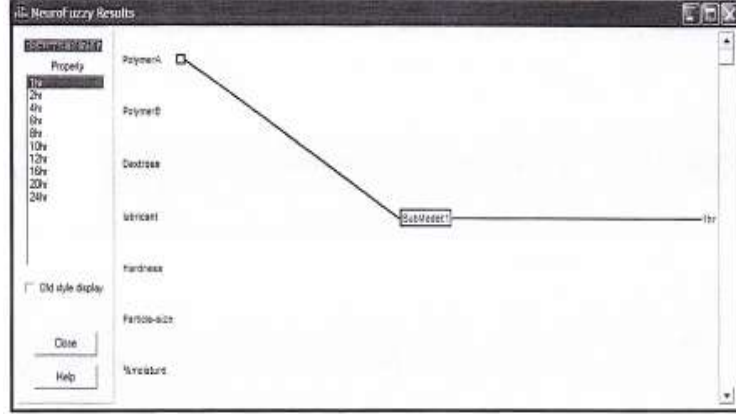
Doğrusal Bağlanım Uyum Çizgisi (Show Linear Regression Fit Line) tahmin edilene karşılık gerçek sonuçların dağılımını ve modelin eğitim verilerine ne kadar iyi oturduğunu göstermekte yararlıdır (Şekil 33).



Şekil 33. Doğrusal Bağlanım Uyum Çizgisi

c) Grafik (Graphical)

Bu bölümde nöro bulanık sonuçlar (**Neurofuzzy Results**) görüntülenir (Şekil 34).



Şekil 34. Grafik görüntüleri

“ r^2 ” değeri de sayfada görüldüğü için, modelin eğitim verilerine ne kadar iyi uyduğunu gösterir. r^2 , % 0,70 ve %0,95 arasındaysa, arka plan yeşildir ve model güvenilirdir. r^2 , 0,50 ve 0,70 arasındaysa, arka plan sarıdır ve model hakkında uyarıda bulunmaktadır. $r^2 < 0,50$ ise, arka plan kırmızı olacaktır bu da modelin güvenilir olmadığını gösterir. $r^2 \geq 0,95$ ise, arka plan yine kırmızı olacaktır, büyük bir olasılıkla modelin aşırı derecede uyumlu olduğunu gösterebilir.

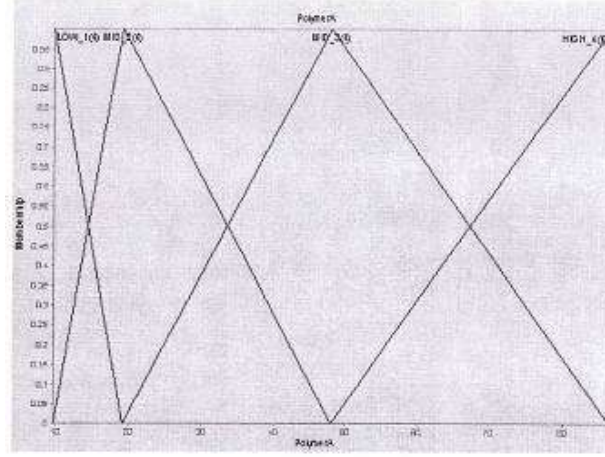
Alt model (**SubModel**): Kuralları (**Show Rules**) (Şekil 35) ve çıkış çizimini (**Output Plot**) gösterir.



Şekil 35. Kurallar

2.3.1.7. Giriş İşlevlerinin Grafik Temsili

Nöro Bulanık Sonuçlar (Neurofuzzy Results) grafiklerle de gösterilebilir (Şekil 36).

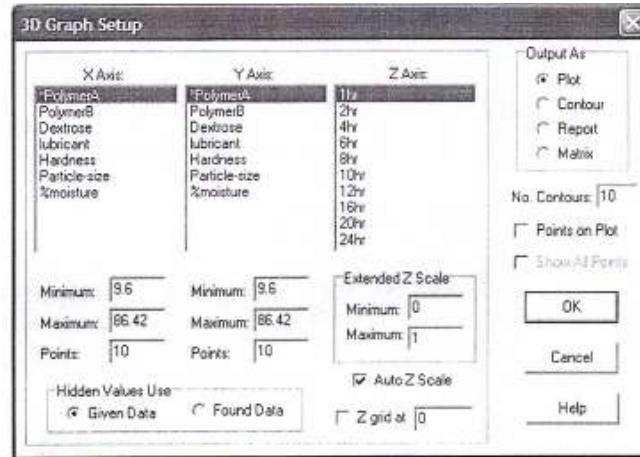


Şekil 36. Nöro bulanık sonuçların grafik gösterimi

Burada, Düşük, Düşük-Orta, Orta ve Yüksek karşılık gelen dört farklı set bulunmaktadır. Bunlar ayrı ayrı **LOW_1(4)**, **MID_2(4)**, **MID_3(4)** and **HIGH_4(4)** olarak etiketlenmiştir. Bu etiketleme şemasında, parantez içindeki m değeri kaç adet işlev olduğunu göstermektedir - bu durumda 4 adettir.

2.3.1.8. Sonuçların 3 Boyutlu Grafikleri

Bu bölümde, girdi değişkenleri ve özellikler seçilerek üç boyutlu grafik çizimleri yapılabilir (Şekil 37).



Şekil 37. Üç boyutlu grafik çizim sayfası

2.3.1.9. Değerlendirme

Bu bölümde de *içerik maddeleri (ingredient)* ve *özellikler (properties)* gerek verilen miktarlar üzerinden, gerekse arzu ettiğimiz miktarlarda kullanımıyla, sonuçların *öngörülen (predict)* ve *en iyi uyum yapan (best match)* formülasyonu bulabilme olanakları vardır.

2.3.2. INForm Programı ile Verilerin Değerlendirilmesi

2.3.2.1. Programın Tanımı

INForm nöral ağlarını kullanarak, programa sağlanan veriden öğrenen, “eğer denenirse”, verilen aralık içindeki bileşen miktarının ya da işlem koşullarının değişmesi halinde ne olabileceğini gösteren bir programdır (68). INForm bir sinir ağı yazılım paketi olarak adlandırılır, ancak, sadece farklı geri yayılma algoritması türlerine sahip sinir ağlarını değil, aynı zamanda genetik algoritma, bulanık mantık, istatistik teknikleri ve grafiksel görselleştirme olanaklarını da kapsar. Merkezi model oluşturma görevi sinir ağı bileşeni tarafından gerçekleştirilirken, genetik algoritma ve bulanık mantıkta, eğitilmiş modeller de formülasyon optimizasyonu için kullanılır (115).

2.3.2.2. Veri Hazırlama ve İlk Analiz

Veriler, doğrudan bir dosyadan içe aktarımda bulunarak veya doğrudan başka bir çalışma sayfasından kopyalanıp yapıştırılarak (Şekil 38) girilmektedir. INForm, önce verilerin girilmesini sağlar, sonrasında eğitim süreci öncesinde yerleştirilmiş özellik ile kodlar ve çıktı aşaması sonrasında kodu çözer. Eksik veriler, aşırı bir sayı olarak (-99999) işaretlendiklerinde ele alınabilmektedir. Değişkenlerin sırasıyla girdi veya çıktı değişkeni olarak belirtilmesi gerekmektedir (68).

INForm V.4 Data Transfer Screen									
Title: Water, Alcohol, Acetic Acid, Butyric Acid, Propionic Acid, Formic Acid, Valeric Acid, Caproic Acid, Heptanoic Acid, Octanoic Acid, Nonanoic Acid, Decanoic Acid, Undecanoic Acid, Dodecanoic Acid, Tridecanoic Acid, Tetradecanoic Acid, Pentadecanoic Acid, Hexadecanoic Acid, Heptadecanoic Acid, Octadecanoic Acid, Nonadecanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, heptacontanoic Acid, octacontanoic Acid, nonacontanoic Acid,triacontanoic Acid, tetracontanoic Acid, pentacontanoic Acid, hexacontanoic Acid, he									

2.3.2.3. Eğitim Bölümü

Veriler aktarıldıktan ve değişkenler belirlendikten sonra, eğitim bölümünde sinir ağı modelleri geliştirilir. INForm'da, 5 çeşit geri yayımlı öğrenme algoritması ile çok katmalı bir algılayıcı sinir ağı vardır: Standart Kademeli, Standart Seri, RPROP, Quickprop ve Açık Yönelimli Öğrenme. Kaliteli modeller için farklı öğrenme algoritmalarının uygulanması gerekir. Böylece modeller farklı şekillerde oluşturulacaktır. Bu nedenle INForm, sadece tek bir gizli katman kullanmakta ve katmandaki düğümlerin sayısı, veri örneklerinin sayısına göre otomatik olarak belirlenmektedir (115). Aşırı eğitimin önüne geçilmesi için INForm iki yaklaşımdan yararlanmaktadır: a) en fazla eğitim yinelemesi sayısının belirlenmesi, b) eğitim sırasında modellerin genelleştirilmesinin iyileştirilmesinin izlenmesidir. Bu fonksiyonlarla ilişkili parametreler aşağıda verilmiştir.

Akıllı seçim: Bu, test verilerinin seçilmesi için kullanılmaktadır ve veri noktalarının alınma seçimi tamamen rastgeledir. Bir noktanın çıkarılması için seçilmesi halinde, INForm 3,7 ilk olarak çok boyutlu alanda yakında başka noktaların olduğundan emin olmak için kontrol gerçekleştirmektedir. Bu, aralıkların uçlarındaki gibi önemli noktaların eğitim dizileri sırasında çıkarılmamasını sağlamaktadır (115). Çalışmamızda yeterli data olan durumlarda akıllı seçim ile %10 data ayırımı yaparak, otomatik ayırım için yeterli data olmadığı durumlarda ise yeterli sayıda data seçimi yaparak programın, validasyon çalışmasını yapması da sağlanmaktadır.

Akıllı durdurma: Bu, aşırı eğitim gerçekleşmeden önce eğitim işleminin durdurulması amacını taşımaktadır. “Akıllı durdurma” fonksiyonu, eğitim işleminin durdurulmasının en iyi olacağı noktayı belirlemek için eğitim hataları ve test hatalarının optimum kombinasyonunu değerlendirmektedir. Böylelikle ağ, daha uzun eğitimde herhangi bir iyileşme olup olmadığını veya eğitim hatalarının büyük bir artış gösterip göstermeyeceğini görmek için ileriye bakmaktadır (115).

Yineleme aşımı: Bu, “akıllı durdurmaların” “ileri bakarken” almaları gereken evre sayısıdır. Modelin düzgün şekilde eğitilmemesi ve bu durumun test hatası / eğitim hatası değerlerindeki dalgalanmalarla da kanıtlanması durumunda, daha büyük bir “ileriye bakma” işlemiyle, erken durma gerçekleşir (115).

Asgari yineleme: Bu, “akıllı durdurma” uygulamaya konulmadan önce kaç evrenin geçmesi gerektiğini belirlemektedir. Bu değerin çok küçük olması

durumunda, yine de bir model geliştirilecektir. Ancak bu model, özellikle “yineleme aşımının” da düşük olması halinde kısıtlı olacaktır (115).

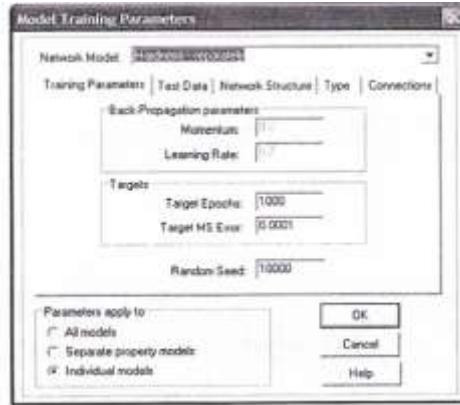
2.3.2.4. Danışma Bölümü

Model eğitildikten sonra, “EĞER ÖYLEYSE” öngörüsü aşaması başlamaktadır. Burada amaç, bileşenler / işleme koşullarında herhangi bir değişiklik yapılması durumunda ürün özelliklerine ne olacağının araştırılmasıdır (115).

2.3.2.5. Parametreler

Parametreler, en iyi modelin geliştirilebileceği bir dizi uygun parametrenin bulunabilmesi için eğitim işlemi sırasında ayarlanır.

INForm'un nöral ağı, bir dizi deneme parametresinin varsayıldığı ve bu parametrelerin hesaplanmış çıktılarıyla gözlemlenmiş çıktıların karşılaştırılması yoluyla düzeltildiği, hataların geri yayılımı adıyla bilinen bir eğitim yöntemi kullanır. Parametreler düzeltilir ve diğer bir çıktı hesaplanır (Şekil 39). Bu süreç, parametreler eğitimde kullanılan gözlemlenmiş bir çıktıyla iyi bir uyum sağlayana kadar tekrarlanır (68).



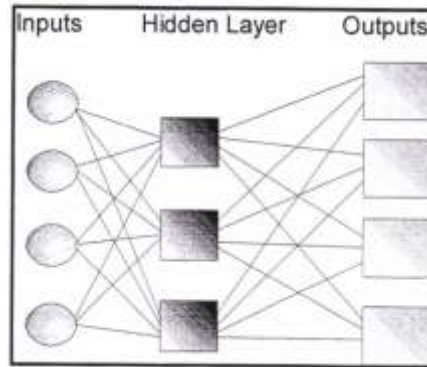
Şekil 39. Parametrelerin eğitim sayfası

Yapay Sinir Ağı (ANN /Artificial Neural Network) Parametreleri: Burada en iyi model, doğrulama veri dizisine kıyasla en yüksek öngörülebilirliğe sahip olandır. “Geri yayımlı tip” ve “gizli katmandaki aktarım fonksiyonu” denilen iki parametre dizisi ağ oluşumunda en fazla etkiye sahiptir (Tablo 14) (115).

Tablo 14. INForm V.4 ile ANN eğitim parametreleri ayarları

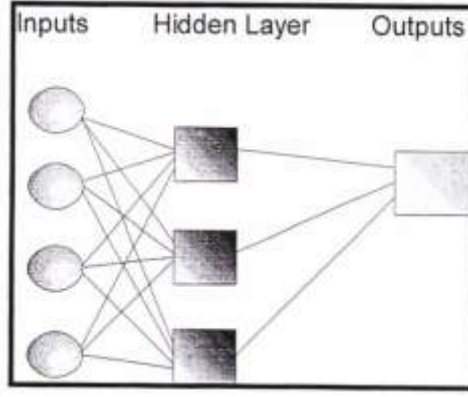
Ağ yapısı: • Gizli katman sayısı = 1 • Düğüm sayısı = 6 Geri yayılmalı tip: • Standart kademeli • Standart seri • RPROP • Quickprop • Açık yönelimli öğrenme Geri yayılma parametreleri: • Momentum faktörü = 0,8 • Öğrenme hızı = 0,7	Hedefler: • Hedef devirler = 1000 • Ortalama karesel hata = 0,0001 • Rastgele başlangıç noktası = 10000 Akıllı durdurma: • Asgari yineleme = 20 • Test hata tartımı = 0,1 • Yineleme aşımı = 200 • Otomatik ağırlık: açık • Akıllı durdurma aktif: açık Gizli katmanda aktarım fonksiyonları: • Asimetrik sigmoid • Simetrik sigmoid

ANN programında eğitim modu ağları, tüm özellikleri bir arada veya her özelliği ayrı model seçim olanağı tanır. Eğer *hepsini (All)* seçersek, 4 girdili ve 4 çıktılı bir örnekte, 4 girdi, 4 çıktı ve gizli tabakada (layer) 3 tane de düğüm (nod) bulunan (Şekil 40) bağıntı türüne sahip olmaktadır (68).



Şekil 40. Tüm özellikler için model kurulumundaki ağ görüntüsü

Genellikle, her bir özellik için ayrı birer ağ eğittiğimiz durumda daha kesin modeller elde edilir. Bunun için eğitim seçeneğini ayrı ayrı seçmemiz gerekir. Bu durumda nöral ağ aşağıdaki bağlantılanmayı sağlar (Şekil 41). Her bir özellik için ayrı modeller eğitirken, INForm eğitilen her modelin ardından duraklayıp parametreleri değiştirme veya modeli yeniden eğitime sokma fırsatını verir (68).



Şekil 41. Ayrı ayrı özellikler için model kurulumunda ağ görüntüsü

2.3.2.6. Test Verilerinin Düzenlemesi

Nöral ağ, verilerden öğrenir; ancak öngöründe bulunamadığı zaman veriyi hatırlıyormuş gibi davranır. Bunu engellemek için, “*validasyon*” uygulanmalıdır. Bu uygulamada bir miktar veri, test verisi olarak ayrı tutulur ve bu test verisi için girdiler kullanıp, özellikler tahmin edilir. *Test bilgisini hazırla (Set Test Data)*, düğmesine basarak (Şekil 42) eğitim verisi ve test verisi ayrımını yapacak işlem yapılır (68).

Complete Data	Training Data	Test Data
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		

Şekil 42. Test bilgilerinin hazırlık sayfası

Bu sayfada *tam veri (Complete Data)*, *eğitilmiş veri (Training Data)* ve *test verisi (Test Data)* olmak üzere 3 bilgi tablosu oluşur. Başlangıçta tam veri ve

eğitilmiş veri tüm veri kayıtlarını içermektedir ve test verisi tablosu boştur. *Bilgi sayfası (Data Sheet)* düğmesi standart seçeneklere sahiptir. *Seçenek (Options)* düğmesi, test verilerimizi nasıl seçeceğiniz konusunda önemlidir. Bu düğme *test verisi seçenekleri (Test Data Options)* penceresini açar (Şekil 43).

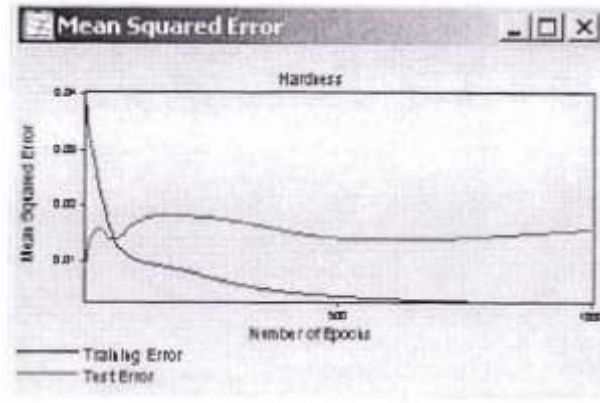


Şekil 43. Test verisi seçenekleri bölümü

Hiçbiri (None), hiçbir test verisi seçilmeyecek anlamına gelir. *Elle seçim (Manually Selected)*, istenilen veri kayıtlarını seçebileceğimiz anlamına gelir. *Rastgele seçim (Random selection)* veri kayıtlarından belirlenmiş veriyi rastgele seçer. Tavsiye edilen, *akıllı seçim (Smart selection)* dir. Akıllı seçim, tıpkı rastgele seçim gibi veri kayıtlarından belirlenmiş veriyi çıkarır, ancak bu seçim rastgele değildir. Eğer bir nokta seçim için ayrılmışsa, INForm öncelikle bu noktanın aralığın minimum veya maksimumunda değer taşıyıp taşımadığını kontrol eder ve kritik noktaların eğitim kümesinden silinmediğinden emin olunmasını sağlar. Akıllı seçim varsayılan ayardır (68).

2.3.2.7. Eğitimin Gelişimini İzleme

Eğitim süreci boyunca, ortalama karesel hata grafikleri ve test hatası grafikleri göstermektedir (Şekil 44) (68).



Şekil 44. Ortalama karesel hata grafikleri

Nöral ağın eğitilmesinden sonra *sonuçları görme (View results)* kısmına geçilir ve *model istatistikleri (Model statistics)*, *eğitim verisi (Train data)*, *test verisi (Test data)* ve *eğitim günlüğü (Training log)* tabloları görülür (Şekil 45). Model İstatistikleri tablosu ANOVA istatistiklerini içerir. r^2 'li *eğitim seti (Train set R-squared)* ve *hesaplanmış f-oranı (Computed f-ratio)* incelenir. Daha yüksek r^2 'li eğitim seti, daha çok modelin, datada *değişiklik (variation)* yakaladığını gösterir ve 4'ten büyük bir f-oranı değeriyle desteklenmiş, %70'ten büyük bir değer uygun olarak değerlendirilir. ANOVA r^2 değerleri renkli bir arka planla gösterilir. Sonuçlar, r^2 değerleri, $\geq 0,70$ ve $\leq 0,95$ olarak değerlendirildiğinde durumun iyi olduğunu belirten yeşil renk ile 0,50 ile 0,70 arasında ise dikkatli olunması gerektiğini belirten sarı renk ile $r^2 \leq 0,50$ olduğunda ise modelin iyi olmadığını gösteren kırmızı renk ile tanımlanır. Ayrıca $r^2 \geq 0,95$ ise, modelin gereğinden fazla eğitilmiş olması olasılığı nedeniyle renk yine kırmızı ile tanımlanır (68).

	A	B	C	D	E
1	Train Set				
2					
3	Source of Variation	Sum of Squares	Degrees of Freedom	Mean Squares	Computed F ratio
4	Model	162.629	22	7.39217	8.76267
5	Error	36.6183	22	1.66442	
6	Total	197.335	22		
7					
8	Covariance term	Sum of Errors			
9		0.0350442			
10					
11	Test Set				
12	Source of Variation	Sum of Squares	Degrees of Freedom	Mean Squares	Computed F ratio
13	Model	36.6183	22	1.66442	7.73137
14	Error	1.96228	22	0.089204	
15	Total	38.5806	22		
16					
17	Covariance term	Sum of Errors			
18		0.0453061			
19					
20	Full Set				
21	Source of Variation	Sum of Squares	Degrees of Freedom	Mean Squares	Computed F ratio
22	Model	162.629	22	7.39217	8.76267
23	Error	36.6183	22	1.66442	
24	Total	197.335	22		

Şekil 45. Sonuç sayfası

2.3.2.8. Eğitim Günlükleri

Eğitim günlükleri (**Training log**), ağ yapısı, kullanılan parametreler ve ekrana gönderilen bilgiler dahil, eğitim oturumundaki tüm bilgileri özetler (68).

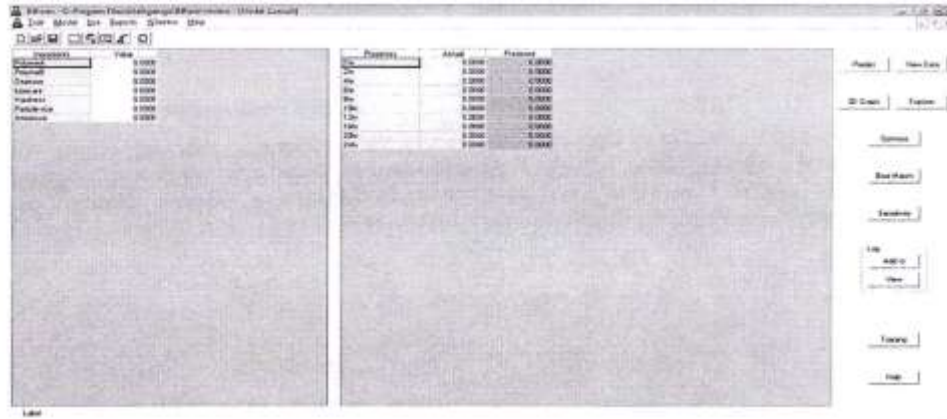
2.3.2.9. Modeli Kullanma

Eğitimin tamamlanması modelin hem ‘şayet’ araştırmaları hem de optimizasyon için kullanıma hazır olduğu anlamına gelir (Şekil 46) (68).

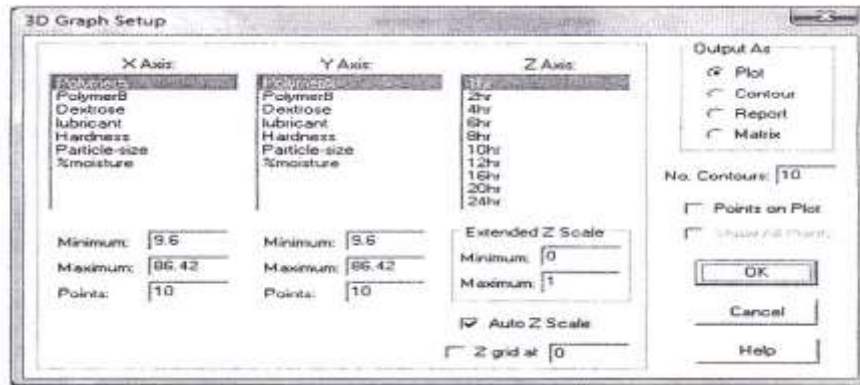
Model	Value	Position	Actual	Predicted
Model	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Value	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Position	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Actual	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

Şekil 46. Modeli kullanım sayfasının görüntüsü

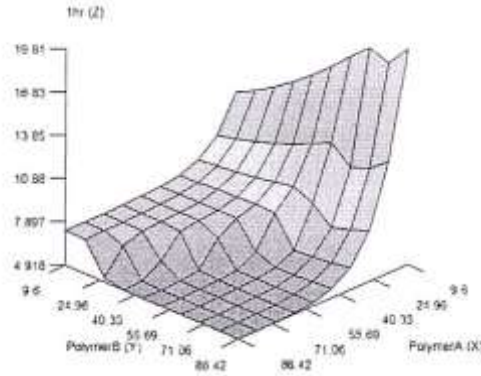
Bu ekran üç alana bölünmüştür. Biri, girdilerin listelendiği tablo, ikincisi özelliklerin sıralandığı tablodur. Son olarak sağ tarafta yer alan bir dizi kontrol düğmesi bulunmaktadır. *İçerik maddeleri (Ingredient)* tablosu, her bir girdi için kendi değerlerimizi girebileceğimiz *değer (Value)* alanları içerir. *Özellikler (Properties)*'de *deney (Actual)* değerleri ve *öngörülen (Predicted)* değerler gösterilir. *Kontrol (Consult)* düğmeleri bilgi toplanması ve geri besleme sağlanmasına olanak veren seçenekleri açarlar. **X** ve **Y** eksenlerindeki minimum ve maksimum değerleri de seçilebilir. Bu değerler normal şartta bilgi girme aşamasında belirlediğimiz küresel aralıklardır. Ayrıca bir *Grafik (Plot)*, *Kontur (Contour)* grafik, *rapor (Report)* veya *matris (Matrix)* de yapılabilir (68). Pembe renkli arka planlı alanlarda gösterilen değerler talep ettiğimiz ve buna karşılık INForm'un bulmuş olduğu değerlerdir. Bu değerlerin başlangıç noktası 0'a ayarlanmıştır ve *öngörü (predict)* veya *en iyi eşleşme (Best match)* doğrultusunda değiştirilebilirler (Şekil 47). Beyaz alanlara kendi datalarımızı girebiliriz (68). Bir diğer özellik olan üç boyutlu grafiklerle destek bilgi sağlaması açısından da avantajlıdır (Şekil 48, Şekil 49).



Şekil 47. Öngörü (predict) sayfasının görüntüsü



Şekil 48. Üç boyutlu grafik ekran sayfasının görüntüsü



Şekil 49. Üç boyutlu grafik görüntüsü

2.3.3. Genetik Algoritma (GEP) Programı ile Verilerin Değerlendirilmesi

Genetik algoritma programı, en iyinin hayatta kalması ilkesine göre çalışır. Genetik programlamada, bir popülasyonu oluşturan tekil öğeler tipik olarak sembolik ifade ağaçlarıdır, ancak bir GEP popülasyonunu oluşturan tekil öğeler doğrusal kromozomlar olarak kodlanır ve ardından ifade ağaçlarına tercüme edilir. Yani, GEP’te *lineer kromozomlar (genotip)* ve *ifade ağaçları (fenotip)* farklı kodlama yapılarına sahiptir. İfade ağaçlarının kendisi belirli bir problemi çözmek üzere değiştirilmiş bilgisayar programlarıdır ve eldeki problemi çözme performanslarına/uygunluklarına göre seçilirler. Tekrarlamalardan sonra, bu tür bilgisayar programı popülasyonları ideal olarak yeni boyutlar keşfeder ve belirli bir seçim ortamına daha iyi adapte olurlar. Algoritmanın istenen varış noktası, evrim süreci sayesinde geçirilen değişim ile iyi bir çözümün bulunmasıdır (41).

GEN ekspresyonunda, ileri teknikte ilave fonksiyonları (X^Y , log, cos, acos, exp, sqrt, tan, atan, ln, sin, asin) da mevcuttur.

GEP programı ile eğitme çalışmaları:

Genel parametreler:

Popülasyon Sayısı(Number of Populations): 10

Popülasyon Büyüklüğü(Population Size): 1000

Jenerasyon Sayısı(Number of Literations): 200

Gen Sayısı (Mutation SD) : 3

Rastlantısal Başlangıç Değeri (Random Seed) : 1

Parametrelerin Uygulanması: Tüm özellik modelleri

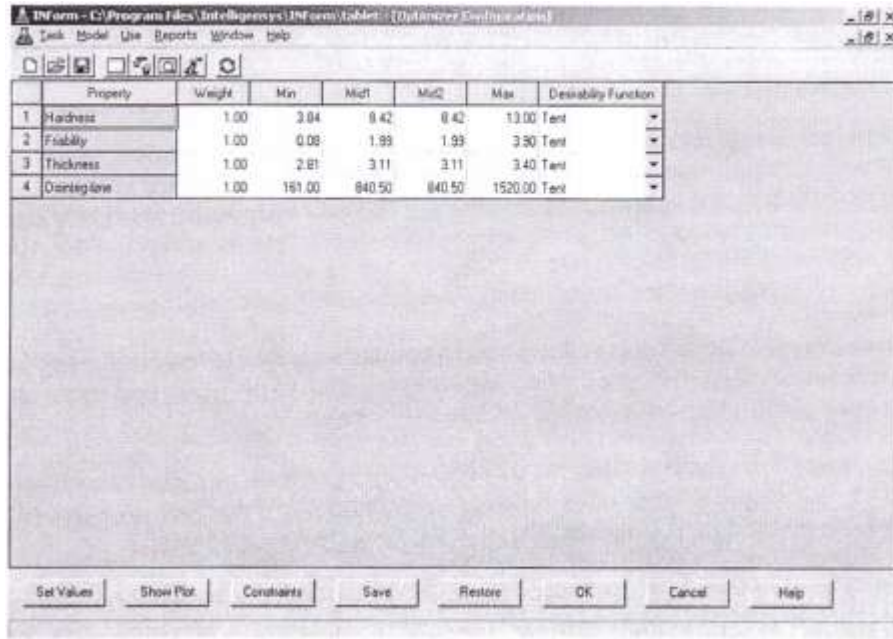
Uyum Tipi

Ortalama Karesel Hata (MSE)

Ağırlık Faktör Sayısı: 0. 1

2.3.3. Optimizasyon

Optimizasyon, ulaşmak istediğimiz özellikleri belirlemeye ve modelimizdeki hangi bileşen ve işlem koşullarının bunlara yaklaştığını görmemize yarar. **Optimize** düğmesi bize *en uygunlaştırıcı konfigürasyonu (Optimizer configuration)* ekranını verir (Şekil 50).



Şekil 50. Uygunlaştırıcı konfigürasyon ekranı

Burada, mevcut probleminize dair özellikler, **özellikler (Property)** sütununda listelenir. **Ağırlık (Weight)**, her bir özelliğin 0 ile 10 aralığında önemini gösterir bir terimdir. En önemli gördüğümüz parametrelere 10 vererek değerlendirmeye başlarız ve önem sırasına göre bu değeri düşürürüz.

Diğer beş sütun-**Min**, **Mid1**, **Mid2**, **Max** ve **Desirability Function** (İstenebilirlik Fonksiyonu) sahip olmak istediğimiz özelliklerin değerlerini tanımlamada kullanılır.

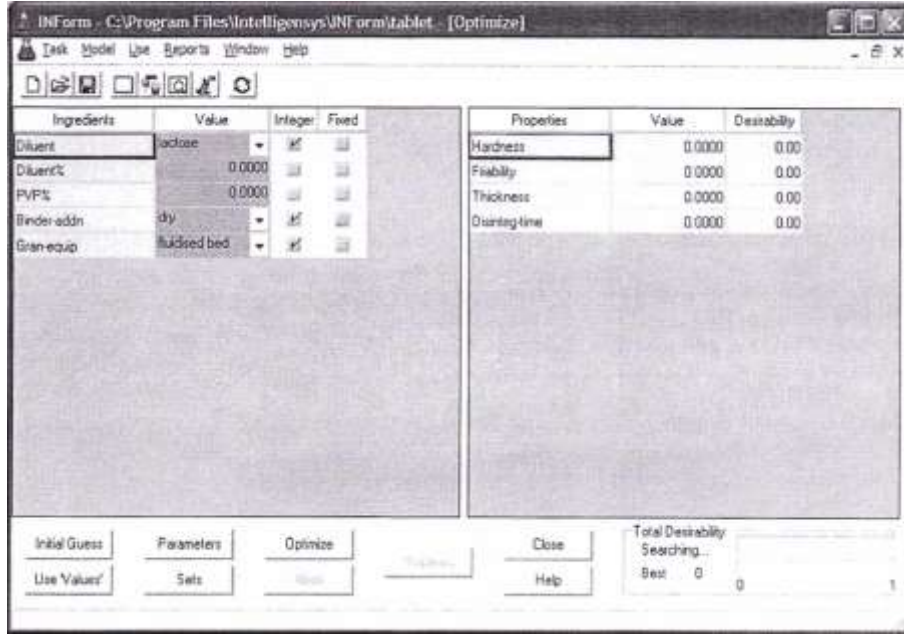
Min: Deney verilerimizdeki minimum değeri tanımlar.

Max: Deney verilerinizde gözlemlenen maksimum değeri tanımlar.

Mid1 ve **Mid2:** Minimum ve maksimum değerler arasındaki bir değere ayarlanabilir.

Son sütun olan istenebilirlik fonksiyonu beş değer alabilir: **Tent**, **Up**, **Down**, **Düz (Flat)** ve **Ayrık (Discrete)**. İstenebilirlik fonksiyonu her özellik için en çok istenen değerlerin nerede olacağını belirler.

Optimize penceresi, tıpkı **Consult** penceresi gibi bileşenler/işlem koşulları ve özellikler olarak iki kısma ayrılır (Şekil 51).



Şekil 51. Optimizasyon penceresindeki işlem koşulları ve özellikler

Başlangıçta, bileşenler için *değer (Value)* sütununda hiçbir değer girilmemiştir. Ekranın sol alt tarafındaki iki düğme başlangıç noktalarını seçmenizi sağlar. *İlk tahmin (Initialguess)* mantıklı bir başlangıç noktası seçer. “**Use Values**” **Consult** ekranının *içerik maddeleri (Ingredients)* tarafında bulunan *değer (Value)* sütunundaki değerleri kullanır. *Tamsayı (Integer)*, söz konusu değişkenin bir tamsayı olması koşulunu sağlar. Yeni üretilen formülasyonlarda yalnızca tamsayı değerlerin kullanılmasına izin verir. İkinci satırdaki **Fixed** kimi değişkenleri sabitlemeyi sağlar.

Özellikler, ekranının sağ tarafında listelenmiştir. Optimizasyon ilerlerken, *değer (Value)* sütunu o ana kadar bulunan değerlerle güncellenir.

Toplam İstenebilirlik (Total Desirability) -tekil istenebilirliklerin ağırlıklandırılmış toplamı- ekranın en altında yer alır. İki sıra raporlanır. Biri mevcut değerleri verir ve arama sırasında sürekli değişir. **Best** satırı o ana değin bulunmuş en iyi değerleri gösterir.

Parametreler

INForm'daki Genetik algoritma (GA) en uygunlaştırıcısı (**Optimizer**), çözümler arar ve bunları bir 'uyumluluk' kriterine göre değerlendirmeye tabi tutar. En 'uygun' çözümler sonraki kuşaklarda en çok 'çocuğa' sahip olanlardır. **Optimize** ekranındaki **Parameters** düğmesine basmak *En Uygunlaştırıcı Parametreler* (**Optimizer Parameters**) penceresini açar. Burada parametreleri seçeriz (Şekil 52).



Şekil 52. Parametreler

Popülasyon sayısı: Optimizasyon süreci boyunca yaratılan ve en uygunlaştırılan bağımsız popülasyonların sayısını belirler. Varsayılan popülasyon sayısı 1'dir.

Jenerasyon Sayısı: Optimizasyon bitmeden önce gerçekleştirilen devir sayısıdır. (Tekrar Sayısı) Varsayılan değer 100'dür.

Popülasyon büyüklüğü: Optimizasyon süresince her popülasyonun büyüklüğünü belirler. Varsayılan değer 100'dür (68).

Aşağıda belirtilen parametreler ile doğrudan basım, yaş granülasyon ve sprey granülasyon yöntemleri kullanılarak hazırlanan tabletlere ait verilerin optimizasyonu INForm V.4 ANN programı ile yapılmıştır.

Optimizasyon çalışmalarında kullanılan parametreler:

Popülasyon Sayısı (Number of Populations): 1

Popülasyon Büyüklüğü (Population Size): 100

Jenerasyon Sayısı (Number of Iterations): 100

Gen Sayısı (Mutation SD): 0,1

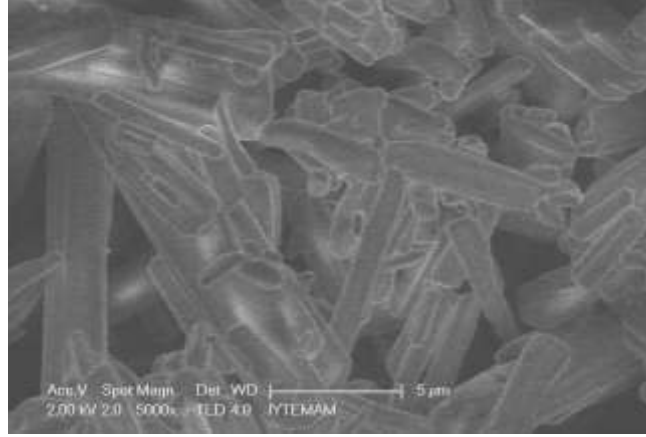
Rastlantısal Başlangıç Değeri (Random Seed): 1

III. BÖLÜM

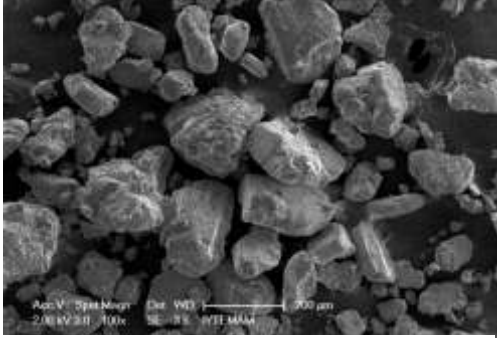
3. BULGULAR

3.1. Tabletlerin Hazırlanması ile İlgili Ön Çalışmalara ait Bulgular

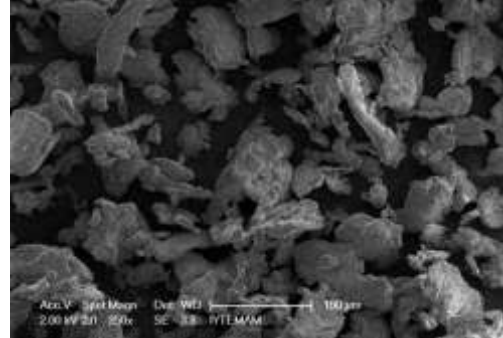
Tabletlerin formülasyonunda bulunan etkin madde ve yardımcı maddelerin SEM görüntüleri Resim 10-20’de verilmiştir.



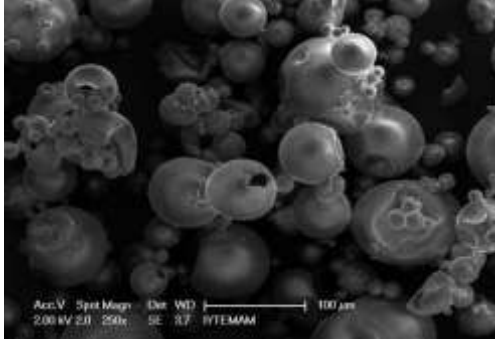
Resim 10. Ramipril’in SEM’deki görüntüsü



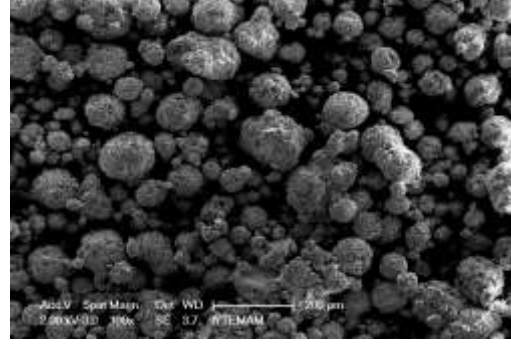
Resim 11. Sodyum hidrojen karbonatın SEM’deki görüntüsü



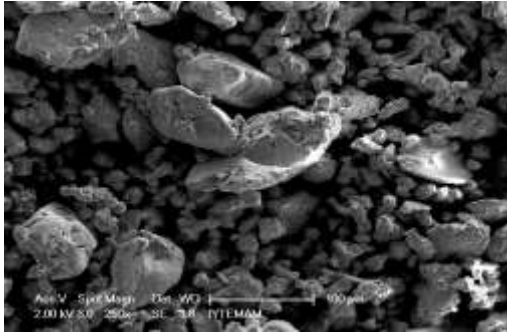
Resim 12. Hidroksipropil metil selülozun SEM’deki görüntüsü



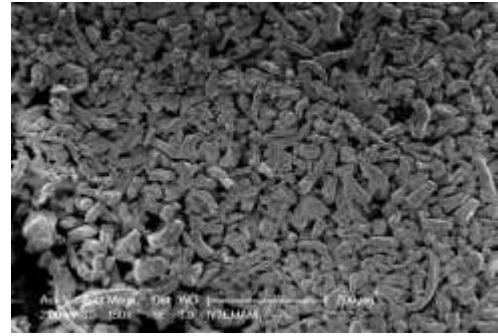
Resim 13. Krospovidonun SEM görüntüsü



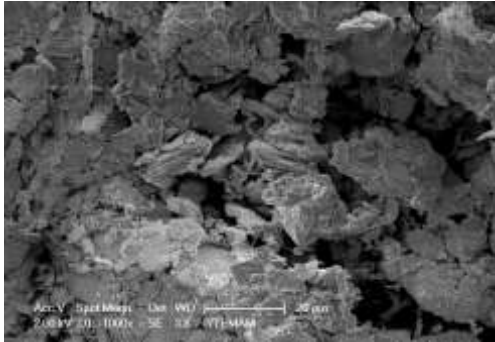
Resim 14. Laktoz monohidratın SEM görüntüsü



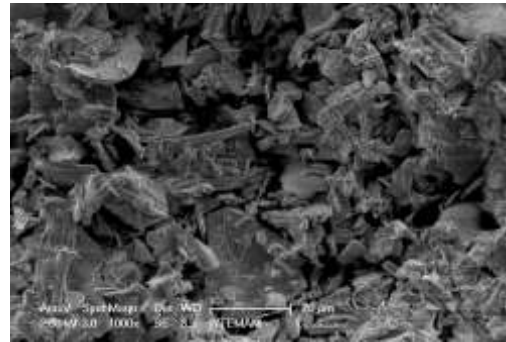
Resim 15. Prejelatinize nişastanın SEM görüntüsü



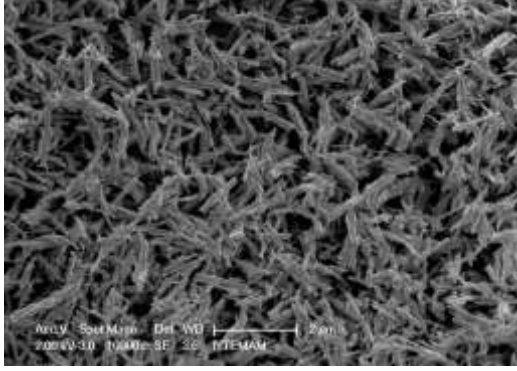
Resim 16. Kroscarmelloz sodyumun SEM görüntüsü



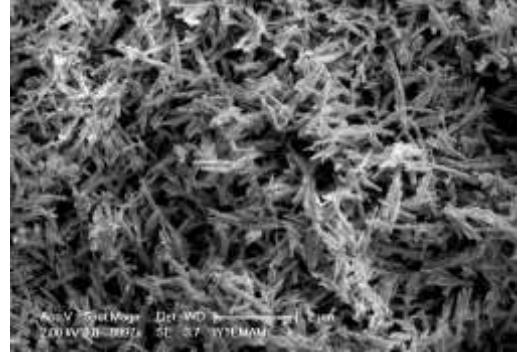
Resim 17. Sodyum stearil fumaratın SEM görüntüsü



Resim 18. Magnezyum stearatın SEM görüntüsü



Resim 19. Kırmızı demir oksidin SEM görüntüsü



Resim 20. Sarı demir oksidin SEM görüntüsü

3.2. Analitik Validasyon Çalışmalarına ait Bulgular

Analitik yönteme ait validasyon çalışmaları, validasyon parametreleri (doğruluk, tekrarlanabilirlik, hassasiyet, seçicilik, doğrusallık ve aralığı, belirleme sınırı (LOD), kantitatif sınırı (tespit edilebilirlik sınırı) (LOQ), dayanıklılık, çözelti stabilitesi, sistem uygunluğu) değerlendirilerek yöntemde verilen kriterlere göre yapılmış ve elde edilen sonuçlar tablo halinde verilmiştir (Tablo 15, Tablo 16).

3.3. Tabletler  zerinde Yapılan çalışmalara ait Bulgular

Hazırlanan tabletler üzerinde Yöntem 2.2.4'te anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen bulgular tablolarda verilmiştir (Tablo 17-19).

Tablo 15. Ramipril miktar tayini (HPLC) yöntem validasyonu sonuçları

Analitik Performans Parametreleri	Kabul Kriterleri	Sonuç		
Doğruluk	Ort. elde edilebilirlik % 98 - % 102 % RSD < 2,0 Plasebo faktörü - %1,0 - + %1,0	% 100,0 % 1,15 0		
Hassasiyet Tekrarlanabilirlik Enjeksiyon tekrarlanabilirliği Analiz tekrarlanabilirliği Ara hassasiyet	% RSD ≤ 1,5 % RSD ≤ 2,0 % RSD ≤ 2,5	% 0,3 % 0,5 % 0,5		
Seçebilirlik	Ayrışım faktörü ≥ 2,0	14,2		
Çözelti Stabilitesi	% değişim ≤ 1, 0	Çözelti stabilitesi	Oda sıcaklığında bekletilen 1 no'lu numune	Buzdolabında bekletilen 1 no'lu numune
			Değişim (%)	Değişim (%)
		İlk analiz	-	-
		24. Saat sonunda	%1,0	%0,0
		72. Saat sonunda	%1,0	%1,0
Dayanıklılık	% değişim ± % 2,0 uyum	Mobil Faz Oranı'nın Değiştirilmesi	Akış Hızı'nın Değiştirilmesi	Kolon Sıcaklığı'nın Değiştirilmesi
		%0,7	%0,7	%0,0
Doğrusallık ve Aralık	Eğim 0,95 – 1,05 $r^2 \geq 0,99$	Eğim: 1,0000 r^2 : 1,0000		

Tablo 16. Ramipril safsızlıklar miktar tayini (HPLC) yöntem validasyonu sonuçları

Analitik Performans Parametreleri	Kabul Kriterleri	Sonuç	
Doğruluk	Ort. elde edilebilirlik % 98 - % 102 % RSD < 2,0	Uygun	
Hassasiyet	% RSD ≤ 2,5	1. çalışma	2. çalışma
		0,38	0,72
Seçebilirlik	İnterferans yok	İnterferans yok	
Çözelti Stabilesi	% Değişim ≤ 3,0	Uygun	
Doğrusallık ve Aralık	Eğim 0,95 – 1,05 $r^2 \geq 0,99$	Eğim: 1,0000 r^2 : 1,0000	

Tablo 17. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletler üzerinde yapılan kontrollere ait veriler

Form. No.	Görünüş	Tablet ağırlığı (mg)	Sertlik (N)	Aşınma (%)	Dağılma zamanı (dk)	Ramipril miktarı (mg/tb)	Çözünme hızı	Safsızlık A (%)	Safsızlık B (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)	Safsızlık Total (%)	Ramiprilat (%)
Spesifikasyon	Pembe renkli, oblong, iki tarafı çentikli, tabletler.	130 mg ± %3 (126 – 134 mg)	Min. 30 N	Maks. %1,0	Maks. 15dk/ suda	5,0 mg/ tb (4,5 – 5,5 mg/tb)	Min. %80 30 dk.	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %3,0	Maks. %5,0	Bilgi içindir
K1A1	Uygun	129,80	65	0,100	2	4,760	92,000	0,000	0,000	0,010	0,160	0,240	0,020
K1A2	Uygun	129,80	62	0,200	3	4,780	94,000	0,000	0,000	0,010	0,170	0,230	0,030
K1A3	Uygun	130,00	66	0,400	1	4,600	88,000	0,000	0,000	0,010	0,160	0,240	0,020
K1A4	Uygun	131,20	68	0,200	1	4,620	92,000	0,000	0,000	0,010	0,170	0,250	0,040
K2A1	Uygun	129,80	58	0,200	1	4,700	92,000	0,000	0,000	0,020	0,170	0,210	0,010
K2A2	Uygun	129,60	53	0,300	1	4,600	96,000	0,000	0,000	0,020	0,180	0,220	0,020
K2A3	Uygun	131,00	62	0,300	1	4,830	100,000	0,000	0,000	0,020	0,180	0,210	0,020
K2A4	Uygun	130,50	68	0,200	1	4,920	92,000	0,000	0,000	0,010	0,180	0,220	0,020
K1B1	Uygun	129,80	62	0,200	2	4,550	96,000	0,000	0,000	0,020	0,250	0,310	0,020
K1B2	Uygun	129,90	68	0,300	2	4,690	93,000	0,000	0,000	0,010	0,250	0,310	0,020
K1B3	Uygun	129,70	64	0,200	1	4,510	96,000	0,000	0,000	0,010	0,270	0,330	0,020
K1B4	Uygun	130,30	70	0,300	1	4,460	92,000	0,000	0,000	0,010	0,330	0,340	0,040
K2B1	Uygun	129,80	63	0,300	2	4,750	98,000	0,000	0,000	0,020	0,270	0,290	0,020
K2B2	Uygun	130,10	58	0,200	2	4,630	92,000	0,000	0,000	0,010	0,270	0,280	0,030
K2B3	Uygun	130,70	61	0,200	2	4,650	92,000	0,000	0,000	0,010	0,300	0,310	0,020
K2B4	Uygun	130,10	67	0, 300	1	4,560	96,000	0,000	0,000	0,010	0,280	0,300	0,020

Tablo 18. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletler üzerinde yapılan kontrollere ait veriler

Form. No	Görünüş	Tablet ağırlığı (mg)	Sertlik (N)	Aşınma (%)	Dağılma zamanı(dk)	Ramipril miktarı (mg/tb)	Çözünme hızı	Safsızlık A (%)	Safsızlık B (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)	Safsızlık Total (%)	Ramiprilat (%)
Spesifikasyon	Pembe renkli, oblong, iki taraflı çentikli, tabletler.	130 mg ± %3 (126 – 134 mg)	Min. 30 N	Maks. %1,0	Maks. 15dk/ suda	5,0 mg/ tb (4,5 – 5,5 mg/tb)	Min. %80 30 dk.	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %3,0	Maks. %5,0	Bilgi içindir.
1A1	Uygun	132,1	65	0,2	8	4,81	91	0	0	0,01	0,07	0,08	5,14
1A2	Uygun	133,2	70	0,2	8	4,84	97	0	0	0,01	0,07	0,08	5,3
1A3	Uygun	131,1	52	0,2	9	4,79	94	0	0	0,01	0,07	0,08	4,91
1A4	Uygun	132	52	0,1	9	4,78	92	0	0	0,01	0,07	0,09	5,05
2A1	Uygun	133,5	62	0,1	8	3,88	92	0	0	0,01	0,06	0,07	10,2
2A2	Uygun	132,5	65	0,2	5	3,96	89	0	0	0,01	0,06	0,07	10,09
2A3	Uygun	131,3	75	0,2	8	3,67	90	0	0	0,01	0,07	0,08	11,1
2A4	Uygun	130,4	49	0,2	10	3,98	87	0	0	0,01	0,07	0,08	10,48
3A1	Uygun	131,2	62	0,1	7	5,11	98	0	0	0,01	0,06	0,07	3,16
3A2	Uygun	131,6	66	0,3	7	4,94	101	0	0	0,01	0,06	0,07	3,27
3A3	Uygun	131,2	67	0,2	7	4,96	98	0	0	0,01	0,06	0,07	2,76
3A4	Uygun	131,8	51	0,3	10	4,86	97	0	0	0,01	0,07	0,08	3,38
4A1	Uygun	132,1	62	0,3	6	5,03	104	0	0	0,01	0,06	0,07	3,86
4A2	Uygun	132,1	57	0,2	6	5,11	103	0	0	0,01	0,06	0,08	3,21
4A3	Uygun	130,6	63	0,2	6	5,07	103	0	0	0,01	0,07	0,08	2,89
4A4	Uygun	130,9	58	0,2	8	4,97	99	0	0	0,02	0,07	0,09	3,35
5A1	Uygun	131,5	71	0,2	7	5,05	100	0	0	0,04	0,07	0,11	1,79
5A2	Uygun	130,7	70	0,2	7	4,93	93	0	0	0,03	0,07	0,1	1,83
5A3	Uygun	130,9	61	0,1	6	4,95	97	0	0	0,05	0,07	0,11	1,6

Tablo 18. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletler üzerinde yapılan kontrollere ait veriler (Devam)

Form. No	Görünüş	Tablet ağırlığı (mg)	Sertlik (N)	Aşınma (%)	Dağılma zamanı (dk)	Ramipril miktarı (mg/tb)	Çözünme hızı	Safsızlık A (%)	Safsızlık B (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)	Safsızlık Total (%)	Ramiprilat (%)
Spesifikasyon	Pembe renkli, oblong, iki tarafı çentikli, tabletler.	130 mg ± %3 (126 – 134 mg)	Min. 30 N	Maks. %1,0	Maks. 15dk/ suda	5,0 mg/ tb (4,5 – 5,5 mg/tb)	Min. %80 30 dk.	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %3,0	Maks. %5,0	Bilgi içindir.
5A4	Uygun	130,8	77	0,1	7	4,95	97	0	0	0,05	0,08	0,13	1,79
6A1	Uygun	130,7	72	0,1	7	4,86	93	0	0	0,05	0,08	0,13	4,37
6A2	Uygun	130	71	0,2	7	4,81	93	0	0	0,05	0,08	0,13	4,31
6A3	Uygun	132	68	0,2	6	4,9	92	0	0	0,05	0,09	0,13	4,04
6A4	Uygun	129,9	71	0,2	6	4,84	91	0	0	0,05	0,08	0,13	4,04
7A1	Uygun	131,2	56	0,2	7	4,26	89	0	0	0,01	0,07	0,08	7,75
7A2	Uygun	131,5	66	0,3	6	4,1	91	0	0	0,01	0,07	0,08	8,64
7A3	Uygun	129,8	59	0,2	7	4,18	86	0	0	0,01	0,08	0,09	8,03
7A4	Uygun	131	63	0,2	7	4,22	87	0	0	0,01	0,08	0,09	7,87
8A1	Uygun	129,6	64	0,2	7	4,99	98	0	0	0,01	0,06	0,08	1,08
8A2	Uygun	130,8	66	0,1	8	5,06	98	0	0	0,01	0,06	0,08	1,19
8A3	Uygun	131,3	64	0,2	8	5	94	0	0	0,01	0,07	0,08	1,31
8A4	Uygun	131,1	68	0,2	7	5,07	99	0	0	0,01	0,07	0,09	1,46
9A1	Uygun	132,3	62	0,1	7	3,98	88	0	0	0	0,06	0,06	10,42
9A2	Uygun	131	69	0,1	7	3,97	88	0	0	0	0,06	0,06	10,42
9A3	Uygun	130,5	57	0,2	7	4	84	0	0	0	0,06	0,06	9,86
9A4	Uygun	131,2	61	0,1	7	3,95	86	0	0	0	0,07	0,07	10,48
10A1	Uygun	130,5	53	0,1	10	4,78	88	0	0	0	0,08	0,12	7,21
10A2	Uygun	132	68	0,2	7	4,35	91	0	0	0	0,08	0,08	7,44
10A3	Uygun	132,5	63	0,2	7	4,36	95	0	0	0	0,09	0,09	7,38
10A4	Uygun	131,7	56	0,1	7	4,35	94	0	0	0	0,09	0,09	7,5
11A1	Uygun	130,7	62	0,1	6	5,11	98	0	0	0	0,06	0,06	2,81

Tablo 18. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletler üzerinde yapılan kontrollere ait veriler (Devam)

Form. No	Görünüş	Tablet ağırlığı (mg)	Sertlik (N)	Aşınma (%)	Dağılma zamanı (dk)	Ramipril miktarı (mg/tb)	Çözünme hızı	Safsızlık A (%)	Safsızlık B (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)	Safsızlık Total (%)	Ramiprilat (%)
Spesifikasyon	Pembe renkli, oblong, iki tarafı çentikli, tabletler.	130 mg ± %3 (126 – 134 mg)	Min. 30 N	Maks. %1,0	Maks. 15dk/ suda	5,0 mg/ tb (4,5 – 5,5 mg/tb)	Min. %80 30 dk.	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %3,0	Maks. %5,0	Bilgi içindir.
11A2	Uygun	132	57	0,2	7	5,1	100	0	0	0	0,06	0,06	2,81
11A3	Uygun	131,4	59	0	9	5,02	97	0	0	0	0,06	0,06	2,55
11A4	Uygun	131,5	63	0,1	8	5,06	97	0	0	0	0,05	0,05	2,46
12A1	Uygun	131,9	64	0,2	8	5,12	99	0	0	0	0,05	0,05	2,18
12A2	Uygun	131,6	58	0,1	7	5,06	100	0	0	0	0,04	0,04	2,04
12A3	Uygun	132,3	64	0,1	8	5,01	97	0	0	0	0,05	0,05	2,14
12A4	Uygun	131	59	0,2	8	5,15	97	0	0	0	0,05	0,05	2,07
13A1	Uygun	130,7	61	0,1	9	5,16	100	0	0	0	0,04	0,04	0,71
13A2	Uygun	131,1	63	0,2	9	5,23	101	0	0	0	0,06	0,06	0,86
13A3	Uygun	130,6	63	0,1	6	5,3	100	0	0	0	0,08	0,08	0,86
13A4	Uygun	130	63	0,2	9	5,21	101	0	0	0	0,06	0,06	0,9
14A1	Uygun	130,5	61	0,1	9	5,26	102	0	0	0	0,05	0,05	0,88
14A2	Uygun	129	61	0,1	8	5,24	101	0	0	0	0,04	0,04	0,63
14A3	Uygun	130,6	67	0,2	9	5,35	99	0	0	0	0,05	0,06	0,75
14A4	Uygun	132,2	63	0,2	9	5,24	96	0	0	0	0,05	0,05	0,78
15A1	Uygun	129,8	58	0,1	8	5,37	104	0	0	0	0,11	0,11	0,96
15A2	Uygun	132,3	59	0,2	8	5,39	102	0	0	0	0,1	0,1	0,8
15A3	Uygun	132,6	64	0,1	9	5,43	103	0	0	0	0,1	0,11	0,96
15A4	Uygun	130,9	64	0,2	8	5,28	101	0	0	0	0,1	0,11	0,93
16A1	Uygun	130	66	0,1	8	5,34	103	0	0	0	0,1	0,1	0,74
16A2	Uygun	130,4	64	0,2	8	5,3	103	0	0	0	0,1	0,1	0,73
16A3	Uygun	130,6	63	0,1	9	5,3	101	0	0	0	0,1	0,1	0,67

Tablo 18. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletler üzerinde yapılan kontrollere ait veriler (Devam)

Form. No	Görünüş	Tablet ağırlığı (mg)	Sertlik (N)	Aşınma (%)	Dağılma zamanı (dk)	Ramipril miktarı (mg/tb)	Çözünme hızı	Safsızlık A (%)	Safsızlık B (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)	Safsızlık Total (%)	Ramiprilat (%)
Spesifikasyon	Pembe renkli, oblong, iki tarafı çentikli, tabletler.	130 mg ± %3 (126 – 134 mg)	Min. 30 N	Maks. %1,0	Maks. 15dk/ suda	5,0 mg/ tb (4,5 – 5,5 mg/tb)	Min. %80 30 dk.	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %3,0	Maks. %5,0	Bilgi içindir.
16A4	Uygun	130,5	58	0,2	8	5,28	101	0	0	0	0,1	0,1	0,72
1B1	Uygun	133,1	60	0,2	6	4,79	94	0	0	0,1	0,07	0,09	8,21
1B2	Uygun	133,5	61	0,2	7	4,71	91	0	0	0,1	0,07	0,09	8,3
1B3	Uygun	132	61	0,2	6	4,8	92	0	0	0,1	0,08	0,09	7,8
1B4	Uygun	132,4	64	0,2	6	4,66	87	0	0	0,1	0,08	0,09	7,11
2B1	Uygun	134,1	64	0,3	7	4,7	93	0	0	0,1	0,06	0,07	5,07
2B2	Uygun	133,5	61	0,3	7	4,66	89	0	0	0,1	0,07	0,09	6,09
2B3	Uygun	133,6	52	0,3	6	4,77	93	0	0	0,1	0,07	0,08	6,01
2B4	Uygun	131,7	54	0,2	9	4,67	93	0	0	0,1	0,07	0,08	6,04
3B1	Uygun	135,3	59	0,3	9	5,11	97	0	0	0,02	0,02	0,08	2,91
3B2	Uygun	132,2	63	0,2	7	5,05	93	0	0	0,02	0,02	0,07	2,95
3B3	Uygun	133,4	62	0,3	7	5,25	97	0	0	0,2	0,02	0,09	2,99
3B4	Uygun	130,9	43	0,3	9	4,88	94	0	0	0,01	0,01	0,07	2,62
4B1	Uygun	133,6	59	0,2	8	4,52	84	0	0	0,01	0,05	0,07	3,46
4B2	Uygun	133,3	65	0,2	8	4,48	85	0	0	0,01	0,06	0,06	3,4
4B3	Uygun	133,2	60	0,2	9	4,42	84	0	0	0,02	0,06	0,08	3,75
4B4	Uygun	133,6	51	0,3	10	4,39	84	0	0	0,01	0,06	0,07	3,63
5B1	Uygun	131,6	59	0,2	7	5,18	91	0	0	0,01	0,07	0,09	1,29
5B2	Uygun	133,8	67	0,2	8	5,22	94	0	0	0,02	0,07	0,09	1,3
5B3	Uygun	135,2	64	0,2	11	5,13	89	0	0	0,01	0,07	0,09	1,1
5B4	Uygun	132,3	56	0,2	7	5,15	97	0	0	0,02	0,07	0,09	1,11
6B1	Uygun	133	62	0,3	9	4,71	91	0	0	0,01	0,07	0,08	5,84

Tablo 18. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletler üzerinde yapılan kontrollere ait veriler (Devam)

Form. No	Görünüş	Tablet ağırlığı (mg)	Sertlik (N)	Aşınma (%)	Dağılma zamanı (dk)	Ramipril miktarı (mg/tb)	Çözünme hızı	Safsızlık A (%)	Safsızlık B (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)	Safsızlık Total (%)	Ramiprilat (%)
Spesifikasyon	Pembe renkli, oblong, iki tarafı çentikli, tabletler.	130 mg ± %3 (126 – 134 mg)	Min. 30 N	Maks. 1,0%	Maks. 15dk/ suda	5,0 mg/ tb (4,5 – 5,5 mg/tb)	Min. %80 30 dk.	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %3,0	Maks. %5,0	Bilgi içindir.
6B2	Uygun	132	66	0,2	12	4,75	89	0	0	0,02	0,08	0,09	7,12
6B3	Uygun	131,8	64	0,1	9	4,64	89	0	0	0,01	0,09	0,11	7,86
6B4	Uygun	133	63	0,2	11	4,61	89	0	0	0,01	0,09	0,09	5,31
7B1	Uygun	132,1	61	0,2	8	4,91	92	0	0	0,01	0,08	0,09	4,51
7B2	Uygun	132,6	72	0,3	8	4,88	92	0	0	0,01	0,07	0,09	3,86
7B3	Uygun	130,9	68	0,2	8	4,84	94	0	0	0,01	0,08	0,1	4,5
7B4	Uygun	131,8	65	0,2	7	4,9	94	0	0	0,01	0,08	0,09	3,97
8B1	Uygun	132,7	73	0,2	9	5,19	97	0	0	0,02	0,07	0,01	1,92
8B2	Uygun	131,9	68	0,2	9	5,1	98	0	0	0,02	0,07	0,09	1,39
8B3	Uygun	130,8	68	0,2	8	5,12	97	0	0	0,02	0,07	0,09	1,39
8B4	Uygun	132,1	65	0,2	9	5,11	99	0	0	0,02	0,07	0,09	1,35
9B1	Uygun	133,6	65	0,2	8	4,76	92	0	0	0	0,06	0,06	7,21
9B2	Uygun	134,8	55	0,1	6	4,74	93	0	0	0	0,07	0,07	6,63
9B3	Uygun	135,5	64	0,2	7	4,77	94	0	0	0	0,06	0,07	7,07
9B4	Uygun	132,6	60	0,2	9	4,62	90	0	0	0	0,07	0,07	6,26
10B1	Uygun	132,5	59	0,2	8	4,7	90	0	0	0	0,07	0,07	8,63
10B2	Uygun	132,8	58	0,1	7	4,56	90	0	0	0	0,06	0,06	7,22
10B3	Uygun	132,3	60	0,2	7	4,66	90	0	0	0	0,08	0,08	1,03
10B4	Uygun	131,6	61	0,2	7	4,61	87	0	0	0	0,08	0,08	5,14
11B1	Uygun	131,1	59	0,2	7	4,9	96	0	0	0	0,07	0,07	1,74
11B2	Uygun	131,8	61	0,1	7	4,95	96	0	0	0	0,07	0,07	1,67

Tablo 18. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletler üzerinde yapılan kontrollere ait veriler (Devam)

Form. No	Görünüş	Tablet ağırlığı (mg)	Sertlik (N)	Aşınma (%)	Dağılma zamanı (dk)	Ramipril miktarı (mg/tb)	Çözünme hızı	Safsızlık A (%)	Safsızlık B (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)	Safsızlık Total (%)	Ramiprilat (%)
Spesifikasyon	Pembe renkli, oblong, iki tarafı çentikli, tabletler.	130 mg ± %3 (126 – 134 mg)	Min. 30 N	Maks. 1,0%	Maks. 15dk/ suda	5,0 mg/ tb (4,5 – 5,5 mg/tb)	Min. %80 30 dk.	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %3,0	Maks. %5,0	Bilgi içindir.
11B3	Uygun	131,5	65	0,2	7	4,97	94	0	0	0	0,07	0,07	1,6
11B4	Uygun	131,2	61	0,1	7	4,61	87	0	0	0	0,07	0,07	5,14
12B1	Uygun	131,7	68	0,2	8	5,05	99	0	0	0	0,05	0,05	2,23
12B2	Uygun	130,9	59	0,2	6	4,95	102	0	0	0	0,06	0,06	2,49
12B3	Uygun	131,6	64	0,1	7	5,17	97	0	0	0	0,07	0,07	2,61
12B4	Uygun	132,7	58	0,2	8	5,07	98	0	0	0	0,07	0,07	2,34
13B1	Uygun	130,6	56	0,1	7	5,19	101	0	0	0	0,05	0,05	0,67
13B2	Uygun	131,2	68	0,1	9	5,32	101	0	0	0	0,07	0,08	0,84
13B3	Uygun	129,5	67	0,1	7	5,32	100	0	0	0	0,09	0,09	0,92
13B4	Uygun	130,6	58	0,2	8	5,26	102	0	0	0	0,1	0,11	0,91
14B1	Uygun	127,7	61	0,1	8	5,21	100	0	0	0	0,06	0,04	0,92
14B2	Uygun	130,2	60	0,2	8	5,26	100	0	0	0	0,04	0,08	0,65
14B3	Uygun	126,8	57	0,1	7	5,29	97	0	0	0	0,06	0,06	0,8
14B4	Uygun	133	63	0,2	10	5,13	95	0	0	0	0,06	0,06	0,86
15B1	Uygun	130,1	58	0,2	7	5,4	102	0	0	0	0,1	0,12	0,93
15B2	Uygun	132,1	61	0,1	7	5,44	101	0	0	0	0,1	0,13	0,92
15B3	Uygun	131,9	62	0,2	8	5,39	101	0	0	0	0,13	0,13	0,97
15B4	Uygun	131,1	61	0,1	8	5,35	97	0	0	0	0,08	0,12	0,96
16B1	Uygun	131	69	0,1	8	5,38	104	0	0	0	0,1	0,11	0,79
16B2	Uygun	130,8	59	0,1	7	5,31	100	0	0	0	0,1	0,1	0,74
16B3	Uygun	130,5	62	0,2	8	5,28	102	0	0	0	0,1	0,11	0,71
16B4	Uygun	131	57	0,1	7	5,26	100	0	0	0	0,1	0,1	0,71

Tablo 19. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletler üzerinde yapılan kontrollere ait veriler

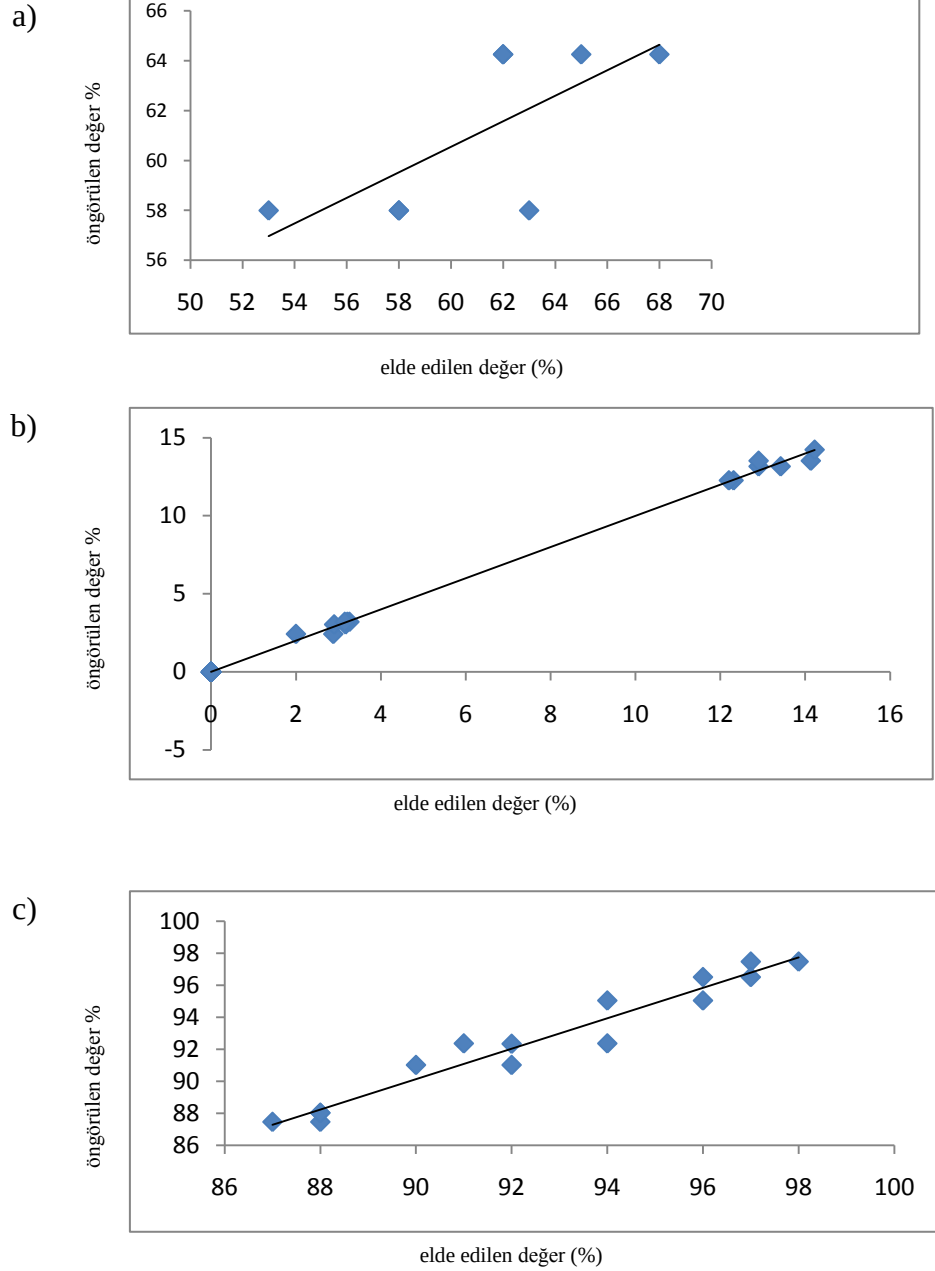
Form. No	Görünüş	Tablet ağırlığı (mg)	Sertlik (N)	Aşınma (%)	Dağılma zamanı (dk)	Ramipril miktarı (mg/tb)	Çözünme hızı	Safsızlık A (%)	Safsızlık B (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)	Safsızlık Total (%)	Ramiprilat (%)
Spesifikasyon	Pembe renkli, oblong, iki tarafı çentikli, tabletler.	130 mg ± %3 (126 – 134 mg)	Min. 30 N	Maks. 1,0%	Maks. 15dk/ suda	5,0 mg/ tb (4,5 – 5,5 mg/tb)	Min. %80 30 dk.	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %3,0	Maks. %5,0	Bilgi içindir.
S1A1	Uygun	131,1	60	0,2	1	4,87	83	0	0	0	2,19	2,19	0
S1A2	Uygun	128,3	61	0,2	1	4,78	77	0	0	0	2,04	2,04	0
S1A3	Uygun	131,9	60	0,1	1	4,89	101	0	0	0	2,13	2,13	0
S1A4	Uygun	131,4	55	0,2	1	4,38	85	0	0	0	2,24	2,24	0
S2A1	Uygun	130,2	59	0,3	1	4,12	61	0	0	0	7,64	7,64	0
S2A2	Uygun	129,9	62	0,2	1	4,1	62	0	0	0	7,74	7,74	0
S2A3	Uygun	130	60	0,2	1	3,98	61	0	0	0	7,82	7,82	0
S2A4	Uygun	131,6	61	0,2	1	4	61	0	0	0	7,52	7,52	0
S3A1	Uygun	130	61	0,1	1	4,55	62	0	0	2,88	0,84	3,72	0
S3A2	Uygun	131,4	60	0,2	1	4,33	63	0	0	3,17	0,79	3,96	0
S3A3	Uygun	129,2	61	0,2	1	3,98	67	0	0	3,26	0,87	4,12	0
S3A4	Uygun	129	55	0,3	1	3,99	67	0	0	3,21	0,9	4,11	0
S4A1	Uygun	131,6	61	0,2	1	3,88	98	0	0	12,31	0,39	12,7	0
S4A2	Uygun	130,1	61	0,2	1	3,8	85	0	0	13,42	0,41	13,83	0
S4A3	Uygun	129	61	0,2	1	3,68	82	0	0	14,13	0,43	14,55	0
S4A4	Uygun	131,1	60	0,2	1	3,65	97	0	0	14,22	0,47	14,69	0
S1B1	Uygun	129,8	61	0,1	1	4,7	88	0	0	0	2,22	2,22	0
S1B2	Uygun	129,9	56	0,2	1	4,8	87	0	0	0	2,46	1,09	0
S1B3	Uygun	131	58	0,3	1	3,9	92	0	0	0	2,66	2,11	0
S1B4	Uygun	131,5	59	0,2	1	4,33	81	0	0	0	2,8	2,2	0
S2B1	Uygun	128,7	59	0,2	1	3,94	67	0	0	0	7,5	6,54	0

Tablo 19. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletler üzerinde yapılan kontrollere ait veriler (Devam)

Form. No	Görünüş	Tablet ağırlığı (mg)	Sertlik (N)	Aşınma (%)	Dağılma zamanı (dk)	Ramipril miktarı (mg/tb)	Çözünme hızı	Safsızlık A (%)	Safsızlık B (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)	Safsızlık Total (%)	Ramiprilat (%)
Spesifikasyon	Pembe renkli, oblong, iki tarafı çentikli, tabletler.	130 mg ± %3 (126 – 134 mg)	Min. 30 N	Maks. 1,0%	Maks. 15dk/ suda	5,0 mg/ tb (4,5 – 5,5 mg/tb)	Min. %80 30 dk.	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %0,5	Maks. %3,0	Maks. %5,0	Bilgi içindir.
S2B2	Uygun	133,4	61	0,1	1	3,8	72	0	0	0	7,44	7,74	0
S2B3	Uygun	129,9	57	0,1	1	3,27	59	0	0	0	7,3	7	0
S2B4	Uygun	128,9	60	0,1	1	3,3	59	0	0	0	6,9	7,002	0
S3B1	Uygun	131	61	0,2	1	4,4	69	0	0	2	0,8	3,9	0
S3B2	Uygun	129,9	61	0,2	1	3,9	66	0	0	2,9	0,83	4	0
S3B3	Uygun	130,2	59	0,3	1	3,84	67	0	0	3,15	0,97	4,1	0
S3B4	Uygun	130	57	0,3	1	3,79	80	0	0	3,18	1	3,9	0
S4B1	Uygun	131,5	60	0,2	1	4,1	90	0	0	12,2	0,37	12	0
S4B2	Uygun	132	59	0,2	1	4	87	0	0	12,9	0,39	12,8	0
S4B3	Uygun	132	60	0,1	1	3,86	86	0	0	12,9	0,41	14,9	0
S4B4	Uygun	131,7	58	0,1	1	3,67	88	0	0	13,8	0,4	15	0

3.4. Verilerin Yapay Sinir Ağları ile Değerlendirilmesine ait Bulgular

FormRules ve INForm ANN – GEP uygulamalarında, elde edilen değerler ile öngörülen (predicted) değerler arasındaki korelasyon grafiklerinin genel olarak 3 farklı tipte olduğu görülmüştür.



Bunlardan; a tipi grafiklerde bulunan r^2 değerlerinin genellikle düşük olduğu, b tipi grafiklerde r^2 değerlerinin yüksek olduğu, c tipi grafiklerde de değişken olduğu gözlemlenmiştir.

3.4.1. FormRules Programına ait Bulgular

3.4.1.1. Formülasyon Parametrelerinin FormRules Programı ile İncelenmesine ait Bulgular

Doğrudan basım, yaş granülasyon ve sprey granülasyon üretim yöntemleri ile hazırlanan tabletlerde FormRules programı ile formülasyon değişkenlerinin farklılıklarından doğan sonuçlar karşılaştırılmıştır.

3.4.1.1.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Formülasyon Parametrelerinin FormRules Programıyla İncelenmesine ait Bulgular

HPMC/MgSt kullanılarak hazırlanan tabletlerde formülasyon parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlere ait parametrelerin sonuçları tabloda belirtilen FormRules çalışma şartlarında incelenmiş ve özetlenmiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)	
2. Sıra Bulanık Küme Yoğunluğu: 2/3	
Bulanık küme	Maksimum Alt Model Girdileri: 4
	Her Girdi için Maksimum Ağ: 15

Safsızlık A ve B için alınan değerlerin tümü aynı olduğu için program değerlendirme yapmamış, diğer tüm özellikler için sadece 1 alt model olduğu ve bunlardan tablet ağırlığı ile Safsızlık C'nin lubrikant, diğerlerinin ise HPMC konsantrasyonundan etkilendikleri gözlemlenmiştir (Tablo 21).

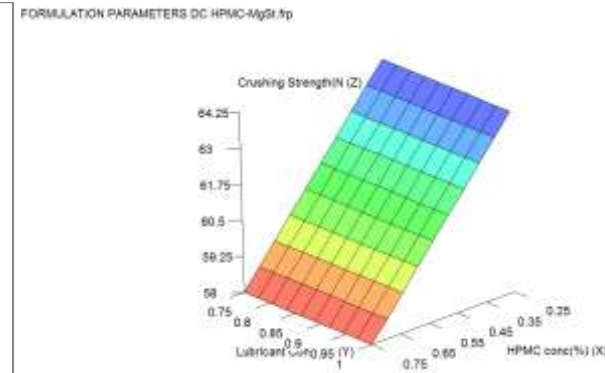
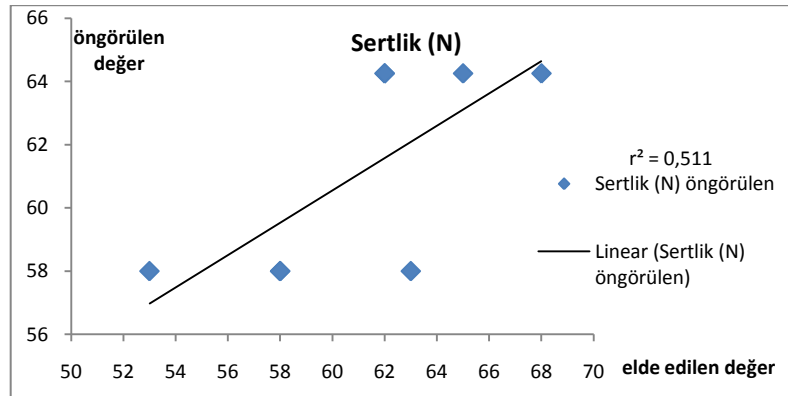
FormRules programı aracılığıyla örnek şekilde (Şekil 53) görüldüğü gibi bu değerlerin hangi parametreyle ne şekilde değişkenlik gösterdikleri, bulunan ve öngörülen değerler ile hesaplanan r^2 değerleri ve üç boyutlu grafikleri elde edilmiştir. Burada tablet sertliğinin korelasyon ve üç boyutlu grafiği verilmiştir. Ayrıca diğer tablet parametrelerinin de üç boyutlu grafikleri sunulmuştur (Şekil 54-62).

Tablo 21. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde FormRules program sonuçları

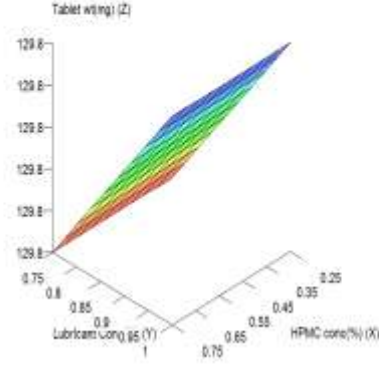
Formülasyon Parametreleri					FormRules
Doğrudan Basım					HPMC\MgSt
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,4	-	1	Lubrikant kons.	EĞER lubrikant kons. (%) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,60) EĞER lubrikant kons. (%) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,50)
Sertlik (N)	0,51	+	1	HPMC kons.	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,75) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE sertlik (N) DÜŞÜK (0,67)
Aşınma (%)	0,14	-	1	HPMC kons.	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,50) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,75)
Dağılma zamanı (dk)	0,39	-	1	HPMC kons.	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE dağılma zamanı (dk) YÜKSEK (0,62) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,75)
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,03	-	1	HPMC kons.	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30dk) (%) DÜŞÜK (0,71) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30dk) (%) DÜŞÜK (0,58)
Miktar tayini (mg/tb)	0,26	-	1	HPMC kons.	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,63) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,52)
Safsızlık A (%)					
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)	0,25	-	1	Lubrikant kons.	EĞER lubrikant kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık C (%) YÜKSEK (0,75) EĞER lubrikant kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,75)
Safsızlık D (%)	0,27	-	1	HPMC kons.	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,57) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,57)
Toplam Safsızlık (%)	0,09	-	1	HPMC kons.	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,62) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,60)
Ramiprilat (%)	0,4	-	1	Lubrikant kons.	EĞER lubrikant kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,62) EĞER lubrikant kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,75)

: Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

Formülasyon Parametreleri					FormRules
Doğrudan Basım					HPMC\MgSt
	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Sertlik(N)	0,51	+	1	HPMC kons.	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,75) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE sertlik (N) DÜŞÜK (0,67)

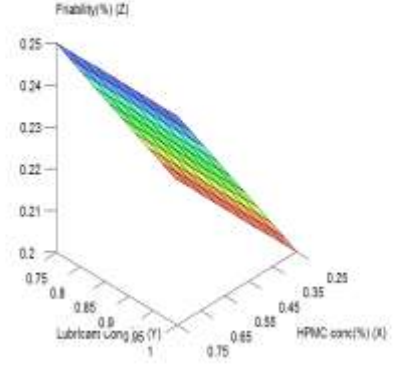


Şekil 53. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafiği



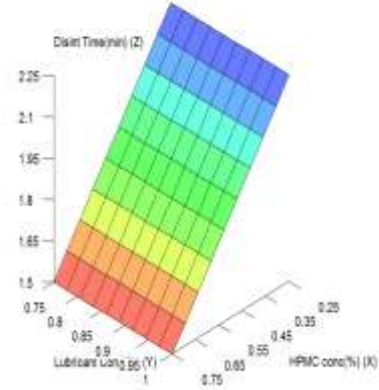
Şekil 54. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

FORMULATION PARAMETERS DC HPMC-MgSt.fip



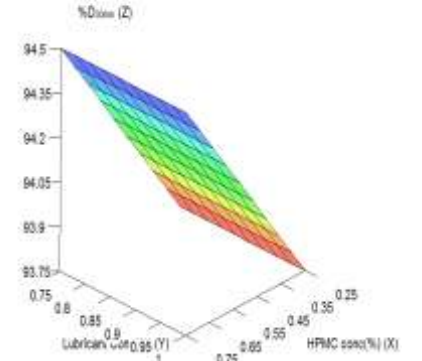
Şekil 55. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

FORMULATION PARAMETERS DC HPMC-MgSt.fip



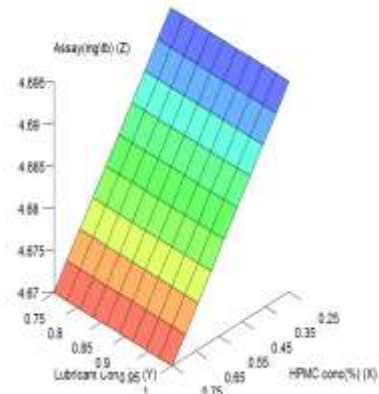
Şekil 56. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

FORMULATION PARAMETERS DC HPMC-MgSt.fip

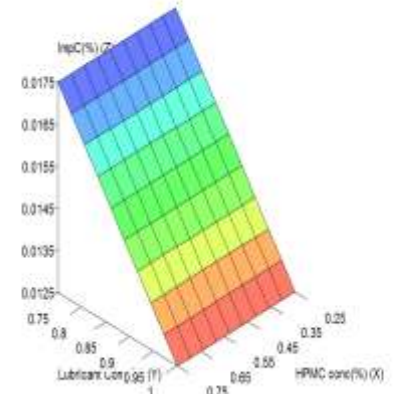


Şekil 57. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde 30 dakikada çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

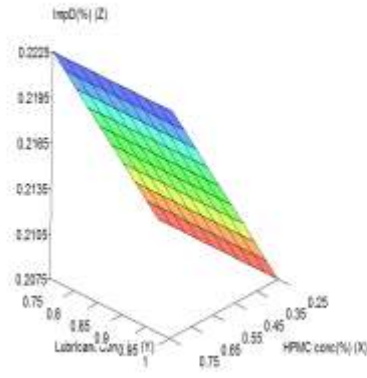
FORMULATION PARAMETERS DC HPMC-MgSt.fip



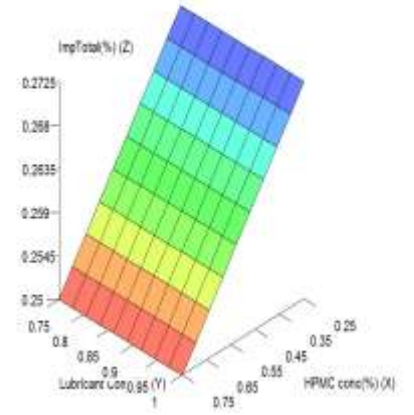
Şekil 58. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



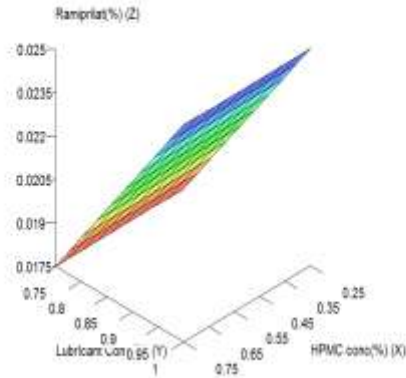
Şekil 59. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde Safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 60. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 61. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 62. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

HPMC/SSF kullanılarak hazırlanan tabletlerde formülasyon parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin Tablo 22’de belirtilen program şartlarında yapılan çalışmada tablet sertliği ve safsızlık D’nin lubrikant konsantrasyonuna, diğer tüm parametrelerin ise HPMC konsantrasyonuna bağımlı olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 23).

Tablo 22. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)	
2. Sıra Bulanık Küme Yoğunluğu : 2/3	
Bulanık Küme	Maksimum Alt Model Girdileri : 4
Her Girdi için Maksimum Ağ : 15	

Ancak HPMC/SSF içeren, doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin sertlik ve safsızlık D parametrelerinde FormRules programı yeşil renk ile model oluşturulabileceğini belirlemiş, r^2 değerleri de bunu desteklemiştir (Şekil 63).

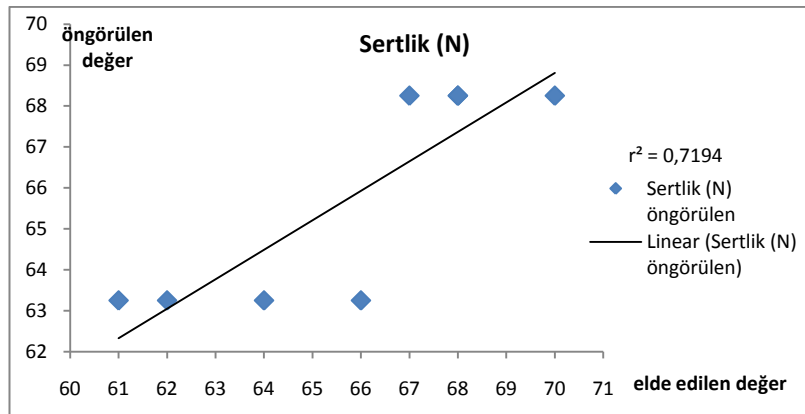
Tüm değerler için r^2 ’ler hesaplanmış ve üç boyutlu grafikler elde edilmiş, burada tablet sertliği için korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafiği, diğer tablet parametrelerin de üç boyutlu grafikleri sunulmuştur (Şekil 64-72).

Tablo 23. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde FormRules program sonuçları

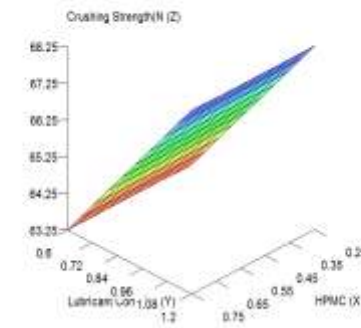
Formülasyon Parametreleri					FormRules
Doğrudan Basım					HPMC/SSF
	r²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,8	-	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,60) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) YÜKSEK (0,58)
Sertlik (N)	0,72	+	1	Lubrikant kons.	EĞER lubrikant kons. (%) DÜŞÜK İSE sertlik (N) DÜŞÜK (0,75) EĞER lubrikant kons. (%) YÜKSEK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,81)
Aşınma (%)	0,32	-	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,62) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,75)
Dağılma zamanı (dk)	0,14	-	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (1,00) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,75)
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,19	-	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30dk) (%) DÜŞÜK (0,67) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30dk) (%) YÜKSEK (0,58)
Miktar tayini (mg/tb)	0,43	-	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,81) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,61)
Safsızlık A (%)					
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)	0,14	-	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,75)
Safsızlık D (%)	0,96	-	1	Lubrikant kons.	EĞER lubrikant kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,60) EĞER lubrikant kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,53)
Toplam Safsızlık (%)	0,99	-	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,62) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,62)
Ramiprilat (%)	0,33	-	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,50) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (1,00)

: Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

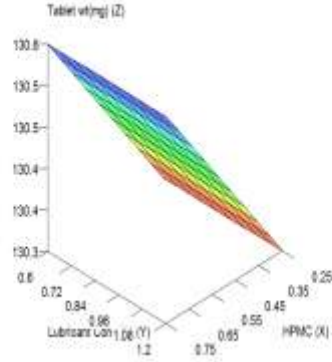
Formülasyon Parametreleri					FormRules
Doğrudan Basım					HPMC\SSF
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Sertlik (N)	0,72	+	1	Lubrikant kons.	EĞER lubrikant kons. (%) DÜŞÜK İSE sertlik (N) DÜŞÜK (0,75) EĞER lubrikant kons. (%) YÜKSEK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,81)



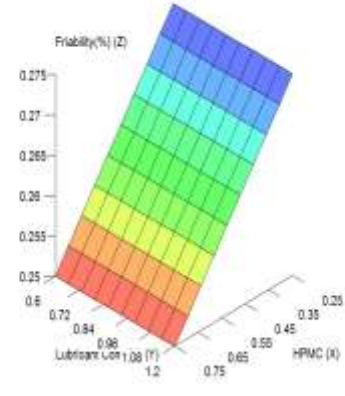
Form Param: DC SSF.fxp



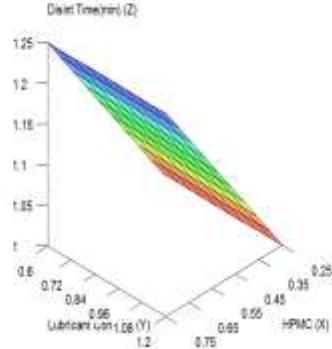
Şekil 63. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen r^2 ve üç boyutlu grafiği



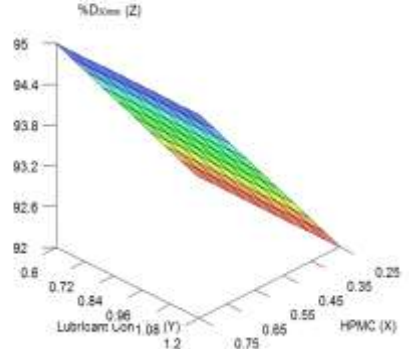
Şekil 64. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



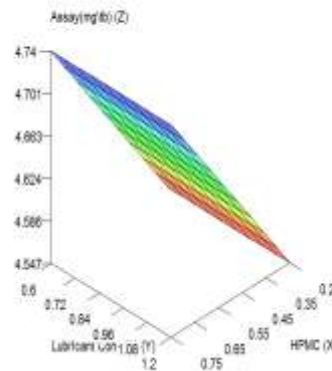
Şekil 65. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



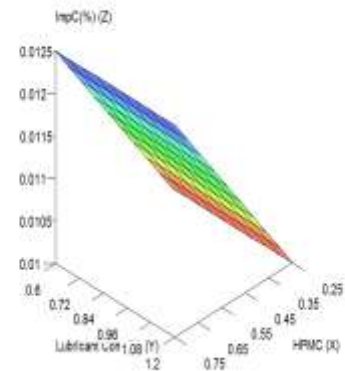
Şekil 66. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



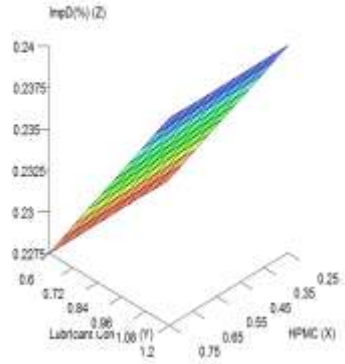
Şekil 67. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30 dakikada çözünen miktarının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



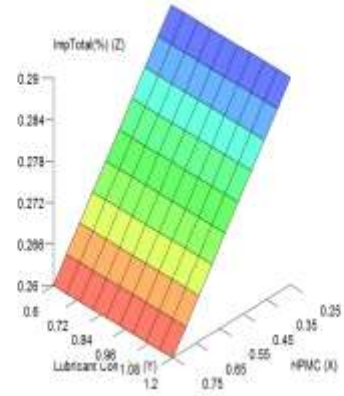
Şekil 68. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



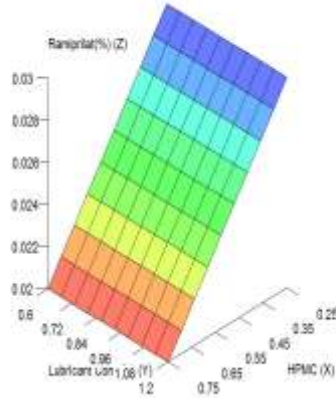
Şekil 69. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde Safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 70. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 71. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 72. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

3.4.1.1.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Formülasyon Parametrelerinin FormRules Programıyla İncelenmesine ait Bulgular

HPMC/MgSt kullanılarak hazırlanan tabletlerde formülasyon parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin parametrelerinin sonuçları tabloda belirtilen FormRules çalışma şartlarında incelenmiş ve özetlenmiştir (Tablo 24).

Tablo 24. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)	
SRM Parametresi – C ₁ : 1	
CV Parametresi	Alt Küme Sayısı : 10
Bulanık kümeler	Maksimum Alt Model Girdileri : 4
	Her Girdi için Maksimum Ağ : 15

Safsızlık A ve B ile alınan değerler birbirinin aynı olduğu için program herhangi bir değerlendirme yapamamış, alınan diğer sonuçlarda; yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tüm formülasyon parametrelerinde 1 alt formül olduğu, bu alt formülde de HPMC/MgSt kullanımında, dağılma zamanının lubrikant konsantrasyonuna, diğer tüm parametrelerin HPMC konsantrasyonuna bağlı olduğu belirlenmiş, program olarak model oluşmadığını kırmızı renk vererek göstermiş, r² değerleri de bunu desteklemiştir (Tablo 25).

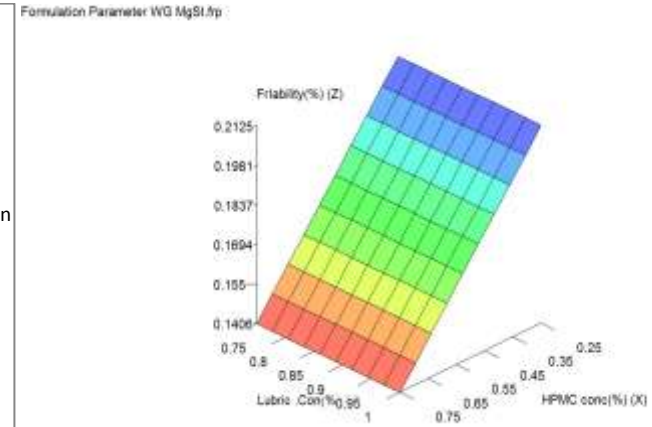
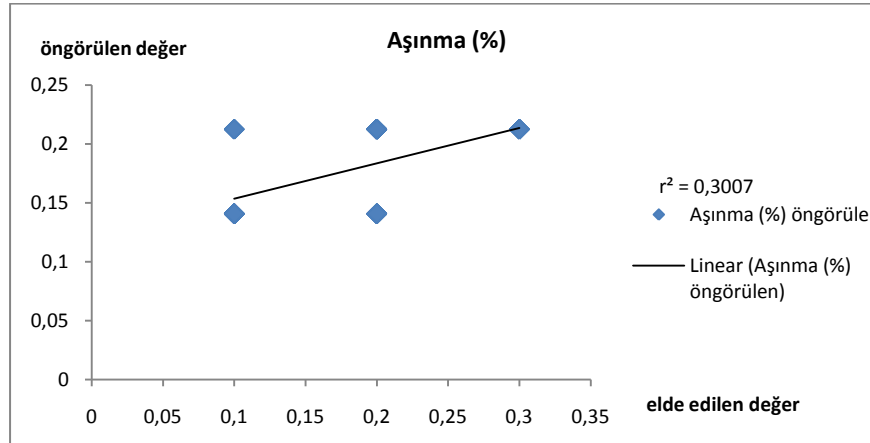
Tüm değerler için r²'ler hesaplanmış ve burada aşınma örneği için her 2 grafik (Şekil 73) , diğer özellikler için de sadece üç boyutlu grafikler paylaşılmıştır (Şekil 74-82).

Tablo 25. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde FormRules program sonuçları

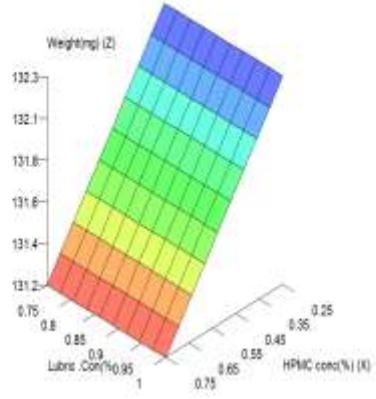
Formülasyon Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyon					HPMC\MgSt
	r²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,15	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) YÜKSEK (0,60) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,54)
Sertlik (N)	0,12	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,58) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE sertlik (N) DÜŞÜK (0,58)
Aşınma (%)	0,30	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,56) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,80)
Dağılma zamanı (dk)	0,01	-	1	Lubrikant	EĞER lubrikant kons. (%) DÜŞÜK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,62) EĞER lubrikant kons. (%) YÜKSEK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,65)
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,16	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30dk) (%) DÜŞÜK (0,51) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30dk) (%) YÜKSEK (0,70)
Miktar tayini (mg/tb)	0,09	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,59) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,74)
Safsızlık A (%)					
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)	0,3	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,73) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00)
Safsızlık D (%)	0,02	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,51) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,55)
Toplam Safsızlık (%)	0,03	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,60) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,53)
Ramiprilat (%)	0,06	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,61) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,76)

Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

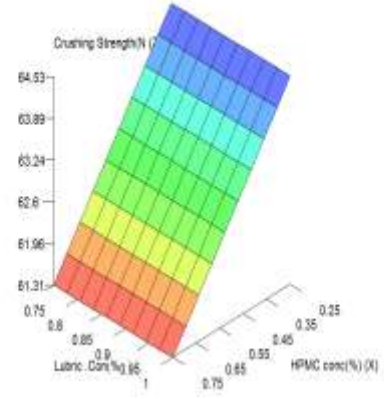
Formülasyon Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyon					HPMC\MgSt
	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Aşınma (%)	0,30	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,56) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,80)



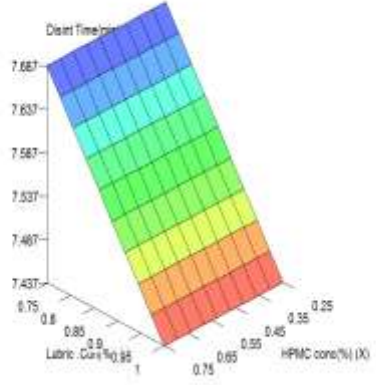
Şekil 73. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafiği



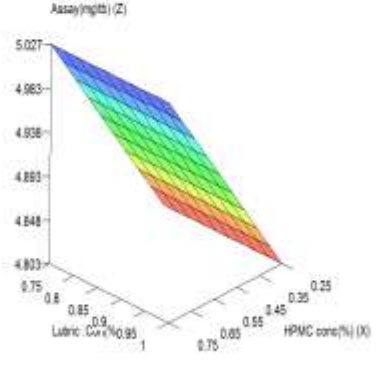
Şekil 74. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



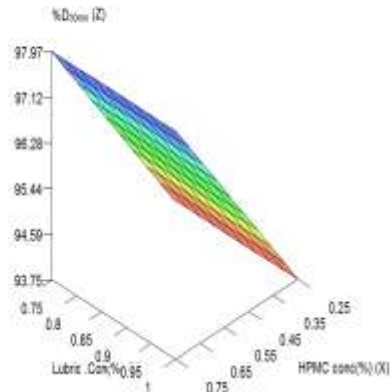
Şekil 75. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde sertliğinin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



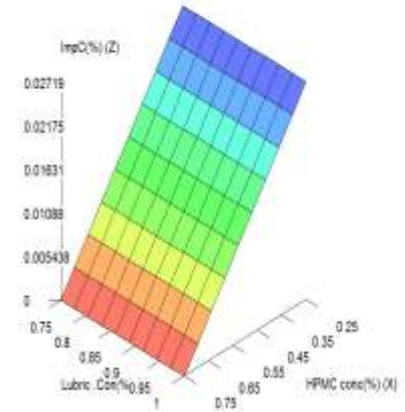
Şekil 76. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



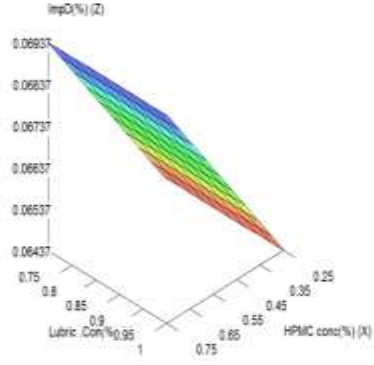
Şekil 77. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



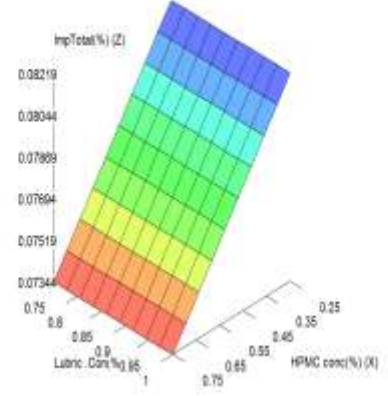
Şekil 78. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



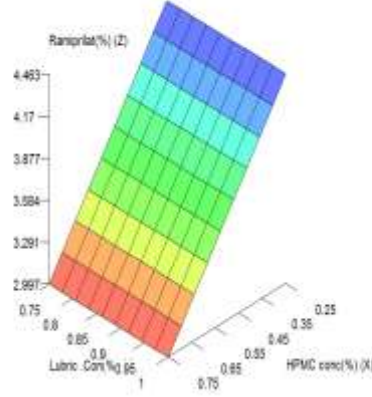
Şekil 79. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde Safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 80. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 81. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 82. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

HPMC/SSF kullanılarak hazırlanan tabletlerde formülasyon parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin parametre sonuçları, tabloda belirtilen FormRules çalışma şartlarında incelenmiş ve özetlenmiştir (Tablo 26).

HPMC/SSF kullanılarak yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde de tablet sertliği ve 30 dakikada çözünen miktarın lubrikant konsantrasyonuna bağlı olarak farklı değer verebileceği, diğer tüm parametrelerin de HPMC konsantrasyonuyla değişkenlik gösterebileceği program tarafından verilmiştir. Bunun yanı sıra hiçbir parametrede model oluşmayacağı FormRules programı tarafından kırmızı renk ile belirtilmiş, r^2 değerleriyle de bu desteklenmiştir (Tablo 27).

Tablo 26. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)	
SRM Parametresi – C_1 : 1	
CV Parametresi	Alt Küme Sayısı : 10
Bulanık Kümeler	Maksimum Alt Model Girdileri : 4
	Her Girdi için Maksimum Ağ : 15

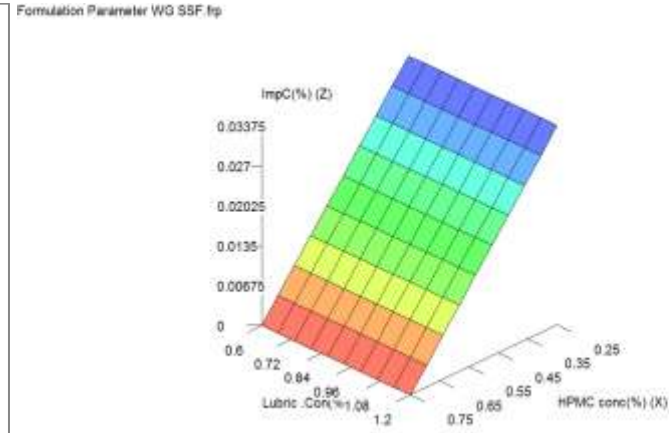
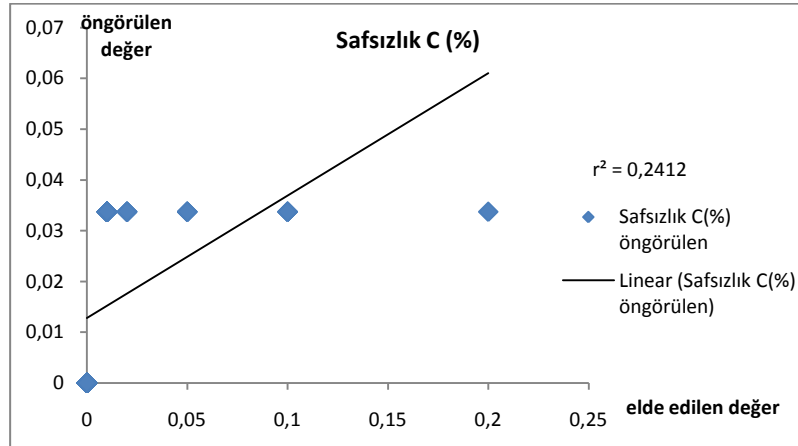
FormRules programı aracılığıyla örnek şekilde görüldüğü gibi (Şekil 83) bu değerlerin hangi parametreyle ne şekilde değişkenlik gösterdikleri, bulunan ve öngörülen değerler ile hesaplanan korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri elde edilmiş, burada C safsızlığı örneği için her 2 grafik, diğer özellikler için de sadece üç boyutlu grafikler paylaşılmıştır(Şekil 84-92).

Tablo 27. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde FormRules program sonuçları

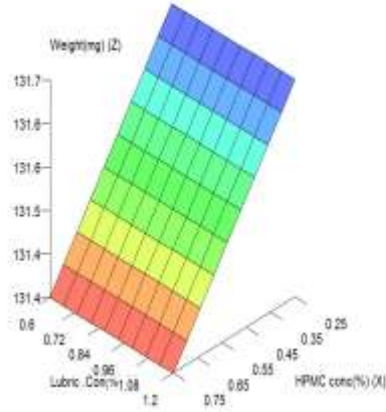
Formülasyon Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyon					HPMC\SSF
	r²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,01	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) YÜKSEK (0,56) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı(mg) YÜKSEK (0,52)
Sertlik (N)	0,06	-	1	Lubrikant	EĞER lubrikant kons. (%) DÜŞÜK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,58) EĞER lubrikant kons. (%) YÜKSEK İSE sertlik (N) DÜŞÜK (0,50)
Aşınma (%)	0,17	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,68) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,51)
Dağılma zamanı (dk)	0,04	-	1	Lubrikant	EĞER lubrikant kons. (%) DÜŞÜK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,68) EĞER lubrikant kons. (%) YÜKSEK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,57)
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,10	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktarı (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,53) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE çöz. miktarı (30 dk) (%)YÜKSEK (0,64)
Miktar tayini (mg/tb)	0,08	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,62) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,76)
Safsızlık A (%)					
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)	0,24	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,83) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00)
Safsızlık D (%)	0,03	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,50) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,55)
Toplam Safsızlık (%)	0,07	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE toplam Safsızlık (%) YÜKSEK (0,51) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE toplam Safsızlık (%) DÜŞÜK (0,63)
Ramiprilat (%)	0,07	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,64) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,80)

Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

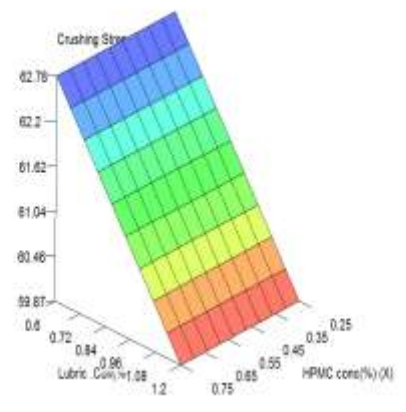
Formülasyon Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyon					HPMC\SSF
	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Safsızlık C (%)	0,24	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,83) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00)



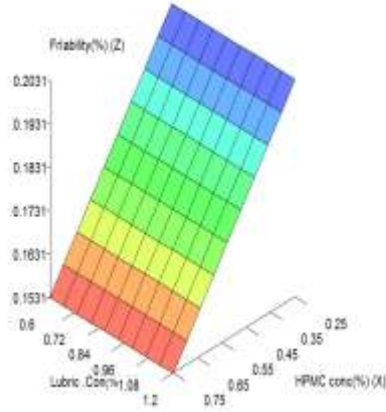
Şekil 83. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafiği



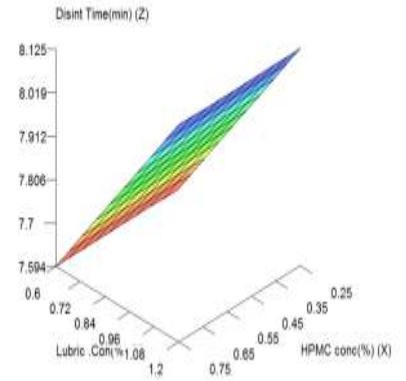
Şekil 84. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



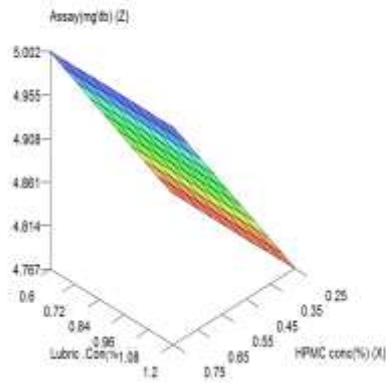
Şekil 85. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğinin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



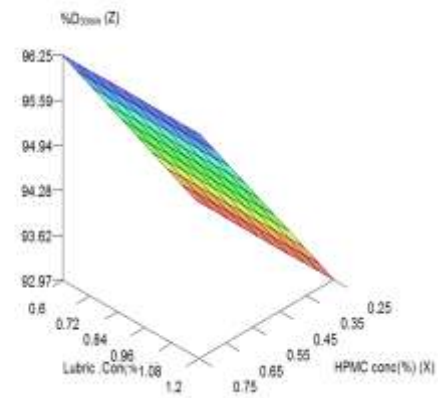
Şekil 86. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



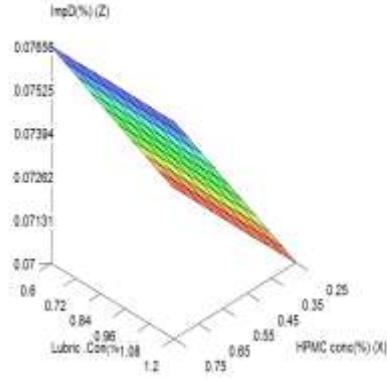
Şekil 87. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



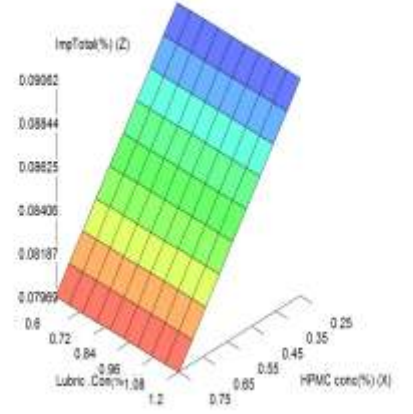
Şekil 88. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



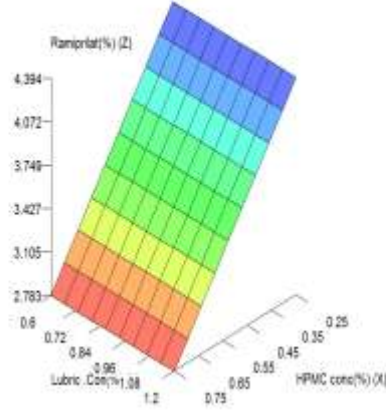
Şekil 89. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 90. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 91. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 92. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

3.4.1.1.3. Sprey Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Formülasyon Parametrelerinin FormRules Programıyla İncelenmesine ait Bulgular

Sprey granülasyon yöntemi ile HPMC/MgSt, HPMC/SSF, Krospovidon/MgSt ve Krospovidon/SSF kullanılarak hazırlanan tabletlerin formülasyon parametre sonuçları, FormRules programı ile incelenmiş ve özetlenmiştir.

HPMC/MgSt kullanılarak hazırlanan tabletlerde formülasyon parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin parametrelerinin sonuçları, tabloda belirtilen FormRules çalışma şartlarında incelenmiş ve özetlenmiştir (Tablo 28).

Tablo 28. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)
2. Sıra Bulanık Küme Yoğunluğu : 2/3
Bulanık Küme Maksimum Alt Model Girdileri : 4
Her Girdi için Maksimum Ağ : 15

HPMC/MgSt içeren tabletlerin formülasyon parametrelerinde dağılma zamanı, safsızlık A, safsızlık B, safsızlık C ve ramiprilatta alınan değerler aynı olduğu için program değerlendirme yapamamış, diğer tüm özelliklerinde 1 alt formül olduğu ve hepsinin HPMC konsantrasyonuna bağımlı olduğu görülmüştür (Tablo 29).

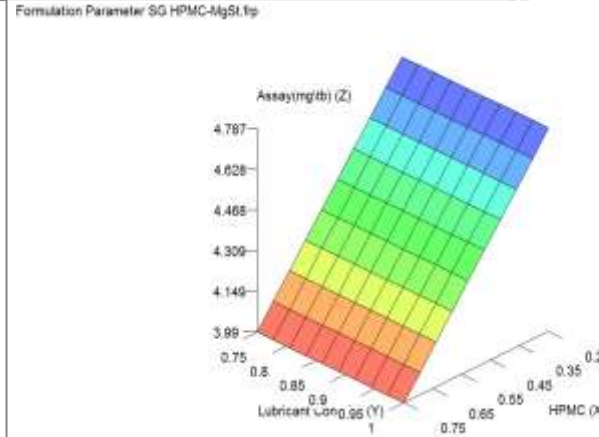
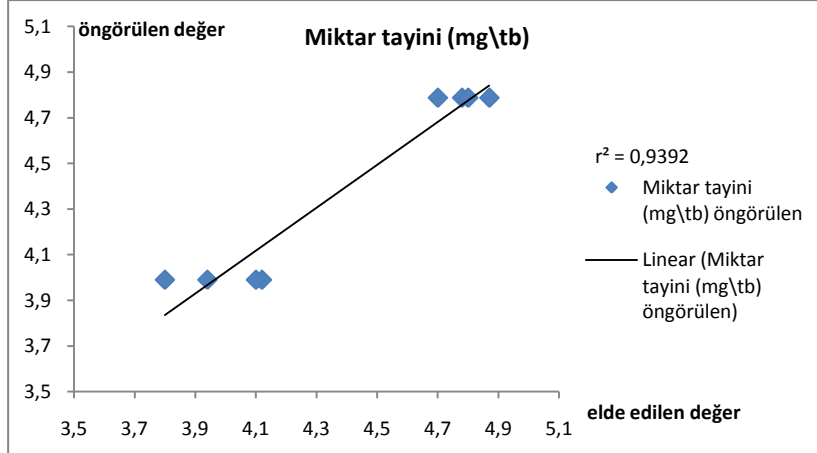
Model oluşturma durumları incelendiğinde örnek şekilde görüldüğü gibi (Şekil93) 30 dk'da çözünen miktar, miktar tayini, safsızlık D ve toplam safsızlık için model oluşabileceği, program tarafından yeşil renk ile gösterilmiş, r^2 değerleri de bunu desteklemiştir. Ayrıca tüm değerler için üç boyutlu grafiklerle bağımlı değerlerin durumları gözlemlenmiş, burada miktar tayini örneği için korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafik, diğer özellikler için de üç boyutlu grafikler paylaşılmıştır (Şekil 94-99).

Tablo 29. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde FormRules program sonuçları

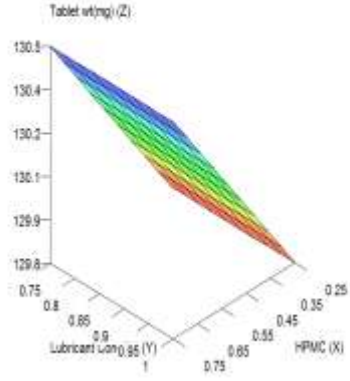
Formülasyon Parametreleri					FormRules
Sprey Granülasyon					HPMC\MgSt
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,07	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,71) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,56)
Sertlik (N)	0,05	-	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,58) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,71)
Aşınma (%)	0,04	-	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,62) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,50)
Dağılma zamanı (dk)					
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,81	+	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30dk) (%) YÜKSEK (0,84) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30dk) (%) DÜŞÜK (0,83)
Miktar tayini (mg/tb)	0,94	+	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,92) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,82)
Safsızlık A (%)					
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)					
Safsızlık D (%)	0,99	+	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,97) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,97)
Toplam Safsızlık (%)	0,97	+	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,88) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,95)
Ramiprilat (%)					

: Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

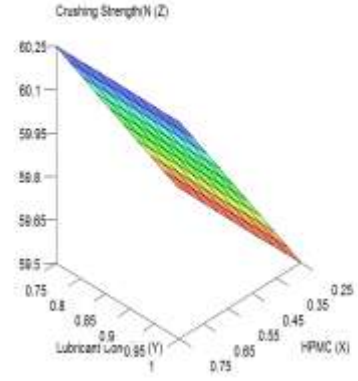
Formülasyon Parametreleri				FormRules	
Sprey Granülasyon				HPMC\MgSt	
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Miktar tayini (mg/tb)	0,94	+	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,92) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,82)



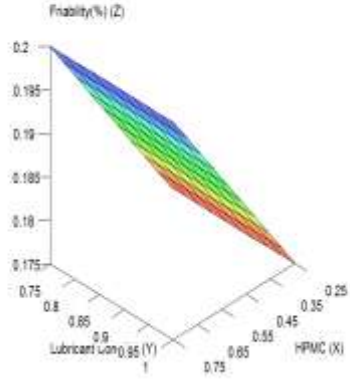
Şekil 93. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafiği



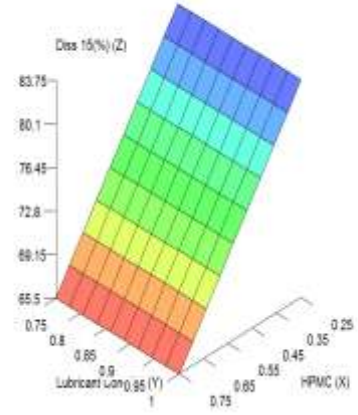
Şekil 94. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



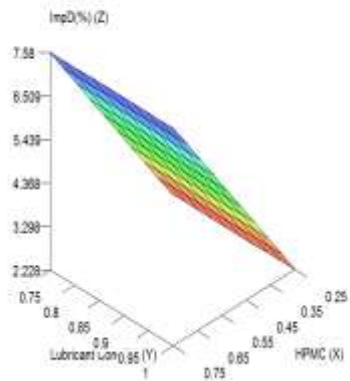
Şekil 95. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



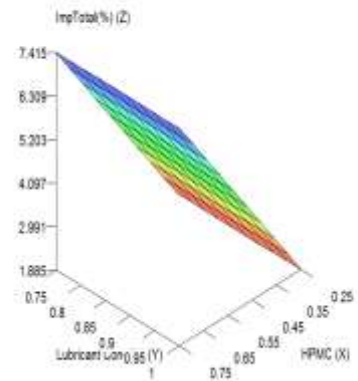
Şekil 96. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 97. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 98. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 99. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

HPMC/SSF kullanılarak hazırlanan tabletlerde formülasyon parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin parametrelerinin sonuçları tabloda belirtilen FormRules çalışma şartlarında incelenmiş ve özetlenmiştir (Tablo 30).

Tablo 30. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)	
2. Sıra Bulanık Küme Yoğunluğu : 2/3	
Bulanık Küme	Maksimum Alt Model Girdileri : 4
	Her Girdi için Maksimum Ağ : 15

HPMC/SSF içeren tabletlerin incelenmesinde de program aynı şekilde dağılma zamanı, safsızlık A, B, C ve ramiprilat için alınan değerlerin birbirinin aynı olmasından dolayı değerlendirme yapamamış, diğer tüm özelliklerde HPMC konsantrasyonuna bağımlı birer alt formül olduğu görülmüştür (Tablo 31).

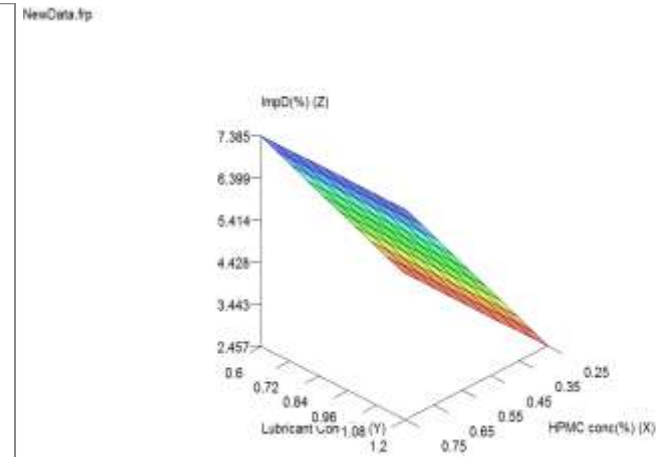
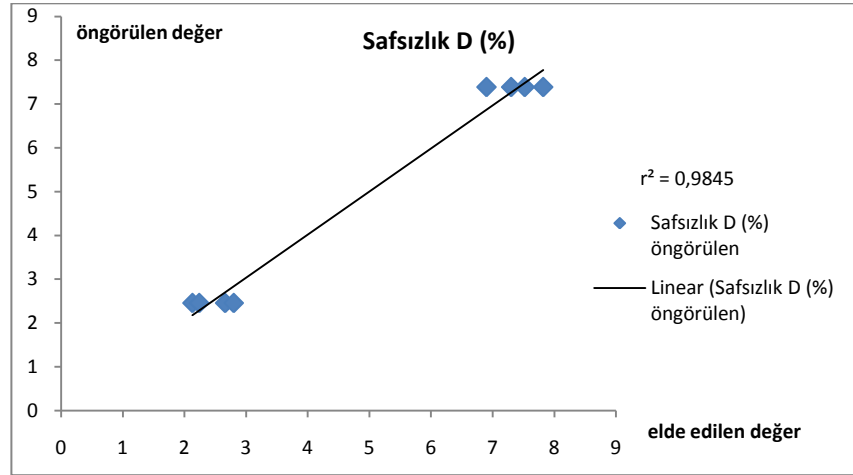
Burada da 30 dk'da çözünen miktar, safsızlık D ve toplam safsızlık için, programın verdiği yeşil renk ve hesaplanan r^2 değeriyle model oluşturulabileceği, miktar tayininde de oluşma ihtimali olabileceği görülmüştür. Her özellik için ayrıca örnek şekilde (Şekil 100) görüldüğü gibi korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafiklerle değer incelemeleri yapılmış, burada safsızlık D örneği için korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafik, diğer özellikler için de üç boyutlu grafikler paylaşılmıştır (Şekil 101-106).

Tablo 31. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde FormRules program sonuçları

Formülasyon Parametreleri					FormRules
Sprey Granülasyon					HPMC/SSF
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,47	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) YÜKSEK (0,85) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,60)
Sertlik (N)	0,16	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE sertlik (N) DÜŞÜK (0,50) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,75)
Aşınma (%)	0,14	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,50) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,75)
Dağılma zamanı (dk)					
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,88	+	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30dk) (%) YÜKSEK (0,73) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30dk)(%) DÜŞÜK (0,98)
Miktar tayini (mg/tb)	0,52	+ -	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini(mg/tb) YÜKSEK (0,68) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,77)
Safsızlık A (%)					
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)					
Safsızlık D (%)	0,98	+	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,94) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,92)
Toplam safsızlık (%)	0,99	+	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,99) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,92)
Ramiprilat (%)					

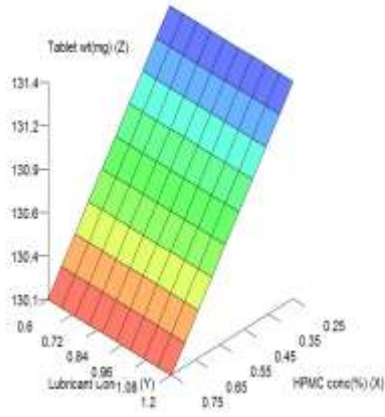
: Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

Formülasyon Parametreleri					FormRules
Sprey Granülasyon					HPMC/SSF
	r²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Safsızlık D (%)	0,98	+	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,94) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,92)



Şekil 100.Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafiği

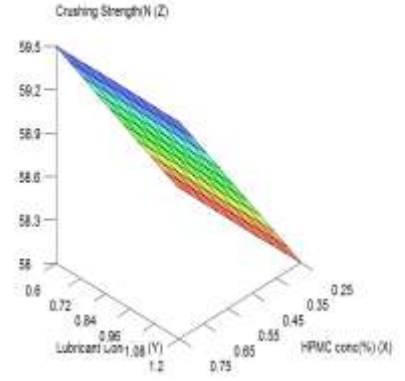
NewData.frp



Şekil 101. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

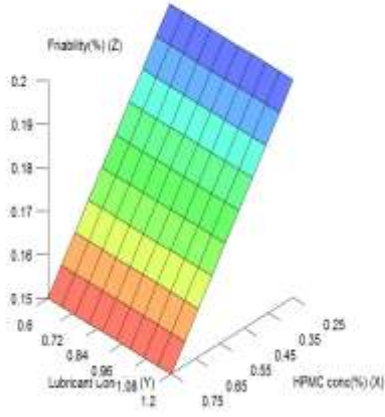
NewData.frp

NewData.frp



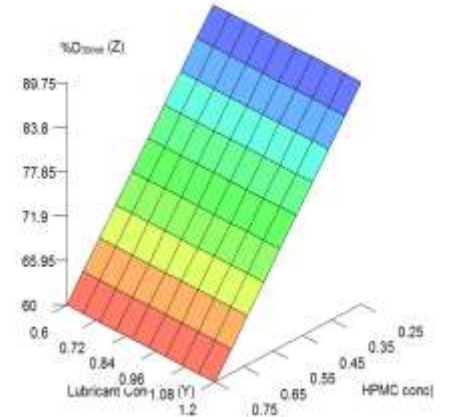
Şekil 102. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

NewData.frp



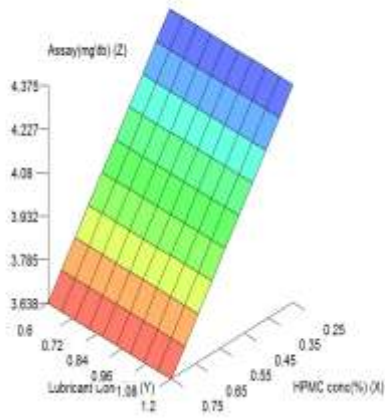
Şekil 103. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

NewData.frp

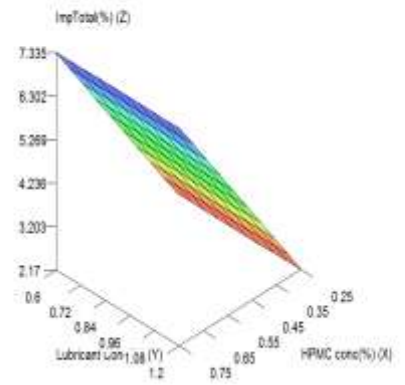


Şekil 104. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30dk. da çözünme miktarının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

NewData.frp



Şekil 105. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 106. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

Krospovidon/MgSt kullanılarak hazırlanan tabletlerde formülasyon parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/MgSt içeren tabletlerin parametrelerinin sonuçları tabloda belirtilen FormRules çalışma şartlarında incelenmiş ve özetlenmiştir (Tablo 32).

Tablo 32. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/MgSt içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)	
2. Sıra Bulanık Küme Yoğunluğu : 2/3	
Bulanık Küme	Maksimum Alt Model Girdileri : 4
	Her Girdi için Maksimum Ağ : 15

Krospovidon/MgSt ve Krospovidon/SSF içeren tabletlerin formülasyon parametrelerinde 30 dk.'da çözünen miktar, safsızlık A, safsızlık B ve ramiprilatta alınan değerler birbirinin aynısı olduğu için program değerlendirme yapmamış, diğer tüm parametrelerde 1 adet alt formül olduğu belirlenmiştir. Bu alt formüllerin tümünün Krospovidon/MgSt içeren tabletler için Krospovidon konsantrasyonuna bağlı olduğu görülmüş, 30 dk.'da çözünen miktar, safsızlık C, safsızlık D, toplam safsızlık için model oluşabileceği, yeşil renk ile program tarafından belirtilmiştir. r^2 değerleri de bunu desteklemiştir (Tablo 33).

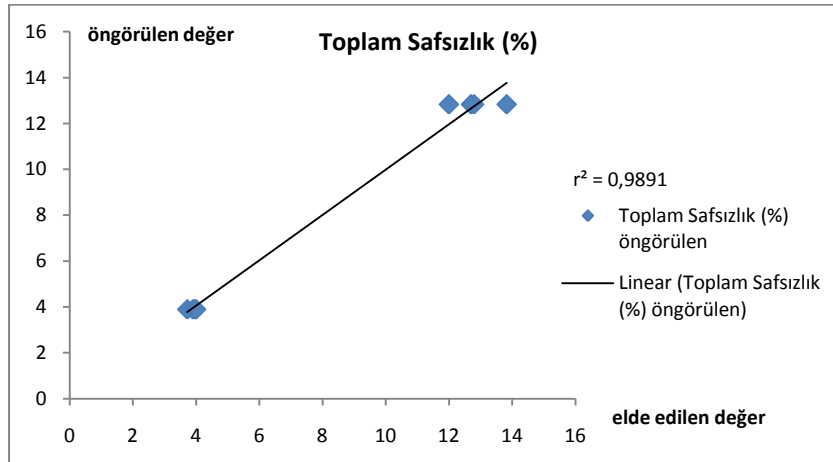
FormRules programı aracılığıyla örnek şekilde görüldüğü gibi (Şekil 107) değerlerin hangi parametreyle ne şekilde değişkenlik gösterdikleri, bulunan ve öngörülen değerler ile hesaplanan korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri elde edilmiştir. Burada toplam safsızlık özelliği için r^2 ve üç boyutlu grafikler, diğer özellikler için de üç boyutlu grafikler verilmiştir (Şekil 108-114).

Tablo 33. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/MgSt içeren tabletlerde FormRules program sonuçları

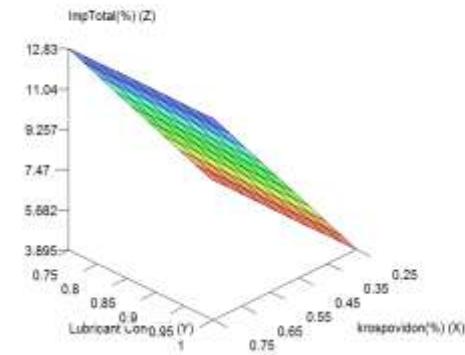
Formülasyon Parametreleri					FormRules
Sprey Granülasyon					Krospovidon\MgSt
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,22	-	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,68) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) YÜKSEK (0,67)
Sertlik (N)	0,13	-	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,87) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,62)
Aşınma (%)	0,14	-	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,75) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) YÜKSEK (1,00)
Dağılma zamanı (dk)					
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,91	+	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktarı (30dk) (%) DÜŞÜK (0,92) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE çöz. miktarı (30dk) (%) YÜKSEK (0,78)
Miktar tayini (mg/tb)	0,46	-	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,66) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,81)
Safsızlık A (%)					
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)	0,99	+	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,94) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE Safsızlık C (%) YÜKSEK (0,94)
Safsızlık D (%)	0,99	+	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) YÜKSEK (0,95) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,96)
Toplam safsızlık (%)	0,99	+	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon(%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,98) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,90)
Ramiprilat (%)					

: Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

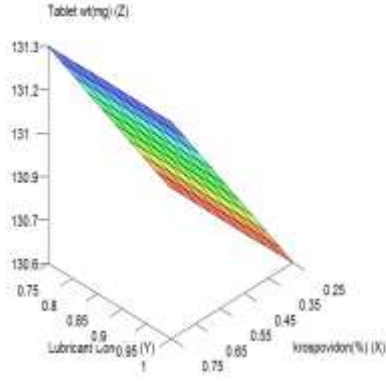
Formülasyon Parametreleri					FormRules
Sprey Granülasyon					Krospovidon\MgSt
	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Toplam Safsızlık (%)	0,99	+	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,98) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,90)



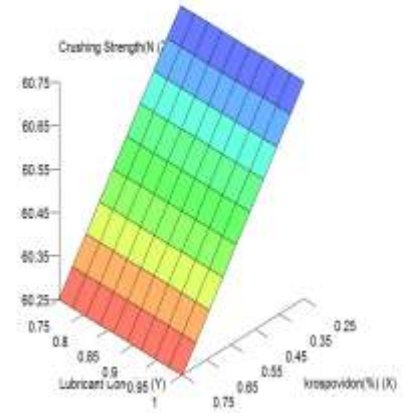
Formül Parametreleri SG PVP-MgSt.ip



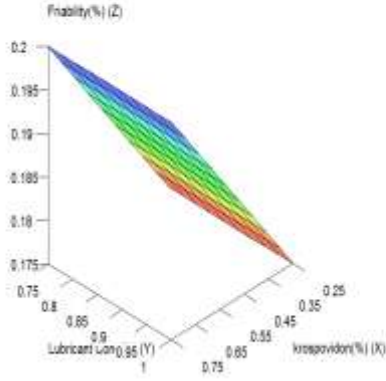
Şekil 107. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafiği



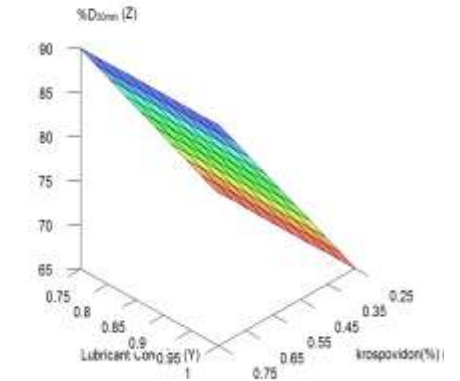
Şekil 108. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



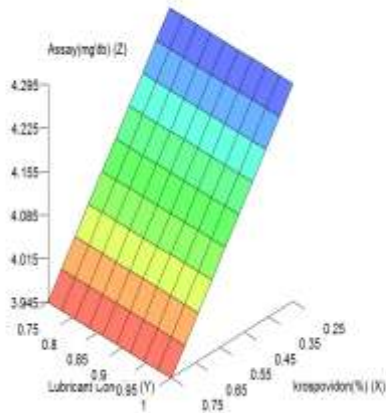
Şekil 109. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



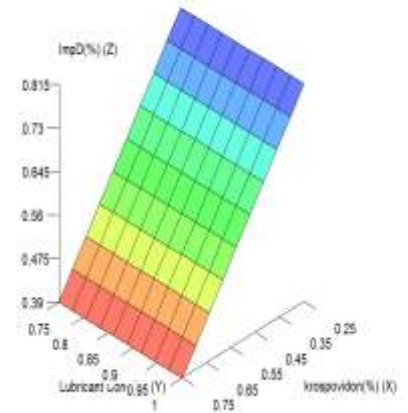
Şekil 110. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



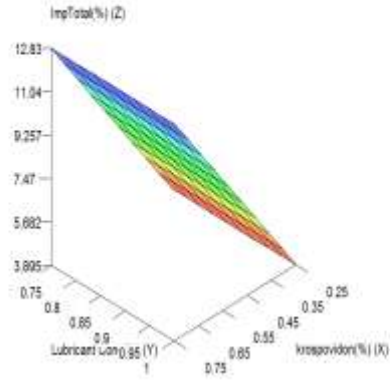
Şekil 111. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünme miktarının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 112. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 113. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 114. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

Krospovidon/SSF kullanılarak hazırlanan tabletlerde formülasyon parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/SSF içeren tabletlerin parametrelerinin sonuçları tabloda belirtilen FormRules çalışma şartlarında incelenmiş ve özetlenmiştir (Tablo 34).

Tablo 34. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/SSF içeren tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)
2. Sıra Bulanık Küme Yoğunluğu : 2/3
Bulanık Küme Maksimum Alt Model Girdileri : 4
Her Girdi için Maksimum Ağ : 15

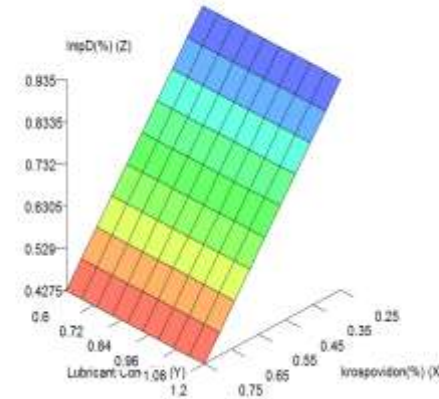
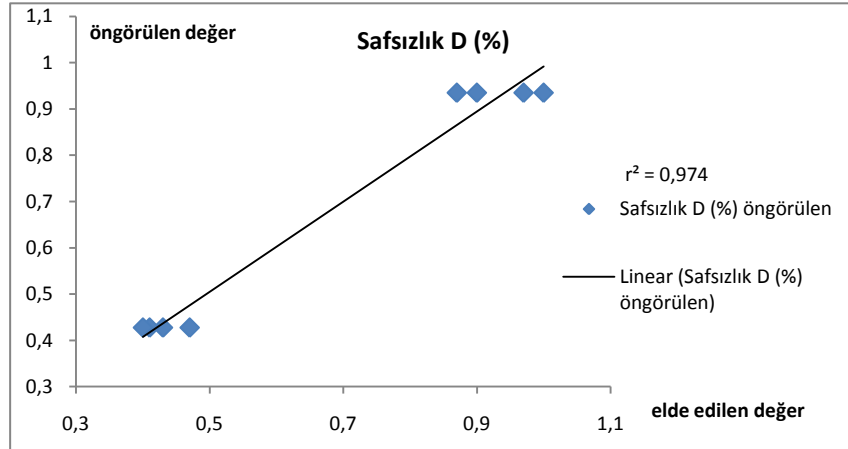
Krospovidon/SSF içeren tabletlerde, tablet sertliğinin lubrikant konsantrasyonuna, diğer tüm parametrelerin krospovidon konsantrasyonuna bağlı olduğu görülmüş, 30 dk. 'da çözünen miktar, safsızlık C, safsızlık D, toplam safsızlık için model oluşabileceği yeşil renk ile aşınma, miktar tayininde ise sarı renk ile kesin olmamakla beraber model oluşabileceği gösterilmiştir, r^2 değerleri de bunu desteklemiştir (Tablo 35).

Ayrıca tüm özellikler için r^2 değerleri grafiksel olarak ve üç boyutlu grafiklerle örnek şekillerde (Şekil 115) görüldüğü gibi, bağımlı değerlerin durumları gözlenmiş, burada D safsızlığı örneği için korelasyon ve üç boyutlu grafikleri, diğer özellikler içinde üç boyutlu grafikler paylaşılmıştır (Şekil 116-122).

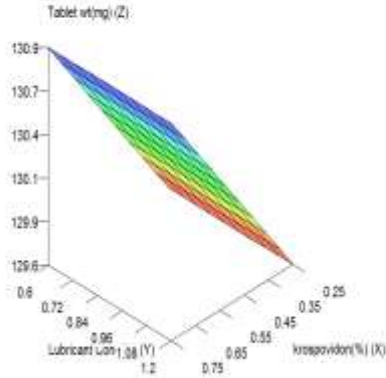
Tablo 35. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/SSF içeren tabletlerde FormRules program sonuçları

Formülasyon Parametreleri					FormRules
Sprey Granülasyon					Krospovidon\SSF
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,36	-	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,80) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) YÜKSEK (0,65)
Sertlik (N)	0,49	-	1	Lubrikant Kons	EĞER lubrikant kons. (%) DÜŞÜK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,87) EĞER lubrikant kons. (%) YÜKSEK İSE sertlik (N) DÜŞÜK (0,58)
Aşınma (%)	0,64	+ -	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,87) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,75)
Dağılma zamanı (dk)					
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,72	+	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktarı (30dk) (%) DÜŞÜK (0,89) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE çöz. miktarı (30dk) (%) YÜKSEK (0,71)
Miktar tayini (mg/tb)	0,54	+ -	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,64) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,81)
Safsızlık A (%)					
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)	0,99	+	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE safsızlık C (%) YÜKSEK (0,96)
Safsızlık D (%)	0,97	+	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,89) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,85)
Toplam safsızlık (%)	0,99	+	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,99) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,98)
Ramiprilat (%)					
: Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.					

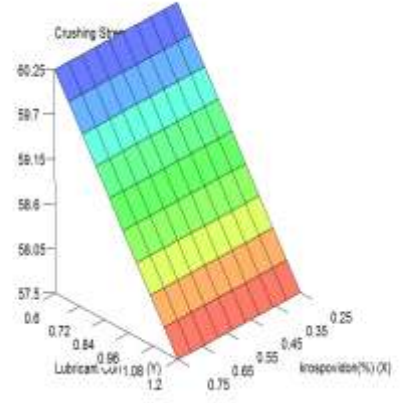
Formülasyon Parametreleri				FormRules	
Sprey Granülasyon				Krospovidon\SSF	
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Safsızlık D (%)	0,97	+	1	Krospovidon	EĞER Krospovidon (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,89) EĞER Krospovidon (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,85)



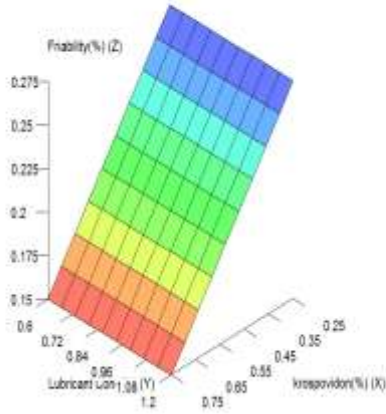
Şekil 115. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafiği



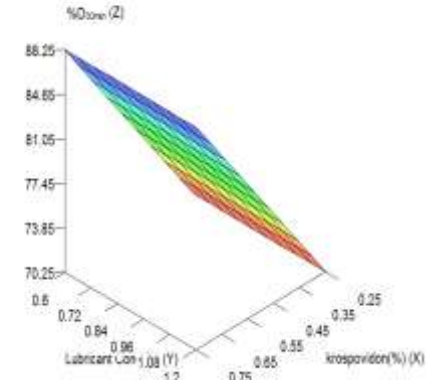
Şekil 116. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



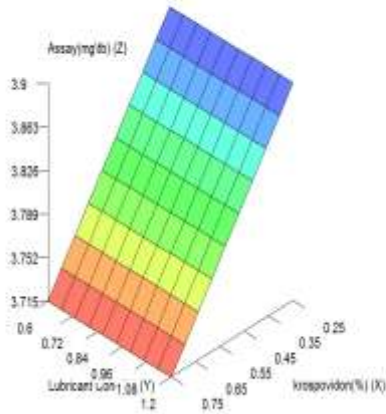
Şekil 117. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



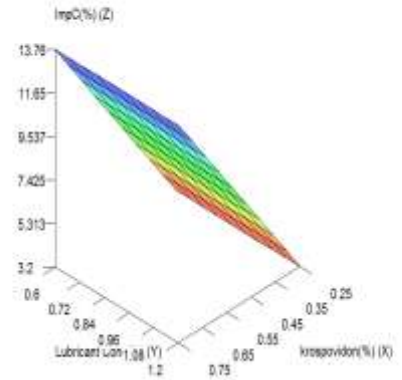
Şekil 118. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



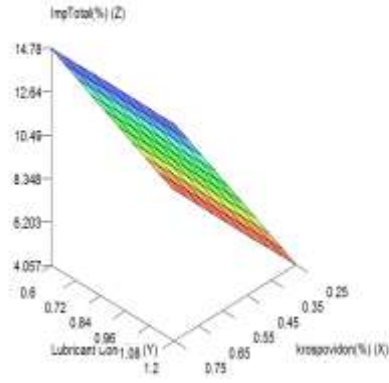
Şekil 119. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 120. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 121. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde Safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği



Şekil 122. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafiği

3.4.1.2. Tablet Özelliklerinde İşlem Parametrelerinin FormRules Programı ile İncelenmesine ait Bulgular

Doğrudan basım, yaş granülasyon ve sprej granülasyon yöntemleri ile hazırlanan tabletlerde, FormRules ile formülasyon değişkenlerinin farklılıklarından doğan sonuçlar karşılaştırılmıştır.

3.4.1.2.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde İşlem Parametrelerinin FormRules Programıyla İncelenmesine ait Bulgular

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerde işlem farklılığı uygulanmamıştır.

3.4.1.2.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde İşlem Parametrelerinin FormRules Programı ile İncelenmesine ait Bulgular

50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak hazırlanan tabletlerde işlem parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

Doğrudan basım ve sprej granülasyon yöntemlerinin aksine yaş granülasyon uygulamasında farklı kurutma sıcaklığı (50°C - 60°C), farklı elek boyutu (0,8 mm - 1,25 mm) ve farklı nem içeriği (%0,5 - %1) uygulamalarından oluşan işlem değişkenleri bulunmaktadır. Bu değişkenlerin uygulandığı formülasyonlar programda ayrı ayrı değerlendirmeye alınmıştır.

Yaş granülasyon yöntemi ile 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak hazırlanan tablet parametrelerinin sonuçları tabloda belirtilen şartlarda incelenmiş (Tablo 36) ve özetlenmiştir (Tablo 37).

Tablo 36. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)	
SRM Parametresi – C ₁ : 1	
CV Parametresi	Alt Küme Sayısı : 10
Bulanık Kümeler	Maksimum Alt Model Girdileri : 4
	Her Girdi için Maksimum Ağ : 15

Program 0 değeri taşıdığı için A ve B safsızlığı için değerlendirme yapmamış, D safsızlığı ve toplam safsızlık için 2'şer formül olduğu görülmüş ve bunlardan D safsızlığında 1 alt formülün 3 değişkene, toplam safsızlıkta da 1 alt formülün 2 değişkene bağımlı olduğu görülmüştür (Tablo 37).

C safsızlığı ise 1 alt formülde 2 ayrı değişkene bağımlıdır. Görüldüğü gibi safsızlık D miktarı 1. alt modelde HPMC konsantrasyonu + nem + elek boyutu ile değişkenlik göstermektedir. Örneğin nem yüzdesi DÜŞÜK ve HPMC konsantrasyonu DÜŞÜK ve elek boyutu DÜŞÜK ise O ZAMAN D safsızlık miktarı DÜŞÜK olmaktadır. Bu model gördüğümüz;

“EĞER ise..... O ZAMAN”

şeklinde olan tekli formüllerden farklıdır ve bu şekil olarak da aynı alt model formülüne üç bağlantı göstererek belirlenmiştir. Ayrıca burada siyah renk ile belirlenen ikinci bağımlı faktör olan lubrikanta göre bu formülün kırmızı rengiyle, daha önemli olduğu da belirtilmiştir.

Toplam safsızlıkta da durum benzerdir, tek farklılık elek boyutunun etken olmamasıdır.

Bu iki durumdan safsızlık D, programın gösterdiği r^2 değeri ile model oluşturabileceğini de göstermektedir (Tablo 37).

Alınan verilere göre D safsızlığı için model oluşabilmekte, C safsızlığı ve miktar tayini için de model oluşma ihtimali olabilmektedir.

Tüm değerler için r^2 'ler hesaplanmış ve üç boyutlu grafikler elde edilmiş; aşınma, C ve D safsızlıkları için korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikler (Şekil 123-125), diğer değerler için sadece üç boyutlu grafikler paylaşılmıştır (Şekil 126-132).

Tablo 37. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules program sonuçları

İşlem Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyon					Kurutma Sıcaklığı 50°C
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,13	-	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) YÜKSEK (0,57) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) is DÜŞÜK (0,55)
Sertlik (N)	0,19	-	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE sertlik (N) is DÜŞÜK (0,53) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE sertlik (N) is DÜŞÜK (0,72)
Aşınma (%)	0,20	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) is DÜŞÜK (0,53) EĞER HPMC kons (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) is DÜŞÜK (0,78)
Dağılma zamanı (dk)	0,05	-	1	Elek Boyutu	EĞER elek boyutu (%) DÜŞÜK İSE dağılma zamanı(min) DÜŞÜK (0,72) EĞER elek boyutu (%) YÜKSEK İSE dağılma zamanı(min) DÜŞÜK (0,63)
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,58	+ -	1	HPMC	EĞER nem (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,59) EĞER nem (%) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,81)
Miktar tayini (mg/tb)	0,49	-	1	HPMC	EĞER HPMC (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,57) EĞER HPMC (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,89)
Safsızlık A (%)					
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)	0,65	+ -	1	HPMC Kons + Nem	EĞER HPMC kons (%) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK İSE safsızlık C (%) YÜKSEK (0,60) EĞER HPMC kons (%) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,75) EĞER HPMC kons (%) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER HPMC kons (%) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00)
Safsızlık D (%)	0,79	+	2	1) HPMC Kons + Nem + Elek boyutu	EĞER nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,97) EĞER nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,72) EĞER nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE safsızlık

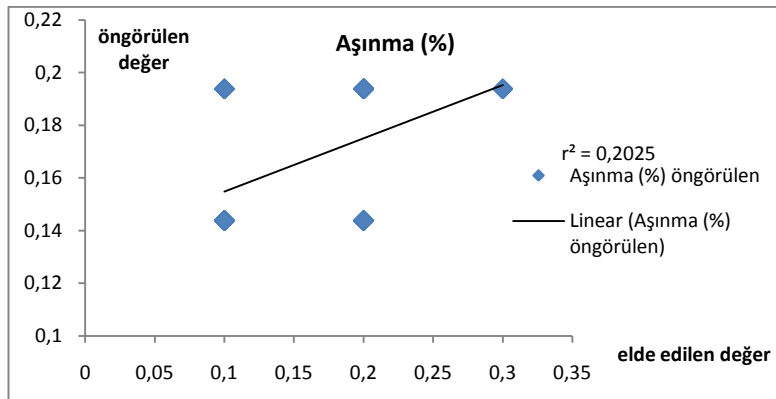
				2) Lubrikant	D (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,86) EĞER nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,72) EĞER nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,67) EĞER lubrikant (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,58) EĞER lubrikant (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,75)
Toplam safsızlık (%)	0,58	+ -	2	1) HPMC Kons + Nem 2) Lubrikant	EĞER nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,71) EĞER nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,68) EĞER nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,76) EĞER lubrikant (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,81) EĞER lubrikant (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,98)
Ramiprilat (%)	0,38	-	1	HPMC Kons	EĞER HPMC kons (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,63) EĞER HPMC kons (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,98)

/// : Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

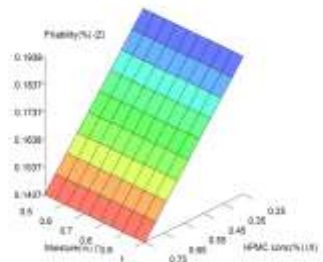
İşlem Parametreleri	FormRules

Yaş Granülasyon Kurutma Sıcaklığı 50°C

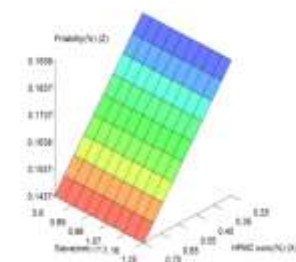
	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Aşınma (%)	0,20	-	1	HPMC Kons	EĞER HPMC kons (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,53) EĞER HPMC kons (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,78)



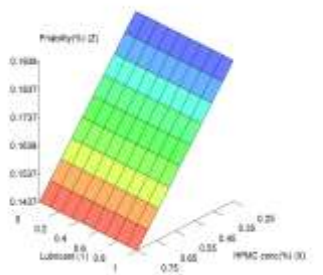
100 Process parametre ROC'ıy



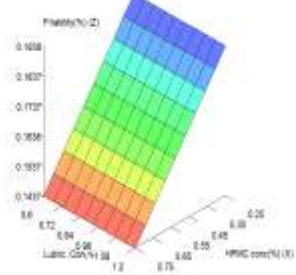
100 Process parametre ROC'ıy



100 Process parametre ROC'ıy



100 Process parametre ROC'ıy



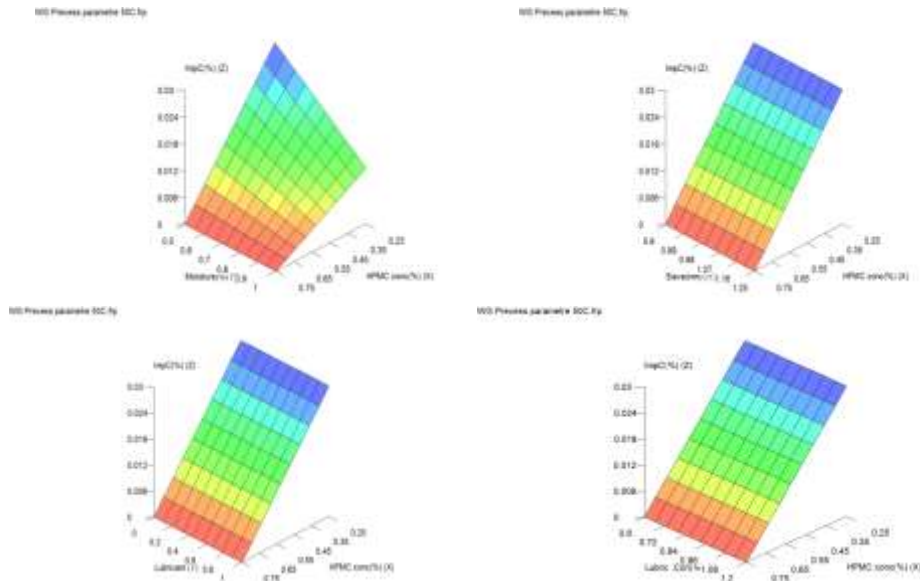
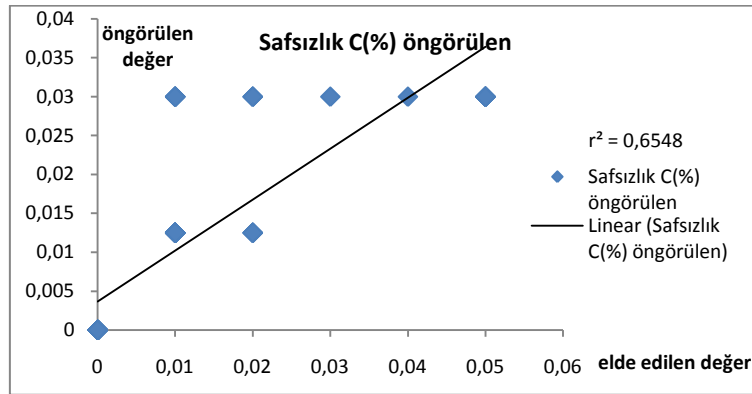
Şekil 123. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri	FormRules

Yaş Granülasyon

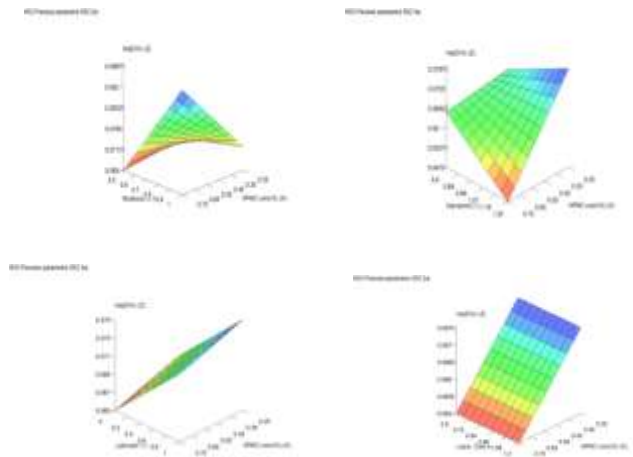
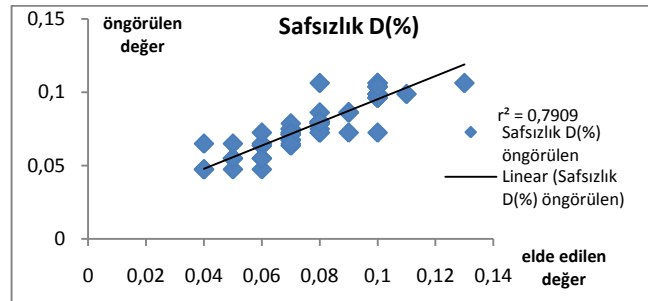
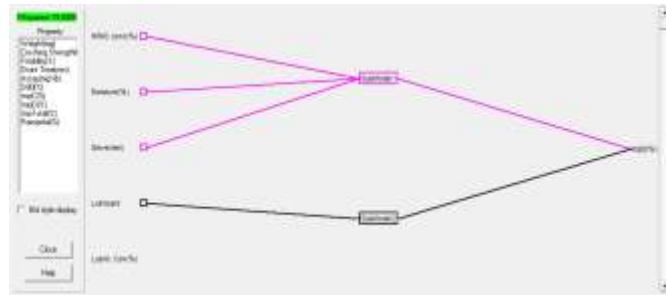
Kurutma Sıcaklığı 50°C

	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Safsızlık C (%)	0,65	+ -	1	HPMC Kons + Nem	EĞER HPMC kons (%) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK İSE safsızlık C (%) YÜKSEK (0,60) EĞER HPMC kons (%) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,75) EĞER HPMC kons (%) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER HPMC kons (%) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00)



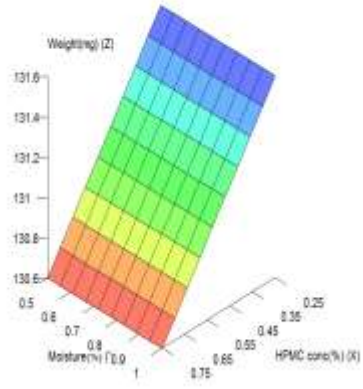
Şekil 124. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde Safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyon					Kurutma Sıcaklığı 50°C
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Safsızlık D (%)	0,79	+	2	1) HPMC Kons + Nem + Elek boyutu <	

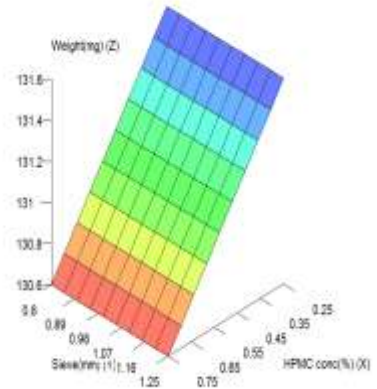


Şekil 125. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen r^2 ve üç boyutlu grafikleri

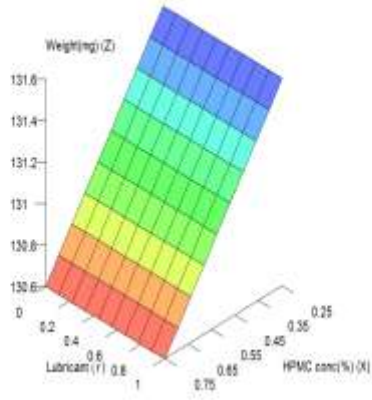
WG Process parametre 50C.fip



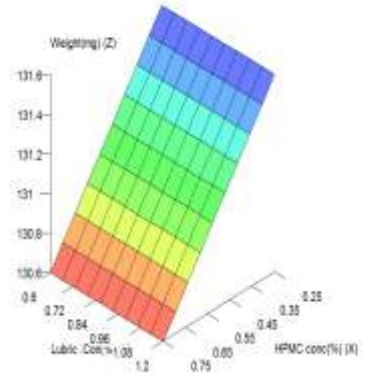
ss parametre 50C.fip



WG Process parametre 50C.fip

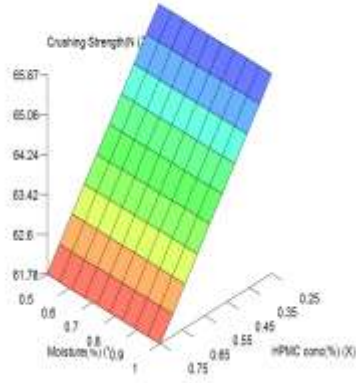


WG Process parametre 50C.fip

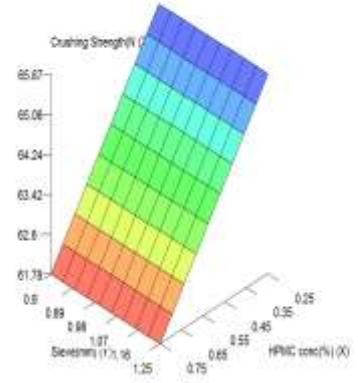


Şekil 126. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

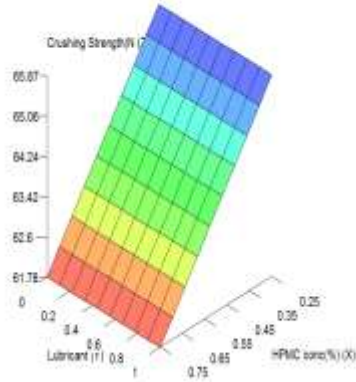
WG Process parametre 50C.tg



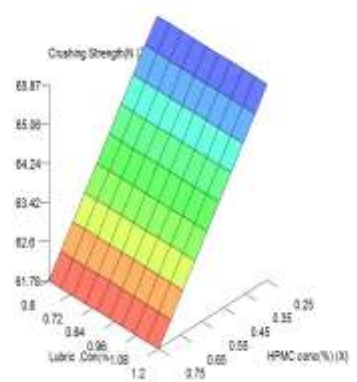
WG Process parametre 50C.tg



WG Process parametre 50C.tg

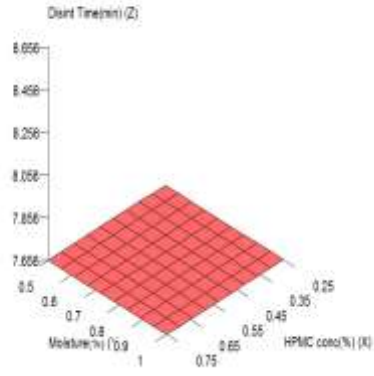


WG Process parametre 50C.tg

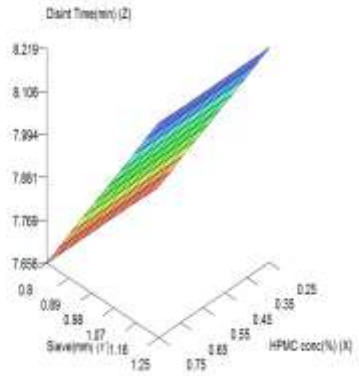


Şekil 127. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

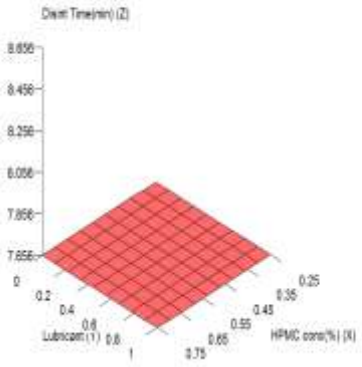
WG Process parametre 50C.fv



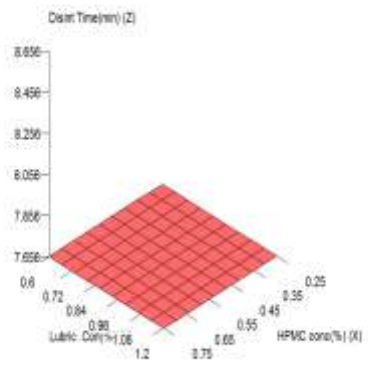
WG Process parametre 50C.fv



WG Process parametre 50C.fv

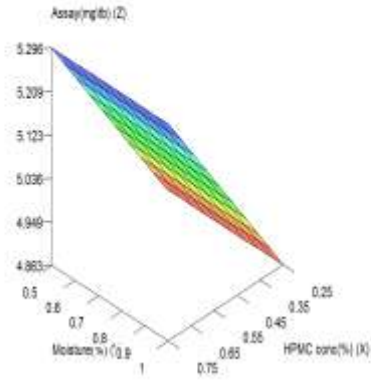


WG Process parametre 50C.fv

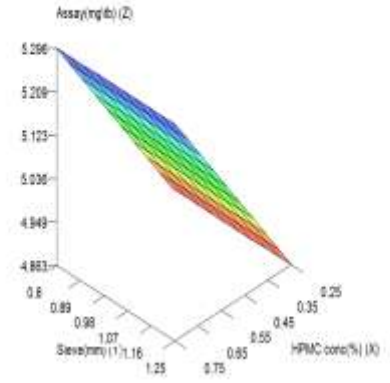


Şekil 128. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağılım zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

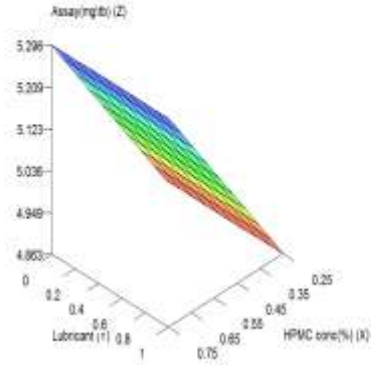
WG Process parametre 50C.fg



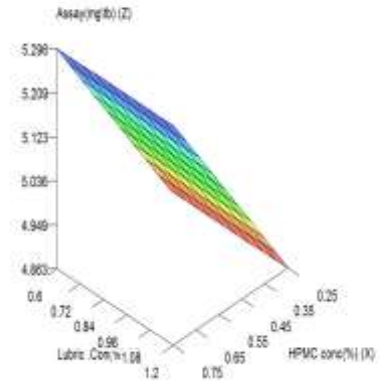
WG Process parametre 50C.fg



WG Process parametre 50C.fg



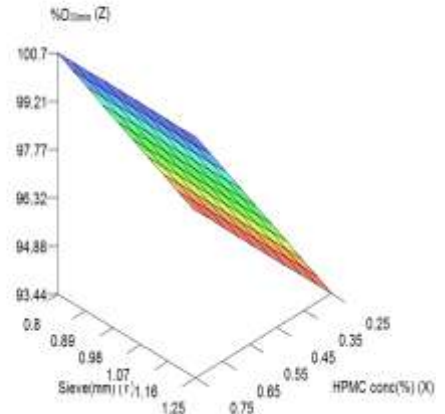
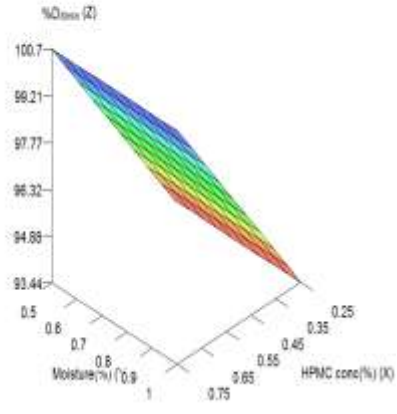
WG Process parametre 50C.fg



Şekil 129. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

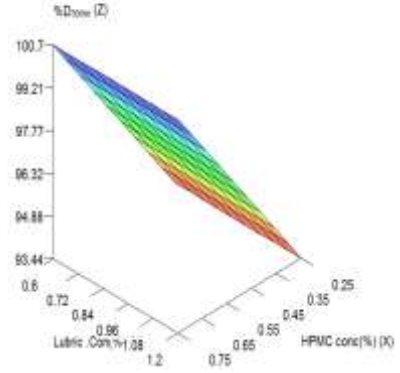
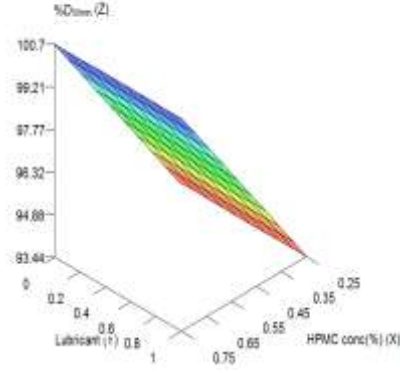
WG Process parametre 50C.fip

arametre 50C.fip



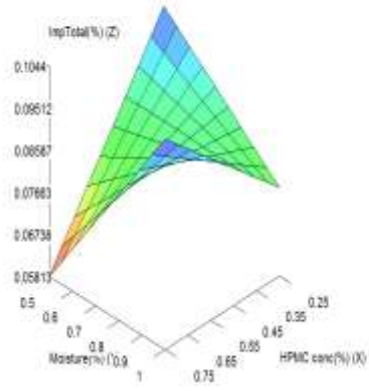
WG Process parametre 50C.fip

WG Process parametre 50C.fip

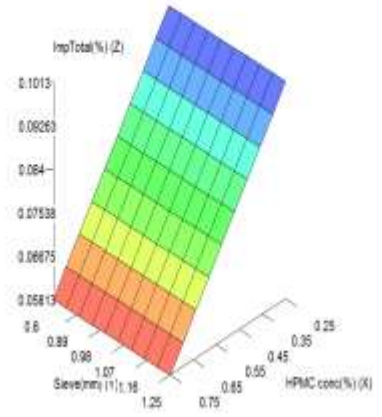


Şekil 130. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

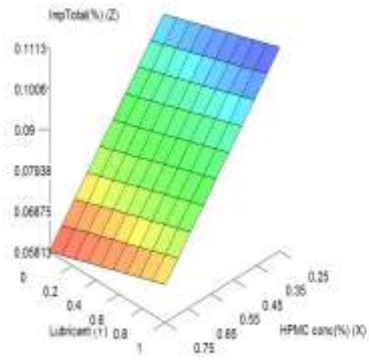
WG Process parametre 50C.tp



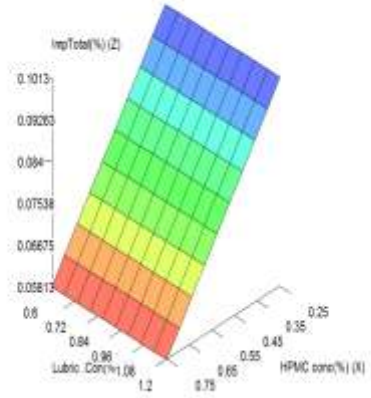
WG Process parametre 50C.tp



WG Process parametre 50C.tp

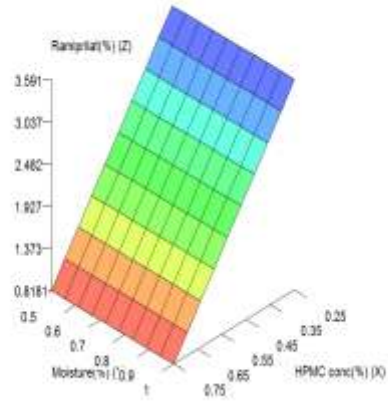


WG Process parametre 50C.tp

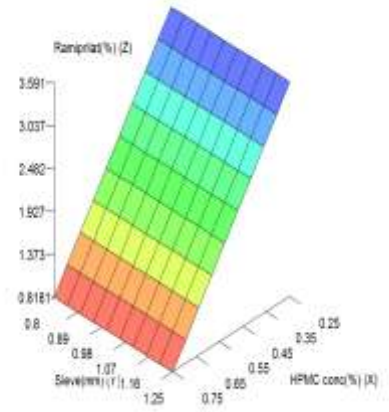


Şekil 131. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

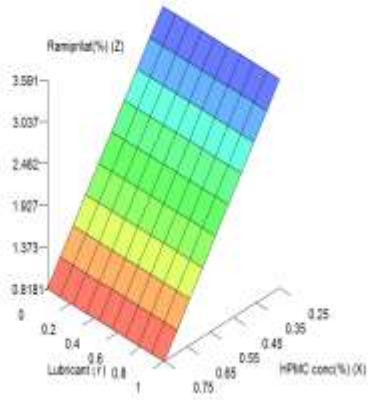
WG Process parametre 50C.tfp



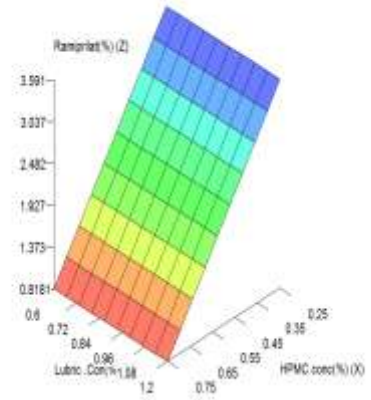
WG Process parametre 50C.tfp



WG Process parametre 50C.tfp



WG Process parametre 50C.tfp



Şekil 132. 50°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak hazırlanan tabletlerde işlem parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

Yaş granülasyon yöntemi ile 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak hazırlanan tablet parametrelerinin sonuçları tabloda belirtilen şartlarda incelenmiş ve özetlenmiştir (Tablo 38).

Tablo 38. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)	
SRM Parametresi – C ₁ : 1	
CV parametresi	Alt Küme Sayısı : 10
Bulanık Kümeler	Maksimum Alt Model Girdileri : 4
	Her Girdi için Maksimum Ağ : 15

Program A ve B safsızlığı için değerlendirme yapmamış, alınan diğer sonuçlardan toplam safsızlıkta 2 alt formül olduğu görülmüştür. Diğer tüm değerler tek alt model vermektedir. Görüldüğü gibi D safsızlık miktarı 1. alt modelde HPMC konsantrasyonu + nem + elek boyutu ile değişkenlik göstermektedir. Örneğin nem yüzdesi DÜŞÜK ve HPMC konsantrasyonu DÜŞÜK ve elek boyutu DÜŞÜK ise O ZAMAN safsızlık D miktarı DÜŞÜK olmaktadır. Bu model gördüğümüz;

“EĞER ise..... O ZAMAN”

şeklinde olan tekli formüllerden farklıdır ve bu şekil olarak da aynı alt model formülüne 3 bağlantı göstererek belirlenmiştir. Ayrıca burada siyah renk ile belirlenen ikinci bağımlı faktör olan lubrikanta göre bu formülün kırmızı rengiyle, daha önemli olduğu da belirtilmiştir.

Toplam safsızlıkta da durum benzerdir, tek farklılık elek boyutunun etken olmamasıdır.

Bu iki durumdan safsızlık D programın gösterdiği yeşil renk ve bulunan r² değeri ile model oluşturabileceğini de göstermektedir.

Bir diğer kurutma sıcaklığı olan 60°C uygulama sonuçları incelendiğinde (Tablo 39) yine safsızlık A ve B’nin program tarafından değerlendirmeye alınmadığı,

toplam safsızlıkların tek değişkenli 2 formölünün olduğu (şekil 133, şekil 134), diğerlerinin ise birer formölü olduğu belirlenmiştir.

Alınan verilere göre 60°C kurutma sıcaklığında model oluşturma şansı gözükmemektedir. Sadece ramiprilat için program sarı renk ile ihtimal olabileceğini belirtmiştir.

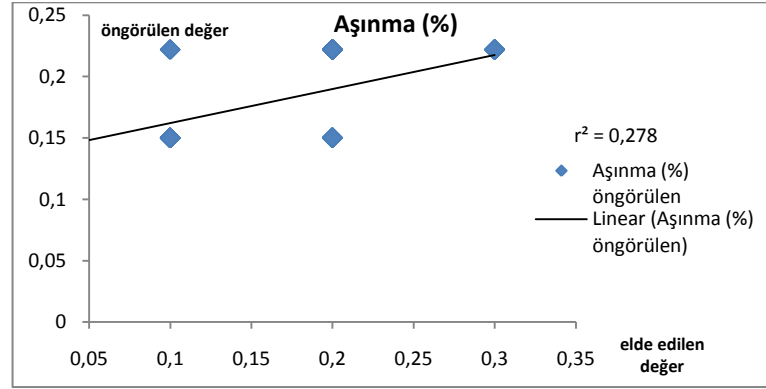
Tüm değerler için r^2 'ler hesaplanmış ve üç boyutlu grafikler elde edilmiş, burada aşınma ve toplam safsızlık örnekleri için korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikler, diğer değerler için sadece üç boyutlu grafikler paylaşılmıştır (şekil 135-142).

Tablo 39. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules program sonuçları

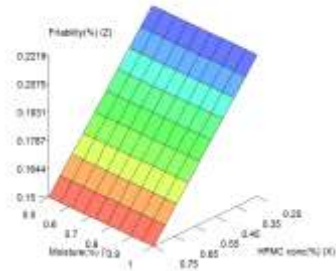
İşlem Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyon					Kurutma Sıcaklığı 60°C
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,05	-	1	Lubrikant	EĞER Lubrikant (%) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,60) EĞER Lubrikant (%) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,70)
Sertlik (N)	0,11	-	1	Lubrikant	EĞER Lubrikant Kons (%) DÜŞÜK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,61) EĞER Lubrikant Kons (%) YÜKSEK İSE sertlik (N) DÜŞÜK (0,53)
Aşınma (%)	0,28	-	1	HPMC	EĞER HPMC Kons (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,74) EĞER HPMC Kons (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,50)
Dağılma zamanı (dk)	0,07	-	1	Lubrikant	EĞER Lubrikant (%) DÜŞÜK İSE dağılma zamanı(dk) DÜŞÜK (0,56) EĞER Lubrikant (%) YÜKSEK İSE dağılma zamanı(dk) YÜKSEK (0,56)
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,27	-	1	Nem	EĞER Nem (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,66) EĞER Nem (%) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,60)
Miktar tayini (mg/tb)	0,38	-	1	Nem	EĞER Nem (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,52) EĞER Nem (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,81)
Safsızlık A (%)					
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)	0,25	-	1	HPMC	EĞER HPMC Kons (%) DÜŞÜK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,80) EĞER HPMC Kons (%) YÜKSEK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00)
Safsızlık D (%)	0,26	-	1	Nem	EĞER Nem (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,75) EĞER Nem (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,56)
Toplam safsızlık (%)	0,35	-	2	1) HPMC 2) Nem	EĞER HPMC Kons (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,55) EĞER HPMC Kons (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,74) EĞER Nem (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,54) EĞER Nem (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,73)
Ramiprilat (%)	0,66	+ -	1	Nem	EĞER Nem (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,63) EĞER Nem (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,82)

\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\ : Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

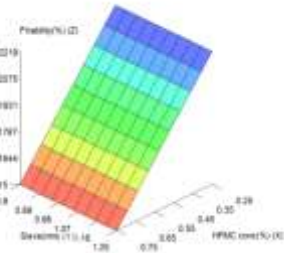
İşlem Parametreleri				FormRules	
Yaş Granülasyon				Kurutma Sıcaklığı 60°C	
	r²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Aşınma (%)	0,28	-	1	HPMC Kons	EĞER HPMC Kons(%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,74) EĞER HPMC Kons(%) YÜKSEK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,50)



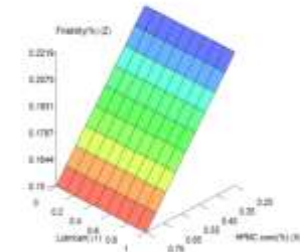
Process Param ROC 100 Rp



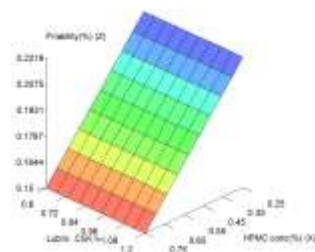
Process Param ROC 100 Rp



Process Param ROC 100 Rp

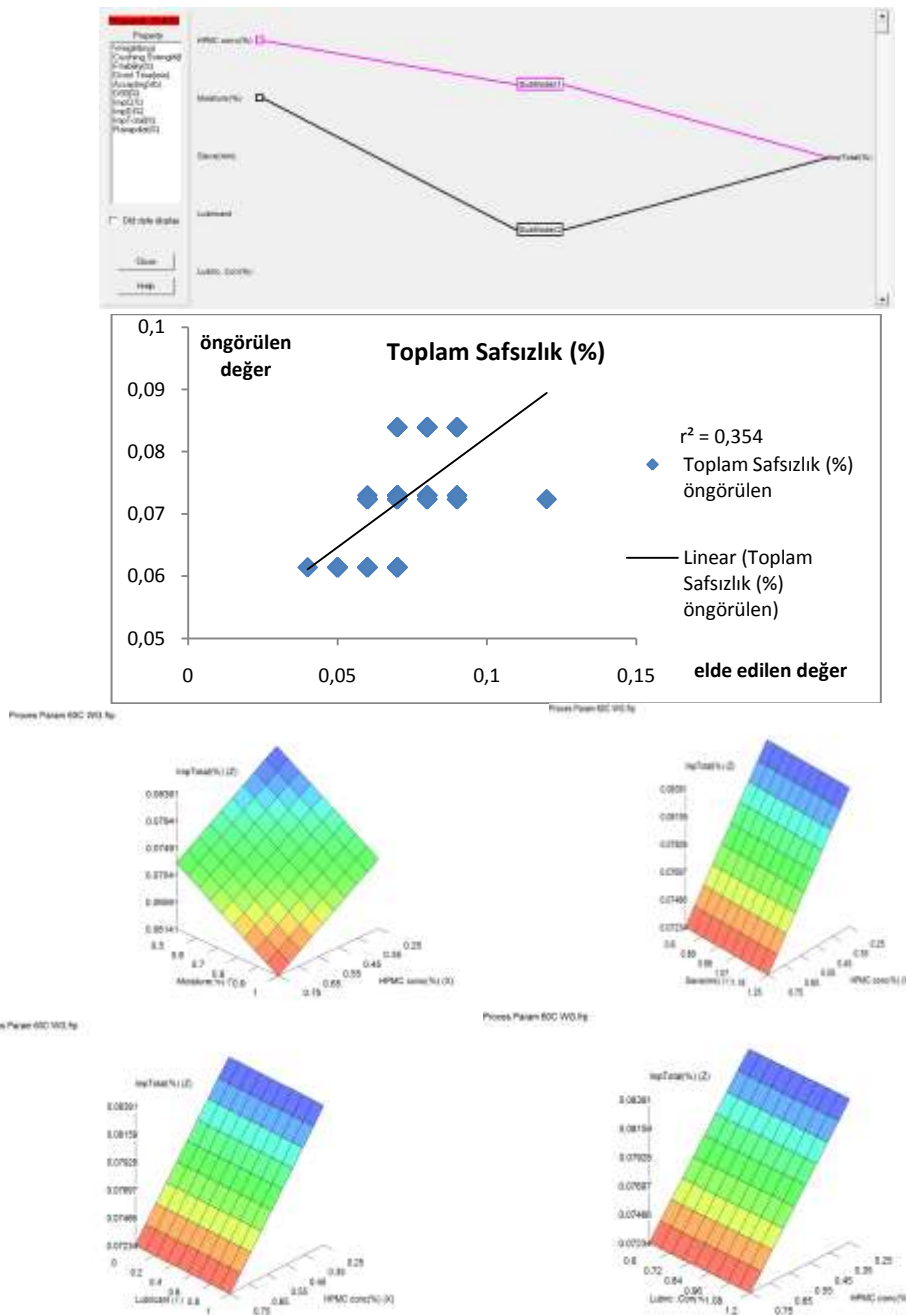


Process Param ROC 100 Rp



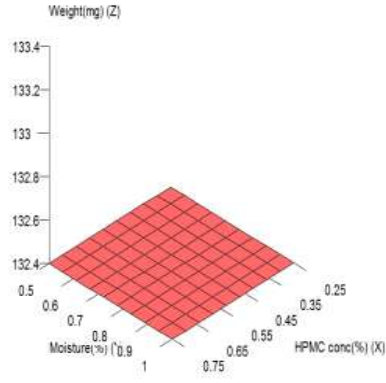
Şekil 133. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyon					Kurutma Sıcaklığı 60°C
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Toplam Safsızlık (%)	0,35	-	2	1) HMPC Kons 2) Nem	EĞER HMPC Kons. (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,55) EĞER HMPC Kons. (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,74) EĞER Nem (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,54) EĞER Nem (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,73)

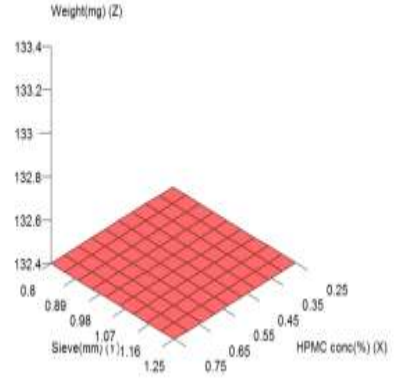


Şekil 134. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri

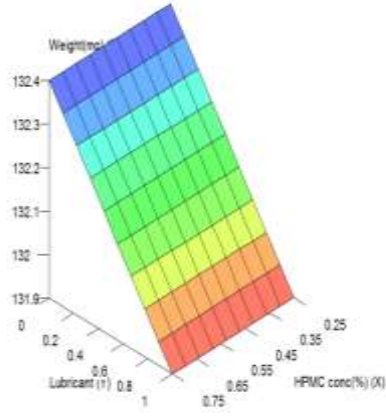
Proces Param 60C WG.fip



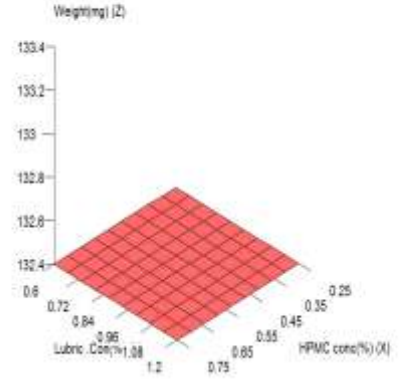
Proces Param 60C WG.fip



Proces Param 60C WG.fip

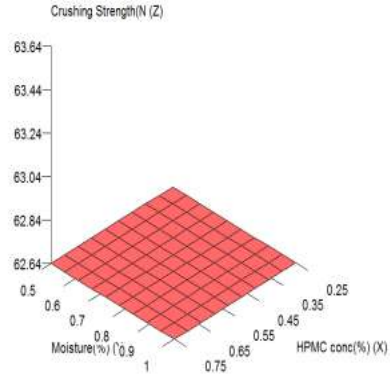


Proces Param 60C WG.fip

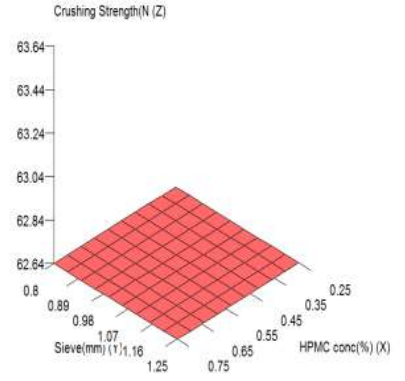


Şekil 135. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

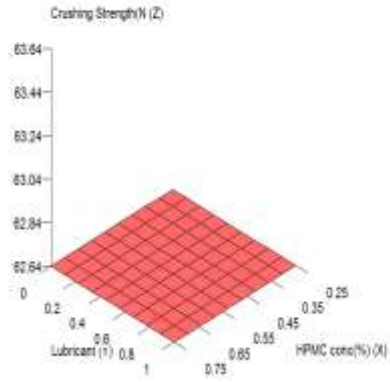
Proces Param 60C WG.frp



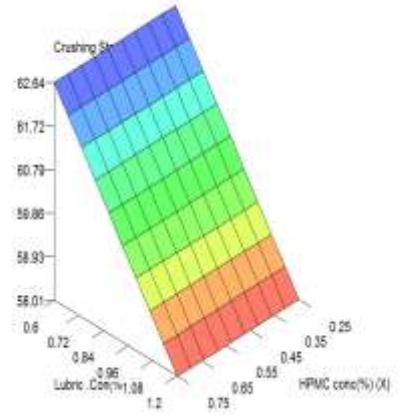
Proces Param 60C WG.frp



Proces Param 60C WG.frp

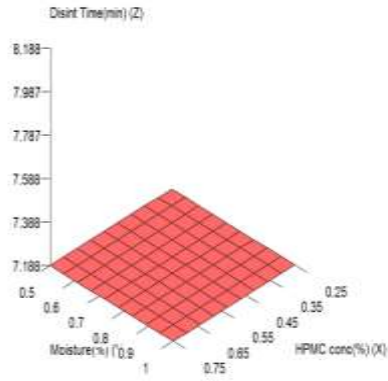


Proces Param 60C WG.frp

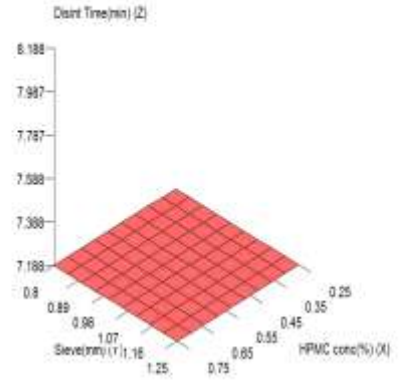


Şekil 136. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

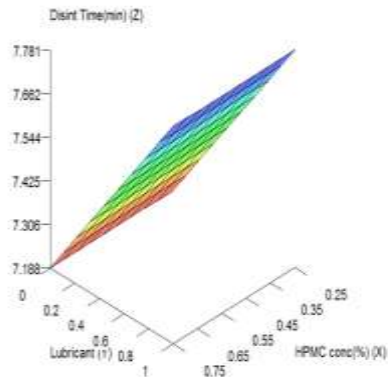
Proces Param 60C WG.fip



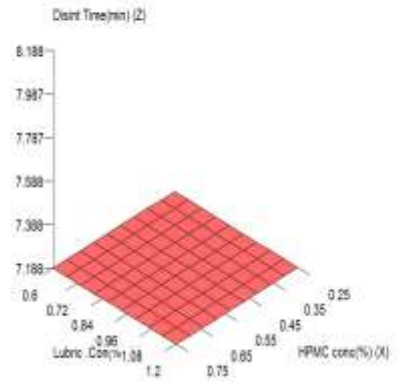
Proces Param 60C WG.fip



Proces Param 60C WG.fip

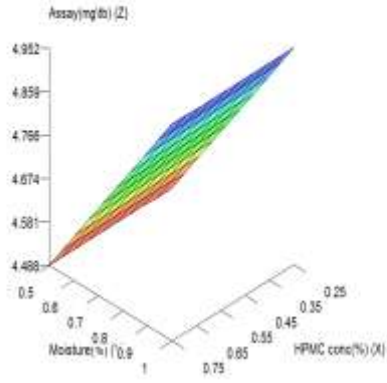


Proces Param 60C WG.fip

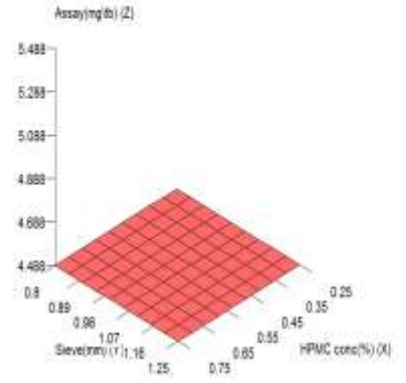


Şekil 137. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

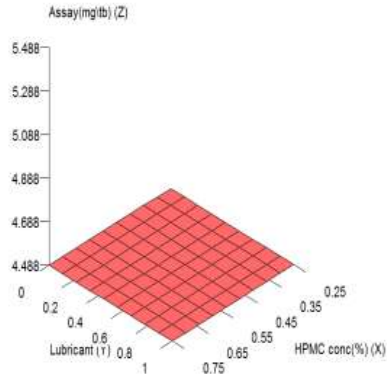
Proces Param 60C WG.fnp



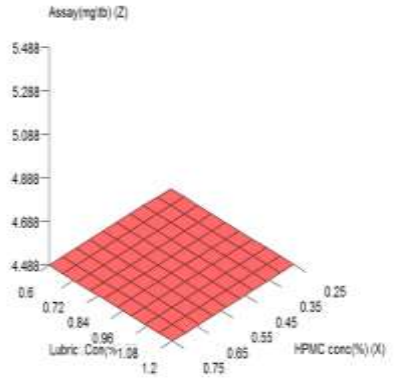
Proces Param 60C WG.fnp



Proces Param 60C WG.fnp

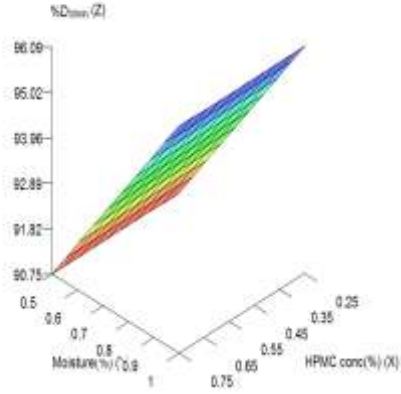


Proces Param 60C WG.fnp

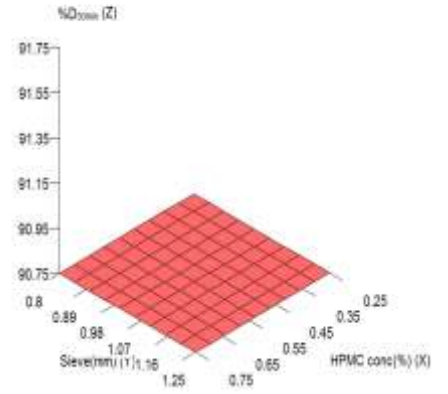


Şekil 138. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

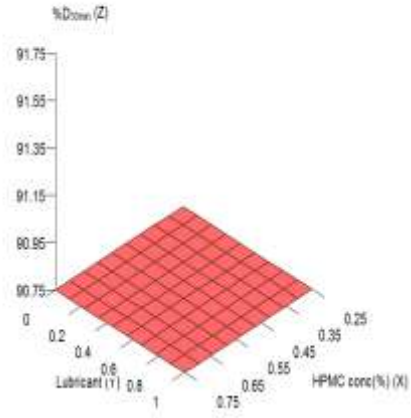
Proces Param 60C WG.fip



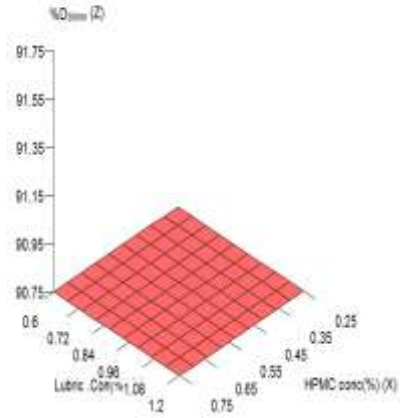
Proces Param 60C WG.fip



Proces Param 60C WG.fip

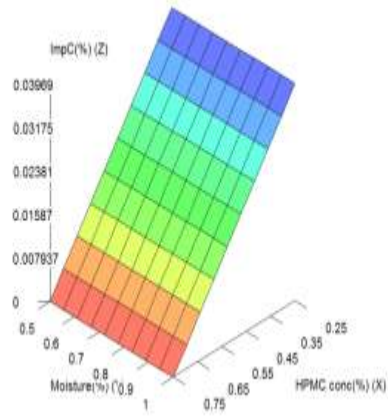


Proces Param 60C WG.fip

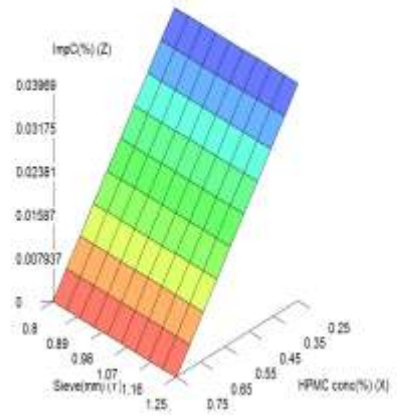


Şekil 139. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

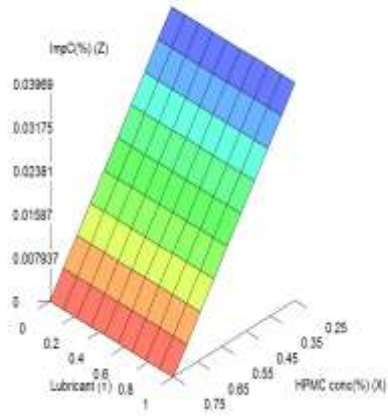
Proces Param 60C WG.tif



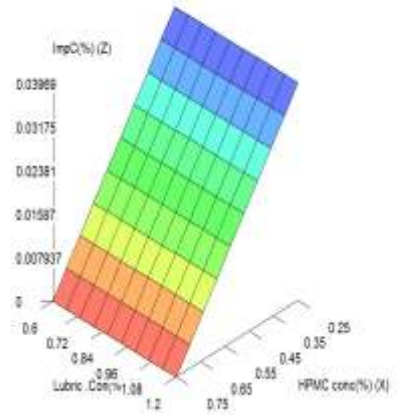
Proces Param 60C WG.tif



Proces Param 60C WG.tif

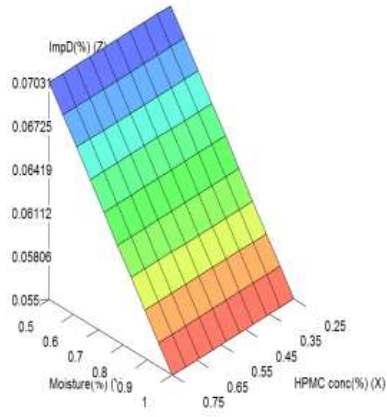


Proces Param 60C WG.tif

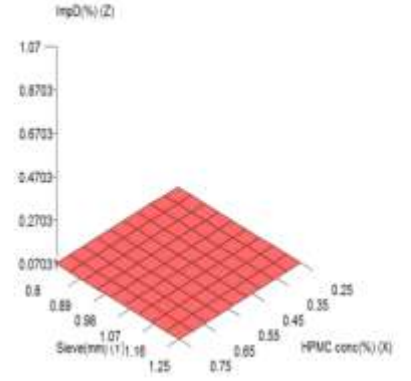


Şekil 140. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde Safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

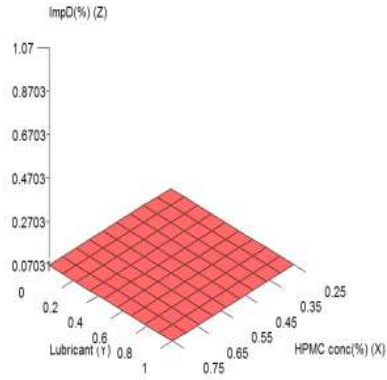
Proces Param 60C WG.frp



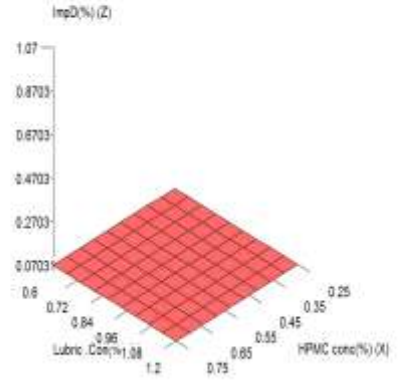
Proces Param 60C WG.frp



Proces Param 60C WG.frp

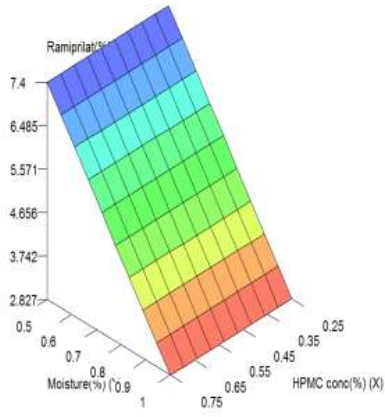


Proces Param 60C WG.frp

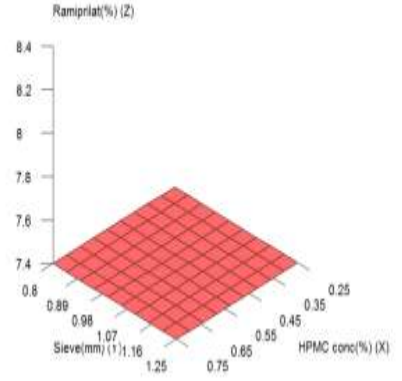


Şekil 141. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

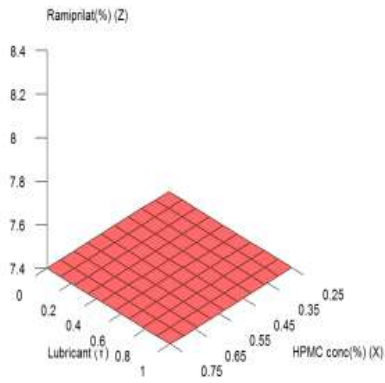
Proces Param 60C WG.frp



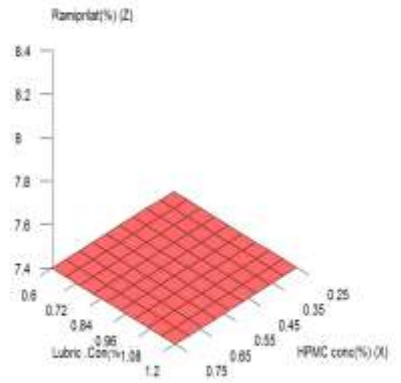
Proces Param 60C WG.frp



Proces Param 60C WG.frp



Proces Param 60C WG.frp



Şekil 142. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

0,8 mm elek boyutu kullanılarak hazırlanan tabletlerde işlem parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

Yaş granülasyon yöntemi ile yapılan üretimde bir diğer işlem parametresi elek boyutudur. Yaş granülasyonla 0,8 mm elek boyutu uygulanarak hazırlanan tablet parametrelerinin sonuçları tabloda belirtilen şartlarda incelenmiş ve özetlenmiştir (Tablo 40).

Tablo 40. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)
SRM Parametresi – C_1 : 1
CV Parametresi Alt Küme Sayısı : 10
Bulanık kümeler Maksimum Alt Model Girdileri : 4
Her Girdi için Maksimum Ağ : 15

Bu çalışmada tüm değerlerde 1 alt model bulunmuştur. Tablo 41’de görüldüğü gibi; ağırlık, tablet sertliği ve toplam safsızlık miktarlarının artması ve azalması kurutma sıcaklığına bağımlı iken, aşınma ve safsızlık C HPMC konsantrasyonuna, dağılma zamanı ise lubrikanta bağımlıdır. Çözünme miktarı ile miktar tayini sonuçlarının HPMC konsantrasyonuna, kurutma sıcaklığı ve neme, ramiprilatın ise HPMC konsantrasyonu ve kurutma sıcaklığına bağımlı olduğu diğer tek alt model örneklerinden farklı olarak 3 değişkeni içeren tek alt model olarak gösterilmiştir.

Örnek şekillerde görüleceği gibi (Şekil 143-147), miktar tayini ve ramiprilat için model oluşturulabileceği, çözünme miktarı ile safsızlık D’de model oluşma ihtimalinin olduğu, diğer tüm özelliklerde model oluşamayacağı belirlenmiştir.

0,8 mm elek boyutu uygulamasıyla hazırlanan tablet sonuçlarından aşınma, 30 dakikada çözünen miktar, miktar tayini, D safsızlığı ve ramiprilat için korelasyon grafikleri yanı sıra üç boyutlu grafikler, diğer özellikler için sadece üç boyutlu grafikler paylaşılmıştır (Şekil 148-152).

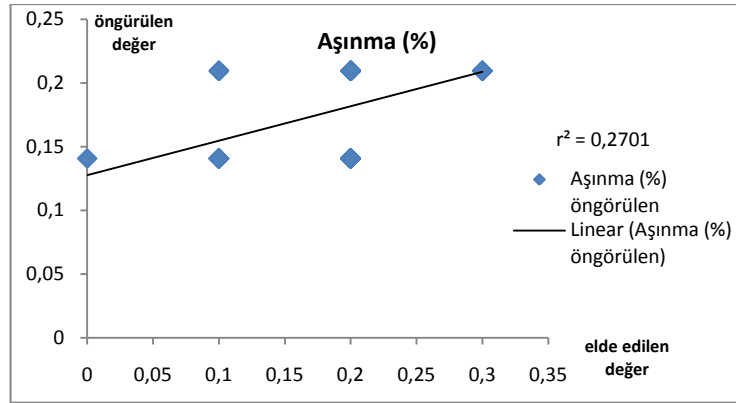
Tablo 41. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules program sonuçları

İşlem Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyon					Elek Boyutu 0,8 mm
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,11	-	1	Kurutma Sıc.	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,69) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,55)
Sertlik (N)	0,06	-	1	Kurutma Sıc.	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,59) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,52)
Aşınma (%)	0,27	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,70) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,53)
Dağılma zamanı (dk)	0,26	-	1	Lubrikant	EĞER lubrikant (%) DÜŞÜK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,72) EĞER lubrikant (%) YÜKSEK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,66)
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,69	+ -	1	HPMC + Kurutma Sıc. + Nem	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK ve nem DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,54) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK ve nem YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,67) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) YÜKSEK ve nem DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,84) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) YÜKSEK ve nem YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,87) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK ve nem DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,59) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK ve nem YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,64) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons (%) YÜKSEK ve nem DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,73) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons (%) YÜKSEK ve nem YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK(0,58)
Miktar tayini (mg/tb)	0,73	+	1	HPMC + Kurutma Sıc. + Nem	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve nem DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,75) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve nem YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,61) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve nem DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,87) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve nem YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,96) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve nem DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,55) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve nem YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,72) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve nem DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,73) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve nem YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,68)
Safsızlık A (%)					
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)	0,23	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,84) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00)

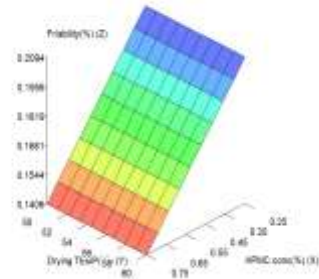
Safsızlık D (%)	0,64	+ -	1	HPMC + Kurutma Sıc. + Nem	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) YÜKSEK (0,51) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,51) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) YÜKSEK (0,55) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) YÜKSEK (0,77) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) YÜKSEK (0,52) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,55) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,75) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,55)
Toplam safsızlık (%)	0,29	-	1	Kurutma Sıc.	EĞER kurutma sic. (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,60) EĞER kurutma sic. (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,64)
Ramiprilat (%)	0,85	+	1	HPMC + Kurutma Sıc. + Nem	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,92) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,98) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,56) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,97) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,59) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,80) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,76) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,80)

 : Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

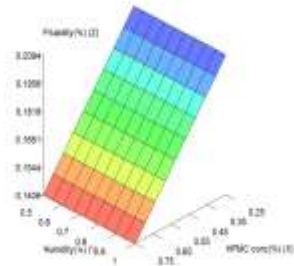
İşlem Parametreleri				FormRules	
Yaş Granülasyon				Elek Boyutu 0,8 mm	
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Aşınma (%)	0,27	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,70) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,53)



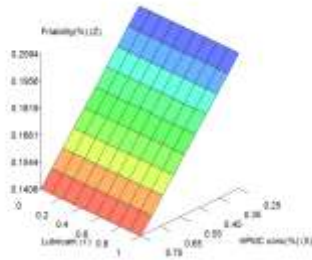
Process Parametre 0,8 mm W0,8p



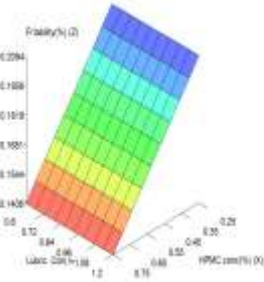
Process Parametre 0,8 mm W0,8p



Process Parametre 0,8 mm W0,8p



Process Parametre 0,8 mm W0,8p

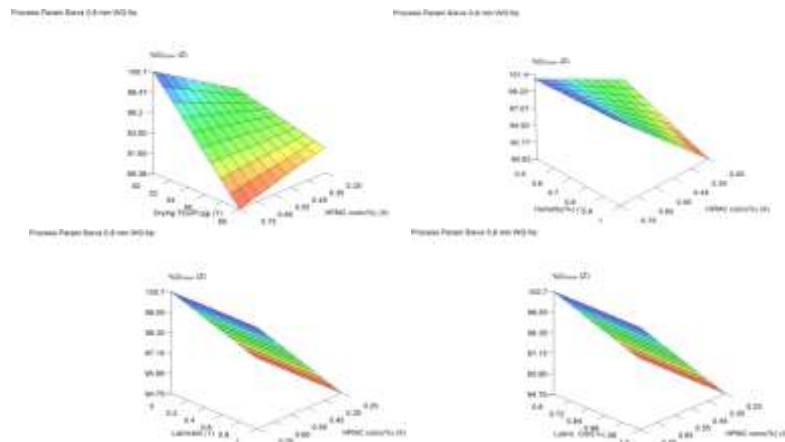
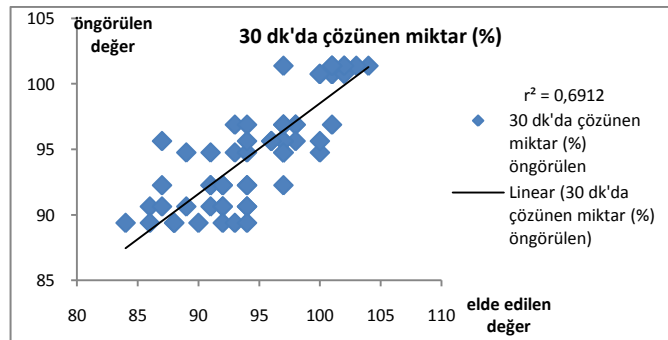


Şekil 143. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri	FormRules

Yaş Granülasyon Elek Boyutu 0,8 mm

	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,69	+ -	1	HPMC Kons + Kurutma Sıc. + Nem	EĞER kurutma sıc. ($^{\circ}$ C) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK ve nem DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,54) EĞER kurutma sıc. ($^{\circ}$ C) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK ve nem YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,67) EĞER kurutma sıc. ($^{\circ}$ C) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) YÜKSEK ve nem DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,84) EĞER kurutma sıc. ($^{\circ}$ C) DÜŞÜK ve HPMC kons (%) YÜKSEK ve nem YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,87) EĞER kurutma sıc. ($^{\circ}$ C) YÜKSEK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK ve nem DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,59) EĞER kurutma sıc. ($^{\circ}$ C) YÜKSEK ve HPMC kons (%) DÜŞÜK ve nem YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk)(%) YÜKSEK (0,64) EĞER kurutma sıc. ($^{\circ}$ C) YÜKSEK ve HPMC kons (%) YÜKSEK ve nem DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk)(%) DÜŞÜK (0,73) EĞER kurutma sıc. ($^{\circ}$ C) YÜKSEK ve HPMC kons (%) YÜKSEK ve nem YÜKSEK İSE çöz. miktar(30 dk)(%) YÜKSEK (0,58)

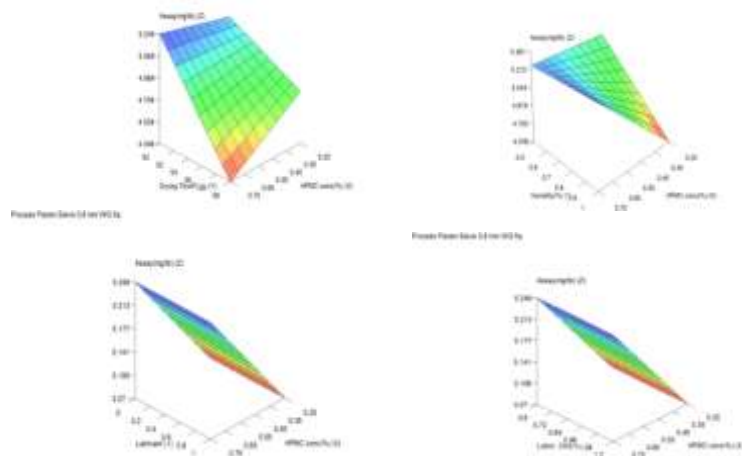
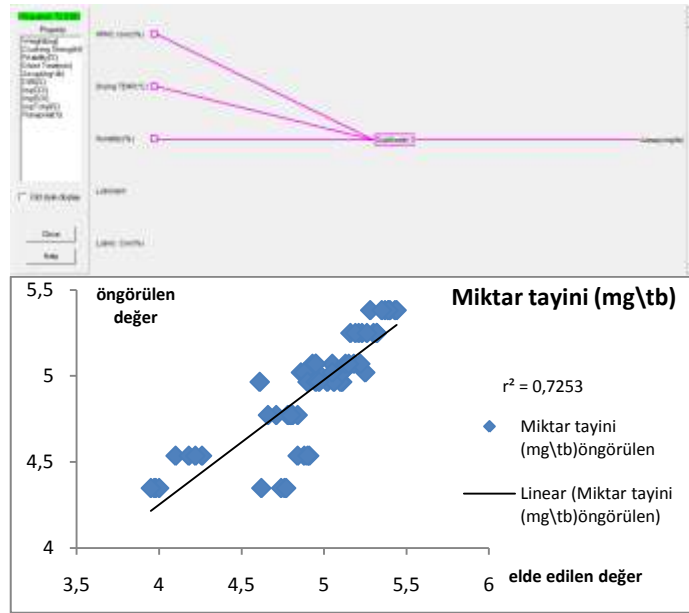


Şekil 144. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde 30 dakikada çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri	FormRules

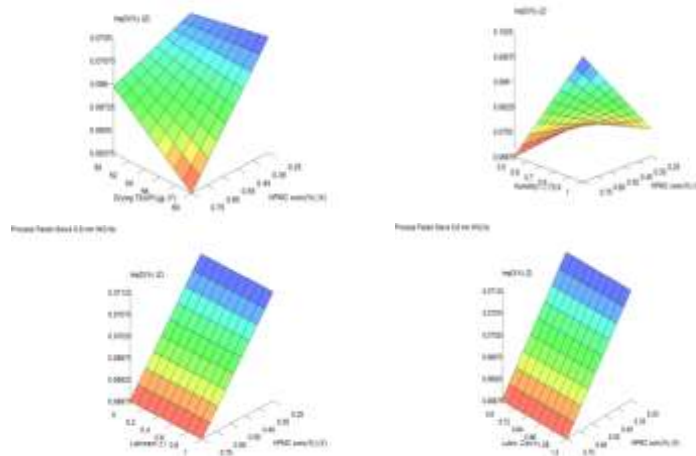
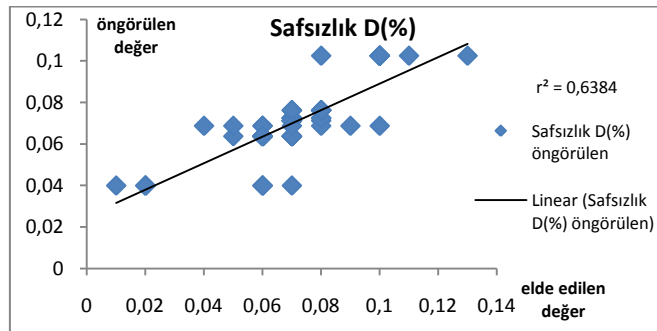
Yaş Granülasyon Elek Boyutu 0,8 mm

	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Miktar tayini (mg/tb)	0,73	+	1	HPMC Kons. + Kurutma Sıc. + Nem	EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve nem DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,75) EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve nem YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,61) EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve nem DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,87) EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve nem YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,96) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve nem DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,55) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve nem YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,72) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve nem DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,73) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve nem YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,68)



Şekil 145. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyon					Elek Boyutu 0,8 mm
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Safsızlık D (%)	0,64	+ -	1	HPMC Kons + Kurutma Sıc. + Nem	EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) YÜKSEK (0,51) EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,51) EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) YÜKSEK (0,55) EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) YÜKSEK (0,77) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) YÜKSEK (0,52) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,55) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,75) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,55)

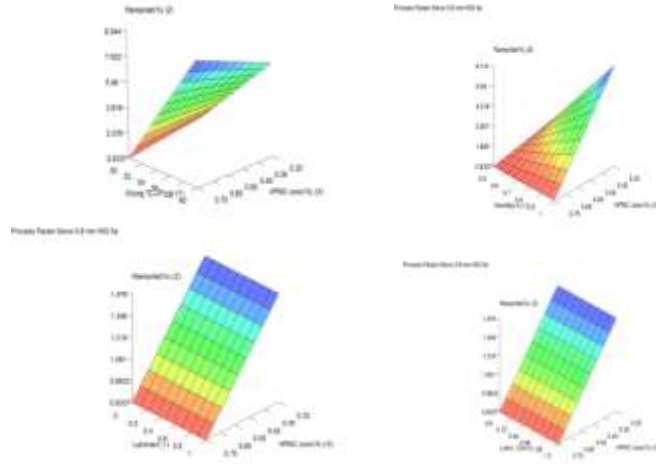
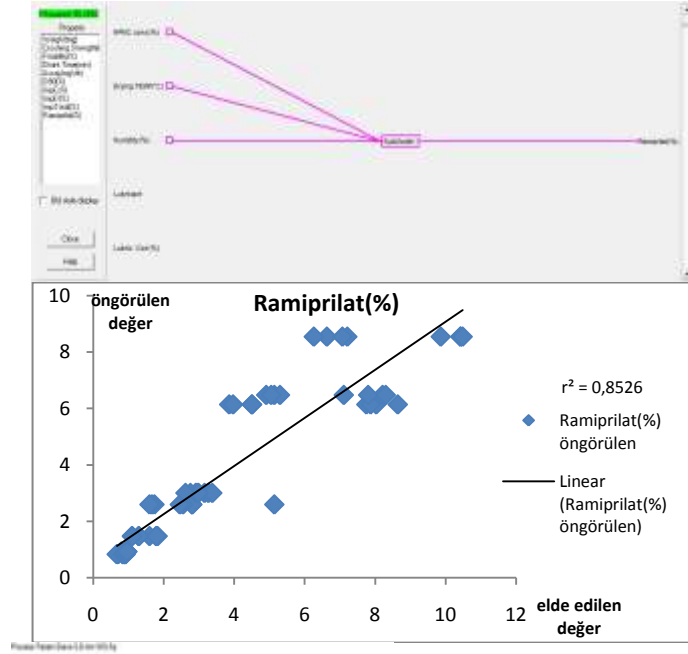


Şekil 146. 0,8 mm elek boyutu kullanarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde Safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri	FormRules

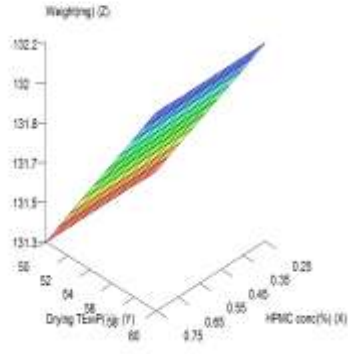
Yaş Granülasyon Elek Boyutu 0,8 mm

	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ramiprilat (%)	0,85	+	1	HPMC Kons. + Kurutma Sic. + Nem	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,92) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,98) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,56) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,97) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,59) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,80) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,76) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,80)

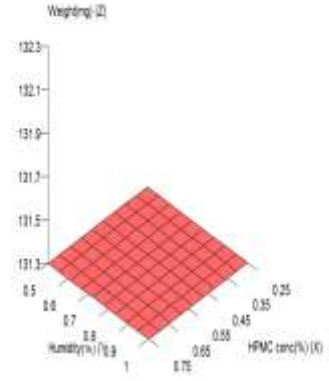


Şekil 147. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikleri

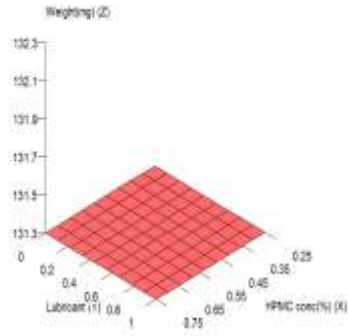
Process Param Sieve 0.8 mm WQ.1p



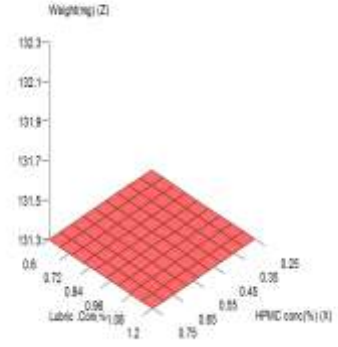
Process Param Sieve 0.8 mm WQ.1p



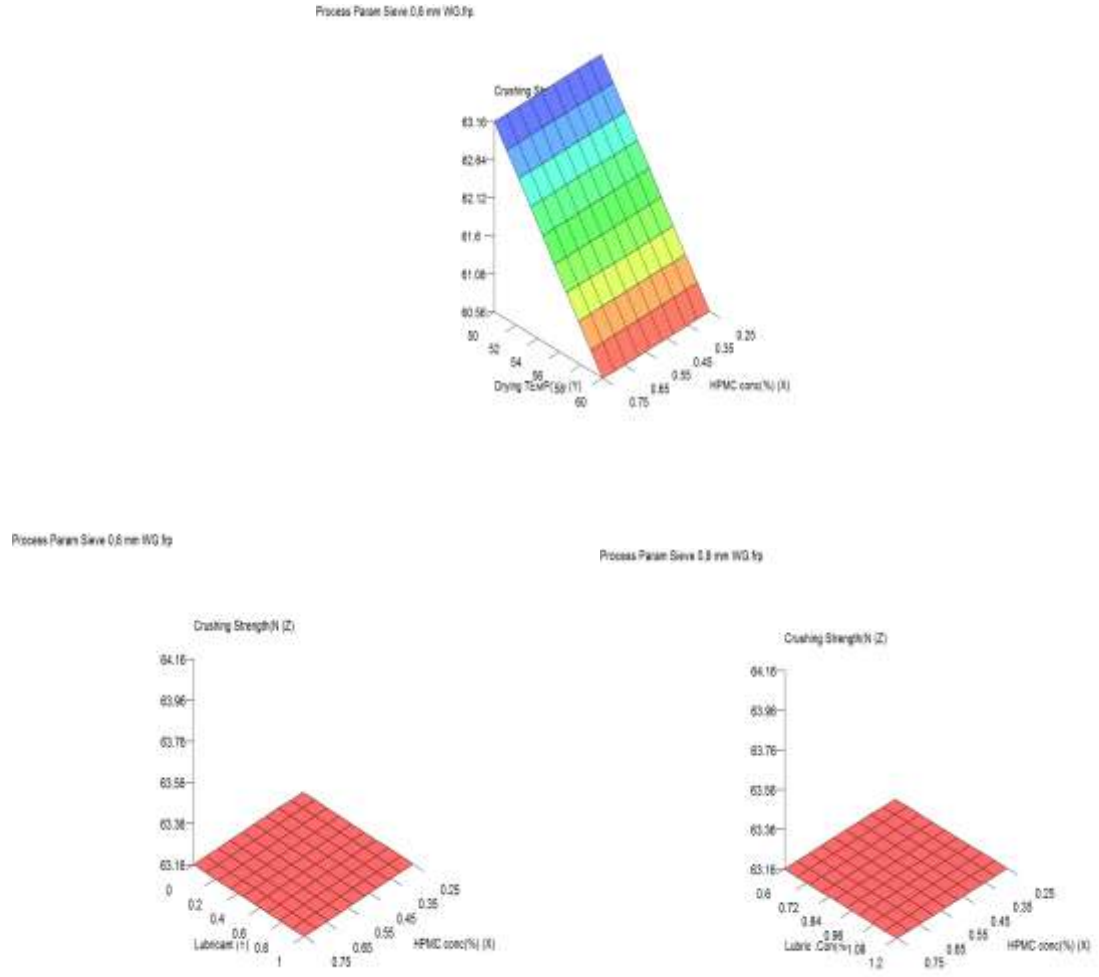
Process Param Sieve 0.8 mm WQ.1p



Process Param Sieve 0.8 mm WQ.1p

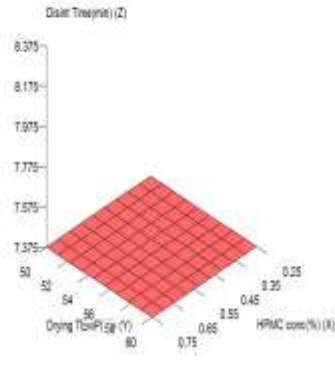


Şekil 148. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

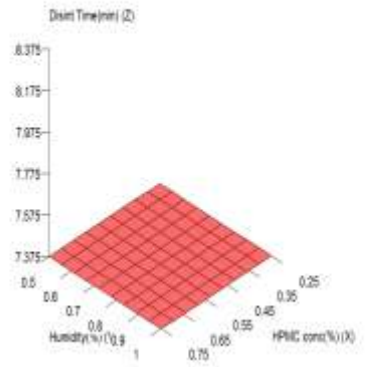


Şekil 149. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

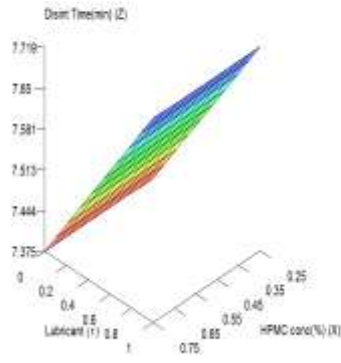
Process Param Sieve 0.8 mm WG fp



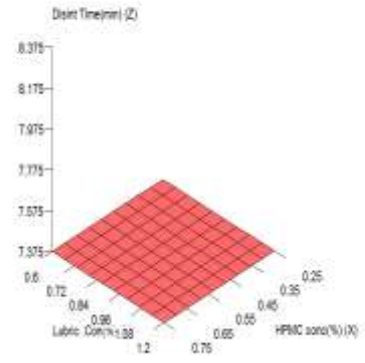
Process Param Sieve 0.8 mm WG fp



Process Param Sieve 0.8 mm WG fp

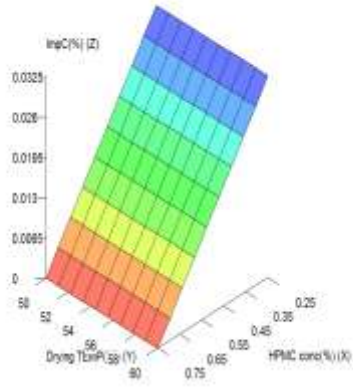


Process Param Sieve 0.8 mm WG fp

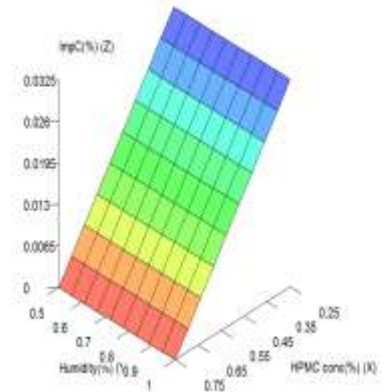


Şekil 150. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağılıma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

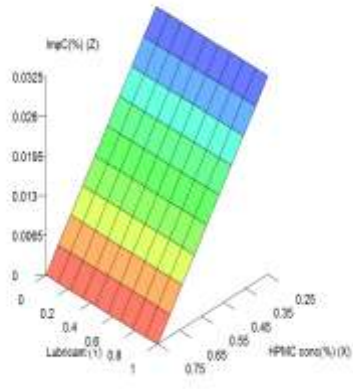
Process Param Sieve 0.8 mm WG.fg



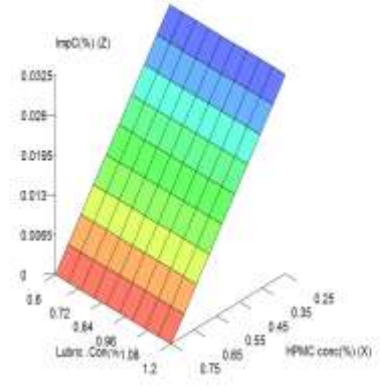
Process Param Sieve 0.8 mm WG.fg



Process Param Sieve 0.8 mm WG.fg

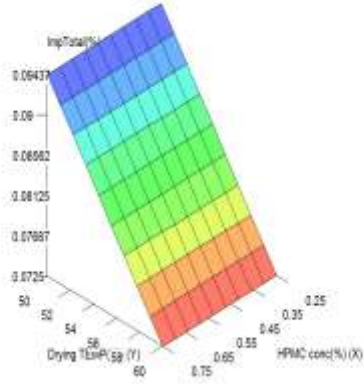


Process Param Sieve 0.8 mm WG.fg

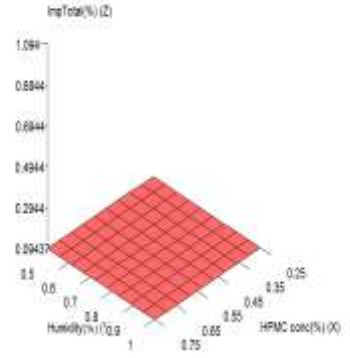


Şekil 151. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

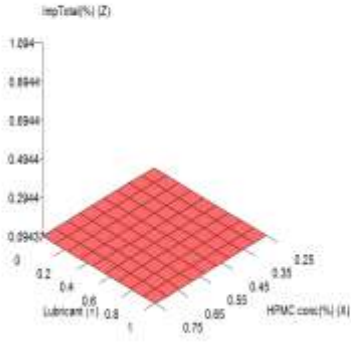
Process Param Sieve 0.8 mm WG.fip



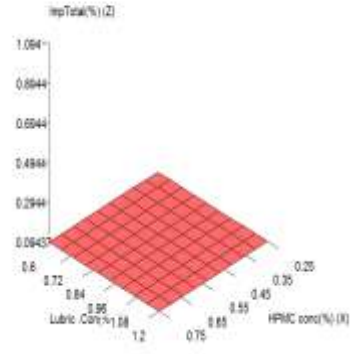
Process Param Sieve 0.8 mm WG.fip



Process Param Sieve 0.8 mm WG.fip



Process Param Sieve 0.8 mm WG.fip



Şekil 152. 0,8 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

1,25 mm elek boyutu kullanılarak hazırlanan tabletlerde işlem parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

1,25 mm elek boyutunda kullanılan eleklerle yapılan sonuçların FormRules ile tabloda belirtilen çalışma şartlarında yapılan değerlendirilmesinde alt model sayısının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 42).

Tablo 42. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)	
SRM Parametresi – C_1 : 1	
CV Parametresi	Alt Küme Sayısı : 10
Bulanık kümeler	Maksimum Alt Model Girdileri : 4
	Her Girdi için Maksimum Ağ : 15

Program; çözünme hızı, miktar tayini değerlerinde 3 alt model, ağırlık ve safsızlık D için 2 alt model tablet sertliği, aşınma, dağılma zamanı, safsızlık C, toplam safsızlık ve ramiprilat için 1 adet alt model olduğunu göstermiştir. Çözünme miktarı ve miktar tayininin 3 alt modelinin de nem içeriği, HPMC konsantrasyonu ve kurutma derecesi olmak üzere, aynı değişkenlere bağlıdır. Ağırlığın kurutma sıcaklığı ve HPMC konsantrasyonuna, safsızlık D'nin 1. alt modelinde HPMC konsantrasyonuna, kurutma derecesine, neme ve 2. alt modelinde lubrikanta bağlı olduğu tabloda (Tablo 43) gösterildiği şekildedir. Sadece kurutma derecesine bağlı olanlar tablet sertliği, dağılma zamanı ve toplam safsızlık olup, aşınma ise HPMC konsantrasyonuna bağlıdır. Safsızlık C ise HPMC konsantrasyonu yanı sıra neme de bağlıdır.

Tablet miktar tayini, 30 dakikada çözünen miktar, C ve D safsızlıkları ile ramiprilat değerleri için korelasyon grafiği ve üç boyutlu grafikler verilirken (Şekil 153-157), diğer tüm değerler için sadece üç boyutlu grafikler verilmiştir (Şekil 158-162).

Tablo 43. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules program sonuçları

İşlem Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyon					Elek Boyutu 1,25 mm
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,33	-	2	Kurutma Sıc. HPMC	EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,53) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) YÜKSEK (0,83) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) YÜKSEK (0,77) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) YÜKSEK (0,53)
Sertlik (N)	0,16	-	1	Kurutma Sıc.	EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,60) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK İSE sertlik (N) DÜŞÜK (0,57)
Aşınma (%)	0,20	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) YÜKSEK (0,53) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,73)
Dağılma zamanı (dk)	0,07	-	1	Kurutma Sıc.	EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,54) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,64)
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,49	-	3	1)Nem 2)HPMC 3)Kurutma Sıc.	EĞER nem (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,81) EĞER nem (%) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,94) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,78) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,89) EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,86) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,73)
Miktar tayini (mg/tb)	0,68	+ -	3	1)Kurutma Sıc. 2)Nem 3)HPMC	EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (1,00) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,67) EĞER nem (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,59) EĞER nem (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (1,00) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,57) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,98)
Safsızlık A (%)					
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)	0,48	-	1	HPMC Nem	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,57) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK İSE Safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,86) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK İSE Safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00)
Safsızlık D (%)	0,88	+	2	1) HPMC +	EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) YÜKSEK (0,61)

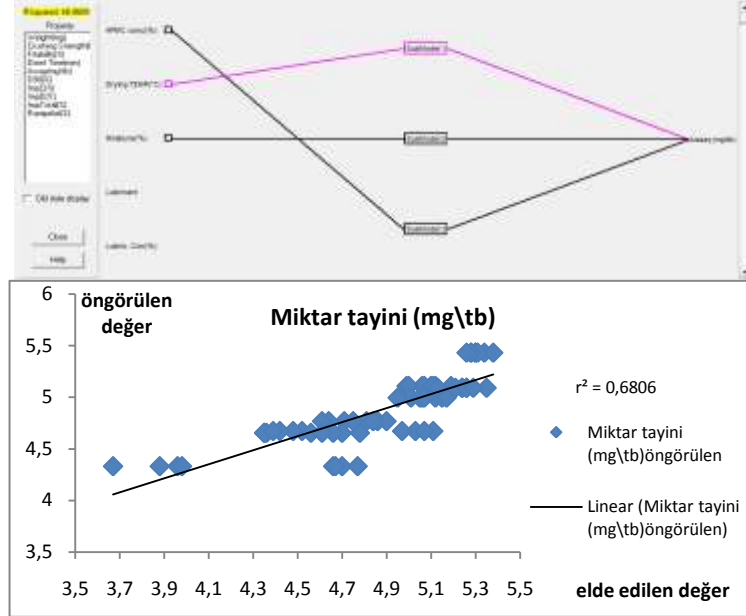
				Kurutma Sıc. + Nem 2) Lubrikant	EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,89) EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) YÜKSEK (1,00) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,93) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,52) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (1,00)
Toplam safsızlık (%)	0,08	-	1	Kurutma Sıc.	EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,64) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,52)
Ramiprilat (%)	0,81	+	1	HPMC Kons + Kurutma Sıc.+ Nem	EĞER nem (%) DÜŞÜK ve kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,55) EĞER nem (%) DÜŞÜK ve kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,99) EĞER nem (%) DÜŞÜK ve kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,72) EĞER nem (%) DÜŞÜK ve kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,56) EĞER nem (%) YÜKSEK ve kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,93) EĞER nem (%) YÜKSEK ve kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,99) EĞER nem (%) YÜKSEK ve kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,73) EĞER nem (%) YÜKSEK ve kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,84)

 : Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

İşlem Parametreleri	FormRules

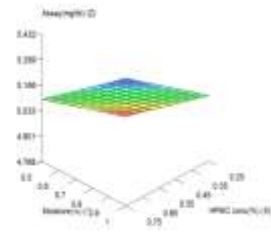
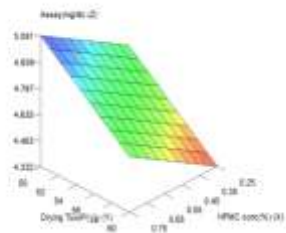
Yaş Granülasyon Elek Boyutu 1,25 mm

	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Miktar tayini (mg/tb)	0,68	+ -	3	Kurutma Sıc. + Nem + HPMC Kons	EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (1,00) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,67) EĞER nem (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,59) EĞER nem (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (1,00) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,57) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,98)

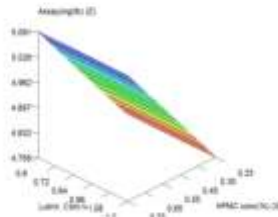


Process-Param-Sheet 1.25 mm 900.Rpt

Process-Param-Sheet 1.25 mm 900.Rpt

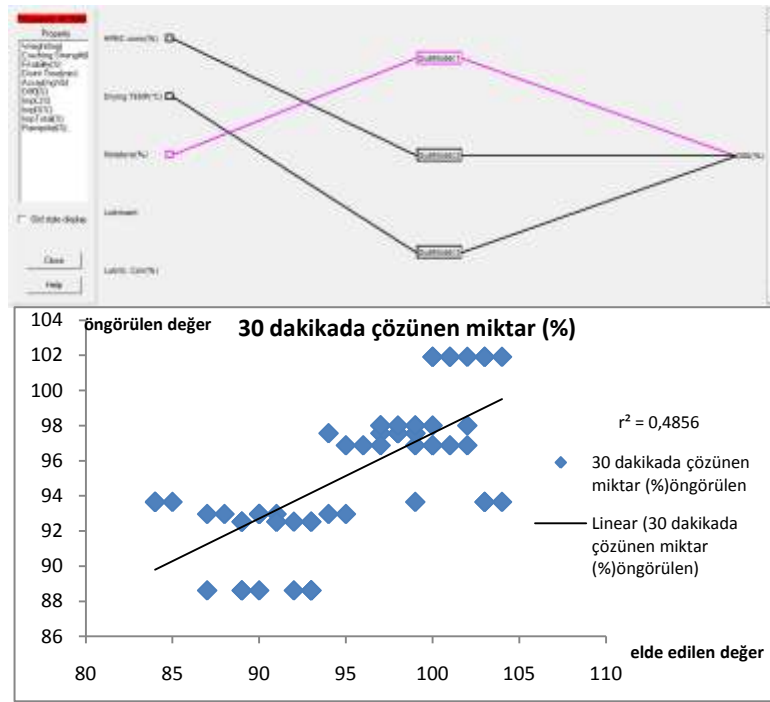


Process-Param-Sheet 1.25 mm 900.Rpt



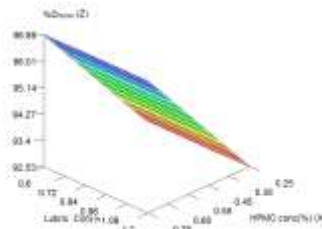
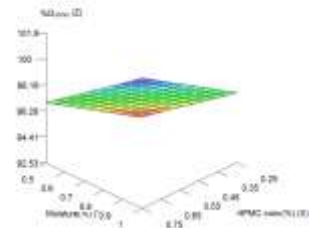
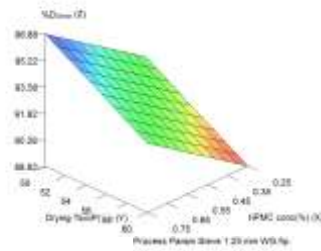
Şekil 153. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyon					Eleğ Boyutu 1,25 mm
	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,49	-	3	Nem + HPMC Kons + Kurutma Sıc.	EĞER nem (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,81) EĞER nem (%) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,94) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,78) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,89) EĞER kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) YÜKSEK (0,86) EĞER kurutma sıc. (°C) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30 dk) (%) DÜŞÜK (0,73)



Process Param Space 1,25 mm W03 Rp

Process Param Space 1,25 mm W03 Rp

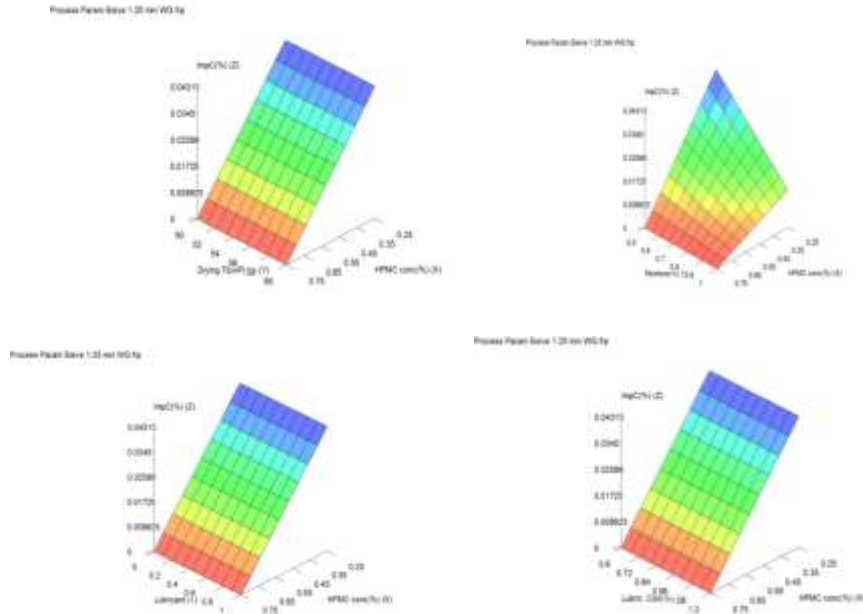
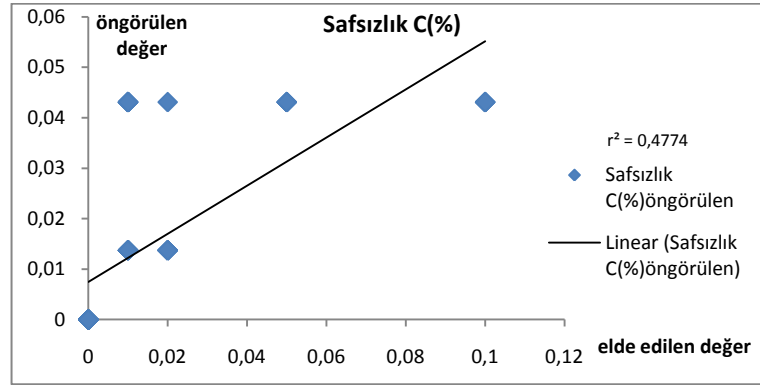


Şekil 154. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules kullanılarak incelenmesi ile korelasyon ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri	FormRules

Yaş Granülasyon Elek Boyutu 1,25 mm

	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Safsızlık C (%)	0,48	-	1	HPMC + Nem	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,57) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK İSE Safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,86) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK İSE Safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00)

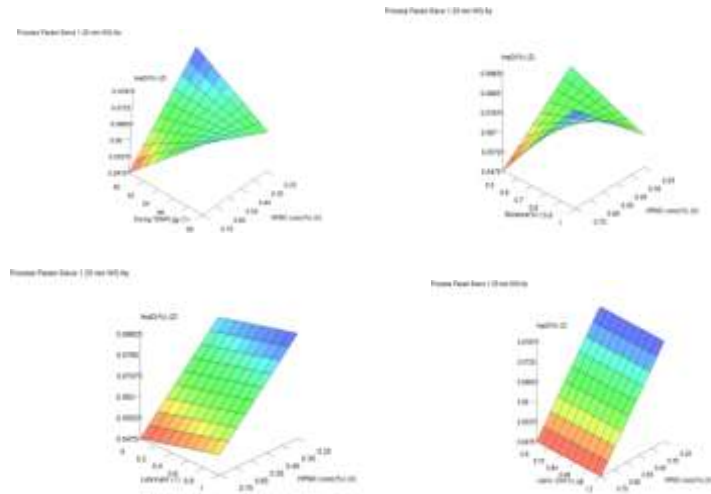
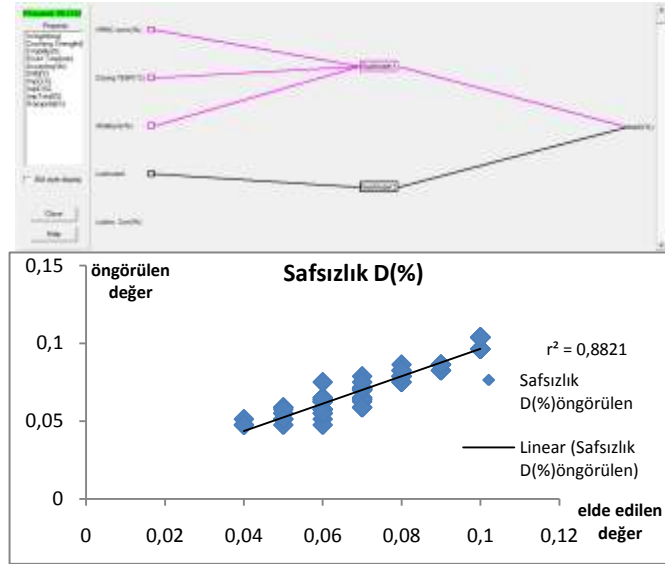


Şekil 155. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen r^2 ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri	FormRules

Yaş Granülasyon Elek Boyutu 1,25 mm

	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Safsızlık D (%)	0,88	+	2	1) HPMC + Kurutma Sıc + Nem 2) Lubrikant	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) YÜKSEK (0,61) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK(0,89) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) YÜKSEK (1,00) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,93) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,52) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve nem (%) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık D (%) DÜŞÜK (1,00)

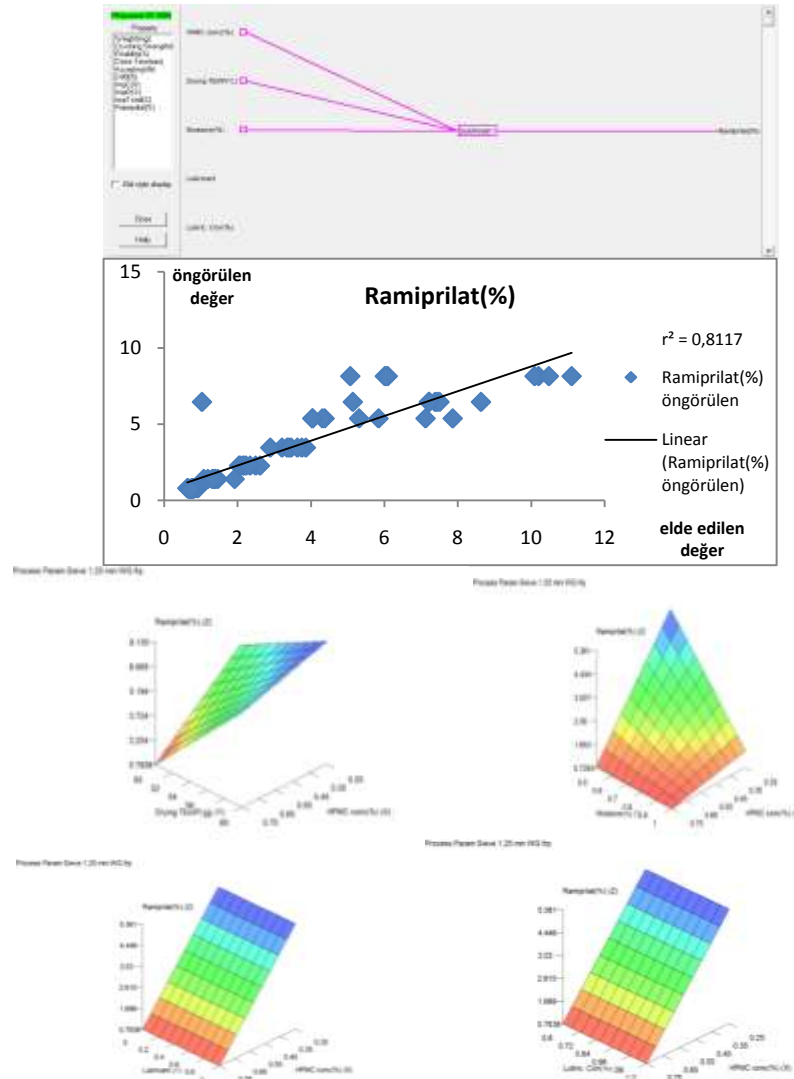


Şekil 156. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri	FormRules

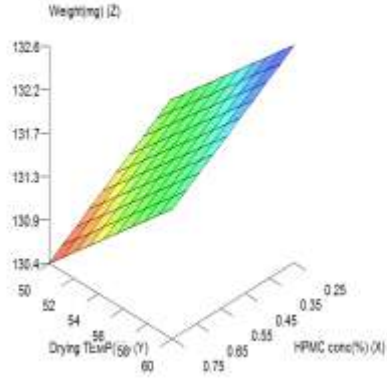
Yaş Granülasyon Elek boyutu 1,25 mm

	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ramiprilat (%)	0,81	+	1	HPMC Kons + Kurutma Sic. + Nem	EĞER nem (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,55) EĞER nem (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,99) EĞER nem (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,72) EĞER nem (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,56) EĞER nem (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,93) EĞER nem (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,99) EĞER nem (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,73) EĞER nem (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,84)

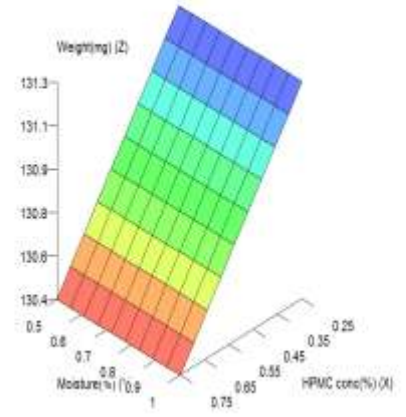


Şekil 157. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri

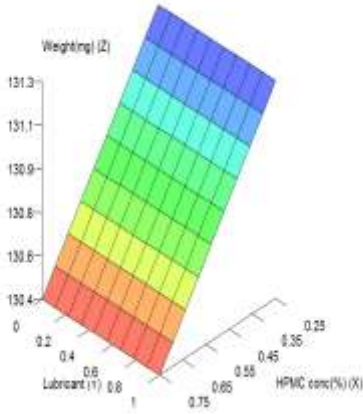
Process-Param Sieve 1.25 mm WG.fgp



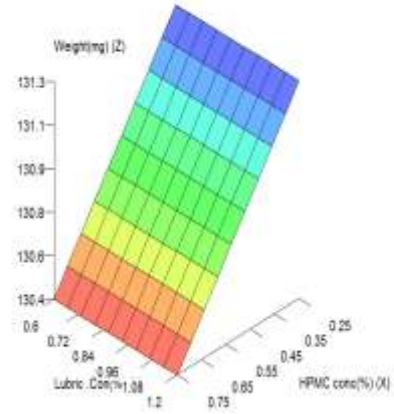
Process-Param Sieve 1.25 mm WG.fgp



Process-Param Sieve 1.25 mm WG.fgp

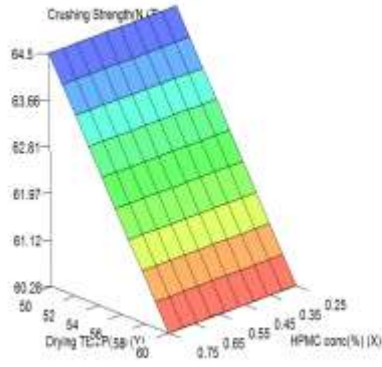


Process-Param Sieve 1.25 mm WG.fgp

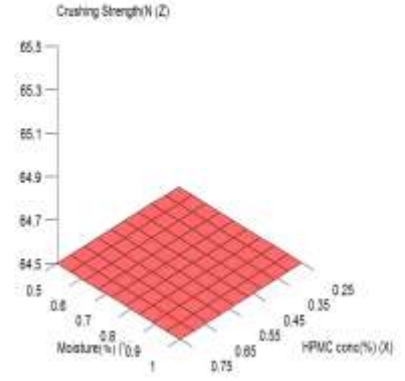


Şekil 158. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

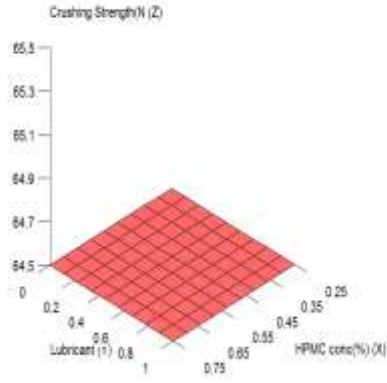
Process Param Sieve 1.25 mm WG.fgp



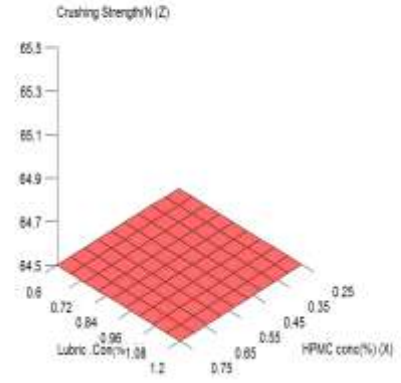
Process Param Sieve 1.25 mm WG.fgp



Process Param Sieve 1.25 mm WG.fgp

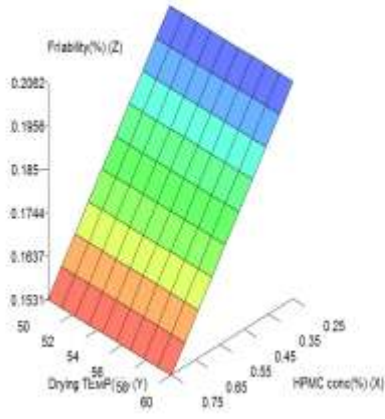


Process Param Sieve 1.25 mm WG.fgp

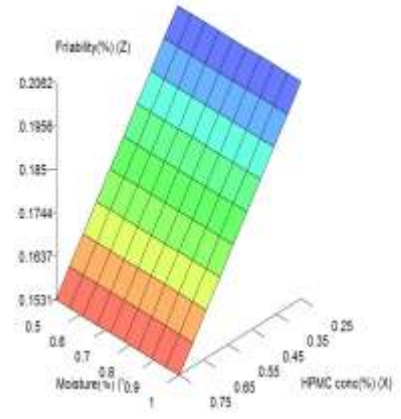


Şekil 159. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

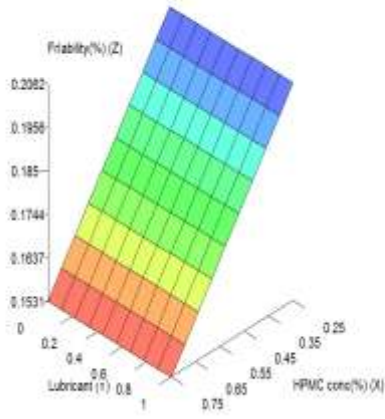
Process Param Sieve 1.25 mm WG.fg



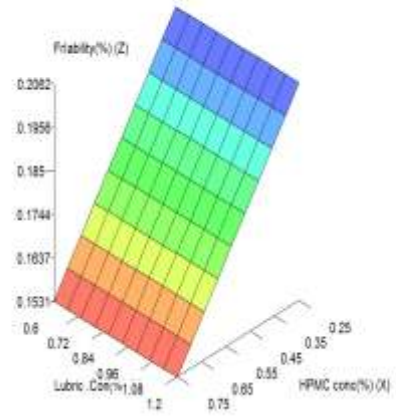
Process Param Sieve 1.25 mm WG.fg



Process Param Sieve 1.25 mm WG.fg

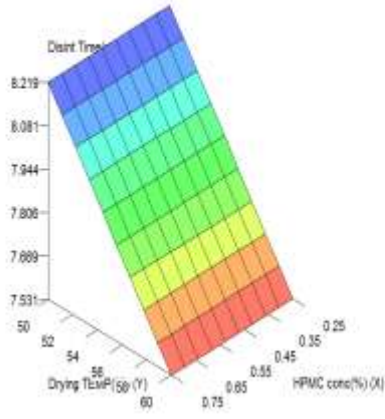


Process Param Sieve 1.25 mm WG.fg

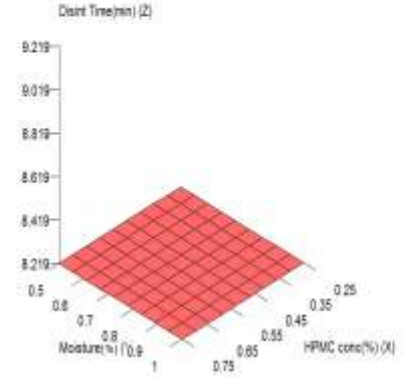


Şekil 160. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

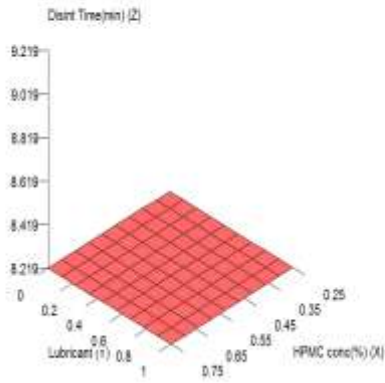
Process Param Sieve 1.25 mm WG.fg



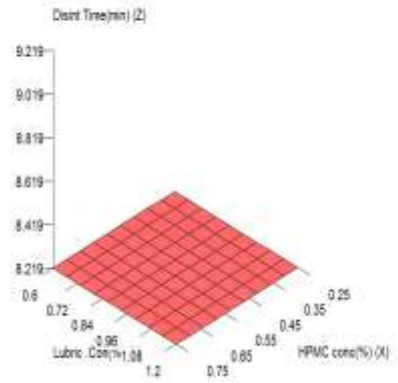
Process Param Sieve 1.25 mm WG.fg



Process Param Sieve 1.25 mm WG.fg

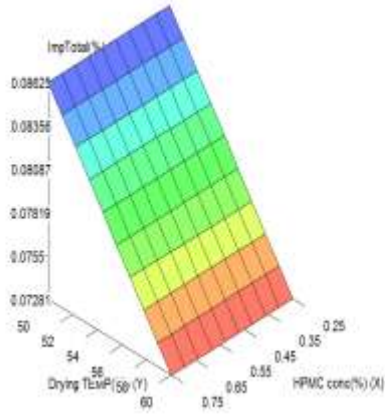


Process Param Sieve 1.25 mm WG.fg

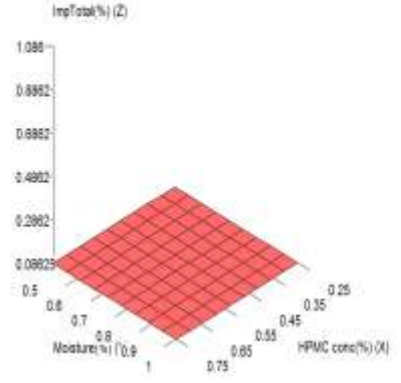


Şekil 161. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

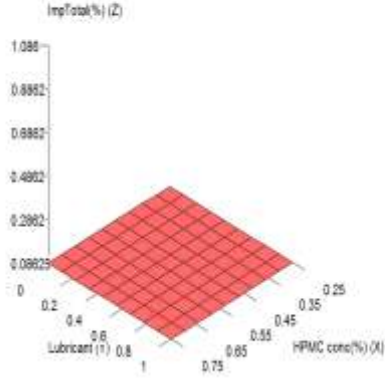
Process Param Sieve 1.25 mm WG.fg



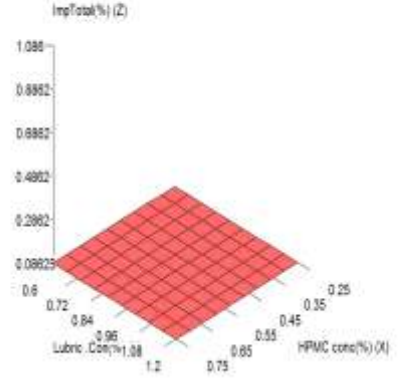
Process Param Sieve 1.25 mm WG.fg



Process Param Sieve 1.25 mm WG.fg



Process Param Sieve 1.25 mm WG.fg



Şekil 162. 1,25 mm elek boyutu kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

0,5 nem ortamında hazırlanan tabletlerde işlem parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

FormRules programı ile aşağıdaki tabloda belirtilen çalışma şartlarında yapılan %0,5 ve %1 nem farklılığı taşıyan tabletlerde yaş granülasyon çalışmasında son işlem değişkeni % nem içeriğidir (Tablo 44).

Tablo 44. %5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)	
SRM Parametresi – C_1 : 1	
CV Parametresi	Alt Küme Sayısı : 10
Bulanık kümeler	Maksimum Alt Model Girdileri : 4
	Her Girdi için Maksimum Ağ : 15

% 0,5 ve % 1 nem farklılığıyla hazırlanan formüllerin çalışma şartlarının karşılaştırılmasında; % 0,5 nem içeren formülde ağırlık, miktar içeriğinde, D safsızlığında 2 alt model, diğerlerinde ise 1 alt model vardır. Her üçünde de kurutma sıcaklığı ve HPMC konsantrasyonu etkindir. Miktar tayini ve safsızlık D’de elek boyutu da ilave olmuştur. Safsızlık D için ayrıca lubrikant da önemlidir (Tablo 45).

Tablet sertliği ve dağılma zamanı kurutma sıcaklığına bağlıdır. Aşınma ve C safsızlığı da HPMC konsantrasyonuna bağlıdır. Çözünme miktarı, toplam safsızlık ve ramiprilat HPMC konsantrasyonu ve kurutma sıcaklığı aynı anda önemlidir.

Ayrıca model oluşturma ihtimalleri değerlendirildiğinde ramiprilat için model oluşturabileceği, çözünme miktarı ve miktar tayini yanı sıra toplam safsızlıkta da model oluşturma ihtimali olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmanın tüm değerleri için korelasyon ve üç boyutlu grafik çalışmaları yapılmış, burada miktar tayini, D safsızlığı ve ramiprilat için korelasyon ve üç boyutlu grafikler (Şekil 163-165), diğer bazı özellikler için sadece üç boyutlu grafikler paylaşılmıştır (Şekil 166-170).

Tablo 45. %0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules program sonuçları

İşlem Parametreleri				FormRules	
Yaş Granülasyon				%0,5 Nem	
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,26	-	2	1) Kurutma Sic. 2) HPMC	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,59) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) YÜKSEK (0,72) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) YÜKSEK (0,67) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) YÜKSEK (0,53)
Sertlik (N)	0,10	-	1	Kurutma Sic.	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,54) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE sertlik (N) DÜŞÜK (0,59)
Aşınma (%)	0,15	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,53) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,75)
Dağılma zamanı (min)	0,06	-	1	Kurutma Sic.	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,56) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,66)
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,65	+ -	1	HPMC + Kurutma Sic.	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30dk) (%) DÜŞÜK (0,51) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30dk) (%) YÜKSEK (0,87) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE çöz. miktar (30dk) (%) DÜŞÜK (0,58) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE çöz. miktar (30dk) (%) YÜKSEK (0,67)
Miktar tayini (mg/tb)	0,65	+ -	2	1) Kurutma Sic. 2) HPMC + Elek Boyutu	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (1,00) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,73) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek (mm) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,60) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek (mm) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,87) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek (mm) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,54) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek (mm) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,58)
Safsızlık A (%)					
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)	0,41	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,57) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00)
Safsızlık D (%)	0,64	+ -	2	1) Lubrikant 2) HPMC Kons + Kurutma Sic	EĞER lubrikant (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,63) EĞER lubrikant (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,94) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic.(°C) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,74) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic.(°C) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,63)

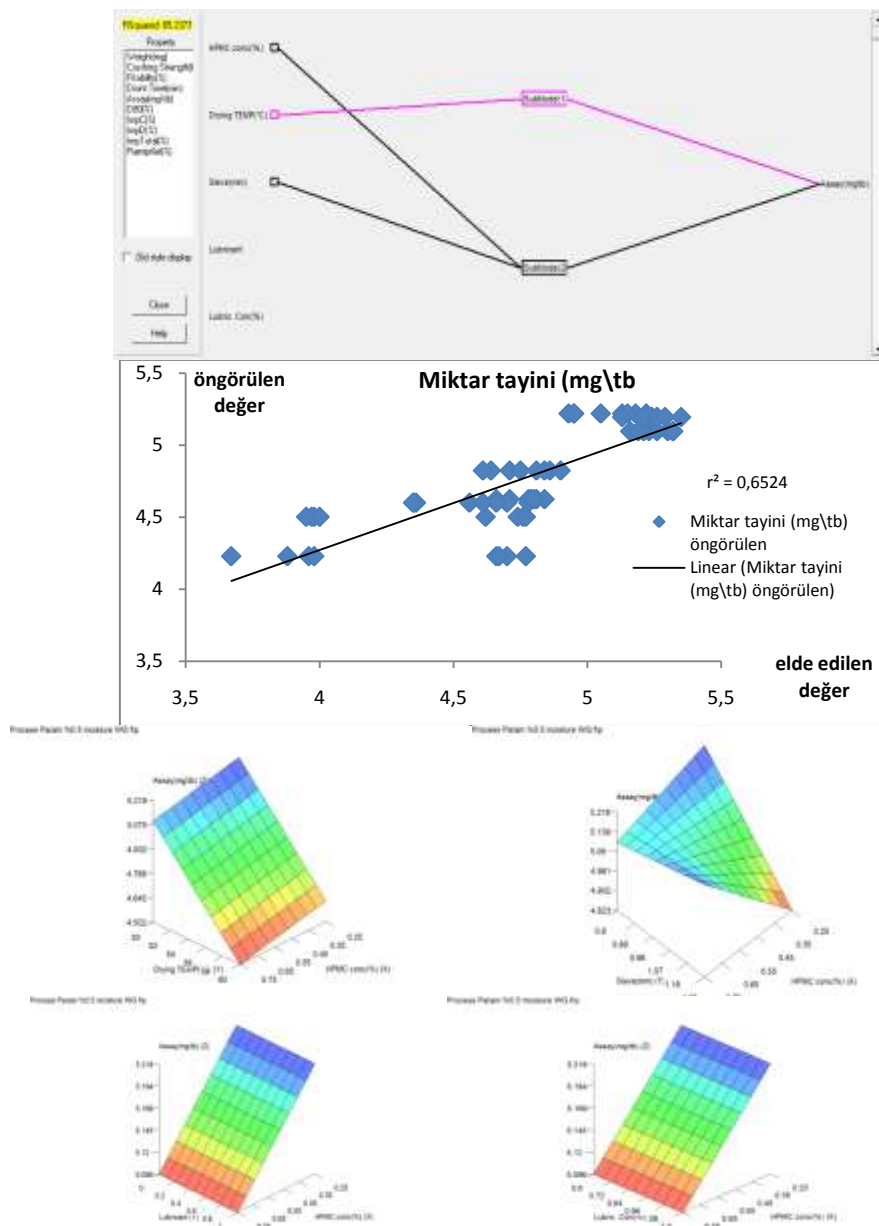
				+ Elek boyutu	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic.(°C) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,70) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic.(°C) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,91) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic.(°C) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,82) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic.(°C) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic.(°C) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,99) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic.(°C) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,51)
Toplam safsızlık (%)	0,50	+ -	1	HPMC + Kurutma Sic.	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,74) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,53) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,74) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,62)
Ramiprilat (%)	0,81	+	1	HPMC + Kurutma Sic. + Elek boyutu	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,92) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,55) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,98) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,99) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,56) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE ramiprilat(%) YÜKSEK (0,72) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE ramiprilat(%) YÜKSEK (0,76) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu(mm) YÜKSEK İSE ramiprilat(%) YÜKSEK (0,56)

 : Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

İşlem Parametreleri	FormRules

Yaş Granülasyon %0,5 Nem

	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Miktar tayini (mg/tb)	0,65	+ -	2	1) Kurutma Sıc. 2) HPMC + elek boyutu	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (1,00) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,73) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,60) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,87) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,54) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,58)

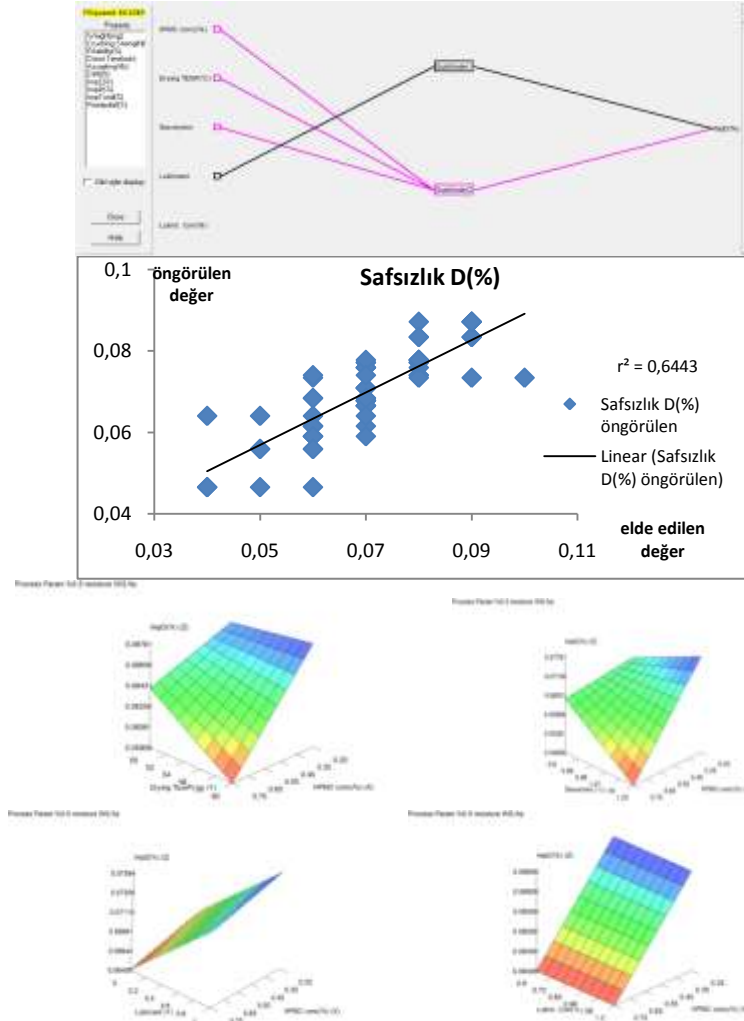


Şekil 163. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri	FormRules

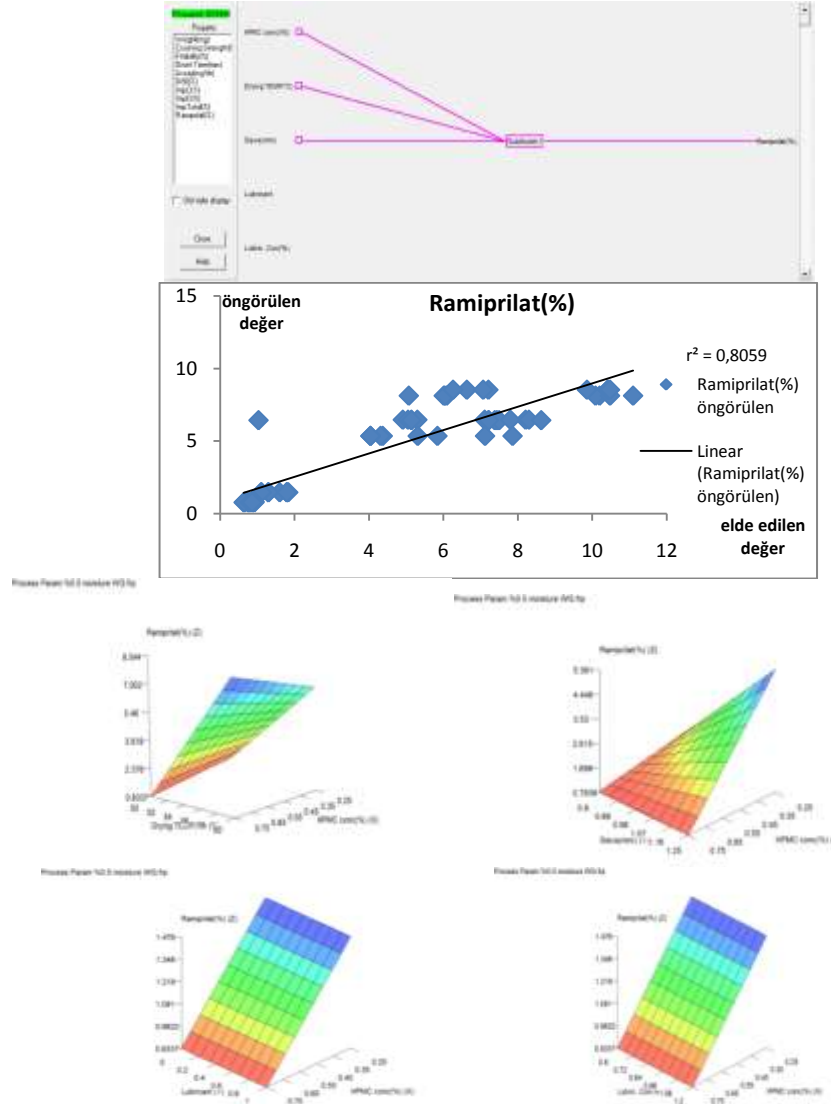
Yaş Granülasyon %0,5 Nem

	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Safsızlık D (%)	0,64	+ -		1) Lubrikant 2) HPMC Kons. + Kurutma Sıc. + Elek boyutu	EĞER lubrikant (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,63) EĞER lubrikant (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,94) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,74) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sıc.(°C) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,63) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,70) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,91) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,82) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sıc. (°C) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,99) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sıc. (°C) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE safsızlık D (%)YÜKSEK(0,51)



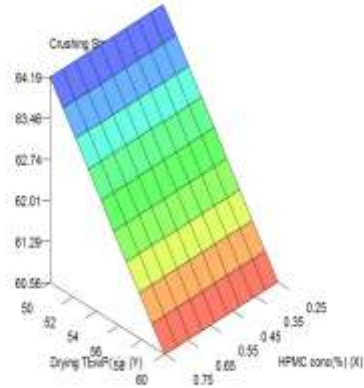
Şekil 164. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri				FormRules	
Yaş Granülasyon				%0,5 Nem	
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ramiprilat (%)	0,81	+	1	HPMC + Kurutma sic. + Elek boyutu	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,92) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,55) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,98) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,99) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,56) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,72) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,76) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,56)

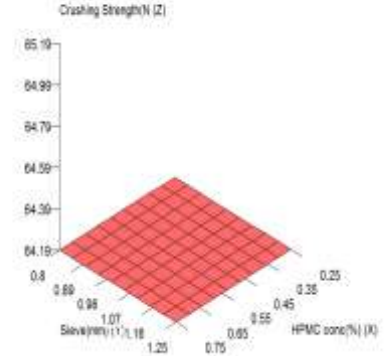


Şekil 165. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri

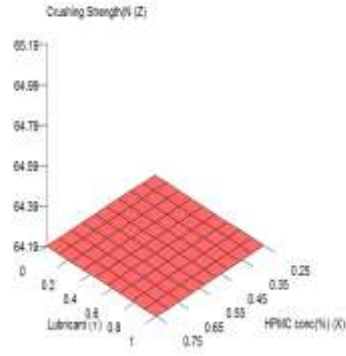
Process Param %0.5 moisture WQ.fip



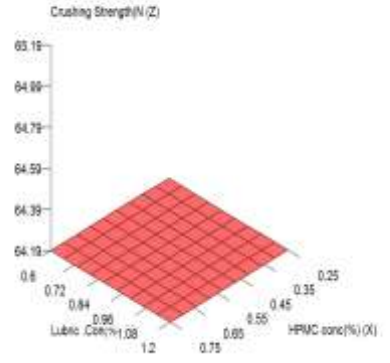
Process Param %0.5 moisture WQ.fip



Process Param %0.5 moisture WQ.fip

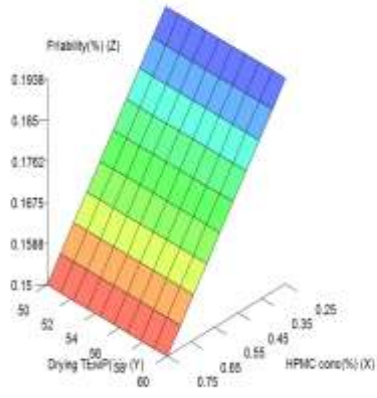


Process Param %0.5 moisture WQ.fip

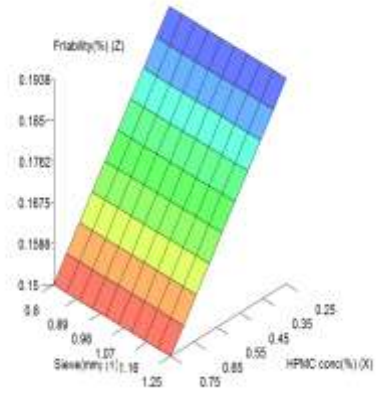


Şekil 166. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

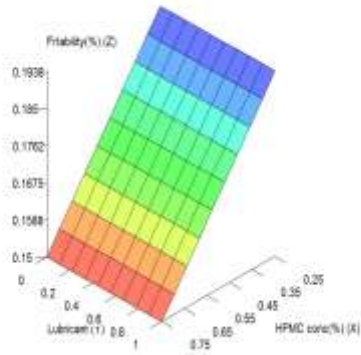
Process Param %0.5 moisture WG.fip



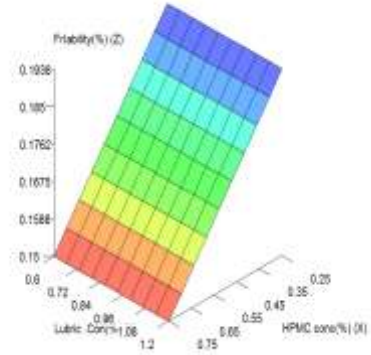
Process Param %0.5 moisture WG.fip



Process Param %0.5 moisture WG.fip

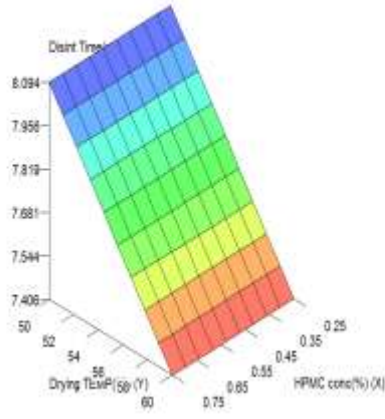


Process Param %0.5 moisture WG.fip

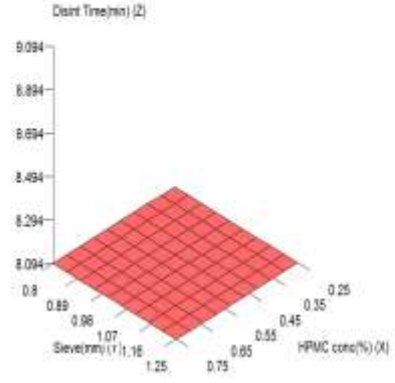


Şekil 167. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

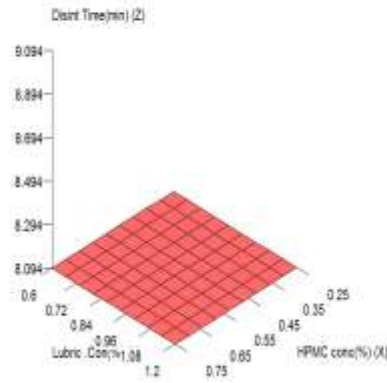
Process Param %0.5 moisture WG.tif



Process Param %0.5 moisture WG.tif

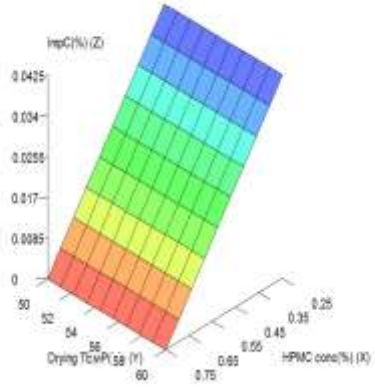


Process Param %0.5 moisture WG.tif

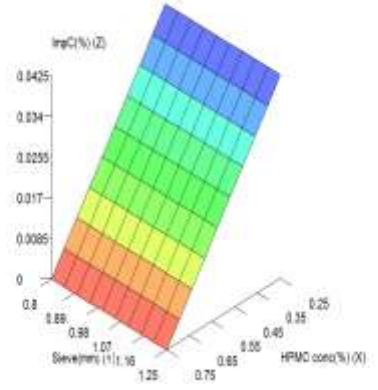


Şekil 168. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

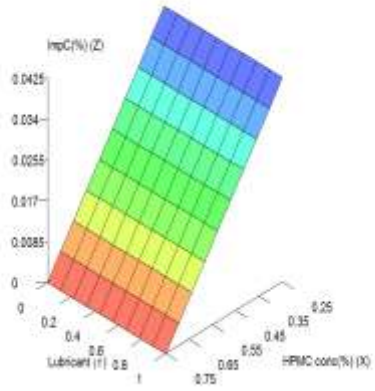
Process Param %0.5 moisture WG.fg



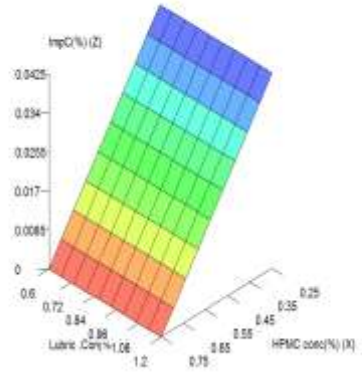
Process Param %0.5 moisture WG.fg



Process Param %0.5 moisture WG.fg

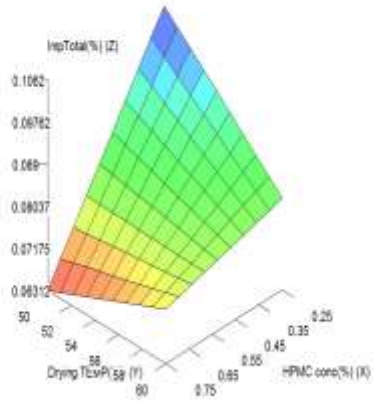


Process Param %0.5 moisture WG.fg

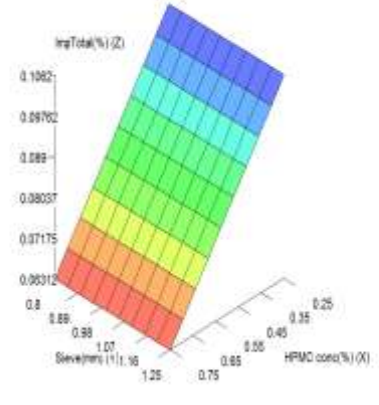


Şekil 169. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

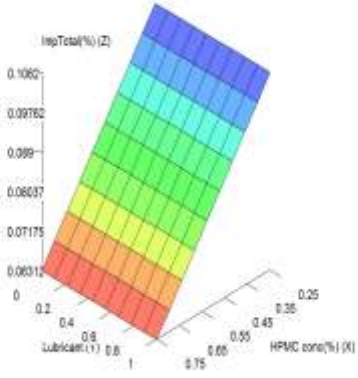
Process Param %0.5 moisture WG.fg



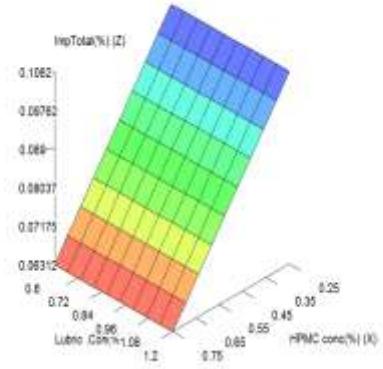
Process Param %0.5 moisture WG.fg



Process Param %0.5 moisture WG.fg



Process Param %0.5 moisture WG.fg



Şekil 170. % 0,5 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

%1 nem ortamında hazırlanan tabletlerde işlem parametrelerinin incelenmesine ait bulgular

Yaş granülasyon yöntemi ile %1 nem farklılığıyla hazırlanan tablet parametrelerinin sonuçları tabloda belirtilen şartlarda incelenmiş ve özetlenmiştir (Tablo 46).

Tablo 46. %1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules çalışma şartları

Model = Yapısal Risk Minimizasyonu (SRM)	
SRM Parametresi – C_1 : 1	
CV Parametresi	Alt Küme Sayısı : 10
Bulanık kümeler	Maksimum Alt Model Girdileri : 4
	Her Girdi için Maksimum Ağ : 15

Toplam safsızlığın 3, tablet sertliğinin 2 diğerlerinin ise 1 alt modeli olduğu ancak miktar tayininde olduğu gibi 1 alt modellerin de bazılarında bağımlı faktörlerin fazla sayıda olduğu görülmektedir. 3 alt modelin görüldüğü toplam safsızlığın ilk alt modelinde HPMC konsantrasyonu ve kurutma sıcaklığı, 2. alt modelinde elek boyutunun ve 3. alt modelinde de lubrikant bağımlı faktörlerdir. Kurutma sıcaklığı ve lubrikant konsantrasyonu bağımlılığı, tablet sertliğinde 2 alt modeldir. Tablet ağırlığı için kurutma sıcaklığı; miktar tayini ve ramiprilat için kurutma sıcaklığı yanı sıra HPMC konsantrasyonu ve elek boyutu, safsızlık D için HPMC konsantrasyonu önemlidir. Aşınma, çözünme miktarı, safsızlık C için HPMC konsantrasyonu ve dağılma zamanında ise lubrikant etkendir (Tablo 47).

Toplam safsızlık, safsızlık D ve ramiprilatın model oluşturabileceği, miktar tayininin model oluşturma ihtimalinin olduğu görülmüştür (Şekil 171-174).

Çalışmanın tüm değerleri için korelasyon ve üç boyutlu grafik çalışmaları yapılmış, burada miktar tayini, D safsızlığı, toplam safsızlık ve ramiprilat örneklerinde korelasyon ve üç boyutlu grafikler (Şekil 171-174), diğer özellikler için sadece üç boyutlu grafikler paylaşılmıştır (Şekil 175-180).

Tablo 47. %1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde FormRules program sonuçları

İşlem Parametreleri					FormRules
Yaş Granülasyon					%1 Nem
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ağırlık (mg)	0,15	-	1	Kurutma sic.	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,73) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE tablet ağırlığı (mg) DÜŞÜK (0,59)
Sertlik (N)	0,19	-	2	1) Kurutma sic. 2) Lubrikant	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,73) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,52) EĞER lubrikant kons. (%) DÜŞÜK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,75) EĞER lubrikant kons. (%) YÜKSEK İSE sertlik (N) YÜKSEK (0,50)
Aşınma (%)	0,34	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,74) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE aşınma (%) DÜŞÜK (0,52)
Dağılma zamanı (min)	0,08	-	1	Lubrikant	EĞER lubrikant (%) DÜŞÜK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,65) EĞER lubrikant (%) YÜKSEK İSE dağılma zamanı (dk) DÜŞÜK (0,52)
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,21	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK çöz. miktar (30dk) (%) YÜKSEK (0,53) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK çöz. miktar (30dk) (%) YÜKSEK (0,77)
Miktar tayini (mg/tb)	0,67	+ -	1	HPMC + Kurutma sic.+ Elekt boyutu	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve elekt boyutu (mm) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,67) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve elekt boyutu (mm) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,73) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve elekt boyutu (mm) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,69) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve elekt boyutu (mm) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,52) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve elekt boyutu (mm) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,96) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve elekt boyutu (mm) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,90) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve elekt boyutu (mm) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,65) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve elekt boyutu (mm) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,73)
Safsızlık A (%)					

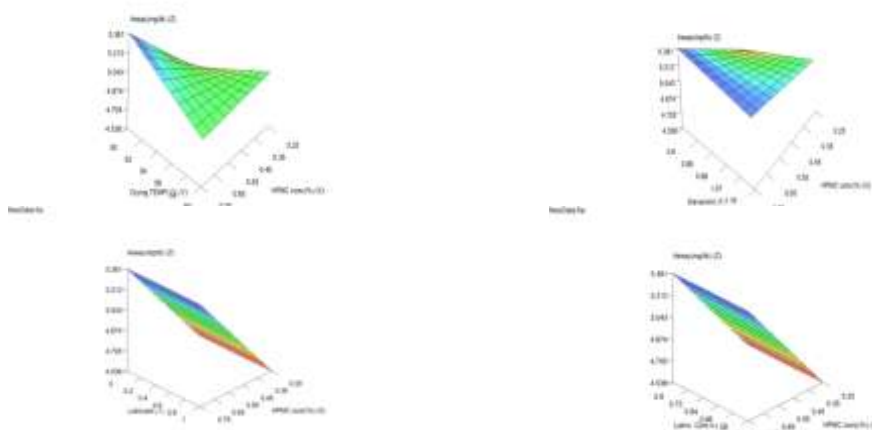
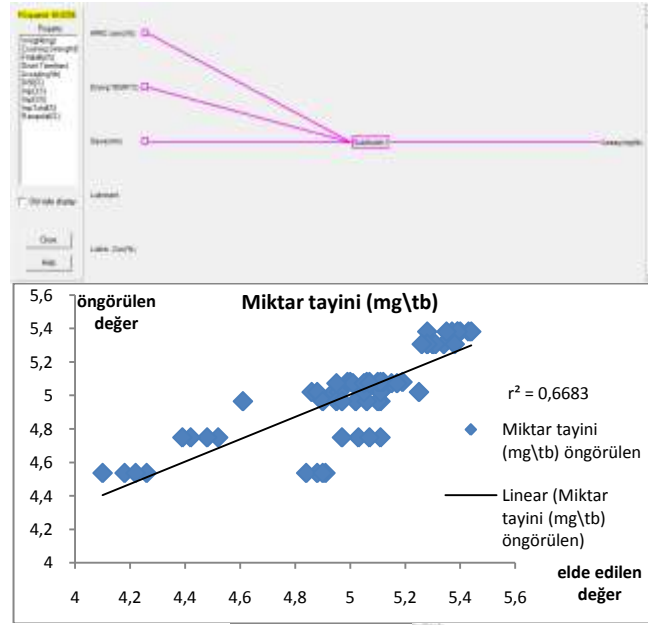
Safsızlık B (%)					
Safsızlık C (%)	0,14	-	1	HPMC	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE Safsızlık C (%) DÜŞÜK (0,91) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE Safsızlık C (%) DÜŞÜK (1,00)
Safsızlık D (%)	0,71	+	1	HPMC + Kurutma sic.	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,52) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,76) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,66) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,59)
Toplam safsızlık (%)	0,73	+	3	1) HPMC + Kurutma sic. 2) Elek boyutu 3) Lubrikant	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,62) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (1,00) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,81) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE toplam Safsızlık (%) DÜŞÜK (1,00) EĞER elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,83) EĞER elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,61) EĞER lubrikant (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,63) EĞER lubrikant (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,80)
Ramiprilat (%)	0,80	+	1	HPMC + Kurutma sic.+ Elek boyutu	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,69) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,71) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,91) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,65) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,97) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,76) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,99) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,80)

: Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

İşlem Parametreleri	FormRules

Yaş Granülasyon %1 Nem

	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Miktar tayini (mg/tb)	0,67	+ -	1	HPMC +Kurutma sic + Elek boyutu	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,67) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,73) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,69) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) DÜŞÜK (0,52) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,96) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,90) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,65) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE miktar tayini (mg/tb) YÜKSEK (0,73)

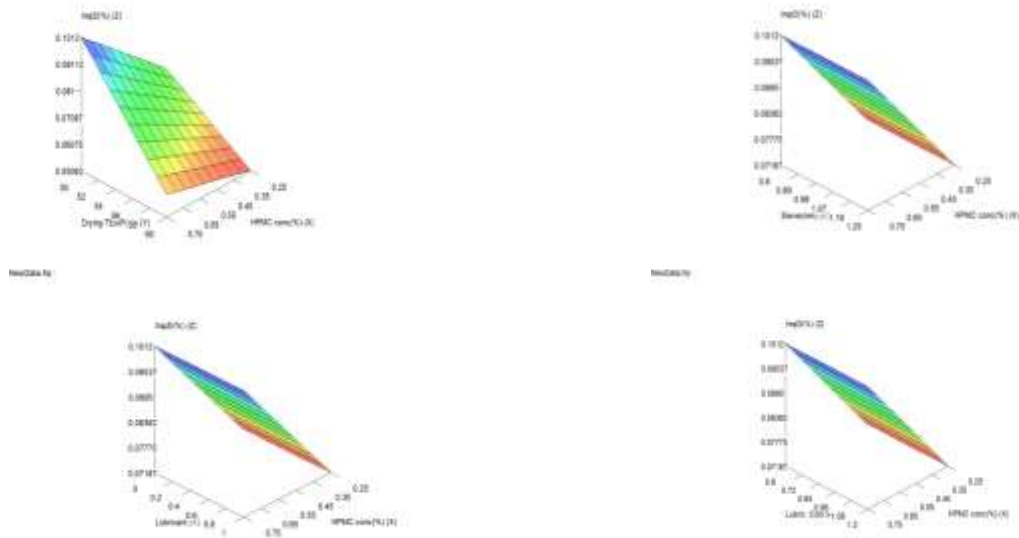
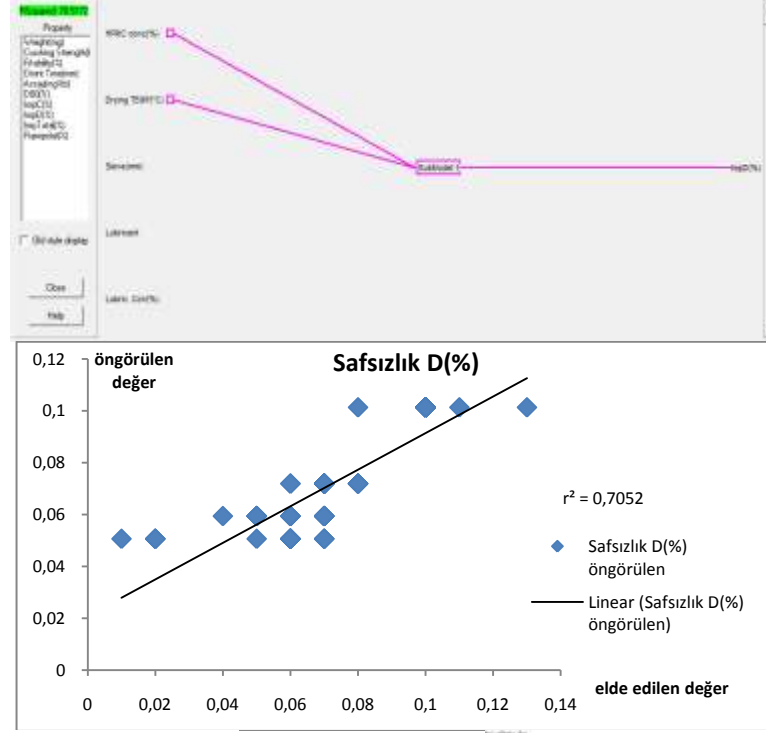


Şekil 171. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde miktar tayininin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri	FormRules

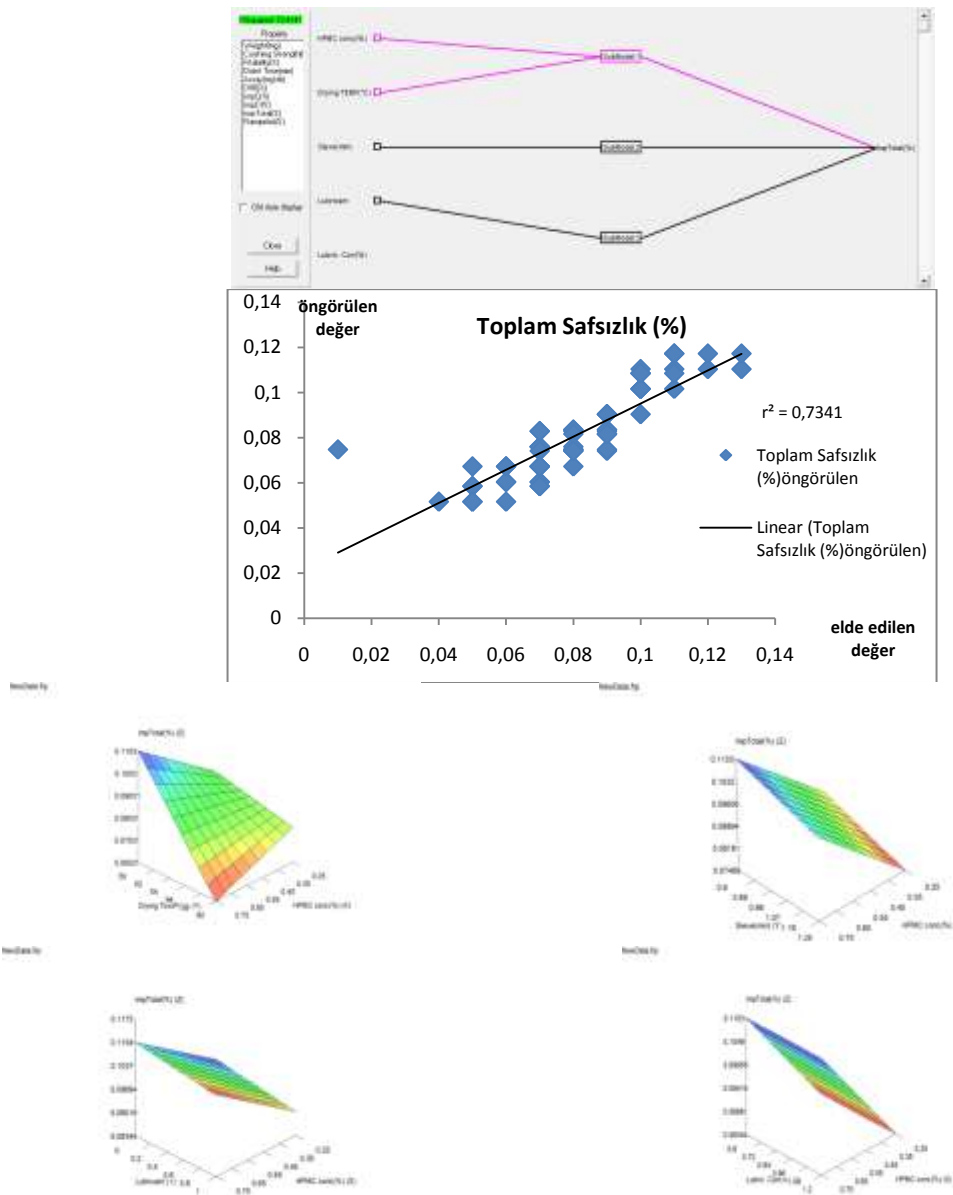
Yaş Granülasyon %1 Nem

	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Safsızlık D (%)	0,71	+	1	HPMC Kurutma sic.	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,52) EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) YÜKSEK (0,76) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,66) EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE safsızlık D (%) DÜŞÜK (0,59)



Şekil 172. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık D'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri

İşlem Parametreleri				FormRules	
Yaş Granülasyon				%1 Nem	
	r ²	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Toplam Safsızlık (%)	0,73	+	3	1) HPMC + Kurutma Sıc.	EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,62)
					EĞER kurutma sic. (°C) DÜŞÜK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (1,00)
					EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (0,81)
					EĞER kurutma sic. (°C) YÜKSEK ve HPMC kons. (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) DÜŞÜK (1,00)
				2) Elek boyutu 3) Lubrikant	EĞER elek boyutu (mm) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,83)
					EĞER elek boyutu (mm) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,61)
					EĞER lubrikant (%) DÜŞÜK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,63)
					EĞER lubrikant (%) YÜKSEK İSE toplam safsızlık (%) YÜKSEK (0,80)

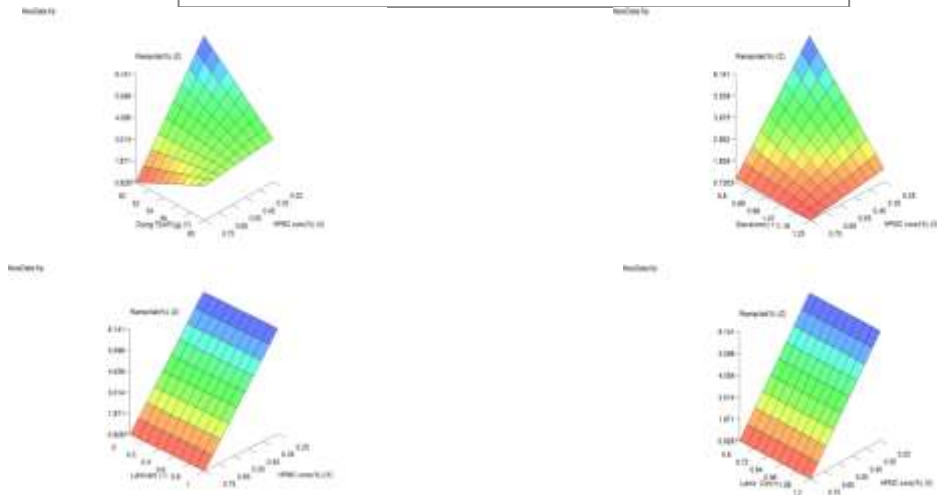
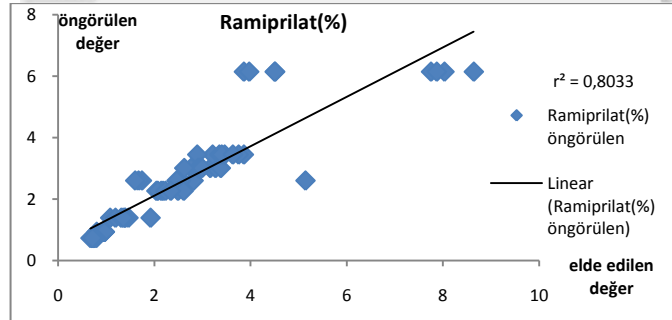
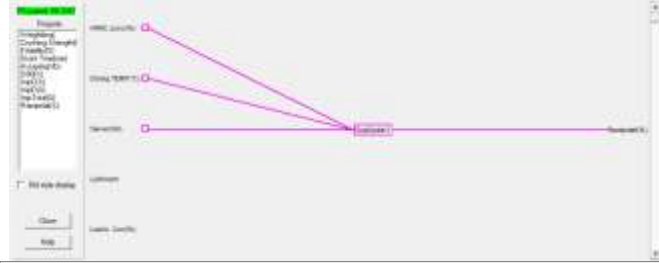


Şekil 173. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde toplam safsızlığın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikler

İşlem Parametreleri	FormRules

Yaş Granülasyon %1 Nem

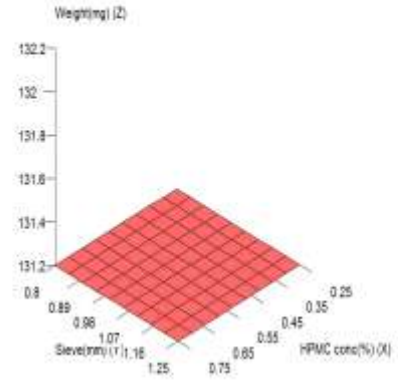
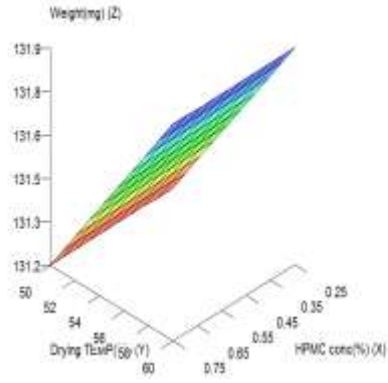
	r^2	Model Durumu	Alt Model Sayısı	Bağımlı Değişken	Formüller
Ramiprilat (%)	0,80	+	1	HPMC + Kurutma sic. + Elek boyutu	EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) YÜKSEK (0,69) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,71) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,91) EĞER HPMC kons. (%) DÜŞÜK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,65) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,97) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) DÜŞÜK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,76) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) DÜŞÜK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,99) EĞER HPMC kons. (%) YÜKSEK ve elek boyutu (mm) YÜKSEK ve kurutma sic. (°C) YÜKSEK İSE ramiprilat (%) DÜŞÜK (0,80)



Şekil 174. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ramiprilatın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen korelasyon ve üç boyutlu grafikleri

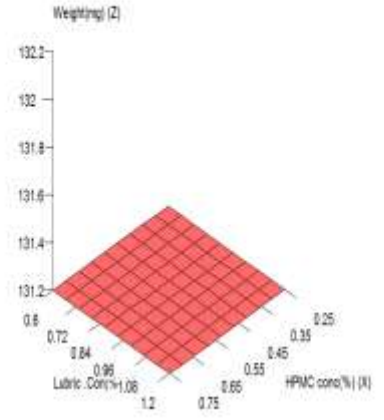
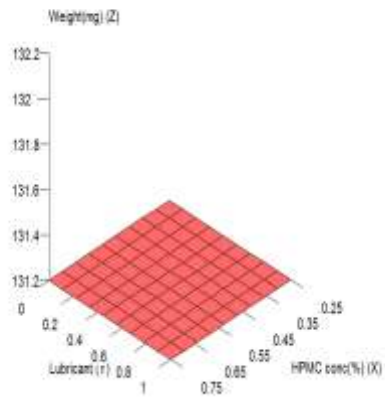
NewData.fnp

fp



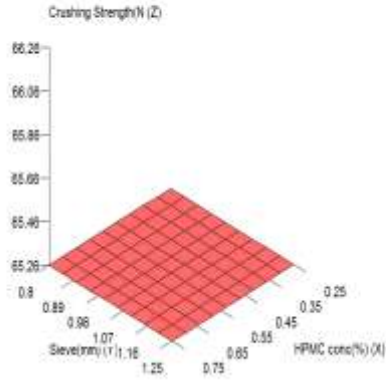
NewData.fnp

NewData.fnp

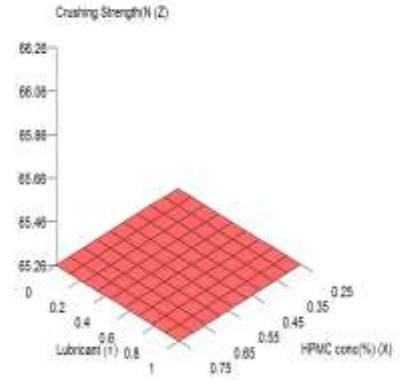


Şekil 175. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde tablet ağırlığının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

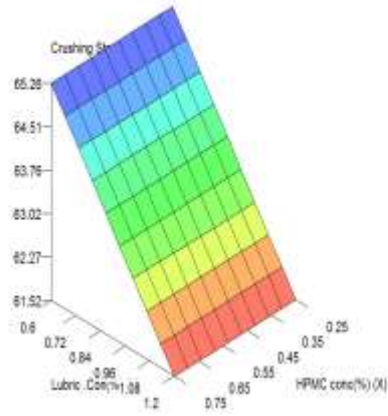
NewData.fxp



NewData.fxp

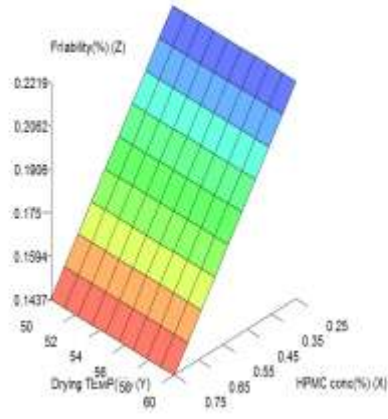


NewData.fxp

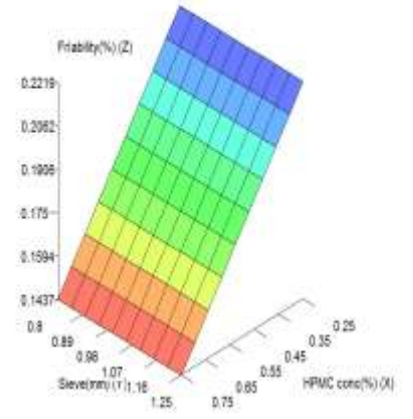


Şekil 176. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde sertliğin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

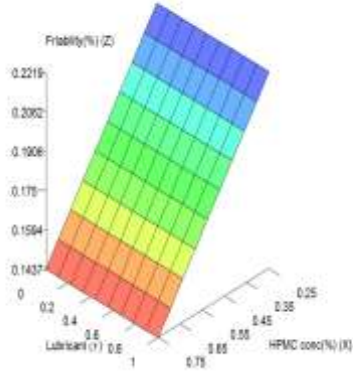
NewData.fip



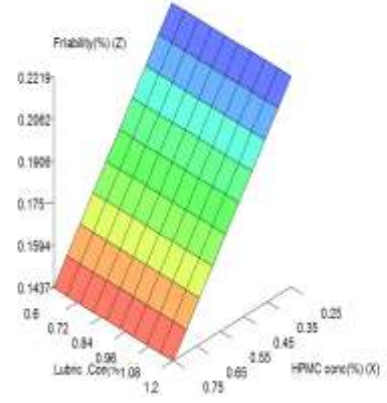
NewData.fip



NewData.fip

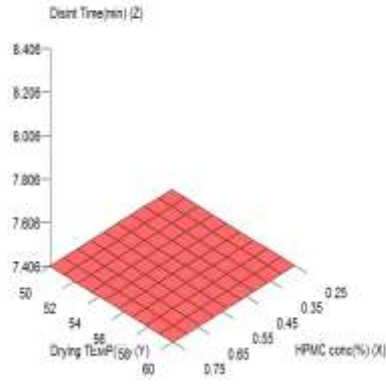


NewData.fip

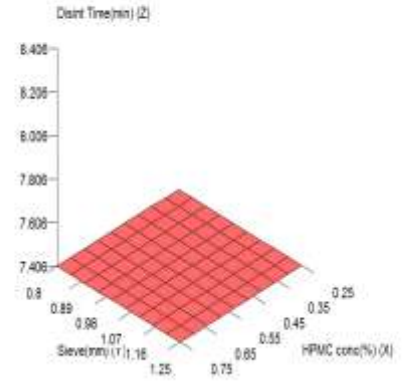


Şekil 177. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde aşınmanın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

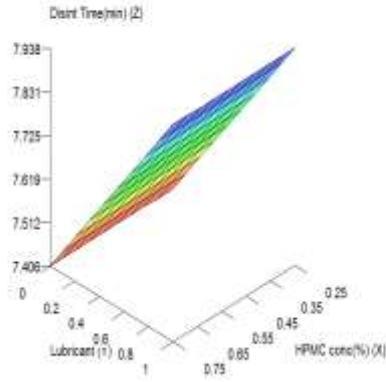
NewData.fxp



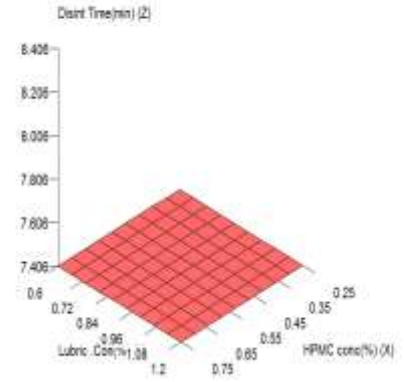
NewData.fxp



NewData.fxp

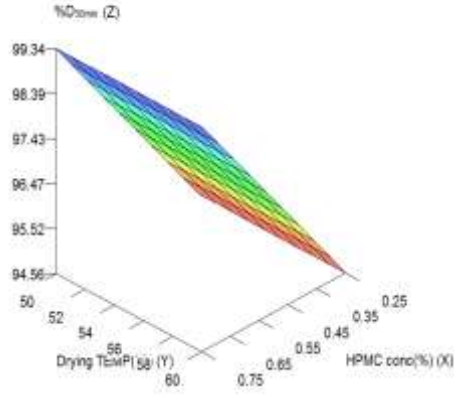


NewData.fxp

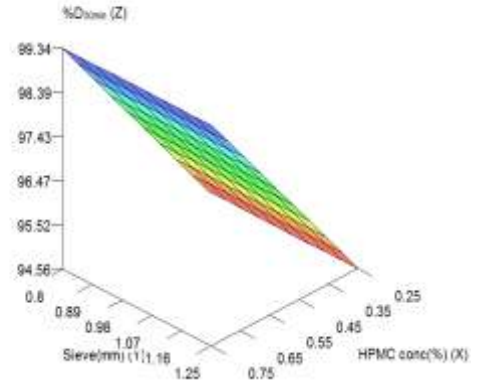


Şekil 178. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağılma zamanının FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

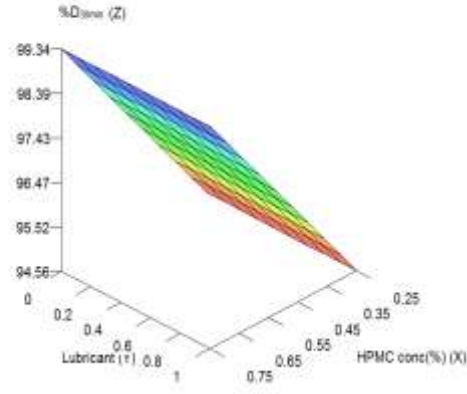
NewData.frp



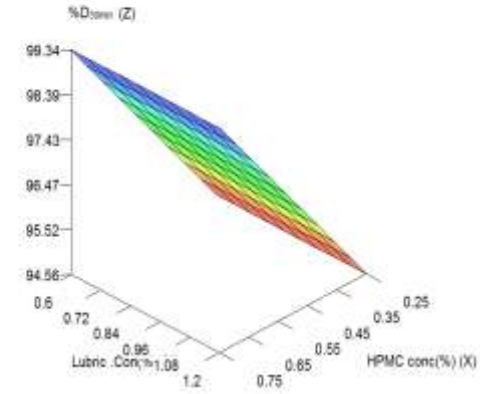
NewData.frp



NewData.frp

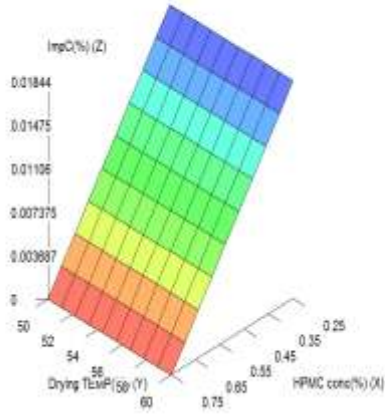


NewData.frp

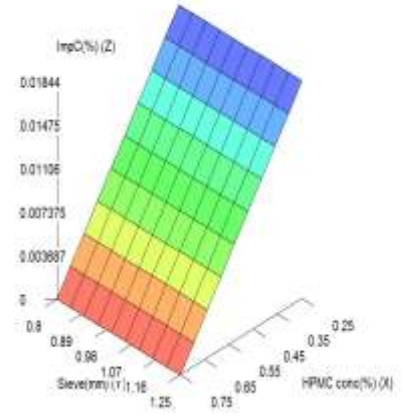


Şekil 179. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

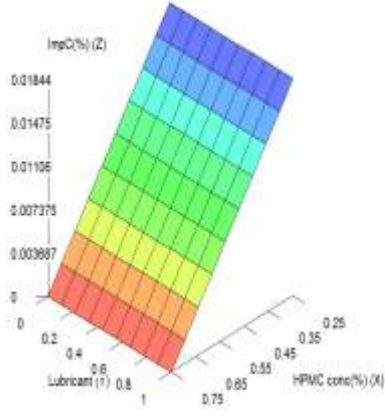
NewData.frp



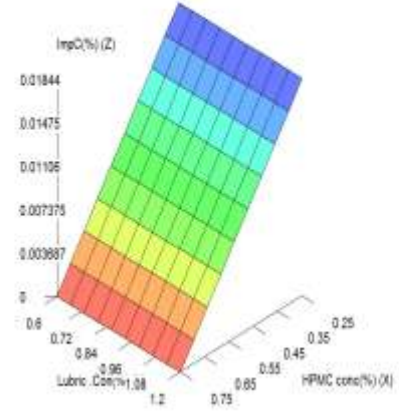
NewData.frp



NewData.frp



NewData.frp



Şekil 180. % 1 nem ortamında, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde safsızlık C'nin FormRules programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen üç boyutlu grafikleri

3.4.1.2.3. Sprey Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde İşlem Parametrelerinin FormRules Programıyla İncelenmesine ait Bulgular

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde de işlem farklılığı uygulanmamıştır.

3.4.2. INForm ANN Programına ait Bulgular

3.4.2.1. Formülasyon Parametrelerinin INForm ANN Programı ile İncelenmesine ait Bulgular

Doğrudan basım, yaş granülasyon ve sprej granülasyon üretim yöntemleri ile hazırlanan tabletlerde, INForm ANN programı ile formülasyon değişkenlerinin farklılıklarından doğan sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Her üretim şekline göre farklı formülasyon parametreleri göz önüne alınarak maddeler ve tablet özellikleri programa yüklendikten sonra, veri setinin %15'i test verisi olarak validasyon amaçlı ayrılmıştır ve INForm ANN programı çalıştırılmıştır. Sonraki aşamada sinir ağı bu veri setiyle eğitilerek girdi/çıkı arasındaki ilişki modellemeye çalışılmıştır. Veri setinin çoğu "training set", %15'i öğrenme sırasında sinir ağının performansını bağımsız olarak değerlendiren verifikasyon seti ve geri kalanlarda test setini oluşturmuştur.

3.4.2.1.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin INForm ANN Programı ile İncelenmesine ait Bulgular

MgSt içeren tabletlerin INForm ANN programı ile incelenmesine ait bulgular

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin ANN programıyla yapılan testlerinin çalışma şartları Tablo 48'de belirtilmiştir.

Tablo 48. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm ANN programı çalışma şartları

Doğrudan Basım INForm ANN Çalışma Koşulları					
Model Tipi: Sinir Ağı		Çalışma Parametreleri		Girdiler/Çıktılar	
Gizli Tabaka Sayısı (HL)	1	Geri-yayılım Parametreleri		Girdiler: HPMC Lubrikant Lubrikant kons.	
		Momentum	0,8		
Mevcut Gizli Tabaka (CHL)	1	Öğrenme Hızı	0,7	Çıktılar Ağırlık Sertlik Aşınma Dağılma zamanı Çözünme miktarı (%) Miktar tayini Safsızlık A Safsızlık B Safsızlık C Safsızlık D Toplam safsızlık Ramiprilat	
Ağ Sayısı (NN)	2	Hedefler			
		Hedef devirler	1000		
Transfer Fonksiyonu	Asimetrik Sigmoid	Ortalama karesel hata	0,0001		
Çıktı Transfer Fonksiyonu	Lineer	Rastgele başlangıç noktası	1000		
Tip RPROP					

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, MgSt içeren tabletler için uygulanan model özelliklerini vermiştir (Tablo 49).

Tablo 49. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde INForm ANN programı ile alınan model sonuçları

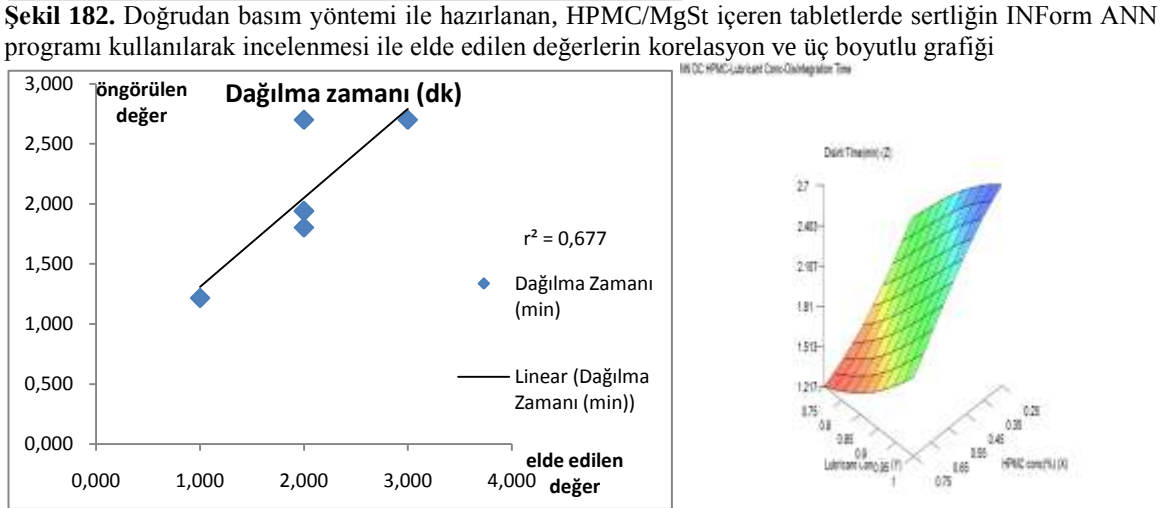
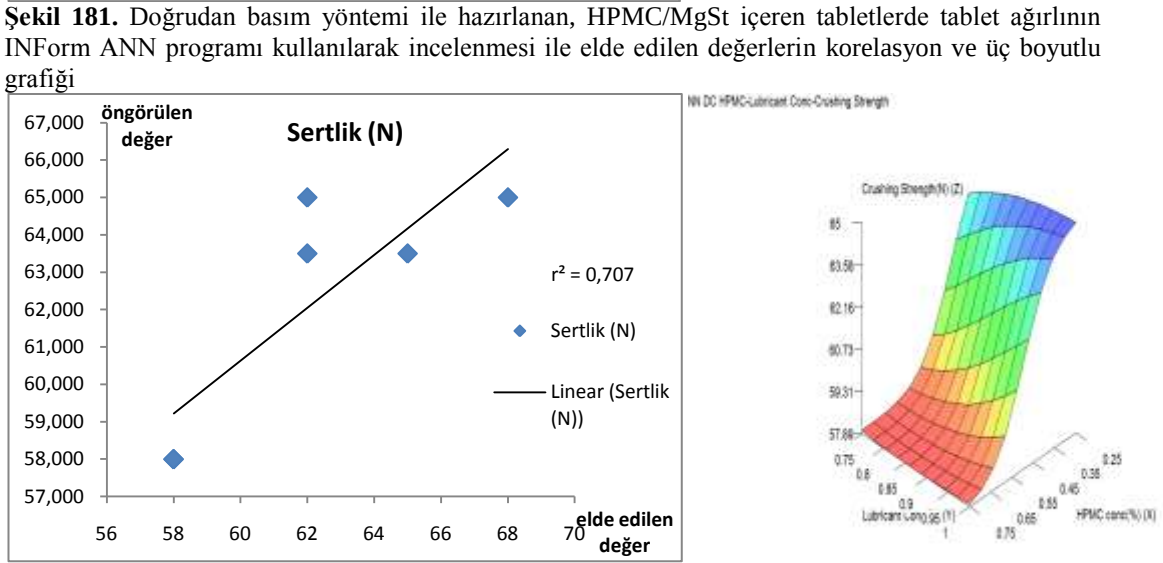
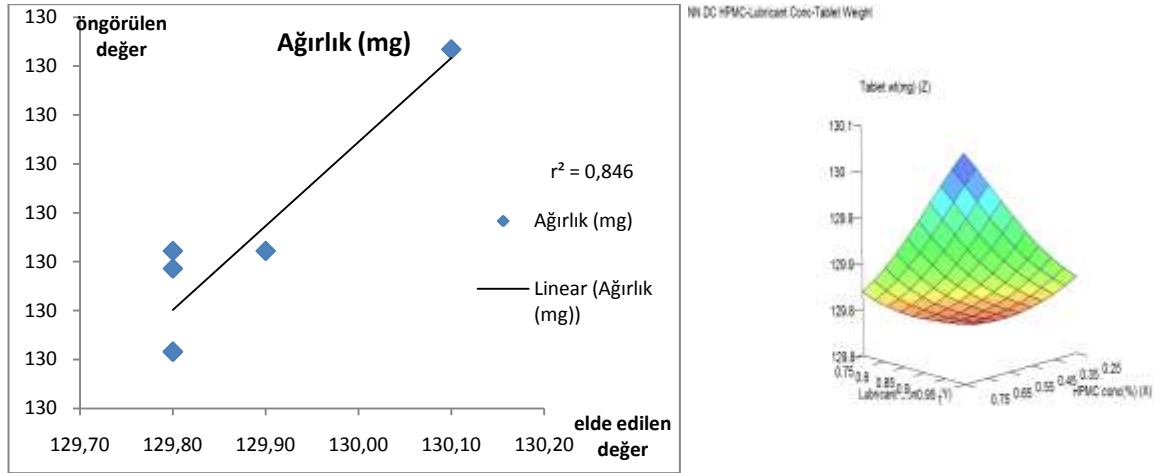
Tablet ağırlığı (mg) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Sertlik (N) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Aşınma (%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)
Dağılma süresi (dk.) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	%D_{30min} (%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Miktar tayini (mg/tb) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)
Safsızlık C(%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Safsızlık D(%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Toplam safsızlık(%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)
Ramiprilat(%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)		

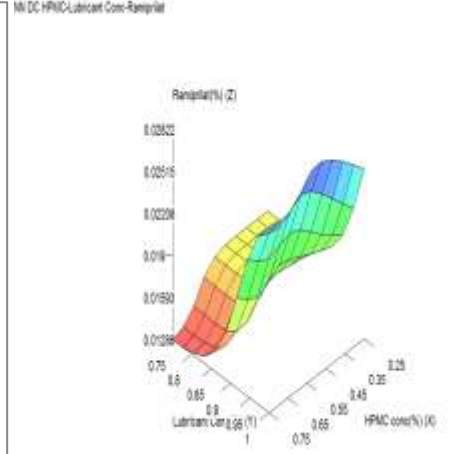
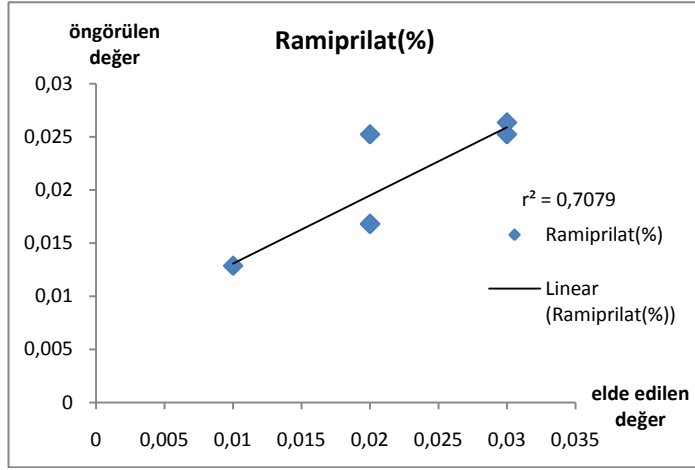
Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program r^2 değerlerini de vermektedir (Tablo 50).

Programa göre model oluşturabilecek bazı tablet özelliklerimizden tablet ağırlığı, tablet sertliği, dağılma zamanı ve ramiprilat değerlerinin r^2 grafikleriyle birlikte üç boyutlu grafikleri de Şekil 181-184'te verilmiştir. Bu grafikler MgSt içeren, doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin tablet ağırlığı ve sertliğinde olduğu gibi non-lineer, ramiprilatta olduğu gibi komplike non-lineer olabilmektedir.

Tablo 50. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

INForm ANN Doğrudan Basım/MgSt Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,84
Sertlik (N)	0,71
Aşınma (%)	0,49
Dağılma zamanı (dk)	0,68
Miktar tayini (mg/tb)	0,28
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,33
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	0,57
Safsızlık D (%)	0,21
Toplam safsızlık (%)	0,18
Ramiprilat (%)	0,71
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	





Şekil 184. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde ramiprilatın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

SSF içeren tabletlerin INForm ANN programı ile incelenmesine ait bulgular

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan ve HPMC/SSF içeren tabletlerin ANN programıyla yapılan testlerinin çalışma şartları Tablo 51’de belirtilmiştir.

Tablo 51. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm ANN programı çalışma şartları

Doğrudan Basım INForm ANN Çalışma Koşulları					
Model Tipi: Sinir Ağı		Model Tipi: Sinir Ağı		Model Tipi: Sinir Ağı	
Gizli Tabaka Sayısı (HL)	1	Geri-yayılım Parametreleri		Girdiler: HPMC Lubrikant Lubrikant kons.	
Mevcut Gizli Tabaka (CHL)	1	Momentum	0,8		
Ağ Sayısı (NN)	2	Hedefler		Çıktılar: Ağırlık Sertlik Aşınma Dağılma zamanı Çözünme miktarı (%) Miktar tayini Safsızlık A Safsızlık B Safsızlık C Safsızlık D Toplam safsızlık Ramiprilat	
Transfer Fonksiyonu	Asimetrik Sigmoid	Hedef devirler	1000		
Çıktı Transfer Fonksiyonu	Lineer	Ortalama karesel hata	0,0001		
		Rastgele başlangıç noktası	1000		
Tip RPROP					

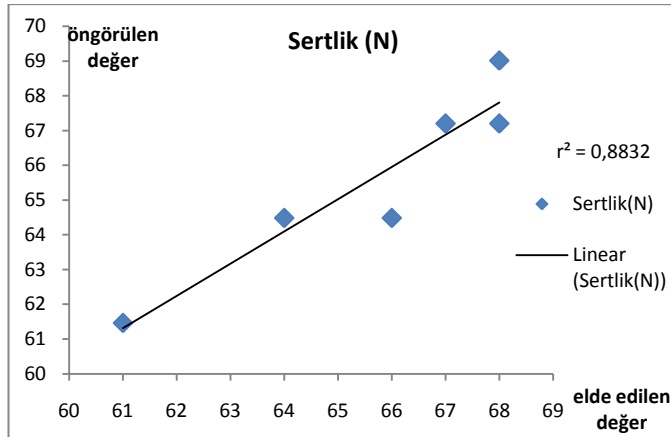
Model oluşturabilecek, oluşturma ihtimali olan ve model oluşturamayacak özelliklerin renk ayırımına göre belirtildiği ANOVA değerlerini içeren Tablo 49'daki model özellikleri kullanılmıştır.

Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program aynı tabloda r^2 değerlerini de vermektedir (Tablo 52).

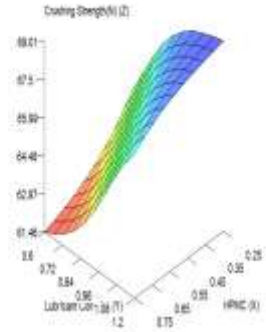
Programa göre model oluşturabilecek bazı tablet parametrelerinden tablet sertliği, dağılma zamanı ve ramiprilat miktarı değerleri için korelasyon grafikleri için üç boyutlu grafik örnekleri Şekil 185-187'de verilmiştir.

Tablo 52. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

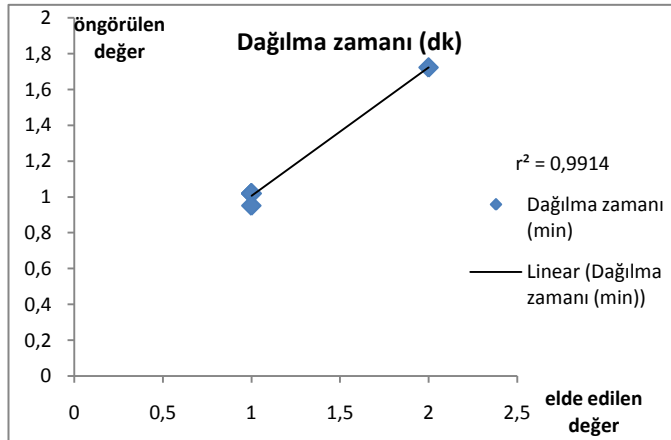
INForm ANN Doğrudan Basım/SSF Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,54
Sertlik (N)	0,98
Aşınma (%)	0,19
Dağılma zamanı (dk)	0,99
Miktar tayini (mg/tb)	0,33
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,09
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	1,00
Safsızlık D (%)	0,41
Toplam safsızlık (%)	0,22
Ramiprilat (%)	0,99
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	



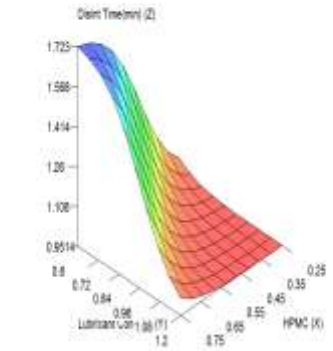
NH SSF HPMC-Lubricant Core Cracking Strength



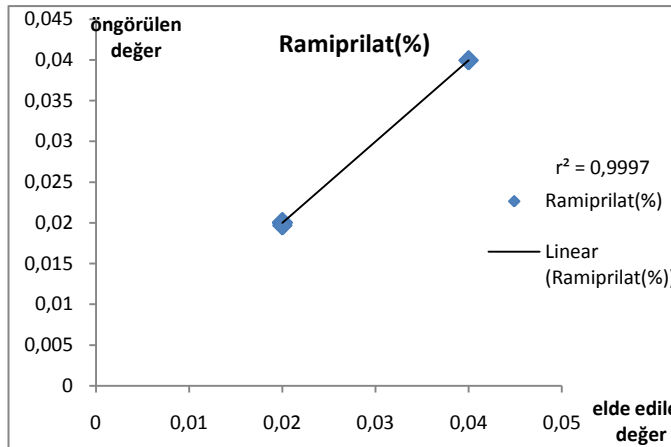
Şekil 185. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



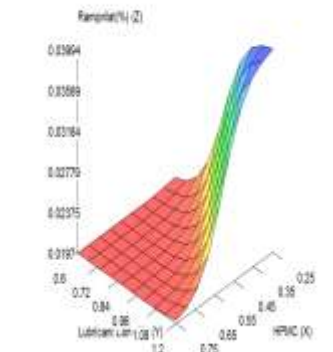
DC SSF HPMC-Lubricant Core-Disintegration Time



Şekil 186. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde dağılma zamanının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



DC SSF HPMC-Lubricant Core-Ramiprilat



Şekil 187. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde ramiprilatın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

3.4.2.1.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin INForm ANN Programı İle İncelenmesine ait Bulgular

Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ANN programının çalışma şartları Tablo 53'te verilmiştir.

Tablo 53. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm ANN programı çalışma şartları

Yaş Granülasyon INForm ANN Çalışma Koşulları				
Model Tipi: Sinir Ağı		Çalışma Parametreleri:		Girdiler/Çıktılar
Gizli Tabaka Sayısı (HL)	1	Geri-yayılım Parametreleri		Girdiler: HPMC Kurutma sıc. Nem Elek boyutu Lubrikant Lubrikant kons.
		Momentum	0,8	
Mevcut Gizli Tabaka (CHL)	1	Öğrenme hızı	0,7	
Ağ Sayısı (NN)	3	Hedefler		Çıktılar Ağırlık Sertlik Aşınma Dağılma zamanı 30 dk.'da çözünen miktar (%) Miktar tayini Safsızlık A Safsızlık B Safsızlık C Safsızlık D Toplam safsızlık Ramiprilat
		Hedef devirler	1000	
Transfer Fonksiyonu	Asimetrik Sigmoid	Ortalama karesel hata	0,0001	
Çıktı Transfer Fonksiyonu	Linear	Rastgele başlangıç noktası	1000	

MgSt İçeren Tabletlerin INForm ANN Programı ile İncelenmesine ait Bulgular

MgSt içeren ve yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan tablet sonuçları, program tarafından değerlendirilmiş ve program her tablet özelliği için uygulanan model özelliklerini aşağıda verilmiştir (Tablo 54).

Tablo 54. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin INForm ANN programı ile alınan model sonuçları

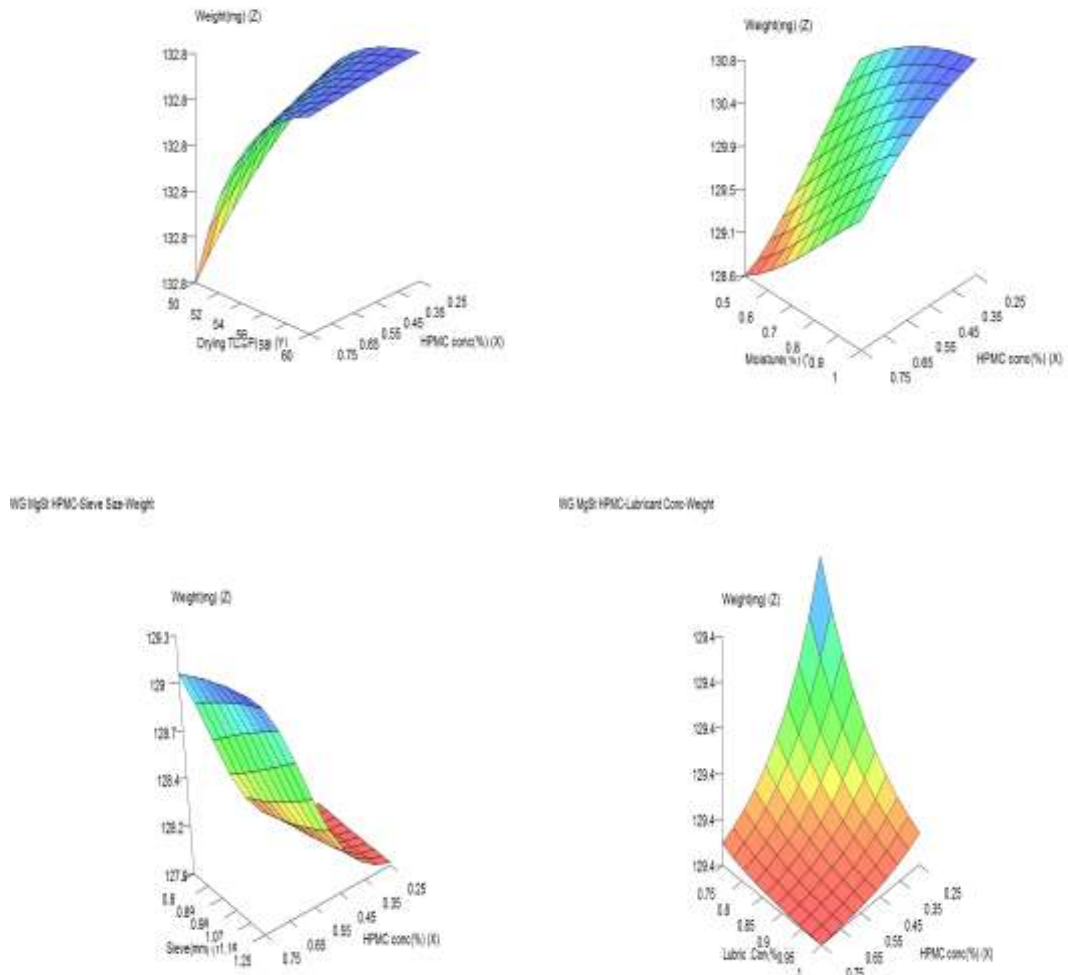
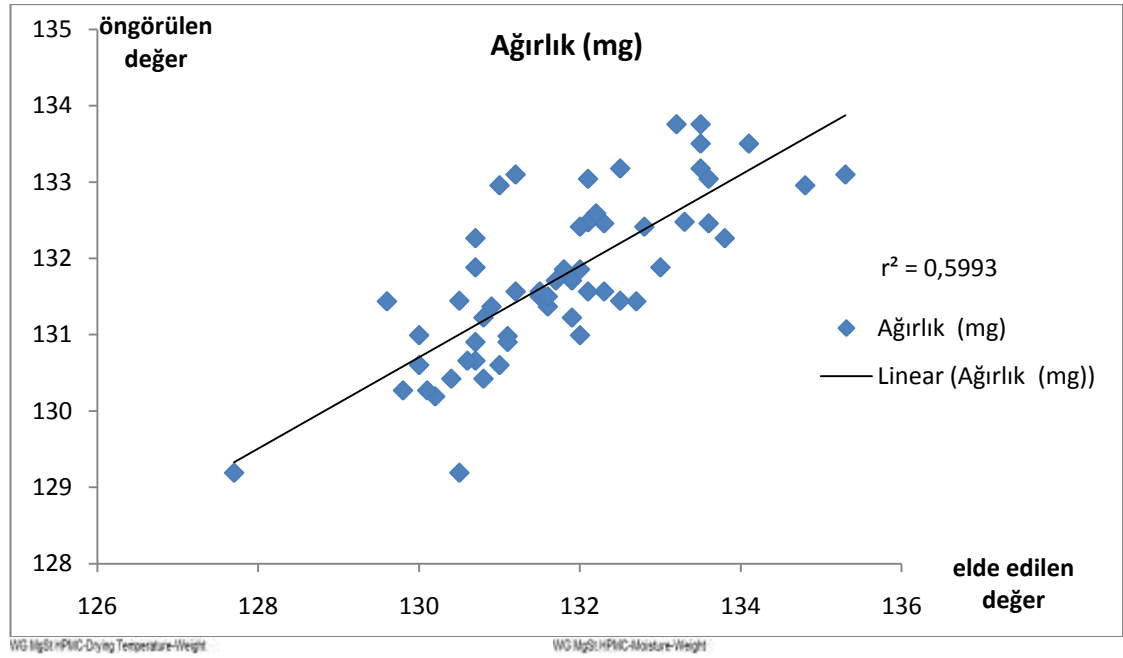
Ağırlık (mg) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)	Sertlik (N) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)	Aşınma (%) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)
Dağılma süresi (dk.) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)	Miktar tayini (mg\tb) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)	D₈₀(%) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)
Safsızlık C(%) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)	Safsızlık D(%) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)	Toplam safsızlık (%) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)
Ramiprilat(%) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)		

Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program r^2 değerlerini de vermektedir(Tablo 55).

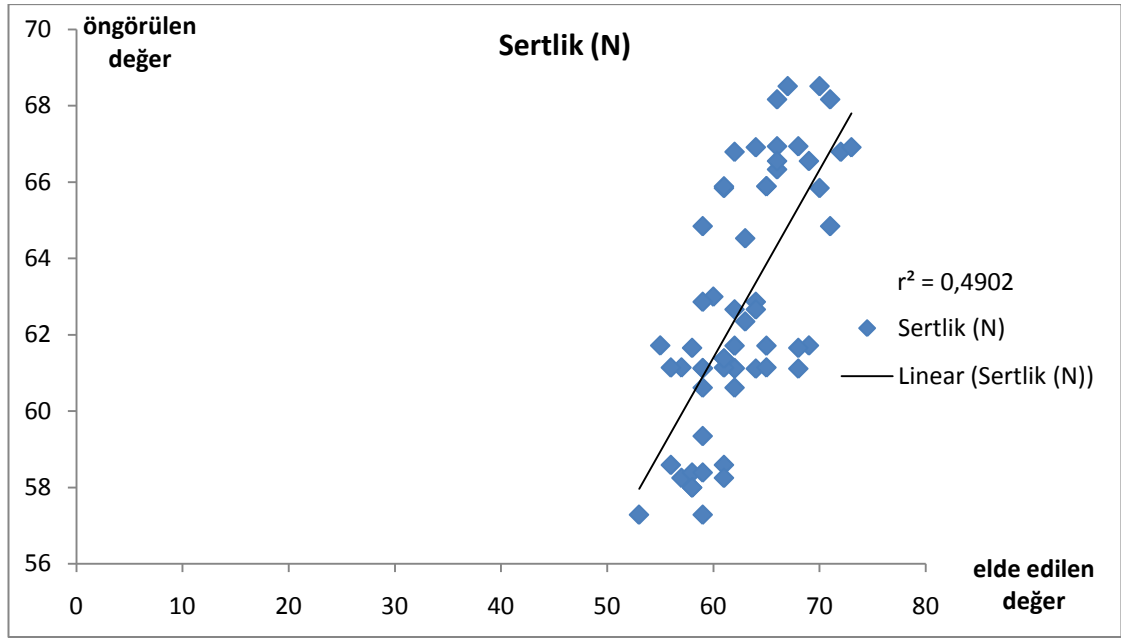
Tablo 55. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

INForm ANN Yaş Granülasyon/ MgSt Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,60
Sertlik (N)	0,50
Aşınma (%)	0,38
Dağılma zamanı (dk)	0,36
Miktar tayini (mg/tb)	0,67
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,69
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	0,50
Safsızlık D (%)	0,86
Toplam safsızlık (%)	0,66
Ramiprilat (%)	0,88
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	

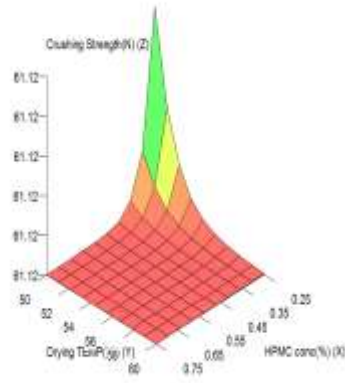
Model oluşturabilecek bazı tablet özelliklerimizden tablet ağırlığı, tablet sertliği, miktar tayini, 30 dakikada çözünen miktar, safsızlık D ve toplam safsızlık ile ramiprilat değerleri için her iki türdeki grafikler diğer değerler için de sadece üç boyutlu grafikler (Şekil 188-194) verilmiştir.



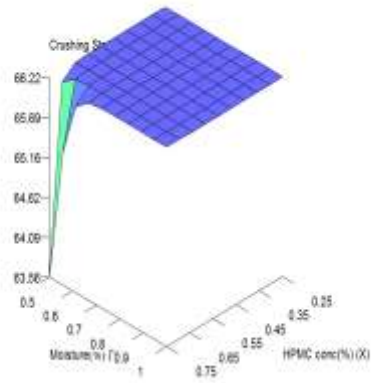
Şekil 188. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlığının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



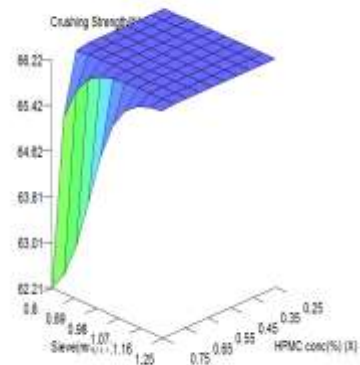
WG MgSt HPMC-Drying Temperature-Crushing Strength



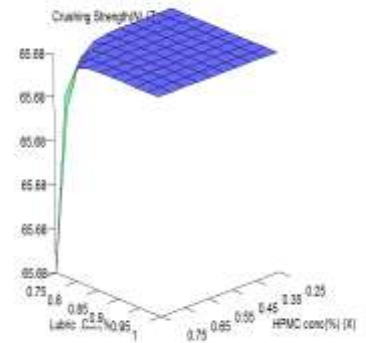
WG MgSt HPMC-Moisture-Crushing Strength



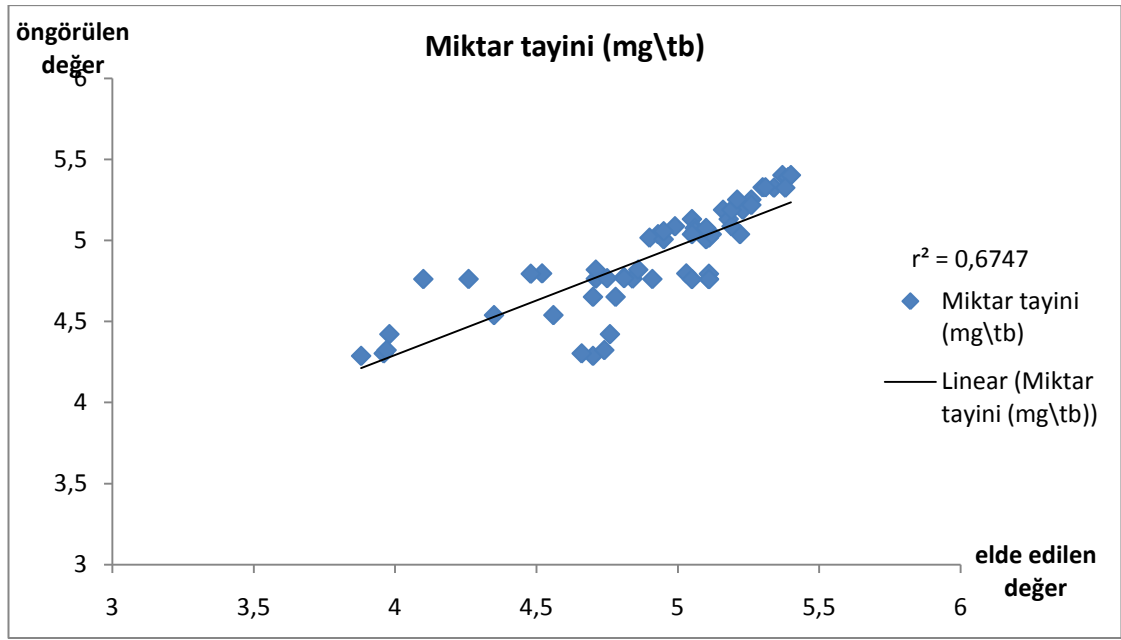
WG MgSt HPMC-Sieve Size-Crushing Strength



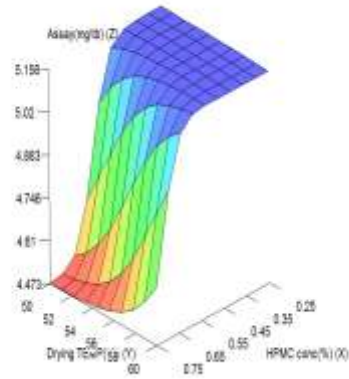
WG MgSt HPMC-Lubricant Conc-Crushing Strength



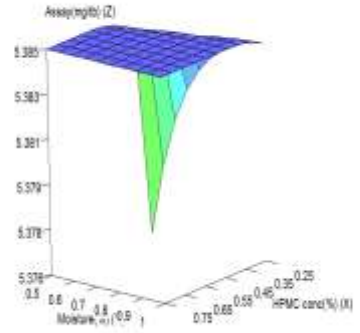
Şekil 189. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde sertliğin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



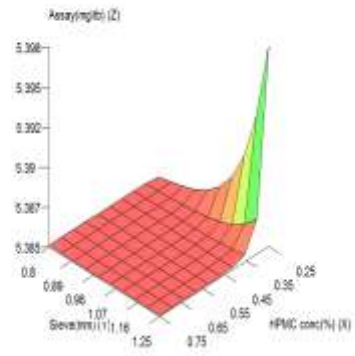
WG MgSt HPMC-Drying Temperature-Assay



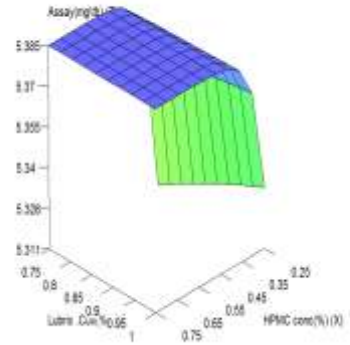
WG MgSt HPMC-Moisture-Assay



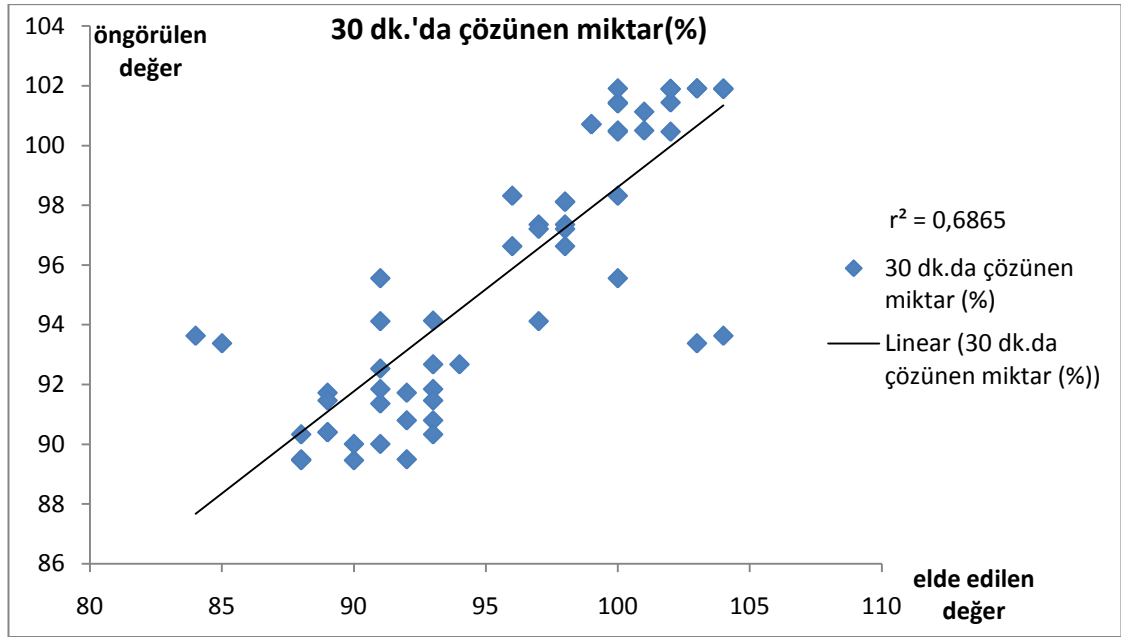
WG MgSt HPMC-Sieve-Assay



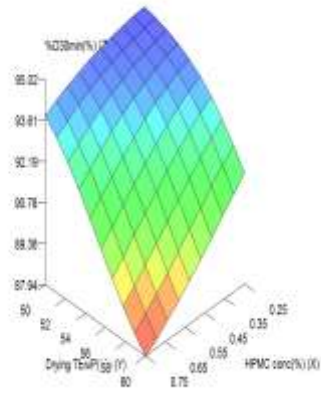
WG MgSt HPMC-Lubricant Conc-Assay



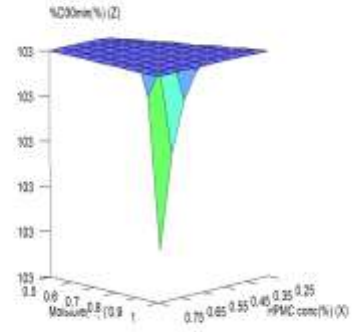
Şekil 190. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlığının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



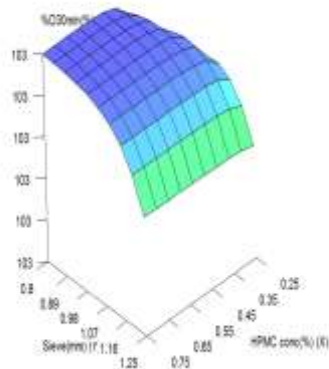
WG MgSt HPMC-Drying Temperature-%D30min



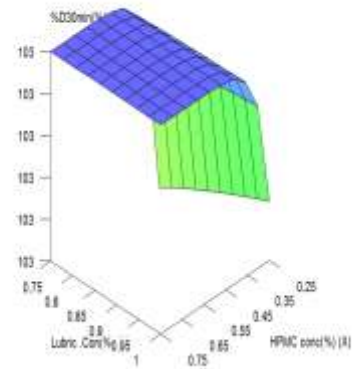
WG MgSt HPMC-Moisture-%D30min



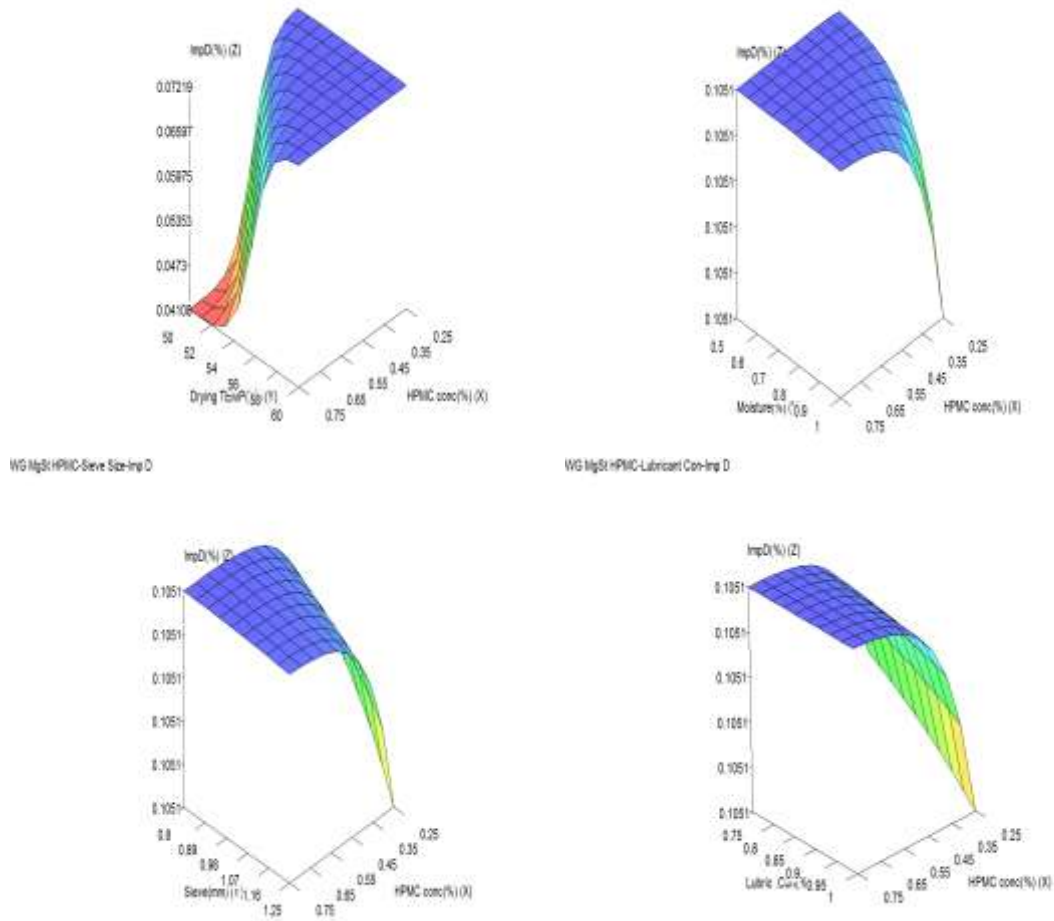
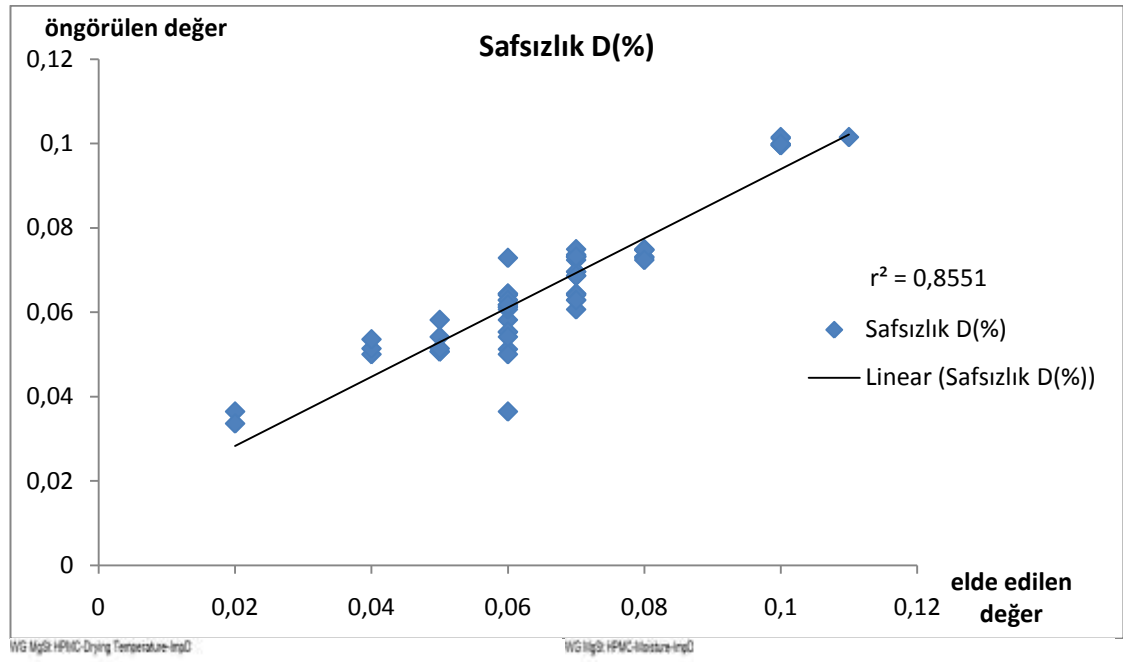
WG MgSt HPMC-Sieve size-%D30min



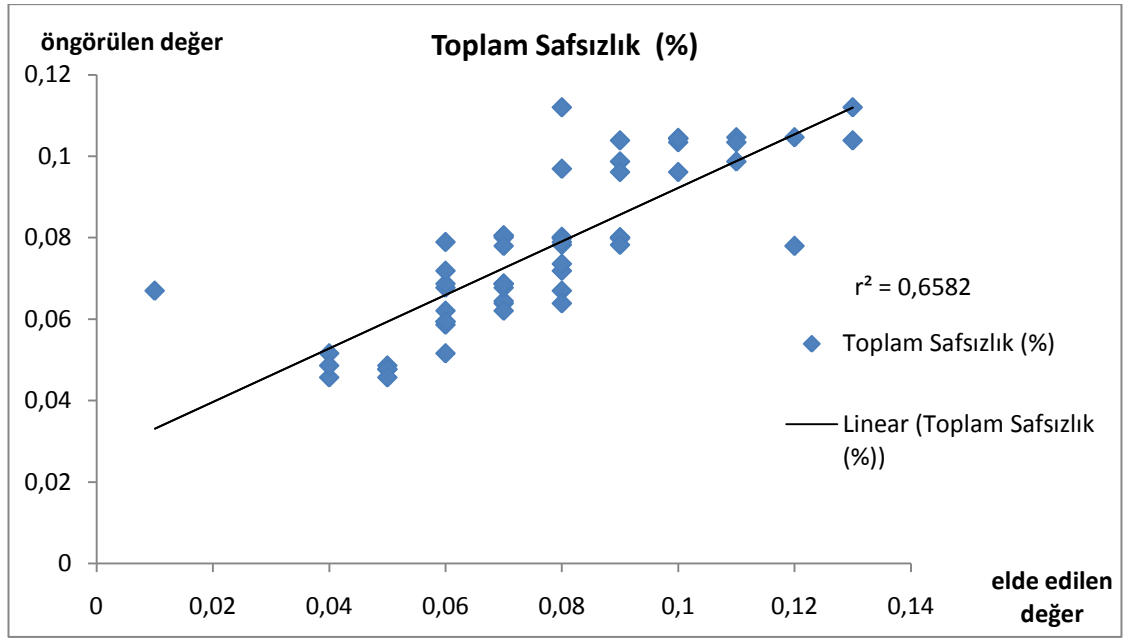
WG MgSt HPMC-Lubricant Con-%D30min



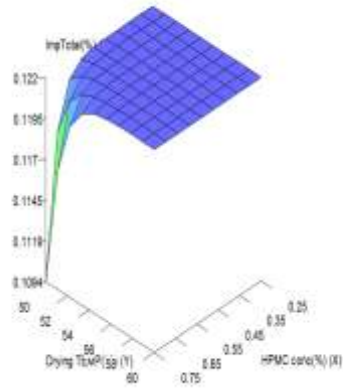
Şekil 191. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



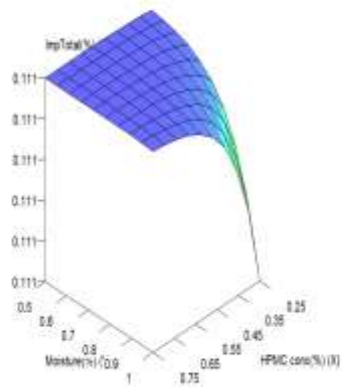
Şekil 192. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



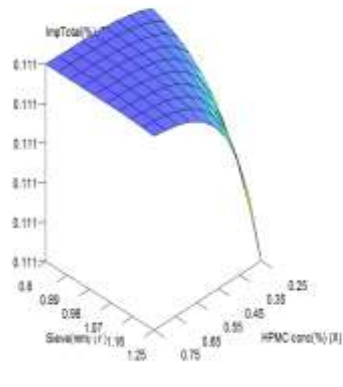
WG MgSt HPMC-Drying Temperature-Imp Total



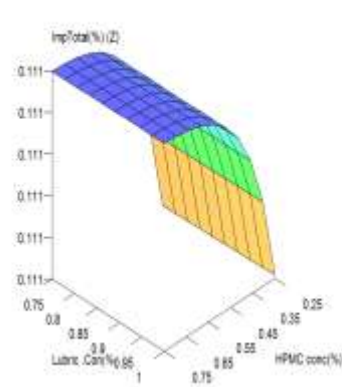
WG MgSt HPMC-Moisture-Imp Total



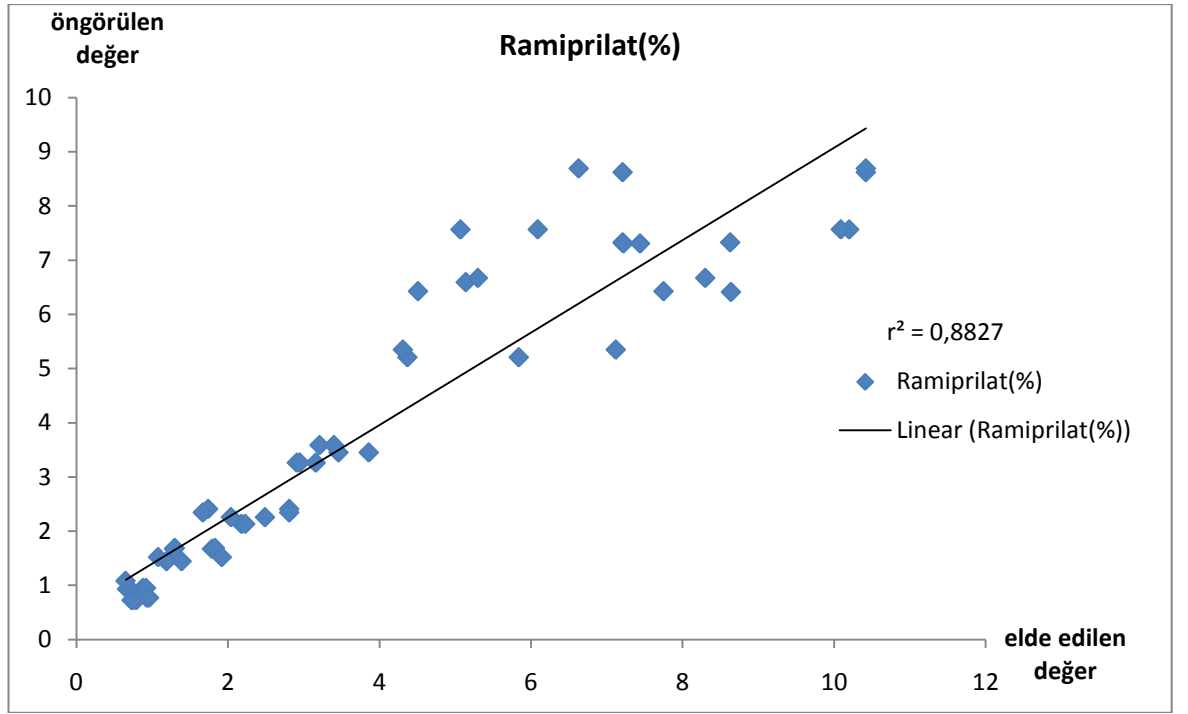
WG MgSt HPMC-Sieve size-Imp Total



WG MgSt HPMC-Lubricant Conc-Imp Total

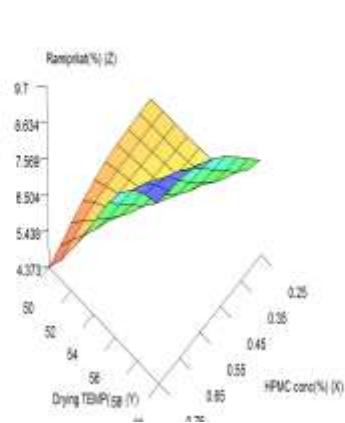


Şekil 193. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

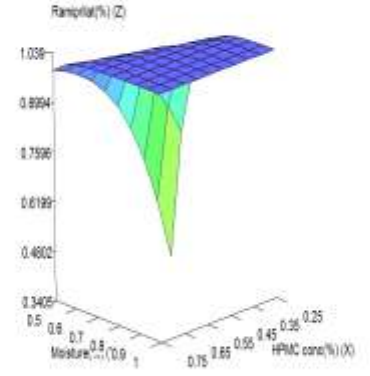


WG MgSt/HPMC Drying Temperature-Ramiprilat

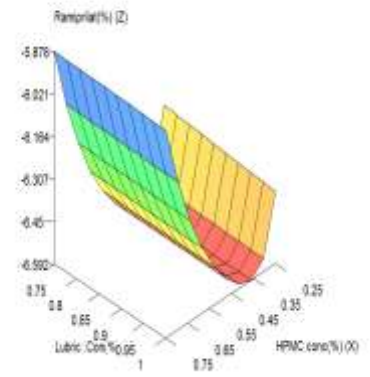
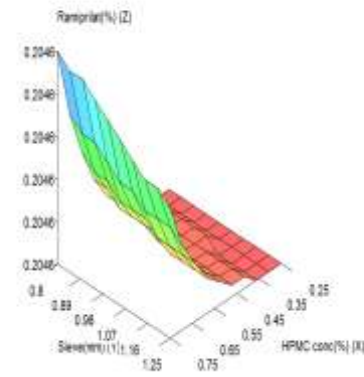
WG MgSt/HPMC Moisture-Ramiprilat



WG MgSt/HPMC Sieve Size-Ramiprilat



WG MgSt/HPMC Lubricant Con-Ramiprilat



Şekil 194. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde ramiprilatın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

SSF içeren tabletlerin INForm ANN programı ile incelenmesine ait bulgular

SSF kullanılarak, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm ANN Programı ile alınan model sonuçları aşağıda verilmiştir.

Tablo 56. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin INForm ANN programı ile alınan model sonuçları

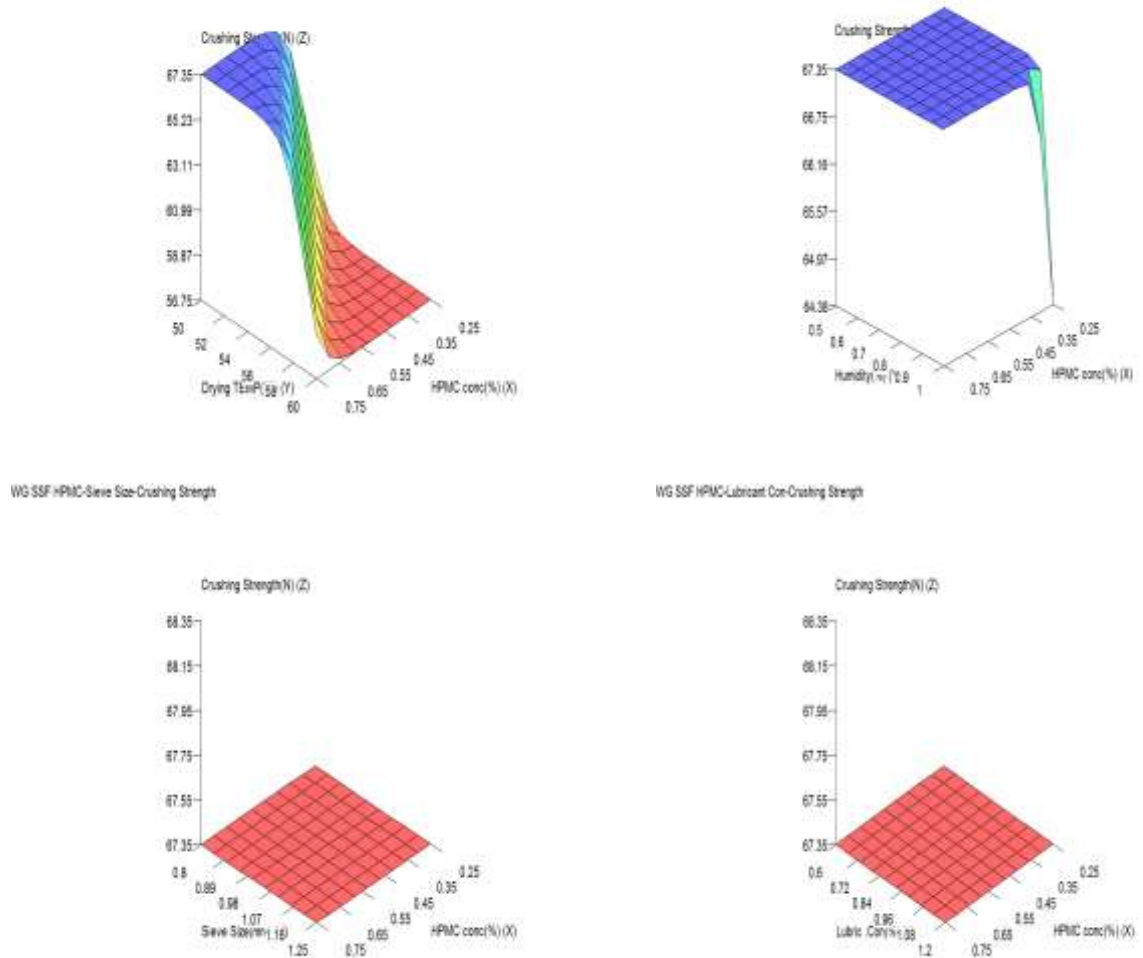
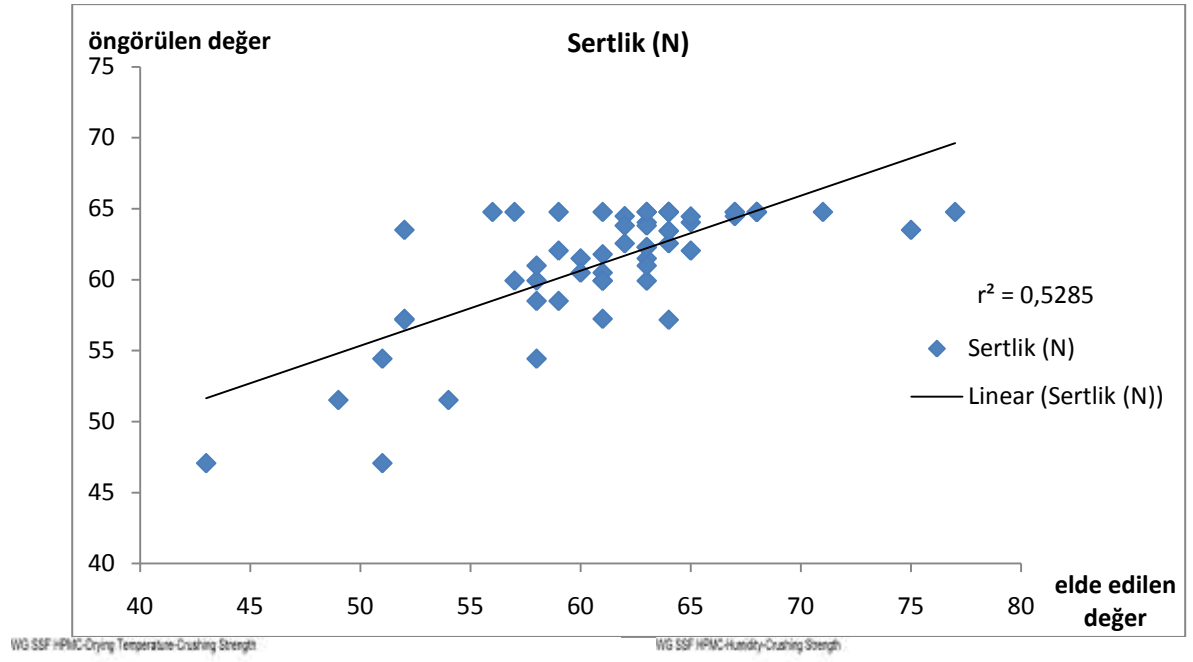
Ağırlık (mg) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)	Sertlik (N) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)	Aşınma (%) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)
Dağılma (dk.) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)	Miktar tayini (mg/tb) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)	%D_{30dk} (%) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)
Safsızlık C(%) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)	Safsızlık D(%) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)	Toplam safsızlık (%) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)
Ramiprilat(%) Tip: Neural Net I(5) - HL(3) - O(1)		

Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program r^2 değerlerini de vermektedir(Tablo 57).

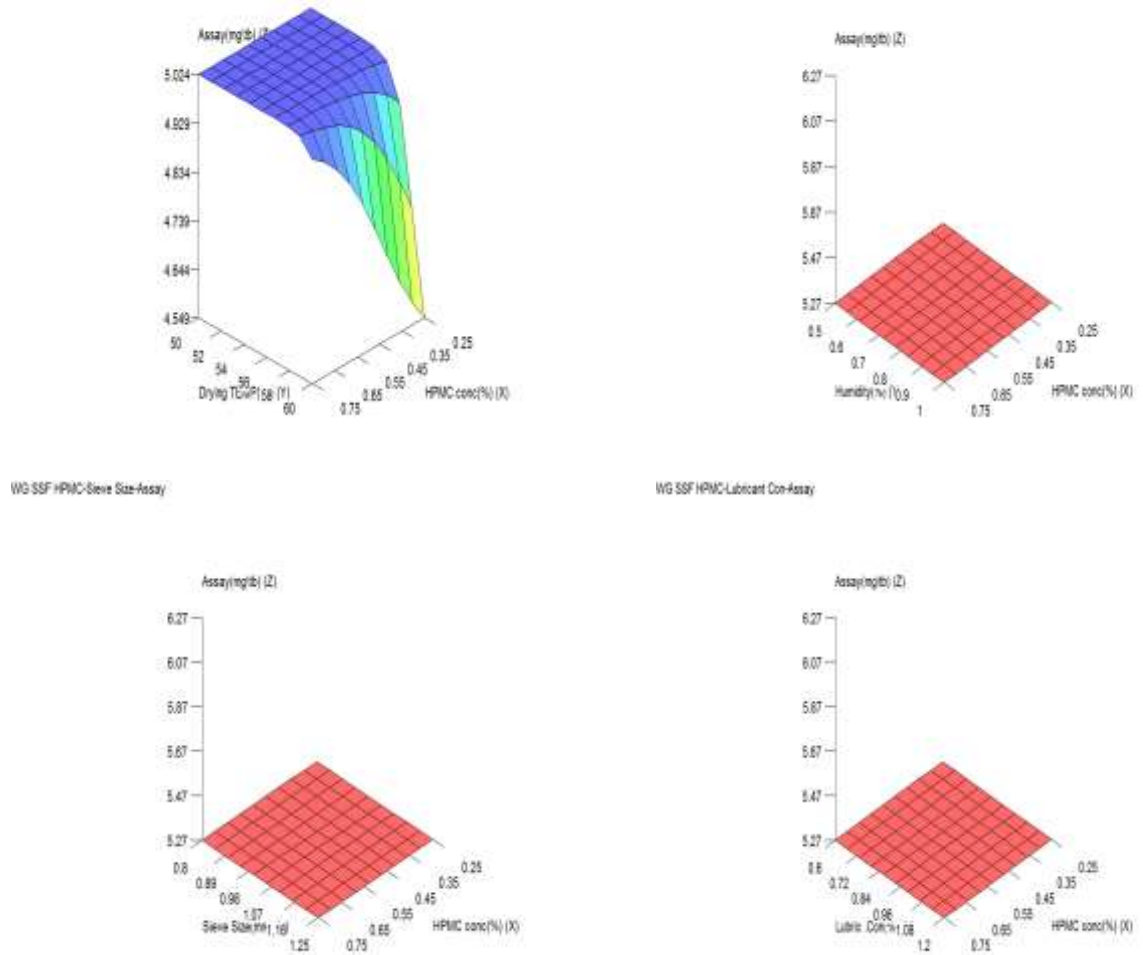
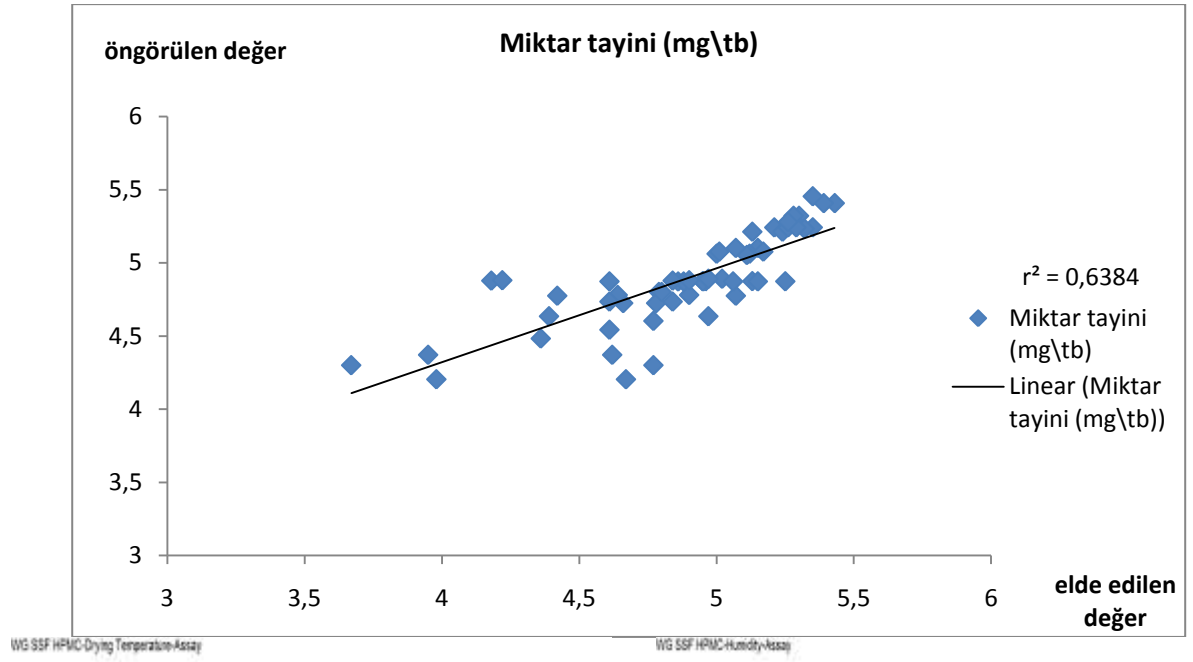
Programa göre model oluşturabilecek bazı tablet özelliklerimizden tablet sertliği, miktar tayini, 30 dakikada çözünen miktar, safsızlık D ve toplam safsızlık ile ramiprilat değerleri için korelasyon ve üç boyutlu grafikler Şekil 195-200’de verilmiştir.

Tablo 57. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

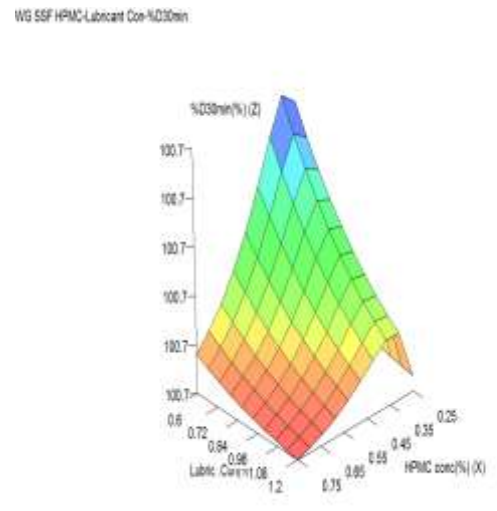
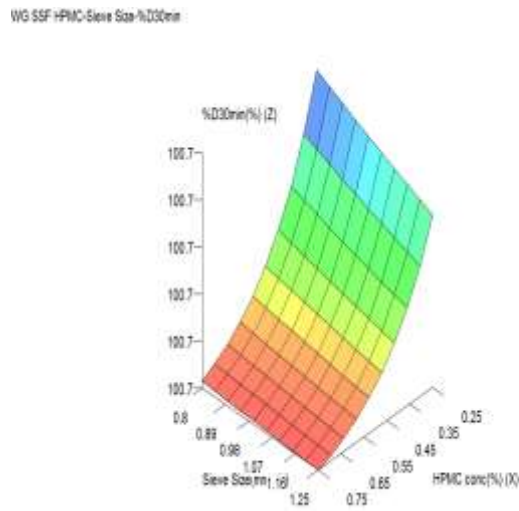
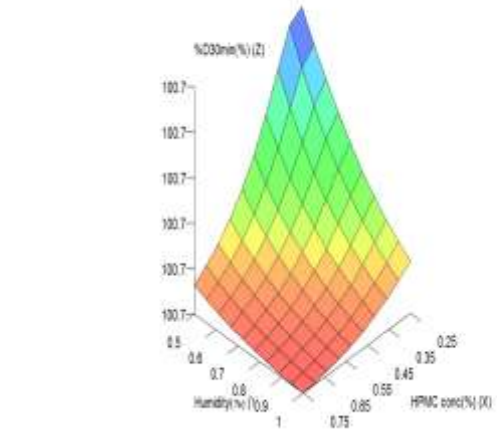
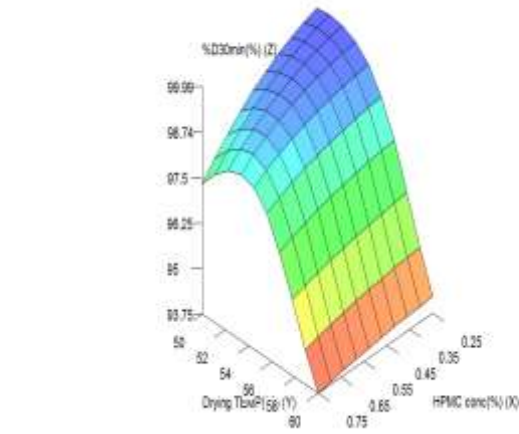
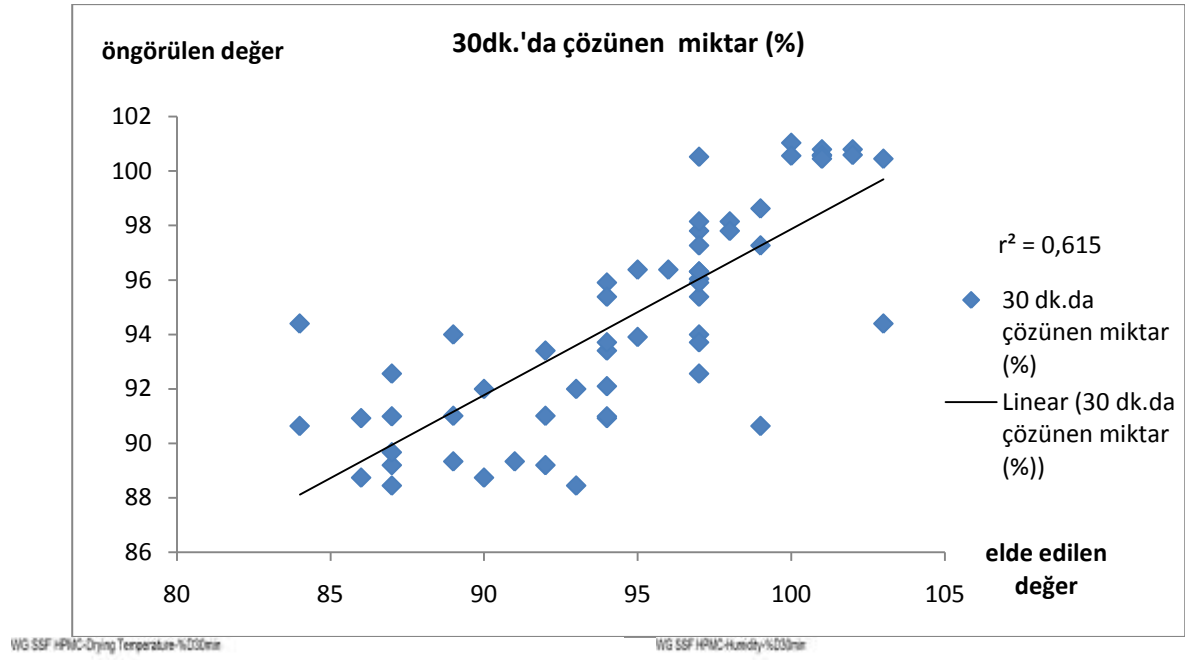
INForm ANN/ Yaş Granülasyon/SSF Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,38
Sertlik (N)	0,53
Aşınma (%)	0,53
Dağılma zamanı (dk)	0,35
Miktar tayini (mg/tb)	0,64
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,62
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	0,49
Safsızlık D (%)	0,71
Toplam safsızlık (%)	0,75
Ramiprilat (%)	0,74
	Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.



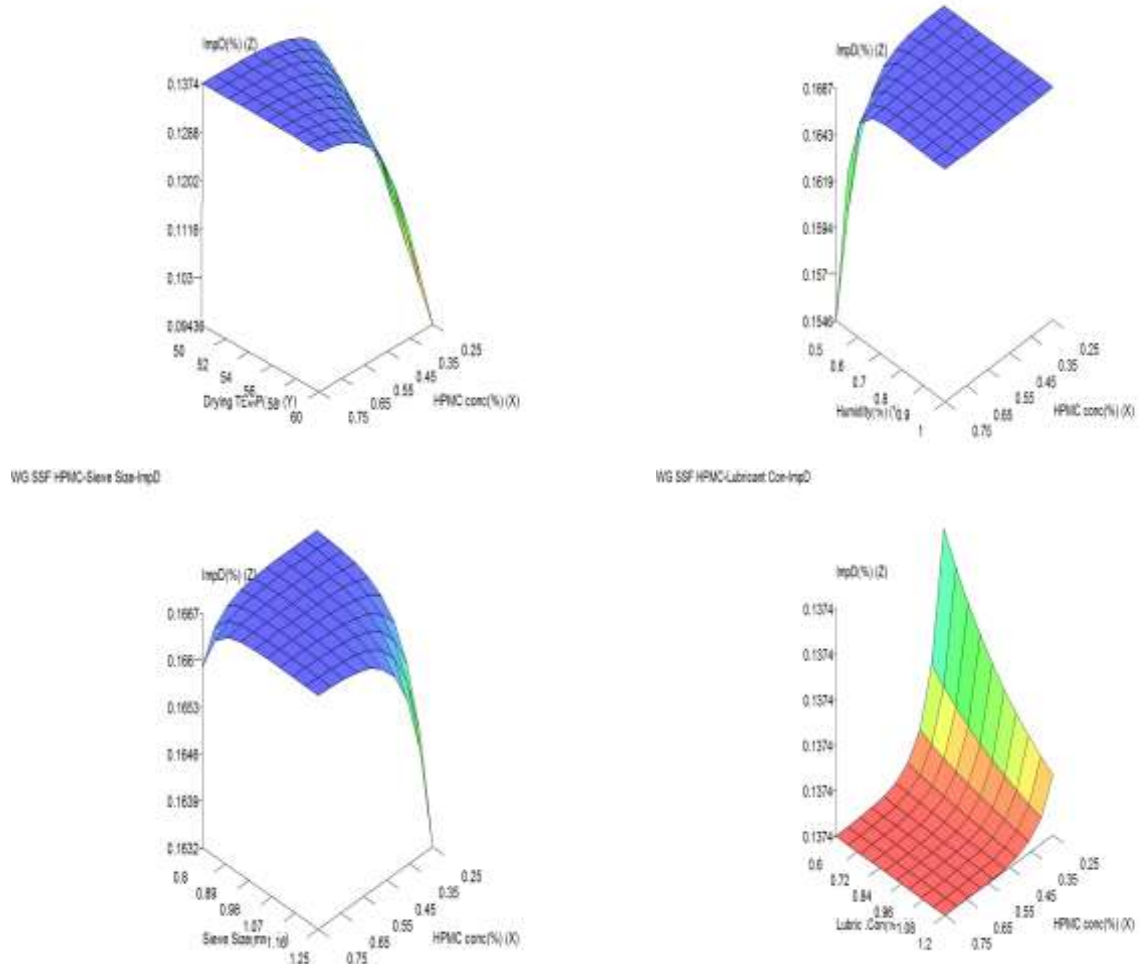
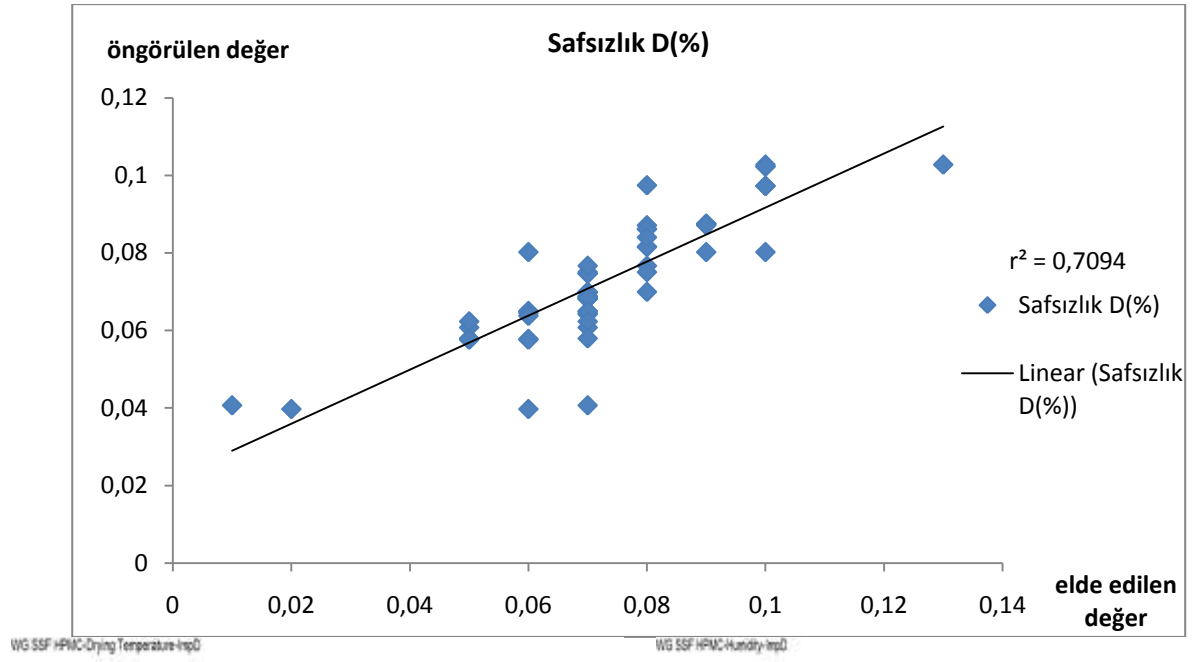
Şekil 195. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



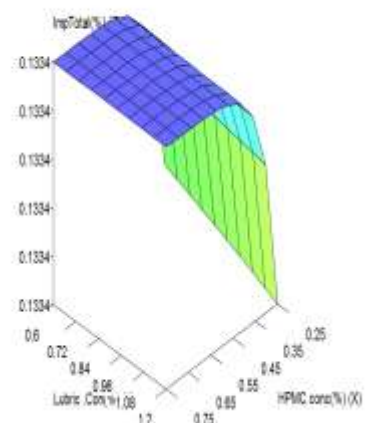
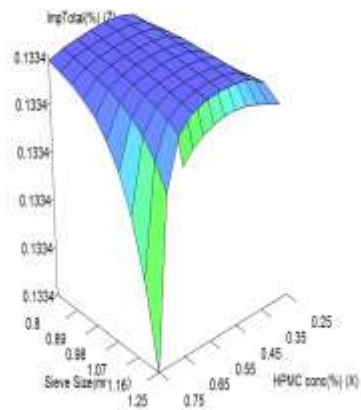
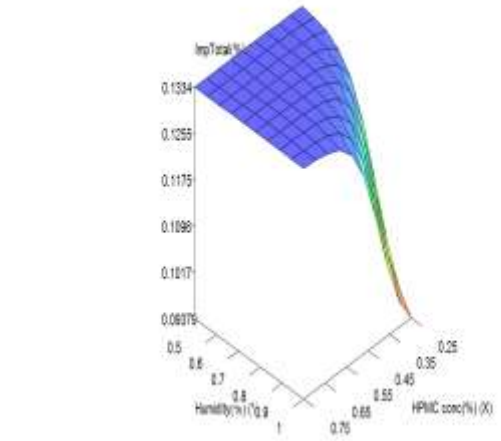
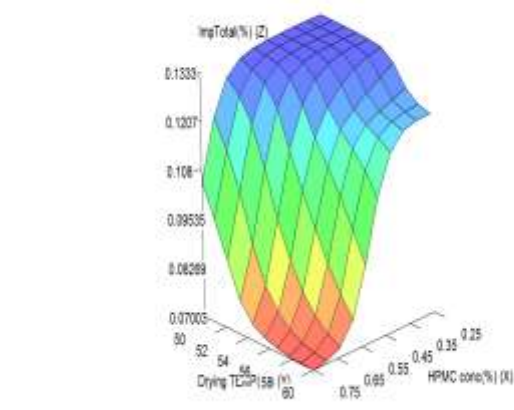
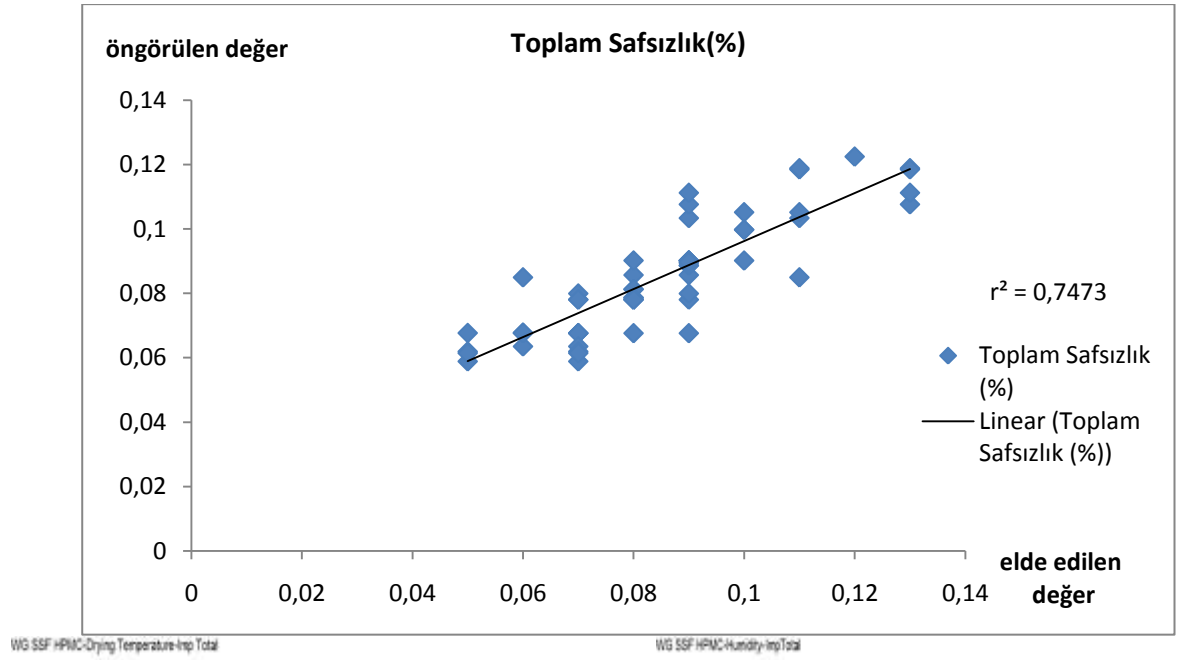
Şekil 196. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



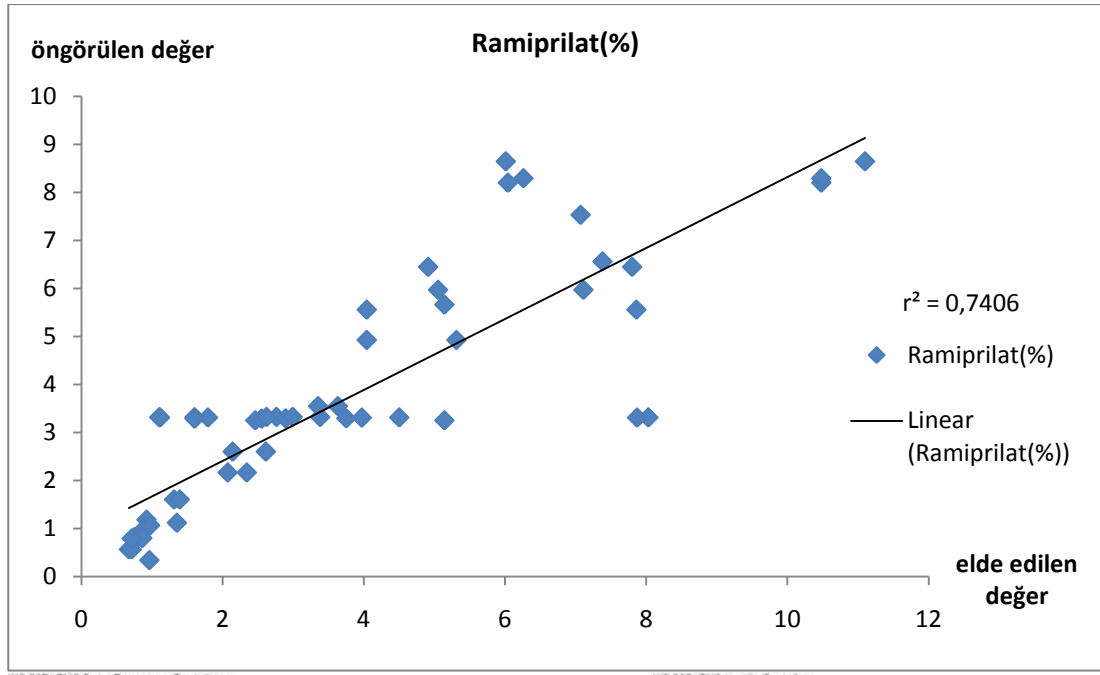
Şekil 197. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30dk. da çözünen miktarın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 198. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

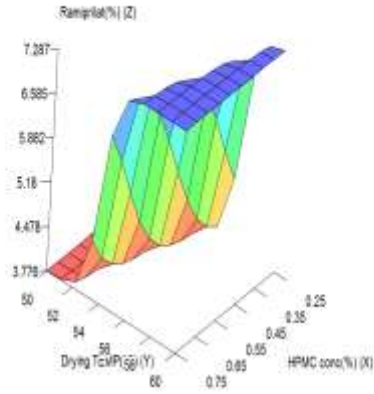


Şekil 199. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

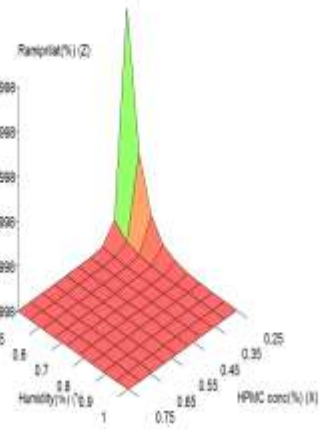


WG SSF-HPMC-Drying Temperature-Ramiprilat

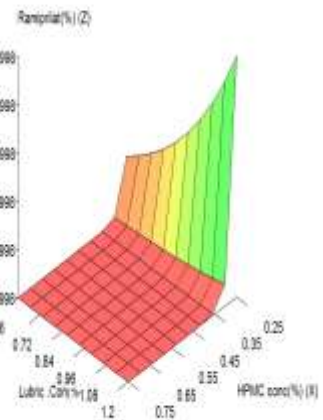
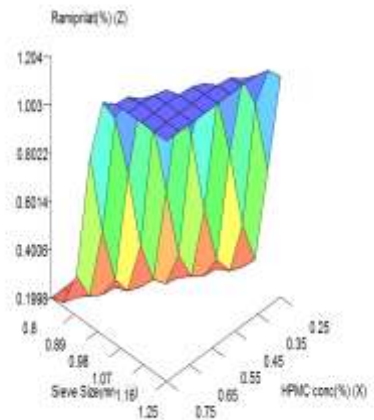
WG SSF-HPMC-Humidity-Ramiprilat



WG SSF-HPMC-Sieve Size-Ramiprilat



WG SSF-HPMC-Lubricant Con-Ramiprilat



Şekil 200. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde ramiprilatın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

3.4.2.1.3. Sprey Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin INForm ANN Programı ile İncelenmesine ait Bulgular

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ANN programının çalışma şartları Tablo 58’de verilmiştir.

Tablo 58. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm ANN programı çalışma şartları

Sprey Granülasyon INForm ANN Çalışma Koşulları Ağ yapısı				
Model Tipi: Sinir Ağı		Çalışma Parametreleri:		Girdiler/Çıktılar
Gizli Tabaka Sayısı (HL)	1	Geri-yayılım Parametreleri		Girdiler HPMC ya da PVP Lubrikant Lubrikant kons.
		Momentum	0,8	
Mevcut Gizli Tabaka (CHL)	1	Öğrenme hızı	0,7	
Ağ Sayısı (NN)	2	Hedefler		Çıktılar Ağırlık Sertlik Aşınma Dağılma zamanı Çözünme miktarı (%) Miktar tayini Safsızlık A Safsızlık B Safsızlık C Safsızlık D Toplam safsızlık Ramiprilat
		Hedef devirler	1000	
Transfer Fonksiyonu	Asimetrik Sigmoid	Hedef hataları	MS 0,0001	
Çıktı Transfer Fonksiyonu	Lineer	Rastgele başlangıç	1000	
Parametrelerin uygulanması: Tüm özellik modelleri				

HPMC/MgSt içeren tabletlerin INForm ANN programı ile incelenmesine ait bulgular

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tablet sonuçları, program tarafından değerlendirilmiş ve programın her tablet özelliği için uyguladığı model özellikler aşağıda verilmiştir (Tablo 59).

Tablo 59. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin INForm ANN programı ile alınan model sonuçları

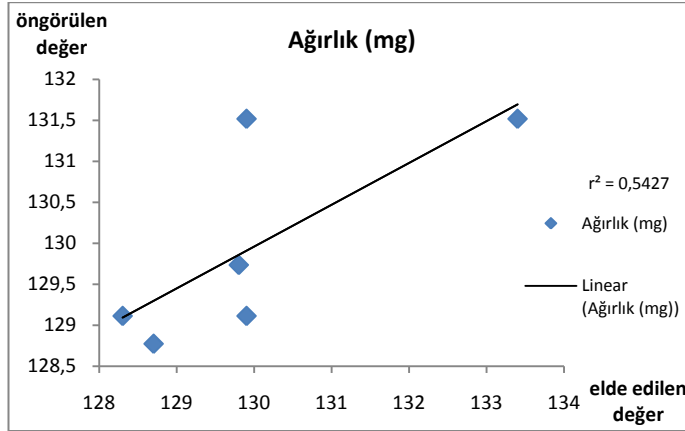
Tablet ağırlığı (mg) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Sertlik (N) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Aşınma (%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)
%D_{30dk} (%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Miktar tayini (mg/tb) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Safsızlık D(%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)
Toplam safsızlık (%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)		

Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program r^2 değerlerini de vermektedir (Tablo60).

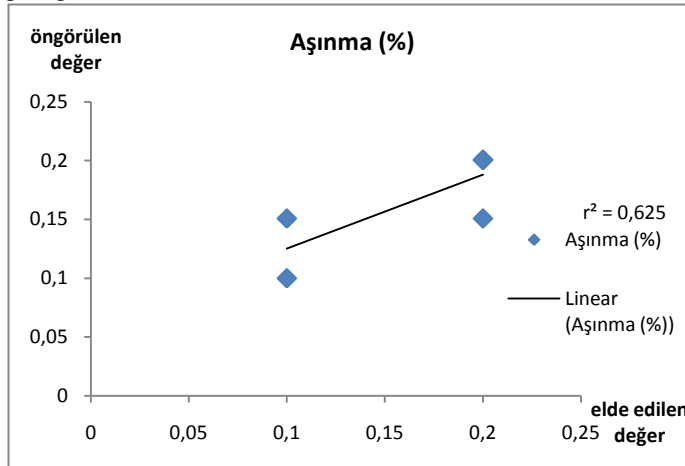
Tablo 60. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

INForm ANN Sprey Granülasyon/ HPMC/MgSt Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,54
Sertlik (N)	0,44
Aşınma (%)	0,63
Dağılma zamanı (dk)	
Miktar tayini (mg/tb)	0,95
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,81
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	
Safsızlık D (%)	0,99
Toplam safsızlık (%)	0,99
Ramiprilat (%)	
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	

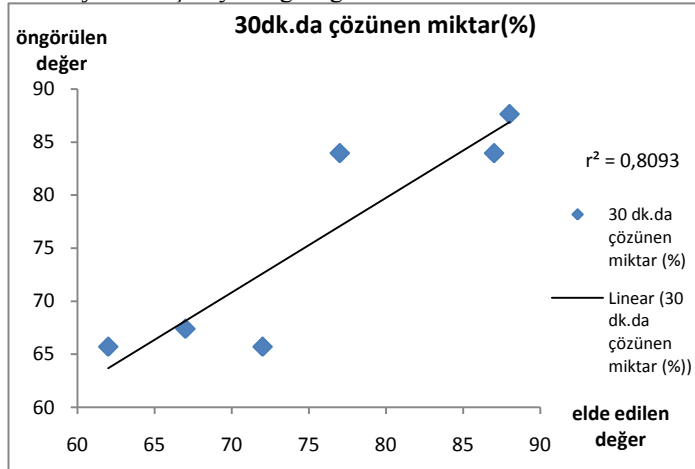
Programa göre model oluşturabilecek bazı tablet özelliklerimizden tablet ağırlığı, aşınma, 30 dakikada çözünen miktar, D safsızlığı ve toplam safsızlık değerlerinin korelasyon ve üç boyutlu grafikleri Şekil 201-205’te verilmiştir.



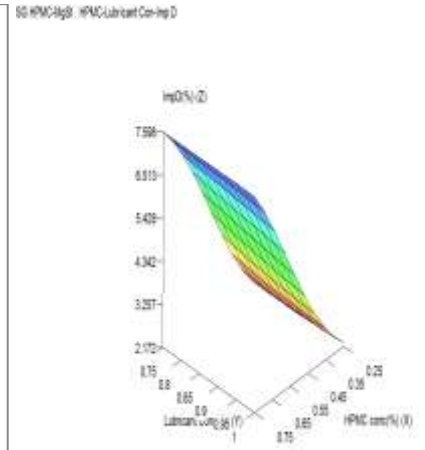
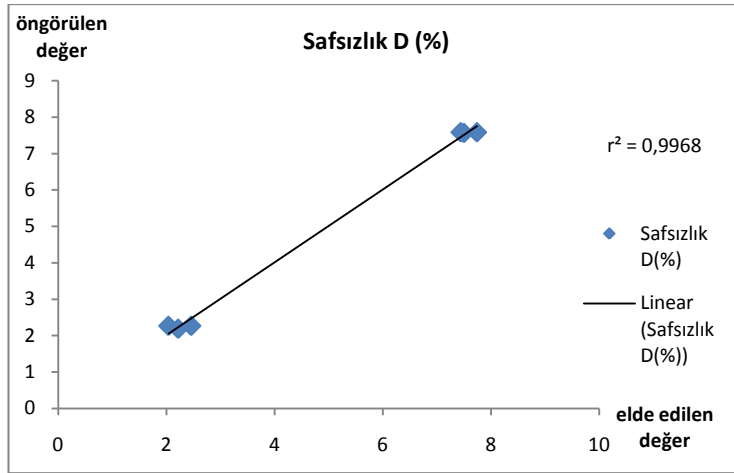
Şekil 201. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlığının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



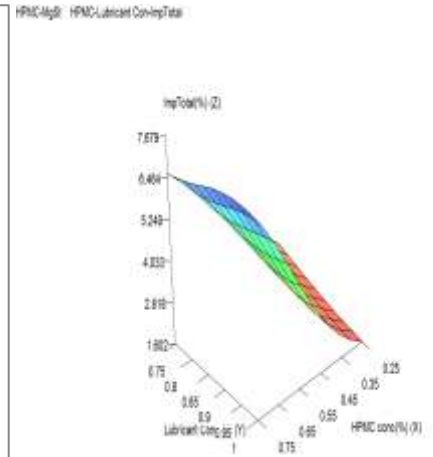
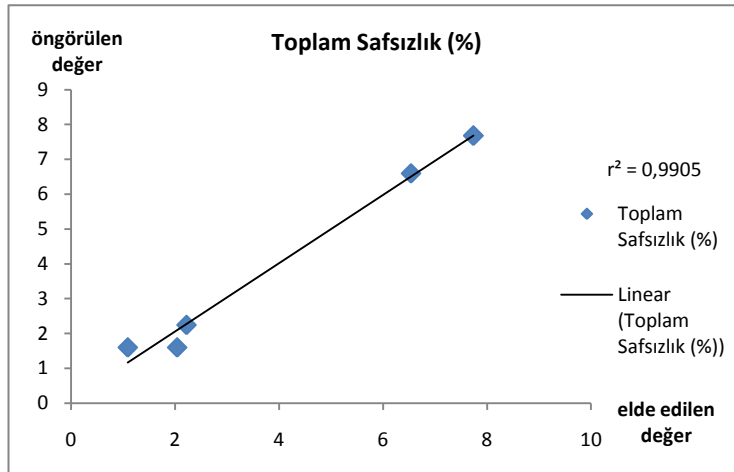
Şekil 202. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde aşınmanın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 203. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 204. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 205. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

HPMC/SSF içeren tabletlerin INForm ANN programı ile incelenmesine ait bulgular

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tablet sonuçları, program tarafından değerlendirilmiş ve programın her tablet özelliği için uyguladığı model özellikler aşağıda verilmiştir (Tablo 61).

Tablo 61. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin INForm ANN programı ile alınan model sonuçları

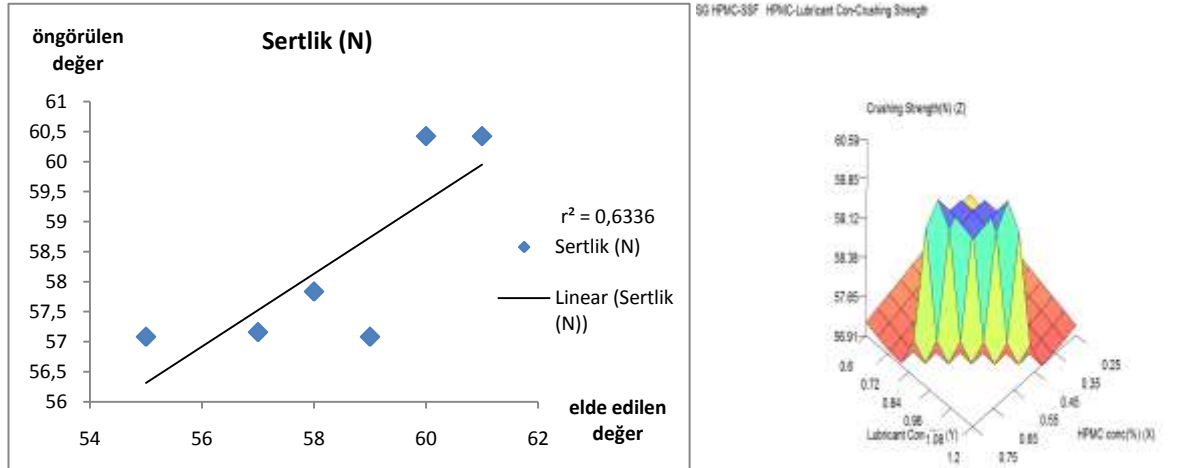
Tablet ağırlığı (mg) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Sertlik (N) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Aşınma (%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)
%D_{30dk} (%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Miktar tayini (mg/tb) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Safsızlık D(%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)
Toplam safsızlık (%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)		

Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca programdan elde edilen r^2 değerleri de tabloda verilmektedir(Tablo62).

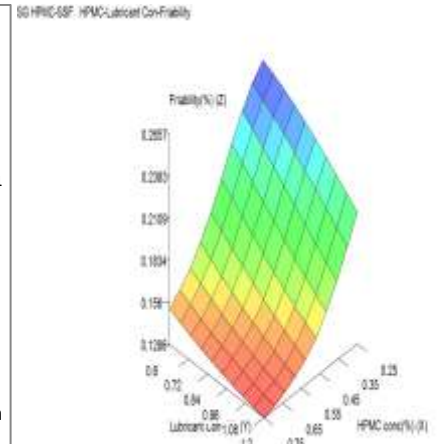
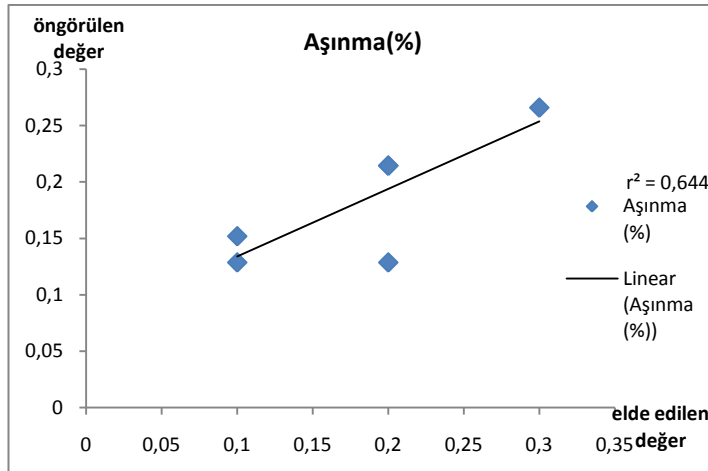
Tablo 62. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

INForm Sprey Granülasyon/ SSF/HPMC Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,38
Sertlik (N)	0,63
Aşınma (%)	0,64
Dağılma zamanı (dk)	
Miktar tayini (mg/tb)	0,78
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,99
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	
Safsızlık D (%)	0,99
Toplam safsızlık (%)	0,99
Ramiprilat (%)	
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	

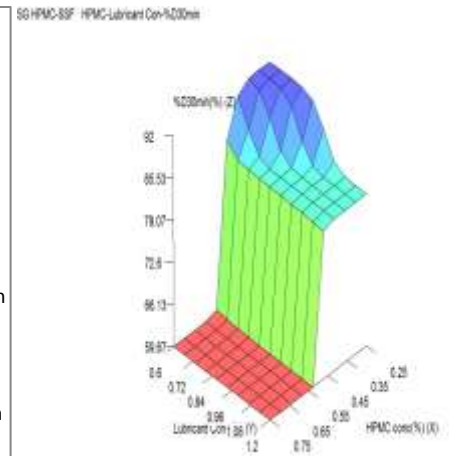
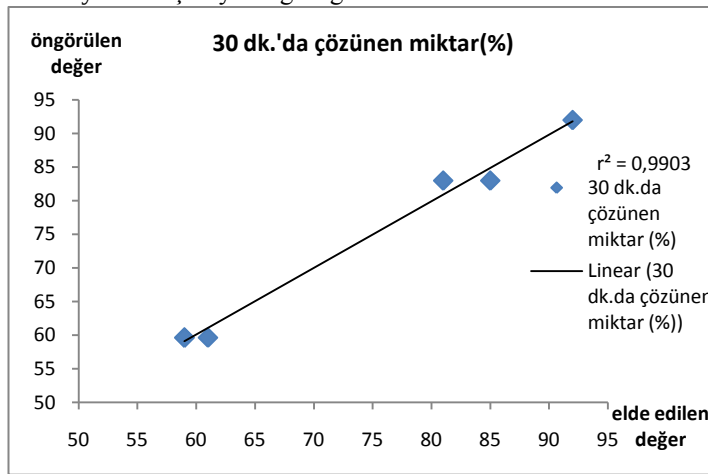
Programa göre model oluşturabilecek tablet özelliklerimizden tablet sertliği, aşınma, 30 dakikada çözünen miktar, miktar tayini, safsızlık D ve toplam safsızlık değerlerinin korelasyon ve üç boyutlu grafikleri Şekil 206-211'de verilmiştir.



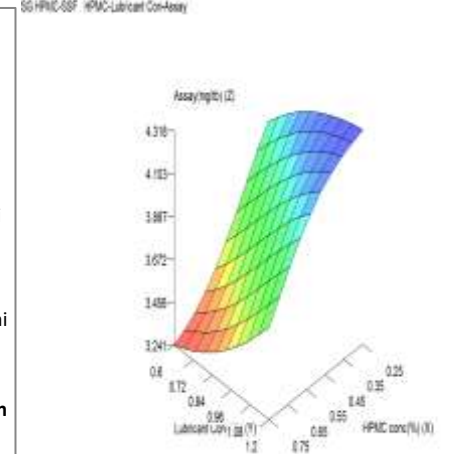
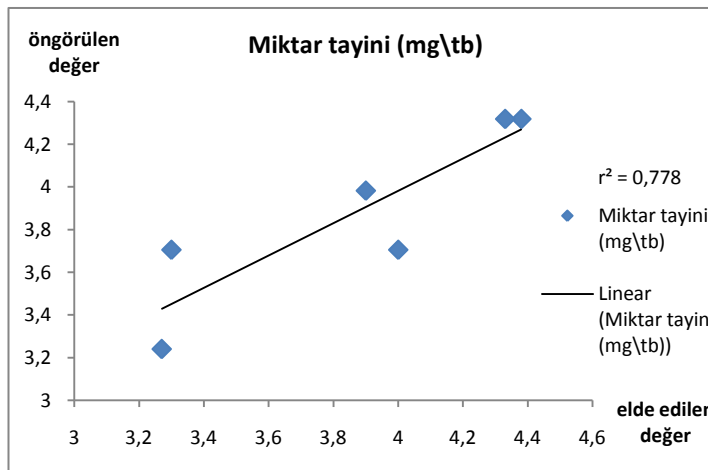
Şekil 206. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğinin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



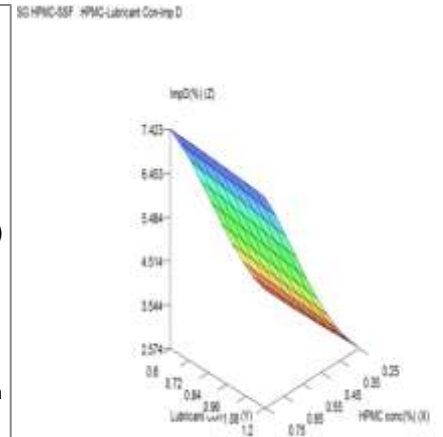
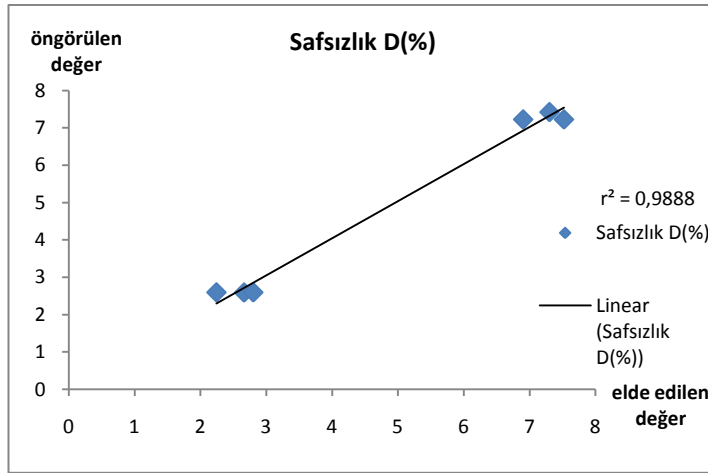
Şekil 207. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde aşınmanın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



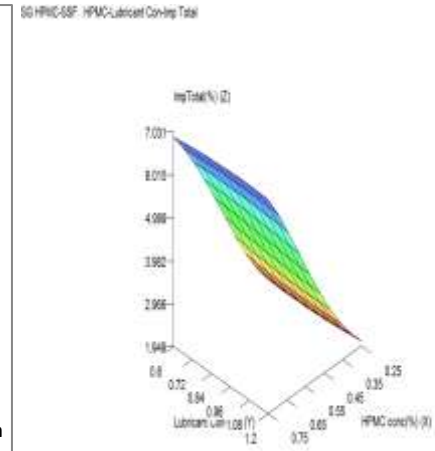
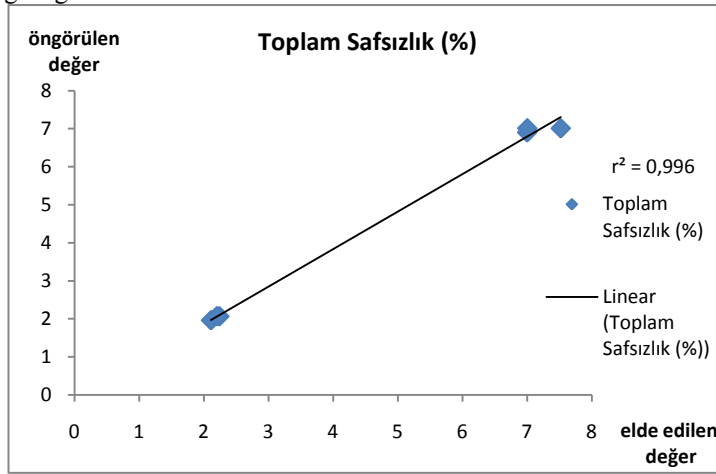
Şekil 208. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30dk. da çözünen miktarının INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 209. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 210. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 211. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

PVP/MgSt içeren tabletlerin INForm ANN programı ile incelenmesine ait bulgular

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, MgSt/PVP içeren tablet sonuçları, program tarafından değerlendirilmiş ve programın her tablet özelliği için uyguladığı model özellikler aşağıda verilmiştir (Tablo 63).

Tablo 63. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerin INForm ANN programı ile alınan model sonuçları

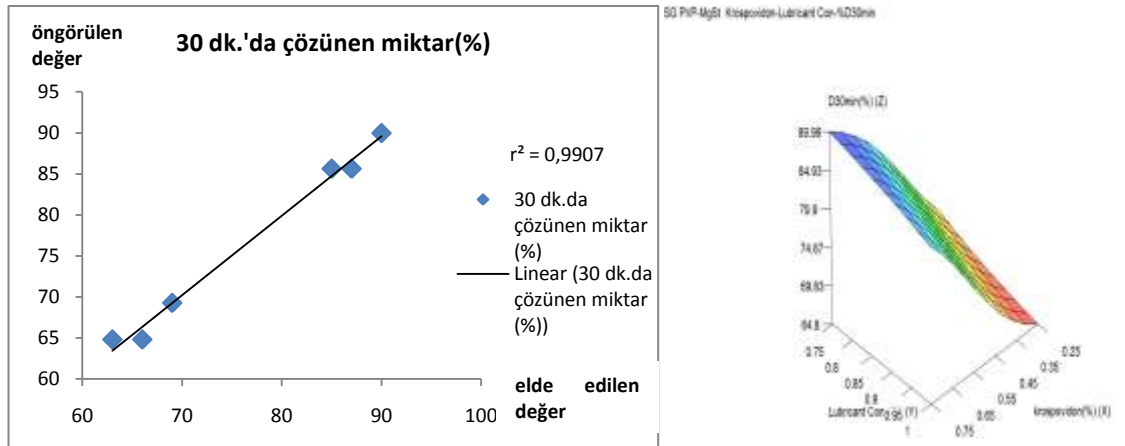
Tablet ağırlığı (mg) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Sertlik (N) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Aşınma (%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)
%D_{30 dk}(%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Miktar tayini (mg/tb) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Safsızlık C(%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)
Safsızlık D(%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	Toplam safsızlık (%) Tip: Neural Net I(2) - HL(2) - O(1)	

Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiş ve r^2 değerleri Tablo 64'te verilmiştir.

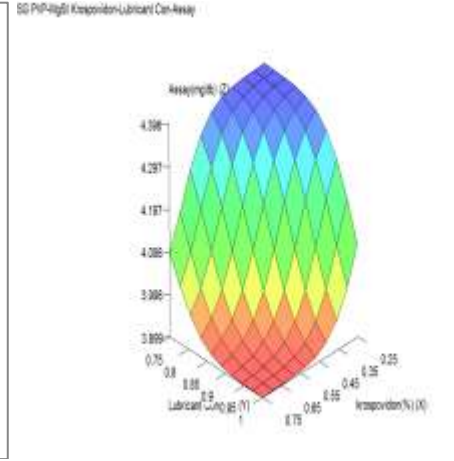
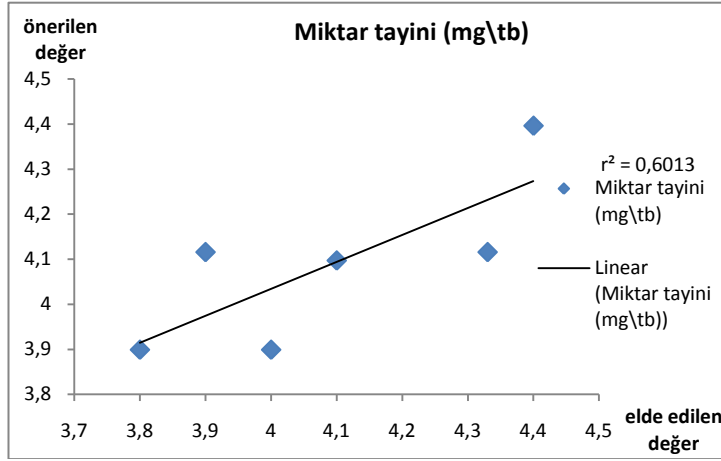
Tablo 64. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

INForm Sprey Granülasyon/PVP /MgSt Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,14
Sertlik (N)	0,25
Aşınma (%)	0,26
Dağılma zamanı (dk)	
Miktar tayini (mg/tb)	0,60
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,99
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	0,99
Safsızlık D (%)	0,99
Toplam safsızlık (%)	0,99
Ramiprilat (%)	
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	

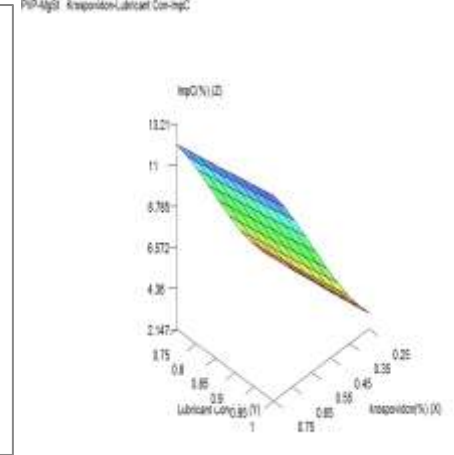
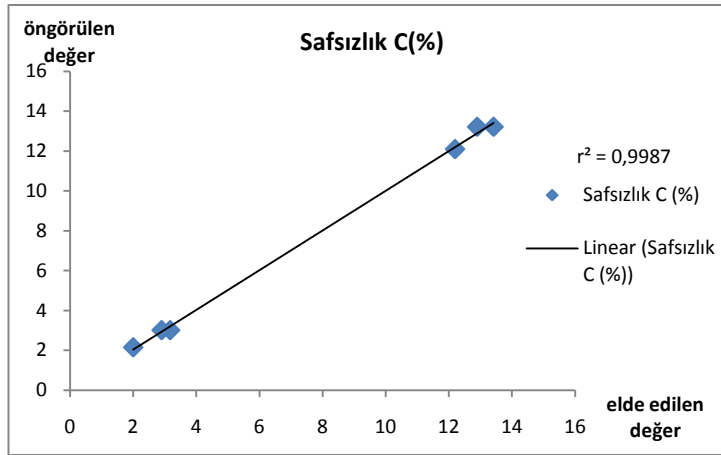
Programa göre model oluşturabilecek tablet özelliklerimizden 30 dakikada çözünen miktar, miktar tayini, C ve D safsızlıkları ile toplam safsızlık değerlerinin korelasyon ve üç boyutlu grafikleri Şekil 212-216'da verilmiştir.



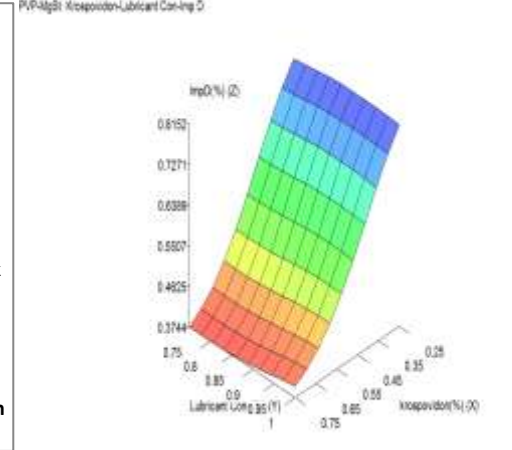
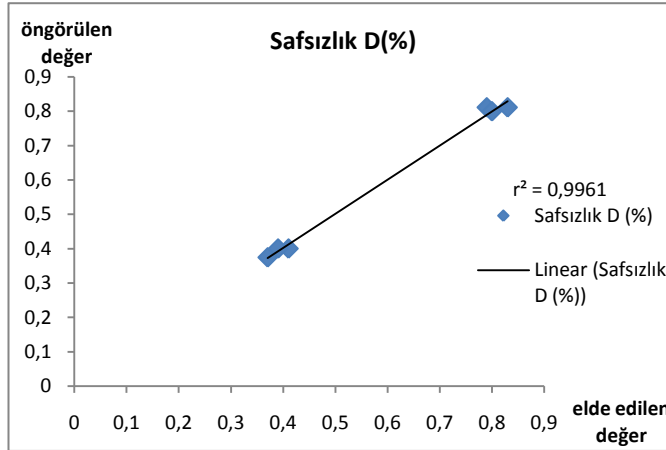
Şekil 212. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



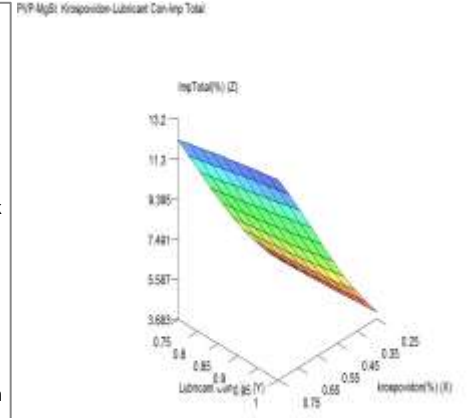
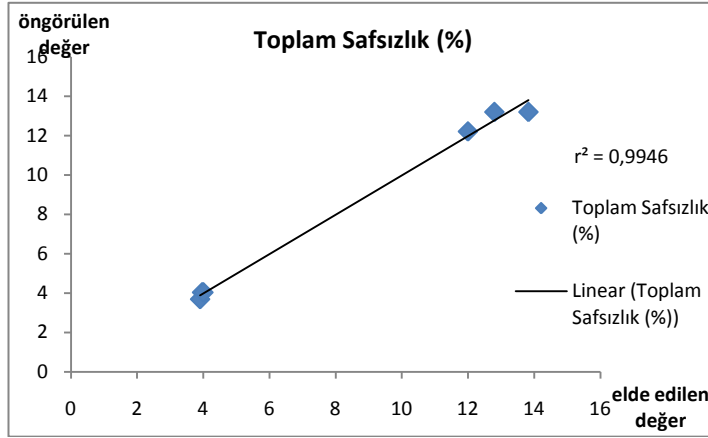
Şekil 213. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 214. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde safsızlık C'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 215. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 216. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

PVP/SSF içeren tabletlerin INForm ANN programı ile incelenmesine ait bulgular

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tablet sonuçları, program tarafından değerlendirilmiş ve programın her tablet özelliği için uyguladığı model özellikler aşağıda verilmiştir (Tablo 65).

Tablo 65. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin INForm ANN programı ile alınan model sonuçları

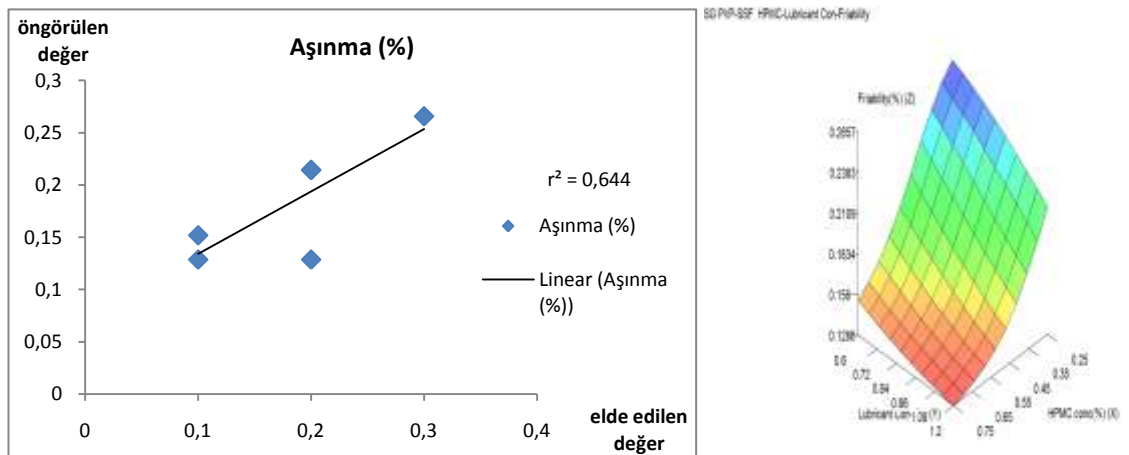
Tablet ağırlığı (mg)	Sertlik (N)	Aşınma (%)
Tip: Neural Net	Tip: Neural Net	Tip: Neural Net
I(2) - HL(2) - O(1)	I(2) - HL(2) - O(1)	I(2) - HL(2) - O(1)
%D30_{dk.}(%)	Miktar tayini (mg/tb)	Safsızlık D(%)
Tip: Neural Net	Tip: Neural Net	Tip: Neural Net
I(2) - HL(2) - O(1)	I(2) - HL(2) - O(1)	I(2) - HL(2) - O(1)
Toplam safsızlık (%)		
Tip: Neural Net		
I(2) - HL(2) - O(1)		

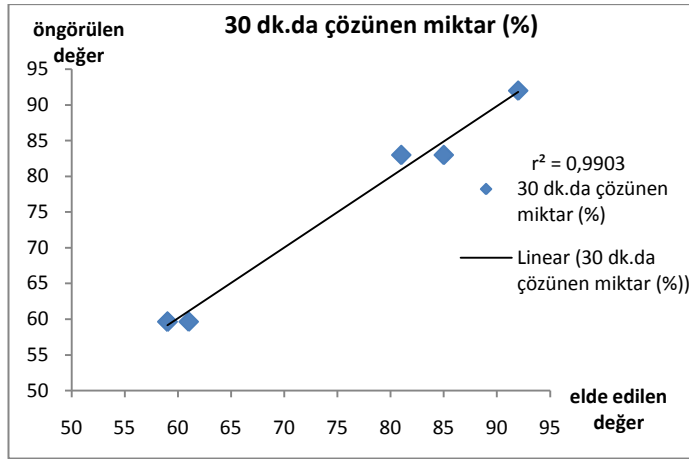
Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilerek r^2 değerleri verilmiştir(Tablo 66).

Tablo 66. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

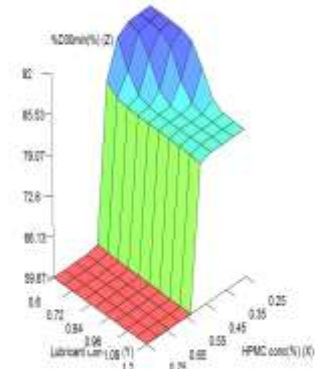
INForm Sprey Granülasyon/PVP/SSF Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,78
Sertlik (N)	0,44
Aşınma (%)	0,64
Dağılma zamanı (dk)	
Miktar tayini (mg/tb)	0,78
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,99
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	
Safsızlık D (%)	0,99
Toplam safsızlık (%)	0,99
Ramiprilat (%)	
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	

Programa göre model oluşturabilecek bazı tablet özelliklerimizden aşınma, 30 dakikada çözünen miktar, miktar tayini, D safsızlığı ve toplam safsızlık korelasyon ve üç boyutlu grafikleri Şekil 217-221'de verilmiştir.

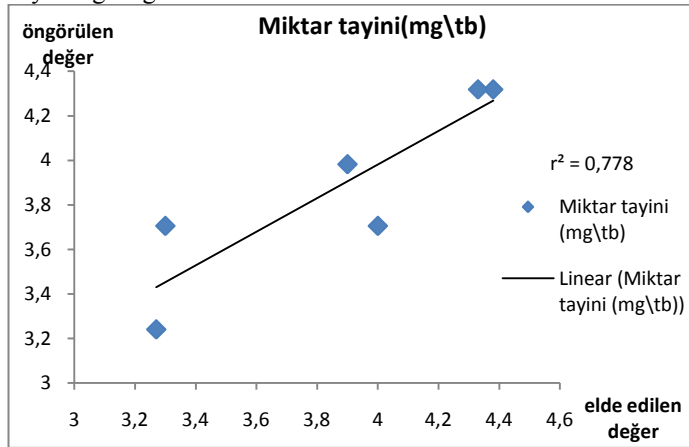




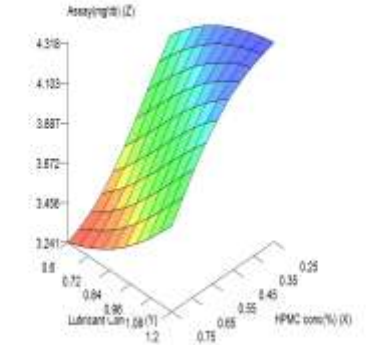
SD PVP-SSF HPMAC Lubricant Car-1000m



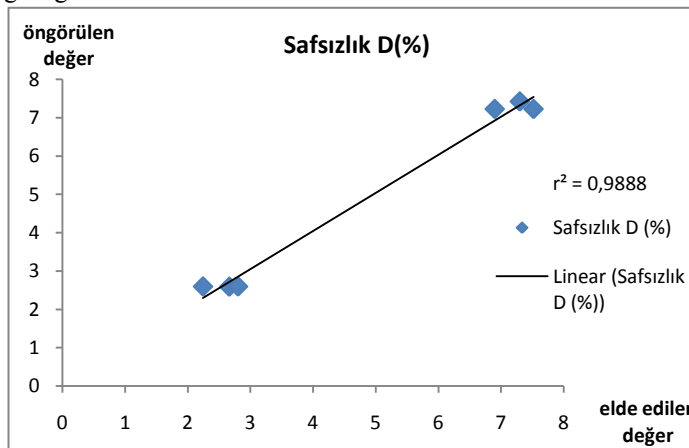
Şekil 218. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde 30dk. da çözünen miktarın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



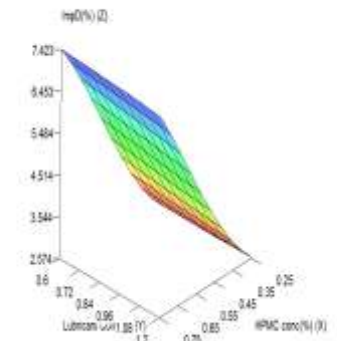
SD PVP-SSF HPMAC Lubricant Car-Vesary



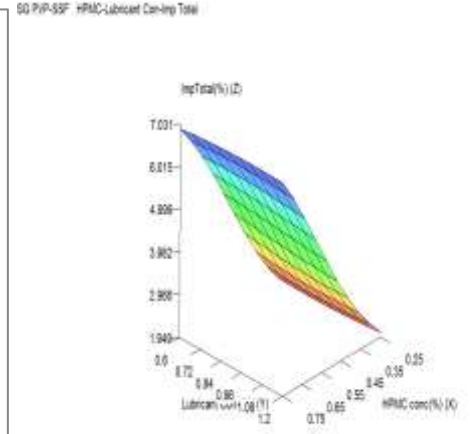
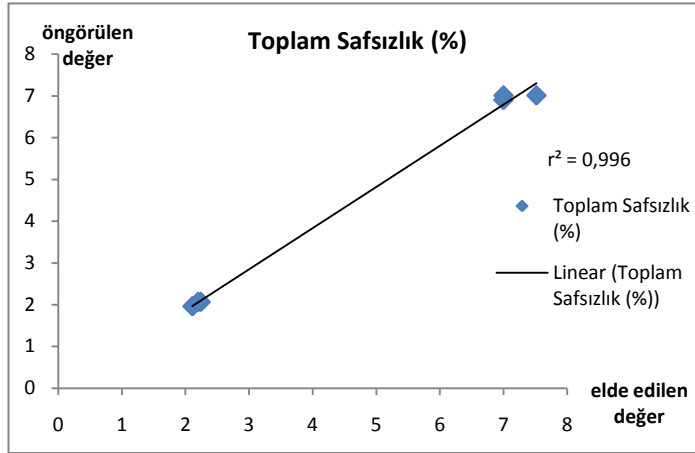
Şekil 219. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



SD PVP-SSF HPMAC Lubricant Car-100 D



Şekil 220. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde Safsızlık D'nin INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 221. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm ANN programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

3.4.3. INForm GEP Programına ait Bulgular

3.4.3.1. Formülasyon Parametrelerinin INForm GEP Programı ile İncelenmesine ait Bulgular

Doğrudan basım, yaş granülasyon ve sprey granülasyon üretim yöntemleri ile hazırlanan tabletlerde INForm GEP programı ile formülasyon değişkenlerinin farklılıklarından doğan sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Her üretim şekline göre farklı formülasyon parametreleri göz önüne alınarak, maddeler ve tablet özellikleri programa yüklendikten sonra, veri setinin %15'i test verisi olarak ayrılmıştır ve program çalıştırılmıştır. Program veri setiyle eğitilmiş ve girdi/çıkıtları arasındaki ilişkiyi modellemeye çalışmıştır. Veri setinin çoğu “training set”, %15'i öğrenme sırasında sinir ağının performansını bağımsız olarak değerlendiren verifikasyon seti ve geri kalanlar da test setini oluşturmuştur.

GEP program ANN'den farklı olarak her çalışmada, o çalışma verilerine göre çalışma denklemlerini vermektedir.

Model istatistik verilerinde de ANN'de olduğu gibi model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, model oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program aynı tabloda r^2 değerlerini de vermektedir. Bunun yanı sıra bulunan ve öngörülen (predicted) değerler arası r^2 hesapları da yapılmıştır. Programa göre model oluşturabilecek tablet özelliklerimizin 3 boyutlu grafikleri de oluşturulmuştur.

2.3.3'te belirtildiği gibi genetik algoritma programı 5 farklı eğitim tipine sahiptir. Hepsi denenmiş olup, Tablo 67-71'de görüldüğü gibi aralarında belirgin bir farkın olmadığı görülmüştür ve genellikle kullanılan program olan MSE(ortalama karesel hata) kullanılmıştır.

Tablo 67. INForm GEP programının BIC eğitim tipi

BIC-SG Başlangıç				
	r²	Kabul	Model Sayısı	Bağımlı Değişken
Tablet ağırlığı (mg)	0,053	-	1	Krospovidon
Sertlik (N)	0,1454	-	1	Lubrikant
Aşınma (%)	0,2620	-	1	HPMC Kons.
Dağılma zamanı (dk)	-			
Miktar tayini (mg/tb)	0,8617	+	2	1) HPMC Kons /Lubrikant Kons. 2) Krospovidon
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,7351	+	3	1) HPMC Kons. 2) Lubrikant Kons. 3) Krospovidon
Safsızlık A (%)	-			
Safsızlık B (%)	-			
Safsızlık C (%)	0,9985	+	1	Krospovidon/ Lubrikant/ Lubrikant Kons.
Safsızlık D (%)	0,9955	+	2	1) HPMC Kons. 2) Krospovidon
Toplam safsızlık (%)	0,9923	+	2	1) Krospovidon/ Lubrikant 2) HPMC Kons.
Ramiprilat (%)	-			

Tablo 68. INForm GEP programının LOO CV-SG eğitim tipi

LOO CV-SG Başlangıç				
	r²	Kabul	Model Sayısı	Bağımlı Değişken
Tablet ağırlığı (mg)	0,1028	-	1	Krospovidon
Sertlik (N)	0,1454	-	1	Lubrikant
Aşınma (%)	0,3022	-	1	Krospovidon/Lubrikant
Dağılma zamanı (dk)	-			
Miktar tayini (mg/tb)	0,8937	+	2	1) HPMC Kons./Lubrikant 2) Krospovidon
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,7351	+	3	1) HPMC Kons. 2) Lubrikant 3) Krospovidon
Safsızlık A (%)	-			
Safsızlık B (%)	-			
Safsızlık C (%)	0,9983	+	2	1) Krospovidon/ Lubrikant 2) HPMC Kons./Lubrikant Kons.
Safsızlık D (%)	0,9955	+	2	1) HPMC Kons. 2) Krospovidon
Toplam safsızlık (%)	0,9932	+	2	1) Krospovidon/ Lubrikant 2) HPMC Kons.
Ramiprilat (%)	-			

Tablo 69. INForm GEP programının BIC WG eğitim tipi

BIC WG Tablet Başlangıç				
	r²	Kabul	Model Sayısı	Bağımlı Değişken
Tablet ağırlığı (mg)	0,2333	-	2	1) Kurutma Sıc. 2) HPMC Kons.
Sertlik (N)	0,1849	-	1	HPMC Kons. / Kurutma Sıc.
Aşınma (%)	0,2356	-	1	HPMC Kons.
Dağılma zamanı (dk)	0,0364	-	1	Kurutma Sıc.
Miktar tayini (mg/tb)	0,4629	-	2	1) HPMC Kons. / Kurutma Sıc. 2) Nem
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,7312	+	1	HPMC Kons. / Kurutma Sıc./ Nem/ Elek Boyutu
Safsızlık A (%)				
Safsızlık B (%)				
Safsızlık C (%)	0,36	-	2	1) HPMC Kons. / Nem 2) Kurutma Sıc.
Safsızlık D (%)	0,7554	+	2	1) HPMC Kons. / Kurutma Sıc./ Nem/ Elek Boyutu/ 2) Lubrikant
Toplam safsızlık (%)	0,6141	+ -	2	1) HPMC Kons. / Kurutma Sıc./ Nem 2) Lubrikant
Ramiprilat (%)	0,8327	+	1	HPMC Kons. / Kurutma Sıc./ Nem/ Elek Boyutu

Tablo 70. INForm GEP programının MDL-WG eğitim tipi

MDL-WG Başlangıç				
	r²	Kabul	Model Sayısı	Bağımlı Değişken
Tablet ağırlığı (mg)	0,2333	-	2	1) Kurutma Sıc. 2) HPMC Kons.
Sertlik (N)	0,1849	-	1	HPMC Kons. / Kurutma Sıc.
Aşınma (%)	0,2356	-	1	HPMC Kons.
Dağılma zamanı (dk)	0,0364	-	1	Kurutma Sıc.
Miktar tayini (mg/tb)	0,4629	-	2	1) HPMC Kons. / Kurutma Sıc. 2) Nem
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,7312	+	1	HPMC Kons. / Kurutma Sıc./ Nem/ Elek Boyutu
Safsızlık A (%)				
Safsızlık B (%)				
Safsızlık C (%)	0,3366	-	1	HPMC Kons. / Nem
Safsızlık D (%)	0,7454	+	2	1) HPMC Kons. / Kurutma Sıc./ Nem/ Elek Boyutu/ 2) Lubrikant
Toplam safsızlık (%)	0,6141	+ -	2	1) HPMC Kons. / Kurutma Sıc./ Nem 2) Lubrikant
Ramiprilat (%)	0,8327	+	1	HPMC Kons. / Kurutma Sıc./ Nem/ Elek Boyutu

Tablo 71. INForm GEP programının CV/Cross Validation-WG eğitim tipi

CV/Cross Validation-WG Başlangıç				
	r²	Kabul	Model Sayısı	Bağımlı Değişken
Tablet ağırlığı (mg)	0,1632	-	1	Kurutma Sıc.
Sertlik (N)	0,1039	-	1	Kurutma Sıc.
Aşınma (%)	0,2356	-	1	HPMC Kons.
Dağılma zamanı (dk)	0,154	-	1	Lubrikant Kons.
Miktar tayini (mg/tb)	0,3051	-	2	1) Kurutma Sıc. 2) HPMC Kons.
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,1071	-	1	Nem
Safsızlık A (%)				
Safsızlık B (%)				
Safsızlık C (%)	0,2566	-	1	HPMC Kons.
Safsızlık D (%)	0,1621	-	1	Kurutma Sıc.
Toplam safsızlık (%)	0,1583	-	1	Kurutma Sıc.
Ramiprilat (%)	0,6682	+ -	1	HPMC Kons./Kurutma Sıc./ Nem

3.4.3.1.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Formülasyon Parametrelerinin INForm GEP Programı ile İncelenmesine ait Bulgular

MgSt içeren tabletlerin INForm GEP programı ile incelenmesine ait bulgular

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin, GEP programıyla yapılan testlerinin çalışma şartları Tablo 72’de belirtilmiştir.

Tablo 72. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm GEP programı çalışma şartları

INForm GEP Doğrudan Basım Çalışma Koşulları	
Model Tipi: GEP	
Popülasyon sayısı	10
Popülasyon boyutu	1000
Uygunluk sayısı	100
Uç uzunluğu	7
Gen sayısı	3
Rastgele başlangıç noktası	1
Uygunluk Tipi: Ortalama karesel hata (MSE)	

GEP programı ANN'den farklı olarak her çalışmada, o çalışma verilerine göre çalışma denklemlerini vermektedir.

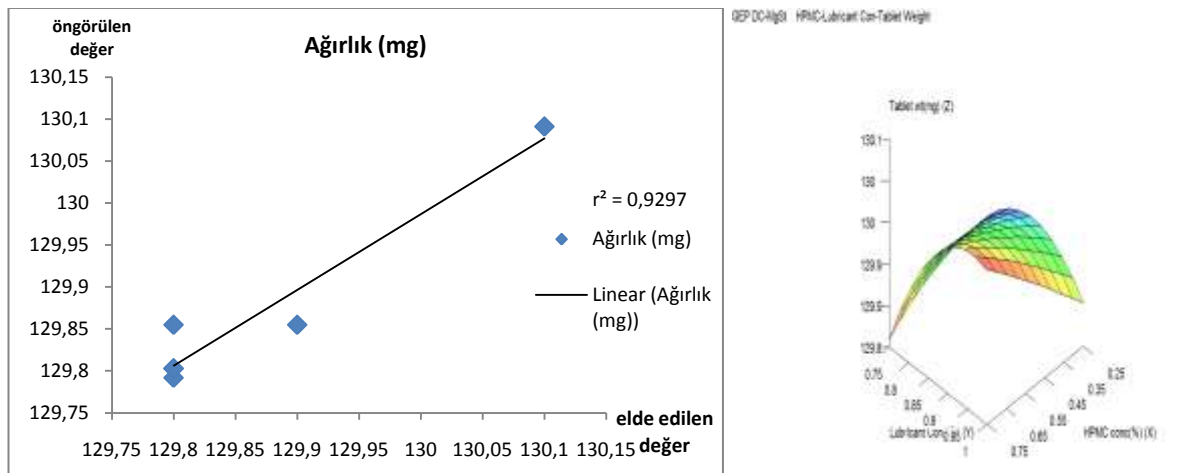
Model istatistik verilerinde de ANN'de olduğu gibi model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, model oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program aynı tabloda r^2 değerlerini de vermektedir. Bunun yanı sıra bulunan ve öngörülen (predicted) değerler arası r^2 hesapları da yapılmıştır. Programa göre model oluşturabilecek tablet özelliklerimizin 3 boyutlu grafikleri de oluşturulmuştur.

Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program r^2 değerlerini de vermektedir (Tablo73).

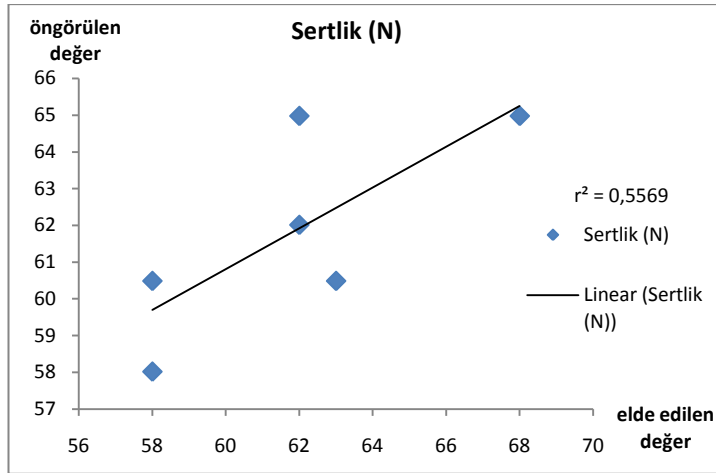
Tablo 73. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

INForm GEP Doğrudan Basım/HPMC/MgSt Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,93
Sertlik (N)	0,56
Aşınma (%)	0,25
Dağılma zamanı (dk)	0,50
Miktar tayini (mg/tb)	0,85
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,36
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	1
Safsızlık D (%)	0,27
Toplam safsızlık (%)	0,28
Ramiprilat (%)	0,65
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	

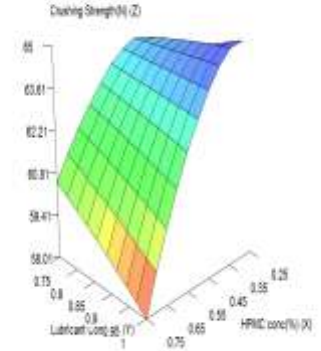
Programa göre model oluşturabilecek tablet özelliklerimizden tablet ağırlığı, tablet sertliği, dağılma zamanı, miktar tayini ve ramiprilat miktarı r^2 grafikleriyle birlikte üç boyutlu grafikleri verilmiştir (Şekil 222-226).



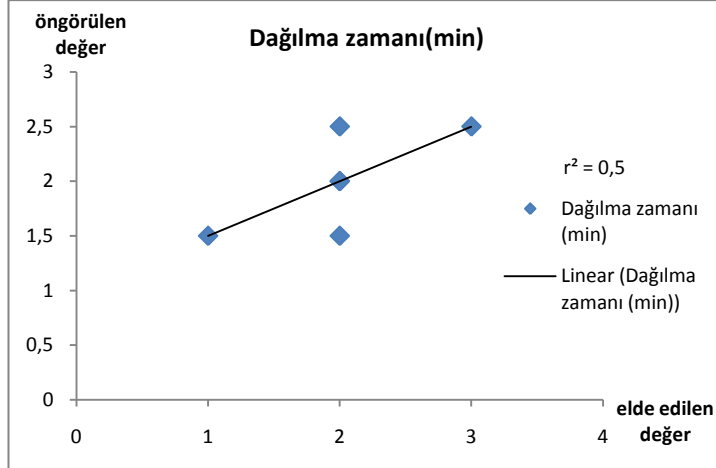
Şekil 222. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlığının INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



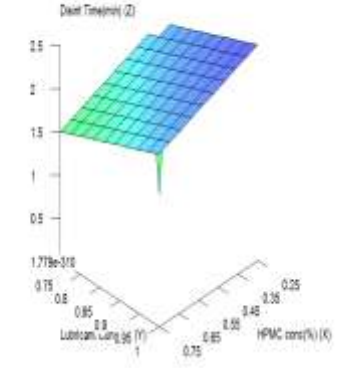
GEP DC-Altı: HPMC-Lubricant Can-Crushing Strength



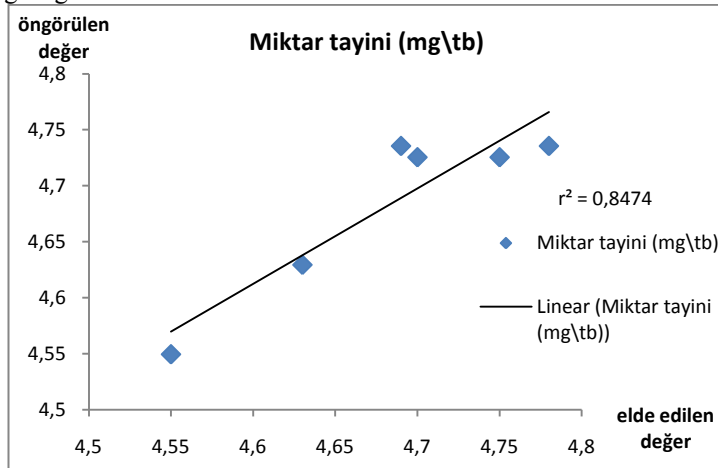
Şekil 223. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde sertliğin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



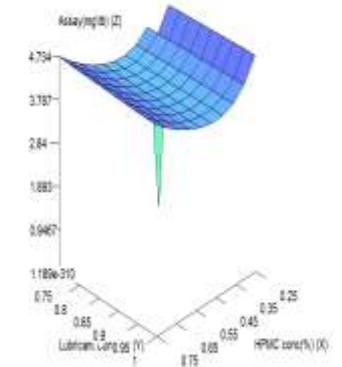
GEP DC-Altı: HPMC-Lubricant Can-Disintegration Time



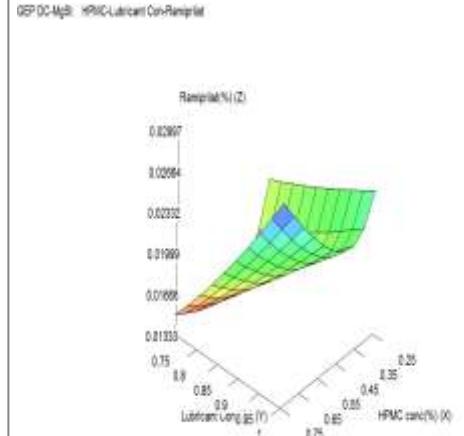
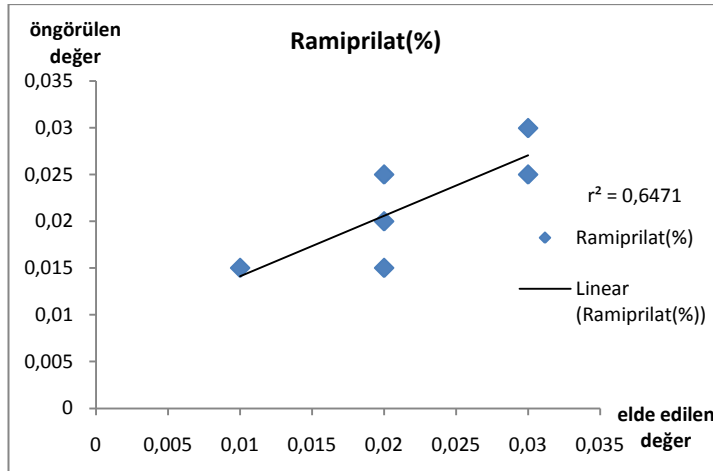
Şekil 224. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde dağılma zamanının INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



GEP DC-Altı: HPMC-Lubricant Can-Assay



Şekil 225. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 226. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde ramiprilatın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

SSF içeren tabletlerin INForm GEP programı ile incelenmesine ait bulgular

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin, INForm GEP programıyla yapılan testlerinin çalışma şartları Tablo 74'te belirtilmiştir.

Tablo 74. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm GEP programı çalışma şartları

INForm GEP Doğrudan Basım Çalışma Koşulları	
Model Tipi: GEP	
Popülasyon sayısı	10
Popülasyon boyutu	1000
Uygunluk sayısı	100
Uç uzunluğu	7
Gen sayısı	3
Rastgele başlangıç noktası	1
Uygunluk Tipi: Ortalama karesel hata (MSE)	

GEP program ANN'den farklı olarak her çalışmada, o çalışma verilerine göre çalışma denklemlerini vermektedir.

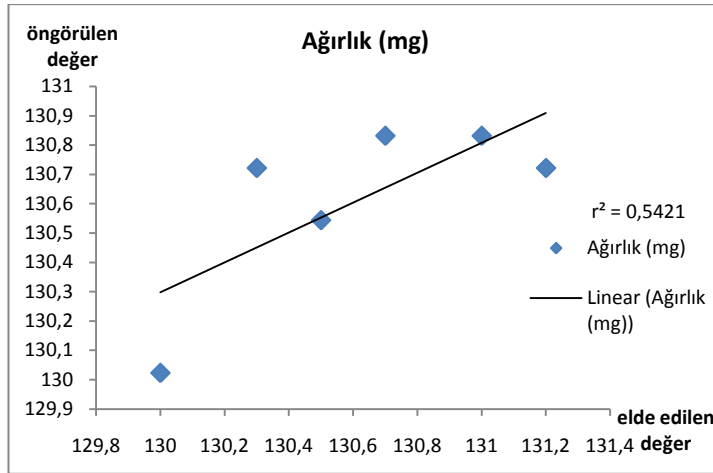
Model istatistik verilerinde de ANN’de olduğu gibi model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, model oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program aynı tabloda r^2 değerlerini de vermektedir. Bunun yanı sıra bulunan ve öngörülen (predicted) değerler arası r^2 hesaplarında yapılmıştır. Programa göre model oluşturabilecek tablet özelliklerimizin 3 boyutlu grafikleri de oluşturulmuştur.

Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program r^2 değerlerini de vermektedir (Tablo 75).

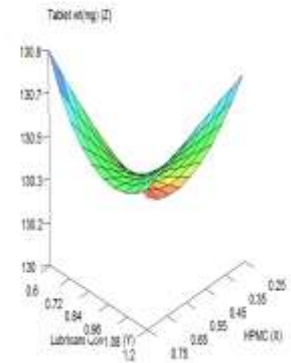
Tablo 75. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

INForm GEP Doğrudan Basım/SSF Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,54
Sertlik (N)	0,96
Aşınma (%)	0,70
Dağılma zamanı (dk)	0,40
Miktar tayini (mg/tb)	0,79
30 dk.’da çözünen miktar (%)	0,59
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	0,40
Safsızlık D (%)	0,28
Toplam safsızlık (%)	0,33
Ramiprilat (%)	0,99
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	

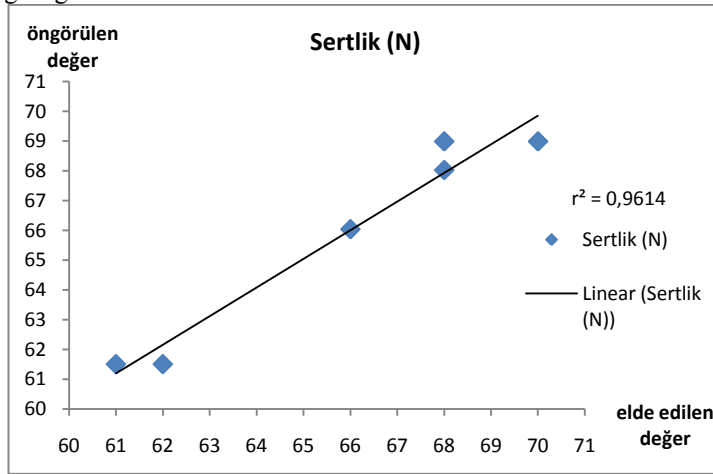
Programa göre model oluşturabilecek tablet özelliklerimizden tablet ağırlığı, tablet sertliği, aşınma, 30 dakikada çözünen miktar ve miktar tayini r^2 grafikleriyle birlikte üç boyutlu grafikleri verilmiştir (Şekil 227-231).



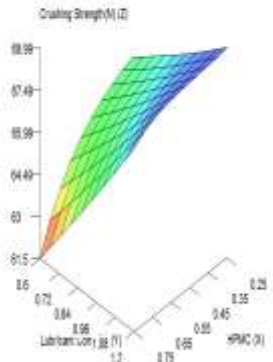
GEP DC SSF - HPMC-Lubricant Con-Tablet Weight



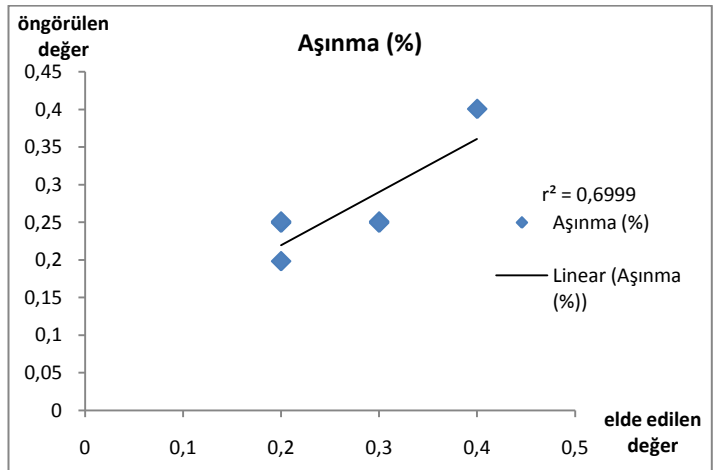
Şekil 227. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde tablet ağırlığının INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



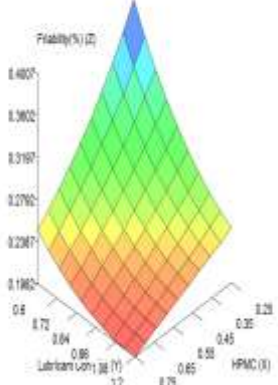
GEP DC SSF - HPMC-Lubricant Con-Crushing Strength



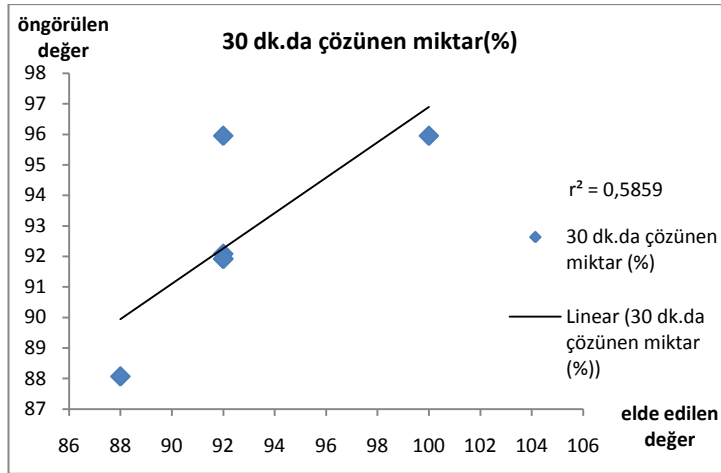
Şekil 228. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde tablet sertliğinin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



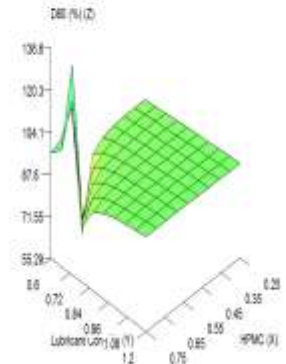
GEP DC SSF - HPMC-Lubricant Con-Friability



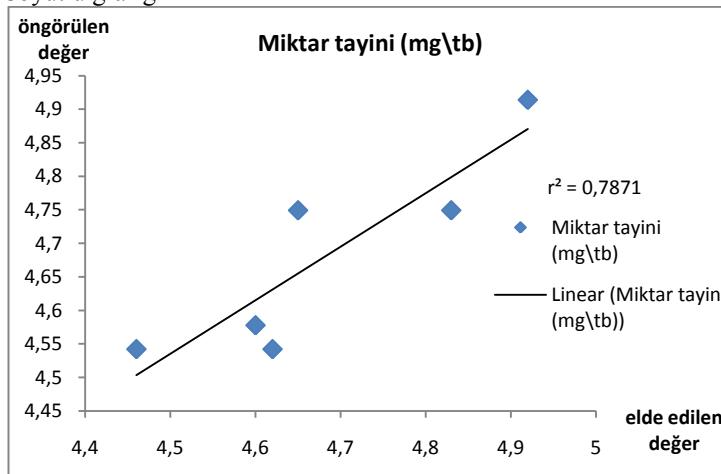
Şekil 229. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde aşınmanın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



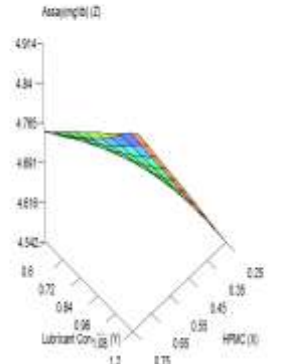
GEP DC SSF - HPMC-Lubricant Can-100min



Şekil 230. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30dk. da çözünen miktarın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



GEP DC SSF - HPMC-Lubricant Can-Assay



Şekil 231. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

3.4.3.1.2 Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Formülasyon Parametrelerinin INForm GEP Programı ile İncelenmesine ait Bulgular

MgSt içeren tabletlerin INForm GEP programı ile incelenmesine ait bulgular

Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm GEP programıyla yapılan testlerinin çalışma şartları Tablo 76’da belirtilmiştir.

Tablo 76. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm GEP programı çalışma şartları

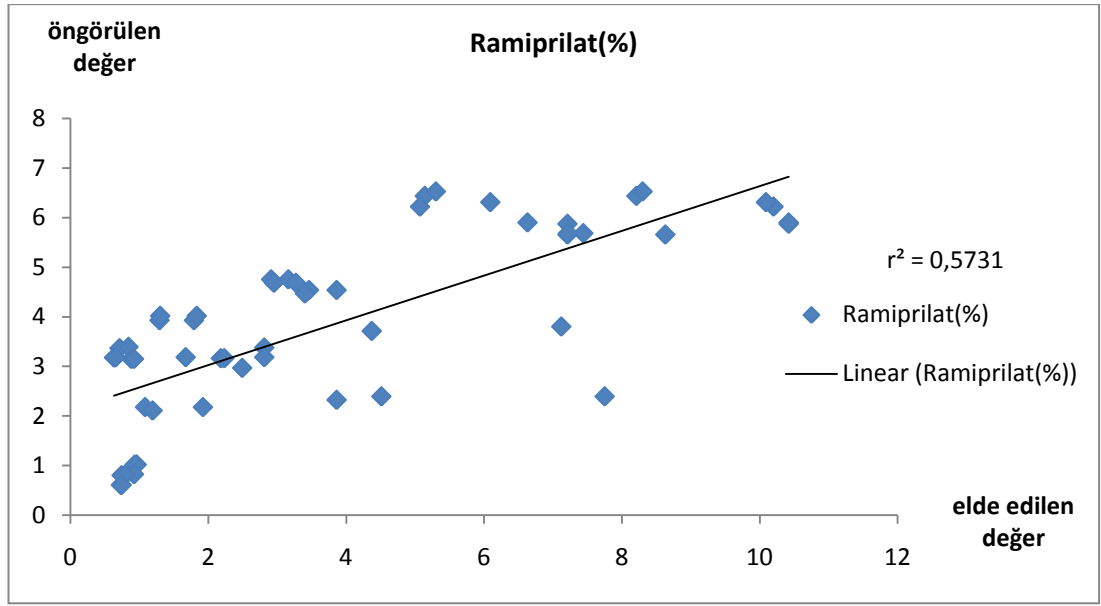
INForm GEP Yaş Granülasyon Çalışma Koşulları	
Model Tipi: GEP	
Popülasyon sayısı	10
Popülasyon boyutu	1000
Uygunluk sayısı	100
Uç uzunluğu	7
Gen sayısı	3
Rastgele başlangıç noktası	1
Uygunluk Tipi: Ortalama karesel hata (MSE)	

Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program r^2 değerlerini de vermektedir (Tablo 77).

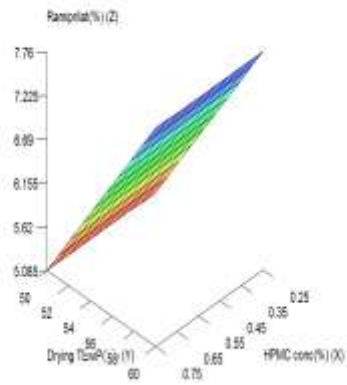
Tablo 77. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

INForm GEP Yaş Granülasyon/ MgSt Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,34
Sertlik (N)	0,23
Aşınma (%)	0,34
Dağılma zamanı (dk)	0,16
Miktar tayini (mg/tb)	0,43
30 dk'da çözünen miktar (%)	0,39
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	0,49
Safsızlık D (%)	0,43
Toplam safsızlık (%)	0,34
Ramiprilat (%)	0,57
	Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.

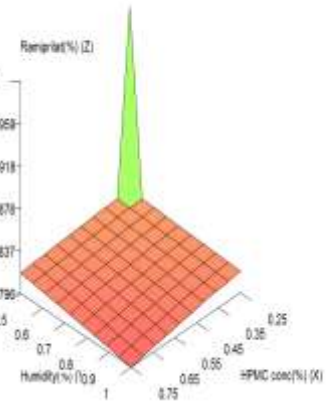
Yaş granülasyon yönteminde işlem farklılıkları bulunduğundan 3D grafikleri ile birlikte her işlem ayrı değerlendirilmiştir. Programa göre model oluşturabilecek tablet özelliklerimizden ramiprilat miktarının korelasyon ve üç boyutlu grafiği verilmiştir (Şekil 232).



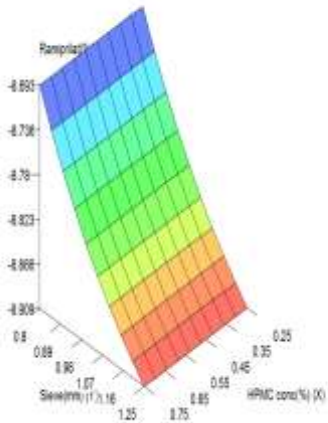
GEP WG MgSt: HPMC-Drying Temperature-Ramiprilat



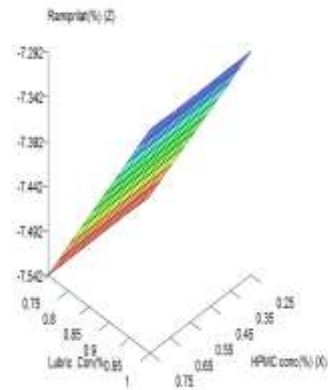
GEP WG MgSt: HPMC-Moisture-Ramiprilat



GEP WG MgSt: HPMC-Sieve Size-Ramiprilat



GEP WG MgSt: HPMC-Lubricant Con-Ramiprilat



Şekil 232. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde Ramiprilatın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

SSF içeren tabletlerin INForm GEP programı ile incelenmesine ait bulgular

SSF içeren tabletler GEP programıyla değerlendirmeye alınmış ve programdan her tablet özelliği için uygulanan denklemler elde edilmiştir.

Tablo 78'den görüleceği üzere sadece kırmızı renk ile ve düşük r^2 değerleriyle belirlenen tablet özelliklerinin bu program ile model oluşturmadığı saptanmıştır.

Tablo 78. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

INForm GEP Yaş Granülasyon/ SSF Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,12
Sertlik (N)	0,18
Aşınma (%)	0,32
Dağılma zamanı (dk)	0,15
Miktar tayini (mg/tb)	0,23
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,30
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	0,38
Safsızlık D (%)	0,31
Toplam safsızlık (%)	0,40
Ramiprilat (%)	0,41
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	

3.4.3.1.3. Sprey Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerde Formülasyon Parametrelerinin INForm GEP Programı ile İncelenmesine ait Bulgular

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm GEP programıyla yapılan testlerinin çalışma şartları Tablo 79’da verilmiştir.

Tablo 79. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm GEP programı çalışma şartları

INForm GEP Sprey Granülasyon Çalışma Koşulları Ağ Yapısı				
Model Tipi: GEP(Gene Expression Program)		Çalışma Parametreleri:		Girdiler/Çıktılar
Gizli Tabaka Sayısı (HL)	1	Geri yayılım parametreleri		Girdiler: HPMC veya PVP Lubrikant Lubrikant Kons.
		Momentum	0,8	
Mevcut Gizli Tabaka (CHL)	1	Öğrenme hızı	0,7	
Düğümlerin Sayısı (NN)	2	Hedefler		Çıktılar: Ağırlık Sertlik Aşınma Dağılma zamanı Çözünen miktar (%) Miktar tayini Safsızlık A Safsızlık B Safsızlık C Safsızlık D Toplam Safsızlık Ramiprilat
		Hedef devirler	1000	
Transfer Fonksiyonu	Asimetrik Sigmoid	Ortalama karesel hata	0,0001	
Çıktı Transfer Fonksiyonu	Linear	Rastgele başlangıç noktası	1000	
Tip RPROP				

GEP program ANN’den farklı olarak her çalışmada, o çalışma verilerine göre çalışma denklemlerini vermektedir.

Model istatistik verilerinde de ANN’de olduğu gibi model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, model oluşturma ihtimali olanlar ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program aynı tabloda r^2 değerlerini de vermektedir. Bunun yanı sıra bulunan

ve öngörülen (predicted) değerler arası r^2 hesapları da yapılmıştır. Programa göre model oluşturabilecek tablet özelliklerimizin 3D grafikleri de oluşturulmuştur.

HPMC/MgSt içeren tabletlerin INForm GEP programı ile incelenmesine ait bulgular

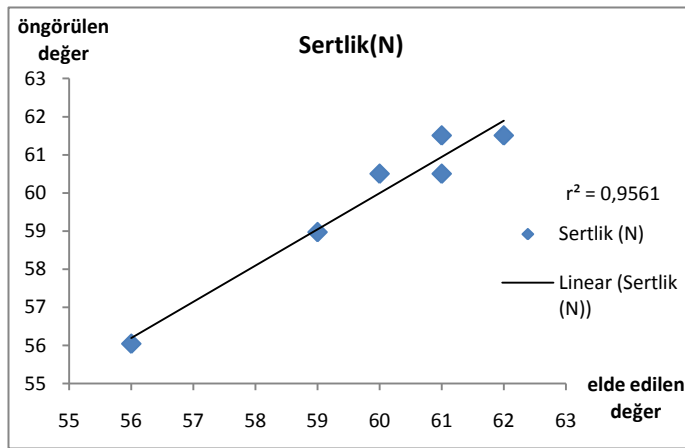
Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerden HPMC/MgSt içeren tabletler GEP programıyla değerlendirmeye alınmış ve tablet özellikleri için uygulanan denklemler elde edilmiştir.

Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olanlar ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program r^2 değerlerini de vermektedir (Tablo 80).

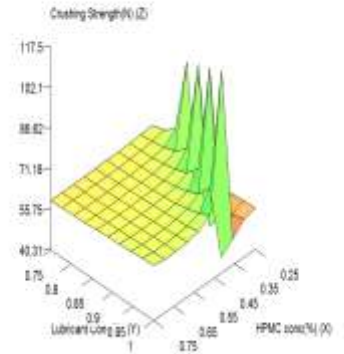
Tablo 80. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

INForm GEP Sprey Granülasyon/HPMC/MgSt Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,28
Sertlik (N)	0,96
Aşınma (%)	0,65
Dağılma zamanı (dk)	
Miktar tayini (mg/tb)	0,94
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,92
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	
Safsızlık D (%)	0,99
Toplam safsızlık (%)	0,99
Ramiprilat (%)	
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	

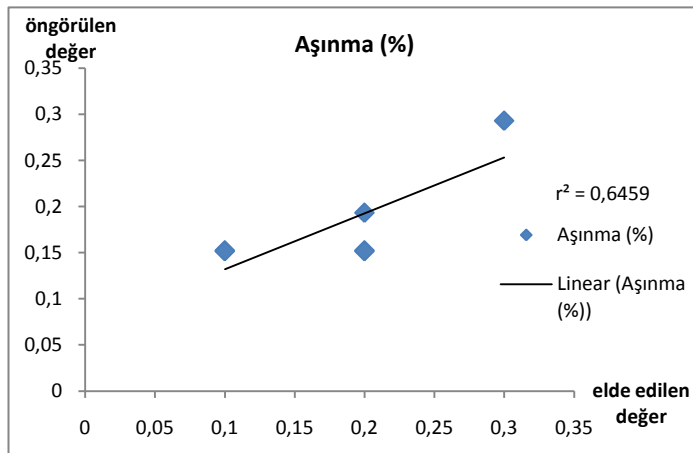
Programa göre model oluşturabilecek tablet özelliklerimizden tablet sertliği, aşınma, 30 dakikada çözünen miktar, miktar tayini, D safsızlığı ve toplam safsızlık değerlerinin korelasyon ve üç boyutlu grafikleri verilmiştir (Şekil 233-237).



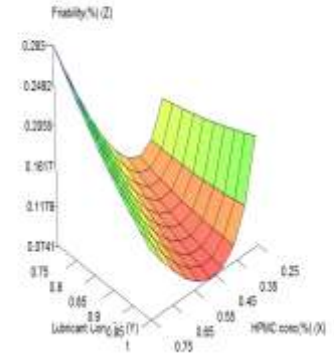
GEP SG HPMC-MgSt HPMC-Lubricant Coe-Crushing Strength



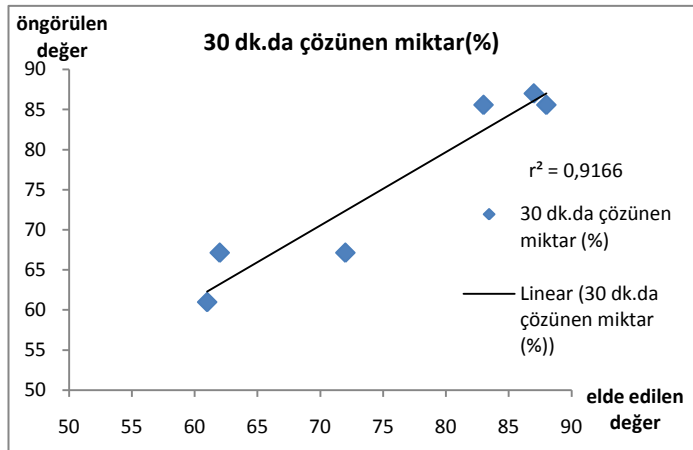
Şekil 233. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde sertliğin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



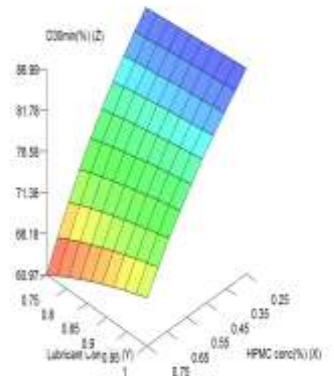
GEP SG HPMC-MgSt HPMC-Lubricant Coe-Friability



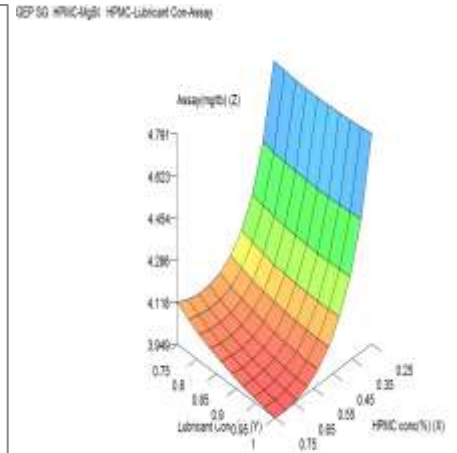
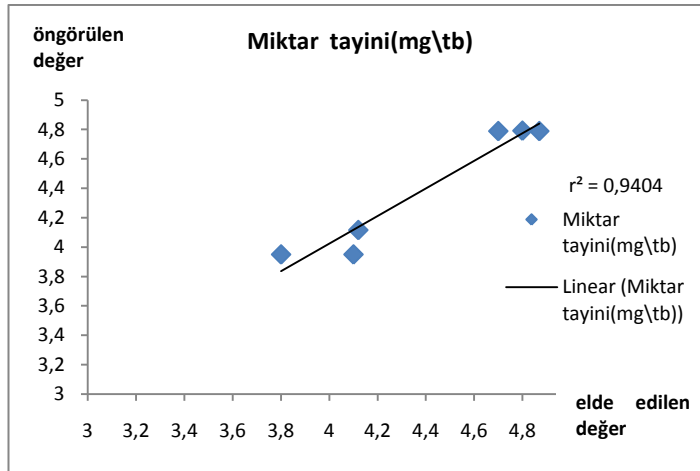
Şekil 234. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde aşınmanın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



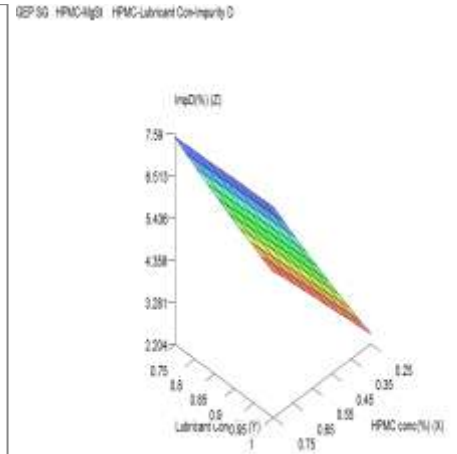
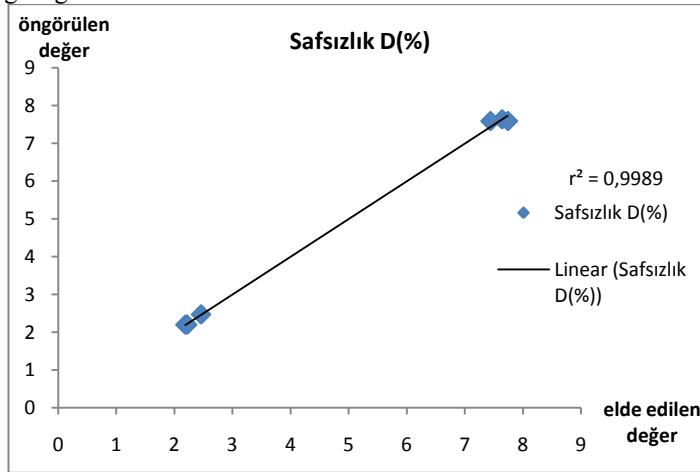
GEP SG HPMC-MgSt HPMC-Lubricant Coe-%Q30min



Şekil 235. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 236. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 237. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

HPMC/SSF içeren tabletlerin INForm GEP programı ile incelenmesine ait bulgular

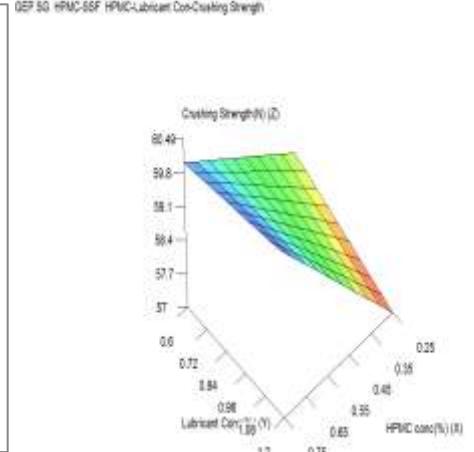
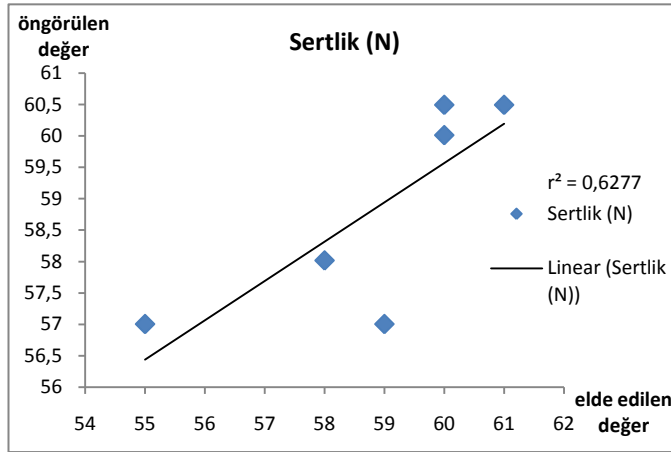
HPMC/SSF içeren tabletler GEP programıyla değerlendirmeye alınmış ve programdan her tablet özelliği için uygulanan denklemler elde edilmiştir.

Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program r^2 değerlerini de vermektedir (Tablo81).

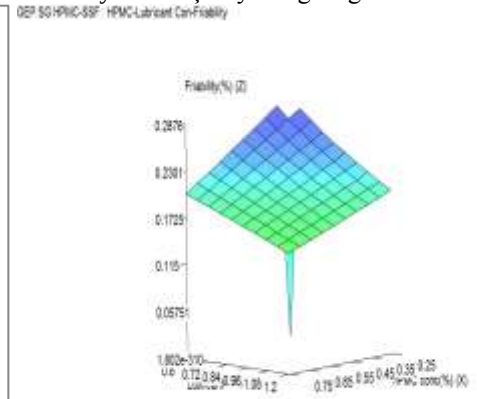
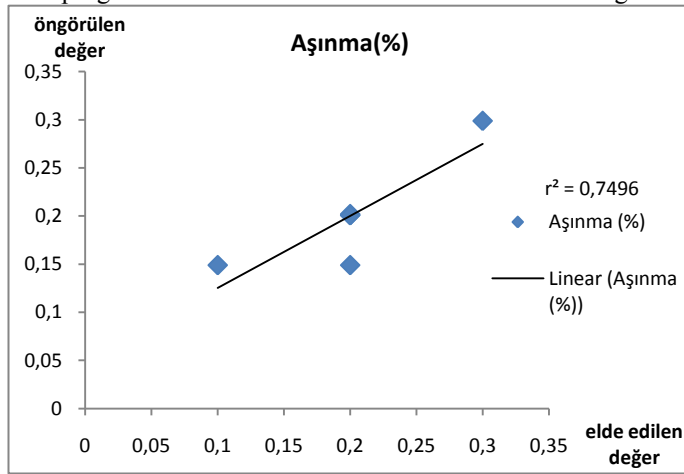
Tablo 81. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

INForm GEP Sprey Granülasyon/ HPMC/SSF Tablet Özellikleri/ r^2 değerler	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,37
Sertlik (N)	0,63
Aşınma (%)	0,75
Dağılma zamanı (dk)	
Miktar tayini (mg/tb)	0,67
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,99
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	
Safsızlık D (%)	0,99
Toplam safsızlık (%)	0,99
Ramiprilat (%)	
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	

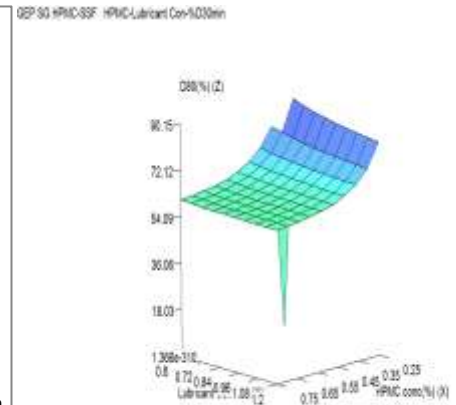
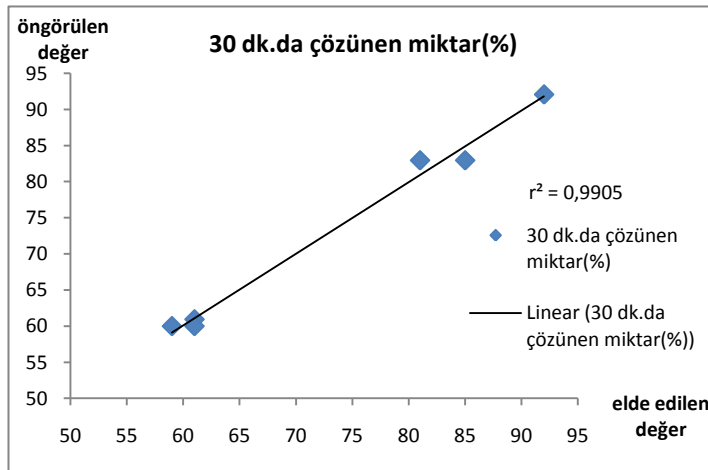
Programa göre model oluşturabilecek tablet özelliklerimizden tablet sertliği, aşınma, 30 dakikada çözünen miktar, miktar tayini, D safsızlığı ve toplam safsızlık değerlerinin korelasyon ve üç boyutlu grafikleri verilmiştir (Şekil 238-243).



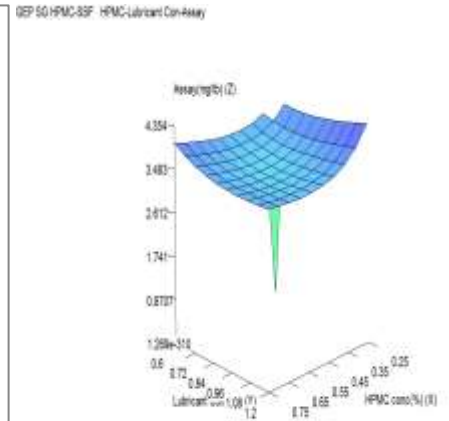
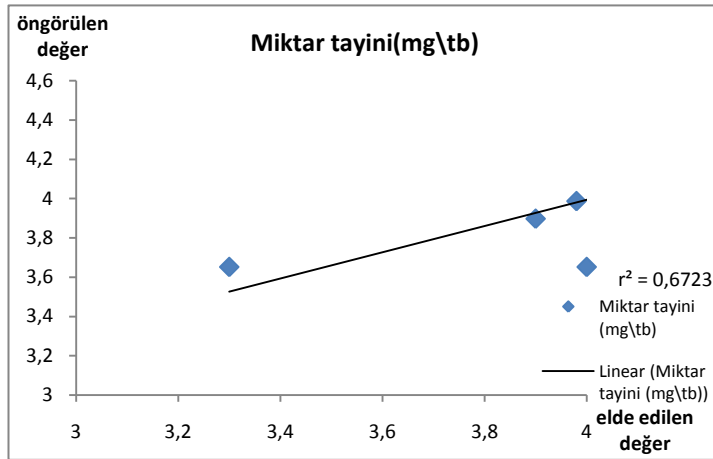
Şekil 238. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde sertliğin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



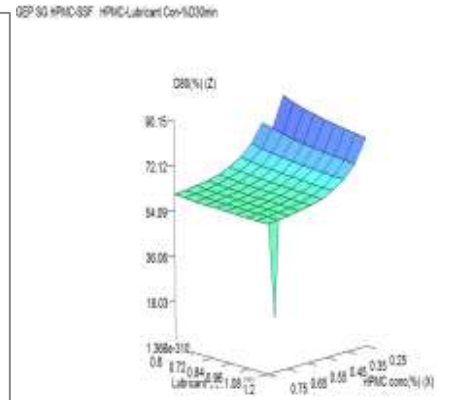
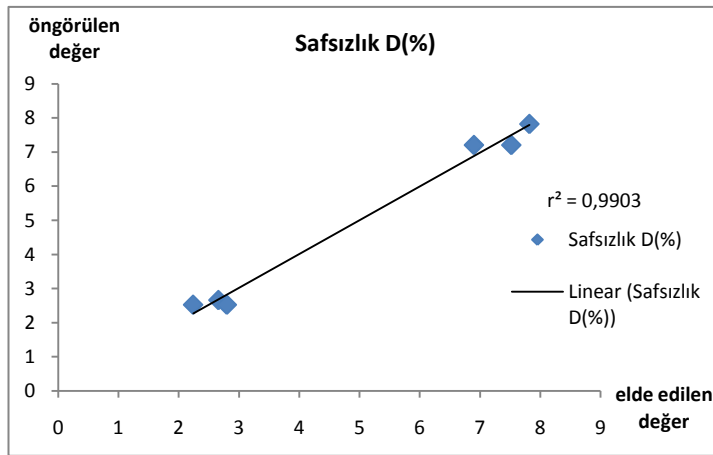
Şekil 239. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde aşınmanın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



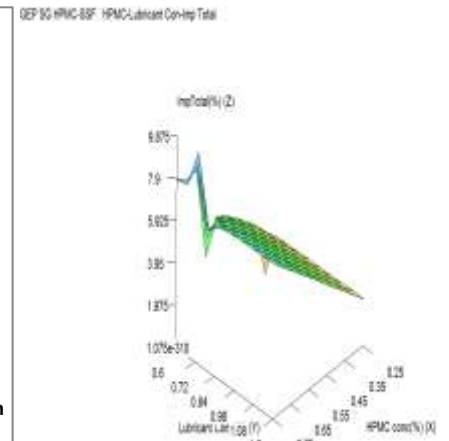
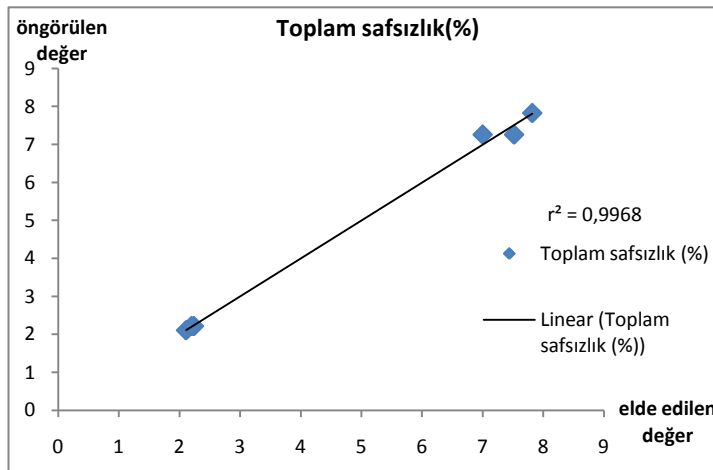
Şekil 240. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarının INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 241. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 242. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 243. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

PVP/MgSt içeren tabletlerin INForm GEP programı ile incelenmesine ait bulgular

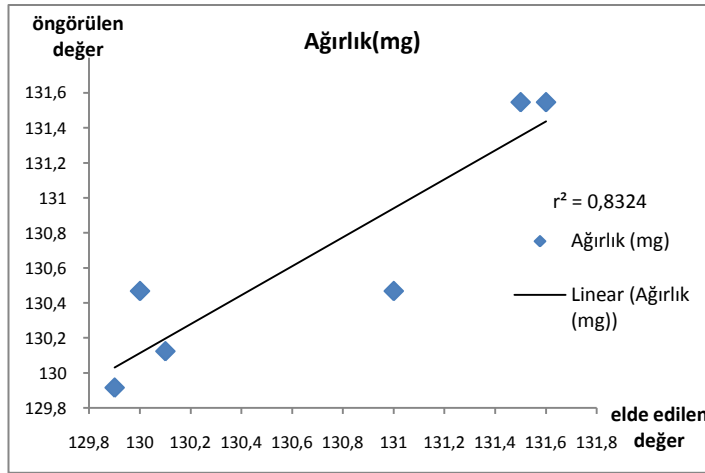
PVP/MgSt içeren tabletler GEP programıyla değerlendirmeye alınmış ve programdan her tablet özelliği için uygulanan denklemler elde edilmiştir.

Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program r^2 değerlerini de vermektedir (Tablo 82).

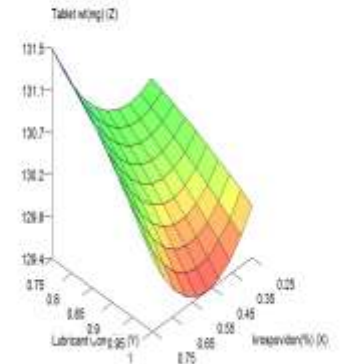
Tablo 82. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

INForm GEP Sprey Granülasyon/PVP/MgSt Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,83
Sertlik (N)	0,40
Aşınma (%)	0,40
Dağılma zamanı (dk)	
Miktar tayini (mg/tb)	0,92
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,95
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	0,99
Safsızlık D (%)	0,99
Toplam safsızlık (%)	0,99
Ramiprilat (%)	
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	

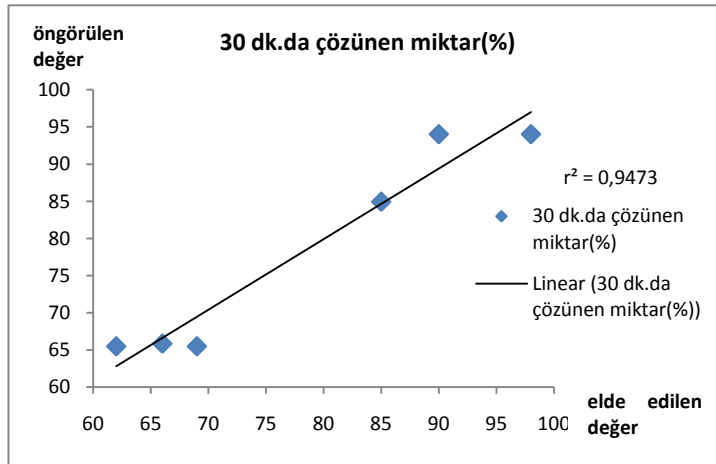
Programa göre model oluşturabilecek tablet özelliklerimizden tablet ağırlığı, 30 dakikada çözünen miktar, miktar tayini, C ve D safsızlıkları ve toplam safsızlık değerlerinin korelasyon ve üç boyutlu grafikleri verilmiştir (Şekil 244-249).



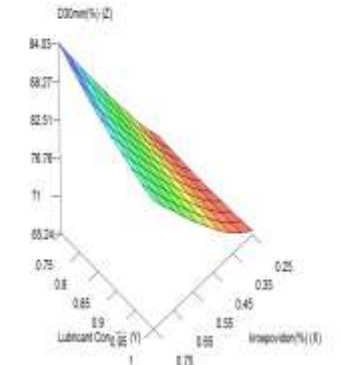
SG GEP MgSt-PVP Krosapond-Lubricant Con-Tablet Weight



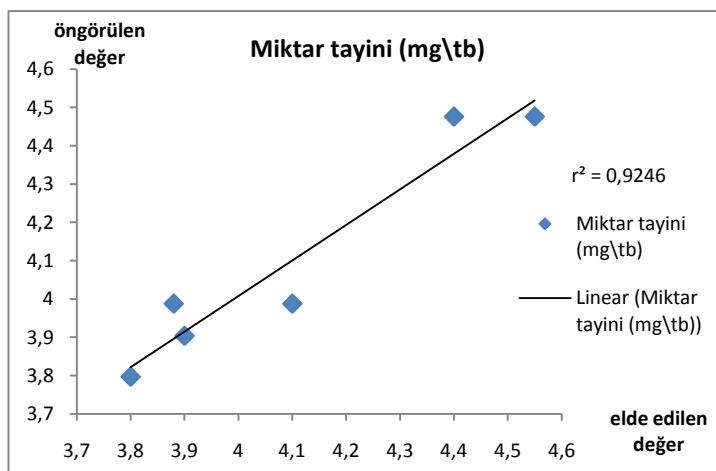
Şekil 244. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlığının INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



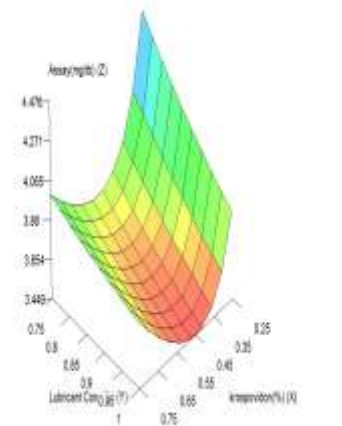
SG GEP MgSt-PVP Krosapond-Lubricant Con-3030min



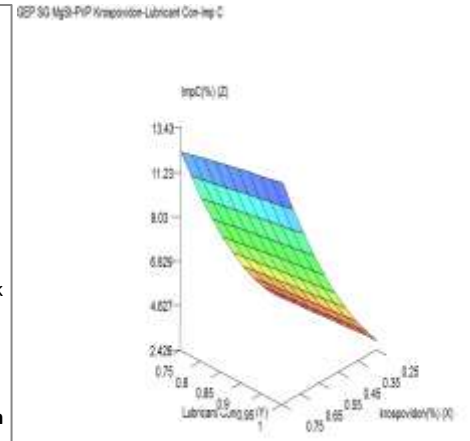
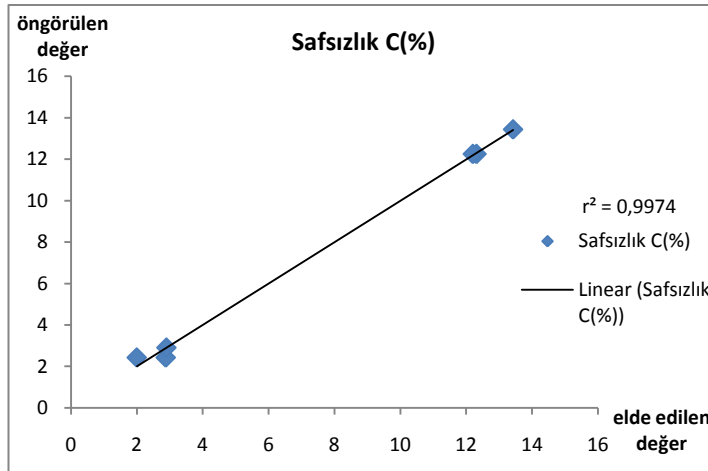
Şekil 245. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde 30 dk.'da çözünen miktarın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



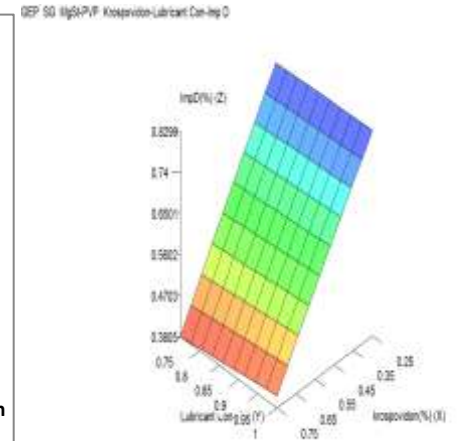
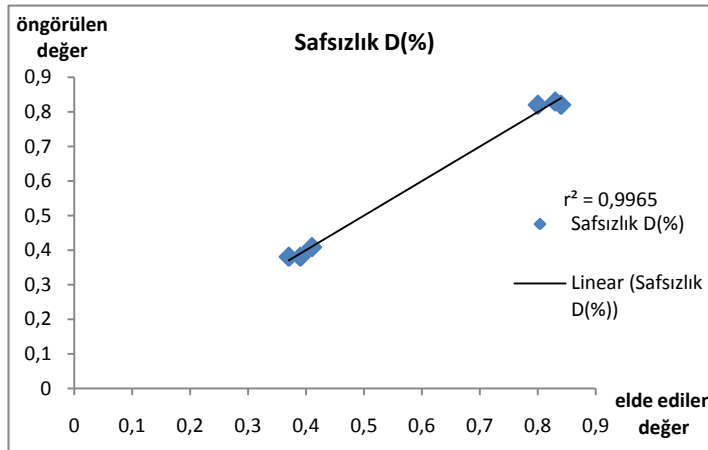
GEP 30 MgSt-PVP Krosapond-Lubricant Con-Assay



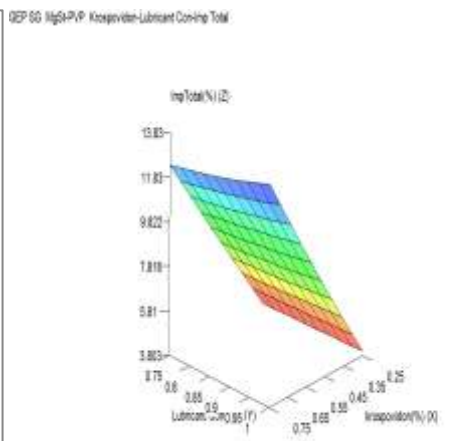
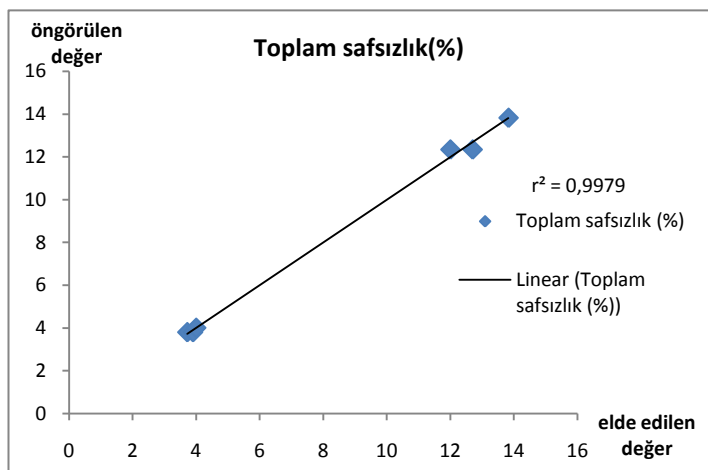
Şekil 246. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde miktar tayininin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 247. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde safsızlık C'nin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 248. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



Şekil 249. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

PVP/SSF içeren tabletlerin INForm GEP programı ile incelenmesine ait bulgular

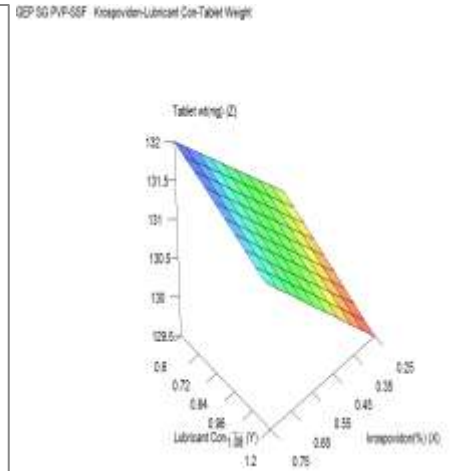
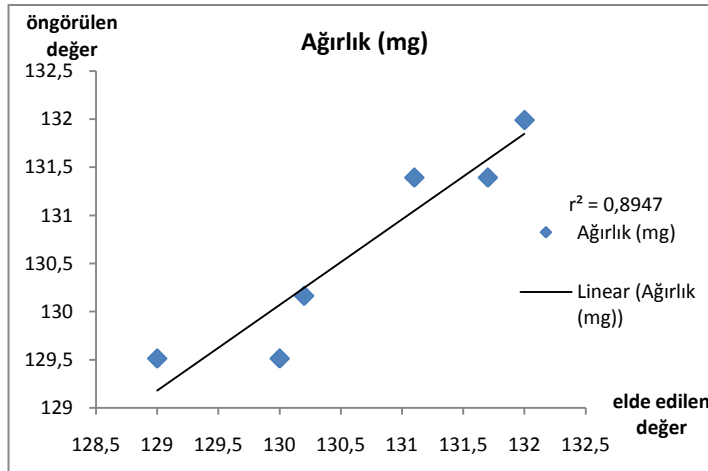
PVP/SSF içeren tabletler GEP programıyla değerlendirmeye alınmış ve programdan her tablet özelliği için uygulanan denklemler elde edilmiştir.

Programdan alınan ANOVA test sonuçlarına göre model oluşturabilecek olan tablet özellikleri yeşil, oluşturma ihtimali olabilecekler ise sarı renk ile belirtilmiştir. Ayrıca program r^2 değerlerini de vermektedir (Tablo 83).

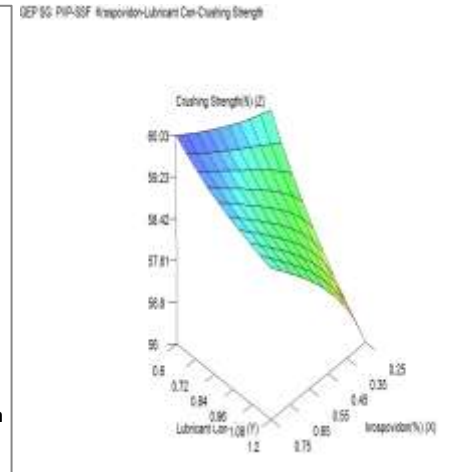
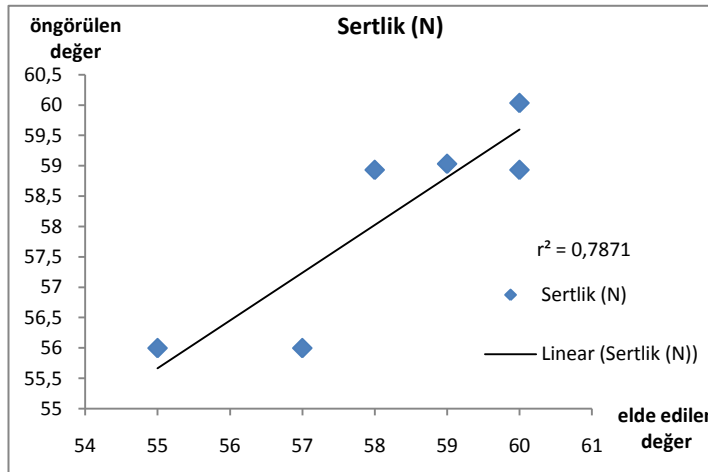
Tablo 83. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerden elde edilen ve öngörülen değerler arasında hesaplanan r^2 değerleri

INForm GEP Sprey Granülasyon/PVP/SSF Tablet Özellikleri/ r^2 değerleri	
Çıktılar	r^2
Tablet ağırlığı (mg)	0,89
Sertlik (N)	0,79
Aşınma (%)	0,90
Dağılma zamanı (dk)	
Miktar tayini (mg/tb)	0,75
30 dk.'da çözünen miktar (%)	0,83
Safsızlık A (%)	
Safsızlık B (%)	
Safsızlık C (%)	0,99
Safsızlık D (%)	0,98
Toplam safsızlık (%)	0,99
Ramiprilat (%)	
Değerler aynı olduğundan program test etmemiştir.	

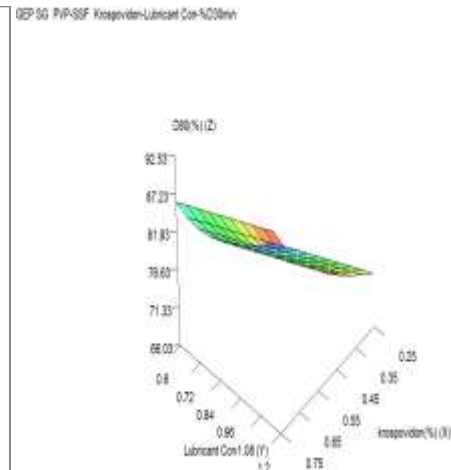
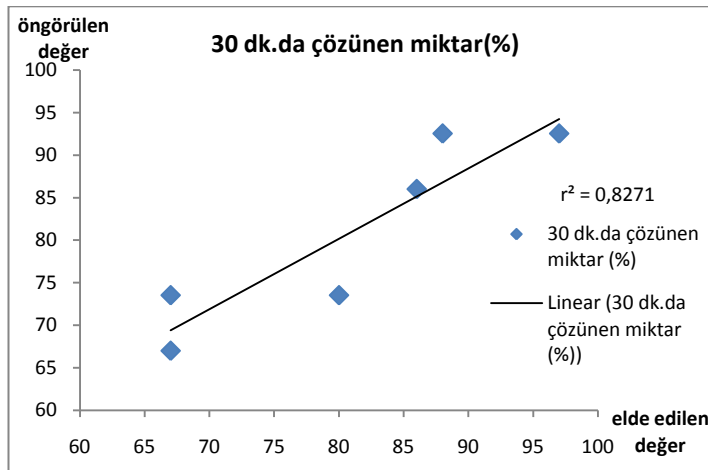
Programa göre model oluşturabilecek bazı tablet özelliklerimizden tablet ağırlığı, tablet sertliği, 30 dakikada çözünen miktar, miktar tayini, D safsızlığı ve toplam safsızlık değerlerinin korelasyon ve üç boyutlu grafikleri verilmiştir (Şekil 250-255).



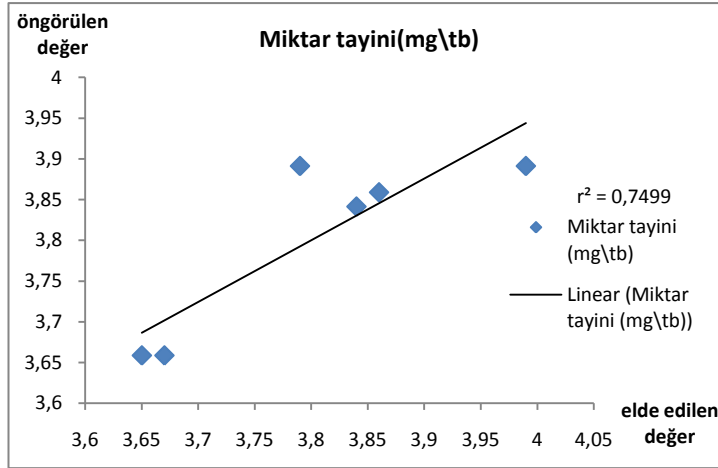
Şekil 250. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde tablet ağırlığının INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



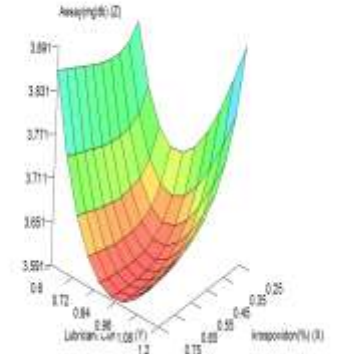
Şekil 251. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde sertliğin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



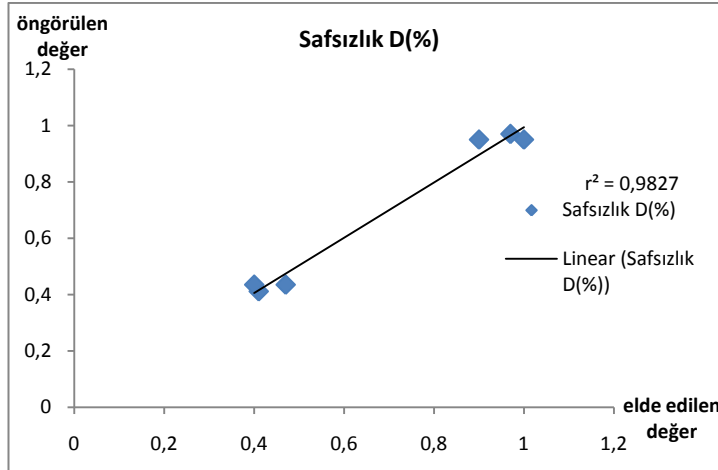
Şekil 252. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde 30dk. da çözünen miktarın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



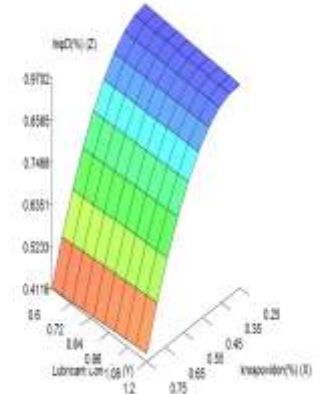
GEP SG PVP-SSF Kineporidon-Lubricant Con-Ing



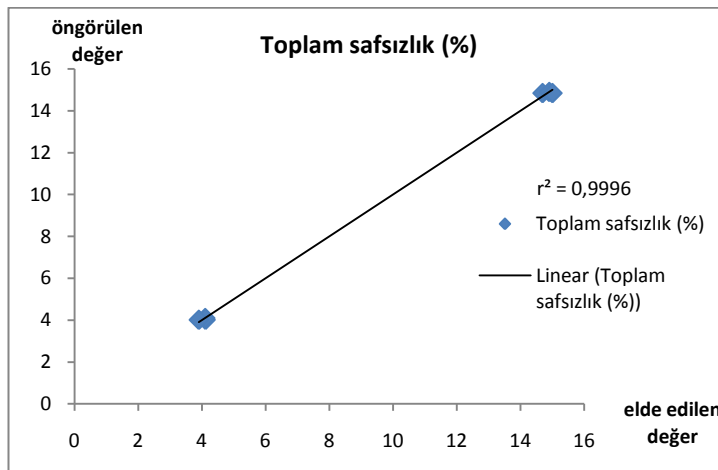
Şekil 253. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde miktar tayininin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



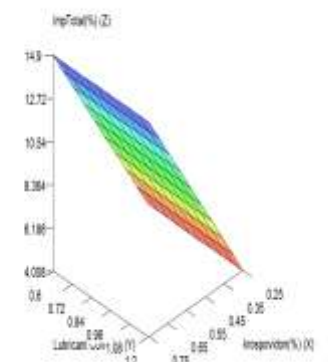
GEP SG PVP-SSF Kineporidon-Lubricant Con-IngD



Şekil 254. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde safsızlık D'nin INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği



GEP SG PVP-SSF Kineporidon-Lubricant Con-Ing Total



Şekil 255. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerde toplam safsızlığın INForm GEP programı kullanılarak incelenmesi ile elde edilen değerlerin korelasyon ve üç boyutlu grafiği

3.5. Optimizasyona ait Bulgular

Doğrudan basım, yaş granülasyon ve sprey granülasyon yöntemleriyle, işlem ve formülasyon farklılıkları gözetilerek, alınan sonuçlar INForm/ANN programıyla optimize edilmiştir. Kullanılan program şartları daha önceki çalışma şartlarının aynıdır.

Kritik kalite özellikleri (Critical Quality Attributes – CQA's) olarak tablet sertliği (CS), 30 dakikada çözünen madde miktarı (%D_{30dk.}), miktar tayini, safsızlık C ve D incelemeye alınmıştır. Toplam safsızlık içindeki safsızlık değerleri tek tek ele alındığı için bu değer kritik kalite parametresi olarak alınmıştır.

3.5.1. INForm ANN Programıyla Optimizasyon

3.5.1.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin Optimizasyonuna ait Bulgular

Doğrudan basım yöntemiyle elde edilen sonuçların (Tablo 84) optimizasyonu öncelikle INForm/ANN programıyla yapılmıştır.

Belirlenen kritik kalite parametrelerinin tez verileri sonuçlarına göre minimum ve maksimum değerleri belirlenmiştir (Tablo 85-86).

Tablo 84. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerde formülasyon ve kritik kalite özelliklerinin değerleri

Doğrudan Basılan Tabletlerde Formülasyon Değerleri				Doğrudan Basılan Tabletlerde Kritik Kalite Özelliklerinin Değerleri				
	HPMC kons. (%)	Lubrikant	Lubrikant kons. (%)	Sertlik (N)	30 dk.'da çözünen miktar (%)	Miktar tayini (mg/tb)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)
K1A1	0,250	0	0,750	65	92,00	4,760	0,010	0,160
K1A2	0,250	0	1,000	62	94,00	4,780	0,010	0,170
K1A3	0,250	1	0,600	66	88,00	4,600	0,010	0,160
K1A4	0,250	1	1,200	68	92,00	4,620	0,010	0,170
K2A1	0,750	0	0,750	58	92,00	4,700	0,020	0,170
K2A2	0,750	0	1,000	53	96,00	4,600	0,020	0,180
K2A3	0,750	1	0,600	62	100,00	4,830	0,020	0,180
K2A4	0,750	1	1,200	68	92,00	4,920	0,010	0,180
K1B1	0,250	0	0,750	62	96,00	4,550	0,020	0,250
K1B2	0,250	0	1,000	68	93,00	4,690	0,010	0,250
K1B3	0,250	1	0,600	64	96,00	4,510	0,010	0,270
K1B4	0,250	1	1,200	70	92,00	4,460	0,010	0,330
K2B1	0,750	0	0,750	63	98,00	4,750	0,020	0,270
K2B2	0,750	0	1,000	58	92,00	4,630	0,010	0,270
K2B3	0,750	1	0,600	61	92,00	4,650	0,010	0,300
K2B4	0,750	1	1,200	67	96,00	4,560	0,010	0,280
SPESİFİKASYONLAR				Min. 30N	Min. %80	5,0 mg/ tb (4,5 – 5,5 mg/tb)	Maks. %0,5	Maks. %3,0

MgSt : 0

SSF : 1

Mid 1 = Mid 2 olarak uygulanmış, minimum değerlerle çalışılırken bu noktaların minimuma en yakın olanı seçilmiş (Tablo 85); maksimum değerlerle çalışılırken bu noktaların maksimuma en yakın olan değerleri seçilmiştir (Tablo 86) ve minimum değerlerle çalışılırken de arzu edilen artış yönü azalma yönünde (↓), maksimum değerlerle çalışılırken de arzu edilen artış yönü (desiability) artış yönünde (↑) ayarlanmıştır. Safsızlıklarda ideal “0”a yaklaşmak olduğu için yükselme yönünde ok kullanılmıştır.

Tablo 85. Tez sonuçlarına göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletler için minimum koşullar

	Tablet ağırlığı	Min.	Ort. 1	Ort. 2	Maks.	Çekicilik fonksiyonu
Sertlik (N)	10	53	53,01	53,01	70	↓
30 dk.’da çözünen miktar (%)	10	88	88,01	88,01	100	↓
Miktar tayini (mg/tb)	10	4,46	4,47	4,47	4,92	↓
Safsızlık C (%)	10	0,01	0,02	0,02	0,02	↑
Safsızlık D (%)	10	0,16	0,17	0,17	0,33	↑

Tablo 86. Tez sonuçlarına göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletler için maksimum koşullar

	Tablet ağırlığı	Min.	Ort. 1	Ort. 2	Maks.	Çekicilik fonksiyonu
Sertlik (N)	10	53	69,99	69,99	70	↑
30 dk.’da çözünen miktar (%)	10	88	99,99	99,99	100	↑
Miktar tayini (mg/tb)	10	4,46	4,91	4,91	4,92	↑
Safsızlık C (%)	10	0,01	0,02	0,02	0,02	↓
Safsızlık D (%)	10	0,16	0,32	0,32	0,33	↓

Aynı değerlendirmeler firmanın kendi limitleri (in house) ve farmakope limitleri göz önüne alınarak yapılmıştır (Tablo 87-88).

Tablo 87. Farmakope ve firma limitlerine göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletler için minimum koşullar

	Tablet ağırlığı	Min.	Ort. 1	Ort. 2	Maks.	Çekicilik fonksiyonu
Sertlik (N)	10	30	30,01	30,01	60	↓
30 dk.'da çözünen miktar (%)	10	80	80,01	80,01	110	↓
Miktar tayini (mg/tb)	10	4,5	4,51	4,51	5,5	↓
Safsızlık C (%)	10	0,00	0,01	0,01	0,5	↑
Safsızlık D (%)	10	0,00	2,99	2,99	3,0	↑

Tablo 88. Farmakope ve firma limitlerine göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletler için maksimum koşullar

	Tablet ağırlığı	Min.	Ort. 1	Ort. 2	Maks.	Çekicilik fonksiyonu
Sertlik (N)	10	30	59,99	59,99	60	↑
30 dk.'da çözünen miktar (%)	10	80	99,9	99,99	110	↑
Miktar tayini (mg/tb)	10	4,5	5,49	5,49	5,5	↑
Safsızlık C (%)	10	0,00	0,49	0,49	0,5	↓
Safsızlık D (%)	10	0,00	2,99	2,99	0,3	↓

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletler için çalışmamızda işlem farklılığı yapılmadığı için sadece formülasyon etkileşimleri her iki lubrikant için (MgSt/SSF) ayrı ayrı değerlendirilmiş, alınan sonuçlar aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 89-92).

Tablo 89. Elde edilen verilere göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
HPMC (%)	0,308	0,542
Lubrikant konsantrasyonu (%)	0,600	0,600

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik (N)	61,424	61,518
30 dk.'da çözünen miktar (%)	94,014	94,427
Miktar tayini (mg/tb)	4,663	4,685
Safsızlık C (%)	0,01	0,014
Safsızlık D (%)	0,208	0,228

Lubrikant MgSt =0

Lubrikant HPMC =1

Tablo 90. Elde edilen verilere göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
HPMC (%)	0,250	0,667
Lubrikant konsantrasyonu (%)	0,900	1,054

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik (N)	69,455	69,393
30 dk.'da çözünen miktar (%)	94,805	94,697
Miktar tayini (mg/tb)	4,670	4,680
Safsızlık C (%)	0,015	0,015
Safsızlık D (%)	0,219	0,256

Lubrikant MgSt =0

Lubrikant HPMC =1

Tablo 91. Farmakope ve firma verilerine göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
HPMC (%)	0,250	0,250
Lubrikant konsantrasyonu(%)	0,900	1,200

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik (N)	59,46	61,5
30 dk.'da çözünen miktar (%)	93,30	92,120
Miktar tayini (mg/tb)	4,66	4,529
Safsızlık C (%)	0,011	0,010
Safsızlık D (%)	0,223	0,217

Lubrikant MgSt =0
Lubrikant HPMC =1

Tablo 92. Farmakope ve firma verilerine göre doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
HPMC (%)	0,750	0,750
Lubrikant konsantrasyonu (%)	1,200	1,200

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik (N)	61,291	69,999
30 dk.'da çözünen miktar (%)	94,895	95,618
Miktar tayini (mg/tb)	4,731	4,742
Safsızlık C (%)	0,020	0,015
Safsızlık D (%)	0,239	0,234

Lubrikant MgSt =0
Lubrikant HPMC =1

Tablo 93. Optimizasyon verilerine göre Doğrudan Basım Yöntemi ile MgSt kullanılarak hazırlanan tabletlerin bitmiş ürün analiz sonuçları

		Optimizasyon verileri	Analiz verileri
Girdi Değerleri	HPMC kons. (%)	0,250 - 0,308	0,275
	Magnezyum stearat (%)	0,600 - 0,900	0,75
Çıktı Değerleri	Sertlik (N)	61,424 - 69,455	61
	30 dk.'da çözünen miktar (%)	94,014 - 94,805	94
	Miktar tayini (mg/tb)	4,663 - 4,670	4,5
	Safsızlık C (%)	0,01 - 0,015	0,01
	Safsızlık D (%)	0,208 - 0,219	0,2

Tablo 94. Optimizasyon verilerine göre Doğrudan Basım Yöntemi ile SSF kullanılarak hazırlanan tabletlerin bitmiş ürün analiz sonuçları

		Optimizasyon verileri	Analiz verileri
Girdi Değerleri	HPMC kons. (%)	0,542 – 0,667	0,600
	Sodyum stearil fumarat (%)	0,600 – 1,054	0,825
Çıktı Değerleri	Sertlik (N)	61,518 - 69,393	69
	30 dk.'da çözünen miktar (%)	94,427 - 94,697	94
	Miktar tayini (mg/tb)	4,680 - 4,685	4,5
	Safsızlık C (%)	0,014 - 0,015	0,01
	Safsızlık D (%)	0,228 - 0,256	0,2

“Bilgi alanı” doğrudan baskı yöntemiyle hazırlanan tabletlerden tez verileriyle elde edilen optimizasyon sonuçları ile minimum değerler (Tablo 89) ve maksimum değerler (Tablo 90) kullanılarak $\frac{\text{maks} - \text{min}}{\text{min}}$ formülü ile hesaplanmıştır (Tablo 93).

“Tasarım alan” ise farmakope ve firma verileri ile hesaplanan optimizasyon sonuçları ile minimum değerler (Tablo 91) ve maksimum değerler (Tablo 92) kullanılarak $\frac{\text{maks} - \text{min}}{\text{min}}$ formülü ile hesaplanmıştır (Tablo 95).

HPMC/MgSt ve HPMC/SSF ile doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlere ait parametrelerin bilgi ve tasarım alan değerlerine ait histogramlar ise Şekil 256 ve Şekil 257’de verilmiştir.

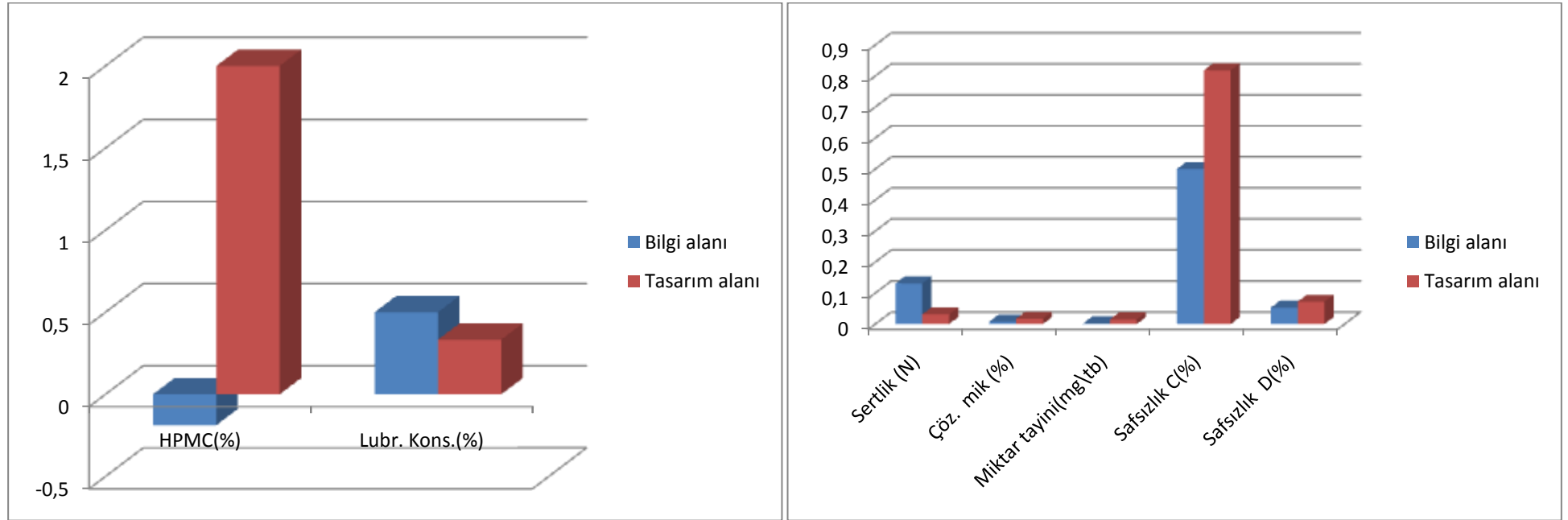
Tablo 95. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
HPMC	-0,188	2,00
Lubrikant Kons.	0,500	0,333

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
Tablet sertliği (N)	0,131	0,031
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,008	0,017
Miktar tayini(mg/tb)	0,002	0,015
Safsızlık C (%)	0,500	0,818
Safsızlık D (%)	0,0529	0,072

HPMC	HPMC(%)	Lubr. Kons.(%)
Bilgi alanı	-0,188	0,500
Tasarım alanı	2,00	0,333

	Sertlik (N)	Çöz. mik (%)	Miktar tayini(mg/tb)	Safsızlık C(%)	Safsızlık D(%)
Bilgi alanı	0,131	0,008	0,002	0,500	0,0529
Tasarım alanı	0,031	0,017	0,015	0,818	0,072



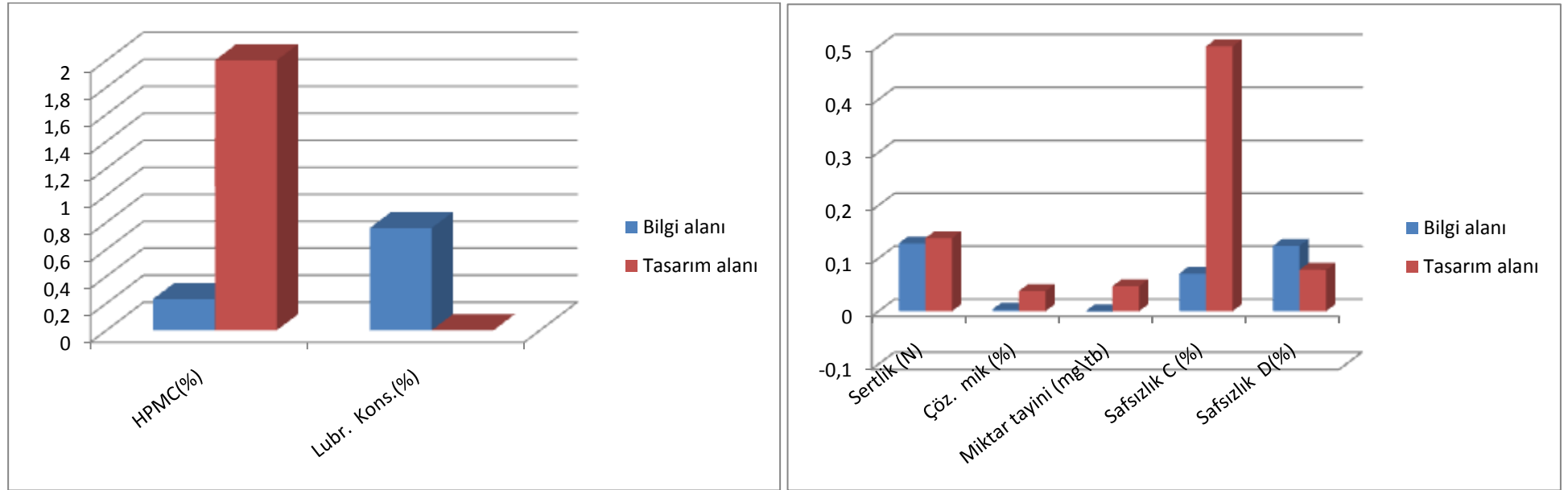
Şekil 256. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü

Tablo 96. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
HPMC	0,231	2,000
Lubrikant Kons.	0,757	0

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
Tablet sertliği (N)	0,128	0,138
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,003	0,038
Miktar tayini (mg/tb)	-0,001	0,047
Safsızlık C (%)	0,071	0,500
Safsızlık D (%)	0,123	0,078

	HPMC(%)	Lubr. Kons.(%)		Sertlik (N)	Çöz. mik (%)	Miktar tayini(mg\tb)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D(%)
Bilgi alanı	0,231	0,757	Bilgi alanı	0,128	0,003	-0,001	0,071	0,123
Tasarım alanı	2,000	0,00	Tasarım alanı	0,138	0,038	0,047	0,500	0,078



Şekil 257. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü

3.5.1.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin Optimizasyonuna ait Bulgular

3.5.1.1’de anlatıldığı şekilde doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerde yapılan çalışmalar, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde de gerçekleştirilmiştir. Yaş granülasyon çalışmalarında formülasyon ve işlem farklılıkları her iki lubrikant için (MgSt ve SSF) ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin formülasyon, işlem ve kritik kalite özelliklerine ait değerler Tablo 95’te verilmiştir.

Öncelikle çalışma sonuçlarına göre elde edilen kritik kalite özellikleri değerlerimize göz önüne alınarak programda optimizasyon işlemi için uygulamamız gereken minimum ve maksimum değerler tespit edilmiştir (Tablo 96, Tablo 97).Daha önceki uygulamalarda olduğu gibi $mid1=mid2$ prensibine göre minimum değerleri uygularken, $mid1$ değerleri minimuma en yakın değer, maksimum değerleri uygularken $mid2$ değerleri maksimuma en yakın değer alınmıştır.

Tablo 97. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin formülasyon, işlem ve kritik kalite özelliklerinin değerleri

Yaş granülasyon tabletlerde formülasyon ve işlem değerleri						Yaş granülasyon tabletlerde kritik kalite özellikleri					
	HPMC kons. (%)	Kurutma sic. (°C)	Nem (%)	Elek boyutu (mm)	Lubrikant	Lubrikant kons. (%)	Miktar tayini (mg/tb)	Sertlik (N)	30 dk.'da çöz. miktar (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)
1A1	0,250	60	0,5	0,80	0	0,750	4,810	65	91,00	0,010	0,070
1A2	0,250	60	0,5	0,80	0	1,000	4,840	70	97,00	0,010	0,070
1A3	0,250	60	0,5	0,80	1	0,600	4,790	52	94,00	0,010	0,070
1A4	0,250	60	0,5	0,80	1	1,200	4,780	52	92,00	0,010	0,070
2A1	0,250	60	0,5	1,25	0	0,750	3,880	62	92,00	0,010	0,060
2A2	0,250	60	0,5	1,25	0	1,000	3,960	65	89,00	0,010	0,060
2A3	0,250	60	0,5	1,25	1	0,600	3,670	75	90,00	0,010	0,070
2A4	0,250	60	0,5	1,25	1	1,200	3,980	49	87,00	0,010	0,070
3A1	0,250	60	1,0	0,80	0	0,750	5,110	62	98,00	0,010	0,060
3A2	0,250	60	1,0	0,80	0	1,000	4,940	66	101,00	0,010	0,060
3A3	0,250	60	1,0	0,80	1	0,600	4,960	67	98,00	0,010	0,060
3A4	0,250	60	1,0	0,80	1	1,200	4,860	51	97,00	0,010	0,070
4A1	0,250	60	1,0	1,25	0	0,750	5,030	62	104,00	0,010	0,060
4A2	0,250	60	1,0	1,25	0	1,000	5,110	57	103,00	0,010	0,060
4A3	0,250	60	1,0	1,25	1	0,600	5,070	63	103,00	0,010	0,070
4A4	0,250	60	1,0	1,25	1	1,200	4,970	58	99,00	0,020	0,070
5A1	0,250	50	0,5	0,80	0	0,750	5,050	71	100,00	0,040	0,070
5A2	0,250	50	0,5	0,80	0	1,000	4,930	70	93,00	0,030	0,070
5A3	0,250	50	0,5	0,80	1	0,600	4,950	61	97,00	0,050	0,070
5A4	0,250	50	0,5	0,80	1	1,200	4,950	77	97,00	0,050	0,080
6A1	0,250	50	0,5	1,25	0	0,750	4,860	72	93,00	0,050	0,080
6A2	0,250	50	0,5	1,25	0	1,000	4,810	71	93,00	0,050	0,080
6A3	0,250	50	0,5	1,25	1	0,600	4,900	68	92,00	0,050	0,090

Tablo 97. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin formülasyon, işlem ve kritik kalite özelliklerinin değerleri (Devam)

Yaş granülasyon tabletlerde formülasyon ve işlem değerleri						Yaş granülasyon tabletlerde kritik kalite özellikleri					
	HPMC kons. (%)	Kurutma sic. (°C)	Nem (%)	Elek boyutu (mm)	Lubrikant	Lubrikant kons. (%)	Miktar tayini (mg/tb)	Sertlik (N)	30 dk.'da çöz. miktar (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)
6A4	0,250	50	0,5	1,25	1	1,200	4,840	71	91,00	0,050	0,080
7A1	0,250	50	1,0	0,80	0	0,750	4,260	56	89,00	0,010	0,070
7A2	0,250	50	1,0	0,80	0	1,000	4,100	66	91,00	0,010	0,070
7A3	0,250	50	1,0	0,80	1	0,600	4,180	59	86,00	0,010	0,080
7A4	0,250	50	1,0	0,80	1	1,200	4,220	63	87,00	0,010	0,080
8A1	0,250	50	1,0	1,25	0	0,750	4,990	64	98,00	0,010	0,060
8A2	0,250	50	1,0	1,25	0	1,000	5,060	66	98,00	0,010	0,060
8A3	0,250	50	1,0	1,25	1	0,600	5,000	64	94,00	0,010	0,070
8A4	0,250	50	1,0	1,25	1	1,200	5,070	68	99,00	0,010	0,070
9A1	0,750	60	0,5	0,80	0	0,750	3,980	62	88,00	0,000	0,060
9A2	0,750	60	0,5	0,80	0	1,000	3,970	69	88,00	0,000	0,060
9A3	0,750	60	0,5	0,80	1	0,600	4,000	57	84,00	0,000	0,060
9A4	0,750	60	0,5	0,80	1	1,200	3,950	61	86,00	0,000	0,070
10A1	0,750	60	0,5	1,25	0	0,750	4,780	53	88,00	0,000	0,080
10A2	0,750	60	0,5	1,25	0	1,000	4,350	68	91,00	0,000	0,080
10A3	0,750	60	0,5	1,25	1	0,600	4,360	63	95,00	0,000	0,090
10A4	0,750	60	0,5	1,25	1	1,200	4,350	56	94,00	0,000	0,090
11A1	0,750	60	1,0	0,80	0	0,750	5,110	62	98,00	0,000	0,060
11A2	0,750	60	1,0	0,80	0	1,000	5,100	57	100,00	0,000	0,060
11A3	0,750	60	1,0	0,80	1	0,600	5,020	59	97,00	0,000	0,060
11A4	0,750	60	1,0	0,80	1	1,200	5,060	63	97,00	0,000	0,050
12A1	0,750	60	1,0	1,25	0	0,750	5,120	64	99,00	0,000	0,050
12A2	0,750	60	1,0	1,25	0	1,000	5,060	58	100,00	0,000	0,040

Tablo 97. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin formülasyon, işlem ve kritik kalite özelliklerinin değerleri (Devam)

Yaş granülasyon tabletlerde formülasyon ve işlem değerleri						Yaş granülasyon tabletlerde kritik kalite özellikleri					
	HPMC kons. (%)	Kurutma sic. (°C)	Nem (%)	Elek boyutu (mm)	Lubrikant	Lubrikant kons. (%)	Miktar tayini (mg/tb)	Sertlik (N)	30 dk.'da çöz. miktar (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)
12A3	0,750	60	1,0	1,25	1	0,600	5,010	64	97,00	0,000	0,050
12A4	0,750	60	1,0	1,25	1	1,200	5,150	59	97,00	0,000	0,050
13A1	0,750	50	0,5	0,80	0	0,750	5,160	61	100,00	0,000	0,040
13A2	0,750	50	0,5	0,80	0	1,000	5,230	63	101,00	0,000	0,060
13A3	0,750	50	0,5	0,80	1	0,600	5,300	63	100,00	0,000	0,080
13A4	0,750	50	0,5	0,80	1	1,200	5,210	63	101,00	0,000	0,060
14A1	0,750	50	0,5	1,25	0	0,750	5,260	61	102,00	0,000	0,050
14A2	0,750	50	0,5	1,25	0	1,000	5,240	61	101,00	0,000	0,040
14A3	0,750	50	0,5	1,25	1	0,600	5,350	67	99,00	0,000	0,050
14A4	0,750	50	0,5	1,25	1	1,200	5,240	63	96,00	0,000	0,050
15A1	0,750	50	1,0	0,80	0	0,750	5,370	58	104,00	0,000	0,110
15A2	0,750	50	1,0	0,80	0	1,000	5,390	59	102,00	0,000	0,100
15A3	0,750	50	1,0	0,80	1	0,600	5,430	64	103,00	0,000	0,100
15A4	0,750	50	1,0	0,80	1	1,200	5,280	64	101,00	0,000	0,100
16A1	0,750	50	1,0	1,25	0	0,750	5,340	66	103,00	0,000	0,100
16A2	0,750	50	1,0	1,25	0	1,000	5,300	64	103,00	0,000	0,100
16A3	0,750	50	1,0	1,25	1	0,600	5,300	63	101,00	0,000	0,100
16A4	0,750	50	1,0	1,25	1	1,200	5,280	58	101,00	0,000	0,100
1B1	0,250	60	0,5	0,80	0	0,750	4,790	60	94,00	0,100	0,070
1B2	0,250	60	0,5	0,80	0	1,000	4,710	61	91,00	0,100	0,070
1B3	0,250	60	0,5	0,80	1	0,600	4,800	61	92,00	0,100	0,080
1B4	0,250	60	0,5	0,80	1	1,200	4,660	64	87,00	0,100	0,080
2B1	0,250	60	0,5	1,25	0	0,750	4,700	64	93,00	0,100	0,060

Tablo 97. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin formülasyon, işlem ve kritik kalite özelliklerinin değerleri (Devam)

Yaş granülasyon tabletlerde formülasyon ve işlem değerleri						Yaş granülasyon tabletlerde kritik kalite özellikleri					
	HPMC kons. (%)	Kurutma sic. (°C)	Nem (%)	Elek boyutu (mm)	Lubrikant	Lubrikant kons. (%)	Miktar tayini (mg\tb)	Sertlik (N)	30 dk.'da çöz. miktar (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)
2B2	0,250	60	0,5	1,25	0	1,000	4,660	61	89,00	0,100	0,070
2B3	0,250	60	0,5	1,25	1	0,600	4,770	52	93,00	0,100	0,070
2B4	0,250	60	0,5	1,25	1	1,200	4,670	54	93,00	0,100	0,070
3B1	0,250	60	1,0	0,80	0	0,750	5,110	59	97,00	0,020	0,020
3B2	0,250	60	1,0	0,80	0	1,000	5,050	63	93,00	0,020	0,020
3B3	0,250	60	1,0	0,80	1	0,600	5,250	62	97,00	0,200	0,020
3B4	0,250	60	1,0	0,80	1	1,200	4,880	43	94,00	0,010	0,010
4B1	0,250	60	1,0	1,25	0	0,750	4,520	59	84,00	0,010	0,050
4B2	0,250	60	1,0	1,25	0	1,000	4,480	65	85,00	0,010	0,060
4B3	0,250	60	1,0	1,25	1	0,600	4,420	60	84,00	0,020	0,060
4B4	0,250	60	1,0	1,25	1	1,200	4,390	51	84,00	0,010	0,060
5B1	0,250	50	0,5	0,80	0	0,750	5,180	59	91,00	0,010	0,070
5B2	0,250	50	0,5	0,80	0	1,000	5,220	67	94,00	0,020	0,070
5B3	0,250	50	0,5	0,80	1	0,600	5,130	64	89,00	0,010	0,070
5B4	0,250	50	0,5	0,80	1	1,200	5,150	56	97,00	0,020	0,070
6B1	0,250	50	0,5	1,25	0	0,750	4,710	62	91,00	0,010	0,070
6B2	0,250	50	0,5	1,25	0	1,000	4,750	66	89,00	0,020	0,080
6B3	0,250	50	0,5	1,25	1	0,600	4,640	64	89,00	0,010	0,090
6B4	0,250	50	0,5	1,25	1	1,200	4,610	63	89,00	0,010	0,090
7B1	0,250	50	1,0	0,80	0	0,750	4,910	61	92,00	0,010	0,080
7B2	0,250	50	1,0	0,80	0	1,000	4,880	72	92,00	0,010	0,070
7B3	0,250	50	1,0	0,80	1	0,600	4,840	68	94,00	0,010	0,080
7B4	0,250	50	1,0	0,80	1	1,200	4,900	65	94,00	0,010	0,080

Tablo 97. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin formülasyon, işlem ve kritik kalite özelliklerinin değerleri (Devam)

Yaş granülasyon tabletlerde formülasyon ve işlem değerleri						Yaş granülasyon tabletlerde kritik kalite özellikleri					
	HPMC kons. (%)	Kurutma sic. (°C)	Nem (%)	Elek boyutu (mm)	Lubrikant	Lubrikant kons. (%)	Miktar tayini (mg\tb)	Sertlik (N)	30 dk.'da çöz. miktar (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)
8B1	0,250	50	1,0	1,25	0	0,750	5,190	73	97,00	0,020	0,070
8B2	0,250	50	1,0	1,25	0	1,000	5,100	68	98,00	0,020	0,070
8B3	0,250	50	1,0	1,25	1	0,600	5,120	68	97,00	0,020	0,070
8B4	0,250	50	1,0	1,25	1	1,200	5,110	65	99,00	0,020	0,070
9B1	0,750	60	0,5	0,80	0	0,750	4,760	65	92,00	0,000	0,060
9B2	0,750	60	0,5	0,80	0	1,000	4,740	55	93,00	0,000	0,070
9B3	0,750	60	0,5	0,80	1	0,600	4,770	64	94,00	0,000	0,060
9B4	0,750	60	0,5	0,80	1	1,200	4,620	60	90,00	0,000	0,070
10B1	0,750	60	0,5	1,25	0	0,750	4,700	59	90,00	0,000	0,070
10B2	0,750	60	0,5	1,25	0	1,000	4,560	58	90,00	0,000	0,060
10B3	0,750	60	0,5	1,25	1	0,600	4,660	60	90,00	0,000	0,080
10B4	0,750	60	0,5	1,25	1	1,200	4,610	61	87,00	0,000	0,080
11B1	0,750	60	1,0	0,80	0	0,750	4,900	59	96,00	0,000	0,070
11B2	0,750	60	1,0	0,80	0	1,000	4,950	61	96,00	0,000	0,070
11B3	0,750	60	1,0	0,80	1	0,600	4,970	65	94,00	0,000	0,070
11B4	0,750	60	1,0	0,80	1	1,200	4,610	61	87,00	0,000	0,070
12B1	0,750	60	1,0	1,25	0	0,750	5,050	68	99,00	0,000	0,050
12B2	0,750	60	1,0	1,25	0	1,000	4,950	59	102,00	0,000	0,060
12B3	0,750	60	1,0	1,25	1	0,600	5,170	64	97,00	0,000	0,070
12B4	0,750	60	1,0	1,25	1	1,200	5,070	58	98,00	0,000	0,070
13B1	0,750	50	0,5	0,80	0	0,750	5,190	56	101,00	0,000	0,050
13B2	0,750	50	0,5	0,80	0	1,000	5,320	68	101,00	0,000	0,070
13B3	0,750	50	0,5	0,80	1	0,600	5,320	67	100,00	0,000	0,090

Tablo 97. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin formülasyon, işlem ve kritik kalite özelliklerinin değerleri (Devam)

Yaş granülasyon tabletlerde formülasyon ve işlem değerleri						Yaş granülasyon tabletlerde kritik kalite özellikleri					
	HPMC kons. (%)	Kurutma sic. (°C)	Nem (%)	Elek boyutu (mm)	Lubrikant	Lubrikant kons. (%)	Miktar tayini (mg/tb)	Sertlik (N)	30 dk.'da çöz. miktar (%)	Safsızlık C (%)	Safsızlık D (%)
13B4	0,750	50	0,5	0,80	1	1,200	5,260	58	102,00	0,000	0,100
14B1	0,750	50	0,5	1,25	0	0,750	5,210	61	100,00	0,000	0,060
14B2	0,750	50	0,5	1,25	0	1,000	5,260	60	100,00	0,000	0,040
14B3	0,750	50	0,5	1,25	1	0,600	5,290	57	97,00	0,000	0,060
14B4	0,750	50	0,5	1,25	1	1,200	5,130	63	95,00	0,000	0,060
15B1	0,750	50	1,0	0,80	0	0,750	5,400	58	102,00	0,000	0,100
15B2	0,750	50	1,0	0,80	0	1,000	5,440	61	101,00	0,000	0,100
15B3	0,750	50	1,0	0,80	1	0,600	5,390	62	101,00	0,000	0,130
15B4	0,750	50	1,0	0,80	1	1,200	5,350	61	97,00	0,000	0,080
16B1	0,750	50	1,0	1,25	0	0,750	5,380	69	104,00	0,000	0,100
16B2	0,750	50	1,0	1,25	0	1,000	5,310	59	100,00	0,000	0,100
16B3	0,750	50	1,0	1,25	1	0,600	5,280	62	102,00	0,000	0,100
16B4	0,750	50	1,0	1,25	1	1,200	5,260	57	100,00	0,000	0,100
SPESİFİKASYONLAR							5,0 mg/ tb (4,5 – 5,5 mg/tb)	Min 30N	Min. %80	Maks. %0,5	Maks. %3,0

MgSt: 0
SSF: 1

Mid 1 = Mid 2 olarak uygulanmış, minimum değerlerle çalışılırken bu noktaların minimuma en yakın olanı seçilmiş (Tablo 96); maksimum değerlerle çalışılırken bu noktaların maksimuma en yakın olan değerleri seçilmiştir (Tablo 97) ve minimum değerlerle çalışılırken de arzu edilen artış yönü azalma yönünde (↓), maksimum değerlerle çalışılırken de arzu edilen artış yönü (desiability) artış yönünde (↑) ayarlanmıştır. Safsızlıklarda ideal “0”a yaklaşmak olduğu için yükselme yönünde ok kullanılmıştır.

Tüm kritik parametrelerin önem ağırlığı maksimum seviyede görüldüğü için, ağırlık değeri 10 olarak belirlenmiştir. Optimizasyon MgSt ve SSF içeren tabletlerde ayrı ayrı yapılmıştır.

Tablo 98. Elde edilen sonuçlara göre yaş granülasyon yöntemi için minimum koşullar

	Tablet ağırlığı	Min.	Ort. 1	Ort. 2	Maks.	Çekicilik fonksiyonu
Sertlik (N)	10	43	43,01	43,01	77	↓
30 dk.’da çözünen miktar (%)	10	84	84,01	84,01	104	↓
Miktar tayini (mg/tb)	10	3,67	3,68	3,68	5,44	↓
Safsızlık C (%)	10	0,00	0,01	0,01	0,20	↑
Safsızlık D (%)	10	0,01	0,02	0,02	0,13	↑

Tablo 99. Elde edilen sonuçlara göre yaş granülasyon yöntemi için maksimum koşullar

	Tablet ağırlığı	Min.	Ort. 1	Ort. 2	Maks.	Çekicilik fonksiyonu
Sertlik (N)	10	43	76,99	76,99	77	↑
30 dk.’da çözünen miktar (%)	10	84	103,99	103,99	104	↑
Miktar tayini (mg/tb)	10	3,67	5,43	5,43	5,44	↑
Safsızlık C (%)	10	0,00	0,19	0,19	0,20	↓
Safsızlık D (%)	10	0,01	0,12	0,12	0,13	↓

Aynı değerlendirmeler firmanın kendi limitleri (in house) ve farmakopelerde bulunan değerler için farmakope değerleri göz önüne alınarak yapılmıştır (Tablo 98, Tablo 99).

Tablo 100. Farmakope ve firma limitlerine göre yaş granülasyon yöntemi için minimum koşullar

	Tablet ağırlığı	Min.	Ort. 1	Ort. 2	Maks.	Çekicilik fonksiyonu
Sertlik (N)	10	30	30,01	30,01	60	↓
30 dk.'da çözünen miktar (%)	10	80	80,01	80,01	110	↓
Miktar tayini (mg/tb)	10	4,5	4,51	4,51	5,5	↓
Safsızlık C (%)	10	0,00	0,01	0,01	0,5	↑
Safsızlık D (%)	10	0,00	2,99	2,99	3,0	↑

Tablo 101. Farmakope ve firma limitlerine göre yaş granülasyon yöntemi için maksimum koşullar

	Tablet ağırlığı	Min.	Ort. 1	Ort. 2	Maks.	Çekicilik fonksiyonu
Sertlik (N)	10	30	59,99	59,99	60	↑
30 dk.'da çözünen miktar (%)	10	80	99,99	99,99	110	↑
Miktar tayini (mg/tb)	10	4,5	5,49	5,49	5,5	↑
Safsızlık C (%)	10	0,00	0,49	0,49	0,5	↓
Safsızlık D (%)	10	0,00	2,99	2,99	3,0	↓

Yaş granülasyon yönteminde; formülasyon etkileşimleri 2 lubrikant için (MgSt/SSF) ayrı ayrı değerlendirilirken, işlem farklılıkları da (farklı kurutma derecesi, farklı nem, farklı elek boyutu) test edilerek değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablolarda da verilmiştir (Tablo 100-103).

Tablo 102. Elde edilen verilere göre yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
HPMC (%)	0,443	0,359
Kurutma sıcaklığı (°C)	60	60
Nem (%)	0,704	0,500
Elek boyutu (mm)	1,250	1,243
Lubrikant kons. (%)	1,046	1,200

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik (N)	54,432	52,496
30 dk.'da çözünen miktar (%)	89,415	89,300
Miktar tayini (mg/tb)	4,480	4,169
Safsızlık C (%)	0,01	0,010
Safsızlık D (%)	0,076	0,061

Tablo 103. Elde edilen verilere göre yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
HPMC (%)	0,644	0,625
Kurutma sıcaklığı (°C)	51,172	50
Nem (%)	0,950	0,779
Elek boyutu (mm)	1,250	1,039
Lubrikant kons. (%)	1,076	1,053

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik (N)	72,548	72,219
30 dk.'da çözünen miktar (%)	101,988	101,991
Miktar tayini (mg/tb)	5,361	5,344
Safsızlık C (%)	0,01	-0,013
Safsızlık D (%)	0,086	0,098

Tablo 104. Farmakope ve firma verilerine göre yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
HPMC (%)	0,454	0,250
Kurutma sıcaklığı (°C)	60	60
Nem (%)	0,733	0,535
Elek boyutu (mm)	1,250	1,153
Lubrikant kons. (%)	1,053	1,123

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik (N)	53,872	52,115
30 dk.'da çözünen miktar (%)	89,464	89,300
Miktar tayini (mg/tb)	4,510	4,371
Safsızlık C (%)	0,01	0,072
Safsızlık D (%)	0,074	0,068

Tablo 105. Farmakope ve firma verilerine göre yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
HPMC (%)	0,750	0,750
Kurutma sıcaklığı (°C)	50	50
Nem (%)	1,000	1,00
Elek boyutu (mm)	0,988	0,938
Lubrikant kons. (%)	1,170	1,200

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik (N)	60,007	64,891
30 dk.'da çözünen miktar (%)	101,988	101,988
Miktar tayini (mg/tb)	5,372	5,369
Safsızlık C (%)	-0,017	-0,004
Safsızlık D (%)	0,102	0,102

Tablo 106. Optimizasyon verilerine göre Yaş Granülasyon Yöntemi ile MgSt kullanılarak hazırlanan tabletlerin bitmiş ürün analiz sonuçları

		Optimizasyon verileri	Analiz verileri
Girdi Değerleri	HPMC (%)	0,443 - 0,644	0,545
	Magnezyum Stearat (%)	1,046 - 1,076	1,060
	Nem (%)	0,704 - 0,950	0,825
	Elek boyutu (mm)	1,250 - 1,250	1,250
	Kurutma sıcaklığı (°C)	51,172 - 60	55,5
Çıktı Değerleri	Sertlik (N)	54,432 - 72,548	70
	30 dk.'da çözünen miktar (%)	89,415 - 101,988	102
	Miktar tayini (mg/tb)	4,480 - 5,361	5,14
	Safsızlık C (%)	0,01 - 0,01	0,01
	Safsızlık D (%)	0,076 - 0,086	0,08

Tablo 107. Optimizasyon verilerine göre Yaş Granülasyon Yöntemi ile MgSt kullanılarak hazırlanan tabletlerin bitmiş ürün analiz sonuçları

		Optimizasyon verileri	Analiz verileri
Girdi Değerleri	HPMC (%)	0,359 - 0,625	0,490
	Sodyum Stearil Fumarat (%)	1,053 - 1,200	1,125
	Nem (%)	0,500 - 0,779	0,640
	Elek boyutu (mm)	1,039 - 1,243	1,25
	Kurutma sıcaklığı (°C)	50 - 60	55
Çıktı Değerleri	Sertlik (N)	52,496 - 72,219	72
	30 dk.'da çözünen miktar (%)	89,300 - 101,991	101
	Miktar tayini (mg/tb)	4,169 - 5,344	5,18
	Safsızlık C (%)	-0,013 - 0,010	0
	Safsızlık D (%)	0,061 - 0,098	0,09

“Bilgi alanı” yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerden tez verileriyle elde edilen optimizasyon sonuçları ile minimum değerler (Tablo 100) ve maksimum değerler (Tablo 101) kullanılarak $\frac{maks-min}{min}$ formülü ile hesaplanmıştır (Tablo 104-105).

“Tasarım alan” ise farmakope ve firma verileri ile hesaplanan optimizasyon sonuçları ile minimum değerler (Tablo 102) ve maksimum değerler (Tablo 103) kullanılarak $\frac{maks-min}{min}$ formülü ile hesaplanmıştır (Tablo 104-105).

HPMC/MgSt ve HPMC/SSF ile yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerlerine ait histogramlar ise Şekil 258 ve Şekil 259’da verilmiştir.

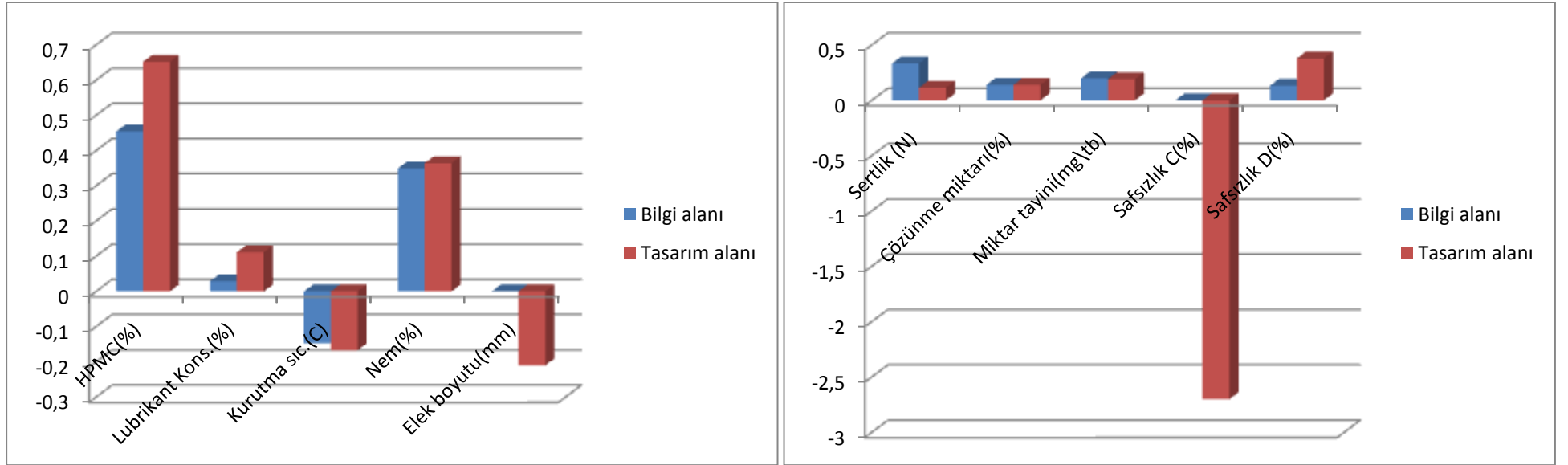
Tablo 108. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan HPMC/MgSt içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
HPMC (%)	0,454	0,652
Kurutma sic. (°C)	-0,147	-0,167
Nem (%)	0,349	0,364
Elek boyutu (mm)	0	-0,210
Lubr. kons. (%)	0,029	0,111

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
Tablet sertliği (N)	0,333	0,114
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,141	0,140
Miktar tayini (mg/tb)	0,197	0,191
Safsızlık C (%)	0	-2,700
Safsızlık D (%)	0,132	0,378

	HPMC(%)	Lubrikant kons.(%)	Kurutma sic.(°C)	Nem(%)	Elek boyutu(mm)
Bilgi alanı	0,454	0,029	-0,147	0,349	0
Tasarım alanı	0,652	0,111	-0,167	0,364	-0,210

	Sertlik (N)	Çözünme miktarı(%)	Miktar tayini(mg/tb)	Safsızlık C(%)	Safsızlık D(%)
Bilgi alanı	0,333	0,141	0,197	0	0,132
Tasarım alanı	0,114	0,140	0,191	-2,700	0,378



Şekil 258. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü

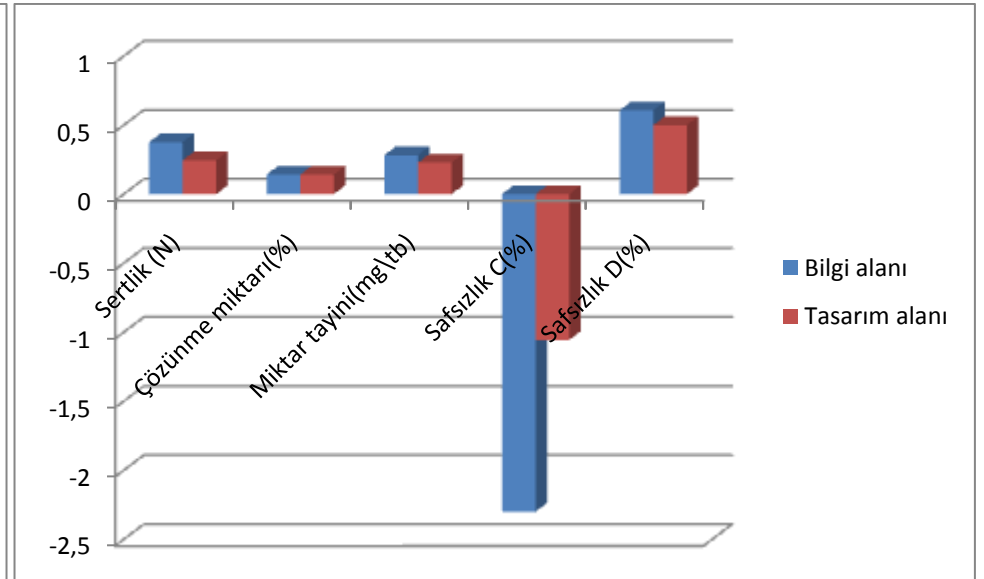
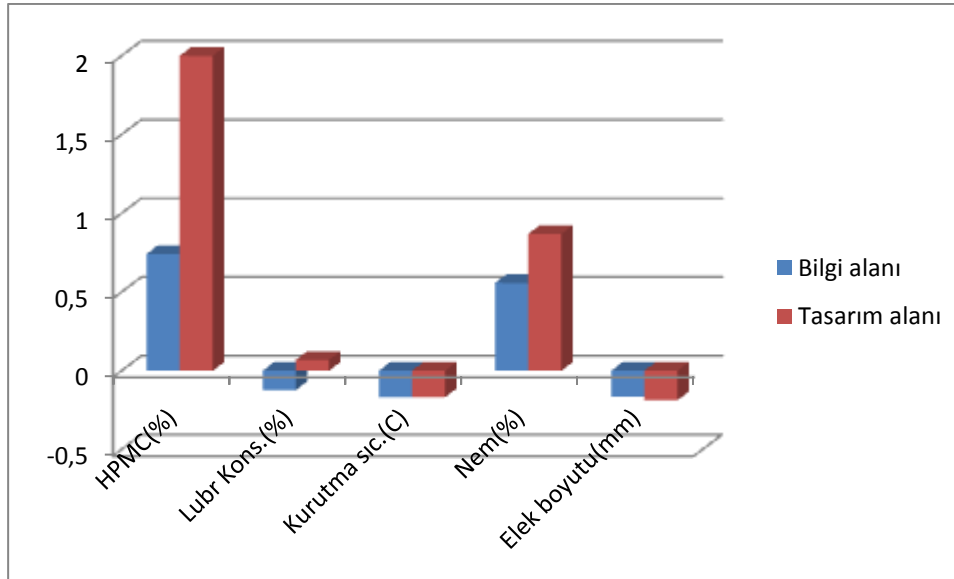
Tablo 109. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
HPMC (%)	0,741	2,00
Kurutma sic. (°C)	-0,167	-0,167
Nem (%)	0,558	0,869
Elek boyutu (mm)	-0,164	-0,187
Lubr. kons. (%)	-0,123	0,069

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
Tablet sertliği (N)	0,376	0,245
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,142	0,142
Miktar tayini (mg/tb)	0,282	0,228
Safsızlık C (%)	-2,300	-1,056
Safsızlık D (%)	0,607	0,500

	HPMC(%)	Lubr. kons.(%)	Kurutma sic.(°C)	Nem(%)	Elek boyutu(mm)
Bilgi alanı	0,741	-0,123	-0,167	0,558	-0,164
Tasarım alanı	2,00	0,069	-0,167	0,869	-0,187

	Sertlik (N)	Çözünme miktarı(%)	Miktar tayini(mg/tb)	Safsızlık C(%)	Safsızlık D(%)
Bilgi alanı	0,376	0,142	0,282	-2,300	0,607
Tasarım alanı	0,245	0,142	0,228	-1,056	0,500



Şekil 259. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü

3.5.1.3. Sprey Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin Optimizasyonuna ait Bulgular

3.5.1.1’de anlatıldığı şekilde doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerde yapılan çalışmalar, 3.5.1.2’de yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde yapılan çalışmalar sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletler için de uygulanmıştır.

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin formülasyon ve kritik kalite özelliklerine ait değerler Tablo 106’da verilmiştir.

Buna göre elde edilen CQA değerleri göz önüne alınarak INForm/ANN programıyla optimizasyon işlemi için uygulanması gereken minimum ve maksimum değerler çıkarılmıştır (Tablo 107-110).

Tablo 110. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde formülasyon ve kritik kalite özelliklerinin değerleri

Sprey granülasyon kullanılan tabletlerin formülasyon değerleri					Sprey granülasyon kullanılan tabletlerin kritik kalite özellikleri				
	Krospovidon (%)	HPMC kons. (%)	Lubrikant	Lubrikant kons. (%)	Sertlik (N)	30 dk.'da çözünen miktar (%)	Miktar tayini(mg\tb)	Safsızlık C(%)	Safsızlık D(%)
S1A1	0,000	0,250	0	0,750	60	83,00	4,870	0,000	2,190
S1A2	0,000	0,250	0	1,000	61	77,00	4,780	0,000	2,040
S1A3	0,000	0,250	1	0,600	60	101,00	4,890	0,000	2,130
S1A4	0,000	0,250	1	1,200	55	85,00	4,380	0,000	2,240
S2A1	0,000	0,750	0	0,750	59	61,00	4,120	0,000	7,640
S2A2	0,000	0,750	0	1,000	62	62,00	4,100	0,000	7,740
S2A3	0,000	0,750	1	0,600	60	61,00	3,980	0,000	7,820
S2A4	0,000	0,750	1	1,200	61	61,00	4,000	0,000	7,520
S3A1	0,250	0,000	0	0,750	61	62,00	4,550	2,880	0,840
S3A2	0,250	0,000	0	1,000	60	63,00	4,330	3,170	0,790
S3A3	0,250	0,000	1	0,600	61	67,00	3,980	3,260	0,870
S3A4	0,250	0,000	1	1,200	55	67,00	3,990	3,210	0,900
S4A1	0,750	0,000	0	0,750	61	98,00	3,880	12,310	0,390
S4A2	0,750	0,000	0	1,000	61	85,00	3,800	13,420	0,410
S4A3	0,750	0,000	1	0,600	61	82,00	3,680	14,130	0,430
S4A4	0,750	0,000	1	1,200	60	97,00	3,650	14,220	0,470
S1B1	0,000	0,250	0	0,750	61	88,00	4,700	0,000	2,220
S1B2	0,000	0,250	0	1,000	56	87,00	4,800	0,000	2,460
S1B3	0,000	0,250	1	0,600	58	92,00	3,900	0,000	2,660
S1B4	0,000	0,250	1	1,200	59	81,00	4,330	0,000	2,800
S2B1	0,000	0,750	0	0,750	59	67,00	3,940	0,000	7,500
S2B2	0,000	0,750	0	1,000	61	72,00	3,800	0,000	7,440

Tablo 110. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde formülasyon ve kritik kalite özelliklerinin değerleri (Devam)

Sprey granülasyon kullanılan tabletlerin formülasyon değerleri					Sprey granülasyon kullanılan tabletlerin kritik kalite özellikleri				
	Krospovidon (%)	HPMC kons. (%)	Lubrikant	Lubrikant kons. (%)	Sertlik (N)	30 dk.'da çözünen miktar (%)	Miktar tayini (mg\tb)	Safsızlık C(%)	Safsızlık D(%)
S2B3	0,000	0,750	1	0,600	57	59,00	3,270	0,000	7,300
S2B4	0,000	0,750	1	1,200	60	59,00	3,300	0,000	6,900
S3B1	0,250	0,000	0	0,750	61	69,00	4,400	2,000	0,800
S3B2	0,250	0,000	0	1,000	61	66,00	3,900	2,900	0,830
S3B3	0,250	0,000	1	0,600	59	67,00	3,840	3,150	0,970
S3B4	0,250	0,000	1	1,200	57	80,00	3,790	3,180	1,000
S4B1	0,750	0,000	0	0,750	60	90,00	4,100	12,200	0,370
S4B2	0,750	0,000	0	1,000	59	87,00	4,000	12,900	0,390
S4B3	0,750	0,000	1	0,600	60	86,00	3,860	12,900	0,410
S4B4	0,750	0,000	1	1,200	58	88,00	3,670	13,800	0,400
SPESİFİKASYONLAR					Min. 30 N	Min. %80	5,0 mg/ tb (4,5–5,5mg/tb)	Maks. %0,5	Maks. %3,0

MgSt: 0

SSF: 1

Mid 1 = Mid 2 olarak uygulanmış, minimum değerlerle çalışılırken bu noktaların minimuma en yakın olanı seçilmiş (Tablo 107, Tablo 109); maksimum değerlerle çalışılırken bu noktaların maksimuma en yakın olan değerleri seçilmiştir (Tablo 108, Tablo 110) ve minimum değerlerle çalışılırken de arzu edilen artış yönü azalma yönünde (↓), maksimum değerlerle çalışılırken de arzu edilen artış yönü (desiability) artış yönünde (↑) ayarlanmıştır. Safsızlıklarda ideal “0”a yaklaşmak olduğu için yükselme yönünde ok kullanılmıştır.

Tüm kritik parametrelerin önem ağırlığı maksimum seviyede görüldüğü için, ağırlık değeri 10 olarak belirlenmiştir. Optimizasyon, MgSt ve SSF içeren tabletlerde ayrı ayrı yapılmıştır.

Tablo 111. Elde edilen verilere göre sprej granülasyon yöntemi için minimum koşullar

	Tablet ağırlığı	Min.	Ort. 1	Ort. 2	Maks.	Çekicilik fonksiyonu
Sertlik (N)	10	55	55,01	55,01	62	↓
30 dk.'da çözünen miktar (%)	10	59	59,01	59,01	101	↓
Miktar tayini (mg/tb)	10	3,27	3,28	3,28	4,890	↓
Safsızlık C (%)	10	0,00	0,01	0,01	14,22	↑
Safsızlık D (%)	10	0,37	0,38	0,38	7,82	↑

Tablo 112. Elde edilen verilere göre sprej granülasyon yöntemi için maksimum koşullar

	Tablet ağırlığı	Min.	Ort. 1	Ort. 2	Maks.	Çekicilik fonksiyonu
Sertlik (N)	10	55	61,99	61,99	62	↑
30 dk.'da çözünen miktar (%)	10	59	100,99	100,99	101	↑
Miktar tayini (mg/tb)	10	3,27	4,88	4,88	4,89	↑
Safsızlık C (%)	10	0,00	14,21	14,21	14,22	↓
Safsızlık D (%)	10	0,37	7,81	7,81	7,82	↓

Sprey granülasyon yönteminde; işlem farklılığı yapılmadığı için sadece formülasyon etkileşimleri her 2 lubrikant için (HPMC/MgSt – HPMC/SSF – PVP/MgSt – PVP/SSF) ayrı ayrı değerlendirilmiş, alınan sonuçlar Tablo 111-118’de gösterilmiştir.

Tablo 113. Farmakope ve firma limitlerine göre yaş granülasyon yöntemi için minimum koşullar

	Tablet ağırlığı	Min.	Ort. 1	Ort. 2	Maks.	Çekicilik fonksiyonu
Sertlik (N)	10	30	30,01	30,01	60	↓
30 dk.’da çözünen miktar (%)	10	80	80,01	80,01	110	↓
Miktar tayini (mg/tb)	10	4,5	4,51	4,51	5,5	↓
Safsızlık C (%)	10	0,00	0,01	0,01	0,5	↑
Safsızlık D (%)	10	0,00	2,99	2,99	3,0	↑

Tablo 114. Farmakope ve firma limitlerine göre yaş granülasyon yöntemi için maksimum koşullar

	Tablet ağırlığı	Min.	Ort. 1	Ort. 2	Maks.	Çekicilik fonksiyonu
Sertlik (N)	10	30	59,99	59,99	60	↑
30 dk.’da çözünen miktar (%)	10	80	99,99	99,99	110	↑
Miktar tayini (mg/tb)	10	4,5	5,49	5,49	5,5	↑
Safsızlık C (%)	10	0,00	0,49	0,49	0,5	↓
Safsızlık D (%)	10	0,00	2,99	2,99	3,0	↓

Tablo 115. Elde edilen verilere göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan HPMC formüllü tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
HPMC (%)	0,750	0
Lubrikant konsantrasyonu (%)	-0,600	1,200

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik(N)	59,076	57,446
30 dk.'da çözünen miktar(%)	58,383	72,916
Miktar tayini (mg/tb)	4,054	4,015
Safsızlık C (%)	0,058	0,183
Safsızlık D (%)	7,612	1,266

Tablo 116. Elde edilen verilere göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan krospovidon formüllü tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Krospovidon (%)	0,592	0,190
Lubrikant konsantrasyonu (%)	1,200	1,200

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik(N)	60,404	56,174
30 dk.'da çözünen miktar(%)	75,118	72,933
Miktar tayini (mg/tb)	3,957	3,884
Safsızlık C (%)	9,926	2,229
Safsızlık D (%)	0,385	1,035

Tablo 117. Elde edilen verilere göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan HPMC formüllü tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
HPMC (%)	0,00	0,00
Lubrikant konsantrasyonu (%)	0,642	0,700

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik(N)	60,583	59,854
30 dk.'da çözünen miktar(%)	83,032	82,991
Miktar tayini (mg/tb)	4,780	4,636
Safsızlık C (%)	0,109	-0,150
Safsızlık D (%)	1,246	1,351

Tablo 118. Elde edilen verilere göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan krospovidon formüllü tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Krospovidon (%)	0,00	0,00
Lubrikant konsantrasyonu (%)	0,642	0,700

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik(N)	60,581	59,854
30 dk.'da çözünen miktar(%)	83,040	82,989
Miktar tayini (mg/tb)	4,780	4,636
Safsızlık C (%)	0,113	-0,149
Safsızlık D (%)	1,244	1,351

Tablo 119. Farmakope ve firma verilerine göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan HPMC formüllü tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
HPMC (%)	0,696	0,00
Lubrikant konsantrasyonu (%)	0,600	1,200

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik(N)	59,050	57,446
30 dk.'da çözünen miktar(%)	61,934	72,916
Miktar tayini (mg/tb)	4,085	4,015
Safsızlık C (%)	0,045	0,183
Safsızlık D (%)	7,530	1,267

Tablo 120. Farmakope ve firma verilerine göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan krospovidon formüllü tabletlerdeki minimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Krospovidon (%)	0,290	0,188
Lubrikant konsantrasyonu (%)	1,139	1,200

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik(N)	61,09	56,173
30 dk.'da çözünen miktar(%)	72,929	72,932
Miktar tayini (mg/tb)	3,978	3,884
Safsızlık C (%)	3,777	-2,192
Safsızlık D (%)	0,646	1,038

Tablo 121. Farmakope ve firma verilerine göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan HPMC formüllü tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları

GİRDİ Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
HPMC (%)	0,206	0,00
Lubrikant konsantrasyonu (%)	0,600	0,696

ÇIKTI Değerleri	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik(N)	59,990	59,847
30 dk.'da çözünen miktar(%)	83,353	83,07
Miktar tayini (mg/tb)	4,781	4,634
Safsızlık C (%)	0,049	-0,149
Safsızlık D (%)	2,007	1,352

Tablo 122. Farmakope ve firma verilerine göre sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan krospovidon formüllü tabletlerdeki maksimum değerlerin optimizasyon sonuçları

KROSPOVİDON ile GİRDİLER	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Krospovidon (%)	0,00	0,00
Lubrikant konsantrasyonu (%)	0,600	0,696

KROSPOVİDON ile ÇIKTILAR	Lubrikant MgSt	Lubrikant SSF
Sertlik(N)	60,471	59,848
30 dk.'da çözünen miktar(%)	83,310	83,07
Miktar tayini (mg/tb)	4,780	4,634
Safsızlık C (%)	0,122	-0,149
Safsızlık D (%)	1,264	1,352

Sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde optimizasyon sonuçlarının değerlendirilmesi yapılırken, “Bilgi alanı” sprej granülasyon yöntemiyle hazırlanan tabletlerden tez verileriyle elde edilen optimizasyon sonuçları ile minimum değerler ve maksimum değerler kullanılarak $\frac{maks - min}{min}$ formülü ile hesaplanmıştır (Tablo 119-122).

“Tasarım alanı” ise farmakope ve firma verileri ile hesaplanan optimizasyon sonuçları ile minimum değerler (Tablo 109) ve maksimum değerler (Tablo 110) kullanılarak $\frac{maks - min}{min}$ formülü ile hesaplanmıştır (Tablo 119-122).

HPMC/MgSt, HPMC/SSF, Krosppovidon/MgSt, Krosppovidon/SSF ile sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlere ait parametrelerin bilgi ve tasarım alan değerlerine ait histogramlar ise Şekil 260-263’te verilmiştir.

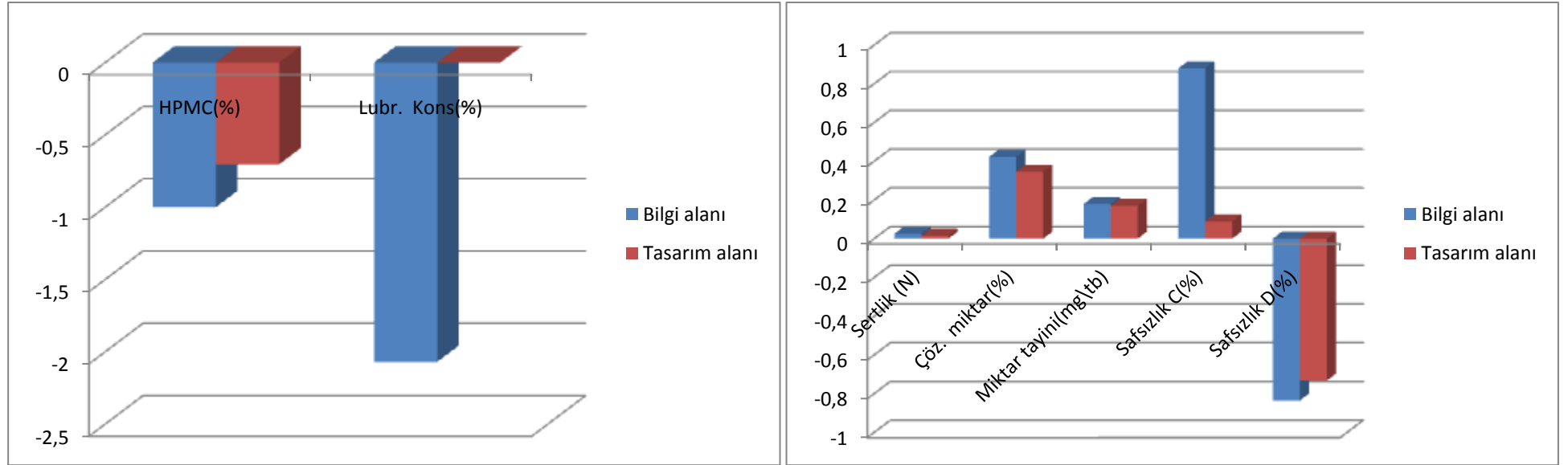
Tablo 123. Sprej granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
HPMC (%)	-1,00	-0,704
Lubr. kons. (%)	-2,070	0

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
Tablet sertliği (N)	0,026	0,016
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,422	0,346
Miktar tayini (mg/tb)	0,179	0,170
Safsızlık C (%)	0,879	0,089
Safsızlık D (%)	-0,836	-0,733

	HPMC(%)	Lubr. kons.(%)
Bilgi alanı	-1,00	-2,070
Tasarım alanı	-0,704	0

	Sertlik (N)	Çöz. miktar(%)	Miktar tayini(mg/tb)	Safsızlık C(%)	Safsızlık D(%)
Bilgi alanı	0,026	0,422	0,179	0,879	-0,836
Tasarım alanı	0,016	0,346	0,170	0,089	-0,733



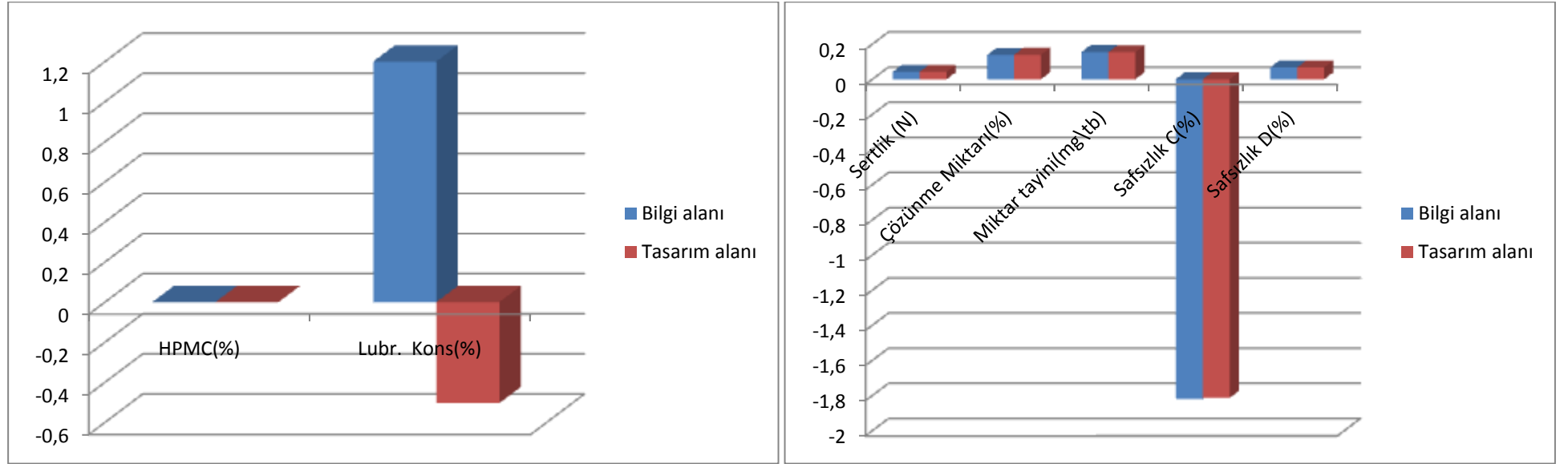
Şekil 260. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü

Tablo 124. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
HPMC (%)	0,000	0,000
Lubr. kons. (%)	1,200	-0,504

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
Tablet sertliği (N)	0,042	0,042
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,138	0,139
Miktar tayini (mg/tb)	0,155	0,154
Safsızlık C (%)	-1,820	-1,814
Safsızlık D (%)	0,067	0,067

	HPMC(%)	Lubr. kons. (%)		Sertlik (N)	Çözünme miktarı(%)	Miktar tayini(mg/tb)	Safsızlık C(%)	Safsızlık D(%)
Bilgi alanı	0	1,200	Bilgi alanı	0,042	0,138	0,155	-1,820	0,067
Tasarım alanı	0	-0,504	Tasarım alanı	0,042	0,139	0,154	-1,814	0,067



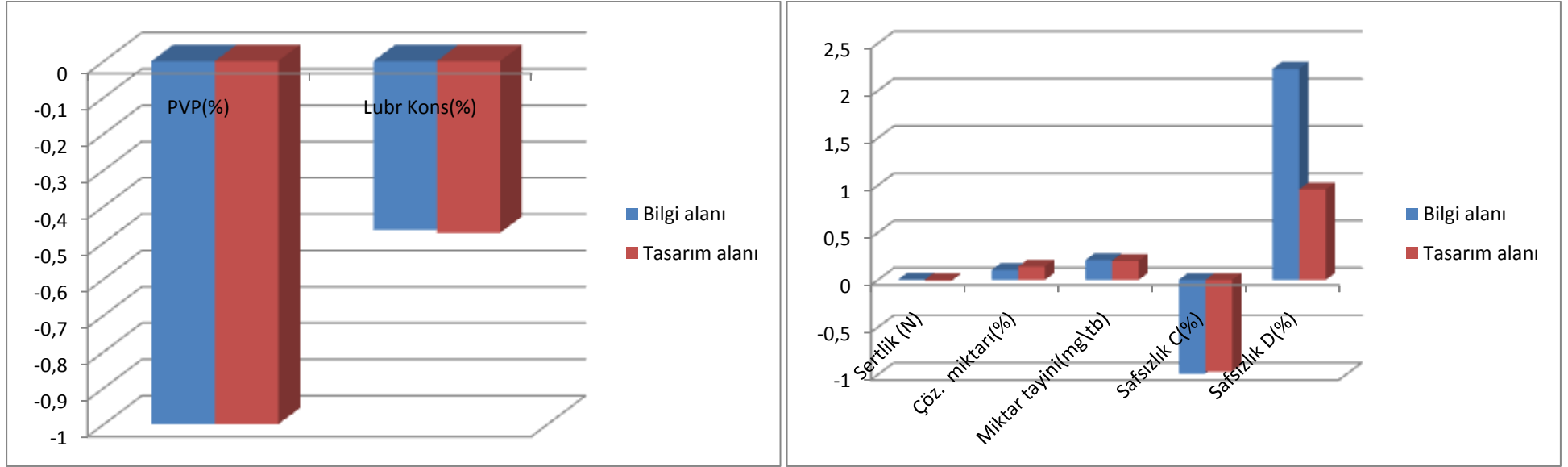
Şekil 261. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü

Tablo 125. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/MgSt içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
PVP (%)	-1,00	-1,00
Lubr. kons. (%)	-0,465	-0,473

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
Tablet sertliği (N)	0,003	-0,010
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,105	0,142
Miktar tayini (mg/tb)	0,208	0,202
Safsızlık C (%)	-0,989	-0,968
Safsızlık D (%)	2,231	0,957

	PVP(%)	Lubr. kons.(%)		Sertlik (N)	Çöz. miktarı(%)	Miktar tayini(mg/tb)	Safsızlık C(%)	Safsızlık D(%)
Bilgi alanı	-1	-0,465	Bilgi alanı	0,003	0,105	0,208	-0,989	2,231
Tasarım alanı	-1	-0,473	Tasarım alanı	-0,01	0,142	0,202	-0,968	0,957



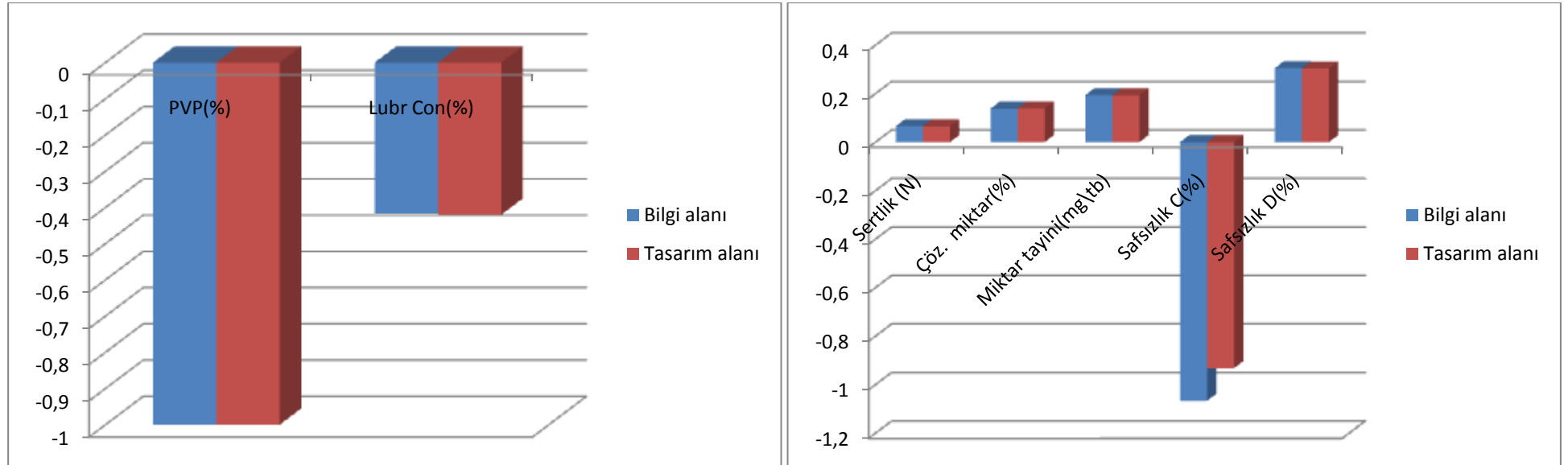
Şekil 262. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/MgSt içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü

Tablo 126. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/SSF içeren tablet parametrelerinin bilgi ve tasarım alan değerleri

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
PVP (%)	-1,00	-1,00
Lubrikant kons. (%)	-0,417	-0,420

	Bilgi Alanı	Tasarım Alanı
Tablet sertliği (N)	0,066	0,065
30 dakikada çözünen miktar (%)	0,138	0,139
Miktar tayini (mg/tb)	0,194	0,193
Safsızlık C (%)	-1,067	-0,932
Safsızlık D (%)	0,305	0,303

	PVP(%)	Lubrikant kons.(%)		Sertlik (N)	Çöz. miktar(%)	Miktar tayini(mg/tb)	Safsızlık C(%)	Safsızlık D(%)
Bilgi alanı	-1,00	-0,417	Bilgi alanı	0,066	0,138	0,194	-1,067	0,305
Tasarım alanı	-1,00	-0,420	Tasarım alanı	0,065	0,139	0,193	-0,932	0,303



Şekil 263. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, Krospovidon/SSF içeren tabletlerde bilgi ve tasarım alanlarının grafiksel görüntüsü

3.6. Optimizasyon Sonuçlarının Logaritmik Gösterilişı

Optimizasyon sonuçlarında minimum ve maksimum değerler incelendiğı zaman bazı maksimum değerlerin, minimumlardan düşük olduğı görölmüşür. Değerler arasında büyük farklar olduğı için hepsinin bir arada görölebilmesi amacıyla logaritmik değerler üzerinden grafikler çizilmiştir.

3.6.1. Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin Optimizasyon Sonuçlarının Logaritmik Gösterilişı

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin çalışmada elde edilen veriler ile firma ve farmakope verilerinin minimum ve maksimum değerlerine ait grafik Şekil 264-267’de verilmiştir.

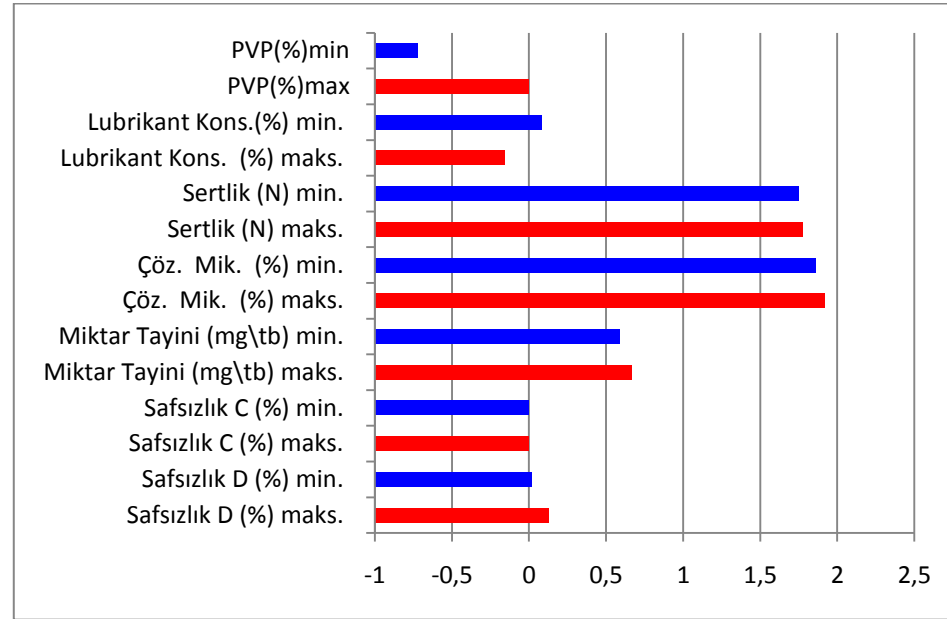
3.6.2. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin Optimizasyon Sonuçlarının Logaritmik Gösterilişı

Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletler ile çalışmada elde edilen veriler ile firma ve farmakope verilerinin minimum ve maksimum değerlerine ait grafik Şekil 268-271’de verilmiştir.

3.6.3. Sprey Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Optimizasyon Sonuçlarının Logaritmik Gösterilişı

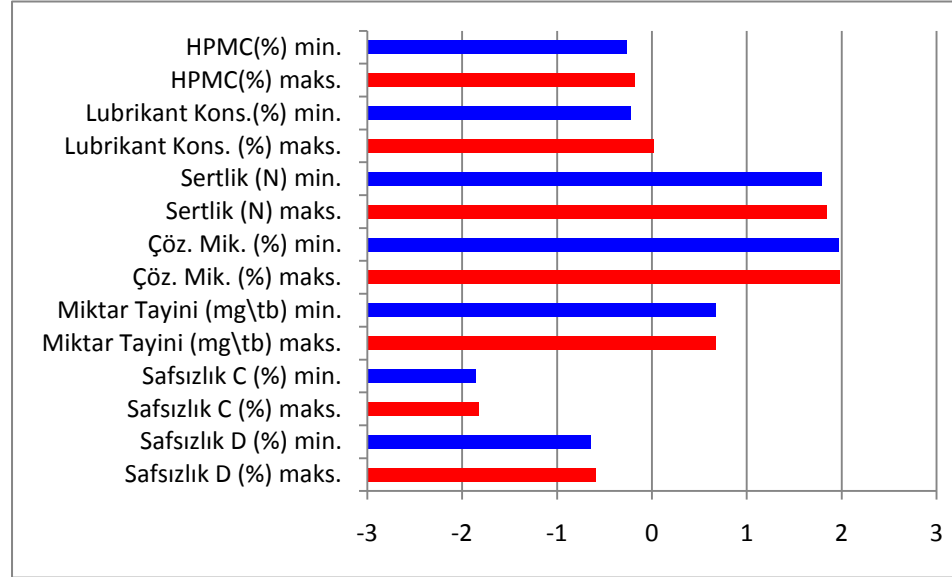
Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin çalışmada elde edilen veriler ile firma ve farmakope verilerinin minimum ve maksimum değerlerine ait grafik Şekil 272-279’da verilmiştir.

		log 10
HPMC(%) min.	0,308	-0,5114
HPMC(%) maks.	0,25	-0,6021
Lubrikant Kons.(%) min.	0,6	-0,2218
Lubrikant Kons. (%) maks.	0,9	-0,0458
Sertlik (N) min.	61,424	1,78834
Sertlik (N) maks.	69,455	1,8417
Çöz. Mik. (%) min.	94,014	1,97319
Çöz. Mik. (%) maks.	94,805	1,97683
Miktar Tayini (mg\tb) min.	4,663	0,66867
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	4,67	0,66932
Safsızlık C (%) min.	0,01	-2
Safsızlık C (%) maks.	0,015	-1,8239
Safsızlık D (%) min.	0,208	-0,6819
Safsızlık D (%) maks.	0,219	-0,6596



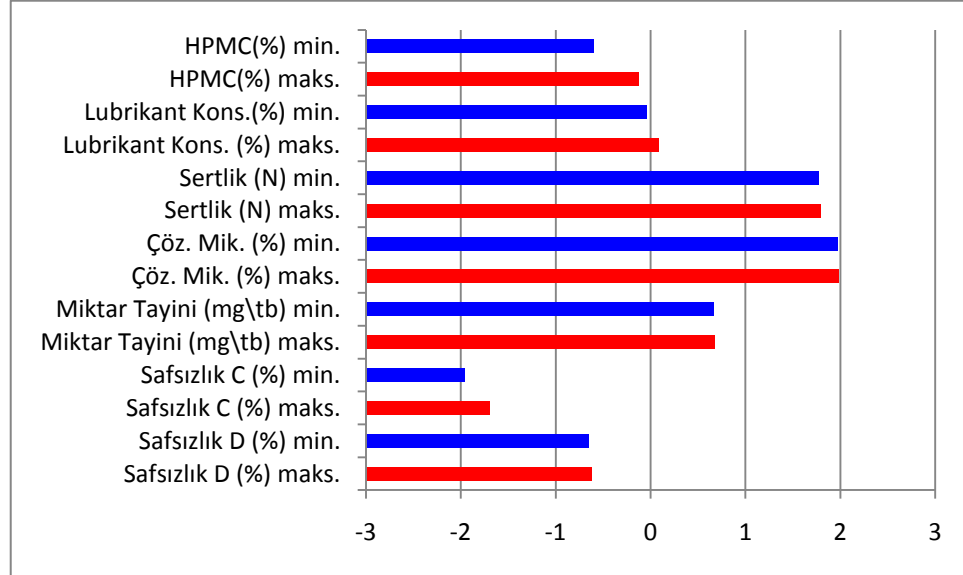
Şekil 264. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
HPMC(%) min	0,542	-0,266000713
HPMC(%) maks.	0,667	-0,175874166
Lubrikant Kons.(%) min.	0,6	-0,22184875
Lubrikant Kons. (%) maks.	1,054	0,022840611
Sertlik (N) min.	61,518	1,789002208
Sertlik (N) maks.	69,393	1,841315663
Çöz. Mik. (%) min.	94,427	1,975096192
Çöz. Mik. (%) maks.	94,697	1,976336221
Miktar Tayini (mg\tb) min.	4,685	0,670709595
Miktar Tayini(mg\tb) maks.	4,68	0,670245853
Safsızlık C (%) min.	0,014	-1,853871964
Safsızlık C (%) maks.	0,015	-1,823908741
Safsızlık D (%) min.	0,228	-0,642065153
Safsızlık D (%) maks.	0,256	-0,591760035



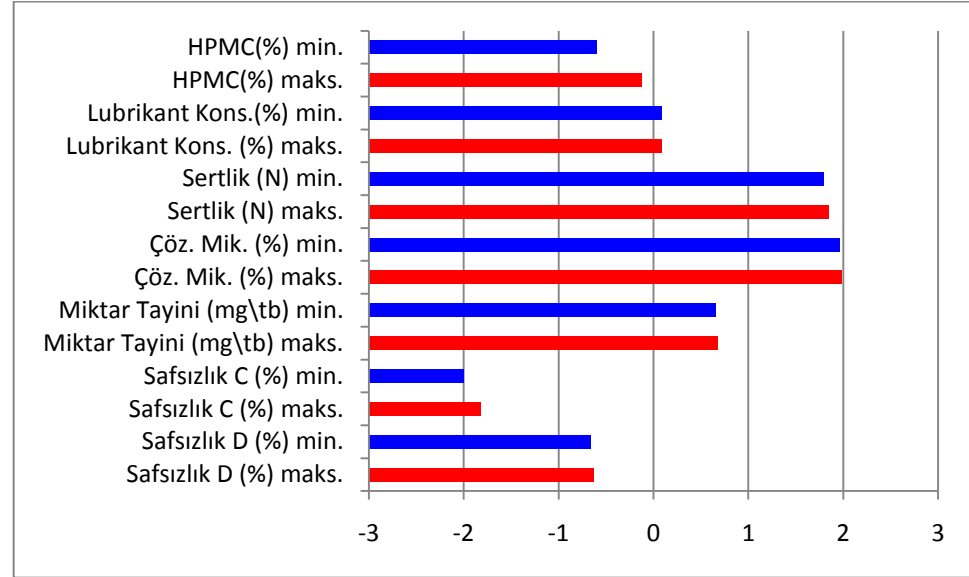
Şekil 265. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
HPMC(%) min	0,25	-0,602059991
HPMC(%) maks.	0,75	-0,124938737
Lubrikant Kons.(%) min.	0,9	-0,045757491
Lubrikant Kons. (%) maks.	1,2	0,079181246
Sertlik (N) min.	59,46	1,774224905
Sertlik (N) maks.	61,291	1,787396707
Çöz. Mik. (%) min.	93,3	1,969881644
Çöz. Mik. (%) maks.	94,895	1,97724333
Miktar Tayini (mg\tb) min.	4,66	0,668385917
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	4,731	0,674952948
Safsızlık C (%) min.	0,011	-1,958607315
Safsızlık C (%) maks.	0,02	-1,698970004
Safsızlık D (%) min.	0,223	-0,651695137
Safsızlık D (%) maks.	0,239	-0,621602099



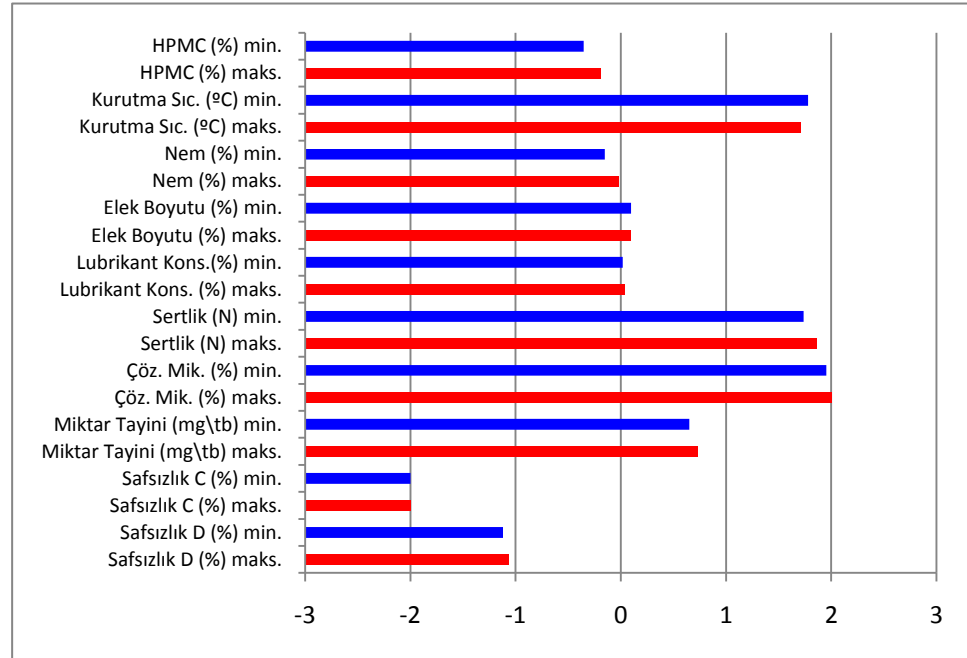
Şekil 266. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
HPMC(%) min	0,25	-0,602059991
HPMC(%) maks.	0,75	-0,124938737
Lubrikant Kons.(%) min.	1,2	0,079181246
Lubrikant Kons. (%) maks.	1,2	0,079181246
Sertlik (N) min.	61,5	1,788875116
Sertlik (N) maks.	69,999	1,845091836
Çöz. Mik. (%) min.	92,12	1,964353929
Çöz. Mik. (%) maks.	95,618	1,980539656
Miktar Tayini (mg\tb) min.	4,529	0,656002321
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	4,742	0,67596155
Safsızlık C (%) min.	0,01	-2
Safsızlık C (%) maks.	0,015	-1,823908741
Safsızlık D (%) min.	0,217	-0,663540266
Safsızlık D (%) maks.	0,234	-0,630784143



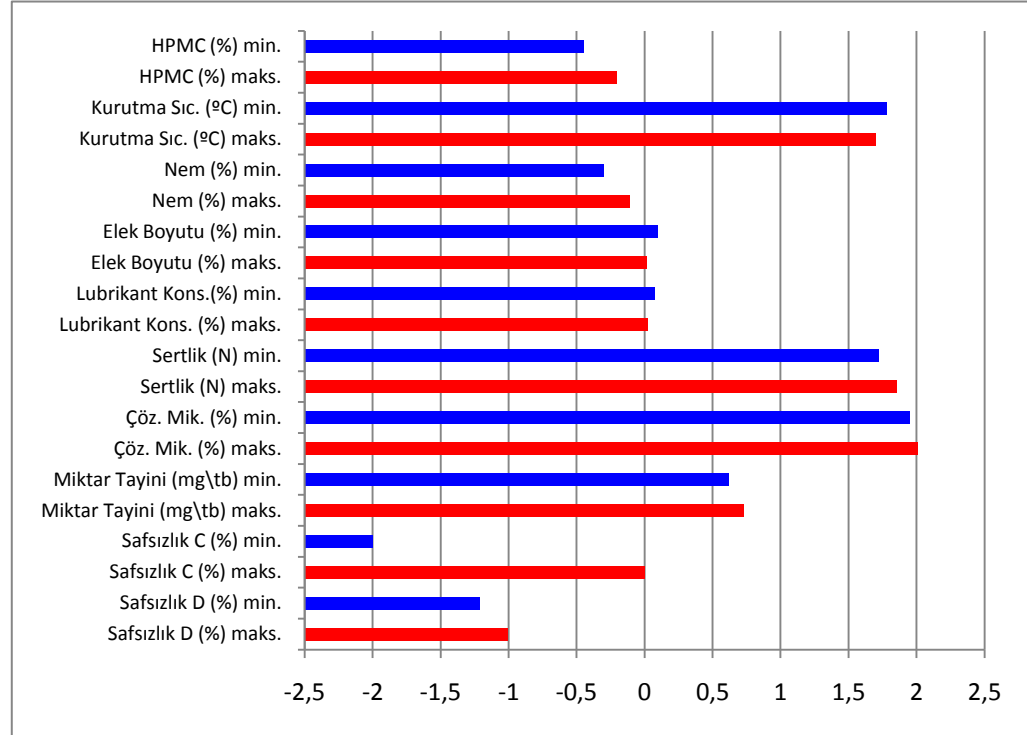
Şekil 267. Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
HPMC(%) min	0,443	-0,353596274
HPMC(%) maks.	0,644	-0,191114133
Kurutma Sıc. (°C) min.	60	1,77815125
Kurutma Sıc. (°C) maks.	51,172	1,709032391
Nem (%) min.	0,704	-0,152427341
Nem (%) maks.	0,95	-0,022276395
Elek Boyutu (%) min.	1,25	0,096910013
Elek Boyutu (%) maks.	1,25	0,096910013
Lubrikant Kons.(%) min.	1,046	0,019531685
Lubrikant Kons. (%) maks.	1,076	0,031812271
Sertlik (N) min.	54,432	1,735854292
Sertlik (N) maks.	72,548	1,860625444
Çöz. Mik. (%) min.	89,415	1,951410381
Çöz. Mik. (%) maks.	101,988	2,008549075
Miktar Tayini (mg\tb) min.	4,48	0,651278014
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	5,361	0,729245807
Safsızlık C (%) min.	0,01	-2
Safsızlık C (%) maks.	0,01	-2
Safsızlık D (%) min.	0,076	-1,119186408
Safsızlık D (%) maks.	0,086	-1,065501549



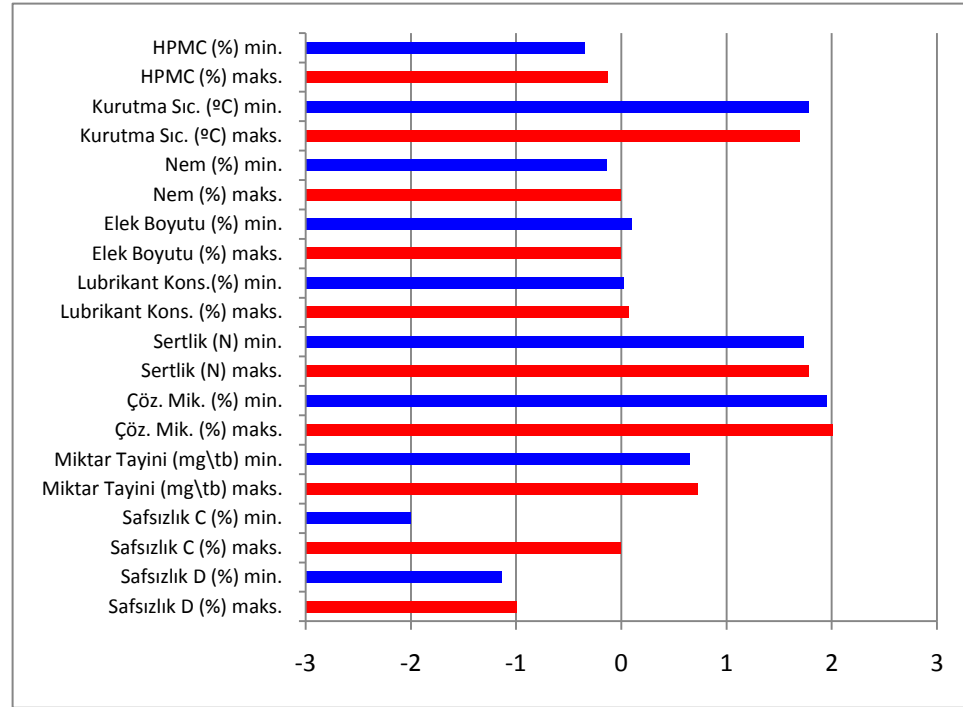
Şekil 268. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
HPMC(%) min	0,359	-0,444905551
HPMC(%) maks.	0,625	-0,204119983
Kurutma Sıc. (°C) min.	60	1,77815125
Kurutma Sıc. (°C) maks.	50	1,698970004
Nem (%) min.	0,5	-0,301029996
Nem (%) maks.	0,779	-0,108462542
Elek Boyutu (%) min.	1,243	0,094471129
Elek Boyutu (%) maks.	1,039	0,016615548
Lubrikant Kons.(%) min.	1,2	0,079181246
Lubrikant Kons. (%) maks.	1,053	0,022428371
Sertlik (N) min.	52,496	1,720126213
Sertlik (N) maks.	72,219	1,858651471
Çöz. Mik. (%) min.	89,3	1,950851459
Çöz. Mik. (%) maks.	101,991	2,00856185
Miktar Tayini (mg\tb) min.	4,169	0,620031895
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	5,344	0,727866449
Safsızlık C (%) min.	0,01	-2
Safsızlık C (%) maks.	-0,013	0
Safsızlık D (%) min.	0,061	-1,214670165
Safsızlık D (%) maks.	0,098	-1,008773924



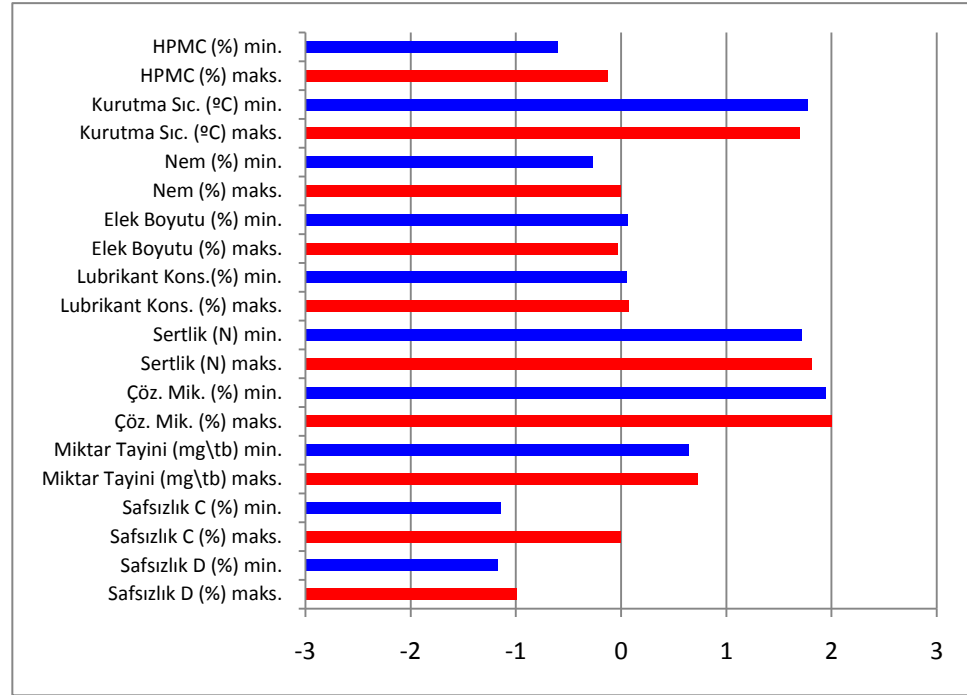
Şekil 269. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
HPMC(%) min	0,454	-0,342944147
HPMC(%) maks.	0,75	-0,124938737
Kurutma Sıc. (°C) min.	60	1,77815125
Kurutma Sıc. (°C) maks.	50	1,698970004
Nem (%) min.	0,733	-0,134896025
Nem (%) maks.	1	0
Elek Boyutu (%) min.	1,25	0,096910013
Elek Boyutu (%) maks.	0,988	-0,005243055
Lubrikant Kons.(%) min.	1,053	0,022428371
Lubrikant Kons. (%) maks.	1,17	0,068185862
Sertlik (N) min.	53,872	1,731363099
Sertlik (N) maks.	60,007	1,778201915
Çöz. Mik. (%) min.	89,464	1,951648312
Çöz. Mik. (%) maks.	101,988	2,008549075
Miktar Tayini (mg\tb) min.	4,51	0,654176542
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	5,372	0,730136004
Safsızlık C (%) min.	0,01	-2
Safsızlık C (%) maks.	-0,017	0
Safsızlık D (%) min.	0,074	-1,13076828
Safsızlık D (%) maks.	0,102	-0,991399828

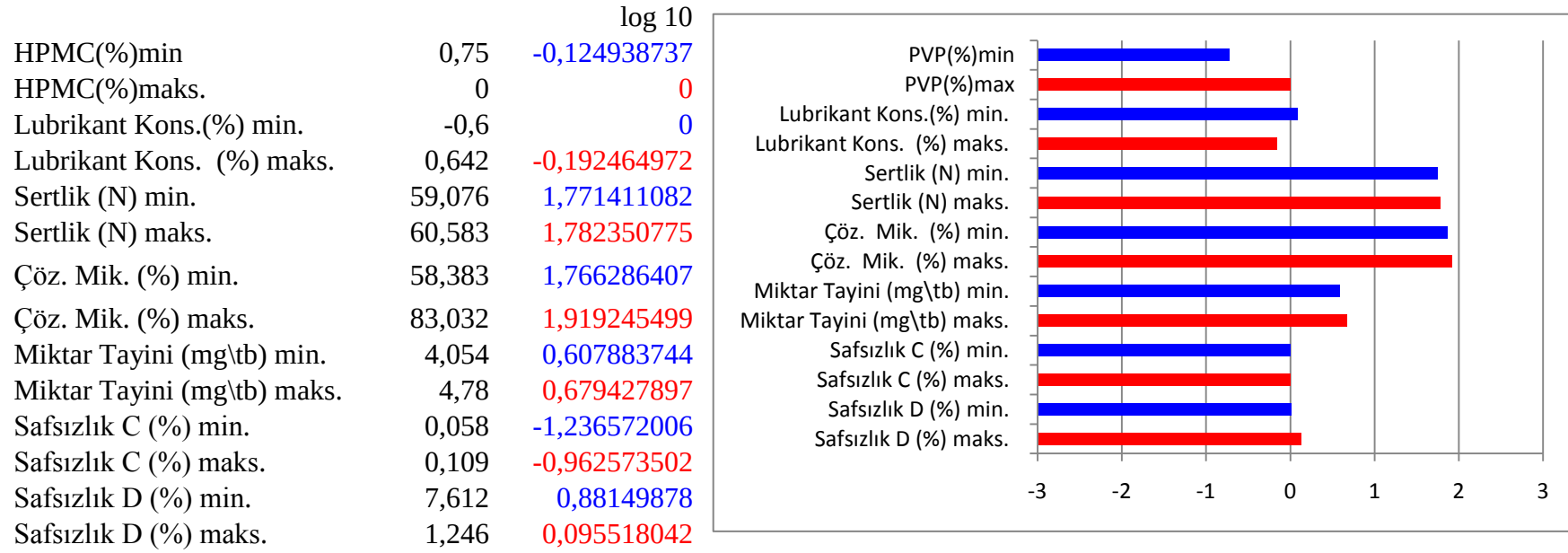


Şekil 270. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
HPMC(%) min	0,25	-0,602059991
HPMC(%) maks.	0,75	-0,124938737
Kurutma Sıc. (°C) min.	60	1,77815125
Kurutma Sıc. (°C) maks.	50	1,698970004
Nem (%) min.	0,535	-0,271646218
Nem (%) maks.	1	0
Elek Boyutu (%) min.	1,153	0,061829307
Elek Boyutu (%) maks.	0,938	-0,027797162
Lubrikant Kons.(%) min.	1,123	0,050379756
Lubrikant Kons. (%) maks.	1,2	0,079181246
Sertlik (N) min.	52,115	1,716962742
Sertlik (N) maks.	64,891	1,812184467
Çöz. Mik. (%) min.	89,3	1,950851459
Çöz. Mik. (%) maks.	101,988	2,008549075
Miktar Tayini (mg\tb) min.	4,371	0,640580806
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	5,369	0,729893404
Safsızlık C (%) min.	0,072	-1,142667504
Safsızlık C (%) maks.	-0,004	0
Safsızlık D (%) min.	0,068	-1,167491087
Safsızlık D (%) maks.	0,102	-0,991399828

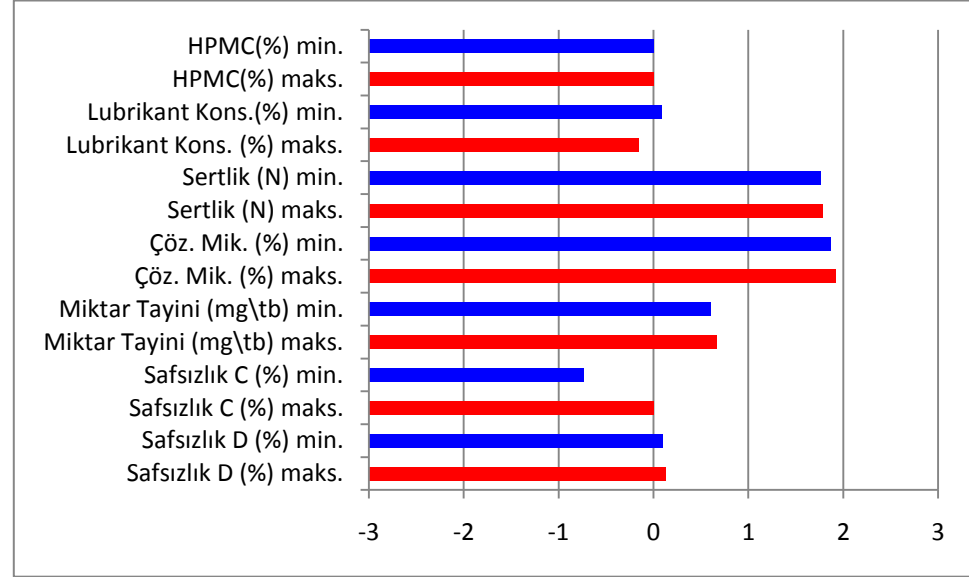


Şekil 271. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik



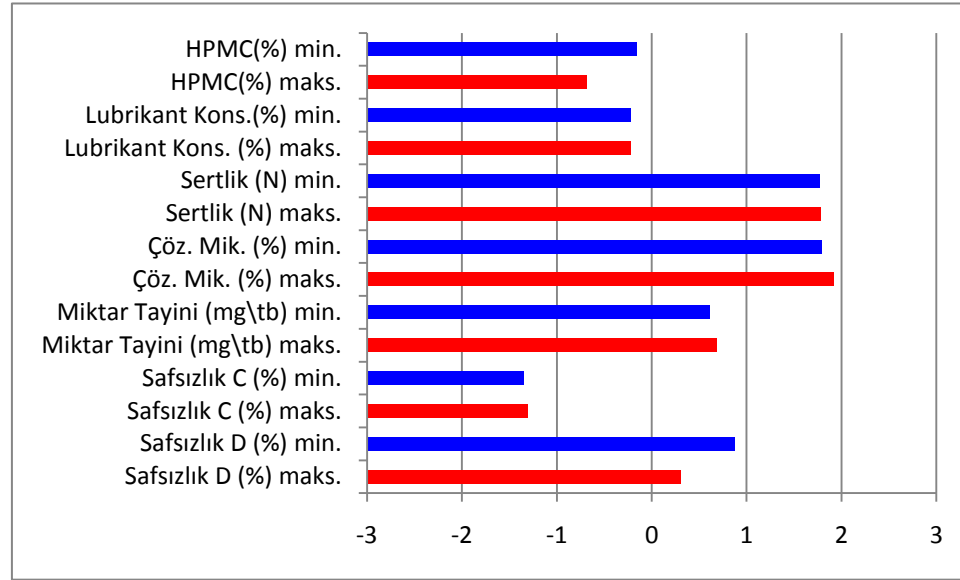
Şekil 272. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
HPMC(%)min	0	0
HPMC(%)maks.	0	0
Lubrikant Kons.(%) min.	1,2	0,079181246
Lubrikant Kons. (%) maks.	0,7	-0,15490196
Sertlik (N) min.	57,446	1,759259794
Sertlik (N) maks.	59,854	1,777093179
Çöz. Mik. (%) min.	72,916	1,862822836
Çöz. Mik. (%) maks.	82,991	1,919030998
Miktar Tayini (mg\tb) min.	4,015	0,60368555
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	4,636	0,666143427
Safsızlık C (%) min.	0,183	-0,73754891
Safsızlık C (%) maks.	-0,15	0
Safsızlık D (%) min.	1,266	0,102433706
Safsızlık D (%) maks.	1,351	0,130655349



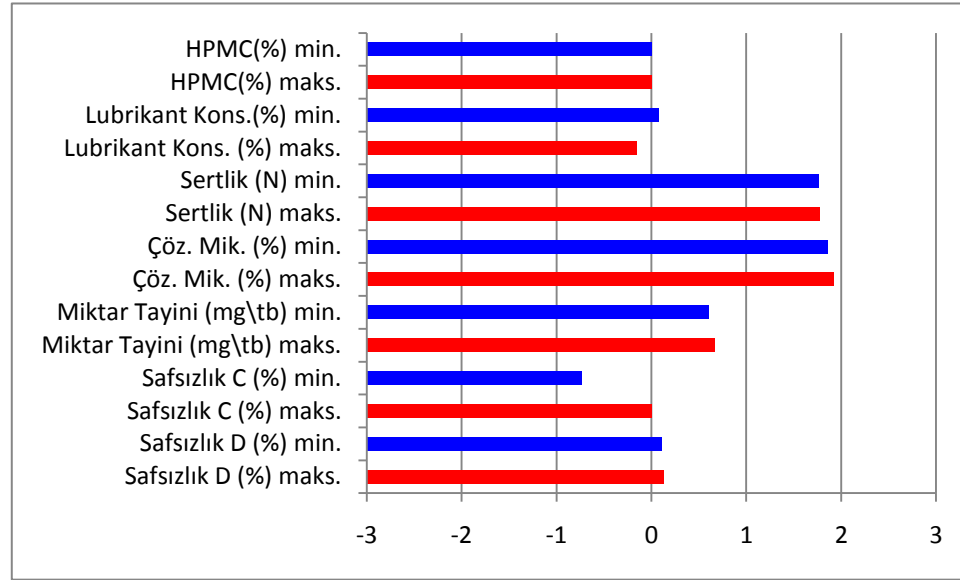
Şekil 273. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
HPMC(%)min	0,696	-0,15739076
HPMC(%)maks.	0,206	-0,68613278
Lubrikant Kons.(%) min.	0,6	-0,22184875
Lubrikant Kons. (%) maks.	0,6	-0,22184875
Sertlik (N) min.	59,05	1,771219902
Sertlik (N) maks.	59,99	1,778078862
Çöz. Mik. (%) min.	61,934	1,791929130
Çöz. Mik. (%) maks.	83,353	1,920921235
Miktar Tayini (mg\tb) min.	4,085	0,611192061
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	4,781	0,679518744
Safsızlık C (%) min.	0,045	-1,346787486
Safsızlık C (%) maks.	0,049	-1,30980392
Safsızlık D (%) min.	7,53	0,876794976
Safsızlık D (%) maks.	2,007	0,302547372



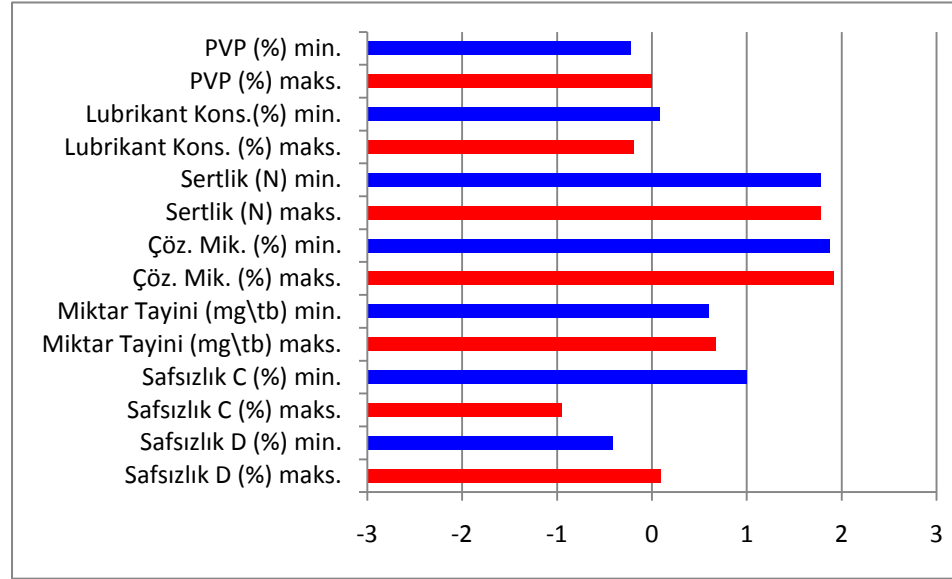
Şekil 274. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/MgSt içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
HPMC(%)min	0	0
HPMC(%)maks.	0	0
Lubrikant Kons.(%) min.	1,2	0,079181246
Lubrikant Kons. (%) maks.	0,696	-0,15739076
Sertlik (N) min.	57,446	1,759259794
Sertlik (N) maks.	59,847	1,777042385
Çöz. Mik. (%) min.	72,916	1,862822836
Çöz. Mik. (%) maks.	83,07	1,91944421
Miktar Tayini (mg\tb) min.	4,015	0,60368555
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	4,634	0,665956029
Safsızlık C (%) min.	0,183	-0,73754891
Safsızlık C (%) maks.	-0,149	0
Safsızlık D (%) min.	1,267	0,102776615
Safsızlık D (%) maks.	1,352	0,130976692



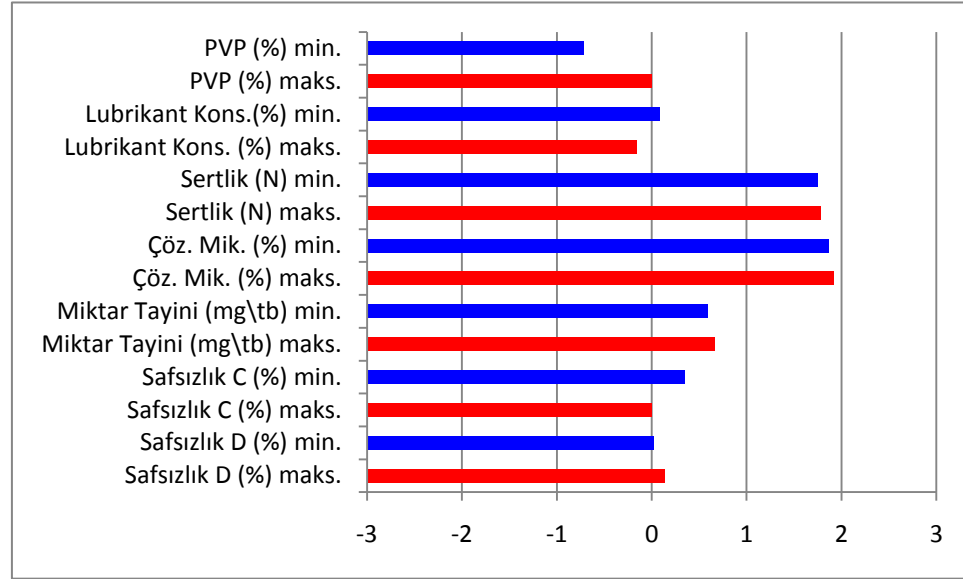
Şekil 275. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
PVP(%) min.	0,592	-0,227678293
PVP(%) maks.	0	0
Lubrikant Kons.(%) min.	1,2	0,079181246
Lubrikant Kons. (%) maks.	0,642	-0,192464972
Sertlik (N) min.	60,404	1,781065699
Sertlik (N) maks.	60,581	1,782336438
Çöz. Mik. (%) min.	75,118	1,875744016
Çöz. Mik. (%) maks.	83,04	1,919287341
Miktar Tayini (mg\tb) min.	3,957	0,59736605
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	4,78	0,679427897
Safsızlık C (%) min.	9,926	0,996774271
Safsızlık C (%) maks.	0,113	-0,946921557
Safsızlık D (%) min.	0,385	-0,41453927
Safsızlık D (%) maks.	1,244	0,09482038



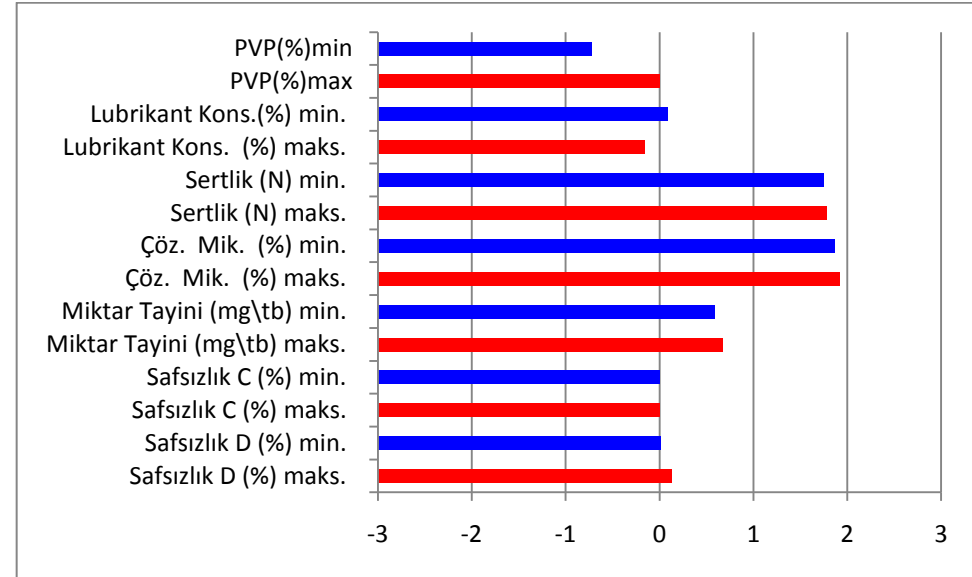
Şekil 276. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
PVP(%) min.	0,19	-0,721246399
PVP(%) maks.	0	0
Lubrikant Kons.(%) min.	1,2	0,079181246
Lubrikant Kons. (%) maks.	0,7	-0,15490196
Sertlik (N) min.	56,174	1,74953535
Sertlik (N) maks.	59,854	1,777093179
Çöz. Mik. (%) min.	72,933	1,862924078
Çöz. Mik. (%) maks.	82,989	1,919020531
Miktar Tayini (mg\tb) min.	3,884	0,589279221
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	4,636	0,666143427
Safsızlık C (%) min.	2,229	0,348110068
Safsızlık C (%) maks.	-0,149	0
Safsızlık D (%) min.	1,035	0,01494035
Safsızlık D (%) maks.	1,351	0,130655349



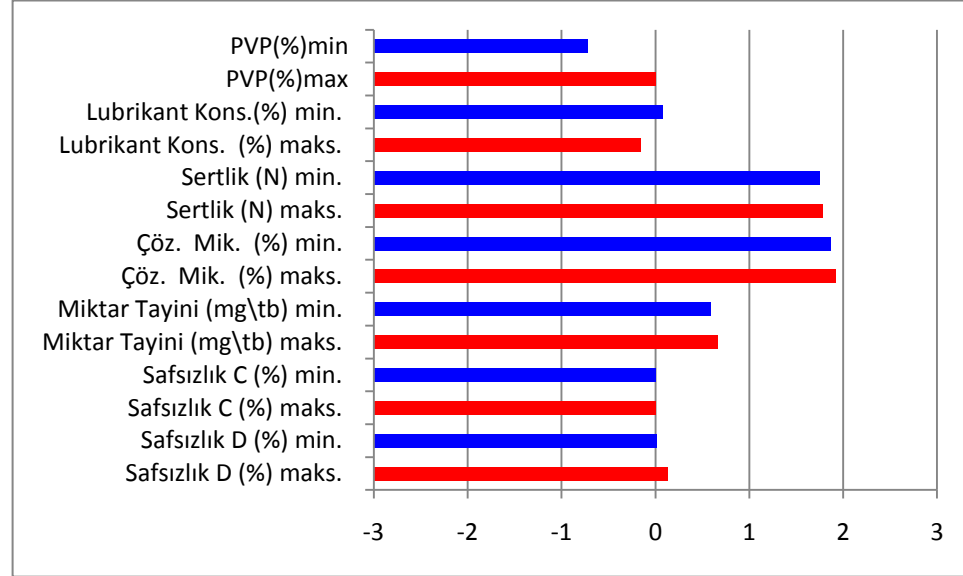
Şekil 277. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerin tez verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
PVP(%) min.	0,29	-0,537602002
PVP(%) maks.	0	0
Lubrikant Kons.(%) min.	1,139	0,056523724
Lubrikant Kons. (%) maks.	0,6	-0,22184875
Sertlik (N) min.	61,09	1,785970125
Sertlik (N) maks.	60,471	1,781547151
Çöz. Mik. (%) min.	72,929	1,862900259
Çöz. Mik. (%) maks.	83,31	1,920697134
Miktar Tayini (mg\tb) min.	3,978	0,599664778
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	4,78	0,679427897
Safsızlık C (%) min.	3,777	0,577146985
Safsızlık C (%) maks.	0,122	-0,913640169
Safsızlık D (%) min.	0,646	-0,189767482
Safsızlık D (%) maks.	1,264	0,101747074



Şekil 278. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/MgSt içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

		log 10
PVP(%) min.	0,188	-0,725842151
PVP(%) maks.	0	0
Lubrikant Kons.(%) min.	1,2	0,079181246
Lubrikant Kons. (%) maks.	0,696	-0,157390760
Sertlik (N) min.	56,173	1,749527619
Sertlik (N) maks.	59,848	1,777049642
Çöz. Mik. (%) min.	72,932	1,862918123
Çöz. Mik. (%) maks.	83,07	1,91944421
Miktar Tayini (mg\tb) min.	3,884	0,589279221
Miktar Tayini (mg\tb) maks.	4,634	0,665956029
Safsızlık C (%) min.	-2,192	0
Safsızlık C (%) maks.	-0,149	0
Safsızlık D (%) min.	1,038	0,016197354
Safsızlık D (%) maks.	1,352	0,130976692



Şekil 279. Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, PVP/SSF içeren tabletlerin firma içi ve Farmakope verilerinin minimum maksimum değerlerine ait grafik

IV. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

Farmasötik gelişimi önceden tanımlanmış ürün kalitesi için, formülasyonlar ve üretim işlemlerinin tasarlanması ve geliştirilmesini sağlayan kalite tasarımı (QbD), formülasyon ve üretim değişkenleri yanı sıra bazı işlem farklılıklarının anlaşılması ve formülasyonun tasarlanan çalışması ile oluşturulur (7).

Kalitenin tasarımı için; a) deneylerin tasarlanması (işlemin anlaşılması için çoklu deneyler ve kritik kalite özelliklerinin belirlenmesi), b) gerekli üretim ve ürün ölçümlerinin yapılması (risk kontrollü ölçümler ve PAT sistemli ölçümler), c) veri analizi (modelleme ve yapı-özellik ilişkisini tanımlama) ve d) tasarım alanının oluşturulması gerekmektedir (7).

Deneysel bir çalışmanın detaylı tasarımı (DoE) ise; araştırma alanına, çalışmanın objektiflerine, mevcut çalışma materyaline ve veri toplama yöntemlerine bağlıdır. Bu işlemde çok sayıda değişken kontrol edilmeli veya ölçülmelidir. Modelleme ve simülasyon araçlarının etkin kullanımıyla, bir araştırmacı yeni bir malzemeyi test etmek için çok sayıda olası seçeneği hızlıca düşünebilir ve değerlendirebilir. Bu araçlarla verimsiz çalışmaları açık bir şekilde eleyerek, gerekli deneysel çalışmalar ile hedefine daha hızlı ve etkin şekilde ulaşabilir (86).

Ürün formülasyonu, son ürün özelliklerini interaktif olarak etkileyen bir dizi bileşen ve proses (işlem) değişkenini içeren karmaşık bir işlemdir. Genellikle formülasyon işleminin yapısal olarak çok boyutlu olan ve kavramsallaştırılması güç olan bir tasarım alanında gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, bir formülasyonun başarıyla tasarlanması, büyük oranda uygulama alanına ilişkin bilgi seviyesine bağlıdır (126).

Çalışmamızda ramipril etkin maddesini içeren tablet formunun tasarım ile modellenmesi ve optimizasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu amaçla çalışmanın **ilk adımı** olarak 5mg ramipril etkin maddesini içeren tabletler hazırlanmıştır. Model ilaç olarak seçilen ramipril, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörüdür. Oral alındıktan sonra gastrointestinal kanaldan emilir ve karaciğerde esterazlar tarafından ramiprilata hidrolize olur. Ramipril bir ön ilaç olup, aktif metaboliti “Ramiprilat”tır (91). Farmakope A, B, C, D safsızlıkları tanımlanmıştır (45).

Tabletlerin hazırlanmasında doğrudan basım, yaş granülasyon ve sprey granülasyon yöntemleri kullanılmıştır. Ayrıca çoklu deneyler yapılabilmesi amacıyla,

üretim yöntemi yanında farklı bağlayıcı, dağıtıcı, kaydırıcı ve bunların farklı oranları ele alınarak çalışmalar ikişer seri üzerinden yapılmıştır.

Doğrudan basım yöntemi ile tabletlerin hazırlanmasında, farklı oranlarda HPMC (% 0,25 , % 0,75 a/a), farklı kaydırıcı tipi ve konsantrasyonu [magnezyum stearat (% 0,75 , % 1,0) ve sodyum stearil fumarat (% 0,6 , % 1,2)] değişim parametreleri kullanılmıştır. Belirtilen formülasyon parametreleri ile toplam 16 formül çalışılmıştır.

Yaş granülasyon yöntemi ile tabletlerin hazırlanmasında, farklı oranlarda HPMC (% 0,25 , % 0,75 a/a), farklı kaydırıcı tipi ve konsantrasyonu [magnezyum stearat (% 0,75 , % 1,0) ve sodyum stearil fumarat (% 0,6 , % 1,2)] kullanılarak farklı işlem parametreleri; sıcaklık (50°C, 60°C); nem (% 0,5, %1); elek boyutu (0,8 mm, 1,25 mm) kullanılmıştır. Belirtilen formülasyon ve işlem parametreleri ile bu çalışmada toplam 128 formül çalışılmıştır.

Sprey granülasyon yöntemi ile tabletlerin hazırlanmasında, tabletler farklı oranlarda HPMC: Ramipril (% 0,25:1), (% 0,75:1) ile farklı oranda Krospovidon: Ramipril (% 0,25:1) - (% 0,75:1) ve farklı kaydırıcı tipi ve konsantrasyonu [magnezyum stearat (% 0,75, % 1,0) ve sodyum stearil fumarat (% 0,6 , % 1,2)] kullanılmıştır. Bu çalışmalarda ise toplam 32 formül hazırlanmıştır.

Kalite tasarımının **ikinci adımında**, gerekli ölçüm ve değerlendirmeler yapılarak, risk kontrolü sonucunda kritik kalite özellikleri (tablet sertliği, 30 dakikada çözünme miktarı, miktar tayini, safsızlık C ve safsızlık D) belirlenmiştir.

Matematikte ve bilgisayar bilimlerindeki son gelişmeler, veri analizinde duruma çözüm olabilecek iki tekniğin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu teknikler nöral ağlar (insan beyninin işleyişini taklit etme girişimi) ve genetik algoritmalar (biyolojik sistemlerin kendi-kendisini düzenlediği ve uyarladığı evrimsel bir sürecin taklit edilmesi girişimi)dır (118).

Çalışmanın **üçüncü adımında** hazırlanan tablet formülasyonlarından elde edilen veriler INForm V.4 ANN (artificial neural network), INForm V.4 GEP (gene expresion program) ve FormRules V.3.32 ticari programları kullanılarak değerlendirilmiştir.

FormRules V.3.32 Intelligensys Ltd. tarafından oluşturulan ve temel teknoloji olarak nörobulanık mantıktan yararlanan bir yazılım paketidir (115). Verilere hangisinin daha iyi uyduğunu görmek için bir dizi modeli denemekte ve sonrasında modeli iyileştirmektedir (115). Kurallar EĞER (A) SONRA (B) şeklinde

verilmektedir. Standart (Standard), Birleşik (Combined) ve ASMOD olmak üzere üç adet kural tipi vardır.

Program standart kuralları aşağıdaki şekilde verir:

EĞER “A” DÜŞÜKSE, O ZAMAN “B” YÜKSEKTİR. (1. 00)

EĞER “A” YÜKSEKSE O ZAMAN “B” DÜŞÜKTÜR (1. 00)

Burada “B” DÜŞÜK veya YÜKSEK olabilir. Parantez içindeki sayılar güven seviyelerini göstermektedir. Alt modelde özellik değerine en fazla katkısı olan kural kırmızı ile görüntülenir. Birleşik kurallar grubu, her bir alt modeli tek bir kural takımı halinde birleştirir. Standart kuralların tersine, kuralları yorumlamak için hiçbir şart yoktur. Birleşik kural seti modelin karmaşasıyla katlanarak büyümektedir. O yüzden, bir model çok karmaşık değilse, bunlar görülebilir; model karmaşıksa, o zaman standart kurallar tercih edilir. ASMOD ise modelde değerlerin birbirine katkısının derecesini de gösterir. ASMOD kuralları da aynı şekilde Standart kurallar gibi renklendirilir (127). Çalışmada verilerin değerlendirilmesinde standart ve birleşik kurallar kullanılmıştır.

INForm v.4 ANN programı, nöral ağları kullanarak sağlanan veriden öğrenen, “eğer denenirse” verilen aralık içindeki bileşen miktarının veya işlem koşullarının değişmesi halinde ne olabileceğini gösteren bir programdır (68). INForm bir sinir ağı yazılım paketi olarak adlandırılır, ancak sadece farklı geri yayılma algoritması türlerine sahip sinir ağlarını değil, aynı zamanda genetik algoritma, bulanık mantık, istatistik teknikleri ve grafiksel görselleştirme olanaklarını da kapsar(115). Merkezi model oluşturma görevi, sinir ağı bileşeni tarafından gerçekleştirilirken, genetik algoritma ve bulanık mantık da eğitilmiş modeller yardımıyla formülasyon optimizasyonu için kullanılır (115).

Başarılı modeller, mekanizmaların anlaşılmasına olanak sağlar ve toplanan verileri yoğunlaştırmak suretiyle çalışma sonuçlarının raporlanmasını basitleştirerek gelecek sonuçlara ilişkin yararlı öngörüler yapılmasını sağlar. Modeller için kullandığımız programlar ANOVA (ANalysis Of VAriance) istatistiklerini içerir. İncelenmesi gereken korelasyon değeri arttıkça model, eğitim verilerinde o kadar fazla değişkeni yakalamış demektir.

Optimizasyon, ulaşmak istenen özellikleri belirlemekte, modelin hangi bileşen ve işlem koşullarının bunlara yaklaştığını göstermektedir (84).

Çalışmamızda doğrudan basım, yaş granülasyon ve sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerden elde edilen sonuçlar her üç program (FormRules, INForm ANN ve INForm GEP) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Hazırlanan tabletlerin yapay sinir ağı programı kullanılarak elde edilen verileri aşağıdaki bakış açısıyla değerlendirilmiştir.

1. Programlardan elde edilen veri tablolarında hangilerinin model oluşturduğu saptanmıştır.
2. Riskleri göz önüne alınarak saptanmış olan kritik kalite özelliklerinin bağımlı değişkenleri ve etkileşimleri değerlendirilmiştir.
3. Kritik kalite özellikleri dikkate alınarak doğrudan basım ve sprey granülasyon yöntemi kullanılarak hazırlanan tabletlerin formülasyon optimizasyonları, yaş granülasyon yöntemi kullanılarak hazırlanan tabletlerin ise formülasyon ve işlem optimizasyonu yapılmıştır.

Doğrudan basım yöntemi kullanılarak hazırlanan tabletlerin formülasyon verilerinin FormRules programı ile değerlendirilmesi sonucunda aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

Lubrikant olarak MgSt içeren tabletlerde, tablet özelliklerinde model oluşmamıştır (r^2 : 0,03 – 0,51 Aralığında) (Tablo 21).

Lubrikant olarak SSF kullanıldığında ise tablet sertliği (r^2 : 0,72), D safsızlığı (r^2 : 0,96) ve toplam safsızlık (r^2 : 0,99) özellikleri için programın model oluşturduğu görülmüştür.(Tablo 23).

Yaş granülasyon yöntemi kullanılarak hazırlanan tabletlerin formülasyon verilerinin FormRules programı ile değerlendirilmesinde, MgSt ve SSF içeren formülasyonların tablet özelliklerinin model oluşturmadığı (r^2 : 0,01 – 0,30 aralığında) görülmüştür (Tablo 25, Tablo 27).

Sprey granülasyon yöntemi kullanılarak hazırlanan tabletlerde FormRules ile incelendiğinde HPMC/MgSt içerenler için Tablo 29 verilerine göre, çözünen etkin madde miktarı (r^2 : 0,81), miktar tayini (r^2 : 0,94), safsızlık D (r^2 : 0,99) ve toplam safsızlık (r^2 : 0,97) model oluşturabildiği saptanmıştır. HPMC/SSF kullanılarak hazırlanan tabletlerde ise Tablo: 31 incelendiğinde, çözünen etkin madde miktarı (r^2 : 0,88), safsızlık D (r^2 : 0,98), toplam safsızlık (r^2 : 0,99) için model oluşturduğu ve miktar tayini için de model oluşma ihtimalinin olduğu tespit edilmiştir. Krospovidon/MgSt içeren tabletlerde çözünen etkin madde miktarı (r^2 : 0,91), safsızlık C (r^2 : 0,99), safsızlık D (r^2 : 0,99) ve toplam safsızlık (r^2 : 0,99) için

model oluşmuştur (Tablo 33). Krospondon/SSF kullanılarak hazırlanan tabletlerde ise, çözünen etkin madde miktarı ($r^2:0,72$), safsızlık C ($r^2:0,99$), safsızlık D ($r^2:0,97$), toplam safsızlık ($r^2:0,99$) için model oluştuğu saptanmıştır. Ayrıca miktar tayini ve aşınma için de model oluşma ihtimali görülmüştür (Tablo 35).

FormRules programıyla doğrudan basım ve sprey granülasyon yöntemiyle hazırlanan tabletlerde proses parametreleri incelenmemiştir. ***FormRules programı kullanılarak yaş granülasyon ile hazırlanan tabletlerde proses parametreleri incelemelerinde***, 50°C kurutma sıcaklığı işlemi sonucu değerlendirilmesinde Tablo 37’de görüldüğü gibi safsızlık D ($r^2:0,79$) için model oluştuğu ve çözünen etkin madde miktarı, safsızlık C ile toplam safsızlık için model oluşma ihtimali olduğu saptanmıştır. 60°C kurutma sıcaklığı uygulanarak hazırlanan tabletlerin değerlendirilmesiyle tablet özelliklerinden sadece ramiprilat için model oluşma ihtimalinin söz konusu olduğu görülmektedir (Tablo 39).

Yaş granülasyon yönteminde elek boyutunun işlem parametresi olarak değerlendirildiği çalışmalarda, elek boyutu 0,8 mm olduğu tabletlerin FormRules programıyla değerlendirme sonuçlarına göre, tablet özelliklerinden miktar tayini ($r^2:0,73$) ve ramiprilatın ($r^2:0,85$) model oluşturduğu saptanmıştır. Ayrıca 30 dakikada çözünen miktar ile D safsızlığı için model oluşma ihtimali olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 41). Elek boyutu 1,25 mm olarak kullanılan tabletlerde ise, safsızlık D ($r^2:0,88$) ve ramiprilat ($r^2:0,81$) için model oluştuğu; miktar tayini için de model oluşma ihtimali olduğu görülmüştür (Tablo 43).

Yaş granülasyon yönteminde, diğer bir parametre olan % 0,5 nem ile hazırlanan tablet özelliklerinin değerlendirilmesi ile sadece ramiprilat ($r^2:0,81$) için model oluştuğu; çözünen etkin madde miktarı, miktar tayini, safsızlık D ve toplam safsızlık için model oluşma ihtimali olduğu görülmektedir (Tablo 45). % 1 nem içeriğinde hazırlanan tabletlerde ise safsızlık D ($r^2:0,71$), toplam safsızlık ($r^2:0,73$) ve ramiprilat ($r^2:0,80$) için model oluşmaktadır. Miktar tayini için ise model oluşma ihtimali söz konusudur (Tablo 47).

Doğrudan basım yöntemiyle hazırlanan tabletlerin bölüm 3.3 verilerine göre INForm ANN programıyla incelenmesi sonucunda; MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlığı ($r^2:0,84$) ve sertliği ($r^2:0,71$) model oluşturduğu görülmüştür. Dağılma zamanı, safsızlık C ve ramiprilat için ise model oluşma olasılığı söz konusudur (Tablo 50). SSF içeren tabletler için ise; tablet sertliği ($r^2:0,98$), dağılma zamanı

(r^2 :0,99) ve ramiprilat (r^2 :0,99) için model oluşurken, tablet ağırlığı için model oluşma olasılığı görülmektedir (Tablo 52).

Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin ANN değerlendirilmesinde ise; MgSt içeren tabletlerde safsızlık D (r^2 :0,86) ve ramiprilat (r^2 :0,88) için model oluşumu saptanmıştır. Tablet ağırlığı, tablet sertliği, miktar tayini, çözünen etkin madde miktarı, safsızlık C ve toplam safsızlık için model oluşma ihtimali olduğu görülmektedir (Tablo 55). SSF içeren tabletler için ise program, safsızlık D (r^2 :0,71), toplam safsızlık (r^2 :0,75), ramiprilat (r^2 :0,74) için model oluşturmuş; sertlik, aşınma, miktar tayini ve çözünen etkin madde miktarı için model oluşma ihtimali olduğunu belirlemiştir (Tablo 57).

Bölüm 3.3'te yer alan verilere göre, ***sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin INForm ANN programıyla incelenmesi sonucunda*** HPMC/MgSt içeren tabletlerde, tablet özelliklerinden miktar tayini (r^2 :0,95), çözünen etkin madde miktarı (r^2 :0,81), D safsızlığı (r^2 :0,99) ve toplam safsızlık (r^2 :0,99) için model oluşmakta; tablet ağırlığı ve aşınma için model oluşma olasılığı bulunmaktadır (Tablo 60). HPMC/SSF içeren tabletler için ise, program miktar tayini (r^2 :0,78), çözünen etkin madde miktarı (r^2 :0,99), safsızlık D (r^2 :0,99) ve toplam safsızlık (r^2 :0,99) için model oluşturmaktadır. Sertlik ve aşınma için ise model oluşumunun söz konusu olduğu görülmektedir (Tablo 62). Sprey granülasyon yöntemi ile PVP/MgSt ile basılan tabletlerin, INForm ANN programıyla değerlendirilmeleri sonucunda çözünen etkin madde miktarı (r^2 :0,99), C safsızlığı (r^2 :0,99), D safsızlığı (r^2 :0,99) ve toplam safsızlık (r^2 :0,99) için model oluştuğu ve sadece miktar tayini için model oluşma olasılığının olduğu tespit edilmiştir (Tablo 64). PVP/SSF içeren tabletler için ise program, tablet ağırlığı (r^2 :0,78), miktar tayini (r^2 :0,78), çözünen etkin madde miktarı (r^2 :0,99), safsızlık D (r^2 :0,99) ve toplam safsızlık (r^2 :0,99) için model oluşturmakta; tablet aşınma için ise model oluşma olasılığını belirtmektedir (Tablo 66).

INForm GEP programı kullanılarak doğrudan basım yöntemi ile elde edilen MgSt'li tabletlerin bulgularının değerlendirilmesi sonucu program, tablet ağırlığı (r^2 :0,93) ve miktar tayini (r^2 :0,85) için model oluştururken; sertlik, dağılma zamanı ve ramiprilat için model oluşma olasılığını belirtmiştir (Tablo 73). SSF içeren tabletlerde ise, tablet sertliği (r^2 :0,96) ve miktar tayini (r^2 :0,79) model oluşturmuş; tablet ağırlığı, aşınma ve çözünen etkin madde miktarı için model oluşma olasılığı söz konusu olmuştur (Tablo 75).

Yaş granülasyon yöntemi ile basılan tabletlerin formülasyon parametrelerinin GEP programı kullanılarak yapılan değerlendirilmelerinde MgSt içeren tabletlerin Bölüm 3.3'te verilen bulguları incelendiğinde programın hiçbir tablet özelliği için model oluşturmadığı, sadece ramiprilat için model oluşma ihtimali olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 77). SSF içeren tabletlerde de program hiçbir tablet özelliği için model oluşturmamıştır (Tablo 78).

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan, MgSt içeren tabletlerin Bölüm 3.3'deki verilerinin, GEP programıyla değerlendirilmesi sonucunda sertlik ($r^2:0,96$), miktar tayini ($r^2:0,94$), çözünen etkin madde miktarı ($r^2:0,92$), D safsızlığı ($r^2:0,99$) ve toplam safsızlık ($r^2:0,99$) için model oluşturduğu; aşınma için ise model oluşma ihtimali olduğu görülmüştür (Tablo 80). Aynı yöntem kullanılarak hazırlanan, HPMC/SSF içeren tabletlerde, program tablet özelliklerinden aşınma ($r^2:0,75$), çözünen etkin madde miktarı ($r^2:0,99$), safsızlık D ($r^2:0,99$) ve toplam safsızlık ($r^2:0,99$) için model oluşturmuş; sertlik ve miktar tayini için ise model oluşma olasılığını vermiştir (Tablo 81). PVP/MgSt içeren tabletlerde tablet ağırlığı ($r^2:0,83$), miktar tayini ($r^2:0,92$), çözünen etkin madde miktarı ($r^2:0,95$), C safsızlığı ($r^2:0,99$), D safsızlığı ($r^2:0,99$) ve toplam safsızlık ($r^2:0,99$) model oluşturmada etkin tablet özelliği arasında yer almıştır (Tablo 82). PVP/SSF içeren tabletlerde ise safsızlık C haricinde tüm parametrelerde model oluşturmuştur (Tablo 83).

FormRules programına göre, çalışmamızda risk yönetimiyle belirlenen tablet özelliklerinden, doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin MgSt içerenlerde model oluşturan sertlik özelliğinin bağımlı değişkeni MgSt olarak belirlenmiştir. Sertlik değeri 1 alt modele lubrikant konsantrasyonuyla doğru orantılı olarak miktarın değiştiği saptanmıştır (Tablo 21). MgSt içeren tabletlerin özelliklerinden miktar tayini FormRules programı ile model oluşturmamakta, ancak GEP programı ile model oluşturduğu için, bağımlı değişkeni, Tablo 21 kullanılarak ilişkilendirilmiştir. Buna göre miktar tayininin bağımlı değişkeninin HPMC konsantrasyonu olduğu ve HPMC konsantrasyonunun yüksek veya düşük değerlerinde, miktar tayini değerinin yüksek olacağı görülmektedir (Tablo 21).

Doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan, SSF içeren tabletlerdeki kritik kalite parametrelerinden tablet sertliği, her 3 programda da yukarıda verilen bilgilere dayanarak iyi bir model oluşturmaktadır. Sertlik değerinin 1 alt model içerdiği, bağımlı değişkeninin SSF konsantrasyonu olduğu ve SSF konsantrasyonuyla doğru orantılı olduğu görülmektedir (Tablo 23). Miktar tayini özelliğinin GEP programıyla

model oluşturduğu saptandığından, Tablo 23'teki bağımlı değişkeni ilişkilendirilmiş olup, doğru orantılı olduğu bu değişkenin HPMC konsantrasyonu olduğu görülmüştür. Kritik kalite parametrelerinden bir diğeri olan safsızlık D'nin sadece FormRules programında, 1 alt model içerecek şekilde model oluşturduğu, bağımlı değişkeni SSF konsantrasyonunun düşük veya yüksek olması durumunda, safsızlık D miktarının düşük olacağı görülmektedir (Tablo 23).

Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan ve MgSt içeren tabletlerin her üç programda yapılan değerlendirme sonuçlarına göre, kritik kalite parametrelerinden safsızlık D'nin ANN programıyla model oluşturduğu görülmektedir (Tablo 54). 1 alt model veren, safsızlık D'nin bağımlı değişkenin HPMC konsantrasyonu olduğu ve HPMC oranı ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (Tablo 25). SSF kullanılarak hazırlanan tabletlerde de, safsızlık D için, aynı durum söz konusu olmuştur (Tablo 27).

HPMC/MgSt içeren ve sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde kritik kalite parametrelerinden, sertlik parametresinin ANN ve GEP programlarıyla model oluşturduğu saptandığından, Tablo 29 kullanılarak, FormRules programıyla elde edilen verilere ilişkilendirme yapılmıştır. Bu bağlamda sertlik özelliğinin, HPMC ile bağımlı olduğu ve HPMC'nin düşük ve yüksek konsantrasyonlarında, sertliğin yüksek değeri verdiği saptanmıştır. Diğer kritik kalite parametrelerinden olan 30 dakikada çözünen miktar ve miktar tayini için, her üç programda model oluşturmuştur. Her iki kritik parametrenin 1 alt modele sahip olduğu ve bağımlı değişkenlerinin HPMC olduğu Tablo 29'da görülmektedir. Her iki kritik kalite parametresinin de HPMC konsantrasyonu ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (Tablo 29). Safsızlık D kritik kalite parametresi için ise, HPMC/MgSt'li formülasyonlarında, FormRules ve ANN programları model oluşturmuştur. 1 alt model ile bağımlı değişkenin HPMC konsantrasyonu olduğu ve HPMC konsantrasyonu ile doğru orantılı miktar değiştirdiği saptanmıştır (Tablo 29).

HPMC/SSF içerecek şekilde aynı yöntemle hazırlanan tabletlerde, çözünen etkin madde miktarının, kullanılan her üç programda da model oluşturduğu saptanmıştır. FormRules programına göre, çözünen etkin madde miktarı 1 alt modele sahiptir ve bağımlı değişkeni HPMC konsantrasyonu ile ters orantılı olduğu görülmüştür (Tablo 31). Miktar tayini kritik kalite parametresi ANN programında model oluşturmuş ve FormRules programıyla ilişkilendirildiğinde 1 alt model ile yine HPMC olduğu saptanmıştır. Tabletteki ramipril miktarı HPMC

konsantrasyonuyla ters orantılı olarak bulunmuştur (Tablo 31). Safsızlık D parametresi için ise, her üç program model oluşturmuştur. Safsızlık D’de 1 alt model vermekte olup, bağımlı değişkeni olan HPMC konsantrasyonuyla doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 31).

Krospovidon/MgSt içeren sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin, kritik kalite parametrelerinden, çözünen etkin madde miktarı her üç programda da model oluşturmuştur. 1 alt model kapsamında, krospovidon konsantrasyonuyla doğru orantılı olduğu saptanmıştır (Tablo 33). Bir diğer kritik parametre GEP programında model oluşturmuş olup, FormRules programıyla ilişkilendirilmiştir. 1 alt model ile krospovidon konsantrasyonuyla ters orantılı bağlantı söz konusu olmuştur (Tablo 33). Safsızlık C ve D ise, FormRules programında model oluşturmuş olup, 1 alt model ile bağımlı değişkeni krospovidon olmuştur (Tablo 33). Safsızlık C ve D sırasıyla krospovidon konsantrasyonu ile doğru ve ters orantı vermiştir (Tablo 33).

Krospovidon/SSF içeren ve aynı yöntemle hazırlanan tabletlerde, kritik kalite parametrelerinden sertlik özelliği, GEP programıyla model oluşturmuş olup, FormRules program sonuçlarıyla ilişkilendirildiğinde, 1 alt model ile lubrikant konsantrasyonuna ters orantısal bağlı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 35). Çözünen etkin madde kritik parametresi ise, bu çalışmada da her üç programda model oluşturmuştur. FormRules program sonucuna göre, 1 alt model ile krospovidon konsantrasyonuyla doğru orantılı olduğu saptanmıştır (Tablo 35). Aynı şekilde safsızlık D tablet özelliği de, her üç programda model oluşturmuştur. Bu da 1 alt model ile Krospovidon konsantrasyonuna orantılı olarak bağımlıdır (Tablo 35). Bir diğer ters kritik kalite parametresi olan miktar tayini ise, ANN ve GEP programlarıyla model oluşturmuş olup, FormRules programıyla ilişkilendirildiğinde, 1 alt model ile bağımlı değişkeni krospovidondur ve krospovidon konsantrasyonuyla ters orantılıdır. Safsızlık C miktarı ise FormRules programıyla model oluşturmuş olup, krospovidon konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (Tablo 35).

Yaş granülasyon yönteminde farklı işlem uygulamaları (kurutma sıcaklığı, elek boyutu, nem) çalışma kapsamına alınmıştır. Bu çalışmalardan, farklı kurutma sıcaklığı uygulanmasının sonuçları incelendiğinde; model oluşturma açısından 50°C’nin, 60°C’ye göre daha avantajlı olduğunu görülmektedir (Tablo 37 ve Tablo 39). 50°C kurutma sıcaklığı uygulandığında, kritik kalite özelliklerinden D safsızlığı model oluşturmakta ($r^2:0,79$), çözünme miktarı, etkin madde miktarı ve C safsızlığının da model oluşturma ihtimali olan değerlerden olduğu görülmektedir

(Tablo 37). 50°C kurutma sıcaklığı uygulandığında HPMC konsantrasyonunun bu tablet özelliklerine etkin olduğunu görülmektedir (Tablo 37). Kritik kalite özelliklerinden olan çözünme miktarı HPMC konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak saptanmıştır (Tablo 37). C safsızlığı 1 alt model içinde, birbirini etkileyen 2 bağımlı değişkene sahiptir. Bunlar HPMC konsantrasyonu ve nemdir. HPMC ve nem değerleri düşük ise C safsızlığı yükselmektedir. HPMC konsantrasyonu düşük, nem yüksek ise C safsızlık değerinin düştüğü; HPMC konsantrasyonu yüksek, nem düşük ise C safsızlığının düştüğü; aynı şekilde HPMC konsantrasyonu yüksek ve nem yüksek ise C safsızlığının düştüğünü görmekteyiz (Tablo 37). D safsızlığında bağımlı değişkenler olarak HPMC, nem, elek boyutu ve lubrikant konsantrasyonu olduğu 2 alt modelde saptanmıştır (Tablo 39). Ancak bu parametreler birbirlerini de etkilediği için sadece nem ve HPMC konsantrasyonu aynı anda yüksek olursa, D safsızlığı da yükselmektedir. Lubrikant konsantrasyonu düşerse de, yükselirse de bu safsızlığın yükselmesine sebep olmaktadır (Tablo 37). Bunların dışında diğer saptanan bağımlı değişkenlerin miktarının düşük veya yüksek olması D safsızlığının miktarını etkilemektedir. FormRules programının verdiği tüm bu sonuçlar, aynı zamanda üç boyutlu grafiklerle de görüntüsel olarak desteklenmektedir (Şekil 123-132). Bölüm 3.5.1.2.2'deki 60°C uygulamasının verilerinde ve 50°C'de uygulanan verilerinde kritik kalite parametrelerinin hiçbirinde model oluşmadığı saptanmıştır (Tablo 39).

Bölüm 3.5.1.2.2'de verilen bulgulara göre; **0,8 mm ve 1,25 mm'lik elek uygulanmasının** çok büyük fark yaratmadığı sonucu elde edilmiştir (Tablo 41 ve Tablo 43). Ancak elek boyutu küçüldükçe, nem ve kurutma sıcaklığı başta olmak üzere diğer bağımlı değişkenlerin de birbirini etkileme oranı artış göstermiştir (Tablo 41 ve Tablo 43). Bölüm 3.5.1.2.2'de verilen bulgular incelendiğinde, etkin madde çözünme miktarı için bağımlı değişkenler her 2 elek boyutundan sadece 0,8 mm için bir alt model altında model oluşma olasılığı söz konusu olmuştur (Tablo 41). Bu kapsamda nem, HPMC konsantrasyonu ve kurutma sıcaklığı bağımlı değişken olarak belirlenmiştir (Tablo 41). Buna göre kurutma sıcaklığı ve HPMC konsantrasyonu düşük değerlerde de olsa, nemin azalması çözünme miktarını arttırmakta; nemin çoğalması ise çözünme miktarını azaltmaktadır. Bunun yanı sıra kurutma sıcaklığı düşük ve HPMC konsantrasyonu yüksek ise; nemin düşük veya yüksek olmasının çözünme miktarının artışını engellemediği görülmüştür (Tablo 41). Ayrıca kurutma sıcaklığı yüksek ve HPMC konsantrasyonu düşük ise, nemin düşüşü çözünme miktarını düşürmekte; nemin yükselmesi ise çözünme miktarını yükseltmektedir

(Tablo 41). Kurutma sıcaklığı ile birlikte HPMC miktarı da yüksek ise, nemin düşüşü çözünme miktarını düşürmekte; nemin artması da çözünme miktarını yükseltmektedir (Tablo 41). 0,8 mm'lik elek boyutu kullanılarak yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde kritik parametre miktar tayini olarak saptanmıştır. Burada 1 alt model içinde birbirini etkileyen HPMC konsantrasyonu, kurutma sıcaklığı ve nem bağımlı değişken olarak tespit edilmiştir (Tablo 41). Kurutma sıcaklığı yüksek, HPMC konsantrasyonu ve nem düşük ise, etkin madde değeri yüksek çıkmaktadır (Tablo 41). Kurutma derecesi ve nem yüksek, HPMC konsantrasyonu düşük ise, etkin madde miktarının yükselmesi söz konusudur. Kurutma derecesi ve HPMC konsantrasyonu yüksek ise etkin madde miktarı nem ile doğru orantılı değer vermektedir (Tablo 41). Kurutma sıcaklığı düşük iken HPMC konsantrasyonu düşük ise, nem ile miktar tayini ters orantılı bulunmuştur. HPMC konsantrasyonu yüksek ise, nemin düşük veya yüksek miktarda olması durumunda da miktar tayini yüksek olmaktadır (Tablo 43). 1,25mm'lik elek kullanımında aynı bağımlı değişkenler birbirini etkilemeden 3 alt modelde toplanmıştır (Tablo 43). Nem ve HPMC konsantrasyonu ile etkin madde miktarı doğru orantılı; kurutma sıcaklığı ile ters orantılı olarak görülmektedir (Tablo 43). D safsızlığı için ise 1,25 mm'lik elek kullanılarak hazırlanan tabletlerde model oluşumu diğerinde ise bu kritik parametre için model oluşma olasılığı tespit edilmiştir (Tablo 43, Tablo 45). 0,8 mm boyutunda elek kullanımında HPMC, kurutma sıcaklığı ve nem oranı birbirini de etkileyecek şekilde tek alt modelde toplanırken, 1,25 mm'lik elek kullanımında buna ilaveten 2. modeli oluşturan lubrikant konsantrasyon miktarı eklenmiştir (Tablo 43). Her 2 elek boyutunda da D safsızlığında kurutma sıcaklığının ve nem oranının düşük olması durumunda; HPMC oranı düşük ise, D safsızlığı yüksek; HPMC oranı yüksek ise D safsızlığı düşük miktarda oluşmaktadır (Tablo 41, Tablo 43). 0,8 mm elek boyutu kullanıldığında; kurutma sıcaklığı düşük ve nem yüksek ise HPMC oranı düşük de olsa, yüksek de olsa safsızlık yükselmektedir. Kurutma derecesi yüksek, nem oranı ve HPMC konsantrasyonu düşük ise, safsızlık artmaktadır. Kurutma derecesi yüksek, nem düşük ise, safsızlık miktarı azalmakta; kurutma derecesi ve HPMC konsantrasyonu ve nem oranı yüksek ise safsızlık değeri düşmektedir (Tablo 41). 1,25 mm boyutunda elek kullanımında, kurutma sıcaklığı ve HPMC konsantrasyonu düşük, nem yüksek ise, safsızlık değerinin düşmesi söz konusu olmaktadır (Tablo 43). Kurutma sıcaklığı düşük iken nem ve HPMC konsantrasyonu yüksek ise, D safsızlığı da yükselmektedir. Kurutma sıcaklığı yüksek

iken, nem düşük ise, HPMC konsantrasyonu yüksek veya düşük değerde de olsa, safsızlık değeri düşecektir (Tablo 45).Kurutma sıcaklığı ile birlikte nem de yüksek iken; HPMC konsantrasyonunun düşük veya yüksek olması D safsızlık değerini düşürecek (Tablo 43). Bu bilgiler D safsızlığı açısından bize 1,25 mm’lik elek boyutunun avantajlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca D safsızlığının “ r^2 ” değerinden dolayı model oluşturabiliyor olması da bu bilgi açısından son derece önem taşımaktadır.

Yaş granülasyon çalışmalarında uygulanan bir diğer parametre değişkeni nem uygulamasıdır. Bölüm 3.5.1.2.2’de verilen **% 0,5 ve %1’lik farklı nem uygulamasının** verilerine göre; çözünen etkin madde miktarı % 0,5 nem ortamında 1 alt model altında HPMC konsantrasyonu ve kurutma sıcaklığı bağımlı değişkenlerine bağlıdır (Tablo 47). Kurutma sıcaklığı düşük veya yüksek de olsa çözünen miktarı HPMC konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Miktar tayini, kritik parametresi her iki nem ortamında da model oluşturma olasılığı olan değer olarak saptanmıştır. Bu değer, % 0,5’lik nem ortamında 2 ayrı alt model ile %1’lik nem ortamında ise 1 alt model ile HPMC konsantrasyonu, elek boyutu ve kurutma sıcaklığı bağımlı değişkenlerine bağlı olduğu saptanmıştır (Tablo 45 ve Tablo 47). %0,5’lik nem ortamında, kurutma sıcaklığının düşük veya yüksek oluşu miktar tayininde yüksek değer çıkışına sebep olmuştur (Tablo 45).Bunun yanı sıra HPMC konsantrasyonu düşükken, elek boyutunun küçülmesi miktar tayininde artışa; elek boyutunun büyümesi ise miktar tayininde düşüşe sebep olacağı görülmüştür (Tablo 45).HPMC konsantrasyonu yüksek ise, elek boyutunun küçülmesi miktar tayininin düşmesine; elek boyutunun büyümesi ise miktar tayininin yükselmesine sebep olmuştur (Tablo 45). %1’lik nem ortamında ise, HPMC konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda, kurutma sıcaklığı da düşük ise, elek boyutu ile miktar tayini doğru orantılı olmaktadır (Tablo 47). HPMC konsantrasyonu düşük iken, kurutma sıcaklığı yüksek ise, bu değerler ters orantılı duruma geçmektedir. HPMC konsantrasyonunun yüksek olduğu durumlarda kurutma sıcaklığı düşük/yüksek ve elek boyutu küçük/büyük olması durumunda da etkin madde miktarı yüksek olmaktadır (Tablo 47). Her iki nem ortamında da model oluşturan D safsızlığı, % 0,5’lik nem ortamında lubrikant ve HPMC konsantrasyonu, kurutma sıcaklığı ve elek boyutuna bağımlı 2 alt model oluştururken; %1’lik ortamda HPMC konsantrasyonu ile kurutma sıcaklığına bağımlı 1 alt model oluşturmıştır (Tablo 45 ve Tablo 47). %0,5’lik nem ortamında, HPMC konsantrasyonu düşük ise, kurutma sıcaklığı ve elek boyutunun

küçük olması durumunda D safsızlığının düşük olması söz konusu olmuştur (Tablo 45). Elek boyutu arttığında, safsızlık miktarı yükselmektedir. HPMC konsantrasyonu düşük iken, kurutma sıcaklığı da yüksek ise, elek boyutunun önemi kalmamakta ve safsızlık değeri düşmektedir (Tablo 47). HPMC konsantrasyonu yüksek ve kurutma sıcaklığı düşük iken, elek boyutunun önemi olmaksızın safsızlık miktarı da düşük olmaktadır. HPMC konsantrasyonu ile birlikte kurutma sıcaklığı yüksek ise, elek boyutunun küçük olması durumunda safsızlık miktarı düşük, elek boyutu yüksek ise, safsızlık miktarı yüksek olmaktadır (Tablo 45). % 0,5 nem içeren ortamda lubrikant oranının da düşük veya yüksek oluşu, D safsızlık değerini yükseltmektedir (Tablo 45). % 1'lik nem ortamında, kurutma sıcaklığının düşük olması durumunda, HPMC konsantrasyonu düşük de olsa, yüksek de olsa D safsızlık değeri yüksek olmaktadır (Tablo 47). Kurutma sıcaklığının yüksek olması durumunda ise, bu tersine bir durum oluşturmakta ve safsızlık miktarı düşük kalmaktadır (Tablo 47).

Formülasyon çalışmalarının sonuçları:

Doğrudan basım yöntemi ile tabletlerin hazırlanmasında, farklı oranlarda HPMC (% 0,25 , % 0,75 a/a), farklı lubrikant tipi ve konsantrasyonu [magnezyum stearat (% 0,75, % 1,0) ve sodyum stearil fumarat (% 0,6 , % 1,2)] gibi formülasyon değişkenlerinin kullanımı neticesinde **HPMC/MgSt formülasyonu** ile doğrudan basılan tabletlerde histogram verilerine göre, kritik parametrelerden dikkati çeken parametreler sertlik ve safsızlık C'dir. Çalıştığımız formülasyonların bize sağladığı tasarım alanının, olması gerektiği şekilde, sertlik parametresi açısından bilgi alanının içinde olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra, FormRules'tan elde ettiğimiz verilere göre; sertlik HPMC konsantrasyonuna bağlı olup, HPMC konsantrasyonu ile ters orantılıdır (Tablo 21). İdeal formülasyona ulaşmak açısından tasarım alanına girebilmemiz için kullandığımız HPMC konsantrasyonunun bir miktar artırılması öngörülmüş ve % 0,25 olan alt konsantrasyon değerinden, % 0,30 değerine artırılmasına karar verilmiştir. Histogram verilerine göre; safsızlık C'nin dikkati çekecek şekilde etkilendiği görüldüğü için (Şekil 256), FormRules ile yapılan formülasyon incelemelerine bakılmıştır. FormRules'a göre; safsızlık C miktarının da lubrikant konsantrasyonu ile ters orantılı olduğu görülmüştür (Tablo 21). Safsızlık C için her ne kadar kullandığımız formülasyonda tasarım alanına göre genişleme limiti mevcut ise de, ideal formülasyonlarda safsızlığın minimum miktarda tutulması gerekliliği ve özellikle ilacın bu konudaki hassasiyeti düşünülerek optimizasyon

değerleri göz önüne alınmış ve ideal formülasyon için uygun konsantrasyon aralığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak; Histogramın görsel verilerine göre ve optimizasyonun sayısal verilerine göre optimum formülasyon için; HPMC miktarının % 0,25 – % 0,30 aralığında, MgSt'ın ise % 0,60 – % 0,90 aralığında kullanılmasının uygun olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 93). Bu değerler arasına denk düşen konsantrasyonlarda deneme çalışmaları iki laboratuvar serisinde yapılarak, bitmiş ürün analizleri yapılmış olup, alınan sonuçların optimizasyon verileri ile tutarlı olduğu görülmüştür. Bitmiş ürün analiz sonuçları sonrasında $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{RH}$ 'de uzun süreli ve $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{RH}$ 'de hızlandırılmış koşulda stabilite çalışmalarına alınarak, stabilite takibi yapılması planlanmıştır.

HPMC/SSF formülasyonu ile doğrudan basılan tabletler için histogram verileri incelendiğinde, sertlik, safsızlık C ve safsızlık D'nin dikkat çekici kritik parametreler olduğu görülmektedir. (Şekil 257). Histogram verilerine göre; sertlik parametresi açısından tasarım alanının bilgi alanının dışında olduğu görülmektedir. Çalıştığımız formülasyonların bize sağladığı tasarım alanının, olması gerektiği şekilde, safsızlık D parametresi açısından bilgi alanının içinde olduğu gözlemlenmiştir. Safsızlık C için ise tasarım alanı ile bilgi alanı arasında büyük fark olduğu görülmektedir (Şekil 257). Bu sebeple kritik parametrelerin formülasyon parametreleri ile bağlantı kontrolünün yapılması ve histogram verilerinin ve FormRules'tan elde ettiğimiz verilerin formülasyon değişkenleri açısından değerlendirilmesi düşünülmüştür. FormRules sonuçlarına göre; sertliğin lubrikant konsantrasyonuna bağlı olduğu, lubrikant konsantrasyonuyla doğru orantılı olduğu görülmektedir. Safsızlık C HPMC konsantrasyonundan, safsızlık D ise lubrikant konsantrasyonundan etkilenmemektedir (Tablo 23). Histogram verileri formülasyon değişkenleri açısından incelendiğinde ise; lubrikant miktarının tasarım alanımızın çok üzerinde kaldığı görülmüş olup, lubrikant miktarının bir miktar düşürülmesinin safsızlık D miktarını düşüreceği ve böylece tasarım alanı içinde kalınacağı düşünülmektedir. Tüm bu veriler ışığında ve optimizasyon sonuçları da göz önüne alınarak ideal formülasyon için uygun konsantrasyon aralığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak; histogramın görsel verilerine göre ve optimizasyonun sayısal verilerine göre optimum formülasyon için; HPMC miktarının % 0,542 – % 0,667 aralığında kullanılmasının uygun olduğu, SSF'nin % 0,60 – % 1,054 aralığında kullanılmasının uygun olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 94). Bu değerler arasına

denk düşen konsantrasyonlarda deneme çalışmaları iki laboratuvar serisinde yapılarak, bitmiş ürün analizleri yapılmış olup, alınan sonuçların optimizasyon verileri ile tutarlı olduğu görülmüştür. Bitmiş ürün analiz sonuçları sonrasında $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\pm 5\%\text{RH}$ 'de uzun süreli ve $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\pm 5\%\text{RH}$ 'de hızlandırılmış koşulda stabilite çalışmalarına alınarak, stabilite takibi yapılması planlanmıştır.

Yaş granülasyon yöntemi ile tabletlerin hazırlanmasında, farklı oranlarda HPMC (% 0,25 , % 0,75 a/a), farklı kaydırıcı tipi ve konsantrasyonu [magnezyum stearat (% 0,75 , % 1,0) ve sodyum stearil fumarat (% 0,6 , % 1,2)] kullanılarak farklı işlem parametreleri; sıcaklık (50°C , 60°C); nem (% 0,5 , %1); elek boyutu (0,8 mm, 1,25 mm) gibi formülasyon ve proses değişkenlerinin kullanımı neticesinde ***Yaş granülasyon yöntemi ile MgSt*** kullanarak çalıştığımız formüllerin histogram verileri incelendiği zaman, kritik parametrelerin safsızlık C, kurutma sıcaklığı, nem ve elek boyutu olduğu görülmektedir. Histogram verileri safsızlık C ve safsızlık D'nin tasarım alanlarının bilgi alanının dışında olduğunu göstermektedir (Şekil 258). Formülasyon değişkenlerinden HPMC konsantrasyonunda da benzer bir durum söz konusudur. Bu veri bize kullandığımız parametrelerde genişleme payının olduğunu göstermektedir. Bu durumda kritik parametrelerin birbiri ile bağlantısının araştırılması amacıyla FormRules programı ile formülasyon ve işlem parametrelerinin ilişkisine bakılmıştır. FormRules programı verilerine göre formülasyon parametrelerinden HPMC konsantrasyonu oranının yüksek ve düşük olması safsızlık C miktarını etkilememektedir (Tablo 25). Kurutma sıcaklığı karşılaştırıldığında 50°C 'de; HPMC ve nemin düşük olması durumunda safsızlık C'de artış gözlenmektedir (Tablo 37). 60°C 'de safsızlık C ancak HPMC oranının artışı ile yükselmektedir (Tablo 39). Elek boyutuna bakıldığında; 0,8 mm elek boyutunun nem miktarı ve safsızlık C üzerine etken olmadığı (Tablo 41), elek boyutu 1,25 mm'ye çıkarıldığında; nem oranının HPMC ile birlikte safsızlık C üzerinde etken olduğu görülmektedir (Tablo 43). Tüm bu veriler ışığında ve optimizasyon sonuçları da göz önüne alınarak ideal formülasyon için uygun konsantrasyon aralığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak; histogramın görsel verilerine göre ve optimizasyonun sayısal verilerine göre optimum formülasyon için; HPMC'nin % 0,443 - % 0,644 aralığında, MgSt'ın % 1,046 – % 1,076 aralığındaki konsantrasyonlarda kullanılmasının, kurutma sıcaklığının $51,2^{\circ}\text{C}$ – 60°C aralığında olmasının ve kurutmanın vakumlu sistemle yapılmasının, nem değerinin % 0,704 – % 0,950 tutulmasının ve elek

boyutunun da 0,125 mm olmasının uygun olacağı görülmüştür (Tablo 106). Bu değerler arasına denk düşen konsantrasyonlarda deneme çalışmaları iki laboratuvar serisinde yapılarak, bitmiş ürün analizleri yapılmış olup, alınan sonuçların optimizasyon verileri ile tutarlı olduğu görülmüştür. Bitmiş ürün analiz sonuçları sonrasında $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\%\text{RH}$ 'de uzun süreli ve $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\%\text{RH}$ 'de hızlandırılmış koşulda stabilite çalışmalarına alınarak, stabilite takibi yapılması planlanmıştır.

Yaş granülasyon yöntemi ile SSF kullanarak çalıştığımız formüllerin histogram verileri incelendiği zaman, kritik parametrelerin kurutma sıcaklığı, nem, elek boyutu ve safsızlık C olduğu görülmektedir (Şekil 259). Çalıştığımız formülasyonların bize sağladığı tasarım alanının, olması gerektiği şekilde, safsızlık C ve safsızlık D parametresi açısından bilgi alanının içinde olduğu görülmektedir. FormRules programı sonuçlarına göre işlem parametrelerine bakıldığı zaman; safsızlık C'nin 50°C 'de HPMC ve neme bağlı olduğu (Tablo 37), 60°C 'de HPMC'ye bağlı olduğu (Tablo 39), 0,8 mm elek kullanıldığında HPMC'ye bağlı olduğu (Tablo 41), 1,25 mm elekte HPMC ve neme bağlı olduğu (Tablo 43), % 0,5 nemde HPMC'ye bağlı olduğu (Tablo 45), % 1,0 nemde de yine HPMC'ye bağlı olduğu (Tablo 47) görülmektedir. Safsızlık C'nin gerek histogram ve gerekse FormRules bağlantılarının formülasyon ve işlem parametreleri açısından incelenmesi neticesinde; safsızlık C'nin HPMC ile bağlı olduğunu ancak düşük ve yüksek konsantrasyonda olsa da Safsızlık C oranının etkilenmediği görülmektedir (Tablo 27). Yalnızca, 50°C 'de nem oranının düşük olma durumunda safsızlık C'nin etkilendiği ve miktarının arttığı belirlenmiştir. Bu sebeple, histogramdaki negatif alan görüntüsü ve optimizasyon verileri de göz önüne alınarak, buna etken olacak faktörler olarak nem değeri ve elek boyutunun üzerinde durulmuş, elek boyutunun yüksek olmasına yani, 1,25 mm olan yüksek elek boyutunun seçilmesine ve kullanılan kurutma sıcaklığının da 50°C 'nin altına düşürülmemesi gerektiğine karar verilmiştir. Bunun yanı sıra, histogram girdi verilerinden görüleceği gibi; HPMC konsantrasyonunun azaltılabileceği, lubrikant konsantrasyonunun artırılabilceği, nem oranını düşürülebileceği ve elek boyutunun da artırılabilceği sonucuna varılmış olup, bu verilerin optimizasyon sonuçları ile birleştirilmesi ile ideal formülasyon için uygun konsantrasyon aralığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak; histogramın görsel verilerine göre ve optimizasyonun sayısal verilerine göre optimum formülasyon için; HPMC'nin % 0,359 – % 0,625 aralığında,

SSF'nin % 1,2 – % 1,053 aralığındaki konsantrasyonlarda kullanılmasının, kurutma sıcaklığının 50°C – 60°C aralığında olmasının ve kurutmanın vakumlu sistemle yapılmasının, nem değerinin % 0,50 – % 0,779 arasında tutulmasının ve elek boyutunun da 0,125 mm olmasının uygun olacağı görülmüştür. (Tablo 107). Bu değerler arasına denk düşen konsantrasyonlarda deneme çalışmaları iki laboratuvar serisinde yapılarak, bitmiş ürün analizleri yapılmış olup, alınan sonuçların optimizasyon verileri ile tutarlı olduğu görülmüştür. Bitmiş ürün analiz sonuçları sonrasında 25°C±2°C/ 60%±5%RH'de uzun süreli ve 40°C±2°C/75%±5%RH'de hızlandırılmış koşulda stabilite çalışmalarına alınarak, stabilite takibi yapılması planlanmıştır.

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin, optimizasyon sonuçları değerlendirildiği zaman ***HPMC/MgSt'li formülasyon verilerinden,*** Şekil 260'da görüldüğü gibi, 30 dakikada çözünen miktar ve D safsızlığının hassas kritik kalite değerlerinden olduğu görülmektedir. FormRules verilerine göre, 30 dakikada çözünen miktarın HPMC konsantrasyonu ile ters orantılı olduğu; D safsızlığı ile de doğru orantılı olduğu görülmektedir (Tablo 29). Safsızlık C içinde bilgi alanının geniş çıktığı göze çarpmaktadır. Ancak FormRules programı, Safsızlık C değerleri aynı olduğu için test etmediğinden bir yorum getirilememektedir. HPMC konsantrasyonu “tasarım alanı”na göre azaltma imkanımız olduğuna göre, bu payı değerlendirerek, her iki kritik kalite özelliğimizin yüksek değerini azaltabileceğimiz bilgisine ulaşılmıştır. Yine de D safsızlığının HPMC hassasiyeti olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca lubrikant konsantrasyonu açısından “tasarım alanı” bilgileri, lubrikant konsantrasyonunda kesinlikle değişim yapamayacağımız yönünde olmuştur. Bilgi alanını, tasarım alanı ile mukayese ettiğimiz zaman yüksek oranda MgSt kullanıldığı göze çarpmaktadır. Tasarım alanında da hiçbir değişime izin verilmediğinden kullanılan değer daha düşük olması gerektiği gözlenmiştir.(Şekil 260).

Sprey granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerden HPMC/SSF'li formülasyonda optimizasyon sonuçları; lubrikant açısından büyük fark yaratmıştır (Şekil 261). HPMC konsantrasyonunun gerek bilgi gerekse tasarım alanında kullanımının olmadığı tespit edilmiştir. Bu da bize D safsızlığı açısından istenilen sonucu aldığımızı göstermektedir. Ayrıca 30 dakikada çözünen miktarın da HPMC konsantrasyonunun düşmesiyle daha da azaldığı görülmüştür (Şekil 261). MgSt'li formülasyonun tersine SSF'li formülasyonlarda, SSF miktarını azaltabilme

imkanımız olduğu da saptanmıştır (Şekil 261). HPMC/SSF'li formülasyonda kullanılan SSF oranının tasarım alanıyla ilgisiz olduğu görülmüş, çıktılar açısından da safsızlık C oranının histogramda büyük sapma gösterdiği görülmüştür. FormRules programında safsızlık C değerlendirmesi konusunda destek alınamadığı da göz önüne alınarak bu formülasyonun kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır.

Sprey granülasyon yöntemi ile Krosopovidon kullanılarak hazırlanan formülasyonların optimizasyon sonuçları incelendiğinde; histogram verileri ile FormRules verilerinin paralel olduğu görülmüştür. C safsızlığı ile krosopovidon arasındaki doğru ve D safsızlığı ile krosopovidon arasındaki ters orantının varlığı söz konusu olmuştur (Şekil 262 ve Şekil 263). Diğer taraftan krosopovidon konsantrasyonu ve lubrikant oranlarının azaltma imkanı olduğu görülmektedir. Krosopovidon/SSF'li formülasyonuna ait histogramdaki krosopovidon konsantrasyonunun düşürülmesiyle safsızlıkların tasarım alanı içine girmesi, bu düşüncemizin doğruluğunu göstermektedir. Krosopovidonlu formülasyonlarda safsızlık C ve safsızlık D'nin düşürülebilmesi için PVP/MgSt ve PVP/SSF miktarlarının düşürülmesi gereklidir. Ancak bu durumda da tasarım alanının sınırları çok küçülecek, hatta noktasal değerlere inilmek zorunda kalınacaktır ki bu da kalitenin tasarımıyla sağlanması ilkesine uygun olmayacaktır.

Sonuç olarak, sprej granülasyon yöntemi ile tablet formüllerinin hazırlanmasında; özellikle safsızlıklar açısından HPMC ve Krosopovidon miktarlarının çok iyi ayarlanması, mümkünse başka formülasyon denemeleri yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bunun yanı sıra sprej granülasyon yöntemi ile çalışılırken işlem parametrelerinin çok etkin olacağı bilinmektedir. Ancak bu bölümde işlem parametreleri ele alınmamıştır. Formülasyonda sprej granülasyon yöntemi ile çalışılacak ise, işlem parametrelerin de dikkate alınması gerekliliği düşünülerek, bu yöntem ile alınan sonuçların tasarım alanı oluşturmak için yeterli olmadığına karar verilerek, sprej granülasyon çalışmasına devam etmemeye karar verilmiştir.

Kalite tasarım amaçlı yaptığımız çalışmamızda, formülasyon ve işlemlerin anlaşılması için yaptığımız çoklu deneylerin, yapay sinir ağlarıyla değerlendirilmesi sonucunda, özellikle formül ve işlemlerin birbirini nasıl etkilediklerini, rutin Ar-Ge çalışmalarında görmediğimiz detayda veri elde edilmiştir. Özellikle yapay sinir ağlarının kendi başına bir çözüm olmasa da, çözüme ulaşmak için karar sürecini desteklediği ve formülasyon ile işlemlerin detayını çözmek için çok faydalı bir araç

olduğu gör÷lmektedir. Ayrıca yapay sinir ağlarının, zaman açısından çok kazanım sağladığı da kesindir.

Form÷lasyon-özellik ve ilişki tanımlaması yanı sıra, model oluşturabilecek değlerlerin belirlenmesi tasarım alan çalışmaları için gereklidir. Bu konuda farklı bilgisayar programlarının kullanılması da bulguların doğruluğu açısından son derece faydalı olmuştur. Özellikle GEP gibi sonucunda denklem vererek çalışılan programlar, son yıllara kadar yapay sinir ağları için ”kara kutu” olarak duyulan şüphelerin giderilmesinde etkindir.

Yapılan bu model çalışmalarıyla; sonuçları bilinen verilerden hareket edilerek modelin geliştirilmesi ve bu modelden yararlanılarak sonuçları bilinmeyen veri kümeleri için sonuç değlerlerin tahmin edilmesi söz konusu olmuştur.

V.BÖLÜM

ÖZET

Ramipril Tablet Üretim İşleminde Yenilikçi Farmasötik Üretim Uygulamaları

Kalite tasarımı, tanımlanmış ürün kalitesinin sağlanması için formülasyonlar ve üretim işlemlerinin tasarlanması ve geliştirilmesidir. Bu amaçla, kılavuzlar ve matematiksel modeller kullanılmaktadır.

Çalışmamızda, yapay sinir ağı programları (FormRules, INForm Neural ve GEP) aracılığı ile işlem ve farklı formülasyon parametreleri kullanarak, ramipril içeren tablet formülasyonunun kalite tasarımıyla oluşturulması amaçlanmıştır. 5 mg ramipril içeren tabletler; doğrudan basım, yaş granülasyon ve sprey granülasyon yöntemleriyle hazırlandı. Ayrıca, farklı oranlarda, farklı bağlayıcı, dağıtıcı ve kaydırıcı kullanılarak, toplam 176 formülasyon hazırlandı.

Çalışmada kritik kalite özellikleri olarak tablet sertliği, ramipril çözünme miktarı, miktar tayini, safsızlık C ve safsızlık D belirlendi. Elde edilen veriler, bilgisayar programları kullanılarak değerlendirildi.

Kalite tasarım amaçlı yaptığımız çalışmamızda, yapılan çoklu deneylerin, yapay sinir ağlarıyla değerlendirilmesi sonucunda, formülasyon ve işlem parametrelerinin etkisi, rutin Ar-Ge çalışmalarında görülemeyen detayda veri sağlamıştır. Bu değerlerin belirlenmesi tasarım alanları için gereklidir. Farklı bilgisayar programlarının kullanılması da bulguların doğruluğu açısından önemlidir.

Yapılan bu model çalışmalarıyla; sonuçları bilinen verilerden hareket edilerek modeller geliştirilmiştir. Bu modeller kullanılarak, sonuçları bilinmeyen parametreler için sonuçların tahmin edilebileceği gösterilmiştir.

ABSTRACT

Innovative Pharmaceutical Manufacturing Applications on the Manufacturing Process for the Tablets containing Ramipril as drug substance.

QbD is a systemic approach to pharmaceutical development which refers to designing and developing formulations and manufacturing processes to maintain the prescribed product quality. Guidelines and mathematical models are used to ensure the establishment and use of the knowledge on the subject in an independent and integrated way.

The purpose of the study is to establish the tablet formulation containing the ramipril drug substance by the QbD approach, using different processes and formulation parameters via artificial neural network programs (Form Rules, INForm Neural and GEP). For this reason, the Ramipril tablets containing 5mg of drug substance were prepared by means of direct compression, wet granulation and spray granulation methods. Besides, using different binders, disintegrants and lubricants in distinctive ratios, a hundred and seventy six formulations in total have been prepared. For each method, the batch size was in laboratory scale and two batches were manufactured.

The critical quality attributes were determined as hardness, ramipril dissolution rate, assay, impurity C and impurity D. The data obtained evaluated by the different softwares.

In the study that aimed for quality by design, as a conclusion of the evaluation of the multi-experiments performed by means of artificial neural networks programs, with regards to the impact of the formulation and process parameters, a huge amount of detailed data gained that could not be obtained with the routine R&D experiments. It is essential to determine these data for establishing the design spaces and it is crucial to utilize the different softwares in the point of integrity of the findings.

Through the model experiments performed; using the data which their outcomes were known, more models were developed. By means of these models, it is shown that the outcome could be interpreted for the parameters which their outcomes were unknown.

VI. BÖLÜM

YARARLANILAN KAYNAKLAR

- 1- Achanta, A. S., Kowalski, J. G., Rhodes, C. T.(1995). Artificial Neural Networks: Implications for Pharmaceutical Sciences.*Drug Dev.Ind.Pharm.*, 21: 119-155.
- 2- Agatonovic-Kustrin, S., Tucker, I., Schmierer, D.(1999), Solid State Assay of Ranitidine HCL as a Bulk Drug and as Active Ingredient in Tablet Using DRIFT Spectroscopy with Artificial Neural Networks.*Pharm.Res.*, 16: 1477-1482.
- 3- Ali, A. M. A.(2008). PhD Thesis, Computer Aided Design and Processing of Encapsulated Pellets.University of Bradford.
- 4- Anderson, M. J., Whitcomb, P. J.(2000). Find the Optimal Formulation for Mixtures, Discover “Sweet Spots” Where Multiple Product Specifications can be Met in a Most Desirable Way.DOE Simplified: Practical Tools for Effective Experimentation, 2nd Ed., USA, State-Ease, Inc., USA.
- 5- Ansel, H. C., Popovich, N. G., Allen, L. V.(1995). Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Williams & Wilkins, London.
- 6- Arain, M. A.(1996). Modelling and Controller Design of an EGR Solenoid Valve Using Neural Networks.Neural Network and Their Applications (Ed: Taylor J. G.), John Wiley and Sons, New York.
- 7- Arling, E. R., Dowling, M. E., Frankel, P. A.(2008). Process Analytical Technology.Pharmaceutical Manufacturing Handbook Regulations and Quality (Ed: Gad, S. C.), Wiley-Interscience, USA, s.239-309.
- 8- Armstrong, N. A.(2007). Tablet Manufacture by Direct Compression. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Ed: Swarbrick, J.), Informa Healthcare, New York, s. 3673-3683.
- 9- Armstrong, N. A.(2007). Tablet Manufacture.Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Ed: Swarbrick, J.), Informa Healthcare, New York, s. 3653-3672.
- 10- Armstrong, N. A., James, K. C.(1996). Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation, Taylor and Francis Ltd., UK.

- 11- ASTM Committee E55 Standard Guide.
- 12- Augsburger, L. L., Hoag, S. W.(2008). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Third Edition, Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties, Informa Healthcare Inc., USA.
- 13- Augsburger, L. L., Mark, J., Zellhofer (2007), Tablet Formulation, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Ed: Swarbrick, J.), Informa Healthcare, New York, s. 3641-3652.
- 14- Aulton, M. E.. (2007). Pharmaceutics.The Science of Dosage Form Design, Elsevier, UK.
- 15- Bakeev, K.(2005). Process Analytical Technology (PAT), Blackwell Publishing Ltd., UK.
- 16- Becker, R. H. A., Scholkens, B.(1987). Ramipril: Review of Pharmacology.Am.J.Cardiol., 59: 3D-11D.
- 17- Berridge, C. J., (2009). PQLI – What is It?, Pharmaceutical Engineering, 29(3).36-38.
- 18- Berridge, C. J., (2009). PQLI– Current Status and Future Plans, J.Pharm.Innov.4:1-3.
- 19- Bishop, J. M., Bushnell, M. J., Westland, S.(1991). Application of Neural Networks to Computer Recipe Prediction.Color Resarch Application 16:3-9.
- 20- Bourne, D. W. A.(2007). Pharmaceutical Data: Mathematical modeling, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Ed: Swarbrick, J.), Informa Healthcare, New York, s.2757-2770.
- 21- Bourquin, J., Schmidli H., Hoogevest P. V., Leuenberger, H., (1998). Pitfalls of Artificial Neural Network (ANN) Modelling Technique for Data Sets Containing Outlier Measurements Using a Study on Mixture Properties of a Direct Compressed Dosage Form.Eur.J.Pharm.Sci., 7: 17-28.
- 22- Bourquin, J., Schmidli, H., Hoogevest, P. v., Leuenberger, H., (1998). Advantages of Artificial Neural Networks (ANNs) as Alternative Modeling Technique for Data Sets Showing Non-linear Relationships Using Data from a Galenical Study on a Solid Dosage Form, Eur.J.Pharm.Sci., 7: 5-16.

- 23- Bourquin, J., Schmidli, H., Hoogevest, V. P., Leunberger, H., (1998). Comparison of Artificial Neural Networks (ann) with Classical Modeling Techniques Using Different Experimental Designs and Data from a Galenical Study on a Solid Dosage Form. *Eur.J.Pharm.Sci.*, 6:287-300.
- 24- Bourquin, J., Schmidli H., Hoogevest P. V, Leunberger H., (1997). Application of Artificial Neural Networks (ANN) in the Development of Solid Dosage Forms. *Pharm.Dev.Technol.*, 2(2), 111-121.
- 25- Cabena, P., Hadjinian, P., Stadler, R., Verhess, J., Zanasi, A.(1998). *Discovering Data Mining from Concept to Implementation*. Prentice Hall Inc., USA.
- 26- Candida, F.(2004), *Designing Neural Networks Using Gene Expression Programming*. 9th Online World Conference on Soft Computing in Industrial Applications, September 20 – October 8.
- 27- Chan, H-K., Chew, N. Y. K.(2007). Excipients: Powder and Solid Dosage Forms. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Ed: Swarbrick, J.), Informa Healthcare, New York, s. 1646-1655.
- 28- Chatterjee, B., Green, J., (2007). Eight Steps to PAT: Using the Design for Lean Six Sigma Toll-gate Process as Best Practice. *Pharmaceutical Engineering*, 27 (2): 1-9.
- 29- Chen, Y., Thosar, S. S., Forbess, A. R., Kemper, S. M., Rubinovitz, L. R., Shukla, J. A.(2001). Prediction of Drug Content and Hardness of Intact Tablets Using Artificial Neural Network and Near-Infrared Spectroscopy. *Drug Dev.Ind.Pharm.*, 27:623-631.
- 30- Chukwu, K. I., Udeala, O. K.(2000). Binding Effectiveness of Colocassia Esculenta Gum in Poorly Compressible Drug-Paracetamol and Metronidazole Tablet Formulations, *Boll.Chim.Farm.*, 51: 135-142.
- 31- Cogdill, R. P., Drennen J. K., (2008). Risk-Based Quality by Design (QbD): A Taguchi Perspective on the Assesment of Product Qality, and the Quantitative Linkage of Drug Product Parameters and Clinical Performance, *J.Pharm.Innov.*, 3:23-29.

- 32- Cogdill, R. P.(2008). Case for Process Analytical Technology: Regulatory and Industrial Perspectives.Pharmaceutical Manufacturing Handbook Regulations and Quality (Ed: Gad, S. C.), Wiley-Interscience, USA, s.313-352.
- 33- Colbourn, E., Lindberg N. O, (2004). Use of Artificial Neural Networks Genetic Algorithms.Experiences from a Tablet Formulation.Pharm.Tech.Eur., 16: 35-39.
- 34- Colbourn, E., Rowe, C. R., (1996). Modelling and Optimization of a Tablet Formulation Using Neural Networks and Genetic Algorithms.Pharm.Tech.Eur., 8: 46–55.
- 35- Colbourn, E., Rowe, C. R., (2007). Neural Computing and Formulation Optimization.Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Ed: Swarbrick, J.), Informa Healthcare, New York, s. 2399-2412.
- 36- CPMP/ICH/281/95.(Q2B) - Validation of Analytical Procedures: Methodology.
- 37- CPMP/ICH/381/95.ICH Topic Q2 (R1) – Q2A: Validation Of Analytical Procedures: Text and Methodology.
- 38- Davis, B., Lundsberg, L., Cook, G., (2008). PQLI Control Strategy Model and Concepts, J.Pharm.Innov.3: 95-104.
- 39- Değim, T., Hadgraft, J., İlbasmış, S., Özkan, Y.(2003). Prediction of Skin Penetration Using Artificial Neural Modeling, J.Pharm.Sci., 92 (3), 656 – 664.
- 40- Değim, Z. I (2005). Prediction of Permeability Coefficients of Compounds Through Caco-2 Cell Monolayer Using Artificial Neural Network Analysis.Drug Dev.Ind.Pharm., 31:, 935-942.
- 41- Dhar, V., Stein, R.(1997). Intelligent Decision Support Methods The Science of Knowledge Work, Prentice-Hall. Inc., USA.
- 42- Doherty, J. S., Lange, J. A., (2006). Avoiding Pitfalls with Chemometrics and PAT in the Pharmaceutical and Biotech Industries.Trends in Analytical Chemistry.20: 1-6.

- 43- Dowell, J. A., Hussain, A., Devane, J., Young, D.(1999). Artificial Neural Networks Applied to the *In vitro- in vivo* Correlation of an Extended-release Formulation: Initial Trials and Experience, J . Pharm Sci., 88: 154-60.
- 44- Eriksson, L., Johansson, E., Kettaneh-Wold, N., Wikström, C., Wold, S.(2008).Design of Experiments Principles and Applications Umetrics, Sweeden.
- 45- European Pharmacopeia 6. 2, (2008). European Pharmacopeia Commision, Council of Europe, Strasburg, France.
- 46- Faure, A., York, P., Rowe, R. C.(2001). Process Control and Scale-up of Pharmaceutical Wet Granulation Processes: a Review, Eur.J.Pharm.Biopharm., 52: 269-277.
- 47- FormRules-Data Mining to Find Models and Rules v3. 3 (2009). Intelligensys Ltd., UK.
- 48- Ganguly, J., Vogel, G. N.(2006). Process Analytical Technology (PAT) and Scalable Automation for Bioprocess Control and Monitoring a Case Study.Pharmaceutical Engineering, 26: 1-9.
- 49- Garcia, T., Cook, G., Nosal, R., (2008). PQLI Key Topics – Criticality, Design Space and Control Strategy, J.Pharm.Innov.3: 60-68.
- 50- Gasperlin, M., Tusar, L., Tusar, M., Kerbar-Smid, J., Zupan, J., Kristl, J. J.(2000). Viscosity Prediction of Lipophilic Semisolid Emulsion Systems by Neural Network Modelling.Int.J.Pharm., 196:37-50.
- 51- Gennaro, A. R.(1995). Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, 19.Edition, Easton, Pennsylvania.
- 52- Gibb, R..C.(2008). PhD Thesis, The Compression of Binary Powder Mixtures.University of Bradford.
- 53- Goh, W. Y., Lim, C. P., Peh, K. K., Subari, K.(2002). Application of a Recurrent Neural Network to Prediction of Drug DIssolution Profiles.Neural Comput.Applic.10;311-317.
- 54- Graupe, D., (2007). Principles of Artificial Neural Networks, 2nd Edition, World Scientific Publishing Co., London.

- 55- Greenei, A., O'Rourke, D.(2006). Lean Manufacturing Practice in a cGMP Environment, Pharm.Tech.Eur., 18 (10): 1-5.
- 56- Guidance for Industry, (2004). PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, September.
- 57- Gürsoy, A. Z.(2004). Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri.Kontrollü Salım Sistemleri Yayını No. 2., Piksel Bilişim Matbaacılık Reklamcılık, İstanbul.
- 58- Güven, K. C, (1979). İlaç Endüstrisi Teknolojisi, Hüsnu tabiat Matbaası, İstanbul.
- 59- Haidar, S. H, Johnson, S. B, Fossier, M. U., Hussain, A. S.(2002). Modeling the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Unique Oral Hypoglycemic Agent Using Neural Networks.Pharm.Res., 19: 87-91.
- 60- Hausman, S. D., Cambron, T. R., Sakr, A.(2005). Application of On-line Raman Spectroscopy for Characterizing Relationships Between Drug Hydration State and Tablet Physical Stability.Int.J.Pharm., 299:19-33.
- 61- Helfrich, P. J., (2006). PAT Initiatives for QC/QA Operations: Enabling Paperless Processes for Manufacturing Batch Records and QC Laboratories.Pharmaceutical Regulatory Guidance Book.s.64-67.
- 62- Hibbert, D. B., (1999). Method Validation of Modern Analytical Techniques, Accreditation and Quality Assurance, 4: 352-356.
- 63- Hicks, C.R., Turner, K. V.(1999). Fundamental Concept in the Design of Experiments, Fifth Edition, Oxford University Press.
- 64- Hicks, C. R.(1973). Fundamental Concept in the Design of Experiments, Holt, Rinehart and Winston, Inc., USA.
- 65- Hiob, M., (2010). Process Analytical Technology (PAT). GMP Manual (Up10), Mass and Peither AG GMP Publishing.
- 66- Hoepfner, E. M., Lang, S., Reng, A., Schmidt, P. C.(2007). Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas, 6th Edition, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany.

- 67- Hussain, A. S., Yu, X. and Johnson, D. R., (1991), Application of Neural Computing in Pharmaceutical Product Development, *Pharm.Res.*, 8: 1248-1252.
- 68- INFORM Intelligent Formulation v3. 7, (2009). Intelligensys Ltd., UK.
- 69- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Pharmaceutical Development Guideline, Q8.(August 2009).
- 70- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.Q9.Quality Risk Management Guideline (9 November 2005).
- 71- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.Q10 Pharmaceutical Quality System Guideline (4 June 2008).
- 72- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.Q11 Development and Manufacture Drug Substances Report dated 25 March 2008 (endorsed on 11 April 2008) .
- 73- Islam, T. M, Hornedo, R. N., Ciotti, S.Ackermann, C.(2004). The Potential of Raman Spectroscopy as a Process Analytical Technique During Formulations of Topical Gels and Emulsions.*Pharm.Res.*, 21: 1844-1851.
- 74- Kachrimanis, K., Karamyan, V., Malamataris, S., (2003), Artificial Neural Networks (ANNs) and Modeling of Powder Flow.*Int.J.Pharm.*, 250: 13-23.
- 75- Kesavan, J. G., Peck, G. E.(1996). Pharmaceutical Granulation and Tablet Formulation Using Neural Networks.*Pharm.Dev.Technol.*, 1: 391- 404.
- 76- Krogh, A.(2008). What are Artificial Neural Networks? *Nature Biotechnology*, 26: 195-197.
- 77- Kurt, A., (2003). Flexible Manufacturing System Design Using Simulation-Artificial Neural Network.*J.Fac. Eng.Arch.Gazi Univ.*18:31-38.

- 78- Kustrin, A. S., Glass, D. B., Wisch, H. M., Alany, G. R.(2003). Prediction of a Stable Microemulsion Formulation for the Oral Delivery of a Combination of Antitubercular Drugs Using ANN Methodology.Pharm.Res., 20: 1760-1765.
- 79- Kustrin-Agatonovic, S., Beresford, R., (2000). Basic Concepts of Artificial Neural Network (ANN) Modeling and its Application in Pharmaceutical Research.J.Pharm.Biomed.Anal., 22: 717-727.
- 80- Landin, M., Rowe, R. C., York, P.(2009). Advantages of Neurofuzzy Logic Against Conventional Experimental Desing and Statistical Analysis in Studying and Developing Direct Compression Formulations.Eur.J.Pharm.Sci., 38, 325-331.
- 81- Leane, M. M., Cumming, I., Corrigan, I. O.(2003). The Use of Articial Neural Networks for the Selection of the Most Appropriate Formulation and Processing Variables in order to Predict the *In vitro*Dissolution of Sustained Release Minitablets.AAPS Pharm. Sci.Tech., 4(2):1-12.
- 82- Lepore, J., Spavins, J., (2008). PQLI Design Space.J.Pharm.Innov.3:79-87.
- 83- Leskovsek, N., Tusar, L., Tusar M., Slovenia L.(1995). Empirical Modelling of Rheological and Mechanical Properties of Paint.Rheology, 95: 140-145.
- 84- Lewis, A. G.(2007). Optimization Methods.Enyclopedia of Pharmaceutical Technology (Ed: Swarbrick, J.), Informa Healthcare, New York, s.2452-2467.
- 85- Lieberman, H. A., Lachman, L., Schwartz, J. B., (1989). Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York.
- 86- Louie, A. S., Brown, M. S., Kim, A., (2007). Measuring the Return on Modeling and Simulation Tools in Pharmaceutical Development, Health Industry Insights, January, 1-23.
- 87- Luypaert, J., Massart, D. L., Heydan, V. Y.(2007). Near-infrared Spectroscopy Applications in Pharmaceutical Analysis.Talanta 72: 865-883.
- 88- Manca, D., Funaro, C., Cembali, F., Mondelli, G., Tarozzi, G., Ragazzini, P. A.(2008). How to Make a Perforated Pan PAT-compliant.Pharmaceutical Engineering, 28(5): 1-8.

- 89-** Marakas, G. M., (1999), Decision Support Systems in the 21st Century, Prentice-Hall. Inc., USA.
- 90-** Marshall, K., Rudnic, E. M.(1990). Tablet Dosage Forms.Modem Pharmaceutics (Eds: Banker, G., Rhodes, C. T.), Second Edition, Marcel Dekker Inc, New York.
- 91-** Martindale, The Extra Pharmacopeia, 33rd Edition (1996). The Pharm.Press, London.
- 92-** Mattsson, S.(2000). PhD Thesis, Pharmaceutical Binders and Their Function Indirectly Compressed Tablets.Acta Universitatis Upsaliensis, Uppsala.
- 93-** Mendiya, A., Jachowicz R.(2005). Neural Network as a Decision Support System in the Development of Pharmaceutical Formulation Focus on Solid Dispersions, Expert Systems with Applications, 28: 285-294.
- 94-** Moore, M., (2007). Lean Data Analysis:Simplifying the Analysis and Presentation of Data for Manufacturing Process Improvement, Pharmaceutical Engineering, 27 (2). 1-11.
- 95-** Murtoniemi, E., Merkku, P., Yliruusi, J.(1993). Comparison of Four Different Neural Network Training Algorithms in Modelling the Fluidized Bed Granulation Process.Laboratory Microcomputer 12: 69-76.
- 96-** Muzikova, J.(2002). Effect of Magnesium Stearate on Tensile Strength of Tablets Made with the Binder.Prosolv SMCC 90.Ceska.Slov.Farm.; 51 (1): 41-43.
- 97-** Newcombe, A., Watson, K.Newcombe, C.(2008). Biopharmaceutical Process Characterization: Defining the Design Space.Pharmaceutical Engineering, March/April, s.8-16.
- 98-** NIPTE (The National Institute for Pharmaceutical Technology and Education), (2009). Need for Modernization of Pharmaceutical Manufacturing Science, The Need.<http://nipte.org/why.php>.
- 99-** Nosal, R., Schultz, T., (2008). PQLI Definition of Criticality.J.Pharm Innov., 3:69-78.
- 100-** Öztemel, E.(2006). Yapay Sinir Ağları, Papatya Yayıncılık, İstanbul, s. 45-57.

- 101-** Öztemel, E.(2006). Yapay Sinir Ağları, Papatya Yayıncılık, İstanbul, s. 29-44.
- 102-** Panda, R. C., Zank, J., Martin, H.(2001). Modelling the Droplet Deposition Behavior One Single Particle in Fluidized Bed Spray Granulation Process.Powder Technology, 115: 51-57.
- 103-** Peh, K. K., Lim, C. P., Quek, S. S., Khoh, K. H, (2000). Use of Artificial Neural Networks to Predict Drug Dissolution Profiles and Evaluation of Network Performance Using Similarity Factor, Pharm.Res., 17: 1384-1388.
- 104-** Ebube, K. N., McCall, T., Chen, Y., Meyer, C. M.(1997). Relating Formulation Variables to *In vitro*Dissolution Using an Artificial Neural Network.Pharm.Dev.Technol., 2(3), 225-232.
- 105-** Peng, Y., Augsburger, L. L.(2008). Knowledge-based Systems and other AI Applications for Tableting.Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Third Edition.Volume 2: Rational Design and Formulation (Eds: Augsburger.L. L., Hoag, W. S.), Informa Healthcare Inc., USA, s.137-170.
- 106-** Peng, Y., Geraldrajan, M., Q., Sun, Y., Johnson, J., Shukla, A.(2006). Prediction of Dissolution Profiles of Acetaminophen Beads Using Artificial Neural Networks.Pharm.Dev.Technol., 11: 337-349.
- 107-** Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century- A Risk-Based Approach, Final Report FDA, September, 2004.
- 108-** Plumb, A. D.(2007). PhD Thesis, Strategies for the Optimisation of Pharmaceutical Formulations and Process.University of Bradford.
- 109-** Podczek, F.(2008). Aims and Objectives and of Experimental Design and Optimization in Formulation and Process Development.Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Third Edition Volume 2: Rational Design and Formulation (Eds: Augsburger, L. L., Hoag, S. W.), Informa Healthcare Inc., USA, s.105-135.
- 110-** Potter, C., (2009). PQLI Application of Science- and Risk-based Approaches (ICH Q8, Q9, and Q10) to Existing Products.J.Pharm.Innov.4:4-23.
- 111-** Quek, S. S., Lim, P. C., Peh, K. K., (2001). Prediction of Drug Dissolution Profiles Using Artificial Neural Networks.International Journal of Computational Intelligent and Applications, 1: 187-202.

- 112- Reed, N.M., (2009). Introduction to PAT Data Management Solutions, Pharmaceutical Engineering, 29(2), 22-34.
- 113- Reis, M. A. A., Sinisterra, R. O., Belchior, J. C.(2004). An Alternative Approach Based on Artificial Neural Networks to Study Controlled Drug Release.J.Pharm.Sci., 93: 418-428.
- 114- Report to the 2007 Council Meeting.The PAT Concept in Relation to Quality by Design&Current Developments in the EUFEPS PAT Science Network.Also article fort he September Issue of the EUFEPS NewsLetter.
- 115- Ritchie, M. D., White, B. C., Parker ,J. S., Hahn, L. W., Moore, J. H.(2003), Optimization of Neural Network Architecture Using Genetic Programing Improves Detection and Modeling of Gene-gene Interactions in Studies of Human Diseases.BMC Bioinformatics 4: 1-14.
- 116- Rowe, R. C., Colbourn, E. A.(2000). GeneratingRules for Tablet Formulations.Pharm.Tech.Eur .12: 24-27.
- 117- Rowe, R. C., Roberts, J. R.(1998). Intelligent Software for Product Formulation.Chapter 5.Neural Networks, Genetic Algorithms and Fuzzy Logic, Taylor and Francis, USA, s.55-75.
- 118- Rowe, R. C., Roberts, J. R., (1998). Intelligent Software for Product Formulation, Artificial Intelligence in Pharmaceutical Product Formulation: Neural Computing and Emerging Technologies.Pharm.Sci.Technol.Today, 1: 200-205.
- 119- Rowe, R. C., Roberts, J. R., (1998). Intelligent Software for Product Formulation, Chapter 1.Product Formulation and Artificial Intelligence.Taylor/Francis, USA, s.1-8.
- 120- Rowe, R. C., Woolgar, C. G.(1999). Neuro-fuzzy Logic in Tablet Film Coating Formulation.Pharm.Sci.Technol.Today,2:495-497.
- 121- Rowe, R. C., Sheskey, P. J, Owen, S. C.(2006). Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press, USA.
- 122- Runas, R., (2008). PQLI at Forefront of Industry's Quest for Quality.Pharmaceutical Engineering, 28(1): 1-2.

- 123-** Sathe, M. P., Venitz, J.(2003). Comparison of Neural Network and Multiple Linear Regression as Dissolution Predictors.*Drug Dev.Ind.Pharm.*, 29: 349-355.
- 124-** Schwarts, A. G.(2001). Production of Rheometric Properties of Compounds by Using Artificial Neural Networks.*Rubber Chemistry and Technology*, 74: 116-123.
- 125-** Shao, Q., Rowe R. C., York P.(2007). Comparison of Neurofuzzy Logic and Decision Trees in Discovering Knowledge from Experimental Data of an Immediate Release Tablet Formulation.*Eur.J.Pharm.Sci.*, 31: 129-136.
- 126-** Shao, Q.(2004). PhD Thesis, Data Mining Strategies for Product Formulation and Processing.Institute of Pharmaceutial Innovation University of Bradford.
- 127-** Shao, Q., Rowe, R. C., York, P.(2008). Data Mining of Fractured Experimental Data Using Neurofuzzy Logic-discovering and Integrating Knowledge Hidden in Multiple Formulation Databases for a Fluid-bed Granulation Process.*J.Pharm.Sci.*, 97: 2091-2101.
- 128-** Sign, B., Chakkal, S. K., Ahuja, N.(2006). Formulation and Optimization of Controlled Release Mucoadhesive Tablets of Atenolol Using Response Surface Methodology, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 7(1): E1-E10.
- 129-** Skapura, M. D., (1995). Building Neural Networks, ACM Press.New York, s.129-152.
- 130-** Subramanian, N., Yajnik, A., Murthy, R.S.R.(2004). Artificial Neural Network as an Alternative to Multiple Regression Analysis in Optimizing Formulation Parameters of Cytarabine Liposomes, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1): 1-9.
- 131-** Sun, Y., Peng, Y., Chen, Y., Shukla, A. J.(2003). Application of Artificial Neural Networks in the Design of Controlled Release DrugDelivery Systems.*Adv.Drug Del.*, 55(9): 1233–1251.
- 132-** Swarbrick, B.(2007). Process Analytical Technology: A Strategy for Keeping Manufacturing Viable in Australia.*Vibrational Spectroscopy*, 44: 171-178.
- 133-** Takayama, K., Fujikawa, M., Nagai, T.(1999). Artificial Neural Network as a Novel Method to Optimize Pharmaceutical Formulations.*Pharm.Res.*, 16: 1-6.

- 134-** Takayama, K., Fujikawa, M., Obata, Y., Morishita, M., (2003). Neural Network Based Optimization of Drug Formulations. *Adv. Drug Dev. Rev.*, 55: 1217-1231.
- 135-** The British Pharmacopoeia 2010 online. UK.
- 136-** Türkoğlu, M., Aydın, I., Murray, M., Sakr, A. (1999). Modeling of a Roller-Compaction Process Using Neural Networks and Genetic Algorithms. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 48:239-245.
- 137-** Türkoğlu, M., Özarslan, R., Sakr, A., (1995). Artificial Neural Network Analysis of a Direct Compression Tableting Study. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 41(5) 315-322.
- 138-** Ulmsheneider, M., Roggo, Y. (2008). Process Analytical Technology. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook Regulations and Quality* (Ed: Gad, S. C.), Wiley-Interscience, USA, s.353-410.
- 139-** United States Pharmacopeia, 32nd Edition (2009). United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD.
- 140-** Üstünes, L. (2010). RxMediaPharma®, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı.
- 141-** Vanaja, K., Shobha Rani, R. H., (2007). Design of Experiments Concept and Applications of Plackett Burman Design. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, Vol.24, No.1: 1–23.
- 142-** Verduin, W. H. (1994). Knowledge-based Systems for Formulation Optimization, *Tappi Journal*, 77: 100-104.
- 143-** Walsh, D. E., Zaccari, N. (2001). Predictive Statistical Process Controls- A Neural Network Approach to Maximizing Tablet Yield, *Pharm. Tech. Eur.*, 13: 46-53.
- 144-** Watano, S., Sato, Y., Miyanami, K. (1997). Application of a Neural Network to Granulation Scale-Up. *Powder Technology*, 90:153-159.
- 145-** Watano, S., Takashima, H., Miyanami, K. (1997). Scale-Up of Agitation Fluidized Bed granulation by Neural Network. *Chem. Pharm. Bull.*, 45: 1193-1197.

- 146-** Westerhuis, J. A., Coenegracht, P. M. J., Lerk, C. F.(1997). Multivariate Modelling of the Tablet Manufacturing Process with Wet Granulation for Tablet Optimization and In-process Control, *Int.J.Pharm.*156: 109-117.
- 147-** Westphal C., Blaxton T.(1998). *Data Mining Solutions, Methods and Tools for Solving Real-World Problems.*John Wiley and Sons.Inc, New York.
- 148-** Wu, C. Y., Hancock B. C., Mills A., Betham A. C., Best S. M., Elliott J. A.(2008), Numerical and Experimental Investigation of Capping Mechanisms During Pharmaceutical Tablet Compacting, *Powder Technology*, 181: 121-129.
- 149-** Yoon, B., Park, Y.(2004). A Text-Mining-Based Patent Network: Analytical Tool for High–Technology Trend, *J.High Tech.Management Res.*, 15(1): 37-50.
- 150-** Yu, L., (2008). *Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control*, *Pharm.Res.*, 25.781-791.
- 151-** Zantinge, A.P.(1996). *Data Mining*, Addison-Wesley, USA.
- 152-** Zhao, C., Jain, A., Hailemariam, L.,Suresh, P., Akkisetty, P., Joglekar, G., Venkatasubramanian, V., Reklaitis, V.G., Morris, K., Basu, P., (2006). Toward Intelligent Desicision Support for Pharmaceutical Product Development.*Journal of Pharmaceutical Innovation*, 1: 23-35.
- 153-** Zolotariov, E., Anwar, J.(1998).Modeling Properties of PowdersUsing Artificial Neural Network and Regression: the Case of Limited Data, *J.Pharm.Pharmacol.*, 50 (Supl.): 190.
- 154-** Zupancic, B. D., Vrecar, F., Kozjek, F.(1997). Optimization of Diclofenac Sodium Dissolution from Sustained Release Formulations using an Artificial Neural Network.*Eur.J.Pharm.Sci.*, 5: 163- 169.
- 155-** Zurada, J. M.. (1992). *Introduction to Artificial Neural Systems*, West Publisng Company, USA.s.1-78.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Doğum Tarihi ve Yeri: Ankara, 09. 05. 1959
Medeni Durumu: Bekar
İş Adresi: Santa Farma İlaç San.A. Ş.
Okmeydanı, Boru Çiçeği Sok.16
34381-Şişli/İstanbul
e-posta: baksu@santafarma. com. tr
Yabancı Dil: İngilizce- Almanca

Eğitim Durumu

İlkokul: Şücaettin İlkokulu - Çorlu
Ortaokul: Çorlu Lisesi
Lise: Çorlu Lisesi
Atascadero High School (AFS Bursu)
Lisans: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 1978 - 1982
Yüksek Lisans: Analitik Kimya A. B. D,
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
The Institute of Pharmaceutical Chemistry,
University of Frankfurt (D. A. A. D Bursu)
(1983 – 1985)

Yüksek Lisans tezi: Bazı Antrakinin Bileşiklerinin Asid-Baz Endikatörü Özelliklerinin İncelenmesi

Çalıştığı Yerler

1982- 1994 Nobel İlaç Sanayii A. Ş.
Ruhsat, Ar-Ge, Pazarlama Koordinatörü
1994 - (Devam ediyor) Santa Farma İlaç San.A. Ş.
Kurumsal İlişkiler Direktörü

TEZ KONUSU PATENT BAŞVURU FORMU



TPE-P-101
PATENT
BAŞVURU FORMU

TPE
Barkod Alanı

1. Buluş Başlığı

Buluşu kısaca tanımlamalı, marka niteliğindeki terimleri içermemelidir.

RAMİPRİL TABLET

2. Uluslararası Patent Sınıfı

Buluşun patent sınıfını biliyorsanız yazınız. Bilmiyorsanız boş bırakınız.

A61K31/401; A61K9/20

3. Başvuru Sahibi

Gerçek kişi ise ad ve soyad, tüzel kişi ise kuruluşun tam ve açık unvanını yazınız.

Buket AKSU

3.1. Uyruk/Kayıtlı Ülke

Gerçek kişi ise uyruğunu, tüzel kişi ise kayıtlı olduğu ülkeyi belirtiniz.

T.C.

3.2. T.C. Kimlik/Vergi No

Gerçek kişiler için T.C. kimlik no, tüzel kişiler için vergi no ve dairesini giriniz.

49078546676

3.3. Adres

Yazışma adresini (şehir, ülke ve varsa posta kodu bilgilerini içerecek şekilde) yazınız.

Santa Farma İlaç San. A.Ş. Okmeydanı ,Boru Çiçeği Sk. No:12
Şişli 34382 İstanbul

3.4. Telefon/Faks/E-posta

Tel: 0212 2206400

Faks 0212 2219819

☐ Başvuru sahibi birden fazla ise, bu kutucuğu işaretleyerek diğer sahiplere ait bilgileri **ek sayfa 1'de** belirtiniz.

4. Buluş Sahibi

Buluş sahibi gerçek kişinin ad ve soyadını yazınız.

Buket AKSU

4.1. Uyruk

Buluş sahibinin uyruğunu belirtiniz.

T.C.

4.2. T.C. Kimlik No

Buluş sahibi T.C. vatandaşı ise, T.C. kimlik numarasını giriniz.

49078546676

4.3. Adres

Yazışma adresini (şehir, ülke ve varsa posta kodu bilgilerini içerecek şekilde) yazınız.

Santa Farma İlaç San. A.Ş. Okmeydanı ,Boru Çiçeği Sk. No:12
Şişli 34382 İstanbul

☐ Buluş sahibi birden fazla ise, bu kutucuğu işaretleyerek diğer sahiplere ait bilgileri **ek sayfa 2'de** belirtiniz.

5. Başvuru Yapma Hakkı

Başvuru sahibinin/sahiplerinin başvuru yapma hakkını buluş sahibinden/sahiplerinden ne şekilde elde ettiğini belirtiniz.

☒ Başvuru sahibi aynı zamanda buluş sahibidir.

☐ Hizmet İlişkisi

☐ Sözleşme Gereği

☐ Devir / İntikal

☐ Diğer (Açıklayınız)

6. Patent Vekili

Başvuru patent vekili aracılığıyla yapılıyorsa, vekil ad-soyadı/firma unvanını giriniz.

Pınar BULUT / FarmaPatent Ltd.Şti.

6.1. Vekil Sicil No

144

7. Referans Numarası

Vekil veya başvuru sahibinin kendi verebileceği referans numarasını giriniz. (zorunlu değildir)

8. Başvuru Şekli

Başvurunuz daha önce TPE nezdinde yaptığınız bir başvurunun devamı (ek patent) ya da bu başvurudan bölünen (bölünmüş başvuru) bir başvuru ise, ilgili kutucukta belirtiniz. Aksi takdirde, bu kısım boş bırakınız.

☐ Ek Başvuru (Ana başvuru no:)

☐ Bölünmüş Başvuru (Ana başvuru no:)

☒ Hipodrom Cad. No:115 06330 Yenimahalle-Ankara ☎(+90-312) 3031000 **Fax** (+90-312) 3031220
Bu formları bilgisayarda doldurunuz ve çıktısını kullanınız.

Ocak 2011

9. Rüçhan

TPE nezdindeki başvuruza konu buluşunuz ile aynı konuda daha önce yapılan bir patent başvurunuz veya herhangi bir resmi sergi/fuar vb. katılımınız varsa belirtiniz.

☐ Patent Rüçhanı

Rüçhan No

Ülke

Tarih

☐ Sergi Rüçhanı

Sergi Yeri

Sergi Açılış Tarihi

Teshir Tarihi

10. Erken Yayın

Başvurular 18 ay içinde yayımlanır. Başvurunuzun daha önce yayımlanmasını istiyorsanız "Evet" kısmını işaretleyiniz. Patent başvurularının erken yayımlanabilmesi için araştırma talebinin yapılmış ve ilgili ücretlerin ödenmiş olması gerekir.

☒ Evet

☐ Hayır

11. Tarifname Takımı Dili

Başvuru ile birlikte verilen tarifname takımı yabancı bir dilde ise, Türkçe çevirilerin başvuru tarihinden itibaren en geç 1 ay ya da 4 (1+3) ay içinde TPE'ye verilmesi gerekmektedir. Söz konusu 1 aylık süre talebinin başvuru ile birlikte, ek 3 aylık süre talebinin de başvuru ile birlikte veya 1 aylık ek süre sona ermeden yapılması gerekmektedir.

☒ Türkçe

☐ İngilizce

☐ Fransızca

☐ Almanca

12. Başvuru Formu Ekleri

12.1. Tarifname Takımı

Başvuru tarihinin kesinleşmesi için başvuru ile birlikte TPE'ye verilmelidir.

☒ Tarifname 6 sayfa (2 Nüsha)

☒ İstemler 8 adet (2 Nüsha)

☒ Özet 1 sayfa (2 Nüsha)

☐ Resimler sayfa (2 Nüsha)

12.2. Diğer Belgeler

Başvuru ücretinin başvuru ile birlikte ya da en geç 7 gün içerisinde TPE'ye gönderilmesi gerekmektedir. Tarifname takımı 11 nolu kısımda belirtilen yabancı dillerden birinde verildiyse, talep edilen ek süre için ilgili ücretin yatırılması gerekmektedir. Yukarıda 9 nolu kısımda belirtilen bir rüçhan varsa, rüçhan belgesinin başvuru ile birlikte ya da en geç 3 ay içerisinde TPE'ye gönderilmesi gerekmektedir.

☒ Başvuru ücretinin ödendiğini gösterir belge

25 TL

☐ Türkçe çeviri için (ek 1 ay) ek süre talep ücretinin ödendiğini gösterir belge

150 TL

☐ Türkçe çeviri için (ek 3 ay) ek süre talep ücretinin ödendiğini gösterir belge

250 TL

☐ Rüçhan Belgesi

13. Talep

Başvuru patent vekili aracılığıyla yapılıyorsa bu kısımda vekil imzası bulunmalıdır. Vekil aracılığıyla yapılmıyorsa, başvuru sahibi (tüzel kişi ise) kaşesi ve yetkili bir kişinin imzası, başvuru sahibi (gerçek kişi ise) imzası bulunmalıdır. Başvuru sahibi birden çok ise, her birinin imzası/kaşesi bulunmalıdır.

551 sayılı Patent Haklarının Korunması Hakkında Kanun Hükmünde Kararname Hükümleri uyarınca bu dilekçedeki bilgilere göre patent verilmesini talep ederim/ederiz.

İmza/Kaşe

Tarih (gün,ay,yıl)

18/02/2011

Açıklamalar

Başvuru formu ve eklerini aşağıdaki adrese gönderiniz.

TÜRK PATENT ENSTİTÜSÜ
Patent Dairesi Başkanlığı
Hipodrom Cad. No:115 06330
Yenimahalle -ANKARA

TPE'nin banka hesap numaralarına www.turkpatent.gov.tr adresinden erişebilirsiniz.

Formda yer alan kutucukları işaretleyebilmek için kutucukların üzerine çift tıklamanız gerekmektedir.

☒ Hipodrom Cad. No:115 06330 Yenimahalle-Ankara ☎(+90-312) 3031000 **Fax** (+90-312) 3031220
Bu formları bilgisayarda doldurunuz ve çıktısını kullanınız.

Ocak 2011

RAMİPRİL TABLET

5

TARİFNAME

Teknik Alan:

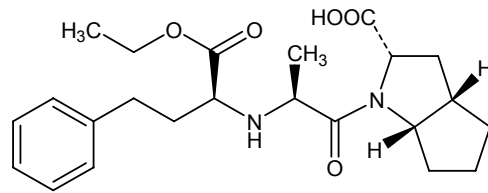
Mevcut buluş, Ramipril tablet formülasyonu ile ilgilidir.

10

Önceki Teknik:

Ramipril, C₂₃H₃₂N₂O₅ molekül formülüne sahip [2S,3aS,6aS]-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylic acid bileşiğidir (Formül I).

15



(I)

Ramipril stabilitesi karmaşık olup; siklizasyon, hidroliz ve oksidasyon yoluyla degradasyona uğrar. Siklizasyon ile süstitüe diketopiperazinler oluşur. Avrupa Farmakopesinde A, B, C, D safsızlıkları tanımlanmıştır.

- 20 Bir ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü olup; başlıca hipertansiyon, kalb yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklarda kullanılır. Oral yolla alındıktan sonra gastrointestinal kanaldan emilir ve karaciğerde esterazlar tarafından ramiprilata hidrolize olur. Ramipril bir ön ilaç olup, aktif metaboliti "Ramiprilat" tır.

Ramipril ve asit formu olan Ramiprilat ilk defa EP 97022 B1'de açıklanmıştır.

- 25 US 2003/0215526'de alkali veya toprak alkali metal karbonatlar ile hazırlanmış formülasyonlar açıklanmıştır.

WO 93/17685'de ACE inhibitörlerinin diüretikler (i.e. hydrochlorothiazide) ile kombinasyonundan bahsedilmiştir. Eksipyan olarak sodyum bikarbonat, prejelatinize nişasta ve magnezyum stearat kullanılmıştır.

- 30 US7589064'de % 0.5-1.5 ramipril, % 85-90 kalsiyum sülfat dihidrat, % 0.5-1.5 sodyum bikarbonat, % 7-13 prejelatinize nişasta ve % 0.5-1.5 sodyum stearil fumarat içeren formülasyonlar belirtilmiştir.

Buluşun Açıklaması:

Eksipiyenler nedeniyle ACE inhibitörlerinin degradasyonu hızlanabilir. Bu nedenle Ramipril ve diğer birçok ACE inhibitörlerinin dozaj formlarının üretim işlemi ve stabilitesi açısından uygun eksipiyenlerin seçimi ve seçilen eksipiyenlerin uygun miktarlarının belirlenmesi kolay değildir.

Mevcut buluşa göre Ramipril tablet formülasyonunun belirlenmesinde QbD (Quality by Design) konseptinden yararlanılmıştır. Bu yaklaşımla formülasyonların optimizasyonu için ilk adım olarak çalışılacak formülasyonlar ve konsantrasyonlar belirlenmiştir.

Laktoz Monohidrat (Spray-dried, DCL 14) seyreltici; HPMC bağlayıcı; Prejelatinize nişasta (Starch 1500) bağlayıcı ve dağıtıcı; Kroskarmelloz sodyum (Ac-Di-Sol) dağıtıcı; magnezyum stearat ve sodyum stearil fumarat kaydırıcı, Sodyum Hidrojen Karbonat stabilizan, Sarı ve kırmızı demir oksit boyar madde olarak seçilmiştir. HPMC düşük viskoziteli olup, % 2'lik sulu çözeltideki viskozitesi 4.0-6.0 mPa.s'dir. % 7.0-12.0 Hidroksipropoksi grubu, % 28.0-30.0 metoksi grubu içerir. Ticari ismi "Methocel E5 Premium LV" olan hidroksipropil metilselüloz kullanılmıştır (Colorcon).

Doğrudan basım yöntemi ile tabletlerin hazırlanmasında, farklı oranlarda HPMC (% 0,25 , % 0,75 a/a) ile farklı oranlarda iki tip kaydırıcı (magnezyum stearat % 0,75 , % 1,0 ve sodyum stearil fumarat % 0,6 , % 1,2) değişim parametreleri kullanılmıştır. Belirtilen formülasyon parametreleri ile toplam 16 formül çalışılmıştır.

Yaş granülasyon yöntemi ile tabletlerin hazırlanmasında, farklı oranlarda HPMC (% 0,25 , % 0,75 a/a) ile farklı oranlarda iki tip kaydırıcı (magnezyum stearat (% 0,75 , % 1,0 ve sodyum stearil fumarat % 0,6 , % 1,2) kullanılmıştır. Proseste farklı işlem parametreleri; sıcaklık (50°C, 60°C); nem (% 0,5, %1); elek boyutu (0,8 mm, 1,25 mm) çalışılmıştır. Belirtilen formülasyon ve işlem parametreleri ile yaş granülasyon çalışmasında toplam 128 formül çalışılmıştır.

Kalite tasarımının ikinci adımında, gerekli ölçüm ve değerlendirmeler yapılarak, risk kontrolü sonucunda kritik kalite özellikleri belirlenmiştir. Kritik kalite özellikleri (Critical Quality Attributes – CQA's) olarak tablet sertliği (CS), tabletin 30 dakikada çözünen etkin madde miktarı (%D_{30dk.}), etkin madde miktar tayini, safsızlık C ve D incelemeye alınmıştır. Toplam safsızlık içindeki safsızlık değerleri tek tek ele alındığı için bu değer kritik kalite parametresi olarak alınmıştır.

Çalışmanın üçüncü adımında hazırlanan tablet formülasyonlarından elde edilen veriler INForm v. 4 ANN (artificial neural network), INForm v. 4 GEP (gene expresion program) ve FormRules v.3.32 ticari programları kullanılarak değerlendirilmiştir.

Çalışma sonucunda tasarım alanı oluşturulmuştur. Doğrudan basım yönteminde optime formülasyon için kullanılması gereken HPMC ve kaydırıcı konsantrasyon aralığı (tablo 1 ve 2) belirlenmiştir. Doğrudan basım ile hazırlanan tablet bileşiminde hidroksipropil metilselülozun kaydırıcıya oranı ağırlıkça yaklaşık 1:0.9 ila 1:3.6, daha genel olarak ağırlıkça yaklaşık 1:1 ila 1:4'tür [250/900 (1:3.6), 308/600 (1:1.94), 542/1054 (1:1.94), 667/600 (1:0.9)]. Aynı şekilde yaş granülasyon yöntemi için kullanılması gereken HPMC ve kaydırıcı konsantrasyon aralığı ile proses parametrelerinden nem, elek boyutu ve kurutma sıcaklığı aralıkları (tablo 3 ve 4) yukarıda bahsi geçen programlar aracılığıyla oluşturulmuştur. Yaş granülasyon ile hazırlanan tablet bileşiminde hidroksipropil metilselülozun kaydırıcıya oranı ağırlıkça yaklaşık 1:1.5 ila 1:3.5, daha genel olarak ağırlıkça yaklaşık 1:1 ila 1:4'tür [443/1076 (1:2.42), 644/1046 (1:1.62), 359/1200 (1:3.34), 625/1053 (1:1.68)].

Tablo 1. Doğrudan Basım Yöntemi ile hazırlanan tabletler (Kaydırıcı: Magnezyum stearat)

		Optimizasyon verileri
Konsantrasyonlar	HPMC Kons. (%)	0,250 - 0,308
	Magnezyum Stearat (%)	0,600 - 0,900

5

Tablo 2. Doğrudan Basım Yöntemi ile hazırlanan tabletler (Kaydırıcı: Sodyum stearil fumarat)

		Optimizasyon verileri
Konsantrasyonlar	HPMC Kons. (%)	0,542 – 0,667
	Sodyum Stearil Fumarat (%)	0,600 – 1,054

10

Tablo 3. Yaş Granülasyon ile hazırlanan tabletler (Kaydırıcı: Magnezyum stearat)

		Optimizasyon verileri
Girdi Değerleri	HPMC (%)	0,443 - 0,644
	Magnezyum Stearat (%)	1,046 - 1,076
	Nem (%)	0,70 - 0,95
	Elek boyutu (mm)	1,250 - 1,250
	Kurutma sıcaklığı (°C)	51 - 60

Tablo 4. Yaş Granülasyon ile hazırlanan tabletler (Kaydırıcı: Sodyum stearil fumarat)

		Optimizasyon verileri
Girdi Değerleri	HPMC (%)	0,359 - 0,625
	Sodyum Stearil Fumarat (%)	1,053 - 1,200
	Nem (%)	0,50 - 0,78
	Elek boyutu (mm)	1,039 - 1,243
	Kurutma sıcaklığı (°C)	50 - 60

15

Optimize formülasyon aralıklarının uygunluğunun kanıtlanması amacıyla aşağıdaki formülasyonların üretimleri yapılmıştır (Formül 1-4). Formülasyonlar kritik parametreler yönünden analiz edilmiş ve optimize formülasyon aralıklarının uygun oldukları kanıtlanmıştır.

Tablo 5. Doğrudan basım formülasyonları

	Formül 1 (mg)	Formül 2 (mg)
Ramipril	5.03	5.03
Laktoz Monohidrat, Spray-dried (DCL 14)	96.51	95.992
Hidroksipropil metilselüloz (HPMC) *	0.36	0.78
Sarı Demir Oksit	0.005	0.005
Prejelatinize nişasta (Starch 1500)	19.5	19.5
Kroskarmelloz sodyum (AC-DI-SOL)	2.6	2.6
Sodyum Hidrojen Karbonat	5	5
Magnezyum Stearat (% 0.75)	0.975	-
Sodyum Stearil Fumarat	-	1.073
Kırmızı Demir Oksit	0.02	0.02
TOPLAM	130.00	130.00
HPMC – Kaydırıcı oranı	1:2.7	1:1.4

* Formül 1 için % 0.275, Formül 2 için % 0.60

5

Ramipril ve HPMC karıştırılır, 0.350mm elekten elenir. Laktoz monohidrat, prejelatinize nişasta, AC-DI-SOL, Sodyum hidrojen karbonat, Sarı Demir oksit ve Kırmızı Demir oksit 0.85 mm elekten elenir, homojen karışım elde edilinceye kadar karıştırılır, üzerine Ramipril-HPMC karışımı ilave edilerek karıştırılır. Karışıma kaydırıcı (Magnezyum stearat veya Sodyum Stearil Fumarat) ilave edilerek tekrar karıştırılır.

10

Tablo 6. Yaş granülasyon formülasyonları

	Formül 3 (mg)	Formül 4 (mg)
Ramipril	5.03	5.03
Laktoz Monohidrat, Spray-dried (DCL 14)	95.75	95.725
Hidroksipropil metilselüloz (HPMC) *	0.715	0.65
Sarı Demir Oksit	0.005	0.005
Prejelatinize nişasta (Starch 1500)	19.5	19.5
Kroskarmelloz sodyum (AC-DI-SOL)	2.6	2.6
Sodyum Hidrojen Karbonat	5	5
Magnezyum Stearat (% 1.06)	1.38	-
Sodyum Stearil Fumarat (% 1.13)	-	1.47
Kırmızı Demir Oksit	0.02	0.02
TOPLAM	130.00	130.00
HPMC – Kaydırıcı oranı	1:1.9	1:2.3

* Formül 3 için % 0.55, Formül 4 için % 0.50

15

HPMC suda çözülüp 1 gün bekletilir. Ramipril, Laktoz monohidrat, prejelatinize nişasta, AC-DI-SOL, Sodyum hidrojen karbonat, Sarı Demir oksit ve Kırmızı Demir oksit karışımına HPMC çözeltisi ilave edilir, uygun kıvamda ıslak bir kütle elde edilinceye kadar karıştırılır, gerekirse deiyonize su ilave edilir. Islak kütle 2.5mm elekten elenir, 55C'de nem miktarı % 0.7-0.95 olacak şekilde kurutulur. Kuru granüller 1.25mm elekten elenir ve 15 dakika karıştırılır. Karışıma kaydırıcı (Magnezyum stearat veya Sodyum Stearil Fumarat) ilave edilerek tekrar karıştırılır.

20

25

Tablo 7. Optimizasyon verilerine göre tabletlerin analiz sonuçları (Doğrudan Basım Yöntemi, kaydırıcı = Magnezyum stearat)

		Optimizasyon verileri	Analiz verileri
Girdi Değerleri	HPMC (%)	0,250 - 0,308	0,275
	Magnezyum stearat (%)	0,600 - 0,900	0,75
Çıktı Değerleri	Sertlik (N)	61,424 - 69,455	61
	30 dk. da çözünen miktar (%)	94,014 - 94,805	94
	Miktar tayini (mg/tb)	4,663 - 4,670	4,5
	Safsızlık C (%)	0,01 - 0,015	0,01
	Safsızlık D (%)	0,208 - 0,219	0,2

5

Tablo 8. Optimizasyon verilerine göre tabletlerin analiz sonuçları (Doğrudan Basım Yöntemi, kaydırıcı = Sodyum stearil fumarat)

		Optimizasyon verileri	Analiz verileri
Girdi Değerleri	HPMC (%)	0,542 – 0,667	0,600
	Sodyum stearil fumarat (%)	0,600 – 1,054	0,825
Çıktı Değerleri	Sertlik (N)	61,518 - 69,393	69
	30 dk. da çözünen miktar (%)	94,427 - 94,697	94
	Miktar tayini (mg/tb)	4,680 - 4,685	4,5
	Safsızlık C (%)	0,014 - 0,015	0,01
	Safsızlık D (%)	0,228 - 0,256	0,2

10

Tablo 9. Optimizasyon verilerine göre tabletlerin analiz sonuçları (Yaş granülasyon Yöntemi, kaydırıcı = Magnezyum stearat)

		Optimizasyon verileri	Analiz verileri
Girdi Değerleri	HPMC (%)	0,443 - 0,644	0,545
	Magnezyum Stearat (%)	1,046 - 1,076	1,060
	Nem (%)	0,70 - 0,95	0,825
	Elek boyutu (mm)	1,250 - 1,250	1,250
	Kurutma sıcaklığı (°C)	51- 60	55,5
Çıktı Değerleri	Sertlik (N)	54,432 - 72,548	70
	30 dk. da çözünen miktar (%)	89,415 - 101,988	102
	Miktar tayini (mg/tb)	4,480 - 5,361	5,14
	Safsızlık C (%)	0,01 - 0,01	0,01
	Safsızlık D (%)	0,076 - 0,086	0,08

15

Tablo 10. Optimizasyon verilerine göre tabletlerin analiz sonuçları (Yaş granülasyon Yöntemi, kaydırıcı = Sodyum stearil fumarat)

		Optimizasyon verileri	Analiz verileri
Girdi Değerleri	HPMC (%)	0,359 - 0,625	0,490
	Sodyum Stearil Fumarat (%)	1,053 - 1,200	1,125
	Nem (%)	0,50 - 0,78	0,640
	Elek boyutu (mm)	1,039 - 1,243	1,25
	Kurutma sıcaklığı (°C)	50 – 60	55
Çıktı Değerleri	Sertlik (N)	52,496 - 72,219	72
	30 dk. da çözünen miktar (%)	89,300 - 101,991	101
	Miktar tayini (mg/tb)	4,169 - 5,344	5,18
	Safsızlık C (%)	-0,013 - 0,010	0
	Safsızlık D (%)	0,061 - 0,098	0,09

İSTEMLER

1. Ramipril tablet olup; özelliği % 7.0-12.0 hidroksipropoksi grubu, % 28.0-30.0 metoksi grubu ihtiva eden ve % 2'lik sulu çözeltideki viskozitesi 4.0-6.0 mPa.s olan düşük viskoziteli hidroksipropil metilselüloz (HPMC) içermesi ve tablet bileşiminde hidroksipropil metilselülozun magnezyum stearat veya sodyum stearil fumarata oranının ağırlıkça 1:1 ila 1:4 olmasıdır.
2. İstem 1'e göre direk basım ile hazırlanan Ramipril tablet olup; özelliği ağırlıkça % 0,250 - 0,308 oranında HPMC ve ağırlıkça % 0,600 - 0,900 oranında magnezyum stearat içermesidir.
3. İstem 1'e göre direk basım ile hazırlanan Ramipril tablet olup; özelliği ağırlıkça % 0,542 - 0,667 oranında HPMC ve ağırlıkça % 0,600 - 1,054 oranında sodyum stearil fumarat içermesidir.
4. İstem 1'e göre yaş granülasyon ile hazırlanan Ramipril tablet olup; özelliği ağırlıkça % 0,443 - 0,644 oranında HPMC ve ağırlıkça % 1,046 - 1,076 oranında magnezyum stearat içermesidir.
5. İstem 1'e göre yaş granülasyon ile hazırlanan Ramipril tablet olup; özelliği ağırlıkça 0,359 - 0,625 oranında HPMC ve ağırlıkça % 1,053 - 1,200 oranında sodyum stearil fumarat içermesidir.
6. Önceki istemlere göre Ramipril tablet olup, seyreltici olarak laktoz, bağlayıcı olarak prejelatinize nişasta, dağıtıcı olarak stabilizan olarak Sodyum Hidrojen Karbonat içerir.
7. Aşağıdaki bileşimlerin birine göre doğrudan basım ile hazırlanan Ramipril tablet.

	Formül 1 (mg)	Formül 2 (mg)
Ramipril	5.03	5.03
Laktoz Monohidrat, Spray-dried (DCL 14)	96.51	95.992
Hidroksipropil metilselüloz (HPMC) *	0.36	0.78
Sarı Demir Oksit	0.005	0.005
Prejelatinize nişasta (Starch 1500)	19.5	19.5
Kroskarmelloz sodyum (AC-DI-SOL)	2.6	2.6
Sodyum Hidrojen Karbonat	5	5
Magnezyum Stearat (% 0.75)	0.975	-
Sodyum Stearil Fumarat	-	1.073
Kırmızı Demir Oksit	0.02	0.02
TOPLAM	130.00	130.00
HPMC – Kaydırıcı oranı	1:2.7	1:1.4

* Formül 1 için % 0.275, Formül 2 için % 0.60

8. Aşağıdaki bileşimlerin birine göre yaş granülasyon ile hazırlanan Ramipril tablet.

	Formül 3 (mg)	Formül 4 (mg)
Ramipril	5.03	5.03
Laktoz Monohidrat, Spray-dried (DCL 14)	95.75	95.725
Hidroksipropil metilselüloz (HPMC) *	0.715	0.65
Sarı Demir Oksit	0.005	0.005
Prejelatinize nişasta (Starch 1500)	19.5	19.5
Kroskarmelloz sodyum (AC-DI-SOL)	2.6	2.6
Sodyum Hidrojen Karbonat	5	5
Magnezyum Stearat (% 1.06)	1.38	-
Sodyum Stearil Fumarat (% 1.13)	-	1.47
Kırmızı Demir Oksit	0.02	0.02
TOPLAM	130.00	130.00
HPMC – Kaydırıcı oranı	1:1.9	1:2.3

* Formül 3 için % 0.55, Formül 4 için % 0.50

ÖZET

5

Formülasyon yönünden optimize edilerek direk basım veya yaş granülasyon yöntemleri ile hazırlanmış ve bağlayıcı olarak hidroksipropil metilselüloz içeren Ramipril tablet ile ilgilidir.