

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

( YÜKSEK LİSANS TEZİ )

İLACIN TADININ MASKELENMESİ AMACIYLA  
AĞIZDA DAĞILABİLİR TABLET (ODT)  
FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ

MELEK ÇAĞLA KAZAZ

DANIŞMAN  
DOÇ.DR. MELTEM OCAK DEMİRCİ

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI  
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2017



**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ )**

**İLACIN TADININ MASKELENMESİ AMACIYLA  
AĞIZDA DAĞILABİLİR TABLET (ODT)  
FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ**

**MELEK ÇAĞLA KAZAZ**

**DANIŞMAN  
DOÇ.DR. MELTEM OCAK DEMİRCİ**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI  
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI**

**İSTANBUL-2017**

**TEZ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans öğrencisi Melek Çağla Kazaz tarafından Doç.Dr.Meltem Ocak Demirci'nin danışmanlığında hazırlanan "İLACIN TADININ MASKELENMESİ AMACIYLA AĞIZDA DAĞILABİLİR TABLET (ODT) FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 14/11/2017 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



**Jüri Başkanı**  
Prof.Dr.Yıldız Özsoy Erginer  
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



**Jüri-Danışman**  
Doç.Dr.Meltem Ocak Demirci  
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

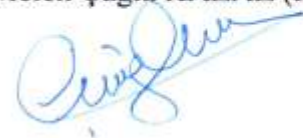


**Jüri**  
Doç.Dr.Buket Aksu  
Altınbaş Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla 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 olmadığı beyan ederim.

Melek Çağla KAZAZ (İmza)



## İTHAF

Anneme ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında, öncelikle desteklerini benden hiç esirgemeyen Doç. Dr. Meltem Ocak Demirci'ye, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Ahmet Araman'a, tez çalışmalarımı gerçekleştirmeme imkan veren İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi'ne ve bu süreçte bana her zaman yol gösteren ve manevi desteğiyle yanımda olan sevgili hocam Prof. Dr. Yıldız Özsoy'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım esnasında laboratuvar olanaklarını kullandığım Ali Raif İlaç Sanayi'ne; tez çalışmalarına başlamamdaki destekleri için Ecz. Feryal Gönenç Ülkücü ve İpek Can Orhan'a, Ar-Ge departmanı'na, özellikle yöneticilerim Prof. Dr. Serdar Ünlü ve Uzm. Ecz. Murat Muhibbi Işık'a, tez çalışmalarım ve analizleri sırasında yardımlarını hiç esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Mehmet Malkoç, Filiz Demir, Mustafa Göçmentürk, Okşan Soyer Can, Semih Dincü, Alev Tuzcu, Zeynep Özçiçek ve İlker Genç'e çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın bir parçası olan tat analizi cihazının kullanılmasına müsaade eden Abdi İbrahim İlaç'a ve aletin kullanımında destek veren Dr. Ecz. Cem Önal ve Volkan Eski'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin başlangıcından tamamlanmasına kadarki bütün aşamalarda yanımda olup, destek ve morallerini benden hiç esirgemeyen, hep devam etmemi sağlayan gücü veren Ailem'e çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2017-25615

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİİ
BEYAN.....	İV
İTHAF.....	V
TEŞEKKÜR.....	Vİ
İÇİNDEKİLER .....	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	Xİ
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	XV
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	XVİİ
ÖZET .....	XVİİİ
ABSTRACT.....	XİX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Hakkında Genel Bilgi.....	3
2.2.Atomoksetin Hidroklorür Hakkında Genel Bilgi.....	6
2.2.1.Etkin Maddenin Farmakokinetik Özellikleri .....	6
2.2.2.Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özellikleri .....	7
2.2.2.1.Çözünürlük.....	8
2.2.3.Etkin Madde Bozundurma Çalışmaları.....	9
2.3.Ağızda Dağılabilen Tabletler .....	12
2.3.1.Ağızda Dağılabilen Tablet Formülasyonu Tasarımı .....	15
2.3.1.1.Ağızda Dağılabilen Tabletlerde İlaçların Seçimi .....	16
2.3.1.2.Ağızda Dağılabilen Tabletlerde Yardımcı Maddelerin Seçimi.....	16
2.3.2.Ağızda Dağılabilen Tabletlerin Üretim Teknikleri .....	20
2.3.2.1.Ağızda Dağılabilen Tablet Üretiminde Kullanılan Temel Teknolojiler .....	21
2.3.2.2.Ağızda Dağılabilen Tablet Üretiminde Kullanılan Patentli Teknolojiler .....	29
2.3.3.Ağızda Dağılan Tabletlerin Değerlendirilmesi .....	34
2.3.4.Tat Maskeleye ve Ağızda Dağılabilen Tabletlerdeki Uygulamaları.....	34
2.3.4.1.İlaçta Tat Maskeleye Teknikleri .....	38
2.3.4.2.Ağızda Dağılabilen Tabletlerde Tat Maskelenmesinin Değerlendirilmesi ...	53
2.3.4.2.1.Tat Değerlendirilmesinde İn Vivo Yaklaşımlar .....	53
2.3.4.2.2.Tat Değerlendirilmesinde İn Vitro Yaklaşımlar .....	55



3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	59
3.1. Formülasyon Denemelerinde Kullanılan Gereçler .....	59
3.2. Formülasyon Denemelerinde Kullanılan Yöntemler .....	60
3.2.1. Kalite Hedef Ürün Profilinin Belirlenmesi .....	60
3.2.2. Kritik Kalite Niteliklerinin Belirlenmesi .....	61
3.2.3. Kritik Proses Parametrelerinin Belirlenmesi.....	63
3.3. Formülasyon Geliştirme Çalışmaları .....	65
3.3.1. Etkin Madde-Yardımcı Madde Geçimlilik Çalışması .....	66
3.3.2. Formülasyon Denemeleri .....	67
3.3.3. Formülasyon Denemelerine Ait Kısa Üretim İşlemi .....	70
3.4. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....	80
3.4.1. Baskı Öncesi Toz Karışım Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....	80
3.4.1.1. Görünüş .....	80
3.4.1.2. Yığın Açısı Tayini.....	80
3.4.1.3. Yığın Yoğunluk (Bulk dansite) Tayini .....	80
3.4.1.4. Sıkıştırılmış Yoğunluk (Tapped dansite) Tayini.....	81
3.4.1.5. Carr İndeksi (% Basılabilirlik) .....	81
3.4.1.6. Hausner oranı .....	81
3.4.1.7. Kurutma kaybı.....	81
3.4.2. Ağızda Dağılabilen Tabletlerin Fiziksel Değerlendirilmesi .....	82
3.4.2.1. Görünüş .....	82
3.4.2.2. Ortalama Ağırlık ve Ağırlık Tekdüzeliliği .....	82
3.4.2.3. Çap ve Kalınlık .....	82
3.4.2.4. Sertlik .....	83
3.4.2.5. Friabilite .....	83
3.4.2.6. Islanma Zamanı ve Su Absorbsiyon Yüzdesi .....	83
3.4.2.7. Dağılma Zamanı.....	83
3.4.2.8. Kurutma Kaybı.....	84
3.4.3. Ağızda Dağılabilen Tabletlerin Kimyasal Değerlendirilmesi.....	84
3.4.3.1. Çözünme Hızı Tayini (Profili) .....	84
3.4.3.1.1. Çözünme Hızında Kullanılan Analitik Metot .....	85
3.4.3.1.2. Çözünme Hızında Kullanılan Analitik Metoda Ait Validasyon .....	87
3.4.3.2. Miktar Tayini .....	94
3.4.3.2.1. Miktar Tayininde Kullanılan Analitik Metot .....	95
3.4.3.2.2. Miktar Tayininde Kullanılan Analitik Metoda Ait Validasyon .....	97

3.4.3.3.İlgili Maddelere (İmpürite) Ait Analitik İşlemler .....	103
3.4.3.3.1.İlgili Maddelere (İmpürite) Ait Analitik Metot.....	103
3.4.3.3.2.İlgili Maddeler (İmpürite) Analitik Metoduna Ait Validasyon.....	105
3.4.3.4.Dozaj Üniteleri Tekdüzeliliği (İçerik Tekdüzeliliği).....	115
3.4.3.5.İn Vitro Tat Testi.....	116
3.4.4.Ağızda Dağılabilen Tabletler Ait Stabilite Çalışması .....	117
4. BULGULAR.....	119
4.1.Formülasyon Geliştirme Çalışmalarına Ait Bulgular.....	119
4.1.1.Etkin Madde-Yardımcı Madde Geçimlilik Çalışmasına Ait Bulgular.....	119
4.2.Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular.....	130
4.2.1.Baskı Öncesi Toz Karışım Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular.....	130
4.2.2.Ağızda Dağılabilen Tabletlerin Fiziksel Değerlendirilmesine Ait Bulgular ...	131
4.2.2.1.Görünüş .....	131
4.2.2.2. Ortalama Ağırlık ve Ağırlık Tekdüzeliliği .....	131
4.2.2.3.Çap ve Kalınlık .....	134
4.2.2.4.Sertlik .....	137
4.2.2.5.Friabilite .....	139
4.2.2.6.İslanma Zamanı ve Su Absorbsiyon Yüzdesi .....	139
4.2.2.7.Dağılma Zamanı.....	140
4.2.2.8.Kurutma Kaybı.....	140
4.2.3.Ağızda Dağılabilen Tabletlerin Kimyasal Değerlendirilmesine Ait Bulgular.	141
4.2.3.1.Çözünme Hızı Tayinine Ait Bulgular .....	141
4.2.3.1.1.Çözünme Hızı Analitik Metot Validasyonuna Ait Bulgular .....	141
4.2.3.1.2.Çözünme Hızı Bulguları .....	142
4.2.3.1.3. Çözünme Hızı Benzerlik ( $f_2$ ) Karşılaştırması .....	150
4.2.3.2.Miktar Tayinine Ait Bulgular.....	151
4.2.3.2.1.Miktar Tayini Analitik Metot Validasyonuna Ait Bulgular.....	151
4.2.3.2.2.Miktar Tayini Bulguları .....	152
4.2.3.3. İlgili Maddelere (İmpürite) Ait Bulgular .....	152
4.2.3.3.1.İlgili Maddeler (İmpürite) Analitik Metot Validasyonuna Ait Bulgular .	152
4.2.3.3.2. İlgili Maddeler (İmpürite) Bulguları .....	155
4.2.3.4. Dozaj Üniteleri Tekdüzeliliği (İçerik Tekdüzeliliği).....	156
4.2.3.5. İn Vitro Tat Testi.....	157
4.2.4. Ağızda Dağılabilen Tabletler ile Stabilite Çalışmasına Ait Bulgular .....	160
4.2.4.1.Görünüş .....	160

4.2.4.2.Sertlik .....	161
4.2.4.3.Dağılma Zamanı .....	161
4.2.4.4.Miktar Tayini .....	162
4.2.4.5.Çözünme Hızı Tayini (Profili) .....	162
4.2.4.6. İlgili Maddeler (İmpürite) .....	165
5. TARTIŞMA .....	166
KAYNAKLAR .....	173
ÖZGEÇMİŞ .....	183



## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda Tedavi Yaklaşımları.....	4
Tablo 2-2: Etkin Maddenin Farmakokinetik Özellikleri (Atomoksetin HCl) .....	7
Tablo 2-3: Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özellikleri (Atomoksetin HCl).....	8
Tablo 2-4: Atomoksetin HCl'in farklı pH'lardaki ve distile sudaki çözünürlüğü (25°C) 8	
Tablo 2-5: Atomoksetin HCl'in Organik Çözücülerdeki Çözünürlüğü.....	9
Tablo 2-6: Etkin Madde Bozundurma Çalışmaları (Atomoksetin HCl).....	9
Tablo 2-7: Referans Ürüne Ait Bilgiler .....	11
Tablo 2-8: ODT'lerin Avantajları ve Dezavantajları.....	14
Tablo 2-9: ODT Formülasyon Tasarımında Dikkat Edilecek Noktalar .....	15
Tablo 2-10: ODT'ler için ideal ilaç karakteristikleri .....	16
Tablo 2-11: ODT'ler için ideal süperdağıtıcı karakteristikleri .....	18
Tablo 2-12: Ağızda Dağılabilen Tabletlerin Üretiminde Kullanılan Teknolojiler .....	21
Tablo 2-13: Granülasyon işleminin farmasötik nedenleri .....	25
Tablo 2-14: Yaş granülasyon işleminin avantajları ve dezavantajları .....	27
Tablo 2-15: Dört temel tat duyusu için eşik değeri konsantrasyonları .....	38
Tablo 2-16: Tat Maskeleyme Teknikleri .....	39
Tablo 2-17: Doğal ve Sentetik Aromalar ile Aroma Seçimi .....	40
Tablo 2-18: Tatlandırıcı ajanlar .....	41
Tablo 2-19: İyon değiştirici reçine örnekleri .....	47
Tablo 3-1: Formülasyon Geliştirme Çalışmalarında Kullanılan Kimyasal Maddeler ....	59
Tablo 3-2: Formülasyon Geliştirme Çalışmalarında Kullanılan Ekipmanlar .....	59
Tablo 3-3: Atomoksetin HCl içeren ODT Kalite Hedef Ürün Profili (QTPP).....	60
Tablo 3-4: Atomoksetin HCl içeren ODT Kritik ve Kritik Olmayan Kalite Nitelikleri. 62	
Tablo 3-5: Atomoksetin HCl içeren ODT İçin Kritik/Kritik Olmayan Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	64
Tablo 3-6: Referans Ürün Strattera 10 mg Kapsül Formülasyonu .....	65
Tablo 3-7: Formülasyon Denemeleri için Seçilen Yardımcı Maddeler ve Fonksiyonları	66
Tablo 3-8: Etkin Madde – Yardımcı Madde Geçimlilik Çalışması Detayları .....	67
Tablo 3-9: Formülasyon Denemeleri-I .....	68
Tablo 3-10: Formülasyon Denemeleri-II.....	69

Tablo 3-11: Yığın açısına göre tozun akış şekli .....	80
Tablo 3-12: Carr İndeksi değerine göre tozun akış şekli .....	81
Tablo 3-13: Ağırlık değişimi ile ilgili Farmakope spesifikasyonları.....	82
Tablo 3-14: Dozaj Formlarına İçerik Tekdüzeliğinin Uygulanması .....	116
Tablo 4-1: Baskı Öncesi Toz Karışıma Ait Görünüş, Yığın Açısı ve Kurutma Kaybı Sonuçları .....	130
Tablo 4-2: Baskı Öncesi Toz Karışıma Ait Yığın Yoğunluk, Sıkıştırılmış Yoğunluk, Carr İndeksi ve Hausner Oranı Sonuçları .....	130
Tablo 4-3: Deneme Tabletleri ve Referans Ürüne Ait Görünüş Sonuçları.....	131
Tablo 4-4: Deneme Tabletleri ve Referans Ürüne Ait Ortalama Ağırlık Sonuçları.....	132
Tablo 4-5: ATX F01-F03 Deneme Tabletleri ve Referans Ürüne Ait Ağırlık Tekdüzeliği Sonuçları .....	132
Tablo 4-6: ATX F04-F06 Deneme Tabletlerine Ait Ağırlık Tekdüzeliği Sonuçları ....	133
Tablo 4-7: ATX F07-F10 Deneme Tabletlerine Ait Ağırlık Tekdüzeliği Sonuçları ....	133
Tablo 4-8: ATX F11-F13 Deneme Tabletlerine Ait Ağırlık Tekdüzeliği Sonuçları ....	134
Tablo 4-9: ATX F01-F03 Deneme Tabletlerine Ait Çap Sonuçları .....	134
Tablo 4-10: ATX F04-F06 Deneme Tabletlerine Çap Sonuçları .....	135
Tablo 4-11: ATX F07-F10 Deneme Tabletlerine Ait Çap Sonuçları .....	135
Tablo 4-12: ATX F10-F13 Deneme Tabletlerine Ait Çap Sonuçları .....	135
Tablo 4-13: ATX F01-F03 Deneme Tabletlerine Ait Kalınlık Sonuçları .....	136
Tablo 4-14: ATX F04-F06 Deneme Tabletlerine Ait Kalınlık Sonuçları .....	136
Tablo 4-15: ATX F07-F10 Deneme Tabletlerine Ait Kalınlık Sonuçları .....	136
Tablo 4-16: ATX F11-F13 Deneme Tabletlerine Ait Kalınlık Sonuçları .....	137
Tablo 4-17: ATX F01-F03 Deneme Tabletlerine Ait Sertlik Sonuçları.....	137
Tablo 4-18: ATX F04-F06 Deneme Tabletlerine Ait Sertlik Sonuçları.....	138
Tablo 4-19: ATX F07-F10 Deneme Tabletlerine Ait Sertlik Sonuçları.....	138
Tablo 4-20: ATX F11-F13 Deneme Tabletlerine Ait Sertlik Sonuçları.....	138
Tablo 4-21: Deneme Tabletlerine Ait Friabilite Sonuçları .....	139
Tablo 4-22: Deneme Tabletlerine Ait Islanma Zamanı ve Su Absorbsiyon Yüzdesi Sonuçları .....	139
Tablo 4-23: Deneme Tabletlerine Ait Dağılıma Zamanı Sonuçları.....	140
Tablo 4-24: Deneme Tabletlerine Ait Kurutma Kaybı Sonuçları.....	140
Tablo 4-25: Atomoksetin HCl için Çözünme Hızı Metot Validasyon Özet Tablosu ...	141

Tablo 4-26: Referans Ürün Strattera 10 mg Kapsül'e Ait (Seri No: C685992) Çözünme Hızı Sonuçları .....	142
Tablo 4-27: ATX F01 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları .....	143
Tablo 4-28: ATX F02 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları .....	143
Tablo 4-29: ATX F03 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları .....	143
Tablo 4-30: ATX F04 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları .....	144
Tablo 4-31: ATX F05 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları .....	144
Tablo 4-32: ATX F06 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları .....	145
Tablo 4-33: ATX F07 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları .....	146
Tablo 4-34: ATX F08 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları .....	146
Tablo 4-35: ATX F09 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları .....	146
Tablo 4-36: ATX F10 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları .....	147
Tablo 4-37: ATX F11 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları .....	148
Tablo 4-38: ATX F12 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları .....	148
Tablo 4-39: ATX F13 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları .....	148
Tablo 4-40: Referans ürün Strattera 10 mg Kapsül ve ATX F01-F13 serili formülasyon denemelerine ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı sonuçları .....	150
Tablo 4-41: Atomoksetin HCl için Miktar Tayini Metot Validasyon Özet Tablosu....	151
Tablo 4-42: Deneme Tabletlerine Ait Miktar Tayini Sonuçları .....	152
Tablo 4-43: 'Atomoksetin HCl' Etkin Maddesi İçin Validasyon Sonuçları .....	152
Tablo 4-44: 'Desmetil Atomoksetin' İçin Validasyon Sonuçları .....	153
Tablo 4-45: 'N-Amit' İçin Validasyon Sonuçları .....	154
Tablo 4-46: Deneme Tabletlerine Ait İlgili Maddeler (İmpürite) Sonuçları .....	155
Tablo 4-47: ATX F01-F03 Deneme Tabletlerine Ait Dozaj Üniteleri Tekdüzeliği (İçerik Tekdüzeliği) Sonuçları .....	156
Tablo 4-48: ATX F04-F06 Deneme Tabletlerine Ait Dozaj Üniteleri Tekdüzeliği (İçerik Tekdüzeliği) Sonuçları .....	156
Tablo 4-49: ATX F07-F10 Deneme Tabletlerine Ait Dozaj Üniteleri Tekdüzeliği (İçerik Tekdüzeliği) Sonuçları .....	157
Tablo 4-50: ATX F11-F13 Deneme Tabletlerine Ait Dozaj Üniteleri Tekdüzeliği (İçerik Tekdüzeliği) Sonuçları .....	157
Tablo 4-51: Referans Ürün ve Deneme Tabletlerine Ait Görünüş Sonuçları ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ /% $75\pm 5$ nem Stabilite) .....	161

Tablo 4-52: Deneme Tabletlerine Ait Sertlik Sonuçları ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ /% 75 $\pm$ % 5 nem Stabilite).....	161
Tablo 4-53: Referans Ürün ve Deneme Tabletlerine Ait Dağılma Zamanı Sonuçları ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ /% 75 $\pm$ % 5 nem Stabilite) .....	161
Tablo 4-54: Referans Ürün ve Deneme Tabletlerine Ait Miktar Tayini Sonuçları ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ /% 75 $\pm$ % 5 nem Stabilite) .....	162
Tablo 4-55: Referans Ürün Strattera 10 mg Kapsül'e Ait (Seri No: C685992) Çözünme Hızı Sonuçları ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ /% 75 $\pm$ % 5 nem Stabilite) .....	162
Tablo 4-56: ATX F02 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ /% 75 $\pm$ % 5 nem Stabilite) .....	163
Tablo 4-57: ATX F04 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ /% 75 $\pm$ % 5 nem Stabilite) .....	163
Tablo 4-58: ATX F12 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ /% 75 $\pm$ % 5 nem Stabilite) .....	163
Tablo 4-59: Referans Ürün ve Deneme Tabletlerine Ait İlgili Maddeler (İmpürite) Sonuçları ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ /% 75 $\pm$ % 5 nem Stabilite) .....	165

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Oral kavitedeki temel yapılar .....	35
Şekil 2-2: Tat tomurcuklarının şematik şekli ve dildeki dağılımı .....	36
Şekil 2-3: Dildeki tat noktaları .....	36
Şekil 2-4: Siklodekstrinlerin (CDs) yapısı .....	44
Şekil 2-5: Elektronik tat algılayıcı sistemlerin temel prensibi.....	57
Şekil 3-1: ATX F01-F03 Denemelerine Ait Üretim Akış Şeması.....	71
Şekil 3-2: ATX F04-F06 Denemelerine Ait Üretim Akış Şeması.....	73
Şekil 3-3: ATX F07-F09 Denemelerine Ait Üretim Akış Şeması.....	75
Şekil 3-4: ATX F10 Denemesine Ait Üretim Akış Şeması .....	77
Şekil 3-5: ATX F11-F13 Denemelerine Ait Üretim Akış Şeması.....	79
Şekil 4-1: Atomoksetin HCl etkin maddesine ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar.....	119
Şekil 4-2: Atomoksetin HCl: Gellan zankı (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar.....	120
Şekil 4-3: Atomoksetin HCl: Methocel E3 (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar.....	121
Şekil 4-4: Atomoksetin HCl: Veegum (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar.....	122
Şekil 4-5: Atomoksetin HCl: PEG20000P (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar.....	123
Şekil 4-6: Atomoksetin HCl: Aspartam (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar.....	124
Şekil 4-7: Atomoksetin HCl: Sukraloz (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar.....	125
Şekil 4-8: Atomoksetin HCl: Beyaz Çikolata Aroması (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar .....	126
Şekil 4-9: Atomoksetin HCl: Krosprovidon (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar.....	127
Şekil 4-10: Atomoksetin HCl: Mannitol 200DC (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar.	128



Şekil 4-11: Atomoksetin HCl: Magnezyum Stearat (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar.	129
Şekil 4-12: Refereans Ürün Strattera 10 mg Kapsül ile ATX F01-03 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Karşılaştırması.....	144
Şekil 4-13: Refereans Ürün Strattera 10 mg Kapsül ile ATX F04-06 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Karşılaştırması.....	145
Şekil 4-14: Refereans Ürün Strattera 10 mg Kapsül ile ATX F07-10 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Karşılaştırması.....	147
Şekil 4-15: Refereans Ürün Strattera 10 mg Kapsül ile ATX F11-13 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Karşılaştırması.....	149
Şekil 4-16: ATX F01-03, Plasebolar, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerine ait PCA grafiği.....	158
Şekil 4-17: ATX F04-06, Plasebolar, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerine ait PCA grafiği.....	158
Şekil 4-18: ATX F07-10, Plasebolar, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerine ait PCA grafiği.....	159
Şekil 4-19: ATX F11-13, Plasebolar, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerine ait PCA grafiği.....	159
Şekil 4-20: ATX F1-13, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerine ait PCA grafiği	160
Şekil 4-21: Refereans Ürün Strattera 10 mg Kapsül ile ATX F02, 04 ve 12 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Karşılaştırması (40°C %75 nem, 1 ay).....	164

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

- DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu  
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi  
ODT: Ağızda Dağılabilen Tablet  
AACAP: Amerikan Çocuk ve Gençlerde Psikiyatri Akademisi  
AUC: Eğri Altında Kalan Alan  
EMAD: Etkin Madde Ana Dosyası  
USP: Amerikan Farmakopesi  
EP: Avrupa Farmakopesi  
CDER: İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi  
MHRA: İlaç & Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurulu  
KÜB: Kısa Ürün Bilgisi  
API: Aktif Farmasötik İçerik  
EFVDAS: Efervesan İlaç Absorbsiyon Sistemi  
IER: İyon Değiştirici Reçine  
CDs: Siklodekstrinler  
HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi  
GCP: İyi Klinik Uygulamaları  
PC: Kişisel Bilgisayar  
QTTP: Kalite Hedef Ürün Profili  
ISPE: Uluslararası Farmasötik Mühendisler Birliği  
PQLI: Ürün Kalite Yaşam Döngüsü Uygulaması  
COA: Kritik Kalite Özellikleri  
CPP: Kritik Proses Parametresi  
QbD: Tasarımla Kalite  
DSC: Diferansiyel Taramalı Kalorimetri  
PEG: Polietilen glikol  
HPMC: Hidroksipropilmetilselüloz  
ICH: Uluslararası Harmonizasyon Konferansı  
EMA: Avrupa İlaç Ajansı  
CHEMFET: Kimyasal Modifiye Alan Etkili Transistör  
PCA: Temel component analiz  
DFA: Ayırıcı faktöryel analiz

## ÖZET

Kazaz MÇ. İlacın Tadının Maskelenmesi Amacıyla Ağızda Dağılabilir Tablet (ODT) Formülasyonlarının Geliştirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2017.

FDA-onaylı stimulan olmayan Atomoksetin Hidroklorür seçici bir norepinefrin geri alım inhibitörüdür, çocuklarda ve yetişkinlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılmaktadır. Acı tada sahip olması nedeniyle ile Atomoksetin Hidroklorür'ün kapsül ve oral solüsyon formları mevcuttur, ağızda dağılabilen formu bulunmamaktadır. ODT'ler tükürük ile temas ettiğinde hızla dağılarak, suya ve çiğnemeye gerek olmadan oral uygulamaya imkan verirler. Bu sayede hasta uyuncunu artırarak özellikle pediatrik ve geriatrik hastalarda kullanım kolaylığı sağlarlar.

ODT'lerde uygun tat maskelemenin sağlanması oldukça önemlidir. Yaygın olarak kullanılan tat maskeleme teknikleri; aromalar kullanılması, kaplama, granülasyon, inklüzyon kompleksleri ya da lipozom oluşturulması, mikroenkapsülasyon, çoklu emülsiyonlar, ön ilaçlar ve iyon değiştirici reçinelerdir. Bu çalışmada, yaş granülasyon tekniği kullanılarak Atomoksetin Hidroklorür'ün tat maskeleyici ODT formülasyonunun geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Granülasyon ajanı (Hidroksipropilmetilselüloz E3, Gellan zankı, Veegum, Polietilen glikol 20000P) ve etken madde:granülasyon ajanı oranı (1:2, 1:3, 1:4) değiştirilerek farklı formülasyonlar tasarlanmıştır. Her bir formülasyon fiziksel ve kimyasal olarak analiz edilmiştir. Daha sonra in vitro tat değerlendirilmesi elektronik dil sistemi ile yapılmıştır. Her gruptan seçilen formülasyonların (ATX F02, F04, F12) stabilitesi hızlandırılmış stabilite koşullarında (40°C ± 2 °C, %75 ± %5 RH) bir ay süresince takip edilmiştir.

Analiz sonuçlarına göre, seçilen ATX F04 ve F12 formülasyonları uygun ODT karakteristiklerini sağlamıştır. Bununla birlikte etkin maddenin acı tadının yaş granülasyon metodu ile Gellan zankı'nın kullanıldığı formülasyonlarda Polietilen glikol 20000P ve Hidroksipropilmetilselüloz E3 kullanıldığı formülasyonlara göre daha fazla maskelenebileceği ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Atomoksetin Hidroklorür, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Ağızda Dağılabilir Tabletler, Tat Maskeleme, Yaş Granülasyon.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2017-25615

## ABSTRACT

Kazaz MC. Formulation Development of Orally Disintegrating Tablet (ODT) For Taste Masking of Drug. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Technology. M.S. Thesis. İstanbul. 2017.

FDA-approved nonstimulant Atomoxetine hydrochloride is a selective norepinephrine reuptake inhibitor used for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in children as well as in adults. Atomoxetine hydrochloride is available as capsules and oral solutions, yet it does not have orally disintegrating form because of the bitter taste. ODTs are formulated to disintegrate rapidly on contact with saliva and enable oral administration without water or chewing, offer improved patient compliance and ease of administration particularly in pediatric and elderly patients.

Appropriate taste masking has much importance for ODTs. Common taste masking techniques are included adding flavors, coating, granulation, formation of inclusion complexes or liposomes, microencapsulation, multiple emulsions, prodrugs and ion exchange resins. In this study, developing a taste-masked ODT formulation containing Atomoxetine hydrochloride produced by wet granulation method was aimed.

Different formulations have been designed by changing the granulation agent (Hydroxypropylmethylcellulose E3, Gellan gum, Veegum, Polyethylene glycol 20000P) and active agent:granulation agent ratio (1:2, 1:3, 1:4). Each formulation have been physically and chemically tested. Further in vitro taste assessment has been carried out via an e-tongue system. Stability of chosen formulations (F02, F04, F12) in each group have been observed with accelerated stability conditions ( $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $75 \pm 5\% \text{ RH}$ ) for one month.

According to the results, chosen formulations ATX F04 and F12 showed appropriate ODT characteristics. Moreover, it was demonstrated that bitter taste of active agent could be masked in formulations with Gellan gum more than Polyethylene glycol 20000P and Hydroxypropyl methylcellulose E3 by wet granulation method.

**Key Words:** Atomoxetine Hydrochloride, Attention Deficit Hyperactivity Disorder Orally Disintegrating Tablets, Taste Masking, Wet Granulation.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. TYL-2017-25615

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), uygun olmayan, hiperaktif, ani ve dikkatsiz davranışların gelişmesi ile karakterize bir nöropsikiyatrik hastalıktır. DEHB; çocuklukta en sık görülen davranışsal rahatsızlıklardan biridir, dünya çapında okul çağı çocuklarının %8-10'unda görülmektedir. DEHB'nin görülmesinde tek bir etiyoloji tanımlanmamıştır ve belirli biyobelirteçleri bilinmemektedir. Hastalığın gelişmesinde prenatal ve perinatal risk faktörleri, genetikler, psikososyal faktörler ve nörobiyolojik eksiklikler gibi çok faktörlü hipotezler ortaya konulmaktadır. DEHB'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamasına karşın; çalışmalar, vücudu yöneten ve dikkat mekanizmasını oluşturan fonksiyonlardan sorumlu noradrenerjik ve dopaminerjik yolların düzeninin bozulmasına işaret etmektedir (Yu ve ark. 2016).

DEHB için çeşitli tedavi yaklaşımları bulunmakla birlikte, bu tanı konulan hastaların çoğuna ilaç tedavisi verilmektedir. Metilfenidat ve Amfetamin gibi psikostimulan ilaçlar ilk sıradaki tedavi olarak kabul edilmektedir (Yu ve ark. 2016). Ancak hastaların yaklaşık üçte birinin stimulan ilaçlara cevap vermediği ya da bu ilaçların bulantı ve uyku hali gibi yan etkilerini tolere edemediği belirtilmektedir. Ayrıca bu ilaçlar kötüye kullanılma potansiyelleri nedeniyle kontrole tabidir ve bazı aileler çocuklarına bu ilaçları verirken tereddüt duymaktadır. Bu faktörler DEHB tedavisinde kullanılmak üzere stimulan olmayan ilaçlara ihtiyacı artırmıştır (Garland ve Kirkpatrick 2004).

Atomoksetin Hidroklorür, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından DEHB tedavisi için 2002 yılında onaylanan ilk stimulan özellikte olmayan ilaçtır. 6 yaş ve üzerindeki çocuklarda, ergenlerde ayrıca yetişkinlerde DEHB tedavisinde endikedir (Yu ve ark. 2016). Atomoksetin Hidroklorür suistimal potansiyeli taşımaz ve kullanımı kontrole tabi değildir (Rx Media Pharma 2017). Tercih edilen bir güvenlik profilinde olması ve yeni bir etki mekanizması göstermesi ile Atomoksetin Hidroklorür çocuklarda, adolesanlarda ve yetişkinlerde DEHB tedavisinde ilerleme sağlamayı hedeflemektedir (Sauer ve ark. 2005).

Atomoksetin psikostimulanların bir seçenek olmadığı veya anne-babalar ve/veya doktor tarafından ilk seçenek olarak tercih edilen hastalarda DEHB tedavisi için bir alternatif olarak düşünülebilmektedir (Rx Media Pharma 2017). Piyasadaki

Atomoksetin preparatları kapsül ve oral solüsyon şeklindedir. Bu dozaj formlarına ilave olarak hasta uyuncu yüksek bir forma gereksinim duyulmaktadır. Sağladığı birçok avantaj ile ağızda dağılılabılır tablet formlarının geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

Ağızda dağılılabılır tablet (ODT) formülasyonları ağıza alındıklarında suya ve çiğnemeye ihtiyaç duyulmadan 1 dakikadan daha kısa sürede dağılan/çözünen katı dozaj formlarıdır. ODT'ler, eğer içerdikleri etkin madde ağız mukozasından absorbe oluyorsa ilk geçiş etkisine uğramadan kana karışırlar ve etkinin hızla başlamasını sağlarlar. Bu nedenle pediatrik ve geriatrik hastalar gibi yutma gücünü çeken hastalarda, yatan ve mental bozukluğu olan hastalarda, ani alerjik atak geçiren kişilerde, hareket hastalığı olan ve mide bulantısı çeken hastalarda, suya kolayca ulaşılabilen durumlarda rahatlıkla kullanılabilirler. Tat maskeleyici ve kullanım kolaylığı sağlamaları, hasta uyuncunu olumlu yönde etkilemeleri ve üretimlerinin kolaylığı ODT'lerin popülerlik kazanmasına, buna bağlı olarak da birçok ODT teknolojisinin gelişmesine neden olmuştur (Çulcu ve Çomoğlu 2010).

Oral yolla uygulanan birçok ilacın tadının acı olması, formülasyonları açısından karşılaşılan problemlerden birini oluşturmaktadır. Acı tada sahip ilaçların kabul edilebilir bir tatla uygulanabilmesini sağlamak özellikle pediatrik ve geriatrik hastalarda çok önemlidir. Tat problemleri yüzünden bu hastalar ilaçlarını kullanmayı reddetmekte bu yüzden tedavinin etkinliği de azalmaktadır (Patel Chirag J ve ark. 2013). Tat faktörünü ürün geliştirmede göz önünde bulundurmamak farmasötik açıdan ilacın kabul edilebilirliğini, hastanın tedaviye uyuncunu ve tedavinin etkinliğinin artırılmasını sağlamaktadır. Uygun ajanlar ve teknikler kullanarak acı tadı olan ilaç maddelerinin tatları maskelenebilmektedir. Bu teknikler; tatlandırıcı ve tat iyileştiricilerin ilavesi, iyon değiştiricilerle kompleks oluşturulması, mikroenkapsülasyon, ön ilaç yaklaşımı, inklüzyon kompleksleri, granülasyon, çoklu emülsiyon, jel oluşumu, acılığın inhibisyonu olarak sayılabilmektedir. İlaça, uygulama yoluna, ilacın tat maskeleyici ajanla sıkıştırılabilirliğine bağlı olarak bu yöntemlerden biri seçilmektedir (Abraham ve Mathew 2014).

Çalışmada; Atomoksetin HCl'in sahip olduğu acı tadın yaş granülasyon tekniği kullanılarak maskelenmesi ve mevcut dozaj formlarından farklı olarak ağızda dağılılabılır tablet formunda geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Hakkında Genel Bilgi

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ısrarcı ve uyumsuz hiperaktiflik/dürtüsellik ve dikkatsizlik semptomları ile tanımlanan bir nörodavranışsal rahatsızlıktır. DEHB; mizaç ve davranış bozuklukları, öğrenme güçlükleri gibi eşlik eden birçok durum ve hastalığı beraberinde getirmektedir (Antshel ve ark. 2011). Amerika Birleşik Devletleri'nde, 5-12 yaş arasındaki çocukların %5-9'unun, buna benzer olarak dünya çapında da yaklaşık %5.29'unun DEHB olduğu tahmin edilmektedir. Erkek çocuklar aynı yaştaki kız çocuklara göre iki katı kadar daha yatkındır, bunun nedeni erkeklerin daha hiperaktif semptomlar oluştururken, kızların zorlukla ayırt edilebilecek derecede dalgınlık göstermesine bağlı olabilmektedir. DEHB tanısı konulmuş çocuk hastaların yaklaşık %70'inin ergenlik döneminde de önemli semptomlarının devam ettiği ve bunların da yarısından fazlasının yetişkinlik döneminde sorunlara yol açtığı belirtilmektedir (Briars ve Todd 2016).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun temel nedeni bilinmemektedir, ancak biyolojik ve çevresel riskleri içine alan birçok risk faktörü (yaş, cinsiyet, kronik sağlık problemleri, aile bozuklukları, düşük sosyoekonomik statü, gelişimsel bir bozukluk ve şehir hayatı) tanımlanmaktadır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna beynin çeşitli bölgeleri ve çeşitli nörotransmitterler dahil olmaktadır. Hem norepinefrin hem de dopamin dikkatin ayarlanmasında kritik bir rol oynar. Norepinefrin fonksiyonlar üzerine (problem çözme, hatırlama, plan yapma gibi) önemli ölçüde etki gösterirken, dopamin dikkatin sürdürülmesinde daha önemli olmaktadır. Genomik çalışmalar dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ilişkili çeşitli dopamin ve serotonin reseptörlerini (i.e., dopamin 4 ve 5, serotonin 1B) tanımlamaktadır. Nörolojik olarak dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun anlaşılmasında prefrontal korteksin rol oynadığı belirtilmektedir. Prefrontal korteks işleyişi için dopamine gereksinim duyar ve bilişsel fonksiyonlarda önemli rol oynar. Prefrontal korteks ayrıca striatum, serebellum ve paryetal korteks gibi beynin diğer bölgeleriyle karşılıklı etkileşimde bulunmaktadır. Araştırmalar DEHB olan insanlarda beynin bu bölgelerinin bazı kısımlarının daha küçük olduğunu ya da etkinliğinin düşük olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra çalışmalar dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun %76 oranında genetik olarak

aktarıldığını ve hastalığının sebeplerinden birinin de genler olduğunu ortaya koymuştur (Antshel ve ark. 2011; Briars ve Todd 2016).

DEHB tanısı konulurken üç temel semptomdan bahsedilir; dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik. Dikkatsizlik; okulda ya da diğer aktivitelerde dikkatini toplamada zorluk, karşılıklı ilişkilerde dikkatini verememe ve belirli bir sorumluluğu üstlenmede ve tamamlamada yetersizlik şeklinde kendini göstermektedir. Buna karşılık dürtüsellik; iş, okul gibi ortamlarda yapılması beklenen oturaklı davranışları göstermede yetersizlik, sorulara düşünmeden cevap vermek, başka insanların cümlelerini tamamlamak, ya da sonuçları düşünmeden hareket etmek gibi davranışlarla karakterizedir. Hiperaktivite ise sıklıkla gün boyunca sakin kalınması gereken durumlarda yerinde duramama ya da aşırı hareket halinde bulunma halidir. Bu semptomlardan birinin varlığı kişinin DEHB ile ilgili değerlendirilmesine işaret eder (Briars ve Todd 2016).

Çocuklarda ve yetişkinlerde DEHB için farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler bulunmaktadır (Tablo 2-1). Farmakolojik yaklaşımlar arasında en yaygın olanı Metilfenidat, Deksmetilfenidat, karışık Amfetamin tuzları ve Lisdeksamfetamin dimesilat gibi stimulan (uyarıcı) ilaçlarla yapılan tedavidir. Ancak Atomoksetin, Klonidin ve Guanfasin gibi stimulan olmayan ilaçların DEHB tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur (Antshel ve ark. 2011).

**Tablo 2-1: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda Tedavi Yaklaşımları** (Greydanus 2005; Antshel ve ark. 2011; AACAP 2013)

Farmakolojik Yaklaşımlar	Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar
<b>Stimulan İlaçlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilfenidat</li> <li>• Deksmetilfenidat</li> <li>• Amfetaminler</li> <li>• Ön ilaç Amfetaminler (Lisdeksamfetamin)</li> </ul>	<b>Psikoterapi</b>
	<b>Bilişsel-Davranışsal Terapi</b>
	<b>Davranış Terapisi</b>
	<b>Psikososyal Müdahaleler</b>
<b>Stimulan Olmayan İlaçlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atomoksetin</li> <li>• Klonidin</li> <li>• Guanfasin</li> <li>• Bupropiyon</li> <li>• İmipiramin</li> <li>• Desipramin</li> <li>• Modafinil</li> <li>• Nortriptilin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Destek grupları</li> <li>• Sosyal yetenek çalışmaları</li> <li>• Biyofeedback çalışmaları</li> <li>• Yaşlılarla birlikte yapılan çalışmalar</li> <li>• Aile terapisi</li> <li>• Kendini yönetme çalışmaları</li> </ul>



Psikostimulanlar 50 yıldan fazla süredir dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda standart bir tedavi olmuştur. Stimulan ilaçların hiperaktiviteyi ve dürtüselliliği azalttığı, dikkati artırdığı ve karşılıklı ilişkilerde uyum ve anlaşmayı kolaylaştırdığı ortaya koyulmuştur. 2002 yılına kadar DEHB tedavisi için FDA-onaylı ilaçlar sadece stimulan ilaçlardır. Bununla birlikte stimulanlar ile sıklıkla görülen yan etkiler iştah azalması, uykusuzluk, mide ağrısı ve baş ağrısını içermektedir. Stimulanlar ile yapılan tedavide çocuklarda kilo alma ve uzamanın azalması ile büyüme ve gelişme bozukluğu görülmesi, tik oluşması, kan basıncında yükselme, yanlış veya kötüye kullanım riski vardır. Tedavide etkili olmalarına rağmen kötüye kullanım, bağımlılık, tolere edebilirlik ve büyümenin yavaşlaması konularındaki endişeler bazı hastalarda kullanımlarını sınırlamaktadır (AACAP 2013; Childress 2016; Hutchison ve ark. 2016). Bunun yanı sıra psikostimulanlarla yapılan tedavide hastaların %10-30'u tedaviye cevap vermemektedir (Briars ve Todd 2016). Bazı aileler stimulan ilaçların bahsedilen yan etkileri nedeniyle stimulan olmayan (non-stimulan) ilaçları tercih etmektedir. Bu ilaçlar stimulan ilaçlara iyi cevap vermeyen, stimulan ilaçların yan etkilerini tolere edemeyen ya da dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu yanında başka rahatsızlıkları olan çocuk hastalar için iyi bir alternatif olabilmektedir (AACAP 2013).

2002 yılında stimulan özellikte olmayan ilk ilaç olan Atomoksetin (Strattera) DEHB tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Atomoksetin ayrıca yetişkinlerdeki dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu için onaylanan ilk farmakoterapötiktir (Madaan ve ark. 2008). FDA onaylı diğer stimulan olmayan ilaçlar temelde yüksek kan basıncını tedavi etmek üzere geliştirilmiş uzatılmış salım Guanfasin (Intuniv) ve uzatılmış salım Klonidin (Kapvay)'dir. Bu ilaçlar genellikle stimulan ilaçların denenip tedavide başarısız olduğu durumlardan sonra kullanılmaları tavsiye edilmektedir. Kombine tedavi olarak onaylı olmasa da Atomoksetin (Strattera) bazı endikasyon dışı durumlarda stimulanlarla birlikte kullanılabilir. Stimulan olmayan ilaçlar çocuklarda ilk sırada kullanılabilirdiği gibi stimulan tedavisine cevap alınmadığında birer alternatif oluşturmaktadır. DEHB tedavisinde doktor kontrolünde tedaviye yardımcı olarak kullanılan diğer ilaçlar arasında Bupropion (Wellbutrin), Modafinil (Provigil ya da Nuvigil), ve Desipramin (Norpramin) ile İmipramin (Tofranil) gibi trisiklik antidepresanlar da yer almaktadır (AACAP 2013).

## 2.2.Atomoksetin Hidroklorür Hakkında Genel Bilgi

Atomoksetin Hidroklorür seçici bir presinaptik Norepinefrin taşıyıcısı inhibitörüdür ve sinaptik aralığa salınan Norepinefrin'in aktivitesini uzatmaktadır. 1970'li yıllarda, Eli Lilly firmasındaki araştırmacılar Serotonin ya da Norepinefrin geri alımını seçici ve güçlü olarak inhibe eden Fluoksetin ya da Nisoksetin gibi çeşitli bileşikler tanımlamışlardır. 1982 yılında bir Nisoksetin analogu olan LY135252'nin daha uzun etkili olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca LY135252'nin (-) izomerinin (Tomoksetin ve daha sonra Atomoksetin olarak isimlendirilmiştir) (+) izomerinden yaklaşık ~10 kat daha güçlü olduğu kanıtlanmıştır ve bu yüzden geliştirmede (-) izomeri seçilmiştir (Garland ve Kirkpatrick 2004).

Atomoksetin'in 5 yaş ve üzeri hastalarda DEHB tedavisinde etkili olduğunu gösteren oldukça fazla veri bulunmaktadır. Yakın zamanda 3.928 çocuk ve ergende Atomoksetin ile yapılan 25 tane çift-kör, randomize kontrollü çalışmaların meta analizi incelendiğinde Atomoksetin; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda Atomoksetin grubunda %44.4 oranında deneğin semptomlarını hafifletmede  $\geq$ %40 bir başarı sağlanmış, plasebo grubunda görülen %21.4'e göre daha yüksek anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (Childress 2016).

Atomoksetin tek doz ya da doz eşit olarak ikiye bölünerek verilebilmektedir, yanlış ya da kötüye kullanım riski minimumdur ve kontrole tabi bir madde değildir. Bu anlamda Atomoksetin DEHB tedavisinde çocuk ve ergen hastalar arasında yanlış ya da kötüye kullanım riski taşıyanlar, eş zamanlı anksiyete ya da tikleri olan ya da kontrole tabi bir ilacı kullanmak istemeyenler için daha uygun bir seçenek olabilmektedir (Garnock-Jones ve Keating 2009). Amerika'da ilk olarak onay aldığı zamandan beri Atomoksetin yaklaşık 90 ülkede pazarlanmaktadır ve 2010 yılında DEHB tedavisi için reçete edilenlerde %6'lık bir pay almasına dayanarak geniş bir kullanıma sahip olduğu belirtilmektedir (Childress 2016).

### 2.2.1.Etkin Maddenin Farmakokinetik Özellikleri

Atomoksetin Hidroklorür etkin maddesinin farmakokinetik özellikleri Tablo 2-2' de verilmiştir.

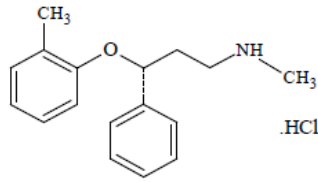
**Tablo 2-2: Etkin Maddenin Farmakokinetik Özellikleri (Atomoksetin HCl)** (Sauer ve ark. 2004; Sauer ve ark. 2005; Rx Media Pharma 2017)

<b>Özellik</b>	<b>Yorum</b>						
<b>Emilim</b>	Atomoksetin Hidroklorür'ün, ilk geçiş metabolizmasındaki farklılıklara bağlı olarak mutlak biyoyararlanımı %63-94 arasında değişmektedir. Atomoksetin maksimum plazma konsantrasyonuna oral uygulamadan 1-2 saat sonra erişmektedir. Besinler Atomoksetin'in absorpsiyon miktarını etkilemez ancak maksimum plazma konsantrasyonuna erişme süresini 3 saat geciktirmektedir.						
<b>Dağılım</b>	Atomoksetin vücuda iyi bir dağılım gösterir ve dağılım hacmi 0.85 L/kg'dır. Atomoksetin başlıca albümin olmak üzere plazma proteinlerine büyük ölçüde (yaklaşık %99) bağlanır.						
<b>Metabolizma</b>	Atomoksetin'in metabolizasyonunda üç temel biyotransformasyon reaksiyonu yer almaktadır; aromatik halka hidroksilasyonu, benzilik hidroksilasyon ve N-demetilasyon. CYP2D6 enzimatik yolağı aracılığıyla aromatik halka hidroksilasyonu ile temel metabolit olan 4-hidroksiatomoksetin oluşur. CYP2D6 aktivitesindeki bireysel farklılıklar farmakokinetik parametreleri de etkilemektedir. CYP2D6 ile metabolize olan ilaçları zayıf metabolize edenlerde (kafkas kökenlilerin yaklaşık %7'si ve Afrika kökenli Amerikalıların %2'si) bu yolağın etkinliği zayıflamıştır ve buna bağlı olarak Atomoksetin düzeyleri yükselir. Zayıf metabolize edenlerde, eğrinin altında kalan alan (AUC) kabaca 10 kat artar ve doruk plazma konsantrasyonları ve yarı ömür hızlı metabolize edenlere göre 5 kat yükselir.						
<b>Eliminasyon</b>	Atomoksetin'in yetişkin hızlı metabolize edenlerdeki plazma klirensi 0.35L/saat/kg ve eliminasyon yarı ömrü 6-8 saattir. Buna karşın zayıf metabolize edenlerde klirens 0.03 L/saat/kg'a düşerken yarı ömür 19 saate kadar uzar. Atomoksetin kapsamlı biyotransformasyona uğrar ve verilen dozun %3'ten az bir kısmı ana ilaç şeklinde elimine edilir. Atomoksetin esas olarak idrarla 4-hidroksiatomoksetin-O-glukuronit şeklinde (>%80) ve daha düşük düzeyde feçesle (<%17) itrah edilir.						
<b>Farmakokinetik Parametreler</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th><b>Parametre</b></th> <th><b>Değer</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T max</td> <td>1-2 saat</td> </tr> <tr> <td>Yarı Ömür (Oral)</td> <td>6-8 saat (hızlı metabolize edenler) 19 saat (zayıf metabolize edenler)</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Parametre</b>	<b>Değer</b>	T max	1-2 saat	Yarı Ömür (Oral)	6-8 saat (hızlı metabolize edenler) 19 saat (zayıf metabolize edenler)
<b>Parametre</b>	<b>Değer</b>						
T max	1-2 saat						
Yarı Ömür (Oral)	6-8 saat (hızlı metabolize edenler) 19 saat (zayıf metabolize edenler)						
<b>Farmakokinetik Doğrusallık Durumu</b>	Atomoksetin'in plazma farmakokinetikleri tavsiye edilen terapötik doz aralığında (0.5–1.4 mg/kg) lineerdir.						

### 2.2.2.Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özellikleri

Etkin madde Atomoksetin Hidroklorür'e ait fiziksel ve kimyasal özellikler Tablo 2-3'te yer almaktadır (Hetero Labs Limited EMAD 2014).

**Tablo 2-3: Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özellikleri (Atomoksetin HCl) (CDER 2003, Hetero Labs Limited EMAD 2014)**

No	Parametreler	Yorum
1	Görünüş	Beyaz, beyaza yakın toz.
2	CAS No	82248-59-7
3	Açık Formül	
4	Molekül Ağırlığı	291.82 g/mol
5	Molekül Formülü	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO.HCl
6	Kimyasal İsmi	Amerikan Farmakopesi (USP)'nde; (-)-N-Metil-3-fenil-3-(o-toliloksi)propilamin hidroklorür ve Benzenpropanamin,N-metil-γ-(2-metilfenoksi)-hidroklorür (-). Avrupa Farmakopesi (EP)'nde; (3R)-N-Metil-3-(2-metilfenoksi)-3-fenilpropan-1-amin hidroklorür.
7	Çözünürlük	Suda ve anhidroz etanolde çözünür, heptanda pratik olarak çözünmez.
8	Terapötik Etkisi	Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu tedavisi.
9	Farmakope Durumu	Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi.
10	Polimorfizm Durumu	Polimorfizm gösterir. Form A, Form B ve Form C olarak 3 polimorfik formu tanımlanmaktadır.
11	İzomerizm Durumu	İzomerizm gösterir. Bir kiral merkeze sahiptir.
12	Higroskopiklik	Higroskopik değildir.
13	Erime Derecesi	169-170°C
14	pH	5.68 (1% a/h sulu çözelti)
15	pKa	10.2
16	logP (Partisyon Katsayısı)	1.9
17	Biyofarmasötik Sınıflandırma (BCS Sınıfı)	"Sınıf I"

### 2.2.2.1.Çözünürlük

Atomoksetin hidroklorür'ün 25°C'de farklı pH'lardaki ve distile sudaki çözünürlük verileri Tablo 2-4'te verilmiştir (CDER 2003).

**Tablo 2-4: Atomoksetin HCl'in farklı pH'lardaki ve distile sudaki çözünürlüğü (25°C) (CDER 2003)**

pH	Ortam	mg/ml
1.2	0.1N HCl	16
2.2	Fosfat sitrat tamponu	28
3.0	Fosfat sitrat tamponu	31.2
3.6	Asetat tamponu	26.4

pH	Ortam	mg/ml
4.0	Asetat tamponu	27.3
4.0	Fosfat sitrat tamponu	37.1
5.0	Asetat tamponu	27.4
6.0	Fosfat tamponu	27.2
6.0	Fosfat sitrat tamponu	13
7.0	Fosfat tamponu	31
7.0	Fosfat sitrat tamponu	3.9
8.0	Fosfat tamponu	12.7
	Deiyonize Su	25.5

Ayrıca, Atomoksetin Hidroklorür'ün organik çözücülerdeki çözünürlüğü de Tablo 2-5'te özetlenmiştir (CDER 2003).

**Tablo 2-5: Atomoksetin HCl'in Organik Çözücülerdeki Çözünürlüğü (CDER 2003)**

ÇÖZÜCÜ	mg/mL
Metanol	> 100.0
Etanol	> 56.3
İzopropanol	9.3
Aseton	4.1
Asetonitril	4.1
Etil Asetat	0.3
Hekzan	< 0.1
Dietil Eter	< 0.1
Oktanol	5.5

### 2.2.3.Etkin Madde Bozundurma Çalışmaları

Etkin madde Atomoksetin Hidroklorür'e ait bozundurma çalışma bulguları Hetero Labs Limited EMAD 2014'e dayalı olarak Tablo 2-6'da verilmiştir.

**Tablo 2-6: Etkin Madde Bozundurma Çalışmaları (Atomoksetin HCl) (Hetero Labs Limited EMAD 2014)**

Degradasyon Tipi	Stres Koşulları ve Maruziyet Periyodu	% Kuru Baz Miktar Tayini	% Toplam İmpüriteler	Kütle Dengesi (% Miktar Tayini+% Toplam İmpüriteler)	Açıklamalar
Ana Örnek	-	100.0	0.02	100.0	-
Oda Şartı	25±2°C'de 1 hafta	100.0	0.01	100.0	Anlamli bir degradasyon gözlenmedi.
Termal Degradasyon	105±2°C'de 1 hafta	99.3	0.02	99.3	Anlamli bir degradasyon gözlenmedi.
Nem ile Degradasyon	%90±5 Rölatif Nemde 1 hafta	100.3	0.02	100.3	Anlamli bir degradasyon gözlenmedi

Degradasyon Tipi	Stres Koşulları ve Maruziyet Periyodu	% Kuru Baz Miktar Tayini	% Toplam İmpüriteler	Kütle Dengesi (% Miktar Tayini+% Toplam İmpüriteler)	Açıklamalar
<b>Fotolitik Degradasyon</b>	1.2 milyon LUX saat & 200 Watt.Saat/Sq.mts	100.6	0.02	100.6	Anlamli bir degradasyon gözlenmedi.
<b>Hidroliz</b>	Su içinde 80°C'de 8 saat ısıtma	1.7	98.4	100.1	Anlamli bir degradasyon gözlenmedi.
<b>Asit Hidrolizi</b>	1 M HCl içinde 80°C'de 2 saat ısıtma	4.5	94.4	98.9	<b>Hızlı bir degradasyon gözlendi.</b>
<b>Baz Hidrolizi</b>	1 M NaOH içinde 80°C'de 8 saat ısıtma	7.8	91.7	99.5	Anlamli bir degradasyon gözlenmedi.
<b>Oksidasyon</b>	%10 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> içinde 80°C'de 8 saat ısıtma	6.2	93.2	99.4	<b>Anlamli bir degradasyon gözlendi.</b>

Atomoksetin HCl etkin maddesine ait stres degradasyon çalışmalarına göre, etkin madde oda şartında, termal, nemli ve fotolitik degradasyon koşullarında stabildir. Asit hidrolizinde hızlı ve oksidasyon koşullarında anlamli bir degradasyon gözlenmiştir. Su ve baz hidrolizinde ise degradasyon görülmemiştir (Hetero Labs Limited EMAD 2014).

#### 2.2.4.Referans Ürün Hakkında Bilgi

Referans Ürün Strattera Kapsüllerde (Eli Lilly and Company, UK); Atomoksetin, hidroklorür tuzu halinde formüle edilmiştir ve 10, 18, 25, 40, 60, 80 ve 100 mg formları mevcuttur. 10, 18, 25, 40, 60 mg yitilikleri 27 Mayıs 2004'te 80 ve 100 mg yitilikleri 5 Haziran 2008'de ruhsat almıştır (MHRA 2016). Referans ürüne ait genel bilgiler kısa ürün bilgisine dayalı olarak Tablo 2-7'de verilmiştir (Strattera 10 mg Kapsül KÜB 2017). Tez çalışmasında formülasyon geliştirme 10 mg yitiliği referans alınarak yapılmıştır.

**Tablo 2-7: Referans Ürüne Ait Bilgiler (Rx Media Pharma 2017; Strattera 10 mg Kapsül KÜB 2017)**

<b>Referans Ürün Adı</b>	STRATTERA 10 mg Kapsül
<b>Referans Ürün İçeriği</b>	10 mg Atomoksetin'e eşdeğer Atomoksetin HCl. <u>Yardımcı maddeler</u> ; Prejelatinize nişasta ve Dimetikon
<b>Yitilik</b>	10 mg
<b>Farmasötik Form</b>	STRATTERA 10 mg sert kapsüller opak beyaz renkte olup, üzerinde siyah mürekkeple "Lilly 3227" ve "10 mg" yazısı basılıdır.
<b>Kapsül İçeriği</b>	<u>Kapsül kılıfı</u> : Sodyum lauril sülfat, Jelatin <u>Kapsül kılıfı kapağı renklendiricisi</u> : Titanyum dioksit E171 <u>Kapsül kılıfı gövdesi renklendiricileri</u> : Titanyum dioksit E171, Siyah gıda mürekkebi SW-9008 (Şellak ve Siyah Demir Oksit E172 içeren)veya Siyah gıda mürekkebi SW-9010 (Şellak ve Siyah Demir Oksit E172 içeren)
<b>Ambalaj Niteliği/ Saklama koşulu</b>	Alüminyum kapak folyosuyla kapatılmış polivinil klorür (PVC)/polietilen (PE)/ poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) blister/ 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### 2.3.Ağızda Dağılabilen Tabletler

Oral ilaç uygulaması; doğru dozlama, düşük maliyet sağlama, invazif olmama, hastanın kolayca ve kendi başına ilacı uygulaması ile hasta uyuncunun yüksek olması gibi sayılabilecek birçok neden ile halen en çok tercih edilen uygulama yoludur (Nayak ve Manna 2011). Oral ilaç taşıyıcı sistemlerin çoğunu tabletler ve sert jelatin kapsüller oluşturmaktadır (Hirani ve ark. 2009). Bununla birlikte klasik tablet ve kapsüllerin bir bardak suyla içilerek uygulanması bazı hasta grupları için pratik ve uygun olmamaktadır. Geriatrik hastalarda yaşın ilerlemesine bağlı olarak yutma zorluğu/disfaji, ellerde titreme, görme-işitme-hafıza bozuklukları, unutkanlık, tat ve koku duyularında değişkenlik olması gibi fizyolojik ve nörolojik değişimler söz konusudur. Çocuklardaki yutma zorluğu ise medikal, müsküler ve sinirsel olarak gelişimsel, davranışsal, psikolojik kaynaklı olabilmektedir. Çocuklar ve yaşlılar haricinde psikolojik ve mental rahatsızlıkları olan hastalar, yatalak hastalar, suya erişimde sıkıntı olan sürekli seyahat eden hastalar da tabletler ve kapsüller gibi konvansiyonel ilaçların kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle, bu hastaların ilaçlarını kullanmalarını kolaylaştırarak tedaviye uyumlarını sağlayacak ve yaşam kalitelerini artıracak alternatif dozaj formlarının geliştirilmesi üzerinde çalışılmaktadır. Bu alternatif dozaj formları; ağızda dağılabilen tabletler/mini tabletler/mikropartiküler sistemler/filmler, efervesan tabletler ve çiğneme tabletleridir. Yapılan çalışmaların çoğu “Ağızda Dağılabilen Tabletler (ODT’ler)” üzerinde yoğunlaşmıştır (Pahwa ve ark. 2010; Liu ve ark. 2014). Hasta popülasyonları ile yapılan pazar araştırmalarında hastaların yarısından fazlası konvansiyonel tablet, likit gibi diğer dozaj formlarına göre ağızda dağılabilen tabletleri tercih etmektedir. Çoğu doktorlarına ağızda dağılabilen tablet formunu sormaktadır ve ağızda dağılabilen tablet formlarını satın almak istemektedir (Hirani ve ark. 2009).

Ağızda dağılabilen tabletler; Ağızda eriyen tabletler (*Melt-in-mouth tablets*), Ağızda dağılan/çözünen tabletler (*Mouth dissolving tablets*), Hızlı çözünen tabletler (*Rapid disintegrating tablets*), Orodispersibl tabletler (*Orodispersible tablets*, *Orally disintegrating tablets*) ve Hızlı dağılan tabletler (*Quick disintegrating tablets*) olarak da bilinirler (Çulcu ve Çomoğlu 2010). İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi’ne (CDER) göre ağızda dağılabilen tabletler; “Dilin üzerine yerleştirildiğinde hızlı bir şekilde, genellikle saniyeler içinde dağılabilen etkin madde içeren katı dozaj formları”



olarak tanımlanmaktadır. Avrupa Farmakopesi'ne (EP) göre bu tanım; "Ağıza yerleştirildiğinde yutulmadan önce üç dakika içerisinde hızla dağılan tabletler" şeklindedir. Amerikan Farmakopesi (USP) ise ağızda dağılabilen tabletler için in vitro dezentaegrasyon süresini yaklaşık 30 saniye ya daha az olarak tutmaktadır ve bu dağılma zamanını ilacın uygulanma koşullarına ve hasta beklentilerine daha yakın bir süre olarak kabul etmektedir (Srivastava ve ark. 2014; Slavkova ve Breikreutz 2015).

Ağızda dağılabilen tabletler tükürük sayesinde mukozal yüzeyin nemi ile temas ettiğinde ilacı çiğnemeye veya suya ihtiyaç duymadan hızlı bir şekilde dağılarak ilacın salımını sağlarlar (Singh ve ark. 2016). İlacın oral kavitede tükürükte çözünmesi, ilacın dissolüsyonunu ve pre-gastrik absorpsiyonunu sağlamaktadır, dolayısıyla bukkal, faringeal ve gastrik bölgeler birçok ilaç için absorpsiyon bölgesidir. Bu nedenle hepatik ilk geçiş etkisi elimine edilir ve biyoyararlanım artırılır. Ayrıca hepatik ve gastrik metabolizma ile toksik metabolitler oluşturan ilaçların ve önemli bir fraksiyonu oral kavitede ve gastrointestinal bölgenin pre-gastrik segmentlerinde absorblanan ilaçların güvenilirlik profilleri iyileştirilebilmektedir (Siddiqui ve ark. 2010).

Ağızda dağılabilen tabletler konvansiyonel tabletlere göre sahip oldukları avantajların haricinde, sıvı dozaj formları gibi kolay yutulabilmektedir, bunun yanı sıra sıvılara göre daha doğru bir dozaj yapılmasına yardımcı olurlar. Katı dozaj formları olmalarıyla daha iyi bir stabilite, daha kolay bir üretim prosesi, daha küçük ambalaj boyutu ve hastalar için daha kolay bir kullanım sunarlar. Ağızda dağılabilen tabletler tadı iyileştirebilmekte ve ağızda iyi bir tat bırakabilmektedir (Ölmez ve Vural 2009).

İlacın patent süresinin sonuna yaklaşıldığında farmasötik üreticileri için var olan ilacın yeni ve farklı bir dozaj formu halinde geliştirilmesi yaygındır. Bu yeni dozaj formu pazar münhasıriyeti süresinin uzatılmasını, ürünün farklılık teşkil etmesini, patent koruma süresinin uzatılmasını sağlayarak aynı zamanda ilacın var olan hasta popülasyonu için daha uygun bir dozaj formu sunmaktadır. Örneğin, Eisai firması 2004 yılında Japonya'da Alzheimer hastalığı için Donepezil'in var olan tablet formunun farklı bir çeşidi olarak Aricept ağızda dağılabilen tableti (Aricept ODT) geliştirmiştir. Aynı şekilde Merck'in Japon ortağı, satışları önemli oranda yüksek olan kolesterol ilaçları Simvastatin tabletin (Zocor), Japonya'daki 17 tane jenerik başvurusuna karşılık ODT formunun (Lipola M) lansmanını yapmıştır. Bu sayede firmanın tanınabilirliği ve popülerliği artırılabilir (Siddiqui ve ark. 2010).

Ağızda dağılabilen tabletlerin avantajları ve dezavantajları **Tablo 2-8'**de belirtilmiştir.

**Tablo 2-8: ODT'lerin Avantajları ve Dezavantajları (Ölmez ve Vural 2009; Nagar ve ark. 2011; Srivastava ve ark. 2014; Pandey ve Dahiya 2016)**

**Avantajlar (Nagar ve ark. 2011; Pandey ve Dahiya 2016):**

- Konvansiyonel dozaj formlarına göre tabletin yutulması için suya ihtiyaç duyulmaması
- Tat maskeleyme için uygun olması ve ağızda kabul edilebilir bir tat bırakabilmesi
- Pediatrik, yetişkin, geriatik ve akıl hastalığı olan hastalar gibi değişik hasta gruplarına kolay uygulanabilmesi
- Uygulamadan sonra oral kavitede kalıntı bırakmaması
- Yutulduğunda fiziksel engelleme ile rahatsızlık hissi oluşturmaması bu yüzden daha güvenli olmaları
- Ağızda hızlı dağılımlarıyla ilacın dissolüsyonunu ve absorpsiyonunu hızlandırmaları böylece etkinin çabuk başlaması
- Tükürüğün mideye doğru hareketi ile ilacın bir miktarının ağız, farinks ve özofagusta emilmesi böylece biyoyararlanımın artması, dozun azalması ile ilacın yan etkilerinin azalması
- Konvansiyonel prosesler ve ambalajlama ekipmanları kullanılarak tabletlerin minimum maliyette üretilmesi
- Yüksek ilaç yüklemesine imkan vermeleri
- Sıvı ilaçlara kıyasla daha doğru dozlama yapılması, daha kolay uygulanması ve taşınması
- Sürekli salım ve kontrollü salım için uygun olmaları
- Farklı ürün formu ile iş fırsatları oluşturma, patent-süresi uzatma ve ürün yaşam döngüsü yönetiminde yenilik sağlama

**Dezavantajlar (Ölmez ve Vural 2009; Srivastava ve ark. 2014; Pandey ve Dahiya 2016):**

- Ağızda dağılan tabletler sıcaklık ve neme hassastır.
- Çoğunlukla mekanik kuvvetleri yetersizdir, bu nedenle dikkatli bir taşımaya gerek duyarlar.
- Formülasyona göre oral kavitede istenmeyen tat ve pürüzlülük hissi bırakabilirler.
- Yüksek dozlarda ilaçları ODT olarak formüle etmek oldukça zordur. (örn; antibiyotikler)
- Ağız kuruluğu çeken veya eş zamanlı antikolinergik ilaç kullanan hastalar için ODT'ler doğru bir tercih olmamaktadır.
- Liyofilizasyon gibi özel tekniklerle üretilen ODT'ler özel üretim ve ambalaj gerektirdikleri için maliyet artmaktadır.

Ağızda dağılabilen tablet teknolojileriyle üretilen ürünler pazara 1980'li yıllarda girmiştir ve ihtiyaçlar üzerinde gittikçe pazardaki payları artmaktadır ve ürün çeşitliliği genişlemektedir. Geçtiğimiz 10 sene boyunca hastanın kullanımını kolaylaştıran ve tedaviye uyuncu artıran dozaj formlarına olan ihtiyaç artmıştır. Bu nedenle ağızda dağılabilen tabletler üretiminde yeni teknolojiler geliştirilmektedir. İngiltere'de Catalent Pharma Çözümleri (önceden Scherer DDS) Amerika'da Cima Labs ve Japonya'da Takeda firması ODT geliştirilmesinde öncü firmalardır. FDA'dan ilk onay alan ODT

formülasyonu 1996 yılında Loratadin etkin maddesi içeren“Claritin Zydis ODT” dir. Bunu 1997 yılında onay alan Klonezapam Zydis ODT (Klonopin) ve 1998 yılında onay alan Rizatriptan Zydis ODT (Maxalt) takip eder (Abay ve Uğurlu 2015). Ağızda dağılabilen tabletlere ait dünya pazarının %92’lik kısmı üç terapötik kategoriye ayrılmaktadır bunlar; Santral Sinir Sistemi (%50’lik Pazar payı), Gastrointestinal Sistem (%29’luk Pazar payı) ve Onkoloji (%13’lük Pazar payı)’dir (Srivastava ve ark. 2014).

### 2.3.1.Ağızda Dağılabilen Tablet Formülasyonu Tasarımı

Ağızda dağılabilen tablet formülasyonu tasarımında dikkat edilecek noktalar Tablo 2-9’da özetlenmiştir.

**Tablo 2-9: ODT Formülasyon Tasarımında Dikkat Edilecek Noktalar**

<b>Hızlı Dağılma</b>	Ağızda dağılabilen tabletler, ağızda çok az miktardaki suyla (örn. 1-2 ml) ya da ilave suya ihtiyaç duymadan dağılmalıdır. Hızlı dağılma ile genellikle 1 dakikadan daha kısa bir süre ifade edilir ancak tabletin mümkün olduğunca çabuk dağılması istenmektedir (Fu ve ark. 2004).
<b>Tadın Kabul edilebilir Olması</b>	Birçok ilacın tadının kabul edilebilir ölçüde olmaması nedeniyle ağızda dağılabılır sistemler genellikle ilacın tadının maskelenmiş halini içermektedir (Srivastava ve ark. 2014).
<b>Ağızda Bıraktığı His</b>	Düzenli bir içerik ile rahatlatıcı ya da ferahlatıcı bir his (örneğin Mannitol ile) tercih edilmektedir (Srivastava ve ark. 2014).
<b>Pürüz Bırakmaması</b>	50 µm’un üzerindeki partiküller genelde pürüzlülük hissi oluşturmaktadır. Formülasyondaki pürüzlü (örn. Kalsiyum Karbonat) ya da zamksı nitelikteki maddeler ağızda istenmeyen bir his bırakabilir (Srivastava ve ark. 2014).
<b>Daha Sonra Etki Gösterme</b>	Çoğunlukla tadın daha sonra etkisini gösterip açığa çıkmasıdır. Örneğin formülasyonda yüksek miktarda Sakkarin kullanıldığında daha sonradan bir acı tat bırakabilmektedir (Srivastava ve ark. 2014).
<b>Mekanik Dayanıklılık&amp;Friabilite</b>	Ağızda dağılabilen tabletler ufalanabilir ve/ya da kolayca kırılabilir niteliktedirler ve maliyet gerektiren özel soyulabilen blisterlemeye ihtiyaç duyabilirler (Srivastava ve ark. 2014).
<b>Higroskopiklik</b>	Ağızda dağılabilen tabletlerin çoğu higroskopiktir bu nedenle nemden korunacak şekilde özel ambalajlama gerektirmektedirler (Panigrahi ve ark. 2010).
<b>İlacın Miktarı</b>	Ağızda dağılabilen tabletlerde her dozaj ünitesinde yer alacak ilaç miktarı sınırlıdır. Örneğin liyofilize ODT formlarında suda çözünmeyen ilaçlar 400 mg’dan az olmalı, suda çözünen ilaçlar 60 mg’dan az olmalıdır (Srivastava ve ark. 2014).
<b>Tablet Boyutu</b>	En kolay yutulabilecek tablet boyutunun 7-8 mm olduğu ve taşıma kolaylığı açısından 8 mm’den geniş olmaması gerektiği belirtilmektedir (Srivastava ve ark. 2014).
<b>Maliyet</b>	Ağızda dağılabilen tabletlerin üretiminde kullanılacak teknoloji final ürünün maliyetini karşılayacak ölçüde kabul edilebilir olmalıdır (Pandey ve Dahiya 2016).

### 2.3.1.1. Ağızda Dağılabilen Tabletlerde İlaçların Seçimi

İdeal bir ağızda dağılabilen tablet teknolojisinde ilaç özellikleri tablet niteliğini anlamlı olarak etkilememelidir. İlaçların birçok özelliği ağızda dağılabilen tabletlerin performansını oldukça etkileyebilmektedir. Örneğin, çözünürlük, kristal morfolojisi, partikül boyutu, higroskopiklik, basılabilirlik ve ilacın yığın dansitesi tablet mukavemeti ve dağılması gibi final tablet karakteristiklerini etkiler. (Parkash ve ark. 2011). Ağızda dağılabilen tablet formülasyonu için seçilebilecek ilacın sahip olması gereken ideal karakteristikler Tablo 2-10'da özetlenmiştir (Nagar ve ark. 2011; Parkash ve ark. 2011).

**Tablo 2-10: ODT'ler için ideal ilaç karakteristikleri (Nagar ve ark. 2011; Parkash ve ark. 2011)**

• Tadı acı olmamalı
• Dozu 20 mg'dan az olmalı
• Molekül ağırlığı düşük-orta aralıkta olmalı
• Suda ve tükürükte iyi bir çözünürlük göstermeli
• Oral kavite pH değerinde kısmen iyonize olmamalı
• Gastrointestinal bölgenin üst kısımlarında difüze olmalı ve dağılım göstermeli (log > 1, ya da tercihen > 2 olmalı)
• Mukozal dokuya penetre olabilmeli
• Genellikle Biyofarmasötik sınıflandırma Sistemi'ne göre Sınıf II'ye (düşük çözünürlük yüksek permeabilite gösteren) dahil olmalı

Bunlara karşılık, ilacın tadının çok kötü olması, yarılanma ömrünün kısa olması ve sık dozlama gerektirmesi, kontrollü ya da sürekli bir salım istenmesi ve antikolinerjik ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılmaları gibi durumlar ağızda dağılabilen tabletlerde taşınmayı engelleyebilmektedir (Nagar ve ark. 2011).

Tedavide istenilen farmakolojik cevabın alınması için hızlı bir şekilde maksimum plazma konsantrasyonuna erişmesi gereken farklı kategorilerdeki ilaçların ODT formülasyonları araştırmacılar tarafından geliştirilmektedir. Bunlar nöroleptikler, kardiyovasküler ajanlar, analjezikler, antialerjikler, antiepileptikler, anksiyolitikler, sedatifler, hipnotikler, diüretikler, antiparkinson ajanlar, antibakteriyal ajanlar ve erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilaçları kapsamaktadır (Hirani ve ark. 2009).

### 2.3.1.2. Ağızda Dağılabilen Tabletlerde Yardımcı Maddelerin Seçimi

Ağızda dağılabilen tabletlerin hızlı bir şekilde çözünme özelliğine sahip olması için, suyun tablet matriksine hızlı bir şekilde absorpsiyonu gereklidir bu yüzden uygun dağıtıcı ajan ve suda çözünen yardımcı maddelerin formülasyonda yer almasıyla tabletin poröz yapısı olabildiğince artırılmaktadır. Ağızda dağılabilen tablet

formülasyonları en az bir süperdağıtıcı, bir dilüent, bir kaydırıcı, bir permeabilite artırıcı ajan, tatlandırıcılar ve aromalar gibi yardımcı maddeler içermektedir (Pandey ve Dahiya 2016). Bu yardımcı maddeler genel olarak tüm etkin maddeler ile kullanılabilir, ancak bazı etkin maddeler ile çalışıldığında tat maskeleyen ajanları kullanılmasına gerek duyulmaktadır (Panigrahi ve ark. 2010). Ağızda dağılabilen tabletlerde kullanılacak yardımcı maddelerin seçilme kriterleri; hızlı bir şekilde dağılma yeteneği, kendi özelliklerinin yer aldığı ağızda dağılabilen tabletin etkinliğini ve organoleptik özelliklerini bozmaması, etkin maddeyle ve diğer yardımcı maddeler ile etkileşmemesi, istenilen bütünlüğü ve ürünün stabilitesini olumsuz yönde etkilememesi ve 30-35°C arasında değişen erime derecesine sahip olmasıdır (Yapar 2014).

**Dolgu Maddeleri:** Bulk oluşturucu ajanlar (seyrelticiler, dolgu maddeleri) ağızda dağılabilen tabletlerin formülasyonunda önemli bir yere sahiptir. Bulk oluşturucu ajanlar, ağızda dağılma özelliğini iyileştirerek tabletin yapısal karakteristiklerini düzenlerler, formülasyondaki etkin madde konsantrasyonunu azaltırlar ayrıca maliyetin düşürülmesine yardımcı olurlar. Dolgu maddelerine örnek olarak sprey kurutulmuş mannitol, sorbitol, ksilitol, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat, kalsiyum fosfat, magnezyum trisilikat, kalsiyum sülfat, prejelatinize nişasta, alüminyum hidroksit verilebilmektedir. Ağızda dağılabilen tabletler için tavsiye edilen bulk oluşturucu ajanlar suda yüksek çözünürlükleri ve tat duyusu tarafından iyi algılanmaları ile mannitol, polidekstroz, laktitol, direkt basılabilir laktoz ve nişasta hidrolizatı gibi şeker temelli olanlardır. Bulk oluşturucu ajanlar formülasyonda %10-%90 aralığında yer alabilmektedir (Rewar ve ark. 2014; Aseri ve ark. 2016).

**Dağıtıcılar/Süperdağıtıcılar:** Ağızda dağılabilen tabletlerde dağıtıcı ya da süperdağıtıcıların uygun seçimi ve performanslarının sürekliliğinin sağlanması çok önemlidir. Dağıtıcılar tek başlarına ya da karışımları halinde tabletlerin hızlı bir şekilde dezentegrasyonunu ve etkin maddenin hızlı bir şekilde salınmasını sağlamaktadır. Yakın zamanda dezentegrasyon prosesini iyileştirmek için süperdağıtıcılar olarak adlandırılan yeni maddeler geliştirilmektedir. Süperdağıtıcılar katı dozaj formlarında genellikle toplam ağırlığın %1-10'u gibi oranlarda kullanılmaktadır. Dağıtıcılar formülasyondaki bağlayıcının ve tablet baskı sırasındaki fiziksel kuvvetlerin tam tersi fonksiyon gösterirler. Bağlayıcı ne kadar güçlü olursa, tabletlerden salımın istenildiği şekilde gerçekleşmesi için dağıtıcı ajanlar da o derece etkili olmalıdır. Böylelikle tableti

oluşturan granüllere ayrılma hatta hazırlanan granülleri oluşturan partiküllere ayrılma gerçekleşmelidir (Kumar ve ark. 2013). Dağıtıcıların kompleks davranışını açıklamada tek bir mekanizma yoktur bu nedenle birçok mekanizma birlikte verilerek dağıtıcı fonksiyonuna farklı bakış açıları getirilmektedir. Bu mekanizmalar; Porozite ve Kapiller Etki (Çekilme), Şişme, Partikül/Partikül itici kuvvetler teorisi, Hava genleşmesi, Deformasyon, Efervesans/Gaz çıkışı, Enzimatik reaksiyon şeklinde özetlenmektedir (Pahwa ve ark. 2010).

Süperdağıtıcılar sentetik, doğal ve birlikte işlenmiş (ko-proseslenmiş) olanlar şeklinde sınıflandırılabilir. Sentetik süperdağıtıcılara örnek olarak sodyum nişasta glikolat, kroskarmelloz sodyum, çapraz bağlı polivinilpirolidon, düşük süstitisyonlu hidroksipropil selüloz, mikrokristalin selüloz, kısmen prejelatinize nişasta, çapraz bağlı aljinik asit ve modifiye edilmiş reçine verilebilmektedir. Doğal süperdağıtıcılar bitkilerden elde edilen müsilaajlardan ve zamklardan kaynağını almaktadır. Bunlar arasında; gellan zımkı, keçiboynuzu zımkı, ksantan zımkı, guar zımkı, karaya zımkı, *Cassia fistula* kökü zımkı, *Mangifera indica* zımkı, *Gelidium amansii* ve diğer kırmızı alglerden elde edilen agar, soya polisakkariti ve kitozan yer almaktadır. Birlikte işleme (ko-prosesleme) sırasında iki ya da daha fazla yardımcı madde kendi özelliklerini iyileştirmek ve bir süperdağıtıcı oluşturmak üzere bir araya gelirler. Birlikte işlenmeye tabi tutulan ve araştırma konusu olan süperdağıtıcılara güncel olarak Ran Explo-S™ (mikrokristalin selüloz, silika ve sodyum nişasta glikolat), PanExcea MH300G™ (mikrokristalin selüloz, hidroksipropilmetil selüloz ve krosprovidon), kitozan ve aljinat kompleksi, kroskarmelloz sodyum ve krosprovidon kombinasyonu, pirinç nişastası: PEG 1500: aerosil örnek verilebilmektedir (Yapar 2014). Ağızda dağılabilen tablet formülasyonu için seçilebilecek süperdağıtıcının sahip olması gereken ideal karakteristikler Tablo 2-11’de özetlenmiştir.

**Tablo 2-11: ODT’ler için ideal süperdağıtıcı karakteristikleri (Pahwa ve ark. 2010)**

- 
- Ağızda tükürük ile karşılaştığında tabletin hızlı bir şekilde dağılmasını sağlamalı ve hidrofilik olmalıdır.
  - Daha az kırılabilir özellikte tabletler oluşturmak üzere yeterince basılabilir olmalıdır.
  - Hastanın ağızda iyi bir his bırakmalıdır, bu yüzden hasta uyuncunu sağlamak üzere küçük partikül boyutlu olanı tercih edilmektedir.
  - Toplam toz karışımının akışkanlığını iyileştirmek üzere iyi bir akış özelliğine sahip olmalıdır.
-

Dağıtıcılar tablet formülasyonlarına üç şekilde katılabilmektedir: İç faza ekleme (İntragranüler) metodunda, dağıtıcı toz karışım granülasyon sıvısıyla ıslatılmadan önce bu karışıma katılır ve karıştırılır. Böylelikle granüllerin içerisinde yer almış olur. Dış faza ekleme (Ekstragranüler) metodunda, dağıtıcı baskı öncesi hazırlanmış olan toz karışıma ilave edilerek tablet baskı gerçekleştirilmektedir. Kısmen iç faza kısmen dış faza ekleme metodu, hem iç faza hem de dış faza dağıtıcı eklenmesini ifade etmektedir. Bu metot ile tabletin baskı öncesinde kendisini oluşturan granüllere hızlı bir şekilde ayrılması, granüllerin de erozyonu ile kendilerini oluşturan orijinal toz partiküllerine ayrılması sağlanmaktadır. Bu iki basamaklı metot ile, sadece granülasyon yüzeyine dağıtıcının eklendiği klasik metotlara göre genellikle daha iyi ve tamamlanabilir bir dezintegrasyon prosesi elde edilmektedir (Kumar ve ark. 2013).

**Kaydırıcılar:** Kaydırıcılar ağızda dağılabilen tabletlerin ağızda dağılmasıyla birlikte daha kolay yutulabilir olmalarına yardımcı olmaktadır. Kaydırıcılar ağızda pütürlülük hissini engeller ve ilacın ağızdan mideye doğru taşınmasına destek olurlar (Rewar ve ark. 2014). Ağızda dağılabilen tablet formülasyonlarında yer alan kaydırıcılara örnek olarak stearik asit, magnezyum stearat, çinko stearat, kalsiyum stearat, talk, polietilen glikol, sıvı parafin, magnezyum lauril sülfat, koloidal silikon dioksit, sodyum stearil fumarat verilebilmektedir (Srivastava ve ark. 2014).

**Emülsifiyan Ajanlar:** Emülsifiyan ajanlar hızlı dağılmaya ve çiğneme, yutma ya da su içilmesine ihtiyaç duyulmadan ilaç salımının sağlanmasına yardımcı olmaları ile ağızda dağılabilen tabletlerin formülasyonunda önemli yardımcı maddelerdir. Emülsifiyan ajanların yer alması ayrıca karışmayan tozların stabilizasyonu ve biyoyararlanımın artırılmasında faydalıdır. Ağızda dağılabilen tabletler için tavsiye edilen emülsifiyan ajanlar alkil sülfatlar, propilenglikol esterleri, lesitin ve sukroz esterleridir. Bunlar arasında formülasyonlarda en çok kullanılanlar sodyum lauril sülfat (sodyum dodesil sülfat), polioksietilen sorbitan yağ asidi esterleri (Tween'ler), sorbitan yağ asidi esterleri (Span'lar), polioksietilen stearatlardır. Bu ajanlar formülasyonlarda %0.05-15 (a/a) oranlarında kullanılmaktadır (Rewar ve ark. 2014; Srivastava ve ark. 2014).

**Tatlandırıcılar & Aromalar:** Tatlandırıcılar, aromalar ve tat maskeleyici ajanlar kullanıldıkları ürünlerin tadını iyileştirmeleri ile ilaçların hastalar tarafından daha tercih edilebilir bir nitelikte olmasını sağlamaktadır. Bu yardımcı maddelerin

kullanılması bazı etkin maddelerin istenmeyen tatlarının tolere edilebilmesine yardımcı olmaktadır. (Panigrahi ve ark. 2010; Aseri ve ark. 2016). Tatlandırıcılar ve aromalar “2.3.4.Tat Maskeleye ve Ağzda Dağılabilen Tabletlerdeki Uygulamaları” kısmında detaylandırılmıştır.

**Acı Blokörleri / Tat Dönüştürücüleri:** Acı blokörleri oral kaviteden beyine tat iletimi prosesine biyokimyasal olarak engel olan yardımcı maddelerdir. Şüphesiz tat iletimi, tat sinyallerinin azaltılmasına neden olan mekanizmaların anlaşılması ve böylelikle acı tadın azaltılması için karışık bir prosestir. Acı blokörleri tat maskeleye klasik yollar olan tatlandırıcılar ve aromaların kullanılmasına göre acılığın kontrolü için daha gelişmiş bir yaklaşımdır (Aseri ve ark. 2016).

**İyon Değiştirici Reçineler:** İyon değiştirici reçineler (IER’ler) tadı kötü olan ilaçlarla fiziksel olarak etkileşerek/bağlanarak ilacın dildeki, boğazdaki ve akciğerlerdeki tat reseptörleriyle fiziksel olarak temasını azaltan ajanlardır (Aseri ve ark. 2016). İyon değiştirici reçineler “2.3.4.Tat Maskeleye ve Ağzda Dağılabilen Tabletlerdeki Uygulamaları” kısmında detaylandırılmıştır.

**Renklendiriciler:** Renklendiriciler genellikle tabletlerin organoleptik özelliklerini ve görünümünü iyileştirmek, belirtici bir unsur oluşturmak için kullanılmaktadır. Kullanılan renklendiricilere örnek olarak gün batımı sarısı, eflatun, kırmızı demir oksit ve Ponceau 4 R verilebilmektedir (Aseri ve ark. 2016).

### 2.3.2.Ağzda Dağılabilen Tabletlerin Üretim Teknikleri

Ağzda dağılabilen tabletlerin performansı üretimlerinde kullanılan teknoloji ile ilgilidir. Tabletın ağzda dağılabilmek özelliği tablet matriksi içerisine suyun hızlı bir şekilde girerek poröz bir yapı oluşturması ve hızlı bir dezentegrasyon sağlamasına bağlıdır. Bu yüzden, ODT geliştirilmesindeki yaklaşımlar, tablet matriksindeki poröz yapının artırılması, uygun dağıtıcı ajanın ve suda çözünen yardımcı maddelerin formülasyonda kullanılmasıdır (Srivastava ve ark. 2014). Farklı prensiplere dayanan çeşitli üretim teknikleri bulunmaktadır ve bunlar ODT’lere ait mekanik mukavemet, stabilite, ağzda bırakılan his, tat, yutulabilirlik, dissolüyon profili ve biyoyararlanım gibi özelliklerin farklı olmasından sorumludur. Üretim teknolojileri patentli ve patentli olmayan teknolojiler olarak Tablo 2-12’deki gibi başlıklar halinde özetlenebilmektedir (Pandey ve Dahiya 2016).



**Tablo 2-12: Ağızda Dağılabilen Tabletlerin Üretiminde Kullanılan Teknolojiler** (Fu ve ark. 2004; Srivastava ve ark. 2014; Pandey ve Dahiya 2016)

Temel Teknolojiler	Patentli Teknolojiler	
1. Dondurarak Kurutma (Liyofilizasyon)	1. Zydis Teknolojisi	12. Dispersible Tablet Teknolojisi
2. Kalıba Dökme	2. Orasolv Teknolojisi	13. Nanokristal Teknolojisi
3. Sprey Kurutma	3. Durasolv Teknolojisi	14. EFVDAS Teknolojisi
4. Kütle Ekstrüzyonu	4. Flashdose Teknolojisi	15. Multiflash Teknolojisi
5. Pamuk Şeker Prosesi	5. Wowtab Teknolojisi	16. Zipler Teknolojisi
6. Kompresyon	6. Flashtab Teknolojisi	
6.1. Eriterek Granülasyon	7. Oraquick Teknolojisi	
6.2. Faz Geçişi	8. Lyoc Teknolojisi	
6.3. Süblimasyon	9. Frosta Teknolojisi	
6.4. Granülasyon	10. Advatab Teknolojisi	
6.5. Direkt Baskı	11. Pharmaburst Teknolojisi	
6.6. Nem Uygulaması		
6.7. Sinterleme		

### 2.3.2.1. Ağızda Dağılabilen Tablet Üretiminde Kullanılan Temel Teknolojiler

#### 1. Dondurarak Kurutma (Liyofilizasyon)

Dondurarak kurutma (liyofilizasyon) yapı-oluşturucu yardımcı maddeler içeren donmuş bir ilaç solüsyonu ya da süspansiyonundan çözücünün uzaklaştırılması prosesisidir. Bu teknoloji üç fazdan oluşur bunlar; **i.** Materyali ötektik noktası altındaki bir değere getirmek üzere dondurmak. **ii.** Kuru ürünün nemini %4'ün (a/a) altına düşürmek üzere süblimasyon ya da primer kurutma yapmak. **iii.** Bağlı kalan nemi istene değere düşürmek üzere desorbsiyon ya da sekonder kurutma yapmak'tır (Nayak ve Manna 2011).

Liyofilizasyon tekniği aynı ürünü elde etmek üzere değişik yollardan yürütülebilmektedir; örneğin I) ilaç fiziksel olarak suda çözünebilir matriks içine hapsedilir (suda çözünebilir sakkarit ve polimer karışımı hızlı dispersiyon ve fiziksel bütünlük sağlamak üzere formüle edilir) ve böylece ağızda hızlı dağılabilen bir ürün elde edilir. Böyle formülasyonlarda suda çözünmeyen ilacın kimyasal olarak stabil ve partikül boyutu 50 µm'dan küçük olması gerekmektedir; II) etkin madde içeren sulu matriks solüsyonu ya da dipersiyonu dondurularak katı poröz bir yapı elde edilir, suyun uzaklaştırılması fazla alkol kullanılarak gerçekleştirilir (çözücü ekstraksiyonu) ve bunun için, etkin madde çözücü ekstraksiyonunda çözünmemelidir. Bir avantajı sıcaklığa hassas ilaçların yüksek sıcaklıklar olmadan formüle edilebilmesidir. Bu şekilde advers termal etkiler elimine edilir ve daha az stabilite problemleri ile kuru halde muhafaza

edilebilirler; III) su içinde yağ emülsiyonunun katı liyofilize formu (poröz katı galenik form) direkt blister yuvalarına yerleştirilir. Bu dozaj formlarının tek dezavantajı pahalı üretim prosesine ilave olarak standart blister paketlerinde fiziksel direncin az olması ve yüksek konsantrasyonlarda etkin maddelerin taşınmasının zor olmasıdır (Parkash ve ark. 2011). Liyofilizasyon tekniğiyle hazırlanan tabletler oral kaviteye yerleştirildiğinde dağılma 5 saniyeden daha az sürede gerçekleşmektedir (Nayak ve Manna 2011). Liyofilizasyon tekniği, ODT'lerin üretiminde kullanılan Zydis, Quicksolv ve Lyoc gibi bazı patentli teknolojilerde kullanılmaktadır (Parkash ve ark. 2011).

## **2. Kalıba Dökme**

Kalıba dökme tekniği ile üretilen tabletler katı dispersiyonlardır. İlaç, taşıyıcı içerisindeki çözünürlüğüne bağlı olarak ayrı ayrı partiküller halinde ya da matriks içerisinde disperse halde bulunur ve taşıyıcı matriks içerisinde kısmen/tamamen çözünerek katı bir solüsyon/dispersiyon oluşturur. Kompresyon Kalıba Dökme Prosesi, Sıcaklıkla Kalıba Dökme Prosesi, Liyofilizasyon Olmadan Vakum Evaporasyonu ile Kalıba Dökme gibi farklı kalıba dökme teknikleri bulunmaktadır (Shukla ve ark. 2009). Suda çözünen şeker komponentleri nedeniyle kalıba dökme tabletler hızlı dağılır ve iyi bir tat bırakırlar. Ancak kalıba dökme tabletlerin mekanik dayanıklılığı yeterli değildir, taşıma ve blisterlerin açılması esnasında tabletlerin erozyonu ve kırılması riski yüksektir (Fu ve ark. 2004).

## **3. Sprey Kurutma**

Farmasötiklerde ve biyokimyasal proseslerde sprey kurutucular yaygın olarak kullanılmaktadır. Sprey kurutma tek basamaklı bir prostestir, kolaylıkla kontrol edilebilir ve ölçek büyütme yapılabilir. (Nayak ve Manna 2011; Parkash ve ark. 2011). Çözücülerin uzaklaştırılmasında ve oldukça poröz ince tozların üretilmesinde hızlı ve ekonomik bir yoldur. Poröz ve ince tozlar hemen çözünme özelliğindedir. Destekleyici bir matriks ve diğer komponentleri içeren sulu yapının sprey kurutulması ile partiküler destek matriksinin oluşturulmasına dayanan bir tekniktir. Sulu ortama bırakıldığında sprey kurutma ile elde edilmiş tozdan basılmış tabletler 20 saniye içerisinde dağılmaktadır (Nayak ve Manna 2011).

#### 4. Kütle Ekstrüzyonu

Bu teknoloji etkin madde karışımının suda çözünür polietilen glikol ile metanol gibi çözücü karışımı kullanarak yumuşatılması, yumuşatılan kütlelerin ekstrüderden geçirilmesi ile ürüne ait silindirler elde edilmesi, bunların segmentlere ayrılması ve ısıtılmış bıçaklarla tablet haline getirilmesi gibi basamaklardan oluşmaktadır. Kuruyan silindirik yapılar tadı kötü olan etkin madde granüllerinin kaplanmasında kullanılabilir ve böylece tadı maskeleyebilmektedir (Srivastava ve ark. 2014).

#### 5. Pamuk Şeker Prosesi (*Cotton Candy Process*)

Pamuk şekeri prosesi Flash Dose® (Fuisz Teknoloji) gibi patentli bazı teknolojilerin temelini oluşturan prostestir. Burada ağızda dağılabilen tabletin yapısını şeker ipliği matriksi oluşturmaktadır. Şeker ipliği matriksi oluşumunda süktroz, dekstroz, laktoz ve früktoz gibi sakkaritler ya da polisakkaritler eş zamanlı ısıtarak eritme ve santrifüj kuvvetleri ile amorf iplikli bir özellik kazanır. Matriks daha sonra iyi akış ve basılabilirlik özelliklerine sahip olmak üzere işleme tabi tutulur ya da kısmen rekristalize edilir. Ardından şeker ipliği öğütülebilir, etkin madde ve diğer yardımcı maddelerle karışımı yapılarak ağızda dağılabilen tablet halinde basılabilmektedir (Patel ve Gupta 2013).

#### 6. Kompresyon

Üretim maliyetinin az olması ve teknoloji transferinin kolaylıkla yapılabilmesi ile ağızda dağılabilen tabletlerin üretiminde konvansiyonel tablet baskı tekniği oldukça tercih edilen bir metottur. Konvansiyonel tabletlerin üretiminde temel amaç tabletin porozitesini yüksek tutmak değildir ve tabletin mukavemetini sağlamak üzere yüksek baskı kuvveti uygulanmaktadır. Bundan dolayı ağızda dağılabilen tabletlerin baskısı sırasında tabletin porozitesini yüksek tutarak tabletin dayanıklılığını sağlamada birçok strateji bulunmaktadır. İlk olarak ağızda dağılabilen tabletlerde uygun granüller elde etmek için yaş/kuru granülasyon, sprey kurutma ve ısıtma gibi farklı granülasyon tekniklerinin kullanılmasıdır. İkinci olarak ağızda dağılabilen tabletlerin formülasyonunda yer alacak temel yardımcı maddelerin uygun bir şekilde seçilmesidir. Üçüncü olarak tabletlerin düşük baskı kuvvetiyle basılması ve yumuşak tabletlere baskı sonrası çeşitli uygulamaların yapılmasıdır (Fu ve ark. 2004).

### 6.1. Eriterek Granülasyon

Eriterek granülasyon; eriyik sıvı, katı ya da proses sırasında eriyebilen katı özellikte bir bağlayıcı kullanılarak tozların etkili bir şekilde aglomere edildiği prosesdir (Pahwa ve ark. 2010). Isıtıcı ceket kullanılarak ya da karıştırıcı bıçakların sürtünme kuvvetiyle ürün sıcaklığının bağlayıcının erime noktası üzerine çıkarıldığı bu prosesin gerçekleştirilmesinde genellikle yüksek parçalayıcı karıştırıcılar (*high shear mixers*) ve akışkan yataklı granülatörler kullanılmaktadır (Pahwa ve ark. 2010; Shanmugam 2015). Eriterek granülasyon neme hassas bir ilacın stabilitesinin artırılmasında ve etkin maddenin fiziksel özelliklerinin iyileştirilmesinde etkili bir şekilde uygulanabilmektedir. Eriterek granülasyon için genellikle organik ya da sulu çözücülere ihtiyaç olmamaktadır bu yüzden organik çözücülerin toplanması ve geri dönüşümü gibi çevresel gereklilikler elimine edilir. Daha az enerji ve zaman kaybı ile prosesin yürütülmesini sağlar. Bu prosesin major dezavantajı proses boyunca yüksek sıcaklıklara ihtiyaç duyulmasıdır bu da özellikle sıcaklığa hassas ilaçlarda degradasyona ve/ya da oksidatif instabiliteye neden olmaktadır (Shanmugam 2015).

### 6.2. Faz Geçişi

Bu teknikte öncelikle biri düşük diğeri yüksek erime sıcaklığına sahip iki ayrı şeker alkolü (eritritol, ksilitol, trehaloz gibi) içeren ağızda dağılılabilen tablet formülasyonlarının baskısından sonra tabletler ısıtmaya tabi tutulmaktadır. Düşük ve yüksek erime noktasına sahip iki ayrı şeker alkolünün kombinasyonu ayrıca üretim prosesinde faz geçişi olması özel bir aparat olmadan ODT'lerin üretilmesine imkan vermektedir (Badgajar ve Mundada 2011; Srivastava ve ark. 2014).

### 6.3. Süblimasyon

Süblime olabilen uçucu maddeler tabletlerdeki poröz yapıyı artırmak üzere formülasyonlara ilave edilebilmektedir (Fu ve ark. 2004). Süblimasyon prosesinde kafur, amonyum karbonat, amonyum bikarbonat, benzoik asit, heksametyum tetramin, naftalen, ftalik anhidrit, üre ve üretan gibi uçucu maddeler diğere yardımcı maddeler ile birlikte yer almaktadır. Ayrıca poröz matriks oluşumunun artırılması için sikloheksan/benzen gibi çözücüler de kullanılabilir. Bu tür materyallerin buharlaşması, liyofilizasyon prosesindeki donmuş suyun süblimasyonu gibi karmaşık bir prosesin elimine edilmesini sağlar (Pahwa ve ark. 2010; Badgajar ve Mundada 2011).

## 6.4. Granülasyon

Granülasyon primer toz partiküllerinin granül adı verilen daha geniş çok partiküllü yapılar oluşturmak üzere birbirine bağlanması prosesidir. Farmasötik granüllerin boyutları kullanımına bağlı olarak 0.2 ile 4.0 mm arasında değişmektedir. Tablet ve kapsüllerin üretiminde olduğu gibi granüllerin ara ürün olduğu durumlarda granüllerin boyutu 0.2 ile 0.5 mm arasındadır, daha geniş granüller de ayrı bir dozaj formu olarak kullanılabilir. Granülasyon normalde gerekli toz bileşenlerin her bir bileşenin homojen bir dağılımını sağlamak üzere kuru olarak karıştırılmasından sonra başlamaktadır. Granülasyondan sonra granüller dozaj formu olarak kullanıldığında ambalaja alınır, tablet baskı ya da kapsül doluma hazırlanacaksa diğer yardımcı maddelerle karıştırılır. Granülasyon yapılmasının farmasötik açıdan birçok nedeni bulunmaktadır ve Tablo 2-13'te özetlenmiştir (Shinde ve ark. 2014).

**Tablo 2-13: Granülasyon işleminin farmasötik nedenleri** (Shinde ve ark. 2014)

- 
- Toz karışımı oluşturan bileşenlerin segregasyonunu önlemek.
  - Toz karışımın akış özelliklerini iyileştirmek.
  - Toz karışımın basılabilirlik karakteristiklerini iyileştirmek.
  - Üründe ilaç dağılımının tekdüzelikliğini artırmak.
  - Ürünün görünüşünü iyileştirmek.
  - Toksik maddelerin granülasyonunun, tozların taşınması sırasında toksik tozların oluşturulması ile ilgili tehlikeyi azaltması.
  - Kısmen higroskopik olan maddelerin toz halinde saklanması sırasında birbirlerine yapışarak kek oluşturması söz konusu olabilmektedir. Bu maddelerin granülasyonu bu durumun önüne geçilebilmektedir.
  - Granüller, toz karışım haline göre daha yoğun oldukları için birim ağırlık başına daha az hacim kaplamaktadır. Bu yüzden saklama ya da sevkiyat için daha uygundur.
- 

Genellikle granülasyon prosesi kuru granülasyon ya da yaş granülasyon olarak iki yolla yapılmaktadır. Bu iki granülasyon tekniğinin de kendine özgü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (Bhanu 2016).

### 6.4.1. Kuru Granülasyon

Tablet bileşenleri neme hassas olduğunda ya da kurutma sırasında yüksek sıcaklıklara dayanamadığında ve tablet bileşenleri yeterli bağlanma özellikleri ya da kohezif özelliklere sahip olduğunda granül yapmak için briketleme (*slugging*) metodu uygulanabilmektedir. Bu metod kuru granülasyon, ön baskı ya da çift baskı olarak adlandırılmaktadır (Parkash ve ark. 2011). İki çeşit kuru granülasyondan söz edilmektedir; i) briket tablet (*slug*) olarak da bilinen geniş tabletlerin ağırlığa dayanıklı

tablet baskı makinelerinde basılmasıyla (*slugging*) yapılan granülasyon ii) tozun karşılıklı dönen silindirler (silindir sıkıştırıcı, kompaktör) arasından bir kuvvet uygulanarak geçirilmesi ve şeritsi yapılar oluşturulması ile karakterize olan granülasyondur. Her iki şekilde de uygun boyutta granül elde edilmesinde briketlerin ya da sıkıştırılmış yapıların uygun bir öğütme tekniği uygulanarak partikül boyutu küçültülmektedir (Bhanu 2016).

#### **6.4.2. Yaş Granülasyon**

Yaş granülasyon prosesi kuru toz karışımının granülasyon sıvısı kullanılarak kütle haline getirilmesidir. Tipik granülasyon sıvıları su, etanol ve izopropanol tek başlarına ya da kombinasyonları halinde de kullanılabilir. Granülasyon işlemi sadece granülasyon sıvısı ile, bazen de partiküllerin kuruduktan sonra adezyonunu sağlamada granülasyon sıvısı içerisinde bağlayıcı ajanın çözünmesiyle elde edilen solüsyon ile yapılabilmektedir. Ekonomik ve ekolojik nedenlerle en çok su kullanılmaktadır. Su kullanılması bazen hassas materyallerin hidrolizine neden olabilir, ilaç stabilitesini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca organik çözücülere göre daha uzun kurutma süresine gerek duymaktadır, bu şekilde uzun süre kurutma sıcaklığına maruz kalmak da ilaçların stabilitesini etkileyebilmektedir. Ancak su alevlenebilir olmadığı için aleve dayanıklı ekipman kullanımı gibi pahalı güvenlik önlemleri alınmasına gerek yoktur. Suyu hassa maddelerle çalışıldığında kuru granülasyona bir alternatif olarak ya da hızlı bir kurutma yapılmak istendiğinde organik çözücülerle yaş granülasyon yapılabilmektedir (Shinde ve ark. 2014).

Yaş granülasyon işlemini oluşturan önemli basamaklar; i. Etkin madde ve yardımcı maddelerin karıştırılması, ii. Bağlayıcı solüsyonunun hazırlanması, iii. Toz karışım ile bağlayıcı solüsyonun ıslak bir kütle oluşturmak üzere karıştırılması, iv. Islak kütlenin uygun bir elek (#6-12 mesh) kullanılarak yaş elemesinin yapılması, v. Islak granüllerin kurutulması, vi. Kuru granüllerin uygun bir elek (#14-20 mesh) kullanılarak kuru elemesinin yapılması, vii. Elenen granüllerin dağıtıcı, akış düzenleyici ve kaydırıcılar ile karıştırılması şeklinde sıralanabilir (Shinde ve ark. 2014). Yaş granülasyon işleminin avantajları ve dezavantajları Tablo 2-14'te verilmiştir.

**Tablo 2-14: Yaş granülasyon işleminin avantajları ve dezavantajları**

<b>Avantajları</b> (Suryawanshi ve ark. 2015; Jannat ve ark. 2016)	<b>Dezavantajları</b> (Shinde ve ark. 2014; Jannat ve ark. 2016)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tozların kohezifliği ve basılabilirliği artırılmaktadır.</li> <li>• Tozların iyi bir şekilde dağılması ve içerik tekdüzeliği sağlanmaktadır.</li> <li>• Toz karışımının kalitesinden kayıp olmaksızın tozların mekanik olarak taşınmasına izin vermektedir.</li> <li>• Partikül boyutunun ve sferikliğinin artması ile tozun akış özellikleri iyileştirilmektedir.</li> <li>• Havanın hapsedilmesi azalmaktadır.</li> <li>• Toz oluşturulması azalmaktadır.</li> <li>• Hidrofobik yüzeyler hidrofilik hale getirilmektedir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maliyetlidir.</li> <li>• İş gücü, zaman, ekipman, enerji ve alan gereklilikleri ile pahalı bir prosesdir.</li> <li>• Prosesin farklı basamaklarında, materyallerin taşınması sırasında kayıp olabilmektedir ya da kontaminasyon meydana gelebilmektedir.</li> <li>• Neme ya da sıcaklığa hassas ilaçlar için stabilite sorunu oluşturabilmektedir.</li> <li>• Çoklu proses basamakları ve kompleksliği ile validasyon yapılması ve kontrol edilmesi daha zordur.</li> <li>• Formülasyon komponentleri arasındaki herhangi bir geçimsizlik yaş granülasyon prosesi ile artabilmektedir.</li> </ul>

Konvansiyonel yaş granülasyon; düşük parçalayıcı granülasyon (*low shear*), yüksek parçalayıcı granülasyon (*high shear*) ve akışkan yatak granülasyonu (*fluidized bed*) olarak üç gruba ayrılmaktadır (Jannat ve ark. 2016).

**Düşük Parçalayıcı Granülasyon:** Bu granülasyon tekniğinde düşük hızda planeter ya da çukurlu karıştırıcılar kullanılarak etkin madde ve granül iç fazında yer alan yardımcı maddeler bağlayıcı solüsyonu ile granüle edilir, elde edilen ıslak kütle elenir ve tepsili kurutucuda kurutulur. Kuru granüller tekrar elenir, dış fazdaki yardımcı maddelerle birlikte karıştırılır, kaydırıcı ilave edilir ve tablet baskı yapılır (Bhanu 2016).

**Yüksek Parçalayıcı Granülasyon:** Yüksek parçalayıcı granülatörler farmasötik endüstride karıştırmada ve granülasyonda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tip ekipmanda, partiküller karıştırıcı aracılığıyla harekete geçmektedir. Tozları karıştırmada kullanılan bu karıştırıcı genellikle 100-500 devir/dk hızları arasında döner ve karışıma yüksek oranda karıştırma ve kompaksiyon kuvveti uygular. Ekipmanda aynı zamanda 1000-3000 devir/dk hızları arasında dönen bir parçalayıcı bulunmaktadır. Parçalayıcının temel fonksiyonu iri kütleleri küçük fragmanlar haline getirmek ve böylece bağlayıcıyı karışıma daha iyi dağıtmaktır (Shinde ve ark. 2014). Bu yüzden karıştırıcı ve parçalayıcı bıçakların kombinasyonu formülasyon bileşenlerinin etkili bir şekilde karıştırılmasını ve düşük parçalayıcı granülasyona göre ilave edilecek su miktarının minimuma indirilmesini sağlamaktadır. Bağlayıcı sıvısı dökme yoluyla, pompa aracılığıyla ya da üstten spreyleme ile ilave edilebilmektedir. Kullanılan sıvı

miktarı kritiktir, çünkü proses kontrolsüz bir şekilde aglomeratların büyüebilmesi ile fazla ıslanmaya karşı duyarlıdır. Yüksek parçalayıcı granülatörlerde yer alan proses basamakları; Tozların kuru karışımı, Bağlayıcı solüsyonunun ya da granülasyon sıvısının eklenmesi, Tozun ıslatılması ve nükleasyon prosesi, Granüllerin büyümesi ve toz dansifikasyonu, Oluşan iri kütlelerin daha küçük parçalara ayrılması şeklindedir (Shinde ve ark. 2014; Bhanu 2016).

**Akışkan Yatak Granülasyonu:** Akışkanlaştırma, ince katıların hava ile temasları ile birlikte sıvı benzeri duruma geçmeleri operasyonudur. Akışkan yatak granülasyonu, akışkanlaştırılmış toz yatağına bağlayıcı solüsyonun spreyleneceği ile granüllerin oluşturulduğu tek ekipmandan meydana gelmektedir. Sistem havanın ısıtılmasını ve işlenecek materyale doğru yönelmesini içermektedir. Daha sonra aynı hava ürüne ait boşluklardan çıkmaktadır. Farmasötiklerin akışkan yatak ile işlenmesi, hava süspansiyon tekniği ile tabletlerin kaplanması sonrasında granülasyon, kurutma ile tablet hazırlanması amaçlarıyla ile kez Wurster tarafından ortaya konulmuştur. Akışkan yatak sistemi birçok bileşenden meydana gelmektedir bunlar; hava taşıma ünitesi, ürün konteynırı ve hava dağıtıcısı, sprey başlığı, serbest bırakma bölgesi ve proses filtreleri, çıkış havası üfleyici ya da fan kontrol sistemi, solüsyon taşıma sistemi olarak sıralanabilir (Shinde ve ark. 2014). Akışkan yatak sistemlerinde granülasyon, kurutma, kaplama olarak üç tip proses imkanı bulunmaktadır. Bununla birlikte akışkan yatak sistemleri spreyleme tabancasının pozisyonuna göre üstten spreyleme, alttan spreyleme, tanjenital spreyleme olarak kendi içinde ayrılmaktadır (Pusapati ve Rao 2014).

## 6.5. Direkt Baskı

Direkt baskı tekniği, konvansiyonel granülasyon prosesinden farklı olarak tablet baskısı yapılacak toz halindeki materyalin fiziksel yapısında bir değişiklik yapmadan toz halindeki materyallerin direkt tablet olarak basılmasını ifade etmektedir. Direkt baskı prosesini etkileyen temel özellikler toz karışımının koheziflik ve akış özellikleridir. Etkin madde oranının  $(a/a) \leq \%25$  olduğu formülasyonların, kolay basılabilir ve etkin madde için taşıyıcı özellikteki seyreltilmiş yardımcı maddeler kullanılarak kolaylıkla direkt baskısı yapılabilmektedir (Srivastava ve ark. 2014). Farmasötik üreticileri açısından direkt baskı en kolay ve en az maliyetli tablet üretim prosesidir. Direkt baskı prosesinde konvansiyonel üretim ekipmanları ve yaygın olarak bulunan yardımcı maddeler (dağıtıcılar, süper dağıtıcılar ve şeker temelli yardımcı maddeler gibi)



kullanılabilmektedir. Bu metot, hızlı dağılmayı ve iyi bir fiziksel direnci sağlayan yardımcı maddelerin seçilmesiyle ODT'lerin üretiminde de uygulanabilmektedir (Fu ve ark. 2004; Badgujar ve Mundada 2011).

### 6.6. Nem Uygulaması

Bazı tabletlerin mekanik direnci nem uygulamasının ardından, uygulanmadan önceki haline göre önemli ölçüde artmaktadır. Bu artışın sebebi nem varlığında sıvı köprülerin ve kurutma ile birlikte katı köprülerin oluşmasıdır. Liu ve çalışma arkadaşları ODT'lerin üretiminde nem uygulaması tekniğinden yararlanmışlardır. Proses şu basamaklardan oluşmaktadır: Suda çözünebilir polimer etkin madde ve diğer yardımcı maddeleri granüle etmede bağlayıcı solüsyonu şeklinde kullanılır. Granüller tablet olarak basılır. Tabletler yaklaşık %50-100 rölatif nemde nemlendirilir. Daha sonra tabletler kurutulur (Fu ve ark. 2004).

### 6.7. Sinterleme

Sinterleme, genellikle yüksek ergime sıcaklığına sahip malzemelerin üretiminde uygulanan ve ısı içeren bir işlemdir. Toz kütle içindeki partiküllerin atomlarının, ısının etkisi sonucu oluşan çekimle birbirine bağlanması olarak da tanımlanabilir. Araştırmacılar, sinterleme yöntemi kullanılarak elde edilen ürünün mekanik gücünün ve dayanıklılığının arttığını belirtmiştir (Çulcu ve Çomoğlu 2010).

### 2.3.2.2. Ağızda Dağılabilen Tablet Üretiminde Kullanılan Patentli Teknolojiler

**Zydis Teknolojisi:** Zydis®; 1986 yılında R. P. Scherer Şirketi (Cardinal Health, Inc.) tarafından ilaç pazarına sunulan ilk patentli ODT teknolojisidir. Zydis® tablet ilacın matriks içerisinde liyofilize edilmesiyle üretilmektedir. Matriks, hızlı dissolüsyona yardımcı olmak ve taşıma süresince yeterli fiziksel dayanıklılığı sağlamak üzere suda çözünebilir sakkaritler ve polimerlerden (jelatin, dekstran, aljinatlar) oluşmaktadır (Nayak ve Manna 2011). Zydis® tekniğinin bir dezavantajı oldukça pahalı olmasıdır. Formülasyonlar ayrıca yüksek sıcaklık ve nemde zayıf bir stabilite göstermektedir. %65'in üzerindeki nem değerlerinde suyu hemen absorbe etmektedir ve liyofilize ürününde çöküntülere yol açmaktadır (Badgujar ve Mundada 2011).

**Orasolv Teknolojisi:** Orasolv® Cima firmasının geliştirdiği ilk ağızda dağılabilen tablet teknolojisidir. Efervesan özellikte bir ajan ile tat maskeleyici ajanın

direk baskıyla basılmasına dayanmaktadır. Formülasyonda efervesan dezenteegrasyon ajanlarının, efervesan çifti oluşturarak kimyasal reaksiyonu gaz çıkışına yol açar. Sitrik asit, fumarik asit ya da maleik asit gibi organik asitler ile sodyum bikarbonat, potasyum bikarbonat gibi bazlar arasındaki kimyasal reaksiyon ile karbondioksit çıkması efervesans meydana getirmektedir. Karbonatlar arasında en çok sodyum bikarbonat, sodyum karbonat, potasyum bikarbonat, magnezyum karbonat ve asitler arasında sitrik, tartarik, fumarik, adipik ve süksinik asit kullanılmaktadır (Patel ve Gupta 2013). OraSolv® tabletlerin yumuşak ve kırılğan yapısından ötürü tabletleri taşıma ve saklama süresi boyunca kırılmalara karşı korumak için PakSolv® olarak bilinen özel bir ambalajlama sistemi geliştirilmiştir (Fu ve ark. 2004).

**Durasolv Teknolojisi:** Cima laboratuvarları tarafından geliştirilen Durasolv® teknolojisini Orasolv® teknolojisini ile benzer şekilde üretilmektedir ancak bu formülasyonlardaki anahtar yardımcı maddeler direkt baskı olmayan (non-direkt) dolgu maddeleri ve kaydırıcılardır. Mannitol, dekstroz, sorbitol, sukroz ve laktoz gibi direkt baskı olmayan dolgu maddeleri hızlı bir dissolüsyon gösterirler ve şekerlerin direkt basılabilir türlerinde görülebilen iri partiküllü ya da pütürlü içerik oluşturmadıkları için avantaj sağlarlar. Durasolv® teknolojisinde formülasyon kompresyon sırasında yüksek basınca maruz kaldığı için ilacın kötü olan tadı hastanın tat tomurcukları tarafından algılanabilir hale gelebilmektedir. Bu nedenle Durasolv® teknolojisini küçük dozda API ile hazırlanabilen tabletler için uygundur (Badgujar ve Mundada 2011; Pandey ve Dahiya 2016).

**Flashdose Teknolojisi:** Biovail (Kanada) şirketine bağlı Fuisz Teknolojileri pamuk şekeri prosesine daha çok benzeyen ışık benzeri kristal yapısı oluşmasını sağlayan dönme mekanizmasına dayanan Flashdose® teknolojisini geliştirmiştir. Kristal şekerler API içerebilmektedir ve tablet halinde basılabilmektedir. Flashdose® dozaj formunda, kesme ile şekil verme (Shearform) tekniği ile birlikte etkin maddenin tadını maskelemek üzere Ceform™ tekniği kullanılmaktadır. Ceform™ tekniğinde etkin maddenin dar bir partikül boyut dağılım aralığında mikroküreleri hazırlanmaktadır ve bu teknik Fuisz tarafından patentlenmiştir (Badgujar ve Mundada 2011; Nayak ve Manna 2011).

**Wowtab Teknolojisi:** Wowtab teknolojisi, Yamanouchi Pharmaceutical Co.- Japonya tarafından patentlenmiş bir teknolojidir (Singh ve Verma 2016). Bu teknolojiye

geleneksel granülasyon ve tabletleme teknikleri ile düşük ve yüksek kalıplanabilir özellikteki sakkaritleri kullanılarak ağızda dağılıbilir tabletlerin üretimi yapılmaktadır. Patente göre sakkaritler düşük ve yüksek kalıplanabilir şekerler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Düşük kalıplanabilir sakkaritler ile üretilen 10-15 kg/cm<sup>2</sup> baskı kuvveti ile basılan 8 mm çapındaki 150 mg ağırlığındaki tabletlerin sertliği 0-2 kp arasında değişmektedir. Yaygın olarak kullanılan düşük kalıplanabilir sakkaritler glukoz, laktoz, mannitol, ksilitol ve sükrozdur. Belirtilen aynı koşullarda yüksek kalıplanabilir sakkaritler ile üretilen tabletlerin sertliği 2 kp'nin üzerinde olmaktadır. Yüksek kalıplanabilir özellikteki sakkaritler ise sorbitol, maltoz, maltitol ve oligosakkaritlerdir (Pandey ve Dahiya 2016).

**Flashtab Teknolojisi:** Flashtab teknolojisi Prographarm Laboratuvarları-Fransa tarafından patentlenmiş bir teknolojidir. Bu teknolojiye ağızda dağılıbilen tabletler etkin maddenin mikrokristal halini içerek şekilde üretilmektedir. İlaç mikrogranülleri koaservasyon, ekstrüzyon-sferonizasyon, basit kazanda kaplama metotları ve mikroenkapsülasyon gibi konvansiyonel teknikler kullanılarak hazırlanabilmektedir. Etkin maddenin hazırlanan mikrogranülleri, diğer yardımcı maddelerin kuru ya da yağ granülasyon ile hazırlanmış granül karışımına ilave edilir ve tablet halinde basılır (Patel ve Gupta 2013).

**Oraquick Teknolojisi:** KV Farmasötikleri tarafından patentli Oraquick teknolojisinde bir tat maskeleme tekniği olan Micromask<sup>®</sup> teknolojisi kullanılmaktadır. Micromask<sup>®</sup> teknolojisinde tat maskeleme prosesi ilacın mikroküre matriksi içerisine yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir. Bu teknikte tabletler, şeker (sukroz, mannitol, sorbitol, ksiloz, dekstroz, fruktoz ya da mannoz) ve proteinin (albumin ya da jelatin) su, etanol, izopropil alkol ve etanol-su karışımı gibi uygun bir çözücüde çözündürülmesiyle hazırlanmaktadır. Matriks solüsyonu daha sonra sprey kurutulur ve oldukça poröz granüller elde edilir. Elde edilen granüller ilaç ve diğer yardımcı maddeler ile karıştırılır ve düşük baskı kuvvetiyle basılır (Badgujar ve Mundada 2011; Patel ve Gupta 2013). Basılan tabletlere sinterleme basamağı uygulanmaktadır. Elde edilen tabletlerin tat maskeleme özelliği ve anlamlı bir mekanik direnci bulunmaktadır (Badgujar ve Mundada 2011).

**Lyoc Teknolojisi:** Cefalon şirketine ait Lyoc<sup>®</sup> teknolojisi Zydis teknolojisi gibi dondurarak kurutma prosesine dayanmaktadır. Lyoc<sup>®</sup> teknolojisinde farklı olarak su

içinde yağ emülsiyonu hazırlanır ve direkt olarak blister kavitelerine yerleştirilerek dondurarak kurutma yapılır. Formülasyonda etkin maddeyle birlikte dolgu maddeleri, bulk oluşturucu ajanlar, sürfaktanlar, uçucu olmayan aromalar ve tatlandırıcılar yer almaktadır, koruyucu ise bulunmamaktadır (McLaughlin ve ark. 2009; Nayak ve Manna 2011).

**Frosta Teknolojisi:** Frosta® teknolojisi Akina tarafından patentlenmiş olan bir teknolojidir. Frosta® yaklaşımında konvansiyonel yaş granülasyon prosesi ve tablet baskı makineleri kullanılarak uygun maliyette ağızda dağılabilen tabletler üretilmektedir. Üretimde poröz ve plastik bir materyal, su penetrasyonu artırıcı ve bağlayıcı ile elde edilen plastik granüllerin yüksek porozitede sağlam tabletler üretmek üzere düşük baskı kuvvetinde basılması esastır (Badgular ve Mundada 2011; Nayak ve Manna 2011).

**Advatab Teknolojisi:** Eurand firmasının sahip olduğu Advatab teknolojisi, diğer ağızda dağılabilen tablet teknolojilerinden farklı olup, firmanın Microcaps® (tat maskeme teknolojisi) ve Diffucaps® (kontrollü salım teknolojisi) gibi diğer teknolojileri ile kombine edilebilmektedir (Nayak ve Manna 2011). Microcaps® teknolojisi, koaservasyon/faz ayrımı tekniğine dayanan mikroenkapsülasyon prosesini kullanarak ilaç partiküllerinin tadının maskelenmesini içermektedir. Eurand bu teknolojiyi tadı maskelenen etkin maddenin ağızda dağılabilen tabletlerinin (Advatab) tasarlanmasında kullanmıştır. Dozaj formunu oluşturan temel bileşenler şeker alkoller, sakkaritler, dağıtıcılar ve kaydırıcıdır. Konvansiyonel formülasyonlarda iç kısma katılan kaydırıcı, Advatab ağızda dağılabilen tabletlerinde patentli bir dış lubrikasyon sistemi ile sadece tablet yüzeyine dıştan kaydırıcı uygulanmasını içermektedir (McLaughlin ve ark. 2009; Parkash ve ark. 2011).

**Pharmaburst Teknolojisi:** SPI Pharma tarafından patentlenen Pharmaburst teknolojisi, 30-40 saniyede çözünebilen ağızda dağılabilen tabletlerin üretiminde etkin maddenin özellikleri ve ilacın yüklenmesine (700 mg'a kadar) bağlı olarak üretime hazır ko-proseslenmiş yardımcı maddelerin kullanılmasına dayanmaktadır. Pharmaburst ODT formülasyonlarında tescilli Pharmaburst dağıtıcısı mannitol ile birlikte konvansiyonel tabletleme yardımcılardan meydana gelmektedir. Formülasyonda gerekli olan Pharmaburst miktarı tabletteki etkin maddeye göre değişmekle birlikte, istenilen dağılma süresi ve ağızda bırakılan hisse bağlı olarak ön çalışmaların

konsantrasyonun %50-80 arasında ayarlanarak yapılması uygun olmaktadır. Üretim prosesi ilaç, aroma, dağıtıcı ve kaydırıcıların kuru karışımının yapılması ve tablet olarak basılmasından oluşur (Pandey ve Dahiya 2016).

**Dağılabilir Tablet Teknolojisi:** Bu teknoloji Yugoslavya kaynaklı Lek firması tarafından patentlenmiştir. Bu teknolojiye %0.8-10 oranında organik asitler ve dağıtıcı ajanlar kullanılarak dissolüsyonun artırıldığı ağızda dağılabilen tabletler geliştirilmektedir. Kullanılan dağıtıcılara örnek olarak nişasta, modifiye nişastalar, mikrokristalin selüloz, aljinik asit, çapraz bağlı sodyum karboksi metil selüloz ve siklodekstrinler verilebilmektedir (Parkash ve ark. 2011).

**Nanokristal Teknolojisi:** Nanokristal partikülleri etkin maddenin patentli bir ıslak öğütme tekniği kullanılarak öğütülmesi ile elde edilen, tipik olarak 1000 nm çapından daha küçük partikülleridir. Etkin maddenin nanokristal koloidal dispersiyonları suda çözünebilir yardımcı maddelerle kombine edilerek blisterlere yerleştirilir ve liyofilize edilir (Patel ve Gupta 2013). Ağızda dağılabilen tabletler için, Elan firması tarafından patentlenen Nanokristal Teknolojisi etkin maddenin aktivitesini ve final ürün özelliklerini iyileştirmektedir. Partikül boyutunun küçültülmesiyle, yüzey alanının artması dissolüsyonu da artırmaktadır (Pandey ve Dahiya 2016).

**EFVDAS Teknolojisi:** EFVDAS ya da Efervesan İlaç Absorbsiyon Sistemi, hem OTC ilaçların hem de reçete ile satılan ilaçların geliştirilmesinde kullanılan bir ilaç taşıma teknolojisidir. Elan firması tarafından ilaçların ve vitaminlerin komine edilebildiği sıcak içilen saşe ürünleri için modifiye edilen bu EFVDAS teknolojisi soğuk algınlığı ve grip hallerinde oldukça avantajlıdır (Nayak ve Manna 2011).

**Multiflash Teknolojisi:** Multiflash; kaplı mikrogranüllerden ve hızlı dağılmayı sağlayan yardımcı maddelerden oluşan çok birimli tablet teknolojisidir. Multipatiküler özellikteki tablet yutmanın ardından özofagusta minimum miktarda suya ihtiyaç duyarak hızlı bir şekilde dağılmaktadır. Tablet mukozal adhezyon yapmamaktadır ve kaplı pelletler farklı dissolüsyon yüzdeleriyle eşleşebilirler (Nayak ve Manna 2011).

**Ziplet Teknolojisi:** Bu teknolojiye suda çözünmeyen ya da kaplı mikropartikülleri halinde ilaçlar kullanılmaktadır. Uygun miktarda suda çözünmeyen inorganik yardımcı maddelerle birlikte dağıtıcıların ilave edilmesiyle birlikte ODT'ler mükemmel fiziksel dayanıklılık ve optimum dağılma gösterir. Suda çözünmeyen

inorganik yardımcı maddeler sıklıkla kullanılan suda çözünebilir şekerlere ya da tuzlara kıyasla dağılmayı daha çok iyileştirmektedir. (Shah ve ark. 2014).

### **2.3.3. Ağızda Dağılan Tabletlerin Değerlendirilmesi**

Ağızda dağılabilen tabletlerin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler Farmakopelerde belirtilmektedir ve bunlarla birlikte bazı özel testlerden elde edilen veriler de göz önünde bulundurulmaktadır. Tabletlerin kalitesi çoğunlukla final karışıma ait fizikokimyasal özelliklerin kalitesine bağlıdır. Birçok ağızda dağılabilen tablet formülasyonu bulunmaktadır ve proses değişkenleri üretilen toz karışımın karakteristiklerini önemli ölçüde etkilemektedir (Nagar ve ark. 2011).

#### **Baskı Öncesi Toz Karışımın Değerlendirilmesi**

Tablet baskı yapılmadan önce final karışıma ait birçok özellik test edilmektedir. Bunlar yığın açısı, yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk, boşluk hacmi, porozite, Carr indeksi ve Hausner oranıdır (Panigrahi ve ark. 2010; Nagar ve ark. 2011).

#### **Tabletlerin Değerlendirilmesi**

Tüm ağızda dağılabilen tablet formülasyonları belirli kalite kontrol testlerine tabi tutulmaktadır bunlar; Görünüş, Ortalama Ağırlık ve Ağırlık Değişimi, Çap ve Kalınlık, Sertlik, Friabilite, Islanma Zamanı ve Su Absorpsiyon Kapasitesinin Belirlenmesi, Dağılma Testi, Çözünme Hızı Tayini, Miktar Tayini, İçerik Tekdüzeligi, Tat Değerlendirilmesi ve Stabilite çalışmalarıdır (Panigrahi ve ark. 2010; Kannuri ve ark. 2011).

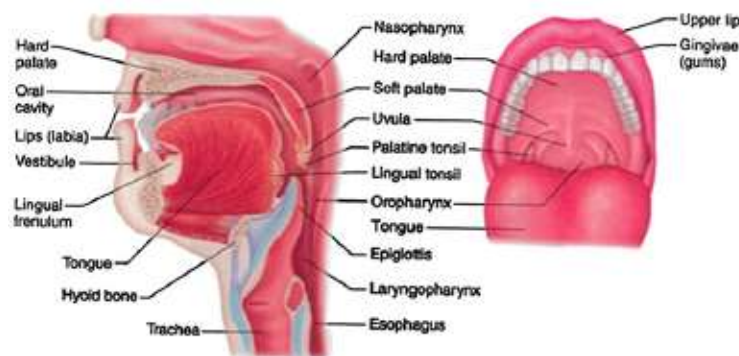
### **2.3.4. Tat Maskeleye ve Ağızda Dağılabilen Tabletlerdeki Uygulamaları**

İlaçların hastalar tarafından kabul edilip kullanılmasındaki en önemli faktörlerden biri ilacın yutulabilirliğidir. Oral ilaçlar için yutulabilirlik; koku, tat, ağızda sonradan kalan tat (*aftertaste*), bütünlük (ağızda uyandırdığı genel his) ve dış görünüm gibi organoleptik özelliklerinin biraraya gelmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Yutulabilirlik büyük ölçüde tada bağlı olmaktadır ancak pazardaki ve geliştirilme aşamasındaki birçok aktif farmasötik içerik oldukça kötü bir tada sahiptir. Genel olarak yetişkinlerde kullanılmak üzere geliştirilen film kaplı ya da şeker kaplı tablet dozaj formlarında tat maskeleye önemli bir sorun teşkil etmemektedir. Fakat disfaji sorunu yaşayan pediyatrik hastalar gibi spesifik hasta grupları için geliştirilen oral solüsyonlar,

ağızda dağılabilen tabletler ve çiğneme tabletleri gibi dozaj formlarında tat maskelenmesi sorun olabilmektedir (Walsh ve ark. 2014). İlaçlardan tercih edilen bir yutulabilirlik seviyesi elde edilmesi, artan performansta ve kabul edilebilir nitelikte bir tat sağlanması için çeşitli tat maskeleyen tekniklerinin kullanıldığı çalışmalardan önce tat duyusu hakkındaki temel bilgilerin anlaşılması gerekmektedir (Sonawane ve ark. 2010).

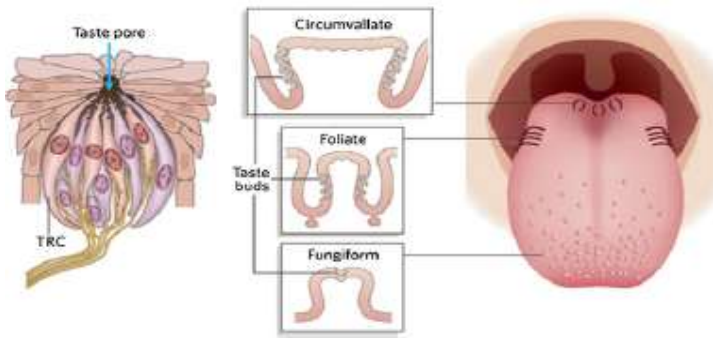
### Oral Mukozaya ve Tat Fizyolojisine Genel Bakış

Oral yol ilaçların uygun, güvenli ve kabul edilebilir bir şekilde verildiği bir uygulama yolunu temsil eder (Aseri ve ark. 2016). Oral mukoza görece geçirgen olan zengin bir damar ağına sahiptir ve Langerhans hücrelerinin az olması ile potansiyel alerjilere karşı toleranslıdır. Oral kavite dudaklar, yanaklar, dil, sert damak, yumuşak damak ve ağız tabanından oluşmaktadır (Şekil 2-1). Oral kaviteyi çevreleyen oral mukoza ise bukkal, sublingual, gingival mukoza, damak mukozası ve dudak mukozasından meydana gelmektedir. Oral mukozanın üçte birinde sıkı epitel hücreleri yer almaktadır. Epitelin alt kısmında bazal membranlar, mukoza bağ dokusu (*lamina propria*) ve alt mukoza bulunmaktadır. Oral mukoza ayrıca dildeki tat reseptörlerini de içine alan birçok duyarlı reseptörler içermektedir (Nagar ve ark. 2011). Oral kavitede tükürük; kayganlaştırma, dişlerin ve yumuşak dokuların korunması, yemeklerin sindirilmesi, antimikrobiyal özelliğın sağlanması ve molekülleri tat tomurcuklarına taşınması gibi görevleri üstlenmektedir. Tükürük üç major tükürük bezi ve birçok minör bez tarafından üretilmektedir. Tükürük pH değeri 5.45–7.8 aralığındadır. Doğal tükürük %99'u sudan ve geri kalanı birçok inorganik iyon, küçük organik moleküller ve proteinden meydana gelen kompleks sulu solüsyondur (Gittings ve ark. 2014).



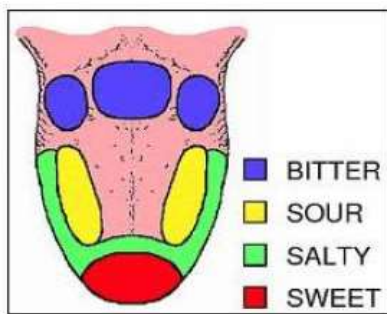
Şekil 2-1: Oral kavitedeki temel yapılar (Gittings ve ark. 2014)

Fizyolojik olarak tat; çözülmüş moleküllere ve iyonlara karşı tat tomurcuklarındaki reseptör hücrelerinin kimyasal uyarılmasıyla meydana gelen duyuşsal bir cevaptır. Soğan şekilli, kümelenmiş tat tomurcukları dilin *circumvallate*, *foliate* ve *fungiform papillae* kısımlarında yer almaktadır (Şekil 2-2). Her bir tat tomurcuğunda yer alan dil yüzeyine doğru açılan porlar aracılığıyla moleküller ve iyonlar içlerindeki tat reseptör hücrelerine erişebilmektedir. İnsanlarda tat tomurcukları üç aylık fetüste oluşmaktadır ve yaklaşık 10,000 adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Her bir tat tomurcuğu 50-100 tat hücresi içermektedir ve her bir hücrenin tepe noktasında reseptörleri yer almaktadır (Sharma ve Lewis 2010).



**Şekil 2-2: Tat tomurcuklarının şematik şekli ve dildeki dağılımı** (Gittings ve ark. 2014)

Reseptör hücrelere bağlanma ile tuzlu, ekşi, tatlı ve acı olarak dört temel duyusu oluşmaktadır. Yakın zamanda, beşinci tat duyusu *umami* keşfedilmiştir *Umami* “hoşa giden lezzetli tat” olarak çevrilen Japonya bir sözcüktür. Monosodyum glutamat gibi glutamatlar ve nükleotidlerin varlığında *umami* tadı özellikle hissedilmektedir (Gittings ve ark. 2014; Sawan 2015). Tuzlu tat; dilin ön kısmının kenar ve üst tarafından hissedilmektedir. Tatlı tat; dilin uç kısmından hissedilmektedir. Ekşi tat; dilin yan tarafları ile hissedilmektedir, temel olarak asitler ile uyarılmaktadır. Acı tat; dilin arka tarafı ile hissedilmektedir (Sharma ve Chopra 2010). Dildeki tat noktaları Şekil 2-3’te gösterilmiştir (Sagar ve ark. 2012).



**Şekil 2-3: Dildeki tat noktaları** (Sagar ve ark. 2012)



Fonksiyonel olarak reseptör hücreleri iki çeşittir. Bir tanesi iyonların tuzlu ve ekşi duyu meydana getirmesine izin veren iyon kanalı tipi reseptördür. İyonik etkileşimlerin tat hücrelerinde elektriksel değişikliklere sebep olmasıyla tat duyusu kimyasal sinyaller halinde beyine iletilir. Diğeri de maddelerin tat transdüksiyon prosesiyle bağlanmasına izin vererek tatlı, acı ve *umami* duyularını meydana getiren yüzey proteini reseptörüdür. Burada, tat hücrelerindeki uyarı; uyarıcı ile G-proteini ile birleşik reseptörler arasında bağlayıcı olarak hareket eder ve gustdusin adı verilen G-proteininin salınmasını başlatır. Gustdusin, fosfodiesteraz IA (PDE) ya da fosfolipaz C beta-2 (PLC) efektör enzimlerini aktive eder. Efektör enzimler daha sonra siklik adenzin monofosfat (cAMP), inositol, 1, 4, 5- trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) gibi ikinci habercilerin hücre içi seviyelerini değiştirir. İkinci haberciler hücre içindeki kalsiyum iyon kanalını ve ekstraselüler membranda da sodyum, potasyum ve kalsiyum kanalını aktive eder. İyonizasyon hücreyi depolarize eder, beyine sinir uyarıları gönderen nörotransmitterlerin salınmasını sağlar. Tat sinyalleri beyine 9. kranial sinir ile taşınır ve tat algılanır (Sagar ve ark. 2012; Sawan 2015).

### **Bileşğin Kimyasal Yapısı ile Tadı Arasındaki Korelasyon**

Kimyasal yapı ile tat arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Çözünürlük, iyonizasyon derecesi ve tükürkte üretilen iyonların tipi beyin tarafından yorumlanan duyuları etkilemektedir. Hidrojen iyonları ekşi tat algılanmasına sebep olmaktadır, bu tat hidrojen iyonu konsantrasyonu ve bileşğin lipitte çözünürlüğü ile doğru orantılıdır. Potasyum bromür, amonyum klorür ve sodyum salisilat gibi hem anyonların hem de katyonların varlığı tuzlu tat algılanmasını sağlamaktadır. Düşük molekül ağırlıklı tuzlar, daha çok tuzlu tat algısı, yüksek molekül ağırlıklı tuzlar ise acı tat algısı oluşturmaktadır. Alkoloidler ve amitler gibi serbest bazlar ve nitrojen içeren bileşikler oldukça acıdır. Ayrıca molekül ağırlığı 300'den büyük polihidroksi bileşikler, halojenlenmiş bileşikler ve alifatik tiyo bileşikler de acı bir tada sahip olabilmektedir. Polihidroksi bileşikler, polihalojenlenmiş alifatik bileşikler ve amino asitler ise tatlıdır (Sharma ve Lewis 2010; Bhalerao ve ark. 2013). Tat için eşik değeri, tadın algılanmasını sağlayan minimum madde konsantrasyonudur. Tablo 2-15'te dört temel tat duyusu için eşik değeri konsantrasyonu verilmiştir. Dilin kininin acılığına, şekerin tatlılığına göre 10.000 kat daha duyarlı olduğu görülmektedir (Sharma ve Lewis 2010).

**Tablo 2-15: Dört temel tat duyusu için eşik değeri konsantrasyonları** (Sharma ve Lewis 2010)

Tat	Eşik Konsantrasyonu
Tatlı (sukroz)	%0.5
Tuzlu (NaCl)	%0.25
Ekşi (HCl)	%0.007
Acı (Kinin)	%0.00005

### 2.3.4.1.İlaçta Tat Maskeleye Teknikleri

Tat maskelenmesi uygun bir ajan kullanılarak ilacın oral çözünürlüğünün azaltılması ya da ilaç partiküllerinin tat tomurcuklarıyla etkileşmesinin azaltılması ile kötü tadın algılanmasının engellenmesi olarak tanımlanır. Birçok ilaç formülasyonunun acı, tuzlu ya da ekşi tat karakteristikleri olduğundan tat maskeleye teknikleri bu ilaçlarda terapötik etkinliğin artırılması ve hastalardaki kullanımlarının kolaylaştırılmasında oldukça önemlidir (Gupta ve ark. 2010; Bhalerao ve ark. 2013). Tat maskeleye sıklıkla kullanılan metotlar tat tomurcuklarıyla ilacın etkileşimini engelleyen fiziksel ve kimyasal metotları içermektedir. Bu amaçla ilacın kötü tadını maskeleye çoğunlukla iki yaklaşımdan hareket edilir bunlar; İlacın tükürük pH'sındaki (pH 5.6 - 6.8) çözünürlüğünü azaltmak ve tat reseptörleriyle etkileşecek ilacın yapısını ve reseptöre olan afinitesini değiştirmektir (Sagar ve ark. 2012). İdeal bir tat maskeleye prosesinin ve formülasyonun sahip olması gereken özellikler şu şekilde sıralanabilir;

- Minimum sayıda ekipman, yardımcı madde kullanımı ve proses basamağı içermelidir, böylelikle üretim maliyeti mümkün oldukça az olmalıdır.
- Kolayca temin edilebilir ve güvenliliği yüksek olan yardımcı maddeler kullanılmalıdır.
- İlacın biyoyararlanımını olumsuz etkilememelidir.
- Oda sıcaklığında yürütülebilen, hızlı ve gerçekleştirilmesi kolay bir proses olmalıdır (Tripathi ve ark. 2011; Sagar ve ark. 2012).

Bu maddelerden yola çıkarak formülasyon tasarımında dikkat edilecek faktörler; etkin maddenin tadının niteliği (acılık boyutu), gerekli olan doz yüklemesi, etkin madde partikül şekli ve partikül boyut dağılımı, ilacın çözünürlüğü ve iyonik özellikleri, bitmiş ürün için istenilen dağılıma ve dissolüsyon özelliği, istenilen biyoyararlanım ve salım profili ve seçilen dozaj formudur (Tripathi ve ark. 2011).

Farmasötik endüstri zaman, para ve kaynaklarını tadı kabul edilebilir ve kullanımı kolay ürün geliştirmek üzere kullanmaktadır ve firmalar uygun formülasyon geliştirmede zaman ve maliyet kaybının önüne geçmek üzere çeşitli tat maskeleye

teknolojilerini bünyelerine adapte edebilmektedir. Son yıllarda acı olmayan, tadı maskelenmiş formülasyonların geliştirilmesinde önemli ölçüde başarı elde edilmiştir (Sohi ve ark. 2004; Sagar ve ark. 2012; Bhalerao ve ark. 2013). Uygun bir tat maskeleyme tekniğinin kullanılması, tat maskeleyme kalitesini ve prosesin etkinliğini belirlemektedir (Abraham ve Mathew 2014). Tablo 2-16'da günümüzde tat maskeleymede kullanılan teknikler başlıklar halinde verilmiştir.

**Tablo 2-16: Tat Maskeleyme Teknikleri** (Sohi ve ark. 2004; Sagar ve ark. 2012; Bhalerao ve ark. 2013)

1. Aromalar, Tatlandırıcılar ve Aminoasitler ile Tadın Maskelenmesi	11. Lipidler ve Lesitinler gibi Lipofilik Taşıyıcılarla Tadın Maskelenmesi
2. İlacın Polimer ile Kaplanması ve Mikroenkapsülasyon	12. Tat Baskılayıcılar ve Tat Artırıcılar
3. İnklüzyon Kompleksleri Oluşturulması	13. Jelasyon ile Tadın Maskelenmesi
4. Granülasyon	14. Tuz ve Türevlerinin Oluşturulması
5. İyon değiştirici reçine kompleksleri	15. Vizkozite Modifikasyonu ile Tadın Maskelenmesi
6. Katı Dispersiyonlar	16. pH düzenleyiciler
7. Çoklu Emülsiyonlar	17. Diğer Yöntemler;
8. Lipozom Oluşturulması	17.1. Efervesan Ajanlar ile Tat Maskelenmesi
9. Ön İlaç Yaklaşımı	17.2. Devamlı Çok Amaçlı Eriyik Teknolojisi (CMT)
10. Adsorbsiyon ile Tadın Maskelenmesi	17.3. Islak Sferik Aglomerasyon (WSA)
	17.4. Kütle Ekstrüzyonu.

### 1. Aromalar, Tatlandırıcılar ve Aminoasitler ile Tadın Maskelenmesi

Bu teknik özellikle pediatrik formülasyonlarda, çiğnenebilir tabletlerde ve sıvı formülasyonlarda tat maskelenmesi için en başta gelen ve en kolay tekniktir. Yapay tatlandırıcılar ve aromalar genellikle diğer tat maskeleyme teknikleri ile beraber bu tekniklerin etkinliğini artırmak için kullanılmaktadır. Fakat bu yaklaşım tadı oldukça kötü olan ve suda fazla çözünen ilaçlar için çok başarılı olmamaktadır (Sohi ve ark. 2004)

**Aromalar:** Doğal ve yapay aromaların genellikle tat maskeleyici bir etkisi olduğu söylenebilmektedir. Aroma; tat, koku ve his faktörleri gibi üç komponentin kompleks etkisidir. Uygun aromalar tat panel çalışmalarıyla seçilmektedir. Çoğu zaman tadın maskelenmesinde aroma karışımları kullanılmaktadır. Birçok aroma kokulu olduğu için, beyin; burundaki olfaktör reseptörlerden bazı ilave uyarılar alarak tat uyarıları ile koordine olur ve maddenin aromasını algılamayı sağlamak üzere bir duyu meydana getirir (Tripathi ve ark. 2011; Abraham ve Mathew 2014). Doğal ve sentetik aroma örnekleri, kıyaslaması ve aroma seçimi ile ilgili bilgiler Tablo 2-17'de verilmiştir.

**Tablo 2-17: Doğal ve Sentetik Aromalar ile Aroma Seçimi** (Tripathi ve ark. 2011)

<b>Doğal Aromalar</b>	<b>Sentetik Aromalar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meyve suları - Ahududu</li> <li>• Ekstreler - Likörler</li> <li>• Spiritler - Limon &amp; Portakal</li> <li>• Şuruplar - Frenk üzümü</li> <li>• Tentürler - Zencefil</li> <li>• Aromatik sular - Anason &amp; Tarçın</li> <li>• Aromatik yağlar - Nane &amp; Limon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkolik solüsyonlar</li> <li>• Sulu solüsyonlar</li> <li>• Tozlar</li> </ul>
<b>Sentetiğe karşı Doğal Aromalar</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daha ucuz</li> <li>• Hazır ve Daha kolay ulaşılabilir</li> <li>• Kimyasal kompozisyonda daha az değişkenlik</li> <li>• Daha stabil</li> </ul>	
<b>Aromanın Seçilmesinde Temel Olarak;</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• İlacın var olan kendi aromasını tamamlayıcı olmalı.</li> <li>• Belirli aromalar arasında bilinen bir popülerliği olmalı.</li> <li>• Hastaların yaşına uygun olmalı.</li> <li>• Allerji potansiyeline dikkat edilmeli.</li> </ul>	

**Tatlandırıcılar:** İnsanlarda tat tercihleri üzerine yapılan bir araştırmada “tatlı” olan tat duyusunun daha kabul edilebilir olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle, hazırlanan preparatları farklı derecelerde tatlı hale getirmeye yoğunlaşmaktadır. Tatlandırıcılar da çoğunlukla bu amaçla kullanılmaktadır (Sharma ve Lewis 2010). Tatlandırıcılar, tatlı nitelikteki aromaları tamamlarlar ve boğazın membranını yatıştırıcı etki gösterirler (Sagar ve ark. 2012) Farmasötik ürünlerde kullanılan tatlandırıcılar doğal veya yapay özellikte olabilmektedir. Belirli bir dozaj formundaki kötü tada sahip olan etkin maddenin tadını maskelemede yeterli tatlılık ve yoğunluk sağlamak üzere tatlandırıcıların kombinasyonu kullanılabilir, kullanılması gereken konsantrasyonlar ürünün dozuna/yitiliğine ve ilacın özelliklerine (fiziksel hal, çözünürlük) bağlı olmaktadır. Tablo 2-18’de farmasötiklerde sıklıkla kullanılan doğal ve yapay tatlandırıcılar ile tatlılık seviyeleri verilmiştir (Walsh ve ark. 2014) Tadı maskelenmiş çoğu üründe aspartam ve sukraloz gibi sentetik tatlandırıcılar sıklıkla kullanılmaktadır. Siklamatlar karsinojenik etkileri nedeniyle US-FDA tarafından 1970’ten beri kullanımları yasaklanmıştır. Yakın zamanda, bitki kaynaklı tatlandırıcılar olan stevia ve glisirizin yapay tatlandırıcılara bir alternatif oluşturmuştur (Sharma ve Lewis 2010; Patil ve ark. 2014)

**Tablo 2-18: Tatlandırıcı ajanlar** (Walsh ve ark. 2014)

Tatlandırıcı	Kaynağı	Tatlılık (Sukroz ile kıyaslanan)	GRAS statüsü
Asesülfam Potasyum	Yapay sülfilmid	x 130-200	-
Alitam	Yapay dipeptid	x 2000	-
Amonyum glisirizat	Doğal glikozit	x 30-50	+
Aspartam	Yapay dipeptid	x 180-200	-
Aspartam-Asesülfam Potasyum	Yapay karışım	x 350	+
Siklamat ve kasiyum tuzu	Yapay sülfilmid	x 30	-
Siklamat sodyum	Yapay sülfilmid	x 30-50	-
Dekstroz (glukoz)	Doğal monosakkarit	x 0.74	+
Eritritol	Doğal poliol	x 0.7	+
Fruktoz	Doğal monosakkarit	x 1.73	+
Gliserin (Gliserol)	Doğal poliol	x 0.6	+
İnülin	Doğal polisakkarit	x 0.1	+
İsomalt	Doğal poliol	x 0.4	+
Laktitol	Doğal poliol	x 0.4	+
Maltitol	Doğal poliol	x 0.9	+
Maltoz	Doğal disakkarit	x 0.3	+
Mannitol	Doğal poliol	x 0.5	+
Neohesperidin Dihidrokalson	Yapay glikozit	x 1,500-1,800	-
Neotam	Yapay dipeptid türevi	x 7,000-13,000	+
Sakarın	Yapay sülfilmid	x 300-500	-
Sakarın sodyum, kalsiyum	Yapay sülfilmid	x 300-500	-
Sorbitol	Doğal poliol	x 0.6	+
Steviol glikozitleri	Doğal glikozit türevi	x 40-300	+
Sukraloz	Yapay disakkarit	x 400-800	-
Sukroz (Sakkaroz)	Doğal disakkarit	x 1	+
Tagatoz	Doğal monosakkarit	x 0.9	+
Taumatın	Doğal protein	x 2,000	+
Trehaloz	Yapay disakkarit	x 0.45	+
Ksilitol	Doğal poliol	x 0.95	-

**Amino Asitler:** Amino asitler ve onların tuzları (alanin, taurin, glutamik asit, glisin) ile tadı acı olan ilaçların kombinasyonları ilaçların acılığını azaltabilmektedir. Örneğin, glisin ile hazırlanan ampisilin granülleri ve onların ilave miktarda glisin, tatlandırıcılar, aromalar ile karıştırılarak tablet basılması ile ampisilin tadı anlamlı olarak iyileştirilmiştir (Sagar ve ark. 2012).

## 2. İlacın Polimer ile Kaplanması ve Mikroenkapsülasyon

İlacın çözünebilen kısmı tat duygusunu meydana getirdiği için, etkin maddenin seçilen uygun özellikteki bir polimer ile kaplanması tükürükteki çözünürlüğünü azaltarak tadının maskelenmesini sağlayabilmektedir. (Patil ve ark. 2014). Tat maskelemede en çok kullanılan yöntemlerden biri olan kaplama; tadı acı özellikteki etkin madde içeren tabletlerin ya da tadı acı olan etkin madde partiküllerinin kendisinin kaplanması şeklindedir. Kaplama materyali lipidler, polimerler ya da şekerler arasından

seçilebilmektedir. Bu materyaller tek başlarına veya kombinasyonları halinde, tek tabaka veya çoklu tabakalar halinde kaplanarak tadı acı olan ilaçların tadının maskelenmesini sağlamaktadır. Kaplamada yaygın olarak kullanılan materyallerden biri olan polimerler de kendi arasında suda çözünen (hidrofilik), suda çözünmeyen (hidrofobik) ve bunların karışımları şeklinde ayrılmaktadır. Tadı acı ilaçların tadının maskelenmesinde hidrofobik polimerler hidrofilik polimerlere göre daha çok kullanılmaktadır. Özellikle tadı oldukça kötü olan ilaçlar için çok tabakalı kaplamalar yapılmaktadır, ayrıca daha iyi bir tat maskeleyerek tatlandırıcılar da kaplama solüsyonuna ilave edilebilmektedir (Vummaneni ve Nagpal 2012; Singh ve Verma 2016).

Temel olarak kaplama için seçilen polimerler oral kavitede etkin maddenin salınmasına engel olurken, midede ya da ince bağırsakta etkin maddenin absorbe olmasına izin vermektedir. Polimerler tükrük pH'sında (pH 6.8) çözünmemektedir, ancak gastrik pH'da (pH 1.2) çözüldükleri için tat maskeleyerek iyi birer adaydırlar. Kaplamada kullanılacak polimerlerin seçiminde dikkat edilecek faktörler; etkin maddenin partikül boyutu, akış özellikleri, neme duyarlılığı, uzun dönem stabilitesi, proseste kullanılan sıcaklık ve en önemlisi de etkin maddenin taşınmasında kullanılan metottur (Sonawane ve ark. 2010). Tat maskeleyerek ve in vitro salım dengesinin kurulmasında selüloz eterleri, esterleri, polivinil asetat gibi pH'dan bağımsız suda çözünmeyen polimerler ve selüloz asetat butirat, polivinilpirolidon ve hidroksietil selüloz gibi suda çözünen polimerlerin kombinasyonları kullanılabilir (Patel Chirag J ve ark. 2013). Ayrıca metakrilik asit ve metakrilik ester kopolimerleri (Eudragit E-100, RL 30D, RS 30D, L30D-55 ve NE 30D) ilacın acılığına bağlı olarak %10 ile %40 arasında kaplama seviyesi uygulanarak tat maskeleyerek yapılabilir (Bhusnure ve ark. 2015).

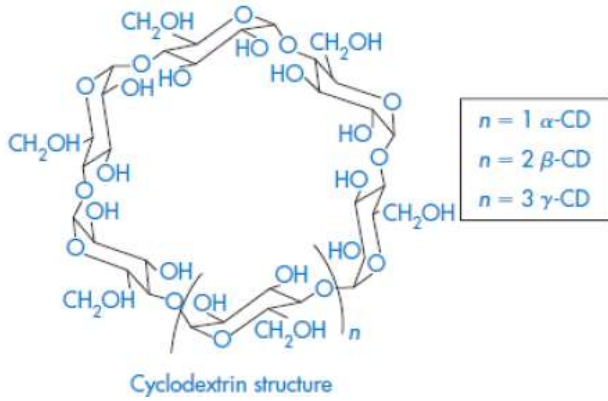
Katı partiküllerin, pelletlerin ya da (mini) tabletlerin polimer kaplaması akışkan yatak sistemleri ya da kaplama kazanlarında konvansiyonel kaplama prosesleri kullanılarak yapılabilir. Daha sonraki kaplama granülasyon-sferonizasyon, sprey kurutma ya da mikroenkapsülasyon ile gerçekleştirilebilir. Kaplama materyalinin özelliklerine bağlı olarak sulu dispersiyonlar, organik çözücüler ya da organik çözücü kullanılmayan prosesler tercih edilebilir (Walsh ve ark. 2014). En çok tercih edilen metot akışkan yatakta kaplama yapılmasıdır. Yakın zamanda ilaç yüzeylerinin

kaplanmasında gliseril palmitostearat (Precirol® ATO-5, Gattefosse, France) ve gliserol behenat (Compritol® 888-ATO, Gattefosse, France) gibi eriyik lipidlerin kullanılması çözücü kullanılmayan bir kaplama alternatifi oluşturmuştur. İkinci bir alternatif etkin maddenin şeker küreleri ya da *celphere* gibi inert başlangıç maddelerine tabakalar halinde taşınmasıdır. Tadı kötü olan etkin madde sulu ya da su içermeyen çözücüde bağlayıcıyla birlikte çözündürülür veya disperse edilir ve etkin maddenin inert substrata tutunması sağlanır. İlaçla tabakalandırılmış küreler daha sonra oral kavitede ilaç dissolüsyonunu geciktirmek üzere tat maskeleyici polimer ile kaplanır. Ardından tadı maskelenmiş kaplı küreler kapsül ya da tablet gibi final dozaj formlarının yapısını oluşturmaktadır (Bhusnure ve ark. 2015).

Mikroenkapsülasyon ise katıların ince partiküllerine, sıvıların ve dispersiyonların damllarına ince bir kaplama tabakasının uygulanması prosesidir. Mikroenkapsülasyon ile tat maskelenmesinde enterik polimerler ile birlikte pH bağımsız suda çözünmeyen polimerler ve inorganik ya da organik por oluşturucular kullanılmaktadır. Mikroenkapsülasyonda kullanılan kaplama ajanlarına örnek olarak jelatin, povidon, hidroksipropilmetil selüloz, etil selüloz, karnauba mumu, akrilikler ve şellak verilebilmektedir (Sharma ve Chopra 2010; Bhalerao ve ark. 2013). Havalı Süspansiyon Kaplama, Koaservasyon-Faz Ayrışması, Sprey Kurutma ve Sprey Dondurma, Çözücü Buharlaştırılması, Çoklu Delikli – Santrifüj Prosesi, Kazanda Kaplama, Ara Yüzey Polimerizasyonu gibi teknikler ile mikroenkapsülasyon yapılabilmektedir (Singh ve Verma 2016).

### 3. İnküzyon Kompleksleri Oluşturulması

İnküzyon kompleksi oluşumunda ilaç molekülü kompleks oluşturucu ajanın (konukçu molekülün) iç kısmına yerleşir ve stabil bir kompleks oluşturur. Kompleks oluşturucu ajan ilacın oral çözünürlüğünü azaltarak ya da tat tomurcuklarına temas eden ilaç molekülleri miktarını düşürerek acı tat hissini azaltabilir ve ilacın tadını maskeleyebilir. Bu metot en çok düşük dozdaki ilaçlar için uygundur. Temel olarak inküzyon komplekslerinde Van der Waals kuvvetleri etkilidir. Kompleks oluşturarak ilaçların tadının maskelenmesinde en çok, tatlı olması ve toksik olmaması ile  $\beta$ -siklodekstrin kullanılmaktadır (Sohi ve ark. 2004). Siklodekstrin molekülü Şekil 2-4'te şematik olarak gösterilmiştir (Abraham ve Mathew 2014).



**Şekil 2-4: Siklodekstrinlerin (CDs) yapısı** (Abraham ve Mathew 2014)

Siklodekstrinler (CDs) enzimatik olarak modifiye edilmiş nişastalardır. Siklodekstrinlerde glikopiranoz üniteleri birer halka oluşturmaktadır;  $\alpha$ -siklodekstrin 6 üniteden oluşan,  $\beta$ - siklodekstrin 7 üniteden oluşan ve  $\gamma$ -siklodekstrin 8 üniteden oluşan bir halkadır. Halka silindirikdir, dış yüzeyi hidrofilik ve iç kavite yüzeyi ise hidrofobiktir. Uygun boyuttaki lipofilik moleküller tamamen ya da kısmen kavite içerisine yerleşmektedir. Konukçu/konuk oranı genellikle 1:1 olacak şekildedir, ancak diğer sitokiyometrilere de olabilir yani bir, iki ya da üç siklodekstrin molekülü bir ya da daha çok ilaç molekülü ile kompleks oluşturabilmektedir (Abraham ve Mathew 2014). İnküzyon kompleksleri oluşturmada kullanılan temel metotlar; öğütme, katı dispersiyon/birlikte buharlaştırılmış dispersiyon, nötralizasyon, yoğurma, çökeltme, sprey kurutma, dondurarak kurutma ve eritmedir (Sharma ve Chopra 2010).

Siklodekstrinler, temelde suda düşük çözünürlüğü olan ilaçların sulu ortamdaki çözünürlüğünü artırarak, biyoyararlanımını ve stabilitesini artırmak amacıyla kullanılan kompleks oluşturucu ajanlardır. Ayrıca formülasyonlarda istenmeyen tat ve kokuları azaltmak için de kullanılmaktadır (Patil ve ark. 2014). Dünya çapında ilaç-siklodekstrin kompleksi içeren ürünler pazarlanmaktadır, ancak bunların çoğunda siklodekstrinler tat maskeleyen değil ilacın çözünürlüğünün artırılması amacıyla kullanılmıştır (Walsh ve ark. 2014).

#### 4. Granülasyon

Tat maskelemede granülasyon az maliyetli, hızlı ve kolay bir yöntemdir (Patil ve ark. 2014). Tadı acı özellikteki etkin maddeler, tatlandırıcılar, hidrofobik polimerler, lipidler veya mumlar kullanılarak kuru granülasyon, yağ granülasyon ve eriyik granülasyon teknikleri ile tadı maskelenmiş oral katı veya sıvı dozaj formları



hazırlanmaktadır (Bhalerao ve ark. 2013). Granülasyon özellikle tablet dozaj formlarının üretiminde yaygın bir proses basamağıdır ve bu basamakta tadı kısmen acı olan etkin maddelerin tadının maskelenmesi sağlanabilir. Bazı tükürükte çözünmeyen polimerler bağlayıcı olarak kullanıldığında tükürükte az çözünürlük göstermeleri ile tat maskeleyebilmektedir. Granülasyon ile partikül boyutunun büyümesi oral uygulama ile tadı acı olan etkin maddenin dilde temas edeceği etkili yüzey alanını azaltmaktadır. Yüzey alanındaki bu azalma ile tat maskelemenin etkili bir sağlanması etkin maddenin acılığına bağlı olmaktadır (Kannuri ve ark. 2011; Minde ve ark. 2016).

Granülasyon işlemi çözücü kullanılarak ya da çözücü kullanmadan yapılabilir. Kuru granülasyon kompakt yapıların/briketlerin (*slug*) oluşturulması ve öğütülerek karıştırılmasını kapsamaktadır. Yaş granülasyon ise akışkan yatak prosesi ile ya da yüksek parçalayıcı granülasyon şeklinde yapılabilir. Akışkan yatak prosesinde etkin madde hava ile birlikte oluşturulan yatak içerisinde süspand edilir ve bağlayıcının üstten püskürtülmesi sağlanır ve böylece poröz yapıda granüller oluşur. Yüksek parçalayıcı granülasyon işleminde sıvı bağlayıcı, ilaç ya da ilaç-yardımcı madde karışımına püskürtülür ve karıştırıcı ile parçalayıcının birlikte hareketi ile yoğunluğu fazla olan granüller oluşturulur (Minde ve ark. 2016). Aljinik asit, şeker alkolü solüsyonu, polikarbofil, mikrokristalin solüsyonu ve kastor yağı kullanılarak birçok ilacın yaş granülasyonu yapılabilir (Singh and Verma 2016).

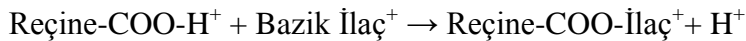
## 5. İyon Değiştirici Reçine Kompleksleri

İyon değiştirici reçineler ilaç formülasyonlarında hassas maddelerin stabilize edilmesinde, ilaçların sürekli salımının sağlanmasında, tabletlerde dağıtıcı fonksiyonuyla ve tat maskelenmesinde kullanılmaktadır (Sohi ve ark. 2004). İyon değiştirici reçineler suda çözünmeyen polimer kısmına yerleşen anyonik ve katyonik fonksiyonel gruplarla karakterize yüksek molekül ağırlığında polimerlerdir. Bu gruplar zıt yüklü iyonları değiş-tokuş etme yeteneğinde olduğu için polimer matrisine iyonlar absorbe edilmektedir (Sagar ve ark. 2012). İlaç reçineye, reçinenin ilaca kromat grafik kolonda tekrar eden maruziyetleriyle ya da reçinenin ilaç solüsyonuna uzun süreli temas etmesiyle bağlanabilmektedir. İlaçlar zıt yükteki reçine substratına bağlanarak, zayıf iyonik bağlarla çözünmeyen adsorbatlar ya da resinatlar oluştururlar, bu sayede ilaç-reçine kompleksi tükürük pH'sı koşullarında birbirinden ayrılmaz. Bu özellik ile ilaçların istenmeyen tat ve kokularının maskelenmesi sağlanır (Sohi ve ark. 2004). Tat

maskelenmesi amacıyla iyon değiştirici reğinelerin seçimi; reçinenin fonksiyonel grup özelliklerine ve değiştirilebilen grubun ortalama konsantrasyonuna, reçinenin şişme oranına, biyouyumluluğuna ve biyoparęalanabilir olmasına bağlıdır. İyon değiştirici reğinelerden ilaçların salımı gastrointestinal bölgedeki iyonik çevreye (örneğin pH ve elektrolit konsantrasyonu) ve reçinenin özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Gastrointestinal bölgede yüklü iyonlar aracılığıyla reğinelere bağlı olan ilaçlar, reğineden serbestlenerek difüzyon ile salınırlar (Abraham ve Mathew 2014).

### 5.1. İyon Değiştirici Reğinelerin Sınıflandırılması

İyon değiştirici reçineler pozitif ya da negatif yüklü fonksiyonel gruplar içerebilmektedir bu yüzden anyonik ya da katyonik değiştiriciler olarak sınıflandırılmaktadırlar. Her bir kategori de zıt yüklü iyonlara olan afinitesine göre kendi içinde güçlü ya da zayıf olarak alt gruplara ayrılır. Güçlü katyon değiştirici reğinelerde sülfürik asit bölgeleri, zayıf katyon değiştirici reğinelerde karboksilik asit kısımları, güçlü anyon değiştirici reğinelerde katerner amin iyonik bölgeleri, zayıf anyon değiştirici reğinelerde temel olarak tersiyer amin kısımları bulunmaktadır. Suda çözünmeyen iyon değiştirici reçineler farklı şekilde sunulur, örneğin katyon değiştirici reçineler sodyum, potasyum ya da amonyum tuzları halinde ve anyon değiştirici reçineler klorür tuzu halindedir (Sonawane ve ark 2010; Sagar ve ark. 2012). Yüklü ilaçlar iyon değiştirici reğinelere kolon ve küme metodu olarak iki şekilde yüklenmektedir. Kolon metodunda yüksek konsantrasyonda ilaç solüsyonu reçine partikülerinden oluşan bir kolondan geçirilir. Küme metodunda ilaç solüsyonu belirli bir miktarda reçine partikülü ile dengeye gelene kadar karıştırılır. İlaç-reçine kompleksi oluşması sırasında reaksiyon aşağıdaki gibidir (Sharma ve Lewis 2010);



En çok kullanılan iyon değiştirici reçine örnekleri Tablo 2-19'da verilmiştir (Walsh ve ark. 2014).

**Tablo 2-19: İyon değiştirici reçine rnekleri (Walsh ve ark. 2014)**

Yardımcı madde	Fonksiyonel grup	Karşıt iyon	Ticari adı
<b>Kuvvetli asit katyon değiştirici reçine</b>			
Stren/Divinil benzen kopolimeri	-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-H <sup>+</sup>	Indion <sup>®</sup> 244 Amberlite <sup>™</sup> IRP69
Sodyum polistren sülfonat USP	-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-Na <sup>+</sup>	Indion <sup>®</sup> 254 Tulsion <sup>®</sup> 344
<b>Zayıf asit katyon değiştirici reçine</b>			
Poliakrilin potasyum USP/NF	-COO <sup>-</sup>	-K <sup>+</sup>	Amberlite <sup>™</sup> IRP88 Indion <sup>®</sup> 294 Tulsion <sup>®</sup> 339
apraz bağlı poliakrilik matriks	-COO <sup>-</sup>	-K <sup>+</sup>	Indion <sup>®</sup> 414 Indion <sup>®</sup> 234
Poliakrileks reçine	-COO <sup>-</sup>	-H <sup>+</sup>	Amberlite <sup>™</sup> IRP64 Tulsion <sup>®</sup> 335
apraz bağlı poliakrilik matriks	-COO <sup>-</sup>	-H <sup>+</sup>	Indion <sup>®</sup> 204 Indion <sup>®</sup> 214
<b>Kuvvetli baz anyon değiştirici reçine</b>			
Kolestiramin reçine USP/EP	-N <sup>+</sup> R <sub>3</sub>	-Cl <sup>-</sup>	Duolite <sup>™</sup> AP143/1083 Duolite <sup>™</sup> AP143/1093 Tulsion <sup>®</sup> 412 (CHL) Indion <sup>®</sup> 454
<b>Zayıf baz anyon değiştirici reçine</b>			
Stren/Divinil benzen kopolimeri	-N <sup>+</sup> R <sub>2</sub>	-H <sup>+</sup>	Amberlite <sup>™</sup> IR 4B

## 6. Katı Dispersiyonlar

Katı dispersiyonlar, bir ya da daha fazla etkin maddenin inert bir taşıyıcı ya da matrikste katı halde eritme (füzyon), çözücü ya da eriyik-çözücü metodu ile hazırlanan dispersiyonları şeklinde tanımlanmaktadır. Katı dispersiyon sistemlerinde kullanılan taşıyıcılar povidon, farklı molekül ağırlıklarında polietilen glikoller, hidroksipropilmetil selüloz, üre, mannitol ve etil selüloz olarak sayılabilmektedir (Sonawane ve ark. 2010). Katı dispersiyon tekniği ile tadı maskelenmiş formülasyon geliştirmede şellak ve zein gibi doğal polimerler ile akrilik asit polimerleri ve ftalat türevleri gibi enterik polimerler iyi birer seçimdir (Patel Chirag J ve ark. 2013).

## 7. Çoklu Emülsiyonlar

Su/yağ/su ya da yağ/su/yağ tipi çoklu emülsiyonlar etkin maddelerin i fazda tutulduğu veziküler sistemleridir. Tutulan etkin maddeler i fazdan dış faza doğru membran fazı aracılığıyla taşınabilirler. Bu faz sistemden ilacın salımını kontrol eder. Eğer sistem kabul edilebilir bir raf ömründe stabil kalıyorsa, formülasyon ilacın tadını da maskeleyebilmektedir (Sagar ve ark. 2012). Yağ/su/yağ emülsiyonu su molekülleri

içerisinde disperse olan yağ damlacıklarını içermektedir, buna karşılık su/yağ/su emülsiyonu ise iç ve dış fazların yağ ile birbirinden ayrılmasıyla karakterizedir. Klorokin sülfatın her iki tipteki çoklu emülsiyonu hazırlanmıştır, ilacın tadının kısmen maskelenebildiği ortaya konulmuştur (Vummaneni ve Nagpal 2012). Çoklu emülsiyonlarda stabilite ile ilgili majör problem termodinamik açıdan stabil olmayan iki arayüze sahip olunmasıdır. Stabilizasyon için, biri su/yağ arayüzeyi için düşük HLB değerine sahip, diğeri yağ/su arayüzeyi için yüksek HLB değerine sahip iki farklı emülsifiyan gerekli olmaktadır (Patil ve ark. 2014).

### **8. Lipozom Oluşturulması**

Tadı oldukça kötü olan etkin maddelerin tadının maskelenmesinde ilacın hapsedilmesine dayanan bir metot da ilacın lipozomlarda tutulmasıdır. Lipozomlar, çoğunlukla çoklu lipid tabakalarından oluşan, ilaç ya da biyolojik ajanın lipid molekülü içerisinde tutulduğu sferik taşıyıcı moleküllerdir. Yağlar-lipidler, sürfaktanlar ve polialkoller ağız içerisindeki vizkoziteyi artırarak tadı kötü olan ilaçların tat reseptörleri ile etkileşimi azaltır, böylelikle tat maskeleyen etkinliğini artırır (Bhalerao ve ark. 2013). Tadı acı olan etkin maddeler çoğunlukla hidrofobik yapıdadır bu yüzden fosfatidik asit ve  $\beta$ -laktoglobulin'den oluşan lipoproteinler; tuzlara, asitlere, şekerlere ya da tatlı aminoasitlere karşı olan cevabı etkilemeden bu acı etkin maddelerin tat reseptör membranındaki hedef bölgelerini maskeleyebilirler. Acı tada sahip birçok ilacın tadının fosfatidik asit, fosfatidilinositol, soya lesitini gibi fosfolipidlerle inhibe edildiği çalışmalar ortaya konulmuştur (Sonawane ve ark. 2010).

### **9. Ön İlaç Yaklaşımı**

Ön ilaç; biyotransformasyon ile farmasötik olarak aktif bileşiği açığa çıkaran, kimyasal olarak modifiye edilmiş inert bir ilaç prekürsörüdür. İlacın tadının acılığı tat reseptörü substratının adsorbsiyon reaksiyonu etkinliğine bağlıdır bu da substratın moleküler geometrisi ile ilişkilidir. Ana molekülün değişimi ile bir türevi oluştuğunda, geometrisi de değişir ve adsorbsiyon sabiti de bundan etkilenir. Bu nedenle acı tada verilen cevap ya da tat reseptörü-substrat adsorbsiyon sabiti ana molekülün moleküler konfigürasyonunun modifiye edilmesiyle değişebilmektedir (Tripathi ve ark. 2011). Ön ilaçlar suda çözünürlüğün azaltılması ya da artırılması, acı tadın maskelenmesi, lipofilikliğin artırılması, adsorbsiyonun artırılması, lokal yan etkilerin azaltılması ve ana

molekölün membran permeabilitesinin değiştirilmesinde kullanılabilir (Sagar ve ark. 2012). Geri dönüşümlü ilaç modifikasyonu ile ilgili yapılan araştırmalarda en çok, tadı oldukça kötü olan antibiyotiklere yoğunlaşılmıştır (Patil ve ark. 2014).

### 10. Adsorbsiyon ile Tadın Maskelenmesi

Adsorbatlar çoğunlukla diğer tat maskeleyme teknikleriyle beraber kullanılmaktadır. İlaç poröz bir komponent matriksi içerisine hapsedilir ya da absorbe ettirilir, böylelikle tadı acı olan ilaç oral kaviteden geerirken ilacın geciktirilmiş salımı ile tadının maskelenmesi sağlanır. Tadı acı olan ilacın adsorbatı, bu türdeki ilaçların tükürkte daha az çözünen versiyonları olarak sayılabilmektedir. Adsorbsiyon, ilacın solüsyonunun hazırlanması, bunun çözünmeyen bir toz ile karıştırılması, çözücünün uzaklaştırılarak tozun kurutulması ve kuruyan bu adsorbatlar kullanılarak final dozaj formunun hazırlanmasını içermektedir. Veegum, bentonit, silika jel ve silikatlar tadı kötü olan ilaçların adsorbatlarının hazırlanmasında kullanılabilir (Bhalerao ve ark. 2013).

### 11. Lipidler ve Lesitinler gibi Lipofilik Taşıyıcılarla Tadın Maskelenmesi

**Lipidler:** Yağlar, sürfaktanlar, polialkoller ve lipidler ağız içerisinde vizkoziteyi artırır ve tat tomurcuklarını kaplarlar bu yüzden tat maskeleyme potansiyeline sahiptirler (Minde ve ark. 2016). Farmasötik endüstride kullanılan temel lipid yardımcı maddeleri hidrojenize sebze yağları, kısmi gliseritler, polioksilgliseritler, etoksillenmiş gliseritler ve yemeklik yağ asidi esterleri ile çeşitli alkoller (mumlar) sayılabilir. Tat maskeleyme amacıyla birçok farklı lipid yardımcı maddeleri ve teknolojiler kullanılabilir, örneğin; sıcak eriyik kaplama, spreyci dondurma, eriyik ekstrüzyonu ya da eriyik granülasyon gibi. Ancak, uygun yardımcı madde seçimi için bu maddelerin fizikokimyasal özelliklerinin, etkin madde salımına etkisinin ve tat maskeleyme etkinliğinin anlaşılması gerekmektedir (Walsh ve ark. 2014).

**Lesitin ve Lesitin-Benzeri Maddeler:** Lesitin ya da lesitin-benzeri maddelerin fazla miktarda kullanıldığı formülasyonlarda etkin maddelerin acı tadının kontrol edilebileceği belirtilmiştir. Magnezyum Alüminyum Silikat ile birlikte soya lesitini Talampisilin HCl'in kötü olan tadının maskelenmesinde kullanılmıştır (Sohi ve ark. 2004).

## 12. Tat Baskılayıcılar ve Tat Artırıcılar

Tat fizyolojisi alanında özellikle acı tat için spesifik, evrensel bir inhibitör geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Acı tadın spesifik bir inhibitörünün keşfedilmesindeki temel zorluk, acı tadı olan bir maddenin tadını inhibe eden bir inhibitör farklı gruptaki başka bir acı maddeyi etkilemeyebilmektedir (Patil ve ark. 2014).

Linguagen'in acı blokörlerinin çoğu (örneğin adenosin monofosfat), G-protein ile birleşik reseptör (GPCR) bölgelerine bağlanmak için acı maddeler ile yarışmaktadır. Genellikle hidrofobik nitelikteki bu acı maddeler reseptör bölgelerine sıkı bir şekilde bağlanarak etkileşim gösterirler. Lipoproteinler evrensel acı tat blokörleridir. Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda fosfatidik asit ve  $\beta$ -laktoglobulinden meydana gelen lipoproteinlerin acı tada karşı tat sinir cevaplarını inhibe ettiği, ancak şekerlere, amino asitlere, tuzlara ya da tuzlara verilen cevabı etkilemediklerini ortaya koymuştur (Sagar ve ark. 2012).

Neohesperidin fosfolipidleri tat reseptörleriyle kimyasal olarak etkileşmeleri ile tat baskılayıcı bir karaktere sahiptir. Serinletici ve ısıtıcı ajanlar, tat reseptörlerini aşırı uyarılarla meşgul ederek acı tada karşı bir engel oluşturarak beyini başka bir deyişle kandırmaktadır bu sayede ilaçların acı tadını maskeler. Ökalyptol (serinletici ajan) ve metil salisilat (ısıtıcı ajan) karışımı Timol'ün acı tadının maskelenmesinde kullanılmıştır. Tat artırıcılar ise tatlı tadın hissedilmesini artırarak istenmeyen tadı maskelerler. Taumatin, neohesperidin dihidrokalkon ve glisirizin gibi çeşitli tat artırıcılar; sodyum ya da kalsiyum sakkarinat, sakkarin, asesülfam ve siklamatların tadının algılanmasını artırır (Singh ve Verma 2016).

Fenoller, sodyum fenolatlar gibi duyarsızlaştırıcı ajanlar ağız ile beyin arasında tat mesajı iletiminin sağlandığı proses olan tat transdüksiyonunu engelleyerek tat tomurcuklarının hissizleştirilmesini böylece ilacın tadının maskelenmesini sağlarlar (Gupta ve ark. 2010).

## 13. Jelasyon ile Tadın Maskelenmesi

Acı tada sahip olan bir ilaç içeren tablet yüzeyinin suda çözünmeyen bir şekilde jelasyonu tat maskelemede kullanılabilir. Sodyum aljinat, iki değerlikli metal iyonlarının varlığında suda çözünmeyen bir jelasyon oluşturma yeteneğine sahiptir.

Amiproloz HCl içeren tabletlere sodyum aljinat alt kaplaması ve kalsiyum glukonat üst kaplaması yapılarak tadı maskelenebilmiştir. Tükürük varlığında, sodyum aljinat iki değerlikli kalsiyum ile etkileşmekte ve suda çözünmeyen bir jel oluşturmaktadır bu da ilacın tadının maskelenmesini sağlamaktadır (Sharma ve Lewis 2010).

#### **14. Tuz ve Türevlerinin Oluşturulması**

Bu yaklaşımda tat tomurcukları için etkin maddenin kimyasal kompozisyonunun modifiye edilmesi amaçlanmaktadır (Minde ve ark. 2016). Tuz oluşumu genellikle API'nin tükürükteki çözünürlüğünü geciktirmektedir böylelikle tadın algılanma süresini de uzatmaktadır (Singh ve Verma 2016). Sodyum bikarbonat gibi bir metal bikarbonatı eklemek suda çözünebilir İbuprofen tuzlarının sulu solüsyonlarında tadın maskelenmesini sağlamıştır. Aynı şekilde Kafein'in acı tadı sodyum bikarbonat, askorbik asit, sitrik asit ve tartarik asit kullanılarak karbonlanmış oral katı preparat şeklinde hazırlandığında maskelenebilmektedir. Sodyum klorür, sodyum asetat, sodyum glukonat gibi sodyum tuzlarının bazı acı tadı olan bileşiklerin güçlü bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir (Sohi ve ark. 2004; Sonawane ve ark. 2010).

#### **15. Vizkozite Modifikasyonu ile Tadın Maskelenmesi**

Sıvı oral süspansiyonlarda, tadı oldukça kötü olan etkin maddelerin tadının maskelenmesinde kaplı partiküllerin süspande edilmesi ya da mikrokapsüller yeterli olmayabilmektedir. Böyle durumlarda vizkozite artırıcıların kullanılması katı partikül yüzeyinden çözünen ilacın süspande edilen ortama taşınmasını geciktirmektedir. Ayrıca, tadı kötü olan etkin madde ile tat reseptörlerinin etkileşmesini azaltmaktadır bu sayede tat maskeleyme etkinliği artmaktadır (Bhalerao ve ark. 2013).

#### **16. pH düzenleyiciler**

pH modifiye edici ajanlar sulu ortamda spesifik bir pH mikroçevresi oluşturarak ilacın tükürükte in situ çökmesini sağlayarak özellikle süspansiyon gibi sıvı dozaj formlarında tat algılanmasını azaltmaktadırlar (Minde ve ark. 2016).

## **17. Diğer Yöntemler**

### **17.1. Efervesan Ajanlar ile Tadın Maskelenmesi**

İlaçların oral uygulanmasında efervesan ajanların kullanımının suda çözünmeyen tadı kötü ilaçların tadının maskelenmesinde avantajlı olduğu ortaya koyulmuştur. Yakın zamanda, oral kaviteden bukkal, sublingual ve gingival absorpsiyonlarının sağlanması için fentanil ve proklorperazinin efervesan tabletleri geliştirilmiştir. Formülasyonda ilaç ile birlikte efervesan ajanın bulunması oral kaviteden absorpsiyonunu kolaylaştırmış ve acı olan tadın maskelenmesini sağlamıştır. Fentanil formülasyonuna absorpsiyona yardımcı olması açısından ayrıca ilave pH düzenleyici ajan da ilave edilmiştir (Sharma ve Lewis 2010).

### **17.2. Devamlı Çok Amaçlı Eriyik Teknolojisi (CMT)**

Devamlı Çok Amaçlı Eriyik Teknolojisi etkin maddelerin sürekli olarak granülasyonu ve kaplanması için geliştirilen yeni bir teknolojidir ve tat maskelenmesinde de başarılı bir şekilde uygulanabileceği tahmin edilmektedir (Minde ve ark. 2016).

### **17.3. Islak Sferik Aglomerasyon (WSA)**

Islak sferik aglomerasyon, mikroenkapsülasyon prosesiyle birlikte Enoksasin'in acı tadının maskelenmesinde kullanılmıştır. Hazırlanan mikrokapsüllerin ticari Enoksasin 100 mg tabletler ile biyoeşdeğer olduğu av köpekleriyle yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuştur (Sohi ve ark. 2004).

### **17.4. Kütle Ekstrüzyonu**

Bu teknoloji etkin maddenin; suda çözünebilir polietilen glikolün çözücü karışımı kullanılarak yumuşatılması, metanol kullanılması, yumuşatılan kütlenin ekstrüderden geçirilerek silindir şekilli ürün eldesi ve bu ürünün ısıtılmış bıçaklardan geçirilip segmentlere ayrılarak tablet haline getirilmesi gibi basamaklardan oluşmaktadır. Kuru haldeki silindir, acı tada sahip etkin madde granüllerinin kaplanması ve böylelikle ilacın tadının maskelenmesinde kullanılmaktadır (Minde ve ark. 2016).



### **2.3.4.2.Ağızda Dağılabilen Tabletlerde Tat Maskelenmesinin Değerlendirilmesi**

Tadı maskelenmiş formülasyonların incelenmesinde tat değerlendirilmesi önemli bir kalite kontrol parametresidir. Yeni bir moleküler bileşik, ilaç ya da formülasyonun tadı in vitro ya da in vivo metotlar kullanılarak değerlendirilebilir. İn vivo yaklaşımlar insan tat panel çalışmaları, elektrofizyolojik metotlar ve hayvan çalışmalarını içermektedir. Özel tasarlanmış aparat ile tat sensörleri kullanarak modifiye farmakopeal metotlarla ilaç salımını değerlendiren çeşitli yenilikçi in vitro ilaç salım çalışmaları ilaçların ya da ürünlerin tadının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Elektronik dil ya da E-dil olarak da bilinen çok kanallı tat sensörü sistemi, insanlardaki biyolojik tat algılama mekanizmasına benzer olarak tadın belirlenmesini sağlamaktadır. Ayrıca oldukça seçici özellikteki çeşitli tat sensörleri geniş aralıktaki birçok kimyasal tat yoğunluğu ve kalitesi açısından gruplara ayırma potansiyeline sahiptir (Anand ve ark. 2007).

#### **2.3.4.2.1.Tat Değerlendirilmesinde İn Vivo Yaklaşımlar**

İN vivo çalışmalarda uyarıcı insanların ya da hayvanların dillerine uygulanmaktadır. Uyarıcı burada tat tomurcukları membranlarında bulunan reseptörlerle etkileşime girer ve bilgi elektriksel sinyale dönüştürülür daha sonra sinirler aracılığıyla beyinde tadın algılandığı bölgeye taşınır. İn vivo yaklaşımlar; insan tat panel çalışmaları, elektrofizyolojik metotlar ve hayvan çalışmalarından oluşmaktadır (Anand ve ark. 2007).

#### **İnsan Tat Panel Çalışmaları**

İlaçların tadının değerlendirilmesinde insanların kullanıldığı çalışmalardır. Çalışma protokolü iyi klinik uygulamalarına göre (GCP) oluşturulur ve etik kurula sunulur. Gönüllülerin yaş, sağlık durumu, ilaç kullanımı, sigara-alkol kullanımı, hamilelik, allerji, diş sağlığı, tat algılanmasını etkileyebilecek herhangi bir hasar gibi özellikleri belirlenerek çalışmaya dahil olmaları ya da çalışma dışında bırakılmalarına karar verilmektedir. Gönüllüler çalışma prosedürü, ilaç ya da formülasyonun toksisitesi ve içerdiği riskler hakkında bilgilendirilir. Gönüllülerin bilgileri (ad, yaş, cinsiyet ve diğer bilgiler) etik kurulda gizli tutulur (Anand ve ark. 2008).

İnsan tat panel çalışmalarında kontrollü prosedürler çerçevesinde besinler, kimyasallar, ilaçlar vb.'nin sağlıklı gönüllülerdeki tat cevapları değerlendirilerek tatları

tahmin edilmektedir. Gönüllüler standardın ve test edilen maddenin tadının kalitesini ve yoğunluğunu farklı nitelendirici ölçülerde değerlendirir. Bu nitelendirici ölçüler toplam tat yoğunluğu, tatlı, acı, tuzlu, ekşi, metalik, serinletici, sıcak, baharatlı, yakıcı, anestezik, astrenjan, mentollü, ısıtıcı, keskin, tahriş edici, kuru, baticı gibi test edilen maddenin çeşitli özelliklerini içerebilmektedir. Değerlendirirken her bir sığfata sıfırdan beşe kadar ya da hatta dokuzaya kadar numara verilecek şekilde bir skorlama yapılır (en yüksek numara verilmesi o parametrenin maksimum yoğunluğunu ifade eder örneğin; 0 = güzel, 1 = tatsız, 2 = daha sonra ağızda acı his bırakan, 3= hemen acı his veren, 4 = kısmen acı, 5 = oldukça acı gibi). Bazı skorlama sistemleri düşük numaraları tadı olmayan ya da güzel tatlı olan formülasyonlara verirken yüksek numaraları tadı oldukça kötü olanlara vermektedir, bazen bunun tam tersi şekliyle de skorlandırma olabilmektedir. Zamana bağılı bir profil oluşturmak için, sıfatlara ait yoğunluklar farklı zaman noktalarında belirlenmektedir (Anand ve ark. 2007; Pein ve ark. 2014; Sarika ve Vilas 2014). Çalışma 4–30 sayıda sağlıklı yetişkin gönüllü ile yapılmaktadır. Gönüllüler 18 ile 29 yaş aralığında seçilmektedir. İnsanlarda tadın algılanması ulusal özellikler, yeme alışkanlıkları ve yaşa bağılı olarak değışkenlik göstermektedir. Yeşkinlerde yapılmış olan bir tat çalışmasının çocuklara uyarlanması hatalı sonuçlara götürebilmektedir, bu nedenle yaşa bağılı farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır (Pein ve ark. 2014).

İlaç formülasyonlarının panelistlere uygulanmasında gerçek koşulları ifade edebilen en yaygın yöntem ilacı direkt dilin üzerine yerleştirmektir. İlaç dil üzerine yerleştirildikten sonra ilk zaman noktası değerlendirmesi hemen uygulama sonrasında belirlenir veya 10 s, 15 s, 20 s ya da 30 s şeklinde önceden belirlenmiş zaman noktalarında değerlendirme yapılır (Pein ve ark. 2014). Ağızda dağılabilen tabletlerin tat değerlendirilmesinde tabletler direkt olarak dil üzerine yerleştirilerek tamamen dağılmalarına izin verilmektedir (Anand ve ark. 2007).

### **Hayvan Çalışmaları**

Şişe testleri ve olumsuz tat koşullanması testlerinde hayvanlar kullanılarak tat tercihlerinin ve uyarana ait konsantrasyon-cevap özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu testler sıçanlar, fareler, kediler ve köpekler ile yürütülmektedir. Fizyolojik araştırmalardan elde edilen verilerle karşılaştırılabilir özellikte veriler

sağlayabilen davranış testi metotları geliştirmek üzere çalışmalar yapılmaktadır (Sarika ve Vilas 2014).

### **Elektrofizyolojik Metotlar**

Hayvanlardan, primat ve insanların tat sinirlerinden elde edilen elektrofizyolojik kayıtlar tat duyusunun fizyolojisine genel bir bakış açısı getirmektedir. Uyarana karşı tekli glosofarinjeal ya da korda timpani sinirleri ile çoklu sinir kümelerinden elde edilen cevaplardan tat değerlendirilmesinde yararlanılabilmektedir. Literatürde bu amaçla kullanılan fareler, su kurbağaları (*Rana ctesbeiana*) ya da gerbiller (*Meriones unguiculatus*) tanımlanmaktadır. Bu testlerde hayvan anesteziye tabi tutulur ardından korda timpani sinir kümesine ve/ya da glosofarinjeal sinire elektrotlar yerleştirilir. Test solüsyonları kontrollü bir periyotta dilden geçirilir. Korda timpani ve/ya da glosofarinjeal sinirden elde edilen elektrofizyolojik kayıtlar tat uyarana ait geçici profillerin direkt ölçülmesini ya da doz cevap eğrilerinin oluşturulmasını sağlamaktadır (Sarika ve Vilas 2014).

#### **2.3.4.2.2. Tat Değerlendirilmesinde İn Vitro Yaklaşımlar**

İn vivo tat değerlendirmesi geniş panellere ve ayrıntılı analizlere ihtiyaç duymaktadır, güvenlik ve programlama açısından sorunlar ortaya çıkabilmektedir ve çalışma zaman alıcı ve maliyetli olabilmektedir (Sagar ve ark. 2012). Ayrıca in vivo testler için göz önünde bulundurulması gereken etik konular ve birey içi varyasyonlar söz konusudur bu yüzden in vitro tat değerlendirmeleri daha popüler hale gelmektedir. İn vitro tat testleri ilacın ya da ürünün tadının değerlendirilmesinde indirekt metotlardır. Dozaj formlarının bukkal dissolüsyonunu ve böylece ağız içinde salımını simüle etmede ilaçların kovansiyonel diyalizinin ya da farmakopeal metotların adapte edildiği yeni dissolüsyon çalışmaları bulunmaktadır (Sawan 2015). Tat değerlendirilmesinde formülasyonlardaki kompleksliğin veya kaplamanın etkinliğini ölçmede salım çalışmaları yaygın olarak kullanılmaktadır (Anand ve ark. 2007).

FIP/AAPS kılavuzlarına göre, özellikle ağızda dağılılabilen tabletlerdeki kaplı partiküller ya da granüller için tadın göreceli olarak değerlendirilmesinde erken zaman noktalarındaki (örneğin  $\leq 5$  dk) dissolüsyon değerlerine bir temel oluşturmak amacıyla nötral pH ortamında salım çalışmaları yapılmaktadır. Çözünme hızı kriterleri (örneğin 5 dakika içerisinde  $\leq 10\%$  çözünme gibi) büyük ölçüde ilacın tat yoğunluğuna bağlıdır ve

organoleptik ölçümlerin elimine edilerek tat maskeleyme özelliklerinin incelenmesini sağlamaktadır (Anand ve ark. 2007).

Spektrofotometrik metot kullanıldığında bilinen miktarda tadı maskelenmiş formülasyon 10 ml distile su ile 10 ml'lik enjektörde 30 saniye 5 kere uçtan uca döndürülerek karıştırılır ve test edilecek ortam membran filtreden geçirilerek filtradaki ilaç konsantrasyonu spektroskopik olarak belirlenir. Eğer konsantrasyon eşik konsantrasyonun altındaysa, in vivoda acı tadın maskelenebileceği sonucuna varılır. (Sagar ve ark. 2012). Aromalar ve tatlandırıcılar gibi UV absorbe edici bileşenlerin varlığında genelde HPLC tercih edilmektedir. Bununla birlikte, tat maskeleyici formülasyondaki yardımcı madde:ilaç oranı yüksek olduğunda UV değerlendirilmesinde ilaç sinyali arka planda çoğunlukla ayırt edilememektedir (Anand ve ark. 2007).

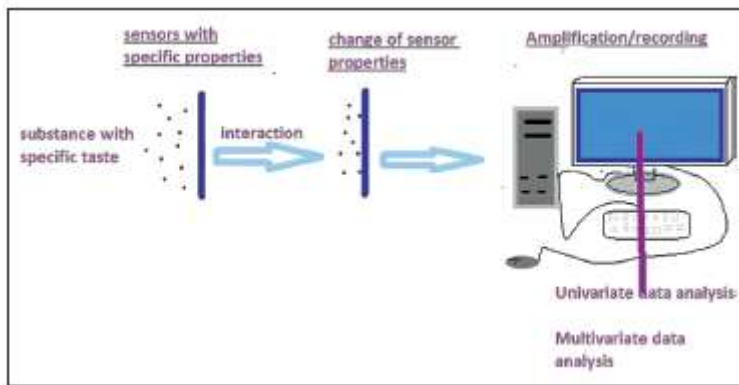
### **Biyomimetik Tat Algılayıcı Sistemler (Elektronik Diller)**

Biyomimetik tat algılayıcı sistemler piyasada tat sensörleri, elektronik diller ya da e-diller olarak bilinirler. Bu sistemler biyolojik tadın tanımlanmasında üç seviyeye dayanarak hareket eder; reseptör seviyesi (insanlardaki tat tomurcukları, e-dildeki prob membranlarına karşılık gelir), sirkülasyon seviyesi (insanlardaki sinirsel taşıma, e-dildeki dönüştürücüye karşılık gelir) ve algı seviyesi (insanlarda talamustaki bilişsel mekanizma, e-dildeki bilgisayar ve istatistiksel analize karşılık gelir) (Sarika ve Vilas 2014). Bu araçlar maddelerin ya da ürünlerin organoleptik ve kimyasal özelliklerinin kalitatif ve kantitatif analizini yapmak üzere kemometrik metodolojiler ile donatılmış elektrokimyasal sensörleri kullanmaktadır. Tat sensörleri insanlardaki kapsamlı ve kompleks tat duygusunun kendi yapılarında tekrar oluşturulmasını sağlayan akıllı sensörler olarak hareket ederler (Anand ve ak. 2007).

Elektronik diller ya da tat sensörleri, formülasyonların tat özelliklerini kısa zamanda göstermeye yarayan ve insanlarda yapılan tat değerlendirmesine yardımcı veriler sağlayan araçlardır. Elektronik dil uygulamasında test edilen maddenin yeter miktarda suda çözünür olması gereklidir. Etanol gibi yardımcı çözücüler kullanılarak test edilen maddenin çözünürlüğü artırılabilir ve elektronik dillerin kullanım kapsamı genişletilebilir. Bu araçlar sensör dizisi, sinyallerin alınmasını ve yayılmasını sağlayan ekipman, ve şekillerin tanınmasını sağlayan kısım olarak üç ana bileşenden meydana

gelmektedir. Son yıllarda potansiyel, direnç spektroskopisi ve voltametriye dayanan elektronik diller ya da tat sensörleri geliştirilmektedir (Latha ve Lakshmi 2012).

Elektronik tat algılayıcı sistemlerde kol kısmına yerleştirilmiş çok sayıda farklı sensör tipleri, örnek tablası, amplifikatör ve verilerin kaydedilmesi için bilgisayar yer almaktadır. Şekil 2-5'te elektrokimyasal tat algılayıcı sistemlerin temel çalışma prensibi gösterilmektedir. Bu sistem spesifik tat özelliğine sahip moleküllerin insan dilindeki tat tomurcuklarına temas ettiğinde meydana gelen olayları taklit etmektedir. Tat tomurcukları gibi sensörler yüzeyleri aracılığıyla bu moleküller ile etkileşerek potansiyelde değişiklik yaparlar. Bu sinyaller fizyolojik etki potansiyeli ile kıyaslanarak bilgisayar ile kaydedilir ki bu da fizyolojik seviyede sinir ağına karşılık gelmektedir. Elde edilen veriler sonradan mevcut sensör cevaplarının matrisine dayanarak insan belleği ya da var olan tat modelleri ile kıyaslanarak incelenebilmektedir (Latha ve Lakshmi 2012).



**Şekil 2-5: Elektronik tat algılayıcı sistemlerin temel prensibi** (Latha ve Lakshmi 2012).

Elektronik dil tekniği bazı ticari ilaçlardaki acılığın kantitatif olarak değerlendirilmesinde uygulanmıştır. Kinin hidroklorür acılık için standart olarak kabul edilmektedir. Kinin gibi molekülde amino grupları taşıyan bazı ilaçlar, negatif yüklü membranlar içeren tat sensörünün 1 ya da 2 kanalındaki göreceli elektrik potansiyeli (mV) cevabına göre, insanlarda yapılan tat testinde elde edilen acılık cevabı ile karşılaştırılabilen iyi bir korelasyon göstermiştir. İkinci olarak, Diklofenak sodyum ya da Salisilik asit gibi anyonik ilaçlar acılıktan ziyade ekşi olmalarına rağmen, kanal 5 ya da 6'da pozitif yüklü membran olması uygunluk göstermiştir. Teofilin, Kafein ve Metronidazol gibi molekülde hem amino (katyonik) hem de karboksilik asit grupları (anyonik) olan ilaçlar, insanlarda yapılan tat testinde acılık cevabı elde edilmiş olmasına

rağmen 1 ya da 2 kanalındaki elektrik potansiyelini (mV) artırmamıştır. Bu yüzden ilaçların acılığının değerlendirilmesinde farklı tipte membran komponentlerine gereksinim duyulmaktadır (Minde ve ark. 2016).

### **Astree Elektronik Dil**

Astree elektronik dil sistemi (Alpha M.O.S.) kalitatif ve kantitatif analiz için yedi adet sensör-prob donanımından oluşan tat algılayıcı bir araçtır. Formülasyon örnekleri için 16 ya da 48 adet kısımdan meydana gelmektedir ve tamamen otomatiktir. Problar duyarlılık ve seçicilik sağlayan özel organik kaplama ile kaplı bir silikon iletken içermektedir. Örnekteki uyarıcı moleküller özel organik kaplama ile etkileşerek sensörün fiziksel özelliklerini değiştirir ve potansiyel değişimine neden olur. Ölçümler potansiyometrik olarak yapılır, okunan değerler Ag/AgCl referans elektroduna karşı elde edilir. Her prob bütün tat profilini kapsamak için çapraz seçici özelliktedir. Sistem örnekleme, ölçme, sayıya dönüştürme, kaydetme ve potansiyometre okumalarını işleme gibi fonksiyonlarını yazılımla bütünleştirilmiş çok değişkenli istatistiksel araçlar kullanarak yapar (Sarika ve Vilas 2014).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Formülasyon Denemelerinde Kullanılan Gereçler

Tez çalışması kapsamında formülasyon denemelerinde kullanılan hammadde/kimyasal maddeler Tablo 3-1’de ve ekipmanlar Tablo 3-2’de verilmiştir.

**Tablo 3-1: Formülasyon Geliştirme Çalışmalarında Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Hammadde ya da Kimyasal Adı	Kaynağı
Atomoksetin Hidroklorür	Hetero Drugs
Hidroksipropilmetilselüloz (Methocel E3)	Colorcon
Gellan zımkı	Pfannenschmidt
Veegum	Vanderbilt Minerals
Polietilenglikol 20000P	Clariant
Mannitol 200	Merck
Krospovidon	Ashland
Beyaz Çikolata Aroması	Firmenich
Aspartam	Ajinomoto Group
Sukraloz	Ji An Newtrend Tech
Magnezyum Stearat	Faci
Potasyum dihidrojen fosfat (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )	Merck
Hidroklorik Asit (HCl)	Merck
Trietilamin	Merck
Fosforik Asit (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )	Merck
Asetonitril	JT Baker
Etanol	Merck
Üre	Merck
1-dekan sülfonik asit sodyum tuzu [CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> SO <sub>3</sub> Na]	Merck

**Tablo 3-2: Formülasyon Geliştirme Çalışmalarında Kullanılan Ekipmanlar**

Kullanılan Ekipman	Kaynağı
Ultrasonik banyo	Bandelin
Manyetik karıştırıcı	Jeiotech
Distile su cihazı	Millipore
Dissolüsyon cihazı	Distek
PET Filtre	Chromafil
PTFE Filtre	Millipore
PVDF Filtre	Millipore
Naylon Filtre	Millipore
Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	Shimadzu
HPLC Kolonu	Waters XTerra RP8, 100 x 4.6 mm, 5µm
HPLC Kolonu	Zorbax Eclipse XDB-C8, 150 x 4.6mm 5µm
HPLC Kolonu	Waters XTerra RP8 3.5µm 150x4.6 mm (seri no: 012633150140-11)
HPLC Kolonu	Waters XTerra RP8 3.5µm 150x4.6 mm (seri no: 012633150140-14)

Kullanılan Ekipman	Kaynağı
Terazi	Mettler Toledo
pH metre	Mettler Toledo
Lab tipi yaş granülatör	Comasa
Etüv	Ecocell
Küçük karıştırıcı	Aymes
El eleği (#20 mesh ve #40 mesh)	Ender Mühendislik
Tablet baskı makinesi	Çetinkaya
Dağılma cihazı	Distek
Friabilitör	Distek
Kumpas	Mitutoyo Corp.
Sertlik ölçüm cihazı	Erweka
Yığın yoğunluk-sıkıştırılmış yoğunluk ölçüm cihazı	Erweka
Nem ölçüm cihazı	Mettler Toledo
Diferansiyel Taramalı Kalorimetri	Shimadzu
İn vitro Tat Cihazı	Astree elektronik dil
Stabilite Kabini (25°C %60 nem ve 40°C %75 nem)	Weiss

### 3.2. Formülasyon Denemelerinde Kullanılan Yöntemler

#### 3.2.1. Kalite Hedef Ürün Profilinin Belirlenmesi

Kalite Hedef Ürün Profili (QTTP); bir formülasyonu veya üretim prosesini tasarlamak, optimize etmek için kullanılacak, klinik güvenlik ve etkinlik için kantitatif bir destektir. Ürün geliştirme için bir tasarım temeli oluşturur. ICH Q8'de QTTP, farmasötik gelişimin ürünün kalitesinde kritik olan özelliklerin tanımını, ilacın kullanım amacı ve uygulama yolunu içermektedir. QTTP, ürünün kalite ile ilgili özellik ve karakteristiklerinin özetidir ve böylelikle ürünün etkinliğinin ve güvenilirliğinin garanti edilmesini amaçlar (Aksu 2013). Tez çalışması kapsamında Atomoksetin HCl içeren ağızda dağılabilen tablet formülasyonu geliştirmede belirlenen QTTP özeti Tablo 3-3'te verilmiştir.

**Tablo 3-3: Atomoksetin HCl içeren ODT Kalite Hedef Ürün Profili (QTPP)**

QTPP Elementi	Hedef	Gereçesi
Dozaj Formu	Ağızda Dağılabilen Tablet. (ODT)	Farmasötik alternatif: Piyasada yer alan kapsül formuna alternatif olarak geliştirilmesi amaçlanmıştır.
Dozaj Tasarımı	Hemen Salım Dozaj Formu.	Ağızda dağılabilen tablettir.
Kullanım Yolu	Oral	Farmasötik alternatif: Aynı kullanım yoluna sahip olmalıdır.
Dozaj /Yitilik	10 mg Atomoksetin' eşdeğer Atomoksetin HCl içermektedir.	Farmasötik alternatif: Aynı doz olmalıdır.
Kap Kapak Sistemi	PVC/PVdC Şeffaf – Alüminyum Folyo Blister	Güvenli ve ticari gereksinim için uygun olmalıdır.



QTPP Elementi	Hedef	Gereçesi
<b>Farmakokinetik</b>	Hemen Salım, $t_{maks}$ 1-2 saat, referans ürüne eşdeğer.	Referans ürün ile karşılaştırmalı in vitro profiller uygun olmalıdır.
<b>Besinlerin Etkisi</b>	Aç veya tok alınabilir.	Besinler Atomoksetin'in absorpsiyon miktarını etkilemez ancak maksimum plazma konsantrasyonuna erişme süresini 3 saat geciktirmektedir.
<b>İlacın Kalite Nitelikleri</b> Görünüş Tat Tanıma Dağılma Zamanı Nem Tayini Miktar Tayini Çözünme Hızı İlgili Bileşikler Dozaj Üniteleri Tekdüzeligi (İçerik Tekdüzeligi)	Farmasötik alternatif: Farmakope veya diğer standartlar ile uyumlu olmalı (Tanıma, Miktar tayini, Saflık ve Kalite vs.)	
<b>Stabilite</b>	Oda sıcaklığında ürünün stabilitesini sağlamak.	Laboratuvar ölçekli çalışma için 1 aylık stabilite çalışması yapılması öngörülmüştür.

### 3.2.2.Kritik Kalite Niteliklerinin Belirlenmesi

Uluslararası Farmasötik Mühendisler Birliği (ISPE), Ürün Kalite Yaşam Döngüsü Uygulaması (PQLI), Kritik Kalite Özelliklerini (CQA), ürün kalitesini sağlamak için, doğrudan veya dolaylı olarak kontrol edilmesi gereken fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özellikler/karakteristikler olarak tanımlamaktadır. ICH Q8 (R2)'de CQA'ler, istenen ürün kalitesini sağlamak için uygun bir limit, aralık veya dağılım içinde olması gereken fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özellikler veya karakteristikler olarak ifade edilmektedir (Aksu 2013). Tez çalışması kapsamında Atomoksetin HCl içeren ağızda dağılılabilen tablet formülasyonu geliştirmede belirlenen kritik ve kritik olmayan kalite nitelikleri Tablo 3.4'te verilmiştir.

**Tablo 3-4: Atomoksetin HCl içeren ODT Kritik ve Kritik Olmayan Kalite Nitelikleri**

İlacın Kalite Nitelikleri		Hedef	Kritik mi?	Kritiklik Gereçesi
<b>Fiziksel Nitelikleri</b>	<b>Görünüm (renk ve şekil)</b>	Renk ve şekli ticari sunuma göre belirlenir.	HAYIR	Formülasyonun renk üzerine etkisi yoktur. Tablet baskı şekli, ürün görünümünü etkiler. Buna göre seçilecektir. Sabitlendikten sonra etkisi düşüktür.
	<b>Boyut</b>	Ağızda dağılabilen tablet niteliklerine uygun olarak belirlenir.	HAYIR	Formülasyon boyutunu etkiler. Sabitlendikten sonra etkisi düşüktür.
	<b>Friabilite</b>	< % 1	<b>EVET</b>	Ağızda dağılabilen tabletlerin taşınabilirliği için önemlidir.
<b>Tanma</b>		Atomoksetin Hidroklorür için pozitif	HAYIR	Formülasyon ve prosten etkilenmesi düşük ihtimaldir.
<b>Miktar Tayini</b>		Etiket Dozun % 100	<b>EVET</b>	Proses ürünün miktar tayinini ve etkinliğini etkileyebilir.
<b>Nem Tayini</b>		Bilgi amaçlı	HAYIR	Atomoksetin HCl etkin maddesi nem ile bozunma safsızlıkları vermemektedir. Ayrıca formülasyon ve prosten etkilenmesi düşük ihtimaldir.
<b>Dağılma Zamanı</b>		< 30 s (FDA) < 180 s (EP)	<b>EVET</b>	Ağızda dağılabilen tablet gerekliliklerini karşılamak üzere kritiktir.
<b>İslenme Süresi</b>		Bilgi amaçlı	<b>EVET</b>	Ağızda dağılabilen tablet gerekliliklerini karşılamak üzere kritiktir.
<b>Su Absorblama Yüzdesi</b>		Bilgi amaçlı	<b>EVET</b>	Ağızda dağılabilen tablet gerekliliklerini karşılamak üzere kritiktir.
<b>Dozaj Üniteleri Tekdüzeligi (İT)</b>		Harmonize farmakopelerin dozaj üniteleri tekdüzeligi ile uyumlu olmalı. (KD≤15)	<b>EVET</b>	Yaş granülasyon prosesi ve karıştırma prosesinden etkilenebilir, bu nedenle içerik tekdüzeligi orta düzeyde risk oluşturmaktadır.
<b>İlgili Bileşikler</b>		Bozunma safsızlıkları ilgili farmakope ve ICH limitleriyle uyumlu olmalıdır.	<b>EVET</b>	Atomoksetin HCl etkin maddesinin asit hidrolizi ve oksidasyon ile bozunma safsızlıkları verdiği bilinmektedir, bu nedenle yüksek düzeyde risk oluşturmaktadır. Formülasyon geliştirme ve üretim süreçlerinde buna dikkat edilecektir.
<b>İn vitro Çözünme Hızı</b>		0.1 N HCl ortamında, 1000 ml hacimde, 50 rpm, de; 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60. ve 75. dk zaman noktalarında profil yapılacaktır.	<b>EVET</b>	Hem formülasyon hem de prosten etkilenir. Referans ürün eşdeğerliği için çözünme hızı benzerliği sağlanmalıdır.
<b>İn vitro Tat Testi</b>		Tadı maskelenmiş ağızda dağılabilen tablet geliştirilmesi için gereklidir.	<b>EVET</b>	İn vivo koşullara uygulanabilirlik açısından fikir vermektedir. Tat maskelenmesinin sağlanıp sağlanmadığının değerlendirilmesinde kritiktir.

Sonuç: Hedeflenen farmasötik kalitede ürünün geliştirilmesi sırasında dikkat edilecek en önemli parametreler; “friabilite, miktar tayini, dağılma zamanı, ıslanma süresi, su absorblama yüzdesi, dozaj üniteleri tekdüzeliği, ilgili bileşikler, in vitro çözünme hızı ve in vitro tat testi” olarak belirlenmiştir. Bu nedenle geliştirme sırasındaki hedefimiz; etkin maddenin ağızda dağılabilen tablete ait toz karışımda homojen dağılımını sağlamak, tat maskelenmesini gerçekleştirmek, ağızda dağılabilen tablet niteliklerini karşılamak, uygun dağılma zamanı ve uygun çözünme hızı ile karşılaştırmalı çözünme profilleri ile stabil bir birim formül elde etmektir.

### **3.2.3.Kritik Proses Parametrelerinin Belirlenmesi**

Kritik Proses Parametresi (CPP), istenen ürün kalitesini ve proses tutarlılığını sağlamak için kontrol edilmesi gereken bir proses adımının ölçülebilir herhangi bir girdisi (girdi materyali özelliği ve işlem parametresi) veya çıktısı (proses durumu değişkeni veya çıktı materyal özelliği) olarak tanımlanmıştır. CPP; değişkenliğinin kritik kalite özelliği/özellikleri üzerine bir etkisi olan proses parametresidir, bu yüzden de istenilen kalitenin elde edilmesi için izlenilmelidir ve kontrol altında tutulması gereklidir. Ürün kalitesi için gerekli olan pek çok materyal özelliği ve proses parametresi vardır, ancak tüm parametreler kritik olmayabilir. Kritikliğe ilişkin değerlendirme ve belirleme, kalite özelliklerinin veya proses parametrelerinin ürünün güvenliliği, etkinliği veya kalite üzerindeki etkisine bağlı olarak yapılmalıdır. Farmasötik geliştirme çalışmalarında, önceki bilgiler ve literatürler yardımıyla bir parametre kritik veya kritik olmayan şekilde sınıflandırılabilir (Aksu 2013). Tez çalışması kapsamında Atomoksetin HCl içeren ağızda dağılabilen tablet formülasyonu geliştirmede belirlenen kritik proses parametreleri Tablo 3-5’te verilmiştir.

Tablo 3-5: Atomoksetin HCl içeren ODT için Kritik/Kritik Olmayan Parametrelerin Değerlendirilmesi

PB	Proses	Kritik (E:Evet/ H: Hayır)	İşlem içi Kontroller	Testler	Proses Parametreleri	Yorum/Gerekeç
1	Ön Karıştırma	H	-	-	- Elek Boyutu - Karıştırma Süresi	Ürün veya proses üzerine etkisi yoktur. Sabit bir elek kullanılmakta olduğu ve sadece topaklar giderildiği için kritik değildir.
2	Yaş Granülasyon	E	-	-	- Karıştırıcı / Parçalayıcı Hızı - Granülasyon Süresi - Solüsyon Ekleme Hızı - Granülasyon Bitiş Noktası (Dansite) - İlave Karıştırma Süresi - Yaş Elek Boyutu	Garnülasyon sıvısı olan Etanol eklenmesine dair parametreler uygun granül için önemlidir. Bu yüzden granülasyon süresi, karıştırıcı/parçalayıcı hızı ve solüsyon ekleme hızı proses açısından kritiktir.
3	Kurutma	H	-	-	- Kurutma Sıcaklığı - Kurutma Süresi	Kurutma prosesi nem içeriği için önemlidir. Atomoksetin HCl neme hassas değildir. Bu yüzden tablet basılabilirliği ve stabilitesi açısından belirlenen parametreler takip edilecektir.
4	Öğütme	H	-	-	- Elek Boyutu - Eleme Hızı	Ürün veya proses üzerine etkisi yoktur. Sabit bir elek ve cihaz tipi kullanılmakta olduğu için kritik değildir.
5	Karıştırma	H	-	-	- Karıştırıcı Hızı - Karıştırma Süresi	Proses Parametreleri takip edilmeli ve belirlenen limitler dahilinde yürütülmelidir.
6	Final Karışım	E	- Görünüş	- Yığın / Sıkıştırılmış Yoğunluk (Carr İndisi) - Yığın Açısı - Kurutma Kaybı	- Karıştırıcı Hızı - Karıştırma Süresi	Fiziksel testler ile toz nitelikleri gözlenecektir. Uygun bir karışım elde etmek için uygulanan süre ve hız kaydedilecektir.
7	Tablet Baskı	E	- Görünüş - Ortalama Ağırlık - Ağırlık Tekdüzeligi - Sertlik - Friabilite - Çap - Kalınlık - Dağılma Zamanı - Islanma Zamanı - Su Absorbsiyon Yüzdesi	- Tanıma - Miktar Tayini - Çözünme Hızı Tayini (Profili) - Kurutma Kaybı - Dozaj Üniteleri Tekdüzeligi (İT) - İlgili Bileşikler - İn Vitro Tat testi	- Tablet Baskı Hızı - Tablet Baskı Kuvveti	Tablet baskı prosesi sonrası elde edilen tabletlerin fiziksel ve kimyasal kalite testleri sonuçları, belirlenen spesifikasyonları ve ulusal ve uluslararası standartları karşılamalıdır. Tablet baskı hızı ve uygulanan kuvvet kritiktir. Proses Parametreleri takip edilmeli ve belirlenen limitler dâhilinde yürütülmelidir.
8	Ambalajlama	E	- Ambalaj içeriği	-	-	Ambalaj içeriği uygun olmalıdır.

PB: Proses Basamağı

### 3.3. Formülasyon Geliştirme Çalışmaları

Formülasyon geliştirme çalışmalarına başlamadan önce referans ürün ile ilgili yapılan literatür araştırmalarında formülasyonda sadece Prejelatinize nişasta (seyreltici, bağlayıcı) ve Dimetikon (kaydırıcı) yer aldığı bilgisi elde edilmiştir. Strattera 10 mg Kapsül içeriği ve miktar bilgisi Tablo 3-6'da verilmiştir (CDER 2003).

**Tablo 3-6: Referans Ürün Strattera 10 mg Kapsül Formülasyonu (CDER 2003)**

Yitilik	10 mg	Fonksiyonu
<b>Formülasyon</b>	<b>mg/kapsül</b>	-
<b>Atomoksetin Hidroklorür<sup>1</sup></b>	11.43	Etkin Madde
<b>Prejelatinize Nişasta</b>	217.42	Seyreltici, bağlayıcı
<b>Dimetikon</b>	1.15	Kaydırıcı
<b>Toplam Kapsül İçeriği</b>	230.00	-
<b>Kapsül Özelliği</b>		
<b>Kapsül numarası</b>	3	-

<sup>1</sup>Atomoksetin'e eşdeğer Atomoksetin HCl kullanılmaktadır.

Referans ürün içeriği ve literatür araştırmalarından hareketle geliştirilecek ağızda dağılabilen tablet formülasyonunda yer alabilecek yardımcı maddeler belirlenmiştir. Atomoksetin HCl etkin maddesi ile yapılan çalışmalar incelendiğinde etkin maddenin tadının acı olmasından dolayı direkt baskı metodunun kullanıldığı çalışmalarda tat maskelenmesinin daha başarısız olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle formülasyon denemelerinde etkin maddenin tadının maskelenmesinde yaş granülasyon metodu kullanılması tercih edilmiştir. Bu amaçla yaş granülasyona uygun hem bağlayıcı, hem de tat maskeleyici özellik gösterebilecek doğal veya sentetik polimerler araştırılmıştır. Seçilen doğal polimerler Veegum ve Gellan zankı; sentetik polimerler ise Hidroksipropilmetilselüloz (Methocel E3) ve Polietilenglikol 20000P'dir. Etkin maddenin tadı oldukça acı olduğundan formülasyona aroma (beyaz çikolata) ve tatlandırıcılar (aspartam, sukraloz) da dahil edilmiştir. Direk baskı ajanı olarak Mannitol 200 ve dağıtıcı olarak Krospondon kullanılmasına karar verilmiştir. Formülasyon denemeleri için seçilen yardımcı maddeler ve bu maddelerin fonksiyonları Tablo 3-7'de verilmiştir.

**Tablo 3-7: Formülasyon Denemeleri için Seçilen Yardımcı Maddeler ve Fonksiyonları**

Bileşen	Fonksiyonu
Atomoksetin HCl	Etkin Madde
Hidroksipropilmetilselüloz (Methocel E3)	Bağlayıcı
Gellan zımkı	Bağlayıcı, Dağıtıcı
Veegum	Adsorban, Bağlayıcı
Polietilenglikol 20000P	Bağlayıcı, Dağıtıcı
Mannitol 200	Direkt Baskı Ajanı
Krosprovidon	Dağıtıcı
Aspartam	Tatlandırıcı
Sukraloz	Tatlandırıcı
Beyaz Çikolata Aroması	Aroma
Magnezyum Stearat	Kaydırıcı

Formülasyon denemelerinde kullanılmak üzere belirlenen yardımcı maddeler ile etkin maddenin geçimliliğini değerlendirmek üzere geçimlilik çalışması tasarlanmıştır.

### 3.3.1.Etkin Madde-Yardımcı Madde Geçimlilik Çalışması

Etkin maddenin yardımcı maddeler ile geçimlilik çalışması etkin madde dışındaki maddelerin ürün kalitesi üzerine etkisini anlamak için önemli rol oynamaktadır. Yardımcı maddenin seçimi ilaç etkin maddesi ve onun safsızlıklarının oluşumu, bozunma mekanizmaları ve prosese bağlı koşulların anlaşılmasında formülasyon geliştirme öncesi yol göstericidir. Bu bakımdan literatürde yardımcı madde-ilaç etkin maddesi geçimliliğinde birçok metot (örneğin DSC, TGA, FT-IR) ve uygulama (örneğin HPLC) sunulmaktadır, ama bunlardan en önemlisi Tasarımla Kalite (QbD) kapsamında geliştirilecek ürünler için rehber niteliğindeki “Quality by Design for ANDAs: An Example For Immediate Release Dosage Forms” örnek dökümanıdır (FDA 2012). Bu dökümanda anlatılan çalışma tasarımından yola çıkılarak Tablo 3-8’de açıklandığı gibi etkin madde tek başına ve deneme çalışmalarında kullanılan yardımcı maddelerin her biri ile 1:1 karıştırılıp tip III amberli cam şişelere konularak hem 25°C %60 nem hem de 40°C %75 nemde ağzı kapalı olarak 1 ay süresince tutulmuştur. Süre sonunda 25°C %60 ve 40°C %75 nem koşullarındaki numuneler diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) ile analiz edilerek etkin madde ve yardımcı maddeler arasındaki geçimlilik durumu irdelenmiştir.

DSC’de analiz edilmek üzere şişelerdeki numunelerden yaklaşık 5 mg alınarak cihazın panlarına yerleştirilmiş ve üzeri kapatılmıştır. Şahit numune olan Alüminyum’dan da 5 mg alınarak pana yerleştirip üzeri kapatılmıştır. Şahit numune ve analiz edilecek numune cihazdaki mevcut kısımlara yerleştirilerek analiz koşulları

25°C-300°C arasında, her dakikada sıcaklık 10°C artırılacak şekilde şartlanmıştır. Analiz sırasında belirtilen sıcaklık değerleri arasında maddelerin erime derecesinde pik elde edilmektedir ve difraktogram halinde cihazdan grafik şeklinde verilmektedir. Geçimlilik çalışmasında maddeler arasında bir geçimsizlik varsa, etkin maddeye ait olan erime derecesinde pik kaybolmaktadır ya da pik gelmesi gereken dereceden anlamlı olarak kayarak farklı derecelerde görülmektedir.

**Tablo 3-8: Etkin Madde – Yardımcı Madde Geçimlilik Çalışması Detayları**

S.No.	Karışım	Oran	Şişelerin Dağılımı	Saklama Şartları	Saklama Süresi
1.	Atomoksetin HCl (etkin madde)	-	Amberli cam şişe/ Kapalı	25 <sup>0</sup> C/% 60 RH 40 <sup>0</sup> C/% 75 RH	1 ay 1 ay
2.	API+ Hidroksipropilmetilselüloz (Methocel E3)	1:1	Amberli cam şişe/ Kapalı	25 <sup>0</sup> C/% 60 RH 40 <sup>0</sup> C/% 75 RH	1 ay 1 ay
3.	API+ Gellan zımkı	1:1	Amberli cam şişe/ Kapalı	25 <sup>0</sup> C/% 60 RH 40 <sup>0</sup> C/% 75 RH	1 ay 1 ay
4.	API+ Veegum	1:1	Amberli cam şişe/ Kapalı	25 <sup>0</sup> C/% 60 RH 40 <sup>0</sup> C/% 75 RH	1 ay 1 ay
5.	API+ Polietilenglikol 20000P	1:1	Amberli cam şişe/ Kapalı	25 <sup>0</sup> C/% 60 RH 40 <sup>0</sup> C/% 75 RH	1 ay 1 ay
6.	API+ Mannitol 200	1:1	Amberli cam şişe/ Kapalı	25 <sup>0</sup> C/% 60 RH 40 <sup>0</sup> C/% 75 RH	1 ay 1 ay
7.	API+ Krosprovidon	1:1	Amberli cam şişe/ Kapalı	25 <sup>0</sup> C/% 60 RH 40 <sup>0</sup> C/% 75 RH	1 ay 1 ay
8.	API+ Beyaz Çikolata Aroması	1:1	Amberli cam şişe/ Kapalı	25 <sup>0</sup> C/% 60 RH 40 <sup>0</sup> C/% 75 RH	1 ay 1 ay
9.	API+ Aspartam	1:1	Amberli cam şişe/ Kapalı	25 <sup>0</sup> C/% 60 RH 40 <sup>0</sup> C/% 75 RH	1 ay 1 ay
10.	API+ Sukraloz	1:1	Amberli cam şişe/ Kapalı	25 <sup>0</sup> C/% 60 RH 40 <sup>0</sup> C/% 75 RH	1 ay 1 ay
11.	API+ Beyaz Çikolata Aroması	1:1	Amberli cam şişe/ Kapalı	25 <sup>0</sup> C/% 60 RH 40 <sup>0</sup> C/% 75 RH	1 ay 1 ay
12.	API+ Magnezyum Stearat	1:1	Amberli cam şişe/ Kapalı	25 <sup>0</sup> C/% 60 RH 40 <sup>0</sup> C/% 75 RH	1 ay 1 ay

### 3.3.2. Formülasyon Denemeleri

Denemelerde her bir bağlayıcı polimer; üç farklı etkin madde:polimer oranında (1:2, 1:3 ve 1:4) formülasyondaki konsantrasyonu kademeli olarak artırılarak tat maskeleye üzerine etkisi araştırılmıştır. Formülasyon denemelerinde yaş granülasyon prosesi etanol kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tez çalışması kapsamında yapılan denemelere ait formülasyonlar Tablo 3-9 ve Tablo 3-10'da detaylandırılmıştır.

Tablo 3-9: Formülasyon Denemeleri-I

Üretim Metodu	Seri Numarası	ATX F01	ATX F02	ATX F03	ATX F04	ATX F05	ATX F06
	Özellik	Formülasyonda ATX:HPMC E3 oranı 1:2 kullanılmıştır.	Formülasyonda ATX:HPMC E3 oranı 1:3 kullanılmıştır.	Formülasyonda ATX:HPMC E3 oranı 1:4 kullanılmıştır.	Formülasyonda ATX:Gellan zamkı oranı 1:2 kullanılmıştır.	Formülasyonda ATX:Gellan zamkı oranı 1:3 kullanılmıştır.	Formülasyonda ATX:Gellan zamkı oranı 1:4 kullanılmıştır.
Hammadde adı		mg/tablet	mg/tablet	mg/tablet	mg/tablet	mg/tablet	mg/tablet
Yaş Granülasyon Metodu	<b>İç Faz</b>						
	Atomoksetin HCl*	11.43	11.43	11.43	11.43	11.43	11.43
	Hidroksipropilmetilselüloz (Methocel E3)	22.86	34.29	45.72	-	-	-
	Gellan zımkı	-	-	-	22.86	34.29	45.72
	Krosprovidon-I	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
	Etanol**	ym***	ym***	ym***	ym***	ym***	ym***
	<b>Dış Faz</b>						
	Mannitol 200	70.41	58.98	47.55	70.41	58.98	47.55
	Krosprovidon-II	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
	Aspartam	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
	Beyaz Çikolata Aroması	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
	Magnezyum Stearat	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
	<b>Toplam Ağırlık</b>	120.00	120.00	120.00	120.00	120.00	120.00

\*Atomoksetin'e eşdeğer Atomoksetin HCl kullanılmaktadır.

\*\*Kurutma sırasında uçmaktadır.

\*\*\*ym: yeter miktar



**Tablo 3-10: Formülasyon Denemeleri-II**

Üretim Metodu	Seri Numarası	ATX F07	ATX F08	ATX F09	ATX F10	ATX F11	ATX F12	ATX F13
	Özellik	Formülasyonda ATX:Veegum oranı 1:2 kullanılmıştır.	Formülasyonda ATX:Veegum oranı 1:3 kullanılmıştır.	Formülasyonda ATX:Veegum oranı 1:4 kullanılmıştır.	Formülasyonda ATX:Veegum oranı 1:2'dir (1/3'ü iç faz). Dış faz dağıtıcı miktarı 9 mg yapılmıştır.	Formülasyonda ATX:PEG 20000P oranı 1:2'dir, Aspartam yerine Sukraloz kullanılmıştır.	Formülasyonda ATX:PEG 20000P oranı 1:3'tür, Aspartam yerine Sukraloz kullanılmıştır.	Formülasyonda ATX:PEG 20000P oranı 1:4'tür Aspartam yerine Sukraloz kullanılmıştır.
Hammadde adı		mg/tablet	mg/tablet	mg/tablet	mg/tablet	mg/tablet	mg/tablet	mg/tablet
Yaş Granülasyon Metodu	<b>İç Faz</b>							
	Atomoksetin HCl*	11.43	11.43	11.43	11.43	11.43	11.43	11.43
	Veegum	22.86	34.29	45.72	7.62	-	-	-
	Polietileglikol 20000P	-	-	-	-	22.86	34.29	45.72
	Krospovidon-I	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
	Etanol**	ym***	ym***	ym***	ym***	ym***	ym***	ym***
	<b>Dış Faz</b>							
	Mannitol 200	70.41	58.98	47.55	67.40	71.01	58.58	48.15
	Veegum	-	-	-	15.24	-	-	-
	Krospovidon-II	6.00	6.00	6.00	9.00	6.00	6.00	6.00
	Aspartam	1.80	1.80	1.80	1.80	-	-	-
	Sukraloz	-	-	-	-	1.20	1.20	1.20
	Beyaz Çikolata Aroması	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
	Magnezyum Stearat	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
<b>Toplam Ağırlık</b>	<b>120.00</b>	<b>120.00</b>	<b>120.00</b>	<b>120.00</b>	<b>120.00</b>	<b>120.00</b>	<b>120.00</b>	

\*Atomoksetin'e eşdeğer Atomoksetin HCl kullanılmaktadır.

\*\*Kurutma sırasında uçmaktadır.

\*\*\*ym: yeter miktar

### 3.3.3. Formülasyon Denemelerine Ait Kısa Üretim İşlemi

Gereç ve Yöntem 3.3.2. Formülasyon Denemeleri kısmında belirtildiği gibi ATX F01-F13 formülasyonları kullanılan bağlayıcı polimerlere göre kendi içlerinde gruplandırılarak yapılan üretim basamakları aşağıda açıklanmıştır.

#### ATX F01-03'e Ait Kısa Üretim İşlemi

##### 1. Ön Karıştırma

Atomoksetin HCl, Hidroksipropilmetilselüloz (Methocel E3) ve Krospovidon-I, 20 mesh (0.850 mm) el eleğinden geçirilir. Elenen maddeler uygun boyuttaki yaş granülatöre alınır ve 5 dakika uygun devirde karıştırılır.

##### 2. Yaş Granülasyon

Etanol, karışmakta olan tozların üzerine tercihen 5 - 7 dakikada ilave edilerek yaş granülasyon yapılır. Daha sonra granüller bir müddet karıştırılır. Yaş granüller 20 mesh (0.850 mm) elekten elenir.

##### 3. Kurutma

Yaş granüller kurutucuda  $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 'de yaklaşık 1 saat kurutulur.

##### 4. Öğütme

Kuru granüller ile birlikte Mannitol 200, Krospovidon-II, Aspartam ve Beyaz Çikolata Aroması 20 mesh (0.850 mm) elekten geçirilir. Elenen toz karışım kübik karıştırıcıya aktarılır.

##### 5. Karıştırma

Toz karışım kübik karıştırıcıda 10 dakika 12 devir/dakika karıştırılır.

##### 6. Final Karışım

Magnezyum Stearat 0.425 mm (40 mesh) elekten elenerek toz karışıma eklenir, 3 dakika 12 devir/dakika karıştırılır.

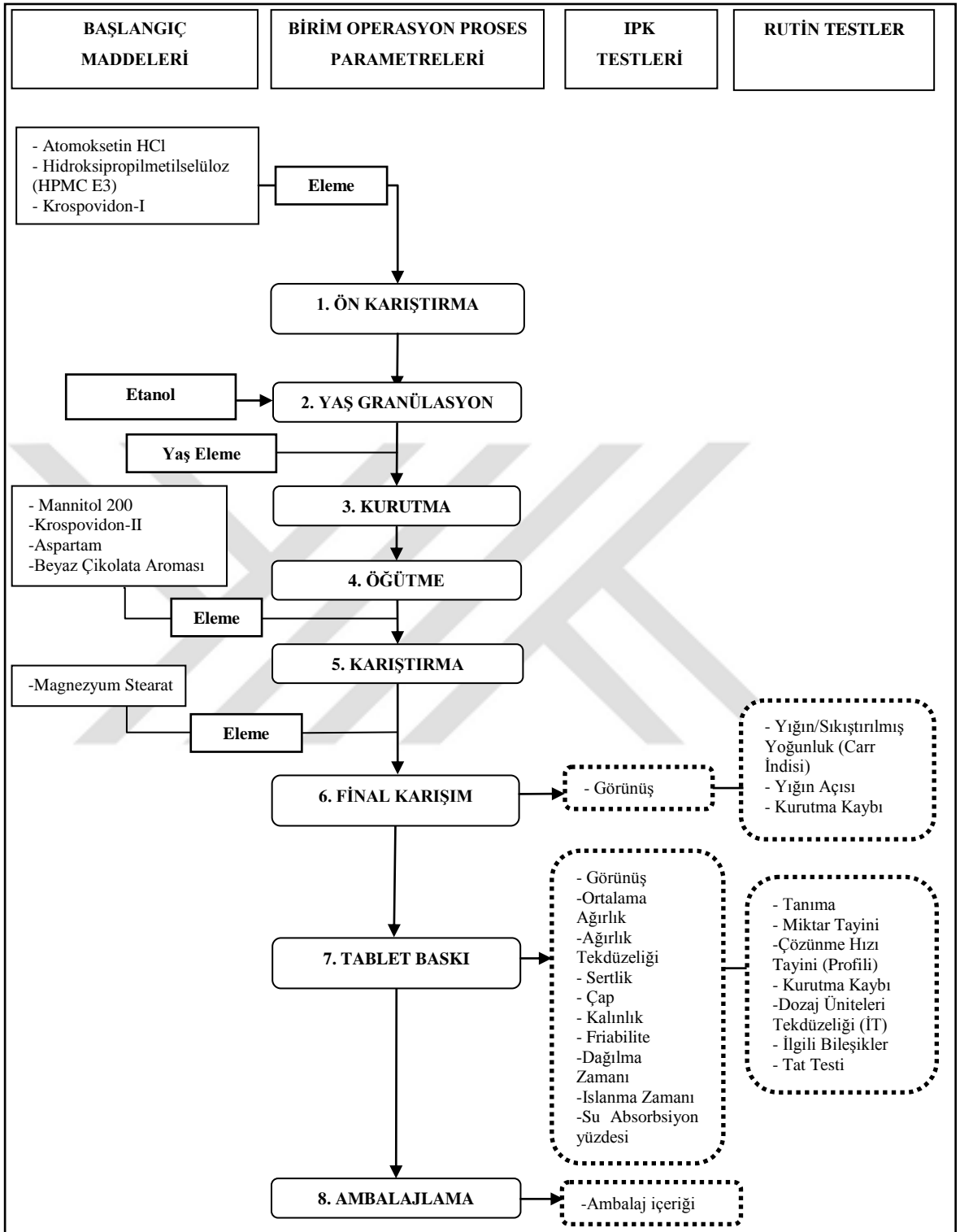
##### 7. Tablet Baskı

Uygun zımbalar kullanılarak, hedef ağırlık doğrultusunda toz karışım basılır.

##### 8. Ambalajlama

Tabletler PVC/PVdC (250/40) Şeffaf – Alüminyum Folyo (20  $\mu\text{m}$ ) Blister ambalaj malzemesine alınır.

ATX F01-F03 denemelerine ait üretim akış şeması Şekil 3-1'de verilmiştir.



Şekil 3-1: ATX F01-F03 Denemelerine Ait Üretim Akış Şeması

## ATX F04-06'ya Ait Kısa Üretim İşlemi

### 1. Ön Karıştırma

Atomoksetin HCl, Gellan zımkı ve Krospovidon-I, 20 mesh (0.850 mm) el eleğinden geçirilir. Elenen maddeler uygun boyuttaki yaş granülatöre alınır ve 5 dakika uygun devirde karıştırılır.

### 2. Yaş Granülasyon

Etanol, karışmakta olan tozların üzerine tercihen 5 - 7 dakikada ilave edilerek yaş granülasyon yapılır. Daha sonra granüller bir müddet karıştırılır. Yaş granüller 20 mesh (0.850 mm) elekten elenir.

### 3. Kurutma

Yaş granüller kurutucuda  $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 'de yaklaşık 1 saat kurutulur.

### 4. Öğütme

Kuru granüller ile birlikte Mannitol 200, Krospovidon-II, Aspartam ve Beyaz Çikolata Aroması 20 mesh (0.850 mm) elekten geçirilir. Elenen toz karışım kübik karıştırıcıya aktarılır.

### 5. Karıştırma

Toz karışım kübik karıştırıcıda 10 dakika 12 devir/dakika karıştırılır.

### 6. Final Karışım

Magnezyum Stearat 0.425 mm (40 mesh) elekten elenerek toz karışıma eklenir, 3 dakika 12 devir/dakika karıştırılır.

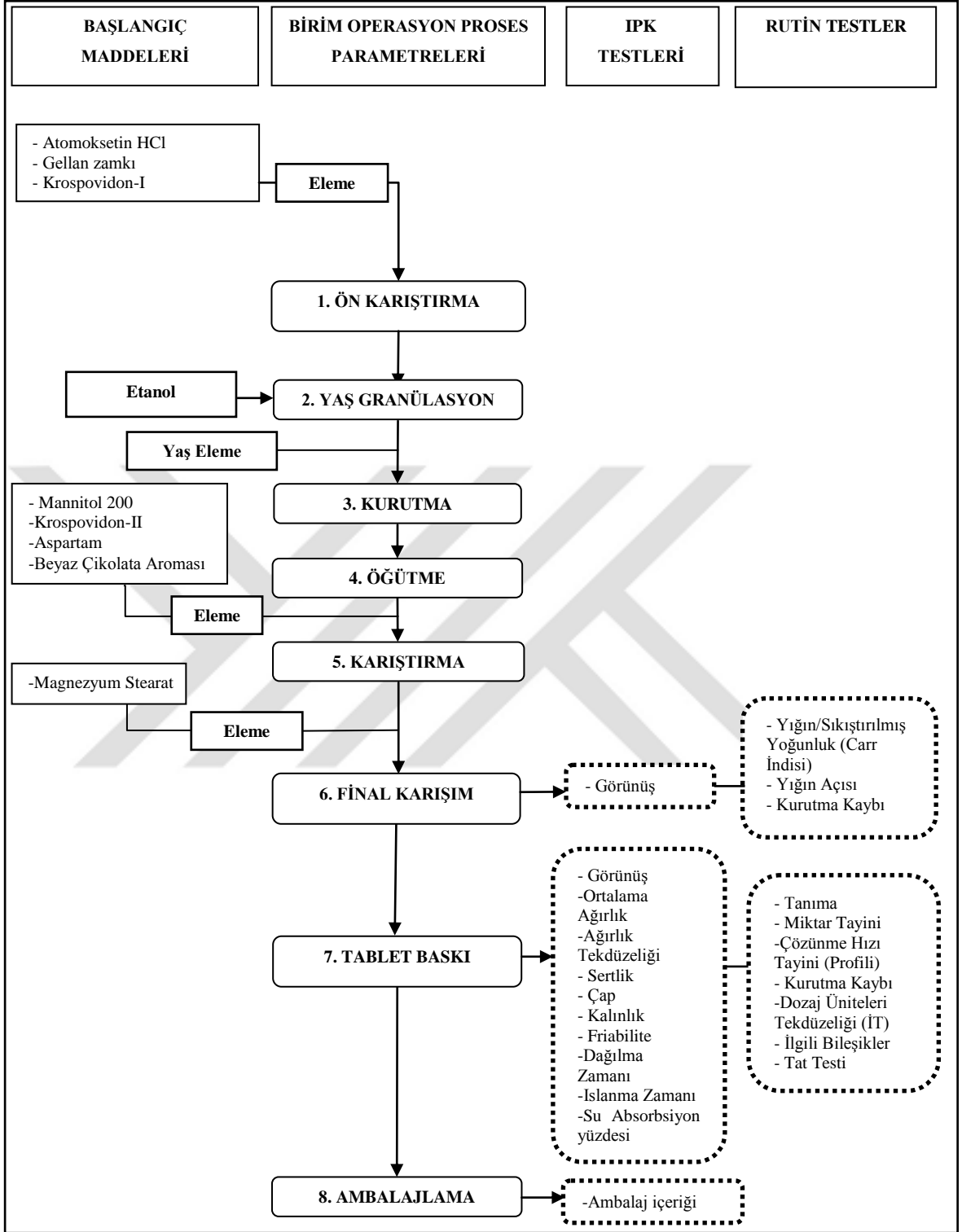
### 7. Tablet Baskı

Uygun zimbalar kullanılarak, hedef ağırlık doğrultusunda toz karışım basılır.

### 8. Ambalajlama

Tabletler PVC/PVdC (250/40) Şeffaf – Alüminyum Folyo (20  $\mu\text{m}$ ) Blister ambalaj malzemesine alınır.

ATX F04-F06 denemelerine ait üretim akış şeması Şekil 3-2'de verilmiştir.



Şekil 3-2: ATX F04-F06 Denemelerine Ait Üretim Akış Şeması

## ATX F07-09'e Ait Kısa Üretim İşlemi

### 1. Ön Karıştırma

Atomoksetin HCl, Veegum ve Krospondon-I, 20 mesh (0.850 mm) el eleğinden geçirilir. Elenen maddeler uygun boyuttaki yağ granülatöre alınır ve 5 dakika uygun devirde karıştırılır.

### 2. Yağ Granülasyon

Etanol, karışmakta olan tozların üzerine tercihen 5 - 7 dakikada ilave edilerek yağ granülasyon yapılır. Daha sonra granüller bir müddet karıştırılır. Yağ granüller 20 mesh (0.850 mm) elekten elenir.

### 3. Kurutma

Yağ granüller kurutucuda  $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 'de yaklaşık 1 saat kurutulur.

### 4. Öğütme

Kuru granüller ile birlikte Mannitol 200, Krospondon-II, Aspartam ve Beyaz Çikolata Aroması 20 mesh (0.850 mm) elekten geçirilir. Elenen toz karışım kübik karıştırıcıya aktarılır.

### 5. Karıştırma

Toz karışım kübik karıştırıcıda 10 dakika 12 devir/dakika karıştırılır.

### 6. Final Karışım

Magnezyum Stearat 0.425 mm (40 mesh) elekten elenerek toz karışıma eklenir, 3 dakika 12 devir/dakika karıştırılır.

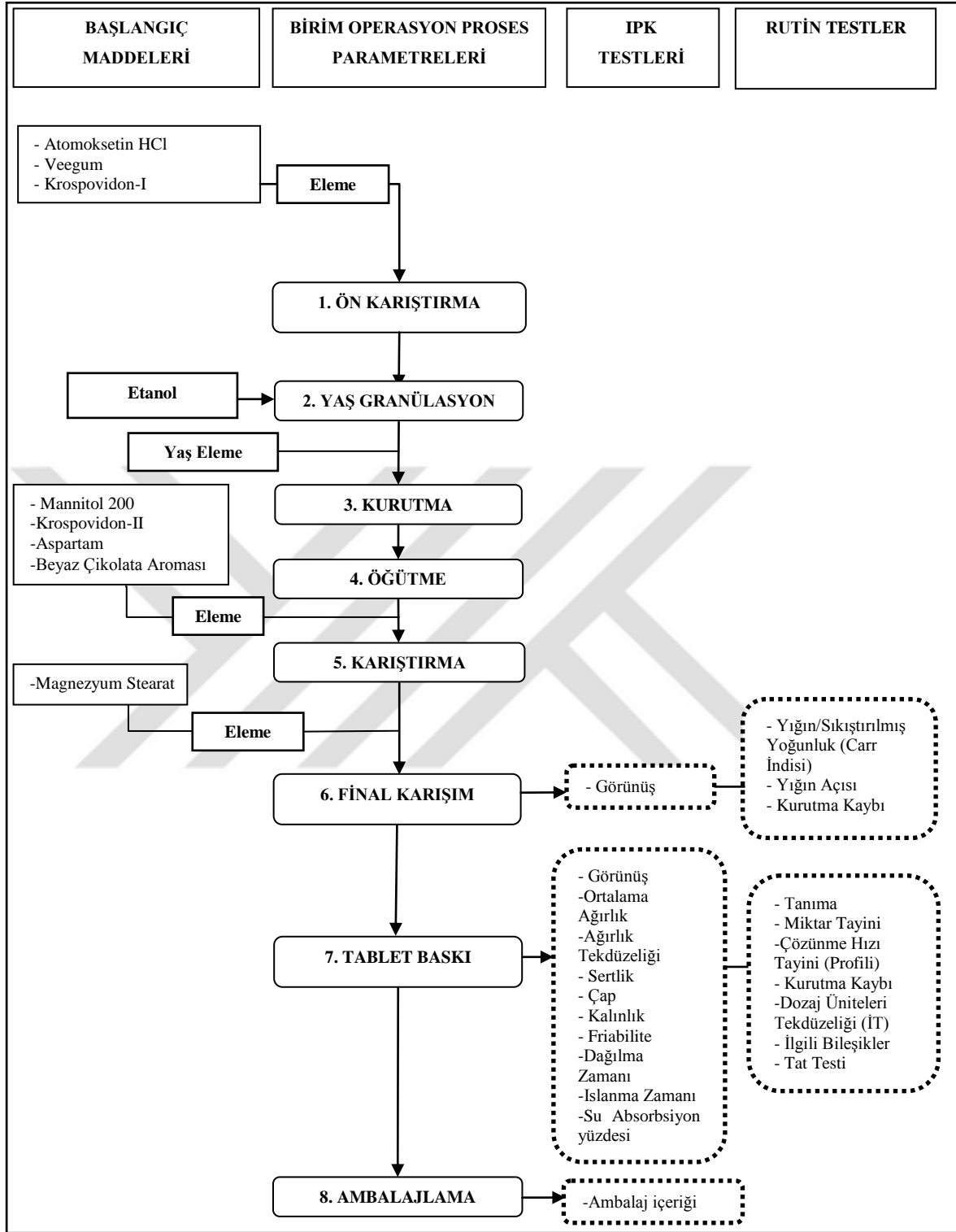
### 7. Tablet Baskı

Uygun zimbalar kullanılarak, hedef ağırlık doğrultusunda toz karışım basılır.

### 8. Ambalajlama

Tabletler PVC/PVdC (250/40) Şeffaf – Alüminyum Folyo (20  $\mu\text{m}$ ) Blister ambalaj malzemesine alınır.

ATX F07-F09 denemelerine ait üretim akış şeması Şekil 3-3'te verilmiştir.



Şekil 3-3: ATX F07-F09 Denemelerine Ait Üretim Akış Şeması

## ATX F10'a Ait Kısa Üretim İşlemi

### 1. Ön Karıştırma

Atomoksetin HCl, Veegum (1/3) ve Krospovidon-I 20 mesh (0.850 mm) el eleğinden geçirilir. Elenen maddeler uygun boyuttaki yaş granülatöre alınır ve 5 dakika uygun devirde karıştırılır.

### 2. Yaş Granülasyon

Etanol, karışmakta olan tozların üzerine tercihen 5 - 7 dakikada ilave edilerek yaş granülasyon yapılır. Daha sonra granüller bir müddet karıştırılır. Yaş granüller 20 mesh (0.850 mm) elekten elenir.

### 3. Kurutma

Yaş granüller kurutucuda  $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 'de yaklaşık 1 saat kurutulur.

### 4. Öğütme

Kuru granüller ile birlikte Mannitol 200, Veegum (2/3), Krospovidon-II, Aspartam ve Beyaz Çikolata Aroması 20 mesh (0.850 mm) elekten geçirilir. Elenen toz karışım kübik karıştırıcıya aktarılır.

### 5. Karıştırma

Toz karışım kübik karıştırıcıda 10 dakika 12 devir/dakika karıştırılır.

### 6. Final Karışım

Magnezyum Stearat 0.425 mm (40 mesh) elekten elenerek toz karışıma eklenir, 3 dakika 12 devir/dakika karıştırılır.

### 7. Tablet Baskı

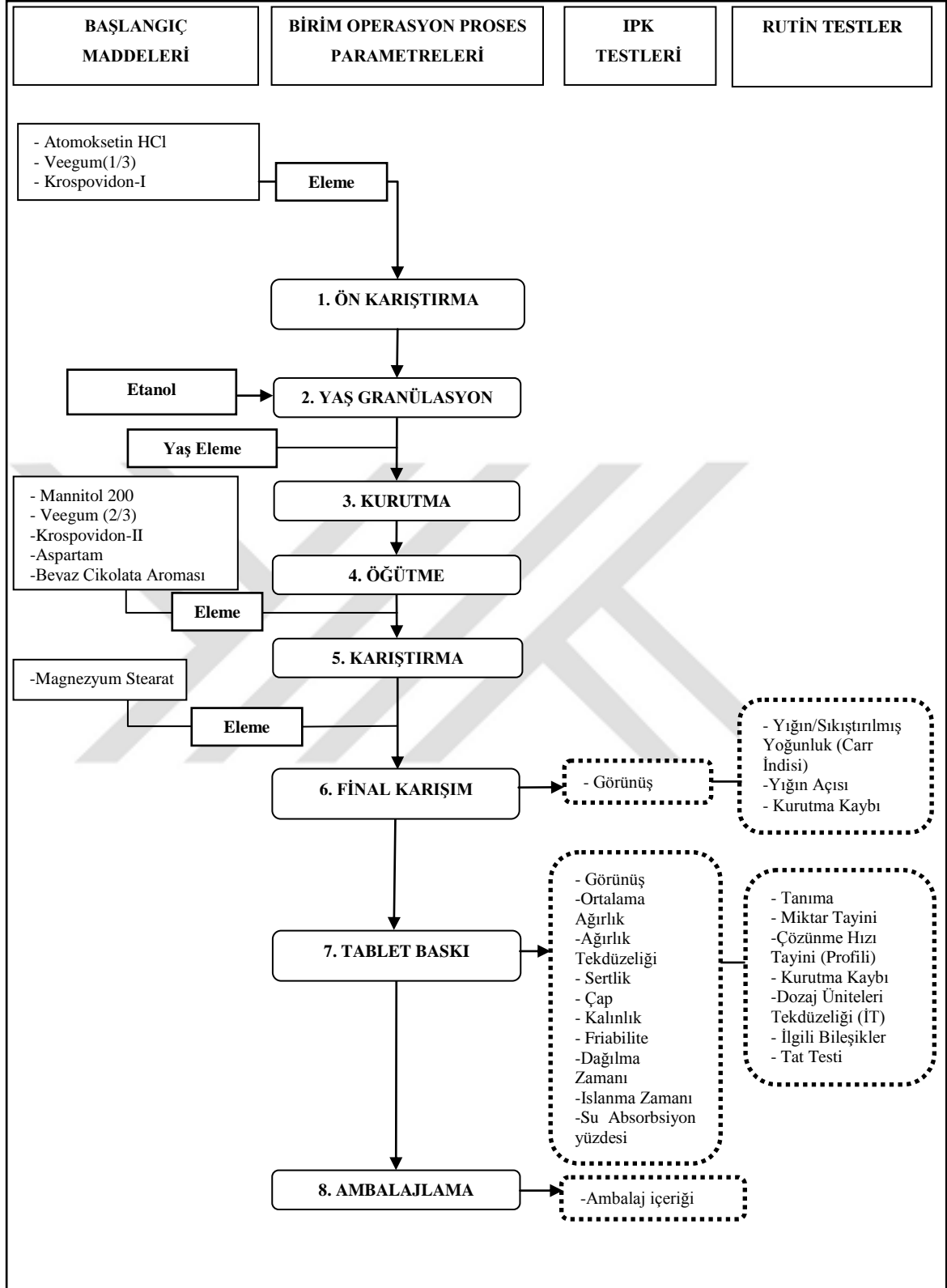
Uygun zimbalar kullanılarak, hedef ağırlık doğrultusunda toz karışım basılır.

### 8. Ambalajlama

Tabletler PVC/PVdC (250/40) Şeffaf – Alüminyum Folyo (20  $\mu\text{m}$ ) Blister ambalaj malzemesine alınır.

ATX F10 denemesine ait üretim prosesi akış şeması Şekil 3-4'te verilmiştir.





Şekil 3-4: ATX F10 Denemesine Ait Üretim Akış Şeması

## ATX F11-F13'e Ait Kısa Üretim İşlemi

### 1. Ön Karıştırma

Atomoksetin HCl, Polietilenglikol 20000P ve Krosprovidon-I 20 mesh (0.850 mm) el eleğinden geçirilir. Elenen maddeler uygun boyuttaki yaş granülatöre alınır ve 5 dakika uygun devirde karıştırılır.

### 2. Yaş Granülasyon

Etanol, karışmakta olan tozların üzerine tercihen 5 - 7 dakikada ilave edilerek yaş granülasyon yapılır. Daha sonra granüller bir müddet karıştırılır. Yaş granüller 20 mesh (0.850 mm) elekten elenir.

### 3. Kurutma

Yaş granüller kurutucuda  $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 'de yaklaşık 1 saat kurutulur.

### 4. Öğütme

Kuru granüller ile birlikte Mannitol 200, Krosprovidon-II, Sukraloz ve Beyaz Çikolata Aroması 20 mesh (0.850 mm) elekten geçirilir. Elenen toz karışım kübik karıştırıcıya aktarılır.

### 5. Karıştırma

Toz karışım kübik karıştırıcıda 10 dakika 12 devir/dakika karıştırılır.

### 6. Final Karışım

Magnezyum Stearat 0.425 mm (40 mesh) elekten elenerek toz karışıma eklenir, 3 dakika 12 devir/dakika karıştırılır.

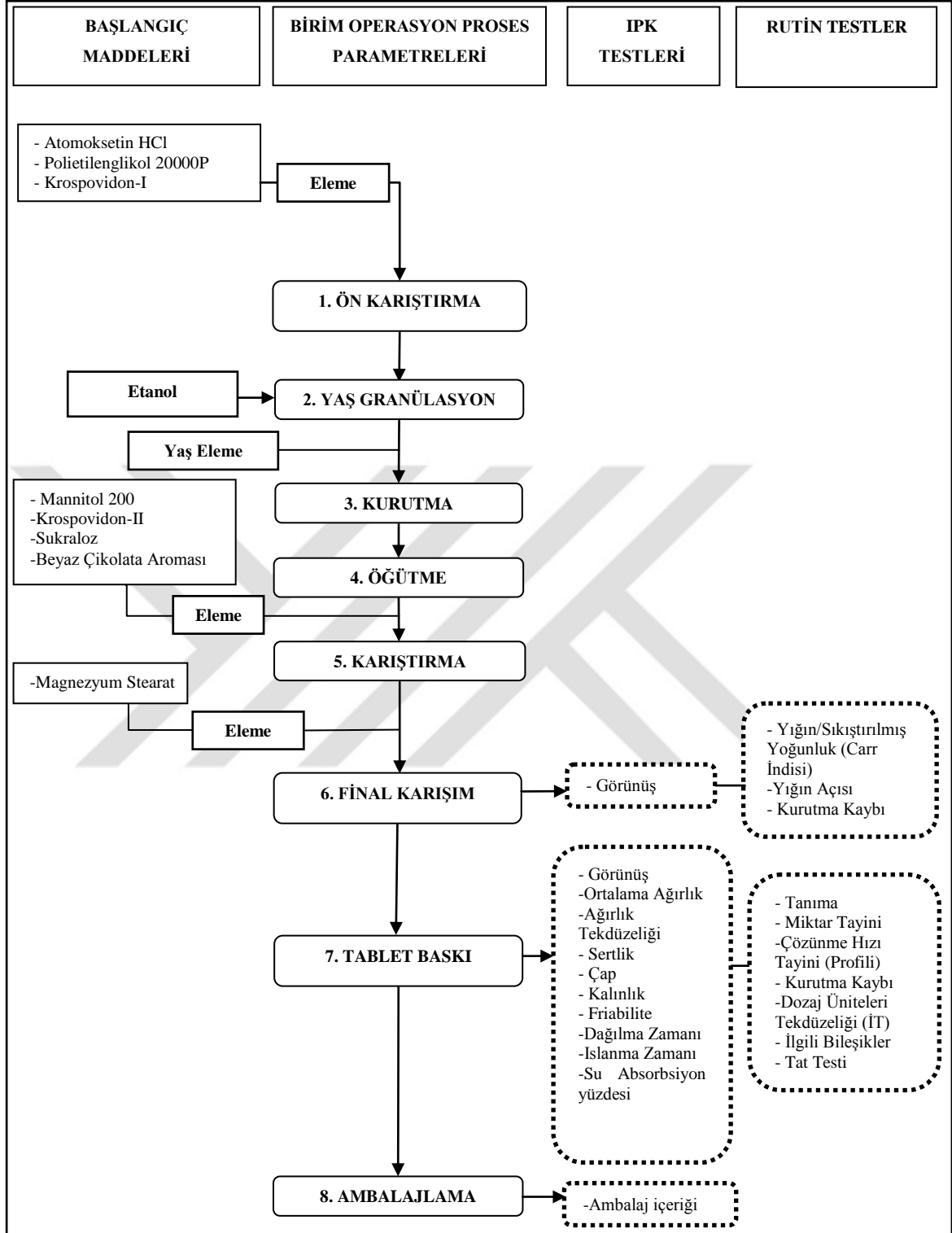
### 7. Tablet Baskı

Uygun zımbalar kullanılarak, hedef ağırlık doğrultusunda toz karışım basılır.

### 8. Ambalajlama

Tabletler PVC/PVdC (250/40) Şeffaf – Alüminyum Folyo (20  $\mu\text{m}$ ) Blister ambalaj malzemesine alınır.

ATX F11-F13 denemelerine ait üretim akış şeması Şekil 3-5'te verilmiştir.



Şekil 3-5: ATX F11-F13 Denemelerine Ait Üretim Akış Şeması

### 3.4. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Gereç ve Yöntem 3.3.2. Formülasyon Denemeleri kısmında deteylandırılan ATX F01-F13 denemelerine ait baskı öncesi toz karışıma yapılan analizler, ağızda dağılabilen tabletlere yapılan fiziksel ve kimyasal analizler ile stabilite analizleri aşağıda verilmiştir.

#### 3.4.1. Baskı Öncesi Toz Karışım Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Gereç ve Yöntem 3.3.2. Formülasyon Denemeleri kısmında deteylandırılan ATX F01-F13 denemelerine ait tablet baskı öncesi toz karışımında birçok özellik test edilmiştir. Bunlar; görünüş, yığın açısı, yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk, Carr indeksi, Hausner oranı ve kurutma kaybıdır.

##### 3.4.1.1. Görünüş

Her bir denemeye ait final toz görsel olarak kontrol edilmiştir.

##### 3.4.1.2. Yığın Açısı Tayini

Her bir denemede düzgün bir şekilde tartılan toz karışım huniden düz bir yüzeye akacak şekilde geçirilmiştir. Huni yüksekliği, huni ucunun toz kümesinin tepe kısmı ile dokunacak şekilde ayarlanmış, daha sonra elde edilen koni şekilli tozun çapı ölçülerek  $\tan\theta = h/r$ ,  $\theta = \tan^{-1} h/r$  formülü kullanılarak yığın açısı hesaplanmıştır. Burada;  $\theta$  = Yığın Açısı,  $h$  = Koni Şekilli Tozun Yüksekliği  $r$  = Koni Şekilli Tozun Taban Yarıçapı'dır (Singh ve ark. 2016).

**Tablo 3-11: Yığın açısına göre tozun akış şekli** (Singh ve ark. 2016)

Yığın Açısı	Akış Şekli
<20°	Mükemmel
20°-30°	İyi
30°-34°	Orta dereceli
> 34°	Zayıf

Yığın açısı değerine göre tozun akış şekli Tablo 3-11'de belirtilmiştir. Yığın açısının 30°'den az olması tozun serbestçe akabildiğini göstermektedir (Singh ve ark. 2016).

##### 3.4.1.3. Yığın Yoğunluk (Bulk dansite) Tayini

Her bir denemede belirli bir miktarda tartılıp hazırlanan toz karışım 100 ml'lik ölçüm mezürüne dökülerek aktarılmıştır ve elde edilen hacim ve ağırlık tekrar kaydedilmiştir. Tozun yığın yoğunluğu;  $\text{Yığın Yoğunluk} = \text{Mezürdeki Toz}$

Ağırlığı/Mezürde Okunan Hacim formülü kullanılarak hesaplanmıştır (Singh ve ark. 2016).

#### 3.4.1.4.Sıkıştırılmış Yoğunluk (Tapped dansite) Tayini

Her bir denemede belirli bir miktarda tartılıp hazırlanan toz karışım mezüre alınmıştır ve ölçüm cihazı yardımıyla öncelikle 750 kez sıkıştırma uygulanmıştır. Hacim değişmesi %2'den fazlaysa sıkıştırma 1250 kereye kadar devam edilmiştir, değişme %2'den az olunca işlem sona erdirilmiştir. Sıkıştırılmış hacim değeri mezürden kaydedilmiştir.  $D_t = M/V_t$  formülü kullanılarak sıkıştırılmış yoğunluk ( $D_t$ ) hesaplanmıştır. Burada M; Toz Karışımın Ağırlığı'nı,  $V_t$ ; Tozun Sıkıştırılmış Hacmi'ni ifade etmektedir (Singh ve ark. 2016).

#### 3.4.1.5.Carr İndeksi (% Basılabilirlik)

Her bir denemeye ait final tozun yığın yoğunluğu ve sıkıştırılmış yoğunluğu bulunduktan sonra Carr indeksi (% Basılabilirlik) (%)= $[(T_D - B_D) \times 100] / T_D$  formülü yardımıyla hesaplanmıştır. Burada  $T_D$ =Tozun Sıkıştırılmış Yoğunluğu,  $B_D$ = Tozun Yığın Yoğunluğu'dur. Elde edilen Carr indeksi değerine göre tozun akış şekli Tablo 3-12'de verilmiştir (Takka ve ark. 2009; Singh ve ark. 2016).

**Tablo 3-12: Carr İndeksi değerine göre tozun akış şekli** (Takka ve ark. 2009)

Carr İndeksi (%)	Akış Şekli
5-15	Mükemmel
12-16	İyi
18-21	Orta dereceli
23-35	Zayıf
33-38	Çok zayıf
>40	Aşırı zayıf

#### 3.4.1.6.Hausner oranı

Her bir denemeye ait final tozların sıkıştırılmış yoğunluğu ile yoğunluğu birbirine oranlanmıştır. Hausner oranı=Tozun Sıkıştırılmış Yoğunluğu/ Tozun Yığın Yoğunluğu'dur. Tozlar Hausner oranı 1.25'den küçük olduğunda iyi akış, 1.25'den büyük olduğunda ise düşük akış özelliği göstermektedir (Takka ve ark 2009).

#### 3.4.1.7.Kurutma kaybı

Her bir denemeye ait final tozdan kurutma kaybı, 2 g toz numunenin gravimetrik yöntem ile 105°C'de sabitleninceye kadar kurutulmasıyla gerçekleştirilmiştir.

### 3.4.2.Ağızda Dağılabilen Tabletlerin Fiziksel Değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem 3.3.2.Formülasyon Denemeleri kısmında detaylandırılan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletler ile; görünüş, ortalama ağırlık ve ağırlık tekdüzeliği, çap ve kalınlık, sertlik, friabilite, ıslanma zamanı ve su absorpsiyon yüzdesi, dağılma zamanı, kurutma kaybı gibi fiziksel analizler yapılmıştır. Bununla birlikte Referans ürün Strattera 10 mg Kapsül'e kıyaslama amaçlı görünüş, ortalama ağırlık, dağılma zamanı ve kurutma kaybı fiziksel analizleri yapılmıştır.

#### 3.4.2.1.Görünüş

Formülasyon denemelerine ait tabletler görsel olarak kontrol edilmiştir.

#### 3.4.2.2.Ortalama Ağırlık ve Ağırlık Tekdüzeliliği

Her bir denemeye ait tabletlerdeki tekdüzeliği garanti etmek için ağırlık değişimi testi yapılmıştır. Her formülasyona ait 20 adet tablet tartılarak ortalaması hesaplanmıştır. Ayrıca 20 tableten her birine ait ağırlık değerleri de kaydedilmiştir.

Ağırlık değişimi ile ilgili Farmakope spesifikasyonları Tablo 3-13'te belirtilmektedir (Srivastava ve ark. 2014).

**Tablo 3-13: Ağırlık değişimi ile ilgili Farmakope spesifikasyonları** (Srivastava ve ark. 2014)

Monograf	Ortalama Ağırlık	% Sapma
EP*/BP	< 80 mg	% 10
	80 – 250 mg	% 7.5
	> 250 mg	% 5
USP	< 130 mg	% 10
	130 – 325 mg	% 7.5
	> 325 mg	% 5

\*Avrupa Farmakopesi 2.9.5 kısmında detaylandırılmıştır.

#### 3.4.2.3.Çap ve Kalınlık

Her bir denemeye ait tabletlerin kalınlığı ve çapı, tablet baskı sırasında ağırlığı tartılmış 10 adet tablet üzerinden kumpas yardımıyla ölçülerek kaydedilmiştir.

Çap ve kalınlık değeri standart değer  $\pm$  %5'i arasında olmalıdır (Pandey ve Dahiya 2016).

#### 3.4.2.4.Sertlik

Her bir denemeye ait tabletlerin sertliği sertlik cihazı ile 10 adet tablet üzerinden ölçülmüştür.

#### 3.4.2.5.Friabilite

Her bir denemeye ait 20 tablet tartılıp friabilitöre yerleştirildikten sonra 25 devir/dk'da 4 dakika boyunca döndürülmüştür. Tabletlerin tozları uzaklaştırılarak tekrar tartılmıştır. % Friabilite değeri  $[(W1-W2) \times 100] / W1$  formülü ile hesaplanmıştır. Burada  $W1 =$  Testten Önce Tabletler Ait Toplam Ağırlık Değeri ve  $W2 =$  Testten Sonra Tabletler Ait Toplam Ağırlık Değeri'dir (Nagar ve ark. 2011). Tabletler ayt friabilite değeri %0.1-%0.9 arasında olmalıdır (Kannuri ve ark. 2011).

#### 3.4.2.6.Islanma Zamanı ve Su Absorbsiyon Yüzdesi

Bu test için dairesel şekilde kesilmiş olan pelür kağıdı petri labına yerleştirilerek belirli bir miktarda distile su kaba ilave edilerek pelür kağıdı ıslatılmıştır. Ardından her bir denemeye ait ağızda dağılabilen tablet kağıdıın üzerine yerleştirilerek, tüm tablet yüzeyi ıslanana kadar geçen süre ıslanma zamanı olarak kaydedilmiştir. Su absorbsiyon yüzdesinin belirlenmesi için öncelikle her bir denemeye ait ağızda dağılabilen tablet kuru olarak tartılmıştır. ( $W_{ilk}$ ) Tüm tablet ıslandıktan sonra tekrar tartılmıştır. ( $W_{son}$ ) Su Absorbsiyon Kapasitesi=  $100 \times (W_{son} - W_{ilk}) / W_{ilk}$  eşitliği kullanılarak su absorbsiyon kapasitesi belirlenmiştir (Ölmez ve Vural 2009).

#### 3.4.2.7.Dağılma Zamanı

USP dağılma testi aparatı kullanılarak her bir denemeye ait ağızda dağılabilen tabletin dağılma zamanı 37°C'de suda ölçülmüştür. Ayrıca tükruk pH'sına yakın olması sebebiyle bilgi amaçlı olarak pH 6.8 fosfat tamponunda da dağılma zamanı kaydedilmiştir.

Avrupa Farmakopesi'nde ağızda dağılabilen tabletler için dağılma süresi spesifikasyonu konvansiyonel kaplı olmayan tabletlerde olduğu gibidir ve 3 dakikadan daha az sürede dağılma gerçekleşmelidir (Ölmez ve Vural 2009). Bunun yanı sıra Amerika'da Gıda ve İlaç Ajansı'nın ağızda dağılabilen tabletler için yayınlamış olduğu kılavuzda Amerikan Farmakopesi'nde (USP) belirtilen dağılma test koşullarında ağızda dağılabilen tabletler için dağılma süresi spesifikasyonu olarak "30 saniye ya da daha az" şeklinde belirtilmiştir (CDER 2008).

### 3.4.2.8.Kurutma Kaybı

Her bir denemeye ait tablettten kurutma kaybı, tabletlerin toz edilerek 2 g toz numunenin gravimetrik yöntem ile 105°C’de sabitleninceye kadar kurutulmasıyla gerçekleştirilmiştir.

### 3.4.3.Ağızda Dağılabilen Tabletlerin Kimyasal Değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem 3.3.2.Formülasyon Denemeleri kısmında deteylandırılan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletler ile; çözünme hızı tayini (profili), miktar tayini, ilgili maddeler (impürite), dozaj üniteleri tekdüzeliği (içerik tekdüzeliği) ve in vitro tat testi gibi kimyasal analizler yapılmıştır. Bununla birlikte Referans ürün Strattera 10 mg Kapsül’e kıyaslama amaçlı için çözünme hızı tayini (profili), miktar tayini ve ilgili maddeler (impürite) kimyasal analizleri yapılmıştır.

#### 3.4.3.1.Çözünme Hızı Tayini (Profili)

Atomoksetin kapsül ürününe ait monograflar, Amerikan Farmakopesi’nde (USP 39) yer almaktadır. Amerikan Farmakopesi’nde Atomoksetin’in kapsül formu için belirtilmiş olan çözünme hızı metodu ağızda dağılabilen tabletlere uygulanmıştır. Her bir denemeye ait ağızda dağılabilen tabletler Gereç ve Yöntem 3.4.3.1.1.’de belirtilen ve 3.4.3.1.2’ye göre valide edilen analitik yöntemine göre analiz edilmiştir.

Referans ürün Strattera 10 mg Kapsül ve ATX F01-F13 denemelerine ait tabletler arasındaki çözünme benzerliği,  $f_2$  istatistiği kullanılarak, aşağıdaki denklemde gösterildiği gibi hesaplanmıştır:

$$f_2 = 50 \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

Bu denklemde,  $f_2$  değeri benzerlik faktörü, n değeri zaman noktası sayısı, R(t) değeri çalışmanın başlangıcından sonraki t zaman noktasında çözünmüş olan referans ilaç ortalama yüzdesi, T(t) değeri çalışmanın başlangıcından sonraki t zaman noktasında çözünmüş olan ortalama test ilacı yüzdesidir. Herhangi bir ürünün bağıl standart sapma veya değişim katsayısı değeri, ilk nokta için %20’den düşük ve ikinci noktadan son zaman noktasına kadar olan süre için %10’dan düşük olmalıdır. 50 ve 100 arasında denk



gelen bir  $f_2$  değeri, iki çözünme hızı profilinin benzer olduğunu göstermektedir (EMA 2010).

#### 3.4.3.1.1.Çözünme Hızında Kullanılan Analitik Metot

Amerikan Farmakopesi'nde Atomoksetin'in kapsül formu için belirtilmiş olan ve tez çalışması kapsamında ağızda dağılabilen tabletlere uygulanan çözünme hızı prosedürü aşağıda açıklanmıştır (USP 39-NF 34, 2017).

##### Prosedür :

**Aparat** : Palet

**Vasat** : 0.1 N HCl

**Sıcaklık** :  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

**Hacim** : 1000 ml

**Hız** : 50 rpm

**Süre** : 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60 ve 75. dakika (sonsuz) (Profil)

##### Kromatografik Şartlar :

**Cihaz** : HPLC

**Kolon** : Waters Xterra RP8,  $5\mu\text{m}$ , 100 x 4.6 mm veya eşdeğeri.

**Akış Hızı** : 1.0 ml/dak.

**Dalga Boyu** : 220 nm

**Enjeksiyon Hacmi** : 10  $\mu\text{l}$

**Analiz Süresi** : 5 dakika

**Kolon Sıcaklığı** :  $35^\circ\text{C}$

**Tray Sıcaklığı** : Oda sıcaklığı

**Kullanılan Filtre** : 0.45  $\mu$  PET filtre

**Hareketli Faz Çözeltisinin (Mobil Faz) Hazırlanması:** 620 ml tampon çözeltisi ve 380 ml asetonitril 1000 ml'lik balon jöjeye alınır ve 1 saat karıştırılır. 0.45 mikron naylon filtreden süzülür ve degaze edilir.

**Tampon Çözeltisinin Hazırlanması:** 5.8 gram potasyum dihidrojen fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) tartılarak 1000 ml'lik balon jöjeye alınır. Üzerine 950 ml distile su konular, karıştırılarak çözülür. Bu çözeltinin üzerine 3 ml trietilamin eklenir, hacmine distile su ile tamamlanır ve 1 saat karıştırılır. Fosforik asit ile ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) çözeltinin pH'ı 2.5'a ayarlanır.

**Standart Çözeltisinin Hazırlanışı:** 11.43 mg Atomoksetin HCl referans standardı tartılır ve 100 ml'lik balon jojeye aktarılır. 50 ml vasat eklenerek ultrasonik su banyosunda 5 dakika bekletilir. Vasat ile hacmine tamamlanır ve 30 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırılır. Bu çözeltiden 5 ml alınıp 50 ml'lik balon jojeye aktarılır. Vasat ile hacmine tamamlanır. Karıştırıldıktan sonra 0.45 mikron PET filtreden süzülür.  
( $C_{\text{Atomoksetin}} = 0.01 \text{ mg/ml}$ )

**Vasat Hazırlanışı:** 1 N HCl hazırlamak amacıyla 166 ml derişik hidroklorik asit (%37'lik) 2000 ml'ye deiyonize su ile tamamlanarak karıştırılır. 0.1 N HCl vasatı hazırlamak için 0.1 N HCl'den 500 ml alınarak 5000 ml' ye deiyonize su ile tamamlanır.

**İşlem:** Dissolüsyon cihazı açılarak dissolüsyon parametreleri kaydedilir (palet, 1000 ml, 50 rpm,  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , 30 dakika). 6 adet kabın her birine 1000 ml 0.1 N HCl mezürle ölçülerek doldurulur. Cihaz çalıştırılır. İstenilen sıcaklığa ulaşıldığında her kaba birer kapsül atılarak dissolüsyon başlatılır. 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60 ve 75. Dakikada autosampler tarafından dissolüsyon numuneleri çekilir. Bu numuneler HPLC'de okutulur.

**Enjeksiyon İşlemi:** 2 adet standart hazırlanarak, belirtilen şartlarda kalibre edilmiş HPLC cihazına birinci standarttan 5, ikinci standarttan 2'şer enjeksiyon yapılır. %  $\text{RSD} \leq 2$  ve  $R_f$  değeri limitler içinde ise numune çözeltileri 1'er kez enjekte edilir.

#### **Sistem Uygunluk Parametreleri:**

- 1) Standart çözeltisinde Atomoksetin HCl pikinin kuyruklanma faktörü maksimum 2.0 olmalıdır.
- 2) Standart çözeltisinde tekrarlanan 5 enjeksiyonda Atomoksetin HCl pik alanlarının % RSD'si maksimum 1.4 olmalıdır.

**Hesaplama:** Standart-1 ve Standart-2 çözeltilerinin  $R_f$  değerlerinin oranı hesaplanır. Sonuç, % 98 -% 102 arasında olmalıdır. Sonuçlar limitler içinde çıkarsa Standart-1'e göre hesaplama yapılır.

#### **$R_f$ Hesaplaması:**

$$R_f = (\text{Standart Konsantrasyonu} / \text{Standart Alanı}) \times 100$$

$$R_{f1} / R_{f2} \times 100 = \% \text{ oran}$$

$$\% \text{ Atomoksetin} = \frac{A_{\text{NUM}} \times [(W_{\text{STD}} \times 0.875 \times P / 100 \times 5/50)]}{A_{\text{STD}} \times (1/1000) \times L} \times 100$$

**A<sub>NUM</sub>** : Numune pikinin alanı

**A<sub>STD</sub>** : Standart pikinin alanı

**W<sub>STD</sub>** : Standardın tartımı (mg)

**P** : Standardın saflığı

**L** : Etiket değeri (10 mg)

**0.875** : Atomoksetin HCl'i, Atomoksetin'e çevirme faktörü

#### 3.4.3.1.2.Çözünme Hızında Kullanılan Analitik Metoda Ait Validasyon

Analitik metot validasyon çalışmaları esnasında ICH kılavuzu'ndan (*Q2-R1-Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*) yararlanılarak ilgili çözünme hızı metodu; spesifiklik, doğrusalılık, çalışma aralığı, doğruluk ve geri kazanım, kesinlik, dayanıklılık için valide edilmiştir (ICH 2005).

#### Spesifiklik

Spesifiklik; Beklenen fiziksel/kimyasal girişimler/engelleyiciler (interferences) varlığında analitik yöntemin sadece amaçlanan bileşen veya bileşenleri doğru şekilde ölçülebilme yeteneğidir. Girişime neden olabilecek ve matrikste bulunan maddeler standart üzerine eklenerek girişime neden olup olmadığı kontrol edilir (Sağırılı 2016).

Bu amaçla Blank (Hareketli faz), vasat, plasebo çözeltisi, standart çözeltisi, bitmiş ürüne ait numune çözeltisi, impurite çözeltisi ve spike numune çözeltileri ayrı ayrı test edilmiştir. Etkin maddenin altında blank ve plasebodan herhangi bir pikin gelmediği görülmüştür.

#### Sistem Uygunluk Parametreleri:

1. %100' lük standart çözeltisindeki Atomoksetin HCl pikinin kuyruklanma faktörü 2.0' den fazla olmamalıdır.
2. %100' lük standart çözeltisindeki Atomoksetin HCl pikinin alanının seri enjeksiyonlarda % RSD'si 1.4'den büyük olmamalıdır.

#### Doğrusallık

Analit derişime karşı dedektör cevabın doğru orantılı olarak artması ve çizilen grafikte noktaların doğru üzerinde veya yakın olarak yer almasıdır (Sağırılı 2016).

Kullanılan yöntemin, Atomoksetin HCl standardının %25-%120 konsantrasyonlarında hazırlanan çözeltilerinde, konsantrasyonla doğru orantılı sonuçlar verdiğini göstermek için %25, %50, %80, %100 ve %120 konsantrasyonlarında Atomoksetin HCl içeren çözeltiler hazırlanarak, Atomoksetin HCl çözünme hızı metodu şartlarında kalibre edilmiş HPLC cihazına her seviyeden 3'er kez enjekte edilmiştir. Her bir konsantrasyona karşılık gelen alan değerleri alınarak bu sonuçların grafiği çizilmiştir. Veriler bir doğru üzerinde bulunmuştur.

**Kabul Kriteri:**

1. Her bir seviye için elde edilen pik alanlarının %RSD' si maks.% 2 olmalıdır.
2. Korelasyon katsayısı 0,999'dan az olmamalıdır.
3. Doğrusallık eğrisinin kesme noktası %100'lük standart çözeltisi responsunun maks. +%5 veya min. -%5 i aralığında olmalıdır.

**Çalışma Aralığı**

Kalibrasyon eğrisinde tayin edilebilen en düşük derişimden, doğrusallıktan sapma gösterdiği derişime kadar olan derişim aralığını kapsar. Hedef miktarın % 50, 75, 100, 125 ve 150 olacak şekilde aralık düzenlenebilmektedir (Sağırlı 2016). Bu amaçla %50, %100 ve % 120 Atomoksetin HCl standart çözeltileri kullanılarak çalışılmıştır. Her bir seviyeden 3' er enjeksiyon yapılarak pik alanlarının responsları kaydedilmiştir.

**Kabul Kriteri:**

1. Her bir seviyenin enjeksiyonlarından elde edilen Atomoksetin HCl pik alanlarının responslarının % RSD' si maks. % 2 olmalıdır.

**Doğruluk**

Ölçülen değer doğru ya da doğru kabul edilen değere yakınlığını gösterir. Mutlak hata ya da bağıl hata ile verilir. Uluslararası bağımsız laboratuvarlar tarafından tayin edilmiş değerleri doğru değer olarak Kabul edilen Standart Referans Maddelerin tayininden elde edilen sonuç ile aynı maddenin kullanılan yöntemle elde edilen sonuçları karşılaştırılır. Bir yöntem için doğruluk, geri kazanım çalışmaları ile belirlenir: a) Referans standart bir yöntemle karşılaştırmak, b) Boş matriks ortamına analizi yapılan maddeyi ilave etmek, c) Analizi yapılan maddeye bulunduğu ortamda standart ekleme yöntemi ile saf madde ilavesidir (Sağırlı 2016).

$$\% \text{ Gerikazanım} = (\text{Cu} / \text{Cs}) \times 100$$

Cu= Çalışma sonucunda bulunan konsantrasyon

Cs= Bilinen ya da standart çalışma sonucunda elde edilen konsantrasyon

Bu amaçla metodun doğruluğu Atomoksetin HCl için %50, %100 ve %120 seviyesinde gösterilmiştir. Metotta belirtilen ve rutin analizde tartılan numune içeriği (plasebo + etken madde) % 100 kabul edilerek, etkin madde miktarının % 50, % 100 ve % 120 oranlarında % 100 plasebo üzerine ilaveler yapılarak numuneler hazırlanmıştır.

**Kabul Kriterleri:**

1. Geri kazanım sonuçları arasındaki RSD maks. % 2 olmalıdır.
2. Geri kazanım değerleri % 90-% 110 aralığında olmalıdır.

**Kesinlik**

Kesinlik ölçüm sonuçlarının birbirlerine yakınlığını (tekrarlanabilirliği) gösterir. Standart sapma, Bağıl standart sapma, Varyans veya varyasyon katsayısı ile verilir (Sağırlı 2016). Kesinlik çalışması için sistem kesinliği, tekrarlanabilirlik ve tekrar uygulanabilirlik parametreleri değerlendirilmiştir.

**Sistem Kesinliği**

Sistem kesinliği çalışması % 100'lük Atomoksetin HCl standart çözeltisi kullanılarak yapılmıştır. Çözeltiden 6 enjeksiyon yapılarak elde edilen pik alanlarının % RSD'si hesaplanmıştır. Bu enjeksiyonlarda ayrıca Atomoksetin HCl piklerinin alıkonma zamanları arasındaki % RSD hesaplanmıştır.

**Kabul Kriteri:**

1. Enjeksiyonlardaki pik alanları arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır
2. Enjeksiyonlardaki alıkonma zamanları arasındaki % RSD maks. % 1 olmalıdır.

**Tekrarlanabilirlik**

Aynı gün, aynı laboratuvar, aynı araştırmacı, aynı cihaz ile 5-6 paralel tayin 2-3 farklı derişimle yapılır. Sonuçların RSD değerleri kıyaslanır (Sağırlı 2016). Bu amaçla 6 adet numune çözeltisi ve 2 adet standart çözeltisi hazırlanmıştır. Standart çözeltilerin uyumu kontrol edilmiştir. Her bir çözeltiden 2' şer enjeksiyon yapılarak analiz sonucu elde edilen pik respsnları kaydedilmiştir. 6 numunedeki % Atomoksetin HCl çözünme hızı sonuçları hesaplanarak sonuçlar arasındaki % RSD kontrol edilmiştir.

**Kabul Kriteri:**

1. Tekrarlanabilirlik sonuçları arasındaki % RSD 10'dan büyük olmamalıdır.

### **Tekrar Uygulanabilirlik**

Laboratuvarlar arası farklılığı göstermektedir. Tekrarlanabilirlik testinde olduğu gibi 6 tane numune hazırlanmıştır. Bu numuneler validasyonun yapıldığı laboratuvarında (Ar-Ge lab.) ve metodun transfer edileceği laboratuvarında (örn. Kalite Kontrol lab.) test edilmiştir. Her bir numuneden 2' şer kez enjeksiyon yapılarak pik alanlarının responsları kaydedilmiştir. 6 numuneden elde edilen % Atomoksetin HCl değerleri ve bu sonuçlar arasındaki % RSD hesaplanmıştır. 2 farklı laboratuardan elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır ve aralarındaki % RSD hesaplanmıştır.

#### **Kabul Kriteri:**

1. 6 numune arasında % RSD 10' dan büyük olmamalıdır.
2. İki laboratuvar sonuçları arasındaki RSD % 10' dan büyük olmamalıdır.
3. T-testi ve F-testi metodun tekrar uygulanabilir olduğunu göstermelidir.

### **Dayanıklılık**

Dayanıklılık yöntemin, parametrelerdeki ufak değişimlerden etkilenmeden kalabilme kapasitesidir (Sağırılı 2016)

#### **Dayanıklılık-Çözelti Stabilitesi (Standart ve Numune)**

Standart çözeltisinden 0, 6, 12 ve 24. saatlerde 4'er kez enjekte edilerek Atomoksetin HCl pik alanlarının responsu kaydedilmiştir. Aynı şekilde Numune çözeltisinden 0, 6, 12 ve 24. saatlerde 4'er kez enjekte edilerek Atomoksetin HCl pik alanlarının responsu kaydedilmiştir.

#### **Her bir işlem için Kabul Kriteri:**

1. F-testi (5%-tek yönlü) ve t-testi (5%-çift yönlü) yapılarak sonuçların limitler içinde kaldığı gösterilmelidir.
2. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır.
3. Başlangıçtaki alanlar ile zaman aralıklarındaki alanlar arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır.

#### **Dayanıklılık-Dalga Boyu Etkisi (Standart ve Numune)**

Standart çözeltisindeki Atomoksetin HCl dalga boyu +/- 5 değiştirilerek 3 dalga boyunda test edilmiştir. 220 nm (orjinal dalga boyu), 215 nm ve 225 nm. Dalga boylarında çalışılarak Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile

(210nm) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

DB-1: 220 nm (ORJ), DB-2: 215 nm, DB-3: 225 nm

Her bir işlem için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 10 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

#### **Dayanıklılık-Akış Hızı Etkisi (Standart ve Numune)**

Standart çözeltisindeki Atomoksetin HCl akış hızı +/- 0.2 değiştirilerek 3 farklı hızda test edilmiştir. 1.0 ml/dk. (orjinal akış hızı), 0.8 ml/dk ve 1.2 ml/dk. hızlarındaki Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (1,0 ml/dk) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

Akış Hızı-1(ORJ): 1.0 ml/dk, Akış Hızı-2: 0.8 ml/dk, Akış Hızı-3: 1.2 ml/dk

Her bir işlem için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 10 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

#### **Dayanıklılık-Filtre Etkisi (Standart)**

##### **PET/PVDF**

%100' lük standart çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile PVDF filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Filtre-1: Chromafil PET-45/25 Poliester 0.45 mikrometre

Filtre-2: Millipore Millex-HV Hydrophilic PVDF 0.45 mikrometre

##### **PET/NAYLON**

%100' lük standart çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile NYLON filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Filtre-1: Chromafil PET-45/25 Poliester 0.45 mikrometre

Filtre-2: Millipore Millex-HN Nylon 0.45 mikrometre

## **PET/PTFE**

%100' lük standart çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile PTFE filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Filtre-1: Chromafil PET-45/25 Poliester 0.45 mikrometre

Filtre-2: Millipore Millex-LCR Hydrophilic PTFE 0.45 mikrometre

### Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 10 olmalıdır.
2. F-testi ve t-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

## **Dayanıklılık-Filtre Etkisi (Numune)**

### **DİSTEK/PET**

Numune çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile PET filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Filtre-1 (ORJ) : Porous Micron Filters/ 45m Distek Units P/NFIL045-DK (Orjinal Filtre)

Filtre-2 : Chromafil PET-45/25 Poliester 0.45 mikrometre

### **DİSTEK/PVDF**

Numune çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile PVDF filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Filtre-1 (ORJ) : Porous Micron Filters/ 45m Distek Units P/NFIL045-DK (Orjinal Filtre)

Filtre-2: Millipore Millex-HV Hydrophilic PVDF 0.45 mikrometre

### **DİSTEK/NAYLON**

Numune çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile NYLON filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Filtre-1 (ORJ) : Porous Micron Filters/ 45m Distek Units P/NFIL045-DK (Orjinal Filtre)

Filtre-2: Millipore Millex-HN Nylon 0.45 mikrometre



## **DİSTEK/PTFE**

Numune çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile PTFE filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Filtre-1 (ORJ): Porous Micron Filters/ 45m Distek Units P/NFIL045-DK (Orjinal Filtre)

Filtre-2: Millipore Millex-LCR Hydrophilic PTFE 0.45 mikrometre

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 10 olmalıdır.
2. F-testi ve t-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Kolon Etkisi (Standart ve Numune)**

Standart çözeltisi hazırlanmıştır. 2 farklı seri numaralı kolonda test edilmiştir. Waters XTerra RP8 100 mm x 4.6 mm, 5µm (seri no: 14134231147) (orjinal kolon), Zorbax Eclipse XDB – C8, 150 mm x 4.6mm 5µm (seri no: USRK044044), kolonlarındaki Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

Temel Seri-1: Waters XTerra RP8 100 mm x 4.6 mm, 5µm (seri no: 14134231147) (orjinal kolon)

Seri-2: Zorbax Eclipse XDB – C8, 150mm x 4.6mm 5µm (seri no: USRK044044)

Her bir işlem için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır.
2. F-testi ve t-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Kolon Sıcaklığı Etkisi (Standart ve Numune)**

Standart çözeltisi kolon sıcaklığı değiştirilerek 3 farklı sıcaklıkta test edilmiştir. 35°(orjinal kolon sıcaklığı), 33° ve 37° kolon sıcaklıklarında çalışılarak Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (35°) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

Sıcaklık-1: 35°, Sıcaklık-2: 33°, Sıcaklık-3: 37°

Her bir işlem için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 10 olmalıdır.

2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Tray Sıcaklığı Etkisi (Standart ve Numune)**

Standart çözeltisi tray sıcaklığı değiştirilerek 3 farklı sıcaklıkta test edilmiştir. Oda Sıcaklığı (orjinal tray sıcaklığı), 15° ve 20° tray sıcaklıklarında çalışılarak Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (oda sıcaklığı) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

Tray sıc-1(ORJ): Oda Sıcaklığı, Tray sıc-2: 15°, Tray sıc-3: 20°

#### Her bir işlem için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 10 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Mobil Faz Değişimi (Standart ve Numune)**

%100 lük standart çözeltisi, mobil faz değiştirilerek 3 farklı mobil faz ile test edilmiştir. 620ml:380ml (Tampon:ACN) (orjinal mobil faz 1), 670ml:330ml (Tampon:ACN) (mobil faz 2) ve 570ml:430ml (Tampon:ACN) (mobil faz 3) ile yapılan analizlerde Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

MF-1: 620ml:380ml (Tampon:ACN) (orjinal mobil faz)

MF-2: 670ml:330ml (Tampon:ACN)

MF-3: 570ml:430ml (Tampon:ACN)

#### Her bir işlem için Kabul Kriteri

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 10 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **3.4.3.2.Miktar Tayini**

Atomoksetin kapsül ürününe ait monograflar, Amerikan Farmakopesi'nde (USP 39) yer almaktadır. Amerikan Farmakopesi'nde Atomoksetin'in kapsül formu için belirtilmiş olan miktar tayini metodu ağızda dağılabilen tabletlere uygulanmıştır. Her bir denemeye ait ağızda dağılabilen tabletler 3.4.3.2.1.'de belirtilen ve 3.4.3.2.2'ye göre valide edilen analitik yönteme göre analiz edilmiştir.

### 3.4.3.2.1.Miktar Tayininde Kullanılan Analitik Metot

Amerikan Farmakopesi'nde Atomoksetin'in kapsül formu için belirtilmiş olan ve tez çalışması kapsamında ağızda dağılabilen tabletlere uygulanan miktar tayini prosedürü aşağıda açıklanmıştır (USP 39-NF 34, 2017).

<b><u>Prosedür</u></b>	:
<b><u>Kromatografik Şartlar</u></b>	:
<b>Cihaz</b>	: HPLC
<b>Kolon</b>	: Waters Xterra RP8, 5µm, 100 x 4.6 mm veya eşdeğeri.
<b>Akış Hızı</b>	: 1.0 ml/dak.
<b>Dalga Boyu</b>	: 220 nm
<b>Enjeksiyon Hacmi</b>	: 10 µl
<b>Analiz Süresi</b>	: 5 dakika
<b>Kolon Sıcaklığı</b>	: 35°C
<b>Tray Sıcaklığı</b>	: Oda sıcaklığı
<b>Kullanılan Filtre</b>	: 0.45 µ PET filtre
<b>Seyreltme Çözeltisi</b>	: Hareketli Faz Çözeltisi

**Hareketli Faz Çözeltisinin (Mobil Faz) Hazırlanması:** 620 ml tampon çözeltisi ve 380 ml asetonitril 1000 ml'lik balon jöjeye alınır ve 1 saat karıştırılır. 0.45 mikron naylon filtreden süzülür ve degaze edilir.

**Tampon Çözeltisinin Hazırlanması:** 5.8 gram potasyum dihidrojen fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) tartılarak 1000 ml'lik balon jöjeye alınır. Üzerine 950 ml distile su konular, karıştırılarak çözülür. Bu çözeltinin üzerine 3 ml trietilamin eklenir, hacmine distile su ile tamamlanır ve 1 saat karıştırılır. Fosforik asit ile (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) çözeltinin pH'ı 2.5'a ayarlanır.

**Sistem Uygunluk Çözeltisi:** 5.71 mg Atomoksetin HCl referans standardı ve 1 mg o-kresol referans standardı 50 ml'lik balon jöjeye tartılır. Seyreltme çözeltisi ile hacmine tamamlanır. Karıştırılarak çözülür ve 0.45 mikron PET filtreden süzülür.

$$(C_{\text{Atomoksetin}} = 0.10 \text{ mg / ml}, C_{\text{o-kresol}} = 0.02 \text{ mg / ml})$$

**Standart Çözeltisinin Hazırlanması:** 11.429 mg Atomoksetin HCl referans standardı tartılır ve 100 ml'lik balon jöjeye alınır. Üzerine 50 ml seyreltme çözelti eklenir ve 5 dakika ultrasonik su banyosunda bekletilerek çözülür. Daha sonra seyreltme çözeltisi ile

hacmine tamamlanır. Manyetik karıştırıcıda 30 dakika karıştırılır ve 0.45 mikron PET filtreden süzülür. ( $C_{\text{Atomoksetin}} = 0.10 \text{ mg/ml}$ )

**Numune Çözeltisinin Hazırlanışı:** Yeterince tablet toz edilerek 480 mg toz numune tartılır ve 100 ml'lik balon jojeye alınır. Üzerine 65 ml seyreltme çözeltisi eklenerek ultrasonik banyoda 3 dakika bekletilerek dağılması sağlanır. Daha sonra balon joje çalkalanır. Seyreltme çözeltisi ile hacmine tamamlanır. Manyetik karıştırıcıda 30 dakika karıştırılır ve siyah bantlı süzgeç kâğıdından süzülür. Bu çözeltiden 5 ml alınıp 20 ml'lik balon jojeye aktarılır. Seyreltme çözeltisi ile hacmine tamamlanır. Karıştırıldıktan sonra 0.45 mikron PET filtreden süzülür. ( $C_{\text{Atomoksetin}} = 0.10 \text{ mg/ml}$ )

**Uygulama:** 2 adet standart hazırlanarak, birinci standarttan 5 enjeksiyon, ikinci standarttan 2 enjeksiyon yapılır. Standartlar arasındaki % RSD  $\leq$  % 2 ve Rf limitleri içinde ise en az 2 numune hazırlanarak 2'şer enjeksiyon yapılır.

**Sistem Uygunluk Parametreleri:**

- 1) Sistem uygunluk çözeltisinde Atomoksetin HCl ve o-kresol arasındaki rezolüsyon minimum 3.5 olmalıdır. Relatif alıkonma süresi ( o-kresol ) : 1.5
- 2) Sistem uygunluk çözeltisinde Atomoksetin HCl pikinin kuyruklanma faktörü maksimum 2.0 olmalıdır.
- 3) Standart çözeltisinde tekrarlanan 5 enjeksiyonda Atomoksetin HCl pik alanlarının % RSD'si maksimum 1.0 olmalıdır.

**Hesaplama:** Standart-1 ve Standart-2 çözeltilerinin Rf değerlerinin oranı hesaplanır. Sonuç % 98 -% 102 arasında olmalıdır. Sonuçlar limitler içinde çıkarsa Standart-1'e göre hesaplama yapılır.

**Rf Hesaplaması:**

$$Rf = (\text{Standart Konsantrasyonu} / \text{Standart Alanı}) \times 100$$

$$Rf_1 / Rf_2 \times 100 = \% \text{ oran}$$

**Hesaplama:**

$$(\text{mg}) \text{ Atomoksetin} / \text{Tablet} = \frac{A_{\text{NUM}} \times (W_{\text{STD}} \times 0.875 \times P / 100) \times W_A}{A_{\text{STD}} \times (W_{\text{NUM}} / 100 \times 5 / 20)}$$

$A_{\text{NUM}}$  : Numune pikinin alanı

$A_{\text{STD}}$  : Standart pikinin alanı

<b>W<sub>STD</sub></b>	: Standart tartımı (mg)
<b>W<sub>NUM</sub></b>	: Tartılan numune miktarı (Toplam dört tablet ağırlığı) (mg)
<b>W<sub>A</sub></b>	: Ortalama ağırlık (mg)
<b>P</b>	: Standart saflığı
<b>0.875</b>	: Atomoksetin HCl'i Atomoksetin' e çevirme faktörü

### 3.4.3.2.2.Miktar Tayininde Kullanılan Analitik Metoda Ait Validasyon

Analitik metot validasyon çalışmaları esnasında ICH kılavuzu'ndan (*Q2-R1-Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*) yararlanılarak ilgili miktar tayini metodu; spesifiklik, doğrusalılık, çalışma aralığı, doğruluk ve geri kazanım, kesinlik, dayanıklılık parametreleri için valide edilmiştir (ICH 2005).

#### **Spesifiklik**

% 100'lük Atomoksetin HCl standart çözeltisi, bitmiş ürüne ait numune çözeltisi, blank, plasebo, hammadde + plasebo çözeltisi, safsızlık, spike numune çözeltisi, sistem uygunluk çözeltisi ayrı ayrı enjekte edilmiştir. Etkin madde altında blank ve plasebodan herhangi bir pikin gelmediği görülmüştür.

#### **Sistem Uygunluk Parametreleri;**

1. Atomoksetin HCl ve o-kresol arasındaki rezolüsyon değeri minimum 3.5 olmalıdır.
2. Sistem uygunluk çözeltisinde Atomoksetin HCl pikinin kuyruklanma faktör maksimum 2.0 olmalıdır.
3. % 100' lük standart çözeltisinde tekrarlanan 5 enjeksiyonda Atomoksetin HCl pik alanlarının % RSD' i maksimum 1.0 olmalıdır.

#### **Doğrusallık**

Kullanılan yöntemin, Atomoksetin HCl standardının %50-%150 konsantrasyonlarında hazırlanan çözeltilerinde, konsantrasyonla doğru orantılı sonuçlar verdiğini göstermek için %50, %75, %100, %125 ve %150 konsantrasyonlarında Atomoksetin HCl içeren çözeltiler hazırlanarak, Atomoksetin HCl Miktar Tayini metodu şartlarında kalibre edilmiş HPLC cihazına her seviyeden 3'er kez enjekte edilmiştir. Her bir konsantrasyona karşılık gelen alan değerleri alınarak bu sonuçların grafiği çizilmiştir. Veriler bir doğru üzerinde bulunmuştur.

#### **Kabul Kriteri:**

1. Her bir seviye için elde edilen pik alanlarının %RSD' si maks.% 2 olmalıdır.

2. Korelasyon katsayısı 0,999' dan az olmamalıdır.
3. Doğrusallık eğrisinin kesme noktası %100 luk standart çözeltisi responsunun maks. +%5 veya min. -%5 i aralığında olmalıdır.

### **Çalışma Aralığı**

%50, %100 ve % 150 Atomoksetin HCl standart çözeltileri kullanılarak çalışılmıştır. Her bir seviyeden 3'er enjeksiyon yapılarak pik alanlarının responsları kaydedilmiştir.

### **Kabul Kriteri:**

1. Her bir seviyenin enjeksiyonlarından elde edilen Atomoksetin HCl pik alanlarının responslarının % RSD' si maks. % 2 olmalıdır.

### **Doğruluk**

Metodun doğruluğu Atomoksetin HCl için %50, %100 ve %150 seviyesinde gösterilmiştir. Metotta belirtilen ve rutin analizde tartılan numune içeriği (plasebo + etkin madde) % 100 kabul edilerek, etkin madde miktarının % 50, % 100 ve % 150 oranlarında % 100 plasebo üzerine ilaveler yapılarak numuneler hazırlanmıştır.

### **Kabul Kriterleri:**

1. Geri kazanım sonuçları arasındaki RSD maks. % 2 olmalıdır.
2. Geri kazanım değerleri % 95-% 105 aralığında olmalıdır.

### **Keskinlik**

Keskinlik çalışması için sistem keskinliği, tekrarlanabilirlik ve tekrar uygulanabilirlik parametreleri değerlendirilmiştir.

### **Sistem Keskinliği**

Sistem keskinliği çalışması % 100'lük Atomoksetin HCl standart çözeltisi kullanılarak yapılmıştır. Çözeltiden 6 enjeksiyon yapılarak elde edilen pik alanlarının % RSD' si hesaplanmıştır. Bu enjeksiyonlarda ayrıca Atomoksetin HCl piklerinin alıkonma zamanları arasındaki % RSD hesaplanmıştır.

### **Kabul Kriteri:**

1. Enjeksiyonlardaki pik alanları arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır
2. Enjeksiyonlardaki alıkonma zamanları arasındaki % RSD maks. % 1 olmalıdır.

### **Tekrarlanabilirlik**

6 adet numune çözeltisi ve 2 adet standart çözeltisi hazırlanmıştır. Standart çözeltilerin uyumu kontrol edilmiştir. Her bir çözeltiden 2' şer enjeksiyon yapılarak analiz sonucu elde edilen pik responsları kaydedilmiştir. 6 numunedeki % Atomoksetin HCl miktar tayini sonuçları hesaplanarak sonuçlar arasındaki % RSD kontrol edilmiştir.

#### Kabul Kriteri:

1. Tekrarlanabilirlik sonuçları arasındaki % RSD 5'ten büyük olmamalıdır.

### **Tekrar Uygulanabilirlik**

Laboratuvarlar arası farklılığı göstermektedir. Tekrarlanabilirlik testinde olduğu gibi 6 tane numune hazırlanmıştır. Bu numuneler validasyonun yapıldığı laboratuvar (Ar-Ge lab.) ve metodun transfer edileceği laboratuvar (örn. Kalite Kontrol lab.) test edilmiştir. Her bir numuneden 2' şer kez enjeksiyon yapılarak pik alanlarının responsları kaydedilmiştir. 6 numuneden elde edilen % Atomoksetin HCl miktar değerleri ve bu sonuçlar arasındaki % RSD hesaplanmıştır. 2 farklı laboratuardan elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır ve aralarındaki % RSD hesaplanmıştır.

#### Kabul Kriteri:

1. 6 numune arasında % RSD 5'ten büyük olmamalıdır.
2. İki laboratuvar sonuçları arasındaki RSD % 5'ten büyük olmamalıdır.
3. T-testi ve F-testi metodun tekrar uygulanabilir olduğunu göstermelidir.

### **Dayanıklılık**

#### **Dayanıklılık-Çözelti Stabilitesi (Standart ve Numune)**

%100'lük standart çözeltisinden 0, 6, 12, 24. ve 48. saatlerde 4' er kez enjekte edilerek Atomoksetin HCl pik alanlarının responsu kaydedilmiştir. Aynı şekilde Numune çözeltisinden 0, 6, 12, 24. ve 48. saatlerde 4' er kez enjekte edilerek Atomoksetin HCl pik alanlarının responsu kaydedilmiştir.

#### Her bir işlem için Kabul Kriteri:

1. F-testi(5%-tek yönlü) ve t-testi (5%-çift yönlü) yapılarak sonuçların limitler içinde kaldığı gösterilmelidir.
2. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır.
3. Başlangıçtaki alanlar ile zaman aralıklarındaki alanlar arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır.

### **Dayanıklılık-Dalga Boyu Etkisi (Standart ve Numune)**

Standart çözeltisindeki Atomoksetin HCl dalga boyu +/- 5 değiştirilerek 3 dalga boyunda test edilmiştir. 220 nm (orjinal dalga boyu), 215 nm ve 225 nm. Dalga boylarında çalışılarak Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (210nm) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

DB-1: 220 nm (ORJ), DB-2: 215 nm , DB-3: 225 nm

Her bir işlem için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Akış Hızı Etkisi (Standart ve Numune)**

Standart çözeltisindeki Atomoksetin HCl akış hızı +/- 0.2 değiştirilerek 3 farklı hızda test edilmiştir. 1.0 ml/dk. (orjinal akış hızı), 0.8 ml/dk ve 1.2 ml/dk. hızlarındaki Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (1,0 ml/dk) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

Akış Hızı-1(ORJ): 1.0 ml/dk, Akış Hızı-2: 0.8 ml/dk, Akış Hızı-3: 1.2 ml/dk

Her bir işlem için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Filtre Etkisi (Standart ve Numune)**

#### **PET/PVDF**

%100' lük standart çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile PVDF filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

Filtre-1: Chromafil PET-45/25 Poliester 0.45 mikrometre

Filtre-2: Millipore Millex-HV Hydrophilic PVDF 0.45 mikrometre

#### **PET/NAYLON**

%100' lük standart çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile



NYLON filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

Filtre-1: Chromafil PET-45/25 Poliester 0.45 mikrometre

Filtre-2: Millipore Millex-HN Nylon 0.45 mikrometre

### **PET/PTFE**

%100' lük standart çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile PTFE filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

Filtre-1: Chromafil PET-45/25 Poliester 0.45 mikrometre

Filtre-2: Millipore Millex-LCR Hydrophilic PTFE 0.45 mikrometre

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır.
2. F-testi ve t-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Kolon Etkisi (Standart ve Numune)**

Standart çözeltisi hazırlanmıştır. 2 farklı seri numaralı kolonda test edilmiştir. Waters XTerra RP8 100mm x 4.6 mm, 5µm (seri no: 14134231147) (orjinal kolon), Zorbax Eclipse XDB – C8, 150mm x 4.6mm 5µm (seri no: USRK044044), kolonlarındaki Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

Temel Seri-1: Waters XTerra RP8 100mm x 4.6 mm, 5µm (seri no: 14134231147) (orjinal kolon)

Seri-2: Zorbax Eclipse XDB – C8, 150mm x 4.6mm 5µm (seri no: USRK044044)

Her bir işlem için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır.
2. F-testi ve t-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Kolon Sıcaklığı Etkisi (Standart ve Numune)**

Standart çözeltisi kolon sıcaklığı değiştirilerek 3 farklı sıcaklıkta test edilmiştir. 35°(orjinal kolon sıcaklığı), 33° ve 37° kolon sıcaklıklarında çalışılarak Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (35°) değişiklik sonrası bulunan

ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

Sıcaklık-1: 35°, Sıcaklık-2: 33°, Sıcaklık-3: 37°

Her bir işlem için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

**Dayanıklılık-Tray Sıcaklığı Etkisi (Standart ve Numune)**

Standart çözeltisi tray sıcaklığı değiştirilerek 3 farklı sıcaklıkta test edilmiştir. Oda Sıcaklığı (orjinal tray sıcaklığı), 20° ve 15° tray sıcaklıklarında çalışılarak Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (oda sıcaklığı) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

Tray sıc-1(ORJ): Oda Sıcaklığı, Tray sıc-2: 20°, Tray sıc-3: 15°

Her bir işlem için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

**Dayanıklılık-Mobil Faz Değişimi (Standart ve Numune)**

%100 lük standart çözeltisi, mobil faz değiştirilerek 3 farklı mobil faz ile test edilmiştir. 620ml:380ml (Tampon:ACN) (orjinal mobil faz 1), 670ml:330ml (Tampon:ACN) (mobil faz 2) ve 570ml:430ml (Tampon:ACN) (mobil faz 3) ile yapılan analizlerde Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler numune çözeltisi için tekrar edilmiştir.

MF-1: 620ml:380ml (Tampon:ACN) (orjinal mobil faz)

MF-2: 670ml:330ml (Tampon:ACN)

MF-3: 570ml:430ml (Tampon:ACN)

Her bir işlem için Kabul Kriteri

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 2 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### 3.4.3.3.İlgili Maddelere (İmpürite) Ait Analitik İşlemler

Atomoksetin kapsül ürününe ait monograflar, Amerikan Farmakopesi'nde (USP 39) yer almaktadır. Amerikan Farmakopesi'nde Atomoksetin'in kapsül formu için belirtilmiş olan ilgili maddeler (impürite) metodu ağızda dağılabilen tabletlere uygulanmıştır. Her bir denemeye ait ağızda dağılabilen tabletler 3.4.3.3.1.'de belirtilen ve 3.4.3.3.2'ye göre valide edilen analitik yöntemle göre analize tabi tutulmuştur.

#### 3.4.3.3.1.İlgili Maddelere (İmpürite) Ait Analitik Metot

Amerikan Farmakopesi'nde Atomoksetin'in kapsül formu için belirtilmiş olan ve tez çalışması kapsamında ağızda dağılabilen tabletlere uygulanan ilgili maddeler (impürite) analitik prosedürü aşağıda açıklanmıştır.

#### **Prosedür:**

#### **İlgili Maddelere Ait Limit\*:**

Desmetil Atomoksetin	maks. % 0.3
Atomoksetin N-amit	maks. % 0.2
Bilinmeyen Tek Safsızlık	maks. % 0.2
Toplam Safsızlık	maks. % 1.0

\*Ürün için ilgili madde limitleri USP-39 Atomoksetin Kapsül monografına uygun olarak verilmiştir.

#### **Kromatografik Şartlar :**

<b>Cihaz</b>	: HPLC
<b>Kolon</b>	: Waters XTerra, 3.5 µm, RP8, 150x4.6 mm veya eşdeğeri
<b>Dalga Boyu</b>	: 215 nm
<b>Akış Hızı</b>	: 1.0 ml/dak.
<b>Enjeksiyon Hacmi</b>	: 10 µl
<b>Analiz Süresi</b>	: 30 dakika
<b>Kolon Sıcaklığı</b>	: 30°C
<b>Kullanılan Filtre</b>	: 0.45 µ PET filtre
<b>Seyreltme çözeltisi</b>	: Hareketli faz çözeltisi.

**Hareketli Faz Çözeltisinin Hazırlanışı :** 590 ml tampon çözeltisi ve 410 ml Asetonitril karıştırılır, 0.45 mikron naylon filtreden süzülür ve degaze edilir.

**Tampon Çözeltisinin Hazırlanışı :** 6.9 gram potasyum dihidrojen fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) ve 4.9 gram 1-dekan sülfonik asit sodyum tuzu [ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{SO}_3\text{Na}$ ] tartılarak 1000 ml'lik balon jøjeye konur. Üzerine 1000 ml distile su eklenir, 60 dakika karıştırılarak çözülür. Fosforik asit ile pH' ı 3.1 olarak ayarlanır.

**Sistem Uygunluk Çözeltisinin Hazırlanışı:** 57.14 mg Atomoksetin HCl referans standardı ve 50 mg üre tartılarak 50 ml'lik balon jøjeye aktarılır. Üzerine 5 ml seyreltme çözeltisi ilave edilir ve 3 dakika ultrasonik su banyosunda çalkalanır. Atomoksetin N-amit oluşumu için  $85^\circ\text{C}$ 'lik etüvde 40 dakika bekletilir. Oda sıcaklığına soğutulur ve hacmine seyreltme çözeltisi ile tamamlanır. Karıştırıldıktan sonra 0.45 mikron PET filtreden süzülür ve vialer alınır. ( $C_{\text{Sistem Uygunluk Çözeltisi}} = 1 \text{ mg/ml}$ )

**Hassaslık Çözeltisinin Hazırlanışı :** 5.71 mg Atomoksetin HCl tartılarak 50 ml' lik balon jøjeye aktarılır. Üzerine 25 ml seyreltme çözeltisi ilave edilerek çözülür ve seyreltme çözeltisi ile hacmine tamamlanır ve karıştırılır. Bu çözeltiden 1 ml alınıp 100 ml' lik balon jøjeye aktarılır. Seyreltme çözeltisi ile hacmine tamamlanıp karıştırılır. Bu çözeltiden 1 ml alınır ve 10 ml' lik balon jøjeye aktarılır. Seyreltme çözeltisi ile hacmine tamamlandıktan sonra karıştırılıp 0.45 mikron PET filtreden süzülür ve vialer alınır. ( $C_{\text{Hassaslık Çözeltisi}} = 0.1 \mu\text{g/ml}$ )

**Numune Çözeltisinin Hazırlanışı :** 25 mg Atomoksetine eşdeğer numune tozu (300.0 mg) tartılarak 25 ml'lik balon jøjeye aktarılır. Üzerine seyreltme 12.5 ml çözeltisi ilave edilerek çalkalanır ve 15 dakika oda sıcaklığında bekletilir. Seyreltme çözeltisi ile hacmine tamamlanır. Karıştırıldıktan sonra 0.45 mikron PET filtreden süzülür ve vialer alınır. ( $C_{\text{Atomoksetin}} = 1 \text{ mg/ml}$ ).

**Yardımcı Maddeleri İçeren Çözeltinin Hazırlanışı (plasebo) :** Yardımcı madde karışımından (plasebo), 300.0 mg numune tozundaki miktar kadar (275.0 mg) tartılarak 25 ml' lik balon jøjeye aktarılır. Üzerine 12.5 ml seyreltme çözeltisi ilave edilerek çalkalanır ve 15 dakika süreyle oda sıcaklığında bekletilir. Seyreltme çözeltisi ile hacmine tamamlanır. Karıştırıldıktan sonra 0.45 mikron PET filtreden süzülür ve vialer alınır.

**Blank çözeltisi:** Seyreltme çözeltisi (Hareketli faz çözeltisi)

**Uygulama:** Kolon şartlandıktan sonra sistem uygunluk çözeltisi, hassaslık çözeltisi, hareketli faz çözeltisi (blank), plasebo ve test çözeltisi HPLC cihazına yüklenir. Blank ve plasebodan gelen pikler değerlendirilmez.

**Sistem Uygunluk Parametreleri:**

- 1) Sistem uygunluk çözeltisinde Atomoksetin HCL ile Atomoksetin N-amit arasındaki rezolüsyon minimum 2.6 olmalıdır.
- 2) Hassaslık çözeltisinde tekrarlanan 5 enjeksiyonda Atomoksetin HCl pik alanlarının % RSD'si maksimum 5.0 olmalıdır.

**Hesaplama:** Normalizasyon metoduna göre hesaplama yapılır.

**% Toplam Bilinmeyen Safsızlık** = % Bilinmeyen safsızlıkların toplamı

**% Toplam Safsızlık** = % Bilinen Safsızlık + % Toplam Bilinmeyen Safsızlık

Relatif alıkonma süresi (Atomoksetin HCl) : 1.0

Relatif alıkonma süresi (Desmetil Atomoksetin) : 0.76

Relatif alıkonma süresi ( Atomoksetin N-amit ) : 1.2

**3.4.3.3.2.İlgili Maddeler (İmpürite) Analitik Metoduna Ait Validasyon**

Analitik metot validasyon çalışmaları esnasında ICH kılavuzu'ndan (*Q2-R1-Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*) yararlanılarak İlgili maddeler metodu; spesifiklik, kantitatif limit ve dedeksiyon limiti, doğrusalılık, çalışma aralığı, doğruluk ve geri kazanım, kesinlik ile dayanıklılık için valide edilmiştir (ICH 2005).

**Spesifiklik**

Hareketli faz çözeltisi (blank), plasebo, Atomoksetin HCl standartı, bitmiş ürüne ait numune çözeltisi, sistem uygunluk çözeltisi, hassaslık çözeltisi, impürite çözeltisi, spike plasebo ve spike numune çözeltileri ayrı ayrı test edilmiştir. Etken maddenin ve bilinen impüritelerin altında blank ve plasebodan herhangi bir pikin gelmediği görülmüştür.

Sistem uygunluk çözeltisi için:

1. Atomoksetin ve Atomoksetin N-amit arasındaki rezolüsyon 2.6'dan az olmamalıdır.
2. Hassaslık çözeltisinde Atomoksetin alanları arasındaki %RSD maks. %5.0 olmalıdır.

### **Kantitatif Limit ve Deteksiyon Limiti**

Dedeksiyon limiti (LOD) test edilen maddenin dedekte edilebildiği ancak kantitatif ölçüm yapılamadığı en düşük miktardır. LOQ test edilen maddenin kantitatif ölçüm yapılabildiği en düşük miktardır.

### **Doğrusallık**

Kullanılan yöntemin, Atomoksetin HCl standardının belirli konsantrasyonlarında hazırlanan çözeltilerinde, konsantrasyonla doğru orantılı sonuçlar verdiğini göstermek için LOQ - %150 konsantrasyonlarında Atomoksetin HCl içeren çözeltiler hazırlanarak, ilgili maddeler metodu şartlarında kalibre edilmiş HPLC cihazına her seviyeden 3'er kez enjekte edilmiştir. Her bir Atomoksetin konsantrasyonuna karşılık gelen alan değerleri alınmış ve bu sonuçların grafiği çizilmiştir. Veriler bir doğru üzerinde bulunmuştur. Aynı işlemler Desmetil Atomoksetin ve N-amit standardı ile tekrar edilmiştir.

#### Her Bir İşlem İçin Kabul Kriteri:

1. Her bir seviye için elde edilen pik alanlarının %RSD' si maks.%5.0 olmalıdır.
2. Korelasyon katsayısı 0.99'dan az olmamalıdır.
3. Doğrusallık eğrisinin kesme noktası %100'lük standart çözeltisi responsunun maks.+%20 veya min.-%20'si aralığında olmalıdır.

### **Çalışma Aralığı**

Raporlama seviyesi (LOQ, QL), % 50, % 100 ve % 150 Atomoksetin HCl standart çözeltileri kullanılarak çalışılmıştır. Her bir seviyeden 3'er enjeksiyon yapılarak pik alanlarının responsları kaydedilmiştir. Aynı işlemler Desmetil Atomoksetin ve N-amit standardı ile tekrar edilmiştir.

#### Her Bir İşlem İçin Kabul Kriteri:

1. Her bir seviyenin enjeksiyonlarından elde edilen Atomoksetin konsantrasyonuna karşılık gelen pik alanlarının responslarının %RSD' si maks. 5.0 olmalıdır.

### **Doğruluk**

Metodun doğruluğu Atomoksetin HCl için %50, %100 ve %150 seviyesinde gösterilmiştir. Metotta belirtilen ve rutin analizde tartılan numune içeriği (plasebo) % 100 kabul edilerek, etken madde miktarının % 50, % 100 ve % 150 oranlarında % 100 plasebo üzerine ilaveler yapılarak numuneler hazırlanmıştır.

Aynı şekilde Metodun doğruluğu Desmetil Atomoksetin ve N-amit için %50, %100 ve %150 seviyesinde gösterilmiştir. Metotta belirtilen ve rutin analizde tartılan numune içeriği (plasebo) % 100 kabul edilerek, impürite miktarının % 50, % 100 ve % 150 oranlarında % 100 plasebo üzerine ilaveler yapılarak numuneler hazırlanmıştır.

Her Bir İşlem İçin Kabul Kriteri:

1. Geri kazanım sonuçları arasındaki % RSD maks. %5.0 olmalıdır.
2. Geri kazanım değerleri % 90-% 110 aralığında olmalıdır.

**Kesinlik**

Kesinlik çalışmasında sistem kesinliği, tekrarlanabilirlik ve tekrar uygulanabilirlik parametreleri değerlendirilmiştir.

**Sistem Kesinliği**

Sistem kesinliği çalışması % 100'lük Atomoksetin HCl standart çözeltisi kullanılarak yapılmıştır. Çözeltiden 6 enjeksiyon yapılarak elde edilen pik alanlarının % RSD'si hesaplanmıştır. Bu enjeksiyonlarda ayrıca Atomoksetin HCl piklerinin alıkonma zamanları arasındaki % RSD hesaplanmıştır. Aynı işlemler %100'lük Desmetil Atomoksetin ve N-amit standart çözeltileri ile tekrar edilmiştir.

Her Bir İşlem İçin Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlardaki pik alanları arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır
2. Enjeksiyonlardaki alıkonma zamanları arasındaki % RSD maks. % 1.0 olmalıdır.

**Tekrarlanabilirlik**

Ayrı ayrı 6 adet numune çözeltisi hazırlanır. Her bir çözeltiden 1'er enjeksiyon yapılarak analiz sonucu elde edilen pik responsları kaydedilir. 6 numunedeki % Desmetil Atomoksetin, N-amit, Bilinmeyen Tek Safsızlık ve Toplam Safsızlık sonuçları hesaplanarak sonuçlar arasındaki % RSD kontrol edilir.

Kabul Kriteri:

1. Tekrarlanabilirlik sonuçları arasındaki % RSD 20.00'den (Toplam Safsızlıkta %10.00'dan) büyük olmamalıdır.

**Tekrar Uygulanabilirlik**

Laboratuvarlar arası farklılığı göstermektedir. Tekrarlanabilirlik testinde olduğu gibi 6 tane numune hazırlanmıştır. Bu numuneler validasyonun yapıldığı laboratuvar (Ar-Ge lab.) ve metodun transfer edileceği laboratuvar (örn. Kalite Kontrol lab.) test

edilmiştir. Her bir numuneden 1'er kez enjeksiyon yapılarak pik alanlarının responsları kaydedilmiştir. Aynı ayrı 6'şarlı hazırlanan numunelerden elde edilen % Desmetil Atomoksetin, N-Amit, Bilinmeyen Tek Safsızlık ve Toplam Safsızlık değerleri ve bu sonuçlar arasındaki % RSD hesaplanır. 2 farklı laboratuvarından elde edilen sonuçlar karşılaştırılır ve aralarındaki % RSD hesaplanır.

**Kabul Kriteri:**

1. 6 numune arasında % RSD 20.0' dan (Toplam safsızlıkta %10.0'dan) büyük olmamalıdır.
2. İki laboratuvar sonuçları arasındaki her bir safsızlık için mutlak fark % 0.15' den büyük (Toplam safsızlıkta %0.25'ten) olmamalıdır.
3. T-testi ve F-testi metodun tekrar uygulanabilir olduğunu göstermelidir.

**Dayanıklılık**

**Dayanıklılık-Çözelti Stabilitesi (Standart)**

Standart çözeltisinden 0, 6, 12, 24, 48 ve 72. saatlerde 4'er kez enjekte edilerek Atomoksetin HCl, Desmetil Atomoksetin ve N-Amit pik alanlarının responsu kaydedilmiştir. (Temel seri: 0.saat (başlangıç) ; 6.saat; 12.saat; 24.saat; 48.saat; 72.saat)

**Kabul Kriteri:**

1. F-testi (5%-tek yönlü) ve T-testi (5%-çift yönlü) yapılarak sonuçların limitler içinde kaldığı gösterilmelidir.
2. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
3. Başlangıçtaki alanlar ile zaman aralıklarındaki alanlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.

**Dayanıklılık-Çözelti Stabilitesi (Numune)**

Numune çözeltisinden 0, 1, 2, 3, 4. saatlerde 4'er enjeksiyon yapılarak Desmetil Atomoksetin, N-Amit, Bilinmeyen Tek Safsızlık ve Toplam Safsızlık pik alanlarının responsları kaydedilmiştir. (Temel seri: 0.saat (başlangıç) ; 1.saat; 2.saat; 3.saat; 4.saat)

**Kabul Kriteri:**

1. F-testi (5%-tek yönlü) ve T-testi (5%-iki yönlü) yapılarak sonuçların limitler içinde kaldığı gösterilmelidir.
2. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. 5.0 olmalıdır.
3. Başlangıçtaki numune alanları ile zaman aralıklarındaki alanlar arasındaki % RSD maks. 5.0 olmalıdır.



### **Dayanıklılık-Akış Hızı Etkisi (Standart)**

Standart çözeltisindeki Atomoksetin HCl akış hızı  $\pm 0.2$  değiştirilerek 3 farklı hızda test edilmiştir. 1.0 ml/dk. (orjinal akış hızı), 0.8 ml/dk. ve 1.2 ml/dk. hızlarındaki Atomoksetin HCl pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (1.0 ml/dk) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler Desmetil Atomoksetin ve N-Amit için tekrar edilmiştir.

Akış Hızı-1(ORJ): 1.0 ml/dk, Akış Hızı-2: 0.8 ml/dk, Akış Hızı-3: 1.2 ml/dk

#### Her Bir İşlem İçin Kabul Kriteri:

Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.

F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Akış Hızı Etkisi (Numune)**

Numune çözeltisindeki Desmetil Atomoksetin akış hızı  $\pm 0.2$  değiştirilerek 3 farklı hızda test edilmiştir. 1.0 ml/dk. (orjinal akış hızı), 0.8 ml/dk. ve 1.2 ml/dk. hızlarındaki Desmetil Atomoksetin pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (1.0 ml/dk) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır. Aynı işlemler N-Amit, Bilinmeyen Tek Safsızlık ve Toplam Safsızlık için tekrar edilmiştir.

Akış Hızı-1(ORJ): 1.0 ml/dk, Akış Hızı-2: 0.8 ml/dk, Akış Hızı-3: 1.2 ml/dk

#### Her Bir İşlem İçin Kabul Kriteri:

Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.

F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Filtre Etkisi (Standart)**

#### **PET/NAYLON**

%100' lük standart çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Atomoksetin HCl, Desmetil Atomoksetin ve N-Amit pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile NYLON filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Filtre-1: Chromafil PET-45/25 Poliester 0.45 mikrometre

Filtre-2: Millipore Millex-HN Nylon 0.45 mikrometre

#### **PET/PVDF**

%100' lük standart çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Atomoksetin HCl, Desmetil Atomoksetin ve N-Amit pik alanları kaydedilmiştir. Rutin

olarak kullanılan orjinal filtre ile PVDF filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Filtre-1: Chromafil PET-45/25 Poliester 0.45 mikrometre

Filtre-2: Millipore Millex-HV Hydrophilic PVDF 0.45 mikrometre

### **PET/PTFE**

%100' lük standart çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Atomoksetin HCl, Desmetil Atomoksetin ve N-Amit pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile PTFE filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Filtre-1: Chromafil PET-45/25 Poliester 0.45 mikrometre

Filtre-2: Millipore Millex-LCR Hydrophilic PTFE 0.45 mikrometre

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi ve t-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Filtre Etkisi (Numune)**

#### **PET/NAYLON**

Numune çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Desmetil Atomoksetin, N-Amit, Bilinmeyen Tek Safsızlık ve Toplam Safsızlık pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile PET filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Filtre-1: Chromafil PET-45/25 Poliester 0.45 mikrometre

Filtre-2: Millipore Millex-HN Nylon 0.45 mikrometre

#### **PET/PVDF**

Numune çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Desmetil Atomoksetin, N-Amit, Bilinmeyen Tek Safsızlık ve Toplam Safsızlık pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile PET filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Filtre-1: Chromafil PET-45/25 Poliester 0.45 mikrometre

Filtre-2: Millipore Millex-HV Hydrophilic PVDF 0.45 mikrometre

## **PET/PTFE**

Numune çözeltisi 2 farklı filtreden süzülerek test edilmiştir ve Desmetil Atomoksetin, N-Amit, Bilinmeyen Tek Safsızlık ve Toplam Safsızlık pik alanları kaydedilmiştir. Rutin olarak kullanılan orjinal filtre ile PET filtre kullanılarak elde edilen ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Filtre-1: Chromafil PET-45/25 Poliester 0.45 mikrometre

Filtre-2: Millipore Millex-LCR Hydrophilic PTFE 0.45 mikrometre

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi ve t-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Kolon Etkisi (Standart)**

Standart çözeltisi hazırlanmıştır. 2 farklı seri numaralı kolonda test edilmiştir. Waters XTerra RP8 3.5µm 150x4.6 mm (seri no: 012633150140-11) (orjinal kolon), Waters XTerra RP8 3.5µm 150x4.6 mm (seri no: 012634035140-14) kolonlarındaki Atomoksetin HCl, Desmetil Atomoksetin ve N-Amit pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

KOLON-1 (ORJ): Waters XTerra RP8 3.5µm 150x4.6 mm (seri no: 012633150140-11) (orjinal kolon)

KOLON-2: Waters XTerra RP8 3.5µm 150x4.6 mm (seri no: 012634035140-14)

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi ve T-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Kolon Etkisi (Numune)**

Numune çözeltisi hazırlanmıştır. 2 farklı seri numaralı kolonda test edilmiştir. Waters XTerra RP8 3.5µm 150x4.6 mm (seri no: 012633150140-11) (orjinal kolon), Waters XTerra RP8 3.5µm 150x4.6 mm (seri no: 012634035140-14) kolonlarındaki Desmetil Atomoksetin, N-Amit, Bilinmeyen Tek Safsızlık ve Toplam Safsızlık pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

KOLON-1 (ORJ): Waters XTerra RP8 3.5µm 150x4.6 mm (seri no: 012633150140-11) (orjinal kolon)

KOLON-2: Waters XTerra RP8 3.5µm 150x4.6 mm (seri no: 012634035140-14)

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi ve T-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

**Dayanıklılık-Kolon Sıcaklığı Etkisi (Standart)**

Standart çözeltisi kolon sıcaklığı değiştirilerek 3 farklı sıcaklıkta test edilmiştir. 30° (orjinal kolon sıcaklığı), 28° ve 32° kolon sıcaklıklarında çalışılarak Atomoksetin HCl, Desmetil Atomoksetin ve N-Amit pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (30°) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Sıcaklık-1 (ORJ): 30°, Sıcaklık-2: 28°, Sıcaklık-3: 32°

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

**Dayanıklılık-Kolon Sıcaklığı Etkisi (Numune)**

Standart çözeltisi kolon sıcaklığı değiştirilerek 3 farklı sıcaklıkta test edilmiştir. 30° (orjinal kolon sıcaklığı), 28° ve 32° kolon sıcaklıklarında çalışılarak Desmetil Atomoksetin, N-Amit, Bilinmeyen Tek Safsızlık ve Toplam Safsızlık pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (30°) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Sıcaklık-1 (ORJ): 30°, Sıcaklık-2: 28°, Sıcaklık-3: 32°.

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

**Dayanıklılık-Tray Sıcaklığı Etkisi (Standart)**

Standart çözeltisi, tray sıcaklığı değiştirilerek 3 farklı sıcaklıkta test edilmiştir. Oda sıcaklığı (orjinal tray sıcaklığı), 15° ve 20° tray sıcaklıklarında Atomoksetin HCl, Desmetil Atomoksetin ve N-Amit pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (Oda sıcaklığı) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Seri 1 (ORJ): Oda Sıcaklığı, Seri 2: 15°, Seri 3: 20°

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Tray Sıcaklığı Etkisi (Numune)**

Standart çözeltisi, tray sıcaklığı değiştirilerek 3 farklı sıcaklıkta test edilmiştir. Oda sıcaklığı (orjinal tray sıcaklığı), 15° ve 20° tray sıcaklıklarında Desmetil Atomoksetin, N-Amit, Bilinmeyen Tek Safsızlık ve Toplam Safsızlık pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (Oda sıcaklığı) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Seri 1 (ORJ): Oda Sıcaklığı, Seri 2: 15°, Seri 3: 20°.

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Mobil Faz Değişimi (Standart)**

%100'lük standart çözeltisi, mobil faz kompozisyonu değiştirilerek 3 farklı mobil faz ile test edilmiştir. 590 ml Tampon : 410 ml Asetonitril (orjinal mobil faz 1), 640 ml Tampon : 360 ml Asetonitril (mobil faz 2) ve 540 ml Tampon : 460 ml Asetonitril (mobil faz 3) ile yapılan analizlerde Atomoksetin HCl, Desmetil Atomoksetin ve N-Amit pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (orjinal mobil faz) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

MF-1: 590 ml Tampon : 410 ml Asetonitril (ORJ)

MF-2: 640 ml Tampon : 360 ml Asetonitril

MF-3: 540 ml Tampon : 460 ml Asetonitril

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

### **Dayanıklılık-Mobil Faz Değişimi (Numune)**

Numune çözeltisi, mobil faz kompozisyonu değiştirilerek 3 farklı mobil faz ile test edilmiştir. 590 ml Tampon : 410 ml Asetonitril (orjinal mobil faz 1), 640 ml Tampon : 360 ml Asetonitril (mobil faz 2) ve 540 ml Tampon : 460 ml Asetonitril (mobil faz 3) ile yapılan analizlerde Desmetil Atomoksetin, N-Amit, Bilinmeyen Tek Safsızlık ve Toplam Safsızlık pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (orjinal mobil faz) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

MF-1: 590 ml Tampon : 410 ml Asetonitril (ORJ)

MF-2: 640 ml Tampon : 360 ml Asetonitril

MF-3: 540 ml Tampon : 460 ml Asetonitril

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

**Dayanıklılık-Tampon pH Değişimi (Standart)**

%100'lük standart çözeltisi, mobil faz kompozisyonu değiştirilerek 3 farklı tampon pH'ı ile hazırlanan mobil faz ile test edilmiştir. pH : 3.1 (orjinal mobil faz 1), pH : 3.0 (mobil faz 2) ve pH : 3.2 (mobil faz 3) ile yapılan analizlerde Atomoksetin HCl, Desmetil Atomoksetin ve N-Amit pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (orjinal mobil faz) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

MF-1: pH : 3.1 (ORJ), MF-2: pH : 3.0, MF-3: pH : 3.2

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

**Dayanıklılık-Tampon pH Değişimi (Numune)**

%100'lük standart çözeltisi, mobil faz kompozisyonu değiştirilerek 3 farklı tampon pH'ı ile hazırlanan mobil faz ile test edilmiştir. pH : 3.1 (orjinal mobil faz 1), pH : 3.0 (mobil faz 2) ve pH : 3.2 (mobil faz 3) ile yapılan analizlerde Desmetil Atomoksetin, N-Amit, Bilinmeyen Tek Safsızlık ve Toplam Safsızlık pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (orjinal mobil faz) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

MF-1: pH : 3.1 (ORJ), MF-2: pH : 3.0, MF-3: pH : 3.2

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

**Dayanıklılık-Dalga Boyu Etkisi (Standart)**

Standart çözeltisi için dalga boyu +/- 5 değiştirilerek 3 dalga boyunda test edilmiştir. 215 nm (orjinal dalgaboyu), 210 nm ve 220 nm. dalga boylarında çalışılarak Atomoksetin HCl, Desmetil Atomoksetin ve N-Amit pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (215 nm) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

DB-1 : 215 nm (ORJ), DB-2 : 210 nm, DB-3 : 220 nm

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

#### **Dayanıklılık-Dalga Boyu Etkisi (Numune)**

Numune çözeltisi için dalga boyu +/- 5 değiştirilerek 3 dalga boyunda test edilmiştir. 215 nm (orjinal dalgaboyu), 210 nm ve 220 nm. dalga boylarında çalışılarak Desmetil Atomoksetin, N-Amit, Bilinmeyen Tek Safsızlık ve Toplam Safsızlık pik alanları kaydedilmiştir. Normal koşullar ile (215 nm) değişiklik sonrası bulunan ortalama sonuçlar karşılaştırılmıştır.

DB-1 : 215 nm (ORJ), DB-2 : 210 nm, DB-3 : 220 nm.

Her bir Çalışma için Kabul Kriteri:

1. Enjeksiyonlar arasındaki % RSD maks. % 5.0 olmalıdır.
2. F-testi sonuçlarına göre metodun robust olup olmadığı görülür.

#### **3.4.3.4.Dozaj Üniteleri Tekdüzeliliği (İçerik Tekdüzeliliği)**

İçerik tekdüzeliği testi, belirli bir sayıdaki dozaj formunun her birinde etkin madde miktarının tayin edilmesine ve limitler içerisinde olup olmadığının belirlenmesine dayanmaktadır. İçerik tekdüzeliği bir tablette etkin maddenin <25 mg ya da bir tablet içeriğinin <%25 olduğunda yapılması gereklidir. İçerik tekdüzeliği testi miktar tayini metodu kullanılarak rastgele seçilen 10 tablet ile etkin madde miktarının belirlenmesiyle yapılır. Her bir değer içeriğin %85-115'i arasında kalıyorsa hazırlanan formülasyonda içerik tekdüzeliği sağlanmıştır (Srivastava ve ark. 2016).

İçerik tekdüzeliği testi Gereç ve Yöntem 3.4.3.2.1.'de belirtilen ve 3.4.3.2.2'ye göre valide edilen miktar tayini analitik metodu kullanılarak her bir denemede rastgele seçilen 10 tablet ile etkin madde miktarının belirlenmesiyle yapılmıştır. Tablo 3-14'te belirtilen uygulamadan yola çıkarak kabul değeri (KD) hesaplanmıştır.

**Limit** : Avrupa Farmakopesi (EP, 2.9.40)'a uygun olmalıdır.  $KD \leq 15.0$  (n=10)

Avrupa Farmakopesi (EP, 2.9.40)'ne göre; Kabul Değeri (KD) =  $\left| M - \bar{X} \right| + k.s'$  dir.

k : Kabul edilebilme sabiti (n=10 için 2.4; n=30 için 2.0)

s : Standart sapma (10 adet tablet % bağıl potens değerinin)

- $\bar{X}$  : % Bağıl potens değerlerinin ortalaması (10 adet tablet)  
M : Referans değer (Tablo 3.14'e göre seçilir.)  
T : Üretim sırasında hedef test örneği miktarı

**Tablo 3-14: Dozaj Formlarına İçerik Tekdüzeliliğinin Uygulanması** (Avrupa Farmakopesi 8.0-EP. 2.9.40, 2017)

M (T ≤ 101.5)	$\% 98.5 \leq \bar{X} \leq \% 101.5$	M = $\bar{X}$ (KD = k.s)
	$\bar{X} < \% 98.5$	M = $\% 98.5$ (KD = $98.5 - \bar{X} + k.s$ )
	$\bar{X} > \% 101.5$	M = $\% 101.5$ (KD = $\bar{X} - 101.5 + k.s$ )

**Değerlendirme:** Eğer 10 üniteden hesaplanan  $KD \leq 15.0$  ise dozaj homojenite gerekliliği sağlanmıştır. Eğer  $KD > 15.0$  ise test 20 ünite ile daha tekrarlanır. 30 ünite üzerinden yapılan nihai kabul değeri;

- L1'den küçük ya da L1'e eşit olmalıdır. ( $\leq L1$ )
- Hiçbir ünite  $(1-L_2 \times 0.01)$  M'den az,  $(1+L_2 \times 0.01)$  M'den fazla değilse dozaj homojenite gerekliliği sağlanmıştır.
- $L_2=25$  olmalıdır.

### 3.4.3.5. İn Vitro Tat Testi

Her bir denemeye ait tabletlerden tat maskelenmesinin in vitro analizi Astree elektronik dil (E-dil) kullanılarak yapılmıştır. E-dilde, formülasyon ya da etkin madde standarda karşı incelemeye tabi tutulmaktadır ve yazılım programı bu incelemeye göre tat modelleri oluşturmaktadır (Singh ve Verma 2016).

Astree elektronik dil sistemi yedi farklı seçici özellikte sensör (ZZ, BA, BB, CA, GA, HA, JB), 16 pozisyonlu bir otomatik örnekleyici ve yüzeyler arası ilişkili elektronik modülden oluşur. Sensörler elektrokimyasal potansiyometrik sensor teknolojisi CHEMFET (Kimyasal Modifiye Alan Etkili Transistör) teknolojisine dayanır. Her sensör örneklerdeki maddelere hassasiyet göstererek, oluşan cevabı analiz edilecek sinyallere dönüştürür. Detekte edilme metodu CHEMFET sensör ile Ag/AgCl referans elektrodu arasındaki voltaj farkının ölçülmesine dayanır. Elde edilen verilerin işlenmesinde temel komponent analiz (PCA) ve ayırıcı faktöryel analiz (DFA) gibi istatistiksel metotlar kullanılmaktadır. PCA metodu, sensör çıktılarındaki farklı grupların belirginleştirilerek ayrılmasında sıklıkla kullanılmaktadır (Wang ve Xiao 2013).



Bu amaçla Astree elektronik dil sisteminde analiz edilmek üzere ATX F01-13 ağızda dağılabilen tablet formülasyonları, plaseboları, etkin madde Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltileri hazırlanmıştır. Etkin madde Atomoksetin HCl formülasyonlardaki miktarı kadar (11.43 mg) 3'er numune olacak şekilde tartılarak 100 ml'lik balon jojeye artarılmış ve saf su ile hacmine tamamlanarak çözeltisi hazırlanmıştır. 25 ml'lik viallere aktarılmıştır. Benzer şekilde ATX F01-F13 ağızda dağılabilen tabletler (120 mg) ve bu formülasyonlara ait plasebolar (110 mg) 3'er numune olacak şekilde tartılarak 100 ml'lik balon jojeye artarılmış ve saf su ile hacmine tamamlanarak çözeltileri hazırlanmıştır. Ultrasonik banyoda 15 dakika bekletildikten sonra süzgeç kağıdı ile kaba filtrasyon yapıldıktan sonra 25 ml'lik viallere aktarılmıştır. Karşılaştırma amaçlı bir de %5, %10, %15 ve %20 konsantrasyonlarında sukraloz çözeltileri 3'er numune olacak şekilde hazırlanarak 25 ml'lik viallere aktarılmıştır. Atomoksetin HCl etkin maddesi, ATX F01-F13 denemeleri ve bu denemelere ait plasebolar ile farklı konsantrasyonlardaki sukraloz çözeltilerine ait 3'er numune Astree elektronik dil sistemine yerleştirilerek tat analizi gerçekleştirilmiştir.

Tat farklılıklarını ve benzerliklerini değerlendirmek üzere her bir tablet formülasyonu ve plasebo arasındaki uzaklık (Öklid uzaklığı) belirlenmektedir. Bu uzaklık ne kadar kısa olursa tat farklılığı o kadar azdır. Tat maskelemenin değerlendirilmesinde de plasebo ve ilaç formülasyonu arasındaki uzaklık ne kadar azsa tat maskeleme o kadar etkilidir (Alpha MOS 2015a; 2015b).

#### **3.4.4.Ağızda Dağılabilen Tabletlere Ait Stabilite Çalışması**

Stabilite; etkin maddenin ya da ürünün tekrar test edilme (re-test) ya da belirli zaman periyotları süresinde kalitesini ve saflığını korumak üzere belirlenmiş spesifikasyonları dahilinde kalma kapasitesi olarak tanımlanabilmektedir. Stabilite çalışmaları; sıcaklık, nem ve ışık gibi çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle birlikte zamana bağlı olarak etkin madde ya da ürünlerin kalitesinin nasıl değiştiği ve etkin maddeler için tavsiye edilen saklama koşulları ve raf ömrü belirlenmesini sağlamaktadır. Test kontrollü sıcaklık ve saklama koşullarında gerçekleştirilir (Srivastava ve ark. 2016). Optimize ağızda dağılabilen tablet formülasyonların fiziksel görünüşleri ve salım karakteristikleri açısından stabiliteleri değerlendirilmek üzere ICH kılavuzlarına (Q1A (R2)) göre stabilite çalışması yapılmaktadır (Nagar ve ark. 2011).

ATX F01-F13 denemelerine ait analiz sonuçlarının değerlendirilmesinden sonra uygun görülen formülasyonlar  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /% 75  $\pm$  % 5 nem koşulundaki stabilite kabininde referans ürün ile benzer ambalaj materyali ile ambalajlanarak referans ürün ile birlikte 1 ay süreyle stabiliteye tabi tutulmuştur. Süre sonunda bu formülasyonların Gereç ve Yöntem 3.4.2. ve 3.4.3'te belirtildiği şekilde; görünüş, sertlik, dağılma, miktar tayini, çözünme hızı tayini (profil) ve ilgili maddeler (impürite) analizleri yapılmıştır.



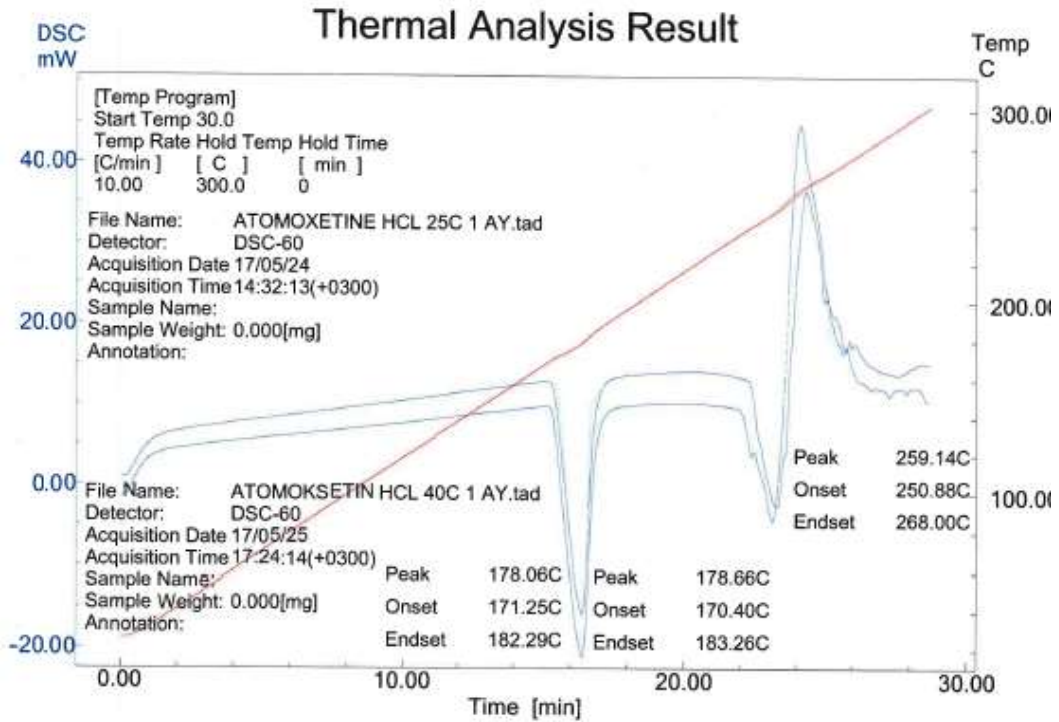
## 4. BULGULAR

Atomoksetin HCl içeren ağızda dağılabilen tablet formülasyonu geliştirme çalışmaları kapsamında yapılan geçimlilik çalışması sonuçları, denemelerden elde edilen final toz, ağızda dağılabilen tabletler ile referans ürüne ait fiziksel ve kimyasal analiz sonuçları ile stabilite sonuçları başlıklar halinde verilmiştir.

### 4.1. Formülasyon Geliştirme Çalışmalarına Ait Bulgular

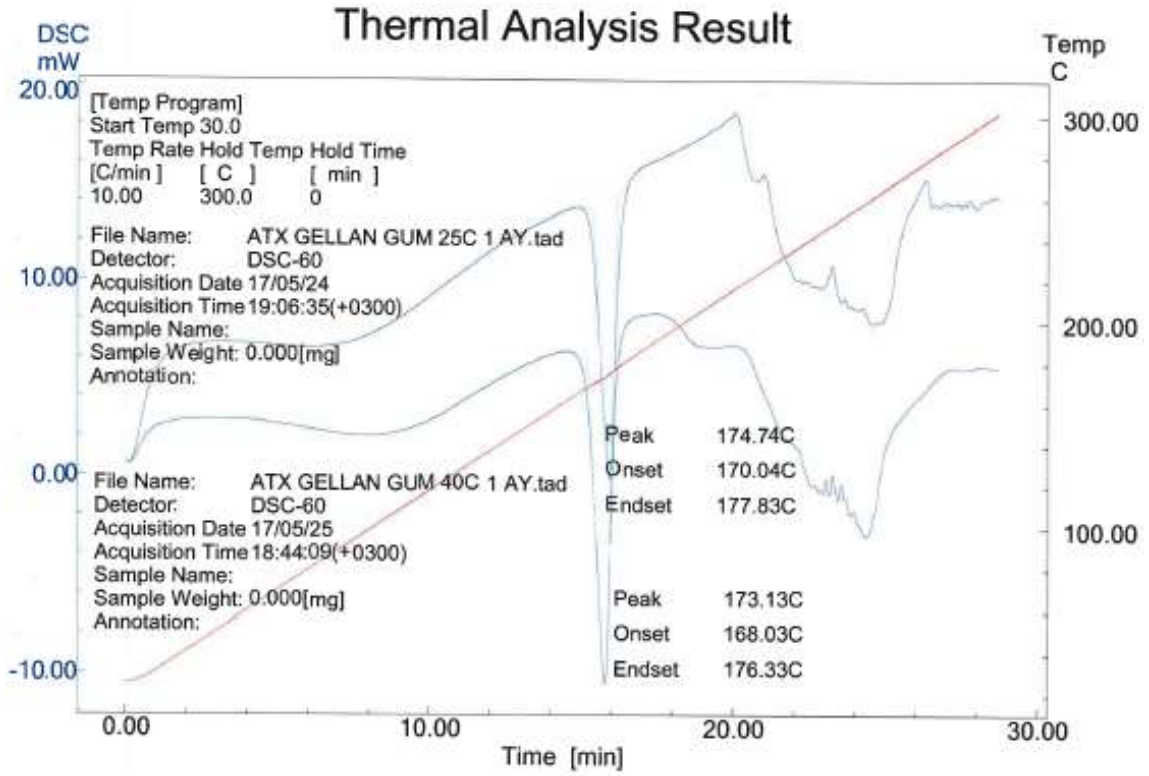
#### 4.1.1. Etkin Madde-Yardımcı Madde Geçimlilik Çalışmasına Ait Bulgular

Gereç ve Yöntem 3.3.1’de detaylandırılan geçimlilik çalışmasında anlatıldığı şekilde 25°C %60 nem ve 40°C %75 nem koşullarında 1 ay süresince tutulan numunelerin diferansiyel taramalı kalorimetri ile analiz edilmesi sonucu elde edilen difraktogramlar Şekil 4-1- 4.11 ile açıklanmıştır.



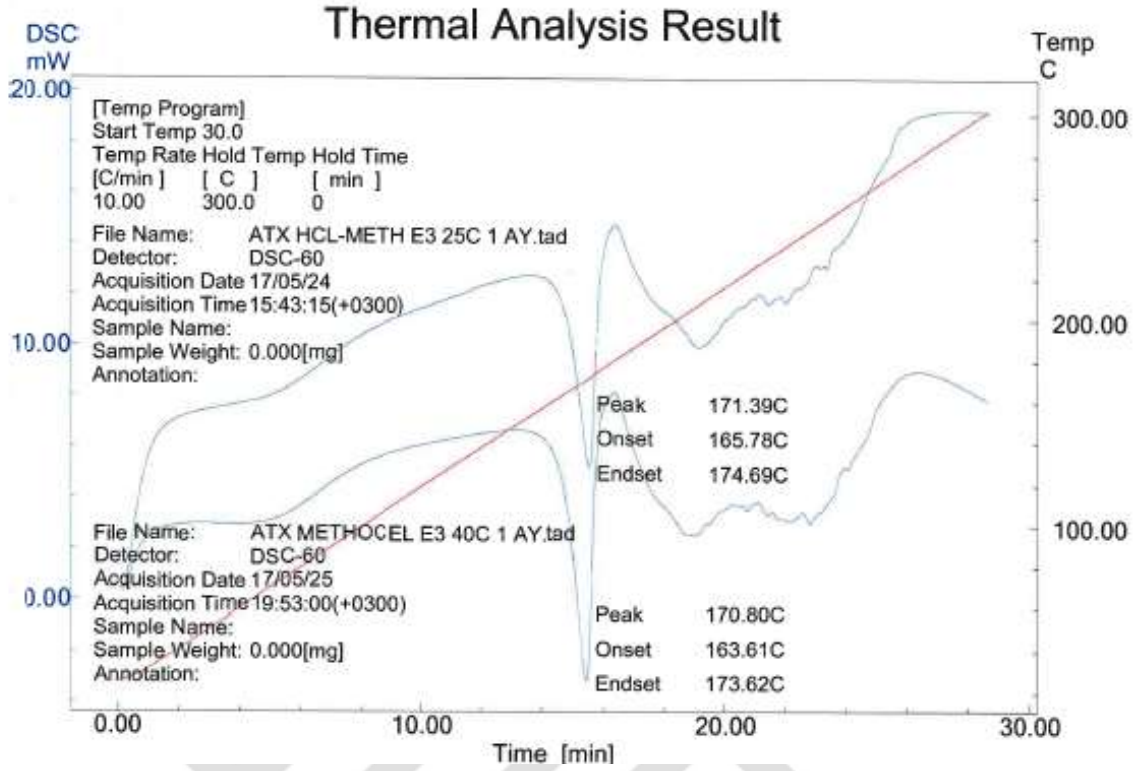
**Şekil 4-1: Atomoksetin HCl etkin maddesine ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar**

Şekil 4-1’de görüldüğü gibi Atomoksetin HCl etkin maddesi yaklaşık 178°de pik vermektedir. 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında etkin maddeye ait pikte anlamlı bir değişme görülmemiştir.



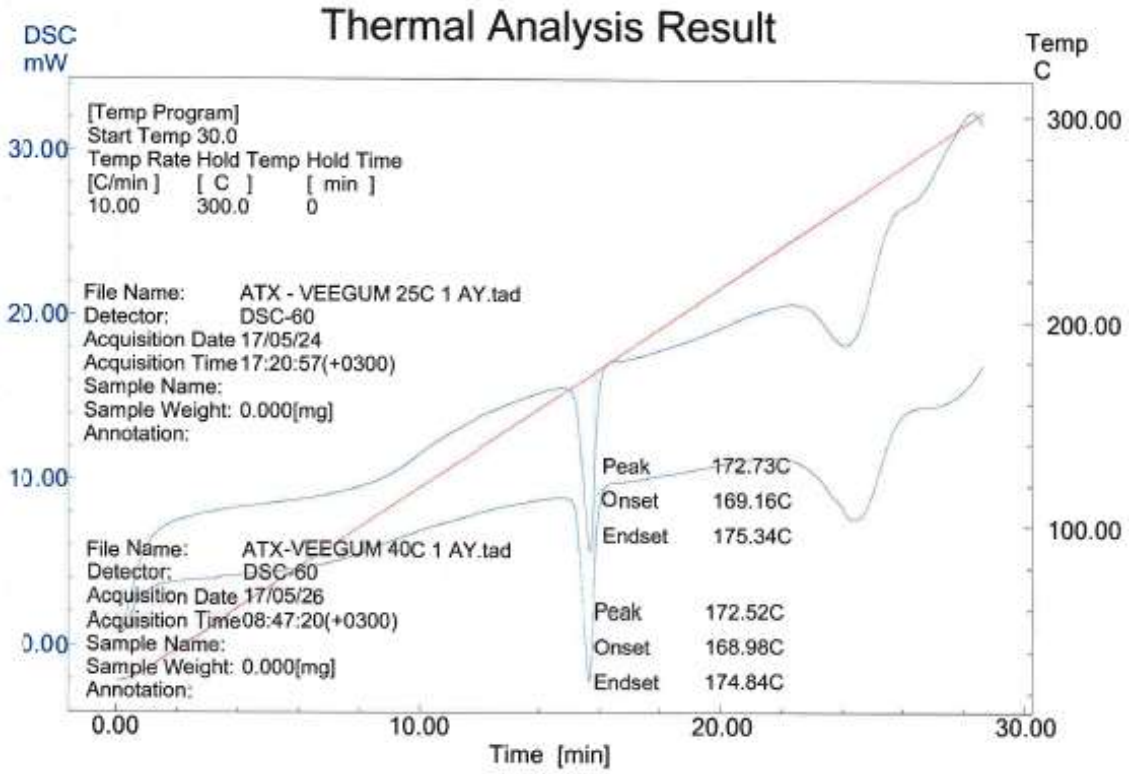
**Şekil 4-2: Atomoksetin HCl: Gellan zankı (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar**

Şekil 4-2’de görüldüğü gibi Atomoksetin HCl: Gellan zankı (1:1) karışımında, 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında etkin maddeye ait pikte anlamlı bir değişme görülmemiştir.



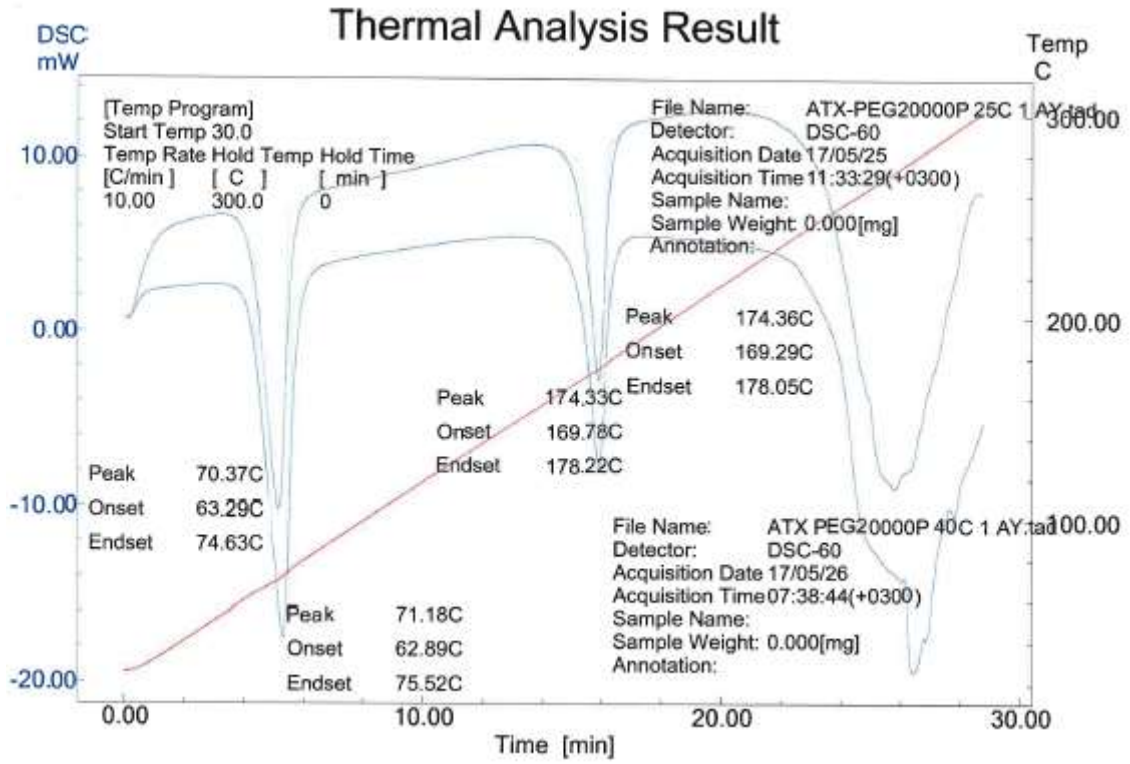
**Şekil 4-3: Atomoksetin HCl: Methocel E3 (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar**

Şekil 4-3'te görüldüğü gibi Atomoksetin HCl: Methocel E3 (1:1) karışımında, 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında etkin maddeye ait pikte anlamlı bir değişme görülmemiştir.



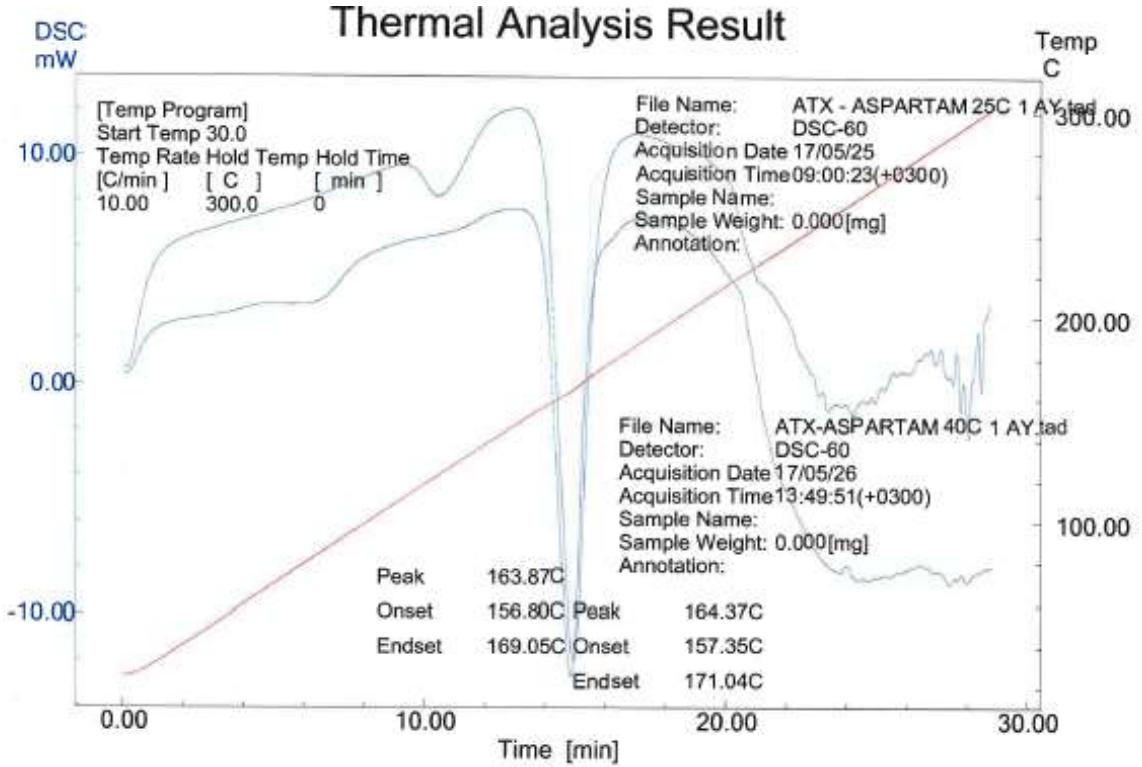
**Şekil 4-4: Atomoksetin HCl: Veegum (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar**

Şekil 4-4'te görüldüğü gibi Atomoksetin HCl: Veegum (1:1) karışımında, 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında etkin maddeye ait pikte anlamlı bir değişme görülmemiştir.



**Şekil 4-5: Atomoksetin HCl: PEG20000P (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar**

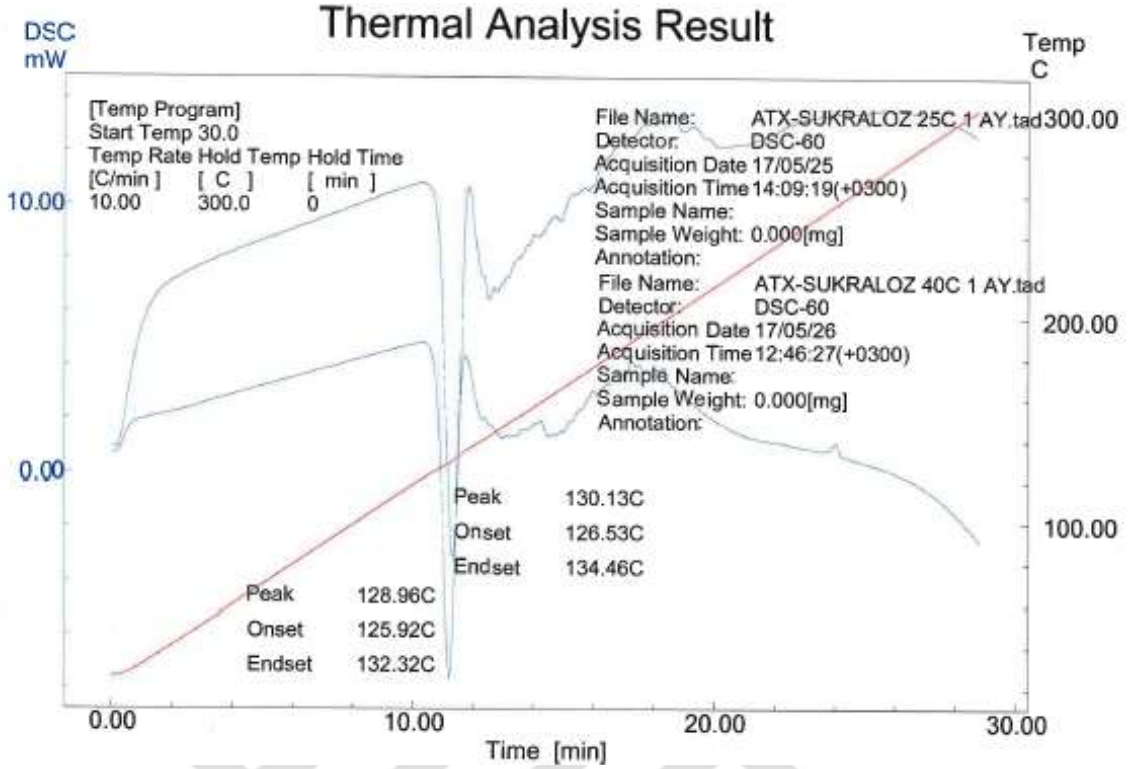
Şekil 4-5'te görüldüğü gibi Atomoksetin HCl: PEG20000P (1:1) karışımında, 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında etkin maddeye ait pikte anlamlı bir değişme görülmemiştir.



**Şekil 4-6: Atomoksetin HCl: Aspartam (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar**

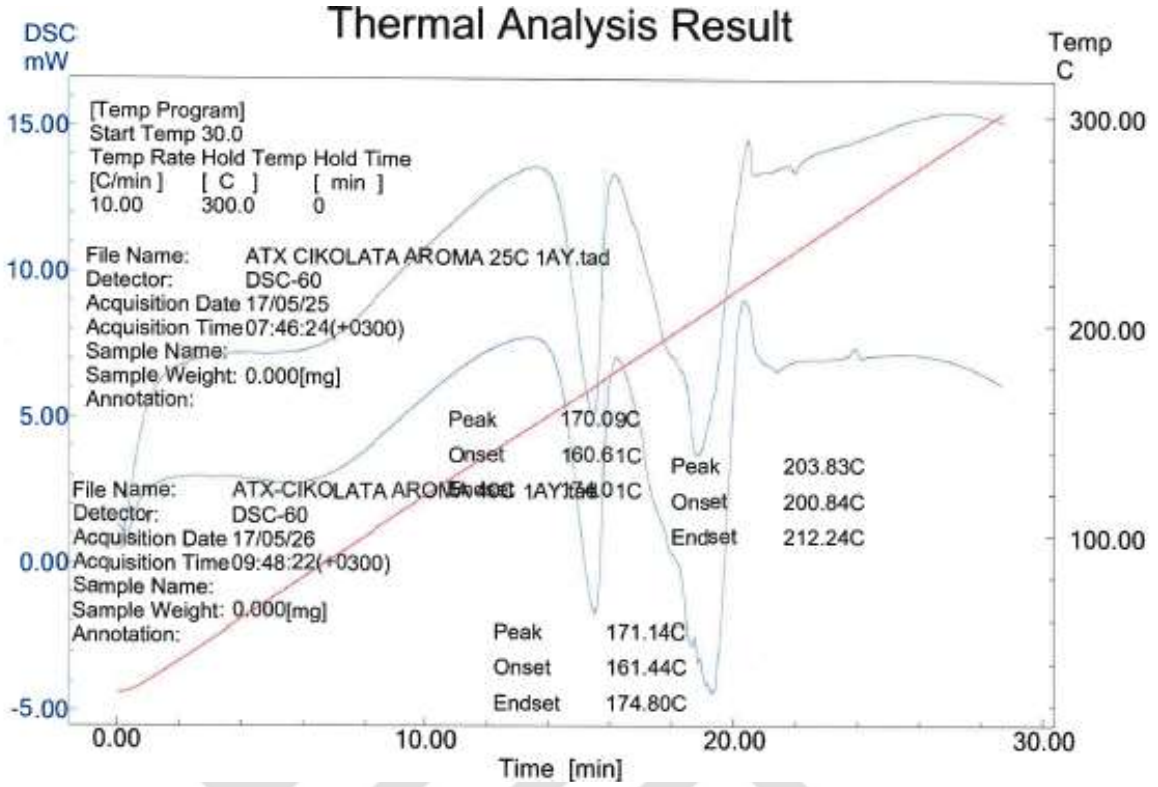
Şekil 4-6'da görüldüğü gibi 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında Atomoksetin HCl etkin maddesi daha düşük bir sıcaklıkta (164°) pik vermektedir. Ancak formülasyonda kullanılmak üzere seçilen Aspartam yüzdesi görece düşük (%1.5) olduğundan tablet formülasyonu açısından geçimsizliğin minimum olacağı öngörülmüştür.





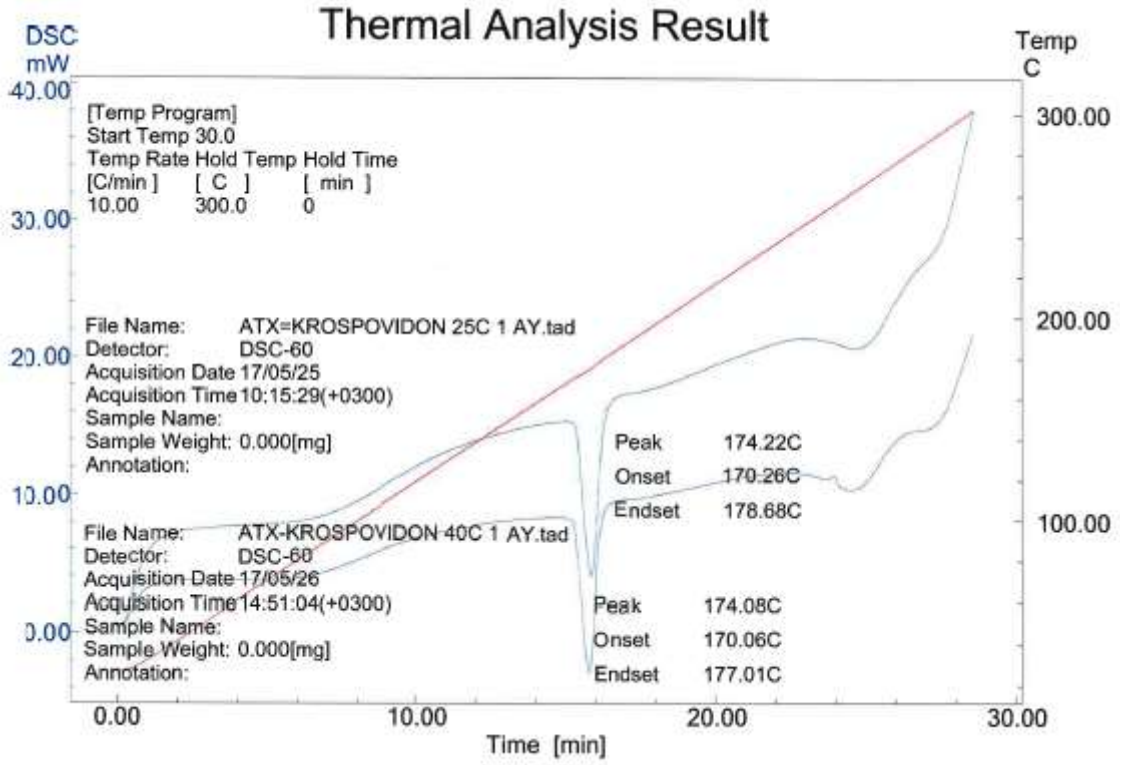
**Şekil 4-7: Atomoksetin HCl: Sukraloz (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar**

Şekil 4-7’de görüldüğü gibi 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında Atomoksetin HCl etkin maddesine ait pik kaybolmuştur. Sukraloz ile 1:1 karışımında bir geçimsizlik görülmüştür. Bununla birlikte Formülasyon denemelerinde kullanılmak üzere Sukraloz yüzdesi görece düşük (%1) seçilmiştir. Bu yüzde ile kullanıldığında tablet formülasyonu açısından geçimsizliğin minimum olacağı öngörülmüştür.



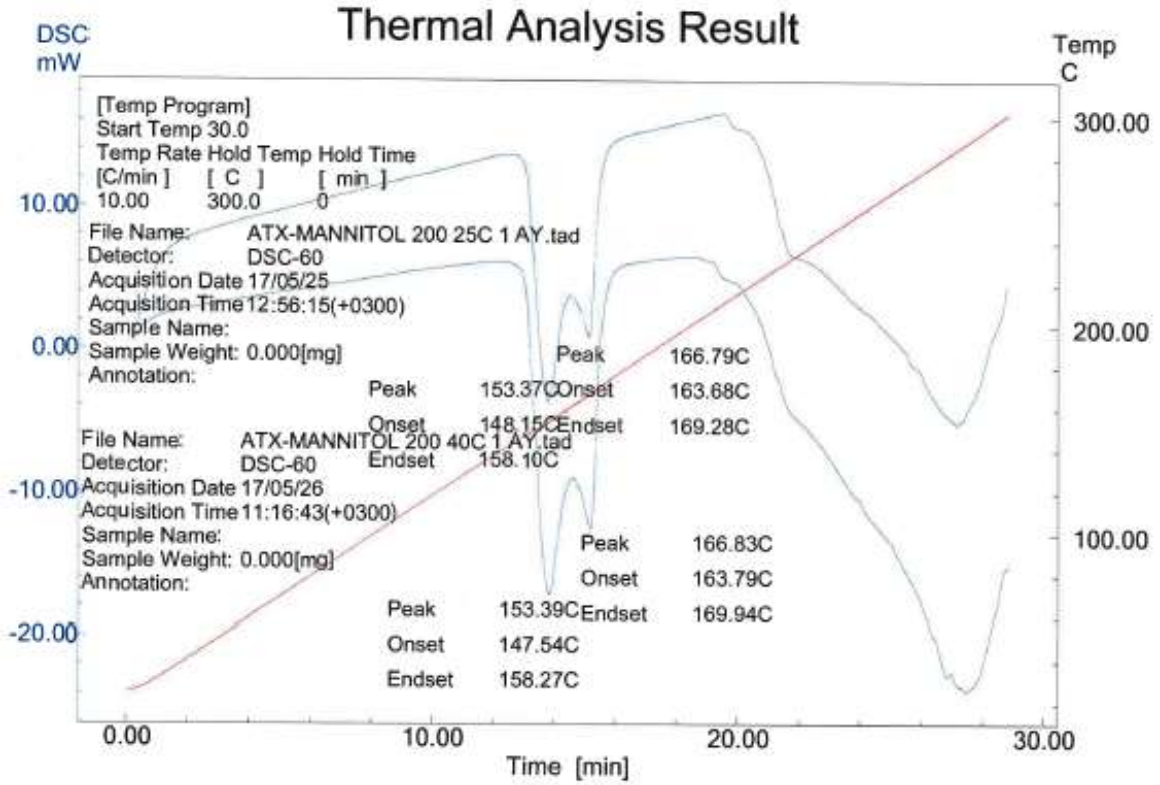
**Şekil 4-8: Atomoksetin HCl: Beyaz Çikolata Aroması (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar**

Şekil 4-8’de görüldüğü gibi Atomoksetin HCl: Beyaz Çikolata Aroması (1:1) karışımında, 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında etkin maddeye ait pikte anlamlı bir değişme görülmemiştir.



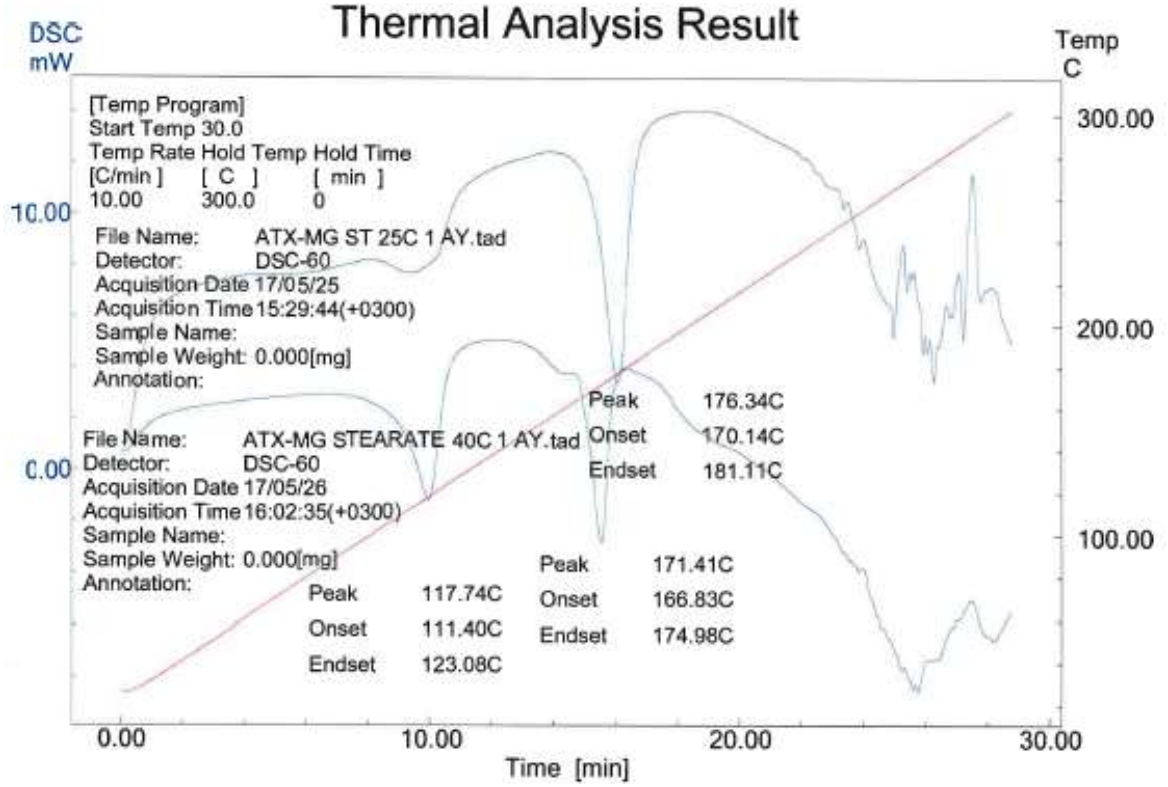
**Şekil 4-9: Atomoksetin HCl: Krosprovidon (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar**

Şekil 4-9'da görüldüğü gibi Atomoksetin HCl: Krosprovidon (1:1) karışımında, 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında etkin maddeye ait pikte anlamlı bir değişme görülmemiştir.



**Şekil 4-10: Atomoksetin HCl: Mannitol 200DC (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar**

Şekil 4-10'da görüldüğü gibi 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında Atomoksetin HCl etkin maddesi daha düşük bir sıcaklıkta (166°) pik vermektedir. Ancak formülasyonun bütününe bakıldığında Mannitol 200DC, Atomoksetin HCl etkin maddesi ile doğrudan değil, bağlayıcı ile muamele edilmiş granülleri halinde dış fazda temas ettiğinden tablet formülasyonu açısından bir geçimsizlik oluşturmayacağı öngörülmüştür.



**Şekil 4-11: Atomoksetin HCl: Magnezyum Stearat (1:1) karışımına ait 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında elde edilen karşılaştırmalı difraktogramlar**

Şekil 4-11'de görüldüğü gibi Atomoksetin HCl: Magnezyum Stearat (1:1) karışımında, 25°C/%60 RH (1 ay) ve 40°C/%75 RH (1 ay) koşullarında etkin maddeye ait pikte anlamlı bir değişme görülmemiştir.

## 4.2. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

### 4.2.1. Baskı Öncesi Toz Karışım Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

Gereç ve Yöntem 3.4.1. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerinin baskı öncesi toz karışımlarına ait görünüş, yığın açısı ve kurutma kaybı sonuçları Tablo 4-1'de; yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk, Carr indeksi, Hausner oranı bulguları Tablo 4-2'de verilmiştir.

**Tablo 4-1: Baskı Öncesi Toz Karışımına Ait Görünüş, Yığın Açısı ve Kurutma Kaybı Sonuçları**

Test	Görünüş	Yığın Açısı	Kurutma Kaybı
Spesifikasyon (öngörülen)	Homojen, beyaz/beyazımsı akışkan toz	Bilgi Amaçlı	Bilgi Amaçlı
Seri No	Sonuç	Sonuç (°)	Sonuç (%)
ATX F01	Uygun	25°	% 2.48
ATX F02	Uygun	26°	% 2.77
ATX F03	Uygun	28°	% 2.99
ATX F04	Uygun	33°	% 3.66
ATX F05	Uygun	33°	% 4.58
ATX F06	Uygun	33°	% 5.56
ATX F07	Uygun	25°	% 2.30
ATX F08	Uygun	32°	% 2.60
ATX F09	Uygun	39°	% 3.00
ATX F10	Uygun	27°	% 3.01
ATX F11	Uygun	25°	% 1.60
ATX F12	Uygun	25°	% 1.65
ATX F13	Uygun	25°	% 1.62

**Tablo 4-2: Baskı Öncesi Toz Karışımına Ait Yığın Yoğunluk, Sıkıştırılmış Yoğunluk, Carr İndeksi ve Hausner Oranı Sonuçları**

Testler	Yığın Yoğunluk (g/ml)	Sıkıştırılmış Yoğunluk (g/ml)	Carr İndeksi (%)	Hausner Oranı
Spesifikasyon (öngörülen)	Bilgi Amaçlı			
Seri No	Sonuçlar			
ATX F01	0.4602	0.5150	11.91	1.12
ATX F02	0.4591	0.5165	12.50	1.12
ATX F03	0.4745	0.5423	14.29	1.14
ATX F04	0.4543	0.5452	20.00	1.20
ATX F05	0.4585	0.5502	20.00	1.20
ATX F06	0.4758	0.5664	19.04	1.19
ATX F07	0.5747	0.6386	11.12	1.11
ATX F08	0.5672	0.6753	19.06	1.19
ATX F09	0.5589	0.6986	25.00	1.25
ATX F10	0.5398	0.6134	13.63	1.14
ATX F11	0.4483	0.4981	11.11	1.11
ATX F12	0.4552	0.5173	12.00	1.14
ATX F13	0.4659	0.5294	11.99	1.14

#### 4.2.2. Ağızda Dağılabilen Tabletlerin Fiziksel Değerlendirilmesine Ait Bulgular

Gereç ve Yöntem 3.4.2. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin; görünüş, ortalama ağırlık ve ağırlık tekdüzeliği, çap ve kalınlık, sertlik, friabilite, ıslanma zamanı ve su absorpsiyon yüzdesi, dağılma zamanı, kurutma kaybı fiziksel analizlerine ait bulgular referans ürünle kıyaslamalı olarak aşağıda verilmiştir.

##### 4.2.2.1. Görünüş

Gereç ve Yöntem 3.4.2.1. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin referans ürünle kıyaslamalı görünüş sonuçları Tablo 4-3'te verilmiştir.

**Tablo 4-3: Deneme Tabletleri ve Referans Ürüne Ait Görünüş Sonuçları**

Test	Görünüş
Spesifikasyon (öngörülen)	Beyaz-beyazımsı, yuvarlak ağızda dağılabilen tabletler
Seri No	Sonuç
ATX F01	Uygun
ATX F02	Uygun
ATX F03	Uygun
ATX F04	Uygun
ATX F05	Uygun
ATX F06	Uygun
ATX F07	Uygun
ATX F08	Uygun
ATX F09	Uygun
ATX F10	Uygun
ATX F11	Uygun
ATX F12	Uygun
ATX F13	Uygun
Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992)	Opak beyaz renkte olup, üzerinde siyah mürekkeple "Lilly 3227" ve "10 mg" yazısı basılı olan sert kapsüller.

##### 4.2.2.2. Ortalama Ağırlık ve Ağırlık Tekdüzeliği

Gereç ve Yöntem 3.4.2.2. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin referans ürünle kıyaslamalı ortalama ağırlık sonuçları Tablo 4-4'te ve ağırlık tekdüzeliği sonuçları Tablo 4-5 – 4-8'de verilmiştir.

Tablo 4-4: Deneme Tabletleri ve Referans Ürüne Ait Ortalama Ağırlık Sonuçları

Test	Ortalama Ağırlık
Spesifikasyon (öngörülen)	120.00 mg ± %7.5 (111.00 - 129.00 mg)
Seri No	Sonuç (mg)
ATX F01	121.3
ATX F02	121.0
ATX F03	120.5
ATX F04	119.8
ATX F05	120.5
ATX F06	120.8
ATX F07	120.9
ATX F08	121.4
ATX F09	120.8
ATX F10	120.7
ATX F11	120.2
ATX F12	120.2
ATX F13	119.9
Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992)	278.8

Tablo 4-5: ATX F01-F03 Deneme Tabletleri ve Referans Ürüne Ait Ağırlık Tekdüzeligi Sonuçları

Test		Ağırlık Tekdüzeligi			
Spesifikasyon (öngörülen)		Avrupa Farmakopesi (EP. 2.9.5)'e uygun olmalıdır.			
Numune	Seri No	ATX F01	ATX F02	ATX F03	Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992)
	1		119.9	122.0	120.2
2		119.7	119.8	119.6	279.6
3		122.4	121.7	121.3	278.5
4		122.6	120.1	121.2	279.4
5		120.3	122.6	121.4	280.2
6		122.2	122.4	120.3	278.6
7		121.7	121.3	118.7	277.5
8		121.6	120.6	120.1	279.0
9		120.1	120.2	120.0	278.4
10		122.0	119.1	120.7	278.9
11		121.0	122.2	120.2	279.5
12		120.9	121.9	122.0	278.1
13		121.8	121.1	120.2	278.8
14		122.4	121.6	121.5	278.7
15		120.7	118.7	120.5	278.0
16		120.4	122.3	118.9	278.6
17		122.4	120.6	119.9	279.0
18		121.7	120.1	120.8	278.0
19		121.9	122.1	121.5	277.8
20		120.1	119.0	120.8	280.1
ORT		121.3	121.0	120.5	278.8
%RSD		0.82	1.06	0.78	0.30



Tablo 4-6: ATX F04-F06 Deneme Tabletlerine Ait Ağırlık Tekdüzeligi Sonuçları

Test		Ağırlık Tekdüzeligi		
Spesifikasyon (öngörülen)		Avrupa Farmakopesi (EP. 2.9.5)'e uygun olmalıdır.		
Numune	Seri No	ATX ODT F04	ATX ODT F05	ATX ODT F06
1		120.3	120.0	121.1
2		118.6	120.0	121.8
3		121.5	120.9	120.1
4		117.8	120.4	120.7
5		121.4	118.5	120.2
6		117.6	121.5	120.2
7		118.2	120.5	118.2
8		121.3	121.7	120.1
9		122.3	119.0	121.1
10		118.2	121.0	121.1
11		119.2	120.3	121.4
12		118.9	119.9	120.9
13		119.8	121.8	121.2
14		120.8	120.9	121.1
15		119.4	120.6	120.7
16		118.9	120.6	121.6
17		122.4	120.4	122.0
18		121.5	120.2	121.8
19		118.5	119.7	121.7
20		119.7	121.4	119.9
ORT		119.8	120.5	120.8
%RSD		1.33	0.77	0.85

Tablo 4-7: ATX F07-F10 Deneme Tabletlerine Ait Ağırlık Tekdüzeligi Sonuçları

Test		Ağırlık Tekdüzeligi			
Spesifikasyon (öngörülen)		Avrupa Farmakopesi (EP. 2.9.5)'e uygun olmalıdır.			
Numune	Seri No	ATX ODT F07	ATX ODT F08	ATX ODT F09	ATX ODT F10
1		119.9	122.5	121.9	121.0
2		121.2	122.9	120.6	121.8
3		122.2	121.3	120.6	120.5
4		120.2	119.4	121.2	120.6
5		120.4	119.1	121.1	118.4
6		121.7	121.6	121.4	120.9
7		119.3	122.6	122.2	121.0
8		118.8	122.5	121.6	121.0
9		122.2	122.3	119.5	122.1
10		121.4	121.3	119.1	122.4
11		122.5	122.5	120.3	120.0
12		120.3	121.5	118.5	120.5
13		121.4	122.7	119.1	120.8
14		122.0	119.5	121.8	121.7
15		121.8	121.2	120.1	118.2
16		121.2	119.3	120.4	121.8
17		119.8	120.7	120.6	121.3
18		118.7	120.6	121.9	119.6
19		121.8	122.6	122.0	120.9
20		120.9	122.4	121.1	120.4
ORT		120.9	121.4	120.8	120.7
%RSD		1.01	1.09	0.95	0.99

**Tablo 4-8: ATX F11-F13 Deneme Tabletlerine Ait Ağırlık Tekdüzeligi Sonuçları**

Test		Ağırlık Tekdüzeligi		
Spesifikasyon (öngörülen)		Avrupa Farmakopisi (EP. 2.9.5)'e uygun olmalıdır.		
Seri No		ATX ODT F11	ATX ODT F12	ATX ODT F13
Numune				
1		120.6	120.3	120.0
2		119.9	120.4	119.2
3		120.3	120.1	120.4
4		119.8	121.5	119.7
5		118.5	118.5	118.9
6		119.2	122.3	122.1
7		120.9	119.1	119.3
8		120.8	120.6	119.3
9		119.7	121.1	119.9
10		120.7	121.0	122.6
11		119.0	119.3	120.2
12		120.9	118.8	120.6
13		118.8	118.6	119.9
14		119.6	120.1	120.2
15		121.8	119.2	120.4
16		121.7	120.1	120.3
17		120.3	120.2	119.9
18		120.7	121.9	122.0
19		120.7	119.4	118.8
20		120.0	121.2	119.9
ORT		120.2	120.2	119.9
%RSD		0.81	0.97	0.93

**4.2.2.3.Çap ve Kalınlık**

Gereç ve Yöntem 3.4.2.3. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin çap sonuçları Tablo 4-9 – 4-12’ de ve kalınlık sonuçları Tablo 4-10 – 4-16’da verilmiştir.

**Tablo 4-9: ATX F01-F03 Deneme Tabletlerine Ait Çap Sonuçları**

Test		Çap (mm)		
Spesifikasyon (öngörülen)		Bilgi Amaçlı		
Seri No		ATX ODT F01	ATX ODT F02	ATX ODT F03
Numune				
1		8.11	8.12	8.10
2		8.11	8.12	8.10
3		8.12	8.12	8.11
4		8.10	8.11	8.12
5		8.12	8.11	8.11
6		8.11	8.11	8.12
7		8.11	8.12	8.12
8		8.12	8.11	8.11
9		8.10	8.11	8.11
10		8.11	8.12	8.12
ORT		8.11	8.12	8.11
SD		0.01	0.01	0.01

**Tablo 4-10: ATX F04-F06 Deneme Tabletlerine Çap Sonuçları**

Test	Çap (mm)		
Spesifikasyon (öngörülen)	Bilgi Amaçlı		
Seri No	ATX ODT F04	ATX ODT F05	ATX ODT F06
Numune			
1	8.12	8.14	8.14
2	8.12	8.14	8.15
3	8.13	8.13	8.15
4	8.13	8.12	8.14
5	8.14	8.13	8.14
6	8.13	8.14	8.15
7	8.14	8.13	8.14
8	8.14	8.13	8.15
9	8.13	8.14	8.13
10	8.15	8.14	8.14
ORT	8.13	8.13	8.14
SD	0.01	0.01	0.01

**Tablo 4-11: ATX F07-F10 Deneme Tabletlerine Ait Çap Sonuçları**

Test	Çap (mm)			
Spesifikasyon (öngörülen)	Bilgi Amaçlı			
Seri No	ATX ODT F07	ATX ODT F08	ATX ODT F09	ATX ODT F10
Numune				
1	8.09	8.10	8.09	8.11
2	8.10	8.11	8.09	8.10
3	8.10	8.11	8.11	8.11
4	8.09	8.10	8.10	8.11
5	8.11	8.09	8.09	8.09
6	8.11	8.09	8.09	8.09
7	8.10	8.11	8.10	8.10
8	8.09	8.10	8.10	8.10
9	8.09	8.10	8.09	8.11
10	8.10	8.11	8.09	8.11
ORT	8.10	8.10	8.10	8.10
SD	0.01	0.01	0.01	0.01

**Tablo 4-12: ATX F10-F13 Deneme Tabletlerine Ait Çap Sonuçları**

Test	Çap (mm)		
Spesifikasyon (öngörülen)	Bilgi Amaçlı		
Seri No	ATX ODT F11	ATX ODT F12	ATX ODT F13
Numune			
1	8.08	8.09	8.07
2	8.10	8.09	8.07
3	8.09	8.08	8.08
4	8.09	8.09	8.09
5	8.10	8.09	8.09
6	8.11	8.10	8.10
7	8.11	8.10	8.09
8	8.10	8.08	8.10
9	8.09	8.09	8.10
10	8.10	8.07	8.09
ORT	8.10	8.09	8.09
SD	0.01	0.01	0.01

Tablo 4-13: ATX F01-F03 Deneme Tabletlerine Ait Kalınlık Sonuçları

Test	Kalınlık (mm)		
Spesifikasyon (ngrlen)	Bilgi Amaı		
Seri No	ATX ODT F01	ATX ODT F02	ATX ODT F03
Numune			
1	2.45	2.40	2.43
2	2.41	2.41	2.41
3	2.41	2.39	2.40
4	2.42	2.40	2.41
5	2.42	2.41	2.40
6	2.40	2.40	2.39
7	2.41	2.41	2.39
8	2.41	2.41	2.40
9	2.42	2.42	2.41
10	2.42	2.39	2.43
ORT	2.42	2.40	2.41
SD	0.01	0.01	0.01

Tablo 4-14: ATX F04-F06 Deneme Tabletlerine Ait Kalınlık Sonuçları

Test	Kalınlık (mm)		
Spesifikasyon (ngrlen)	Bilgi Amaı		
Seri No	ATX ODT F04	ATX ODT F05	ATX ODT F06
Numune			
1	2.35	2.30	2.27
2	2.37	2.26	2.25
3	2.38	2.29	2.29
4	2.34	2.29	2.29
5	2.36	2.30	2.27
6	2.37	2.30	2.28
7	2.39	2.27	2.30
8	2.40	2.28	2.30
9	2.39	2.29	2.29
10	2.38	2.29	2.28
ORT	2.37	2.29	2.28
SD	0.02	0.01	0.02

Tablo 4-15: ATX F07-F10 Deneme Tabletlerine Ait Kalınlık Sonuçları

Test	Kalınlık (mm)			
Spesifikasyon (ngrlen)	Bilgi Amaı			
Seri No	ATX ODT F07	ATX ODT F08	ATX ODT F09	ATX ODT F10
Numune				
1	2.33	2.27	2.25	2.31
2	2.34	2.32	2.25	2.32
3	2.34	2.29	2.24	2.32
4	2.35	2.29	2.24	2.33
5	2.34	2.30	2.25	2.31
6	2.35	2.31	2.25	2.31
7	2.36	2.31	2.22	2.32
8	2.36	2.29	2.24	2.31
9	2.35	2.30	2.23	2.32
10	2.37	2.31	2.23	2.33
ORT	2.35	2.30	2.24	2.32
SD	0.01	0.01	0.01	0.01

**Tablo 4-16: ATX F11-F13 Deneme Tabletlerine Ait Kalınlık Sonuçları**

Test	Kalınlık (mm)		
Spesifikasyon (ngrlen)	Bilgi Amaı		
Seri No	ATX ODT F11	ATX ODT F12	ATX ODT F13
Numune			
1	2.40	2.41	2.36
2	2.40	2.41	2.38
3	2.41	2.42	2.37
4	2.41	2.42	2.40
5	2.40	2.42	2.40
6	2.42	2.41	2.38
7	2.42	2.40	2.37
8	2.41	2.40	2.40
9	2.41	2.41	2.40
10	2.40	2.41	2.39
ORT	2.41	2.41	2.39
SD	0.01	0.01	0.02

**4.2.2.4.Sertlik**

Gereç ve Yöntem 3.4.2.4. kısmında anlatıldığı Şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin sertlik sonuçları Tablo 4-17 – 4-20’de verilmiştir.

**Tablo 4-17: ATX F01-F03 Deneme Tabletlerine Ait Sertlik Sonuçları**

Test	Sertlik (kp)		
Spesifikasyon (ngrlen)	2-4 kp		
Seri No	ATX ODT F01	ATX ODT F02	ATX ODT F03
Numune			
1	2.43	2.43	2.41
2	2.44	2.38	2.39
3	2.37	2.31	2.34
4	2.31	2.33	2.40
5	2.32	2.39	2.46
6	2.32	2.39	2.44
7	2.30	2.41	2.43
8	2.39	2.45	2.44
9	2.37	2.35	2.45
10	2.40	2.34	2.45
ORT	2.37	2.38	2.42
SD	0.05	0.05	0.04

**Tablo 4-18: ATX F04-F06 Deneme Tabletlerine Ait Sertlik Sonuçları**

Test	Sertlik (kp)		
Spesifikasyon (öngörülen)	2-4 kp		
Seri No	ATX ODT F04	ATX ODT F05	ATX ODT F06
Numune			
1	2.41	2.32	2.40
2	2.40	2.35	2.41
3	2.43	2.39	2.41
4	2.42	2.40	2.42
5	2.42	2.31	2.41
6	2.38	2.32	2.39
7	2.41	2.33	2.40
8	2.42	2.35	2.42
9	2.39	2.35	2.38
10	2.42	2.37	2.41
ORT	2.41	2.35	2.41
SD	0.02	0.03	0.01

**Tablo 4-19: ATX F07-F10 Deneme Tabletlerine Ait Sertlik Sonuçları**

Test	Sertlik (kp)			
Spesifikasyon (öngörülen)	2-4 kp			
Seri No	ATX ODT F07	ATX ODT F08	ATX ODT F09	ATX ODT F10
Numune				
1	2.42	2.41	2.42	2.40
2	2.42	2.40	2.40	2.41
3	2.39	2.38	2.41	2.41
4	2.34	2.37	2.41	2.43
5	2.35	2.38	2.42	2.43
6	2.33	2.36	2.42	2.40
7	2.37	2.40	2.43	2.42
8	2.38	2.42	2.43	2.41
9	2.37	2.39	2.43	2.39
10	2.41	2.42	2.41	2.41
ORT	2.38	2.39	2.42	2.41
SD	0.03	0.02	0.01	0.01

**Tablo 4-20: ATX F11-F13 Deneme Tabletlerine Ait Sertlik Sonuçları**

Test	Sertlik (kp)		
Spesifikasyon (öngörülen)	2-4 kp		
Seri No	ATX ODT F11	ATX ODT F12	ATX ODT F13
Numune			
1	2.39	2.39	2.40
2	2.41	2.39	2.42
3	2.41	2.41	2.42
4	2.42	2.42	2.44
5	2.43	2.40	2.44
6	2.43	2.43	2.38
7	2.40	2.43	2.39
8	2.40	2.38	2.40
9	2.43	2.38	2.40
10	2.43	2.39	2.41
ORT	2.42	2.40	2.41
SD	0.02	0.02	0.02

#### 4.2.2.5.Friabilite

Gereç ve Yöntem 3.4.2.5. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin friabilite sonuçları Tablo 4-21’de verilmiştir.

**Tablo 4-21: Deneme Tabletlerine Ait Friabilite Sonuçları**

Test	Friabilite
Spesifikasyon (öngörülen)	maks. % 1.0
Seri No	Sonuç (%)
ATX F01	0.25
ATX F02	0.61
ATX F03	0.59
ATX F04	0.79
ATX F05	0.99
ATX F06	1.12
ATX F07	0.33
ATX F08	0.33
ATX F09	0.25
ATX F10	0.80
ATX F11	0.20
ATX F12	0.17
ATX F13	0.12

#### 4.2.2.6.İslenme Zamanı ve Su Absorbsiyon Yüzdesi

Gereç ve Yöntem 3.4.2.6. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin ıslenme zamanı ve su absorpsiyon yüzdesi sonuçları Tablo 4-22’de verilmiştir.

**Tablo 4-22: Deneme Tabletlerine Ait İslenme Zamanı ve Su Absorbsiyon Yüzdesi Sonuçları**

Test	İslenme Zamanı (saniye)	Su Absorbsiyon Yüzdesi (%)
Spesifikasyon (öngörülen)	Bilgi Amaçlı	
Seri No	Sonuçlar	
ATX F01	127	% 61.4
ATX F02	265	% 30.8
ATX F03	480	% 14.7
ATX F04	46	% 242.0
ATX F05	138	% 156.1
ATX F06	300	% 36.8
ATX F07	18	% 99.7
ATX F08	20	% 100.0
ATX F09	17	% 108.7
ATX F10	17	% 99.1
ATX F11	34	% 82.0
ATX F12	64	% 95.0
ATX F13	169	% 40.0

#### 4.2.2.7. Dağılma Zamanı

Gereç ve Yöntem 3.4.2.7. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin deiyonize suda ve pH 6.8 Fosfat Tamponu'nda referans ürünle kıyaslamalı dağılma zamanı sonuçları Tablo 4-23'te verilmiştir.

**Tablo 4-23: Deneme Tabletlerine Ait Dağılma Zamanı Sonuçları**

Test	Deiyonize su	pH 6.8 Fosfat Tamponu
Spesifikasyon (öngörülen)	Bilgi Amaçlı	
Seri No	Sonuçlar (saniye)	
ATX F01	6	7
ATX F02	8	10
ATX F03	22	11
ATX F04	12	12
ATX F05	23	32
ATX F06	60	59
ATX F07	5	6
ATX F08	5	7
ATX F09	6	7
ATX F10	5	5
ATX F11	6	9
ATX F12	10	16
ATX F13	19	47
Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992)	360	300

#### 4.2.2.8. Kurutma Kaybı

Gereç ve Yöntem 3.4.2.8. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin referans ürünle kıyaslamalı kurutma kaybı sonuçları Tablo 4-24'te verilmiştir.

**Tablo 4-24: Deneme Tabletlerine Ait Kurutma Kaybı Sonuçları**

Test	Kurutma Kaybı
Spesifikasyon (öngörülen)	Bilgi Amaçlı
Seri No	Sonuç (%)
ATX F01	% 2.50
ATX F02	% 2.81
ATX F03	% 3.09
ATX F04	% 3.78
ATX F05	% 4.73
ATX F06	% 5.86
ATX F07	% 2.38
ATX F08	% 2.66
ATX F09	% 3.08
ATX F10	% 3.06
ATX F11	% 1.68
ATX F12	% 1.67
ATX F13	% 1.66
Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992)	% 7.18



#### 4.2.3. Ağızda Dağılabilen Tabletlerin Kimyasal Değerlendirilmesine Ait Bulgular

Gereç ve Yöntem 3.4.3. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin; çözünme hızı tayini (profili), miktar tayini, ilgili maddeler (impürite), dozaj üniteleri tekdüzeliği (içerik tekdüzeliği) ve in vitro tat testi kimyasal analizlerine ait bulgular referans ürünle kıyaslamalı olarak aşağıda verilmiştir.

#### 4.2.3.1. Çözünme Hızı Tayinine Ait Bulgular

##### 4.2.3.1.1. Çözünme Hızı Analitik Metot Validasyonuna Ait Bulgular

Gereç ve Yöntem 3.4.3.1.2’de belirtildiği şekilde spesifiklik, doğrusallık, çalışma aralığı, doğruluk ve geri kazanım, kesinlik, dayanıklılık parametreleri için valide edilen çözünme hızı analitik metot validasyonuna ait sonuçlar Tablo 4-25’te verilmiştir.

**Tablo 4-25: Atomoksetin HCl için Çözünme Hızı Metot Validasyon Özet Tablosu**

PARAMETRE	LİMİT	SONUÇ
Spesifiklik	Blank ve plasebo çözeltileri aktif madde alıkonma süresinde enterferans vermez.	Uygun
Doğrusallık	Korelasyon katsayısı > 0.999 Herbir seviye için pik alanı değişim %RSD < 2.0 y-intercept limitler içinde olmalıdır	0.99977 Uygun Uygun
Çalışma Aralığı	Alt limitde pik alanı değişim %RSD < 2.0 Üst limitde pik alanı değişim %RSD < 2.0	% 0.04 % 0.02
Doğruluk	% Geri kazanım % 90 ile % 110 arasında olmalıdır. Geri kazanım sonuçları arasındaki %RSD < 2.0	% 98.5 % 1.00
Kesinlik <b>Sistem kesinliği</b>	Standart çözeltilisinin alanının %RSD < 2.0 Standart çözeltilisinin alıkonma süresi %RSD < 1.0	% 0.09 % 0.10
Kesinlik <b>Tekrarlanabilirlik</b>	% Atomoksetin miktar tayinlerinin %RSD < 10.0	% 3.06
Kesinlik <b>Tekrar uygulanabilirlik</b>	% Atomoksetin miktar tayinlerinin %RSD < 10.0 İki laboratuvar sonuçları arasındaki %RSD < 10.0 f-test ve t-test ile metodun uygun olup olmadığı kontrol edilir.	% 3.06 % 2.90 Uygun
Dayanıklılık <b>Dalga boyu</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Kolon sıcaklığı</b>	f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust
Dayanıklılık <b>Akış hızı</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Mobil faz kompozisyon</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust
Dayanıklılık <b>Kolon Değişimi</b>	f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi-Numune (DISTEK-PET)</b>	f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi-standart (PET-PVDF)</b>	f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil

PARAMETRE	LİMİT			SONUÇ
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi- standart (PET -NYLON)</b>	f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.			Robust değil
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi- standart (PET-PTFE)</b>	f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.			Robust
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi- Numune (DİSTEK-PVDF)</b>	f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.			Robust değil
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi- Numune (DİSTEK-NYLON)</b>	f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.			Robust değil
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi- Numune (DİSTEK-PTFE)</b>	f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.			Robust
Dayanıklılık <b>Tray sıcaklığı</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.			Robust
Dayanıklılık <b>Çözelti stabilitesi</b>	Zaman	Standart çözeltisinin %RSD <2.0	Numune çözeltisinin %RSD <2.0	Standart ve numune çözeltileri, f-test ve t-test'e göre 24 saat stabildir.
	0 saat	0.22	0.12	
	6 saat	0.15	0.08	
	12 saat	0.15	0.11	
	24 saat	0.17	0.11	

#### 4.2.3.1.2.Çözünme Hızı Bulguları

Gereç ve Yöntem 3.4.3.1.1. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin referans ürünle kıyaslamalı çözünme hızı sonuçları Tablo 4-26 – 4-39'da verilmiştir.

**Tablo 4-26: Referans Ürün Stratterra 10 mg Kapsül'e Ait (Seri No: C685992) Çözünme Hızı Sonuçları**

Test Seri No	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
	Stratterra 10 mg Kapsül (Seri No: C685992)							
Spesifikasyon Numune Noktası	Bilgi amaçlı							
	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	97.56	104.42	103.38	104.87	105.15	104.93	105.16	105.16
2	97.47	102.99	103.39	103.28	103.54	103.74	103.82	103.82
3	94.80	104.24	105.06	105.16	105.55	105.36	105.39	105.39
4	87.87	100.69	102.96	103.34	103.59	103.52	103.88	103.88
5	87.27	97.31	100.75	97.78	98.64	97.86	98.13	98.13
6	80.75	98.06	100.56	101.11	101.21	101.19	101.29	101.29
<b>Ortalama</b>	<b>90.95</b>	<b>101.28</b>	<b>102.68</b>	<b>102.59</b>	<b>102.95</b>	<b>102.77</b>	<b>102.94</b>	<b>102.94</b>
<b>%RSD</b>	<b>7.43</b>	<b>3.06</b>	<b>1.68</b>	<b>2.69</b>	<b>2.53</b>	<b>2.73</b>	<b>2.70</b>	<b>2.70</b>

**Tablo 4-27: ATX F01 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları**

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
Seri No	ATX F01							
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı							
Numune Noktası	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	98.21	99.07	98.97	98.82	98.75	98.66	98.60	98.34
2	100.24	101.40	101.44	101.39	101.21	101.21	101.18	100.72
3	94.90	106.19	106.59	106.44	106.40	106.21	106.01	105.81
4	101.70	102.79	102.71	102.56	102.64	102.43	102.27	101.99
5	99.77	100.86	100.84	100.66	100.57	100.43	100.41	100.23
6	93.87	104.06	104.14	104.12	104.08	103.99	103.97	103.57
<b>Ortalama</b>	<b>98.11</b>	<b>102.39</b>	<b>102.45</b>	<b>102.33</b>	<b>102.27</b>	<b>102.15</b>	<b>102.07</b>	<b>101.78</b>
<b>%RSD</b>	<b>3.17</b>	<b>2.46</b>	<b>2.61</b>	<b>2.63</b>	<b>2.65</b>	<b>2.63</b>	<b>2.58</b>	<b>2.59</b>

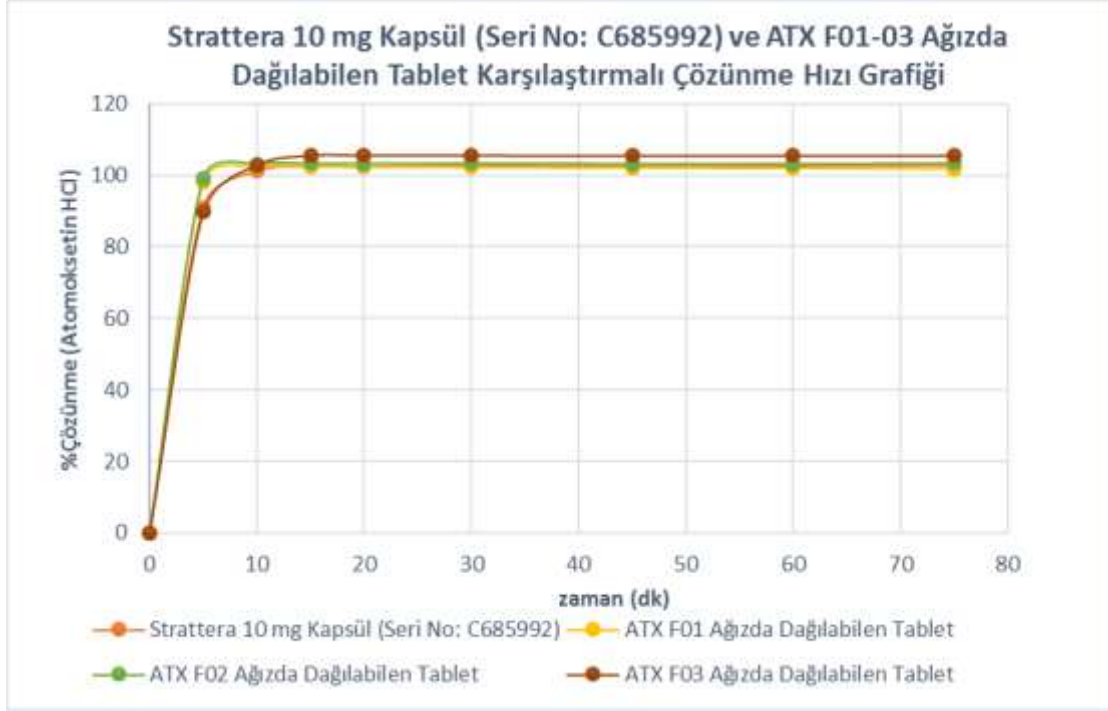
**Tablo 4-28: ATX F02 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları**

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
Seri No	ATX F02							
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı							
Numune Noktası	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	99.77	102.17	102.09	102.14	102.13	102.04	101.89	105.40
2	99.02	105.19	105.39	105.32	105.39	105.33	105.34	102.30
3	98.69	99.73	99.81	99.79	99.87	99.73	99.72	105.43
4	100.54	102.21	102.48	102.18	102.22	102.41	102.30	99.77
5	101.38	104.37	104.51	104.63	104.43	104.42	104.51	102.26
6	95.62	105.13	105.48	105.41	105.53	105.30	105.40	104.48
<b>Ortalama</b>	<b>99.17</b>	<b>103.13</b>	<b>103.29</b>	<b>103.25</b>	<b>103.26</b>	<b>103.21</b>	<b>103.19</b>	<b>103.27</b>
<b>%RSD</b>	<b>2.02</b>	<b>2.08</b>	<b>2.16</b>	<b>2.17</b>	<b>2.16</b>	<b>2.14</b>	<b>2.20</b>	<b>2.16</b>

**Tablo 4-29: ATX F03 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları**

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
Seri No	ATX F03							
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı							
Numune Noktası	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	88.25	101.69	103.78	103.85	103.92	103.73	103.80	103.67
2	92.05	105.89	109.21	109.20	109.20	109.07	109.05	109.19
3	86.65	100.44	102.99	103.10	103.08	102.97	102.99	102.83
4	86.15	102.51	107.46	107.66	107.55	107.42	107.43	107.38
5	94.50	103.06	106.17	106.21	106.20	106.11	106.28	106.31
6	90.50	103.51	103.73	103.90	103.72	103.75	103.64	103.58
<b>Ortalama</b>	<b>89.68</b>	<b>102.85</b>	<b>105.56</b>	<b>105.65</b>	<b>105.61</b>	<b>105.51</b>	<b>105.53</b>	<b>105.49</b>
<b>%RSD</b>	<b>3.64</b>	<b>1.79</b>	<b>2.34</b>	<b>2.31</b>	<b>2.32</b>	<b>2.30</b>	<b>2.31</b>	<b>2.40</b>

Referans ürün Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992) ile ATX F01-03 denemelerine ait ağızda dağılılabilen tabletlerin karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği Şekil 4-12'de gösterilmiştir.



**Şekil 4-12: Refereans Ürün Strattera 10 mg Kapsül ile ATX F01-03 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Karşılaştırması**

**Tablo 4-30: ATX F04 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları**

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
Seri No	ATX F04							
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı							
Numune Noktası	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	90.40	100.93	104.59	105.62	105.74	105.61	105.24	105.09
2	92.74	96.28	96.71	96.72	96.69	96.41	96.10	95.55
3	99.67	107.67	109.36	109.84	109.84	109.66	109.44	108.93
4	92.52	101.27	103.45	103.87	103.82	103.80	103.53	103.44
5	92.72	101.12	103.52	104.14	104.15	104.07	103.88	103.67
6	92.51	97.50	98.25	98.36	98.32	98.04	97.96	97.66
<b>Ortalama</b>	<b>93.42</b>	<b>100.79</b>	<b>102.65</b>	<b>103.09</b>	<b>103.09</b>	<b>102.93</b>	<b>102.69</b>	<b>102.39</b>
<b>%RSD</b>	<b>3.41</b>	<b>3.94</b>	<b>4.46</b>	<b>4.68</b>	<b>4.71</b>	<b>4.78</b>	<b>4.77</b>	<b>4.82</b>

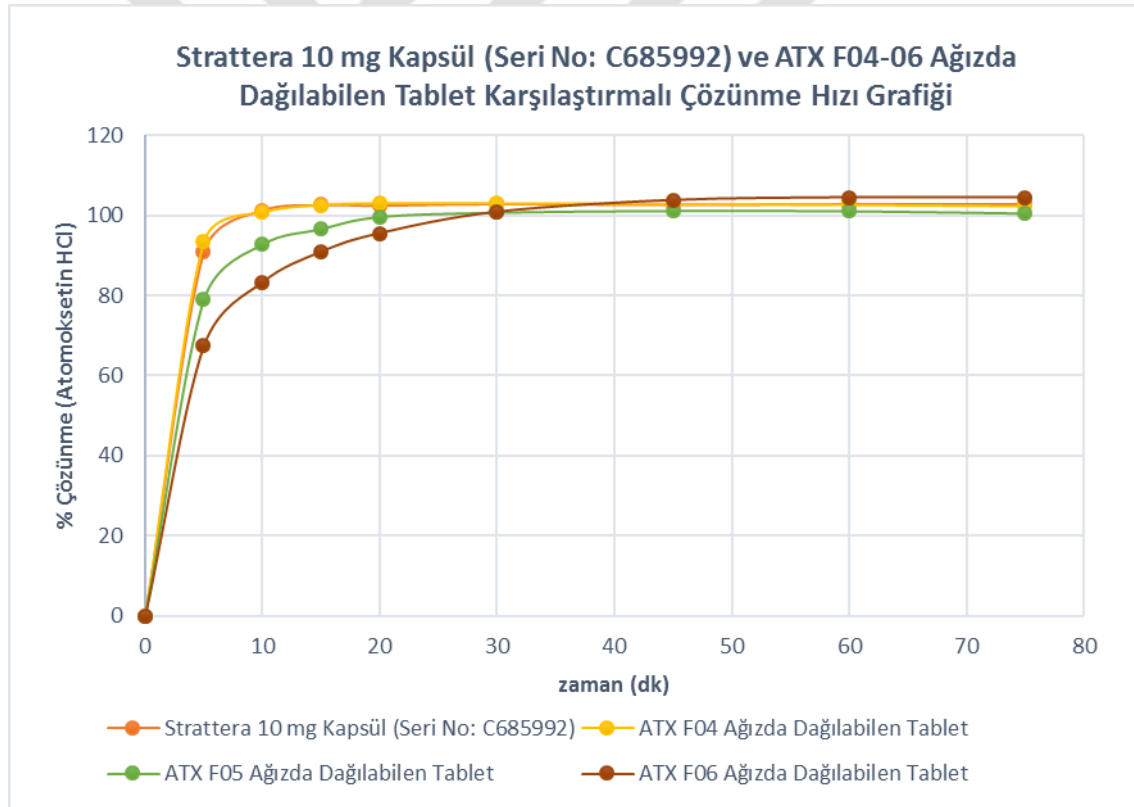
**Tablo 4-31: ATX F05 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları**

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
Seri No	ATX F05							
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı							
Numune Noktası	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	82.70	96.36	94.42	102.23	102.71	102.97	103.02	102.52
2	78.48	89.98	94.06	96.41	97.55	98.43	98.41	97.86
3	82.11	95.73	100.56	102.52	103.52	103.68	103.71	102.77
4	80.74	96.11	101.77	103.89	105.24	105.71	105.54	105.09
5	76.90	89.83	94.46	95.82	96.66	96.90	96.75	96.16
6	73.40	89.30	95.32	97.67	99.38	99.99	99.86	99.45
<b>Ortalama</b>	<b>79.06</b>	<b>92.88</b>	<b>96.76</b>	<b>99.76</b>	<b>100.84</b>	<b>101.28</b>	<b>101.21</b>	<b>100.64</b>
<b>%RSD</b>	<b>4.47</b>	<b>3.76</b>	<b>3.57</b>	<b>3.53</b>	<b>3.45</b>	<b>3.34</b>	<b>3.36</b>	<b>3.36</b>

Tablo 4-32: ATX F06 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
Seri No	ATX F06							
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı							
Numune Noktası	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	66.24	80.27	88.12	92.55	97.25	100.02	100.84	100.79
2	68.95	84.21	91.54	95.86	100.66	103.46	104.12	104.34
3	70.26	87.71	94.38	99.20	104.24	106.95	107.31	107.16
4	64.56	81.03	89.15	93.93	99.49	103.01	104.11	103.99
5	69.69	86.44	94.77	99.68	106.23	108.42	108.34	107.97
6	64.58	80.24	87.73	92.18	97.55	101.10	102.41	102.87
<b>Ortalama</b>	<b>67.38</b>	<b>83.32</b>	<b>90.95</b>	<b>95.57</b>	<b>100.90</b>	<b>103.82</b>	<b>104.52</b>	<b>104.52</b>
<b>%RSD</b>	<b>3.82</b>	<b>3.94</b>	<b>3.42</b>	<b>3.42</b>	<b>3.61</b>	<b>3.15</b>	<b>2.73</b>	<b>2.56</b>

Referans ürün Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992) ile ATX F04-06 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği Şekil 4-13'te gösterilmiştir.



**Şekil 4-13: Referans Ürün Strattera 10 mg Kapsül ile ATX F04-06 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Karşılaştırması**

Tablo 4-33: ATX F07 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
Seri No	ATX F07							
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı							
Numune Noktası	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	72.91	76.54	77.93	78.63	79.61	80.11	80.69	80.25
2	69.32	73.42	75.06	76.05	76.94	77.66	78.10	77.65
3	70.86	74.86	76.40	77.06	78.02	78.61	78.96	78.49
4	71.22	74.86	76.48	77.27	78.16	78.54	78.95	78.57
5	67.58	72.23	73.98	75.05	76.00	76.50	77.02	76.56
6	66.86	70.87	72.40	73.42	74.39	75.25	75.66	75.36
<b>Ortalama</b>	<b>69.79</b>	<b>73.80</b>	<b>75.37</b>	<b>76.25</b>	<b>77.19</b>	<b>77.78</b>	<b>78.23</b>	<b>77.81</b>
<b>%RSD</b>	<b>3.31</b>	<b>2.77</b>	<b>2.63</b>	<b>2.41</b>	<b>2.37</b>	<b>2.21</b>	<b>2.23</b>	<b>2.19</b>

Tablo 4-34: ATX F08 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
Seri No	ATX F08							
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı							
Numune Noktası	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	52.73	58.57	61.51	63.01	67.62	68.47	68.76	66.00
2	56.74	62.24	64.61	65.95	64.56	65.68	66.14	68.45
3	53.76	59.09	61.21	65.92	68.63	69.15	68.27	65.81
4	57.81	62.75	64.90	62.82	64.33	65.49	65.79	67.53
5	53.94	58.84	61.23	64.02	65.66	66.93	67.14	65.50
6	54.94	60.10	62.49	64.39	65.79	66.39	66.00	67.16
<b>Ortalama</b>	<b>54.99</b>	<b>60.26</b>	<b>62.66</b>	<b>64.35</b>	<b>66.10</b>	<b>67.02</b>	<b>67.02</b>	<b>66.64</b>
<b>%RSD</b>	<b>3.53</b>	<b>3.00</b>	<b>2.70</b>	<b>2.11</b>	<b>2.57</b>	<b>2.23</b>	<b>1.88</b>	<b>1.73</b>

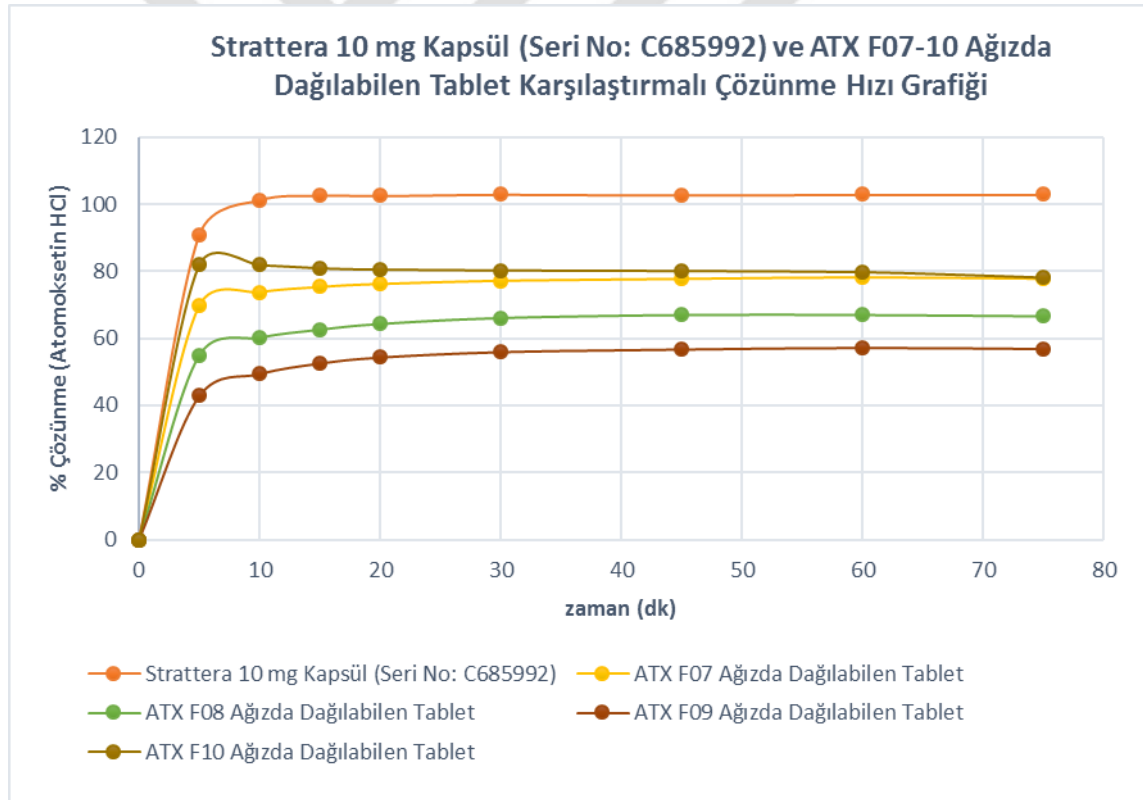
Tablo 4-35: ATX F09 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
Seri No	ATX F09							
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı							
Numune Noktası	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	44.43	51.17	54.27	56.46	57.94	58.41	58.97	58.65
2	40.58	47.33	50.84	52.82	54.75	56.11	56.40	56.50
3	42.81	49.58	52.74	54.44	56.31	57.09	57.47	56.97
4	43.69	49.98	52.95	54.43	55.95	56.50	57.04	56.56
5	43.18	49.12	52.56	54.43	55.93	56.89	57.49	57.05
6	42.39	49.51	52.19	53.64	54.95	55.61	56.13	55.88
<b>Ortalama</b>	<b>42.85</b>	<b>49.45</b>	<b>52.59</b>	<b>54.37</b>	<b>55.97</b>	<b>56.77</b>	<b>57.25</b>	<b>56.93</b>
<b>%RSD</b>	<b>3.08</b>	<b>2.54</b>	<b>2.12</b>	<b>2.23</b>	<b>2.04</b>	<b>1.70</b>	<b>1.76</b>	<b>1.65</b>

Tablo 4-36: ATX F10 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
Seri No	ATX F10							
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı							
Numune Noktası	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	83.85	83.49	82.60	82.53	82.40	82.02	81.75	80.29
2	81.29	82.20	80.52	80.01	79.82	79.60	79.31	77.21
3	82.33	81.85	81.04	80.72	80.43	80.11	80.03	78.40
4	80.90	81.77	81.12	80.41	80.30	80.26	79.01	78.10
5	77.73	77.46	76.80	76.60	76.14	76.09	76.04	74.65
6	85.02	84.39	83.44	83.03	82.73	82.65	82.55	80.47
<b>Ortalama</b>	<b>81.85</b>	<b>81.86</b>	<b>80.92</b>	<b>80.55</b>	<b>80.30</b>	<b>80.12</b>	<b>79.78</b>	<b>78.16</b>
<b>%RSD</b>	<b>3.12</b>	<b>2.92</b>	<b>2.84</b>	<b>2.83</b>	<b>2.94</b>	<b>2.87</b>	<b>2.88</b>	<b>2.75</b>

Referans ürün Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992) ile ATX F07-10 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği Şekil 4-14'te gösterilmiştir.



**Şekil 4-14: Referans Ürün Strattera 10 mg Kapsül ile ATX F07-10 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Karşılaştırması**

**Tablo 4-37: ATX F11 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları**

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
Seri No	ATX F11							
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı							
Numune Noktası	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	92.58	103.03	104.27	104.40	104.51	104.82	104.50	104.72
2	87.65	97.28	98.42	98.66	98.97	98.36	98.27	98.42
3	90.52	98.55	99.83	100.31	100.19	100.06	100.00	100.87
4	89.91	99.68	99.41	101.28	101.23	101.07	100.71	100.88
5	87.65	96.58	97.79	98.03	97.87	97.94	98.06	98.10
6	84.31	92.21	93.34	93.18	93.40	93.53	93.41	94.59
<b>Ortalama</b>	<b>88.77</b>	<b>97.89</b>	<b>98.84</b>	<b>99.31</b>	<b>99.36</b>	<b>99.30</b>	<b>99.16</b>	<b>99.60</b>
<b>%RSD</b>	<b>3.24</b>	<b>3.67</b>	<b>3.57</b>	<b>3.78</b>	<b>3.73</b>	<b>3.77</b>	<b>3.68</b>	<b>3.43</b>

**Tablo 4-38: ATX F12 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları**

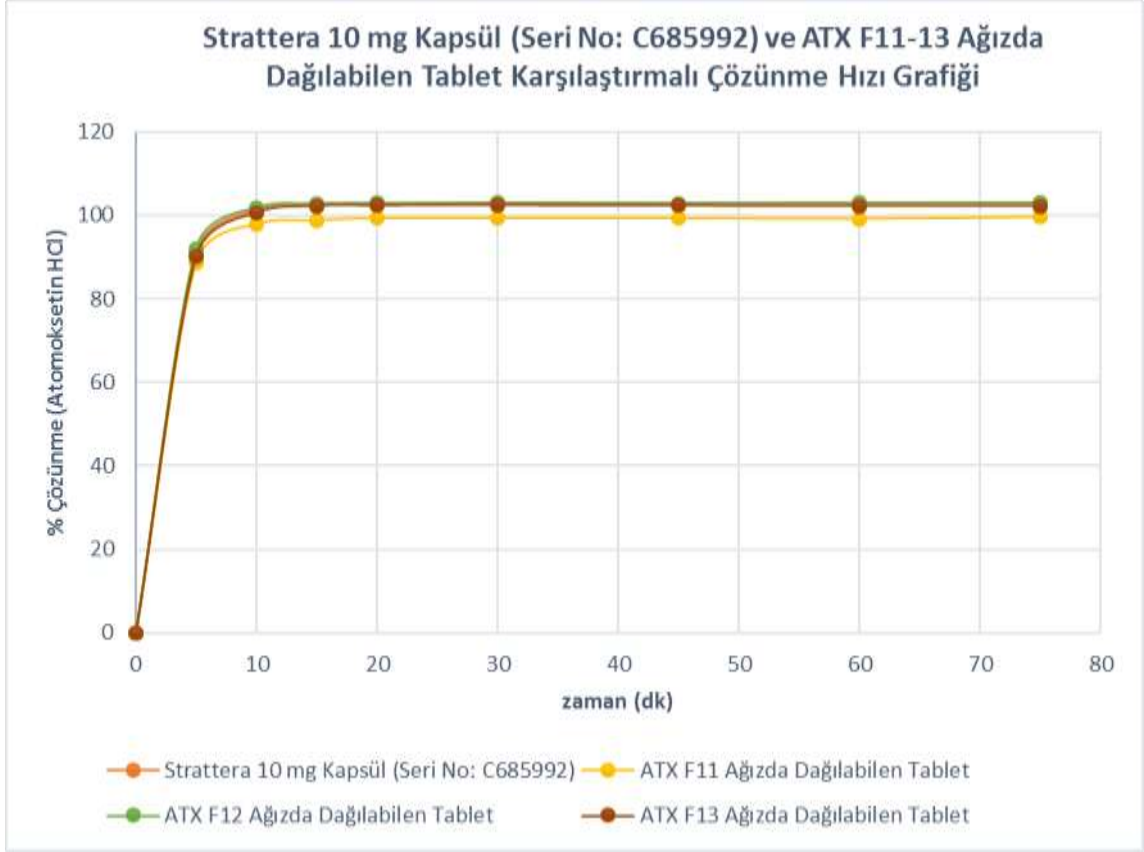
Test	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
Seri No	ATX ODT F12							
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı							
Numune Noktası	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	90.80	102.26	103.18	103.32	103.23	103.47	103.36	103.67
2	93.29	104.40	105.23	105.41	105.63	105.40	105.53	105.54
3	90.96	101.23	102.37	102.61	102.72	102.39	102.51	102.73
4	97.51	108.58	110.33	110.72	110.59	110.53	110.54	110.60
5	88.46	95.66	96.08	96.29	96.24	96.25	96.25	96.44
6	91.65	98.53	99.13	99.15	99.01	99.11	99.23	99.00
<b>Ortalama</b>	<b>92.11</b>	<b>101.78</b>	<b>102.72</b>	<b>102.92</b>	<b>102.90</b>	<b>102.86</b>	<b>102.90</b>	<b>103.00</b>
<b>%RSD</b>	<b>3.33</b>	<b>4.43</b>	<b>4.80</b>	<b>4.87</b>	<b>4.88</b>	<b>4.84</b>	<b>4.83</b>	<b>4.83</b>

**Tablo 4-39: ATX F13 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları**

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Testi (0.1 N HCl)							
Seri No	ATX ODT F13							
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı							
Numune Noktası	Sonuçlar (%)							
	5.dk	10.dk	15.dk	20.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75. dk
1	91.45	102.86	104.91	105.07	103.47	104.97	104.86	104.95
2	93.24	102.03	103.29	103.50	105.16	103.37	103.34	103.44
3	91.34	101.38	103.25	103.26	103.31	103.19	103.12	103.16
4	92.04	102.45	104.23	104.20	104.40	104.35	104.19	104.22
5	86.12	96.20	97.59	97.61	97.41	97.56	97.45	97.46
6	86.69	98.49	100.18	100.38	100.48	100.33	100.33	100.04
<b>Ortalama</b>	<b>90.15</b>	<b>100.57</b>	<b>102.24</b>	<b>102.34</b>	<b>102.37</b>	<b>102.30</b>	<b>102.22</b>	<b>102.21</b>
<b>%RSD</b>	<b>3.31</b>	<b>2.63</b>	<b>2.73</b>	<b>2.74</b>	<b>2.84</b>	<b>2.75</b>	<b>2.74</b>	<b>2.81</b>

Referans ürün Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992) ile ATX F11-13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği Şekil 4-15'te gösterilmiştir.





**Şekil 4-15: Refereans Ürün Strattera 10 mg Kapsül ile ATX F11-13 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Karşılaştırması**

#### 4.2.3.1.3. Çözünme Hızı Benzerlik ( $f_2$ ) Karşılaştırması

Gereç ve Yöntem 3.4.3.1.1. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletler ve Referans ürün Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992)'e ait çözünme hızı benzerlik karşılaştırması Bulgular 4.2.3.1.2. Çözünme Hızı Bulguları kısmında verilen ortalama değerler alınarak yapılmıştır ve Tablo 4-40'ta verilmiştir.

**Tablo 4-40: Referans ürün Strattera 10 mg Kapsül ve ATX F01-F13 serili formülasyon denemelerine ait karşılaştırmalı in vitro çözünme hızı sonuçları**

Seri dk	Strattera 10 mg Kapsül (C685992)	ATX F01	ATX F02	ATX F03	ATX F04	ATX F05	ATX F06	ATX F07	ATX F08	ATX F09	ATX F10	ATX F11	ATX F12	ATX F13
5	91.0	98.1	99.2	89.7	93.4	79.1	67.4	69.8	55.0	42.9	81.9	88.8	92.1	90.2
10	101.3	102.4	103.1	102.9	100.8	92.9	83.3	73.8	60.3	49.5	81.9	97.9	101.8	100.6
15	102.7	102.5	103.3	105.6	102.7	96.8	91.0	75.4	62.7	52.6	80.9	98.8	102.7	102.2
20	102.6	102.3	103.3	105.7	103.1	99.8	95.6	76.3	64.4	54.4	80.6	99.3	102.9	102.3
30	103.0	102.3	103.3	105.6	103.1	100.8	100.9	77.2	66.1	56.0	80.3	99.4	102.9	102.4
45	102.8	102.2	103.2	105.5	102.9	101.3	103.8	77.8	67.0	56.8	80.1	99.3	102.9	102.3
60	102.9	102.1	103.2	105.5	102.7	101.2	104.5	78.2	67.0	57.3	79.8	99.2	102.9	102.2
75	102.9	101.8	103.3	105.5	102.4	100.6	104.5	77.8	66.6	56.9	78.2	99.6	103.0	102.2
$f_2$	-	*	*	*	*	*	*	30.7	22.6	17.4	33.9	*	*	*

\*Not: 15. dk'da % 85'ten fazla çözünme sağlandığı için matematiksel bir hesap yapılmadan çözünme hızı profilleri benzer kabul edilir.

#### 4.2.3.2.Miktar Tayinine Ait Bulgular

##### 4.2.3.2.1.Miktar Tayini Analitik Metot Validasyonuna Ait Bulgular

Gereç ve Yöntem 3.4.3.2.2’de belirtildiği şekilde spesifiklik, doğruluk, çalışma aralığı, doğruluk ve geri kazanım, kesinlik, dayanıklılık parametreleri için valide edilen miktar tayini analitik metot validasyonuna ait sonuçlar Tablo 4-41’de verilmiştir.

**Tablo 4-41: Atomoksetin HCl için Miktar Tayini Metot Validasyon Özet Tablosu**

PARAMETRE	LİMİT	SONUÇ
Spesifiklik	Blank ve plasebo çözeltileri aktif madde alıkonma süresinde enterferans vermez.	Uygun
Doğrusallık	Korelasyon katsayısı > 0.999 Herbir seviye için pik alanı değişim %RSD <2.0 y-intercept limitler içinde olmalıdır	0.99982 Uygun Uygun
Çalışma Aralığı	Alt limitde pik alanı değişim %RSD < 2.0 Üst limitde pik alanı değişim %RSD < 2.0	% 0.06 % 0.06
Doğruluk	% Geri kazanım% 95 ile % 105 arasında olmalıdır. Geri kazanım sonuçları arasındaki %RSD <2.0	% 102.2 % 1.98
Kesinlik <b>Sistem kesinliği</b>	Standart çözeltisinin alanının %RSD <2.0 Standart çözeltisinin alıkonma süresi %RSD<1.0	% 0.33 % 0.19
Kesinlik <b>Tekrarlanabilirlik</b>	% Atomoksetin miktar tayinlerinin % RSD<5.0	% 1.87
Kesinlik <b>Tekrar uygulanabilirlik</b>	% Atomoksetin miktar tayinlerinin % RSD<5.0 İki laboratuar sonuçları arasındaki % RSD <5.0 f-test ve t-test ile metodun uygun olup olmadığı kontrol edilir.	% 1.87 % 1.64 Uygun
Dayanıklılık <b>Dalga boyu</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Akış hızı</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi (PET -PVDF)</b>	f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi (PET -NYLON)</b>	f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi (PET -PTFE)</b>	f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust
Dayanıklılık <b>Kolon değişimi</b>	f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust
Dayanıklılık <b>Kolon sıcaklığı</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust
Dayanıklılık <b>Tray sıcaklığı</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust
Dayanıklılık <b>Mobil faz kompozisyon değişimi</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust
Dayanıklılık <b>Çözelti stabilitesi</b>		Standart ve numune çözeltileri, f-test ve t-test’e
		Standart çözeltisinin %RSD < 2.0
		Numune çözeltisinin %RSD < 2.0
	0 saat	0.09
	6 saat	0.20
		0.22
		0.21

PARAMETRE	LİMİT			SONUÇ
	12 saat	0.08	0.34	
24 saat	0.22	0.45		
48 saat	0.04	0.05		

#### 4.2.3.2.2.Miktar Tayini Bulguları

Gereç ve Yöntem 3.4.3.2.1. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin referans ürünle kıyaslamalı miktar tayini sonuçları Tablo 4-42’de verilmiştir.

**Tablo 4-42: Deneme Tabletlerine Ait Miktar Tayini Sonuçları**

Test	Miktar Tayini
Spesifikasyon (öngörülen)	9.0-11.0 mg Atomoksetin / Tablet (%90.0-110.0)
Seri No	Sonuç (mg)
ATX F01	9.79
ATX F02	10.10
ATX F03	10.23
ATX F04	9.62
ATX F05	9.62
ATX F06	9.40
ATX F07	8.36
ATX F08	7.81
ATX F09	7.64
ATX F10	7.68
ATX F11	9.64
ATX F12	9.65
ATX F13	9.43
Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992)	10.13

#### 4.2.3.3. İlgili Maddelere (İmpürite) Ait Bulgular

##### 4.2.3.3.1.İlgili Maddeler (İmpürite) Analitik Metot Validasyonuna Ait Bulgular

Gereç ve Yöntem 3.4.3.3.2’de belirtildiği şekilde spesifiklik, kantitatif limit ve dedeksiyon limiti, doğrusallık, çalışma aralığı, doğruluk ve geri kazanım, kesinlik ile dayanıklılık parametreleri için valide edilen ilgili maddeler (impürite) analitik metot validasyonuna ait sonuçlar Tablo 4-43 – 4.45’te verilmiştir.

**Tablo 4-43: ‘Atomoksetin HCl’ Etkin Maddesi İçin Validasyon Sonuçları**

PARAMETRE	LİMİT	SONUÇ
Spesifiklik	Blank ve plasebo çözeltileri Atomoksetin alıkonma süresinde enterferans vermez.	Uygun
Doğrusallık	Herbir seviye için pik alanı değişim %RSD<5.0	Uygun
	Korelasyon katsayısı>0.99 % y-intercept:%100’lük std responsunun $\pm$ %20’si	0.9991 Uygun
Kantitatif limit	LOQ değeri bulunur.	0.00001

PARAMETRE	LİMİT	SONUÇ
Dedeksiyon limiti	LOD değeri bulunur.	0.000005
Çalışma Aralığı	Herbir seviye için pik alanı değişim %RSD<5.0 LOQ seviyesi 1. seviye 2. seviye 3. seviye	% 4.49 % 0.44 % 0.32 % 0.02
Doğruluk	Geri kazanım % 90-110 % RSD maks. % 5.0	% 98.71 % 1.64
Sistem Kesinliği	Atomoksetin: Std. alanının %RSD<5.0 Atomoksetin: Std. Ret. time %RSD<1.0	% 0.092 % 0.028
Kesinlik <b>Tekrarlanabilirlik</b>	6 numuneden elde edilen % her bir bilinmeyen ve % toplam impürite sonuçlarının % RSD değerleri limitler içerisinde olmalıdır.	Uygun
Kesinlik <b>Tekrar uygulanabilirlik</b>	İki laboratuardan elde edilen sonuçlar karşılaştırılır. Sonuçlar limitler içerisinde olmalıdır.	Uygun
Dayanıklılık <b>Dalga boyu</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Akış hızı</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi (PET-PTFE)</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi (PET-NYLON)</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi (PET-PVDF)</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Kolon sıcaklığı</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Kolon değişimi</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust
Dayanıklılık <b>Tray sıcaklığı</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Mobil faz kompozisyon</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Mobil faz pH değişimi</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Solüsyon Stabilitesi</b>	Standart: Numune:	72 saat 4 saat

**Tablo 4-44: ‘Desmetil Atomoksetin’ İçin Validasyon Sonuçları**

PARAMETRE	LİMİT	SONUÇ
Spesifiklik	Blank ve plasebo çözeltileri Desmetil Atomoksetin alıkonma süresinde enterferans vermez.	Uygun
Doğrusallık	Herbir seviye için pik alanı değişim %RSD<5.0 Korelasyon katsayısı>0.99 % y-intercept:%100'lük std responsunun $\pm$ %20'si	Uygun 0.9994 Uygun
Kantitatif limit	LOQ değeri bulunur.	0.0000075
Dedeksiyon limiti	LOD değeri bulunur.	0.0000015
Çalışma Aralığı	Herbir seviye için pik alanı değişim %RSD<5.0 LOQ seviyesi 1. seviye 2. seviye	% 4.47 % 0.18 % 0.09

PARAMETRE	LİMİT	SONUÇ
	3. seviye	% 0.35
Doğruluk	Geri kazanım % 90-110 % RSD maks. % 5.0	% 100.85 % 4.04
Sistem Kesinliği	Desmetil Atomoksetin:Std. alanının %RSD<5.0 Desmetil Atomoksetin:Std. Ret. time %RSD<1.0	% 0.042 % 0.020
Kesinlik <b>Tekrarlanabilirlik</b>	6 numuneden elde edilen % her bir bilinmeyen ve % toplam impürite sonuçlarının % RSD değerleri limitler içerisinde olmalıdır.	Uygun
Kesinlik <b>Tekrar uygulanabilirlik</b>	İki laboratuardan elde edilen sonuçlar karşılaştırılır. Sonuçlar limitler içerisinde olmalıdır.	Uygun
Dayanıklılık <b>Dalga boyu</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Akış hızı</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi (PET-PTFE)</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi (PET-NYLON)</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Filtre etkisi (PET-PVDF)</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Kolon sıcaklığı</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Kolon değişimi</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ve t-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust
Dayanıklılık <b>Tray sıcaklığı</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Mobil faz kompozisyon</b>	f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Mobil faz pH değişimi</b>	Standart ve numune enjekte edilerek f-test ile metodun robust olup olmadığı kontrol edilir.	Robust değil
Dayanıklılık <b>Solüsyon Stabilitesi</b>	Standart: Numune:	72 saat 4 saat

**Tablo 4-45: ‘N-Amit’ İçin Validasyon Sonuçları**

PARAMETRE	LİMİT	SONUÇ
Spesifiklik	Blank ve plasebo çözeltileri N-Amit alıkonma süresinde enterferans vermez.	Uygun
Doğrusallık	Herbir seviye için pik alanı değişim %RSD<5.0 Korelasyon katsayısı>0.99 % y-intercept:%100'lük std responsunun $\pm$ %20'si	Uygun 0.9992 Uygun
Kantitatif limit	LOQ değeri bulunur.	0.0000085
Dedeksiyon limiti	LOD değeri bulunur.	0.0000010
Çalışma Aralığı	Herbir seviye için pik alanı değişim %RSD<5.0 LOQ seviyesi 1. seviye 2. seviye 3. seviye	% 4.31 % 0.15 % 0.10 % 0.23
Doğruluk	Geri kazanım % 90-110 % RSD maks. % 5.0	% 99.95 % 2.12
Sistem Kesinliği	N-Amit:Std. alanının %RSD<5.0 N-Amit:Std. Ret. time %RSD<1.0	% 0.033 % 0.012
Kesinlik <b>Tekrarlanabilirlik</b>	6 numuneden elde edilen % her bir bilinmeyen ve % toplam impürite sonuçlarının % RSD değerleri limitler içerisinde olmalıdır.	Uygun
Kesinlik <b>Tekrar uygulanabilirlik</b>	İki laboratuardan elde edilen sonuçlar karşılaştırılır. Sonuçlar limitler içerisinde olmalıdır.	Uygun



#### 4.2.3.4. Dozaj Üniteleri Tekdüzeligi (İçerik Tekdüzeligi)

Gereç ve Yöntem 3.4.3.4. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin dozaj üniteleri tekdüzeligi (içerik tekdüzeligi) sonuçları Tablo 4-47 – 4.50’de verilmiştir.

**Tablo 4-47: ATX F01-F03 Deneme Tabletlerine Ait Dozaj Üniteleri Tekdüzeligi (İçerik Tekdüzeligi) Sonuçları**

Test	İçerik Tekdüzeligi		
Spesifikasyon (öngörülen)	Avrupa Farmakopesi (EP. 2.9.40)’a uygun olmalıdır. (K.D. ≤ 15)		
Seri No	ATX F01	ATX F02	ATX F03
Numune			
1	10.33	9.44	9.84
2	10.15	10.27	9.79
3	10.41	9.96	9.75
4	10.13	10.69	10.09
5	10.31	10.27	10.29
6	10.33	9.45	10.51
7	10.16	10.28	10.14
8	10.41	9.96	10.80
9	10.14	10.69	10.10
10	10.33	10.28	10.38
KD	1.46	1.06	1.02

**Tablo 4-48: ATX F04-F06 Deneme Tabletlerine Ait Dozaj Üniteleri Tekdüzeligi (İçerik Tekdüzeligi) Sonuçları**

Test	İçerik Tekdüzeligi		
Spesifikasyon (öngörülen)	Avrupa Farmakopesi (EP. 2.9.40)’a uygun olmalıdır. (K.D. ≤ 15)		
Seri No	ATX F04	ATX F05	ATX F06
Numune			
1	10.02	9.65	9.64
2	10.20	9.99	9.91
3	10.30	9.47	10.44
4	10.86	9.99	9.97
5	10.54	9.47	10.04
6	10.02	9.67	9.64
7	10.21	10.00	9.92
8	10.30	9.47	10.44
9	10.87	9.99	9.98
10	10.56	10.17	10.03
KD	3.14	1.25	0.65



**Tablo 4-49: ATX F07-F10 Deneme Tabletlerine Ait Dozaj Üniteleri Tekdüzeligi (İçerik Tekdüzeligi) Sonuçları**

Test	İçerik Tekdüzeligi			
Spesifikasyon (öngörülen)	Avrupa Farmakopesi (EP. 2.9.40)'a uygun olmalıdır. (K.D. ≤ 15)			
Seri No	ATX F07	ATX F08	ATX F09	ATX F10
Numune				
1	9.02	9.07	9.43	9.51
2	9.28	8.78	8.92	9.25
3	9.38	9.11	9.60	9.09
4	8.87	9.11	9.17	9.17
5	9.42	9.10	9.49	9.05
6	9.03	9.13	9.48	9.09
7	9.24	8.78	8.90	8.79
8	9.37	9.12	9.66	9.22
9	8.89	9.10	9.16	9.20
10	9.41	9.13	9.52	9.06
KD	7.13	8.44	5.87	7.53

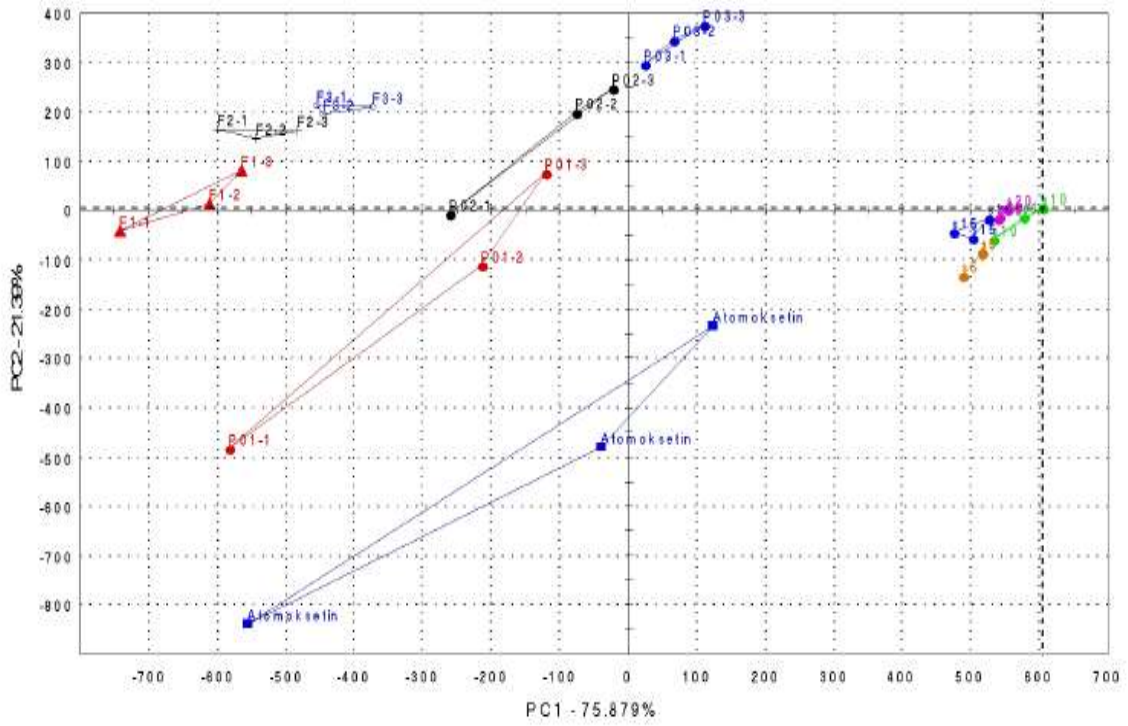
**Tablo 4-50: ATX F11-F13 Deneme Tabletlerine Ait Dozaj Üniteleri Tekdüzeligi (İçerik Tekdüzeligi) Sonuçları**

Test	İçerik Tekdüzeligi		
Spesifikasyon (öngörülen)	Avrupa Farmakopesi (EP. 2.9.40)'a uygun olmalıdır. (K.D. ≤ 15)		
Seri No	ATX ODT F11	ATX ODT F12	ATX ODT F13
Numune			
1	10.47	10.35	10.07
2	10.04	9.81	10.14
3	9.96	10.79	9.81
4	9.51	9.68	10.32
5	10.40	10.37	9.95
6	9.97	9.71	10.12
7	10.08	10.73	9.74
8	9.37	9.67	10.04
9	10.62	9.68	9.84
10	10.10	9.64	10.32
KD	0.94	1.13	0.48

#### 4.2.3.5. İn Vitro Tat Testi

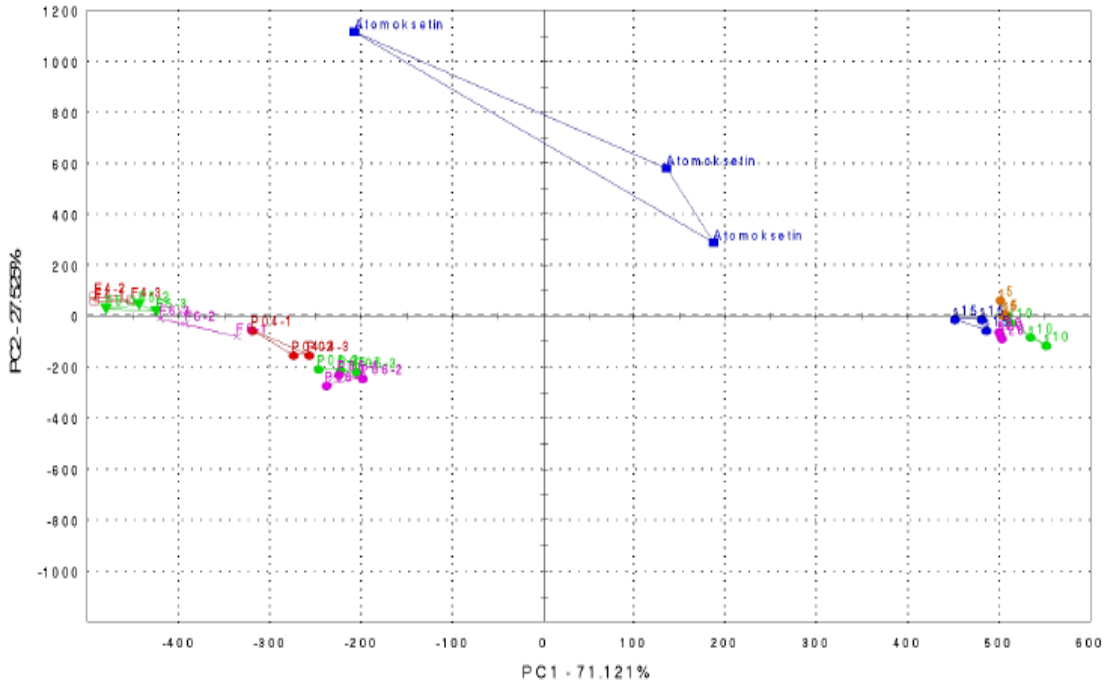
Gereç ve Yöntem 3.4.3.5. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin in vitro tat testi sonuçları, formülasyonlar gruplandırılarak temel component analizi (PCA) grafikleri halinde aşağıda verilmiştir.

ATX F01-03 Formülasyonları, Plaseboları, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerinin sistemdeki karşılaştırmalı PCA grafiği Şekil 4-16'da verilmiştir.



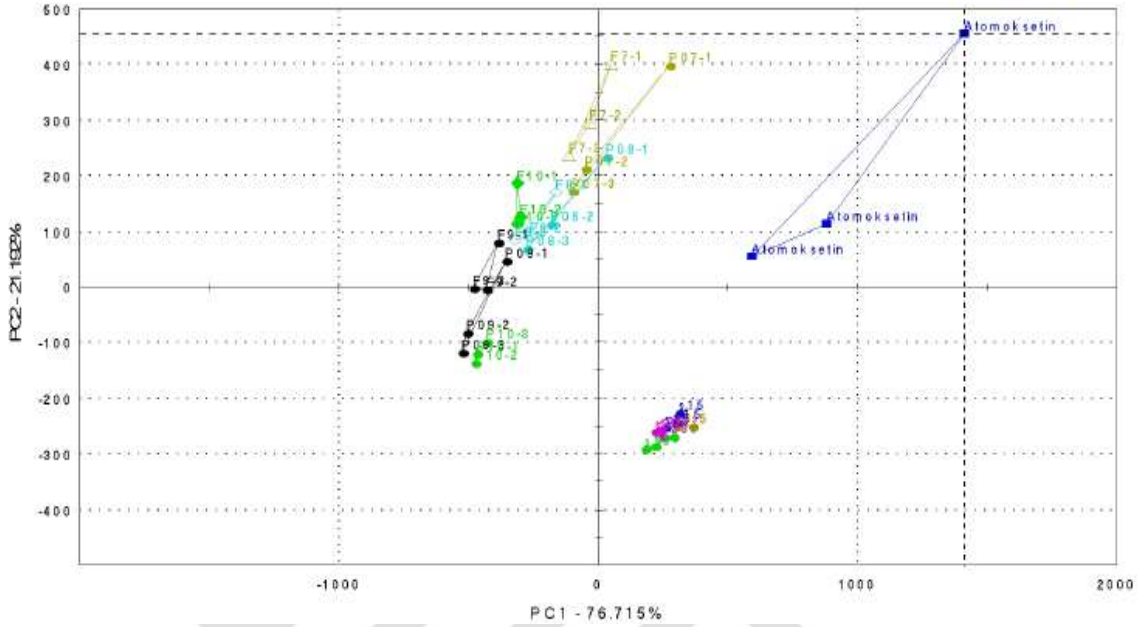
**Şekil 4-16: ATX F01-03, Plasebolar, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerine ait PCA grafiği**

ATX F04-06 Formülasyonları, Plaseboları, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerinin sistemdeki karşılaştırmalı PCA grafiği Şekil 4-17'de verilmiştir.



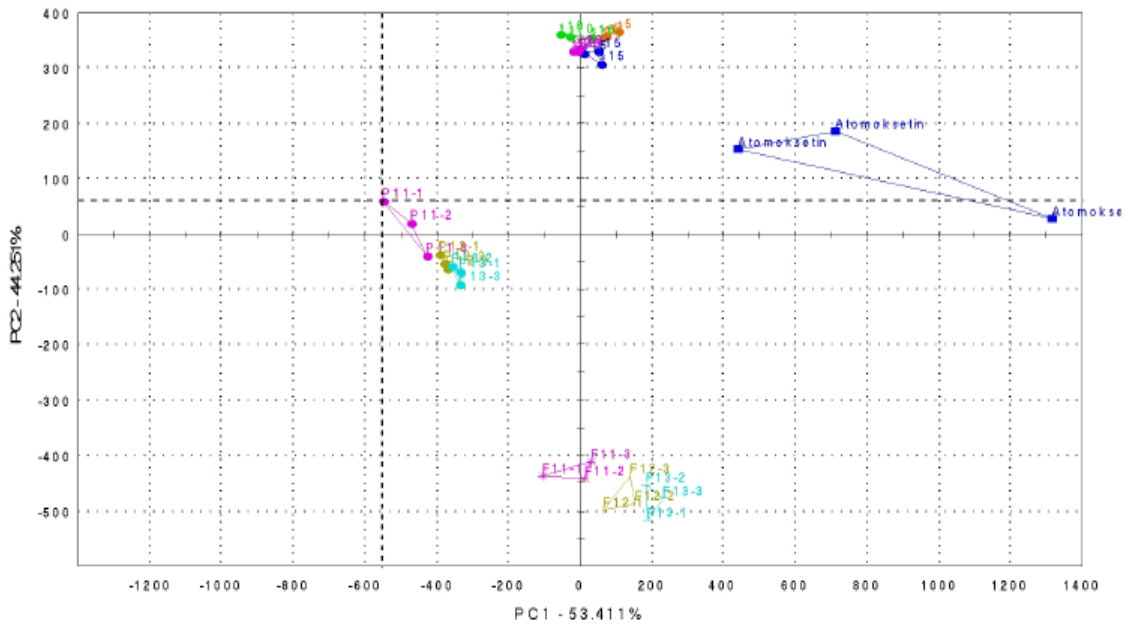
**Şekil 4-17: ATX F04-06, Plasebolar, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerine ait PCA grafiği**

ATX F07-10 Formülasyonları, Plaseboları, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerinin sistemdeki karşılaştırmalı PCA grafiği Şekil 4-18’de verilmiştir.



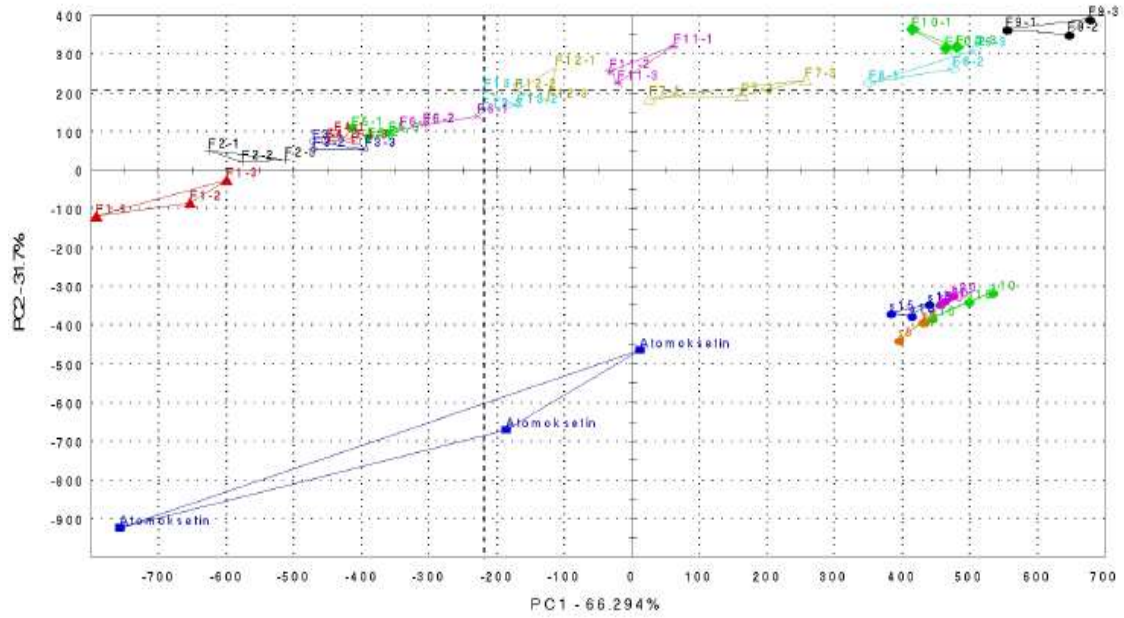
Şekil 4-18: ATX F07-10, Plaseboları, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerine ait PCA grafiği

ATX F11-13 Formülasyonları, Plaseboları, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerinin sistemdeki karşılaştırmalı PCA grafiği Şekil 4-19’da verilmiştir.



Şekil 4-19: ATX F11-13, Plaseboları, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerine ait PCA grafiği

ATX F01-13 Formülasyonlarının tamamı, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerinin sistemdeki karşılaştırmalı PCA grafiği Şekil 4-20’de verilmiştir.



**Şekil 4-20: ATX F1-13, Atomoksetin HCl ve Sukraloz çözeltilerine ait PCA grafiği**

#### 4.2.4. Ağızda Dağılabilen Tabletler İle Stabilitate Çalışmasına Ait Bulgular

Tüm denemelerin analiz sonuçlarının değerlendirilmesinden sonra uygun bulunan ATX F02, F04 ve F12 formülasyonları Gereç ve Yöntem 3.4.4. kısmında belirtildiği şekilde  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  /%  $75 \pm 5$  nem koşulundaki stabilite kabini referans ürün ile benzer ambalaj materyali ile ambalajlanarak, referans ürünle birlikte 1 ay süreyle stabiliteye tabi tutulmuştur. Gereç ve Yöntem 3.4.2 ve 3.4.3’te anlatıldığı şekilde analiz edilen formülasyonların görünüş, sertlik, dağılma zamanı, miktar tayini, çözünme hızı tayini (profili) ve ilgili maddeler (impürite) analiz sonuçları referans ürünle kıyaslamalı olarak aşağıda verilmiştir.

##### 4.2.4.1. Görünüş

Gereç ve Yöntem 3.4.4. kısmında anlatıldığı şekilde stabilitesi yürütülen ve 3.4.2.1. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F02, F04 ve F12 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin referans ürünle kıyaslamalı görünüş sonuçları Tablo 4-51’de verilmiştir.

**Tablo 4-51: Referans Ürün ve Deneme Tabletlerine Ait Görünüş Sonuçları (40±2°C /% 75±% 5 nem Stabilité)**

Test	Görünüş
Spesifikasyon (öngörülen)	Beyaz-beyazımsı, yuvarlak ağızda dağılabilen tabletler
Seri No	Sonuç
ATX F02	Uygun
ATX F04	Uygun
ATX F12	Uygun
Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992)	Opak beyaz renkte olup, üzerinde siyah mürekkeple “Lilly 3227” ve “10 mg” yazısı basılı olan sert kapsüller.

#### 4.2.4.2.Sertlik

Gereç ve Yöntem 3.4.4. kısmında anlatıldığı şekilde stabilitesi yürütülen ve 3.4.2.4. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F02, F04 ve F12 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin sertlik sonuçları Tablo 4-52’de verilmiştir.

**Tablo 4-52: Deneme Tabletlerine Ait Sertlik Sonuçları (40±2°C /% 75 ±% 5 nem Stabilité)**

Test	Sertlik
Spesifikasyon (öngörülen)	Bilgi Amaçlı
Seri No	Sonuç (kp)
ATX F02	1.22
ATX F04	0.82
ATX F12	2.04

#### 4.2.4.3.Dağılma Zamanı

Gereç ve Yöntem 3.4.4. kısmında anlatıldığı şekilde stabilitesi yürütülen ve 3.4.2.7. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F02, F04 ve F12 denemelerine ait Tablo 4-53’te verilmiştir.

**Tablo 4-53: Referans Ürün ve Deneme Tabletlerine Ait Dağılma Zamanı Sonuçları (40±2°C /% 75 ±% 5 nem Stabilité)**

Test	Dağılma Zamanı (Deiyonize su)
Spesifikasyon (öngörülen)	Bilgi Amaçlı
Seri No	Sonuç (saniye)
ATX F02	7
ATX F04	12
ATX F12	12
Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992)	298

#### 4.2.4.4.Miktar Tayini

Gereç ve Yöntem 3.4.4. kısmında anlatıldığı şekilde stabilitesi yürütülen ve 3.4.3.2.1. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F02, F04 ve F12 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin referans ürünle kıyaslamalı miktar tayini sonuçları Tablo 4-54'te verilmiştir.

**Tablo 4-54: Referans Ürün ve Deneme Tabletlerine Ait Miktar Tayini Sonuçları (40±2°C/% 75 ±% 5 nem Stabilité)**

Test	Miktar Tayini
Spesifikasyon (öngörülen)	9.0-11.0 mg Atomoksetin / Tablet (%90.0-110.0)
Seri No	Sonuç (mg)
ATX F02	10.01
ATX F04	9.15
ATX F12	9.97
Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992)	9.88

#### 4.2.4.5.Çözünme Hızı Tayini (Profili)

Gereç ve Yöntem 3.4.4. kısmında anlatıldığı şekilde stabilitesi yürütülen ve 3.4.3.1.1. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F02, F04 ve F12 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin referans ürünle kıyaslamalı çözünme hızı sonuçları Tablo 4-55– 4-58'de verilmiştir.

**Tablo 4-55: Referans Ürün Strattera 10 mg Kapsül'e Ait (Seri No: C685992) Çözünme Hızı Sonuçları (40±2°C /% 75 ±% 5 nem Stabilité)**

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Tayini (0.1 N HCl)						
Seri No	Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992)						
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı						
Numune Noktası	Sonuçlar (%)						
	5. dakika	10. dakika	15. dakika	20. dakika	30. dakika	45. dakika	60. dakika
1	95.59	104.83	105.60	105.56	105.71	105.61	105.69
2	95.98	102.05	102.50	102.73	102.94	103.02	102.80
3	96.49	104.90	105.26	105.51	105.59	105.22	105.41
4	92.95	102.54	103.50	103.68	103.64	103.72	103.72
5	89.34	101.54	102.92	102.74	103.27	103.62	103.42
6	91.39	103.87	102.81	103.22	103.46	104.19	103.80
<b>Ortalama</b>	<b>93.62</b>	<b>103.29</b>	<b>103.77</b>	<b>103.91</b>	<b>104.10</b>	<b>104.23</b>	<b>104.14</b>
<b>%RSD</b>	<b>3.08</b>	<b>1.40</b>	<b>1.29</b>	<b>1.26</b>	<b>1.18</b>	<b>0.96</b>	<b>1.11</b>

**Tablo 4-56: ATX F02 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları (40±2°C /% 75±% 5 nem Stabilité)**

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Tayini (0.1 N HCl)						
Seri No	ATX F02						
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı						
Numune Noktası	Sonuçlar (%)						
	5. dakika	10. dakika	15. dakika	20. dakika	30. dakika	45. dakika	60. dakika
1	94.01	95.92	95.98	95.99	95.96	95.82	95.86
2	106.50	107.74	107.82	107.70	107.78	107.70	107.62
3	106.13	109.23	109.37	109.19	109.03	109.29	109.15
4	105.83	109.74	109.96	109.92	109.79	109.70	109.63
5	109.13	110.69	110.68	110.50	110.54	110.46	110.39
6	111.59	113.02	112.93	112.86	112.78	112.77	112.62
<b>Ortalama</b>	<b>105.53</b>	<b>107.72</b>	<b>107.79</b>	<b>107.69</b>	<b>107.65</b>	<b>107.63</b>	<b>107.54</b>
<b>%RSD</b>	<b>5.74</b>	<b>5.61</b>	<b>5.59</b>	<b>5.55</b>	<b>5.54</b>	<b>5.59</b>	<b>5.54</b>

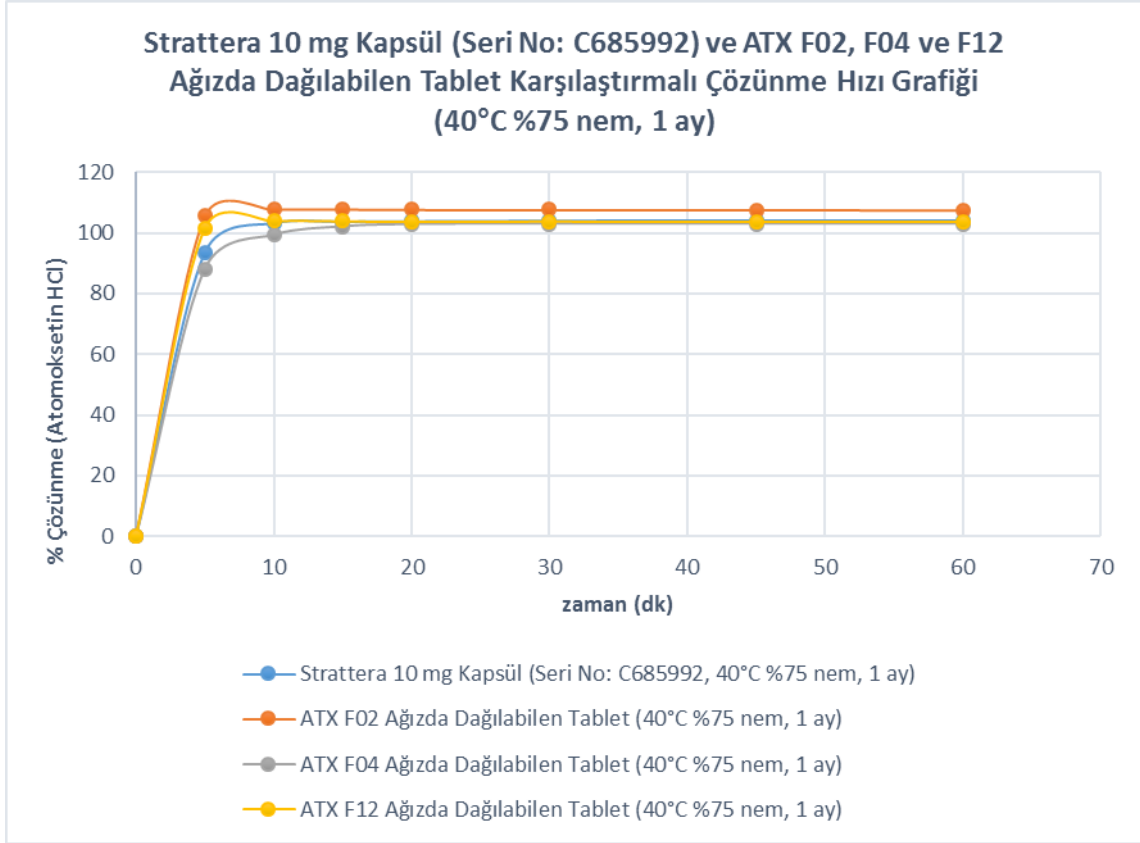
**Tablo 4-57: ATX F04 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları (40±2°C /% 75±% 5 nem Stabilité)**

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Tayini (0.1 N HCl)						
Seri No	ATX F04						
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı						
Numune Noktası	Sonuçlar (%)						
	5. dakika	10. dakika	15. dakika	20. dakika	30. dakika	45. dakika	60. dakika
1	95.20	107.35	110.57	111.46	111.75	111.63	111.78
2	82.79	94.00	96.55	97.29	97.56	97.51	97.44
3	86.44	97.76	100.18	100.81	100.98	100.85	100.86
4	90.27	97.15	98.51	98.65	98.56	98.62	98.45
5	86.32	96.65	99.28	99.82	100.11	100.28	100.06
6	87.33	102.53	107.08	108.58	108.86	108.95	108.79
<b>Ortalama</b>	<b>88.06</b>	<b>99.24</b>	<b>102.03</b>	<b>102.77</b>	<b>102.97</b>	<b>102.98</b>	<b>102.90</b>
<b>%RSD</b>	<b>4.81</b>	<b>4.88</b>	<b>5.40</b>	<b>5.65</b>	<b>5.71</b>	<b>5.68</b>	<b>5.75</b>

**Tablo 4-58: ATX F12 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Sonuçları (40±2°C /% 75±% 5 nem Stabilité)**

Test	İn Vitro Çözünme Hızı Tayini (0.1 N HCl)						
Seri No	ATX F12						
Spesifikasyon	Bilgi amaçlı						
Numune Noktası	Sonuçlar (%)						
	5. dakika	10. dakika	15. dakika	20. dakika	30. dakika	45. dakika	60. dakika
1	100.73	102.63	102.60	102.50	102.46	102.39	102.07
2	101.55	103.48	103.45	103.23	103.58	103.30	103.34
3	101.19	104.35	104.22	104.15	104.25	104.19	104.67
4	100.65	103.54	103.65	103.49	103.49	103.33	103.40
5	102.34	103.45	103.48	103.06	103.35	103.31	103.28
6	103.50	105.66	105.60	105.61	105.53	105.35	105.43
<b>Ortalama</b>	<b>101.66</b>	<b>103.85</b>	<b>103.83</b>	<b>103.68</b>	<b>103.77</b>	<b>103.65</b>	<b>103.70</b>
<b>%RSD</b>	<b>1.08</b>	<b>1.00</b>	<b>0.97</b>	<b>1.05</b>	<b>1.00</b>	<b>0.98</b>	<b>1.14</b>

40±2°C /% 75 ±% 5 nem'de 1 ay stabilitesi yürütülen referans ürün Strattera 10 mg Kapsül (Seri No: C685992) ile ATX F02, F04 ve F12 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği Şekil 4-21'de gösterilmiştir.



**Şekil 4-21: Referans Ürün Strattera 10 mg Kapsül ile ATX F02, 04 ve 12 Deneme Tabletlerine Ait Çözünme Hızı Karşılaştırması (40°C %75 nem, 1 ay)**



#### 4.2.4.6. İlgili Maddeler (İmpürite)

Gereç ve Yöntem 3.4.4. kısmında anlatıldığı şekilde stabilitesi yürütülen ve 3.4.3.3.1. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F02, F04 ve F12 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin referans ürünle kıyaslamalı ilgili maddeler (impürite) sonuçları Tablo 4-59'da verilmiştir.

**Tablo 4-59: Referans Ürün ve Deneme Tabletlerine Ait İlgili Maddeler (İmpürite) Sonuçları (40±2°C /% 75 ±% 5 nem Stabilité)**

Test	İlgili Maddeler (İmpürite)			
Spesifikasyon (öngörülen)	Desmetil Atomoksetin			maks. % 0.3
	Atomoksetin N-amit			maks. % 0.2
	Bilinmeyen Tek Safsızlık			maks. % 0.2
	Toplam Safsızlık			maks. % 1.0
	<b>Sonuçlar</b>			
Seri No	Desmetil Atomoksetin	Atomoksetin N-Amit	Bilinmeyen Tek Safsızlık	Toplam Safsızlık
ATX F02	0.01	TLA*	0.27	0.37
ATX F04	0.01	TLA*	0.03	0.10
ATX F12	0.01	TLA*	0.17	0.23
Strattera 10 mg Kapsül (Seri No:C685992)	0.06	TLA*	0.06	0.08

\*TLA: Teşhis Limiti Altında

## 5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tedavisinde kullanılan Atomoksetin HCl etkin maddesinin piyasada yer alan 10 mg'lık kapsül formuna alternative olarak ağızda dağılabilen tablet (ODT) formunun geliştirilmesi ve etkin maddenin sahip olduğu kötü tadın maskelenmesi amaçlanmıştır. Ağızda dağılabilen tabletlerin hızla dağılmalarını takiben ağızda kabul edilebilir bir tat oluşturması, referans ürün ile benzer çözünme özelliği göstermesi ile birlikte stabilitesinin sağlanması hedeflenmiştir.

Formülasyon geliştirme çalışmalarına başlamadan önce referans ürün Strattera 10 mg Kapsül ile ilgili yapılan literatür araştırmaları ile formülasyon içeriği ile üretim metodu hakkında bilgi edinilmiştir (Gereç ve Yöntem, Tablo 3-6). Referans ürün kapsül formunda olduğu ve direkt su ile yutulduğu için etkin maddenin tadı formülasyon geliştirilmesi açısından bir engel oluşturmamıştır, bu yüzden direkt dolun metodu kullanılmıştır. Buna karşılık ağızda dağılabilen tablet formu geliştirilirken etkin maddenin tadı kötü olduğunda tadının maskelenmesi ve tolere edilebilir bir tat ile sunulması esastır. Literatürde Atomoksetin HCl'in ağızda dağılabilen formlarının geliştirilmesinde direkt baskı metodunun kullanıldığı çalışmalarda etkin maddenin kötü tadının yeterince maskelenemediği ortaya konulmuştur (Priya ve ark. 2011). Bu nedenle yaş granülasyon, kaplama ve iyon değiştirici reçineler ile kompleks oluşturma gibi farklı tat maskeleyici teknikleri ile çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (Abdulraheman ve ark. 2014; Priya ve ark. 2014). Bu bilgilerden hareketle tez çalışması kapsamındaki formülasyon denemelerinde ilaç sanayiinde sıklıkla kullanılan yaş granülasyon metodu tercih edilmiştir.

Formülasyon geliştirme çalışmaları kapsamında; yaş granülasyona uygun hem bağlayıcı, hem de tat maskeleyici özellik gösterebilecek doğal ve sentetik polimerler araştırılarak; doğal polimerler Veegum, ve Gellan zankı; sentetik polimerler Hidroksipropilmetilselüloz (Methocel E3) ve Polietilenglikol 20000P seçilmiştir. Etkin maddenin tadı oldukça acı olduğundan aroma (beyaz çikolata) ve tatlandırıcılar (aspartam, sukraloz) da formülasyona dahil edilmiştir. Bununla birlikte dolgu maddesi olarak Mannitol 200DC ve dağıtıcı olarak Krospovidon kullanılmıştır.

Formülasyon için seçilen yardımcı maddeler ile etkin maddenin (1:1) oranında karıştırılıp diferansiyel taramalı kalorimetri ile analiz edildiği geçimlilik çalışmaları kapsamında; 1 ay bekletilen karışımlardan elde edilen difraktogramlara bakıldığında etkin maddeye ait piklerin çoğunda anlamlı bir değişme olmadığı gözlemlenmiştir (Bulgular, Şekil 4-1 – 4-11). Ancak Sukraloz ile etkin maddenin 1:1 karışımı etkin maddenin düşük sıcaklıkta pik vermesine neden olmuştur. Bu durum etkin maddede yer alan amin grupları ile Sukraloz gibi şekerlerin geçimsizliğinden kaynaklanmıştır. Şekerler ile geçimsizlik literatürde diğer amin grubu taşıyan ilaçlarda da görülmüştür (Yu ve ark. 2013). ATX F11, 12 ve 13 denemelerinde birim formülde kullanılan sukraloz miktarı çok düşük bir yüzde (%1) kullanıldığı için geçimsizlik riski söz konusu değildir. Mannitol 200 DC ile yapılan 1:1 karışımda pikin daha düşük bir sıcaklıkta hafif boyun vermesi ise, etkin madde ile şeker alkolünün direkt temas etmesinden kaynaklanmıştır. Şeker alkolü ile geçimsizlik literatürde diğer amin grubu taşıyan ilaçlarda da görülmüştür (Hotha ve ark. 2016). Formülasyonda etki madde bağlayıcı ile muamele edilmiş olduğundan dış fazda Mannitol 200 DC ile geçimsizlik riski düşük olmuştur.

Formülasyon denemeleri kapsamında bağlayıcı-tat maskeleyici özellik gösteren Gellan zankı, Veegum, Hidroksipropilmetilselüloz (Methocel E3) ve Polietilenglikol 20000P polimerleri; üç farklı etkin madde:polimer oranında (1:2, 1:3 ve 1:4) kademeli olarak formülasyonda konsantrasyonu artırılarak bunun tat maskeleyici üzerine etkisi araştırılmıştır. Gereç ve Yöntem’de Tablo 3-9 ve 3-10’da belirtilen formüller ile 13 tane deneme yapılmış, Gereç ve Yöntem 3.3.3. kısmında detaylandırılmış üretim işlemiyle ağızda dağılabilen tabletler elde edilmiştir.

Gereç ve Yöntem 3.4.1. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerinin baskı öncesi toz karışımlarına ait analiz sonuçları incelendiğinde;

- Yığın açısı değerleri 20 ile 34 arasında, Carr indeksi değerleri ise 11-25 arasında değişmiştir. Tüm denemelerde Hausner oranı 1.25 ve altında bulunmuştur. Bu sonuçlara göre denemelere ait baskı öncesi toz karışımlar orta dereceli-iyi akış göstermiştir. Toz karışımların her biri beyaz/beyazımsı homojen bir toz görünümünde olup, kurutma kaybı değerleri %1.60-5.56 arasında değişmiştir (Bulgular, Tablo 4-1 ve 4-2).

Gereç ve Yöntem 3.4.2. kısmında anlatıldığı şekilde teste tabi tutulan ATX F01-F13 denemelerine ait tabletlerin fiziksel ve kimyasal analiz sonuçları incelendiğinde;

- Ortalama ağırlık ve ağırlık tekdüzeliği sonuçlarının Avrupa farmakopesi spesifikasyonlarını karşıladığı ortaya koyulmuştur (Bulgular, Tablo 4-4... 4-8).
- Çap ve kalınlık değerleri bilgi amaçlı olarak kaydedilmiş olup standart sapma değerleri 0.01-0.02 arasında değişmiştir (Bulgular, Tablo 4-9... 4-16).
- Ağızda dağılabilen tabletlere hızlı bir dağılma elde etmek üzere tablet baskı 2-4 kp arasındaki sertlik değerlerinde gerçekleştirilmiştir (Bulgular, Tablo 4-17... 4-20).
- Sertlik değeri 2-4 kp arasında olduğunda ağızda dağılabilen tabletlerin ufalanabilirliğini temsil eden friabilite sonuçlarına bakıldığında; bu değerlerin %0.12- %1.12 arasında değişkenlik gösterdiği ortaya koyulmuştur (Bulgular, Tablo 4-21) Özellikle bağlayıcı-tat maskeleyici olarak Gellan zamkı'nın kullanıldığı ATX F04, 05 ve 06 denemelerine ait sonuçlar incelendiğinde Gellan zamkı konsantrasyonundaki artış tabletlerdeki friabilite değerini artırmıştır. Bağlayıcı-tat maskeleyici ajan olarak PEG20000P kullanıldığı ATX F11, 12 ve 13 denemelerinde ise tam tersi görülmüştür, PEG20000P konsantrasyonu arttıkça friabilite değeri azalmıştır. Bununla birlikte ATX F07, 08 ve 09 denemelerine bakıldığında Veegum konsantrasyonu artışı ile friabilite değeri fazla bir değişkenlik göstermemiştir.
- Ağızda dağılabilen tabletlerde ıslanma süresinin mümkün oldukça kısa ve su absorpsiyon yüzdesinin fazla olması istenmektedir. ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin ıslanma zamanı 17-480 saniye arasında değişmektedir (Bulgular, Tablo 4-22). Özellikle bağlayıcı-tat maskeleyici ajan olarak Veegum ve PEG20000P kullanılan denemelerde diğerlerine göre bu sürenin daha kısa olduğu söylenebilmektedir. Buna paralel olarak su absorpsiyon yüzdeleri değerlendirildiğinde Gellan zamkı kullanılan denemelerde diğerlerine göre su absorpsiyon yüzdesinin daha fazla olduğu ayrıca bağlayıcı-tat maskeleyici ajanın konsantrasyonu arttıkça su absorpsiyon yüzdesinin bir miktar azaldığı görülmüştür.
- Ağızda dağılabilen tabletlere ait deiyonize suda ve pH 6.8 fosfat tamponunda dağılma zamanı sonuçları incelendiğinde genel olarak kullanılan bağlayıcı-tat maskeleyici ajanın konsantrasyonu arttıkça dağılma zamanı uzamaktadır, ancak Veegum'ın kullanıldığı denemelerde değişme görülmemiştir. Ağızda dağılabilen tabletlerin dağılma zamanı deiyonize su ortamında 5-60 saniye arasında, pH 6.8 fosfat tamponunda 5-59 saniye arasında değişmiştir. Bu değerlere bakıldığında

Avrupa farmakopesi spesifikasyonlarını karşıladığı (< 180 saniye) söylenebilmektedir. Kıyaslama amaçlı analiz edilen kapsül formundaki referans ürünün dağılma zamanı daha uzun olup deiyonize su ortamında 6 dakika, pH 6.8 fosfat tamponunda 5 dakika olarak ölçülmüştür (Bulgular, Tablo 4-22).

- ATX F01-F13 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin bilgi amaçlı olarak ölçülen kurutma kaybı değerleri %1.66-5.86 arasında bulunmuştur. Kıyaslama amaçlı analiz edilen kapsül formundaki referans ürünün kurutma kaybı değeri de yüksek olup %7.18 bulunmuştur (Bulgular, Tablo 4-24). Atomoksetin HCl tkin maddenin neme bir hassasiyeti bulunmamaktadır, ancak nem yüksekliği tablet mukavemetini ve ufalanabilirliğini uzun dönemde etkileyebilmektedir.
- Çözünme hızı, miktar tayini, ilgili maddeler (impürite) metotlarının analitik metot validasyon çalışmaları 'ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology'ye göre yapılmıştır (ICH 2005). Çözünme hızı ve Miktar Tayini metodu için, Gereç ve Yöntem 3.4.3.1.2 ve 3.4.3.2.2'de verilen validasyon çalışmalarında spesifiklik, doğrusallık, çalışma aralığı, doğruluk ve geri kazanım, kesinlik, dayanıklılık parametreleri kontrol edilmiştir. Elde edilen bütün sonuçlar kabul kriterleri içindedir (Bulgular, Tablo 4-25 ve Tablo 4-41). İlgili Maddeler (impürite) metodu için, Gereç ve Yöntem 3.4.3.3.2'de verilen validasyon çalışmalarında spesifiklik, kantitatif limit ve dedeksiyon limiti, doğrusallık, çalışma aralığı, doğruluk ve geri kazanım, kesinlik ile dayanıklılık parametreleri kontrol edilmiştir. Elde edilen bütün sonuçlar kabul kriterleri içindedir (Bulgular, Tablo 4-43...45). Buna göre belirtilen metotların Atomoksetin HCl etkin maddesinin çözünme hızı, miktar tayini ve ilgili maddeler analizlerinde başarı ile uygulanabileceği gösterilmiştir.
- Çözünme hızı sonuçları referans ürünle karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde ATX F01-F06 ile ATX F11-13 denemelerinde 0.1N HCl çözünme ortamında 15. dk'da % 85'ten fazla çözünme sağlanmıştır (Bulgular, Tablo 4-40). EMA'nın biyoeşdeğerlik kılavuzunda belirtildiği üzere 15. dk'da % 85'ten fazla çözünme olduğunda matematiksel bir hesap yapılmadan çözünme hızı profilleri benzer kabul edilmektedir (EMA 2010). Buna göre bu denemelerin çözünme hızı profili referans ürün ile benzer kabul edilmiştir. Bağlayıcı-tat maskeleyici ajan olarak hidroksipropilmetilselüloz (Methocel E3) kullanılan formülasyonlar ATX F01-03'de artan hidroksipropilmetilselüloz konsantrasyonu dağılma zamanını

artırmasına karşın çözünme hızı sonuçlarında anlamlı değişikliğe neden olmamıştır. Bağlayıcı-tat maskeleyici ajan olarak Gellan zamkı kullanılan formülasyonlar ATX F04-06'de artan Gellan zamkı konsantrasyonu çözünme hızı sonuçlarında ilk zaman noktalarında düşüşe neden olmuştur. Çünkü literatürde de belirtildiği gibi iç fazda artan miktarda kullanılması etkin madde salımını uzatmaktadır (Osmalek ve ark. 2014). Bağlayıcı-tat maskeleyici ajan olarak PEG20000P kullanılan formülasyonlar ATX F11-13'de artan PEG20000P konsantrasyonu ile dağılma süresinin uzamasına karşın çözünme hızı sonuçlarında artış görülmüştür. Polietilen glikollerde molekül ağırlığı arttıkça hidrofiliğin ve sudaki çözünürlüğün arttığı ortaya konulmuştur. Ayrıca formülasyonda kullanılan PEG20000P konsantrasyonu arttıkça çözünürlük artırıcı etkisi literatürde yer almaktadır (Bolourchian ve ark. 2013). Bağlayıcı-tat maskeleyici ajan olarak Veegum kullanılan formülasyonlar ATX F07-10'un çözünme hızı sonuçlarında 75.dakika zaman noktasında bile etkin madde çözünürlüğünün yeterince gerçekleşmediği görülmüştür. Bu yüzden matematiksel  $f_2$  hesabı yapılmıştır ve  $f_2$  sonuçları 50'nin altında bulunmuştur. Bu literatürde de belirtildiği gibi Veegum'ın adsorban etkisi ile etkin maddeyi sarması nedeniyle etkin madde salımının gecikmesine bağlanabilmektedir (Caldwell ve Desai 1997).

- Miktar tayini sonuçları referans ürünle karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde ATX F01-F06 ile ATX F11-13 denemelerinde miktar tayini sonuçları "9.0-11.0 mg Atomoksetin / Tablet" limitleri içerisinde uygun olarak bulunmuştur. Ancak ATX F07-10 denemelerinde sonuçlar limitlerin dışındadır (Bulgular, Tablo 4-42).
- İlgili maddeler (impürite) sonuçları referans ürünle karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde ATX F04-06 ve F11-13 denemelerinde tüm sonuçlar limit içerisinde, bununla birlikte ATX F01-F03 ve F07-09 denemelerinde bilinmeyen tek safsızlık sonuçlarında limit dışı sonuçlar (%0.2'nin üzerinde) elde edilmiştir (Bulgular, Tablo 4-46).
- Dozaj üniteleri tekdüzeliği (içerik tekdüzeliği) sonuçları değerlendirildiğinde ATX F01-13 denemelerinin tümünde sonuçlar Avrupa Farmakopesi (EP. 2.9.40)'a göre limit içerisinde (Bulgular, Tablo 4-47...50).
- Elektronik dil kullanılarak yapılan in vitro tat testi sonuçlarına göre; PCA grafiklerinde kendi plaseboları ile arasındaki uzaklıkları az olan ve plasebolarıyla daha çok benzerlik gösteren formülasyonlar bağlayıcı-tat maskeleyici ajan olarak Gellan zamkı kullanılan formülasyonlar (ATX F04-06) ve Veegum kullanılan

formülasyonlar (ATX F07-10) olmuştur (Bulgular, Şekil 4-17 ve 4-18). Veegum kullanılan formülasyonlarda, Gellan zımkı kullanılan formülasyonlara göre plasebo ile çok fazla benzerlik elde edilmesi Veegum'ın adsorban etkisi ile etkin maddeyi sarması nedeniyle etkin madde salınımının gecikmesi ve tadının daha az detekte edilmesine bağlanabilmektedir. Bununla birlikte PCA grafiklerinde kendi plaseboları ile arasındaki uzaklıkları fazla olan ve plasebolarıyla daha az benzerlik gösteren formülasyonlar ise sırasıyla PEG20000P kullanılan formülasyonlar (ATX F11-13) ve hidroksipropilmetilselüloz (Methocel E3) kullanılan formülasyonlar (ATX F01-03)'dır (Bulgular, Şekil 4-16 ve 4-19). Sonuç olarak Gellan zımkı kullanılan formülasyonlarda (ATX F04-06) tat maskelenmesinin başarı ile sağlandığı, PEG20000P ve hidroksipropilmetilselüloz (Methocel E3) kullanılan formülasyonlarda ise maskelenmenin tamamen sağlanamadığı söylenebilir.

Sertlik, dağılma zamanı, çözünme hızı, ilgili maddeler (impürite) ve in vitro tat testi sonuçları göz önünde bulundurulduğunda Referans ürünle birlikte 40°C %75 nem koşulunda 1 ay stabilitesi yürütölmek üzere seçilen ATX F02, F04 ve F12 formülasyonlarına ait stabilite sonuçları incelendiğinde;

- Tüm denemelerde tabletler 2-4 kp arasında ve 2 kp'ye yakın basıldığı için, stabilitede tabletlerin sertlik değeriinde hafif bir düşüş gözlemlenmiştir (Bulgular, Tablo 4-52).
- Tüm denemelerin deiyonize sudaki dağılma zamanları 30 saniyenin altındadır (Bulgular, Tablo 4-53).
- Tüm denemelerin miktar tayini sonuçları “9.0-11.0 mg Atomoksetin / Tablet” limitleri içerisindedir (Bulgular, Tablo 4-54).
- Tüm denemelerin stabilitedeki çözünme hızı sonuçlarında herhangi bir düşüş gözlemlenmemiş olup, 15. dk'da % 85'ten fazla çözünme sağlandığı için matematiksel bir hesap yapılmadan çözünme hızı profilleri referans ürün ile benzer kabul edilmiştir (Bulgular, Tablo 4-55...58).
- Tüm denemelerin stabilitedeki ilgili maddeler (impürite) sonuçlarında; ATX F02 denemesinde bilinmeyen tek safsızlık sonuçlarında limit dışı sonuç (%0.2'nin üzerinde) elde edilmiştir. ATX F04 ve F12 formülasyonları limitler içerisindedir, bu formülasyonların belirtilen süre boyunca ilgili maddeler açısından stabil kaldıkları söylenebilmektedir (Bulgular, Tablo 4-59).

Bu tez çalışması ile; kapsül formundaki referans ürüne alternatif olarak yaş granülasyon metodu kullanılarak tadı maskelenmiş ağızda dağılabilen tablet formu geliştirilmek üzere denemeler yapılmıştır. ATX F04 ve F12 denemelerine ait ağızda dağılabilen tabletlerin fiziksel (sertlik, dağılma) ve kimyasal analiz (çözünme hızı, tayini ilgili maddeler) sonuçları referans ürün ile kıyaslanabilir niteliktedir. Bunun yanı sıra yapılan in vitro tat testi çalışmalarında, ATX F04 formülünün de içinde bulunduğu tat maskeleyici ajan olarak Gellan zankı kullanılan formülasyonlarda etkin maddenin acı tadının yaş granülasyon metodu kullanılarak maskelenebileceği ortaya konulmuştur. Dağılma zamanını, çözünme hızını ve in vitro tat davranışını etkilemeden, tabletlerde stabilitede görülen sertlik düşüşünü önleyici Gellan zankı'nın kullanıldığı ilave çalışmalar yapılabilir niteliktedir. Bu yüzden bu çalışmada elde edilen veriler literatürde ağızda dağılabilen dozaj formlarında Atomoksetin HCl ile yapılan tat maskeleyici çalışmalarına ilave bilgiler kazandırmıştır.



## KAYNAKLAR

- Abay FB ve Ugurlu T. (2015). Orally Disintegrating Tablets: A Short Review. *J Pharm Drug Devel.*; **3**(3): 303 1-8.
- Abdulraheman ZB, Patel MR ve Patel KR. (2014). Formulation and Evaluation of Atomoxetine HCl Immediate Release Tablet. *International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences*; **3**(3): 207-243.
- Abraham J ve Mathew F. (2014). Taste masking of peadiatric formulation: A review on technologies, recent trends and regulatory aspects. *Int J Pharm Pharm Sci.*; **6**(1): 12-19.
- Aksu NB. (2013). *İlaçta Kalite Tasarımı (QbD) ve İlgili Yasal Düzenlemeler*. Santa Farma İlaç San. Ve Tic. A.Ş. Yayını No:1. İstanbul: NETA Reklam Tanıtım Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.
- Alpha MOS. (2015a). *Application Note: Masking optimization of active principle bitterness by e-tongue, Library code: 10436*. Erişim 07.10.2017. <http://www.norlab.fi/infocenter/203>
- Alpha MOS. (2015b). *Application Note: Optimization of taste matching of placebos by e-tongue, Library code: 10437*. Erişim 07.10.2017. <http://www.norlab.fi/infocenter/203>
- Amerikan Farmakopesi (USP 39-NF 34). (2017). *Atomoksetin Kapsül Monografi*.
- Anand V, Kataria M, Kukkar V, Saharan V ve Choudhury PK. (2007). The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals. *Drug Discov Today.*; **12** (5-6): 257-265.
- Anand V, Kharb V, Kataria M, Kukkar V ve Choudhury PK. (2008). Taste Assessment Trials For Sensory Analysis of Oral Pharmaceutical Products. *Pak. J. Pharm. Sci.*; **21**(4): 438-450.
- Antshel KM, Hargrave TM, Simonescu M, Kaul P, Hendricks K ve Faraone SV. (2011). Advances in understanding and treating ADHD. *BMC Medicine*; **9**:72: 1-12.
- Aseri A, Kumar P, Bhatia S ve Garg S. (2016). Orodispersible tablets: a proficient drug deliverance tool for all age's patients. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*; **6**(09): 6535-549.
- Avrupa Farmakopesi (EP) 8.0. (2017). 2.9.40. *Uniformity of Dosage Units*.

- Badgujar BP ve Mundada AS. (2011). The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharm.*; **61**(2):117-139.
- Bhalerao K, Gambhire S ve Singh S. (2013). Taste Masking To Improve Compliance. *Int. Res J Pharm. App Sci.*; **3**(5):224-237.
- Bhanu N. (2016). A Review: High shear granulators for Tablet Dosage Form Development. *RRJPPS*; **5**(4): 43-51.
- Bhusnure OG, Shaikh FE, Sugave BK, Kavale BS, Sayyed RA ve Hucche BS. (2015). Formulation Strategies For Taste-Masking of Chewable Tablets. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*; **5**(12): 3836-3849.
- Bolourchian N, Mahboobian MM ve Dadashzadeh S. (2013). The Effect of PEG Molecular Weights on Dissolution Behavior of Simvastatin in Solid Dispersions. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*; **12**(supplement): 11-20.
- Briars L ve Todd T. (2016). A Review of Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther*; **21**(3): 192–206.
- Caldwell HC ve Desai AJ. (1997). Oral Compositions of H<sub>2</sub>-Antagonists. *Patent US 5622980 A*. Erişim Tarihi: 28.06.2017. <http://www.google.com.kh/patents/US5622980>
- Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2003). *Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s) Application Number: 21-411 Part 3*. Erişim 27.06.2017. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2002/21-411\\_Strattera\\_biopharmr\\_P3.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-411_Strattera_biopharmr_P3.pdf)
- Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2008). *Guidance for Industry; Orally Disintegrating Tablets*. Erişim 28.06.2017. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070578.pdf>
- Childress AC. (2016). A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD. *Ther Clin Risk Manag.*; **12**: 27–39.
- Çulcu T ve Çomoğlu T. (2010). Ağızda hızlı dağılan/çözünen tabletler. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*; **39** (1): 69-90.

European Medicines Agency (EMA). (2010). *Guideline On The Investigation Of Bioequivalence*. Erişim 28.06.2017.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)

Food and Drug Administration (FDA). (2012). *Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms*. Erişim 28.06.2017.

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/abbreviatednewdrugapplicationandgenerics/ucm304305.pdf>

Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S ve Park K. (2004). Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.*; **21**(6):433-476.

Garland M ve Kirkpatrick P. (2004). Atomoxetine hydrochloride. *Nat Rev Drug Discov.*; **3**(5):385-6.

Garnock-Jones KP ve Keating GM. (2009). Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Paediatr Drugs.*; **11**(3): 203-226.

Gittings S, Turnbull N, Roberts CJ ve Gershkovich P. (2014). Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms. *Journal of Controlled Release*; **173**:32–42.

Greydanus, DE. (2005). Pharmacologic treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Indian J Pediatr.*; **72**(11): 953-960.

Gupta AK, Madaan S, Dalal M, Kumar A, Mishra DN, Singh SK ve ark. (2010). Practical Approaches for Taste Masking of Bitter Drug: A Review. *International Journal of Drug Delivery Technology.*; **2**(2): 56-61.

Hetero Labs Limited India-Etkin Madde Ana Dosyası (EMAD). (2014, 30 Aralık). *Atomoxetine Hydrochloride Common Technical Document Applicant Part Version AP-00*.

Hirani JJ, Rathod DA ve Vadalia KR. (2009). Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*; **8** (2): 161-172.

Hotha KK, Roychowdhury S ve Subramanian V. (2016). Drug-Excipient Interactions: Case Studies and Overview of Drug Degradation Pathways. *American Journal of Analytical Chemistry*; **7**(1): 107-140.

Hutchison SL, Ghuman JK, Ghuman HS, Karpov I ve Schuster JM. (2016). Efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in patients with common comorbidities in children, adolescents and adults: a review. *Ther Adv Psychopharmacol.*; **6**(5): 317-334.

International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use (ICH). (2005). *Validation Of Analytical Procedures: Text And Methodology Q2(R1)*. Erişim 28.06.2017. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf)

Jannat E, Al Arif A, Hasan MM, Zarziz AB ve Ar Rashid H. (2016). Granulation techniques & its updated modules. *The Pharma Innovation Journal*; **5**(10): 134-141.

Kannuri R, Challa T ve Chamarthi H. (2011). Taste masking and evaluation methods for orodispersible tablets. *Int. J. Pharm. & Ind. Res.*; **1**(3): 200-210.

Kumar E ve Bhagyashree J. (2013). Mouth Dissolving Tablets – A Comprehensive Review. *IJPRR*; **2**(7): 25-41.

Latha RS ve Lakshmi PK. (2012). Electronic tongue: An analytical gustatory tool. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research.*; **3**(1): 3-8.

Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW ve ark. (2014). Patient-Centred Pharmaceutical Design to Improve Acceptability of Medicines: Similarities and Differences in Paediatric and Geriatric Populations. *Drugs*; **74**(16):1871-1889.

Madaan V, Daughton J, Lubberstedt B, Mattai A, Vaughan BS ve Kratochvil CJ. (2008). Assessing the efficacy of treatments for ADHD : overview of methodological issues. *CNS Drugs*; **22**(4): 275-290.

McLaughlin R, Banbury S ve Crowley K. (2009). Orally Disintegrating Tablets: The Effect of Recent FDA Guidance on ODT Technologies and Applications. *Pharmaceutical Technology* Volume 2009 Supplement, Issue 5.

- Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). (2016). *Public assessment reports: Atomoxetine 10mg, 18mg and 25mg Hard Capsules - PL 30306/0659-0661; UK/H/5983/001-003/DC*. Erişim 27.06.2017. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con686303.pdf>
- Minde DS ve Saudagar RB. (2016). A Review On Taste Masking A Novel Approach Of New Trends For The Abnovious Drugs. *World Journal of Pharmaceutical Research*; **5**(9): 410-428.
- Nagar P, Singh K, Chauhan I, Verma M, Yasir M, Khan A ve ark. (2011). Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*; **01** (04): 35-45.
- Nayak A.K ve Manna K. (2011). Current developments in orally disintegrating tablet technology. *J Pharm Educ Res*; **2**(1): 21-34.
- Ölmez SS. ve Vural İ. (2009). Advantages and Quality Control of Orally Disintegrating Tablets. *FABAD J. Pharm. Sci.*; **34**(3): 167-172.
- Osmalek T, Froelich A ve Tasarek S. (2014). Application of gellan gum in pharmacy and medicine. *Int J Pharm*; **466**(1-2): 328-340.
- Pahwa R, Piplani M, Sharma PC, Kaushik D ve Nanda S. (2010). Orally Disintegrating Tablets - Friendly to Pediatrics and Geriatrics. *Arch. Appl. Sci. Res.*; **2** (2): 35-48.
- Pandey P ve Dahiya M. (2016). Oral Disintegrating Tablets: A Review. *IJPRR*; **5**(1): 50-62.
- Panigrahi R, Behera S ve Panda C. (2010). A Review On Fast Dissolving Tablets. *Webmed Central Pharmaceutical Sciences*; **1**(11):WMC001107 1-15.
- Parkash V, Maan S, Deepika, Yadav SK, Hemlata ve Jogpal V. (2011). Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *J Adv Pharm Technol Res.*; **2**(4): 223-235.
- Patel Chirag J, Tyagi S, Dhruv M, Ishita M, Gupta AK, Usman MRM ve ark. (2013). Pharmaceutical Taste Masking Technologies Of Bitter Drugs: A Concise Review. *Journal of Drug Discovery and Therapeutics*; **1** (5): 39-46.
- Patel VN ve Gupta MM. (2013). Emerging Trends In Oral Dispersible Tablet. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*; **3**(2): 199-206.

Patil V, Tambe V, Pathare B ve Dhole S. (2014). Modern Taste Concealing Techniques In Pharmaceuticals: A Review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; **3**(8): 293-316.

Pein M, Preis M, Eckert C ve Kiene FE. (2014). Taste-masking assessment of solid oral dosage forms–A critical review. *Int J Pharm.*; **465**(1-2): 239-254.

Priya YD, Chowdary YA ve Murthy TEGK. (2011). An Approach for Taste Masking of Bitter Drug Atomoxetine HCl. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Research*; **2**(4): 119-121.

Priya YD, Chowdary YA, Murthy TEGK ve Seshagiri B (2014). Design and Evaluation of Atomoxetine HCl Pellets by MUPS Technology. *Int J Pharm Pharm Sci*; **6**(7): 110-115.

Pusapati RT ve Rao TV. (2014). Fluidized bed processing: A review. *IJRPB*; **2**(4): 1360-1365.

Rewar S, Singh CJ, Bansal BK, Pareek R ve Sharma AK. (2014). Oral dispersible tablets: an overview; development, technologies and evaluation. *Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci.*; **3**(6): 1223-1235.

RX Media Pharma. İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı (2017). *Etkin Madde: Atomoksetin Hidroklorür*.

Sagar T, Amol G, Rahul D, Prashant P ve Yogesh S. (2012). Taste masking approaches and Evaluation of Taste Masking. *Int.J.Ph.Sci.*; **4**(2): 1895-1907.

Sağırılı AO. (2016) *Validasyon*. Erişim 28.06.2017.  
<http://aves.istanbul.edu.tr/ImageOfByte.aspx?Resim=8&SSNO=17&USER=2562>

Sarika S M ve Vilas R G. (2014). Taste Masking: Overview Of Taste Assessment Approaches In The Development Of Oral Pharmaceutical Formulations. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*; **4**(1): 204-211.

Sauer JM, Long AJ, Ring B, Gillespie JS, Sanburn NP, DeSante KA ve ark. (2004). Atomoxetine hydrochloride: clinical drug-drug interaction prediction and outcome. *J Pharmacol Exp Ther.*; **308**(2): 410-418.

Sauer JM, Ring BJ ve Witcher JW. (2005). Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet.*; **44**(6):571-90.

Sawan MS. (2015). Review on taste masking approaches in oral pharmaceutical dosage forms. *Lebda Medical Journal.*; **1**: 33-43.

Shah I, Asija R, Bhatt S, Asija S, Yadav A ve Patel C. (2014). Recent Patents And Patented (Commercial) Technologies Of Fast Dissolving Tablet-A Review. *ARPB*; **4**(I): 576-583.

Shanmugam S. (2015). Granulation techniques and technologies: recent progresses. *BioImpacts*; **5**(1): 55-63.

Sharma S ve Lewis S. (2010). Taste Masking Technologies: A Review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; **2**(2): 6-13.

Sharma V ve Chopra H. (2010). Role Of Taste And Taste Masking Of Bitter Drugs In Pharmaceutical Industriesan Overview. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; **2**(4): 14-18.

Shinde N, Aloorkar N, Kulkarni A, Bangar B, Sulake S ve Kumbhar. (2014). Recent Advances in Granulation Techniques. *Asian J. Res. Pharm. Sci.*; **4**(1): 38-47.

Shukla D, Chakraborty S, Singh S ve Mishra B. (2009). Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology. *Sci Pharm.*; **77**(2): 309–326.

Siddiqui MN, Garg G ve Sharma PK. (2010). Fast Dissolving Tablets: Preparation, Characterization And Evaluation: An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*; **4**(2): 87-96.

Singh M, Dua JS, Menra M ve Prasad DN. (2016). A Review On Orally Disintegrating Tablets. *WJPRT*; Vol. **4**(2): 125-144.

Singh S ve Verma N. (2016). Taste Masked Orodispersible Tablets: A Highly Patient Complaint Dosage Form. *Asian J Pharm Clin Res*; **9**(3): 385-391.

Slavkova M ve Breitzkreutz J. (2015). Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci.*; **30**;75: 2-9.

Sohi H, Sultana Y ve Khar RK. (2004). Taste Masking Technologies in Oral Pharmaceuticals: Recent Developments and Approaches. *Drug Development and Industrial Pharmacy*; **30**(5): 429-448.

- Sonawane VM, Saiffee M., Shinde NY, Hawaldar AH ve Nilesh AP. (2010). An update of taste masking methods and evaluation techniques. *Der Pharmacia Lettre*; **2**(6): 1-15.
- Srivastava SK, Verma R, Chandra V ve Srivastava SP. (2014). Orally disintegrating tablets; a dosage form that extends the market exclusivity and patent protection. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; **3**(7): 526-546.
- Strattera 10 mg Kapsül Kısa Ürün Bilgisi (KÜB). (2017). Erişim 27.06.2017. <https://www.ilacrehberi.com/pdfs/strattera-10-mg-kapsul-aacd/kub/>
- Suryawanshi AP, Shinkar DM ve Saudagar RB. (2015). Granulation Techniques. *Asian J. Res. Pharm. Sci.*; **5**(4): 203-215.
- Takka S, Acartürk F, Ağabeyoğlu İ, Çelebi N, Değim T ve Değim Z. (2009). Önformülasyon. İçinde. *Modern Farmasötik Teknoloji*. Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayını. Mattek Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. pp; 119-140.
- The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). (2013, Haziran). *ADHD Parents Medication Guide (Revised)*. Erişim 27.06.2017. [https://www.aacap.org/App\\_Themes/AACAP/Docs/resource\\_centers/adhd/adhd\\_parents\\_medication\\_guide\\_201305.pdf](https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/Docs/resource_centers/adhd/adhd_parents_medication_guide_201305.pdf)
- Tripathi A, Parmar D, Patel U, Patel G, Daslaniya D ve Bhimani B. (2011). Taste Masking: A Novel Approach for Bitter and Obnoxious Drugs. *JPSBR*; **1**(3): 136-142.
- Vummaneni V ve Nagpal D. (2012). Taste Masking Technologies: An Overview and Recent Updates. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*; **3** (2): 510-524.
- Walsh J, Cram A, Woertz K, Breikreutz J, Winzenburg G, Turner R ve ark. (2014). Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: Do not forget the excipients. *Advanced Drug Delivery Reviews*; **73**: 14–33.
- Wang J ve Xiao H. (2013). Discrimination of different white chrysanthemum by electronic tongue. *J Food Sci Technol (September–October 2013)*; **50**(5): 986–992.
- Yapar EA. (2014). Orally Disintegrating Tablets: An Overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*; **4** (02): 118-125.



Yu G, Li GF ve Markowitz JS. (2016). Atomoxetine: A Review of Its Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Relative to Drug Disposition. *J Child Adolesc Psychopharmacol.*; **26**(4): 314-26.

Yu X, Buevich AV, Li M, Wang X ve Rustum AM. (2013). A compatibility study of a secondary amine active pharmaceutical ingredient with starch: identification of a novel degradant formed between desloratadine and a starch impurity using LC-MS(n) and NMR spectroscopy. *J Pharm Sci.*; **102**(2): 717-731.



# İLACIN TADININ MASKELENMESİ AMACIYLA AĞIZDA DAĞILABİLİR TABLET (ODT) FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ

*Yazar Melek Çağla Kazaz*

---

Gönderim Tarihi: 12-Eki-2017 04:18PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 861553116

Dosya adı: IZDA\_DA\_ILAB\_L\_R\_TABLET\_ODT\_FORM\_LASYONLARININ\_GEL\_T\_R\_LMES.doc (2.53M)

Kelime sayısı: 42693

Karakter sayısı: 284545

---

## ORJİNALLİK RAPORU

%**3**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET  
KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ