



NURÇİN YILMAZ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

KOLEKALSİFEROLÜN YENİ KATI DOZAJ FORMUNUN
QBD YAKLAŞIM İLE GELİŞTİRİLMESİ

NURÇİN YILMAZ

DANIŞMAN
PROF. DR. SEVGİ GÜNGÖR

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Farmasötik Teknoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Nurçin YILMAZ tarafından Prof. Dr. Sevgi Güngör'ün danışmanlığında hazırlanan "Kolekalsiferolün Yeni Katı Dozaj Formunun QbD Yaklaşımı ile Geliştirilmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 23/08/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı - Danışman
Prof. Dr. Sevgi Güngör
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji ABD



Jüri
Doç. Dr. M. Sedef Erdal
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji ABD



Jüri
Dr. Öğretim Üyesi Sevinç Şahbaz
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji ABD

BEYAN

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

Ecz. Nurçin YILMAZ



İTHAF

Başta Babam İbrahim YILMAZ'a olmak üzere,
Canım Anneme,
Sevgili Ablam, Abim ve Yeğenime ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Lisans üstü öğrenimimden beri hayatımın her alanında bilgi, tecrübe ve desteğini benden esirgemeyen değerli danışman hocam Sn.Prof.Dr. Sevgi Güngör'e;

Çalışmalarım sırasında verdikleri destek ve yardımları için Sn.Prof.Dr. Yıldız Özsoy Erginer'e ve Sn.Doç.Dr. M. Sedef Erdal'a;

Tüm destek, yardım, motivasyon ve gerekli izinleri verdiklerinden dolayı Abdi İbrahim İlaç A.Ş.' de bağlı olduğum Araştırma ve Geliştirme Departmanı Direktörü Sn. Dr. Zdravka Knezevic'e, Farmasötik Geliştirme Müdürü Sn. Udaya Kumar'a ve Farmasötik Geliştirme Yöneticisi Sn. Gökhan Bayrak'a;

Tez çalışmamım tüm analitik çalışmalarındaki desteklerinden dolayı Abdi İbrahim İlaç A.Ş. "Kolekalsiferol 2000 IU Tablet" Ar-Ge projesindeki Analitik Geliştirme Departmanı'ndan ekip arkadaşlarım Sn. Kim.Yük.Müh. Bijen İştizmezoğlu ve Sn. Müh. Buket Ergin'e;

Tez çalışmam için gerekli olan tüm araç, gereç, teknik destek ve çalışma ortamının sağlanmasından dolayı Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.ye;

Hayatımın her döneminde yanımda olan ve her koşulda sevgi, şefkat ve desteklerini esirgemeyen Canım Annem, Babam ve Ablama;

Tez çalışmamın özellikle son dönemlerinde tüm zorlu zamanlarımda yanımda olan, desteklerini esirgemeyen sevgili yol arkadaşım Sn. Cansu Karatepe'ye;

Sonsuz Saygı ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xxi
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xxiv
ÖZET	xxvii
ABSTRACT.....	xxviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolekalsiferol Hakkında Genel Bilgiler	3
2.1.1. Farmakokinetik Özellikleri	3
2.1.2. Farmakodinamik Özellikleri	4
2.1.3. Fizikokimyasal Karakterizasyonu	5
2.1.4. Farmakope Durumu	6
2.1.4.1. Avrupa Farmakopesi	6
2.1.4.2. İngiliz Farmakopesi	6
2.1.4.3. Amerikan Farmakopesi	6
2.2. Tablet Dozaj Formu Hakkında Genel Bilgiler.....	7
2.2.1. Tanımı ve Özellikleri	7
2.2.2. Avantajları.....	8
2.2.3. Tablet Formülasyonlarının Bileşenleri.....	8
2.2.3.1. Dolgu maddeleri ve seyrelticiler	9
2.2.3.2. Bağlayıcı maddeler.....	10
2.2.3.3. Dağıtıcı maddeler	10
2.2.3.4. Kaydırıcılar	11
2.2.3.5. Renk vericiler	14
2.2.3.6. Tat düzenleyiciler.....	15
2.2.3.7. Kaplama Malzemeleri	15

2.2.4. Üretim Yöntemleri	15
2.2.4.1. Doğrudan Direk Basım	15
2.2.4.2. Kuru Granülasyon	16
2.2.4.3. Yaş Granülasyon	16
2.2.5. Tabletlerde Yapılan Kontroller	18
2.2.5.1. Ağırlık Sapması Testi	18
2.2.5.2. Tablet Çap ve Kalınlık Testi	19
2.2.5.3. Tablet Kırılma Kuvveti (Sertlik) Testi	19
2.2.5.4. Tablet Aşınma (Friabilite) Testi	19
2.2.5.5. Dağılıma Testi	19
2.2.5.6. İçerik Tekdüzeliliği Testi	19
2.2.5.7. Çözünme Hızı Testi	20
2.3. Mikroenkapsülasyon Hakkında Genel Bilgiler Tanım ve Amacı	21
2.3.1. İlaç Endüstrisinde Kullanılan Mikroenkapsülasyon Teknikleri	22
2.3.2. Jelatin Bazlı Mikroenkapsülasyon Sistemlerinin Avantajları	22
2.3.3. İlaçların Mikroenkapsülasyon Tekniği Kullanılarak Stabilizasyonu	23
2.4. Tez Çalışmasında Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Genel Bilgiler	25
2.4.1. Kolloidal silikon dioksit	25
2.4.2. Jelatin	26
2.4.3. Prejelatinize nişasta	27
2.4.4. Orta zincirli trigliseritler	30
2.4.5. Bütil Hidroksi Toluen	31
2.4.6. Sükroz	32
2.4.7. Mikrokristalin selüloz	32
2.4.8. Susuz laktoz	35
2.4.9. Kroskarmelloz sodyum	36
2.4.10. Magnezyum stearat	36
2.5. Tasarımla Kalite (QbD) Hakkında Genel Bilgiler	38
2.6. Kalite Risk Yönetimi Hakkında Genel Bilgiler	42
2.6.1. Kalite Risk Yönetim Araçları	45
2.6.1.1. Hata Türü ve Etki Analizi	45
2.7. Minitab Programı ile Deneysel Tasarım	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54

3.1. Gereçler.....	54
3.1.1. Kimyasal Maddeler.....	54
3.1.1.1. Üretimde Kullanılan Hammaddeler.....	54
3.1.1.2. Analizlerde Kullanılan Maddeler.....	54
3.1.2. Cihaz ve Malzemeler.....	55
3.1.2.1. Üretimde Kullanılan Cihazlar.....	55
3.1.2.2. Analizlerde Kullanılan Cihazlar.....	56
3.1.3. Kullanılan Bilgisayar Yazılımları.....	57
3.2. Yöntemler.....	58
3.2.1. Hedef Ürün Kalite Profilinin Belirlenmesi.....	58
3.2.2. Kritik Kalite Özelliklerinin Belirlenmesi.....	59
3.2.3. Risk Değerlendirmesi.....	63
3.2.3.1. Hata Modu ve Etkileri Analizi (FMEA).....	63
3.2.3.2. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Formülasyon Bileşenleri Risk Değerlendirmesi.....	65
3.2.3.3. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Üretim Yöntemi Başlangıç Risk Değerlendirmesi.....	66
3.2.3.4. Bitmiş Ürün Formülasyon Bileşenleri Başlangıç Risk Değerlendirmesi.....	67
3.2.3.5. Bitmiş Ürün Üretim Yöntemi Başlangıç Risk Değerlendirmesi.....	67
3.2.4. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Ön Formülasyon Çalışmaları.....	68
3.2.4.1. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Proses Seçimi Çalışmaları.....	69
3.2.4.2. Kolekalsiferol İçeren Ara Üründe Kullanılacak Yardımcı Maddelerin Seçimi.....	69
3.2.4.3. Kolekalsiferol İçeren Ara Üründe Kullanılacak Homojenizatör Tipi Seçimi.....	69
3.2.5. Kolekalsiferol İçeren Bitmiş Ürün Ön Formülasyon Çalışmaları.....	71
3.2.5.1. Kolekalsiferol İçeren Bitmiş Ürün Proses Seçimi.....	71
3.2.5.2. Kolekalsiferol Ara Ürün ile Tablet Formülasyon Bileşenlerinin Geçimlilik Çalışması.....	71
3.2.6. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün ve Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması.....	74
3.2.6.1. Üretim Akış Şeması.....	75
3.2.7. Kolekalsiferol Çözünme Hızı Analitik Metot Geliştirme Çalışmaları.....	76
3.2.7.1. Etken Maddenin Çökme Çalışmasının Değerlendirilmesi.....	77

3.2.7.2. Filtre seçimi çalışmaları	78
3.2.7.3. Analitik Metodunun Belirlenmesi	78
3.2.8. Kolekalsiferol Çözünme Hızı Analitik Metot Validasyonu	81
3.2.8.1. Kullanılan Standart, Reaktif, Numune ve Enstruman Bilgileri	82
3.2.8.2. Seçicilik	83
3.2.8.3. Doğrusallık	83
3.2.8.4. Kesinlik	84
3.2.8.5. Doğruluk ve Geri Kazanım	86
3.2.8.6. Dayanıklılık	87
3.2.9. Kolekalsiferol Miktar Tayini, İçerik Tek Düzeliği ve Tanıma Analitik Metot Validasyonu	88
3.2.9.1. Seçicilik	88
3.2.9.2. Doğrusallık ve Aralık	89
3.2.9.3. Kesinlik	89
3.2.9.4. Doğruluk ve Geri Kazanım	91
3.2.9.5. Dayanıklılık	91
3.2.10. BHT Miktar Tayini ve Teşhisi Analiz Metodu	92
3.2.11. BHT Miktar Tayini Analitik Metot Validasyonu	94
3.2.11.1. Kullanılan Standart, Reaktif, Numune ve Enstruman Bilgileri	95
3.2.11.2. Spesifiklik	95
3.2.11.3. Doğrusallık ve Aralık	100
3.2.11.4. Kesinlik	101
3.2.11.5. Doğruluk ve Geri Kazanım	103
3.2.11.6. Dayanıklılık	104
3.2.12. Etken Madde, Ara Ürün ve Bitmiş Üründe Yapılan Kontroller	105
3.2.12.1. Etken Maddede Yapılan Kontroller	105
3.2.12.2. Kolekalsiferol İçeren Ara Üründe Yapılan Kontroller	106
3.2.12.3. Kolekalsiferol İçeren Tablet Dozaj Formu Bitmiş Üründe Yapılan Kontroller	108
3.2.13. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Formülasyon Çalışmaları	109
3.2.13.1. Jelatin Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları	109
3.2.13.2. Sükroz Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları	110

3.2.13.3. Orta Zincirli Triglisericid Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları	111
3.2.13.4. BHT Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları	111
3.2.13.5. BHT Miktarı Belirlenmesi İçin Deneme Serileri Stabilitate Çalışması	112
3.2.13.6. Üretim Basamaklarının Başlangıç BHT Miktarına Etkisi Üzerine Formülasyon Çalışmaları	112
3.2.14. Kolekalsiferol İçeren Bitmiş Ürün Formülasyon Çalışmaları	114
3.2.14.1. Kroskarmelloz sodyum Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları	114
3.2.14.2. Susuz koloidal silika Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları	114
3.2.14.3. Magnezyum stearat Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları	115
3.2.14.1. Ön Karışım Karıştırma Süresinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları	116
3.2.14.2. Lubrikasyon Öncesi Karıştırma Süresinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları	116
3.2.14.1. Lubrikasyon Süresinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları	117
3.2.14.2. Tablet Sertlik Limitinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları	118
3.2.15. Ölçek Büyütme ve Optimizasyon Çalışmaları	118
3.2.15.1. Minitab 18 Programı ile Çalışma Dizaynı Oluşturulması	119
3.2.15.2. Çalışma Dizaynı Serilerinin Minitab 8.0 Programı ile Değerlendirilmesi	123
3.2.16. Kontrol Stratejisi	124
3.2.17. Proses Validasyon Çalışmaları	128
3.2.17.1. Proses Validasyon Serileri	129
3.2.17.2. Proses Validasyon Üretim Basamakları ve Proses Akış Şeması	129
3.2.17.3. Proses Validasyon Çalışmasında Numune Alma Planı ve Yapılan Kontroller	131
4. BULGULAR	134
4.1. Etkin Maddede Yapılan Kontrollerin Sonuçları	134
4.2. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Ön Formülasyon Çalışmaları Bulguları	135
4.2.1. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Proses Seçimi Bulguları	135

4.2.2. Kolekalsiferol İçeren Ara Üründe Kullanılacak Yardımcı Maddelerin Seçimi Bulguları.....	135
4.2.3. Kolekalsiferol İçeren Ara Üründe Kullanılacak Homojenizatör Tipi Seçimi Çalışması Bulguları.....	136
4.3. Kolekalsiferol İçeren Bitmiş Ürün Ön Formülasyon Çalışmaları Bulguları	138
4.3.1. Kolekalsiferol İçeren Bitmiş Ürün Proses Seçimi	138
4.3.2. Tablet Formülasyon Bileşenleri Seçimi Bulguları.....	139
4.3.3. Kolekalsiferol Ara Ürün ile Tablet Formülasyon Bileşenlerinin Geçimlilik Çalışması Bulguları.....	139
4.3.4. Bitmiş Ürün İçin Ambalaj Materyali Seçimi Bulguları	142
4.4. Kolekalsiferol Çözünme Hızı Analitik Metot Geliştirme Çalışmaları Bulguları	142
4.4.1. Analitik Yöntem Belirlenmesinde UV spektrofotometresi Bulguları.....	142
4.4.2. Analitik Yöntem Belirlenmesinde HPLC Bulguları	143
4.4.3. Filtre Seçimi Bulguları.....	144
4.5. Kolekalsiferol Çözünme Hızı Analitik Metot Validasyonu Bulguları	144
4.5.1. Seçicilik Bulguları.....	144
4.5.2. Doğrusallık Bulguları.....	147
4.5.3. Kesinlik Bulguları	148
4.5.3.1. Sistem Kesinliği Bulguları	148
4.5.3.2. Tekrarlanabilirlik Bulguları	149
4.5.4. Doğruluk ve Geri Kazınım Bulguları.....	149
4.5.5. Dayanırlık Bulguları.....	150
4.5.5.1. Analiz Şartlarında Değişiklik Bulguları.....	150
4.5.5.2. Çözelti Stabilitesi Bulguları	153
4.6. Kolekalsiferol Miktar Tayini, İçerik Tek Düzeliği ve Tanıma Analitik Metot Validasyonu	154
4.6.1. Seçicilik Bulguları.....	154
4.6.2. Doğrusallık ve Aralık Bulguları.....	155
4.6.3. Kesinlik Bulguları	156
4.6.3.1. Sistem Kesinliği Bulguları	156
4.6.3.2. Tekrarlanabilirlik.....	156
4.6.3.3. Ara Kesinlik Bulguları	158
4.6.4. Doğruluk ve Geri Kazınım Bulguları.....	161

4.6.5. Dayanıklılık Bulguları.....	161
4.6.5.1. Analiz Şartlarında Değişiklik Bulguları.....	161
4.6.5.2. Çözelti Stabilitesi Bulguları.....	162
4.7. BHT Miktar Tayini Analitik Metot Validasyonu Bulguları	163
4.7.1. Spesifiklik Bulguları	163
4.7.1.1. Seçicilik Bulguları.....	164
4.7.1.2. Stres Çalışması Bulguları	164
4.7.2. Doğrusallık Bulguları.....	165
4.7.3. Kesinlik Bulguları	167
4.7.3.1. Sistem Kesinliği Bulguları	167
4.7.3.2. Tekrarlanabilirlik Bulguları	167
4.7.3.3. Ara Kesinlik Bulguları	168
4.7.4. Doğruluk ve Geri Kazanım Bulguları.....	170
4.7.5. Dayanıklılık Bulguları.....	171
4.7.5.1. Analiz Şartlarında Değişiklik Bulguları.....	171
4.7.5.2. Çözelti Stabilitesi Bulguları	172
4.8. Jelatin Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları Sonuçları	173
4.9. Sükroz Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları Sonuçları	174
4.10. Orta Zincirli Triglycerid Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları Sonuçları.....	174
4.11. BHT Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları Bulguları	175
4.11.1. BHT Miktarı Belirlenmesi İçin Deneme Serileri Stabilite Çalışması Bulguları	175
4.11.2. Üretim Basamaklarının Başlangıç BHT Miktarına Etkisi Üzerine Formülasyon Çalışmaları Bulguları	177
4.12. Kroskarmelloz sodyum Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları Bulguları	179
4.13. Susuz koloidal silika Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları Bulguları	180
4.14. Magnezyum stearat Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları Bulguları	180

4.15. Ön Karışım Karıştırma Süresinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları Bulguları	181
4.16. Lubrikasyon Öncesi Karıştırma Süresinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları Bulguları	182
4.17. Lubrikasyon Süresinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları Bulguları	183
4.18. Tablet Sertlik Limitinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları.....	184
4.19. Ölçek Büyütme ve Optimizasyon Çalışmaları Bulguları.....	185
4.19.1. Minitab 18 Programı ile Çalışma Dizaynı Oluşturulan Serilerin Bulguları..	186
4.19.2. Çalışma Dizaynı Serilerinin Minitab 18 Programı ile Değerlendirilmesi Bulguları.....	187
4.20. Kontrol Stratejisi	210
4.21. Proses Validasyon Çalışmalarında Yapılan Kontrollerin Sonuçları	216
5. TARTIŞMA	217
KAYNAKLAR	226
FORMLAR	241
ÖZGEÇMİŞ	243
İNTİHAL RAPORU	246

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Kolekalsiferolün Fizikokimyasal Karakterizasyonu	5
Tablo 2-2: İlaç formülasyonlarında koloidal silikon dioksit kullanım oranları	25
Tablo 2-3 : Katı dozaj formu ilaç formülasyonlarında prejelatinize nişastanın kullanım oranları	29
Tablo 2-4 : Mikrokristalin selüloz tipleri ve özellikleri.....	34
Tablo 2-5 : Ürün kalitesine ait geleneksel bakış açısı ve QbD yaklaşımının karşılaştırılması	39
Tablo 2-6 : FMEA'nın avantaj ve dezavantajları	47
Tablo 2-7 : FMEA için şiddet kriteri tablosu.....	49
Tablo 2-8 : FMEA için gerçekleşme ihtimali kriteri tablosu.....	50
Tablo 2-9 : FMEA için algılanabilirlik kriteri tablosu.....	50
Tablo 3-1 : Kolekalsiferol içeren tabletlere ait Hedef Ürün Kalite Profili	59
Tablo 3-2 : Kritik Kalite Özellikleri İçin Değerlendirilen İlaç Kalite Özellikleri	60
Tablo 3-2 (Devamı-1): Kritik Kalite Özellikleri İçin Değerlendirilen İlaç Kalite Özellikleri	61
Tablo 3-2 (Devamı-2): Kritik Kalite Özellikleri İçin Değerlendirilen İlaç Kalite Özellikleri	62
Tablo 3-3 : Kritik Kalite Özelliklerinin risk analizi (FMEA) ile belirlenmesi	64
Tablo 3-4 : Risk sınıflandırma sistemi.....	65
Tablo 3-5 : Ara ürün formülasyon bileşenlerinin özelliklerinin başlangıç risk değerlendirmesi.....	65
Tablo 3-6 : Başlangıç risk değerlendirmesi yapılan bitmiş üretim yöntemi proses parametreleri	66
Tablo 3-7 : Başlangıç risk değerlendirmesi yapılan bitmiş ürün formülasyon bileşenlerinin özellikleri	67
Tablo 3-8 : Başlangıç risk değerlendirmesi yapılan bitmiş üretim yöntemi proses parametreleri	67
Tablo 3-9 : Homojenizatör tipi seçiminde değerlendirilen homojenizatörler.....	70
Tablo 3-10 : Homojenizatör Tipi Seçimi İçin Hazırlanan Formülasyonlar	70
Tablo 3-11 : Ara Ürün ile Bitmiş Ürün Bileşenleri 25°C 75 %RH ve 40°C 75 %RH Koşulunda Geçimlilik Çalışması Tasarımı	72

Tablo 3-12 : Ara Ürün ile Tablet Formülasyon Bileşenlerinin 50°C 75 %RH Koşulunda Geçimlilik Çalışması Tasarımı	73
Tablo 3-13 : Kolekalsiferol için Teorik Çalışma Konsantrasyonları.....	77
Tablo 3-14 : Filtre Seçimi Çalışmalarında Değerlendirilen Filtreler.....	78
Tablo 3-15 : Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Çözünme Testi Çözünme Koşulları.....	78
Tablo 3-16 : Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Çözünme Testi HPLC Koşulları.....	79
Tablo 3-17 : Kullanılan Standart, Reaktif, Numune ve Enstruman Bilgileri	82
Tablo 3-18 : Doğrusallık / Linearite Çözeltileri	84
Tablo 3-19 : Tekrarlanabilirlik-Ara Kesinlik Çalışması Prosedürü.....	86
Tablo 3-20 : Geri Kazanım Prosedürü.....	87
Tablo 3-21 : Doğrusallık Çalışmasında Hazırlanan Çözeltiler.....	89
Tablo 3-22 : BHT miktar tayini ve teşhisi için seçilen HPLC yönteminin detayları.....	92
Tablo 3-23 : Kullanılan Standart, Reaktif, Numune ve Enstruman Bilgileri	95
Tablo 3-24 : Doğrusallık / Linearite Çözeltileri	100
Tablo 3-25 : Tekrarlanabilirlik ve Ara Kesinlik Çalışmalarında Değiştirilen Parametreler	102
Tablo 3-26 : Geri Kazanım Çözeltileri	103
Tablo 3-27 : Etkin maddede yapılan kontroller	106
Tablo 3-28 : Kolekalsiferol Ara Üründe Yapılan Kontroller	107
Tablo 3-29 : Kolekalsiferol Bitmiş Üründe Yapılan Kontroller.....	108
Tablo 3-29 (Devamı-1): Kolekalsiferol Bitmiş Üründe Yapılan Kontroller	109
Tablo 3-30 : Jelatin Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Formülasyonlar.....	110
Tablo 3-31 : Sükroz Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Formülasyonlar.....	110
Tablo 3-32 : Orta Zincirli Triglicerid Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Formülasyonlar	111
Tablo 3-33 : Bütilhidroksi toluen Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Formülasyonlar	112
Tablo 3-34 : Üretim Basamaklarının Başlangıç BHT Miktarına Etkisinin Değerlendirilmesi için Formülasyonlar	113
Tablo 3-35 : Kroskarmelloz sodyum Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Tablet Formülasyonları.....	114
Tablo 3-36 : Susuz koloidal silika Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Tablet Formülasyonları.....	115

Tablo 3-37 : Magnezyum stearat Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Tablet Formülasyonları	115
Tablo 3-38 : Ön karışım karıştırma süresinin belirlenmesi için hazırlanan Tablet Formülasyonları	116
Tablo 3-39 : Lubrikasyon Öncesi Karıştırma Süresinin Magnezyum stearat Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Tablet Formülasyonları.....	117
Tablo 3-40 : Lubrikasyon Öncesi Karıştırma Süresinin Magnezyum stearat Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Tablet Formülasyonları.....	117
Tablo 3-41 : Tablet Sertlik Limitinin Belirlenmesi İçin Hazırlanan Tablet Formülasyonları	118
Tablo 3-42 : Minitab 18 Screenin Modül ile oluşturulan çalışma dizaynı için belirlenen faktörler ve tanımlanan minimum ve maksimum değerleri	121
Tablo 3-43 : Minitab 8.0 Programı Screening Modülünün Belirlediğimiz Faktörlere Göre oluşturduğu çalışma dizaynı	123
Tablo 3-44 : Kontrol stratejisinde spesifikasyon ve limit tanımlanan formülasyon ve proses parametreleri.....	124
Tablo 3-44 (Devamı-1): Kontrol stratejisinde spesifikasyon ve limit tanımlanan formülasyon ve proses parametreleri	125
Tablo 3-44 (Devamı-2): Kontrol stratejisinde spesifikasyon ve limit tanımlanan formülasyon ve proses parametreleri	126
Tablo 3-44 (Devamı-3): Kontrol stratejisinde spesifikasyon ve limit tanımlanan formülasyon ve proses parametreleri	127
Tablo 3-45 : Proses Validasyon Seri Birim Formülleri	129
Tablo 3-46 : Proses Validasyon Çalışmasında Kolekalsiferol 100.000 IU Konsantr Toz Ara Ürününden Numune Alma Planı ve Yapılan Kontroller	131
Tablo 3-46 (Devamı-1) : Proses Validasyon Çalışmasında Kolekalsiferol 100.000 IU Konsantr Toz Ara Ürününden Numune Alma Planı ve Yapılan Kontroller	132
Tablo 3-47 : Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Proses Validasyon Çalışması Numune Alma Planı ve Yapılan Kontroller	132
Tablo 3-47 (Devamı-1): Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Proses Validasyon Çalışması Numune Alma Planı ve Yapılan Kontroller	133
Tablo 4-1 : Etkin maddede yapılan kontrollerin sonuçları	134

Tablo 4-2 : Kolekalsiferol İçeren Ara Üründe Kullanılacak Yardımcı Maddelerin Seçimi Çalışmalarında Değerlendirilen Yardımcı Maddeler.....	136
Tablo 4-3 : Homojenizatör Tipi Seçimi Çalışmaları Proses Sırasında Gözlenen Bulgular	136
Tablo 4-3 (Devamı-1) : Homojenizatör Tipi Seçimi Çalışmaları Proses Sırasında Gözlenen Bulgular	137
Tablo 4-4 : Homojenizatör Tipi Seçimi Çalışmalarında Elde Edilen Emülsiyon Yağ Damlacık Boyutu Dağılımı d90 Sonuçları.....	137
Tablo 4-5 : Homojenizatör Tipi Seçimi Çalışmalarında Proses Sonrası BHT Miktar Tayini Sonuçları.....	137
Tablo 4-6 : Tablet formülasyonu için seçilen yardımcı maddeler ve fonksiyonları	139
Tablo 4-7 : Ara Ürün ile Tablet Formülasyon Bileşenlerinin 40°C 75 %RH koşulunda Geçimlilik Çalışması Bulguları	139
Tablo 4-7 (Devamı-1): Ara Ürün ile Tablet Formülasyon Bileşenlerinin 40°C 75 %RH koşulunda Geçimlilik Çalışması Bulguları	140
Tablo 4-8 : Ara Ürün ile Tablet Formülasyon Bileşenlerinin 50°C 75 %RH koşulunda Geçimlilik Çalışması Bulguları	141
Tablo 4-9 : Filtre Seçimi Çalışmasında Kolekalsiferol Alan Sonuçları	144
Tablo 4-10 : pH 6.8 Fosfat tamponu + % 0.1 SLS Ortamında Doğrusallık	147
Tablo 4-11 : Kolekalsiferol Çözünme Hızı Analitik Metodu Sistem Kesinliği Bulguları	148
Tablo 4-12 : Kolekalsiferol Çözünme Hızı Metodu Tekrarlanabilirlik Bulguları.....	149
Tablo 4-13 : Kolekalsiferol Çözünme Hızı Analitik Metodu Doğruluk ve Geri Kazanım Bulguları	150
Tablo 4-14 : Kolekalsiferol çözünme hızı analitik metodunda değişiklik bulguları	151
Tablo 4-14 (Devamı-1): Kolekalsiferol çözünme hızı analitik metodunda değişiklik bulguları.....	152
Tablo 4-15 : Çözelti stabilitesi (Standart) bulguları	153
Tablo 4-16 : Çözelti stabilitesi (Numune) bulguları.....	153
Tablo 4-17 : Kolekalsiferol Miktar Tayini, İçerik Tek Düzeliği ve Tanıma Analitik Metodu Seçicilik Sonuçları.....	154
Tablo 4-18 : Kolekalsiferol Miktar Tayini, İçerik Tek Düzeliği ve Tanıma Analitik Metodu Doğrusallık ve Aralık Bulguları	155

Tablo 4-20 : Tekrarlanabilirlik Çalışması Miktar Tayini Sonuçları	157
Tablo 4-21 : Tekrarlanabilirlik Çalışması İçerik Tekdüzeligi Sonuçları	157
Tablo 4-22 : Ara Kesinlik Çalışması Miktar Tayini Sonuçları.....	158
Tablo 4-23 : Ara Kesinlik Çalışması İçerik Tekdüzeligi Sonuçları.....	159
Tablo 4-24 : Ara Kesinlik Çalışması İçerik Tekdüzeligi Sonuçları.....	160
Tablo 4-25 : Kolekalsiferol miktar tayini analiz metodu doğruluk ve geri kazanım bulguları	161
Tablo 4-26 : Kolekalsiferol miktar tayini analitik metodu analiz şartlarında değişiklik bulguları	162
Tablo 4-27 : Çözelti stabilitesi (Standart) bulguları	162
Tablo 4-28 : Çözelti stabilitesi (Numune) bulguları	163
Tablo 4-29 : BHT miktar tayini analitik metodu Seçicilik Bulguları	164
Tablo 4-30 : BHT miktar tayini analitik metot validasyonu stres çalışması bulguları .	165
Tablo 4-31 : Bütil Hidroksi Toluen Miktar Tayini Matodu Doğrusallık ve Aralık Bulguları	165
Tablo 4-32 : BHT miktar tayini doğrusallık sonuçları regresyon grafiğinin parametre ve sonuçları.....	166
Tablo 4-33 : BHT Miktar Tayini Analitik Metodu Sistem kesinliği bulguları.....	167
Tablo 4-34 : BHT Miktar Tayini Metodu Tekrarlanabilirlik Bulguları.....	168
Tablo 4-35 : Ara Kesinlik çalışması için yapılan BHT miktar tayini analizi sonuçları	169
Tablo 4-36: BHT miktar tayini analiz metot validasyonu tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik sonuçları.....	169
Tablo 4-36 (Devamı-1): BHT miktar tayini analiz metot validasyonu tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik sonuçları	170
Tablo 4-37 : BHT Miktar Tayini Analitik Metodu Doğruluk ve Geri Kazanım Bulguları	171
Tablo 4-38 : BHT Miktar Tayini Analitik Metodu Analiz şartlarında değişiklik bulguları	172
Tablo 4-39 : BHT Miktar Tayini Analitik Metodu Çözelti stabilitesi (Standart) bulguları	172
Tablo 4-40 : BHT Miktar Tayini Analitik Metodu Çözelti stabilitesi (Numune) bulguları	173
Tablo 4-41 : Jelatin Miktarı Belirleme Çalışması Bulguları.....	173

Tablo 4-42 : Sükroz Miktarı Belirleme Çalışması Bulguları.....	174
Tablo 4-43 : Orta zincirli trigliserid Miktarı Belirleme Çalışması Bulguları	174
Tablo 4-44 : BHT Miktarı Belirlenmesi İçin Deneme Serileri Stabilite Çalışması Bulguları	175
Tablo 4-45 : Farklı BHT miktarı içeren serilerin başlangıç ile 40°C 75 RH 1. ay % kolekalsiferol miktar tayini sonucu farkları özeti	176
Tablo 4-46 : F17 serisine ait üretim basamaklarında alınan numunelerde BHT miktar tayini sonuçları.....	177
Tablo 4-47 : F18 serisine ait üretim basamaklarında alınan numunelerde BHT miktar tayini sonuçları.....	178
Tablo 4-48 : Kroskarmelloz sodyum Miktarı Belirleme Çalışması Bulguları.....	179
Tablo 4-49 : Susuz kolloidal silika Miktarı Belirleme Çalışması Bulguları.....	180
Tablo 4-50 : Magnezyum stearat Miktarı Belirleme Çalışması Bulguları.....	181
Tablo 4-51 : Ön karışım karıştırma süresi belirleme çalışması bulguları	182
Tablo 4-52 : Lubrikasyon öncesi karıştırma süresi belirleme çalışması bulguları	183
Tablo 4-53 : Lubrikasyon öncesi karıştırma süresi belirleme çalışması bulguları	184
Tablo 4-54 : Tablet sertlik limiti belirlenmesi çalışmaları bulguları	185
Tablo 4-55 : Minitab 18 Programı ile Çalışma Dizaynı Oluşturulan Serilerin Bulguları	186
Tablo 4-56 : Minitab 18 Screening Modül Çalışma Dizaynı Seri Sonuçlarına Göre Oluşturulan İstatistiksel Analiz Modeli Sonucu	187
Tablo 4-57 : Çalışma Dizaynındaki Faktörler için belirlenen güven aralıkları	210
Tablo 4-58 : Belirlenen Kontrol stratejisi ve Kontrollere Tanımlanan Özellik veya Spesifikasyonlar	211
Tablo 4-58 (Devamı-1): Belirlenen Kontrol stratejisi ve Kontrollere Tanımlanan Özellik veya Spesifikasyonlar	212
Tablo 4-58 (Devamı-2): Belirlenen Kontrol stratejisi ve Kontrollere Tanımlanan Özellik veya Spesifikasyonlar	213
Tablo 4-58 (Devamı-3): Belirlenen Kontrol stratejisi ve Kontrollere Tanımlanan Özellik veya Spesifikasyonlar	214
Tablo 4-58 (Devamı-4): Belirlenen Kontrol stratejisi ve Kontrollere Tanımlanan Özellik veya Spesifikasyonlar	215

Tablo 4-58 (Devamı-5): Belirlenen Kontrol stratejisi ve Kontrollere Tanımlanan Özellik veya Spesifikasyonlar	216
--	-----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 : Nişastanın molekül yapısı	28
Şekil 2-2 : Mikrokristalin selülozun yapısı	33
Şekil 3-1 : Kolekalsiferol 100.000 IU konsantre kuru toz ara ürünü üretim akış şeması	75
Şekil 3-2 : Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş ürün üretim akış şeması	76
Şekil 3-3 : Minitab 18 programında screening modülü ile çalışma dizaynı oluşturma yöntemi	120
Şekil 3-4 : Minitab 18 programında screening modülünde dizayn tipi seçimi ve faktör sayısının belirlenmesi	121
Şekil 3-5 : Minitab 18 programında screening modülünde faktör isimlerinin ve faktörlerin minimum maksimum değerlerinin girilmesi.....	122
Şekil 4-1 : 4.0 IU/ml konsantrasyonunda Kolekalsiferol çözeltisinin pH 6.8 Fosfat Tamponu + % 0.1 SLS 'deki UV-Vis spektrumu.....	142
Şekil 4-2 : 4.0 IU/ml konsantrasyonundaki standart çözeltisinin HPLC kromotogramı	143
Şekil 4-3 : 4.0 IU/ml konsantrasyonundaki standart çözeltisinin HPLC spektrumu	143
Şekil 4-4 : Seçicilik Çalışması – Çözünme Ortamının HPLC Kromotogramı	144
Şekil 4-5 : Seçicilik Çalışması - Plasebo çözeltisinin HPLC kromotogramı.....	145
Şekil 4-6 : Seçicilik Çalışması - 4.0 IU/ml konsantrasyonundaki standart çözeltisinin HPLC kromotogramı	145
Şekil 4-7 : Seçicilik Çalışması - Kolekalsiferol 2000 IU için numune çözeltisinin HPLC kromotogramı.....	146
Şekil 4-8 : Seçicilik Çalışması - Kolekalsiferol 2000 IU için safsızlık eklenmiş numune çözeltisinin HPLC kromotogramı	146
Şekil 4-9 : Kolekalsiferol çözünme hızı analitik metot validasyonu doğrusallık sonuçları regresyon grafiği (Korelasyon Katsayısı : 0.9932).....	147
Şekil 4-10 : Kolekalsiferol miktar tayini analitik metot validasyonu doğrusallık sonuçları regresyon grafiği (Korelasyon Katsayısı : 0.9984).....	155
Şekil 4-11 : BHT miktar tayini analitik metot validasyonu doğrusallık sonuçları regresyon grafiği (Korelasyon Katsayısı : 0.9996).....	166
Şekil 4-12 : BHT Miktarı ile %Kolekalsiferol Miktar Tayini Düşüşü Arası İlişki	176

Şekil 4-13 : F17 Serisine ait üretim basamaklarının başlangıç BHT Miktarı üzerine etkisi	177
Şekil 4-14 : F18 Serisine ait üretim basamaklarının başlangıç BHT Miktarı üzerine etkisi	178
Şekil 4-15 : Faktörlerin BHT miktar tayini üzerine etki güçleri pareto kartı	188
Şekil 4-16 : Faktörlerin Kolekalsiferol miktar tayini üzerine etki güçleri pareto kartı	188
Şekil 4-17 : Faktörlerin Kolekalsiferol Çözünme Hızı üzerine etki güçleri pareto kartı	189
Şekil 4-18 : Faktörlerin BHT miktar tayini üzerine ana etkilerinin doğrusal grafikleri	190
Şekil 4-19 : Faktörlerin Kolekalsiferol Miktar Tayini üzerine ana etkilerinin doğrusal grafikleri	190
Şekil 4-20 : Faktörlerin Kolekalsiferol Çözünme Hızı üzerine ana etkilerinin doğrusal grafikleri	191
Şekil 4-21 : Kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin BHT miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği	192
Şekil 4-22 : Kurutma süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin BHT miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği	193
Şekil 4-23 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin BHT miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği	194
Şekil 4-24 : Kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği	195
Şekil 4-25 : Kurutma süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği	196
Şekil 4-26 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği	197
Şekil 4-27 : Kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin Kolekalsiferol çözünme hızı üzerine etkisinin alan grafiği	198
Şekil 4-28 : Kurutma süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği	199
Şekil 4-29 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği	200
Şekil 4-30 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve kurutma prosesi süresi faktörlerinin BHT miktar tayini üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği	201

Şekil 4-31 : Kurutma prosesi süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin BHT miktar tayini üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği	202
Şekil 4-32 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin BHT miktar tayini üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği	203
Şekil 4-33 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve kurutma prosesi süresi faktörlerinin Kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği.....	204
Şekil 4-34 : Kurutma prosesi süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin Kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği.....	205
Şekil 4-35 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği	206
Şekil 4-36 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve kurutma prosesi süresi faktörlerinin Kolekalsiferol çözünme hızı üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği.....	207
Şekil 4-37 : Kurutma prosesi süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin Kolekalsiferol çözünme hızı üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği.....	208
Şekil 4-38 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin kolekalsiferol çözünme hızı üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği.....	209

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- IU : Uluslararası birim
- MeSH : Medical Subject Headings
- 25-OH D : 25-hidroksi vitamin D
- 1,25 OHD : 1,25-hidroksi vitamin D
- QbD : Tasarım ile Kalite
- PTH : Paratiroid hormon
- 1,25(OH)2D : 1,25-dihidroksi vitamin D
- VDR : Vitamin D Reseptörü
- IL : İnterlökin
- PVP: Polivinil piroolidon
- FDA : Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
- HPMC : Hidroksi propil metil selüloz
- USP : Amerikan Farmakopesi
- Ph. Eur. : Avrupa Farmakopesi
- EP : Avrupa Farmakopesi
- PLA : Poli (L- laktik asit)
- PVA : Poli (vinil alkol)
- PCL : Poli (ε-kaprolakton)
- PMAA : Poli (metil metakrilat)
- CAS: Kimyasal Özet Hizmeti
- BP: İngiliz farmakopesi
- JP: Japon Farmakopesi
- EMA : Avrupa İlaç Ajansı
- ICH: Uluslararası uyum harmonizasyonu
- ICH Q8 : Uluslararası uyum harmonizasyonu (Farmasötik Geliştirme)

ICH Q9 : Uluslararası uyum harmonizasyonu (Kalite Risk Yönetim)

ICH Q10 : Uluslararası uyum harmonizasyonu (Kalite Sistemi)

QTTP : Hedef Ürün Kalite Profili

CQA : Kritik Kalite Özelliği

CPP : Kritik Proses Parametresi

CMA : Kritik Materyal Özelliği

DOE : Deneysel Tasarım

PAT: Analitik Proses Teknolojisi

API: İlaç etkin maddesi

FMEA : Hata modu etki analizi

FMECA Hata modu, etki ve kritiklik analizi

FTA: Hata ağaç analizi

HACCP : Tehlike analizi ve kritik kontrol noktaları

HAZOP : Tehlike işletilebilirlik analizi

PHA : Esas tehlike analizi

RPN: Risk Öncelik Numarası

RÖS: Risk Öncelik Sayısı

TPP : Hedef Ürün Profili

TPQP : Hedef ürün kalite profili

ISPE: Uluslararası İlaç Mühendisleri Derneği

BHT : Bütilhidroksi toluen

SLS : Sodyum lauril sülfat

RSD : Bağlı standart sapma

SD: Standart sapma

CI : Güven aralığı

NaOH : Sodyum hidroksit

HCl : Hidroksi klorür

Al : Alüminyum

GMP : İyi üretim uygulamaları

HPLC : Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

UPLC : Ultra performanslı sıvı kromatografisi

PVDF : Polivinilidene diflorit

UV : Ultraviyole

ÖZET

Yılmaz N. Kolekalsiferolün Yeni Katı Dozaj Formunun QbD Yaklaşımı ile Geliştirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2019.

Bu çalışmada, yağlı bir faz içerisinde mikro düzeyde çözünmüş kolekalsiferolün enkapsülasyonu yöntemi ile stabilitesi artırılmış olan bir katı dozaj formunun geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda, "Tasarım ile Kalite (QbD)" yaklaşımıyla Kolekalsiferol 100.000 IU konsantr kuru toz formunda bir ara ürün ve Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş ürün formülasyonu ve üretim prosesi geliştirme çalışmaları yapılmıştır.

Tasarım ile kalite (QbD), ürün ile proses dizaynı ve geliştirilmesinde, formülasyon ve proses değişkenlerini kontrol etmeyi ve anlamayı sağlayan sistematik bilimsel bir yaklaşımdır. Kritik Kalite Özellikleri (Critical Quality Attributes - CQAs), kritik kalite özelliklerini etkileyen formülasyon değişkenleri ve Kritik Proses Parametreleri (Critical Proses Parameters - CPPs) belirlenmesi için Hata Türü ve Etki Analizi (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA) risk değerlendirme yöntemi bazlı çalışılmıştır.

Ön formülasyon ve formülasyon çalışmalarında üretim prosesi yöntemi seçimi yapılmıştır ve bazı bağımsız formülasyon ve proses değişkenleri "bir seferde bir faktör" deneyleri ile belirlenmiştir. Başlangıç risk değerlendirmeleri sonrasında yapılan laboratuvar ölçekli formülasyon çalışmaları ile kritik kalite özelliklerini yüksek oranda etkileyen faktörler daha sonra yapılacak optimizasyon çalışmaları için belirlenmiştir. Kolekalsiferol içeren final emülsiyonun taşıyıcı ekspiyanlar üzerine spreyleneşi ve kurutma işlemi, Minitab programı kullanılarak yapılacak olan optimizasyon çalışması için seçilmiştir. Spreyleme prosesinde ürün sıcaklığı, kurutma prosesi süresi ve giriş hava mutlak nem değeri parametreleri faktör olarak belirlenerek Minitab > DOE > Screening modül kullanılarak bir çalışma dizaynı oluşturulmuştur. Çalışma dizaynındaki 13 ölçek büyütme serisi üretilerek analiz sonuçları Minitab programına veri seti olarak girilmiştir. Veri setlerinin istatistiksel analizi ile faktörlerin kritik kalite özellikleri ile ilişkileri ve her bir faktörün etki gücü tespit edilmiştir. Spreyleme prosesinde ürün sıcaklığı ve kurutma prosesi süresinin BHT miktar tayini, Kolekalsiferol miktar tayini ve Kolekalsiferol çözünme hızı kritik kalite özellikleri (CQAs) üzerine etkileri, p değerleri 0.05'ten daha az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Minitab programının istatistiksel olarak anlamlı model aracılığı ve çeşitli görsel grafikleri ile bu faktörlerin güven aralıkları, kurutma prosesi süresi için 90-140 dakika, spreyleme sırasında ürün sıcaklığı için 27-33°C olarak belirlenmiştir.

Ön formülasyon, formülasyon, ölçek büyütme ve Minitab 18 programı ile en kritik faktörlerin güvenli aralıklarının tespiti sonrasında tüm bu sistematik çalışmaların bulguları ile bir kontrol stratejisi oluşturulmuştur. Son olarak, geliştirmiş olan formülasyon ve üretim prosesi, yapılan proses validasyon çalışmasında 3 tekrarlı pilot ölçekli serinin, kontrol stratejisine dayanarak üretimi ve kontrolü ile doğrulanmıştır.

Anahtar Kelimeler : Kolekalsiferol, Tasarımla Kalite (QbD), Mikroenkapsülasyon, Akışkan yataklı kurutucu (FBD), Minitab

Bu çalışma, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş. Araştırma ve Geliştirme Departmanı tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Yılmaz N. Development of the New Solid Dosage Form of Cholecalciferol by the QbD Approach. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmaceutical Technology. Master Thesis. Istanbul. 2019.

In this study, it is aimed to develop a solid dosage form that has increased stability by the encapsulation method of the micro-level dissolved cholecalciferol within an oily phase. In this regards, Cholecalciferol 100.000 IU concentrate dry powder formed an intermediate product and Cholecalciferol 2000 IU Tablet finished product formulation and manufacturing process development studies were carried out with the "Quality by Design (QbD)" approach.

Quality and design (QbD) is a systematic scientific approach to controlling and understanding formulation and process variables in product design and development. Critical Quality Attributes (CQAs), formulation variables that affect critical quality attributes and Critical Process Parameters (CPPs) were analyzed based on Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) risk assessment method.

In the pre-formulation and formulation studies, the production process method was selected and some independent formulation and process variables were determined by "one factor at a time" experiments. After the initial risk assessments, in the laboratory-scale formulation studies, the factors that affecting the critical quality characteristics at a high rate were identified for the subsequent optimization studies. The spraying of colecalciferol-containing microemulsion on the carrier excipients and drying process were selected for optimization study which will be performed by using Minitab program. The product temperature in the spraying process, drying process time and inlet air absolute humidity parameters were determined as a factor and a working design was created by using Minitab> DOE> Screening module. 13 scale-up batches in the study design were produced and the results of the analysis were entered as a data set in the Minitab program. The statistical analysis of the data sets revealed the relationship between the factors and the critical quality characteristics and the effect power of the each factor. The effects of product temperature in the spraying process and drying process time on the CQA responses that are BHT assay, Cholecalciferol assay and Cholecalciferol dissolution were statistical significant since their p values were less than 0.05. Minitab programının istatistiksel olarak anlamlı model aracılığı ve çeşitli görsel grafikleri ile bu faktörlerin güven aralıkları, kurutma prosesi süresi için 90-140 dakika, spreyleme sırasında ürün sıcaklığı için 27-33°C olarak belirlenmiştir.

After the pre-formulation, formulation, scale-up and determination of safe ranges of the most critical factors with the Minitab 18 program, a control strategy was developed with the findings of all these systematic studies. Finally, the developed formulation and production process was confirmed by the production and control of the 3 replicated pilot scale series based on the control strategy in the process validation study.

Keywords: Cholecalciferol, Quality by Design (QbD), Microencapsulation, Fluidized bed drier (FBD), Minitab

In this study, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. Inc. Supported by the Research and Development Department.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini; yağda eriyen vitaminler arasında yer almakta olup aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildikleri için hormon ve hormon öncüleri olan bir grup steroldür. En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerindedir [1,2]. D vitamini eksikliği ilk olarak 1960'larda Whistler ve Glisson tarafından tanımlanmıştır [3]. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm, günümüzde gün ışığına yeterince maruz kalmayan ve D vitamini gıdalarla yeterince almayan toplumlar hariç, nadir görülmektedir. Yetişkin ve yaşlı bireylerde, subklinik D vitamini eksikliği ise, osteoporoz ve kırık riskini arttırmaktadır [3,4]. Bununla birlikte son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bulunmuştur [4,5].

D vitamini 2 formu vardır: Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol). Vitamin D3 sentezinde ilk basamak, güneş veya ultraviyole ışınlarının etkisiyle, ciltte bulunan provitamin D'nin vitamin D3'e (kolekalsiferol) dönüşmesidir. İntestinal emilim D vitamini başka bir kaynağıdır. Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır. Çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestazla seyreden karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorpsiyonu ile ilişkili hastalıklar D vitamini eksikliğine neden olabilir. Şilomikronlar portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Burada 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D (25OHD) oluşur. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25OHD'nin 1,25-dihidroksivitamin D (1,25OHD)'ye ileri hidroksilasyonu gerçekleşir. 1,25OHD, D vitamini fizyolojik olarak aktif formudur. D vitamini ve 1,25OHD'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir [4,6].

Kolekalsiferol stabilitesi ışık, sıcaklık, oksijen ve nemden etkilenen bir etkin maddedir [7]. Bu kimyasal yapıya sahip kolekalsiferolün tablet dozaj formunda stabil formülasyonunu geliştirmek, üretim proses basamaklarının etkileri de göz önüne alındığında, etkin maddenin kimyasal stabilite problemi nedeniyle zordur. Bu tez çalışmasında kolekalsiferolün kimyasal stabilite problemi gösteren saf kristal formunun yağ fazındaki çözeltisinin jelatin ve sükröz içeren su fazı içerisinde yüksek basınçlı homojenizatör ile termostabil final emülsiyonun hazırlanması ve taşıyıcı üzerine akışkan

yataklı sistemde spreyleneşmesi ile üretilecek Kolekalsiferol 100.000 IU konsantre kuru toz ara ürünü içeren, jelatin sükröz çapraz bağlanma mekanizması sayesinde mikro düzeyde çözünmüş haldeki kolekalsiferolün enkapsülasyonu ile stabilitesi artırılmış 2000 IU yitiliğinde tablet dozaj formunun "Tasarım ile Kalite (QbD)" yaklaşımıyla geliştirilmesi amaçlanmıştır.

QbD bir ürünün tasarım aşamasından ticarileştirildiği aşamaya kadar, ürünün tüm yaşam döngüsünü kapsayacak şekilde geliştirilmesini hedefleyen bir tasarım konseptidir ve FDA tarafından başlatılan bir girişimdir [9]. Bu tez çalışmasında, aynı zamanda kolekalsiferolün tablet stabil formülasyonunun geliştirilmesinde; tasarımla kalite (Quality by Design, QbD) yaklaşımı ile üretim prosesini anlama, gerekli kontrollerin yapılması ve optimizasyonu amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolekalsiferol Hakkında Genel Bilgiler

D vitamini; yağda eriyen vitaminler arasında yer almakta olup aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildikleri için hormon ve hormon öncülleri olan bir grup steroldür [1,2]. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden birisi olan D vitamini, serum kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde paratiroid hormon (PTH) ile sinerjik etki göstermekte ve kemik mineralizasyonuna katkıda bulunmaktadır [10]. Vitaminler, besinlerle veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; aktif D vitamini dokularda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde 2 etki göstermesi ve bu etkisinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir [11]. Kolekalsiferol molekülünün nomenklaturde vitamin olarak değil prohormon olarak değiştirilmesi önerilmiştir [12].

D vitamini eksikliği ilk olarak 1960'larda Whistler ve Glisson tarafından tanımlanmıştır [3]. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm, günümüzde gün ışığına yeterince maruz kalmayan ve D vitaminini gıdalarla yeterince almayan toplumlar hariç, nadir görülmektedir. Çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestazla seyreden karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorbsiyonu ile ilişkili hastalıklar D vitamini eksikliğine neden olabilir. Yetişkin ve yaşlı bireylerde, subklinik D vitamini eksikliği ise, osteoporoz ve kırık riskini arttırmaktadır [3,4]. Bununla birlikte son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bulunmuştur [4,5].

D vitaminin Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) olmak üzere 2 formu vardır. Vitamin D3 sentezinde ilk basamak, güneş veya ultraviyole ışınlarının etkisiyle, ciltte bulunan provitamin D'nin vitamin D3'e (kolekalsiferol) dönüşmesidir. İntestinal emilim D vitaminin başka bir kaynağıdır [4].

2.1.1. Farmakokinetik Özellikleri

Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlara katılarak lenf içinde kan dolaşımına girer. Kanda özel bir alfa-globülin olan D vitamini bağlayan protein tarafından taşınır [13]. Karaciğere ulaşan kolekalsiferol 25-hidroksilaz

enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D (25OHD) oluşur. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25OHD'nin 1,25-dihidroksivitamin D (1,25OHD)'ye ileri hidroksilasyonu gerçekleşir. 1,25OHD yani kalsitriol, D vitaminin fizyolojik olarak aktif formudur. D vitamini ve 1,25OHD'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir [4,6].

Kolekalsiferol lipofilik bir maddedir ve yağ dokusunda birikir. Yağ dokusunda biriken D vitaminleri depo görevi yaparlar ve günlük vitamin alımındaki eksiklikler bu depodan karşılanır. Kolekalsiferol besinler içinde dışarıdan alınmasının yanı sıra, vücutta 7-dehidrokolesterol'den de sentezlenir. Bu sentez güneş ışığına maruz kalma derecesi ile orantılı olarak artar [13].

D vitaminleri ve metabolitleri, steroidler gibi, karaciğerde hidroksilenme ve konjugasyon ile inaktive edilirler. Olayda karaciğer mikrozomal karma fonksiyonlu oksidazlar (P 450 enzim türleri) de kısmen rol oynarlar. Metabolitlerinin büyük bölümü safra içine atılır ve enterohepatik döngüye girerler [13].

2.1.2. Farmakodinamik Özellikleri

Biyolojik olarak aktif form olan 1,25(OH)₂D etkilerini bir intrasellüler hormon reseptör olan VDR'ye bağlanarak gösterir. 1,25(OH)₂D'nin moleküler etki mekanizması genomik ve non-genomik etkilerini içerir. Genomik etkileri 1,25(OH)₂D'nin yüksek afiniteli nükleer VDR'ye bağlanması ile başlayan klasik mRNA transkripsiyonu ve eşlik eden de novo protein sentezi ile olur [14,15]. Vitamin D'nin nongenomik fonksiyonları ise 1,25(OH)₂D'nin plazma membran-ilişkili reseptöre bağlanması ile oluşan hızlı, nontranskripsiyonel cevaplardır. Bu cevaplar ikincil mesajcı oluşumuna (cAMP, diacylglycerol, inositol triphosphate, arachidonic acid) veya intrasellüler proteinlerin fosforilasyonuna neden olan bir kaskadı başlatır. Bu reseptörler kemik, böbrek, paratiroid bezi ve barsaklar gibi vitamin D'nin vital kalsematik etkilerini içeren klasik hedef dokularda bulunur [14,15].

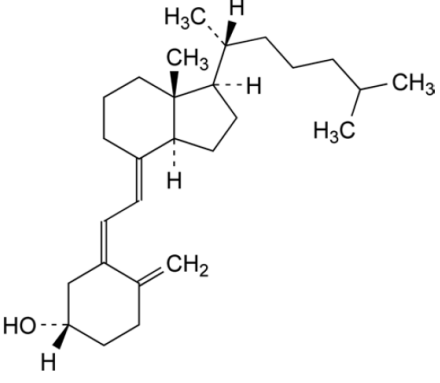
1,25(OH)₂D reseptörleri bu hormon için klasik hedef organlar olarak bilinmeyen cilt, meme, hipofiz, paratiroidler, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ile aktive T ve B lenfositlerinde de bulunmaktadır [14,16]. Bu hücrelerdeki fizyolojik fonksiyonu hala keşfedilmeyi beklemektedir. 1,25(OH)₂D keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder, keratinositlerin terminal

diferansiyasyonunu uyarır, monositlerin interlökin (IL) 1 üretmesini ve makrofaj ve osteoklast benzeri hücelere diferansiyasyonunu indükler. Ayrıca, PTH üretimini inhibe eder ve yine T ve B hücrelerinden sırasıyla IL2 ve immunoglobulin üretimini inhibe eder [14,16]. Ayrıca meme kansinmaları, melanomlar ve promyeloblastlardan kaynaklananları da içeren çeşitli tümör hücreleri de 1,25(OH)2D reseptörlerine sahiptir. 1,25(OH)2D reseptörü olan tümör hücre serileri, hormonal proliferasyon hızını azaltarak ve diferansiyasyonu artırarak cevap verirler. Kalsitriol lösemi tedavisinde faydalı değilse de, kalsitriolün ve analogu olan kalsipotrienin antiproliferatif etkileri psöriazis tedavisinde kullanımlarına temel oluşturmaktadır [14].

2.1.3. Fizikokimyasal Karakterizasyonu

Kolekalsiferolün fizikokimyasal özellikleri Tablo 2-1'de verilmiştir [17,18].

Tablo 2-1: Kolekalsiferolün Fizikokimyasal Karakterizasyonu

Fizikokimyasal Özellik	Kolekalsiferol
Kimyasal ismi	(5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3 β -ol
Açık Formülü	
Kimyasal Özet Hizmeti (CAS) kayıt numarası	[67-97-0]
Molekül Formülü	C ₂₇ H ₄₄ O
Molekül Ağırlığı	384.6 g/mol
Erime Noktası	83°C – 86°C
Çözünürlüğü	Etanolde kolayca çözünür, suda pratik olarak çözünmez.

2.1.4. Farmakope Durumu

Kolekalsiferolün Avrupa, İngiliz ve Amerikan farmakopelerinde kayıtlı saf hali, farklı formları ve bitmiş ürün formlarına ait bilgiler aşağıda alt başlıklar halinde verilmiştir.

2.1.4.1. Avrupa Farmakopesi

Avrupa Farmakopesi'nde mevcut Kolekalsiferol ile ilişkili monograflar aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır;

- Kolekalsiferol Kristal (saf kolekalsiferol) [17]
- Konsantre kolekalsiferol (yağlı form) [19]
- Konsantre kolekalsiferol (toz form) [20]
- Konsantre kolekalsiferol (suda dağıtılabilir form) [21]

2.1.4.2. İngiliz Farmakopesi

İngiliz Farmakopesi'nde mevcut Kolekalsiferol ile ilişkili monograf aşağıdadır;

- Kolekalsiferol Kristal (saf kolekalsiferol) [22]

2.1.4.3. Amerikan Farmakopesi

Amerikan Farmakopesi'nde mevcut Kolekalsiferol ile ilişkili monograflar aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır;

- Kolekalsiferol Kristal (saf kolekalsiferol) [23]
- Kolekalsiferol, Kapsül [24]
- Kolekalsiferol, Çözelti [25]
- Kolekalsiferol, Tablet [26]

2.2. Tablet Dozaj Formu Hakkında Genel Bilgiler

2.2.1. Tanımı ve Özellikleri

Tablet teriminin kökeni Latince 'tabuletta' kelimesinden gelir. Tabletlerin Latince adı ise üretim teknolojisindeki basım işleminden dolayı 'compressi'dir. Bu kavramsal bağlantı günümüzde farmakopelerde tabletler sınıfının altında farklı yöntemlerle elde edilen tabletlerin olması nedeniyle açık ve yeterli değildir [27]. Etkin maddenin çeşitli yardımcı maddeler ile karıştırılıp basınç uygulamaya hazır hale getirilmesi ve belirli özellikteki cihazlar ile basınç uygulanarak istenilen amaca uygun özelliklerde, şekilde ve boyutta sıkıştırılarak toz kütlesi haline getirilmiş ürüne de "tablet" denir [28]. Tablet boyutu ve şekli, tablet basımı sırasında makineye ait mührü ve zımba çeşidi ile ilişkilidir [29,30]. Tabletler farmasötik teknolojide katı dozaj şekilleri sınıfına girer. Oral yol ile alınan katı dozaj şekilleri sınıflandırıldığında tablet ve kapsüller en sık kullanılan dozaj şekilleri olarak karşımıza çıkmaktadır [31].

Fiziksel olarak tabletler gaz ve katı hali birlikte bulunduran sistemlerdir. Basım aşamasında uygulanan kuvvetin derecesine göre gaz faz oranı değişir. Tabletler farklı formlarda bulunmalarına karşın üretim sırasında izlenen yol genelde aynıdır. Tabletler, genel olarak, tozların veya granüllerin üzerlerine uygulanan güç yardımıyla porlu ve kaynaşmış bir kompakt haline gelmesidir [27]. Bazı materyaller plastik deformasyon özelliği ile birleşir (mikrokristal selüloz, nişasta, sodyum klorür), bazıları ise parçalanma (kristalize laktoz, sükröz, Emcompress). Ancak tüm maddeler elastik ve plastik karakterleri gösterirler [32].

Kullanım amacına göre tablet çeşitleri şöyle sıralanabilir [48,49]:

- Basit tablet
- Kaplı tablet
- Efervesan tablet
- Bukkal ve dilaltı tableti
- Çiğneme tableti
- Çok katlı tablet
- Vajinal tablet
- Çözünen tablet [48,49].

2.2.2. Avantajları

Tabletler ilaç endüstrisinde en çok kullanılan farmasötik dozaj şekilleridir. Avantajlarından dolayı yaygın olarak üretilir ve kullanılırlar. Bu avantajlar şu şekilde sıralanabilir [33,34];

- Tabletler katı etkin maddelerden makine yardımıyla büyük serilerde ekonomik olarak üretilirler.
- Güvenli ve kolay kullanımı ile daha iyi hasta uyuncu sağlarlar.
- Yüksek doz hassasiyeti gösterirler.
- Çeşitli şekil, renk ve tat farklılıkları ile hazırlanabilirler.
- Uzun raf ömrü, kolay paketlenme, kolay taşınma ve saklanma özellikleri vardır.
- Etkin madde salımı, farklı formülasyonlar hazırlanması veya farklı üretim teknikleri kullanılmasıyla modifiye edilebilir. [33,34].

2.2.3. Tablet Formülasyonlarının Bileşenleri

Bir tablet formülasyonunda etkin maddenin dışında bir çok yardımcı madde yer almaktadır. İlaç üretiminde kullanılacak yardımcı maddelerden istenen özellikler şunlardır [27]:

- İlacın üretiminden kullanımına kadar olan tüm basamaklarda inert olmalı,
- Fizyolojik olarak uyumlu olmalı,
- Seriden seriye değişmeyen stabil fiziksel ve kimyasal özellikleri göstermeli,
- Mikrobiyolojik açıdan uygun temizlikte olmalı ve patojen içermemeli,
- Kolay temin edilebilmeli ve fiyatı ucuz olmalıdır [27].

Kullanılan farmasötik yardımcı maddelerin başlıcaları aşağıda maddeler halinde verilmiştir [29,30,35,36];

- Dolgu maddeleri ve seyrelticiler,
- Bağlayıcı maddeler,
- Dağıtıcı maddeler,
- Kaydırıcılar (Lubrikantlar ve Glidantlar),
- Renk vericiler,

- Tat düzenleyiciler,
- Kaplama malzemeleri [29,30,35,36].

2.2.3.1. Dolgu maddeleri ve seyrelticiler

Dolgu maddeleri, etkin madde miktarının az olduğu veya basımın zor olduğu durumlarda eklenirler. Tablet dolgu maddeleri laktoz, nişasta, dibazik kalsiyum fosfat, mikrokristalin selüloz gibi maddelerdir [50]. Çiğneme tabletleri dolgu maddesi olarak sukroz, manitol veya sorbitol gibi şeker içerirler. Suda düşük çözünürlüğü olan hidrofobik etkin maddelerin biyoyararlanım problemleri ile karşılaşıldığından, dolgu maddeleri olarak suda çözünen seyrelticiler kullanılır [50].

Günümüzde dolgu maddeleri, hem bağlayıcı ve hem de dağıtıcı gibi birden fazla işlevi yerine getirebilir, örneğin mikrokristalin selüloz bunlardan birisidir. Ayrıca ön işleme tabi tutulmuş hazır madde karışımları da vardır. Ludipress (laktoz + polivinil pirolidon (PVP) + çapraz bağlı PVP), EmDEX (dekstroz + maltoz) ve Cellactose (laktoz + selüloz) bunlara örnek verilebilir. Laktoz, en bilinen dolgu maddesidir [48]. Doğrudan basım için akış özelliği iyi olan püskürterek kurutulmuş tipi tercih edilir. Yaş granülasyon için α -laktoz monohidrat kullanılır. Susuz laktoz, basınç altında diğer laktozlarla karıştırıldığında en sağlam tableti oluşturur. Normal nişasta, tablet formüllerinde basılabilirliği ve akıcılığı açısından yetersiz bir maddedir. Bu nedenle kısmen hidroliz edilerek yaklaşık %20 amilopektin ve amiloza dönüştürülür. Buna modifiye nişasta denir ve akıcılığı ile basılabilirliği normal nişastaya göre biraz daha iyidir [48].

Dolgu maddesi ilavesi ile tablet basımında kullanılacak toz karışımın yığın hacmi artırılır ve tabletin uygun basım ağırlığına getirilmesi sağlanır [49]. Dolgu maddeleri kimyasal ve fizyolojik açıdan inert olmalı, toz karışımının basılmasını ve hazırlanan tabletlerin dağılımını kolaylaştırmalıdır. Kaolin, bentonit gibi yüksek adsorban özelliği olan maddeler, alkaloid, östrojen ve kalp glikozitleri gibi düşük dozlarda kullanılan etkin maddelerle hazırlanan tabletlerin formülasyonuna katılmamalıdır [49].

Etkin maddenin sudaki çözünürlüğü az ise, oluşabilecek biyoyararlanım problemlerine karşı suda iyi çözünen dolgu maddelerinin kullanımı tavsiye edilmektedir [48].

Ayrıca seçilen seyreltici maddenin etkin madde ile geçimli olmasına dikkat edilmelidir. Amin grubu içeren maddeler laktoz ile, amin tuzları ise alkali kaydırıcı-laktoz kombinasyonu ile shift bazı oluşturur ve zamanla tabletlerde renklenme görülür [51,52].

2.2.3.2. Bağlayıcı maddeler

Bağlayıcılar, ön granülasyon sırasında ve sıkıştırılmış tablette toza yapışkanlık verir. Seyrelticide halihazırda mevcut olan koheziv kuvvete katkıda bulunurlar. Bağlayıcılar kuru halde eklenebilmesine rağmen çözüldüklerinde daha etkili olurlar. Çoğunlukla direk baskı ile hazırlanan tabletlerde kullanılan mikrokristalin selüloz en etkili kuru bağlayıcıdır. Bağlayıcı ajanlar granülasyon metoduna bağlı olarak aşağıda ki şekilde eklenebilirler [53]:

1. Kuru granülasyon ve kompresyon yöntemlerinde olduğu gibi toz halde
2. Yaş granülasyonda olduğu gibi toz karışımına çözelti halinde [53].

2.2.3.3. Dağıtıcı maddeler

Dağıtıcı maddeler, tabletin biyolojik ortamda parçalanmasını ve dağılmasını kolaylaştırmak amacıyla, tablet formülasyonuna ilave edilen madde veya madde karışımlarıdır [50]. Bu maddeler, tablet ıslanırken tabletlerin kısımlara ayrılmasına yardım eder. Çözünen tablet sistemlerinde efervesan karışımlar bir yönüyle dağıtıcı ajanların görevlerini de gerçekleştirirler. Dağıtıcı ajanın konsantrasyonu, ilave edilmiş yöntemi, sıkıştırılma derecesi, etkili olmasında büyük rol oynar [50].

Dağıtıcılar, tablet veya kapsül içeriğinin mide ortamında hızla granüllerine ve onu oluşturan tozlara parçalanmasını sağlar. Dolayısıyla ilacın kana karışması veya bölgesel etki göstermesi için salıma hizmet eden maddelerdir. Dağıtıcılar, su ile temas ettiğinde hızla genişerek tabletin parçalanmasına yol açan maddelerdir [48]. Süper dağıtıcılar denilen bir grup madde sayesinde üretimde 20-30 Kp kırılma kuvveti gibi yüksek sertlik değerleri kolaylıkla elde edilebilmektedir. Çünkü süper dağıtıcılar, bir formüle %1 - 10 gibi miktarlarda eklendiklerinde, tabletleri sulu ortamda en çok 5 dakika içinde dağıtabilmektedirler. Tablet dağıtıcıları ile ilaç salımı ve biyoyararlanım arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır [48].

En yaygın kullanılan tablet dağıtıcısı nişastadır. Modifiye nişasta, selülozlar, aljinik asit, mikrokristalin selüloz, çapraz bağlı povidon, veegum, bentonit, kaolin gibi mineral maddeler, hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz ve çapraz bağlı polimerler dağıtıcı ajan olarak kullanılırlar [49,54,55].

Dağıtıcı maddeler, biyolojik ortamda şişerek veya çözünerek tabletin dağılmasını sağlarlar. Kalsiyum aljinat ve veegum gibi maddeler suyu emerek hacimlerini artırır ve tabletin dağılmasını sağlar [49]. Karbomerler, karboksimetilselüloz ve sodyum aljinat gibi maddeler jel oluşturarak dağılmayı sağlarlar. Ancak yüksek miktarda kullanılmaları durumunda, oluşan jel suyun tablet içine penetrasyonunu engelleyen bir kılıf oluşturur [49].

Patates ve mısır nişastaları, günümüzde yaygın olarak kullanılan dağıtıcılar arasındadır. Nişasta, %20 amiloz, %80 amilopektin yapısındadır ve suya karşı büyük ilgisi vardır. Amilozun suda çözünmesi, amilopektinin ise suda şişmesi nedeniyle tabletin dağılması kolaylaşır [56,57]. Dağıtıcı etkinin şişme olayından daha çok kılcal etkiden ileri geldiği belirtilmektedir. Nişasta tanelerinin küresel şekilli olması, tablet porozitesini artırır ve böylece kılcal etkinin artmasına neden olur. Nişastanın dağıtıcı amaçla %3-15 konsantrasyon aralığında kullanılması tavsiye edilmektedir [56,57].

Eğer dağıtıcı madde, etkin madde ve seyreltici maddelerle beraber granülasyon işleminden önce formülasyona eklenirse, dağıtıcı etkisi azalır. Bazı durumlarda, dağıtıcının yarısı granülasyon işleminden önce toz karışıma ilave edilir ve kalan kısmı da kaydırıcı madde ile karıştırılır [58]. Kaydırıcı maddeye ilave edilen kısım, tabletin granüllere hızla parçalanarak granüller haline gelmesini sağlar, etkin madde ile karıştırılan kısım ise granüllerin küçük parçalara ayrılmasını sağlar [58].

2.2.3.4. Kaydırıcılar

Tablet formülasyonu için gerekli olan yardımcı madde sınıflarından biri de kaydırıcıdır. Kaydırıcılar lubrikantlar ve glidantlar olarak ikiye ayrılırlar. Glidantlar en basit özellikleriyle toz ya da granül kütlesi içindeki partiküllerin birbirleri üzerinden rahat bir şekilde akmasını sağlarlar. Lubrikantlar ise basım esnasında toz ya da granül partikülleri ile mühre arasındaki sürtünmeyi engelleyip tabletlerin daha kolay bir şekilde mühreden dışarı çıkmasını sağlarlar. Ancak günümüzde bazı maddeler için bu ayrımı yapmak oldukça zordur. Talk bu örneklerden biridir. Hem lubrikant hem de glidant özellik gösterir. Bunun dışında özellikle hidrofobik karaktere sahip lubrikantlar toz ya da

granül partikülleri ile mükre arasındaki sürtünmeyi azaltırken partiküllerin yüzeyini sardığı için partiküllerin birbirleri üzerinden daha rahat bir şekilde akmasını sağlayacak akış düzeltici olarak da görev yapabilir. Son ürünün spesifikasyonlarının belirlenmesi ve basım performansının iyileştirmesi nedeniyle oldukça önemli yardımcı maddelerdir [37].

Kaydırıcıların görevleri şöyle sıralanabilir [27]:

- Tabletın mükreden çıkması sırasında, tablet yüzeyi ve mükre duvarı arasındaki sürtünmeyi azaltırlar.
- Zimbalar ve mükredeki aşınmayı azaltırlar.
- Zimba yüzeylerine yapışmayı önlerler.
- Tozların akıcılık ve dolun özelliklerini artırırklar.
- Katı preparatların üretim verimliliğini artırırklar [27].

Kaydırıcı eksikliğinde yaşanan problemler şunlardır [27]:

- Tablet basma işlemi sırasında tozların yetersiz akıcılık göstermesi tablet ağırlığının, içerik tekdüzeliğinin ve ürün kalitesinin bozulmasına neden olur.
- Toz parçacıkları arasında yetersiz sürtünme ve yapışma olması plastisitenin yetersiz olmasına ve üretim sürecinin bozulmasına ve verimliliğin düşmesine neden olur.
- Tabletın mükreden çıkması esnasında tablet basma mekanizmasına ve tablete zarar verebilir.
- Tozların sıkıştırılması sırasında oluşan yüksek sıcaklık, sıcaklığa hassas etkin maddelerin stabilitesini etkiler [27].

Bu sorunları en aza indirmek için tablet formülasyonlarına düşük miktarda lubrikant eklenir. İdeal bir lubrikant toz ve tablet basım makinasının tüm aksamaları arasında sürtünme kuvvetini azaltma yeteneğine sahip olmalıdır [38].

Tablet formülasyonlarında lubrikantlar, basıma bağlı bir çok problemin çözömlenmesinde etkin rol oynarlar [39]. Lubrikantlar tablet üretiminde gerçekleştirilen temel işlemlerde toz partiküller arasındaki sürtünmeyi azaltarak glidant gibi toz akışını iyileştirebilirler, kütlelin zimbaya yapışmasını engellerler ve tabletlerin mükrede ve zimbada sıkışmasını minimuma indirgerler [40,41]. Lubrikantlar, tablet granülasyonu

esnasında formülasyona ilave edildiklerinde, granüller etrafında tabaka oluşturmaktadır. Bu tabaka tabletlerin daha az deformasyona uğramasına veya uğramamasına neden olabilmektedir. Lubrikantların tablet mekanik özellikleri üzerine etkisi bağlanma mekanizması ile yakından ilgilidir [42]. Lubrikantların partikül yüzey alanını kaplaması üç mekanizma ile açıklanmaktadır [39,43]:

- Adsorbsiyon veya yüzey bağlantılı adezyon,
- Difüzyon veya katı penetrasyonu,
- Lubrikasyon ajanının delaminasyonu veya deaglemasyonu [39,43].

Katı lubrikantlar, partikül yüzeyine adsorbe olarak homojen bir film tabakası oluştururlar. Difüzyon veya katı penetrasyon karıştırma esnasında lubrikant yayılımını sağlayan başlıca mekanizmalardandır. Lubrikantların formülasyonlarda oynadığı kritik rol nedeniyle tipi ve oranının seçilmesi hem granülasyonda hem de doğrudan basımda önemli bir parametredir [38]. Tablet formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan lubrikantların başlıcaları aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır [38];

- Magnezyum stearat,
- Talk,
- Gliseril behenat,
- Çinko stearat,
- Stearik asit,
- Hidrojene bitkisel yağlar,
- Poliokso etilen monostearat,
- Polietilen glikol 4000,
- Polietilen glikol 6000,
- Sodyum benzoat,
- Sodyum lauril sülfat,
- Magnezyum lauril sülfat [38].

Tablet formülasyonlarında kullanılan lubrikant maddelerin yüzdeleri çok yüksek ise ya da karıştırma süreleri uzun ise yaşanan potansiyel problemlerin tablet sertliğinin azalması, tozların sıkıştırılmasında yetersizlik, tabletin dağılma süresinde artma ve çözünme hızında azalma olduğu bulunmuştur [44,45]. Lubrikantların tablet kırılma kuvveti üzerindeki belirgin etkilerinin lubrikantın türüne, diğer tablet yardımcı maddelerine ve proses koşullarına bağlı olduğu bulunmuştur [46]. Magnezyum stearatın tablet gerilim kuvveti üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir. Gerilim kuvvetindeki azalmanın partiküller arası bağlanmanın bir sonucu olduğu bulunmuştur. Toz karışımlara lubrikant ilavesinin tablet gerilim kuvvetinde azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Magnezyum stearat tablet gerilim kuvveti ve basım kuvveti arasındaki tablet sertliğinin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır [47].

2.2.3.5. Renk vericiler

Renklendiriciler, tablet formülasyonlarına ürünün tanınması ve estetik görüntü vermek için eklenirler [49]. Çoğu boyalar ışığa duyarlıdır ve ışıkla solarlar⁵. Renklendirici boyar maddeler, tablet görünümünü düzeltmenin dışında, ilacın hazırlanması aşamasında üreticinin ürünü kontrol etmesine yardımcı olmak ve ilacı kullanan kişinin ilacı tanımasını sağlamak amacıyla kullanılır. Tablet formülasyonlarında kullanılan boyalar, yasal olarak kullanımına izin verilen boyalar olmalı ve tablet formülasyonundaki diğer maddelerle etkileşmemelidir [49]. Bu amaçla D&C ve FD&C boyalar kullanılır ve Food and Drug Administration (FDA), ilaçlarda kullanılan renklendiricileri belirler [50].

Tabletlerin renklendirilmesi ile ürün imalatı sırasında bir ürünün diğer bir ürün ile ayrılması sağlanmaktadır [48]. Ayrıca hasta için tedavinin doğruluğunun kontrolünü sağlamaktadır. Medikal ürünlerde kullanılan renk verici maddeler, FDA ve Avrupa otoriteleri tarafından sertifikalandırılmış olması gerekmektedir [48].

Boya maddeleri tablet formülasyonuna iki şekilde ilave edilir [49,58]. Boya maddesinin granülasyon işleminden önce bağlayıcı madde çözeltisinde çözündürülerek tablet formülasyonuna ilave edilmesi, en çok kullanılan yöntemdir. Diğer yöntem de, boya maddesinin sulu çözeltisi kalsiyum sülfata veya nişastaya emdirilir, karışım kurutulur ve tabletin diğer bileşenlerine karıştırılır [49,58].

2.2.3.6. Tat düzenleyiciler

Tatlandırıcılar ve lezzet maddeleri, özellikle efervesan ve çiğneme tabletleri için önemlidir. Yapay tatlandırıcılar ve meyve aromaları, bu amaçla çok sık kullanılır [48].

Tatlandırıcı olarak, siklamatlar ve sakkarin-siklamat kombinasyonu eskiden yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak siklamatların yasaklanması ve sakkarinin statüsünün belirsiz olması nedeniyle yeni tat maddeleri araştırılmaya başlanmıştır [49,58].

Aspartam, amonyum glisirizinat gibi şekerden daha fazla tatlı olan maddelerin tablet formülasyonuna az miktarda ilavesi ile de aynı tat sağlanabilmektedir. Çiğneme tabletlerinde ise genellikle manitol ve laktoz tat verici madde olarak kullanılmaktadır [49].

2.2.3.7. Kaplama Malzemeleri

Kaplama maddeleri, polimer maddelerdir. Bu polimerler arasında en sık kullanılanlar hidroksipropil metil selüloz (HPMC), hidroksipropil selüloz ve akrilatlardır (Eudragit). Bu maddeler kullanılarak tabletler, suda çözünür koruyucu bir film tabakası ile kaplanabilir ve bu film tabakaları genellikle bir renk maddesi içerirler [48]. Tabletlerin renkli filmlerle kaplanması, onların kolay tanınmalarına, kolay yutulmalarına ve kötü tat ile kokunun maskelenmesi gibi amaçlara hizmet eder. Kaplama polimerleri ile aynı zamanda enterik veya kontrollü salım tipi kaplamalarda yapılabilir. Modern imalatta draje imalatının yerini film kaplama almıştır [48].

2.2.4. Üretim Yöntemleri

Tabletler genel olarak; doğrudan (direkt) basım, kuru granülasyon ve yaş granülasyon olmak üzere üç yöntemle üretilir [59]:

2.2.4.1. Doğrudan Direk Basım

Doğrudan basım yönteminde, etken ve yardımcı maddeler karıştırıcıda karıştırılır ve tablet basımına gönderilir. En basit ve hızlı yöntemdir ama bu yöntemin kullanılabilmesi için toz ya da granül kütlelerinin akışkan ve basılabilir olması şarttır [59].

İşlem basamakları aşağıdaki şekilde özetlenebilir [59].

- Ön karıştırma,
- Kaydırıcı eklenmesi ve kısa bir karıştırma,
- Tablet basımı [59].

2.2.4.2. Kuru Granülasyon

Kuru granülasyon yönteminde, ön kompresyon ve silindirler arası sıkıştırma yöntemleri kullanılmaktadır [59,60]. Kuru granülasyonda genellikle formüldeki kaydırıcının 1/3'ü diğer toz karışımlarına karıştırılır. Bunun nedeni tozların silindirlere yapışmasını engellemesidir. Kaydırıcının geri kalanı kuru granülasyondan sonra karışıma eklenir ve 3-5 dakika karıştırılır. Karışım sonrasında oluşan final karışımdan örnekler alınır ve laboratuvarında çeşitli testler yapılır. Laboratuvar sonucuna göre tablet basımına geçilebilir [59,60].

Bağlayıcı maddenin çözücüsünden etkin maddenin etkilenmemesi ve etkin maddenin stabilitesini güvence altına alabilmek için kuru granülasyon yöntemi tercih edilir. Çözücü kullanmadan uygulanan bu yöntemde çözücsüz granülasyon yöntemi de denilmektedir [60].

Yöntemin esası, toz maddelerin doğrudan basım işlemine tabi tutulması, elde edilen bu kütlelerin kırılıp belirli partikül büyüklüğüne getirilmesi ve daha sonrada tablet basımına geçilmesidir [60].

Kuru Granülasyon Yöntemleri: Kuru granülasyon iki farklı yöntemle gerçekleştirilmektedir. Bunlar ön kompresyon (slugging yöntemi) ve silindirler arası sıkıştırma (roller compaction) yöntemidir [60].

İlaç ve yardımcı maddeler ıslatma ya da kurutma olmadan granül haline getirilir. Isıya hassas ilaçlar için tercih edilen bir yöntemdir [60]. Granülasyon mekanik sıkıştırma yolu ile yapılır. Briket tablet basımı ve kırılması ya da tozların yüksek basınçta döner çelik silindirlerden geçirilmesi yolu ile sıkıştırma sağlanır [60].

2.2.4.3. Yaş Granülasyon

Katı ilaç şekillerinin üretim aşaması birçok işlem basamağını kapsar. Bunlardan ilk basamağı oluşturan yaş granülasyon işleminde, bağlayıcı özellikteki maddeler, toz karışımlarına katılarak toz partiküllerinin kümeleşmesi (agregasyon) sağlanır [61].

Yaş granülasyon yönteminde, yüksek hızlı akışkan yataklı granülasyon, püskürterek kurutma ve ekstrüzyon pelletleme yöntemleri kullanılmaktadır [61]. Yaş granülasyonda, etkin madde ve bağlayıcı madde (solüsyon) belirli sürede karıştırılır, yaş olarak elenir ve akışkan yataklı kurutucuda kurutulur. Kurutulan bu karışım diğer dolgu maddeleri ile birlikte belirli bir homojenliğe gelinceye kadar karıştırılır. Karışımın son 3-

5 dakikasında kaydırıcı eklenir. Elde edilen final karışımdan örnekler alınır ve laboratuvara gönderilir. Laboratuvar sonucuna göre tablet basımına geçilebilir [61].

Yaş granülasyon işlemi şu sırayı izlemektedir [61];

- Etkin maddenin (gerekli görülür ise) öğütülmesi,
- Toz maddelerle karıştırılması,
- Bağlayıcı ilavesiyle toz karışımın partiküllerinin kümeleşmesinin sağlanması (bu işleme granülasyon denir),
- Kümeleşmiş partiküllerin yaş olarak elenmesi,
- Elenmiş toz karışımının kurutulması kurutma işlemde yaygın olarak akışkan yataklı kurutucular kullanılması,
- Kurutma işleminden sonra kuru öğütme yapılması,
- Çift konik ya da V tipi karıştırıcılarda homojenize edilmesi,
- Oluşan bu karışıma kaydırıcı ilave edilerek 5 dakika daha karıştırılması (bu karışıma final ürün denir),
- Tablet basımına geçilmesidir [61].

Tablet basımına uygun hâle gelen karışıma “final ürün” denir. Toz karışımın final ürün hâline gelmesi sürecinde, toz karışımının nasıl ıslatıldığı ve nasıl kurutulduğu önemlidir. Islatma işleminde bağlayıcının cinsi, derişimi ve birim toz karışımına ilave edilen miktarı çok iyi hesaplanmalıdır [61].

Bağlayıcının toz karışımına püskürtülme hızı ve akışkan yataklı kurutucularda granüllerin kurutulma sıcaklığı ve süresi çok iyi ayarlanmış ve valide edilmiş olmalıdır [61].

Tabletlerin Basımı

Döner tablet baskı makinelerinde, tablet basımı üç adımda gerçekleşir [62]:

1. Mührenin dolumu: Alt zımba en alt konumda olduğu zaman mührü (matris), toz veya granülle dolduktan sonra alt zımba hedef konumuna geçip ve maddenin fazlasının sıyrılmasına olanak sağlar.
2. Tablet Oluşumu (Ön-baskı ve Ana-baskı): Üst zımba alçalıp, mührü girer ve tablet oluşana kadar sıkıştırılır. Makinenin tipi ve markasına bağlı olarak alt zımba sabit veya hareketli olabilir.
3. Mührüden Tablet Çıkışı ve Hareketi: Alt zımba yükselerek tableti dışarı iter ve tablet bir aparat yardımı ile uzaklaştırılır. Tablet çıkışı sırasında tablet ile zımba ve/veya mührü arasındaki mekanik sıkışma formülasyona kaydırıcı bir madde katılarak önlenir [62].

2.2.5. Tabletlerde Yapılan Kontroller

Üretilen tabletlere kalite kontrol testleri uygulanır. Bu testlerin bazıları farmakopelerde belirtilmiş resmi testlerdir. Bu testlerin yapılması ve sonuçların farmakope limitleri içinde çıkması zorunludur [63]. Bazı testler ise ilaç fabrikalarının kendi belirledikleri spesifikasyonlar (ürünün özelliğine göre fiziksel, kimyasal özelliklerini, etkin madde miktarları ve yardımcı maddelerin miktarları gibi değerleri gösteren laboratuvar tahlil sonuçları) temelinde yapılır [63]. Farmakopeler, Amerikan Farmakopesi (USP) veya Avrupa Farmakopesi (Ph Eur.) genel testler tanımladıkları gibi, her ilacın kendine ait özel testleri de tanımlarlar. Aşağıda tabletlere uygulanan testlerin bir listesi sunulmuştur [63].

2.2.5.1. Ağırlık Sapması Testi

Bu test bir seri tablet üretimi yapılırken, üretim sırasında ve üretim sonrasında en sık yapılan kontrollerdendir. Tabletler hassas teraziye tek tek konularak, seri 10 tablet oluncaya kadar tartılır. Bu tartım sonuçlarından ağırlık ortalaması alınır. Bu süreç, tablet basım aşamasında rutin olarak yapılır. Tablet ağırlığının ortalaması ve standart sapması belirlenir. Örneğin, tablet ağırlıklarında \pm %5 sapmaya izin verilebilir [63].

2.2.5.2. Tablet ap ve Kalınlık Testi

Bu test imal edilen tabletlerin çap ve kalınlıklarının bir mikrometre yardımı ile lülmesine dayanır. İmalat sırasında milimetrenin 1/10'u hassasiyetle ölçüm yapılmalıdır. Tablet kalınlığı imalat sırasında uygulanan basınçla ilişkili olduğundan ve blister ambalajlarda tabletin yuvadan dışarı taşmadan ambalajlanabilmesi için önemli bir ölçümdür [63].

2.2.5.3. Tablet Kırılma Kuvveti (Sertlik)Testi

Üretilen tabletlerin kaplama, ambalajlama, taşıma gibi işlemlere dayanabilmesi için belli bir sağlamlıkta olmaları gerekir. Kırılma kuvveti testi farmakopelerde resmi bir test olarak yer almaz. Farmasötik tabletler amacına göre 7-20 kg kuvvet değerlerinde basılabilirler [63].

2.2.5.4. Tablet Aşınma (Friabilite) Testi

Bu test, tabletlerin ambalajlama sırasında ya da taşınması sırasında özellikle kenarlarından ya da yüzeylerinden ufalanma olup olmayacağını test etmek amacı ile yapılır [63]. Kendi apı etrafında dönen ve tabletleri hafifçe belli bir yükseklikten düşürerek ufalanma potansiyellerini ölçen cihaza friabilatör denir. Genellikle 100 tablet 4 dakika boyunca test edilir. Amerikan Farmakopesine göre kaplanmamış tabletlerin %1 'den daha az bir ufalanma değeri göstermesi istenir [63].

2.2.5.5. Dağılma Testi

Bu test, imal edilen tabletlerin suda, yapay mide - bağırsak ortamında 0.1 N HCl veya pH 6.8 tampon çözeltisi içinde tabletin ne kadar sürede granüllerine dağılacığını ölçmek amacı ile yapılır. Kaplanmamış basit tabletlerin en çok 15 dakikada dağılması beklenir. Suda özünür film kaplı tabletler ise en çok 30 dakikada dağılmalıdır. Test 37°C'de dağılma cihazında yürütülür [63].

2.2.5.6. İçerik Tekdüzelığı Testi

Bu test üretilmiş bir seri tabletin örneğinin 12 tabletin tek tek analiz edilmesi ile her tablette ne kadar ilaç etkin maddesi bulunduğunun belirlenmesi testidir. Bu testler her üretilen ilaçta belirli aralıklarla ilacı üreten firmanın kimya laboratuvarlarında yapılır ve kayıt altına alınır. Bu test sonuçları Sağlık Bakanlığı tarafından sürekli denetlenir [63].

2.2.5.7. Çözünme Hızı Testi

Tabletlere uygulanan en önemli testlerden biridir. Testin amacı, bir ilacın belirli bir ortamda zamana karşı çözeltiye geçme hızının belirlenmesidir. Bu çalışmalarda farmakopelerde tipleri tanımlanmış, çözünme ortamı olarak $37 \pm 0,5$ °C su veya tampon çözelti kullanılır. Zamana karşı ilaç çözünme hızı profilleri bu çalışma sonucunda belirlenir [63].

Amerikan Farmakopesi 34(USP)/Ulusal Formüller 29 (2011)'de tanımlı dört çözünme hızı testi aparatı vardır. Bunlar [63];

- USP Çözünme Hızı Testi Aparatı-I (Basket),
- USP Çözünme Hızı Testi Aparatı-II (Palet),
- USP Çözünme Hızı Testi Aparatı-III (Reciprocating Silindir),
- USP Çözünme Hızı Testi Aparatı-IV (Flow-Through Cell) [63].

2.3. Mikroenkapsülasyon Hakkında Genel Bilgiler Tanım ve Amacı

Enkapsülasyon; bir maddenin veya karışımın başka bir madde veya sistem ile kaplanması veya hapsedilmesi olarak tanımlanmaktadır [64]. Mikroenkapsülasyon ise aktif bir maddenin (çekirdek materyal) çevresinin bir veya daha fazla kaplama maddesi (duvar materyali) ile sarılıp mikrometre ile milimetre aralığında büyüklüğe sahip kapsüllerin (mikrokapsül) elde edilmesinde kullanılan bir teknolojidir. Mikroenkapsüller basitçe küre şeklinde olup çevresinde homojen bir duvar yer almaktadır [64]. Mikroenkapsül içerisinde yer alan madde veya karışım çekirdek, iç faz veya dolgu olarak ifade edilirken dış kısımda yer alan duvar ise kabuk, kaplama, duvar materyali veya membran olarak isimlendirilmektedir [65]. Mikroenkapsüllerin görünüşleri çekirdek materyalinin fiziko-kimyasal özelliklerine, duvar materyalinin kompozisyonuna ve mikroenkapsülasyon tekniğine göre değişim göstermektedir [65].

Mikroenkapsülasyon teknolojisi farmakoloji, kimya, kozmetik, gıda ve boya gibi farklı birçok sektörde üretilen ürünlerin fonksiyonel özelliklerini geliştirmek ve raf ömürlerini uzatmak amacı ile kullanılmaktadır [66].

İlaçların enkapsülasyonu aşağıdaki gibi bir çok sebep için kullanılabilir [66];

- İlaç salımının uzatılması,
- Hedeflendirilmiş ilaçların dizaynı,
- Hoş olmayan organoleptik özelliklerin maskelenmesi (tat, koku, renk),
- Gastro intestinal sistem degradasyonuna hassas ilaçların korunması,
- Oksijen, sıcaklık, nem ve ışık gibi çevresel yıkıcı faktörlere karşı ilaç moleküllerinin stabilitesinin sağlanması,
- Uçucu maddelerin buharlaşmasını azaltmak,
- İlaç geçimsizliklerinin önüne geçmek,
- Toksikite moderasyonu,
- Maddelerin higroskopik karakteristiğini azaltma [66].

2.3.1. İlaç Endüstrisinde Kullanılan Mikroenkapsülasyon Teknikleri

İlaçların mikroenkapsülasyonu farklı mikroenkapsülasyon teknikleri kullanılarak yapılabilmektedir. İlaçların hapsedilmesi için kullanılan en yaygın kullanılan mikroenkapsülasyon yöntemleri aşağıda maddeler halinde verilmiştir [67];

- Kimyasal prosesler (interfasial ve serbest radikal polimerizasyon metotları),
- Fizikokimyasal prosesler (koaservasyon (faz ayrımı) ve iyonotropik jelasyon yöntemi),
- Mekanik prosesler (Akışkan yatakta kaplama, çözücü uçurma/ekstraksiyon ve püskürterek kurutma [67].

İlaçların mikroenkapsülasyonu mikroenkapsülasyonda kullanılan polimerik materyal tipine göre naturel polimerler bazlı sistemler ve sentetik polimer bazlı sistemler olarak başlıca iki gruba ayrılır. Bu iki sisteme ait yaygın olarak kullanılan başlıca örnekler aşağıda maddeler halinde verilmiştir [67]:

1. Naturel polimer bazlı mikroenkapsülasyon sistemleri;
 - Kitozan bazlı sistemler,
 - Jelatin bazlı sistemler,
 - Aljinat bazlı sistemler,
 - Selüloz bazlı sistemler [67].
2. Sentetik polimer bazlı mikroenkapsülasyon sistemleri [67];
 - Poli (L- laktik asit) (PLA) ve poli (laktik-koglikolik asit) (PLGA) bazlı sistemler,
 - Poli (vinil alkol) (PVA) bazlı sistemler,
 - Poli (ε-kaprolakton) (PCL) bazlı sistemler,
 - Poli (metil metakrilat) (PMAA) bazlı sistemler [67].

2.3.2. Jelatin Bazlı Mikroenkapsülasyon Sistemlerinin Avantajları

Jelatin, kaynamış bağ dokularından, tendonlardan, kemiklerden ve hayvan derilerinden, genellikle balıklardan, ineklerden ve domuzlardan izole edilen kollajenden türetilmiş bir protein maddesidir [68]. Jelatin, biyolojik olarak parçalanabilen, biyolojik olarak uyumlu ve toksik olmayan doğal bir polimer olduğu için farmasötik alanlara

yaygın olarak uygulanır. Jelatine yüksek ilaç yüklemesi yapılabilir ve fizyolojik ortamlarda ilaç salımı kolaydır [69]. Şifatofan ve lowin metionin, sistin ve tirozin dışında, tüm amino asitler jelatinde bulunur [70].

Jelatin içerisindeki theamino asit kompozisyonu bir kaynaktan diğerine değişir ve esas olarak büyük miktarlarda glisin, prolin ve hidroksiprolin içerir [71]. Jelatin, sıcak suda çözünür ve daha sonra yaklaşık 35°C'nin altındaki soğutmada güçlü, transparentelastik ve elastik termik olarak geri kazanılabilir jeller ve esnek filmler oluşturabilen bir jelleştirme maddesidir. Genel olarak iki tip jelatin vardır: Tip A ve Tip B. Tip A jelatin, deriyi veya kemikleri seyreltilmiş bir asidik ortamda ısıtmak ve ardından asidik pH'da ekstraksiyon yapmak suretiyle üretilirken, Tip B jelatin yaklaşık 60-90 °C'de nötr pH'da çözündürülür [72].

Jelatin, ilaç verme uygulamaları için tercih edilen özellikleri sergiler. Mikro parçacıklı oral ilaç dağıtımında, Li ve ark. [73], bir spreyleyerek kurutma yöntemi kullanılarak etanol ve ibuprofenin kapsüllemesi için yeni bir jelatin mikrokapsülleri formüle etti. İbuprofen yüklü jelatin mikrokapsüller, ibuprofen sıçanlarında, Cmax ve AUC'lerinde serbest ibuprofen tozundan önemli ölçüde daha yüksek başlangıç plazma konsantrasyonuna yol açmıştır, bu da jelatin bazlı mikrokapsüllerdeki ilacın oral uygulamasından sonra daha etkili emilim ile sonuçlandığını ortaya koymuştur [73].

Jelatin bazlı mikropartiküler sistemler transdermal ilaç uygulamalarında da kullanılmıştır. Wakode ve Baja [74] transdermal uygulama için A vitamini palmitatının stabilitesini arttırmak için jelatin mikrokürelerin kullanıldığını bildirmiştir. Sıçan cildindeki ilaç salım modelinde, A vitamini palmitatı, geleneksel düz A vitamini palmitatı jeli ile karşılaştırıldığında jel içeren jelatin mikro kürelerden çok daha yavaş ve doğrusal bir oranda salınmıştır [74].

2.3.3. İlaçların Mikrokapsülasyon Tekniği Kullanılarak Stabilizasyonu

İlaç stabilitesi, bir ilaç formülasyonunun spesifik bir kap / kapak sistemindeki depolama ve kullanım süresi boyunca kendi özelliklerini ve terapötik etkilerini koruma kabiliyetini ifade eder [75]. Aslında, birçok ilaç, moleküler yapılarının fragilitesine bağlı olarak kimyasal ve fiziksel bozulmaya karşı eğimlidir. Kimyasal bozunma (pH, nem, oksidasyon) ve ilaçların fiziksel bozunması (sıcaklık, ışık) farmakolojik fonksiyonlarını değiştirebilir, bu da terapötik etkinliğin ve toksikolojik sonuçların değişmesine neden olabilir [76]. Örneğin, β-laktam antibiyotikler, özellikle penisilin, asidik sulu koşullarda

varlığında kolayca bozunur [77]. C vitamini oksidasyona duyarlıdır [78]. Protein bazlı ilaçlar, pH ve sıcaklık değişimleri, nem ve oksidasyona karşı oldukça kararsızdır [79]. Nifedipin, epirubisin ve idarubisin ışığa duyarlıdır [80, 81]. İlaçların kullanım sürelerine kadar kalitelerini koruyabilmeleri için stabil olmalıdır. İlaç kalitesi, polimerik mikro taşıyıcıları kullanarak ilaçların kalite korumasını sağlayan mikro kapsülleme teknolojisi kullanılarak sürdürülebilir. Mikro kapsülleme, hassas ilaçları dış ortamdan stabilize etmek için hassas ilaç moleküllerinin kalitesinin muhafaza edilmesi ve korunmasını sağlar. Farmasötikler, ilaç stabilizasyonu veya kontrollü ilaç salımı için mikrokapsüllerin veya mikropartiküllerin polimerik duvar malzemelerine konjuge edilir veya hapsedilir [82]. Terapötik ajanların, ilaçların yapısını bozabilecek ve biyolojik etkinliklerinin verimsizliğine yol açabilecek dış moleküller ile etkileşmesi önlenir. Duvar matrisinde veya mikrokapsüllerin duvar kabuğundaki çapraz bağlanmış polimer zincirleri, iç kısımdaki ilaçları stabilize etmek ve korumak için difüzyon bariyerini oluşturarak gastrointestinal sıvılar altında ilaç erimesini geciktirebilir. Mikrokapsüllerin polimerik duvarı, polimer zincirlerinin kesilmesine yol açan ilk hidrolize ve enzimatik bölünmeye maruz kalır. [83]. İlaçlar, proteinler gibi stabil olmayan ilaçların uzun süreli verilmesi için bir ilaç-polimer konjugatı üretmek üzere polimer zincirine veya omurgasına kovalent olarak bağlanabilir. [84, 85].

2.4. Tez Çalışmasında Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Genel Bilgiler

2.4.1. Kolloidal silikon dioksit

Kimyasal Özet Hizmeti (CAS) kayıt numarası [7631-86-9] olan kolloidal silikon dioksit (Aerosil® 200), yaklaşık 15 nm partikül büyüklüğündeki, ince, mavimsi beyaz renkte, kokusuz, tatsız, amorf yapıda ve nem çekici bir tozudur. Hidrojen-oksijen alevi kullanılarak 1800°C’de silikon tetraklorür gibi klorosilanların hidrolizi sonucu elde edilir [56]. Aerosil; Cab-O-Sil; Cab-O-Sil M-5P; kolloidal silika; dumanlı silika; dumanlı silikon dioksit; yoğun dağılımlı silisyum dioksit; SAS; susuz kolloidal silika; silika sol; susuz silisik; sentetik amorf silika ve Wacker HDK eş anlamlı isimleridir. Kimyasal adı silika, molekül formülü SiO_2 , molekül ağırlığı 60,08 g/mol’dür [56]. İlaç formülasyonlarında adsorban, kekleşme önleyici ajan, emülsiyon stabilizörü, glidant, süspansiyon ajanı, tabletlerde dağıtıcı, ısı stabilizör ve viskozite arttırıcı ajan işlevlerinde kullanılır [56].

Kolloidal silikon dioksit, aşağıda verilen Tablo 2-2’de belirtildiği oranlarda ilaç formülasyonlarında çok yaygın bir şekilde kullanılır. 7,0 – 16,0 nm aralığında küçük partikül boyutu ve büyük spesifik yüzey alanı, kuru tozların akış özelliklerini geliştirerek çok sayıda tablet ve kapsül dolum prosesinde iyi akış özellikleri sağlar [56]. Aerosil, 10 – 200 μm boyutunda gevşek aglomeratlar oluşturur. %4 (a/h) sulu dispersiyonda pH değeri 3,8 – 4,2 aralığındadır, %10 (a/h)’luk sulu dispersiyonunda pH 3,5 – 4,0 aralığındadır (Cab-O-Sil M-5P). Yığın yoğunluğu 0,029 – 0,042 g/cm³’dür. Erime derecesi 1600°C olup, organik çözücüler, su ve hidroflorik asit dışındaki tüm asitlerde pratik olarak çözünmez [56]. Sıcak alkali hidrokسيد çözeltilerinde çözünür. Su ile kolloidal bir dispersiyon oluşturur. Aerosilin sudaki çözünürlüğü, 25°C ve pH 7’de 150 mg/L’dir. Kolloidal silikon dioksidin seviyesine bağlı olarak spesifik yüzey alanı, 100 – 400 m²/g’dır [56].

Tablo 2-2: İlaç formülasyonlarında kolloidal silikon dioksit kullanım oranları

Kullanım İşlevi	Konsantrasyon (%)
Aerosoller	0,5 - 2,0
Emülsiyon stabilizatü	1,0 - 5,0
Glidant	0,1 - 1,0
Süspansiyon ve inceltme ajanı	2,0 – 10,0

Formülasyondaki kullanım yüzdesine bağlı olarak akış düzenleyici, tabletlerde dağıtıcı, süspansiyon ve emülsiyonu stabilize eden madde olarak kullanılır. Kolloidal silikon dioksit tozu, nem çekici özelliğinden dolayı ağzı sıkıca kapalı ambalajlarda saklanmalıdır [86].

Susuz kolloidal silikanın fiziksel ve kimyasal özellikleri aşağıda özetlenmiştir [56];

- Kimyasal ismi: Silika,
- CAS No: [7631-86-9],
- Farmakope durumu: Ph.Eur., BP & USP/NF,
- Görünüş: Susuz kolloidal silika yaklaşık 15nm partikül büyüklüğünde, hafif, ince, beyaz veya neredeyse beyaz, amorf bir tozdur,
- Moleküler formülü: SiO₂,
- Moleküler ağırlığı: 60.08 g/mol [56].

2.4.2. Jelatin

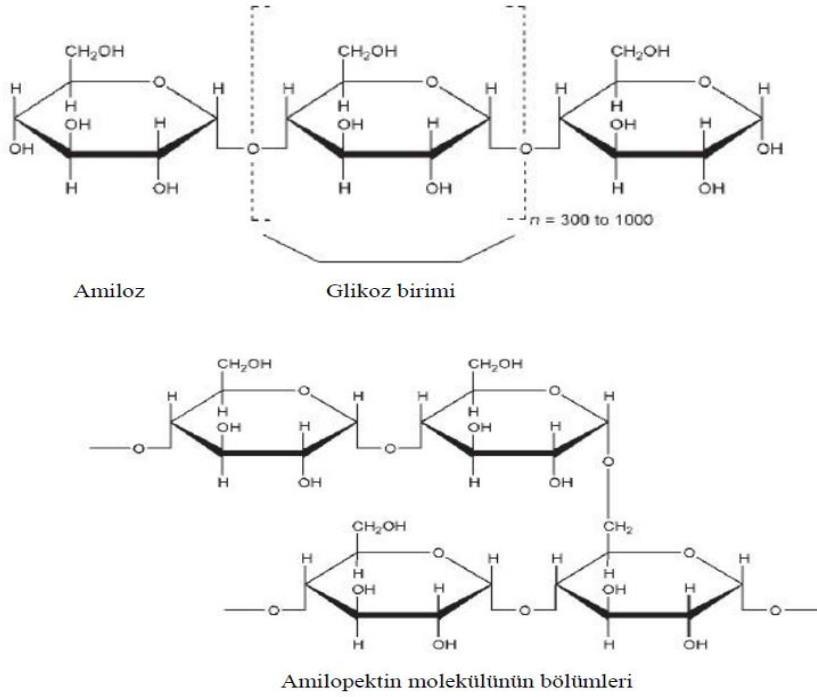
Jelatin, sert veya yumuşak jelatin kapsüller oluşturmak için en sık kullanılmasına rağmen, implante edilebilir bir dağıtım sisteminde biyolojik olarak parçalanabilen bir matris malzemesi olarak kullanımı da dahil olmak üzere çeşitli farmasötik formülasyonlarda yaygın olarak kullanılır. Jelatin kapsülleri, esas olarak oral uygulama için tasarlanmış birim dozaj formlarıdır [56]. Piyasadaki yumuşak kapsüller ayrıca rektal ve vajinal uygulama için olanları da içerir. Sert kapsüller katı (tozlar, granüller, topaklar, tabletler ve bunların karışımları), yarı katı ve sıvı dolgular ile doldurulabilirken, yumuşak kapsüller çoğunlukla yarı katı ya da sıvı dolgularla doldurulur [56]. Sert kapsüllerde aktif ilaç her zaman doluma dahil edilirken yumuşak kapsüllerde ilaç maddesi de kalın yumuşak kapsül kabuğuna dahil edilebilir. Jelatin ılık suda (> 30 ° C) çözünür ve bir jelatin kapsül başlangıçta şişer ve sonunda içeriğini hızlı bir şekilde serbest bırakmak için mide sıvısında çözünür [56].

Jelatinin fiziksel ve kimyasal özellikleri aşağıda özetlenmiştir [56];

- Jenerik ismi: Jelatin,
- Kimyasal ismi: Jelatin,
- CAS No: [9000-70-8],
- Farmakope durumu: Ph.Eur., BP, JP & USP/NF,
- Görünüş: Jelatin sarı veya açık sarımsı kahverengi, katı, yarı saydam tabaka, küçük parçalara parçalanmış şekilde, granül halde veya toz şeklindedir,
- Moleküler ağırlığı: 20000-200000 g/mol [56].

2.4.3. Prejelatinize nişasta

Nişasta, ince partiküllü, beyaz renkli, kokusuz ve lezzeti olmayan, çok küçük küresel partiküllerden oluşan bir tozdur. Elde edildiği bitkiye göre farklı özellikler gösterir. Mısır, patates, buğday, pirinç, çavdar ve yulaf gibi bitki kaynaklarından elde edilir [56]. Çok yaygın olarak katı dozaj formlarında bağlayıcı, dağıtıcı ve dolgu maddesi olarak kullanılır. Molekül ağırlığı, elde edildiği kaynağa ve nişastanın doğal yapısına bağlı olarak değişir. Dolayısıyla molekül ağırlığı 50 ile 500 milyon Da arasında olabilir. Molekül formülü $(C_6H_{10}O_5)_n$ şeklindedir ve $n= 300$ ile 1000 arasındadır [56]. Nişasta, temel molekülü α -(D)-glikoz olan doğrusal amiloz ve dallanmış amilopektin gibi iki polisakkaritten oluşur. Her iki polimerde yarı kristal bir yapıdadır ve nişasta granülü içinde amilopektin kristal bir bölüm oluşturur. Yapısal molekül formülü, Şekil 2-1'de verilmiştir [56].



Şekil 2-1 : Nişastanın molekül yapısı

Nişasta, tablet ve kapsül dolum proseslerinde ağırlıkça % 3 – 10 aralığında kullanıldığında yapışma önleyici ve kaydırıcı gibi de davranabilir. Tablet formülasyonlarında ağırlıkça % 3 – 20 (nişasta tipine bağlı olarak genellikle % 5 – 10 kullanılır) konsantrasyonlarında taze hazırlanmış nişasta pastası şeklinde yaş granülasyonda bağlayıcı olarak kullanılır [56]. Gerekli bağlayıcı oranı, tablet ufalanabilirliği, sertliği, dağılma zamanı ve çözünme hızı gibi parametrelerden yararlanılarak optimizasyon çalışmaları ile belirlenmelidir. Nişasta ağırlıkça % 3 – 25 oranlarında (genellikle % 15 konsantrasyonunda) en yaygın kullanılan tablet dağıtıcılarından biridir [56].

Nişasta prejelatinize; basılabilir nişasta; C*PharmGel; Instastarch; Lycatab C; Lycatab PGS; Merigel; National 78-1551; Pharma-Gel; Prejel; Sepistab ST200; Spres B820; Starch 1500 G; Tablitz; Unipure LD ve Unipure WG220 prejelatinize nişastanın eş anlamlılarıdır [56]. Starch 1500-LM de Colorcon firmasının kısmi prejelatinize nişastasının ticari ismidir. LM eki düşük nemli anlamındadır ve Starch 1500-LM % 7'nin

altında nem içerir. Prejelatinize nişasta, nişasta granüllerinin hepsi veya bir kısmının molekül bağlarını koparmak için kimyasal ve/veya mekanik olarak nişastanın işlenmiş halidir [56]. Tam ve kısmi prejelatinize nişastanın her ikisi de ticari olarak piyasada bulunmaktadır. Kısmi prejelatinize nişasta, akıcıdır ve direkt baskıya uygundur. Tam prejelatinize nişasta ise soğuk suda çözünür bir nişasta şeklidir ve genellikle bir yaş granülasyon bağlayıcısı olarak kullanılır [56].

Kısmi prejelatinize nişasta, modifiye edilmiş bir nişastadır ve oral yolla kullanılan kapsül ve tablet formülasyonlarında dolgu maddesi, bağlayıcı ve dağıtıcı madde işlevlerinde kullanılır [56]. Kısmi ve tam prejelatinize nişasta karşılaştırılırsa; kısmi prejelatinize nişasta formülasyonun akış ve basılabilirlik özelliklerini artırır. Tam prejelatinize nişasta ise, kuru granülasyon veya direkt baskı proseslerinde bağlayıcı olarak kullanılabilir [56].

Tablo 2-3 : Katı dozaj formu ilaç formülasyonlarında prejelatinize nişastanın kullanım oranları

Kullanım İşlevi	Konsantrasyon (%)
Dolgu Maddesi (Sert Jelatin Kapsül)	5-75
Tablet Bağlayıcısı (Direk Baskı)	5-20
Tablet Bağlayıcısı (Yaş granülasyon)	5-10
Tablet Dağıtıcısı	5-10

Bu proseslerde prejelatinize nişasta, kendiliğinden kaydırıcı etkilidir, ancak başka yardımcı maddelerle birlikte kullanıldığında formülasyona kaydırıcı eklenmesi gerekir. Bu amaçla genellikle % 0,25 (a/a) magnezyum stearat yeterli olmakla birlikte, bu konsantrasyondan daha fazla kullanılması tablet sertliği ve çözünme hızını olumsuz etkiler. Bu nedenle prejelatinize nişasta için genellikle kaydırıcı olarak stearik asit tercih edilir. Prejelatinize nişastanın tablet ve kapsül formülasyonlarındaki kullanım amaçları ve oranları Tablo 2-4'de sunulmuştur [300].

Prejelatinize nişastanın fiziksel ve kimyasal özellikleri aşağıda özetlenmiştir [56];

- Jenerik ismi: Amylum pregelificatum,
- Kimyasal ismi: Nişasta, prejelatinize,
- CAS No: [9005-25-8],
- Farmakope durumu: Ph.Eur., BP & USP/NF,
- Görünüş: Prejelatinize nişasta beyaz ila açık beyaz renkli, orta derecede ince veya ince bir tozdur. Kokusuzdur ve hafif bir karakteristik tadı vardır,
- Moleküler formülü: $(C_6H_{10}O_5)_n$, $n=300-1000$,
- Moleküler ağırlığı: 2500 – 3000000 g/mol [56].

2.4.4. Orta zincirli trigliseritler

Orta zincirli trigliseritler, oral, parenteral ve topikal preparasyonlar dahil olmak üzere çeşitli farmasötik formülasyonlarda kullanılmıştır [56]. Oral formülasyonlarda, Trigliseritler, Orta Zincir, oral emülsiyonların, mikro emülsiyonların, kendi kendine emülsiyon yapan sistemlerin, çözeltilerin veya sulu ortam içinde stabil olmayan veya çözünmeyen ilaçların süspansiyonlarının hazırlanmasında baz materyal olarak kullanılır, örneğin kalsiferol [56].

Trigliseritler, Orta Zincir ayrıca bağırsak emilim arttırıcılar olarak araştırılmış ve ayrıca kapsüllerde ve şeker kaplı tabletlerde dolgu maddesi olarak ve tabletlerde lubrikant veya yapışma önleyici madde olarakta kullanılmıştır [56].

Parenteral formülasyonlarda, Trigliseritler, Orta Zincir benzer şekilde emülsiyonların, çözeltilerin veya intravenöz uygulamaya yönelik süspansiyonların üretiminde kullanılır. Rektal formülasyonlarda, farklı materyal içeren suppozituar hazırlanırken orta zincirli trigliseritler kullanılmıştır [56].

Kozmetiklerde ve topikal farmasötik preparatlarda, orta zincirli trigliseritler merhemlerin, kremlerin ve sıvı emülsiyonlarının bir bileşeni olarak kullanılır. Terapötik olarak, orta zincirli trigliseritler, besin maddesi olarak kullanılmıştır. Orta zincirli trigliserit içeren diyetler, kistik fibroz gibi yağın emilimi ile ilgili koşullarda kullanılır, çünkü orta zincirli trigliseritler uzun zincirli trigliseritlerden daha kolay sindirilir [56].

Orta zincirli trigliseritler, uzun zincirli trigliseritlerle ile kombine şekilde toplam parenteral beslenme rejimlerinde kullanımları için özellikle araştırılmıştır [56]. Uzun zincirli trigliseritlere benzer olmasına rağmen, orta zincirli trigliseritler farmasötik formülasyonlarda cilt üzerinde daha iyi yayılma özellikleri içeren bir takım avantajlara sahiptir, bunlardan bazıları cilt solunum empedansının olmaması, iyi penetrasyon özellikleri, iyi yumuşatıcı ve kozmetik özellikler, cilt yüzeyinde görünür bir film tabakası yaratmaması, iyi geçimlilik özellikleri, iyi çözücü özellikleri ve oksidasyona karşı iyi stabilite göstermesidir [56].

Orta zincirli trigliseridin fiziksel ve kimyasal özellikleri aşağıda özetlenmiştir [56];

- Jenerik ismi: Orta zincirli trigliserid,
- Kimyasal ismi: Orta zincirli trigliserid,
- CAS No: [73398-61-5],
- Farmakope durumu: Ph.Eur., BP, JP & USP/NF,
- Görünüş: Orta zincirli trigliserid renksiz veya kısmen sarı bir sıvıdır,
- Moleküler formülü: $(C_8H_{10}O_2)_n$, $n=300-1000$,
- Moleküler ağırlığı: ~ 500 g/mol [56].

2.4.5. Bütil Hidroksi Toluen

Butilhidroksitolüen kozmetiklerde, gıdalarda ve farmasötiklerde bir antioksidan olarak kullanılır. Esas olarak, yağların ve yağların oksidatif karışımını geciktirmek veya önlemek ve yağda çözünen vitaminlerin aktivite kaybını önlemek için kullanılır [56]. Butilhidroksitolüen ayrıca, arttırılmış renk stabilitesi sağlamak için doğal veya sentetik kauçukta ağırlıkça % 0.5-1.0 oranında kullanılır [56].

Butilhidroksitolüen bir miktar antiviral aktiviteye sahiptir ve herpes simplex labialis'i tedavi etmek için terapötik olarak kullanılmıştır [56].

Bütil hidroksi toluenin fiziksel ve kimyasal özellikleri aşağıda özetlenmiştir [56];

- Kimyasal ismi: 2,5-di-tert-bütil-4-metilfenol,
- CAS No: [128-37-0],
- Farmakope durumu: Ph.Eur., BP & USP/NF,
- Görünüş: Bütil hidroksi toluenin beyaz, sarımsı beyaz kristalize bir tozdur,
- Moleküler formülü: $C_{15}H_{24}O$,
- Moleküler ağırlığı: 230.35 g/mol [56].

2.4.6. Sükroz

Sükroz, oral farmasötik formülasyonlarda yaygın olarak kullanılır. % 50-67 sükroz içeren sükroz şurubu, tablet üretiminde yaş granülasyon için bir bağlayıcı madde olarak kullanılır [56]. Toz formda, sükroz ağırlıkça %2 ile %20 arası konsantrasyonda kuru bir bağlayıcı olarak veya çiğnenabilir tabletlerde ve pastillerde bir dolgu maddesi ve tatlandırıcı olarak işlev görür. Çok miktarda sükroz içeren tabletler, sertleşme sebebiyle ile zayıf dağılma özellikleri gösterebilir [56].

Sükrozun fiziksel ve kimyasal özellikleri aşağıda özetlenmiştir [56];

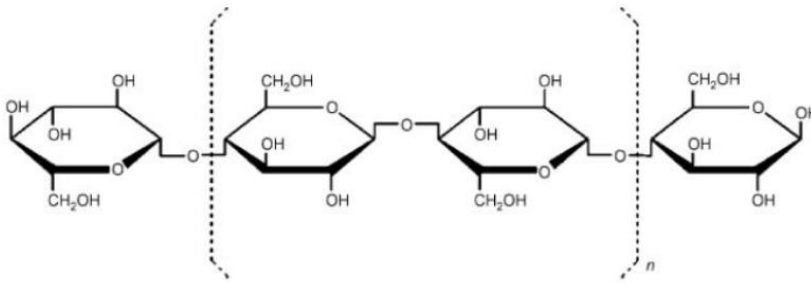
- Jenerik ismi: Pancar şekeri; şeker kamışı; rafine şeker; sakkaroz; Saccharum,
- Kimyasal ismi: β -D-fruktofuranozil-(2 \rightarrow 1)- α -D-glukopiranosit,
- CAS No: [57-50-1],
- Farmakope durumu: Ph.Eur., BP & USP/NF,
- Görünüş: Sükroz beyaz veya neredeyse beyaz, kristalize toz veya parlak, renksiz veya beyaz veya neredeyse beyaz kristallerdir,
- Moleküler formülü: $C_{12}H_{22}O_{11}$,
- Moleküler ağırlığı: 342.30 g/mol [56].

2.4.7. Mikrokrystalin selüloz

Selülozun ilaç yardımcı maddesi olarak kullanılması, 1950'li yıllara kadar uzanmaktadır. İlk defa Solca Floc tarafından, odun parçalarının dijestiyonuyla elde edilen selülozun, serbest akış göstermesine rağmen basılabilirliği çok düşüktü [87]. Daha sonraki yıllarda selüloz yapısında yer alan kristal kısımların izole edilmesiyle yapılan

modifikasyon sonucunda 1964 yılında FMC firması tarafından mikrokristalin selüloz Avicel PH adı ile pazara sunulmuştur. Bugüne kadar farklı özelliklere sahip birçok Avicel türü farklı amaçlara hizmet etmek üzere geliştirilmiştir [87].

Mikrokristalin selüloz beyaz, lezzetsiz, kokusuz ve gözenekli partiküllerden oluşan tozudur. Lifli bitkilerden elde edilen α - selülozun seyreltik mineral asit çözeltileri ile kontrollü hidrolizinden üretilir [303]. Bu şekilde farklı partikül büyüklüklerinde, poröz yapıya sahip mikrokristalin selüloz elde edilmektedir. Mikrokristalin selüloz, %97,0'dan az, %102,0'dan fazla miktarda selüloz içermemelidir. Şekil 2-2'de mikrokristalin selülozün kimyasal yapısı gösterilmiştir [303].



Şekil 2-2 : Mikrokristalin selülozün yapısı

Suda, seyreltik asitte ve çoğu organik çözücüde çözünmez. 20 kısım sodyum hidroksit çözeltisinde hafif çözünür. Higroskopik özelliktedir. Ağzı sıkı kapalı kaplarda stabil olarak uzun süre saklanabilmektedir [87]. Mikrokristalin selülozün basılabilirliği, içerdiği nemin miktarına göre değişmektedir. Ticari olarak, farklı mikrokristalin selüloz tipleri ve özellikleri Tablo 2-4'te gösterilmektedir [87].

Tablo 2-4 : Mikrokristalin selüloz tipleri ve özellikleri

Tip	Ortalama Partikül Büyüklüğü (µm)	Yığın Dansitesi (g/mL)	Polimerizasyon Derecesi	Kurutma Sırasında % Kayıp
PH 101	50	0,29	230	4
PH 102	90	0,30	230	4
PH 103	50	0,28	230	2
PH 105	20	0,25	230	4
PH 112	90	0,30	230	1
PH 113	50	0,30	230	1
PH 200	180	0,32	230	4
PH 301	50	0,42	155	4
PH 302	90	0,44	155	4

Düşük kuvvet ile basılabilir ve düşük yoğunluğu nedeni ile yüksek seyreltme potansiyeline sahiptir. Bu özelliklerinden ve dağıtıcı özelliklerinden dolayı çok kullanılan bir yardımcı maddedir [88]. Toz karışımına yüksek sıkışabilme ve iyi akış özelliği kazandırır. Kimyasal olarak inerttir. Akışkanlığını arttırmak amacıyla laktöz veya dikalsiyum fosfat dihidrat ile karışımları kullanılabilir. Partikül büyüklüğünün basılabilirliği üzerine etkisi çok düşüktür [88].

Avicel® PH 112'nin partikül büyüklüğü yaklaşık 100 mikrondur ve iyi akışlıdır, Avicel® PH 102 tipi ile farkı nem içeriğidir. Avicel® PH 102'nin nem içeriği limiti en fazla % 5 iken Avicel® PH 112'nin en fazla % 1,5'tur [56].

Farmasötik teknolojide yaygın kullanımı olan mikrokristalin selüloz, yaş granülasyon ve doğrudan basım işleminde bağlayıcı görevi görmektedir. Belirli oranlarda kullanıldığında, tablet basımı sırasında glidant olarak davranmaktadır [87]. Bu işlevlerinin yanı sıra bir miktar lubrikasyon ve dağıtıcı özellikleri de bulunmaktadır. Ortalama partikül büyüklüğü 20 - 200µm aralığındadır [56]. Direkt basım ve yaş granülasyon yöntemleri ile hazırlanan tabletlerde bağlayıcı ve dağıtıcı olarak kullanılır [89, 90].

Mikrokristalin selülozun fiziksel ve kimyasal özellikleri aşağıda özetlenmiştir [56];

- Jenerik ismi: Cellulosum microcristallin,
- Kimyasal ismi: Selüloz,
- CAS No: [9004-34-6],
- Farmakope durumu: Ph.Eur., BP, JP & USP/NF,
- Görünüş: Mikrokristalin selüloz beyaz, kokusuz, tatsız, porözlü partiküllerden oluşan kristal toz halinde, saflaştırılmış kısmen depolimerize edilmiş bir selülozdur,
- Moleküler formülü: $(C_6H_{10}O_5)_n$, $n=220$,
- Moleküler ağırlığı: 36000 g/mol [56].

2.4.8. Susuz laktoz

Susuz laktoz, bir galaktoz ve bir glikoz kısmından oluşan süttten elde edilen doğal bir disakkarittir. Susuz laktoz, direk baskı ile tablet üretimlerinde, tablet ve kapsül formlarında dolgu maddesi ve bağlayıcı olarak yaygın şekilde kullanılır. Susuz laktoz, düşük nem içeriği nedeniyle neme duyarlı ilaçlarla birlikte kullanılabilir. İntravenöz enjeksiyonlarda da kullanılabilir [56].

Susuz laktoz beyaz-beyaz kristalimsi parçacıklar veya toz halinde oluşur. Susuz b-laktoz ve susuz a-laktoz içeren birkaç farklı susuz laktoz markası ticari olarak temin edilebilir. Susuz laktoz tipik olarak % 70-80 susuz b-laktoz ve % 20-30 susuz a-laktoz içerir. Partikül büyüklüğü dağılımı ve akış özellikleri gibi farklı fiziksel özelliklere sahip olan çeşitli Laktoz çeşitleri ticari olarak temin edilebilir. Bu, belirli bir uygulama için en uygun malzemenin seçimine izin verir. Örneğin, direk baskı yöntemiyle tabletlerin hazırlanmasında spreyle kurutulmuş susuz laktoz öncelikli olarak kullanılır [56].

Susuz laktozun fiziksel ve kimyasal özellikleri aşağıda özetlenmiştir [56];

- Kimyasal ismi: O-b-D-Galaktopiranodil-(1→4)-bD-glukopizanoz,
- CAS No: [63-42-3],
- Farmakope durumu: Ph.Eur., BP, JP & USP/NF,
- Görünüş: Laktoz beyazdan kirli beyaza kristalize toz olarak görünür. Kokusuzdur ve hafif tatlı bir tada sahiptir,
- Moleküler formülü: $C_{12}H_{22}O_{11}$,
- Moleküler ağırlığı: 342.30 g/mol [56].

2.4.9. Kroskarmelloz sodyum

Kroskarmelloz sodyum, oral farmasötik formülasyonlarda tabletler, kapsüller ve granüller için bir dağıtıcı olarak kullanılır. Tablet formülasyonlarında, kroskarmelloz sodyum hem direk baskı hem de yaş granülasyon işlemlerinde kullanılabilir [56]. Yaş granülasyonda kullanıldığında, kroskarmelloz sodyum işlemin hem yaş hem de kuru aşamalarında (granül içi ve dış faz) eklenmelidir bu şekilde dağıtıcının ıslanabilirliği ve şişme kabiliyeti en iyi şekilde kullanılır. Kroskarmelloz sodyum ağırlık/ağırlık olarak % 5 konsantrasyona kadar tablet dağıtıcı olarak kullanılabilir. Kroskarmelloz sodyumun fiziksel ve kimyasal özellikleri aşağıda özetlenmiştir [56];

- Kimyasal ismi: Çapraz bağlı karboksimetil selüloz, sodyum tuzu,
- CAS No: [74811-65-7],
- Farmakope durumu: Ph.Eur., BP & USP/NF,
- Görünüş: Kroskarmelloz sodyum beyaz, grimsi beyaz toz halindedir,
- Moleküler formülü: $C_{28}H_{30}Na_8O_{27}$,
- Moleküler ağırlığı: 982.44 g/mol [56].

2.4.10. Magnezyum stearat

Magnezyum stearat ($C_{32}H_{62}MgO_4$), esas olarak değişken oranlarda magnezyum stearat ve magnezyum palmitat'tan oluşan katı organik asitler ve magnezyum bileşiğidir (USP32-NF27) [91].

Magnezyum stearat yaygın olarak kozmetik, gıda ve farmasötik formülasyonlarda kullanılır. Farmasötik alanda başlıca kapsül ve tablet üretiminde, %0,25 - %5,0 a/a arası konsantrasyonlarda, kaydırıcı (lubrikant) madde olarak kullanılır [91].

Magnezyum stearatın fiziksel ve kimyasal özellikleri aşağıda özetlenmiştir [56];

- Jenerik ismi: Magnezyum stearat,
- Kimyasal ismi: Oktadekanoik asit magnezyum tuzu,
- CAS No: [557-04-0],
- Farmakope durumu: Ph.Eur., BP, JP & USP/NF,
- Görünüş: Magnezyum stearat, hafif bir Stearik asit kokusuna ve karakteristik bir tada sahip, çok ince, açık beyaz, çöktürülmüş veya öğütülmüş, düşük yığın dansiteli, dokunma ile hissedilmeyen bir tozdur. Toza dokunulduğunda yağlı/kaygandır ve cilde kolayca yapışır,
- Moleküler formülü: $C_{32}H_{62}MgO_4$,
- Moleküler ağırlığı: 591.24 g/mol [56].

2.5. Tasarımla Kalite (QbD) Hakkında Genel Bilgiler

QbD, işlem tasarımı ve geliştirilmesi aşamasında, ürün ve üretim değişkenleri ile formülasyon değişkenlerini kontrol etmek ve bu değişkenleri derinlemesine anlamak için uygulanan sistematik bilimsel bir yaklaşımdır [92]. QbD, ‘kalitenin geliştirme aşamasından başlayarak ürünün yaşam döngüsü boyunca inşa edilmesi’ veya ‘üretim prosesinin sonunda ürünün tutarlı olarak önceden belirlenmiş kaliteyi sağlaması için ürün geliştirme boyunca kullanılacak ilgili üretim proseslerini ve ürünü tasarlama ve geliştirme’ anlamına gelmektedir [92]. Burada bahsi geçen farmasötik kaliteyi ‘kontamine olmamış, etiketinde belirtildiği şekilde hastaya tekrarlanabilir bir şekilde öngörülen terapötik etkinin sağlanması’ olarak tanımlayabiliriz. Bu tanım, 2004 yılında FDA direktörü Janet Woodcock tarafından yapılmıştır [93].

Başarılı bir QbD programının özellikleri şu şekildedir [117];

- Ürün tasarımı ve süreç geliştirme içerir,
- Risk bazlı, bilim temellidir,
- Birincil odak hasta güvenliği ve ürün etkinliğidir,
- İşletme yararları da gözetilir,
- Geliştirilmiş süreç anlayışı elde edilir,
- Geliştirilmiş işlem yeteneği / sağlamlığı elde edilir,
- Sistematik geliştirme yapılır,
- Bütünsel - geliştirmenin tüm yönleriyle için geçerlidir,
- Çok değişkenli - etkileşimleri modellenir,
- Lisans onayı sonrası düzenleyici gözetimi gerekliliğinde önemli bir azalma olur [117].

QbD kullanıldığında, formülasyon ve üretim değişkenlerinin anlaşılması ve kontrolü ile farmasötik kalite sağlanmış olur. 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. 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 [118]. Ürün kalitesine ait geleneksel bakış açısı ve QbD yaklaşımının karşılaştırılması Tablo 2-5'te verilmektedir [117].

Tablo 2-5 : Ürün kalitesine ait geleneksel bakış açısı ve QbD yaklaşımının karşılaştırılması

Aşama	Şuanki Durum	İstenen QbD Durumu
İlaç geliştirme	Ampirik; tipik tek değişkenli deneyler	Sistematik; Çok değişkenli deneyler
Üretim süreci	Kilitli; üç seri doğrulama; tekrarlanabilirlik odaklı	Tasarım alanı içinde ayarlanabilir; Tasarım alanı içinde sürekli doğrulama; kontrol stratejisi odaklı
Süreç kontrolü	Çevrimdışı Analizler	Gerçek zamanlı geri bildirim ve ileri besleme için kullanılan PAT
Ürün özellikleri	Birincil Kalite Kontrol Araçları; seri verilerine dayalı	Genel Kalite Kontrol Stratejisinin bir parçası; Ürün performansına dayalı
Kontrol stratejisi	Temelde ara ve son ürün testi ile	Risk-bazlı; kontroller girilene yapılır; gerçek zamanlı serbest bırakma
Yaşam Döngüsü yönetimi	Onay sonrası değişiklikler	Tasarım alanı içinde sürekli iyileştirme etkin

FDA ve Avrupa İlaç Değerlendirme Kurumu [European Medicines Evaluation Agency (EMA)], ilaç firmalarını geliştirme aşamasında QbD yaklaşımı kullanmaları için teşvik etmektedir. Bu yaklaşımın kullanımına ilişkin ilkeler ICH Q8 (Farmasötik Geliştirme), Q9 (Kalite Risk Yönetim) ve Q10'da (Kalite Sistemi) ana hatlarıyla belirtilmiştir. Uygulamada QbD, sıralanan unsurları içermektedir [94].

- Hedef Ürün Kalite Profili [Quality Target Product Profile (QTPP)]'nin belirlenmesi,
- QTPP'ye (tasarım aralığı) erişmek için ürün ve üretim işlemlerinin tasarlanması ve geliştirilmesi,
- Kritik ham madde özelliklerinin, işlem parametrelerinin ve değişkenlik kaynaklarının (CQAS) tanımlanması ve kontrol edilmesi,
- Zaman içerisinde değişiklik göstermeyecek kalitenin elde edilmesi için işlemlerin kontrol edilmesi ve kontrole uyumlu hâle getirilmesi (Kontrol Stratejisi) [94].

Literatür bilgisinden yararlanılarak, bir ilaç geliştirme sürecinde QbD'nin nasıl gerçekleştirileceği aşağıda maddeler halinde ve verilmektedir [95]:

1. Farmasötik ürünün etkinlik, güvenlik ve kullanımını tanımlayan bir TPP ile başlanmalıdır,
2. Proses mühendisleri ve formülasyonu yapan kişilerce kullanılacak olan hedef ürün kalite profili (Quality Target Product Profile, QTPP) belirlenir. Bu profil kantitatif bir profil olup, ürünü geliştirme esnasında klinik güvenlik ve etkinlik şartlarının yerine getirilmesini sağlar,
3. Öncelikle etkin madde, formülasyonda kullanılacak muhtemel yardımcı maddeler ve proses işlemleri ile ilgili bilgiler toplanır. Risk değerlendirilmesi, daha sonra yapılacak araştırmalar için bilinmeyen noktaları öncelik sırasına koymada kullanılır,
4. QTPP'i etkileyen ve formülasyon yapısında yer alan kritik bileşenler kontrol edilmelidir,
5. Bitmiş ürünün üretim prosesi iyi tanımlanmalıdır,
6. Bitmiş ürünü etkileyen, formülasyonda yer alan kritik bileşenlerin (dağıtıcı cinsi ve yüzdesi, kaydırıcı cinsi ve yüzdesi vb.) etkileri ve kritik proses parametreleri (Critical Process Parameter, CPP) belirlenmelidir. Ayrıca risk değerlendirme yöntemi ile CPP'lerin ve kritik madde özelliklerinin (Critical Material Attribute, CMA) deneysel olarak QTPP üzerine olan etki önceliği saptanmalıdır. Bütün bu çalışmalardan sonra teorik ve deneysel veriler birleştirilerek sonuca gidilmelidir,

7. Tüm prosesi içeren bir Kontrol Stratejisi oluşturulmalıdır. Bu kontrol stratejisi, formülasyona giren materyal kontrollerini, proses kontrolleri ve monitörlerini, tekli ve çoklu birim işlemlerini içeren tasarım alanlarını vebitmiş ürün testlerini içerir. Kontrol stratejisi ölçek büyötmekle ilgili değişiklikleri içermeli ve risk değerlendirme yöntemi ile birlikte yürütölmelidir,
8. Sürekli olarak proses güncellenerek izlenmelidir. Bu şekilde sürekli kalite sağlanabilir [95].

DOE, Risk Değerlendirme ve Proses Analitik Teknoloji (Process Analytical Technology, PAT) QbD'de kullanılan yöntemlerdir [95].

2.6. Kalite Risk Yönetimi Hakkında Genel Bilgiler

Farmasötiklerle ilişkili olarak, hastalar ve pratisyen hekimler haricinde devlet ve sanayiye de içeren birçok paydaş olmasına rağmen, kalite için riski yöneterek hastayı korumak birinci önceliktir [101].

Etkili bir kalite risk yönetimi kapsamı, ilacı geliştirme ve üretme süresince potansiyel kalite sorunlarının tanımlanması ve kontrol edilmesiyle hastaya yüksek kaliteli medisinal ürün sağladığından emin olur [101]. Ek olarak kalite risk yönetiminin kullanımı bir kalite problemi var olduğunda karar verebilme yetisini geliştirebilir. Etkili kalite risk yönetimi daha iyi ve daha bilinçli kararlara olanak sağlayabilir, bir şirketin potansiyel risklerle başa çıkma yeteneğinin daha fazla güvencesi ile düzenlemeler sağlayabilir ve doğrudan düzenleyici denetimin kapsamını ve düzeyini yararlı bir şekilde etkiler [101].

Diğer ICH Kalite kılavuzlarından bağımsız olan ICH Q9 kılavuzu bir kaynak doküman olarak hizmet etmektedir ve ilaç endüstrisinde varolan diğer kalite uygulamalarını, gerekliliklerini, standartları ve kılavuzlarını tamamlar [101]. Kılavuz özellikle daha etkili ve tutarlı risk temelli kararlar oluşturabilen ve farmasötik kalitenin farklı alanlarına uygulanabilen kalite yönetim sisteminin araçlarından bazılarına ve prensiplerine rehberlik eder. Bu alanlar, ham maddelerin, yardımcı maddelerin, çözücülerin, paketleme ve etiketleme maddelerinin kullanımının yanında ilaç maddesinin, ilaç ürünün, biyolojik ve biyoteknolojik ürünlerin, ilaç maddelerinin yaşam döngüsü boyunca geliştirme, üretim, dağıtım, denetleme ve gözden geçirme proseslerini kapsar [101].

Genel kalite risk yönteminin sağladığı faydalardan bazıları şöyledir [104]:

- Ürünün istenen performansını tutarlı bir biçimde sunmasını sağlamak için kaliteli bir ürün ve bunun üretim prosesini tasarlamak (ICH Q8),
- Geniş bir malzeme özellikleri, proses opsiyonları ve proses parametreleri aralığında ürün performans bilgilerin genişletilmesi (örneğin parçacık boyut dağılımı, nem içeriği, akış özellikleri),
- Ham maddeler, çözücüler, ilaç etkin maddeleri (API) başlangıç malzemeleri,

- API'ler, eksipiyentler yada ambalaj malzemelerinin kritik özelliklerinin değerlendirilmesi,
- Uygun özelliklerin oluşturulması, kritik proses parametrelerinin belirlenmesi ve üretim kontrollerinin oluşturulması [104].

Kalite Risk Yönetimi Prosesinin Başlatılması ve Planlanması:

- Problemin veya Riskin tanımlanması,
- Risk değerlendirmeye bağlı olan potansiyel risk, zarar veya insan sağlığın etkisi ile ilgili verilerin toplanması,
- Risk değerlendirme takım lideri ve gerekli kaynakların tanımlanması,
- Zaman çizelgesinin belirlenmesi [104].

Risk Tanımlama:

Risklere ilişkin soru ve problem tanımına göre potansiyel zarar kaynaklarını belirlemek için bilginin sistematik kullanımudur. Bilgiler, eski verileri, teorik analizi, görüşleri ve süreçte yer alan kişilerin endişelerini içine alabilir. Risk tanımlama olası sonuçların tanımlanması da dahil "Ne yanlış gidebilir?" sorusuna cevap arar [104].

Risk Analizi:

Tanımlanmış tehlikelerle ilgili risklerin tahmin edilmesidir. Bu tehlikelerin ciddiyetinin ve olma ihtimalinin nicel ya da nitel olarak ilişkilendirilme prosesidir. Bazı risk yönetim araçlarında tehlikenin tespit edilebilirliği, risk tahmininde kullanılabilen bir faktördür [104].

Risk Değerlendirme:

Tanımlanan yada analiz edilen riski verilen risk kriterleri ile karşılaştırır. Risk değerlendirmeleri üç temel sorunun her biri için delillerin sağlamlığı üzerinde durur [104]. Tehlikelerin belirlenmesi ve bu tehlikelerle karşılaşıldığında ortaya çıkacak risklerin analiz ve değerlendirilmesinden oluşur. Kalite risk değerlendirmeleri iyi tanımlanmış bir sorun ya da ilgili riskin tanımlanması ile başlar. İlgili risk iyi tanımlandığında, uygun bir risk yönetim aracı ve risk sorununu belirlemek için gerekli olan bilgi türleri daha uygun bir biçimde tanımlanabilir [104]. Risk değerlendirme

amaçlarının belirlenmesinde riski/riskleri açık bir biçimde tanımlamak için genellikle üç temel soru yardımcı olur [104];

- Yanlış giden nedir?
- Yanlış gitme olasılığı (başarısızlık) nedir?
- Yanlışın (başarısızlığın) sonuçları/ ciddiyet düzeyi nedir? [104]

Risk Kontrolü:

Risk yönetiminde riskten kurtulmak için kullanılan metotlardan bahseder. Riskin önlenmesi, azaltılması, transferi ve kabul edilmesini içerir. Risk kontrolü; riskleri azaltmak ve/veya kabul etmek için karar vermeyi de içine alan bir süreçtir [104]. Risk kontrolü için harcanan çabanın miktarı riskin önemiyle orantılı olmalıdır. Karar vericiler risk kontrolüne ait optimum düzeyi belirlemek için fayda-maliyet analizi de dahil olmak üzere farklı prosesler kullanabilirler. Risk kontrolü aşağıdaki sorular üzerinde odaklanılabilir [104];

- Risk kabul edilebilir bir düzeyin üzerinde mi?
- Riski azaltmak ya da ortadan kaldırmak için ne yapılabilir?
- Faydalar, riskler ve mevcut kaynaklar arasındaki uygun denge nedir?
- Kontrol edilmekte olan tanımlanmış risklerden ötürü yeni riskler ortaya çıktı mı? [104].

Risk Azaltma:

Risklerin belirlenen (kabul edilir) bir düzeyin üstüne çıkması durumunda kalite risklerinin azaltılması yada önlenmesi üzerinde odaklanır. Zararın oluşma olasılığı ile bu zararın ciddiyetini azaltmak için yapılan aksiyonlardır [104].

Risk Kabulü:

Riskin kabul edilmesi karardır. Bazı tehlike türleri için en iyi kalite risk yönetimi uygulamaları bile mevcut riski tamamen ortadan kaldıramaz. Bu gibi durumlarda, uygun bir kalite risk yönetimi stratejisinin uygulanmış olduğu ve kalite riskinin belirli bir düzeye indirildiği kabul edilebilir. Bu kabul edilebilir düzey birçok parametreye bağlıdır ve bu konuda her bir durum için ayrı ayrı karar verilmelidir [104].

Risk Gözden Geçirme:

Risk konusunda edinilen bilgi ve tecrübeleri göz önünde bulundurarak risk yönetiminin çıktı/ sonuçlarını gözden geçirmedir. Olayları gözden geçirmek ve takip etmek için belirli bir mekanizma uygulanmalıdır [104].

2.6.1. Kalite Risk Yönetim Araçları

Kalite risk yönetim araçları, risk yönetim araçları, riskleri değerlendirip yönetmede kullanılan araçlardır. Bu araçlardan bazıları [104]:

- 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 [104].

2.6.1.1. Hata Türü ve Etki Analizi

Hata Türü ve Etki Analizi (FMEA), riskleri tahmin ederek hataları önlemeye yönelik güçlü bir analiz tekniğidir [112]. Hatanın ortaya çıkması ile doğacak problemin müşteri gibi algılanması ilkesine dayanmaktadır. Hata Türü ve Etkileri Analizi çalışmasında belirlenen bütün hatalar için olasılık, ağırlık ve saptanabilirlik tahmini yapılmaktadır [112].

İşletmeye zarar verebilecek hatalı ve başarısız ürünlerin piyasaya sürülme olasılığını önleyen FMEA tekniği, sezgisel bir yaklaşıma dayanmaktadır. Gazetelerde büyük şirketlerin ürünlerinde ortaya çıkan ciddi güvenilirlik sorunları nedeniyle tasfiye aşamasına geldiklerine dair haberlere rastlanmaktadır [113]. Bu şirketler bu türden bir sorunla karşılaşınca kadar işlerini iyi yürütmüş, pazarda belirli bir yere gelmişlerdir. Bu türden bir sorun şirketleri, ürünün piyasadan toplanması gereğinden dolayı büyük

maddi zararlara sokmakta ve hatta şirket aleyhine davalar açılmasına neden olabilmektedir [113].

FMEA, prosesler için potansiyel hata modlarının kurulmasını ve değerlendirilmesini sağlar ve bunların çıktılar ve/veya ürün performansı üzerindeki etkilerini sunar. Hata modları kurulduktan sonra, risk azaltmak, potansiyel hataları ortadan kaldırmak, azaltmak ya da kontrol etmek için kullanılabilir [114]. FMEA, ürün ve prosesin anlaşılmasına dayanır. FMEA, metodolojik olarak karmaşık proses analizlerini yönetilebilir adımlara ayırır. Önemli hata modlarının, bu hatalara neden olan faktörlerin ve bu hataların olası etkilerinin özetlenmesi için önemli bir kaynaktır. Her bir hata modu çıktısı, bağlı bir risk skorudur [114].

FMEA, çeşitli endüstri kollarında risk yönetimi için yaygın olarak kullanılır. Riskin basit olarak ölçümünün elverişli olmadığı, riskin kök nedenlerinin tanımlandığı ve risk azaltma araçlarının üstün olduğu yerlerde kullanılır. FMEA, tasarım, hizmet ve proseslerin geliştirilmesinde en kullanışlı ve etkili araçlardan biridir. FMEA'nın amacı, mümkün olduğunca risklerin kaynağına yaklaşmaktır [114]. Bu, riskin kök nedeninin belirlenmesini sağlar. Aynı zamanda belirli bir hata oluşumu algılama yollarının seçimine izin verir ve/veya bu hatanın etkilerini engelleme veya azaltma seçeneklerini sağlar. İyi bir FMEA metodolojisi, bir sistem ve bu sistemin sonuçlanan etkilerinin olası hatalarının tanımlanması ve kayıt edilmesini sağlar. Aynı zamanda zarar şiddetini azaltan aksiyonları belirleyerek potansiyel hatanın değerlendirilmesini sağlar. Zarar şiddetinin oluşumunu azaltır ve algılamayı artırır [114].

FMEA sürecinde tüm adımlar potansiyel hata olasılıkları bakımından analiz edilir. Her bir potansiyel hata ihtimalinin sonucu olarak gelişen ürün kalitesi, hasta güvenliği ve/veya etkinlik üzerine olan yüksek etkilerin miktarı belirlenir. Sonra algılama veya etkisini azaltma kapasitesine göre son atanmış risk skorlarına ulaşılır [114]. Her bir hatanın risk hesaplaması için risk skor matrisine değerler girilir. Bu risk matrisi, her bir adımda toplam Risk Öncelik Numarası (RPN) temelinde uygulanmış gerekli olan dikkat seviyesi ve/veya önceliğin kolay belirlenmesini sağlar. FMEA çıktıları, kabul edilebilir bir seviyede toplam riskin azaltılması ve bir kontrol stratejisinin tasarlanması için kaynak olması adına bir tavsiyeler listesidir [114].

FMEA tekniğinin amaçlarını şöyle sıralamak mümkündür [112];

- Ürün veya proseste oluşabilecek hata türlerini, etkilerini ve kritiklik derecelerini kararlaştırmak,
- Ürün veya proseste oluşabilecek potansiyel hataları önceden belirleyerek bu hataların oluşmasını engellemek,
- Nihai ürünün müşteri ihtiyaç ve beklentilerini karşıladığından emin olmak için, planlanan imalat ve montaj prosesleriyle bağlantılı olarak bir ürünün tasarım karakteristiklerini analiz etmek,
- Potansiyel hata türleri belirlendiğinde, onları ortadan kaldırmak için düzeltici önlemleri almak veya sürekli bir şekilde onların oluşma potansiyellerini azaltmak ve böylece ürünün geliştirilmesini sağlamak,
- Montaj veya imalat prosesi için sistemin dayandığı neden ve ilkeleri de dokümante etmek [112].

FMEA risk yönetim aracının avantaj ve dezavantajları Tablo 2-6'da belirtildiği gibidir [112].

Tablo 2-6 : FMEA'nın avantaj ve dezavantajları

Avantajlar	Dezavantajlar
<p>Aşırı karmaşık durumlara bile uygundur.</p> <p>Tekdüze bir risk değerlendirmesi elde edilebilir.</p> <p>Elde edilen sonuçlar direkt olarak ilgili risklerle ilişkilendirilebilir.</p> <p>Risk üzerindeki çeşitli azaltma/algılama yöntemlerinin etkisi kolayca modellenebilir.</p> <p>Uygulanan düzeltici aksiyonlardan gelen geliştirme/düzeltilmelerin iyi dokümante edilmesini sağlar.</p> <p>Test programlarının gelişimi ve hat izleme kriterinde kullanışlı bilgiler sağlar.</p> <p>Üretim sürecinde potansiyel ürün hatalarını, analiz ederek geriye dönük tarihsel veri sağlar. Benzer tasarım veya proseslerde yeni geliştirme fikirleri sağlar.</p>	<p>Şartların açık ve net olarak tanımlanması sırasında önemli derecede çaba gerektirir.</p> <p>Her bir adımın risk skorunun atanmasında önemli derecede çaba gerektirir</p>

Risk Değerlendirme Amacı Tanımla:

Risk değerlendirme çalışmalarının amacı tehlikeyi belirlemek, her tehlike için risk boyutunu tahmin etmek ve riskin kabul edilip edilmediğine karar vermektir [115].

FMEA çalışmasında belirlenen amacı bilinen veya potansiyel bütün hataları engellemek için olasılık, şiddet ve saptanabilirlik tahmini yapılmaktadır. Buna bağlı olarak da alınması, planlanması veya gözardı edilmesi gereken faaliyetler değerlendirilmektedir [115].

- Olasılık: Hatanın frekansıdır. Hatanın olmasının ihtimalidir,
- Şiddet: Hatanın ciddiyeti ve etkileridir. Ürün kalitesi ve varsa hasta üzerine olan etkisidir,
- Saptanabilirlik: Hatanın öncesinde çeşitli algı mekanizmaları ile tespit edilmesidir [115].

Toplam Proses, Birim Operasyonlar ve Adımlar gibi Proses Artışlarını Tanımla:

FMEA başlangıçta, geliştirme, üretim, kalite, ruhsat vb. tüm bölümlerden bir takım lideri, ve fonksiyonel uzmanlardan oluşan bir takım oluşturur. Oluşturulan takım öncelikle genel birim operasyonlarında prosesi tanımlar ve her birim operasyonunu kısımlara ayırır [115]. Prosesin detaylı akış diyagramının kullanımının veya tasarım dizaynının değerlendirmesi istenir. Aynı zamanda ekip üyelerinin, verilen tavsiyelerin uygulanmasından sorumlu olacak olan tüm paydaşlarla bilgi alışverişi içinde olması fizibilite sağlamak açısından önemlidir [115].

Ünite operasyonunun kısımlara ayrılması, her ünite operasyonu için doğru risk değerlendirmesini ve dolayısıyla tüm üretim trenini sağlamak için yeterli büyüklükteki proses artışlarında yapılmalıdır [115]. Takımın doğru risk skorunu ilgili adıma uygun olarak atayabilmesi için her bir adımı mümkün olduğunca detaylandırarak tarif etmesi çok kritiktir. Bu ek detaylandırmalar daha fazla çaba gerektirmesine rağmen yüksek doğrulukta sonuçlar alınmasını sağlar. Her bir takım için uygun ve yeterli detaylandırma derecesi, insiyatif alınarak karar verilir ve projenin toplam önemine bağlıdır [115].

Açık Tanımlar Kur:

FMEA değerlendirmesinde üç komponent vardır: Şiddet, Olasılık ve Saptanabilirlik. Bu üç komponentin çeşitli seviyeler için tanımları açık net bir şekilde oluşturulmalıdır. Her bir bileşen tanımlamalarının örnekleri, Tablo 2-7, Tablo 2-8 ve Tablo 2-9'da gösterilmiştir. Bu beş-nokta derecelendirme ölçeği olan tablodaki risk profil özellikleri, aşağıda verilenleri sağlamak için derecelendirme yapmaktadır [115]:

- Anlamlı risk önceliklendirmesini desteklemek ayırımın uygun düzeyleri
- Proses ve ürün kalitesine olan tüm risk kapsamında açıkça uygun anlamlılık
- Toplam risk önceliklendirmeye orantısız olarak katkı sağlayan bir özellik olmamasını sağlayan risk profil özelliklerinde (şiddet, ihtimal ve algılama) tutarlılık [115].

Farklı düzeylere atanan tanımların, düzeylerin ve sayıların, kurum veya şirket tarafından önceden belirlenmiş tanımlara veya değerlendirmelere bağlı olarak değişebileceğinin dikkate alınması önemlidir [115]. Ancak, FMEA değerlendirme sistemi için bir takım tanımlar oluşturulduğunda, tanımlar, bir projedeki birim operasyonlar içerisinde tutarlılık oluşturmak üzere netliklerini valide etmek için sınırlı sayıda örnekle pilotlaştırılmalıdır [115].

Tablo 2-7 : FMEA için şiddet kriteri tablosu

Şiddet (S)		
Değer	Tanım	Kriter
1	Önemsiz	Proses kalitesi ve sağlamlığına etki yoktur
4	Hafif	Ürün kalitesine etki yoktur.
9	Önemli	Ürün kalitesine dikkate değer bir etki vardır ama reproses yapılarak geri dönüşüm yapılabilir.
16	Kritik	Ürün kalitesine, yeniden çalışma gerektirebilecek kadar yüksek etki vardır.
25	Feci	Ürün serisinde yeniden çalışma ile geri dönüştürülemez seviyede hata vardır.

Tablo 2-8 : FMEA için gerçekleşme ihtimali kriteri tablosu

Gerçekleşme İhtimali (P)		
Değer	Tanım	Kriter
1	Gerçekleşme ihtimali yok	Şimdiye kadar laboratuvar veya ölçek büyütme çalışmalarında görülmemiş bir hata, ama teorik olarak görülme ihtimali var.
3	Düşük gerçekleşme ihtimali	İlgili laboratuvar çalışmalarında bir veya iki kere görülmüş ama ölçek büyütme çalışmalarında hiç görülmemiş hata.
5	Ara ara gerçekleşme ihtimali	Hata potansiyeli ilgili laboratuvar veya ölçek büyütme çalışmalarında birkaç kez görülmüş ama eğer prosedürler doğru olarak izlenirse hata ihtimali çok düşük.
7	Orta seviyede gerçekleşme ihtimali	Hata potansiyeli ilgili laboratuvar veya ölçek büyütme çalışmalarında birkaç kez görülmüş, hatayı önlemede proses içi kontroller gerekebilir.
9	Yüksek gerçekleşme ihtimali	Hata potansiyeli ilgili laboratuvar veya ölçek büyütme çalışmalarında birkaç kez görülmüş, etkin standart dışı geri besleme kontrol döngüsü gerekebilir.

Tablo 2-9 : FMEA için algılanabilirlik kriteri tablosu

Algılama (D)		
Değer	Tanım	Kriter
1	Yüksek algılanabilirlik derecesi	A: Hatayı direkt olarak ölçen valide otomatik algılama sistemi B: İki veya daha fazla miktarda manuel olarak yapılan direkt veya dolaylı ölçüm yapan valide algılama sistemleri (Örneğin kontrol aralığı ve istatistiksel proses kontrol).
3	İyi algılanabilirlik	A: Bir kere manuel olarak yapılan ve hatanın direkt ölçümünü yapan valide algılama sistemi (Örneğin hatanın istatistiksel proses kontrolü ve valide PAT sistemi).
5	Algılaması muhtemel	A: Bir kere manuel olarak yapılan ve hatanın direkt ölçümünü yapmayan valide algılama sistemi (Örneğin PAT ölçümleri ve istatistiksel proses kontrole direkt bağlı olmayan hatalar).
7	Vasat algılanabilirlik	A: Valide olmayan (manuel veya otomatik) algılama (Örneğin görsel seviye kontrolü, görsel fiziksel kontrol).
9	Düşük algılanabilirlik veya hiç algılanamaz	Hatanın algılanabilme kabiliyeti yoktur.

Tanımlar, düzey ve farklı aşamalara atanan numaralar, değerlendirilen sisteme veya ilgili organizasyon tarafından daha önce oluşturulmuş tanımlara bağlı olarak değişir. Genel olarak şiddet, olasılık ve saptanabilirlik gibi bileşenlere, Risk Öncelik Numarasında (RPN) çarpıklık görülmesini önlemek için hep aynı derecelendirme ölçeği uygulanmalıdır [115]. RPN, şiddet, olasılık ve saptama değerlerinin tümünün çarpımıyla hesaplanır. Ayrıca bu derecelendirmede 1,2,3,4,5 gibi ardıl sayılar yerine 1,3,5,7,10 gibi ardıl olmayan sayıların kullanılmasının daha kullanışlı olduğu ispatlanmıştır. Ek olarak ardıl olmayan sayıların kullanılması, derecelendirmeler arasında daha iyi bir ayırım olmasını ve takım üyeleri arasında daha az fikir ayrılığının olmasını sağlar [115].

2.7. Minitab Programı ile Deneysel Tasarım

Minitab programı deneysel tasarım fazlarını aşağıda maddeler halinde verilen 4 faz ile açıklamaktadır [119];

- A. Planlama fazı,
- B. Tarama/Ayırma (Screening) fazı,
- C. Optimizasyon fazı,
- D. Doğrulama fazı [119].

A. Planlama aşaması

Bir deneyi planlamanın önemi;

Kaynaklar sınırlı olduğu için yaptığınız her deneyden en fazla bilgiyi almak çok önemlidir. İyi tasarlanmış deneyler, önemli ölçüde daha fazla bilgi üretebilir ve çoğu zaman tehlikeli veya plansız deneylerden daha az sayıda çalışma gerektirir [119]. Ayrıca, iyi tasarlanmış bir deney, belirlediğiniz etkileri önemli olarak değerlendirmeyi sağlayacaktır. Örneğin, iki değişken arasında bir etkileşim olduğu tahmin ediliyorsa, tasarımınıza her iki değişkeni de eklediğinizden emin olun. Etkileşim, "bir seferde bir faktör" deneyi ile tahmin edilemez. Bir değişkenin etkisi farklı bir değişkenin seviyesinden etkilendiğinde bir etkileşim oluşur [119].

Dikkatli planlama, deneme planının yürütülmesi sırasında ortaya çıkabilecek sorunları önlemenize yardımcı olabilir [119]. Örneğin, personel, ekipman mevcudiyeti, finansman ve sistemin mekanik yönleri deney yapma kapasitesini etkileyebilir. Bir proje düşük önceliğe sahipse, küçük sıralı deneyler yapmak istenebilir. Bu şekilde, daha önce

topladığınız verileri atmanız gerekmez. Kaynaklar tekrar kullanılabilir olduğunda denemeye devam edebilirsiniz [119].

Bir deneyin planlaması;

Denemelere başlamadan önce ne kadar hazırlanmanız gerektiği çözüm istenen soruna bağlıdır. Aşağıdaki adımları takip etmek deney planlamasına yararlı olacaktır [119].

Problemi tanımla;

İyi bir sorun bildirimini geliştirmek, doğru değişkenleri anlamayı sağlar. Bu adımda, cevaplamak istenen sorular belirlenir [119].

Hedefi tanımlama;

İyi tanımlanmış bir hedef, denemelerin doğru soruları yanıtlamasını ve pratik, kullanışlı bilgiler vermesini sağlayacaktır. Bu adımda, denemenin hedefleri tanımlanmalıdır [119].

Anlamlı bilgi sağlayacak deneysel bir plan geliştirme;

Teorik ilkeler ve gözlem ya da önceki deneylerle elde edilen bilgiler gibi ilgili temel bilgilerin dikkate alındığından emin olunmalıdır [119]. Örneğin, işlem performansını etkileyen hangi faktörleri, koşulları ve değişkenlikleri belirlemeye katkıda bulunabilir. için ek denemelerle katkıda bulunmanız gerekebilir. işlemek katkıda gerekebilir. Veya, süreç zaten kuruluysa ve etkili faktörleri belirlediyseniz, en uygun proses koşullarını belirlenmesini sağlayabilir [119].

Proses ve ölçüm sistemlerinin kontrol altında olduğundan emin olunması;

İdeal olarak, hem proses hem de ölçümler, çalışan bir istatistiksel proses kontrol (SPC) sistemi tarafından ölçülen istatistiksel kontrolde olmalıdır. İşlem tamamen kontrol altında tutulmasa bile, proses ayarlamaları yeniden yapılandırılabilir [119]. Ayrıca ölçüm sistemindeki değişkenliğin de belirlenmesi gerekir. Sisteminizdeki değişkenlik, önemli olduğu düşünülen fark/etkiden büyükse, denemeler yararlı sonuçlar vermeyecektir [119].

Minitab, proses kontrolünü değerlendirmek ve ölçüm sisteminizi analiz etmek için sayısız araç sunar [119].

B. Tarama/Ayırma (Screening) fazı

Birçok proses geliştirme ve üretim uygulamasında, potansiyel değişkenlerin (faktörlerin) sayısı büyüktür. Tarama (proses karakterizasyonu), ürün kalitesini etkileyen en önemli faktörleri belirleyerek faktör sayısını azaltmak için kullanılır. Bu azaltma, süreç iyileştirme çalışmalarında birkaç önemli faktöre yoğunlaşmayı sağlar [119]. Farklı tarama/ayırma (screening) faz tasarımları, farklı faktör türlerini tarayabilir ve eğriliği tespit edebilir veya modelleyebilir. Gerekirse, daha karmaşık etkileşimleri modellemek veya tepki yüzeyinin yapısını daha kesin olarak tanımlamak için daha fazla optimizasyon deneyi yapılabilir [119].

Aşağıdaki tasarımlar genellikle tarama/ayırma (screening) fazı için kullanılır [119]:

- Kesin tarama tasarımları, birçok faktörü deneyen az sayıda önemli faktör için karmaşık modelleri tahmin edebilir,
- Endüstride 2 seviyeli tam ve kesirli faktoring tasarımları yaygın olarak kullanılmaktadır,
- Plackett-Burman tasarımları düşük çözünürlüktedir, ancak bazı tarama deneyleri ve sağlamlık testlerinde faydalılıkları yaygın olarak kabul edilmektedir [119].

C. Optimizasyon aşaması

Önemli faktörleri tarama/ayırma (screening) yoluyla belirledikten sonra, deneysel faktörler için en uygun değerleri belirlemeniz gerekir. Optimal faktör değerleri proses hedefine bağlıdır. Örneğin, işlem verimini en üst düzeye çıkarmak ya da ürün değişkenliğini azaltmada kullanılabilir [119].

D. Doğrulama/Verifikasyon aşaması

Doğrulama, optimizasyon sonuçlarını onaylamak için öngörülen en uygun koşullarda bir sonraki deney yapılmasını içerir. Örneğin, optimum ayarlarda birkaç doğrulama işlemi yapabilirsiniz, ardından ortalama yanıtlar (responses) için bir güven aralığı elde edebilirsiniz [119].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kimyasal Maddeler

3.1.1.1. Üretimde Kullanılan Hammaddeler

Tez çalışması sırasında üretimde kullanılan hammaddeler, kaynakları ile birlikte aşağıda maddeler halinde verilmiştir.

- Kolekalsiferol kristal form - DSM
- Orta Zincirli Trigliserit - OLEOCHEMICALS
- Jelatin - GELITA DEUTSCHLAND GMBH
- Bütilhidroksi toluen - MERCK KGAA
- Sukroz - TATE & LYLE SUGARS LIMITED
- Prejelatinize Nişasta - INGREDION GERMANY GMBH
- Susuz koloidal silika (200) - EVONİK DEGUSSA GMBH
- Mikrokristalin selüloz (Tip 112) - JRS MICROCELLULOSE WEISSENBORN
- Susuz laktoz (Direk baskı tipi) - DFE PHARMA
- Kroskarmelloz sodium - JRS MICROCELLULOSE WEISSENBORN
- Magnezyum stearat - MALLINCKRODT INC.

3.1.1.2. Analizlerde Kullanılan Maddeler

Tez çalışması sırasında analizlerde kullanılan maddeler kaynakları ile birlikte aşağıda maddeler halinde verilmiştir.

- Asetonitril - JTBAKER
- Metanol - JTBAKER
- Fosforik Asit - MERCK
- Dimetilsülfoksit - MERCK
- Hidroklorik Asit - MERCK
- Sodyum Hidroksit - SIGMA

- Hidrojen Peroksit - MERCK
- Hekzan - MERCK
- Pentanol - MERCK
- Trimetilpentan - MERCK
- Dimetilsülfoksit - MERCK
- Sodyum Lauril Sülfat - JTBAKER
- Disodyum Hidrojen Fosfat - MERCK
- Sitrik Asit Monohidrat - JTBAKER

3.1.2. Cihaz ve Malzemeler

3.1.2.1. Üretimde Kullanılan Cihazlar

Laboratuar ölçekli deneme serileri, ölçek büyütme ve optimizasyon serileri ve pilot ölçekli proses validasyon serilerinde kullanılan cihazlar marka ve modelleri ile birlikte aşağıda maddeler halinde verilmiştir.

- Terazi - METTLER TOLEDO - AT 200
- Terazi - METTLER TOLEDO - PR 5002
- Terazi - METTLER TOLEDO - IND 690
- Mekanik Karıştırıcı - IKA - Eurostar
- Termometre - TESTO - 830T2
- Konteyner - GLATT CS-50
- Konteyner Karıştırıcı - GLATT - KCM 200
- Konteyner Karıştırıcı - ERWEKA - AR402
- Homojenizatör - IKA - ULTRA-TURRAX T25
- Rotostatör homojenizatör - SILVERSON - L4RT
- Yüksek basınçlı homojenizatör - GEA - PANDA PLUS 2000
- Yüksek basınçlı homojenizatör - GEA - NIRO SOAVI
- Eleme makinesi - FREWITT – MF LAB

- Eleme makinesi - FREWITT – OSCILLOWITT
- Eleme makinesi / Öğütücü - FITZMILL - M5A
- Akışkan Yataklı Kurutucu - GLATT - GPCG-2
- Akışkan Yataklı Kurutucu - GLATT - WSG-PRO 30
- Tablet baskı makinesi (Eksantrik) - KORSCH - BERLIN
- Tablet baskı makinesi (Rotary) - KORSCH - XL 100
- Tablet baskı makinesi (Rotary) - FETTE - 102i
- Blisterleme makinesi - ROHRER - R550
- Blisterleme makinesi - IMA - TR 100L

3.1.2.2. Analizlerde Kullanılan Cihazlar

Laboratuvar ölçekli deneme serileri, ölçek büyütme ve optimizasyon serileri ve pilot ölçekli proses validasyon serileri analizlerinde kullanılan cihazlar marka ve modelleri ile birlikte aşağıda maddeler halinde verilmiştir.

- Ultra Performans Sıvı Kromatografisi - WATERS - ACQUITY
- Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi - WATERS - ALLIANCE
- Partikül boyutu dağılımı ölçüm cihazı - MALVERN - STP5315
- Karl fischer su tayin cihazı - METTLER TOLEDO - V30
- Nem Tayin Cihazı - METTLER TOLEDO - HR 83
- Dağılıma testi cihazı - SOTAX - DT 2
- Terazi - METTLER TOLEDO - UMX2
- Sertlik tayin cihazı - SOTAX - HT100
- Çözünme hızı tayin cihazı - VARIAN - VK 7010
- 25 °C, %60 RH stabilite kabini – WEISS TECHNIC – WK46
- 30 °C, %65 RH stabilite kabini – WEISS TECHNIC – WK75
- 40 °C, %75 RH stabilite kabini – WEISS TECHNIC – WK30

3.1.3. Kullanılan Bilgisayar Yazılımları

- Minitab® 18 Statistical Software
- Rx MediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı 2018
- Microsoft Office Programları;
 - o Microsoft® Excel Office 365
 - o Microsoft® Word Office 365

3.2. Yöntemler

3.2.1. Hedef Ürün Kalite Profilinin Belirlenmesi

FDA tarafından Hedef Ürün Profili (TPP), ilk kez 2007 yılında taslak rehber olarak yayımlanmıştır. TPP, tüm bitmiş ürün geliştirme programını içine alır ve ürünle ilgili geliştirmenin her aşamasında bilgi verir. TPP, ürünün etiketindeki anahtar bölümler ve farmasötik geliştirme kapsamındaki çalışmalara dayanır [96].

Hedef Ürün Profili (TPP) şu şekilde tanımlanmaktadır; *'Üretilecek ilacın istenilen kalitede, güvenilir ve verimli olması için ulaşılmaması gereken kalite karakteristiklerinin beklenen ve dinamik özetidir.'* TPP konsepti ve uygulamaları QbD paradigmasında yenidir. Hedef ürün kalite profili (TPQP) ise TPP nin doğal bir uzantısıdır [123].

TPQP, hedef bitmiş ürünün güvenlik ve etkinliğini sağlayan veya sağlaması için üretim prosesi ve formülasyonunun optimizasyonunda kullanılan tasarımdır. Bu tanımlama ilk defa Uluslararası İlaç Mühendisleri Derneği (ISPE) tarafından kullanılmıştır [92]. Tekrar üretimlerde, etikette belirtilen teröpatik faydaların sağlanacağını gösteren kalite karakteristikleridir. TPQP kapsamında, bitmiş ürünün safsızlık, stabilite, salım profilleri, tanıma, miktar tayini ve ürüne özgü özellikler yer almaktadır. Ürüne özgü özellikler arasında oral süspansiyonun yeniden süspand edilebilmesi, transdermal bir sistemin adhezyonu, topik bir kremin viskozitesi örnek olarak gösterilebilir [92].

TPQP formülasyonların araştırmacılar tarafından oluşturulurken, verimli ve odaklanmış olunmasını sağlar. Doğru planlamalarla, sağlam formülasyonlar ve üretim prosesleri geliştirilirken, performans geliştirici kontrol stratejileri geliştirilebilir. TPQP, içerik, deneyler, dozaj formları, etiket uygunluğu ile ilgilidir [123]. QbD'nin temel yaklaşımı, kalitenin tasarım aşamasında oluşturulmasıdır. Dolayısıyla bu yaklaşımla üretilen ilaç ürünü, her zaman önceden belirlenmiş Hedef Ürün Kalite Profilini (TPQP) sağlamalıdır [123].

Çalışmada geliştirilmesi hedeflenen Kolekalsiferol içeren tabletlere ait Hedef Ürün Profili Tablo 3-1'de verilmektedir.

Tablo 3-1 : Kolekalsiferol içeren tabletlere ait Hedef Ürün Kalite Profili

TPQP Unsurları	Hedef	Gerekçe
Dozaj Formu	Hızlı salımlı tablet	Hasta uyuncunu artırmak
Uygulama yolu	Oral	Hasta uyuncunu artırmak
Yitilik	2000 IU	Risk taşımayan maksimum etkinlik
İlaç Ürünü Kalite Özellikleri	Fiziksel Özellikler Tanıma Miktar Tayini İçerik Tekdüzeligi Çözünme Hızı Testi İlgili bileşikler Kalıntı Solventler Su İçeriği Mikrobiyal Limitler	Farmakope, ICH ve firma içi belirlenen limitlere uygunluk
Raf ömrü	24 ay	Kabul edilebilir bir raf ömrü ve ticari sebepler nedeniyle ürün elde etmek.
Kap-kapak sistemi / Ambalajlama	Blister ambalaj	Hedef raf ömrü süresine ulaşmak ve teslimat süresince tabletlerin sağlamlığını garanti altına almak. Ürün özelliklerine uygunluk.

3.2.2. Kritik Kalite Özelliklerinin Belirlenmesi

Kritik kalite özelliği (CQA), ürünün kalitesini güvence altına almak için doğrudan veya dolaylı olarak kontrol edilmesi gerekli fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özellik veya karakteristiklerdir [92]. CQA, ürünün doğrudan performansını veya performansını belirleyen parametreleri tanımlar. ICH Q8 (R2) rehberi, kontrol edilmesi gereken bu özellik ve karakteristiklerle ilgili limit değerleri vermektedir. CQA'lar genellikle etkin madde, yardımcı maddeler, ara ürünler ve bitmiş ürün ile ilişkilidir. Bitmiş ürünün CQA'ları, istenen kalite, güvenlik ve etkinliği veren özellikleri içermektedir [92].

Kritik Kalite Özelliklerinin belirlenmesi bir özelliğin kabuledilebilir aralığın dışına çıkarak hastaya vereceği zararın şiddeti baz alınarak yapılır ve ICH Q9 kılavuzuna göre risk değerlendirmesi ile yapılır. Tüm kalite özellikleri ilaç ürününün hedef unsurlarıdır ve iyi bir kalite yönetim sistemi, uygun formülasyon/proses tasarımı ve geliştirilmesi yoluyla sağlanmalıdır [123]. Yapılacak risk değerlendirmesindeki anahtar faktör ürünün belirli bir kalite özelliği ile ilgili birikmiş klinik veya klinik olmayan denemeler ve laboratuvar testleri gibi önceden kazanılmış ürün bilgisidir [123]. Ayrıca,

benzer moleküllerle ilgili yapılan çalışmalardan ve literatür bilgisinden de ürün hakkında bilgi edinilebilir. Tüm bu bilgiler birlikte kullanıldığında ürün etkinliği ve güvenliği ile kritik kalite özelliklerini ilişkilendirmek için bir temel sağlar. Risk değerlendirmesi sonucu kritik kalite özellikleri önem sırasına göre sıralanır [123].

İlaç geliştirme açısından bakıldığında, çalışmamızda yalnızca ürünün formülasyon ya da proses değişkenlerinden etkilenme potansiyeli oldukça yüksek Kritik Kalite Özellikleri araştırılmış, ilaç kalite unsurları, hedefleri ile birlikte değerlendirilmiş, gerekçeleri açıklanarak kritik kalite özelliği olup olmadığı belirlenmiştir. Kritik Kalite Özellikleri Tablo 3-2’de verilmektedir.

Tablo 3-2 : Kritik Kalite Özellikleri İçin Değerlendirilen İlaç Kalite Özellikleri

İlaç Kalite Özellikleri		Hedef	Kritik Kalite Özelliği midir?	Gerekeç	
Fiziksel Özellikler	Görünüş	Renk	Hastaya yönelik renk olmalıdır. Görsel bir tablet kusuru olmamalıdır.	Hayır	Renk direk olarak güvenlik ve etkililik ile bağlantılı olmadığı için kritik bir özellik değildir.
		Şekil	Hastaya yönelik şekilde olmalıdır. Görsel bir tablet kusuru olmamalıdır.	Hayır	Şekil hasta açısından ve ürün etkinliği ile bağlantılı olmadığı için kritik bir özellik değildir.
	Boyut	Kolay yutulabilen, hasta uyuncunu artıran ve tedavi rejimine uyum sağlayan tablet boyutu hedeflenir.	Hayır	Genellikle tablet boyutu direk olarak ürünün güvenilirlik ve etkililiği ile bağlantılı değildir.	
	Koku	Hoş olmayan koku olmamalıdır.	Hayır	Genellikle belirgin koku direk olarak ürün etkinliği ile bağlantılı değildir ama hastanın kabullenişini etkileyebilir. Bu yüzden formülasyon dizaynı, yardımcı ürünler ve olası solvent kullanımı gözden geçirilmelidir.	
	Friabilite	Maks % 1.0	Evet	Friabilite tabletler için farmakope gerekliliklerine göre rutin testtir. Ufalanabilirliğin yüksek olması tablette ve etkin madde de kayıplara neden olabilir.	

Tablo 3-3 (Devamı-1): Kritik Kalite Özellikleri İçin Değerlendirilen İlaç Kalite Özellikleri

İlaç Kalite Özellikleri	Hedef	Kritik Kalite Özelliği midir?	Gerekeçe
Tanma	Kolekalsiferol için pozitif olmalıdır.	Evet*	Tanma testleri ürün içinde pozitif olmalıdır.
Miktar Tayini	Hedef değer etiket değerinin % 100'üdür. % 95.0 - % 105.0 aralığında olabilir.	Evet	İlaç etkinliği için kritiktir.
İçerik Tekdüzeligi	E.P. 2.9.40 İçerik Tekdüzeligi'ne uygun olmalıdır.	Evet	İçerik tekdüzeligindeki değişkenlik güvenlik ve verimliliği etkiler. Proses değişkenleri ve formülasyonun her ikisi de içerik tekdüzeligini etkiler. Bu yüzden kritik kalite özellikleri ürün ve proses gelişimi boyunca değerlendirilmelidir.
Çözünme Hızı	USP <711> monografını karşılamalıdır.	Evet	Ürün in-vitro çözünme özellikleri, in-vivo özellikleri ile direkt ilişkide olduğu ve etkilediği için kritiktir. Belirlenecek limitler dahilinde ürün çözünme göstermelidir.
Bozulma Ürünleri	ICH impürite spesifikasyonlarına uygun olmalıdır.	Evet	Bozulma ürünleri güvenliği etkiler ve bu yüzden ICH gerekliliklerine veya referans ürünün hasta maruziyeti karakterizasyonuna göre kontrol altında tutulmalıdır. Toplam impürite limitleri referans ürün analizlerine göre belirlenir. Hedef bilinmeyen impürite limitleri ICH tanıma alt seviyesi kullanılarak belirlenir. Formülasyon ve proses değişkenleri bozulma ürünlerini etkileyebilir. Bu yüzden bozulma ürünleri ürün ve proses gelişimi boyunca değerlendirilmelidir.

Tablo 3-4 (Devamı-2): Kritik Kalite Özellikleri İçin Değerlendirilen İlaç Kalite Özellikleri

İlaç Kalite Özellikleri	Hedef	Kritik Kalite Özelliği midir?	Gerekeçe
Kalıntı Solventler	ICH kalıntı solvent spesifikasyonuna uygun olmalıdır.	Evet*	Üretim prosesine bağlı olarak solvent kullanımına bağlı olarak tekrar değerlendirilecekti.
Su İçeriği	Formülasyon dizaynına ve ön stabilite çalışmalarına göre değerlendirilecektir.	Evet*	Su içeriği doğrudan ürün etkinliği ile ilişkili değildir ancak etkin maddenin hidroliz ile bozunma mekanizmasının olması durumunda ürünün stabilitesini ve dolaylı olarak hasta güvenliğini etkileyebilir. Bu yüzden kritik kalite özellikleri formülasyon ve proses geliştirme aşamalarında detaylı olarak değerlendirilmeyecek ve nihai üründe ilgili testlerle kontrol altında tutulacaktır.
Mikrobiyal Limitler	İlgili farmakope kriterlerini karşılamalıdır.	Evet*	Mikrobiyal limitleri karşılamama hasta güvenliğini etkileyecektir. Bu yüzden kritik kalite özellikleri formülasyon ve proses geliştirme aşamalarında detaylı olarak değerlendirilmeyecek ve nihai üründe ilgili testlerle kontrol altında tutulacaktır.

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

3.2.3. Risk Değerlendirmesi

Çalışmamızda risk değerlendirmesi için Tasarım FMEA kullanılmıştır. Tasarım FMEA: üretimine geçilmeden önce ürünlerin analizinde kullanılır [124].

3.2.3.1. Hata Modu ve Etkileri Analizi (FMEA)

FMEA, ürünlerin ve proseslerin geliştirilmesinde öncelikli olarak hata riskinin ortadan kaldırılmasına odaklanan ve bu amaçla yapılan faaliyetleri belgelendiren bir tekniktir [124]. Bu analiz önleyici faaliyetlerle ilgilenmektedir. Risk değerlendirmesi yapılırken RÖS değeri aşağıda verilen denklem (3-1) ile hesaplanır [124];

3-1

$$RÖS = P (\text{olasılık}) \times S (\text{şiddet}) \times D (\text{fark edilebilirlik})$$

P: Her bir zarar modunun oluşma olasılık değeri;

S: Zararın ne kadar önemli olduğunun değeri, şiddet, ciddiyet;

D: Zarar meydana getirecek durumun keşfedilmesinin zorluk derecelendirmesi; RÖS: Risk öncelik Sayısı [124].

Bu ölçütlere göre analizler yapılır ve sonuçlar risk tablosuna kaydedilir. Sonuçta kritik olayların meydana gelmeleri önlenmeye çalışılır. RÖS katsayısının en büyük değerinden başlanarak önlemler alınmasına başlanır, çünkü en büyük zararlar RÖS'nın en büyük değerlerine isabet etmektedir [123, 125].

Deney tasarımında ise FMEA kritik kalite özelliklerinin belirlenmesinde kullanılabilir. Bu değerlendirme ile ürünün hangi özelliklerinin kaliteyi sağlamak için kritik (riskli) olduğunu belirlemek amacıyla yapılır [123, 125]. Riskli bulunan özellikler Tasarım Alanında değerlendirilerek kaliteye olan etkileri kontrol altına alınmış olunur [123, 125]. Çalışmamızda geliştirilecek ürünün Kritik Kalite Özelliklerini (formülasyon ya da proses değişkenlerinden etkilenme potansiyeli oldukça yüksek) FMEA ile belirlenmiştir. Risk değerlendirmesi sonuçları Tablo 3-3 'te yer almaktadır.

Tablo 3-5 : Kritik Kalite Özelliklerinin risk analizi (FMEA) ile belirlenmesi

Hata Modu	Hata Nedenleri	Hata Etkileri	P (0-10)	D (0-10)	S (0-10)	(RÖS)	ÖNLEMLER
Friabilite	Yanlış tablet baskı kuvveti, Formülasyon bileşenleri ve oranlarının yanlış seçimi ile toz basılabilirliğinin uygun olmaması	Uygun olmayan mekanik dayanıklılığa bağlı olarak eksik doz uygulama, Uygun olmayan biyoyararlanım.	1	3	4	12	Uygun baskı kuvveti, Formülasyon bileşen ve oranlarının doğru seçimi, Basılabilirliği uygun toz elde edilmesi
Miktar Tayini	Etken madde kaybına sebep olacak yanlış proses ve parametre seçimi, Etken maddenin yağ bazlı çözücü içerisinde tamamının çözünmemesi, Koruyucu yardımcı madde miktarının yeterli olmaması	Yetersiz veya fazla doz uygulama, Uygun olmayan biyoyararlanım, Toksisite riski	3	5	16	240	Final emülsiyon hazırlama ve ara ürün elde edilmesinde uygun proses ve parametrelerinin seçimi, Koruyucu yardımcı madde miktarının doğru belirlenmesi
İçerik Tekdüzeligi	Yetersiz toz akış özellikleri, Etken maddenin homojen dağıtılmaması, Yetersiz karıştırma hız ve süresi, Tablet baskıda yetersiz besleyici hızı,	Yetersiz veya fazla doz uygulama, Uygun olmayan biyoyararlanım, Toksisite riski	3	5	16	240	Uygun toz akışına sahip final karışımın elde edilmesi, Yeterli karıştırma hız ve süresinin belirlenmesi, Tablet baskı prosesinde uygun besleyici hızının belirlenmesi
Çözünme Hızı	Yanlış tablet baskı kuvveti, Formülasyon bileşenleri ve oranlarının yanlış seçimi, Matriks yapısı içerisinde etken madde yağlı çözeltilisinin uygun yüzey alanına sahip şekilde dağıtılmaması.	Uygun olmayan biyoyararlanım	3	7	9	189	Uygun baskı kuvveti, Formülasyon bileşen ve oranlarının doğru seçimi, Etken madde yağlı çözeltilisinin uygun yüzey alanına sahip şekilde dağıtılması.
Bozunma Ürünleri	Etken maddenin bozunmasına sebep olacak yanlış proses ve parametre seçimi, Koruyucu yardımcı madde miktarının yetersiz olması, Etken madde ile geçimsiz yardımcı madde seçimi.	Yetersiz doz uygulama, Toksisite riski	7	9	25	525	Uygun proses ve parametre seçimi ile etken maddeyi dış etkenler koruyacak yapının oluşturulması, Koruyucu yardımcı madde miktarının doğru belirlenmesi, Geçimlilik çalışması ile uygun yardımcı maddelerin seçimi

3.2.3.2. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Formülasyon Bileşenleri Risk Değerlendirmesi

Kolekalsiferol içeren ara ürün formülasyon bileşenleri risk değerlendirmesi Tablo 3-4'teki risk sınıflandırma derecesine göre yapılmıştır.

Tablo 3-6 : Risk sınıflandırma sistemi

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

Kritik kalite özelliklerine etkileri temel alınarak yapılan risk değerlendirmesi ara ürün formülasyon bileşenlerinin Tablo 3-5'te verilen özellikleri için yapılmıştır.

Tablo 3-7 : Ara ürün formülasyon bileşenlerinin özelliklerinin başlangıç risk değerlendirmesi

İçerik	Risk Değerlendirmesi Yapılan Özellikler	Kritik Kalite Özellikleri ile İlişkili Risk
Trigliserit	Trigliserit tipi	Orta
	Birim formüldeki miktarı	
Bütülden hidroksi toluene miktarı	Birim formüldeki miktarı	Yüksek
Sukroz miktarı	Birim formüldeki miktarı	Orta
Jelatin	Jelatin tipi	Orta
	Birim formüldeki miktarı	
Deiyonize Su	Proseste kullanılan miktarı	Orta
Prejelatinize Nişastası	Birim formüldeki miktarı	Yüksek
Susuz kolloidal silika (Aerosil 200)	Birim formüldeki miktarı	Yüksek

3.2.3.3. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Üretim Yöntemi Başlangıç Risk Değerlendirmesi

Ara ürün üretim yöntemi başlangıç risk değerlendirmesi Tablo 3-4'teki risk sınıflandırma derecesine göre yapılmıştır.

Kritik kalite özelliklerine etkileri temel alınarak yapılan risk değerlendirmesi ara ürün üretim yönteminin her proses basamağı için Tablo 3-6'da verilen proses parametreleri için yapılmıştır.

Tablo 3-8 : Başlangıç risk değerlendirmesi yapılan bitmiş üretim yöntemi proses parametreleri

Proses basamağı	Proses Parametresi
Ön emülsiyon hazırlama	Başlangıç suyunun sıcaklığı
	Homojenizatör hızı
	Homojenizasyon süresi
Final emülsiyon hazırlama	Yüksek basınçlı homojenizatör basınç değeri
Akışkan yataklı granülatörde üstten spreyleme	Giriş hava sıcaklığı
	Giriş hava debisi
	Giriş hava mutlak nem değeri
	Ürün sıcaklığı
	Spreyleme hızı
	Atomizasyon basıncı
	Sprey tabanca pozisyonu
Akışkan yataklı granülatörde kurutma	Giriş hava sıcaklığı
	Giriş hava debisi
	Giriş hava mutlak nem değeri
	Ürün sıcaklığı
	Kurutma süresi
Eleme	Elek sistemi tipi
	Elek por büyüklüğü
	Eleme hızı
Karıştırma	Karıştırıcı konteyner tipi
	Karıştırma hızı
	Karıştırma süresi

3.2.3.4. Bitmiş Ürün Formülasyon Bileşenleri Başlangıç Risk Değerlendirmesi

Bitmiş ürün formülasyon bileşenleri başlangıç risk değerlendirme Tablo 3-4'teki risk sınıflandırma derecesine göre yapılmıştır.

Kritik kalite özelliklerine etkileri temel alınarak yapılan risk değerlendirme bitmiş üründe yer alan fonksiyonel yardımcı maddelerinin Tablo 3-7'de verilen özellikleri için yapılmıştır.

Tablo 3-9 : Başlangıç risk değerlendirme yapılan bitmiş ürün formülasyon bileşenlerinin özellikleri

İçerik	Risk Değerlendirmesi Yapılan Özellikler
Kroskarmelloz sodyum	Birim formüldeki miktarı
Susuz kolloidal silika (Aerosil 200)	Birim formüldeki miktarı
Magnezyum stearate	Birim formüldeki miktarı

3.2.3.5. Bitmiş Ürün Üretim Yöntemi Başlangıç Risk Değerlendirmesi

Bitmiş ürün üretim yöntemi başlangıç risk değerlendirme Tablo 3-4'teki risk sınıflandırma derecesine göre yapılmıştır.

Kritik kalite özelliklerine etkileri temel alınarak yapılan risk değerlendirme bitmiş ürün yönteminin her proses basamağı için Tablo 3-8'de verilen proses parametreleri için yapılmıştır.

Tablo 3-10 : Başlangıç risk değerlendirme yapılan bitmiş üretim yöntemi proses parametreleri

Proses basamağı	Proses Parametresi
Ön karıştırma	Karıştırma hızı ve süresi
Lubrikasyon öncesi karıştırma	Karıştırma hızı ve süresi
Final karışım / Lubrikasyon	Karıştırma hızı ve süresi
Tablet Baskı	Zimba özellikleri
	Baskı hızı
	Toz besleme hızı
	Ana baskı kuvveti

3.2.4. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Ön Formülasyon Çalışmaları

Tez konumuz olan Kolekalsiferol 2000 IU Tablet ürün gelişimi için Avrupa Farmakopesinde mevcut olan kolekalsiferol konsantre toz formu kriterlerine uygun yeni bir ara ürün geliştirilmiştir.

Avrupa Farmakopesi Kolekalsiferol konsantre (toz form) için aşağıdaki açıklama verilmiştir [21].

“Kolekalsiferol’ün (0072) yağlı bir çözeltilisinin, uygun bir matriks yapı içinde dağıtılmasıyla elde edilen toz konsantresi, genellikle yetkili otoritelerce izinli, uygun kalitede bir jelatin ve karbonhidrat kombinasyonuna dayalı elde edilir. İçerik: 100.000 IU / g’den az olmayan konsantrasyonda, etikette belirtilen kolekalsiferol içeriğinin %90.0’undan - %110.0’una kadardır. Antioksidanlar gibi uygun stabilizatörler içerebilir.”

Kolekalsiferol kristal formu kullanarak yeni bir Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre kuru toz formunda ara ürün geliştirme amacı genel hatlarıyla aşağıda maddeler halinde verilmiştir [120];

- Kolekalsiferolün stabilitesini artırmak amacıyla tüm zararlı etkenlere karşı izolasyonunu sağlayan katı bir matriks yapı içerisinde dağıtmak,
- Kolekalsiferolün matristeki ince dağılımı ile elde edilen, biyoyararlanım açısından en uygun koşulları sağlamak,
- Kolekalsiferolün 2000 IU dozu çevirme faktörü ile 0,020 mg kolekalsiferol (kristal form) miktarına denk gelmektedir. Geliştirilen tablet formülasyonunda yüzde miktarı çok düşük olan kolekalsiferolün homojen şekilde dağılmış olduğu, iyi bir akışa sahip bir ara ürün ile bitmiş ürünün içerik tek düzeliği kritik kalite özelliğini sağlamak [120].

Bu amaçlar kapsamında Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre kuru toz formunda ara ürün gelişimi için ilk olarak laboratuvar ölçekli seriler ile ön formülasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre kuru toz formunda ara ürün ön formülasyon çalışmaları kapsamında üretim prosesi seçimi, ara üründe kullanılacak yardımcı maddelerin seçimi, ara ürün üretiminde kullanılacak homojenizatör tipi seçimi çalışmaları yapılmıştır.

3.2.4.1. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Proses Seçimi Çalışmaları

Kolekalsiferol içeren ara ürün proses seçimi çalışmaları, Avrupa Farmakopesi Kolekalsiferol konsantre (toz form) tanımlamasına uygun ve sağlanması amaçlanan stabilite, biyoyararlanım, tek düzelik kalite özelliklerini karşılayan ve hedeflenen bitmiş ürün olan tablet dozaj formu üretiminde, formülasyon bileşeni olarak kullanıma uygun özellikte bir ara ürün elde edebilmek amaçları doğrultusunda yapılmıştır.

3.2.4.2. Kolekalsiferol İçeren Ara Üründe Kullanılacak Yardımcı Maddelerin Seçimi

Kolekalsiferol içeren ara üründe kullanılacak yardımcı madde seçimi çalışması;

- Geçmişteki benzer ürün ve benzer procese sahip ürünlerin geliştirme ve çalışmalarından elde edilen deneyim ve bilgiler,
- Avrupa Farmakopesi Kolekalsiferol konsantre (toz form) monografında yaptığı tanımlamada verdiği içerik bilgileri [21],
- Literatür araştırmaları,
- Geçimlilik çalışmaları,
- Ara ürün için seçilen procese uygunluk, maddeleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

Yardımcı madde seçimi çalışmalarında ara ürün üretimi için seçilen proses ile hazırlanarak ara üründe yapılan kontroller ile bitmiş ürün tablet dozaj formuna getirilebilen formülasyon denemelerinde bitmiş ürün kontrolleri yapılmıştır.

3.2.4.3. Kolekalsiferol İçeren Ara Üründe Kullanılacak Homojenizatör Tipi Seçimi

Kolekalsiferol yağı damlacıklarının emülsiyondaki büyüklüğü in-vivo ürün performansı için kritik bir özelliktir. Kolekalsiferolün yağ damlacık boyutunun mikro-nano boyutlarda dağılmış olan ürünlerde olduğunda biyoyararlanımının arttığı bilinmektedir [121]. Bu sebeple spreyleme öncesi hazırlanacak final emülsiyon için kolekalsiferol yağ damlacık boyutunun $d(0.9) \leq 3\mu\text{m}$ olması kararlaştırılmıştır.

İstenilen kolekalsiferol damlacık boyutuna sahip final emülsiyon elde etmek için uygun homojenizatörün seçimi önemli bir rol oynar. Mevcut literatüre dayanarak, butilhidroksitolüen ışığa, neme ve ısıya karşı oldukça hassastır; antioksidan olarak doğası

gereği hızla okside olduğu bilinmektedir [56]. Homojenizatör tipi seçimi çalışmasında kolekalsiferol damlacık boyutu ile birlikte BHT miktar tayini kontrolü de yapılmıştır.

Homojenizatör tipi seçiminde değerlendirilen homojenizatörler Tablo 3-9'da verilmiştir. Homojenizatör tipi seçimi için Tablo 3-10'da verilen formülasyonlar hazırlanmıştır.

Tablo 3-11 : Homojenizatör tipi seçiminde değerlendirilen homojenizatörler

Homojenizatör Tipi	Model
Basit	IKA Ultra-Turrax T25 Basic
Rotastatör	Silverson L4RT
Yüksek Basıncılı Homojenizatör	PandaPlus 2000

Tablo 3-12 : Homojenizatör Tipi Seçimi İçin Hazırlanan Formülasyonlar

Deneme Seri No	F01	F02	F03
İçerik	mg/g	mg/g	mg/g
Kolekalsiferol (kristalin form)	2,50	2,50	2,50
Jelatin	44,58	44,58	44,58
Orta Uzunlukta Trigliserit	98,33	98,33	98,33
Sukroz	107,09	107,09	107,09
Bütildihidroksi toluen	5,00	5,00	5,00
Prejelatinize Nişastası	671,25	671,25	671,25
Susuz koloidal silika	71,25	71,25	71,25
Deiyonize Su*	1071,25	1071,25	1071,25
Toplam	1000.0	1000.0	1000.0
Kullanılan Homojenizatör Tipi	IKA Ultra-Turrax T25 Basic	Silverson L4RT	PandaPlus 2000

*Bitmiş üründe yer almaz prosteşte çözücü olarak kullanılır.

3.2.5. Kolekalsiferol İçeren Bitmiş Ürün Ön Formülasyon Çalışmaları

Avrupa Farmakopesinde tanımlı kolekalsiferol konsantre toz formu monografına uygun olarak geliştirilen ara ürün kullanılarak, birim formülasyonunda 2000 IU miktarda kolekalsiferol içeren tablet dozaj formunda bitmiş ürün geliştirme amacıyla öncelikli olarak laboratuvar ölçekli ön formülasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bitmiş ürün ön formülasyon çalışmaları kapsamında;

- Bitmiş ürün üretim prosesi seçimi,
- Tablet formülasyonu bileşenleri seçimi,
- Kolekalsiferol ara ürün ile tablet formülasyon bileşenlerinin geçimlilik çalışması,
- Bitmiş ürün için ambalaj materyali seçimi çalışmaları yapılmıştır.

3.2.5.1. Kolekalsiferol İçeren Bitmiş Ürün Proses Seçimi

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş ürün proses seçimi aşağıda maddeler göz önünde bulundurularak yapılmıştır;

- Kolekalsiferol 100.000 IU konsantre toz içeren ara ürün elde edildikten sonra Kolekalsiferol 2000 IU Tablet ürünü için üretim kolaylığı, proses süresi,
- Kolekalsiferolün stabilitesi, bitmiş ürün içinde homojen dağılımı,
- Yardımcı maddelerin toz karışımına ekleme sırası, elenmesi, karışım süreleri yardımcı maddenin yapısal özellikleri, formülasyondaki fonksiyonları değerlendirilerek belirlenmiştir.

3.2.5.2. Kolekalsiferol Ara Ürün ile Tablet Formülasyon Bileşenlerinin Geçimlilik Çalışması

Geliştirilen Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre toz form ile tablet formülasyonunda kullanılacak yardımcı maddeler arasında geçimlilik çalışması yapılmıştır.

Geçimlilik çalışması için hazırlanan karışımlar viallere ağzı kapalı şekilde zorlayıcı koşul olarak 50°C 75 %RH koşulunda 30 gün olmak suretiyle çalışılmıştır. 50°C 75 %RH koşulu haricinde kontrol grupları olarak hazırlanan karışımlar viallere ağzı açık ve kapalı şekilde 40°C 75 %RH koşulunda ve 25°C 75 %RH koşulunda 30 gün olmak suretiyle çalışılmıştır.

Geçimlilik çalışmasında kontrol grupları olarak hazırlanan 25°C 75 %RH ve 40°C 75 %RH koşulları için geçimlilik çalışması tasarımı Tablo 3-11'de verilmiştir.

Tablo 3-13 : Ara Ürün ile Bitmiş Ürün Bileşenleri 25°C 75 %RH ve 40°C 75 %RH Koşulunda Geçimlilik Çalışması Tasarımı

Karışım	40°C 75 %RH		
	İmpürite A	En Büyük Bilinmeyen İmpürite	Toplam İmpürite
Kolekalsiferol Adsorbat	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç
	Açık vial 30. Gün	Açık vial 30. Gün	Açık vial 30. Gün
	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün
Kolekalsiferol Adsorbat : MCC 112	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç
	Açık vial 30. Gün	Açık vial 30. Gün	Açık vial 30. Gün
	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün
Kolekalsiferol Adsorbat : Susuz laktoz	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç
	Açık vial 30. Gün	Açık vial 30. Gün	Açık vial 30. Gün
	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün
Kolekalsiferol Adsorbat : Kroskarmelloz sodium	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç
	Açık vial 30. Gün	Açık vial 30. Gün	Açık vial 30. Gün
	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün
Kolekalsiferol Adsorbat : Susuz koloidal silika (200)	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç
	Açık vial 30. Gün	Açık vial 30. Gün	Açık vial 30. Gün
	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün
Kolekalsiferol Adsorbat : Magnezyum stearat	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç
	Açık vial 30. Gün	Açık vial 30. Gün	Açık vial 30. Gün
	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün

Zorlayıcı koşul olan 50°C 75 %RH koşulu için geçimlilik çalışması tasarımı Tablo 3-12'de verilmiştir.

Tablo 3-14 : Ara Ürün ile Tablet Formülasyon Bileşenlerinin 50°C 75 %RH Koşulunda Geçimlilik Çalışması Tasarımı

Karışım	50°C 75 %RH		
	İmpürite A	En Büyük Bilinmeyen İmpürite	Toplam İmpürite
Kolekalsiferol Adsorbat	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç
	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün
Kolekalsiferol Adsorbat : MCC 112	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç
	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün
Kolekalsiferol Adsorbat : Susuz laktoz	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç
	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün
Kolekalsiferol Adsorbat : Kroskarmelloz sodium	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç
	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün
Kolekalsiferol Adsorbat : Susuz koloidal silika (200)	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç
	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün
Kolekalsiferol Adsorbat : Magnezyum stearat	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç
	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün	Kapalı vial 30. Gün

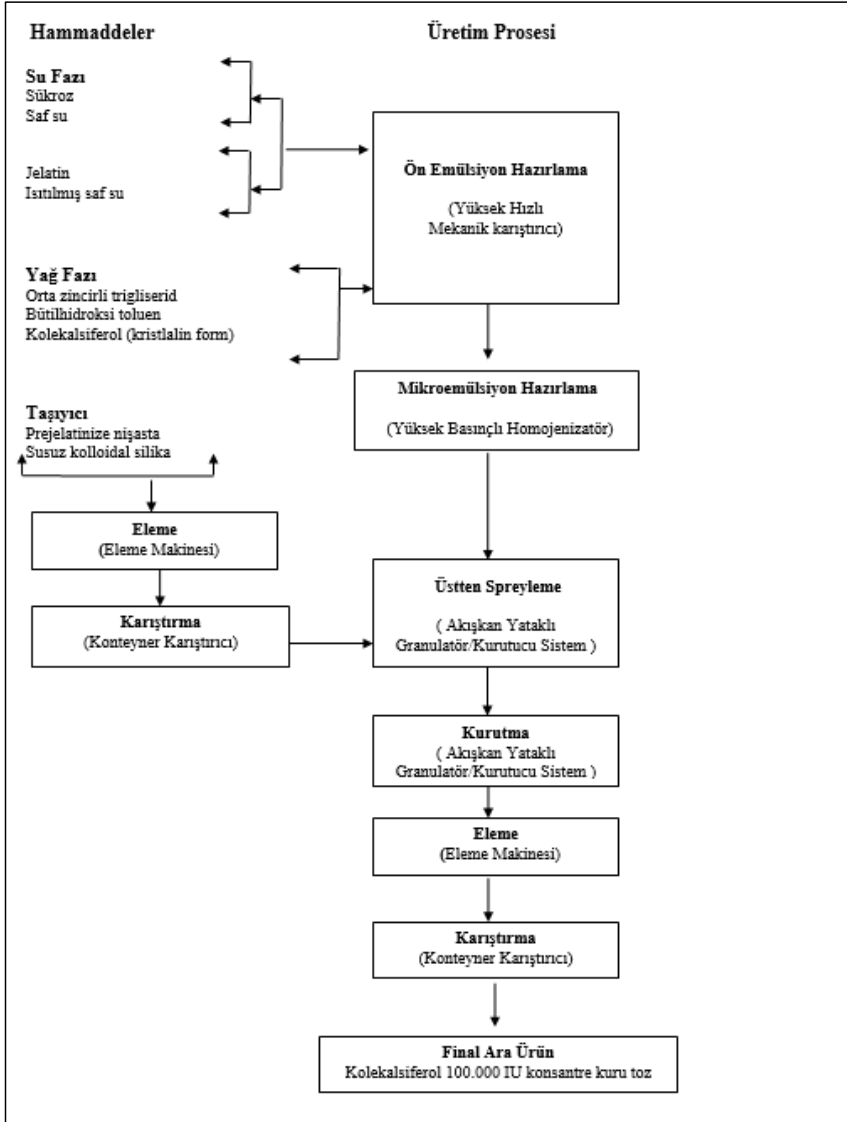
3.2.6. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün ve Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması

Kolekalsiferol içeren ara ürün ve bitmiş ürün ön formülasyon çalışmaları ile belirlenen ve formülasyon çalışmalarında uygulanan üretim proses akışı anahatları ile aşağıda maddeler halinde sunulmuştur;

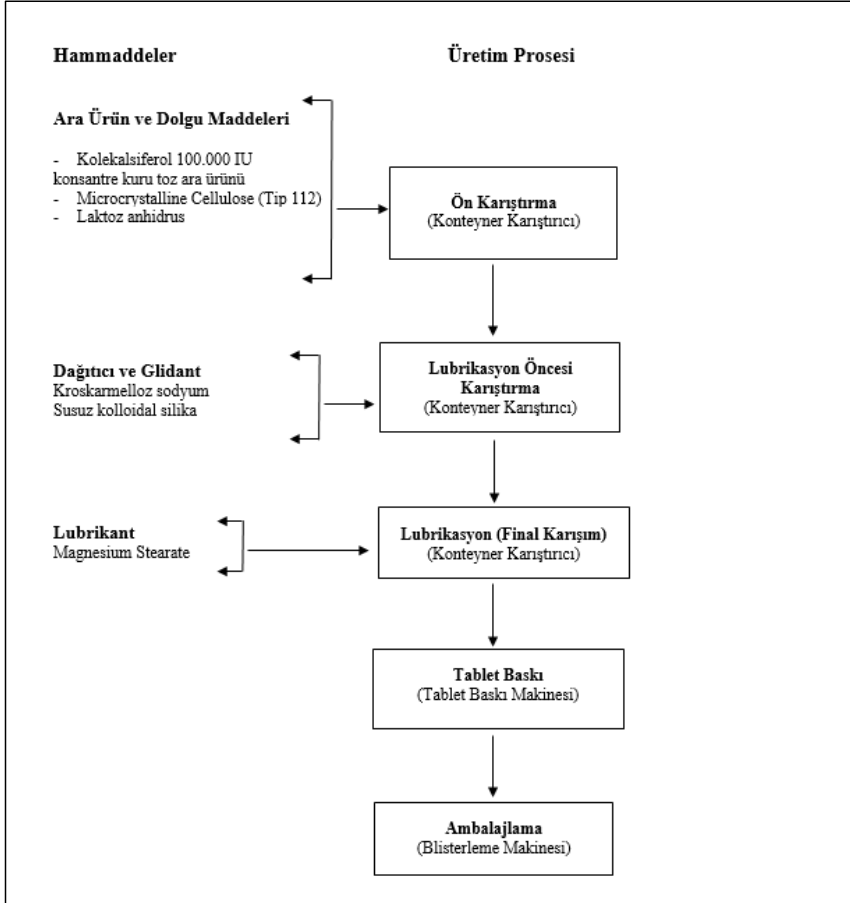
1. Kristalize kolekalsiferolün antioksidan içeren bir yağ fazı içinde çözeltisinin hazırlanması,
2. Jelatin ve karbonhidrat yapıda bir yardımcı maddenin sulu çözeltisinin hazırlanması,
3. Kolekalsiferol yağ çözeltisinin ve ikinci adımda oluşturulan sulu fazın, su içinde yağ final emülsiyonunun hazırlanması,
4. Elde edilen termostabil final emülsiyonun, üründen beklenen kalite özelliklerini sağlayacak uygun bir taşıyıcı yardımcı madde ve/veya yardımcı maddeler üzerine akışkan yataklı kurutucu/granülâtörde üstten spreyleme yöntemiyle spreyleneceği,
5. Spreyleme sonrası akışkan yataklı kurutucu içerisinde kurutma işlemi ile suyun uzaklaştırılması,
6. Elde edilen kurutulmuş granülün, oluşmuş matriks yapıyı bozmayacak şekilde, spreyleme prosesi esnasında oluşan toprakların giderilmesi için uygun şekilde elenmesi
7. 6. adımda elde edilen Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre kuru toz ara ürünü, belirlenen dolgu maddeleri ile birlikte uygun elek boyutundan elenerek karıştırıcı konteynera alınır. Uygun hız ve süre boyunca karıştırılır.
8. Belirlenen glidant uygun bir elek boyutundan geçirilerek 7. adımda elde edilen toz karışımına eklenir.
9. Belirlenen dağıtıcı uygun bir elek boyutundan geçirilerek 8. adımda elde edilen toz karışımına eklenir. Uygun hız ve süre boyunca karıştırılır.
10. Belirlenen lubrikant uygun bir elek boyutundan geçirilerek 9. adımda elde edilen toz karışımına eklenir. Uygun hız ve süre boyunca karıştırılır.
11. Final karışım, belirlenen tablet ağırlığına uygun büyüklükte, hastalara yutma kolaylığı sağlayan şekle sahip zımbalar ile istenen spesifikasyonlarda tablet baskı makisinde basılır.

3.2.6.1. Üretim Akış Şeması

Bölüm 3.2.6'da verilen üretim basamaklarının ara ürün üretim akış şeması Şekil 3-1'de ve bitmiş ürün üretim akış şeması Şekil 3-2'de verilmiştir.



Şekil 3-1 : Kolekalsiferol 100.000 IU konsantre kuru toz ara ürünü üretim akış şeması



Şekil 3-2 : Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş ürün üretim akış şeması

3.2.7. Kolekalsiferol Çözünme Hızı Analitik Metot Geliştirme Çalışmaları

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet'te çözünme hızı analitik metodu Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş. ARGE merkezinde geliştirilmiştir. Bu çalışma Kolekalsiferol 2000 IU Tablet çözünmesi için kullanılacak analitik metodun geliştirme sonuçlarını göstermektedir. Çözünme metodu geliştirilmesi ve validasyonundaki amaç:

- Yeni formülasyon geliştirilmesine rehberlik edecek kadar ayırt edici çözünme koşulları,
- Çözünme testi sırasında metodun Kolekalsiferol salınım miktarını doğru, sağlam ve tekrar edilebilir bir şekilde belirleyebilir olmasıdır.

3.2.7.1. Etken Maddenin Çökme Çalışmasının Değerlendirilmesi

Kolekalsiferol için çökme koşulları aşağıda maddeler halinde verilen farklı çözünme ortamlarında test edilmiştir:

- Saf su + %0.3 SLS
- 0.1N HCl
- 0.1N HCl + % 0.3 SLS
- pH 4.5 Asetat Tamponu
- pH 4.5 Asetat Tamponu + %0.3 SLS
- pH 6.8 Fosfat Tamponu
- pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.3 SLS
- pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.1 SLS
- pH 6.8 Fosfat Tamponu + %1.0 SLS

Çözünme hacmini belirlemek için 500 ml ve 900 ml çözünme ortamında çalışmalar yapılmıştır. Bu koşullarda tabletin çözünme analizleri için teorik çalışma konsantrasyonları Tablo 3-13'te verilmiştir.

Tablo 3-15 : Kolekalsiferol için Teorik Çalışma Konsantrasyonları

Kolekalsiferol Tablet Dozu (IU)	Çözünme Hacmi (ml)	Teorik Konsantrasyon (IU/ml)
2000 IU	500	4.0
2000 IU	900	2.2

1. Çökme koşulları Avrupa Farmakopisine göre belirlenmiştir ve etken maddenin çözünme ortamında teorik çalışma konsantrasyonlarının 10 kat fazlasında çözünürlükleri kanıtlanır. 500 ml çözünme hacmi için Kolekalsiferol hammaddesinin teorik çalışma konsantrasyonunun 10 katında (40 IU/ml) çözünürlüğünü ispatlamak amacıyla 0.50 mg Kolekalsiferol hammadde numunesi 500 ml'lik erlene tartıldı. Sıcaklığı 37 °C ± 0.5'e getirilmiş olan çözücü ile hacmine tamamlandı. Sıcaklığı 37 °C±0.5'e getirilmiş olan çalkalayıcı su banyosunda 1 saat çözüldü. Bu çözeltinin 10 ml'si uygun filtreden süzüldü. Süzüntünün 1.0 ml'si 10 ml'ye çözücü ile seyreltildi ($C_{\text{Kolekalsiferol}} = 4.0 \text{ IU / ml}$).

2. 900 ml çözünme hacmi için Kolekalsiferol hammaddesinin teorik çalışma konsantrasyonunun (22 IU / ml) 10 katında çözünürlüğünü ispatlamak amacıyla 1.55 mg Kolekalsiferol hammadde numunesi 1000 ml'lik erlene tartıldı. Sıcaklığı $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}$ 'e getirilmiş olan çözücü ile hacmine tamamlandı. Sıcaklığı $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}$ 'e getirilmiş olan çalkalayıcı su banyosunda 1 saat çözüldü. Bu çözeltinin 10 ml'si uygun filtreden süzüldü. Süzüntünün 1.0 ml'si 10 ml'ye çözücü ile seyreltildi ($C_{\text{Kolekalsiferol}}: 2.2 \text{ IU/ml}$).

3.2.7.2. Filtre seçimi çalışmaları

Filtre seçimi çalışmaları için çözünme hızı analiz metodu için seçilen ortamda %100 seviyedeki standart çözeltileri hazırlandı ve Tablo 3-14'te verilen filtrelerden süzüldü. Süzülen çözeltiler enjekte edilerek uygun filtre seçimi yapıldı.

Tablo 3-16 : Filtre Seçimi Çalışmalarında Değerlendirilen Filtreler

Ortam	Filtre Tipleri			
pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.1 SLS	Spartan RC	PVDF	PET	Nylon

3.2.7.3. Analitik Metodunun Belirlenmesi

Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet'te çözünme hızı analitik metodu geliştirme çalışmalarında, FDA veritabanında önerilen çözünme ortamında analitik yöntem uygunluğu için sırasıyla UV spektrofotometresi ve HPLC değerlendirilmiştir [122].

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet için belirlenen çözünme testi analitik metoduna ait çözünme koşulları Tablo 3-15'te verilmiştir.

Tablo 3-17 : Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Çözünme Testi Çözünme Koşulları

Kullanılacak Aparat	USP II (Pedal)
Çözünme Ortamı	pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.1 SLS
Çözünme Hacmi	500 ml
Dönme Hızı	75 rpm
Sıcaklık	$37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
Süre	15 dakika

Çözünme ortamında salınan ilaç miktarının belirlenmesi için kullanılacak HPLC yönteminin çalışma süresi kısa olan bir yöntem olması gerekir. Yapılan analitik yöntem geliştirmeleri ile HPLC yönteminin uygunluğunun değerlendirilmesi çalışmaları için Tablo 3-16'da verilen koşullar ve seçilmiştir:

Tablo 3-18 : Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Çözünme Testi HPLC Koşulları

Kullanılan Ekipman	HPLC, UV dedektörlü, Degasser ünitesi
Kolon	Grace Alltech Platinum EPS C18 250x4.6 mm 5µ veya eşdeğeri
Akış Hızı	3.0 ml/dakika
Enjeksiyon Hacmi	900 µl
Kolon Sıcaklığı	40°C
Numune Sıcaklığı	25°C
Enjeksiyon Süresi	12 dakika
Dalga Boyu	265 nm

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet için belirlenen çözünme metodu prosedürü aşağıda detaylı şekilde anlatılmıştır;

Mobil Faz Hazırlığı: Asetonitril ile 0.1 lik fosforik asit çözeltisi 83:17 oranında karıştırılır. 0.2 um membran filtreden süzülerek degaze edilir.

0.1 Fosforik Asit Çözeltisi Hazırlığı: 1 ml Fosforik Asit 1000 ml distile su içerisinde çözülür.

Çözünme Ortamı Hazırlığı;

- **Na₂HPO₄ Çözeltisi Hazırlığı:** 71.5 mg Na₂HPO₄; 1000 ml distile suda çözülür.
- **Sitrik Asit Monohidrat Çözeltisi Hazırlığı:** 21.0 g Sitrik asit monohidrat 1000 ml distile suda çözülür.
- **pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.1 SLS Hazırlığı:** 7750 ml Na₂HPO₄ çözeltisi 2270 ml Sitrik Asit çözeltisi ile karıştırılır. pH kontrol edilir. pH 6.8 ± 0.05 aralığında değil ise 0.2 M NaOH veya seyreltik H₃PO₄ ile ayarlanır. Üzerine 10 g SLS ilave edilerek 37°C'de ısıtılarak çözünmesi sağlanır.

Stok Standart Çözeltisi Hazırlığı (2 adet hazırlanır): 2.00 mg Kolekalsiferol CRS standardı 100 ml balon joje içerisine tartılır. 50 ml dimetilsülfoksit eklenerek çözülür ve hacmine dimetilsülfoksit ile tamamlanır.

Standart Çözeltisi Hazırlığı (2 adet hazırlanır): 1 ml stok standart çözeltisi 200 ml balon joje içerisine aktarılır. Hacmine pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.1 SLS ile tamamlanır. 0.45 µm PVDF filtreden süzülür ve viallenir. (C_{kolekalsiferol}: 4 IU/ml).

Numune Çözeltisi Hazırlığı: 6 adet çözünme beherine 500'er ml çözünme ortamı aktarılır ve ortam 37.0°C ± 0.5°C'ye getirildikten sonra her bir beher içine birer adet tablet atılır. Çözünme cihazı 75 rpm dönme hızında çalıştırılır. 15 dakika sonunda numunelerden yaklaşık 5 ml alınarak viallenir.

Prosedür:

- Standart-1 çözeltisinden 6 ardışık enjeksiyon yapılır.
- Standart-2 çözeltisinden ardışık 2 enjeksiyon yapılır.
- Numune çözeltileri 1'er kez enjekte edilir.
- Standart çözeltisi taze hazırlanıp kontrol standardı olarak 2 kez enjekte edilir.

Kabul Kriterleri:

- Standart-1 çözeltisinin ardışık 6 enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki Kolekalsiferol ve Pre-Kolekalsiferol pik alanlarının toplamı arasındaki relatif standart sapma (%RSD) % 2.0'dan fazla olmamalıdır.
- Standart çözeltisindeki Kolekalsiferol pikinin simetri faktörü 2.0'dan küçük olmalıdır.
- Standart-1 ve standart-2 uyumu % 98.0 - %102.0 arasında olmalıdır.
- Son standart uyumu % 98.0 - %102.0 arasında olmalıdır.

Hesaplamalar:

3-2

$$\text{Standart uyumu (\%)} = \frac{R_{std1}}{R_{std2}} \times \frac{W_{std1}}{W_{std2}} \times 100$$

R_{std1}: Standart-1 çözeltisinin ardışık 6 enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki Kolekalsiferol pik alanlarının ortalaması.

R_{std2}: Standart-2 çözeltisinin ardışık 2 enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki Kolekalsiferol pik alanlarının ortalaması.

W_{std1}: Standart-1 çözeltisindeki Kolekalsiferol tartımı (mg).

W_{std2}: Standart-2 çözeltisindeki Kolekalsiferol tartımı (mg).

3-3

$$\%Kolekalsiferol = \frac{R_N}{R_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{1}{200} \times P \times \frac{500}{L} \times 100 \times 40000$$

3-4

$$R_N = R_K + (R_{PK} \times 2)$$

3-5

$$R_S = R_{SK} + (R_{SP} \times 2)$$

R_K: Numune çözeltisinden elde edilen kromatogramlardaki Kolekalsiferol pik alanı.

R_{PK}: Numune çözeltisinden elde edilen kromatogramlardaki Pre-Kolekalsiferol pik alanı.

R_{SK}: Standart-1 çözeltisinin ardışık 6 enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki Kolekalsiferol pik alanlarının ortalaması.

R_{SP}: Standart-1 çözeltisinin ardışık 6 enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki Pre-Kolekalsiferol pik alanlarının ortalaması. (Standart-1 çözeltisinde Pre-Kolekalsiferol piki elde edilmesi halinde hesaba katılır.)

W_S: Standart-1 çözeltisindeki Kolekalsiferol tartımı (mg)

P: Standart potensi (as is).

L: Etiket değeri (2000 IU)

40000: Çevirme faktörü (IU/mg)

3.2.8. Kolekalsiferol Çözünme Hızı Analitik Metot Validasyonu

Bu çalışmanın amacı, Kolekalsiferol 2000 IU Tablet'lerde bitmiş ürün ve stabilitede HPLC yöntemi ile kolekalsiferol çözünme hızı metot validasyonunu yapmaktır.

Çözünme hızı analizi analitik metot validasyonu aşağıdaki kılavuzlara uygun şekilde gerçekleştirilmiştir [126, 127];

- ICH Harmonized Tripartite Guideline : Q2(R1) Validation of Analytical Procedures Text and Methodology (Nov 2005)
- Amerikan farmakopesi –USP 41: Validation of Compendial Methods-Validation <1225>

2000 IU Kolekalsiferol etkin maddesini içeren hızlı salımlı tabletlere ait çözünme hızı analitik metodu spektrofotometrikdir, bu metoda ait metot validasyonu çalışmalarında metodunun istenilen amaca uygun olduğunu, doğruluğunu ve geçerliliğini göstermek için ICH Q2'de belirtilen test edilecek analitik parametreler aşağıda verilmiştir;

1. Seçicilik
2. Doğrusallık ve Aralık
3. Kesinlik
 - A. Sistem kesinliği
 - B. Tekrarlanabilirlik
 - C. Ara kesinlik
4. Doğruluk ve Geri Kazanım
5. Dayanıklılık
 - A. Analiz Şartlarında Değişiklik
 - B. Çözelti Stabilitesi

3.2.8.1. Kullanılan Standart, Reaktif, Numune ve Enstruman Bilgileri

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet çözünme testi analitik metot validasyonunda kullanılan standart, reaktif, numune ve enstruman bilgileri Tablo 3-17'de verilmiştir.

Tablo 3-19 : Kullanılan Standart, Reaktif, Numune ve Enstruman Bilgileri

Reaktifler	Dimetilsülfoksit Asetonitril Fosforik Asit Sodyum Lauril Sülfat Disodyum Hidrojen Fosfat Sitrik Asit Monohidrat Sodyum Hidroksit
Enstrumanlar	HPLC; Waters, UV Dedektör HPLC; Waters, PDA Dedektör
Numune Adı	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet
Numune Seri No	F54

3.2.8.2. Seçicilik

Metodun analiz edilen örnek içerisinde sadece ölçümü amaçlanan maddeleri ölçme yeteneğinin tespiti için seçicilik testi yapılmıştır.

Seçicilik testi için, çözünme ortamı, mobil faz, standart çözeltisi, numune çözeltisi ve plasebo enjekte edilir.

Çözünme ortamı, mobil faz, standart ve numunelerin hazırlanışı Bölüm 3.2.7.3'de bölümünde anlatıldığı gibidir.

Plasebo hazırlığı:

60.0 mg plasebo 100 ml' lik balon jojeye tartılır, üzerine 50 ml çözücü ilave edilir, 37°C'lik su banyosunda 15 dakika çözüldükten sonra hacmine çözücü ile tamamlanır. Çözelti 0.45 µm PVDF filtreden süzülerek HPLC vialine alınır.

Kabul kriteri:

Standart ve numune çözeltisi kromatogramlarında Kolekalsiferol pikinin alkonma zamanında çözünme ortamı, dimetilsülfoksit ve plasebodan gelen herhangi bir pik olmamalıdır.

3.2.8.3. Doğrusallık

Analitik yöntemin doğrusallığın (lineer cevap ilişkisinin) kanıtlamak için Kolekalsiferol 2000 IU tabletin çözünürlüğünü kapsayan konsantrasyon aralığı göz önüne alınarak % 5'i ile % 120'si arasında 5 farklı konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerin pik alanları ölçüldü.

Stok Standart Çözeltisi Hazırlığı: 2.5 mg Kolekalsiferol CRS standardı 50 ml'lik balon jojeye tartılır. Hacmine dimetilsülfoksit ile tamamlanır. Bu çözeltinin 1 ml'si 100 ml'lik balon jojeye alınır ve hacmine çözücü ile tamamlanır. Aşağıdaki tabloda belirtilen miktarda seyreltmeler yapılarak doğrusallık/linearite çözeltileri hazırlanır. Hazırlanan çözeltiler 0.45 µm PVDF filtreden süzülerek HPLC vialine alınır.

Tablo 3-20 : Doğrusallık / Linearite Çözeltileri

% Seviye	Seyreltme (ml/ml)	Konsantrasyon (IU/ml)
15	3/100	0.6
25	2.5/50	1.0
50	2.5/25	2.0
100	5/25	4.0
150	6/20	6.0

Tablo 3-18'de verilen yüzde seviyelerde verilen çözeltilerden ikişer adet enjeksiyon yapılır. Pik alanları kaydedilir. Çözeltiler analiz edildikten sonra " $y = ax + b$ " eşitliği bulunur ve regresyon analizi yapılır.

- y: alan
- a: eğim
- b: kesme noktası
- x: konsantrasyon

Kabul Kriteri:

- Konsantrasyon ve alanlar arasındaki korelasyon katsayısı 0.99'dan küçük olmamalıdır.
- Lineerlik parametresinin tayininde yapılan lineer regresyon hesabında "x=0" değeri, b değerinin (ordinat kesim aralığı, intercept) güven aralığı (lower 95% ve upper 95% değerleri) "0" değerini içermelidir.

3.2.8.4. Kesinlik**A. Sistem Kesinliği**

%100 çalışma konsantrasyonunda hazırlanan standart-1 çözeltilerinden ardışık 6 enjeksiyon yapılır. Enjeksiyonlardan elde edilen pik alanları ve aralarındaki relatif standart sapma (% RSD) değeri ölçülür.

Standart Çözelti Hazırlığı:

Bölüm 3.2.7.3'te anlatıldığı gibidir. Standart-1 çözeltisinden ardışık 6 enjeksiyon yapılır. Elde edilen alanlar ile relatif standart sapma değeri (% RSD) hesaplanır. Sonuçlar kaydedilir, standart sapma (SD), güven aralığı (CI %95) ve pik performans parametreleri raporlanır.

Kabul Kriteri:

Standart-1 çözeltisinin 6 ardışık enjeksiyonundan elde edilen alanlar arasındaki relatif standart sapma (%RSD) değeri % 2.0'dan fazla olmamalıdır.

B. Tekrarlanabilirlik

Bölüm 3.2.7.3'te anlatıldığı şekilde 2'şer adet standart ve 6 adet Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet numuneleri hazırlanarak Kolekalsiferol çözünme hızı analizi yapılır.

- Standart-1 çözeltisinden 6, standart-2 çözeltisinden 2 adet enjeksiyon yapılır ve standart uyumu hesaplanır.
- Numune çözeltilerinden birer enjeksiyon yapılır.
- Sonuçlar arasındaki relatif standart sapma (%RSD), standart sapma (SD) ve güven aralığı (%95) hesaplanarak kaydedilir.
- Standart 1 çözeltisi taze hazırlanıp kontrol standardı olarak 2 kez enjekte edilir.

Kabul Kriteri:

- Çalışılan numunelerin her birinin sonucu spesifikasyon limitleri içinde olmalıdır.
- Çözünme testi için hazırlanan 6 numuneden elde edilen çözünme sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 10.0 ' dan fazla olmamalıdır.

C. Ara Kesinlik

Farklı bir günde, farklı bir analist tarafından, farklı HPLC cihazı kullanarak Bölüm 3.2.7.3'te anlatıldığı şekilde 2 adet standart ve 6 adet Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet numuneleri hazırlanarak Kolekalsiferol Çözünme testi yapılır.

- Standart-1 çözeltisinden 6, standart-2 çözeltisinden 2 adet enjeksiyon yapılır ve standart uyumu hesaplanır.
- Numune çözeltilerinden birer enjeksiyon yapılır.
- Sonuçlar arasındaki relatif standart sapma (%RSD), standart sapma (SD) ve güven aralığı (%95) hesaplanarak kaydedilir.

- Standart 1 çözeltisi taze hazırlanıp kontrol standardı olarak 2 kez enjekte edilir.

Tekrarlanabilirlik kapsamında ara kesinlik çalışmasına ait prosedür özeti Tablo 3-19'da verilmiştir.

Tablo 3-21 : Tekrarlanabilirlik-Ara Kesinlik Çalışması Prosedürü

Prosedür Değişkeni	Tekrarlanabilirlik	Ara kesinlik
Gün	1. Gün	2. Gün
Analist	1. Analist	2. Analist
Cihaz	1. Cihaz	2. Cihaz

Kabul Kriteri:

- Çalışılan numunelerin her birinin sonucu spesifikasyon limitleri içinde olmalıdır.
- 6 adet numunenin analiz sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 10.0' dan büyük olmamalıdır.
- Tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik analizlerine ait 12 numunenin % çözünme sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 10.0'dan büyük olmamalıdır.

3.2.8.5. Doğruluk ve Geri Kazanım

Metodun doğruluğu (accuracy); Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet spesifikasyonunun % 15, % 100 ve % 150'si seviyelerinde gösterilir. Her bir seviye için 3'er adet olmak üzere toplam 9 adet numune hazırlanır.

Standart Çözeltisi Hazırlığı: Standart çözeltisi Bölüm 3.2.7.3'te anlatıldığı gibidir.

%100 ve %150 Seviyeleri için Stok Çözelti Hazırlığı: 2.5 mg Kolekalsiferol hammaddesi 200 ml'lik balon jöjeye tartılır ve dimetilsülfoksit ile hacmine tamamlanır.

%15 Seviyesi için Stok Çözelti Hazırlığı: 3.0 mg Kolekalsiferol hammaddesi 200 ml'lik balon jöjeye tartılır ve dimetilsülfoksit ile hacmine tamamlanır.

Numune Çözelti Hazırlığı: Her bir seviye için aşağıda belirtilen miktarda plasebo 500 ml'lik balona tartılır. Üzerine tabloda belirtilen seyreltme oranlarında stok çözelti eklenir ve pH 6.8 Fosfat tampon + % 0.1 SLS ile hacmine tamamlanır. 37.0 ± 0.5°C'deki çalkalayıcı su banyosunda çözülür, hacmine çözücü ile tamamlanır.

Geri kazanım çalışması prosedürü özeti Tablo 3-20'de verilmiştir.

Tablo 3-22 : Geri Kazanım Prosedürü

Geri Kazanım Seviyesi (%)	Plasebo tartımı (mg)	Eklenen Stok Çözelti (ml)	Konsantrasyon (IU/ml)
15	300.0	0.5/500	0.6
100	300.0	4/500	4.0
150	300.0	6/500	6.0

- Standart-1 çözeltisinden 6, standart-2 çözeltisinden 2 adet enjeksiyon yapılır ve standart uyumu hesaplanır.
- Numune çözeltilerinden ikişer kez enjeksiyon yapılır. % geri kazanımlar, sonuçlar arasındaki relatif standart sapma (%RSD), güven aralığı (CI %95) hesaplanarak kaydedilir.
- Standart 1 çözeltisi taze hazırlanıp kontrol standardı olarak 2 kez enjekte edilir.

Hesaplama:

3-6

$$\% \text{Geri Kazanım} = \frac{A_s}{A_{std}} \times \frac{C_{std}}{C_s} \times 100$$

A_s: Numune çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki Kolekalsiferol pik alanı.

A_{std}: Standart-1 çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki Kolekalsiferol ortalama pik alanı

C_{std}: Standart-2 çözeltisindeki Kolekalsiferol konsantrasyonu (mg/ml)

C_s: Eklenen Kolekalsiferol konsantrasyonu (mg/ml)

Kabul Kriteri:

- Çalışılan her numunenin geri kazanımı % 95.0 - % 105.0 arasında olmalıdır.
- Geri kazanım numuneleri arasındaki % RSD değeri 5.0'dan büyük olmamalıdır.

3.2.8.6. Dayanıklılık**A. Analiz Şartlarında Değişiklik:**

Bölüm 3.2.7.3'te anlatılan analiz şartları değiştirilerek çözünme tayini analizleri yapılır ve metodun yapılan değişikliklere karşı dayanıklılığı test edilir.

Her bir değiştirilen parametre için bölüm 3.2.7.3'te göre 2 adet standart çözeltisi ve 6 adet Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU tablet numunesi hazırlanarak analiz edilir.

% Çözünme sonuçları hesaplanır. Elde edilen sonuçlar tekrarlanabilirlik sonuçları ile karşılaştırılır.

Uygulanacak değişiklikler aşağıdaki gibidir;

- Pedal Hızı: 73 rpm ve 77 rpm
- Ortam Sıcaklığı: 36 °C ± 0.5°C ve 38 °C ± 0.5°C

Kabul Kriteri:

Elde edilen sonuçlar ve pik performans parametreleri tekrarlanabilirlik analiz sonuçları ile karşılaştırılır.

B. Çözelti Stabilitesi:

Bölüm 3.2.7.3'te anlatıldığı şekilde numune ve standart çözeltileri hazırlanır. Belirli zaman aralıkları boyunca saklama şartları (25°C) sabit tutularak analiz edilir.

Sabit sıcaklıkta (25 °C) tutulan numune ve standart çözeltisinden belirli zaman aralıklarında enjeksiyon yapılır, elde edilen pik alanları kaydedilerek % uyum hesaplanır.

Hesaplama:

3-7

$$\%Uyum = \frac{R_{T1}}{R_{T0}} \times 100$$

R_{T0}: Başlangıç pik alanı

R_{T1}: T₁'deki pik alanı

Kabul Kriteri:

- Çözeltiler arasındaki uyum % 98.0 - % 102.0 olan değerler için çözelti stabil sayılır.

3.2.9. Kolekalsiferol Miktar Tayini, İçerik Tek Düzeliği ve Tanıma Analitik Metot Validasyonu

Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet bitmiş ürün'te stabilite ve bitmiş ürün için UPLC yöntemi ile miktar tayini, içerik tekdüzeliği ve tanıma metodunun validasyon çalışmaları yapılmıştır.

3.2.9.1. Seçicilik

Metodun analiz edilen örnek içerisinde sadece ölçümü amaçlanan maddeleri ölçme yeteneğinin tespiti için seçicilik testi yapıldı. Seçicilik testi için çözücü, mobil faz, standart, numune ve plasebo çözeltileri enjekte edildi.

Spesifiklik testi için kabul kriterleri aşağıda verilmiştir;

- Standart ve numune çözeltisi kromatogramlarında Kolekalsiferol pikinin alıkonma zamanında çözücü ve plasebodan gelen herhangi bir pik olmamalıdır.
- Standart ve numune çözeltisi kromatogramlarında Kolekalsiferol pikleri için purity angle < purity threshold olmalıdır.

3.2.9.2. Doğrusallık ve Aralık

Lineer cevap ilişkisini kanıtlamak için spesifikasyonun % 50'si ile % 130'u arasında Tablo 3-21'de verilen 6 farklı konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerin pik alanları ölçüldü.

Tablo 3-23 : Doğrusallık Çalışmasında Hazırlanan Çözeltiler

Seviye (%)	Konsantrasyon (IU/ml)
50%	0.0018
70%	0.0025
90%	0.0031
100%	0.0035
110%	0.0039
130%	0.0046

Doğrusallık testi için kabul kriterleri aşağıda verilmiştir;

- Konsantrasyon ve alanlar arasındaki korelasyon katsayısı 0.99'dan küçük olmamalıdır.
- Lineerlik parametresinin tayininde yapılan lineer regresyon hesabında "x=0" değeri, b değerinin (ordinat kesim aralığı, intercept) güven aralığı (lower 95% ve upper 95% değerleri) "0" değerini içermelidir.

3.2.9.3. Kesinlik

Kolekalsiferol miktar tayini metodunun kesinliği için aşağıda maddeler halinde verilen testler uygulanmıştır;

1. Sistem Kesinliği
2. Tekrarlanabilirlik
 - A. Ara Kesinlik
3. Ara Kesinlik

1. Sistem Kesinliği:

Standart çözeltilisinden ardışık 6 enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyonlardan elde edilen pik alanları ve aralarındaki relatif standart sapma (% RSD) değeri ölçüldü.

Sistem kesinliği testi için kabul kriterleri aşağıda verilmiştir;

- Standart çözeltilisinin 6 ardışık enjeksiyonundan elde edilen alanlar arasındaki relatif standart sapma (%RSD) değeri % 2.0'dan fazla olmamalıdır.

2. Tekrarlanabilirlik;

2 adet standart, 6 adet Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet numuneleri ve 10 adet Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet içerik tekdüzeliği numuneleri hazırlanarak Kolekalsiferol miktar tayini ve teşhisi analizi yapıldı.

Tekrarlanabilirlik testi için kabul kriterleri aşağıda verilmiştir;

- Çalışılan numunelerin her birinin sonucu spesifikasyon limitleri içinde olmalıdır.
- 6 adet numunenin miktar tayini sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 2.0'dan büyük olmamalıdır.
- 10 adet içerik tekdüzeliği numunesinin miktar tayini sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 6.0'dan büyük olmamalıdır.

Ara Kesinlik:

Farklı bir günde, farklı bir analist tarafından, farklı UPLC cihazı kullanarak, farklı numaralı kolon ile 2 adet standart, 6 adet Rivaroksaban 10 mg Film Tablet numunesi, 6 adet Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet ve 10'ar adet Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet içerik tekdüzeliği numunesi hazırlanarak miktar tayini ve teşhisi analizi yapıldı.

Ara kesinlik testi için kabul kriterleri aşağıda verilmiştir;

- Çalışılan numunelerin her birinin sonucu spesifikasyon limitleri içinde olmalıdır.
- 6 adet numunenin analiz sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 2.0'dan büyük olmamalıdır.
- 10 adet içerik tekdüzeliği numunesinin miktar tayini sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 6.0'dan büyük olmamalıdır.

- Tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik analizlerine ait 12 numunenin % miktar tayini sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 2.0'dan büyük olmamalıdır.
- Tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik analizlerine ait 20 içerik tekdüzeliği numunesinin % miktar tayini sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 6.0'dan büyük olmamalıdır.

3.2.9.4. Doğruluk ve Geri Kazanım

Metodun doğruluğu (accuracy); Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet spesifikasyonun % 50'si, % 100'ü ve % 130'u seviyelerinde gösterildi. Her bir seviye için 3' er adet olmak üzere toplam 9 adet numune hazırlandı.

Doğruluk ve geri kazanım testi için kabul kriterleri aşağıda verilmiştir;

- Çalışılan her numunenin % geri kazanımı % 95.0 ile % 105.0 arasında olmalıdır.
- Geri kazanımlar arasındaki % RSD % 2.0'den büyük olmamalıdır.

3.2.9.5. Dayanıklılık

Kolekalsiferol miktar tayini metodunun dayanıklılığı için aşağıda maddeler halinde verilen testler uygulanmıştır;

1. Analiz Şartlarında Değişiklik
2. Çözelti Stabilitesi

Analiz Şartlarında Değişiklik:

Analiz şartları değiştirilerek miktar tayini analizleri yapıldı ve metodun yapılan değişikliklere karşı dayanıklılığı test edildi.

Analiz Şartlarında Değişiklik testi için kabul kriteri aşağıda verilmiştir;

- Tekrarlanabilirlik ve analiz şartlarındaki değişiklikler sonucu elde edilen miktar tayini sonuçları ve pik performans parametreleri karşılaştırıldığında benzer bulunmalıdır.

Çözelti Stabilitesi:

Standart ve Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet numune çözeltileri hazırlandı ve belirli zaman aralıkları boyunca saklama şartları (25°C) sabit tutularak analiz edildi.

Çözelti Stabilitesi testi için kabul kriteri aşağıda verilmiştir;

- Çözeltiler arasındaki uyum % 98.0 - % 102.0 olan değerler için çözelti stabil sayılır.

3.2.10. BHT Miktar Tayini ve Teşhisi Analiz Metodu

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet ürünüde Bütil Hidroksi Toluen Miktar Tayini ve Teşhisi metodu Abdi İbrahim İlaç San ve Tic. A.Ş. ARGE Merkezinde geliştirilmiştir.

BHT miktar tayini ve teşhisi için seçilen HPLC yönteminin detayları Tablo 3-22'de verilmiştir.

Tablo 3-24 : BHT miktar tayini ve teşhisi için seçilen HPLC yönteminin detayları

Kullanılan Ekipman	HPLC, UV Dedektörlü, Degasser Ünitesi
Kullanılan Kolon	Agilent Zorbax SB C18, 5 µm, 4.6 x 150 mm
Akış Hızı	1.5 ml/dakika
Enjeksiyon Süresi	10 dakika
Dalga Boyu	200 nm
Enjeksiyon Hacmi	10 µl
Kolon Sıcaklığı	25°C
Numune Sıcaklığı	25°C
Çözücü	950 ml metanol + 50 ml distile su çözeltisi
Mobil Faz A	% 100 Asetonitril
Mobil Faz B	% 100 Distile Su

Standart Çözeltisi Hazırlığı (2 adet hazırlanır): 4.5 mg Bütil Hidroksi Toluen 100 ml'lik amber balon jøjeye tartılır. Hacmine çözücü ile tamamlanır. Bu çözeltinin 10 ml si 100 ml balon jøjeye aktarılır. 0.45 µm PVDF filtreden süzülerek HPLC vialine alınır. (CBütil Hidroksi Toluen: 0.0045 mg/ml)

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Numune Çözeltisi Hazırlığı (2 adet hazırlanır): 20 adet Kolekalsiferol 2000 IU Tablet numunesi tartılır ve havanda ezilir. Yaklaşık 420.0 mg (3 tablet ağırlığına eşdeğer) numune 20 ml'lik amber balon jojeye tartılır. Yaklaşık 10 ml çözücü eklenir, 30 dakika ultrasonik banyoda çözülür. 30 dakikanın sonunda numune çalkalayıcıya alınır ve 30 dakika boyunca çalkalanır. Çözücü ile hacmine tamamlanarak karıştırılır. Bu çözeltinin 3 ml'si 10 ml'lik balon jojeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır. 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlenen numune HPLC vialine alınır. (CBütil Hidroksi Toluen: 0.0045 mg/ml)

Prosedür:

- Standart 1 çözeltisinden 2 ardışık enjeksiyon yapılır.
- Standart 2 çözeltisinden 6 ardışık enjeksiyon yapılır.
- Numune çözeltisinden 2'şer kez enjekte edilir.
- Standart 2 çözeltisi kontrol standardı olarak 2 kez enjekte edilir.

Kabul Kriterleri:

- Standart 2 çözeltisinin ardışık 6 enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki Bütül Hidroksi Toluen pik alanları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 0.85'den fazla olmamalıdır.
- Standart çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki Bütül Hidroksi Toluen pikinin simetri faktörü 0.8-1.5 arasında olmalıdır.
- Standart 1 ve Standart 2 uyumu % 98.0 - % 102.0 arasında olmalıdır.
- Son standart uyumu % 98.0 - % 102.0 arasında olmalıdır.

Hesaplamalar:

3-8

$$\text{Standart Uyumu (\%)} = \frac{R_{std1}}{R_{std2}} \times \frac{W_{std2}}{W_{std1}} \times 100$$

- **RStd1** : Standart 1 çözeltisinin ardışık 2 enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki Bütül Hidroksi Toluen pik alanlarının ortalaması
- **RStd2** : Standart 2 çözeltisinin ardışık 6 enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki Bütül Hidroksi Toluen pik alanlarının ortalaması
- **Wstd1** : Standart 1 çözeltisindeki Bütül Hidroksi Toluen tartımı, mg
- **Wstd2** : Standart 2 çözeltisindeki Bütül Hidroksi Toluen tartımı, mg

3-9

$$\% \text{BHT} = \frac{R_N}{R_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{10}{100} \times P \times \frac{20}{W_N} \times \frac{10}{3} \times \frac{OTA}{L} \times 100$$

- **RS** : Standart 2 çözeltisindeki Bütil Hidroksi Toluen pik alanı
- **RN** : Numune çözeltisindeki Bütil Hidroksi Toluen pik alanı
- **WS** : Standart 2 çözeltisindeki Bütil Hidroksi Toluen tartımı, mg
- **WN** : Numune tartımı, mg
- **P** : Bütil Hidroksi Toluen Potensi
- **L** : Bütil Hidroksi Toluen etiket değeri (0.1 mg/tablet)
- **OTA** : Ortalama tablet ağırlığı, mg

3.2.11. BHT Miktar Tayini Analitik Metot Validasyonu

Bu çalışmanın amacı, Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş üründe HPLC yöntemi ile Bütil Hidroksi Toluen Miktar Tayini ve Teşhisi metot validasyonunu yapmaktır.

BHT miktar tayini analitik metot validasyonu aşağıdaki kılavuzlara uygun şekilde gerçekleştirilmiştir [126, 127];

- ICH HARMONIZED TRIPARTITE GUIDELINE: Q2(R1) Validation of Analytical Procedures Text and Methodology (Nov 2005)
- UNITED STATES PHARMACOPEIA-USP 37: Validation of Compendial Methods-Validation <1225>.

Bütil Hidroksi Toluen Miktar Tayini ve Teşhisi metodunun istenilen amaca uygun olduğunu, doğruluğunu ve geçerliliğini göstermek için test edilecek analitik parametreler şunlardır:

1. Spesifiklik
 - Seçicilik
 - Stres Çalışmaları
2. Doğrusallık ve Aralık

3. Kesinlik

- Sistem kesinliği
- Tekrarlanabilirlik
- Arakesinlik

4. Doğruluk ve Geri Kazanım

5. Dayanıklılık

- Analiz Şartlarında Değişiklik
- Çözelti Stabilesi

3.2.11.1. Kullanılan Standart, Reaktif, Numune ve Enstruman Bilgileri

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet BHT miktar tayini analitik metot validasyonunda kullanılan standart, reaktif, numune ve enstruman bilgileri Tablo 3-23'te verilmiştir.

Tablo 3-25 : Kullanılan Standart, Reaktif, Numune ve Enstruman Bilgileri

Standart	İsmi	Bütil Hidroksi Toluen
	Lot no	K43057874
	Kaynak	Merck
Reaktifler		Asetonitril Metanol Hidroklorik Asit Sodyum Hidroksit Hidrojen Peroksit
Enstrumanlar		HPLC; Waters, UV Dedektör HPLC; Waters, PDA Dedektör
Numune Adı		Kolekalsiferol 2000 IU Tablet
Numune Seri No		F54

3.2.11.2. Spesifiklik

Metodun analiz edilen örnek içerisinde sadece ölçümü amaçlanan maddeleri ölçme yeteneğinin tespiti için Spesifiklik testi yapılmıştır.

A. Seçicilik

Metot:

Seçicilik testi için çözücü, mobil faz, standart çözeltisi, numune çözeltisi, plasebo çözeltisi, fosfat, fosfit, 4-aminobütanoik asit ve % 100 konsantrasyonda olacak şekilde safsızlık ilave edilmiş Kolekalsiferol 2000 IU Tablet numunesi enjekte edilir.

Çözelti Hazırlığı:

Standart ve numune hazırlıkları bölüm 3.2.10'da anlatıldığı gibidir.

Stok Fosfat Standardı Çözelti Hazırlığı:

1859 mg Fosforik asit (% 85) 100 ml' lik balon jojeye tartılır. Bu çözeltinin 1.0 ml'si 100 ml'lik balon jojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanarak karıştırılır.

Fosfat Standardı Çözelti Hazırlığı:

Hazırlanan stok çözeltinin 1.0 ml'si 10 ml'lik balon jojeye alınır ve çözücü ile hacmine tamamlanır. 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlenen numune HPLC vialine alınır. (C_{Fosfat} : 0.0158 mg/ml)

Stok Fosfit Standardı Çözelti Hazırlığı:

1580 mg Fosfor asidi (% 100) 100 ml' lik balon jojeye tartılır. Bu çözeltinin 1.0 ml'si 100 ml'lik balon jojeye aktarılır. Çözücü ile hacmine tamamlanarak karıştırılır.

Fosfit Standardı Çözelti Hazırlığı:

Hazırlanan stok çözeltinin 1.0 ml'si 10 ml'lik balon jojeye alınır ve çözücü ile hacmine tamamlanır. 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlenen numune HPLC vialine alınır. (C_{Fosfat} : 0.0158 mg/ml)

Stok 4-aminobütanoik Asit Standardı Çözelti Hazırlığı:

1.83 mg 4-aminobütanoik asit safsızlık standardı 20 ml' lik balon jojeye tartılır. Çözücü ile hacmine tamamlanarak karıştırılır.

4-aminobütanoik Asit Standardı Çözelti Hazırlığı:

Hazırlanan stok çözeltinin 1.0 ml'si 10 ml'lik balon jojeye alınır ve çözücü ile hacmine tamamlanır. 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlenen numune HPLC vialine alınır. (C_{Fosfat} : 0.00914 mg/ml)

Safsızlık İlave Edilmiş Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Numune Çözeltisi Hazırlığı:

20 adet Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Tablet numunesi tartılır ve havanda ezilir. Yaklaşık 420.0 mg (3 tablet ağırlığına eşdeğer) numune 20 ml'lik amber balon jojeye tartılır. Yaklaşık 10 ml çözücü eklenir, 30 dakika ultrasonik banyoda çözülür. 30 dakikanın sonunda numune çalkalayıcıya alınır ve 30 dakika boyunca çalkalanır. Çözücü ile hacmine tamamlanarak karıştırılır. Bu çözeltinin 3 ml'si 10 ml'lik balon jojeye aktarılır. Üzerine fosfat, fosfit ve 4-aminobutanoik asit stok çözeltilerinden 1'er ml eklendikten sonra çözücü ile hacmine tamamlanır. 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlenen numune HPLC vialine alınır. (C_{Bütül Hidroksi Toluen}: 0.0045 mg/ml, C_{Fosfat}: 0.0158 mg/ml, C_{Fosfit}: 0.0158 mg/ml, C_{4-aminobütanoik asit}: 0.00914 mg/ml)

Plasebo Hazırlığı:

419.7 mg plasebo 20 ml'lik amber balon jojeye tartılır. Yaklaşık 10 ml çözücü eklenir, 30 dakika ultrasonik banyoda çözülür. 30 dakikanın sonunda numune çalkalayıcıya alınır ve 30 dakika boyunca çalkalanır. Çözücü ile hacmine tamamlanarak karıştırılır. Bu çözeltinin 3 ml'si 10 ml'lik balon jojeye aktarılır, çözücü ile hacmine tamamlanır. 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlenen numune HPLC vialine alınır.

Kabul Kriteri:

Standart ve numune çözeltisi kromatogramlarında BHT pikinin alıkonma zamanında çözücü, plasebo ve safsızlıklardan gelen herhangi bir pik olmamalıdır.

B. Stres Çalışmaları

Seçicilik testi için aşağıda belirtilen stres koşullarına maruz bırakılmış numune ve plasebo, belirtilen sürelerde enjekte edilir. Aşağıda belirtilen sürelerde ve şartlarda yeterli bozunma (% 10) sağlanamazsa bozundurma çözeltilerinin molariteleri ve bozunma süreleri değiştirilebilir.

- Asit Ortam (1 N HCl) : 2 saat
- Bazik Ortam (1 N NaOH) : 2 saat
- Oksidasyon Ortamı (% 3.0' lük H₂O₂) : 2 saat
- Isı Bozundurması (80°C) : 2 gün
- Isı ve Nem Bozundurması (40°C, % 75 RH) : 7 gün

Çözelti Hazırlığı:

1N HCl Çözeltisi : 82.7 ml %37'lik HCl çözeltisi 500 ml suya eklenir ve karıştırılır. Çözelti distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır ve karıştırılır.

1N NaOH Çözeltisi : 40 g sodyum hidroksit 1000 ml'lik balonjojeye tartılır. Bir miktar suda çözünmesi sağlandıktan sonra hacmine deiyonize su ile tamamlanır ve karıştırılır.

% 3'lük H₂O₂ Çözeltisi : 10 ml % 30'luk H₂O₂ 100 ml' ye deiyonize su ile seyreltilir.

1. Asit Bozundurması:

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Numune Hazırlığı: 20 adet Kolekalsiferol 2000 IU Tablet numunesi tartılır ve havanda ezilir. Yaklaşık 420.0 mg (3 tablet ağırlığına eşdeğer) numune 20 ml'lik amber balon jojeye tartılır. Üzerine 5 ml 1 N HCl ilave edilir. Bekleme süresinin sonunda 1 N NaOH çözeltisi kullanılarak numunenin başlangıcındaki pH değerine ayarlanır. Üzerine 5 ml çözücü ilave edilir, ultrasonik banyoda 30 dakika çözüldükten sonra çalkalayıcıya alınır ve 30 dakika boyunca çalkalanır. Çözücü ile hacmine tamamlanarak karıştırılır. Bu çözeltinin 3 ml'si 10 ml'lik balon jojeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır. 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlenen numune HPLC vialine alınır. (CBütül Hidroksi Toluen: 0.0045 mg/ml)

Plasebo Hazırlığı: 419.7 mg plasebo 20 ml'lik amber balon jojeye tartılır. Üzerine 5 ml 1 N HCl ilave edilir. Bekleme süresinin sonunda 1 N NaOH çözeltisi kullanılarak numunenin başlangıcındaki pH değerine ayarlanır. Üzerine 5 ml çözücü ilave edilir, ultrasonik banyoda 30 dakika çözüldükten sonra çalkalayıcıya alınır ve 30 dakika boyunca çalkalanır. Çözücü ile hacmine tamamlanarak karıştırılır. Bu çözeltinin 3 ml'si 10 ml'lik balon jojeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır. 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlenen numune HPLC vialine alınır. (CBütül Hidroksi Toluen: 0.0045 mg/ml)

2. Baz Bozundurması

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Numune Hazırlığı: 20 adet Kolekalsiferol 2000 IU Tablet numunesi tartılır ve havanda ezilir. Yaklaşık 420.0 mg (3 tablet ağırlığına eşdeğer) numune 20 ml'lik amber balon jojeye tartılır. Üzerine 5 ml 1 N NaOH ilave edilir. Bekleme süresinin sonunda 1 N HCl çözeltisi kullanılarak numunenin başlangıcındaki pH değerine ayarlanır. Üzerine 5 ml çözücü ilave edilir, ultrasonik banyoda 30 dakika çözüldükten sonra çalkalayıcıya alınır ve 30 dakika boyunca çalkalanır. Çözücü ile

hacmine tamamlanarak karıştırılır. Bu çözeltinin 3 ml'si 10 ml'lik balon jøjeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır. 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlenen numune HPLC vialine alınır. (C_{Bütül Hidroksi Toluen}: 0.0045 mg/ml) /

Plasebo Hazırlığı: 419.7 mg plasebo 20 ml'lik amber balon jøjeye tartılır. Üzerine 5 ml 1 N HCl ilave edilir. Bekleme süresinin sonunda 1 N NaOH çözeltisi kullanılarak numunenin başlangıcındaki pH değerine ayarlanır. Üzerine 5 ml çözücü ilave edilir, ultrasonik banyoda 30 dakika çözüldükten sonra çalkalayıcıya alınır ve 30 dakika boyunca çalkalanır. Çözücü ile hacmine tamamlanarak karıştırılır. Bu çözeltinin 3 ml'si 10 ml'lik balon jøjeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır. 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlenen numune HPLC vialine alınır. (C_{Bütül Hidroksi Toluen}: 0.0045 mg/ml)

3. Hidrojen Peroksit Bozundurması (% 3'lük H₂O₂)

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Numune Hazırlığı: 20 adet Kolekalsiferol 2000 IU Tablet numunesi tartılır ve havanda ezilir. Yaklaşık 420.0 mg (3 tablet ağırlığına eşdeğer) numune 20 ml'lik amber balon jøjeye tartılır. Üzerine 5 ml %3'lük H₂O₂ ilave edilir. Bekleme süresinin sonunda 1-2 dakika ısıtılır. Oda sıcaklığına kadar soğuması beklendikten sonra üzerine 10 ml çözücü ilave edilir, ultrasonik banyoda 30 dakika çözüldükten sonra çalkalayıcıya alınır ve 30 dakika boyunca çalkalanır. Çözücü ile hacmine tamamlanarak karıştırılır. Bu çözeltinin 3 ml'si 10 ml'lik balon jøjeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır. 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlenen numune HPLC vialine alınır. (C_{Bütül Hidroksi Toluen}: 0.0045 mg/ml)

Plasebo Hazırlığı: 419.7 mg plasebo 20 ml'lik amber balon jøjeye tartılır. Üzerine 5 ml %3'lük H₂O₂ ilave edilir. Bekleme süresinin sonunda 1-2 dakika ısıtılır. Oda sıcaklığına kadar soğuması beklendikten sonra üzerine 10 ml çözücü ilave edilir, ultrasonik banyoda 30 dakika çözüldükten sonra çalkalayıcıya alınır ve 30 dakika boyunca çalkalanır. Çözücü ile hacmine tamamlanarak karıştırılır. Bu çözeltinin 3 ml'si 10 ml'lik balon jøjeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır. 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlenen numune HPLC vialine alınır. (C_{Bütül Hidroksi Toluen}: 0.0045 mg/ml)

3. Isı (80°C) Bozundurması

80°C etüvde 2 gün bekletilen Kolekalsiferol 2000 IU Tablet numunesinin ve plasebosunun bölüm 3.2.10'da anlatıldığı şekilde çözelti hazırlıkları yapılır.

4. Isı ve Nem (40°C ve %75RH) Bozundurması

40 °C % 75 RH' de 7 gün bekletilen Kolekalsiferol 2000 IU Tablet numunesinin ve plasebosunun bölüm 3.2.10'de anlatıldığı şekilde çözelti hazırlıkları yapılır.

Kabul Kriteri:

Stres çalışmaları esnasında oluşan yabancı piklerle, birincil pikler arasında bir girişim olmamalıdır.

3.2.11.3. Doğrusallık ve Aralık

Lineer cevap ilişkisini kanıtlamak için % 60 ile spesifikasyonun % 150'si arasında 6 farklı konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerin pik alanları ölçülür.

Stok Standart Çözeltisinin Hazırlığı: 4.5 mg Bütil Hidroksi Toluen 100 ml'lik amber balon jojeye tartılır. Hacmine çözücü ile tamamlanır.

Lineerite Çözeltileri: Lineerite çözeltilerinin lineerite seviyeleri, seyreltme ve BHT konsantrasyonları Tablo 3-24'te verilmiştir.

Tablo 3-26 : Doğrusallık / Linearite Çözeltileri

Linearite Seviyesi	Seyreltme	BHT Konsantrasyonu (mg/ml)
% 60	3/50	0.00270
% 80	4/50	0.00360
% 90	9/100	0.00405
% 100	10/100	0.00450
% 120	6/50	0.00540
% 150	3/20	0.00675

Prosedür: Tablo 3-24'te verilen tüm lineerite çözeltileri hazırlanır. Tüm çözeltilerden ikişer adet enjeksiyon yapılır. Pik alanları kaydedilir. Çözeltiler analiz edildikten sonra $y = ax + b$ eşitliği bulunur ve regrasyon analizi yapılır.

- **y** : alan
- **a** : eğim
- **b** : kesme noktası
- **x** : konsantrasyon, mg/ml

Kabul Kriteri:

- Konsantrasyon ve alanlar arasındaki korelasyon katsayısı 0.99' dan küçük olmamalıdır.
- Lineerlik parametresinin tayininde yapılan lineer regresyon hesabında "x=0" değeri, b değerinin (ordinat kesim aralığı, intercept) güven aralığı (lower 95% ve upper 95% değerleri) "0" değerini içermelidir.
- İşaretlenen noktalar görsel olarak doğrusal olmalıdır.
- Lineerlik testinden elde edilen değerler residual plot içerisinde eşit dağılım göstermelidir.

3.2.11.4. Kesinlik**A. Sistem Kesinliği**

Standart çözeltisinden ardışık 6 enjeksiyon verilir. Enjeksiyonlardan elde edilen pik alanları ve aralarındaki relatif standart sapma (% RSD) değeri ölçülür.

Standart Çözeltisi Hazırlama: Bölüm 3.2.10'da anlatılan standart çözeltisi gibi hazırlanır.

Kabul Kriteri:

Standart çözeltisi 6 ardışık enjeksiyonundan elde edilen alanlar arasındaki relatif standart sapma (%RSD) değeri % 0.85'den fazla olmamalıdır.

B. Tekrarlanabilirlik

Bölüm 3.2.10'da anlatıldığı şekilde 2 adet standart ve 6 adet Kolekalsiferol 2000 IU Tablet numuneleri hazırlanarak Bütil Hidroksi Toluen miktar tayini analizi yapılır.

Prosedür:

- Standart 1 çözeltisinden 2, standart 2 çözeltisinden 6 adet enjeksiyon yapılır ve standart uyumu hesaplanır.
- Numune çözeltilerinden ikişer enjeksiyon yapılır.
- Standart 2 çözeltisi kontrol standardı olarak 2 kez enjekte edilir.
- Numune sonuçları arasındaki standart sapma (SD), relatif standart sapma (% RSD) ve güven aralığı (CI % 95) hesaplanarak kaydedilir.

Kabul Kriteri:

- Çalışılan numunelerin her birinin sonucu spesifikasyon limitleri içinde olmalıdır.
- 6 adet numunenin % safsızlık sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 2.0'den büyük olmamalıdır.

C. Ara Kesinlik

Farklı bir günde, farklı HPLC cihazı kullanarak, farklı numaralı kolon ile Bölüm 3.2.10'da anlatıldığı şekilde 2 adet standart ve 6 adet Kolekalsiferol 2000 IU Tablet numunesi hazırlanarak Bütil Hidroksi Toluen miktar tayini analizi yapılır.

Prosedür:

- Standart 1 çözeltisinden 2, standart 2 çözeltisinden 6 adet enjeksiyon yapılır ve standart uyumu hesaplanır.
- Numune çözeltilerinden ikişer enjeksiyon yapılır.
- Standart 2 çözeltisi kontrol standardı olarak 2 kez enjekte edilir.
- Numune sonuçları arasındaki standart sapma (SD), relatif standart sapma (% RSD) ve güven aralığı (CI % 95) hesaplanarak kaydedilir.

Tekrarlanabilirlik, ara kesinlik çalışmaları değiştirilen parametrelerle birlikte Tablo 3-25'te verilmiştir.

Tablo 3-27 : Tekrarlanabilirlik ve Ara Kesinlik Çalışmalarında Değiştirilen Parametreler

Prosedür Değişkeni	Tekrarlanabilirlik	Ara Kesinlik
Analiz Günü	1.Gün	2.Gün
Analist	1.Analist	2.Analist
Cihaz	1.Cihaz	2.Cihaz
Kolon	1. Kolon	2. Kolon

Kabul Kriteri:

- Çalışılan numunelerin her birinin sonucu spesifikasyon limitleri içinde olmalıdır.
- 6 adet numunenin analiz sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) %2.0' den büyük olmamalıdır.
- Tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik analizlerine ait 12 numunenin % safsızlık sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 4.0'ten büyük olmamalıdır.

3.2.11.5. Doğruluk ve Geri Kazanım

Metodun doğruluğu; Kolekalsiferol 2000 IU Tablet spesifikasyonun % 60'ı, % 100'ü ve % 150'si seviyelerinde gösterilir. Her bir seviye için 3' er adet olmak üzere toplam 9 adet numune hazırlanır.

Doğruluk Numune Çözeltileri Hazırlığı: Her bir seviye için yaklaşık 419.7 mg plasebo 20 ml'lik balon jöjeye tartılır. Üzerine Bütil Hidroksi Toluen'den aşağıda belirtilen oranlarda eklendikten sonra 10 ml çözücü eklenir ve ultrasonik banyoda 30 dakika bekletilir. Ultrasonikten sonra çalkalayıcıya alınan numuneler 30 dakika boyunca çalkalanır. Çözücü ile hacmine tamamlanarak karıştırılır. Bu çözeltinin 3 ml'si 10 ml'lik balon jöjeye aktarılır ve çözücü ile hacmine tamamlanır. 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlenen numune HPLC vialine alınır.

Geri kazanım çözeltilerinin yüzde seviyeleri, seyreltme ve BHT konsantrasyonları Tablo 3-26'da verilmiştir.

Tablo 3-28 : Geri Kazanım Çözeltileri

% Geri Kazanım Seviyesi	Seyreltme (ml)	BHT Konsantrasyonu (mg/ml)
%60	0.50	0.00270
%100	0.84	0.00450
%150	1.26	0.00675

Prosedür:

- Standart 1 çözeltisinden 2, standart 2 Çözeltisinden 6 adet enjeksiyon yapılır ve standart uyumu hesaplanır.
- Numune çözeltilerinden iki kez enjeksiyon yapılır. % geri kazanımlar, sonuçlar arasındaki relatif standart sapma (% RSD), güven aralığı (CI % 95) hesaplanarak kaydedilir.

Hesaplama:

3-10

$$\% \text{ Geri Kazanım} = \frac{A_S}{A_{std}} \times \frac{C_{std}}{C_S} \times 100$$

- A_s** : Numune çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki Bütül Hidroksi Toluen pik alanı
- A_{std}** : Standart 2 çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki Bütül Hidroksi Toluen ortalama pik alanı
- C_{std}** : Standart 2 çözeltisindeki Bütül Hidroksi Toluen konsantrasyonu (mg/ml)
- C_s** : Eklenen Bütül Hidroksi Toluen konsantrasyonu (mg/ml)

Kabul Kriteri:

- Çalışılan her numunenin % geri kazanımı % 95.0 ile % 105.0 arasında olmalıdır.
- Geri kazanımlar arasındaki % RSD % 2.0'den büyük olmamalıdır.

3.2.11.6. Dayanıklılık

A. Analiz Şartlarında Değişiklik

Tekrarlanabilirlik, ara kesinlik çalışmalarında anlatılan analiz şartları değiştirilerek Bütül Hidroksi Toluen tayini analizleri yapılır ve metodun yapılan değişikliklere karşı dayanıklılığı test edilir.

Prosedür:

Her bir değiştirilen parameter için 2 adet standart çözeltisi ve 2 adet Kolekalsiferol 2000 IU tablet numunesi hazırlanarak analiz edilir. % Bütül Hidroksi Toluen sonuçları hesaplanır. Elde edilen sonuçlar tekrarlanabilirlik sonuçları ile karşılaştırılır.

Uygulanacak değişiklikler aşağıdaki gibidir:

- Akış hızı : 1.4 ml/dk & 1.6 ml/dk
- Dalga Boyu : 198 nm / 202 nm

Kabul Kriteri:

Tekrarlanabilirlik ve analiz şartlarındaki değişiklikler sonucu elde edilen Bütül Hidroksi Toluen tayini sonuçları karşılaştırılır.

B. Çözelti Stabilitesi

Bölüm 3.2.10'da anlatıldığı gibi numune ve standart çözeltileri hazırlanır. Belirli zaman aralıkları boyunca saklama şartları (25°C) sabit tutularak analiz edilir.

Prosedür: Sabit sıcaklıkta (25 °C) tutulan numune ve standart çözeltisinden belirli zaman aralıklarında enjeksiyon yapılır, elde edilen pik alanları kaydedilerek % uyum hesaplanır.

Hesaplama:**3-11**

$$\% \text{ Uyum} = \frac{R_{T1}}{R_{T0}} \times 100$$

R_{T0} : Başlangıç pik alanı

R_{T1} : T₁'deki pik alanı

Kabul Kriteri:

Çözeltiler arasındaki uyum % 98.0 - % 102.0 olan değerler için çözelti stabil sayılır.

3.2.12. Etken Madde, Ara Ürün ve Bitmiş Üründe Yapılan Kontroller

Bu bölümde formülasyon geliştirme çalışmalarında kullanılan etken maddede yapılan testler, spesifikasyonları ve analiz metotları ile birlikte verilmiştir.

Kolekalsiferol 100.000 IU Konsantre Toz ara ürünü ve Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş üründe ise formülasyon geliştirme çalışmaları sürecinde yapılan çalışmanın amaç ve içeriğine göre seçilerek yapılan in-proses ve proses sonunda yapılan kontroller, spesifikasyonları ve analiz metotlarının referansları ile birlikte verilmiştir.

3.2.12.1. Etken Maddede Yapılan Kontroller

Orijinal lot numarası UE01510013 olan Kolekalsiferol kristal form etken maddesinin üretici firması olan DSM Nutritional Product / Fransa analiz sertifikasında mevcut analizler Abdi İbrahim firması analiz laboratuvarında yapılarak elde edilen sonuçlarla etkin maddenin Abdi İbrahim analiz sertifikası oluşturulmuştur. Tedarikçinin tanımladığı spesifikasyonlar içinde olup olmadığı kontrol edilerek kalite onayı verildikten sonra çalışmamızda kullanılmıştır.

Etken maddede yapılan kontroller, tanımlı spesifikasyonları ve metot bilgisi ile birlikte Tablo 3-27'de verilmiştir.

Tablo 3-29 : Etkin maddede yapılan kontroller

Test	Spesifikasyon	Metot
Görünüş	Beyaz veya beyaza yakın, kristal halde toz	Görsel Kontrol
Tanıma	Uygun olmalı	IR / Ph. Eur.
Spesifik optik rotasyon, 589 nm	105° - 112° arasında olmalı	20°C, C=0.8 (Etanolde)/ Ph. Eur.
UV-Absorbsiyon (Etanolde)	460 nm -500 nm arasında olmalı	A 1PC, 265 nm'de 1 cm/ Ph. Eur.
Kurutma kaybı	En fazla % 0.1 olmalı	Ph. Eur.
Kalıntı solvent		
n-hekzan	En fazla 290 ppm olmalı	GC / Ph. Eur.
Metil formiat	En fazla 1000 ppm olmalı	
Aseton	En fazla 1000 ppm olmalı	
Metanol	En fazla 3000 ppm olmalı	
Piridin	En fazla 200 ppm olmalı	
İlgili bileşikler		
İmpürite A9 (Trans-vitamin D3)	En fazla %0.1 olmalı	HPLC / Ph. Eur.
İmpürite B (7,8-didehidrokolesterol)	En fazla %0.10 olmalı	
Bilinmeyen impüriteler (Her biri)	En fazla %0.1 olmalı	
Toplam impüriteler	En fazla %1.0 olmalı	
Miktar tayini (Vitamin D3)	%97 - %102 arasında olmalı	HPLC / Ph. Eur.

3.2.12.2. Kolekalsiferol İçeren Ara Üründe Yapılan Kontroller

Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre kuru toz ara ürünü formülasyon geliştirme çalışmalarında, yapılan çalışmanın amaç ve içeriğine göre seçilerek yapılan in-proses ve proses sonunda yapılan kontroller metotları ile birlikte Tablo 3-28'de verilmiştir.

Tablo 3-30 : Kolekalsiferol Ara Ürününde Yapılan Kontroller

İn-proses Kontroller			
Proses Basamağı	Test	Spesifikasyon	Referans
Ön-emülsiyon hazırlama	Görünüş	Süt görünümlü emülsiyon	Firma içi
Final emülsiyon	Görünüş	Süt görünümlü emülsiyon	Firma içi
	Damlacık boyutu dağılımı	$d(0.9) \leq 3\mu\text{m}$	Firma içi
Proses Sonunda Yapılan Kontroller			
Proses Basamağı	Test	Spesifikasyon	Referans
Final Kolekalsiferol 100.000IU/g Konsantr Toz	Görünüş	Beyaz yada beyazımsı, homojen görünümlü granüle toz	Firma içi
	Tanıma (Kolekalsiferol) <i>UPLC (UV)</i>	Numune ve standart kromatogramlarından elde edilen ana pikin alıkonma zamanı benzer olmalıdır.	EP.2.2.29
	Tanıma (BHT) <i>HPLC (UV)</i>	Numune ve standart kromatogramlarından elde edilen ana pikin alıkonma zamanı benzer olmalıdır.	EP.2.2.29
	Kurutma Kaybı	En fazla % 3.0	EP.2.5.12
	Kolekalsiferol Miktar Tayini	%90 - %110	Firma içi
	BHT Miktar Tayini	%80 - %120	Firma içi
	Kolekalsiferol Karışım Tekdüzeligi	Tek tek değerler % 85.0-%115.0 Ortalama % 90.0 - %110.0 % RSD en fazla % 10.0	Firma içi
	Partikül Büyüklüğü Dağılımı	Bilgi amaçlıdır.	EP.2.9.31

3.2.12.3. Kolekalsiferol İçeren Tablet Dozaj Formu Bitmiş Üründe Yapılan Kontroller

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş ürünün formülasyon geliştirme çalışmalarında, yapılan çalışmanın amaç ve içeriğine göre seçilerek yapılan in-proses ve proses sonunda yapılan kontroller metotları ile birlikte Tablo 3-29'da verilmiştir.

Tablo 3-31 : Kolekalsiferol Bitmiş Üründe Yapılan Kontroller

İn-proses Kontroller			
Proses Basamağı	Test	Spesifikasyon	Referans
Ön karıştırma	Görünüş	Beyaz, sarımsı beyaz renkli, homojen, yabancı partikül içermeyen toz karışım	Firma içi
Lubrikasyon öncesi karıştırma	Görünüş	Beyaz, sarımsı beyaz renkli, homojen, yabancı partikül içermeyen toz karışım	Firma içi
	Kolekalsiferol Karışım Tek Düzeliği	Tek tek değerler % 85.0-%115.0 Ortalama % 90.0 - %110.0 % RSD en fazla % 10.0	Firma içi
Final karışım / Lubrikasyon	Görünüş	Beyaz, sarımsı beyaz renkli, homojen, yabancı partikül içermeyen toz karışım	Firma içi
	% Kurutma kaybı	En fazla % 1,50	EP.2.5.12
	Partikül Büyüklüğü Dağılımı	Bilgi amaçlıdır.	EP.2.9.31
Tablet Baskı	Görünüş	Beyaz, sarımsı beyaz renkli, oblong bikonveks tabletler	Firma içi
	Ortalama tablet ağırlığı	140.0 mg ± % 5.0 (133.0 mg –147.0 mg)	Firma içi
	Ağırlık tek düzeliği	140.0 mg ± % 5.0 (133.0 mg –147.0 mg) EP 2.9.5'e uygun olmalıdır.	EP. 2.9.5
	Sertlik	4 kp – 8 kp	EP. 2.9.8
	Dağılıma	En fazla 15 dakika	EP.2.9.1
	Friabilite	En fazla % 1.0	EP.2.9.7

Tablo 3-32 (Devamı-1): Kolekalsiferol Bitmiş Ürününde Yapılan Kontroller

Proses Sonunda Yapılan Kontroller			
Proses Basamağı	Test	Spesifikasyon	Referans
Kolekalsiferol 2000 IU Tablet	Kolekalsiferol Miktar Tayini	%90 - %110	Firma içi
	BHT Miktar Tayini	%80 - %120	Firma içi
	İçerik Tek Düzeligi	EP 2.9.40'a uygun olmalı	EP 2.9.40
	Çözünme Hızı (pH 6.8 fosfat tamponu + %0.1 SLS)	En az % 85.0 / 30. Dakika (Q: % 80.0)	Firma içi
	Safsızlıklar		Firma içi
	<i>Safsızlık A</i>	En fazla % 1.0	
	<i>Maksimum bilinmeyen safsızlık</i>	En fazla % 1.0	
<i>Toplam Safsızlık</i>	En fazla % 2.0		

3.2.13. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Formülasyon Çalışmaları

Risk değerlendirme ve ön formülasyon çalışmaları sonrası belirlenen formülasyon ve proses parametreleri değişkenlerinin kritik kalite özellikleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacı ile laboratuvar ölçekli kolekalsiferol konsantre kuru toz ara ürünü için formülasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

3.2.13.1. Jelatin Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları

Jelatin miktarının belirlenmesi için yapılan laboratuvar ölçekli üretilen formülasyonlar Tablo 3-30'da verilmiştir.

Tablo 3-33 : Jelatin Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Formülasyonlar

Deneme Seri No	F04	F05	F06
İçerik	mg/g	mg/g	mg/g
Kolekalsiferol (kristalin form)	2,50	2,50	2,50
Jelatin	20,00	44,64	80,00
Orta Uzunlukta Trigliserit	100,00	100,00	100,00
Sukroz	120,00	120,00	120,00
Bütihidroksi toluen	5,00	5,00	5,00
Prejelatinize Nişastası	681,07	656,43	621,07
Susuz kolloidal silika	71,43	71,43	71,43
Deiyonize Su*	1000,00	1000,00	1000,00
Toplam	1000,0	1000,0	1000,0

*Bitmiş üründe yer almaz proseste çözücü olarak kullanılır.

3.2.13.2. Sükroz Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları

Sükroz miktarının belirlenmesi için yapılan laboratuvar ölçekli üretilen formülasyonlar Tablo 3-31’de verilmiştir.

Tablo 3-34 : Sükroz Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Formülasyonlar

Deneme Seri No	F07	F08	F09
İçerik	mg/g	mg/g	mg/g
Kolekalsiferol (kristalin form)	2,50	2,50	2,50
Jelatin	44,64	44,64	44,64
Orta Uzunlukta Trigliserit	60,71	60,71	60,71
Sükroz	50,00	107,14	285,71
Bütihidroksi toluen	5,00	5,00	5,00
Prejelatinize Nişastası	765,71	708,57	530,00
Susuz kolloidal silika	71,43	71,43	71,43
Deiyonize Su*	1000,00	1000,00	1000,00
Toplam	1000,0	1000,0	1000,0

*Bitmiş üründe yer almaz proseste çözücü olarak kullanılır.

3.2.13.3. Orta Zincirli Trigliseric Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları

Orta zincirli trigliseric miktarının belirlenmesi için yapılan laboratuvar ölçekli üretilen formülasyonlar Tablo 3-32'de verilmiştir.

Tablo 3-35 : Orta Zincirli Trigliseric Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Formülasyonlar

Deneme Seri No	F10	F11	F12
İçerik	mg/g	mg/g	mg/g
Kolekalsiferol (kristalin form)	2,50	2,50	2,50
Jelatin	44,64	44,64	44,64
Orta Uzunlukta Trigliseric	60,71	98,21	121,43
Sukroz	107,14	107,14	107,14
Bütihidroksi toluen	5,00	5,00	5,00
Prejelatinize Nişastası	708,57	671,07	647,86
Susuz koloidal silika	71,43	71,43	71,43
Deiyonize Su*	1000,00	1000,00	1000,00
Toplam	1000,0	1000,0	1000,0

*Bitmiş üründe yer almaz prostepte çözücü olarak kullanılır.

3.2.13.4. BHT Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları

Kolekalsiferol'ün Al / Al blister ambalajında (kapalı sistem) bozunmaya uğradığı iki farklı mekanizma vardır.

1. Başlangıçta, blister ambalaj yuvasındaki boşluk hacmi içindeki atmosferik oksijenin varlığına bağlı olarak oksidatif bozulma yolu (Oksijene bağlı).

2. Oksijen bağımsız bozunma yolu (Örneğin: Termal bozulma).

Yukarıda verilen kolekalsiferolün birinci bozunma yolağı olan oksidatif bozunmayı önlemek için birim formüle BHT eklenmiştir.

Formülasyon geliştirme sürecinde, kolekalsiferolün stabilite davranışının değerlendirmek ve BHT'nin birim formüldeki gerekli miktarını belirlemek amacıyla farklı BHT konsantrasyonları içeren Tablo 3-33'te verilen laboratuvar ölçekli formülasyonlar Al-Al blister ile ambalajlanarak stabilite çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3-36 : Bütilhidroksi toluen Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Formülasyonlar

Deneme Seri No	F13	F14	F15	F16
İçerik	mg/g	mg/g	mg/g	mg/g
Kolekalsiferol (kristalin form)	2,50	2,50	2,50	2,50
Jelatin	44,64	44,64	44,64	44,64
Orta Uzunlukta Trigliserit	98,21	98,21	98,21	98,21
Sukroz	107,14	107,14	107,14	107,14
Bütilhidroksi toluen	0,00	1,43	3,04	5,18
Prejelatinize Nişastası	676,07	674,64	673,04	670,89
Susuz koloidal silika	71,43	71,43	71,43	71,43
Deiyonize Su*	1071,43	1071,43	1071,43	1071,43
Toplam	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0

*Bitmiş üründe yer almaz proseste çözücü olarak kullanılır.

Hazırlanan formülasyonlarda stabilite çalışmaları öncesi kolekalsiferol ve BHT miktar tayini analizleri yapılarak başlangıç miktarları saptanmıştır.

3.2.13.5. BHT Miktarı Belirlenmesi İçin Deneme Serileri Stabilite Çalışması

Bölüm 3.2.13.4 Tablo-33'te verilen seriler 40°C 75 RH koşullarındaki hızlandırılmış stabilite kabinlerine kaldırılmıştır. 40°C 75 RH koşulunda 1 ay bekletilen numunelerde kolekalsiferol miktar tayini ve BHT miktar tayini analizleri yapılmıştır. Başlangıç ve stabilite numunelerinin kolekalsiferol miktar tayini ve BHT miktar tayini analiz sonuçları ile zamana karşı miktar tayinlerindeki düşüş miktarı hesaplanmıştır. Veriler değerlendirilerek raf ömrü boyunca hedef ürün kalite profilini sağlamak için gerekli olan minimum BHT miktarı/tablet miktarı hesaplanmıştır.

3.2.13.6. Üretim Basamaklarının Başlangıç BHT Miktarına Etkisi Üzerine Formülasyon Çalışmaları

Bitmiş üründe olduğu gibi imalat işlemi sırasında ihtiyaç duyulan butilhidroksitolüenin rolü ve miktarını değerlendirmek için Tablo 3-34'te birim formülleri verilen denemeler yapıldı.

Tablo 3-37 : Üretim Basamaklarının Başlangıç BHT Miktarına Etkisinin Değerlendirilmesi için Formülasyonlar

Deneme Seri No	F17	F18
İçerik	mg/g	mg/g
Kolekalsiferol (kristalin form)	2,50	2,50
Jelatin	44,64	44,64
Orta Uzunlukta Trigliserit	98,21	98,21
Sukroz	107,14	107,14
Bütildihidroksi toluen	8,93	10,71
Prejelatinize Nişastası	667,14	665,36
Susuz koloidal silika	71,43	71,43
Deiyonize Su*	1071,43	1071,43
Toplam	1000,0	1000,0

*Bitmiş üründe yer almaz proseste çözücü olarak kullanılır.

3.2.6 bölümünde verilen üretim işlemine dayanarak ve aşağıda belirtilen BHT degradasyonunun nedenlerini göz önünde bulundurduğunda kolekalsiferol ve BHT'nin bozunabileceği stres koşullarına sahip üretim aşamaları ve stres koşulları aşağıdaki şekilde belirlenmiştir;

- I. Kaba emülsiyon hazırlama: Atmosferik oksijen
- II. Final emülsiyon hazırlama: Sıcaklık
- III. Akışkan Yataklı Sistemde Üstten spreyleme: Atmosferik oksijen ve Sıcaklık
- IV. Akışkan Yataklı Sistemde Kurutma: Atmosferik oksijen ve Sıcaklık

Tablo 3-34'te verilen formülasyonlar hazırlanırken yukarıda maddeler halinde verilen proses adımlarında numuneler alınarak kolekalsiferol ve BHT miktar tayini analizleri yapılmıştır. Proses kayıp miktarları kolekalsiferol ve BHT miktar tayini analizleri sonucu ile saptanmıştır.

3.2.14. Kolekalsiferol İçeren Bitmiş Ürün Formülasyon Çalışmaları

Risk değerlendirme ve ön formülasyon çalışmaları sonrası belirlenen formülasyon ve proses parametreleri değişkenlerinin kritik kalite özellikleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacı ile laboratuvar ölçekli Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş kolekalsiferol ürünü için formülasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

3.2.14.1. Kroskarmelloz sodyum Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları

Kroskarmelloz sodyum miktarının belirlenmesi için yapılan laboratuvar ölçekli üretilen formülasyonlar Tablo 3-35'te verilmiştir.

Tablo 3-38 : Kroskarmelloz sodyum Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Tablet Formülasyonları

Deneme Seri No	F19	F20	F21
İçerik	mg/tb	mg/tb	mg/tb
Kolekalsiferol 100000 IU/g Konsantre Kuru Toz	20,00	20,00	20,00
Mikrokristalin seluloz (Tip 112)	84,75	84,21	83,53
Lactose, Anhydrous	34,53	34,53	34,53
Susuz kolloidal silika	0,18	0,18	0,18
Kroskarmelloz sodyum	0,00	0,54	1,22
Magnezyum stearat	0,54	0,54	0,54
Toplam Tablet Ağırlığı	140,0	140,0	140,0

3.2.14.2. Susuz kolloidal silika Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları

Susuz kolloidal silika miktarının belirlenmesi için yapılan laboratuvar ölçekli üretilen formülasyonlar Tablo 3-36'da verilmiştir.

Tablo 3-39 : Susuz koloidal silika Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Tablet Formülasyonları

Deneme Seri No	F22	F23	F24
İçerik	mg/tb	mg/tb	mg/tb
Kolekalsiferol 100000 IU/g Konsantre Kuru Toz	20,00	20,00	20,00
Mikrokristalin seluloz (Tip 112)	84,39	84,21	83,76
Lactose, Anhydrous	34,53	34,53	34,53
Susuz koloidal silika	0,0	0,18	0,63
Kroskarmelloz sodium	0,54	0,54	0,54
Magnezyum stearat	0,54	0,54	0,54
Toplam Tablet Ağırlığı	140,00	140,00	140,00

3.2.14.3. Magnezyum stearat Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları

Magnezyum stearat miktarının belirlenmesi için yapılan laboratuvar ölçekli üretilen formülasyonlar Tablo 3-37’de verilmiştir.

Tablo 3-40 : Magnezyum stearat Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Tablet Formülasyonları

Deneme Seri No	F25	F26	F27
İçerik	mg/tb	mg/tb	mg/tb
Kolekalsiferol 100000 IU/g Konsantre Kuru Toz	20,00	20,00	20,00
Mikrokristalin seluloz (Tip 112)	84,48	84,21	83,94
Lactose, Anhydrous	34,53	34,53	34,53
Susuz koloidal silika	0,18	0,18	0,18
Kroskarmelloz sodium	0,54	0,54	0,54
Magnezyum stearat	0,27	0,54	0,81
Toplam Tablet Ağırlığı	140,00	140,00	140,00

3.2.14.1. Ön Karışım Karıştırma Süresinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları

Elde edilen kolekalsiferol 100000 IU/g konsantre kuru toz ara ürünü ile mikrokristalin seluloz (Tip 112), susuz laktoz yardımcı maddelerinin karıştırma süresinin belirlenmesi için hazırlanan toz karışımları ve karıştırma süreleri Tablo 3-38'de verilmiştir.

Tablo 3-41 : Ön karışım karıştırma süresinin belirlenmesi için hazırlanan Tablet Formülasyonları

Deneme Seri No	F28	F29	F30
İçerik	mg/tb	mg/tb	mg/tb
Kolekalsiferol 100000 IU/g Konsantre Kuru Toz	20.00	20.00	20.00
Mikrokristalin seluloz (Tip 112)	84.21	84.21	84.21
Susuz laktoz	34.53	34.53	34.53
Toz karışımlarının birim ağırlıkları	138.74	138.74	138.74
Karıştırma Süresi (dk)	10	20	30

3.2.14.2. Lubrikasyon Öncesi Karıştırma Süresinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları

Elde edilen kolekalsiferol 100000 IU/g konsantre kuru toz, ara ürünü ile mikrokristalin seluloz (Tip 112), susuz laktoz içeren toz karışımı ile susuz koloidal silika ve kroskarmelloz sodium yardımcı maddelerinin karıştırma süresinin belirlenmesi için hazırlanan formülasyonlar ve karıştırma süreleri Tablo 3-39'da verilmiştir.

Tablo 3-42 : Lubrikasyon Öncesi Karıştırma Süresinin Magnezyum stearat Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Tablet Formülasyonları

Deneme Seri No	F31	F32	F33
İçerik	mg/tb	mg/tb	mg/tb
Kolekalsiferol 100000 IU/g Konsantre Kuru Toz	20.00	20.00	20.00
Mikrokristalin seluloz (Tip 112)	84.21	84.21	84.21
Lactose, Anhydrous	34.53	34.53	34.53
Susuz koloidal silika	0.18	0.18	0.18
Kroskarmelloz sodium	0.54	0.54	0.54
Magnezyum stearat	0.54	0.54	0.54
Toplam Tablet Ağırlığı	140.00	140.00	140.00
Karıştırma Süresi (dk)	5	10	15

3.2.14.1. Lubrikasyon Süresinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları

Elde edilen lubrikasyon öncesi karışım ile magnezyum stearat eklenerek final karışım elde edilmesi için uygun karıştırma süresinin belirlenmesinde hazırlanan formülasyonlar ve karıştırma süreleri Tablo 3-40'da verilmiştir.

Tablo 3-43 : Lubrikasyon Öncesi Karıştırma Süresinin Magnezyum stearat Miktarının Belirlenmesi İçin Hazırlanan Tablet Formülasyonları

Deneme Seri No	F34	F35	F36
İçerik	mg/tb	mg/tb	mg/tb
Kolekalsiferol 100000 IU/g Konsantre Kuru Toz	20.00	20.00	20.00
Mikrokristalin seluloz (Tip 112)	84.21	84.21	84.21
Lactose, Anhydrous	34.53	34.53	34.53
Susuz koloidal silika	0.18	0.18	0.18
Kroskarmelloz sodium	0.54	0.54	0.54
Magnezyum stearat	0.54	0.54	0.54
Toplam Tablet Ağırlığı	140.00	140.00	140.00
Karıştırma Süresi (dk)	2	3	5

3.2.14.2. Tablet Sertlik Limitinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları

Uygun sertlik limitinin belirlenmesi için farklı tablet baskı ana baskı kuvvetleri ile basılan formülasyonlar Tablo 3-41’de verilmiştir.

Tablo 3-44 : Tablet Sertlik Limitinin Belirlenmesi için Hazırlanan Tablet Formülasyonları

Deneme Seri No	F37	F38	F39	F40
İçerik	mg/tb	mg/tb	mg/tb	mg/tb
Kolekalsiferol 100000 IU/g Konsantre Kuru Toz	20.00	20.00	20.00	20.00
Mikrokristalin seluloz (Tip 112)	84.21	84.21	84.21	84.21
Susuz laktoz	34.53	34.53	34.53	34.53
Susuz koloidal silika	0.18	0.18	0.18	0.18
Kroskarmelloz sodyum	0.54	0.54	0.54	0.54
Magnezyum stearat	0.54	0.54	0.54	0.54
Toplam Tablet Ağırlığı	140.00	140.00	140.00	140.00
Tablet Sertlik (kp)	2-4 kp	4-6 kp	6-8 kp	8-10 kp

3.2.15. Ölçek Büyütme ve Optimizasyon Çalışmaları

Hedef ürün kalite profilini sağlamak için yapılan laboratuvar ölçekli önformülasyon ve formülasyon çalışmaları sonrası elde edilen veriler ile ölçek büyütme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Ölçek büyütme çalışmalarının amacı, pilot ölçekteki üretimler öncesi seri boyutu artışının prosese etkisini gözlemleyebilmek ve direkt laboratuvar ölçeğinden pilot ölçek üretime ait riskleri elimine edebilmektir.

Optimizasyon çalışmalarının amacı ise laboratuvar ölçekli ön formülasyon ve formülasyon çalışmalarında elde edilen bulgular ile belirlenen kritik kalite özelliklerini yüksek oranda etkileyen formülasyon ve proses değişkenlerinin ürün kalite özellikleri açısından güvenli oldukları aralıkların belirlenmesidir.

Ölçek büyütme serileri aynı zamanda optimizasyon çalışması serileridir, optimizasyon çalışmalarının ölçek büyütme serilerinde yapılmasının nedeni pilot

ölçekteki proses validasyon serileri için belirlenen formülasyon ve proses değişkenlerinin en doğru şekilde seçilmesidir.

3.2.15.1. Minitab 18 Programı ile Çalışma Dizaynı Oluşturulması

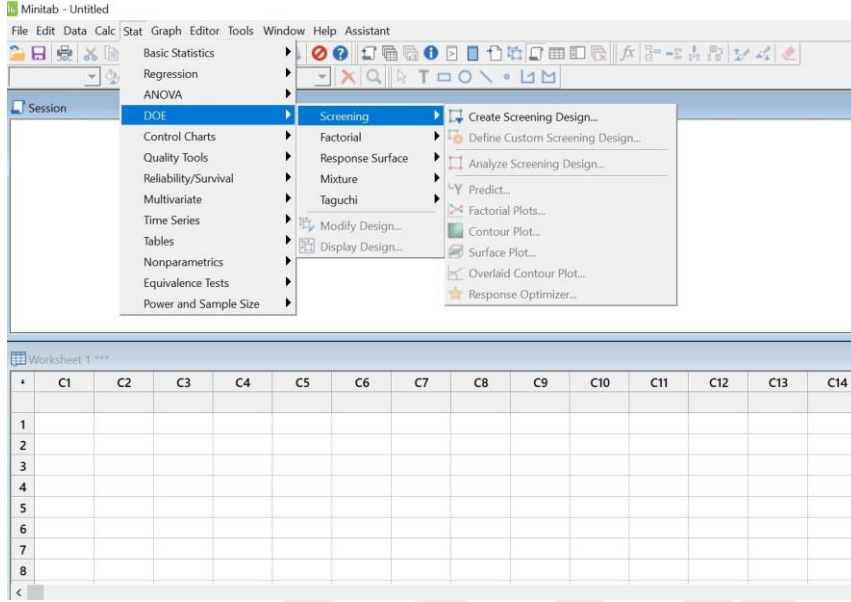
Formülasyon ve proses değişkenlerinin FMEA ile belirlenen kritik kalite özellikleri üzerine etkisi üzerine başlangıç risk değerlendirmesine göre yapılan formülasyon çalışmaları sonucunda, kolekalsiferol içeren final emülsiyonun Akışkan Yataklı Granulatör sisteminde taşıyıcı üzerine spreyleneceği ve kurutma prosesinin, BHT ve Kolekalsiferol miktar tayini üzerine anlamlı etkisi olduğu gözlenmiştir.

Akışkan Yataklı Granulatör sistemi ile spreyleme ve kurutma prosesi çok parametrelidir. En etkili parametreleri belirlemek ve bu parametrelerin BHT miktar tayini ile Kolekalsiferol miktar tayini sonuçlarının uygun olduğu güvenli aralıkları saptamak amacıyla Minitab 18 programının screening modülü kullanılmıştır.

Minitab 18 programı screening modülü ile değerlendirilen parametreler aşağıda maddeler halinde verilmiştir.

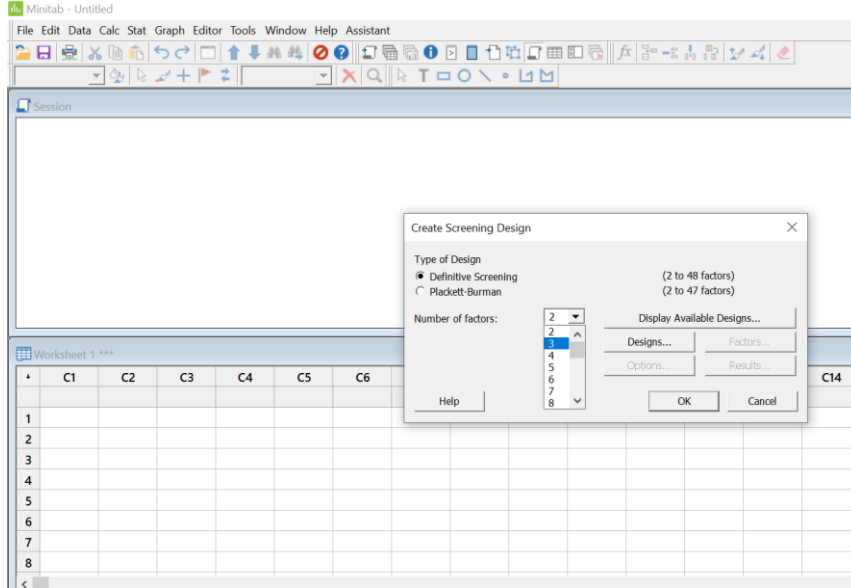
- Spreyleme prosesinde ürün sıcaklığı
- Kurutma prosesi toplam süresi
- Kurutma prosesinde giriş hava mutlak nemi

Minitab 8.0 programında **Stat > DOE > Screening > Create Screening Design** sekmeleri seçilerek çalışma dizaynı oluşturulmuştur. Minitab 18 programında çalışma dizaynının oluşturulma yöntemi Şekil 3-3'te verilmiştir.



Şekil 3-3 : Minitab 18 programında screening modülü ile çalışma dizaynı oluşturma yöntemi

Şekil 3-3'te verilen seçme seçildikten sonra çıkan pencerede dizayn tipi için **Definitive screening** ve **Placket burman** seçenekleri mevcuttur. Öncesinde yapmış olduğumuz formülasyon çalışmaları ve analiz sonuçları ile birlikte, bitmiş ürünün kritik kalite özelliklerine etkisini değerlendirdiğimiz faktör sayısının azaltılmış olması nedeniyle, **Placket burman** değil **Definitive screening** dizayn tipi seçilmiştir. Aynı pencerede faktör sayısı belirlenir, değerlendirdiğimiz faktörler; spreyleme prosesinde ürün sıcaklığı, kurutma prosesi toplam süresi ve kurutma prosesinde giriş hava mutlak nemi olmak üzere 3 adet olduğundan faktör sayısı için 3 seçilir. Dizayn tipi seçimi ve faktör sayısı girişinin programda açılan pencerede nasıl yapılacağı Şekil 3-4'te gösterilmiştir.



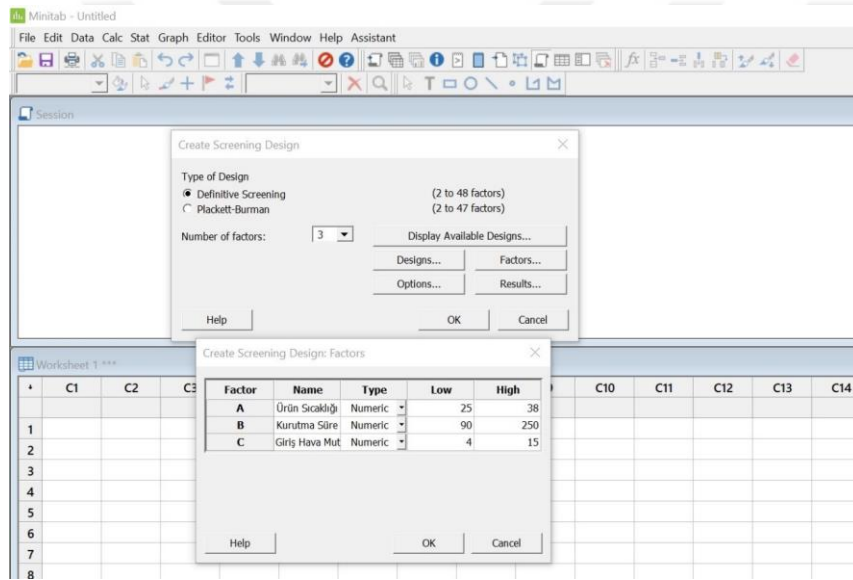
Şekil 3-4 : Minitab 18 programında screening modülünde dizayn tipi seçimi ve faktör sayısının belirlenmesi

Dizayn tipi ve faktör sayısı belirlendikten sonra aynı pencerede faktörler sekmesi seçilerek faktör isimleri ile her faktörün minimum ve maksimum değerleri girilir. Yapılan formülasyon çalışmalarından edinilen bilgilere göre karar verilen, her bir faktör için belirlenen minimum maksimum değerler Tablo 3-42’de verilmiştir.

Tablo 3-45 : Minitab 18 Screenin Modül ile oluşturulan çalışma dizaynı için belirlenen faktörler ve tanımlanan minimum ve maksimum değerleri

Faktör Adı	Minimum	Maksimum
Spreyleme prosesinde ürün sıcaklığı (°C)	25	38
Kurutma süreci toplam süresi (dakika)	90	250
Kurutma sürecinde giriş hava mutlak nemi (g/kg)	4	15

Faktörlerin minimum ve maksimum değerleri sayısal değerler olduğundan, programda minimum ve maksimum değer girişinde sunulan; **text** ve **numeric** seçeneklerinden **numeric** olanı seçilmiştir. Minitab 8.0 programında faktörler sekmesi seçilerek faktör isimleri ile her faktörün minimum ve maksimum değerlerinin girilmesi yöntemi Şekil 3-5'te gösterilmiştir. Faktörlerin minimum ve maksimum değerleri sayısal değerler olduğundan text ve numeric olarak sunulan 2 seçenekten numeric olanı seçilmiştir.



Şekil 3-5 : Minitab 18 programında screening modülünde faktör isimlerinin ve faktörlerin minimum maksimum değerlerinin girilmesi

Faktörler ve minimum maksimum değerleri girildikten sonra tamama tıklandığında programın çalışma sayfasında Tablo 3-43'te verilen deneme serisi dizaynı oluşmuştur.

Tablo 3-46 : Minitab 8.0 Programı Screening Modülünün Belirlediğimiz Faktörlere Göre oluşturduğu çalışma dizaynı

Seri No	StdOrder	RunOrder	PfType	Blocks	Kurutma Süresi	Ürün sıcaklığı (spreyleme)	Giriş Hava mutlak nemi
F41	12	1	1	1	25	90	15
F42	4	2	2	1	25	170	4
F43	7	3	1	1	38	90	15
F44	10	4	1	1	25	250	15
F45	3	5	2	1	38	170	15
F46	6	6	2	1	25	90	9.5
F47	2	7	2	1	31.5	90	4
F48	5	8	2	1	38	250	9.5
F49	13	9	0	1	31.5	170	9.5
F50	8	10	1	1	25	250	4
F51	9	11	1	1	38	90	4
F52	11	12	1	1	38	250	4
F53	1	13	2	1	31.5	250	15

3.2.15.2. Çalışma Dizaynı Serilerinin Minitab 8.0 Programı ile Değerlendirilmesi

Minitab 18 programı ile oluşturulan çalışma dizaynındaki seriler üretilerek, bu serilerde aşağıda maddeler halinde verilen analizler yapılmıştır.

- Kolekalsiferol Miktar Tayini
- BHT Miktar Tayini
- Kolekalsiferol Çözünme Hızı Analizi

Tablo 3-43'te verilen çalışma dizaynındaki serilere ait kolekalsiferol miktar tayini analizi, BHT miktar tayini analizi ve kolekalsiferol çözünme hızı analizi sonuçları, çalışma sayfasında satırlarda karşılıklarına gelecek şekilde seri kolonlarının yanına response (yanıt) olarak 3 kolon olarak eklenir. Bu analiz sonuçları anlatıldığı şekilde çalışma

sayfasına eklendikten sonra faktörlerin yanıtlara etkisinin analizi için, aktif hale gelen **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design** sekmesi seçilir.

Çalışma dizaynının analiz sonuçları istatistiksel denklemler ve faktörlerin etkilerinin kıyaslandığı çeşitli **pareto** grafikleri Minitab 18 programı proje sayfasında verilir. İstatistiksel analiz bulguları, çalışma dizaynı analizinden sonra **Stat > DOE > Screening** sekmesinde aktif hale gelen, faktörlerin yanıtlar üzerindeki etkilerinin istatistiksel analiz sonuçlarını görsel olarak daha anlaşılır kılan **factorial plots** sekmesi ile x ve y koordinatlı grafikler, **contour plots sekmesi** ile alan grafikleri ve **surface plots** sekmesi ile ve üç boyutlu grafikler oluşturularak da alınabilir.

3.2.16. Kontrol Stratejisi

Kolekalsiferol 100.000 IU konsantre kuru toz ara ürünü ve Kolekalsiferol 2000 IU Tablet ürünü QbD yaklaşımı ile yapılan önformülasyon, formülasyon, ölçek büyütme ve Minitab programı ile optimizasyon çalışmalarından elde edilen bulgular ile ürün geliştirme çalışmaları öncesi belirlenen hedef ürün kalite profili için kontrol stratejisi belirlenmiştir. Proses validasyonu çalışmaları oluşturulan kontrol stratejine bağlı kalarak yapılmıştır. Ürün geliştirme çalışmaları sonucu belirlenen spesifikasyonları içeren kontrol stratejisi kapsamındaki formülasyon değişkenleri, proses değişkenleri ve in-proses kontrolleri Tablo 3-44'te verilmiştir.

Tablo 3-47 : Kontrol stratejisinde spesifikasyon ve limit tanımlanan formülasyon ve proses parametreleri

Ara Ürün Formülasyon Değişkenleri	
İçerik	Kontrol
Trigliserit	Trigliserit tipi
	Birim formüldeki miktarı
Bütildihidroksi toluene miktarı	Birim formüldeki miktarı
Sukroz miktarı	Birim formüldeki miktarı
Jelatin	Jelatin tipi
	Birim formüldeki miktarı
Deiyonize Su	Proseste kullanılan miktarı
Prejelatinize Nişastası	Birim formüldeki miktarı
Susuz koloidal silika (Aerosil 200)	Birim formüldeki miktarı

Tablo 3-48 (Devamı-1): Kontrol stratejisinde spesifikasyon ve limit tanımlanan formülasyon ve proses parametreleri

Ara Ürün Proses Değişkenleri	
Proses Basamağı	Kontrol
Ön emülsiyon hazırlama	Başlangıç suyunun sıcaklığı
	Homojenizatör hızı
	Homojenizasyon süresi
Final emülsiyon hazırlama	Yüksek basınçlı homojenizatör basınç değeri
Akışkan yataklı granülatörde üstten spreyleme	Giriş hava sıcaklığı
	Giriş hava debisi
	Giriş hava mutlak nem değeri
	Ürün sıcaklığı
	Spreyleme hızı
	Atomizasyon basıncı
	Sprey tabanca pozisyonu
Akışkan yataklı granülatörde kurutma	Giriş hava sıcaklığı
	Giriş hava debisi
	Giriş hava mutlak nem değeri
	Ürün sıcaklığı
	Kurutma süresi
Eleme	Elek sistemi tipi
	Elek por büyüklüğü
	Eleme hızı
Karıştırma	Karıştırıcı konteyner tipi
	Karıştırma hızı
	Karıştırma süresi
Ara Üründe Yapılan In-proses Kontroller	
Ön-emülsiyon hazırlama	Görünüş
Final emülsiyon	Görünüş
	Damlacık boyutu dağılımı

Tablo 3-49 (Devamı-2): Kontrol stratejisinde spesifikasyon ve limit tanımlanan formülasyon ve proses parametreleri

Ara Ürün Proses Sonunda Yapılan Kontroller	
Final Kolekalsiferol 100.000IU/g Konsantre Toz	Görünüş
	Tanıma (Kolekalsiferol)
	Tanıma (BHT)
	Kurutma Kaybı
	Kolekalsiferol Miktar Tayini
	BHT Miktar Tayini
	Kolekalsiferol Karışım Tekdüzeligi
Bitmiş Ürün Formülasyon Değişkenleri	
İçerik	Kontrol
Kroskarmelloz sodyum	Birim formüldeki miktarı
Susuz koloidal silika (Aerosil 200)	Birim formüldeki miktarı
Magnezyum stearate	Birim formüldeki miktarı
Bitmiş Ürün Proses Değişkenleri	
Proses basamağı	Kontrol
Ön karıştırma	Karıştırma hızı ve süresi
Lubrikasyon öncesi karıştırma	Karıştırma hızı ve süresi
Final karışım / Lubrikasyon	Karıştırma hızı ve süresi
Tablet Baskı	Zimba özellikleri
	Baskı hızı
	Toz besleme hızı
	Ana baskı kuvveti

Tablo 3-50 (Devamı-3): Kontrol stratejisinde spesifikasyon ve limit tanımlanan formülasyon ve proses parametreleri

Bitmiş Üründe Yapılan In-proses Kontroller		
Ön karıştırma	Görünüş	
Lubrikasyon öncesi karıştırma	Görünüş	
	Kolekalsiferol Karışım Tek Düzeligi	
Final karışım / Lubrikasyon	Görünüş	
	% Kurutma kaybı	
	Partikül Büyüklüğü Dağılımı	
Tablet Baskı	Görünüş	
	Ortalama tablet ağırlığı	
	Ağırlık tek düzeligi	
	Sertlik	
	Dağılma	
	Friabilite	
Bitmiş Üründe Yapılan Kontroller		
Kolekalsiferol 2000 IU Tablet	Kolekalsiferol Miktar Tayini	
	BHT Miktar Tayini	
	İçerik Tek Düzeligi	
	Kolekalsiferol Çözünme Hızı Tayini	
	Safsızlıklar	Safsızlık A
		Maksimum bilinmeyen safsızlık
		Toplam Safsızlık
	Mikrobiyal Kontroller	

3.2.17. Proses Validasyon Çalışmaları

Ölçek büyütme ve Minitab 18 programı kullanılarak yapılan optimizasyon çalışmaları sonrası elde edilen veriler ile oluşturulan kontrol stratejisindeki formülasyon ve proses değişkenleri için belirlenen limitlerde ve kontrollerle pilot ölçekte proses validasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Pilot ölçekte proses validasyon çalışmalarının amaçları maddeler halinde verilmiştir;

- Gerçek raf ömrü çalışmaları sonuçları gibi formal başvuruyu destekleyici bilgilerin elde edilebilmesi için,
- Daha küçük seri boyutu/miktarına sahip ölçek büyütme serilerine kıyasla gerçek ticari serilerin üretimi için yapılan teknoloji transfer çalışmalarındaki riski ve maliyeti önemli ölçüde azaltmak için yapılır.

Yukarıda verilen amaçlar için pilot ölçekte proses validasyon çalışmaları aşağıda verilen şartları sağlamalıdır;

- Ticari boyutu simüle edebilen aletler/gereçler kullanılmalıdır.
- Katı dozaj formları için pilot ölçekteki serilerin boyutu 100.000 birim veya gerçek ticari üretimin en az %10'u kadar (hangisi büyükse) olmalıdır.
- GMP şartlarında üretilmelidir.

3.2.17.1. Proses Validasyon Serileri

Pilot ölçekte 100.000 tb seri boyundaki 3 tekrarlı üretimi olan proses validasyon serilerinin birim formülleri Tablo 3-45'te verilmiştir.

Tablo 3-51 : Proses Validasyon Seri Birim Formülleri

Proses Validasyon Seri No	F55	F56	F57
İçerik	mg/tb	mg/g	mg/g
Kolekalsiferol (kristalin form)	0,05	0,05	0,05
Jelatin	0,89	0,89	0,89
Orta Uzunlukta Trigliserit	1,96	1,96	1,96
Sukroz	2,14	2,14	2,14
Bütihidroksi toluen	0,10	0,10	0,10
Prejelatinize Nişastası	13,42	13,42	13,42
Susuz koloidal silika	1,43	1,43	1,43
<i>Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantr toz ara ürün toplam</i>	20,00	20,00	20,00
Mikrokristalin seluloz (Tip 112)	84,21	84,21	84,21
Susuz laktoz (DC)	34,53	34,53	34,53
Susuz koloidal silika	0,18	0,18	0,18
Kroskarmelloz sodium	0,54	0,54	0,54
Magnezyum stearat	0,54	0,54	0,54
Toplam tablet ağırlığı	140,0	140,0	140,0

3.2.17.2. Proses Validasyon Üretim Basamakları ve Proses Akış Şeması

Kolekalsiferol 100.000 IU/g Konsantr Kuru Toz Ara Ürünü Üretim Proses Basamakları:

1. Toplam distile suyun %5'lik kısmı kısmı ayrılır. Geriye kalan distile su 2 eşit iki kısma bölünerek paslanmaz kaplara alınır.
2. İlk kısım distile suyun sıcaklığı 50°C-60°C arası oluncaya kadar ısıtılır. Jelatin Bloom 80 (Gelatin Bloom 80) bu suda berrak solüsyon elde edilinceye kadar karıştırılarak çözülür. Sonra 40°C-50°C'ye gelene kadar soğutulmaya bırakılır.

- a. İkinci kısım distile su çelik kaba alınır ve sükröz berrak solüsyon elde edilinceye kadar karıştırılarak çözülür.
 - b. Şeker çözeltisi jelatin çözeltisine karıştırılarak eklenir, karıştırılır ve sıcaklığı 30°C-35°C'ye gelene kadar soğumaya bırakılır.
3. Bütilhidroksi toluen, orta zincirli trigliserit içeren cam beherde çözünene kadar karanlıkta karıştırılır.
 4. Kolekalsiferol (kristalize) karanlıkta bir önceki basamakta hazırlanan yağlı çözeltiye eklenir ve devamlı karıştırılarak çözünene kadar karıştırılır.
 5. Basamak 3'teki yağ fazı yavaşça 2'deki su fazına mekanik karıştırıcı ile orta hızda (6000 rpm – 8000 rpm) karıştırılarak eklenir. Yağ fazının eklenmesi tamamlandıktan sonra hız en yükseğe çıkarılarak süt görünümlü emülsiyon elde edilinceye kadar karıştırılarak ön emülsiyon (kaba emülsiyon) elde edilir.
 6. Ön emülsiyon yüksek basınçlı homojenizatörden (1000 bar – 1900 bar) basınçta geçirilir. Numuneleme yapılarak emülsiyonda partikül boyutu dağılımı bakılır. Ön emülsiyon sürekli homojenizatörden geçirilerek elde edilen final emülsiyon elde edilir.
 7. %5 ayrılan distile su homojenizatörü durulama için kullanılır. Emülsiyon sıcaklığı 35°C-45°C arasında olması sağlanmalıdır.
 8. Prejelatinize Nişasta ve koloidal silikon dioksit Frewitt eleme makinesinden 630 µm elek kullanılarak elenir.
 9. Elenen prejelatinize nişasta ve koloidal silikon dioksit karışımı karıştırıcı konteynere alınır ve 15 rpm hızda 5 dakika karıştırılır.
 10. Prejelatinize nişasta ve koloidal silikon dioksit karışımı akışkan yataklı granülatöre yüklenir ve üzerine final emülsiyon spreylenebilir. Spreylenme esnasında ürün sıcaklığı 27 – 33 °C arasında olmalıdır.
 11. Elde edilen granüller akışkan yataklı sistemde ürün sıcaklığı 55°C'yi geçmeyecek şekilde ve kurutma süresi 90 - 140 dk içerisinde olacak şekilde kurutma kaybı değeri %3'ün altına düşüncüye dek kurutulur.
 12. Kurutulan granüller 0,84 mm elek boyutuna sahip Fitzmill elekten elenerek konteynere alınır.

13. Elenen granüller konteyner karıştırıcıya alınır ve 15 rpm hızda 5 dakika karıştırılır.

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Bitmiş Ürün Üretim Proses Basamakları:

1. Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre kuru toz ara ürünü, susuz laktoz ve mikrokristalin selüloz (Tip 112)'in tamamı 0.8 mm elekten elenerek konteyner karıştırıcıya yüklenir. 30 dakika 15 rpm hızla karıştırılır.
2. Susuz kolloidal silika (200) ve kroskarmelloz sodium birlikte 0.6 mm elekten geçirilerek 1. adımda elde edilen toz karışımının bulunduğu konteyner karıştırıcıya yüklenir. 15 dakika 15 rpm hızla karıştırılır.
3. Magnezyum Stearat tartılarak 0.6 mm elekten elenir ve konteyner karıştırıcıdaki karışıma ilave edilerek 3 dk 15 rpm hızla karıştırılır.
4. Basamak 3'te elde edilen final karışım, 8.55 mm x 5.95 mm uzunluk ve genişliğindeki, oblong, bikonveks şekilli zimbalar ile ortalama ağırlığı 140.0 mg \pm % 5.0 olacak şekilde tabletler basılır.

3.2.17.3. Proses Validasyon Çalışmasında Numune Alma Planı ve Yapılan Kontroller

Proses validasyon serilerinin üretiminde Kolekalsiferol 100.000 IU konsantre kuru toz ara ürününden numune alma planı ve numunelerde yapılan kontroller Tablo 3-46'da verilmiştir.

Tablo 3-52 : Proses Validasyon Çalışmasında Kolekalsiferol 100.000 IU Konsantre Toz Ara Ürününden Numune Alma Planı ve Yapılan Kontroller

Proses Basamağı	Numune Alma Noktası / Zamanı	Numune Miktarı	Testler
Numune Alma- I Ön Emülsiyon Hazırlanması	-	-	Görünüş
Numune Alma- II Final Emülsiyon Hazırlanması	Emülsiyon yüzeyinin altından	-	Görünüş, Damlacık Boyutu Dağılımı

Tablo 3-53 (Devamı-1) : Proses Validasyon Çalışmasında Kolekalsiferol 100.000 IU Konsantre Toz Ara Üründen Numune Alma Planı ve Yapılan Kontroller

Proses Basamağı	Numune Alma Noktası / Zamanı	Numune Miktarı	Testler
Numune Alma- III Kurutma Prosesi	Üst Orta Alt	3 x 2 g	% Kurutma Kaybı
Numune Alma- IV Eleme ve Karıştıma Prosesi	Sol - Üst Sağ - Üst Sol - Orta Sağ - Orta Sol - Alt Sağ - Alt	10 x 5 g	Kolekalsiferol Karışım Tekdüzeligi
		100 g	Partikül Büyüklüğü Dağılımı
	Orta - Üst Orta - Orta Orta - Alt	3 x 50 g	Görünüş, Kolekalsiferol Tanıma, Kolekalsiferol Miktar Tayini, Bütihidroksi Toluen Tanıma, Bütihidroksi Toluen Miktar Tayini, Kurutma Kaybı

Proses validasyon çalışmalarında ara ürün üretildikten sonra Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş ürün üretiminde numune alma planı ve numunelerde yapılan kontroller Tablo 3-47’de verilmiştir.

Tablo 3-54 : Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Proses Validasyon Çalışması Numune Alma Planı ve Yapılan Kontroller

Proses Basamağı	Numune Alma Noktası / Zamanı	Numune Miktarı	Testler
Numune Alma-I Kaydırıcı öncesi karışım	Üst Orta Alt	3 x 10 g	Görünüş, Kurutma kaybı
	Üst-Sol Üst-Sağ Orta-Sol Orta-Sağ Alt-Sol Alt-Sağ	100 g	Partikül Boyutu Dağılımı
	Üst-Sol Üst-Sağ Orta-Sol Orta-Sağ Alt-Sol Alt-Sağ	6 x 2 g	Karışım tekdüzeligi

**Tablo 3-55 (Devamı-1): Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Proses Validasyon Çalışması
Numune Alma Planı ve Yapılan Kontroller**

Proses Basamağı	Numune Alma Noktası / Zamanı	Numune Miktarı	Testler
Numune Alma-II Final Karışım	Üst Orta Alt	3 x 10 g	Görünüş, Kurutma kaybı
		3 x 5 g	Kolekalsiferol Tanıma, Kolekalsiferol Miktar Tayini
		3 x 5 g	BHT Tanıma, BHT Miktar Tayini
		3 x 5 g	Su içeriği
		3 x 50 g	Toz akış testi, Yığın yoğunluk, Sıkıştırılmış yoğunluk,
Numune Alma-III Tablet Baskı	Tüm seriyi temsil edecek şekilde belirli zaman aralıklarıyla en az 7 lokasyon	Lokasyon sayısı x 100 tablet	Görünüş, Ortalama tablet ağırlığı, Aşınma, Sertlik, Kalınlık, Çap, Dağılıma
	Baş Orta Son	3 lokasyon x 300 tablet	Ağırlık tekdüzeliği, Su miktarı, Çözünme, Tanıma (HPLC), Miktar Tayini, Dozaj (İçerik) tekdüzeliği, Safsızlıklar
Numune Alma-IV Ambalajlama	Baş Orta Son	3 x 50 blister	Blister sızdırmazlık, Ambalaj içeriği, Mikrobiyolojik kontroller

4. BULGULAR

4.1. Etkin Maddede Yapılan Kontrollerin Sonuçları

Orijinal lot numarası UE01510013 olan Kolekalsiferol kristal form etken maddede yapılan kontrollerin sonuçları Tablo 4-1'de verilmiştir.

Tablo 4-1 : Etkin maddede yapılan kontrollerin sonuçları

TEST	SPEŞİFİKASYON	ANALİZ SONUCU
Görünüş	Beyaz veya beyaza yakın, kristal halde toz	Uygun
Tanıma	Uygun olmalı	Uygun
Spesifik optik rotasyon, 589 nm	105° - 112° arasında olmalı	110°
UV-Absorbsiyon (Etanolde)	460 nm -500 nm arasında olmalı	476 nm
Kurutma kaybı	En fazla % 0.1 olmalı	% 0.1
Kalıntı solvent		
n-hekzan	En fazla 290 ppm olmalı	3 ppm
Metil formiat	En fazla 1000 ppm olmalı	< 3 ppm
Aseton	En fazla 1000 ppm olmalı	3 ppm
Metanol	En fazla 3000 ppm olmalı	28 ppm
Piridin	En fazla 200 ppm olmalı	< 14 ppm
İlgili bileşikler		
İmpürite A9 (Trans-vitamin D3)	En fazla %0.1 olmalı	< = 0.05
İmpürite B (7,8-didehidrokolesterol)	En fazla %0.10 olmalı	< = 0.05
Bilinmeyen impüriteler (Her biri)	En fazla %0.1 olmalı	< = 0.05
Toplam impüriteler	En fazla %1.0 olmalı	0.0
Miktar tayini (Vitamin D3)	%97 - %102 arasında olmalı	99.5

4.2. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Ön Formülasyon Çalışmaları Bulguları

Kolekalsiferol içeren ara ürün ön formülasyon çalışmaları kapsamında yapılan ara ürün proses seçimi, ara üründe kullanılacak yardımcı maddelerin seçimi ve ara ürün üretim prosesinde kullanılacak homojenizatör tipi seçimi bulguları aşağıda başlıklar halinde verilmiştir.

4.2.1. Kolekalsiferol İçeren Ara Ürün Proses Seçimi Bulguları

Kolekalsiferol içeren ara ürün proses seçimi çalışmaları ile belirlenen üretim proses akışı anahatları ile aşağıda maddeler halinde sunulmuştur;

1. Kristalize kolekalsiferolün antioksidan içeren bir yağ fazı içinde çözeltisinin hazırlanması,
2. Jelatin ve karbonhidrat yapıda bir yardımcı maddenin sulu çözeltisinin hazırlanması,
3. Kolekalsiferol yağ çözeltisinin ve ikinci adımda oluşturulan sulu fazın, su içinde yağ final emülsiyonunun hazırlanması,
4. Elde edilen termostabil final emülsiyonun, üründen beklenen kalite özelliklerini sağlayacak uygun bir taşıyıcı yardımcı madde ve/veya yardımcı maddeler üzerine akışkan yataklı kurutucu/granülatörde üstten spreyleme yöntemiyle spreyleneceği,
5. Spreyleme sonrası akışkan yataklı kurutucu içerisinde kurutma işlemi ile suyun uzaklaştırılması,
6. Elde edilen kurutulmuş granülün, oluşmuş matriks yapıyı bozmayacak şekilde, spreyleme prosesi esnasında oluşan toprakların giderilmesi için uygun şekilde elenmesi

4.2.2. Kolekalsiferol İçeren Ara Üründe Kullanılacak Yardımcı Maddelerin Seçimi Bulguları

Kolekalsiferol içeren ara üründe kullanılacak yardımcı madde seçimi çalışmaları sonucunda Tablo 4-2'de verilen yardımcı maddeler seçilmiştir.

Tablo 4-2 : Kolekalsiferol İçeren Ara Üründe Kullanılacak Yardımcı Maddelerin Seçimi Çalışmalarında Değerlendirilen Yardımcı Maddeler

Yardımcı Madde Adı
Orta Zincirli Trigliserit
Jelatin
Bütihidroksi toluen
Sukroz
Prejelatinize Nişasta
Susuz koloidal silika (200)

4.2.3. Kolekalsiferol İçeren Ara Üründe Kullanılacak Homojenizatör Tipi Seçimi Çalışması Bulguları

Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre toz ara ürünü üretiminde kolekalsiferol içeren final emülsiyon hazırlığında kullanılacak homojenizatör tipi seçimi için üretilen F01, F02 ve F03 serilerinin bulguları Tablo 4-3, Tablo 4-4 ve Tablo 4-5'te verilmiştir.

Tablo 4-3 : Homojenizatör Tipi Seçimi Çalışmaları Proses Sırasında Gözlenen Bulgular

Seri No	Homojenizatör Tipi	Gözlemler
F01	IKA Ultra-Turrax T25 Basic	<ul style="list-style-type: none"> - Emülsiyon yüzeyinde gözle görülür büyük yağ damlacıkları bulunmaktadır. Yağ ve su fazları ayrışımı gözlenmiştir. Emülsiyon fiziksel stabilitesi kötüdür. - Emülsiyon görünümü sarımsıdır ve üniform görünümde değildir. - Homojenizasyon sırasında siklon karışımı nedeniyle havaya maruz kalma yüksektir. - Homojenizasyon süresi yüksektir (yaklaşık 60 dk.).
F02	Silverson L4RT	<ul style="list-style-type: none"> - Emülsiyonun fiziksel kararlılığı F01 serisine göre daha iyidir. - Görünüm F01 serisine göre daha beyaz görünümündedir. - Rotostator tipi homojenizatör, emülsiyonda ısı oluşumu ve siklon etkisi nedeniyle havaya maruziyete neden olmuştur. - Homojenizasyon süresi yüksektir (yaklaşık 45 dk.).

Tablo 4-4 (Devamı-1) : Homojenizatör Tipi Seçimi Çalışmaları Proses Sırasında Gözlenen Bulgular

Seri No	Homojenizatör Tipi	Gözlemler
F03	PandaPlus 2000	<ul style="list-style-type: none"> - Emülsiyon fiziksel kararlılığı çok iyidir. - Beyaz renkte süt görünümlü emülsiyon elde edilmiştir. - Faz ayrımı gözlenmemiştir. - Kapalı emülgatör sistem olması nedeniyle havaya maruziyet minimum seviyededir. - Homojenizasyon süresi çok kısadır (2-3 dk).

Tablo 4-5 : Homojenizatör Tipi Seçimi Çalışmalarında Elde Edilen Emülsiyon Yağ Damlacık Boyutu Dağılımı d90 Sonuçları

Seri No	Homojenizatör Tipi	Yağ Damlacık Boyutu Dağılımı (d90)
F01	IKA Ultra-Turrax T25 Basic	50 mikron altı
F02	Silverson L4RT	20 mikron altı
F03	PandaPlus 2000	1.5 mikron altı

Tablo 4-6 : Homojenizatör Tipi Seçimi Çalışmalarında Proses Sonrası BHT Miktar Tayini Sonuçları

Seri No	Homojenizatör Tipi	BHT Miktar Tayini (%)
F01	IKA Ultra-Turrax T25 Basic	%38
F02	Silverson L4RT	%51
F03	PandaPlus 2000	%90

Sonuç;

Elde edilen bulgulara göre Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre toz ara ürünü üretiminde kolekalsiferol içeren final emülsiyon hazırlığında PandaPlus 2000 (Yüksek basınçlı homojenizatör tipi) kullanılmasına karar verilmiştir.

4.3. Kolekalsiferol İçeren Bitmiş Ürün Ön Formülasyon Çalışmaları Bulguları

4.3.1. Kolekalsiferol İçeren Bitmiş Ürün Proses Seçimi

Kolekalsiferol 100.000 IU konsantre toz içeren ara ürün elde edildikten sonra Kolekalsiferol 2000 IU Tablet ürünü için üretim kolaylığı, proses süresi ve kolekalsiferolün stabilitesi açısından direk baskı yöntemi seçilmiştir.

Direk baskı yöntemi ile üretilecek tablet dozaj formu üretimlerinde geometrik seyreltme ile toz karışımı esas alınmıştır.

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş ürünü için belirlenen üretim proses akışı anahatları ile aşağıda maddeler halinde sunulmuştur;

1. 3.2.4.1 bölümünde verilen üretim yöntemi ile elde edilen Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre kuru toz ara ürünü, belirlenen dolgu maddeleri ile birlikte uygun elek boyutundan elenerek karıştırıcı konteynera alınır. Uygun hız ve süre boyunca karıştırılır.
2. Belirlenen glidant uygun bir elek boyutundan geçirilerek 1. adımda elde edilen toz karışımına eklenir.
3. Belirlenen dağıtıcı uygun bir elek boyutundan geçirilerek 2. adımda elde edilen toz karışımına eklenir. Uygun hız ve süre boyunca karıştırılır.
4. Belirlenen lubrikant uygun bir elek boyutundan geçirilerek 3. adımda elde edilen toz karışımına eklenir. Uygun hız ve süre boyunca karıştırılır.
5. Basamak 4'te elde edilen final karışım, belirlenen tablet ağırlığına uygun büyüklükte, hasta uyuncu açısından yutma kolaylığı sağlayan şekle sahip zimbalar ile hedef tablet ağırlığında, uygun dağılıma, friabilite ve çözünme hızı analiz sonucu sağlayacak sertlikte tablet baskı makisinde basılır.

4.3.2. Tablet Formülasyon Bileşenleri Seçimi Bulguları

Tablet formülasyonu için seçilen yardımcı maddeler ve formülasyondaki fonksiyonları Tablo 4-6'da verilmiştir.

Tablo 4-7 : Tablet formülasyonu için seçilen yardımcı maddeler ve fonksiyonları

İçerik	Formülasyondaki Fonksiyonu
Mikrokristalin selüloz	Dolgu maddesi
Susuz laktoz	Dolgu maddesi
Kroskarmelloz sodium	Dağıtıcı
Susuz kolloidal silika (200)	Glidant
Magnezyum stearat	Lubrikant

4.3.3. Kolekalsiferol Ara Ürün ile Tablet Formülasyon Bileşenlerinin Geçimlilik Çalışması Bulguları

Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre toz ile tablet formülasyon bileşenlerinin 40°C 75 %RH koşulunda geçimlilik çalışması bulguları Tablo 4-7'de verilmiştir.

Tablo 4-8 : Ara Ürün ile Tablet Formülasyon Bileşenlerinin 40°C 75 %RH koşulunda Geçimlilik Çalışması Bulguları

Karışım		40°C 75 %RH		
		İmpürite A	En Büyük Bilinmeyen İmpürite	Toplam İmpürite
Kolekalsiferol Adsorbat	Başlangıç	0.067	< LOQ	0.067
	Açık vial 30. Gün	0.092	< LOQ	0.092
	Kapalı vial 30. Gün	0.177	< LOQ	0.177
Kolekalsiferol Adsorbat : MCC 112	Başlangıç	0.114	< LOQ	0.114
	Açık vial 30. Gün	0.030	< LOQ	0.030
	Kapalı vial 30. Gün	0.210	< LOQ	0.219

Tablo 4-9 (Devamı-1): Ara Ürün ile Tablet Formülasyon Bileşenlerinin 40°C 75 %RH koşulunda Geçimlilik Çalışması Bulguları

Karışım		40°C 75 %RH		
		İmpürite A	En Büyük Bilinmeyen İmpürite	Toplam İmpürite
Kolekalsiferol Adsorbat : Susuz laktoz	Başlangıç	0.280	< LOQ	0.280
	Açık vial 30. Gün	0.020	< LOQ	0.020
	Kapalı vial 30. Gün	0.331	< LOQ	0.331
Kolekalsiferol Adsorbat : Kroskarmelloz sodium	Başlangıç	0.074	< LOQ	0.074
	Açık vial 30. Gün	0.031	< LOQ	0.031
	Kapalı vial 30. Gün	0.099	< LOQ	0.099
Kolekalsiferol Adsorbat : Susuz kolloidal silika (200)	Başlangıç	0.056	< LOQ	0.056
	Açık vial 30. Gün	T.E.	0.623	1.068
	Kapalı vial 30. Gün	0.298	0.273	0.571
Kolekalsiferol Adsorbat : Magnezyum stearat	Başlangıç	0.227	< LOQ	0.227
	Açık vial 30. Gün	0.081	< LOQ	0.081
	Kapalı vial 30. Gün	0.280	< LOQ	0.280

Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre toz ile tablet formülasyon bileşenlerinin 50°C 75 %RH koşulunda geçimlilik çalışması bulguları Tablo 4-8'de verilmiştir.

Tablo 4-10 : Ara Ürün ile Tablet Formülasyon Bileşenlerinin 50°C 75 %RH koşulunda Geçimlilik Çalışması Bulguları

Karışım		50°C 75 %RH		
		İmpürite A	En Büyük Bilinmeyen İmpürite	Toplam İmpürite
Kolekalsiferol Adsorbat	Başlangıç	0.067	< LOQ	0.067
	Kapalı vial 30. Gün	0.143	< LOQ	0.143
Kolekalsiferol Adsorbat : MCC 112	Başlangıç	0.114	< LOQ	0.114
	Kapalı vial 30. Gün	0.016	< LOQ	0.016
Kolekalsiferol Adsorbat : Susuz laktoz	Başlangıç	0.280	< LOQ	0.280
	Kapalı vial 30. Gün	0.028	< LOQ	0.028
Kolekalsiferol Adsorbat : Kroskarmelloz sodyum	Başlangıç	0.074	< LOQ	0.074
	Kapalı vial 30. Gün	0.183	< LOQ	0.183
Kolekalsiferol Adsorbat : Susuz koloidal silika (200)	Başlangıç	0.056	< LOQ	0.056
	Kapalı vial 30. Gün	T.E.	1.730	2.430
Kolekalsiferol Adsorbat : Magnezyum stearat	Başlangıç	0.227	< LOQ	0.227
	Kapalı vial 30. Gün	0.088	< LOQ	0.088

Sonuç;

Elde edilen geçimlilik çalışması bulguları seçilen yardımcı maddelerin birbirleri arasında ve etken madde ile fiziksel ve kimyasal bir geçimsizlik olmadığını göstermiştir. Bu sebeple devam eden çalışmalarda seçilmiş olan yardımcı maddeler ile devam edilme kararı alınmıştır.

4.3.4. Bitmiş Ürün İçin Ambalaj Materyali Seçimi Bulguları

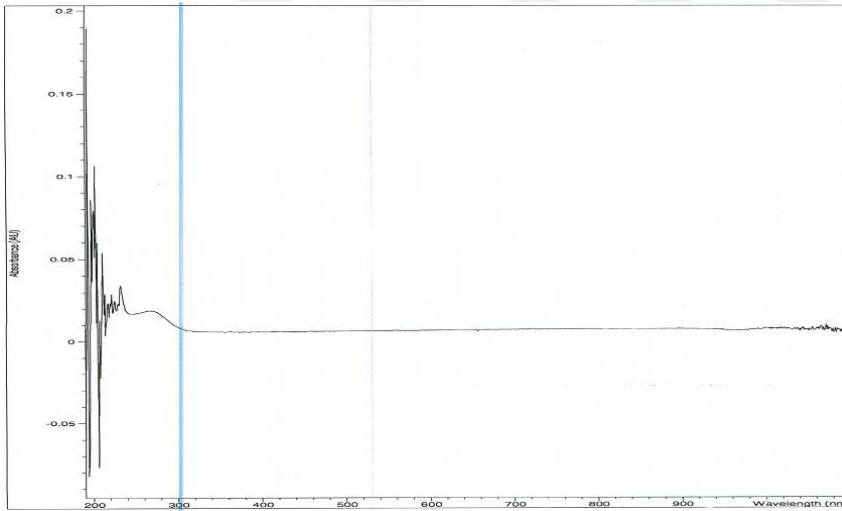
Aluminyum/Aluminyum blister ambalaj kapalı bir sistemi, ışık, atmosferik oksijen ve nemin içeri girmesine karşı oldukça geçirimsizdir. Neme, oksijene ve ışığa karşı mümkün olan en yüksek ürün korumasını sağlaması sebebiyle formülasyon geliştirme sürecindeki tüm test grupları için blister ambalaj için Aluminyum/Aluminyum (soğukta şekillendirilebilir form) materyali kullanılmıştır.

4.4. Kolekalsiferol Çözünme Hızı Analitik Metot Geliştirme Çalışmaları Bulguları

Kolekalsiferol çözünme hızı analitik metot geliştirme çalışmaları kapsamında yapılan analitik metodun belirlenmesi ve filtre seçimi çalışması bulguları aşağıda başlıklar halinde verilmiştir.

4.4.1. Analitik Yöntem Belirlenmesinde UV spektrofotometresi Bulguları

FDA veritabanında önerilen çözünme koşulları ile yapılan çalışmada 4.0 IU/ml konsantrasyonunda kolekalsiferol çözeltisinin pH 6.8 Fosfat Tamponu + % 0.1 SLS 'deki UV-Vis spektrumu Şekil 4-1'de verilmiştir [122].

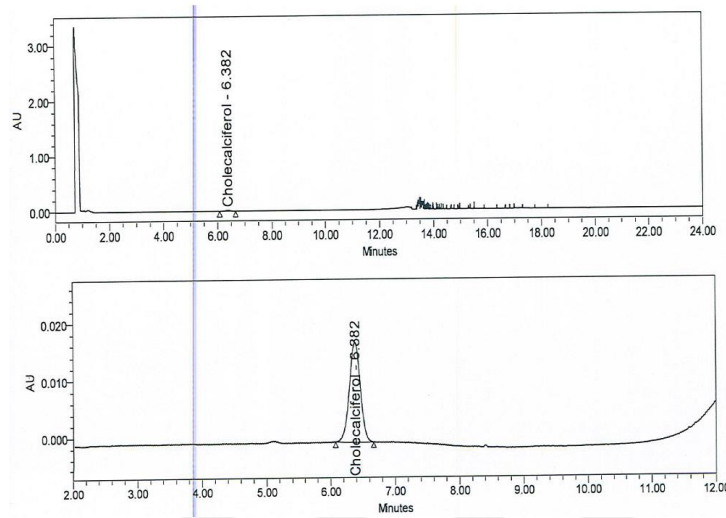


Şekil 4-1 : 4.0 IU/ml konsantrasyonunda Kolekalsiferol çözeltisinin pH 6.8 Fosfat Tamponu + % 0.1 SLS 'deki UV-Vis spektrumu

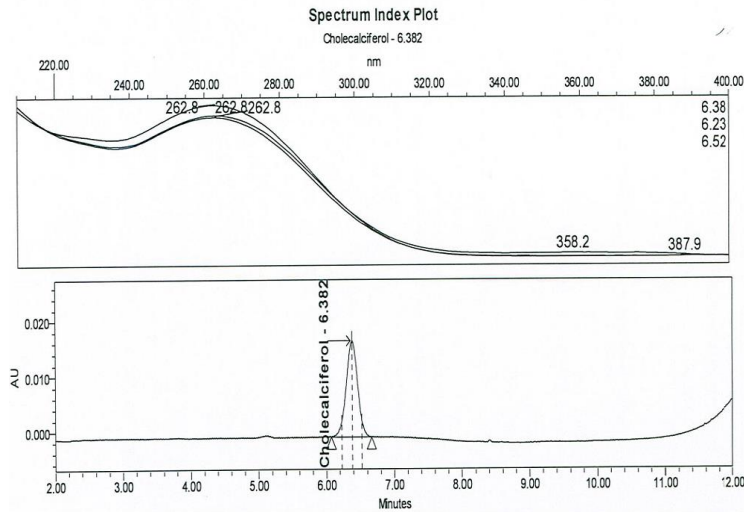
Kolekalsiferol etken maddesinin, UV-Vis spektrumunda maksimum absorpsiyona sahip olmadığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle, bu etken maddenin tespiti için daha seçici olan bir HPLC yönteminin kullanılmasına ve geliştirilmesine karar verilmiştir.

4.4.2. Analitik Yöntem Belirlenmesinde HPLC Bulguları

FDA veritabanında önerilen çözünme koşulları ile yapılan çalışmada 4.0 IU/ml konsantrasyonundaki standart çözeltisinin HPLC kromatogramı Şekil 4-2'de ve HPLC kolekalsiferol absorpsiyon spektrumu Şekil 4-3'te verilmiştir [122].



Şekil 4-2 : 4.0 IU/ml konsantrasyonundaki standart çözeltisinin HPLC kromatogramı



Şekil 4-3 : 4.0 IU/ml konsantrasyonundaki standart çözeltisinin HPLC spektrumu

Elde edilen verilere göre, Kolekalsiferol'ün tespitinde kullanılacak dalga boyu yaklaşık olarak 265 nm civarındadır. Buna göre, ileriki çalışmalar için seçilen dalga boyu 265 nm'dir.

4.4.3. Filtre Seçimi Bulguları

Seçilen ortam için %100 seviyedeki standart çözeltilerinin değerlendirilen filtre tiplerinde elde edilen kolekalsiferol alan sonuçları Tablo 4-9'da verilmiştir.

Tablo 4-11 : Filtre Seçimi Çalışmasında Kolekalsiferol Alan Sonuçları

Filtre Adı	Spartan RC	PVDF	PET	Nylon
pH 6.8 Fosfat Tamponu + %0.1 SLS	78933	79033	79033	78923

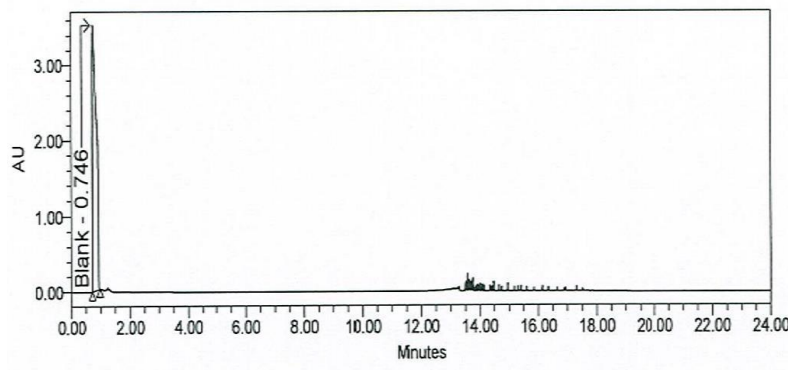
Sonuçlar değerlendirildi ve PVDF filtrenin analiz edilen ortamlar için uygun olduğu gözlemlendi. Bu çalışma için PVDF 0.45 µm filtre kullanılmasına karar verildi.

4.5. Kolekalsiferol Çözünme Hızı Analitik Metot Validasyonu Bulguları

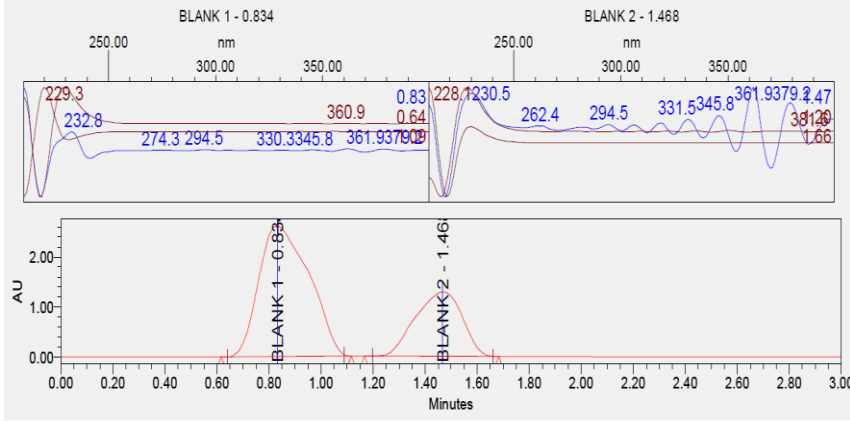
Kolekalsiferol çözünme hızı analitik metot validasyonu çalışmaları kapsamında yapılan seçicilik, doğrusalılık, kesinlik, doğruluk ve geri kazanım, dayanıklılık çalışmaları bulguları aşağıda başlıklar halinde verilmiştir.

4.5.1. Seçicilik Bulguları

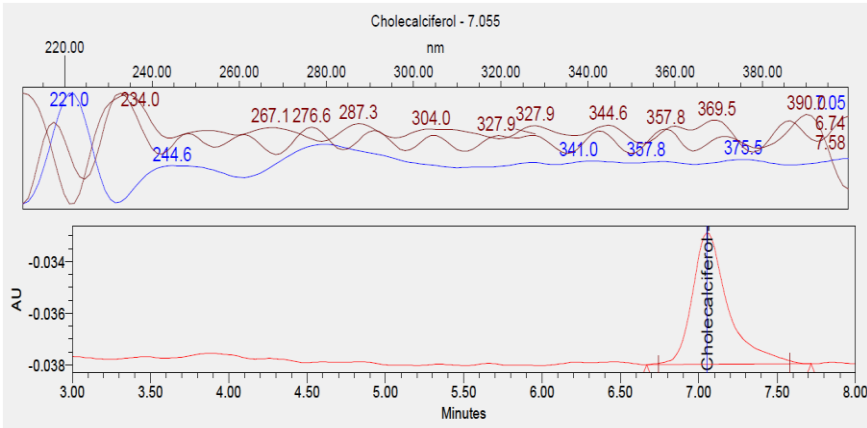
Kolekalsiferol çözünme hızı metodunun seçiciliğini belirlemek için enjekte edilen çözünme ortamı, plasebo, standart, numune ve spiked numune çözelti bulguları sırasıyla Şekil 4-4, Şekil 4-5, Şekil 4-6, Şekil 4-7 ve Şekil 4-8'de verilmiştir.



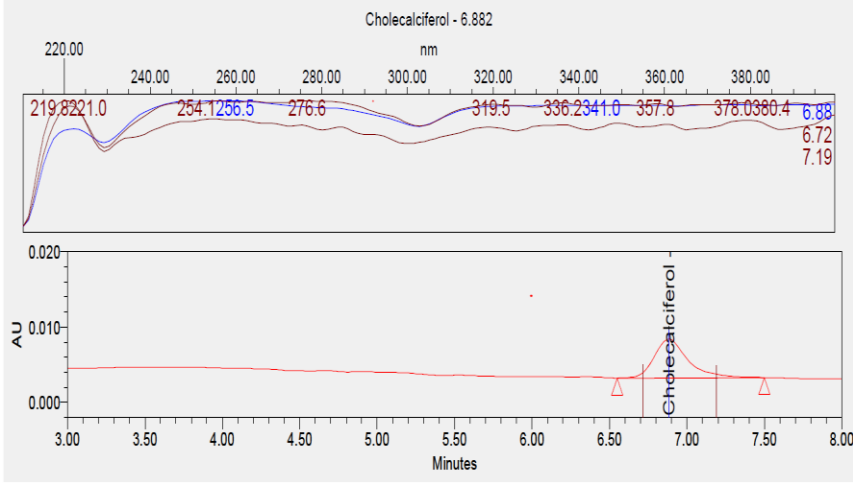
Şekil 4-4 : Seçicilik Çalışması – Çözünme Ortamının HPLC Kromotogramı



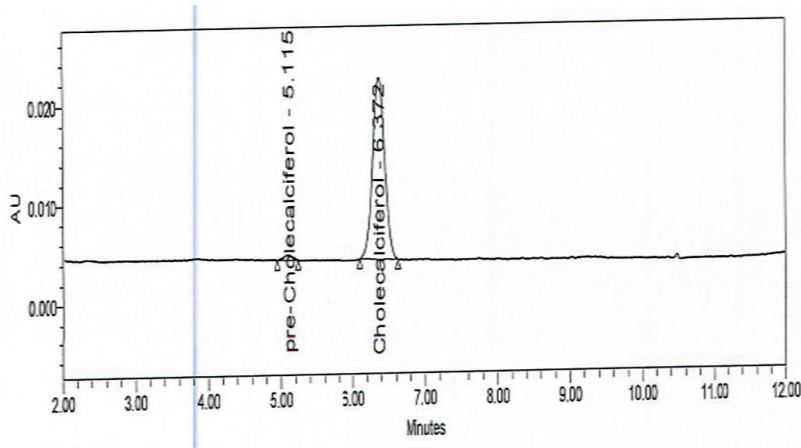
Şekil 4-5 : Seçicilik Çalışması - Plasebo çözeltisinin HPLC kromotogramı



Şekil 4-6 : Seçicilik Çalışması - 4.0 IU/ml konsantrasyonundaki standart çözeltisinin HPLC kromotogramı



Şekil 4-7 : Seçicilik Çalışması - Kolekalsiferol 2000 IU için numune çözeltisinin HPLC kromotogramı



Şekil 4-8 : Seçicilik Çalışması - Kolekalsiferol 2000 IU için safsızlık eklenmiş numune çözeltisinin HPLC kromotogramı

Sonuç:

Kolekalsiferol kromatogramlarında çözücü, plasebo ve diğer safsızlıklardan gelen herhangi bir pik gözlenmemiştir. Yöntemin seçiciliği kanıtlanmıştır.

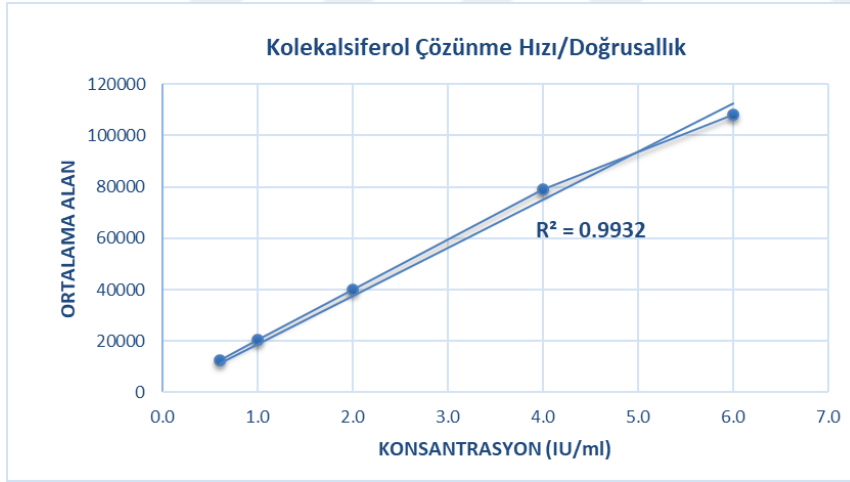
4.5.2. Doğrusallık Bulguları

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet çözünme hızı analitik metodu için yapılan doğrusallık çalışması kapsamında hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki Kolekalsiferol çözeltilerinin HPLC analizinden elde edilen sonuçları Tablo 4-10'da verilmiştir.

Tablo 4-12 : pH 6.8 Fosfat tamponu + % 0.1 SLS Ortamında Doğrusallık

% Seviye	Konsantrasyon (IU/ml)	Ortalama Alan
15	0.6	12332
25	1.0	20543
50	2.0	40125
100	4.0	79033
150	6.0	108301

Tablo 4-10'da sunulan ortalama alanların regresyon grafiği Şekil 4-9'da sunulmuştur.



Şekil 4-9 : Kolekalsiferol çözünme hızı analitik metot validasyonu doğrusallık sonuçları regresyon grafiği (Korelasyon Katsayısı : 0.9932)

Sonuç:

- Elde edilen veriler, belirlenen çözünme ortamında konsantrasyon ve alan arasında doğrusal bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Konsantrasyon ve alanlar arasındaki korelasyon katsayısı 0.99' dan büyüktür.
- Metodun doğrusallığı kanıtlanmıştır.

4.5.3. Kesinlik Bulguları

Kolekalsiferol çözünme hızı analitik metot geliştirme kesinlik çalışması kapsamında yapılan sistem kesinliği, tekrarlanabilirlik bulguları aşağıda başlıklar halinde verilmiştir.

4.5.3.1. Sistem Kesinliği Bulguları

Sistem kesinliğini kanıtlamak için hazırlanan standart çözeltisinden verilen 6 ardışık enjeksiyonun ortalama pik alanları ve aralarındaki relatif standart sapma (% RSD) Tablo 4-11'de verilmiştir.

Tablo 4-13 : Kolekalsiferol Çözünme Hızı Analitik Metodu Sistem Kesinliği Bulguları

Enjeksiyon No	Simetri Faktörü	Teorik Plaka Sayısı	Kapasite Faktör	Alınma Zamani (dk)	Pik Alanı
1	1.30	7335	63.75	6.475	80402
2	1.23	7746	63.82	6.482	79073
3	1.19	7202	63.92	6.492	79904
4	1.32	7550	63.97	6.497	80624
5	1.19	7994	63.81	6.481	77771
6	1.29	7340	63.88	6.488	82217
ORTALAMA	1.25	7528	63.86	6.486	79999
SD				0.01	1503.31
% RSD				0.12	1.88
GÜVEN ARALIĞI (%95)				6.486 ± 0.01	79999 ± 1503.21

Sonuç:

- Standart çözeltisinin 6 ardışık enjeksiyonundan elde edilen alanlar arasındaki relatif standart sapma (% RSD) değeri % 2.0'dan küçüktür.
- Belirlenen çözünme hızı metodunun sistem kesinliği kanıtlanmıştır.

4.5.3.2. Tekrarlanabilirlik Bulguları

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet çözünme hızı analitik metot validasyonu kapsamında yapılan tekrarlanabilirlik çalışmasına ait bulgular Tablo 4-12’de verilmiştir.

Tablo 4-14 : Kolekalsiferol Çözünme Hızı Metodu Tekrarlanabilirlik Bulguları

Numune No	Miktar Tayini (%)
	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet
1	101.7
2	101.6
3	98.7
4	99.3
5	99.9
6	99.8
ORTALAMA	100.2
SD	1.23
% RSD	1.22
GÜVEN ARALIĞI (%95)	100.2 ± 1.23

Sonuç:

- Çalışılan numunelerin her birinin sonucu spesifikasyon limitleri içindedir.
- Çözünme testi için hazırlanan 6 numuneden elde edilen çözünme sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 10.0’dan küçüktür.
- Metodun tekrarlanabilirliği kanıtlanmıştır.

4.5.4. Doğruluk ve Geri Kazınım Bulguları

Kolekalsiferol çözünme hızı analitik metodunun doğruluk ve geri kazanım çalışmaları kapsamında % 15, % 100 ve % 150’si seviyelerinde hazırlanan numunelerin sonuçları Tablo 4-13’te verilmiştir.

Tablo 4-15 : Kolekalsiferol Çözünme Hızı Analitik Metodu Doğruluk ve Geri Kazanım Bulguları

Çözelti	Geri Kazanım (%)
% 15	102.7
	103.1
	102.5
% 100	100.0
	97.8
	100.4
% 150	100.4
	103.2
	102.5
ORTALAMA	101.4
SD	1.84
% RSD	1.81
GÜVEN ARALIĞI (%95)	101.4 ± 1.84

Sonuç:

- Çalışılan her numunenin geri kazanımı % 95.0 - % 105.0 arasındadır..
- Geri kazanım numuneleri arasındaki % RSD değeri 5.0'dan küçüktür.
- Metodun doğruluğu kanıtlanmıştır.

4.5.5. Dayanıklılık Bulguları

Kolekalsiferol çözünme hızı analitik metot validasyonu dayanıklılık çalışması kapsamında yapılan analiz şartlarında değişiklik ve çözelti stabilitesi bulguları aşağıda bölüm 4.5.5.1 ve 4.5.5.2'de verilmiştir.

4.5.5.1. Analiz Şartlarında Değişiklik Bulguları

Kolekalsiferol çözünme hızı analiz metot validasyonu kapsamında yapılan analiz şartlarında değişiklik çalışmasının bulguları Tablo 4-14'te verilmiştir.

Tablo 4-16 : Kolekalsiferol çözünme hızı analitik metodunda değişiklik bulguları

Analiz Adı/ Değişen Parametre	Miktar Tayini (%)	Ahkonma zamanı (dakika)	Simetri Faktörü	Teorik Plaka Sayısı
Normal Şartlar				
Numune-1	95.6	6.342	1.03	4652
Numune-2	99.9	6.364	1.46	6569
Numune-3	101.0	6.398	1.32	6790
Numune-4	99.8	6.447	1.28	6809
Numune-5	99.0	6.470	1.27	6827
Numune-6	99.4	6.459	1.35	6621
Ortalama	99.1	6.413	1.30	6378
Standart Sapma	1.82	0.05	0.14	852.21
%RSD	1.84	0.83	-	13.36
Pedal Hızı 73 rpm				
Numune-1	110.3	6.334	1.20	6411
Numune-2	110.9	6.340	1.18	6462
Numune-3	101.3	6.370	1.17	6466
Numune-4	100.1	6.372	1.15	6562
Numune-5	99.9	6.370	1.14	6504
Numune-6	100.1	6.371	1.12	6584
Ortalama	103.8	6.363	1.20	6498
Standart Sapma	5.31	0.01	0.03	65.61
%RSD	5.12	23	-	1.01
Pedal Hızı 77 rpm				
Numune-1	109.6	6.335	1.21	6486
Numune-2	104.7	6.358	1.14	6483
Numune-3	100.7	6.367	1.12	6487
Numune-4	100.9	6.369	1.11	6559
Numune-5	99.5	6.363	1.13	6531
Numune-6	100.7	6.364	1.11	6546
Ortalama	102.7	6.359	1.1	6515
Standart Sapma	3.82	0.01	0.04	34.02
%RSD	3.72	0.2	-	0.52

Tablo 4-17 (Devamı-1): Kolekalsiferol çözünme hızı analitik metodunda değişiklik bulguları

Analiz Adı/ Değişen Parametre	Miktar Tayini (%)	Ahkonma zamanı (dakika)	Simetri Faktörü	Teorik Plaka Sayısı
Sıcaklık 36 °C				
Numune-1	101.3	6.358	1.14	6483
Numune-2	101.5	6.367	1.12	6487
Numune-3	102.5	6.369	1.11	6559
Numune-4	102.8	6.363	1.13	6531
Numune-5	99.7	6.364	1.11	6546
Numune-6	103.3	6.359	1.1	6515
Ortalama	101.8	0.01	0.04	34.02
Standart Sapma	1.30	0.2	1.21	0.52
%RSD	1.28	6.335	-	6486
Sıcaklık 38 °C				
Numune-1	101.3	6.330	1.21	6250
Numune-2	100.9	6.349	1.16	6407
Numune-3	102.1	6.354	1.16	6454
Numune-4	101.3	6.356	1.15	6463
Numune-5	102.0	6.353	1.21	6361
Numune-6	104.9	6.351	1.2	6384
Ortalama	102.1	6.349	1.2	6387
Standart Sapma	1.33	0.01	0.03	77.58
%RSD	1.31	0.15	-	1.21

Sonuç:

- Tekrarlanabilirlik ve analiz şartlarındaki değişiklikler sonucu elde edilen alanlar karşılaştırılmış, sonuçların ve pik performans parametreleri sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür.
- Yukarıda belirtilen tüm şartlarda metodun dayanıklılığı kanıtlanmıştır.

4.5.5.2. Çözelti Stabilitesi Bulguları

Kolekalsiferol çözünme hızı analitik metodunum dayanıklılığın kanıtlanması için yapılan standart ve numune çözeltileri stabilite bulguları Tablo 4-15 ve Tablo 4-16'da verilmiştir.

Tablo 4-18 : Çözelti stabilitesi (Standart) bulguları

Saat	Standart	
	Pik Alanı	Uyum (%)
Başlangıç	108140	-
6 Saat	106507	98.5
12 Saat	106975	98.9
16 Saat	105808	97.8

Tablo 4-19 : Çözelti stabilitesi (Numune) bulguları

Saat	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet	
	Pik Alanı	Uyum (%)
Başlangıç	78020	-
2.Saat	76661	98.3
4.Saat	78732	100.9
6.Saat	79417	101.8
8.Saat	78969	101.2
10.Saat	79764	102.2
12.Saat	76735	98.4
15.Saat	79466	101.9
18.Saat	76493	98.0
21.Saat	79013	101.3
24.Saat	78961	101.2
27.Saat	79459	101.8
30.Saat	78600	100.7
36.Saat	79037	101.3
42.Saat	78546	100.7
48.Saat	79605	102.0

Sonuç:

- Çözeltiler arasındaki uyum % 98.0 - % 102.0 olan değerler için çözelti stabil sayıldığından, standart çözeltisi 25°C'de 16 saat, Kolekalsiferol 2000 IU Tablet numune çözeltisi 48 saat stabildir.

4.6. Kolekalsiferol Miktar Tayini, İçerik Tek Düzeliği ve Tanıma Analitik Metot Validasyonu

Kolekalsiferol miktar tayini, içerik tek düzeliği ve tanıma çözünme hızı analitik metot validasyonu çalışmaları kapsamında yapılan seçicilik, doğrusalılık, kesinlik, doğruluk ve geri kazanım, dayanıklılık çalışmaları bulguları aşağıda başlıklar halinde verilmiştir.

4.6.1. Seçicilik Bulguları

Seçicilik testi için enjekte edilen çözücü, mobil faz, standart, numune ve plasebo sonuçları Tablo 4-17'de verilmiştir.

Tablo 4-20 : Kolekalsiferol Miktar Tayini, İçerik Tek Düzeliği ve Tanıma Analitik Metodu Seçicilik Sonuçları

Çözelti Adı	Alıkonma Zamamı (dk)	Pik Alanı	Simetri Faktörü	Rezölüsyon	Teorik Plaka Sayısı
Çözücü	TE	-	-	-	-
Mobil Faz	TE	-	-	-	-
Plasebo	TE	-	-	-	-
Standart					
Kolekalsiferol	6.244	105664	1.01	-	2841
Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet					
Pre-kolekalsiferol	5.618	4202	-	-	2644
Kolekalsiferol	6.100	118906	1.05	-	2651

TE: Tespit edilemedi.

Sonuç:

- Standart ve numune çözeltisi kromatogramlarında Kolekalsiferol pikinin alıkonma zamanında çözücü, mobil faz ve plasebodan gelen herhangi bir pik gözlenmemiştir.
- Standart ve numune çözeltisi kromatogramlarında Kolekalsiferol pikinin spektrumunun diğer pikler ile girişim yapmadığı gözlenmiştir.
- Metodun seçiciliği kanıtlanmıştır.

4.6.2. Doğrusallık ve Aralık Bulguları

Doğrusallık için enjekte edilen farklı konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerin sonuçları Tablo 4-18’de verilmiştir.

Tablo 4-21 : Kolekalsiferol Miktar Tayini, İçerik Tek Düzeliği ve Tanıma Analitik Metodu Doğrusallık ve Aralık Bulguları

Seviye (%)	Konsantrasyon (IU/ml)	Ortalama Alan
50%	0.0018	56270
70%	0.0025	78089
90%	0.0031	100100
100%	0.0035	109477
110%	0.0039	123056
130%	0.0046	144197

Tablo 4-18’de sunulan ortalama alanların regresyon grafiği Şekil 4-10’da sunulmuştur.



Şekil 4-10 : Kolekalsiferol miktar tayini analitik metot validasyonu doğrusallık sonuçları regresyon grafiği (Korelasyon Katsayısı : 0.9984)

Sonuç:

- Yukarıdaki bilgiler, belirlenen miktar tayini metodunda farklı konsantrasyondaki çözeltiler ve alanları arasında doğrusal bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Konsantrasyon ve alanlar arasındaki korelasyon katsayısı 0.99’ dan büyüktür.
- Metodun doğrusallığı kanıtlanmıştır.

4.6.3. Kesinlik Bulguları

Kolekalsiferol miktar tayini analitik metot validasyonu kesinlik çalışması kapsamında yapılan sistem kesinliği, tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik bulguları sırasıyla bölüm 4.6.3.1, 4.6.3.2 ve 4.6.3.3'te verilmiştir.

4.6.3.1. Sistem Kesinliği Bulguları

Kolekalsiferol miktar tayini metodu sistem kesinliği bulguları Tablo 4-18'de verilmiştir.

Tablo 4-18 : Kolekalsiferol Miktar Tayini Metodu Sistem Kesinliği Bulguları

Enjeksiyon No	Simetri Faktörü	Teorik Plaka Sayısı	Kapasite Faktör	Alkonma Zamanı (dk)	Pik Alanı
1	1.07	7799	64.30	6.530	108404
2	1.07	7807	64.25	6.525	108036
3	1.06	7807	64.26	6.526	108782
4	1.06	7773	64.31	6.531	108390
5	1.07	7794	64.35	6.535	108221
6	1.07	7812	64.44	6.544	107899
ORTALAMA	1.07	7798	64.32	6.532	108289
SD				0.01	312.2
% RSD				0.11	0.29
GÜVEN ARALIĞI (%95)				6.532 ± 0.01	108289 ± 312.2

Sonuç:

- Standart çözeltisinin 6 ardışık enjeksiyonundan elde edilen alanlar arasındaki relatif standart sapma (% RSD) değeri % 2.0'dan küçüktür.
- Belirlenen miktar tayini metodunun sistem kesinliği kanıtlanmıştır.

4.6.3.2. Tekrarlanabilirlik

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet miktar tayini analitik metot validasyonu kapsamında yapılan tekrarlanabilirlik çalışmasına ait miktar tayini sonuçları Tablo 4-20'de verilmiştir.

Tablo 4-22 : Tekrarlanabilirlik Çalışması Miktar Tayini Sonuçları

Numune No	Miktar Tayini (%)
	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet
1	98.5
2	99.2
3	98.7
4	98.3
5	99.8
6	99.1
ORTALAMA	98.9
SD	0.55
% RSD	0.55
GÜVEN ARALIĞI (%95)	98.9 ± 0.55

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet miktar tayini analitik metot validasyonu kapsamında yapılan tekrarlanabilirlik çalışmasına ait içerik tekdüzeliği sonuçları Tablo 4-21'de verilmiştir.

Tablo 4-23 : Tekrarlanabilirlik Çalışması İçerik Tekdüzeliği Sonuçları

Numune No	İçerik Tekdüzeliği (%)
	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet
1	99.6
2	97.3
3	102.1
4	97.7
5	99.8
6	101.2
7	101.8
8	97.6
9	100.3
10	98.1
ORTALAMA	99.6
SD	1.50
% RSD	1.26
GÜVEN ARALIĞI (%95)	99.6 ± 0.94
AV	3.24

Sonuç:

- Çalışılan numunelerin her birinin sonucu spesifikasyon limitleri içindedir.
- Miktar tayini için hazırlanan 6 numuneden elde miktar tayini sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 2.0'dan küçüktür.
- İçerik tekdüzeliği için hazırlanan 10 numuneden elde edilen sonuçlar EP.2.9.40'a göre değerlendirildi. relatif standart sapma (% RSD) 6.0'dan küçüktür.
- Metodun tekrarlanabilirliği kanıtlanmıştır.

4.6.3.3. Ara Kesinlik Bulguları

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet miktar tayini analitik metot validasyonu kapsamında yapılan ara kesinlik çalışmasına ait miktar tayini sonuçları Tablo 4-22'de verilmiştir.

Tablo 4-24 : Ara Kesinlik Çalışması Miktar Tayini Sonuçları

Numune No	Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet
1	101.8
2	99.2
3	99.0
4	102.6
5	98.8
6	100.0
ORTALAMA	100.2
SD	1.34
% RSD	1.11
GÜVEN ARALIĞI (%95)	100.2 ± 1.34

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet miktar tayini analitik metot validasyonu kapsamında yapılan ara kesinlik çalışmasına içerik tekdüzeliği sonuçları Tablo 4-23'te verilmiştir.

Tablo 4-25 : Ara Kesinlik Çalışması İçerik Tekdüzeligi Sonuçları

Numune No	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet
1	102.5
2	102.0
3	103.1
4	101.9
5	93.3
6	103.4
7	98.4
8	96.7
9	101.7
10	100.0
ORTALAMA	100.3
SD	2.72
% RSD	2.27
GÜVEN ARALIĞI (%95)	100.3 ± 1.68
AV	6.76

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet miktar tayini analitik metot validasyonu kapsamında yapılan tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik sonuçları karşılaştırması Tablo 4-24'te verilmiştir.

Tablo 4-26 : Ara Kesinlik Çalışması İçerik Tekdüzeligi Sonuçları

	Numune No	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet
Tekrarlanabilirlik	1	98.5
	2	99.2
	3	98.7
	4	98.3
	5	99.8
	6	99.1
Ara Kesinlik	1	101.8
	2	99.2
	3	99.0
	4	102.6
	5	98.8
	6	100.0
ORTALAMA		99.6
SD		1.11
% RSD		0.93
GÜVEN ARALIĞI (%95)		119.6 ± 1.11

Sonuç:

- Çalışılan numunelerin her birinin sonucu spesifikasyon limitleri içindedir.
- 6 adet numunenin miktar tayini sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 2.0'dan küçüktür.
- Tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik analizlerine ait 12 numuneden elde edilen miktar tayini sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 2.0'dan küçüktür.
- Tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik analizlerine ait 20 numuneden elde edilen içerik tekdüzeliği sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 6.0'dan küçüktür.
- Metodun tekrar uygulanabilirliği kanıtlanmıştır.

4.6.4. Doğruluk ve Geri Kazanım Bulguları

Kolekalsiferol miktar tayini analiz metot validasyonu kapsamında Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet spesifikasyonun % 50'si, % 100'ü ve % 130'u seviyelerinde hazırlanan numunelerin sonuçları Tablo 4-25'te verilmiştir.

Tablo 4-27 : Kolekalsiferol miktar tayini analiz metodu doğruluk ve geri kazanım bulguları

Çözelti	Geri Kazanım (%)
% 50	102.3
	103.2
	102.7
% 100	100.5
	100.5
	100.9
% 130	101.1
	101.2
	101.3
ORTALAMA	101.5
SD	0.97
% RSD	0.96
GÜVEN ARALIĞI (%95)	101.5 ± 0.64

Sonuç:

- Çalışılan her numunenin % geri kazanımı % 95.0 ile % 105.0 arasındadır.
- Geri kazanımlar arasındaki % RSD % 2.0'den büyük olmamalıdır.
- Metodun doğruluğu kanıtlanmıştır.

4.6.5. Dayanıklılık Bulguları

Kolekalsiferol miktar tayini, içerik tekdüzeliği ve tanıma analitik metot validasyonu dayanıklılık çalışması kapsamında yapılan analiz şartlarında değişiklik ve çözelti stabilitesi bulguları bölüm 4.6.5.1 ve 4.6.5.2'de verilmiştir.

4.6.5.1. Analiz Şartlarında Değişiklik Bulguları

Kolekalsiferol miktar tayini analiz metot validasyonu kapsamında yapılan analiz şartlarında değişiklik çalışmasının bulguları Tablo 4-26'da verilmiştir.

Tablo 4-28 : Kolekalsiferol miktar tayini analitik metodu analiz şartlarında değişiklik bulguları

Analiz Adı	Miktar Tayini (%)	Ahkonma zamanı (dakika)	Simetri Faktörü	Teorik Plaka Sayısı
Normal Şartlar	98.9	6.532	1.07	7798
Akış Hızı : 1.4 ml/dk	95.3	7.241	1.07	5890
Akış Hızı : 1.6 ml/dk	99.6	5.638	1.06	4494
Dalga Boyu : 198 nm	104.4	6.224	1.14	3183
Dalga Boyu : 202nm	105.4	6.227	1.13	3185
Kolon Sıcaklığı : 25°C	104.1	6.614	1.13	2816
Kolon Sıcaklığı : 35°C	104.5	5.929	1.14	3899

Sonuç:

- Tekrarlanabilirlik ve analiz şartlarındaki değişiklikler sonucu elde edilen Kolekalsiferol miktar tayini sonuçları karşılaştırılmış, sonuçların ve pik performans parametreleri sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür.
- Yukarıda belirtilen tüm şartlarda metodun dayanıklılığı kanıtlanmıştır.

4.6.5.2. Çözelti Stabilitesi Bulguları

Kolekalsiferol miktar tayini analitik metodunun dayanıklılığın kanıtlanması için yapılan standart ve numune çözeltileri stabilite bulguları Tablo 4-27 ve Tablo 4-28'de verilmiştir.

Tablo 4-29 : Çözelti stabilitesi (Standart) bulguları

Zaman (Saat)	Standart	
	Pik Alanı	Uyum (%)
Başlangıç	108140	-
6 Saat	106507	98.5
12 Saat	106975	98.9
16 Saat	105808	97.8

Tablo 4-30 : Çözelti stabilitesi (Numune) bulguları

Zaman (Saat)	Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet	
	Pik Alanı	Uyum (%)
Başlangıç	109386	-
6 Saat	109010	99.7
12 Saat	109623	100.2
16 Saat	109297	99.9
18 Saat	109588	100.2
21 Saat	110183	100.7
24 Saat	109944	100.5
27 Saat	110368	100.9
29 Saat	110230	100.8
32 Saat	110642	101.1
35 Saat	110453	101.0
37 Saat	111552	102.0
43 Saat	111935	102.3

Sonuç:

- Çözeltiler arasındaki uyum % 98.0 - % 102.0 olan değerler için çözelti stabil sayıldığından, 25°C'de standart çözeltisi 12 saat ve Kolekalsiferol (Vitamin D3) 2000 IU Tablet numune çözeltisi 37 saat stabildir.

4.7. BHT Miktar Tayini Analitik Metot Validasyonu Bulguları

BHT miktar tayini analitik metot validasyonu çalışmaları kapsamında yapılan seçicilik, doğrusallık, kesinlik, doğruluk ve geri kazanım, dayanıklılık çalışmaları bulguları aşağıda başlıklar halinde verilmiştir.

4.7.1. Spesifiklik Bulguları

BHT miktar tayini analitik metot validasyonu spesifiklik çalışması kapsamında yapılan seçicilik ve stres çalışması bulguları aşağıda bölüm 4.7.1.1 ve 4.7.1.2'de verilmiştir.

4.7.1.1. Seçicilik Bulguları

BHT miktar tayini analitik metot validasyon çalışmasına ait seçicilik bulguları Tablo 4-29'da verilmiştir.

Tablo 4-31 : BHT miktar tayini analitik metodu Seçicilik Bulguları

Pik Adı	Alınma Zamanı (dakika)	Pik Alanı	Purity Angle	Purity Threshold	Simetri Faktörü	Rezölüsyon	Teorik Plaka Sayısı
Mobil Faz							
Çözücü-2	8.719	227599	-	-	-	-	-
Çözücü							
Çözücü-1	1.083	627993	-	-	-	-	-
Çözücü-2	8.720	208962	-	-	-	-	-
Plasebo							
Çözücü-1	1.067	821254	-	-	-	-	-
Çözücü-2	8.729	300665	-	-	-	-	-
Safsızlık Standartları							
Fosfat	Tespit Edilmedi.						
Fosfit	Tespit Edilmedi.						
4-aminobütanoik asit	Tespit Edilmedi.						
Standart							
Bütül Hidroksi Toluen	6.182	1018277	0.579	1.161	1.01	-	21547
Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Numunesi							
Bütül Hidroksi Toluen	6.153	947060	1.901	2.771	1.01	24.6	21503
Safsızlık Eklenmiş Kolekalsiferol 2000 IU Tablet Numunesi							
Bütül Hidroksi Toluen	6.143	948614	2.090	3.095	1.03	23.8	20541

Sonuç:

Standart ve numune çözeltisi kromatogramlarında BHT pikinin alınma zamanında çözücü, plasebo ve safsızlıklardan gelen herhangi bir pik yoktur.

4.7.1.2. Stres Çalışması Bulguları

BHT miktar tayini analitik metot validasyonunda yapılan stres çalışması bulguları Tablo 4-30'da verilmiştir.

Tablo 4-32 : BHT miktar tayini analitik metot validasyonu stres çalışması bulguları

Stres Koşulları	(%) BHT	Purity Angle	Purity Threshold
Başlangıç	93.8	1.809	11.583
1 N HCl - 2. Saat	86.0	2.195	12.609
1 N NaOH - 2. Saat	91.0	3.593	7.302
10 N NaOH - 2. Saat	50.2	1.260	9.222
%3 Peroksit - 2. Saat	88.6	3.949	7.730
%30 Peroksit - 2. Saat	88.9	1.153	5.934
%30 Peroksit - 16. Saat	77.3	1.015	7.340
80°C - 2 Gün	15.0	5.026	17.504
40°C %75 RH - 7 Gün	66.7	1.625	8.486

Sonuç:

Stres çalışmaları esnasında oluşan yabancı piklerle, birincil pikler arasında bir girişim olmamıştır.

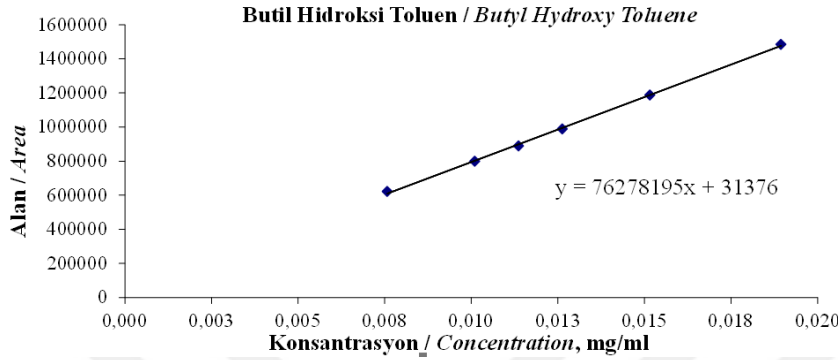
4.7.2. Doğrusallık Bulguları

Lineer cevap ilişkisini kanıtlamak için hazırlanan %60, %80, %90, %100, %120, %150 konsantrasyonlarındaki BHT çözeltilerinin pik alanları Tablo 4-31’de verilmiştir.

Tablo 4-33 : Bütil Hidroksi Toluen Miktar Tayini Matodu Doğrusallık ve Aralık Bulguları

Seviye (%)	Konsantrasyon (mg/ml)	Ortalama Alan
60	0.002706	622060
80	0.003608	799093
90	0.004059	889278
100	0.004511	987645
120	0.005412	1186676
150	0.015788	1483864

Tablo 4-31’de sunulan ortalama alanların regresyon grafiği Şekil 4-11’de sunulmuştur.



Şekil 4-11 : BHT miktar tayini analitik metot validasyonu doğrusalık sonuçları regresyon grafiği (Korelasyon Katsayısı : 0.9996)

Şekil 4-11'te sunulan regresyon grafiğininin parametre ve sonuçları Tablo 4-32'de sunulmuştur.

Tablo 4-34 : BHT miktar tayini doğrusalık sonuçları regresyon grafiğininin parametre ve sonuçları

Parametre	Sonuçlar	
Eğim	76278195	
Ordinat kesim aralığı	31376	
Korelasyon katsayısı	0.9996	
Kesim noktasının güvenaralığı	Düşük %95	Yüksek %95
	-7331	70082

Sonuç:

- Konsantrasyon ve alanlar arasındaki korelasyon katsayısı 0.99'dan büyüktür.
- Lineerlik parametresinin tayininde yapılan lineer regresyon hesabında " $x=0$ " değeri, b değerinin (ordinat kesim aralığı, intercept) güven aralığı (lower 95% ve upper 95% değerleri) "0" değerini içermektedir.
- İşaretlenen noktalar görsel olarak doğrusaldır.
- Lineerlik testinden elde edilen değerler residual plot içerisinde eşit dağılım göstermektedir.
- Metodun lineerliği kanıtlanmıştır.

4.7.3. Kesinlik Bulguları

BHT miktar tayini analitik metot validasyonu kesinlik çalışması kapsamında yapılan sistem kesinliği, tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik bulguları sırasıyla bölüm 4.7.3.1, 4.7.3.2 ve 4.7.3.3'te verilmiştir.

4.7.3.1. Sistem Kesinliği Bulguları

Sistem kesinliğini kanıtlamak için hazırlanan standart çözeltisinden verilen 6 ardışık enjeksiyonun ortalama pik alanları ve aralarındaki relatif standart sapma (% RSD) Tablo 4-33'de verilmiştir.

Tablo 4-35 : BHT Miktar Tayini Analitik Metodu Sistem kesinliği bulguları

Enjeksiyon No	Simetri Faktörü	Teorik Plaka Sayısı	Alınma Zamanı (dakika)	Pik Alanı
1	1.01	24810	5.961	1024395
2	1.01	25044	5.963	1026040
3	1.02	24572	5.956	1026053
4	1.02	24403	5.957	1027981
5	1.02	25192	5.950	1030275
6	1.03	24811	5.956	1026835
ORTALAMA	1.02	24805	5.957	1026930
SD			0.005	2014.5
% RSD			0.08	0.20
GÜVEN ARALIĞI (%95)			5.957 ± 0.004	1026930 ± 1612

Sonuç:

- Standart çözeltisinin 6 ardışık enjeksiyonundan elde edilen alanlar arasındaki relatif standart sapma (% RSD) değeri % 0.85'den küçüktür.
- Sistemin kesinliği kanıtlanmıştır.

4.7.3.2. Tekrarlanabilirlik Bulguları

BHT miktar tayini metodunun tekrarlanabilirliğinin kanıtlanması için hazırlanan içini kanıtlamak için hazırlanan 2 adet standart ve 6 adet Kolekalsiferol 2000 IU Tablet numuneleri hazırlanarak yapılan analiz sonuçları Tablo 4-34'te verilmiştir.

Tablo 4-36 : BHT Miktar Tayini Metodu Tekrarlanabilirlik Bulguları

Numune No	BHT Miktar Tayini (%)	
	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet
1	96.7	94.1
2	96.8	94.1
3	96.1	93.6
4	95.7	93.9
5	97.1	94.2
6	97.1	94.6
ORTALAMA	96.6	94.1
SD	0.57	0.33
% RSD	0.59	0.35
GÜVEN ARALIĞI (%95)	96.6 ± 0.5	94.1 ± 0.3

Sonuç:

- Çalışılan numunelerin her birinin sonucu spesifikasyon limitleri içindedir.
- Miktar tayini için hazırlanan 6 numuneden elde miktar tayini sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 2.0' den küçüktür.
- Metodun tekrarlanabilirliği kanıtlanmıştır.

4.7.3.3. Ara Kesinlik Bulguları

Farklı bir günde, farklı HPLC cihazı kullanarak, farklı numaralı kolon ile 2 adet standart ve 6 adet Kolekalsiferol 2000 IU Tablet numunesi hazırlanarak yapılan Bütil Hidroksi Toluen miktar tayini analizi sonuçları Tablo 4-35'te verilmiştir.

Tablo 4-37 : Ara Kesinlik çalışması için yapılan BHT miktar tayini analizi sonuçları

Numune No	BHT Miktar Tayini (%)	
	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet
1	95.8	94.5
2	96.5	94.5
3	95.4	95.9
4	95.8	95.0
5	95.4	93.7
6	94.8	93.7
Ortalama	95.6	94.6
SD	0.57	0.83
% RSD	0.59	0.88
Güven Aralığı (%95)	95.6 ± 0.5	94.6 ± 0.7

BHT miktar tayini analiz metot validasyonu kapsamında yapılan tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4-36'te verilmiştir.

Tablo 4-38: BHT miktar tayini analiz metot validasyonu tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik sonuçları

Numune No	BHT Miktar Tayini (%)		
	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet	
Tekrarlanabilirlik	1	96.7	94.1
	2	96.8	94.1
	3	96.1	93.6
	4	95.7	93.9
	5	97.1	94.2
	6	97.1	94.6

Tablo 4-39 (Devamı-1): BHT miktar tayini analiz metot validasyonu tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik sonuçları

Numune No		BHT Miktar Tayini (%)	
		Kolekalsiferol 2000 IU Tablet	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet
Ara Kesinlik	1	95.8	94.5
	2	96.5	94.5
	3	95.4	95.9
	4	95.8	95.0
	5	95.4	93.7
	6	94.8	93.7
Ortalama		96.1	94.3
SD		0.74	0.65
% RSD		0.77	0.69
Güven Aralığı (%95)		96.1 ± 0.4	94.3 ± 0.4

Sonuç:

- Çalışılan numunelerin herbirinin sonucu spesifikasyon limitleri içindedir.
- Miktar tayini için hazırlanan 6 numuneden elde edilen miktar tayini sonuçları arasındaki relatif standart sapma (RSD) % 2.0'dan küçüktür.
- Tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik analizlerine ait 12 numuneden elde edilen miktar tayini sonuçları arasındaki relatif standart sapma (% RSD) % 4.0'den küçüktür.
- Metodun tekrar uygulanabilirliği kanıtlanmıştır.

4.7.4. Doğruluk ve Geri Kazanım Bulguları

BHT miktar tayini analiz metot validasyonu kapsamında yapılan doğruluk ve geri kazanım çalışmasının bulguları Tablo 4-37'de verilmiştir.

Tablo 4-40 : BHT Miktar Tayini Analitik Metodu Doğruluk ve Geri Kazanım Bulguları

Çözelti	Geri Kazanım (%)
% 60	99.7
	99.2
	99.9
% 100	101.5
	101.6
	101.2
% 150	99.1
	98.2
	99.1
ORTALAMA	99.9
SD	1.22
% RSD	1.22
GÜVEN ARALIĞI (%95)	99.9 ± 0.8

Sonuç:

- Çalışılan her numunenin % geri kazanımı % 95.0 ile % 105.0 arasındadır.
- % Geri kazanım değerleri arasındaki relatif standart sapma (RSD) % 2.0'den küçüktür.
- Metodun doğruluğu kanıtlanmıştır.

4.7.5. Dayanıklılık Bulguları

BHT miktar tayini analitik metot validasyonu dayanıklılık çalışması kapsamında yapılan analiz şartlarında değişiklik ve çözelti stabilitesi bulguları aşağıda Bölüm 4.7.5.1 ve 4.7.5.2'de verilmiştir.

4.7.5.1. Analiz Şartlarında Değişiklik Bulguları

BHT miktar tayini analiz metot validasyonu kapsamında yapılan analiz şartlarında değişiklik çalışmasının bulguları Tablo 4-38'de verilmiştir.

Tablo 4-41 : BHT Miktar Tayini Analitik Metodu Analiz şartlarında değişiklik bulguları

Analiz Adı	Miktar Tayini (%)	Alkonma zamanı (dakika)	Simetri Faktörü	Teorik Plaka Sayısı
Normal Şartlar	94.1	6.186	1.03	27261
Akış Hızı : 1.4 ml/dk	92.6	6.400	1.04	27523
Akış Hızı : 1.6 ml/dk	92.0	6.019	1.04	24165
Dalga Boyu : 198 nm	92.7	6.189	1.04	28399
Dalga Boyu : 202nm	92.7	6.180	1.04	28476

Sonuç:

- Tekrarlanabilirlik ve analiz şartlarındaki değişiklikler sonucu elde edilen Bütıl Hidroksi Toluen tayini sonuçları karşılaştırılmış, sonuçların ve pik performans parametreleri sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür.
- Yukarıda belirtilen tüm şartlarda metodun dayanıklılığı kanıtlanmıştır.

4.7.5.2. Çözelti Stabilesi Bulguları

BHT miktar tayini analiz metodun dayanıklılığın kanıtlanması için yapılan standart ve numune çözeltileri stabilize bulguları Tablo 4-39 ve Tablo 4-40'da verilmiştir.

Tablo 4-42 : BHT Miktar Tayini Analitik Metodu Çözelti Stabilesi (Standart) bulguları

Saat	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet	
	Pik Alanı	Uyum (%)
Başlangıç	1000541	-
2. Saat	1003401	100.3
4. Saat	1011719	101.1
8. Saat	1013688	101.3
16. Saat	1014266	101.4
24. Saat	1055787	105.5

Tablo 4-43 : BHT Miktar Tayini Analitik Metodu Çözelti stabilitesi (Numune) bulguları

Saat	Kolekalsiferol 2000 IU Tablet	
	Pik Alanı	Uyum (%)
Başlangıç	880179	-
2. Saat	889030	101.0
4. Saat	896626	101.9
8. Saat	889074	101.0
16. Saat	918910	104.4

Sonuç:

- Çözeltiler arasındaki uyum % 98.0 - % 102.0 olan değerler için çözelti stabil sayıldığından, standart çözeltisi 25°C'de 16 saat, Kolekalsiferol 2000 IU Tablet numune çözeltisi 8 saat stabildir.

4.8. Jelatin Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları Sonuçları

Jelatin miktarının belirlenmesi için yapılan formülasyon çalışması için üretilen F04, F05, F06 serilerinin bulguları Tablo 4-41'de verilmiştir.

Tablo 4-44 : Jelatin Miktarı Belirleme Çalışması Bulguları

Seri No	Jelatin Miktarı (mg/g)	Çözünme Hızı (%)		Yağ Damlacık Boyutu Dağılımı (d90) (mikron)	Emülsiyon Fiziksel Stabilitesi
		15 dk	30 dk		
F04	20.00	64.2	87.9	< 3.0	8 Saate kadar stabil
F05	44.64	62.1	88.6	< 3.0	12 saate kadar stabil
F06	80.00	51.2	80.9	< 3.0	Elde edilen yüksek viskoziteli final emülsiyonun bekleme ile jelleşme eğilimi gözlemlendi.

Sonuç:

Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantr kuru toz ara ürünü için jelatin konsantrasyonu 44.64 mg/g olarak belirlendi.

4.9. Sükroz Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları Sonuçları

Sükroz miktarının belirlenmesi için yapılan formülasyon çalışması için üretilen F07, F08, F09 serilerinin bulguları Tablo 4-42'de verilmiştir.

Tablo 4-45 : Sükroz Miktarı Belirleme Çalışması Bulguları

Seri No	Sükroz Miktarı (mg/g)	Çözünme Hızı (%)		Yağ Damlacık Boyutu Dağılımı (d90) (mikron)	Emülsiyon Fiziksel Stabilitesi
		15 dk	75 dk		
F07	50.00	61.9	83.5	< 3.0	8 saate kadar stabil
F08	107.14	63.1	88.6	< 3.0	12 saate kadar stabil
F09	285.71	59.2	85.9	< 3.0	12 saate kadar stabil

Sonuç:

F07, F08 ve F09 serileri arasında çözünme hızı, yağ damlacık boyutu dağılımı arasında anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte F07 emülsiyon fiziksel stabilitesi diğerlerine kıyasla kötüdür. Yüksek sükroz içeren F09 denemesinin tablet baskısı sırasında tablet yüzeyinin pürüzlü ve gözle görülebilen büyüklükte, parlak kristalize görünümlü beneklerin oluştuğu gözlenmiştir. Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantr kuru toz ara ürünü için sükroz konsantrasyonu 107.14 mg/g olarak belirlendi.

4.10. Orta Zincirli Trigliserid Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları Sonuçları

Orta zincirli trigliserid miktarının belirlenmesi için yapılan formülasyon çalışması için üretilen F07, F08, F09 serilerinin bulguları Tablo 4-43'te verilmiştir.

Tablo 4-46 : Orta zincirli trigliserid Miktarı Belirleme Çalışması Bulguları

Seri No	Sükroz Miktarı (mg/g)	Çözünme Hızı (%)		Yağ Damlacık Boyutu Dağılımı (d90) (mikron)	Emülsiyon Fiziksel Stabilitesi
		15 dk	75 dk		
F10	60.71	59.5	82.3	< 3.0	12 saate kadar stabil
F11	98.21	61.4	84.1	< 3.0	12 saate kadar stabil
F12	121.43	42.8	72.0	< 3.0	12 saate kadar stabil

Sonuç:

F10 ve F11 serileri arasında çözünme hızı, yağ damlacık boyutu dağılımı arasında anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte F12 serisi ayırt edici ortamındaki çözünme hızı diğer serilere kıyasla düşüktür. F10 serisi üretiminde orta zincirli trigliserid miktarının az olmasına bağlı olarak kolekalsiferolün orta zincirli trigliserid içerisinde çözünme süresi uzamıştır. Kolekalsiferolün dış etkenlere maruz kalma süresinin uzaması kolekalsiferolün degradasyonu riskini artıran bir durumdur. Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantrasyonunda kuru toz ara ürünü için orta zincirli trigliserid konsantrasyonu 98.21 mg/g olarak belirlenmiştir.

4.11. BHT Miktarının Belirlenmesi İçin Yapılan Formülasyon Çalışmaları Bulguları

BHT miktarının belirlenmesi için yapılan formülasyon çalışmaları kapsamında yapılan stabilite çalışması ve üretim basamaklarının BHT miktarı üzerine etkisine ait bulgular aşağıda başlıklar halinde verilmiştir.

4.11.1. BHT Miktarı Belirlenmesi İçin Deneme Serileri Stabilite Çalışması Bulguları

BHT miktarı belirlenmesi için yapılan F13, F14, F15 ve F16 deneme serilerinin stabilite çalışması bulguları Tablo 4-44'te verilmiştir.

Tablo 4-47 : BHT Miktarı Belirlenmesi İçin Deneme Serileri Stabilite Çalışması Bulguları

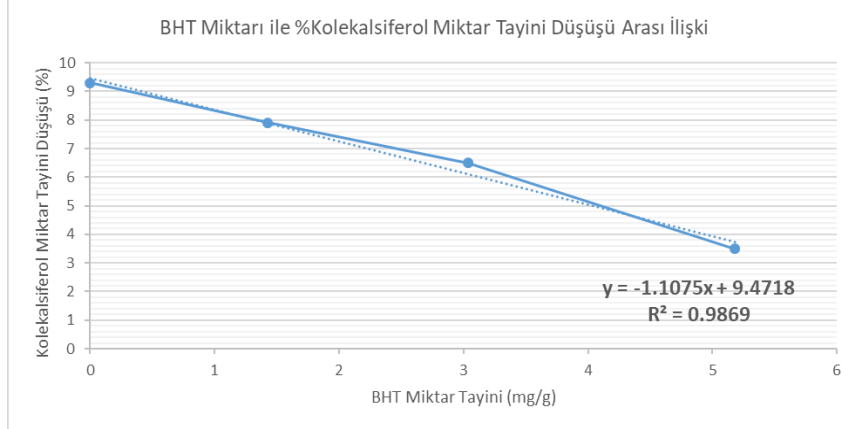
Seri No	BHT Miktarı (mg/g)	Miktar Tayini Analiz Sonucu (%)	Başlangıç	40°C 75 RH Koşulu 1. Ay	Fark
F13	0	Kolekalsiferol	94.0	84.7	- 9.3
		BHT	-	-	-
F14	1.43	Kolekalsiferol	98.4	90.5	- 7.9
		BHT	99.7	94.5	- 5
F15	3.04	Kolekalsiferol	97.7	91.2	- 6.5
		BHT	99.5	92.3	- 7.2
F16	5.18	Kolekalsiferol	97.5	94.0	- 3.5
		BHT	100.0	100.0	0.0

Tablo 4-43'te verilen farklı BHT miktarlarına göre başlangıç kolekalsiferol % miktar tayini sonuçları ile 40°C 75 RH koşulunda 1. ay kolekalsiferol % miktar tayini sonuçları arasındaki farkın özet tablosu Tablo 4-45'te verilmiştir.

Tablo 4-48 : Farklı BHT miktarı içeren serilerin başlangıç ile 40°C 75 RH 1. ay % kolekalsiferol miktar tayini sonucu farkları özeti

Seri No	BHT Miktarı (mg/g)	Kolekalsiferol Miktar Tayini (%)		
		Başlangıç	40°C 75 RH Koşulu (1. Ay)	Miktar Tayini Düşüşü (%)
F13	0	94	84.7	9.3
F14	1.43	98.4	90.5	7.9
F15	3.04	97.7	91.2	6.5
F16	5.18	97.5	94.0	3.5

BHT miktarı ile kolekalsiferol % miktar tayini arası korelasyon Şekil 4-12'de verilmiştir.



Şekil 4-12 : BHT Miktarı ile %Kolekalsiferol Miktar Tayini Düşüşü Arası İlişki

Sonuç:

Artan miktarda BHT miktarının, blister ambalajında Kolekalsiferol bozunmasını bir dereceye kadar en aza indirmeye yardımcı olduğu açıkça görülmektedir.

Şekil 4-12’te verilen grafikte R^2 korelasyon katsayısının 1’e yakın bir değer olarak 0.9869 olması, artan BHT miktarı ile % kolekalsiferol miktar tayini düşüşü arasında direkt ve lineer bir ilişki olduğunu kanıtlamaktadır.

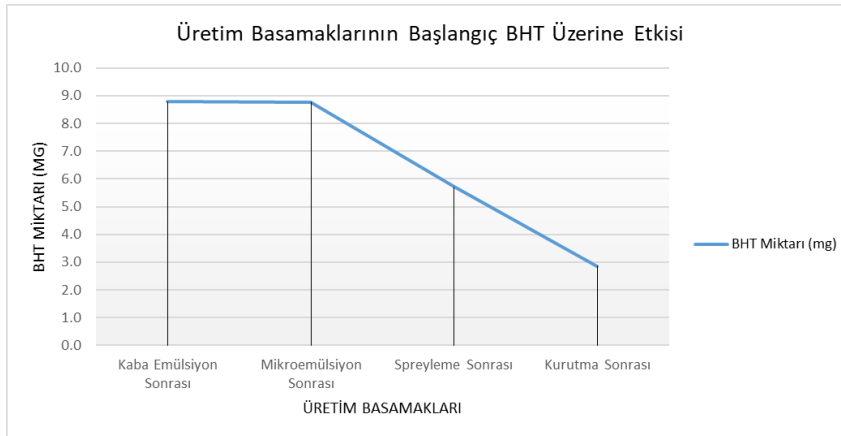
4.11.2. Üretim Basamaklarının Başlangıç BHT Miktarına Etkisi Üzerine Formülasyon Çalışmaları Bulguları

Üretim basamaklarının başlangıç BHT miktarına etkisi üzerine etkisi için yapılan çalışmaya ait 8.93 mg BHT eklenerek üretilen F17 serisine ait bulgular Tablo 4-46’da verilmiştir.

Tablo 4-49 : F17 serisine ait üretim basamaklarında alınan numunelerde BHT miktar tayini sonuçları

BHT Miktarı (mg)				
Seri No	Kaba Emülsiyon Hazırlama Sonrası	Final Emülsiyon Hazırlama Sonrası	Spreyleme Sonrası	Kurutma Sonrası
F17	8.787	8.769	5.715	2.858

Üretim basamaklarının BHT miktarı üzerine ilişkisini gösteren grafik Şekil 4-13’te verilmiştir.



Şekil 4-13 : F17 Serisine ait üretim basamaklarının başlangıç BHT Miktarı üzerine etkisi

Sonuç;

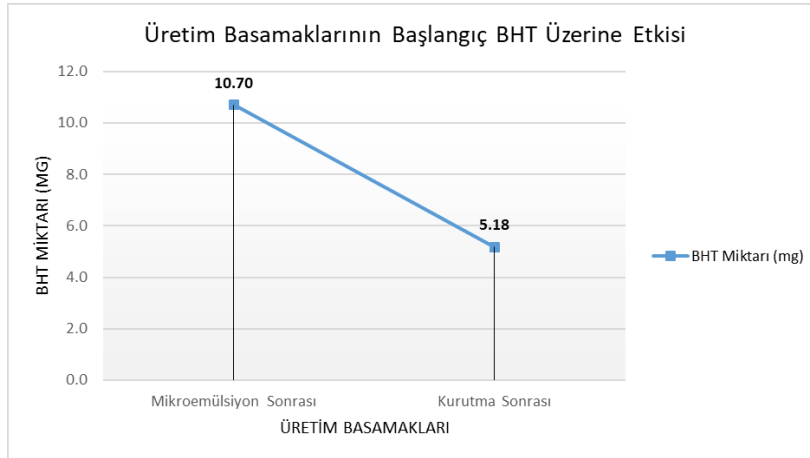
- BHT miktarında kaba emülsiyon ve final emülsiyon hazırlama basamaklarında anlamlı şekilde düşüş olmamıştır.
- Spreyleme sonrası (kurutma öncesi yarı mamulde) BHT miktarında %36 kayıp gözlenmiştir.
- Kurutma sonrası elde edilen Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre toz bitmiş ürününde %68'lik anlamlı bir kayıp gözlenmiştir.

Proses kaybını telafi ederek Bölüm 4.11.1'de verilen Kolekalsiferol miktar tayini düşüşünü stabilize çalışmada minimum düzeyde tutan BHT miktarının bitmiş üründe bulunmasına ulaşmak için 10.71 mg BHT eklenerek üretilen F18 serisine ait bulgular Tablo 4-47'de verilmiştir.

Tablo 4-50 : F18 serisine ait üretim basamaklarında alınan numunelerde BHT miktar tayini sonuçları

BHT Miktarı (mg)		
Seri No	Final emülsiyon Hazırlama Sonrası	Kurutma Sonrası
F18	10.70	5.18

Üretim basamaklarının BHT miktarı üzerine ilişkisini gösteren grafik Şekil 4-14'te verilmiştir.



Şekil 4-14 : F18 Serisine ait üretim basamaklarının başlangıç BHT Miktarı üzerine etkisi

Sonuç:

4.11.1'de verilen Kolekalsiferol miktar tayini düşüşünü stabilite çalışmasında minimum düzeyde tutan BHT miktarınının bitmiş üründe bulunmasına ulaşmak için F18 serisi başlangıç BHT miktarı uygun bulunmuştur. Bu sebeple Kolekalsiferol 100.000 IU/tb konsantre toz ara ürün birim formülünde 5.18 mg/g BHT miktarını sağlamak için seri formülde %114 fazla miktar (excess) kullanılmasına karar verilmiştir.

4.12. Kroskarmelloz sodyum Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları Bulguları

Kroskarmelloz sodyum miktarının belirlenmesi için yapılan formülasyon çalışması için üretilen F19, F20, F21 serilerinin bulguları Tablo 4-48'de verilmiştir.

Tablo 4-51 : Kroskarmelloz sodyum Miktarı Belirleme Çalışması Bulguları

Seri No	Kroskarmelloz sodyum Miktarı (mg/tb)	Ortalama Tablet Sertliği (kp)	Dağılma süresi (dk)	Tablet Friabilite (%)	Tablet Baskı Gözlemler
F19	0.00	5.8 kp	28	0.01	Kapak atma ve yapışma gözlenmemiştir. Tablet yüzeyleri pürüzsüzdür.
F20	0.54	5.6 kp	4	0.01	Kapak atma ve yapışma gözlenmemiştir. Tablet yüzeyleri pürüzsüzdür.
F21	1.22	5.5 kp	< 1	0.03	Kapak atma ve yapışma gözlenmemiştir. Tablet yüzeyleri pürüzsüzdür.

Sonuç:

F19, F20 ve F21 serileri benzer sertliklerde (5-6kp) tabletler arasında friabilite, tablet görünüşleri arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Bitmiş ürün dağılma süresi spesifikasyonu çekirdek tablette 15 dakika olduğundan F19 dağılma süresi limit dışı bulunmuştur. F21 serisine göre daha düşük miktar kroskarmelloz sodyum içeren F20 serisinin dağılma süresi 15 dakika altı spesifikasyonunu sağladığından birim formülde 0.54 mg/tb dağıtıcı miktarı kullanılmasına karar verilmiştir.

4.13. Susuz kolloidal silika Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları Bulguları

Susuz kolloidal silika miktarının belirlenmesi için yapılan formülasyon çalışması için üretilen F22, F23, F24 serilerinin bulguları Tablo 4-49'da verilmiştir.

Tablo 4-52 : Susuz kolloidal silika Miktarı Belirleme Çalışması Bulguları

Seri No	Susuz kolloidal silika Miktarı (mg/tb)	Ortalama Tablet Sertliği (kp)	Dağılma süresi (dk)	Tablet Friabilite (%)	Final Karışım Yığın Açısı (°)	Ağırlık tek Düzeliği
F22	0.00	4.5 kp	4	0.65	47	EP 2.9.5'e uygun değildir.
F23	0.18	5.8 kp	4	0.01	32	EP 2.9.5'e uygundur.
F24	0.63	5.6 kp	8	0.01	31	EP 2.9.5'e uygundur.

Sonuç:

Glidant eklenmeyen F22 serisi toz akışı 47° ile kötü akış sınıfına girmektedir, buna bağlı olarak tablet baskıda ağırlık varyasyonu meydana gelmiştir. F22 serisi tabletlerinde 4.5 kp sertlik üzerine çıkılamamıştır, friabilite testini geçsede F23 ve F24'e kıyasla kırılmaya karşı direnci daha düşüktür.

F22 ve F23 serilerinin final karışım toz akışları her ikisi de iyi akış sınıfına girmektedir. Tablet baskıda sertlik alma sorunu yaşanmamış, ağırlık varyasyonları ve friabilite testleri her iki seri için de limit içidir. Benzer sertliklerde basılan F22 ve F23 serilerinin dağılması süreleri 15 dk altında olup limit içidir ancak F23 yüksek glidant miktarına bağlı olarak 4 dk daha geç dağılmıştır. Bu sebeple susuz kolloidal silika miktarının birim tablette 0.18 mg olmasına karar verilmiştir.

4.14. Magnezyum stearat Miktarının Belirlenmesi İçin Formülasyon Çalışmaları Bulguları

Magnezyum stearat miktarının belirlenmesi için yapılan formülasyon çalışması için üretilen F25, F26, F27 serilerinin bulguları Tablo 4-50'de verilmiştir.

Tablo 4-53 : Magnezyum stearat Miktarı Belirleme Çalışması Bulguları

Seri No	Magnezyum stearat Miktarı (mg/tb)	Ortalama Tablet Sertliği (kp)	Dağılma süresi (dk)	Tablet Friabilite (%)	Tablet Baskı Gözlemler
F25	0.27	5.6 kp	2	0.03	Yarım saatlik baskı sonunda zımba yüzeylerine yapışma gözlenmiş olup, tablet yüzeylerinde pürüzler oluşmuştur.
F26	0.54	5.9 kp	4	0.01	Kapak atma ve yapışma gözlenmemiştir. Tablet yüzeyleri pürüzsüzdür.
F27	1.08	4.8 kp	7	0.22	Kapak atma ve yapışma gözlenmemiştir. Tablet yüzeyleri pürüzsüzdür.

Sonuç:

F25 en düşük miktarda lubrikant içeren seride tablet baskı başlangıçta yapışma gözlenmemiş olsa da 30 dakika sonrasında yapışma meydana gelmiştir, lubrikant miktarı yetersiz bulunmuştur. F26 ve F27’de yapışma gözlenmemiştir. F27 serisinde yüksek lubrikant miktarına bağlı olarak tablet sertliği 4.8 kp üzerinde tabletler basılamamıştır, friabilite ve dağılma testi limit içinde olsa da her iki test sonucu F26 serisine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu sebeple magnezyum stearat miktarının birim tablette 0.54 mg olmasına karar verilmiştir.

4.15. Ön Karışım Karıştırma Süresinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları Bulguları

Ön karışım karıştırma süresinin belirlenmesi için yapılan formülasyon çalışması için üretilen F28, F29, F30 serilerinin farklı sürelerdeki ön karışımları sonrası karıştırıcı konteyner içerisinden 10 farklı lokasyondan alınan numunelerin tekli sonuçları ile birlikte kolekalsiferol karışım tekdüzeliği analiz sonuçları Tablo 4-51’de verilmiştir.

Tablo 4-54 : Ön karışım karıştırma süresi belirleme çalışması bulguları

Deneme Seri No	F28	F29	F30
Karıştırma Süresi (dk)	10	20	30
Numune Lokasyon No	% Kolekalsiferol Miktar Tayini	% Kolekalsiferol Miktar Tayini	% Kolekalsiferol Miktar Tayini
1	88.4	97.4	99.4
2	107.7	102.7	100.7
3	98.4	104.4	101.4
4	102.8	96.8	99.8
5	106.2	100.2	102.2
6	91.5	94.5	99.5
7	109.3	105.3	102.3
8	92.7	97.7	99.7
9	108.6	102.6	100.6
10	89.5	96.5	99.5
Minimum Değer	88.4	94.5	99.4
Maksimum Değer	109.3	105.3	102.3
Ortalama	99.5	99.8	100.5
SD	8.41	3.74	1.12
% RSD	8.45	3.75	1.12

Sonuç:

Farklı ön karışım karıştırma sürelerine sahip serilerin karışım tekdüzeliği sonuçlarında standart sapma (SD) ve yüzde bağıl sapma (%RSD) değeri en düşük olan F30 serisidir. Ön karışım için karıştırma süresinin 30 dk olmasına karar verilmiştir.

4.16. Lubrikasyon Öncesi Karıştırma Süresinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları Bulguları

Lubrikasyon öncesi karıştırma süresinin belirlenmesi için yapılan formülasyon çalışması için üretilen F31, F32, F33 serilerinin toz karışımı ve tablet numunelerinde yapılan kontrollerin sonuçları Tablo 4-52'de verilmiştir.

Tablo 4-55 : Lubrikasyon öncesi karıştırma süresi belirleme çalışması bulguları

Seri No	Lubrikasyon Öncesi Karışım Tekdüzeliliği (%RSD)	Final Karışım Yığın Açısı (°)	Tablet Sertlik Varyasyonu (20 Tablette %RSD)	Dağılma süresi (dk)	Tablet Friabilite (%)	Ağırlık tek Düzeliliği
F31	2.21	41	%11.2	10	0.24	EP 2.9.5'e uygun değildir.
F32	1.88	32	%8.1	8	0.06	EP 2.9.5'e uygundur.
F33	1.22	31	%5.6	4	0.01	EP 2.9.5'e uygundur.

Sonuç:

Glidant ve dağıtıcının toz karışımı içerisinde yetersiz karışım süresine bağlı olarak homojen dağılması sebebi ile F31 serisi toz akışı 41° ile kötü akış sınıfına girmektedir, buna bağlı olarak tabletlerde ağırlık, sertlik varyasyonu meydana gelmiştir.

Dağıtıcının toz karışımı içerisinde yeterince homojen dağılması sebebi ile F31 ve F32 serilerinde 6 tablet ile yapılan dağılma süresi tayininde tabletlerin benzer sürelerde dağılmadığı tespit edilmiştir. Aynı seri içerisinde alınan tablet numunelerinde 2 dk ile 10 dk arasında değişen sürelerde dağılan tabletler mevcuttur.

Lubrikasyon öncesi karışım süresi belirleme çalışması bulguları arasında en iyi sonucu F33 serisi verdiği için lubrikasyon öncesi karışım süresi 15 dk olarak belirlenmiştir.

4.17. Lubrikasyon Süresinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları Bulguları

Lubrikasyon süresinin belirlenmesi için yapılan formülasyon çalışması için üretilen F34, F35, F36 serilerinin tablet numunelerinde yapılan kontrollerin sonuçları Tablo 4-53'de ve verilmiştir.

Tablo 4-56 : Lubrikasyon öncesi karıştırma süresi belirleme çalışması bulguları

Seri No	Karıştırma Süresi (dk)	Ortalama Tablet Sertliği (kp)	Dağılma süresi (dk)	Tablet Friabilite (%)	Tablet Baskı Gözlemler
F34	2	5.2 kp	4	0.21	Baskı sırasında zımba yüzeylerine yapışma gözlenmiş olup, tablet yüzeylerinde pürüzler oluşmuştur.
F35	3	6.0 kp	4	0.02	Kapak atma ve yapışma gözlenmemiştir. Tablet yüzeyleri pürüzsüzdür.
F36	5	4.3 kp	7	0.33	Kapak atma ve yapışma gözlenmemiştir. Tablet yüzeyleri pürüzsüzdür.

Sonuç:

F34 serisinde lubrikasyonun yeterli olmayışı sebebi ile baskı sırasında zımba yüzeylerine yapışma gözlenmiştir. F36 serisinde magnezyum stearatın hidrofobik ve yağ bazlı karakteristik özelliği nedeniyle fazla karıştırma süresine bağlı olarak tablet baskıda 4.3 kp ortalama sertlik üzerine çıkılamamış olup, düşük ortalama sertlikteki bu tabletler dağılma süresinde artış gözlenmiştir.

Lubrikasyon (final karışım) süresi belirleme çalışması bulguları arasında en iyi sonucu F35 serisi veridiği için lubrikasyon süresi 3 dk olarak belirlenmiştir.

4.18. Tablet Sertlik Limitinin Belirlenmesi için Formülasyon Çalışmaları

Tablet sertlik limitinin belirlenmesi için yapılan formülasyon çalışması için üretilen F37, F38, F39, F40 serilerinin tablet numunelerinde yapılan kontrollerin sonuçları Tablo 4-54'te ve verilmiştir.

Tablo 4-57 : Tablet sertlik limiti belirlenmesi çalışmaları bulguları

Seri No	Ortalama Tablet Sertliği (kp)	Dağılma süresi (dk)	Tablet Friabilite (%)	Tablet Baskı Gözlemler
F37	2 – 4 kp (3.2 kp)	< 1	1.15	Kapak atma ve yapışma gözlenmemiştir. Tablet yüzeyleri pürüzsüzdür.
F38	4 – 6 kp (5.5 kp)	4	0.01	Kapak atma ve yapışma gözlenmemiştir. Tablet yüzeyleri pürüzsüzdür.
F39	6 – 8 kp (7.8 kp)	6	0.03	Kapak atma ve yapışma gözlenmemiştir. Tablet yüzeyleri pürüzsüzdür.
F40	8 – 10 kp (9.5 kp)	19	Tabletler kapak atma sebebiyle kırılmıştır. % Friabilite sonucu için tartıma alınmamıştır.	Kapak atma gözlenmiştir. Baskı sırasında yapışma gözlenmemiştir. Tablet yüzeyleri pürüzsüzdür. Tek tek tablet sertliklerinde varyasyon gözlenmiştir. Bazı tablet sertlikleri, sertlik tayin cihazında kırılırken kapak attığı için düşük sertlik sonucu vermiştir.

Sonuç:

Düşük sertlikteki F37 serisi % friabilite sonucu %1.0 üzerinde olup, testi geçememiştir. F40 yüksek sertlikteki tabletlerde kapak atma sorunu yaşanmıştır, bu soruna bağlı olarak tablet tek tek sertlik sonuçlarında varyasyon gözlenmiştir. F40 serisinin dağılma süresi 15 dakikadan fazla olduğu için limit dışıdır. Hedef tablet ortalama sertlik spesifikasyonunun 4 – 8 kp değerleri arası olmasına karar verilmiştir.

4.19. Ölçek Büyütme ve Optimizasyon Çalışmaları Bulguları

Ölçek büyütme serilerinde Minitab 18 programı screening modülü kullanılarak yapılan optimizasyon çalışmalarının bulguları aşağıda başlıklar halinde verilmiştir.

4.19.1. Minitab 18 Programı ile Çalışma Dizaynı Oluşturulan Serilerin Bulguları

Minitab 18 programında Stat > DOE > Screening > Create Screening Design sekmesi aracılığıyla minimum ve maksimum değerlerini girdiğimiz spreyleme prosesinde ürün sıcaklığı, kurutma prosesi toplam süresi ve kurutma prosesinde giriş hava mutlak nemi faktörleri ile oluşturulan çalışma dizaynındaki 13 serinin (F41-F53), BHT miktar tayini, kolekalsiferol miktar tayini ve kolekalsiferol çözünme hızı analiz sonuçları Tablo 4-55'te verilmiştir.

Tablo 4-58 : Minitab 18 Programı ile Çalışma Dizaynı Oluşturulan Serilerin Bulguları

Seri No	Ürün sıcaklığı (Spreyleme)	Kurutma Prosesi Süresi (dakika)	Giriş Hava Mutlak Nem Değeri (g/kg)	BHT Miktar Tayini	Kolekalsiferol Miktar Tayini	Kolekalsiferol Çözünme Hızı Tayini
F41	25	90	9.5	103	99	84
F42	38	250	9.5	40	60	58
F43	38	90	4	92	90	90
F44	31.5	250	15	46	74	72
F45	25	250	4	51	82	67
F46	31.5	170	9.5	92	99	94
F47	25	90	15	105	100	85
F48	25	250	15	49	78	63
F49	38	170	15	85	94	92
F50	38	250	4	42	64	62
F51	38	90	15	80	88	88
F52	25	170	4	97	96	81
F53	31.5	90	4	98	96	91

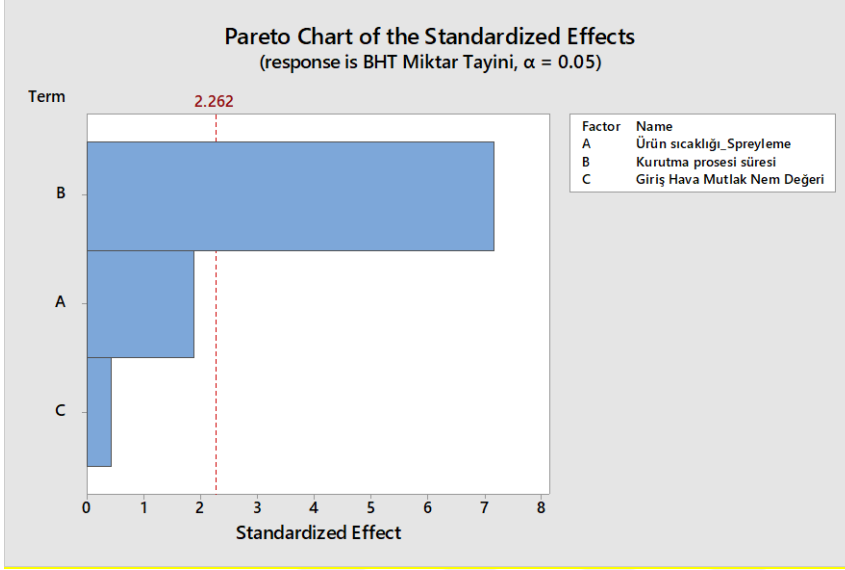
4.19.2. Çalışma Dizaynı Serilerinin Minitab 18 Programı ile Değerlendirilmesi Bulguları

Bölüm 4.19.1'de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design** sekmesi ile istatistiksel analiz modeli bulgusu Tablo 4-56'da verilmiştir.

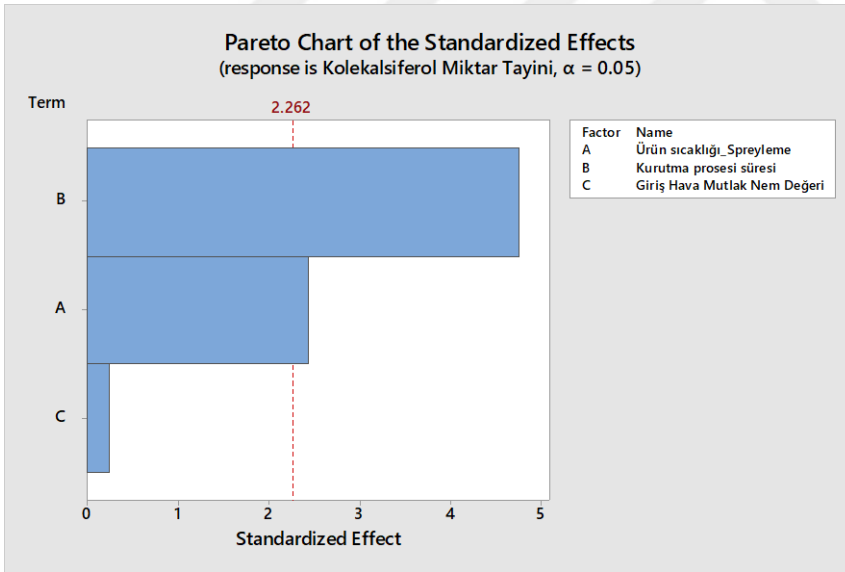
Tablo 4-59 : Minitab 18 Screening Modül Çalışma Dizaynı Seri Sonuçlarına Göre Oluşturulan İstatistiksel Analiz Modeli Sonucu

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Model : Linear	3	1363.7	454.57	6.60	0.012
Ürün sıcaklığı_Spreyleme	1	10.0	10.0	0.15	0.712
Kurutma prosesi süresi	1	1345.6	1345.6	19.52	0.002
Giriş Hava Mutlak Nem Değeri	1	8.10	8.10	0.12	0.740
Error	9	620.30	68.92		
Total	12	1984.00			

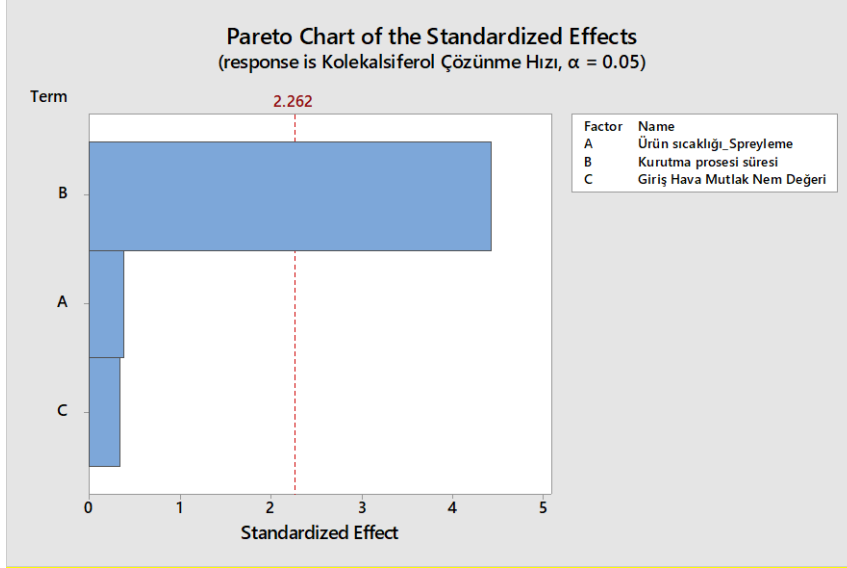
Bölüm 4.19.1'de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design** sekmesi ile istatistiksel analizi sonucunda faktörlerin (ürün sıcaklığı (spreyleme), kurutma süresi, giriş hava mutlak nemi) her bir yanıt (BHT miktarı tayini, kolekalsiferol miktar tayini ve kolekalsiferol çözünme hızı tayini) üzerine etki güçlerini gösteren pareto kartlar Şekil 4-15, Şekil 4-16 ve Şekil 4-17'de verilmiştir.



Şekil 4-15 : Faktörlerin BHT miktar tayini üzerine etki güçleri pareto kartı

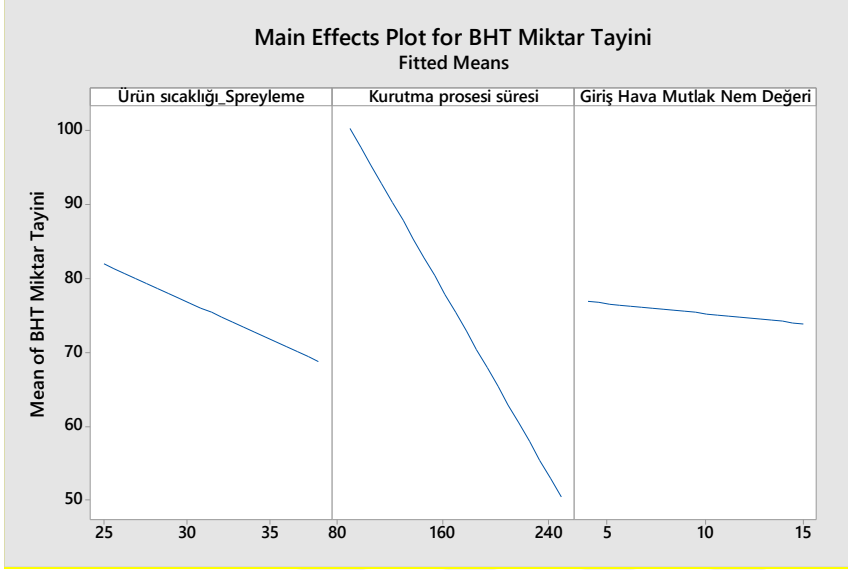


Şekil 4-16 : Faktörlerin Kolekalsiferol miktar tayini üzerine etki güçleri pareto kartı

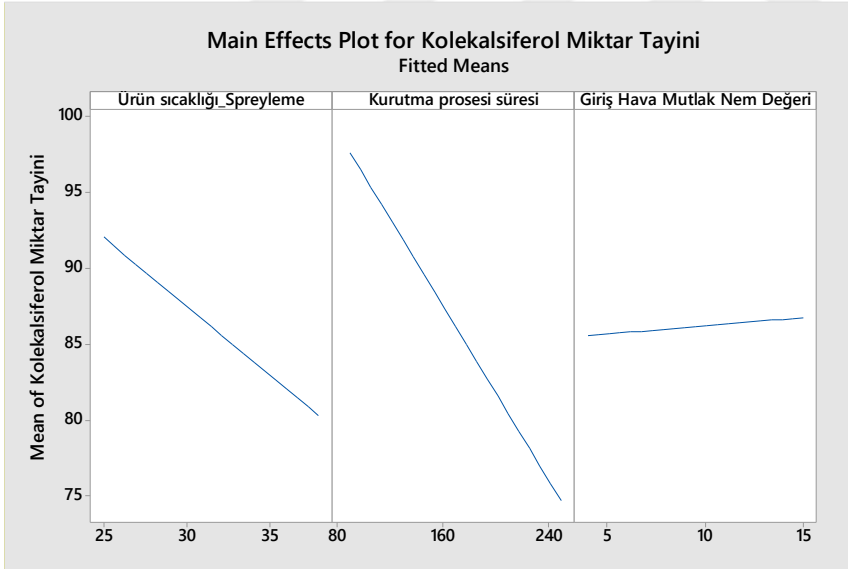


Şekil 4-17 : Faktörlerin Kolekalsiferol Çözünme Hızı üzerine etki güçleri pareto kartı

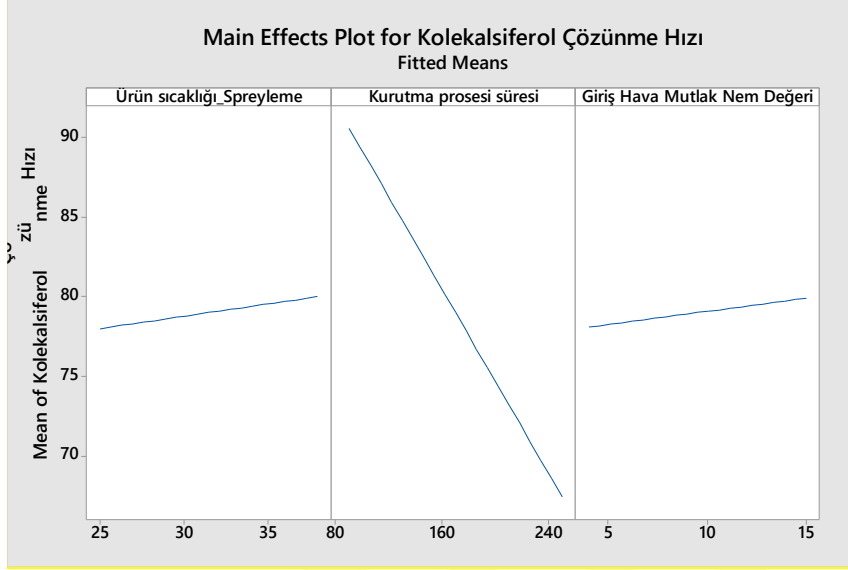
Bölüm 4.19.1'de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Factorial Plots** sekmesi ile istatistiksel analizi sonucunda faktörlerin (ürün sıcaklığı (spreyleme), kurutma süresi, giriş hava mutlak nemi) her bir yanıt (BHT miktarı tayini, kolekalsiferol miktar tayini ve kolekalsiferol çözünme hızı tayini) üzerine ana etkilerini x ve y eksenlerinde, istatistiksel analiz sonuçlarının uygunlaştırılmış (fitted) modeline göre oluşturmuş doğrusal çizgi grafikleri Şekil 4-18, Şekil 4-19 ve Şekil 4-20'de verilmiştir.



Şekil 4-18 : Faktörlerin BHT miktar tayini üzerine ana etkilerinin doğrusal grafikleri

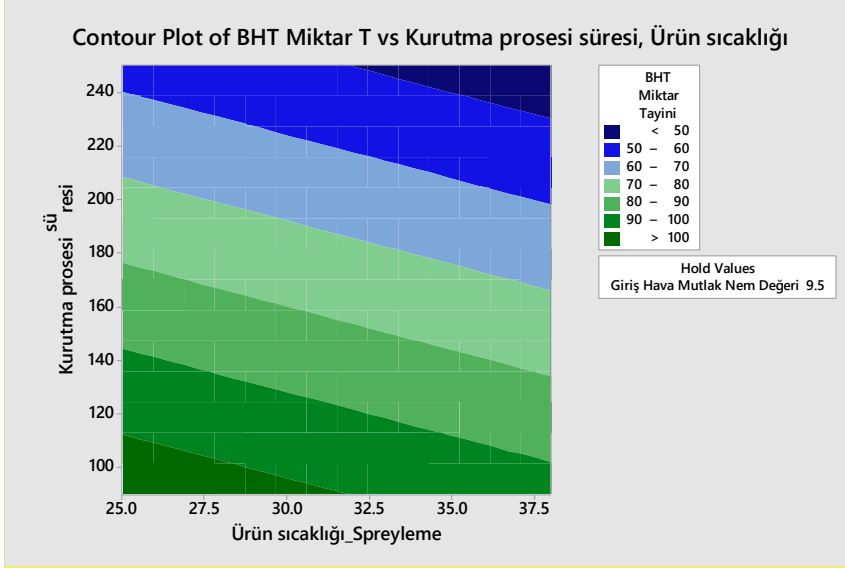


Şekil 4-19 : Faktörlerin Kolekalsiferol Miktar Tayini üzerine ana etkilerinin doğrusal grafikleri



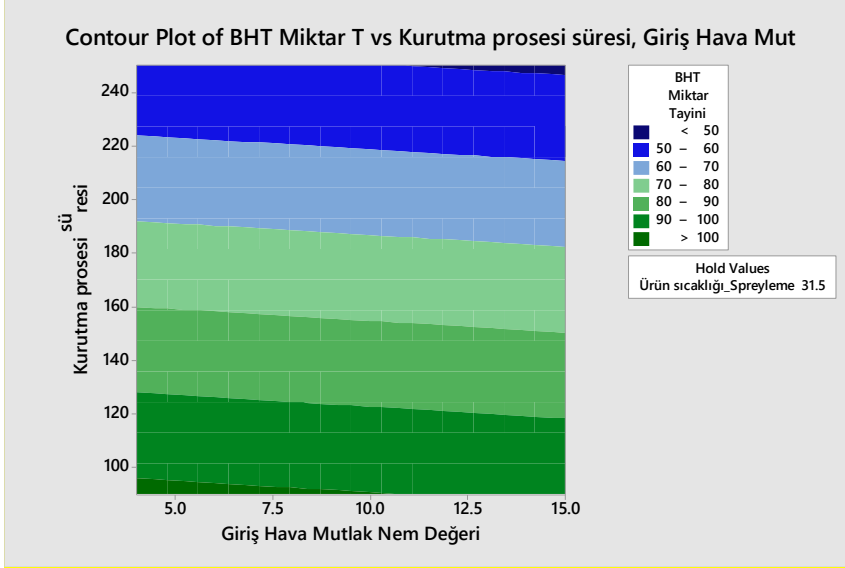
Şekil 4-20 : Faktörlerin Kolekalsiferol Çözünme Hızı üzerine ana etkilerinin doğrusal grafikleri

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Contour Plots** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre giriş hava mutlak nem faktörü 9.5 g/kg değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin BHT miktar tayini sonuçlarına etkisinin alan grafiği Şekil 4-21’de verilmiştir. Şekil 4-21’de verilen alan grafiğinde 9.5 g/kg giriş hava neminde, kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin x ve y ekseninde verilmiş değerlerine karşılık gelecek uygunlaştırılmış (fitted) modele göre BHT miktar tayini sonucunun aralıkları farklı renkli alanlarla temsil edilmiştir.



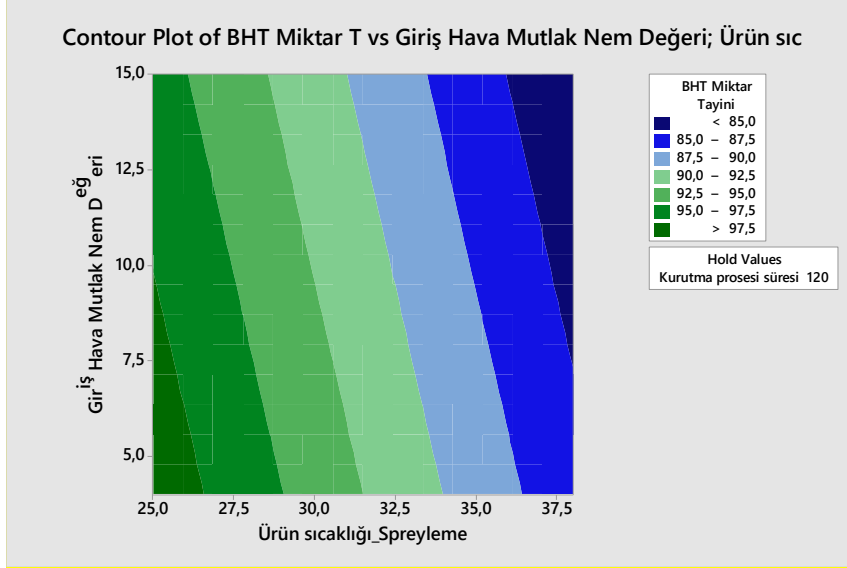
Şekil 4-21 : Kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin BHT miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Contour Plots** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörü 31.5°C değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, kurutma süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin BHT miktar tayini sonuçlarına etkisinin alan grafiği Şekil 4-22’de verilmiştir. Şekil 4-22’de verilen alan grafiğinde 31.5°C ürün sıcaklığında (spreyleme), kurutma süresi ve giriş hava mutlak nem faktörlerinin x ve y ekseninde verilmiş değerlerine karşılık gelecek uygunlaştırılmış (fitted) modele göre BHT miktar tayini sonucunun aralıkları farklı renkli alanlarla temsil edilmiştir.



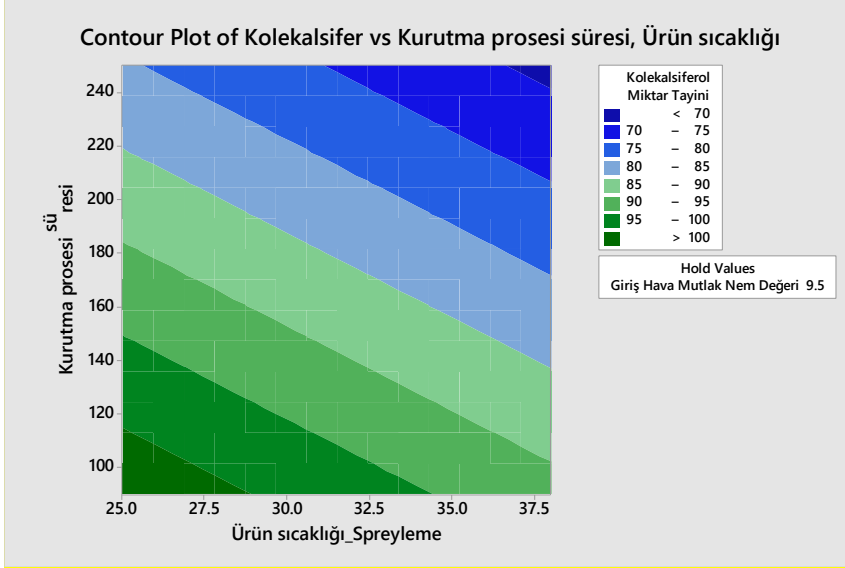
Şekil 4-22 : Kurutma süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin BHT miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Contour Plots** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre kurutma süresi faktörü 120 dakika değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin BHT miktar tayini sonuçlarına etkisinin alan grafiği Şekil 4-23’te verilmiştir. Şekil 4-23’te verilen alan grafiğinde 120 dakika kurutma süresinde, ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem faktörlerinin x ve y ekseninde verilmiş değerlerine karşılık gelecek uygunlaştırılmış (fitted) modele göre BHT miktar tayini sonucunun aralıkları farklı renkli alanlarla temsil edilmiştir.



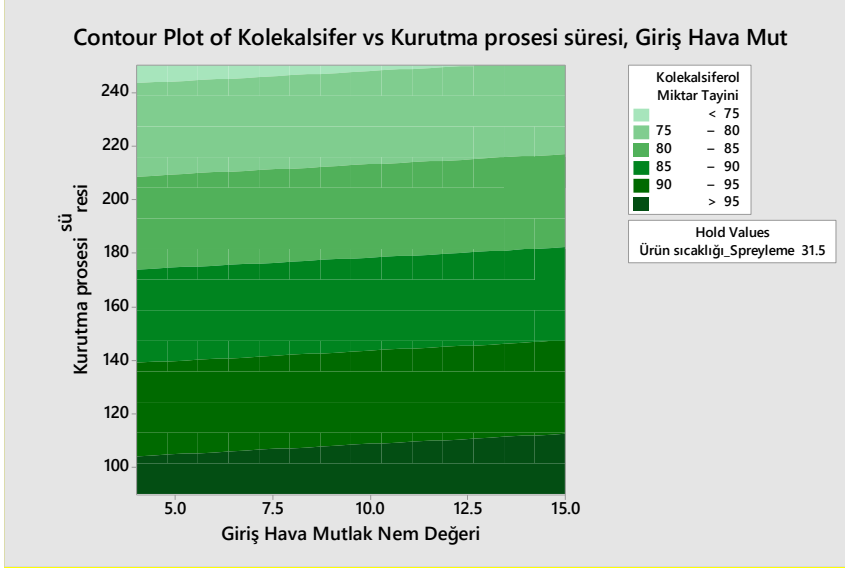
Şekil 4-23 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin BHT miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Contour Plots** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre giriş hava mutlak nem faktörü 9.5 g/kg değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin Kolekalsiferol miktar tayini sonuçlarına etkisinin alan grafiği Şekil 4-24’te verilmiştir. Şekil 4-24’te verilen alan grafiğinde 9.5 g/kg giriş hava neminde, kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin x ve y ekseninde verilmiş değerlerine karşılık gelecek uygunlaştırılmış (fitted) modele göre Kolekalsiferol miktar tayini sonucunun aralıkları farklı renkli alanlarla temsil edilmiştir.



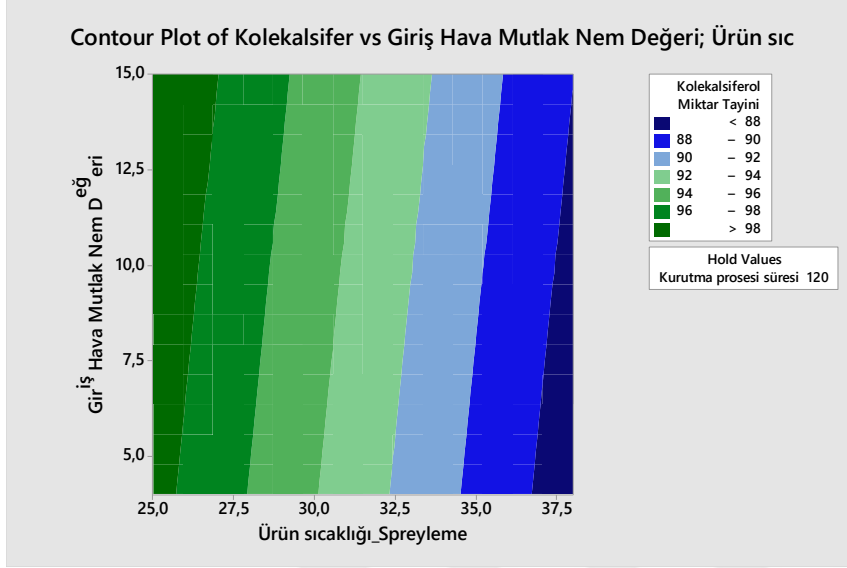
Şekil 4-24 : Kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Contour Plots** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörü 31.5 °Cdeğerinde sabit tutularak oluşturulmuş, kurutma süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin Kolekalsiferol miktar tayini sonuçlarına etkisinin alan grafiği Şekil 4-25’te verilmiştir. Şekil 4-25’te verilen alan grafiğinde 31.5 °C ürün sıcaklığında (spreyleme), kurutma süresi ve giriş hava mutlak nem faktörlerinin x ve y ekseninde verilmiş değerlerine karşılık gelecek uygunlaştırılmış (fitted) modele göre Kolekalsiferol miktar tayini sonucunun aralıkları farklı renkli alanlarla temsil edilmiştir.



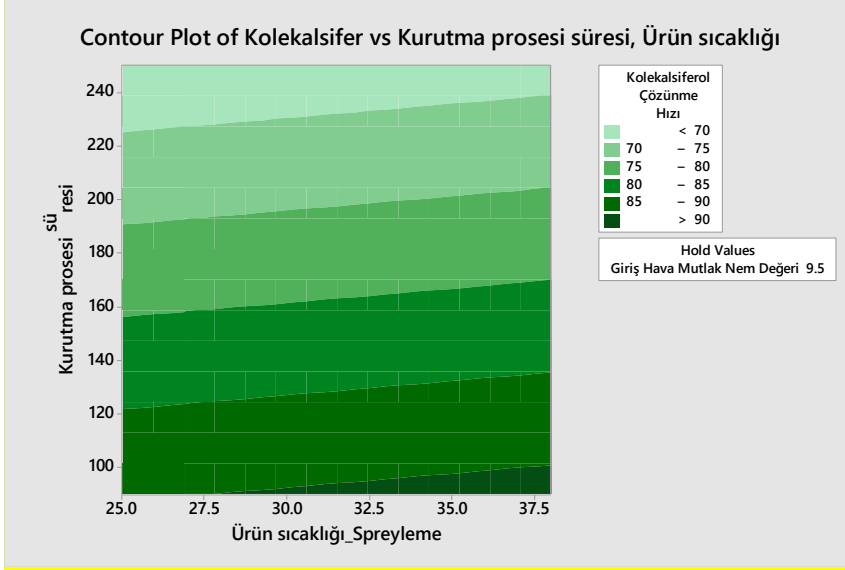
Şekil 4-25 : Kurutma süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Contour Plots** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre kurutma süresi faktörü 120 dakika değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin Kolekalsiferol miktar tayini sonuçlarına etkisinin alan grafiği Şekil 4-26’da verilmiştir. Şekil 4-26’da verilen alan grafiğinde 120 dakika kurutma süresinde, ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem faktörlerinin x ve y ekseninde verilmiş değerlerine karşılık gelecek uygunlaştırılmış (fitted) modele göre Kolekalsiferol miktar tayini sonucunun aralıkları farklı renkli alanlarla temsil edilmiştir.



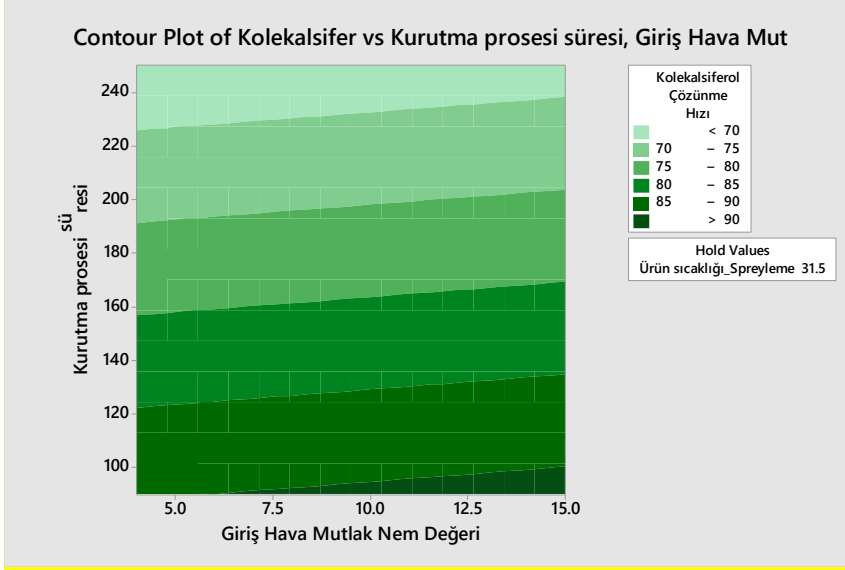
Şekil 4-26 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği

Bölüm 4.19.1'de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Contour Plots** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre giriş hava mutlak nem faktörü 9.5 g/kg değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin Kolekalsiferol çözünme hızı sonuçlarına etkisinin alan grafiği Şekil 4-27'de verilmiştir. Şekil 4-27'de verilen alan grafiğinde 9.5 g/kg giriş hava neminde, kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin x ve y ekseninde verilmiş değerlerine karşılık gelecek uygunlaştırılmış (fitted) modele göre Kolekalsiferol çözünme hızı sonucunun aralıkları farklı renkli alanlarla temsil edilmiştir.



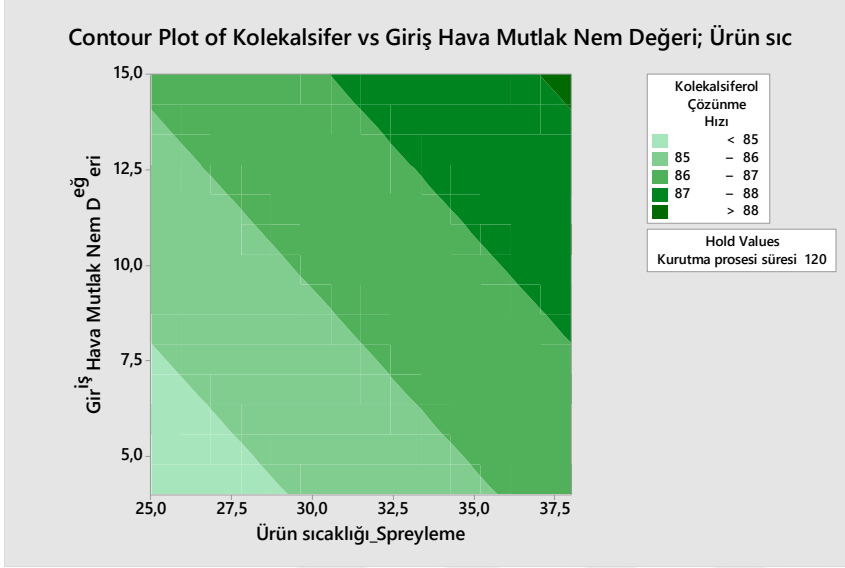
Şekil 4-27 : Kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin Kolekalsiferol çözünme hızı üzerine etkisinin alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Contour Plots** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörü 31.5°C değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, kurutma süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin Kolekalsiferol çözünme hızı sonuçlarına etkisinin alan grafiği Şekil 4-28’de verilmiştir. Şekil 4-28’de verilen alan grafiğinde 31.5°C ürün sıcaklığında (spreyleme), kurutma süresi ve giriş hava mutlak nem faktörlerinin x ve y ekseninde verilmiş değerlerine karşılık gelecek uygunlaştırılmış (fitted) modele göre Kolekalsiferol çözünme hızı sonucunun aralıkları farklı renkli alanlarla temsil edilmiştir.



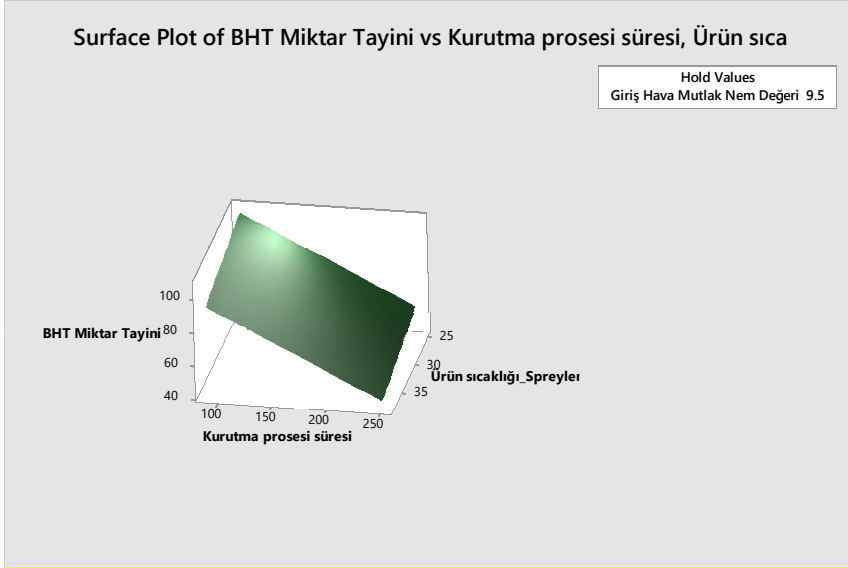
Şekil 4-28 : Kurutma süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Contour Plots** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre kurutma süresi faktörü 120 dakika değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin Kolekalsiferol çözünme hızı sonuçlarına etkisinin alan grafiği Şekil 4-29’da verilmiştir. Şekil 4-29’da verilen alan grafiğinde 120 dakika kurutma süresinde, ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem faktörlerinin x ve y ekseninde verilmiş değerlerine karşılık gelecek uygunlaştırılmış (fitted) modele göre Kolekalsiferol çözünme hızı sonucunun aralıkları farklı renkli alanlarla temsil edilmiştir.



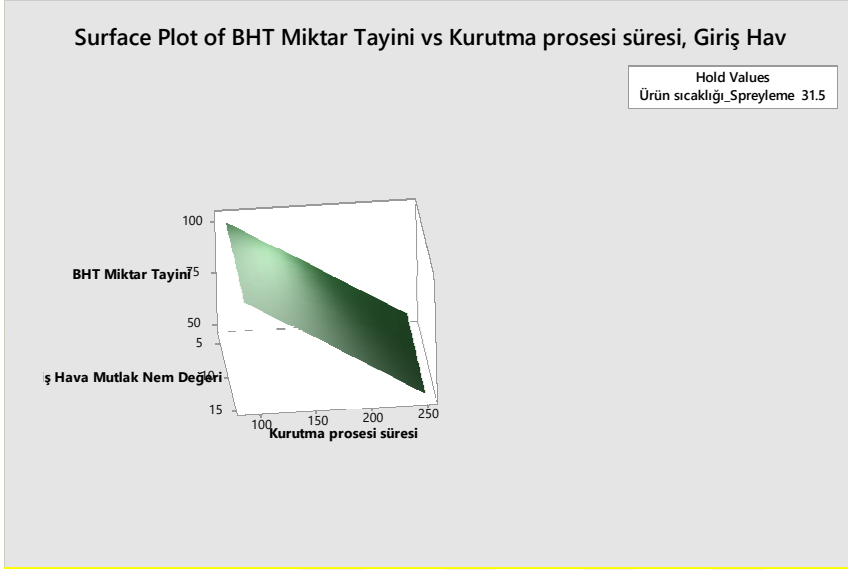
Şekil 4-29 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin alan grafiği

Bölüm 4.19.1'de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Surface Plot** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre giriş hava mutlak nem faktörü 9.5 g/kg değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin BHT miktar tayini sonuçlarına etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği Şekil 4-30'da verilmiştir.



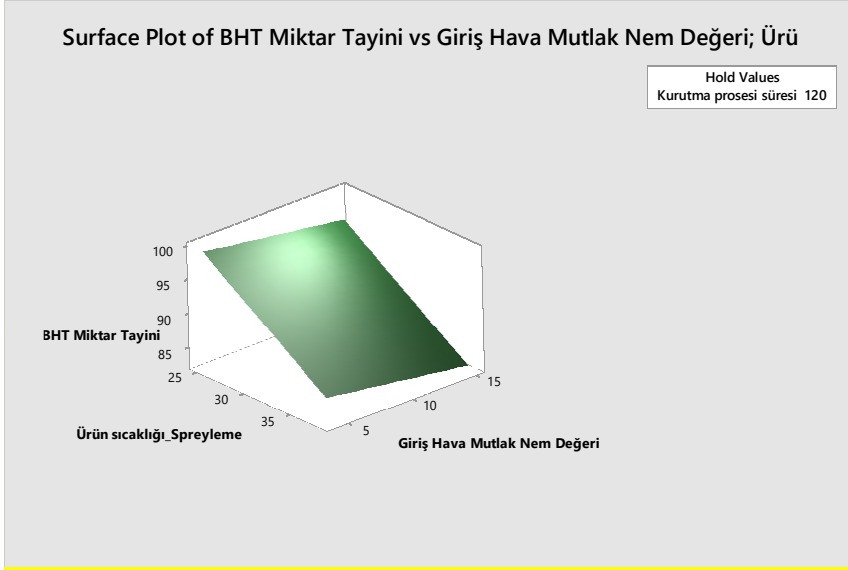
Şekil 4-30 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve kurutma prosesi süresi faktörlerinin BHT miktar tayini üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Surface Plot** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörü 31.5°C değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, kurutma prosesi süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin BHT miktar tayini sonuçlarına etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği Şekil 4-31’de verilmiştir.



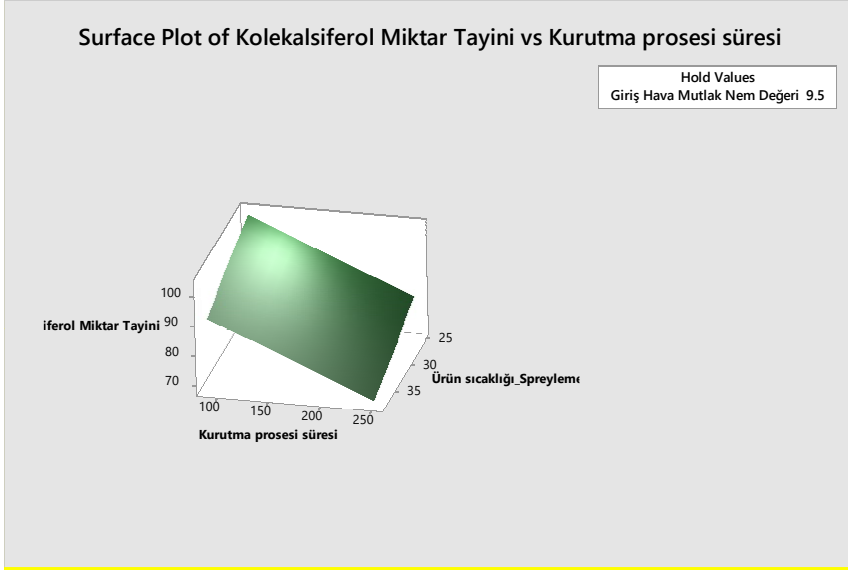
Şekil 4-31 : Kurutma prosesi süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin BHT miktar tayini üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Surface Plot** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre kurutma süresi faktörü 120 dakika değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin BHT miktar tayini sonuçlarına etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği Şekil 4-32’de verilmiştir.



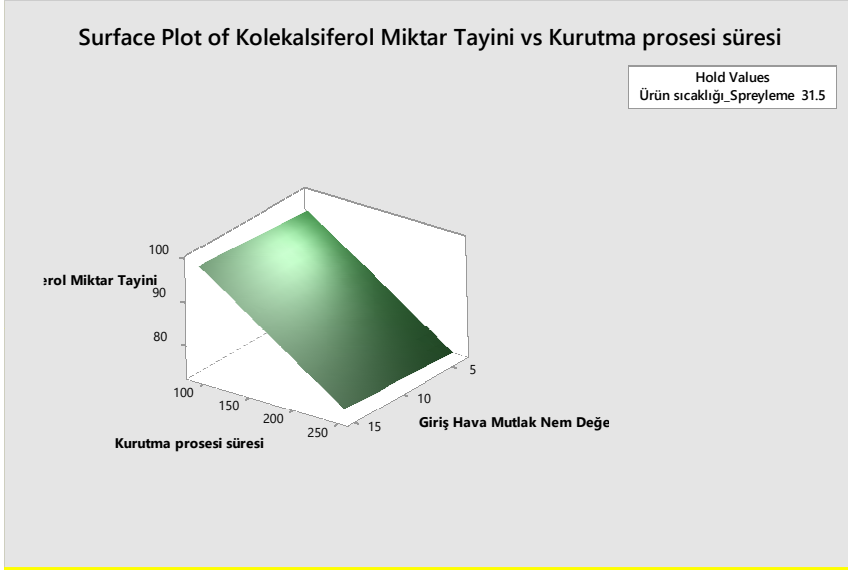
Şekil 4-32 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin BHT miktar tayini üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Surface Plot** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre giriş hava mutlak nem faktörü 9.5 g/kg değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin Kolekalsiferol miktar tayini sonuçlarına etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği Şekil 4-33’te verilmiştir.



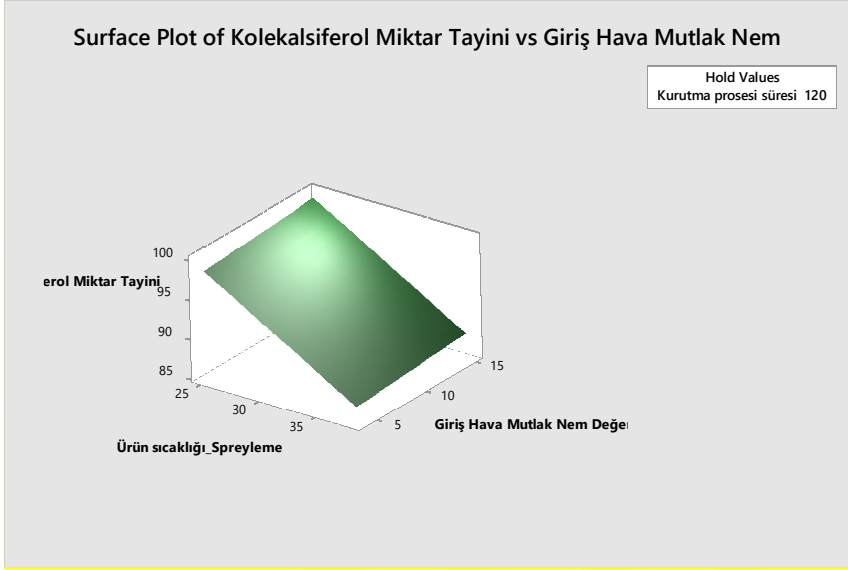
Şekil 4-33 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve kurutma prosesi süresi faktörlerinin Kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Surface Plot** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörü 31.5°C değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, kurutma prosesi süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin Kolekalsiferol miktar tayini sonuçlarına etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği Şekil 4-34’te verilmiştir.



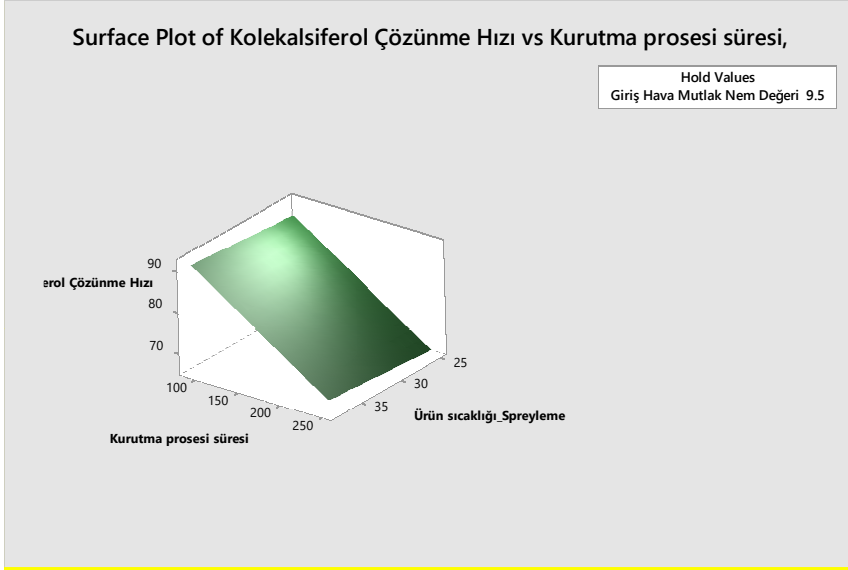
Şekil 4-34 : Kurutma prosesi süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin Kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Surface Plot** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre kurutma süresi faktörü 120 dakika değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin Kolekalsiferol miktar tayini sonuçlarına etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği Şekil 4-35’te verilmiştir.



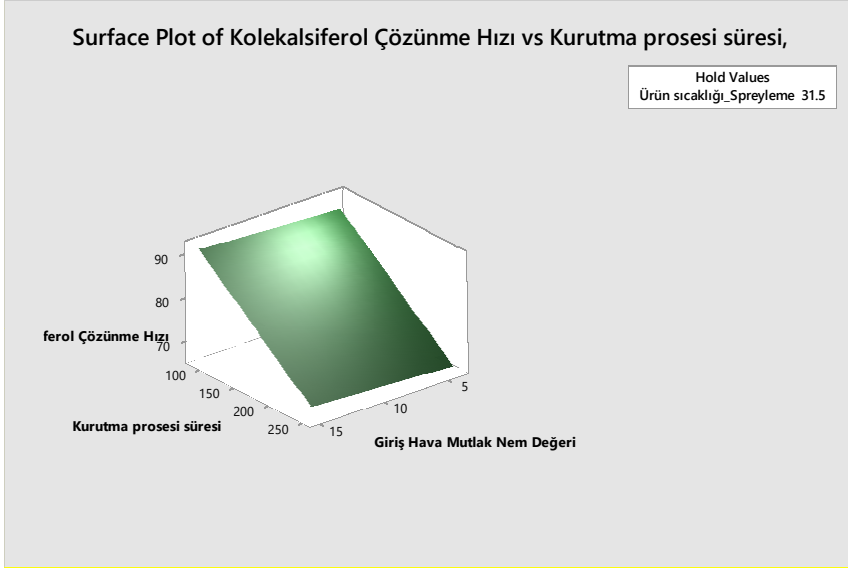
Şekil 4-35 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin kolekalsiferol miktar tayini üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Surface Plot** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre giriş hava mutlak nem faktörü 9.5 g/kg değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörlerinin Kolekalsiferol çözünme hızı sonuçlarına etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği Şekil 4-36’da verilmiştir.



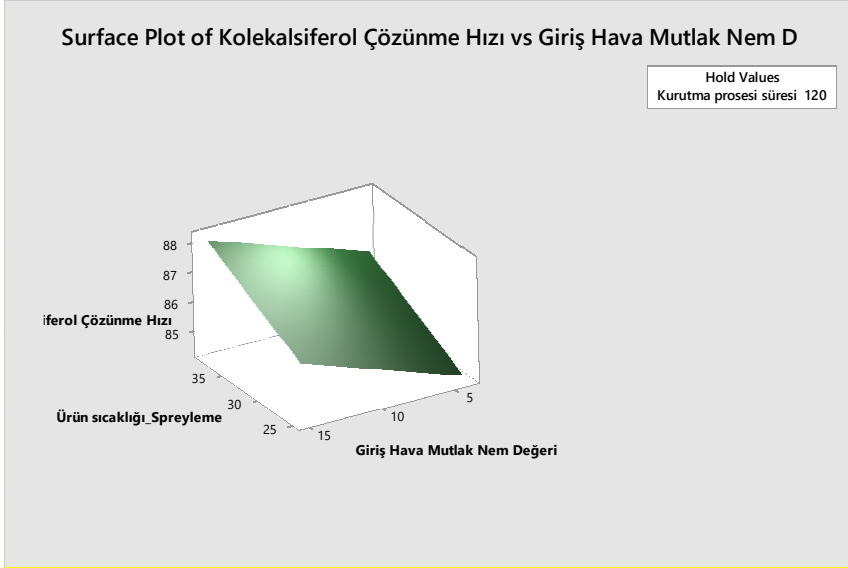
Şekil 4-36 : Ürün sıcaklığı (spreyeme) ve kurutma prosesi süresi faktörlerinin Kolekalsiferol çözünme hızı üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Surface Plot** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre ürün sıcaklığı (spreyeme) faktörü 31.5°C değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, kurutma prosesi süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin Kolekalsiferol çözünme hızı sonuçlarına etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği Şekil 4-37’de verilmiştir.



Şekil 4-37 : Kurutma prosesi süresi ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin Kolekalsiferol çözünme hızı üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği

Bölüm 4.19.1’de verilen çalışma dizaynı serilerin bulgularının **Stat > DOE > Screening > Analyze Screening Design > Surface Plot** sekmesi ile istatistiksel analiz sonuçlarına göre kurutma süresi faktörü 120 dakika değerinde sabit tutularak oluşturulmuş, ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin Kolekalsiferol çözünme hızı sonuçlarına etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği Şekil 4-38’de verilmiştir.



Şekil 4-38 : Ürün sıcaklığı (spreyleme) ve giriş hava mutlak nem değeri faktörlerinin kolekalsiferol çözünme hızı üzerine etkisinin üç boyutlu yüzey alan grafiği

Sonuç:

Minitab 18 Screening modül çalışma dizaynındaki serilerin istatistiksel analiz sonuçları 3 faktörün (ürün sıcaklığı (spreyleme), kurutma süresi, giriş hava mutlak nemi) yanıtlar (BHT miktarı tayini, kolekalsiferol miktar tayini ve kolekalsiferol çözünme hızı tayini) üzerindeki etki güçleri kıyaslandığında pareto kartlar ve ana etki doğrusal grafik eğrileri değerlendirildiğin tüm yanıtlar üzerine kurutma prosesi süresinin en etkili faktör olduğu anlaşılmıştır. Akışkan yataklı sistemde spreyleme sırasındaki ürün sıcaklığı ve kurutma prosesi süresi faktörlerinin p değerleri 0.05'ten küçük olması BHT miktar tayini, Kolekalsiferol miktar tayini ve buna bağlı olarak Kolekalsiferol çözünme hızı kritik kalite özelliklerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu kanıtlamıştır. Giriş hava mutlak nem değeri istatistiksel analiz modelindeki p değeri 0.005'ten büyük olması sebebiyle BHT miktar tayini, Kolekalsiferol miktar tayini ve buna bağlı olarak Kolekalsiferol çözünme hızı kritik kalite özelliklerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Minitab 18 Screening modülünün çalışma dizaynı serilerinin analiz sonuçları ile oluşturmuş olduğu uygunlaştırılmış (fitted) modele göre 3 faktörden 1 tanesi uygun olan sabit bir değerde tutularak kalan 2 faktörün sayısal değerlerine karşılık, her bir yanıt için

öngörülen sonuç aralıklarının farklı renkle temsil edildiği alan grafikleri oluşturulmuştur. Ek olarak aynı şekilde Minitab 18 Screening modülünün çalışma dizaynı serilerinin analiz sonuçları ile oluşturmuş olduğu uygunlaştırılmış (fitted) modele göre 3 faktörden 1 tanesi uygun olan sabit bir değerde tutularak kalan 2 faktörün sayısal değerlerine karşılık, her bir yanıt için öngörülen sonuçların üç boyutlu yüzey alan grafikleri oluşturulmuştur. Öngörülen yanıt sonuç aralıklarına göre farklı renklendirilmiş alan grafikleri ve üç boyutlu yüzey alan grafikleri incelendiğinde, BHT miktar tayini, Kolekalsiferol miktar tayini ve Kolekalsiferol çözünme hızı yanıtları için istenilen spesifikasyonların elde edilebilmesi için kurutma süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörleri için belirlenen güven aralıkları Tablo 4-57’de verilmiştir.

Tablo 4-60 : Çalışma Dizaynındaki Faktörler için belirlenen güven aralıkları

Faktör	Güven Aralığı
Kurutma prosesi süresi (dakika)	90 – 140
Ürün sıcaklığı (Spreyleme) (°C)	27 – 33

Kurutma prosesi süresi ve ürün sıcaklığı (spreyleme) Tablo 4-55’te verilen değerler arasında olduğunda giriş hava mutlak nem değeri minimum ve maksimum seviyeleri (4 g/kg – 15 g/kg) arasındaki tüm değerlere karşılık gelen BHT miktar tayini, Kolekalsiferol miktar tayini ve kolekalsiferol çözünme hızı yanıtları için öngörülen sonuçların istenilen spesifikasyonlar içinde olduğu anlaşılmıştır. Ek olarak Giriş hava mutlak nem değeri istatistiksel analiz modelinde p değeri 0.005’ten büyük olması, yanıtlar üzerine istatistiksel olarak etkisinin anlamlı olmaması nedenleri ile giriş hava mutlak nem değeri için minimum maksimum seviyeleri dışında farklı bir güven aralığı tanımlanmamıştır.

4.20. Kontrol Stratejisi

Kolekalsiferol 100.000 IU konsantre kuru toz ara ürünü ve Kolekalsiferol 2000 IU Tablet ürününün hedef ürün kalite profili için gerekli olan, ürün geliştirme çalışmaları sonucu belirlenen kontrol stratejisi kapsamındaki formülasyon değişkenleri, proses değişkenleri ve in-proses kontroller için tanımlanan özellikler ve spesifikasyonlar Tablo 4-58’de verilmiştir.

Tablo 4-61 : Belirlenen Kontrol stratejisi ve Kontrollere Tanımlanan Özellik veya Spesifikasyonlar

Ara Ürün Formülasyon Değişkenleri		
İçerik	Kontroller	Özellik veya Spesifikasyonlar
Trigliserit	Trigliserit tipi	Orta Zincirli Trigliserit (Miglyol® 812N)
	Ara ürün birim formüldeki miktarı	98.21 mg/g
Bütillhidroksi toluene miktarı	Ara ürün birim formüldeki miktarı	5.0 mg/g
Sukroz miktarı	Ara ürün birim formüldeki miktarı	107.14 mg/g
Jelatin	Jelatin tipi	Bloom 80
	Ara ürün birim formüldeki miktarı	44.64 mg/g
Deiyonize Su	Proseste kullanılan miktarı	1071.43 mg/g
Prejelatinize Nişastası	Ara ürün birim formüldeki miktarı	671.07 mg/g
Susuz kolloidal silika	Ara ürün birim formüldeki miktarı	71.43 mg/g

Tablo 4-62 (Devamı-1): Belirlenen Kontrol stratejisi ve Kontrollere Tanımlanan Özellik veya Spesifikasyonlar

Ara Ürün Proses Değişkenleri		
Proses Basamağı	Kontroller	Parametre Limitleri
Ön emülsiyon hazırlama	Homojenizatör hızı	6000 – 8000 rpm
Final emülsiyon hazırlama	Yüksek basınçlı homojenizatör basınç değeri	1000 bar – 1900 bar
Akışkan yataklı sistemde üstten spreyleme	Giriş hava sıcaklığı	Tozun sürekli akışını sağlayan ve ürün sıcaklığını 27 -33 arası tutacak parametreler
	Giriş hava debisi	
	Giriş hava mutlak nem değeri	4 – 15 g/kg
	Ürün sıcaklığı	27 -33 °C
Akışkan yataklı sistemde kurutma	Ürün sıcaklığı	En fazla 55 °C
	Kurutma süresi	90 – 140 dakika
Eleme	Elek sistemi tipi	Fitzmill® (Bıçaklı konik tip eleme sistemi)
	Elek por büyüklüğü	0.84 mm

Tablo 4-63 (Devamı-2): Belirlenen Kontrol stratejisi ve Kontrollere Tanımlanan Özellik veya Spesifikasyonlar

Ara Üründe Yapılan In-proses Kontroller		Spesifikasyonlar
Ön-emülsiyon hazırlama	Görünüş	Süt görünümlü emülsiyon
Final emülsiyon	Görünüş	Süt görünümlü emülsiyon
	Damlacık boyutu dağılımı	$d(0.9) \leq 3\mu\text{m}$
Ara Ürün Proses Sonunda Yapılan Kontroller		Spesifikasyonlar
Final Kolekalsiferol 100.000IU/g Konsantre Toz	Görünüş	Beyaz yada beyazımsı, homojen görünümlü granüle toz
	Tanıma (Kolekalsiferol)	Numune ve standart kromatogramlarından elde edilen ana pikin alıkonma zamanı benzer olmalıdır.
	Tanıma (BHT)	Numune ve standart kromatogramlarından elde edilen ana pikin alıkonma zamanı benzer olmalıdır.
	Kurutma Kaybı	En fazla % 3.0
	Kolekalsiferol Miktar Tayini	%90 - %110
	BHT Miktar Tayini	%80 - %120
	Kolekalsiferol Karışım Tekdüzeligi	Tek tek değerler % 85.0-%115.0 Ortalama % 90.0 - %110.0 % RSD en fazla % 10.0

Tablo 4-64 (Devamı-3): Belirlenen Kontrol stratejisi ve Kontrollere Tanımlanan Özellik veya Spesifikasyonlar

Bitmiş Ürün Formülasyon Değişkenleri		
İçerik	Kontrol	Özellik veya Spesifikasyonlar
Kroskarmelloz sodyum	Birim formüldeki miktarı	0.54 mg/tb
Susuz koloidal silika	Birim formüldeki miktarı	0.18 mg/tb
Magnezyum stearate	Birim formüldeki miktarı	0.54 mg/tb
Bitmiş Ürün Proses Değişkenleri		
Proses basamağı	Kontrol	Parametre Limitleri
Ön karıştırma	Karıştırma hızı ve süresi	30 dakika
Lubrikasyon öncesi karıştırma	Karıştırma hızı ve süresi	15 dakika
Final karışım / Lubrikasyon	Karıştırma hızı ve süresi	3 dakika
Tablet Baskı	Zimba özellikleri	8.55 mm x 5.95 mm uzunluk ve genişliğindeki, oblong, bikonveks şekilli
	Ana baskı kuvveti	4 – 8 kp sertlikte tablet etmeye uygun ana baskı kuvveti

Tablo 4-65 (Devamı-4): Belirlenen Kontrol stratejisi ve Kontrollere Tanımlanan Özellik veya Spesifikasyonlar

Bitmiş Üründe Yapılan In-proses Kontroller		Spesifikasyon
Ön karıştırma	Görünüş	Beyaz, sarımsı beyaz renkli, homojen, yabancı partikül içermeyen toz karışım
Lubrikasyon öncesi karıştırma	Görünüş	Beyaz, sarımsı beyaz renkli, homojen, yabancı partikül içermeyen toz karışım
	Kolekalsiferol Karışım Tek Düzeliği	Tek tek değerler % 85.0-%115.0 Ortalama % 90.0 - %110.0 % RSD en fazla % 10.0
Final karışım / Lubrikasyon	Görünüş	Beyaz, sarımsı beyaz renkli, homojen, yabancı partikül içermeyen toz karışım
	% Kurutma kaybı	En fazla % 1.4
Tablet Baskı	Görünüş	Beyaz, sarımsı beyaz renkli, oblong bikonveks tabletler
	Ortalama tablet ağırlığı	140.0 mg ± % 5.0 (133.0 mg –147.0 mg)
	Ağırlık tek düzeliği	140.0 mg ± % 5.0 (133.0 mg –147.0 mg) EP 2.9.5'e uygun olmalıdır.
	Sertlik	4 – 8 kp
	Dağılma	En fazla 15 dk
	Friabilite	En fazla % 1.0

Tablo 4-66 (Devamı-5): Belirlenen Kontrol stratejisi ve Kontrollere Tanımlanan Özellik veya Spesifikasyonlar

Bitmiş Üründe Yapılan Kontroller		Spesifikasyon	
Kolekalsiferol 2000 IU Tablet	Kolekalsiferol Miktar Tayini	%90 - %110	
	BHT Miktar Tayini	%80 - %120	
	İçerik Tek Düzeliği	EP 2.9.40'a uygun olmalı	
	Kolekalsiferol Çözünme Hızı Tayini	En az % 85.0 / 30. Dakika (Q: % 80.0)	
	Safsızlıklar	Safsızlık A	En fazla % 1.0
		Maksimum bilinmeyen safsızlık	En fazla % 1.0
		Toplam Safsızlık	En fazla % 2.0

4.21. Proses Validasyon Çalışmalarında Yapılan Kontrollerin Sonuçları

Proses validasyon kapsamında 100.000 tb seri boyunda üretilen F56, F57, F58 serileri in-proses ve proses sonunda yapılan in-proses ve proses sonu yapılan tüm kontrollerin sonuçları ön formülasyon, formülasyon, ölçek büyütme ve optimizasyon çalışmaları sonrası belirlenen kontrol stratejisindeki spesifikasyonlar içerisinde yer almaktadır. Tez kapsamında geliştirilen Kolekalsiferol 100.000 IU konsantre kuru toz ara ürünü ve Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş ürününün hedef ürün kalite özelliklerine uygun olduğu 3 tekrarlı pilot ölçekteki proses validasyon serileri ile kanıtlanmıştır.

5. TARTIŞMA

D vitamini; yağda eriyen vitaminler arasında yer almakta olup aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildikleri için hormon ve hormon öncüleri olan bir grup steroldür. En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir [1,2]. D vitamini eksikliği ilk olarak 1960'larda Whistler ve Glisson tarafından tanımlanmıştır [3]. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm, günümüzde gün ışığına yeterince maruz kalmayan ve D vitamini gıdalarla yeterince almayan toplumlar hariç, nadir görülmektedir. Yetişkin ve yaşlı bireylerde, subklinik D vitamini eksikliği ise, osteoporoz ve kırık riskini arttırmaktadır [3,4]. Bununla birlikte son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bulunmuştur [4,5].

Kolekalsiferol stabilitesi ışık, sıcaklık, oksijen ve nemden etkilenen bir etkin maddedir [7]. Bu kimyasal yapıya sahip kolekalsiferolün tablet dozaj formunda stabil formülasyonunu geliştirmek, üretim proses basamaklarının etkileri de göz önüne alındığında, etkin maddenin kimyasal stabilite problemi nedeniyle zordur. Bu tez çalışmasında kolekalsiferolün kimyasal stabilite problemi gösteren saf kristal formunun yağ fazındaki çözeltisinin jelatin ve sükröz içeren su fazı içerisinde yüksek basınçlı homojenizatör ile termostabil final emülsiyonun hazırlanması ve taşıyıcı üzerine akışkan yataklı sistemde spreyleneşmesi ile üretilecek Kolekalsiferol 100.000 IU konsantre kuru toz ara ürünü içeren, jelatin sükröz çapraz bağlanma mekanizması sayesinde mikro düzeyde çözünmüş haldeki kolekalsiferolün enkapsülasyonu ile stabilitesi artırılmış 2000 IU yitiliğinde tablet dozaj formunun "Tasarım ile Kalite (QbD)" yaklaşımıyla geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Tez konumuz olan Kolekalsiferol 2000 IU Tablet ürün gelişimi için Avrupa Farmakopesinde mevcut olan kolekalsiferol konsantre toz formu kriterlerine uygun yeni bir ara ürün geliştirilmiştir.

Avrupa Farmakopesi Kolekalsiferol konsantre (toz form) için aşağıdaki açıklama verilmiştir [21].

"Kolekalsiferol'ün (0072) yağlı bir çözeltisinin, uygun bir matriks yapı içinde dağıtılmasıyla elde edilen toz konsantresi, genellikle yetkili otoritelerce izinli, uygun

kalitede bir jelatin ve karbonhidrat kombinasyonuna dayalı elde edilir. İçerik: 100.000 IU / g'den az olmayan konsantrasyonda, etikette belirtilen kolekalsiferol içeriğinin %90.0'undan - %110.0'una kadardır. Antioksidanlar gibi uygun stabilizatörler içerebilir."

Kolekalsiferol kristal formu kullanarak yeni bir Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre kuru toz formunda ara ürün geliştirme amacı genel hatlarıyla aşağıda maddeler halinde verilmiştir [120];

- Kolekalsiferolün stabilitesini artırmak amacıyla tüm zararlı etkenlere karşı izolasyonunu sağlayan katı bir matris yapı içerisinde dağıtmak.
- Kolekalsiferolün matristeki ince dağılımı ile elde edilen, biyoyararlanım açısından en uygun koşulları sağlamak.
- Kolekalsiferolün 2000 IU dozu çevirme faktörü ile 0,020 mg kolekalsiferol (kristal form) miktarına denk gelmektedir. Geliştirilen tablet formülasyonunda yüzde miktarı çok düşük olan kolekalsiferolün homojen şekilde dağılmış olduğu, iyi bir akışa sahip bir ara ürün ile bitmiş ürünün içerik tek düzeligi kritik kalite özelliğini sağlamak.

Bu amaçlar kapsamında Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre kuru toz formunda ara ürün gelişimi için ilk olarak laboratuvar ölçekli seriler ile ön formülasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Ön formülasyon ve formülasyon çalışmalarında üretim prosesi yöntemi seçimi yapılmıştır ve bazı bağımsız formülasyon ve proses değişkenleri "bir seferde bir faktör" deneyleri ile belirlenmiştir.

Avrupa Farmakopesi Kolekalsiferol konsantre (toz form) tanımlamasına uygun ve sağlanması amaçlanan stabilite, biyoyararlanım, tek düzelik kalite özelliklerini karşılayan ve hedeflenen bitmiş ürün olan tablet dozaj formu üretiminde, formülasyon bileşeni olarak kullanıma uygun özellikte bir ara ürün elde edebilmek amacı ile belirlenen üretim proses akışı ana hatları ile aşağıda maddeler halinde sunulmuştur;

1. Kristalize kolekalsiferolün antioksidan içeren bir yağ fazı içinde çözeltisinin hazırlanması,
2. Jelatin ve karbonhidrat yapıda bir yardımcı maddenin sulu çözeltisinin hazırlanması,
3. Kolekalsiferol yağ çözeltisinin ve ikinci adımda oluşturulan sulu fazın, su içinde yağ final emülsiyonunun hazırlanması,
4. Elde edilen termostabil final emülsiyonun, üründen beklenen kalite özelliklerini sağlayacak uygun bir taşıyıcı yardımcı madde ve/veya yardımcı maddeler üzerine akışkan yataklı kurutucu/granülatörde üstten spreyleme yöntemiyle spreyleneceği,
5. Spreyleme sonrası akışkan yataklı kurutucu içerisinde kurutma işlemi ile suyun uzaklaştırılması,
6. Elde edilen kurutulmuş granülün, oluşmuş matriks yapıyı bozmayacak şekilde, spreyleme prosesi esnasında oluşan topakların giderilmesi için uygun şekilde elenmesi

Kolekalsiferol yağı damlacıklarının emülsiyondaki büyüklüğü in-vivo ürün performansı için kritik bir özelliktir. Kolekalsiferolün yağ damlacık boyutunun mikro-nano boyutlarda dağılmış olan ürünlerde olduğunda biyoyararlanımının arttığı bilinmektedir [121]. Bu sebeple spreyleme öncesi hazırlanacak final emülsiyon için kolekalsiferol yağ damlacık boyutunun $d(0.9) \leq 3\mu\text{m}$ olması kararlaştırılmıştır.

İstenilen kolekalsiferol damlacık boyutuna sahip final emülsiyon elde etmek için uygun homojenizatörün seçimi önemli bir rol oynar. Mevcut literatüre dayanarak, butilhidroksitolüen ışığa, neme ve ısıya karşı oldukça hassastır; antioksidan olarak doğası gereği hızla okside olduğu bilinmektedir [56]. Homojenizatör tipi seçimi çalışmada kolekalsiferol damlacık boyutu ile birlikte BHT miktar tayini kontrolü de yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantrasyonunda toz ara ürünü üretiminde kolekalsiferol içeren final emülsiyon hazırlığında PandaPlus 2000 (Yüksek basınçlı homojenizatör tipi) kullanılmasına karar verilmiştir.

Ön formülasyon ve formülasyon çalışmalarında Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş ürünü için belirlenen üretim proses akışı anahatları ile aşağıda maddeler halinde sunulmuştur;

1. 3.2.4.1 bölümünde verilen üretim yöntemi ile elde edilen Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre kuru toz ara ürünü, belirlenen dolu maddeleri ile birlikte uygun elek boyutundan elenerek karıştırıcı konteynera alınır. Uygun hız ve süre boyunca karıştırılır.
2. Belirlenen glidant uygun bir elek boyutundan geçirilerek 1. adımda elde edilen toz karışımına eklenir.
3. Belirlenen dağıtıcı uygun bir elek boyutundan geçirilerek 2. adımda elde edilen toz karışımına eklenir. Uygun hız ve süre boyunca karıştırılır.
4. Belirlenen lubrikant uygun bir elek boyutundan geçirilerek 3. adımda elde edilen toz karışımına eklenir. Uygun hız ve süre boyunca karıştırılır.
5. Basamak 4'te elde edilen final karışım, belirlenen tablet ağırlığına uygun büyüklükte, hasta uyuncu açısından yutma kolaylığı sağlayan şekle sahip zimbalar ile hedef tablet ağırlığında, uygun dağılma, friabilite ve çözünme hızı analiz sonucu sağlayacak sertlikte tablet baskı makisinde basılır.

Geliştirilen Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantre toz form ile tablet formülasyonunda kullanılacak yardımcı maddeler arasında geçimlilik çalışması yapılmıştır. Geçimlilik çalışması için hazırlanan karışımlar viallere ağızı açık ve kapalı şekilde, saklama koşulu olan 25°C 75 %RH'te ve hızlandırılmış stabilite koşulu olan 40°C 75 %RH'te 30 gün olmak suretiyle çalışılmıştır. Elde edilen geçimlilik çalışması bulguları seçilen yardımcı maddelerin birbirleri arasında ve etken madde ile fiziksel ve kimyasal bir geçimsizlik olmadığını göstermiştir. Bu sebeple devam eden çalışmalarda seçilmiş olan yardımcı maddeler ile devam edilme kararı alınmıştır.

Kolekalsiferol çözünme hızı metodu geliştirme çalışmaları ve geliştirilen metod için analitik metod validasyon çalışmaları yapılmıştır. Kolekalsiferol miktar tayini, içerik tekdüzeliği ve tanıma analitik metodu ve BHT miktar tayini analitik metodunun validasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu analitik metod validasyonlar çalışmalarının her birinde metodun seçicilik, doğrusalılık, kesinlik, doğruluk / geri kazanım ve dayanıklılık parametreleri (ICH Q2) değerlendirilmiştir.

Kolekalsiferol çözünme hızı analitik metodu validasyonunda kolekalsiferol kromatogramlarında çözücü, plasebo ve diğer safsızlıklardan gelen herhangi bir pik gözlenmemiş ve yöntemin seçiciliği kanıtlanmıştır (Şekil 4-4, Şekil 4-5, Şekil 4-6, Şekil

4-7 ve Şekil 4-8). Kolekalsiferol miktar tayini, içerik tekdüzeliği ve tanıma analitik metodu analitik metot validasyonunda standart ve numune çözeltisi kromatogramlarında, kolekalsiferol pikinin alıkonma zamanında çözücü, mobil faz ve plasebodan gelen herhangi bir pik gözlenmemiş, standart ve numune çözeltisi kromatogramlarında Kolekalsiferol pikinin spektrumunun diğer pikler ile girişim yapmadığı gözlenmiş ve metodun seçiciliği kanıtlanmıştır (Tablo 4-17). BHT miktar tayini analitik metot validasyonunda standart ve numune çözeltisi kromatogramlarında BHT pikinin alıkonma zamanında çözücü, plasebo ve safsızlıklardan gelen herhangi bir pik tespit edilmemiş ve metodun seçiciliği kanıtlanmıştır (Tablo 4-29, Tablo 4-30).

Kolekalsiferol miktar tayini, içerik tekdüzeliği ve tanıma analitik metodu ve BHT miktar tayini analitik metodunun validasyonu kapsamında yapılan doğrusallık çalışmalarında farklı konsantrasyondaki çözeltiler ve alanları arasındaki korelasyon katsayısı 0.99' dan büyük bulunmuş ve tüm metotların doğrusallığı kanıtlanmıştır (Tablo 4-10, Şekil 4-9, Tablo 4-18, Şekil 4-10, Tablo 4-31, Şekil 4-11). Kolekalsiferol miktar tayini, içerik tekdüzeliği ve tanıma analitik metodu ve BHT miktar tayini analitik metodunun validasyonu kapsamında yapılan kesinlik çalışmalarında standart ve numune çözeltilerinin 6 ardışık enjeksiyonundan elde edilen alanlar arasındaki relatif standart sapma (% RSD) değeri % 2.0'dan küçüktür ve tüm metotların sistem kesinliği ve tekrarlanabilirliği kanıtlanmıştır (Tablo 4-11, Tablo 4-12, Tablo 4-19, Tablo 4-20, Tablo 4-33, Tablo 4-34). Analitik metot validasyonları kapsamında yapılan doğruluk ve geri kazanım çalışmalarında farklı konsantrasyonlarda çalışılan her numunenin geri kazanımı % 95.0 - % 105.0 arasındadır, geri kazanım numuneleri arasındaki % RSD değeri 2.0'dan küçüktür ve tüm metotların doğruluğu kanıtlanmıştır (Tablo 4-13, Tablo 4-25, Tablo 4-37).

Ön formülasyon ve formülasyon çalışmalarında üretim prosesi yöntemi seçimi yapılmıştır ve bazı bağımsız formülasyon ve proses değişkenleri "bir seferde bir faktör" deneyleri ile belirlenmiştir. Bu deneyler sonucu Kolekalsiferol 100.000 IU konsantre kuru toz ara ürünü birim gramındaki Jelatin miktarı, F04, F05, F06 deneme serilerinin bulguları baz alınarak 44.64 mg olarak belirlenmiştir (Tablo 4-41). "Bir seferde bir faktör" deneyleri kapsamında sükröz miktarı belirlenmesi için üretilen F07, F08 ve F09 serileri arasında çözünme hızı, yağ damlacık boyutu dağılımı arasında anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte F07 emülsiyon fiziksel stabilitesi diğerlerine kıyasla kötüdür. Yüksek

sükroz içeren F09 denemesinin tablet baskısı sırasında tablet yüzeyinin pürüzlü ve gözle görülebilen büyüklükte, parlak kristalize görünümlü beneklerin oluştuğu gözlenmiştir (Tablo 4-40). Bu sebeple Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantrasyonunda kuru toz ara ürünü için sükroz konsantrasyonu 107.14 mg/g olarak belirlenmiştir. “Bir seferde bir faktör” deneyleri kapsamında orta zincirli trigliserid miktarı belirlenmesi için üretilen F10 ve F11 serileri arasında çözünme hızı, yağ damlacık boyutu dağılımı arasında anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte F12 serisi ayırt edici ortamındaki çözünme hızı diğer serilere kıyasla düşüktür. F10 serisi üretiminde orta zincirli trigliserid miktarının az olmasına bağlı olarak kolekalsiferolün orta zincirli trigliserid içerisinde çözünme süresi uzamıştır. Kolekalsiferolün dış etkenlere maruz kalma süresinin uzaması kolekalsiferolün degradasyonu riskini artıran bir durumdur. Kolekalsiferol 100.000 IU/g konsantrasyonunda kuru toz ara ürünü için orta zincirli trigliserid konsantrasyonu 98.21 mg/g olarak belirlenmiştir (Tablo 4-43).

Kolekalsiferol'ün Al / Al blister ambalajında (kapalı sistem) bozunmaya uğradığı iki farklı mekanizma vardır.

1. Başlangıçta, blister ambalaj yuvasındaki boşluk hacmi içindeki atmosferik oksijenin varlığına bağlı olarak oksidatif bozulma yolu (Oksijene bağlı).

2. Oksijen bağımsız bozunma yolu (örneğin: Termal bozulma).

Yukarıda verilen kolekalsiferolün birinci bozunma yolağı olan oksidatif bozunmayı önlemek için birim formüle BHT eklenmiştir.

Formülasyon geliştirme sürecinde, kolekalsiferolün stabilite davranışının değerlendirmek ve BHT'nin birim formüldeki gerekli miktarını belirlemek amacıyla farklı BHT konsantrasyonları içeren F13, F14, F16, F17 laboratuvar ölçekli formülasyonlar üretilerek Al-Al blister ile ambalajlanarak stabilite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu serilerin 40°C 75 RH koşulunda 1. ay % kolekalsiferol miktar tayini analizleri sonuçları ile prosesi tamamlanmış ara ürünlerdeki BHT konsantrasyonu 5.18 mg/g olmasına karar verilmiştir. Ayrıca, artan BHT miktarının, blister ambalajında Kolekalsiferol bozunmasını bir dereceye kadar en aza indirmeye yardımcı olduğu açıkça görülmüştür (Tablo 4-45). Şekil 4-12’te verilen grafikte R² korelasyon katsayısının 0.9869 olması ile % Kolekalsiferol miktar tayini düşüşü ile artan BHT miktarı arasında direkt ve lineer bir ilişki olduğunu kanıtlanmıştır. “Bir seferde bir faktör” deneyleri kapsamında üretim basamaklarının başlangıç BHT miktarına etkisi ve seri formülde

proses kaybına bağı olarak eklenecek fazla miktarın (excess) belirlenmesi için üzerine etkisi için F17 ve F18 serileri üretilerek ara ürün üretim prosesinin farklı aşamalarında numuneler alınarak analiz edilmiştir. Kolekalsiferol miktar tayini düşüşünü stabilize çalışmasında minimum düzeyde tutan BHT miktarınının bitmiş üründe bulunmasına ulaşmak Kolekalsiferol 100.000 IU/tb konsantre toz ara ürün birim formülünde 5.18 mg/g BHT miktarını sağlamak için seri formülde %114 fazla miktar (excess) kullanılmasına karar verilmiştir (Tablo 4-46, Tablo 4-47, Şekil 4-13, Şekil 4-14). Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş ürün formülasyon çalışmalarında "bir seferde bir faktör" deneyleri ile belirlenen birim formüldeki kroskarmelloz sodyum miktarı için F19, F20, F21 serilerinin bulguları sonucunda 0.54 mg/tb (Tablo 4-48), susuz kolloidal silika için F22, F23, F24 serilerinin bulguları sonucunda 0.18 mg/tb (Tablo 4-49), magnezyum stearat için F22, F23, F24 serilerinin bulguları sonucunda 0.54 mg/tb olarak belirlenmiştir (Tablo 4-50).

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet üretim prosesi iyileştirme çalışmaları kapsamında ön karışım karıştırma süresi, lubrikasyon öncesi karıştırma süresi, lubrikasyon (final karışım) süresi için F28, F29, F30, F31, F32, F33, F34, F35 ve F36 serileri üretilmiştir. Bu serilerin bulguları doğrultusunda ön karışım karıştırma süresi 30 dakika (Tablo 4-51), lubrikasyon öncesi karıştırma süresi 15 dakika (Tablo 4-52) ve lubrikasyon süresi 3 dakika olarak belirlenmiştir (Tablo 4-53).

Kolekalsiferol 2000 IU Tablet sertlik limitlerinin belirlenmesi için F37, F38, F39, F40 serileri üretilmiştir. Bu serilerin bulguları doğrultusunda sertlik limiti 4-8 kp olarak belirlenmiştir (Tablo 4-54).

Formülasyon ve proses değişkenlerinin FMEA ile belirlenen kritik kalite özellikleri üzerine etkisi üzerine başlangıç risk değerlendirmesine göre yapılan formülasyon çalışmaları sonucunda, kolekalsiferol içeren final emülsiyonun Akışkan Yataklı Granulatör sisteminde taşıyıcı üzerine spreylene ve kurutma prosesinin, BHT ve Kolekalsiferol miktar tayini üzerine anlamlı etkisi olduğu gözlenmiştir.

Akışkan Yataklı Granulatör sistemi ile spreyleme ve kurutma prosesi çok parametrelili olduğu için, en etkili parametreleri belirlemek ve bu parametrelerin BHT miktar tayini ile Kolekalsiferol miktar tayini sonuçlarının uygun olduğu güvenli aralıkları saptamak amacıyla Minitab 18 programının screening modülü kullanılmıştır.

Minitab 18 programı screenin modülü ile değerlendirilen parametreler aşağıda maddeler halinde verilmiştir.

- Spreyleme prosesinde ürün sıcaklığı
- Kurutma prosesi toplam süresi
- Kurutma prosesinde giriş hava mutlak nemi

Minitab 8.0 programında **Stat > DOE > Screening > Create Screening Design** sekmeleri seçilerek çalışma dizaynı oluşturulmuştur. Çalışma dizaynındaki 13 ölçek büyütme serisi (F41-F53) üretilerek analiz sonuçları Minitab programına veri seti olarak girilmiştir. Veri setlerinin istatistiksel analizi ile faktörlerin kritik kalite özellikleri ile ilişkileri ve her bir faktörün etki gücü tespit edilmiştir. Minitab 18 Screening modül çalışma dizaynındaki serilerin istatistiksel analiz sonuçları 3 faktörün (ürün sıcaklığı (spreyleme), kurutma süresi, giriş hava mutlak nemi) yanıtlar (BHT miktarı tayini, kolekalsiferol miktar tayini ve kolekalsiferol çözünme hızı tayini) üzerindeki etki güçleri kıyaslandığında pareto kartlar (Şekil 4-15, Şekil 4-16 ve Şekil 4-17) ve ana etki doğrusal grafik eğrileri (Şekil 4-18, Şekil 4-19 ve Şekil 4-20) değerlendirildiğinde tüm yanıtlar üzerine kurutma prosesi süresinin en etkili faktör olduğu anlaşılmıştır.

Akışkan yataklı sistemde spreyleme sırasındaki ürün sıcaklığı ve kurutma prosesi süresi faktörlerinin p değerleri 0.05'ten küçük olması BHT miktar tayini, Kolekalsiferol miktar tayini ve buna bağlı olarak Kolekalsiferol çözünme hızı kritik kalite özelliklerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu kanıtlamıştır. Giriş hava mutlak nem değeri istatistiksel analiz modelindeki p değeri 0.005'ten büyük olması sebebiyle BHT miktar tayini, Kolekalsiferol miktar tayini ve buna bağlı olarak Kolekalsiferol çözünme hızı kritik kalite özelliklerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4-56).

Minitab 18 Screening modülünün çalışma dizaynı serilerinin analiz sonuçları ile oluşturmuş olduğu uygunlaştırılmış (fitted) modele göre 3 faktörden 1 tanesi uygun olan sabit bir değerde tutularak kalan 2 faktörün sayısal değerlerine karşılık, her bir yanıt için öngörülen sonuç aralıklarının farklı renkle temsil edildiği alan grafikleri oluşturulmuştur (Şekil 4-21'den Şekil 4-29'a kadar). Aynı yöntem uygulanarak her bir yanıt için öngörülen sonuçların üç boyutlu yüzey alan grafikleri oluşturulmuştur (Şekil 4-30'dan 4-38'e kadar). Öngörülen yanıt sonuç aralıklarına göre farklı renklendirilmiş alan grafikleri ve üç boyutlu yüzey alan grafikleri incelendiğinde, BHT miktar tayini, Kolekalsiferol miktar tayini ve Kolekalsiferol çözünme hızı yanıtları için istenilen spesifikasyonların

elde edilebilmesi yönünde kurutma süresi faktörü için için 90-140 dakika ve ürün sıcaklığı (spreyleme) faktörü için 27-33°C güven aralıkları tanımlanmıştır (Tablo 4-57).

Ön formülasyon, formülasyon, ölçek büyütme ve Minitab 18 programı ile en kritik faktörlerin güvenli aralıklarının tespiti sonrasında tüm bu sistematik çalışmaların bulguları ile bir kontrol stratejisi oluşturulmuştur (Tablo 4-58). Son olarak, geliştirmiş olan formülasyon ve üretim prosesi, yapılan proses validasyon çalışmasında 3 tekrarlı pilot ölçekli serinin (F55, F56, F57), kontrol stratejisine dayanarak üretimi ve kontrollerinin tanımlanan spesifikasyonlar içindeki bulguları ile doğrulanmıştır (Tablo 4-59).

Sonuç olarak, QbD yaklaşım ile geliştirilen Kolekalsiferol 100.000 IU konsantre kuru toz ara ürünü ve Kolekalsiferol 2000 IU Tablet ürünü için seçilen üretim yöntemi, özellik ve limitleri tanımlanan formülasyon ve proses değişkenleri ile hedef ürün kalite profilini sağladığı görülmüştür.

Bu çalışmada, seçilen üretim yöntemi, “bir seferde bir faktör” deneyleri ile karşılaştırılan formülasyon ve proses değişkenleri ile Minitab 18 programı > DOE > Screening > Analyze Screening Design modülü ile kritik kalite özelliklerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı ve kritik bulunan, kolekalsiferol içeren final emülsiyonun taşıyıcı üzerine akışkan yataklı sistemde spreyleneceği prosesindeki ürün sıcaklığı ve kurutma süresi faktörleri için Minitab 18 programının oluşturduğu uygunlaştırılmış (fitted) istatistiksel model ve bu model bazında oluşturulan görsel grafikler ile tanımlanan güven aralıkları sistematik çalışmalar sonucu oluşturulan bir deneysel tasarım alanı elde edilmiştir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, geliştirmiş olduğumuz Kolekalsiferol 100.000 IU konsantre kuru toz ara ürün ve Kolekalsiferol 2000 IU Tablet bitmiş ürününün formülasyon ve proses değişkenlerinin optimum değerlerinin belirlenebilmesi için, mevcut tez çalışmamız kapsamında oluşturduğumuz bu deneysel tasarım alanı baz alınarak tam faktöriyel deneysel tasarımı (DOE) uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR, Ulukaya E, çeviri editörü. *Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden; Biyokimya*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2007.
2. Bringhurst FR., Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. İçinde: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editörler. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: MCGraw-Hill Companies; 2005. pp. 2238-86.
3. Dunn PM. Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998, **78**:154-155.
4. Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium-regulation hormones. İçinde: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, editörler. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 1995. pp. 2214.
5. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrom at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008, **57**: 298-305.
6. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011. **54(2)**: 99-119.
7. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists*. 2nd ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons Company; 1986. pp. 352-354.

8. Allam KV, Kumar GP. Colorants- The Cosmetics for The Pharmaceutical Dosage Forms. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2011. **3**: 13-21.
9. US Department of Health and Human Service, FDA. *Guidance for Industry: Quality System Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations*. Rockville, MD: FDA; 2006.
10. Ersöz B. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. İçerde: Onat T, Emerk K, Sözmen EY, editörler. *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2002. syf. 467-472.
11. Atas A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008. **4**: 1-7.
12. Özsoylu Ş. Kolekalsiferol Vitamin (D) mi? Prohormon mu? Nomenklatur Değişmeli mi?. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012. **8(2)**: 1-3.
13. RxMediaPharma©2017
14. Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. İçerde: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editörler. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çeviri)*. 15. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. syf. 2192-205.
15. Haroon M, FitzGerald O. Vitamin D deficiency: subclinical and clinical consequences on musculoskeletal health. *Curr Rheumatol Rep*. 2012. **14**: 286-93.

16. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004. **79**: 362-71.
17. European Pharmacopoeia 9.0. (01/2013:0072). syf. 2058.
18. National Center for Biotechnology Information. *PubChem Compound Database; CID=5280795, Cholecalciferol Compound Summary.* U.S. National Library of Medicine (İnternette) 2004, 16 Eylül. Erişim 23.12.2018, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280795>
19. European Pharmacopoeia Kolekalsiferol Kristal (saf kolekalsiferol) Monografi
20. European Pharmacopoeia Konsantre kolekalsiferol (yağlı form) Monografi
21. European Pharmacopoeia Konsantre kolekalsiferol (toz form) Monografi
22. European Pharmacopoeia Konsantre kolekalsiferol (suda dağıtılabılır form) Monografi
23. British Pharmacopoeia Kolekalsiferol Kristal (saf kolekalsiferol) Monografi
24. United States Pharmacopeia (USP) Kolekalsiferol Kristal (saf kolekalsiferol) Monografi
25. United States Pharmacopeia (USP) Kolekalsiferol, Kapsül Monografi
26. United States Pharmacopeia (USP) Kolekalsiferol, Çözelti Monografi

27. Bauer KH, Frömmling KH, Führer C. *Pharmazeutische Technologie Mit Einführung in die Biopharmazie und Biotechnologie*. 9th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2012. pp. 600-644.
28. Rawlins EA. *Bentley's Textbook of Pharmaceutics Part II*. 8th ed. London: Bailliere Tindall; 1982. pp. 263-319.
29. King ER. Tablets, Capsules and Pills. İçinde: Hoover JE, editör. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 15th ed. Pennsylvania: Mack Publishing Company; 1975. pp.595-625.
30. Shotton E, Ridgway K. Physical Pharmaceutics. İçinde: *Pharmaceutical Preparations*. Oxford: Clarendon Press; 1974. pp.264-273.
31. Marshall K, Rudnic EM. Tablet Dosage Forms. İçinde: Banker GS, Rhodes CT. editörler. *Modern Pharmaceutics*. 4th ed. Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 2002.
32. Nyström C, Karehill PG. The Importance of Intermolecular Bonding Forces and the Concept of Bonding Surface Area. İçinde: Nyström C, editör. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology Vol. 71*. New York: Marcel Dekker Inc; 1995. pp.1-55.
33. Kumar V, Reus-Medina MDIL, Yang D. Preparation, characterization, and tableting properties of a new cellulose-based pharmaceutical aid. *Int J Pharm*. 2002; **235(1-2)**:129-140.

34. Jain S. Mechanical Properties of Powders for Compaction and Tableting: An Overview. *Pharm Sci Technol Today* 2008; **2(1)**: 20-31.
35. Auton EM, editör. *Parmaceutics: The Science Of Dosage Form Designs*, New York, London: Churchill Livingstone; 1988. pp. 304-321.
36. Geçgil Ş. *Farmasötik Teknolojiye Başlangıç*. İstanbul: Cihan Matbaacılık; 1991. pp. 340-351.
37. Esposito P, Oobetti L, Boltri L, Rabaglia L. Use of novel neutron activable excipient “samarium stearate” as lubricant in tablets. *Eur J Pharm Biopharm*. 1994; **40(5)**: 341-343.
38. Şahin İ. *Enstrümantal Tablet Presinde Lubrikant Performansının Değerlendirilmesi*. İstanbul: M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi 2003.
39. Shah AC, Mlodozienec AR. Mechanism of surface lubrication: Influence of duration of lubricant-excipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets. *J Pharm Sci*. 1977; **66(10)**:1377-1382.
40. Gold G, Palermo BT. Hopper flow electrostatics of tableting material II: tablet lubricants. *J Pharm Sci*. 1965; **54(10)**:1571-1519.
41. York P. Application of powder failure testing equipment in assessing effect of glidants on flowability of cohesive pharmaceutical powders. *J Pharm Sci*. 1975; **64(7)**: 1216-1221.

42. Shah NH, Stiel D, Weiss M, Infeld MH, Malick AW. Evaluation of two new tablet lubricants-sodium stearyl fumarate and glyceryl behenate, measurements of physical parameters "compaction, ejection and residual forces" in the tableting and the effect on the dissolution rate. *Drug Dev Ind Pharm.* 1986; **12(8-9)**: 1329-1346.
43. Bolhuis GK, Hölzer AW. Lubricant Sensivity. İçinde: Alderbom G, editör. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology.* New York: Marcel Dekker Inc; 1996. pp. 419-558.
44. Kikuta JI, Kitamori N. Effect of mixing time on the lubricating properties of magnesium stearate and the final characteristics of the compressed tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 1994; **20(3)**: 343-355.
45. Hwang R, Parrott EL. Effect of a lubricant on wear rate of tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 1993; **19(12)**: 1379-1391.
46. Aoshima H, Miyagisnima A, Nozawa Y, Saduka Y, Sonobe T. Glycerin fatty acid esters as a new lubricant of tablets. *Int J Pharm.* 2005; **293**: 25-34.
47. Takeuchi H, Nagira S, Aikawa H, Yamamoto H, Kawashima Y. Effect of lubrication on the compaction properties of pharmaceutical excipients as measured by die wall pressure. *J Drug Dev Sci Technol.* 2005; **15(2)**: 177-182.
48. Önder D, Ahmet OA. *Tasarımla Kalite (QbD) Yaklaşımı Kapsamında Deksketopfen trometamol Tabletlerinin Modelleme Teknolojisi Kullanılarak Proses ve Formülasyon Tasarım Aralığının Belirlenmesi.* İstanbul: İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi 2004; syf. 13-14.

49. Gennaro A.R., Remington. *The Science and Practice of Pharmacy*. 19th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company; 1995.
50. USP37 – NF32. The United States Pharmacopoeial Convention, Inc.; 2014.
51. Hammouda Y., Salakawy S.A. Lactose-induced discoloration of amino drugs in solid dosage form. *Pharmazie* 1971; **26 (3)**: 181.
52. Hammouda Y., Salakawy S.A. Non-enzymic browning in solid-dosage forms: Lactose-induced discoloration of neomycin tablets. *Pharmazie* 1971; **26 (10)**: 636-640.
53. De Villiers MM. Oral Conventional Solid Dosage Forms: Powders and Granules, Tablets, Lozenges, and Capsules. İçinde: Tapash KG, Bhaskara RJ, editörler. *Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics, Oral Conventional Solid Dosage Forms*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 2004. pp. 288.
54. Deshpande A.V., Panya L.B. Evaluation of sorghum starch as a tablet disintegrant and binder. *J Pharm Pharmacol* 1987; **39 (6)**: 495-496.
55. Chebli C., Cartilier L. Cross-linked cellulose as a tablet excipient: A binding/disintegrating agent. *Int J Pharm* 1998; **171**: 101-110.
56. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editörler. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition. Londra: Pharmaceutical Press ve Washington, DC: American Pharmacists Association; 2009.

57. Kerf DM, Mondelaers W, Lahorte P, Vervaeck C, Remon J.P. Characterisation and disintegration properties of irradiated starch. *Int J Pharm* 2001; **221**: 69-76.
58. Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB, editör. Tablets. İçinde: *Pharmaceutical Dosage forms Volume I*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1989.
59. Augsburger LLM, Zellhofer J, Swarbrick J, editör. *Tablet Formulation, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Informa Healthcare; 2007. pp. 3641-3652.
60. Aulton M.E. editör. *Pharmaceutics the science of dosage form design*. London: Churchill Livingstone ve Elsevier; 2007.
61. Özçelik E. *Ketiapin fumarat etkin maddesini içeren uzatılmış salımlı tablet formülasyonlarının yapay sinir ağları ile tasarımı*. İstanbul: İÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi 2014.
62. Tanino T, Aoki Y, Furuya Y, Sato K, Takeda T, Mizuta T. Occurrence of capping due to insufficient air escape during tablet compression and method to prevent it. *Chem Pharm Bull* 1995; **43 (10)**: 1772-1779.
63. Gürsoy AZ. *Farmasötik Teknoloji – Temel Konular ve Dozaj Şekilleri No: 2*. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Yayını ve Piksel Bilişim Matbaacılık Reklamcılık; 2004. pp. 349-361
64. Madene A, Jacquot M, Scher J, Desobry S. Flavour encapsulation and controlled release – a review. *Int. J. Food Sci. Tech.* 2006; **41**: 1–21.

65. Gharsallaoui A, Roudaut G, Chambin O, Voilley A, Saurel R. Application of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Res. Int.* 2007; **40**: 1107–1121.
66. Janeth C, Rivasa M, Tarhinia M, Badria W, Miladia K, Greige-Gergesb H ve ark. Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2017; **532**: 66–81.
67. Lam PL, Gambari R. Advanced progress of microencapsulation technologies. İçinde: In vivo and in vitro models for studying oral and transdermal drug deliveries. *Journal of Controlled Release* 2014; **178**: 25–45.
68. Kim JC, Lee HY, Kim MH, Lee HJ, Kang HY, Kim SM. Preparation and characterization of chitosan/gelatin microcapsules containing triclosan, *Colloids Surf. B. Biointerfaces* 2006; **52**: 52–56.
69. Huang KS, Lu K, Yeh CS, Chung SR, Lin CH, Yang CH ve ark. Microfluidic controlling monodisperse microdroplet for 5-fluorouracil loaded genipin–gelatin microcapsules. *J. Control. Release* 2009; **137**: 15–19.
70. Jamilah B, Harvinder KG. Properties of gelatins from skins of fish-black tilapia (*Oreochromis mossambicus*) and red tilapia (*Oreochromis nilotica*). *Food Chem* 2002; **77**: 81–84.
71. Gilsenan PM, Ross-Murphy SB. Rheological characterization of gelatins from mammalian and marine sources. İçinde: Williams PA, editör. *Food Hydrocolloids Volume 14*. London: Elsevier Ltd.; 2000. pp. 191-195.
72. Arvanitoyanni IS. *Protein-Based Films and Coatings*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 2002.

73. Li DX, Oh YK, Lim SJ, Kim JO, Yang HJ, Sung JH ve ark. Novel gelatin microcapsule with bioavailability enhancement of ibuprofen using spray-drying technique. *Int. J. Pharm.* 2008; **355**: 277–284.
74. Wakode R, Baja A. Gelatin microspheres for topical delivery of vitamin A palmitate. *NSHM J. Pharm. Healthc. Manag.* 2011; **02**: 61–65.
75. Bajaj S, Singla D, Sakhuja N. Stability testing of pharmaceutical products. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2012; **02**: 129–138.
76. Yoshioka S, Stella VJ, editörler. *Stability of Drugs and Dosage Forms*. New York: Kluwer Academic; 2000.
77. Deshpande AD, Baheti KG, Chatterjee NR. Degradation of β -lactam antibiotics. *Curr. Sci.* 2004; **87**: 1684–1695.
78. Delanghe JR, Langlois MR, de Buyzere ML, Torck MA. Vitamin C deficiency and scurvy are not only a dietary problem but are codetermined by the haptoglobin polymorphism. *Clin. Chem.* 2007; **53**: 1397–1400.
79. Wang W, Instability, stabilization, and formulation of liquid protein pharmaceuticals. *Int. J. Pharm.* 1999; **185**: 129–188.
80. Handa T, Singh S, Singh IP. Characterization of a new degradation product of nifedipine catalyzed by atenolol: a typical case of alteration of degradation pathway of one drug by another. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2014; **89**: 6–17.
81. Allwood M, Stanley A, Wright AP. *The Cytotoxics Handbook*. Oxford, UK: Radcliffe Medical Press Ltd.; 2002. pp. 333-361.
82. Vilar G, Tulla-Puche J, Albericio F. Polymers and drug delivery systems. *Curr. Drug Deliv.* 2012; **9**: 367–394.

83. Uhrich KE, Cannizzaro SM, Langer RS, Shakesheff KM. Polymeric systems for controlled drug release. *Chem. Rev.* 1999; **99**: 3181–3198.
84. Maeda H, SMANCS and polymer-conjugated macromolecular drugs: advantages in cancer chemotherapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1991; **6**: 181–202.
85. Vicent MJ, Duncan R. Polymer conjugates: nanosized medicines for treating cancer. *Trends Biotechnol.* 2006; **24**: 39–47.
86. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. *Pharmaceutical Excipients*. 5th ed. London: Pharmaceutical Press; 2006.
87. Temel Ö. *Yapay Sinir Ağlarıyla Difenhidramin HCL İçeren Matris Tabletlerin Modellenmesi ve Optimizasyonu*. İstanbul: M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi 2008.
88. Çelebi B. *Hidralazin Hidroklorürün Uzun Etkili Tabletlerinin Hazırlanması Üzerine Çalışmalar*. İstanbul: İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi 2010.
89. Inghelbrecht S, Remon JP. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures. *Int J Pharm.* 1998; **161**: 215-224.
90. Railkar AM, Schwartz JB. The effects of formulation factors on the moist granulation technique for controlled-release tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; **27** (9): 893-898.
91. Bastos MO, Friedrich RB, Beck RCR. Effects of filler-binders and lubricants on physicochemical properties of tablets obtained by direct compression: A 2² Factorial design. *Lat. Am. J. Pharm.* 2008; **27** (4): 578-83.

92. Önder D, Buket A, Yıldız Ö. Araştırma-Geliştirme Çalışmalarında Tasarımla Kalite Yaklaşımı ve Yapay Sinir Ağı Modellemesinin Önemi. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci* 2015; **4(1)**:17-36.
93. Woodcock J. The concept of pharmaceutical quality. *Am Pharm Rev* 2004; **6**: 1–3.
94. Lawrence XY. Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. *Pharmaceutical Research* 2008; **25(4)**.
95. Lionberger RA, Lee SL, Lee L, Raw A, Yu LX. Quality by Design: Concepts for ANDAs. *AAPS J* 2008; **10 (2)**: 268-276.
96. US Department of Health and Human Service, FDA. *Guidance for Industry and Review Staff. Target Product Profile-A Strategic Development Process Tool*. Rockville, MD: FDA; 2007. pp.1-25.
97. Yüce M. *Hemen Salım Sağlayan Kandesartan Sileksetil Tablet Formülasyonuna Tasarımla Kalite Uygulaması*. Ankara: H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi 2013.
98. Amit M, Paresh UP, Dinesh S, Shivang C. Quality risk management of top spray fluidized bed process for antihypertensive drug formulation with control strategy engendered by Box-behnken experimental design space. *Int J Pharm Investig*. 2013; **3(1)**: 15–28.
99. Amit M, Paresh UP, Dinesh S, Shivang C. Quality risk management of top spray fluidized bed process for antihypertensive drug formulation with control strategy engendered by Box-behnken experimental design space. *Int J Pharm Investig*. 2013; **3(1)**: 15–28.

100. Garcia T, Cook G, Nosal R. PQLI Key Topics – Criticality, Design Space and Control Strategy. *J Pharm Innov* 2008; **3**: 60-68.
101. Committee for Human Medicinal Products. *ICH guideline Q9 on quality risk management, Step 5. (Document Ref. No: EMA/CHMP/ICH/24235/2006)*. London: European Medicines Agency, EMEA; 2006.
102. *The Risk Management Process*. [web page on the Internet] Erişim 24.04.2018, Southern Cross University, Australia. http://scu.edu.au/risk_management/index.php/8
103. Aksu B. Tasarımla Kalite (Quality by Design QbD) ve Kalite Risk Yönetimi. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2015; **19**: 12-18.
104. Aksu B. *İlaçta Kalite Tasarımı (QbD) ve İlgili Yasal Düzenlemeler*. İstanbul: Neta Matbaacılık; 2013.
105. İnsan Kaynakları Yönetimi, IKYWORLD. *Risk Yönetimi Değerlendirilmesi*. [web page on the Internet] Erişim 25.04.2018, http://www.ikyworld.com/egitim/risk_yonetimi_degerlemesi.pdf
106. Champagne P. *Process Mapping for Risk Management and Process Improvement*. [web page on the Internet] Erişim 26.04.2018, <https://www.digitalfrontiersinstitute.org/resources/item/process-mapping-for-risk-management-and-process-improvement>
107. Walsh F. *Pharmaceutical Manufacturing: In Control, Capable, Compliant and Continuously Improving*. [web page on the Internet], Erişim 26.04.2018, PQRI 2010, Eli Lilly and Company Senior Vice President Global Quality: <http://www.pqri.org/workshops/ProcDrift/imagespdfs/Walsh.pdf>
108. Ishikawa K. *Guide to Quality Control*. Tokyo: Asian Productivity Organization; 1976.

109. Hankins J. *Infusion Therapy in Clinical Practice*. 2nd ed. Philadelphia, USA: Saunders; 2001. pp. 42.
110. Tague NR. *Seven Basic Quality Tools The Quality Toolbox*. Milwaukee, USA: American Society for Quality; 2004. pp. 15.
111. Copi IM. *Introduction to Logic*. 3rd ed. New York: Macmillian; 1968. pp. 322.
112. Çevik O, Aran G. *Kalite İyileştirme Sürecinde Hata Türü Etkileri Analizi (FMEA) ve Piston Üretiminde Bir Uygulama*. Tokat: T.C. G.Ü. Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi 2006.
113. Yılmaz BS. Hata Türü ve Etki Analizi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2000; **2 (4)**: 136.
114. Manufacturing Technology Committee, Risk Management Working Group. *Risk Management FMEA Training Guide, Draft Proposal Revision 04*. Product Quality Research Institute, PQRI; 2008.
115. *İş sağlığı ve güvenliği açısından risk değerlendirmesi yükümlülüğü*. [web page on the Internet], Erişim 27.04.2018, Bir Ortak Sağlık Güvenlik Birimleri, OSGB: <https://www.birosgb.com/risk-degerlendirmesi-uzerine/>
116. Rausand M. System Analysis Failure Modes, Effects, and Criticality Analysis. İçinde: Rausand M, Hoyland A. *System Reliability Theory*. 2nd ed. Hoboken, New Jersey, USA: John Wiley & Sons Inc.; 2004. pp. 1-46.
117. McCurdy V. Quality by Design. İçinde: Ian H, editör. *Process Understanding: For Scale-Up and Manufacture of Active Ingredients*. 1st ed. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2011. pp. 1-16.

118. Aksu B. *Ramipril Tablet Üretim İşleminde Yenilikçi Farmasötik Üretim Uygulamaları*. İzmir: T.C. E.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi 2010.
119. *Phases of a designed experiment*. [web page on the Internet], Erişim 05.06.2018, Minitab® 18 Support: <https://support.minitab.com/en-us/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/doe/supporting-topics/basics/phases-of-a-designed-experiment/#screening-phase>
120. Colombo VE, Gerber F. Structures and Properties of Stabilized Vitamin and Carotenoid Dry Powders. *Food Structure* 1991; **10 (2)**: Article 7.
122. U.S. Department of Health and Human Services, FDA. *The Recommended Dissolution Method for Cholecalciferol*. (İnternette) Erişim: 10.05.2018, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults.cfm
123. Roy S. Quality by design: A holistic concept of building quality in pharmaceuticals. *Int J Pharm Biomed Res* 2012; **3(2)**: 100-108.
124. Villacourt M. *Failure Mode and Effects Analysis (FMEA): A Guide for Continuous Improvement for the Semiconductor Equipment*. Austin, USA: International SEMATECH Inc. 1992.
125. Kadioğlu M, Uçmuş E, Gönen D. Makine imalatı yapan bir işletmede tasarım hata türü ve etkileri analizi ile hata kaynaklarının belirlenmesi ve kalitenin iyileştirilmesi. *BAÜ FBE Dergisi* 2009; **11(1)**: 42-55.
126. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *ICH Harmonized Tripartite Guideline : Q2(R1) Validation of Analytical Procedures Text and Methodology*. November, 2005.
127. Amerikan Farmakopesi - USP 41: Validation of Compendial Methods- Validation <1225>

Commented [NY1]: 121 kaynak ekle

FORMLAR

Abdi İbrahim İlaç Tic. A.Ş. kurum izin yazısı, Abdi İbrahim İlaç Tic. A.Ş. Ar-Ge Departmanı Direktörü Dr. Zdravka Knezevic tarafından ıslak imzalı türkçe onam formu aşağıdadır.

ABDIİBRAHİM

13 / 06 / 2017

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE**

Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi 2701140059 numaralı Nurçin YILMAZ şirketimizde Ar-Ge departmanında Farmasötik Geliştirme Analisti pozisyonunda çalışmaktadır. "Kolekalsiferolün Yeni Katı Dozaj Formunun QbD Yaklaşımı ile Geliştirilmesi" isimli tez projesi tarafınızca onaylanmıştır. Bu tez konusu aynı zamanda "Vitamin D3 2000 IU Tablet" adı verilen şirket projelerimizden biriyle de ilgilidir. İlgili tez çalışması için şirketimizin hammaddeleri, laboratuvarları ve üretim ekipmanları gibi olanaklarından faydalanmasını kabul eder ve onaylarız. Ayrıca tez yazımı sırasında proje bilgilerinin kullanılması ve yayın yapılması da bilgimiz ve iznimiz dahilindedir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Dr. Zdravka KNEZEVIC

Ar-Ge Direktörü

Adres: Abdi İbrahim Üretim Tesisleri,
Orhan Gazi Mahallesi, Tunç Caddesi No: 3
Esenyurt – İstanbul

Telefon: +90 (212) 6226810

e-posta: zdravka.knezevic@abdiibrahim.com.tr

Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi
Eski Büyükdere Caddesi No. 4
Maslak-Sarıyer 34467 İstanbul
T. 0 212 366 84 00
F. 0 212 276 20 20
www.abdiibrahim.com.tr

Abdi İbrahim İlaç Tic. A.Ş. kurum izin yazısı, Abdi İbrahim İlaç Tic. A.Ş. Ar-Ge Departmanı Direktörü Dr. Zdravka Knezevic tarafından ıslak imzalı ingilizce onam formu aşağıdadır.

ABDİİBRAHİM

13 / 06 / 2017

TO ISTANBUL UNIVERSITY / INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES



This Masters Program's student Nurçin YILMAZ, student number 2701140059, is working as Pharmaceutical Development Analyst in our R&D department. The thesis project titled "Development of the New Solid Dosage Form of Cholecalciferol by QbD Approach" has been approved by you. This thesis subject is also related with one of our company projects which called "Vitamin D3 2000 IU Tablets". We acknowledge and allow her to make use of facilities such as raw materials, laboratories and production equipments for related thesis study. In addition, during the writing of the thesis, the use of the project information and publication are also within our knowledge and permission.

Kindly submitted for your information.

Dr. Zdravka KNEZEVIC

R&D Director

Address: Abdi İbrahim Production Facilities,
Orhan Gazi Mahallesi, Tunç Caddesi No: 3
Esenyurt – İstanbul

Phone: +90 (212) 6226810

e-mail: zdravka.knezevic@abdiibrahim.com.tr

Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi
Eski Büyükdere Caddesi No: 4
Maslak-Sarıyer 34467 İstanbul
T: 0 212 366 84 00
F: 0 212 276 20 20
www.abdiibrahim.com.tr

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nurçin	Soyadı	Yılmaz
Doğ.Yeri	Regensburg/ ALMANYA	Doğ.Tar.	30.09.1990
Uyruğu	TC	TC Kim No	56509464942
Email	nurcinyilmaz4@gmail.com	Tel	05434540604

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2013
Lise	Özel Sultan Murat Fen Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. Ar-Ge Farmasötik Geliştirme Uzm.	Abdi İbrahim İlaç San. Tic A.Ş.	2016 - Halen
2. Ar-Ge Farmasötik Geliştirme Uzm.	Santa Farma İlaç San. A.Ş.	2016 - 2016
3. Ar-Ge Formülasyon Geliştirme Uzm.	Onko Koçsel İlaçları	2015 - 2016
4. Ar-Ge Farmasötik Geliştirme Uzm. Yrd.	Deva Holding A.Ş	2013 -2015

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi	-	-

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	83,544	79,721	63,712
(Diğer) Puanı	-	-	-

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Ms Office Programları	İyi
Ms Windows	İyi
Internet Explorer	İyi
Minitab 18	İyi
Rx Media Pharma	İyi
SAP	İyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri:

- 03.2019 Farklı Bak Etkinliği – Katılım Sertifikası
Cargill®
- 04.2018 Inovatif Ürünler - Eğitim Sertifikası
MEGGLE Pharma & HARKE Pharma
- 05.2015 Jenerik Oral Kontrollü Salım Hibrit Ürün Geliştirme; Formülasyon Geliştirme ve Patent Koruma Stratejileri — Eğitim Sertifikası
HARKE® Pharma (Prof. Dr. Levent Öner)
- 03.2015 Allegro Tek Kullanımlık Steril Ürün Teknolojileri - Eğitim Sertifikası
Pall® Corporation
- 11.2013 - 04.2014 Temel Farmasötik Üretim Teknolojileri (60 Saat) – Eğitim Sertifikası
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (Prof.Dr.Yıldız Özsoy) - Deva Holding A.Ş.
- 02.2014 Film kaplama teorik ve pratik dersler (30 Saat) – Eğitim Sertifikası
Colorcon®
- 12.2013 HSE (Health, Safety, Environment) / (Sağlık, Güvenlik, Çevre) (8 Saat) Eğitim Sertifikası
Deva Holding A.Ş.
- 12.2013 Cfs1500C™(Likit Kapsül Dolum Makinesi) Kullanma Sertifikası
Capsugel®
- 03.2012 ISO 9001, OHSAS 18001, GMP, KAIZEN, ISO 22000, ISO14001
ArtibelSystem & Certification
- 01.2012 QBD, Tasarımla Kalite (QualitybyDesing-QbD):
Regülasyonlar Doğrultusunda Endüstriyel Uygulamalar Sertifikası
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

- Bisiklet, kürek, tenis, yüzmeye,
- Film arşivi oluşturmak ve amatör olarak film eleştirisi yazmak (Özel olarak yönetmen sineması, bağımsız filmler üzerine)
- Puzzle ve maket yapmak
- Go oyunu ve satranç
- Dünya ve Türkiye gündemini takip etmek

İNTİHAL RAPORU

KOLEKALSİFEROLÜN YENİ KATI DOZAJ FORMUNUN QBD
YAKLAŞIMI İLE GELİŞTİRİLMESİ_2

ORJİNALLİK RAPORU

% 12	% 9	% 2	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	megep.meb.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 2
3	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	% 1
4	e-dergi.marmara.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
6	www.musbed.com İnternet Kaynağı	% 1
7	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
8	www.ejmanager.com İnternet Kaynağı	<% 1