

**T.C.**  
**KONYA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**KALİTE BAKIŞI İLE İLAÇ ÜRETİM  
PROSELERİNİN İYİLEŞTİRİLMESİ VE ETKİN  
MADDE PARTİKÜL BOYUTUNUN BİTMİŞ ÜRÜN  
ÇÖZÜNME HIZINA ETKİSİ**

**Ramazan BAKAL**

**YÜKSEK LİSANS**

**Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Kasım-2019**  
**KONYA**  
**Her Hakkı Saklıdır**

## TEZ KABUL VE ONAYI

Ramazan BAKAL tarafından hazırlanan "Kalite Bakışı ile İlaç Üretim Proseslerinin İyileştirilmesi ve Etkin Madde Partikül Boyutunun Bitmiş Ürün Çözünme Hızına Etkisi" adlı tez çalışması 01.11.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS olarak kabul edilmiştir.

### Jüri Üyeleri

#### Başkan

Dr. Öğr. Üyesi Nejdet ŞEN

#### Danışman

Doç. Dr. Hüseyin DEVECİ

#### Üye

Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

### İmza







Yukarıdaki sonucu onaylıyorum.

Prof. Dr. Hakan KARABÖRK  
LEE Müdürü

## TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

## DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.



Ramazan BAKAL

Tarih: 01.11.2019

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS

## KALİTE BAKIŞI İLE İLAÇ ÜRETİM PROSESLERİNİN İYİLEŞTİRİLMESİ ve ETKİN MADDE PARTİKÜL BOYUTUNUN BİTMİŞ ÜRÜN ÇÖZÜNME HIZINA ETKİSİ

**Ramazan BAKAL**

**Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü  
Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı**

**Danışman: Doç. Dr. Hüseyin DEVECİ**

**2019, 75 Sayfa**

**Jüri**

**Doç. Dr. Hüseyin DEVECİ  
Prof. Dr. Mustafa TABAKCI  
Dr. Öğr. Üyesi. Nejdet ŞEN**

Çağımızın en belirgin özelliklerinden birisi, sürdürülebilirlik ve sürekli değişim dalgalarının hemen her şeyi etkilemesidir. İşletmelerin de bu değişim dalgaları ile çevrelerine uyum sağlayabilmek ve bu doğrultuda rekabet üstünlüğü elde edebilmek için gerekli düzeylerde yenilenmeleri, proseslerini iyileştirmeleri ve kalitesi yüksek ürünleri en uygun maliyetle üreterek piyasaya sunmaları önem arz etmektedir. Proseslerdeki kritik parametreler kontrol altına alındığında, daha kararlı prosesler elde ederek verimsiz süreçlerin azaltıldığı, bu nedenlerden dolayı uymayan ürünlerin reddedilerek gerek firma ve gerekse ülke öz kaynaklarının gereksiz yere boşa harcanmasının önüne geçilebildiği bilinmektedir. Bu parametrelerden çözünürlük ve çözünme hızı olarak tanımlanan “dissolüsyon” parametresi, ilacın etkinliği açısından çok önemli bir proses parametresidir. Çözünürlük ve çözünme hızı üzerinde etkili olan parametreler sıralandığında molekül büyüklüğü yüksek olan organik moleküllerin küçük moleküllere göre suda daha az çözüldüğü ve genellikle molekül ağırlığı artışı ile çözünürlüğün azaldığı bildirilmektedir.

Katı form konseptinde olan ve “moksifloksasin hidroklorür” etkin maddesi kullanılarak üretilen film tablet formundaki bir üründe, farklı hammadde tedarikçisinden gelen aynı etkin maddenin partikül büyüklüğü farklılığının bitmiş ürün kalitesi üzerine etkisi incelenmiştir. Moksifloksasin hidroklorür etkin maddesi içeren film kaplı tabletlerin üretim prosesinin optimize edilmesi “Tasarımla Kalite” yaklaşımı kullanılarak belirlenmiştir. Öncelikle prosesin bitmiş ürün spesifikasyonları ve profili tanımlanmış, hedef bitmiş ürün kalite profili belirlenmiş ve etkin madde ile ürün içine giren diğer kritik maddeler ve proses detayları ile ilgili bilgiler toplanıp, risk değerlendirilmesi yapılarak proses hakkında bilgi edinilmiştir. Bitmiş ürün kalitesini etkileyen ve birim formülünde yer alan kritik hammaddelerin fonksiyonları ve prosese etkileri tespit edilmek suretiyle mevcut veriler değerlendirilerek proste optimize edilmesi istenilen parametreler tespit edilmiştir. Proses optimizasyonunda üretim prosesinde alınan aksiyonun bitmiş ürün speklerine etkisi incelenmiş ve Cp, Cpk gibi kontrol parametreleri kullanılarak istatistiksel olarak optimizasyon sonrası elde edilen verilerin etkinliği ölçülerek örnek vaka analizleri ile desteklenmiştir.

Sonuçta, ilaç üretim proseslerinin iyileştirilmesi ve ürün çözünme hızına etkin madde partikül büyüklüğü dağılımının optimum çalışma aralığı, numunenin % 10'unun, %50'sinin ve %90'nının altında kaldığı parçacıkların boyutunu temsil eden kümülatif boyut dağılımına karşılık gelen boyut değeri şeklinde belirlenmiştir. Bu değerler,  $d_{10}>10$ ,  $d_{50}>50$ ,  $d_{90}>100$  şeklindedir. Granülasyon kademesinde kullanılan su miktarı artırılmış, granül tork değeri 250-300 N aralığında tutularak, elek tipi ve parçalayıcı hız devri artırılarak proses optimize edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İlaçta kaliteli üretim, kritik kontrol parametreleri, partikül büyüklüğü dağılımı, sürekli iyileştirme, tasarımda kalite, proses optimizasyonu

**ABSTRACT****MS THESIS****PHARMACEUTICAL MANUFACTURING PROCESS IMPROVEMENT WITH  
QUALITY FOCUS AND EFFECT OF API PARTICLE SIZE ON THE FINISH  
PRODUCT DISSOLUTION RATE****Ramazan BAKAL****THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF  
KONYA TECHNICAL UNIVERSITY  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
IN CHEMICAL ENGINEERING****Advisor: Assoc. Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ  
2019, 75 Pages****Jury  
Assoc. Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ  
Prof. Dr. Mustafa TABAKCI  
Asst. Prof. Dr. Necdet ŞEN**

One of the most prominent features of our age is that sustainability and continuous change waves affect almost everything. In order to adapt to their environment with these waves of change and gain competitive advantage in this direction, it is important for enterprises to be renewed at the necessary levels, to improve their processes and to offer high quality products to the market at the most cost-effective way. When the critical parameters in the processes are taken under control, it is known that in efficient processes are reduced by achieving more stable processes, and that unnecessary waste can be prevented by rejecting the non-conforming products due to these reasons. The “dissolution” parameter, which is defined as solubility and dissolution rate, is a very important process parameter in terms of drug efficacy. When the parameters affecting the solubility and dissolution rate are listed, it is reported that organic molecules with high molecular size are less soluble in water than small molecules and generally decrease in solubility with increasing molecular weight.

By using these informations a solid form, active substances named “moxifloxacin” used and tested. The effect of particle size difference of the same active substance from different raw material suppliers on finished product quality was investigated in a product of film tablet form produced using moxifloxacin active substance. The data were statistically analyzed and supported by case studies. As a result, it has been determined that the optimum particle size distribution of the drug production processes and the product dissolution rate is optimal. The functions and the effects of the critical raw materials in the unit formula, which affect the quality of the finished product, were determined and the parameters required to be optimized in the process were determined by evaluating the existing data. In the process optimization, the effect of the action taken in the production process on the finished product specifications was examined. The effectiveness of the data obtained after statistical optimization using control parameters such as Cp, Cpk was measured and supported by case studies.

As a result, the optimum operating range of the drug substance distribution of the active substance to the improvement of drug production processes and the rate of dissolution of the product was determined as the size value corresponding to the cumulative size distribution representing the size of the particles where 10%, 50%, and 90% of the sample remained. These values are  $d_{10}>10$ ,  $d_{50}>50$ ,  $d_{90}>100$ . Amount of water used in the granulation step was increased, granular torque value was kept in the range of 250-300 N, the sieve type and the speed of the shredder was increased and process was optimized.

**Keywords:** Continuous improvement, critical process control parameters, high quality production in the pharmaceutical industry, particle size distribution, quality by design (QbD), process optimisation.

## ÖNSÖZ

Bilimin, teknolojinin ve sosyal yaşamın çok büyük bir hızla geliştiği ve sürekli başkalaştığı bir dünyada, bu değişimin gerisinde kalmamak, değişen koşullarda dahi kaliteden ödün vermeden yola devam etmek, hatta kaliteyi sürekli geliştirerek değişimin öncüsü olmak adına, dünyaya, olaylara ve içinde bulunduğumuz ortama daha bütüncül bakabilmeyi başarmak zorundayız.

Bugüne kadarki bilgi birikimimiz ve deneyimlerimiz gösteriyor ki, kalite yönetimi kavramı bireyler ve topluluklara, bu fizyolojiye entegre olmayı sağlayan bir bakış açısı kazandırıyor. Her beşeri sistemi kalite yönetimi kapsamında ele almak mümkün. Elbette bizim konumuz olan İlaç sektörü için de, gelişim ve değişim bakış açısı bu noktadan hareketle şekillenmelidir. Kalite yönetimini bütüncül bir bakış açısı ile ele alan, sürekli gelişim ve iyileştirme için bir araç olarak değerlendiren bir yaklaşım içinde olmak mecburiyetindeyiz.

Kalite iyileştirme; işletmelerin, bir yandan bitmiş ürün veya hizmetlerinin kalitesini olumsuz yönde etkileyen faktörleri belirleyip bertaraf etmek, daha kararlı prosesler elde ederek verimsiz süreçlerin azaltmak, bitmiş ürünlerde spesifikasyonlara bu nedenlerle uymayan ürünlerin red edilerek gerek firma ve gerekse ülke öz kaynaklarının gereksiz yere boşa harcanmasının önüne geçmektir. Diğer bir yandan da müşteri memnuniyetini artırmak için yapılmakta olan çalışmalardan oluşan bir süreçtir.

Bu çalışma, ilaç sektöründe, kalite bakışı ile ilaç üretim proseslerinin iyileştirilmesi noktasında yol gösterici bir tez olma özelliği yanında, proseslerin daha dizayn aşamasında kararlı bir yapıya getirilerek kalitenin ve verimin üst düzeyde tutulabileceği bir yaklaşımı oluşturmayı hedeflemektedir.

Bu çalışma içerisinde kullanılan ekipmanlara ait resimler sunan İLKO İlaç San ve Tic. AŞ. bünyesindeki cihazlara ait olan resimlerdir. Ayrıca bize bu çalışmada çalışma ve veri inceleme imkanı sunan İLKO İlaç San ve Tic. AŞ'ye teşekkür ederim.

Çalışmanın tüm ilaç sektörü çalışanlarına faydalı olmasını temenni ediyorum.  
Saygılarımla,

Ramazan BAKAL  
KONYA-2019

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	1
ABSTRACT .....	2
ÖNSÖZ .....	3
İÇİNDEKİLER .....	4
SİMGELER, KISALTMALAR .....	5
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	8
ÇİZELGE LİSTESİ .....	9
1. GİRİŞ .....	10
1.1. PROSES OPTİMİZASYONU, MOKSİFLOKSASİN ve ÇÖZÜNME .....	24
1.1.1. Proses Optimizasyonu .....	24
1.1.2. Moksifloksasinin genel yapısı .....	25
1.1.2.1. Moksifloksasinin temel biyoloji bilgisi .....	26
1.1.2.2. Moksifloksasinin ilaç direnç mekanizması .....	27
1.1.2.3. Etken madde partikül büyüklüğü belirleme .....	28
1.1.2.3.1. Etken madde partikül büyüklüğünün farmasötik teknoloji açısından önemi .....	28
1.1.2.4. Moksifloksasinin 400 mg tablet için farklı partikül büyüklükleri ile üretim prosesi .....	34
1.1.3. Çözünürlük ve Çözünme Hızı .....	40
1.1.3.1. Çözünme testinin önemi .....	42
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI .....	45
3. MATERYAL VE YÖNTEM .....	477
3.1. Etken madde partikül büyüklüğü belirleme metodu .....	48
3.2. Yarımamul toz karışım elek/boyut analiz metodu .....	49
3.3. Bitmiş ürün dissolusyon test metodu .....	50
3.4. Kullanılan Ekipmanlar .....	53
3.4.1. Partikül büyüklüğü ölçüm cihazı .....	53
3.4.2. Hassas Terazî .....	54
3.4.3. Dissolusyon Cihazı .....	54
3.4.4. HPLC .....	55
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI .....	56
4.1. Etken madde partikül büyüklüğü sonuçları .....	57
4.2. Yarımamul toz karışım elek/boyut sonuçları .....	63
4.3. Bitmiş ürün dissolusyon sonuçları ve Cp-Cpk değeri .....	63
5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA .....	67
5.1. Sonuçlar .....	67
5.2. Tartışma .....	69
5.3. Öneriler .....	70
6. KAYNAKLAR .....	71
ÖZGEÇMİŞ .....	75

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

°C	: Santigrat
<b>d10</b>	: Numunenin % 10'unun altında kaldığı parçacıkların boyutunu temsil eden kümülatif boyut dağılımına karşılık gelen boyut değeri
<b>d50</b>	: Numunenin % 50'sinin altında kaldığı parçacıkların boyutunu temsil eden kümülatif boyut dağılımına karşılık gelen boyut değeri
<b>d90</b>	: Numunenin % 90'nının altında kaldığı parçacıkların boyutunu temsil eden kümülatif boyut dağılımına karşılık gelen boyut değeri
$\sigma$	: Sigma
$\mu\text{m}$	: Nano metre
$\mu\text{l}$	: Mikrolitre
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>nm</b>	: Nanometre

### Kısaltmalar

<b>API</b>	: İlaç etkin maddesi
<b>AİFD</b>	: Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği
<b>AUC</b>	: Biyoyararlanım ölçümünde plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alan
<b>CAS</b>	: Chemical Abstracts Service (Kimyasal Özet Servisi)
<b>C</b>	: Konsantrasyon (Concentration)
<b>CPP</b>	: Kritik proses parametresi
<b>CQA</b>	: Kritik kalite özelliği
<b>Cmax</b>	: Maksimum (doruk) ilaç konsantrasyonu
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>dk</b>	: Dakika
<b>FDA</b>	: Amerikan ilaç ve gıda dairesi
<b>GMP</b>	: İyi imalat uygulamaları
<b>HPLC</b>	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography)
<b>HCl</b>	: Hidroklorik Asit
<b>HPMC</b>	: Hydroxy propyl methyl cellulose
<b>IQVIA</b>	: İstatistiksel veri hizmeti veren firma
<b>ICH</b>	: International conference on harmonisation
<b>IOT</b>	: Internet of Things (Nesnelerin İnterneti)
<b>İEİS</b>	: İlaç endüstrisi işverenler sendikası
<b>İn vivo</b>	: Canlı organizmada yapılan çalışmalar
<b>İn vitro</b>	: Canlı organizma dışında ( laboratuvar ortamlarında ) yapılan çalışmalar
<b>LCL</b>	: Alt kontrol limiti
<b>OPEX</b>	: Operational Excellence (Operasyonel mükemmellik)
<b>PAT</b>	: Proses analitik teknoloji, ( <i>Process Analytical Technology</i> )
<b>PLS</b>	: Partial Least Squares ( Kısmi en küçük kareler )
<b>PIC/S</b>	: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
<b>PSD</b>	: Partikül büyüklüğü dağılımı
<b>PVP</b>	: Poli vinil pirolidon
<b>QbD</b>	: Tasarımla kalite ( <i>Quality By Design</i> )



<b>rpm</b>	: Revolutions per Minute ( Sabit bir ekseninde, 1 dakika içerisinde gerçekleştirilen dönüş/devir sayısı )
<b>RSD</b>	: Bağlı standart sapma
<b>SUPAC</b>	: Scale up – and post approval changes
<b>SD</b>	: Standart sapma
<b>TPP</b>	: Hedef bitmiş ürün profili ( <i>Target Product Profile</i> )
<b>TPQP</b>	: Hedef bitmiş ürün kalite profili ( <i>Target Product Quality Profile</i> )
<b>TÜİK</b>	: Türkiye istatistik kurumu
<b>Tmaks</b>	: Maksimum (doruk) konsantrasyona ulaşma süresi
<b>TİTCK</b>	: Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
<b>USP</b>	: Amerika farmakopesi ( <i>United States Pharmacopoeia</i> )
<b>UCL</b>	: Üst kontrol limiti
<b>WHO</b>	: Dünya sağlık örgütü ( <i>World Health Organization</i> )

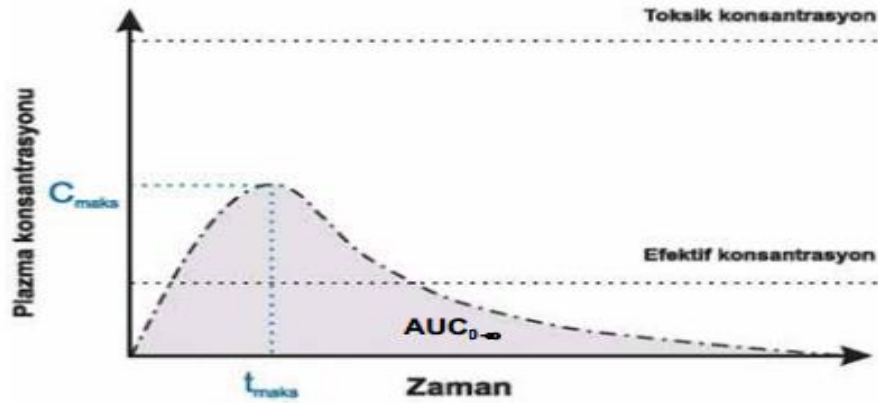


## Tanımlar

**Orijinal ilaç:** Uzun araştırmalar, laboratuvar ve klinik çalışmalar sonucu belli bir hastalık üzerinde olumlu etki yaptığı kanıtlanmış, temeli patentli bir moleküle dayanan ve daha önceden benzeri olmayan yeni ilaçlar için kullanılan uluslararası terimdir.

**Jenerik İlaç:** Bir ilacın orijinali referans alınarak üretilen ilaçlara jenerik (eşdeğer) ilaç denir. Orijinal ilacın yasal koruma süresinin dolması ile birlikte, ilaç şirketleri, orijinal ilacın benzerlerini piyasaya sürebilirler. Bir jenerik ilaç, orijinalle aynı etkinlik, kalite ve güvenilirlikte olmalıdır. Orijinal ilaç ile aynı etken maddeyi, aynı dozlarda içeren ancak farklı kuruluşlar tarafından üretilen bir jenerik ilacın orijinal ilaç yerine kullanılabilmesi için biyolojik eşdeğerliğinin kanıtlanması gereklidir.

**Biyoeşdeğerlik:** Aynı veya benzer farmasötik şekle sahip iki ilacın eşdeğer etkilere sahip olmasıdır. Biyoeşdeğerliğin gösterilmesi için ilaçların disintegrasyon ve dissolüsyon testleri ile genellikle 24 sağlıklı gönüllüde ilaçların maksimum plazma konsantrasyonları ( $C_{maks}$ ),  $C_{maks}$ 'a ulaşma zamanları ( $t_{maks}$ ) ve ilaçların plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanları ( $AUC_{0-\infty}$ ) karşılaştırılır.



şekil 1. İlaçların plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi.

**Biyoyararlanım:** Uygulanan ilaç miktarının sistemik dolaşıma değişmeden geçen miktarının oranını belirtir. Biyoyararlanım belirlenirken genellikle her ilaç için 12 sağlıklı gönüllüde tek doz uygulama yapılır ve uygulama anından ilacın eliminasyonu tamamlanana kadar geçen süre içinde ilacın plazma konsantrasyonu zaman eğrisi çıkarılır (AİFD, 2019).

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil.1.</b>	İlaçların plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi	7
<b>Şekil.1.1.</b>	Yıllara göre ilaç endüstrisinde çalışan sayıları	13
<b>Şekil 1.2.</b>	Dünya ilaç pazarı	13
<b>Şekil 1.3.</b>	Türkiye’ de yıllara göre yer alan ilaç firma adetleri	14
<b>Şekil 1.4.</b>	Sanayi üretim endeksi değişimi	15
<b>Şekil 1.5.</b>	Yıllara göre dış ticaret verileri	16
<b>Şekil 1.6.</b>	Türkiye ilaç pazarı	17
<b>Şekil 1.7.</b>	Referans-Eşdeğer ilaçlar ( Milyar TL)	18
<b>Şekil 1.8.</b>	Referans-Eşdeğer ilaçlar ( Milyar Kutu )	18
<b>Şekil 1.9.</b>	Referans-Eşdeğer ilaçlar ( Pazar payları )	18
<b>Şekil 1.10.</b>	İthal-İmal ilaçlar ( Pazar payları-Milyar TL )	19
<b>Şekil 1.11.</b>	İthal-İmal ilaçlar ( Pazar payları-Milyar Kutu )	19
<b>Şekil 1.12.</b>	İthal-İmal ilaçlar ( Pazar payları- Kutu-TL )	19
<b>Şekil 1.13.</b>	Tedavi gruplarına göre ilaçlar (TL)	20
<b>Şekil 1.14.</b>	Tedavi gruplarına göre ilaçlar ( Kutu )	20
<b>Şekil 1.15.</b>	Biyoteknolojik ilaçlar ( Kutu & Değer )	22
<b>Şekil 1.16.</b>	Biyoteknolojik ilaçlar ( Pazar Payı )	22
<b>Şekil 1.17.</b>	Mevcut proses ve optimize edilen prosesin data dağılımını gösteren görsel	25
<b>Şekil 1.18.</b>	Moxifloxacin hydrochloride’nin yapısal formülü	26
<b>Şekil 1.19.</b>	Moxifloxacin hydrochloride etken maddesine ait numune ve standard kromatogramı	26
<b>Şekil 1.20.</b>	Partiküllerin kırılma mekanizması	32
<b>Şekil 1.21.</b>	Screening mills, örnek glatt değirmenleri	33
<b>Şekil 1.22.</b>	Cutting/Impact Mills, örnek Fitzmill çekiçli ve kesici değirmenleri:	33
<b>Şekil 1.22</b>	Oscillating Bar, örnek Frewitt değirmenleri	33
<b>Şekil 1.23.</b>	Ayrıştırma elekleri, Engelsman vibrasyonlu çalkalayıcı elekler	34
<b>Şekil 1.25.</b>	İyonik kristallerin suda çözünmesi	42
<b>Şekil 3.1.</b>	Moksifloksasin üretim prosesi toz elek boyutu verileri görsel grafiği	50
<b>Şekil 3.2.</b>	Kümülatif partikül dağılımı	53
<b>Şekil 3.3.</b>	Malvern Partikül Büyüklüğü Ölçüm Cihazı	54
<b>Şekil 3.4.</b>	Hassas Terazi	54
<b>Şekil 3.5.</b>	Dissolusyon Cihazı	54
<b>Şekil 3.6.</b>	HPLC Cihazı	55
<b>Şekil 4.1.</b>	Moxifloxacin film kaplı tablet dissolusyon sonuçları dağılımı	62

---

## ÇİZELGE LİSTESİ

<b>Çizelge 1.1.</b> Proses optimizasyonu yol haritası	24
<b>Çizelge 1.2.</b> Kullanılacak zımba çapına göre olması gereken elek gözeneği çap	35
<b>Çizelge 1.3.</b> Moksifloksasin 400 mg Film Tablet Üretim Akış Şeması	39
<b>Çizelge 3.1</b> Moksifloksasin film kaplı tablet optimizasyon üretim prosesi akış şeması	47
<b>Çizelge 3.2.</b> Moksifloksasin üretim prosesi toz elek boyutu verileri	49
<b>Çizelge 4.1.</b> İlaç üretim proseslerinde sürekli iyileştirme ve proses optimizasyon yol haritası	57
<b>Çizelge 4.2.</b> Farklı etkin madde kaynağından gelen hammaddelere ait PSD sonuçları	61
<b>Çizelge 4.3.</b> Moksifloksasin granül aşaması toz eleme-öğütme aşaması	63
<b>Çizelge 4.4.</b> Proses kararlılığını istatistiksel olarak ölçen Cpk değerlerine ait limit değerleri	64
<b>Çizelge 4.5.</b> Proses optimizasyonu öncesi mevcut bitmiş ürün çözünme hızı verileri, cpk verisi	65
<b>Çizelge 4.6.</b> Proses optimizasyonu sonrası bitmiş ürün çözünme hızı verileri, Cpk verisi-1	66
<b>Çizelge 5.1.</b> Farklı kaynaklardan gelen etkin madde PSD dağılımı olması gereken aralık	68
<b>Çizelge 5.2.</b> Proses optimizasyonu sonrası bitmiş ürün çözünme hızı verileri, cpk verisi-2	69



## 1. GİRİŞ

İlaç sektörünün insan hayatında temel gereksinim olan sağlık hizmetlerine yönelik faaliyetler bakımından oldukça stratejik bir sektör olduğu bilinmektedir. Halk sağlığının korunması ve sağlık hizmetlerinin kaliteli ve etkin bir şekilde sürdürülebilmesi ancak güçlü bir ilaç sektörü ile mümkündür. Bu çalışmanın Türkiye 11. Kalkınma Planında ve ülkemizin öncelikli alanları arasında yer alan “Temel eczacılık ürünlerinin imalatı” na yönelik ülkemizin rekabet edebilirliğine katkı sağlayacak ve katma değeri yüksek ürünlerin geliştirilmesine yön verecek bir yüksek lisans tezi olması amaçlanmıştır.

Süreç yönetiminde, süreçlerin sürekliliğini sağlamak ve müşteri ihtiyaçlarına daha iyi ve güncel cevap verebilmek için, süreç iyileştirme uygulamak gereklidir. Süreç iyileştirme uygulamak için ise sürecin performans düzeyinin ve kalitesinin artırılarak verimli bir proses haline getirilmesi, proste verim ve kalite kaybına neden olan unsurların tespit edilmesi öncelikli olarak gereklidir. Böylelikle, elde edilen veriler ışığında alınacak sonuçlar ile, re-proses, kalitesizlik maliyeti, düşük verimli üretim azalacak ve proseslerde katma değer oluşturmayan adımlar süreçlerden çıkarılarak daha yalın bir proses elde edilmiş olacaktır.

Yüksek rekabetçi bir ortamda değişen koşullara adapte olarak, kendini geliştirerek, değişen müşteri ihtiyaçları, beklenti ve tatmini kriterlerini zamanında yakalayıp, var olan boşlukları doldurarak hayatta kalmak ve başarılı olmak isteyen firmalar için çağdaş yönetim anlayışlarından biri olan toplam kalite yönetimi, esasen bir yönetim tekniğinden ziyade, bir yönetim felsefesi ve hatta daha da ileri giderek kalitenin bir yaşam tarzı olarak benimsenmesidir. Bu noktada, toplam kalite yönetimi diğer yönetim anlayışlarından ayrılır.

Tasarımda Kalite (Quality by Design, QbD), “kalitenin geliştirme aşamasından başlayarak ürünün yaşam döngüsü boyunca inşa edilmesi” veya “üretim prosesinin sonunda ürünün tutarlı olarak önceden belirlenmiş kaliteyi sağlaması için ürün geliştirme boyunca kullanılacak ilgili üretim proseslerini ve ürünü tasarlama ve geliştirme” anlamına gelmektedir (FDA, 2006).

QbD yaklaşımında formülasyon ve uygulanacak prosesler, Kritik Proses Parametreleri (Critical Process Parameters, CPPs) ve bu parametrelerle yakından ilgili olan Kritik Kalite Özelliklerine (Critical Quality Attributes, CQAs) bağlıdır. Kritik

kalite özellikleri ve kritik proses parametreleri, risk değerlendirmesi ile belirlenmektedir (Dobry ve ark., 2009).

İlaçta ürün kalitesi, ürün tasarım aşamasında tasarlanır ve kalite, ürünün bir parametresi gibi sürece dahil edilir. Kaliteyi kontrol etmek yerine, daha üstün olan kaliteyi güvence altına almaktır.

Bu tez çalışmasının sonunda da ürün kritik kontrol parametrelerinin tasarımda belirlenmesinin önemine vurgu yapılmış olup, üretim verimliliğinin artırılması ve prosesin kararlı bir şekilde seriden seriye büyük farklılık göstermemesi adına önemi vurgulanmıştır.

Tasarımda kalite; ürün kalitesini belirlemek için, ürün geliştirme aşamasında uygulanması gereken sistematik bir yaklaşımdır. Tasarımda kalitenin adımları genel hatları ile aşağıda sıralanmıştır.

- ◆ Ürün ve süreçle ilgili kritik noktaların belirlenerek, risk yönetimi uygulamaları yoluyla kritik noktalarının belirlenmesi ve önceki bilgilere ve deneyime dayanan bilimsel veriler ve uygulamalara dayalı yaklaşımlarla dinamik hale getirilmesi,
- ◆ Hammaddelerin özelliklerinde ve üretim sürecinin parametrelerinde yer alan ürün kalitesine yönelik risklerin değerlendirilmesi,
- ◆ Bir sonraki aşamada, tanımlanan özelliklerin ve parametrelerin ürün kalitesi üzerine gerçek etkisinin deneyler aracılığıyla bulunması şeklindedir.

Tasarım alanı, değişkenlerin değiştirilmesi ve kontrol edilmesiyle istenen ürün kalitesinin elde edilebildiği soyut çok boyutlu bir alandır. Doğru bir ürün tasarımı ile süreç etkin bir şekilde optimize edilebilir ve kalite için en büyük risk teşkil eden noktalarda uygun bir kontrol stratejisi belirlenir. Etkin bir ürün kalite tasarımı sonucunda, üründe kalite artışı, üretim maliyetinde azalma ve ürünün piyasaya daha kısa sürede sunulması sağlanmaktadır.

Bu tez çalışmasında sürekli iyileştirme yaklaşımı da dikkate alınmış olup, ilaç üretim süreçlerinde sürekli iyileştirme içeren bir yaklaşımın uygulamadaki neticeleri incelenmiştir.

Hammaddeleri nihai ürünlere bağlayan tüm işlemlerin ve değişkenlerin doğru bir şekilde anlaşılması ve çalışma aralıklarının belirlenmesi ürünlerin kalitesinin sağlanmasında ve üretimlerinde sürekli iyileştirmenin anahtarlarından biridir.

Kalitesizliğin ağır maddi ve prestij kayıpları anlamına geldiği ilaç endüstrisinde son ürünü meydana getiren tüm operasyon adımlarında süreç odaklı

proses kontrolü ve sürekli iyileştirme çalışmaları yapılması vazgeçilmez bir gerekliliktir.

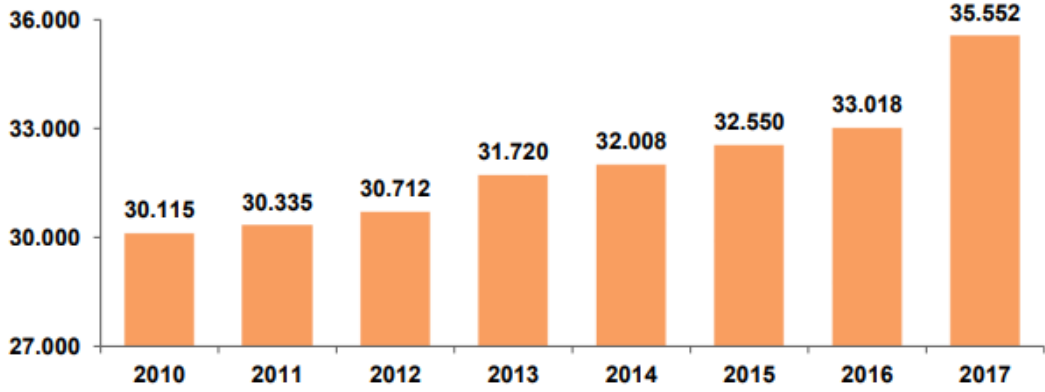
İçinde yaşamakta olduğumuz çağda günden güne artmakta olan rekabet şartları ve yükselen müşteri beklentileri, ürünlerin ve süreçlerin sürekli olarak iyileştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Artan kalite talebi ve daha verimli bir üretim yapma isteği, proseslerin daha kararlı ve sürekli iyileştirilen bir yapıda olmalarını zorunlu kılmaktadır.

Bu zorunluluklar gereği; ilaç sektöründe kalite hedefine ulaşılması, iyileştirilmesi ve sürekliliğinin sağlanabilmesi her zaman gelişmiş ülkelerdeki ilaç firmalarının gündemlerinin en ön sırasında yer almaktadır. Doğrudan insan sağlığı ile alakalı bir sektör oluşu sebebiyle ilaç sektöründe kalite unsurunun önemi bir kat daha artmaktadır.

Günümüzde tüm sektörlerde olduğu gibi ilaç sektöründe de ilk defada doğru üretmenin önemi giderek artmıştır. Üretim hatalarını en aza indirmek şirket kârlılığı açısından en önemli amaç haline gelmiştir. Bu çerçevede ilk olarak firmaya ait üretim kalite standartlarının oluşturulması, bu yönde atılacak en önemli adımdır (Suna, 2015).

Türkiye, aralarında İsviçre, ABD, İngiltere, İrlanda, Almanya, Kanada, Japonya ve Avusturalya gibi ilaç sektöründe önde gelen ülkelerin de yer aldığı Uluslararası İlaç Denetim Birliği (PIC/S) üyeliğine 1 Ocak 2018 tarihinden itibaren geçerli olacak şekilde kabul edilmiştir.

Türkiye'nin PIC/S üyesi olmasıyla, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunca yapılan GMP denetimleri tüm dünyada kabul görmeye başlamış olup, Türkiye'de üretilen ilaçların kalitesi ve güvenliği tescil edilmiş olacak ve burada üretilen ilaçların dünya pazarına açılmasının önündeki teknik engeller de ortadan kalkacaktır. Türkiye'nin üyeliği sonucunda, ilaç ihracatı da artacağı ön görülmektedir.



Kaynak:TÜİK, İEİS

Şekil.1.1. Yıllara göre ilaç endüstrisinde çalışan sayıları

Şekil 1.1.'de yıllara göre ilaç sektöründe çalışan personel sayısı grafiklerle gösterilmiş olup, yıllar içerisinde sayının arttığı gözlenmiştir. 2018 İEİS verilerine göre, Türkiye ilaç endüstrisi, uluslararası standartlarda üretim yapan 82 tesisi, yaklaşık 500 kuruluş ve 35 binden fazla çalışanı ile 11 binden fazla ürünü halkımızın hizmetine sunmaktadır.

TÜİK 2014 verilerine göre; ülkemiz imalat sanayinin büyümesine en fazla katkı sağlayan ve en yüksek katma değer/üretim değeri oranına sahip olan alt faaliyet kolu, %33,6'lık oran ile “temel eczacılık ürünlerinin ve eczacılığa ilişkin malzemelerin imalatı” olmuştur.



Kaynak: IQVIA, İEİS

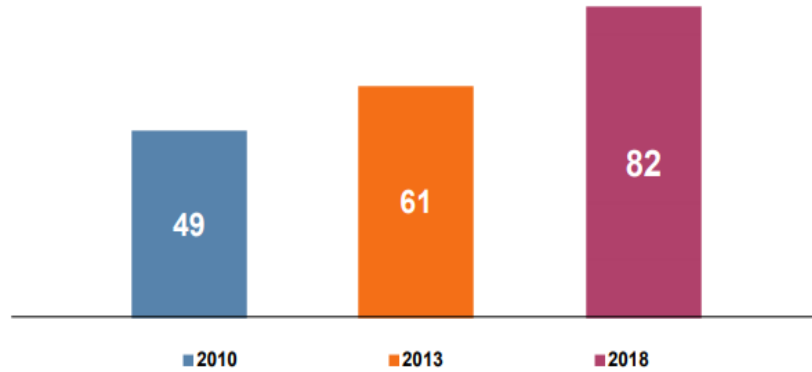
Şekil 1.2. Dünya ilaç pazarı (Ükelere göre dünya ilaç pazarı milyon \$ cinsinden verilmiştir)

Şekil 1.2.'de de görüldüğü üzere dünya ilaç pazarı 2017 yılında yaklaşık 1.10 trilyon dolara ulaşmıştır. Ülkemiz ilaç sektörü incelendiğinde; 2017 verilerine göre, 20 milyar TL'yi aşkın yıllık satış hacmi ile dünya ilaç sektörleri içerisinde 17. sırada yer aldığı ve hızlı bir büyüme eğilimi içinde olduğu görülmektedir.



Türkiye ilaç endüstrisi, çok özel üretim teknolojisi gerektiren biyoteknolojik ürünlerde dahil her türlü ürünü üretebilecek teknolojik ve kalite düzeyine ulaşmıştır. Diğer Avrupa ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de uluslararası norm ve standartlar uygulanmaktadır. Teknoloji ve kalite standartlarının uluslararası düzeyde olması gerekli ve zorunlu bir ön koşuldur ve bu koşul etkin olarak yerine getirilmektedir.

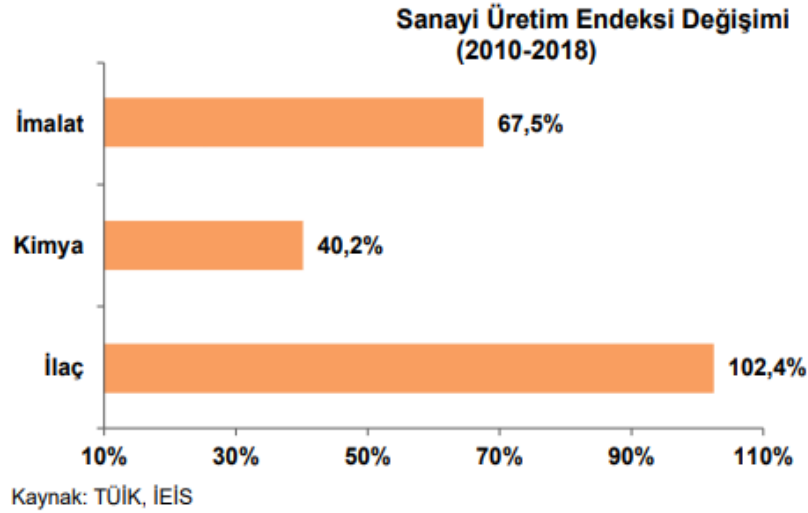
Türk ilaç endüstrisi 100 yıldan fazla bir geçmişe sahiptir. Ülkemizde köklü geçmişe, yüksek üretim teknolojisine ve kapasitesine sahip bir ilaç endüstrisi vardır. 2019 Mayıs itibarıyla uluslararası standartlarda 82 adet üretim, 11 adet hammadde tesisi bulunmaktadır. Yurt içi üretim ile ilgili en önemli gelişmelerden biri yerelleşme politikasıdır. Yerelleşme uygulaması ile ilaç endüstrisinin sahip olduğu üretim teknolojisi ve kapasitesi değerlendirilmekte, yurt içinde üretimi sağlanmaktadır. Bu süreçte endüstri, yeni teknolojilere yatırım yapmakta, kapasite kullanımını ve istihdamını artırmaktadır. Doğal olarak, bu uygulama dış ticarete olumlu katkı sağlamaktadır. Global firmalarla yapılan üretim anlaşmaları söz konusu ürünlerin ihracatını içerdiği için ihracat artmaktadır.



Kaynak: TITCK, İEİS

**Şekil 1.3.** Türkiye’de yıllara göre ilaç firma adetleri

Şekil 1.3.’te verilen yıllara göre ilaç firma adetleri incelendiğinde ilaç firma sayısının 2018 yılında, 2010 yılına göre yaklaşık iki kat arttığı görülmektedir. Sanayi üretim endeksi verilerine göre, 2010-2018 yılları arası dönemde imalat sektöründe üretim %67,5, orta teknoloji seviyesindeki kimya sektöründe üretim %40,2 büyürken ilaç sektöründe üretim %102,4 artmıştır.



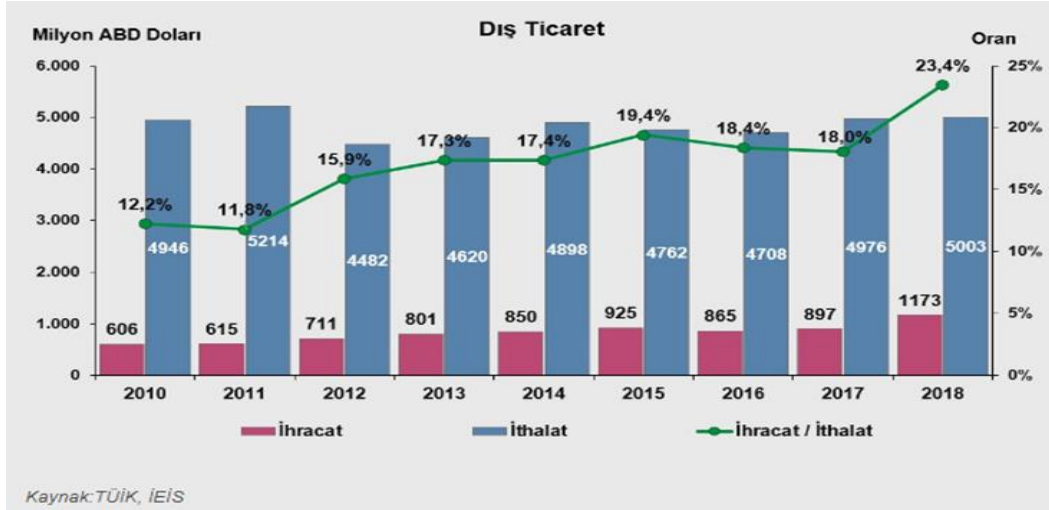
**Şekil 1.4.** Sanayi üretim endeksi değişimi

Şekil 1.4’de 2010-2018 yılları arasındaki sanayi üretim endeksi verilerine yer verilmiştir.

İlaç sanayi, ekonomik kalkınmaya destek veren kritik önemde ve öncü sektörlerden biridir. İlaç sanayinde araştırma ve geliştirme (Ar-Ge) faaliyetlerine ayrılan payın milli gelire oranı ve miktarı diğer sektörlerle nazaran çok yüksektir.

Ülkemizdeki ilaç üretim ve ruhsatlandırma standartlarının dünya ile aynı seviyede olduğunu, hatta körfez ülkeleri ile sağlık bakanlığımızın ilgili kurumlarının bu ülkeler ile iş birlikleri yaptıklarını ve iş birliği talebinin de bu ülkelerden gelmesi, ilaç endüstrisinin geldiği noktayı göstermesi bağlamında önemlidir. Endüstride, uzun yıllara dayanan uluslararası kalite standartlarında üretim deneyimi mevcuttur.

Kaliteli insan gücü ve yüksek teknolojisi ile gelişmiş ülkelerle rekabet edebilecek potansiyele sahip olan endüstrinin ürünleri, bugün 11 binden fazla ürün, uluslararası standartlarda üretim gerçekleştiren 82 tesis, 11 hammadde üretim tesisi, sanayi ve teknoloji bakanlığı tarafından akredite edilmiş 30’ a yakın Ar-Ge merkezi, yaklaşık 500 kuruluş ve yaklaşık 35 bin çalışanıyla 160’tan fazla ülkeye ihracat gerçekleştirilmektedir.



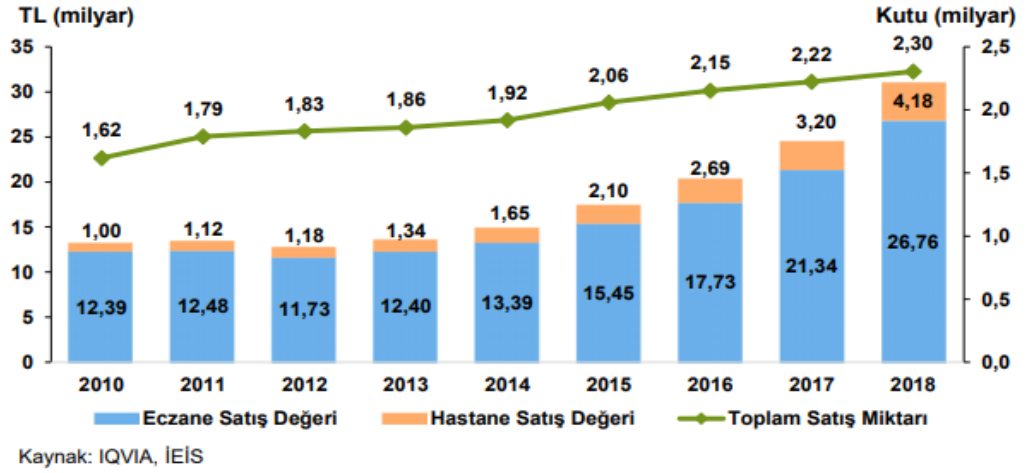
Şekil 1.5. Yıllara göre dış ticaret verileri

Şekil 1.5'te verilen dış ticaret verileri incelendiğinde, Avrupa Birliği, Bağımsız Devletler topluluğu, Kuzey Afrika ve Ortadoğu Ülkeleri başta olmak üzere 160' dan fazla ülkeye ihracat gerçekleştiren Türkiye ilaç endüstrisi ihracatı 2018 yılında 1,2 milyar ABD doları seviyesinde gerçekleşmiştir.

İlaçların kalite standartları doğrultusunda üretimini ve kontrolünü sağlayan uluslararası bir kurallar bütünü olan İyi Üretim Uygulamaları (GMP)' na 1984 yılında geçen ülkemizde, ilaç üretim tesisleri, hem Sağlık Bakanlığı'nca, hem de, Amerika Birleşik Devletleri, Almanya, Danimarka, İngiltere, Japonya, Körfez Ülkeleri gibi ülkelerin yetkili birimlerince akredite edilmektedir.

Bir ülkede ilaç endüstrisinin varlığı; hem insan yaşamını doğrudan etkileyen sağlık ve tedavi hizmetleri sunması hem de yüksek katma değer, ileri teknolojiye dayanan yapısı nedeniyle stratejik ve ekonomik olarak kritik önemdedir.

Ülkemizde gelişmiş ülkelerle rekabet edebilecek potansiyele sahip bir ilaç endüstrisi vardır. Köklü geçmişimiz, üretim deneyimimiz, nitelikli insan kaynağımız ve ihracat gücümüz potansiyelimizi besleyen en önemli unsurlardır.



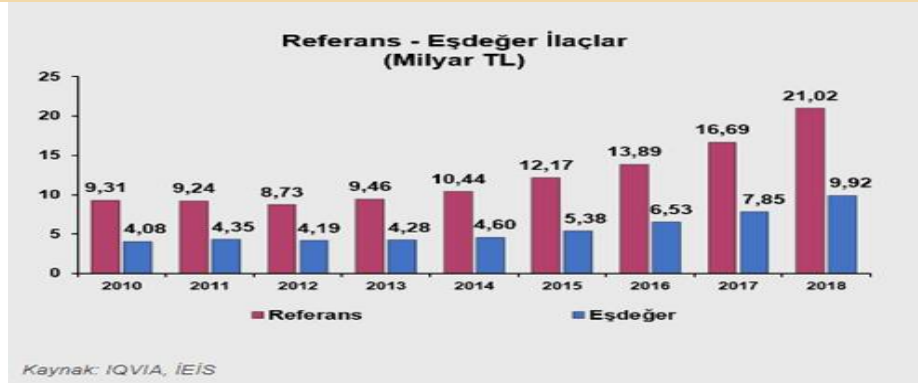
Şekil 1.6. Türkiye ilaç pazarı göstergeleri

Şekil 1.6.'da verilen Türkiye ilaç pazarı göstergelerine göre 2018 yılında hastane ve eczane kanalında değer ölçeğinde %26,1 büyüme ile 30,94 milyar TL'ye ulaşmıştır. Kutu ölçeğinde ise %3,6 artış ile 2,30 milyar kutu satış gerçekleştirilmiştir. Hastane pazarı 2010 yılında değer ölçeğinde %7,5'lük bir paya sahipken 2018 yılında bu oran %13,5'e ulaşmıştır. Kutu ölçeğinde ise hastane pazarı 2010 yılında %8,3'lük bir paya sahipken, 2018 yılında %13,3'lük bir pay sahibi olmuştur.

2010 yılında toplam 441 olan sektörde faaliyet gösteren firma sayısı 2018 yılında 488'e ulaşmıştır. 2010 yılında sektörde 109 tane çok uluslu firma faaliyet gösteriyorken 2018 yılında bu sayı 130'a ulaşmıştır. Bununla birlikte ilgili dönemde 26 yerli firma pazara girmiş ve yerli firma sayısı 2018 yılında 358'e ulaşmıştır.

2018 yılında 418 tanesi kimyasal, 26 tanesi biyoteknolojik olmak üzere pazara 444 adet yeni ilaç girmiş ve büyümeye 2 puanlık (483 milyon TL) katkı yapmıştır. Pazara yeni sunulan ilaçlar içinde, adet bazında en fazla paya sahip olan tedavi grubu onkoloji ilaçları olmuştur. 56 adet onkoloji ilacı (%12,6), 40 adet serum/aşısı (%9,0), 37 adet antibiyotik (%8,3), 26 adet antiromatizmal ilaç (%5,9), 25 adet KBB ve göz ilacı (%5,6), 23 adet sinir sistemi ilacı (%5,2) pazara girmiştir. Böylelikle pazara yeni giren ilaçların %46,6'sını bu tedavi grupları oluşturmuştur. 2018 yılında pazara 39 tane kimyasal, 16 tane biyoteknolojik olmak üzere toplam 55 adet referans ilaç girmiştir. Bu 55 ürünün 6 tanesi Türkiye'de üretilmekte ve yalnızca 6 tanesinin eşdeğer rakibi bulunmaktadır. Kalan 389 eşdeğer ilacın ise 379'u kimyasal eşdeğer 10 tanesi ise biyobenzer ilaçtır. Bunların yalnızca 22 tanesi ithal ürün sınıfındadır. Dolayısıyla, yeni giren ilaçlar içerisinde eşdeğer imal ürünlere doğru bir yönelim gerçekleşmiştir.

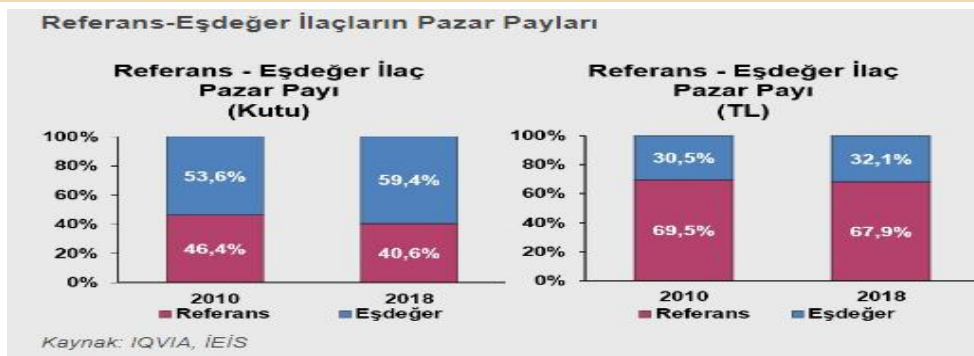
Şekil 1.7, Şekil 1.8 ve Şekil 1.9.'da verilen referans ( orjinal ) ilaç pazarı 2018' de 21,02 milyar TL'ye ulaşmıştır. Kutu ölçeğinde ise 0,93 milyar kutu satış gerçekleşmiştir. Eşdeğer (Jenerik) ilaç pazarı ise 2018' de değerinde 9,92 milyar TL' ye, kutu ölçeğinde ise 1,37 milyar hacme ulaşmıştır.



Şekil 1.7. Referans-Eşdeğer ilaçlar ( Milyar TL )

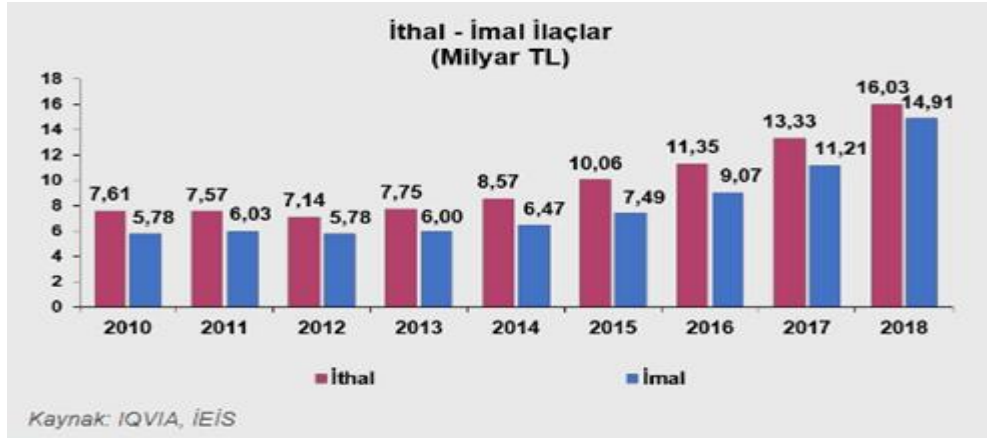


Şekil 1.8. Referans-Eşdeğer ilaçlar ( Milyar Kutu )

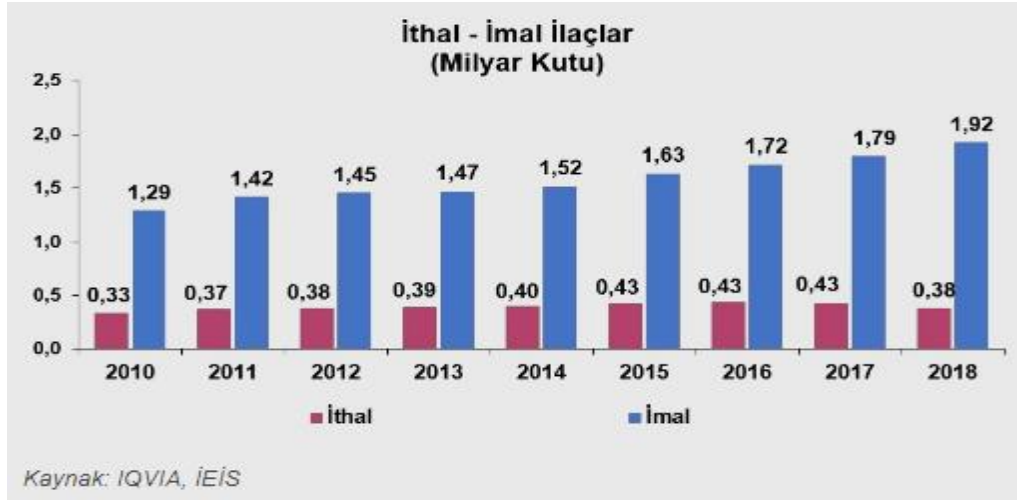


Şekil 1.9. Referans-Eşdeğer ilaçlar ( Pazar payları )

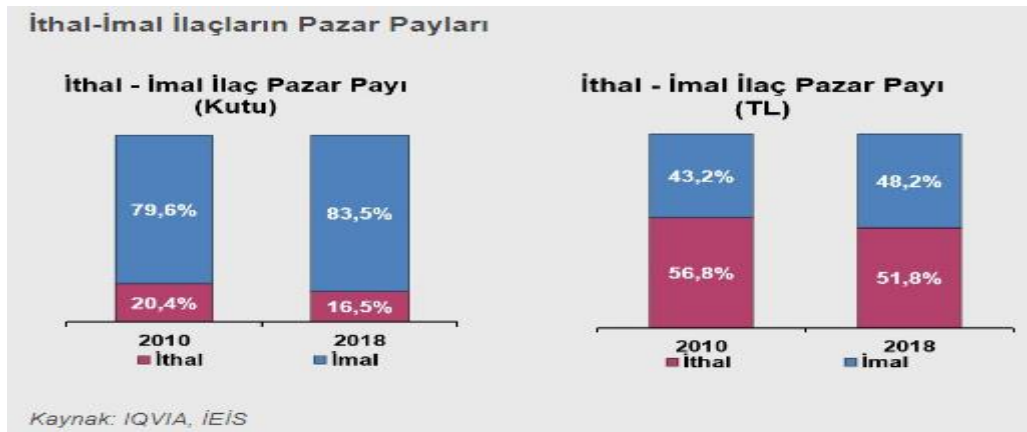
Şekil 1.10, Şekil 1.11 ve Şekil 1.12.'de verilen ithal ürünler 2018' de değerinde 16,03 milyar TL'ye kutuda ise 0,38 milyar hacme ulaşmıştır. Yurt içinde üretilen ilaçlar ise 2018' de 14,91 milyar TL' ye ve 1,92 milyar kutu satışına ulaşmıştır.



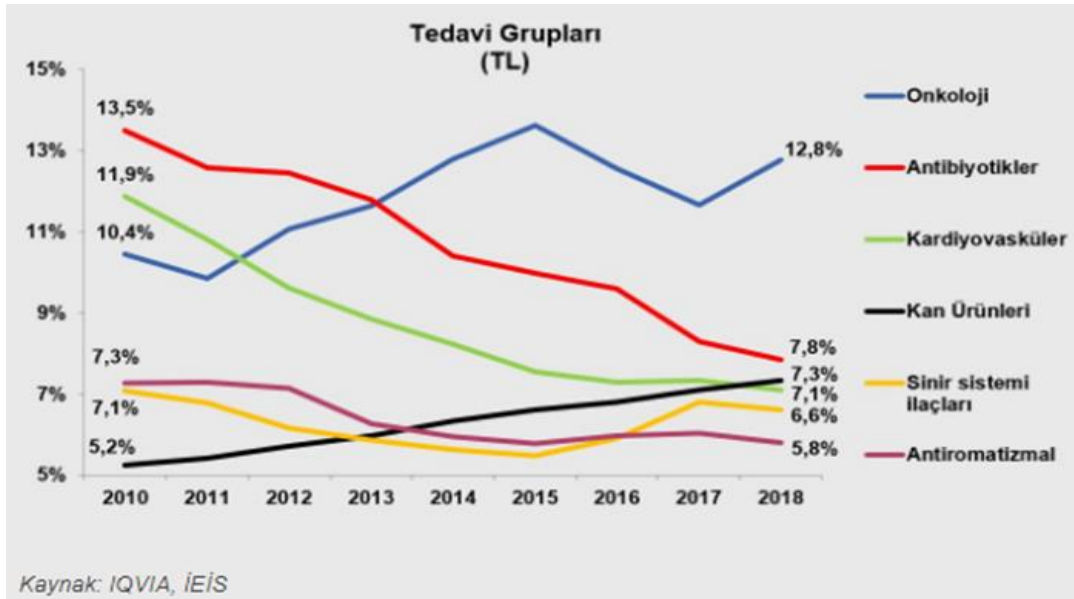
Şekil 1.10. İthal-İmal ilaçlar ( Pazar payları-Milyar TL )



Şekil 1.11. İthal-İmal ilaçlar ( Pazar payları-Milyar Kutu )

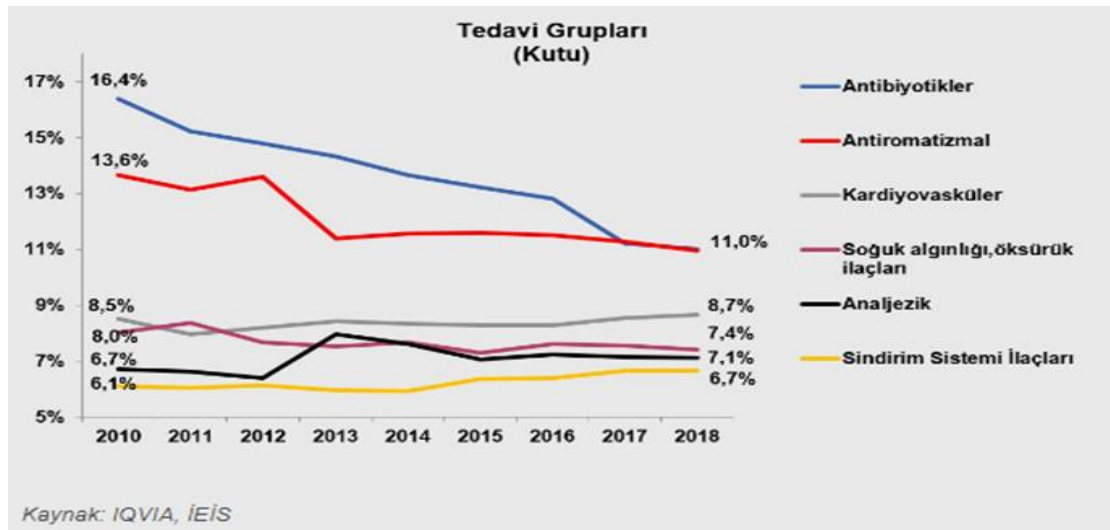


Şekil 1.12. İthal-İmal ilaçlar ( Pazar payları- Kutu-TL )



Şekil 1.13. Tedavi gruplarına göre ilaçlar (TL)

Şekil 1.13.'te verilen tedavi gruplarına göre tutar ölçeğinde ilaç tüketimi verileri incelendiğinde, onkoloji ilaçları %12,8 pay ile 2018'de pazarda değer bazında en çok satışa sahip tedavi grubu olmuştur.



Şekil 1.14. Tedavi gruplarına göre ilaçlar (Kutu)

Şekil 1.14.'te verilen tedavi gruplarına göre kutu ölçeğinde ilaç tüketimi verileri incelendiğinde, 2018'de kutu bazında en çok tüketilen tedavi grubu %11 pay ile antibiyotikler ve antiromatizmal ilaçlar olmuştur.

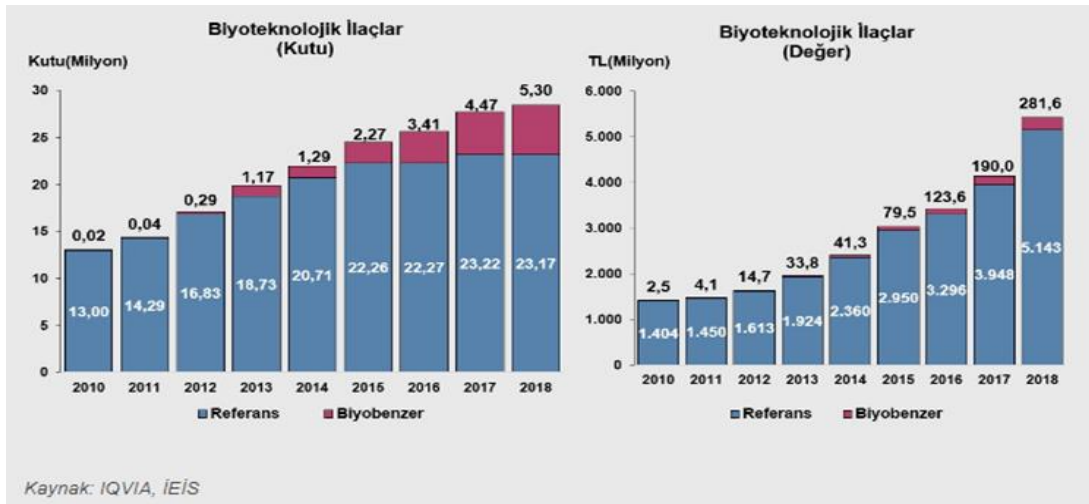


**Biyoteknolojik İlaçlar;** Dünyada biyoteknolojik ilaçların kullanım oranı %20'leri aşmıştır ve bu oran artmaya devam etmektedir. Ülkemizde de benzer bir durum söz konusudur. Türkiye'de biyoteknolojik ilaçlar 2018 yılında, 5,4 milyar TL ile reçeteli ilaç pazarı içerisinde yaklaşık %17,6'lık bir paya sahiptir. Türkiye'de ruhsatlı 107 marka altında 252 formda referans biyoteknolojik ve 23 marka altında 83 formda biyobenzer ilaç bulunmaktadır. Biyoteknolojik ilaç pazarı toplamda 130 marka altında 335 form ilaçtan oluşmaktadır. Biyobenzer 7 markanın tüm formlarından oluşan 29 adet ilacın üretimi ülkemizde yapılmıştır. 2024 yılına kadar 2 adet referans biyoteknolojik, 39 adet biyobenzer, 1 adet biyoüstün ilacın ülkemizde üretiminin gerçekleştirilmesi için hazırlıklar yürütülmektedir. İthalatına bağımlı olduğumuz bu ürünlerin ülkemizde geliştirilmesi ve üretilmesi sadece hastaların bu ilaçlara erişimini kolaylaştırmayacak aynı zamanda dış ticaret açığını azaltarak ülke ekonomisine kayda değer bir katkı sağlayacaktır.

Referans biyoteknolojik ürünleri incelediğimizde 2018 yılında %30,3 büyüyerek 5,1 milyar TL büyüklüğe ulaştıkları görülmektedir. Biyobenzer ilaç pazarı ise 2018 yılında %48,2 artış göstererek 282 milyon TL olmuştur. Kutu ölçeğinde ise biyoteknolojik ilaçlar 2018 yılında %2,8 artışla 28,5 milyon kutu hacmine ulaşmıştır. Referans biyoteknolojik ürünlerin kutu satışı bir önceki yıla göre %0,2 azalmış, biyobenzer ilaçların ise %18,5 seviyesinde artmıştır. Biyobenzer ilaçların 2018 yılında 5,3 milyon kutu satışı gerçekleşmiştir. Türkiye'de absiksimab, adalimumab, enoksaparin sodyum, epoetin alfa, filgrastim, infliksimab, insülin glargine, rekombinant insan epidermal büyüme faktörü, rituksimab, somatropin, trastuzumab içeren biyobenzer ürünler ruhsatlandırılmış olup, bunlardan Türkiye'de üretimi olanlar; enoksaparin sodyum, epoetin alfa, filgrastim, infliksimab ve insülin glargine etkin maddelerini içermektedir. Biyobenzer ürünlerin sayısının ilerleyen dönemlerde hızla artması beklenmektedir.

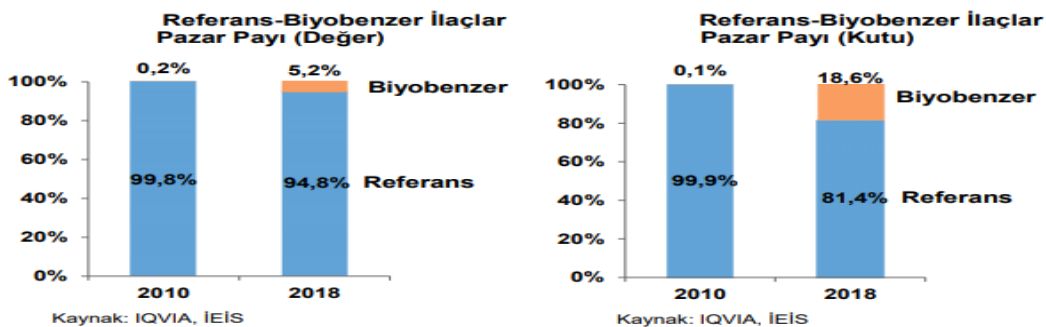
---





Şekil 1.15. Biyoteknolojik ilaçlar (Kutu & Değer)

Şekil 1.15, ve Şekil 1.16’da verilen 2010 yılında biyobenzer ilaçların biyoteknolojik ilaçlar içerisindeki payı değerde %0,2, kutuda %0,1 iken 2018 yılında değerde %5,2, kutuda %18,6 oranında olmuştur.



Şekil 1.16. Biyoteknolojik ilaçlar (Pazar payı)

Kan ve kan yapıcı ürünlerin biyobenzerler içerisinde paylarını ciddi anlamda artırdıkları görülmektedir. Referans biyoteknolojik ürün pazarında da değer ölçeğinde antineoplastikler ve immüno modülatör ajanlar ile sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları başı çekmiştir.

Türkiye’nin dört bir köşesine uzanan yatırımları, yükselen Ar-Ge yetkinliği, üretim gücü, yüksek teknolojisi, istihdamı ve ihracat potansiyeliyle Türkiye ilaç endüstrisi, ülkemiz için hem ekonomik hem stratejik olarak kritik önemdedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ilaç endüstrisinin geleceğine yön verecek olan biyoteknoloji alanıdır. Bu kapsamda ilaç firmaları, ülkemizi biyoteknoloji gibi stratejik

bir alanda geliştirmek için uzun vadeli bakış açısıyla, yüksek maliyetli yatırımlar yapmaktadır.

İlaç Endüstrisi; daha yüksek katma değerli konvansiyonel ürünler ve biyoteknolojik ilaçlar geliştiren, üreten ve ürettiğini daha fazla ihraç eden bir endüstriye dönüşmek için var gücüyle çalışmaktadır. İlaç endüstrisi son yıllarda büyük gayretlerle ve özveriyle yürütülen yerelleşme ve teknolojik dönüşüm hamlelerinin de odağındaki sektörlerden birisidir. Firmalar, bu sürece katkı sağlayacak her türlü yatırımını ve çalışmayı yapmaktadır. Endüstriyi önce bölgesel, sonra küresel bir ilaç üretim merkezi haline getirmek için üretim teknolojisi ve kapasitesi en etkin şekilde kullanılmaktadır.

---

Endüstriyi küresel rekabetin içinde tutmak için gösterilen tüm çabanın önündeki en önemli engel 2010 yılından bu yana uygulanmakta olan mali disiplin odaklı ilaç politikalarıdır. İlaç endüstrisinin, kazandığını yeniden endüstriye yatırılabileceği, dengeli ve sürdürülebilir politikalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bu koşul sağlandığı takdirde ilaç endüstrisi; yatırımları hız kazanmış, Ar-Ge'ye daha fazla kaynak ayıran, hatta kendi molekülünü geliştirmiş, biyoteknoloji alanında güçlü, ithalata bağımlı olmayan ve daha fazla ihracat yapan bir endüstriye dönüşecektir.

Türkiye'nin en dinamik ve stratejik sektörlerinden olan ilaç endüstrisinin, üretim proseslerinin kalite bakışı ile dizayn edilmesi, ve proseslerin ürünün yaşam süresi boyunca sürekli geliştirme mantığı ile takip edilmesi ile spesifikasyon dışı oluşabilecek uygunsuzlukların önüne geçilebilecek ve olası ürün red'leri önlenerek milli servet kayıplarının önüne geçilebilecektir.

## 1.1. PROSES OPTİMİZASYONU, MOKSİFLOKSASİN VE ÇÖZÜNME

### 1.1.1. Proses optimizasyonu

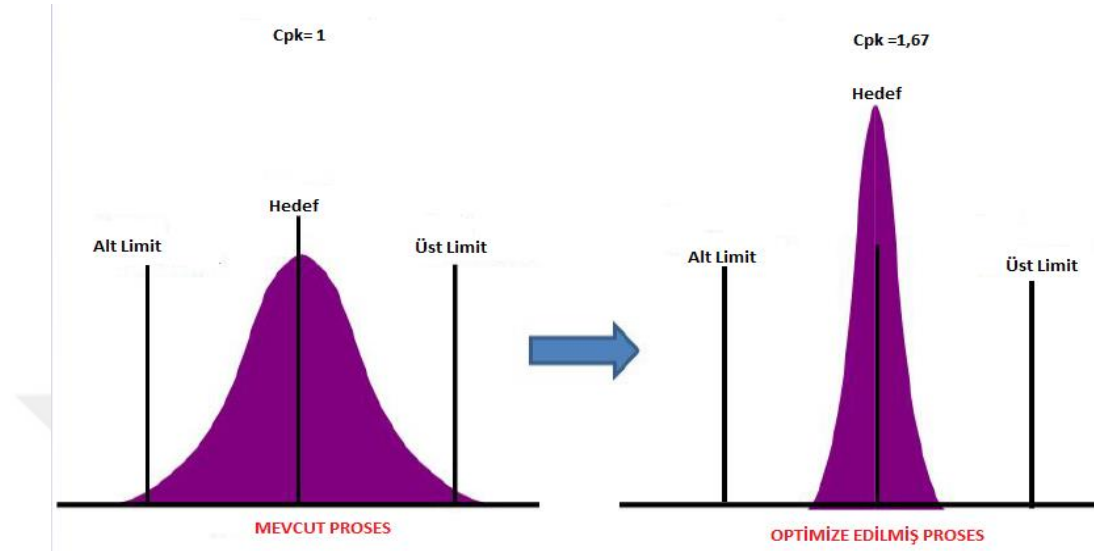
Jenerik bir ilaçta üretim prosesinin kalite bakışı ile optimize edilmesi ve sürekli güncellenmesi yaklaşımında genellikle aşağıdaki işlem basamakları takip edilir.

- Öncelikle prosesin bitmiş ürün spekleri ve profili tanımlanmalı.
- Hedef bitmiş ürün kalite profili belirlenmelidir. Bu yaklaşım kantitatif bir profil olup, ürünün geliştirme esnasında klinik, güvenlik ve etkinlik şartlarının yerine getirilmesini sağlar.
- Etkin madde ve ürün içine giren diğer kritik maddeler ve proses detayları ile ilgili bilgiler toplanıp, risk değerlendirilmesi yapılarak proses hakkında bilgi edinilir. Belirsizlikler tespit edilir.
- Ürün kalitesini etkileyen ve birim formülde yer alan kritik bileşenler kontrol edilir ve üretim prosesi detaylıca tanımlanır.
- Bitmiş ürün kalitesini etkileyen ve birim formülünde yer alan kritik hammaddelerin fonksiyonları ve prosele etkileri tespit edilir. Ardından mevcut veriler değerlendirilerek proste optimize edilmesi istenilen nokta ve parametreler tespit edilir.
- Proses optimizasyonunda üretim prosesinde alınan aksiyonun bitmiş ürün speklerine etkisi incelenir.
- Cp, Cpk gibi kontrol chart'ları kullanılarak istatistiksel olarak optimizasyon sonrası elde edilen verilerin etkinliği ölçülür.
- Her daim sürekli olarak proses güncellenerek izlenir ve ürünün kalite sürekliliği sağlanabilir.

<b>Proses Optimizasyonu Yol Haritası</b>	
<b>Adım 1</b>	Çalışma öncesi kritik Parametre seçilir.
<b>Adım 2</b>	Çalışma öncesi mevcut duruma ilişkin veri Toplanır.
<b>Adım 3</b>	Proses kontrol adımları, ölçülebilen veriler incelenir.
<b>Adım 4</b>	Proses verileri Analiz edilir.
<b>Adım 5</b>	Optimize edilecek proses parametresine odaklanılır.
<b>Adım 6</b>	Çalışma sonrası güncel duruma ilişkin veri Toplanır.
<b>Adım 7</b>	Çalışma öncesi ve sonrası veriler istatistiksel olarak kıyas edilir.
<b>Adım 8</b>	Optimize edilen proses parametreleri matbu hale getirilir.
<b>Adım 9</b>	Belirli periyotlarda optimize edilen prosesin etkinliği izlenir.

**Çizelge 1.1.** Proses optimizasyonu yol haritası

Çizelge 1.1’de herhangi bir proseste optimizasyonun nasıl yapılacağı ile ilgili genel bir yol haritası verilmektedir. Çizelge 1.1’deki gibi bir yol haritası ile optimize edilen proses ile normal prosesin data dağılımına ait görsel ise Şekil 1.17’de verilmektedir.

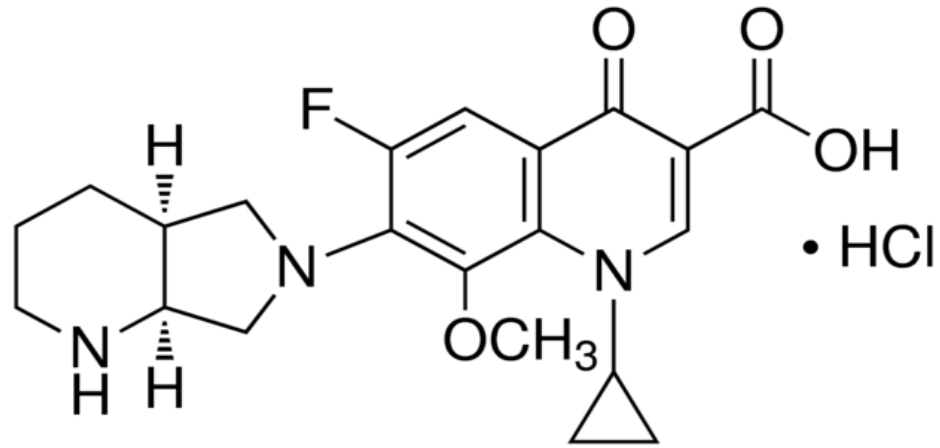


Şekil 1.17 Mevcut proses ve optimize edilen prosesin data dağılımını gösteren örnek görsel

Şekil 1.17’de görüldüğü üzere optimize edilen proseste Cpk değeri 1,67’ye kadar ulaşmaktadır ve bu durum bize, proses optimize edildiği zaman kararlı bir yapı elde ettiğinin istatistiksel sonucunu göstermektedir.

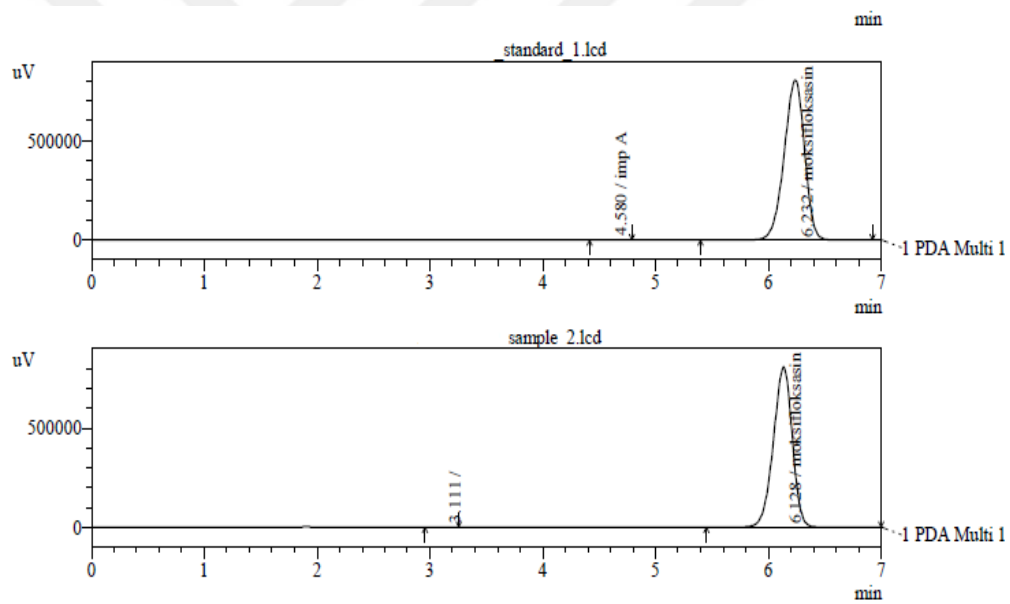
### 1.1.2. Moksifloksasinin Genel Yapısı

Genel adı	: Moksifloksasin Hidroklorür
IUPAC adı	: 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy -7- [(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo- quinoline-3-carboxylic acid hydrochloride.
CAS kayıt numarası	: 186826-86-8
Moleküler formülü	: C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .HCl
Moleküler kütlesi	: 437.9 g/mol
İzomerizm	: 2 adet kiral merkezi bulunmaktadır. Optik izomerleri mevcuttur.
Polimorfizm	: Polimorfizm gösterir.
Çözünürlük	: Asetonda pratikte çözünmez. Suda parçalar halinde çözülür. Etanolde (%96) zayıfça çözünür.
Saklama Koşulu	: 20-25°C’de azot gazı ile kapatılmış kaplarda muhafaza edilmelidir.



Şekil 1.18. Moxifloxacin hydrochloride'nin yapısal formülü

Moksifloksasin HCl etken maddesi ve standardına ait alıkonma zamanları yaklaşık 6,1-6,2 dk civarındadır (Şekil1.19).



Şekil 1.19. Moxifloxacin hydrochloride etken maddesine ait numune ve standard kromatogramı

### 1.1.2.1. Moksifloksasinin Temel Mikrobiyoloji Bilgisi

Moksifloksasin hidroklorür, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere, anaeroblara ve atipik organizmalara karşı geniş bir antibakteriyel aktivite spektrumuna sahip yeni bir dördüncü nesil florokinolondur.

### 1.1.2.2. Moksifloksasinin İlaç Direnç Mekanizması

Moksifloksasin, florokinolon grubu bir antibiyotiktir. Enfeksiyonlara neden olan değişik türlerdeki bakterileri öldürerek etkisini gösterir. Ayrıca diğer bazı antibiyotiklere karşı dirençli olan çok sayıda bakteriye karşı da bakteri öldürücü etki göstermektedir (örn. beta-laktam ve makrolid dirençli bakteriler). Penisilin, sefalosporin, aminoglikozit, makrolit ve tetrasiklin grubu antibiyotikleri etkisiz kılan direnç mekanizmaları, moksifloksasinin bakteri karşıtı (antibakteriyel) etkisini engellememektedir. Duyarlı mikroorganizmaların (mikroplar) neden olduğu aşağıdaki enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır:

- Kronik bronşitin aniden kötüleşmesi,
- Hastane dışında oluşmuş akciğer enfeksiyonu (toplumdan edinilmiş pnömoni), akut sinüzit, başka bir tablonun eşlik etmediği (komplike olmayan) deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kadın üreme organlarının üst bölümünde görülen pelvik inflamatuvar hastalıkta, durumu güçleştiren başka tıbbi durum ya da hastalıklarla birlikte bulunan (komplike) deri ve yumuşak doku enfeksiyonları; diyabet (şeker) hastalığındaki ayak yarası enfeksiyonları dahil,
- Komplike karın içi enfeksiyonları; apse gibi çeşitli türlerden mikropların neden olduğu enfeksiyonlar dahil. Akut bakteriyel sinüzit ve kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesinde (akciğerdeki bronş tüplerinin zarlarının kalıcı iltihaplanması durumunun yeniden şiddetlenmesi) alternatif tedavi seçeneklerinin varlığında ciddi istenmeyen etki riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Yalnızca duyarlı bakterilerin yol açtığı kanıtlanmış ya da bu konuda ciddi şüphe bulunan enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir.

Direnç mekanizması florokinolonlara direnç DNA giraz ve topoizomeraz IV'teki mutasyonlarla ortaya çıkabilir. Diğer mekanizmalar drenaj pompalarının aşırı ekspresyonunu, geçirmezliğini ve DNA girazın protein aracılı korumasını içerebilir. Moksifloksasin ve diğer florokinolonlar arasında çapraz direnç beklenmelidir. Moksifloksasinin aktivitesi, başka sınıf antibakteriyel ajanlara spesifik direnç mekanizmasından etkilenmez. Moksifloksasin hidroklorür'ün uygulama yolu ve metodu genellikle film kaplı tablet şeklindedir. Yeterli miktarda sıvı ile bütün olarak yutulmalıdır. Yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

### 1.1.2.3. Etken Madde Partikül Büyüklüğü Belirleme

Küçük partiküllerin bilim ve teknolojisine “mikromeritik” adı verilir. Eczacılıkta ve farmasötik teknolojide partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımının bilinmesi ve kontrolü çok önemlidir. Küresel partiküllerin büyüklüklerinin tanımlaması sadece tek parametre olan çapının ölçülmesini gerektirdiği için zor değildir. Ancak tozlar genelde şekilsiz partiküllerden oluştuğundan, partiküllerin büyüklüklerinin tek parametre ile tanımlanması zordur. Partiküllerin büyüklükleri, büyüklük ölçüm yöntemlerine bağlıdır. Partikül büyüklüğü ölçüm yöntemleri,

- ◆ Eleme
- ◆ Sedimentasyon
- ◆ Coulter sayıcısı
- ◆ Lazer ışık saçılımı (Malvern PSD)
- ◆ Foton korelasyonu
- ◆ Geçirgenlik gibi yöntemlerdir.

Genellikle çalışmalar da eleme ve lazer ışık saçılımı (malvern PSD) yöntemleri kullanılmaktadır.

#### 1.1.2.3.1. Etkin madde partikül büyüklüğünün farmasötik teknoloji açısından önemi

Maddenin birim ağırlığının kapladığı alan spesifik yüzey olarak tanımlanır. Partiküller küçüldükçe spesifik yüzey alanı büyüyecektir. Boyut küçültmenin farklı dozaj formları için sağladığı avantajlar ise aşağıdaki örneklerle açıklanabilir:

- ◆ Partiküllerin yüzeyleri büyüdükçe ortam sıvısı ile temas eden toplam alan daha büyük olacağı için etken maddenin çözünme hızı ve buna bağlı olarak da biyoyararlanımı artacaktır.
- ◆ Partikül şekilleri düzgün olmayan hammaddelerin öğütme ile şekilleri ve buna bağlı olarak da akış özellikleri düzeltilebilir. Böylece tablet basımı sırasında tıkanmalar önenebilir.
- ◆ Kuru granülasyon işleminde, toz karışımının uygun partikül büyüklüğünde olması basımda daha iyi bir akış sağlar. Aynı zamanda hem etkin maddenin hem de ortamdaki diğer tozların ayrışması minimuma indirilir.
- ◆ Yaş granülasyon işleminde, yaş kütleinin öğütülmesi daha kolay kurutulmasını sağlar. Partiküller içindeki nem yüzeyden daha kolay buharlaşacaktır.

- ◆ Süspansiyonlarda ürünün tadı, reolojik özellikleri, stabilitesi ve absorpsiyonu partikül büyüklüğüne bağlı olarak değişmektedir.
- ◆ Parenteral solüsyonlarda iğnenin tıkanmaması ortamda dağılmış olan partiküllerin büyüklüğüne bağlıdır.
- ◆ Yarı katı preparatlar içinde partikül büyüklüğü önemlidir. Bu preparatların hazırlama sonrası uygun değirmenlerden geçirilmeleri hem daha düzgün ve iyi bir görünüm sağlar hem de fiziksel stabiliteyi artırır.
- ◆ İnhalasyon sistemlerinde etkin maddenin bronko pulmoner sistemin hangi bölgesinde kalacağı partikül büyüklüğüne göre değişmektedir.

Bütün bu yararlarına karşılık öğütmenin bazı sakıncaları vardır. En önemli problemlerden birisi öğütme sırasında etkin maddenin inaktif veya stabil olmayan bir polimorfik forma dönüşmesidir. Diğer bir sorun partiküllerin yüzey alanları arttığı için ortamdan nem absorbe etmeleridir. Yine partiküllerin çok ince toz edilmesi sırasında yüzeydeki serbest enerji miktarının artması ve bunun sonucu olarak da agregatların oluşması öğütme sırasında problem olarak karşılaşılır.

Aynı zamanda partikül büyüklüğü dağılımları (PSD'ler) bir maddeyi oluşturan tek tek parçacık boyutlarının aralığı dar olmalıdır, böylece çoğu tek tek parçacık, belirli, sıkı bir şekilde tanımlanmış boyut aralığına girer. Bunun nedeni, farmasötiklerdeki partikül büyüklüğü dağılımlarının, ilacın nihai katı oral dozaj formunun önemli özelliklerinden vücuttaki dağılma ve çözünme hızlarını etkilemesidir. Bir ilacın formülasyonuna dahil edilen tozların PSD'leri hem API'ler hem de yardımcı maddeler biyoyararlanım, çözülme, stabilite, içerik tekdüzeliği vb. gibi temel performans faktörlerini etkileyebilir. PSD'lerin ayrıca akışkanlık, toz homojenliği, basılabilirlik, vb. gibi üretim hususları üzerinde etkisi vardır. Bu özellikler ayrıca ilacın güvenliği, etkinliği ve kalitesini de etkilemektedir.

Farklı PSD'lerin etkilerini dikkatlice değerlendirerek, optimum partikül büyüklüğü spesifikasyonlarına ulaşmak mümkündür. Bunlar nihai ilaç üretim sürecine dahil edilmelidir. Böylelikle prosesin stabilitesi sağlanmış olacaktır.

Temel olarak, nihai ürünün hassas ve kararlı bir şekilde üretilmesi için, nihai bir ilaç ürününün imalatında yer alan her bir bileşenin, özellikle etkin maddenin optimal partikül büyüklüğü dağılımlarını bilmek önemlidir.

Partikül büyüklüğü ve dağılımı formülasyon karakteristiğini, bitmiş ürün spesifikasyonunu ve ürünün biyoyararlanımını etkileyebilir. Partikül büyüklüğü ve



dağılımı özellikle tablet formları için oldukça önemlidir. Emilimi çözünme hızı ile sınırlı etkin maddelerin partikül büyüklüğü emilime doğrudan etki eder. Karıştırılacak tozların partikül büyüklüğü farklı olduğu zaman küçükler atta, büyükler ise üstte kalma eğilimindedirler.

Partikül büyüklüğü 200-250 µm arasındaki tozlar iyi bir biçimde akarken, 75-200 µm arasında yüzey alanı artıp yüzeydeki kuvvetlerin etkisiyle akış problemi görülebilir. Tozların partikül büyüklükleri 75 µm altına indikçe hem statik elektrik hem de kohezyona bağlı olarak akış problemi artar. Eğer tozların yoğunlukları da farklı ise bu ayrışma daha kolay olmaktadır. Buna göre tozların partikül büyüklüğü farklı olduğu zaman spesifik yüzey alanları da değişir. Bunun sonucunda ilacın vücut sıvılarında çözünme hızı değişir.

İlaç maddesinin partikül boyutu, tabletlerdeki içerik tekdüzeliği, (Rohrs ve ark., 2006), biyolojik kullanılabilirlik, (Rasenack ve Müller, 2005; Jinno ve ark., 2006), sedimentasyon ve süspansiyonlardaki topaklanma oranlarını etkileyebileceği için önemlidir. Bu nedenle, partikül boyutunun, formülasyonu ve düzenleme taleplerini karşılamak için bir ürünün geliştirme çalışmaları boyunca tutarlı olması önemlidir (Rohrs, 2006).

Partikül büyüklüğü dağılımı ölçümü bir farmasötik tozun parçacık büyüklüğü dağılımının, hemen salınan tabletlerin üretilebilirliğini, stabilitesini ve biyoyararlanımını etkileyebileceği bilinmektedir. Amerika gıda ve ilaçlar idaresi (FDA), bir ilaç maddesinin partikül büyüklüğü dağılımı için uygun bir test metodu ve kabul kriterleri oluşturulmasını önererek; partikül büyüklüğü analizindeki kavram ve teknikleri ve farmasötik bilimlerdeki rolünü araştırarak boyut aralığını vermektedir.

Katı dozaj formları, birden fazla hammaddenin, farklı türden partikül boyutlu olduğu hammaddelerden oluştuğu sistemleridir. GMP kurallarına göre, katı oral formların farmasötik etkin maddelerin gastrointestinal kanaldaki (*in vivo*) emilimini tahmin edebilen, ilaçların çözünme testini (*in vitro*) yapma zorunluluğuna sahiptir.

İlaç üretim endüstrisinde, toz malzemelerin partikül karakterizasyonu, ilaç ürün geliştirme ve katı oral dozaj formlarının kalite kontrolünde önemli hususlardan biri haline gelmiştir. İlaç maddesinin partikül büyüklüğü dağılımı (PSD), nihai ilaç ürün performansı (örneğin çözülme, biyoyararlanım, içerik bütünlüğü, stabilite, vb.) üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Ayrıca, hem ilaç maddesi hem de ekşiyanların PSD'leri, nihayetinde ilaç ürününün güvenliğini, etkinliğini ve kalitesini etkileyebilen ilaç

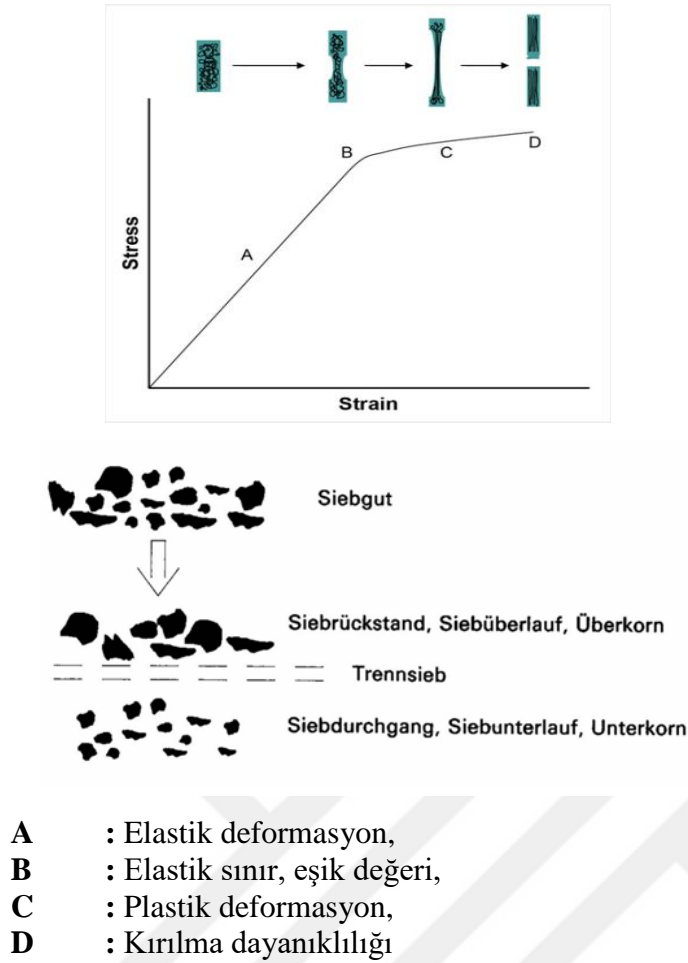
ürününün üretilebilirliğini (örneğin akışkanlık, karışım homojenliği, kompaktlık, vb.) etkileyebilir.

Farmasötik tozların partikül boyutlarının ilaç ürünü üretilebilirliği ve performansı üzerindeki etkisi, her bir özel ilaç uygulaması için farklı farmasötik gelişim aşamalarında değerlendirilmelidir (Snorek ve ark., 2007). Bu partikül ebadı etkileri, nihai gelişme aşamasında belirlendikten sonra, farmasötik tozların hedef PSD'leri seçilebilir ve ilaç ürün kalitesinin kontrolü ve üretim tutarlılığının sağlanması için uygun partikül ebadı spesifikasyonları oluşturulmalıdır.

Kabul kriterleri, analitik işlemlerin sonuçlarının kabulü için sayısal sınırlar, aralıklar veya diğer uygun önlemlerdir. Bir partikül ebadı spesifikasyonu için, kabul edilebilir ebat aralığı, ilaç ürünü performansı veya ilaç ürünü imal edilebilirliği ile bağlantılı olmalıdır. Genel olarak, dar PSD farmasötik tozları arzu edilmektedir. Geniş bir PSD için, yalnızca ortalama boyuttan ziyade tüm boyut dağılımını kontrol etmek önemlidir. Aynı ortalama ebatta fakat farklı ebat dağılımlarına sahip iki toz sistemi ilaç ürünü performansı veya ilaç ürünü üretilebilirliği üzerinde önemli ölçüde farklı etkilere sahip olabilir.

International Conference on Harmonisation (ICH) Q8 kılavuzunda QbD, 'kalite üründe test edilmez, kalite dizaynda inşa edilmelidir' olarak ifade edilir. Dolayısı ile tasarımı elde edilmiş bir proses dizaynı (QbD) ardından da değişkenliklerin kontrol altına alındığı, kontrollü ve kararlı proseslerin oluşturulması ve en nihayetinde amaçlanan bitmiş ürün kalitesine ulaşılması, kalite bakışı ile ilaç tasarımının ve üretiminin ne denli önemli olduğunun bir göstergesidir. Yaptığımız bu çalışmada da bu bakış açısı ile ılerlenmiştir (ICH Q8 (R2), 2009).

Partiküllerin kırılma mekanizması; öğütme, kimyasal maddelerin partikül büyüklüklerini ufaltarak, tekdüze bir hale getirilmesi işlemlerinden birisidir. Madde kristal yapılı ve porsuz ise kırılma, maddenin yüzeyi boyunca yarıma şeklinde oluşur. Fakat madde amorf ise kırılma rastgele değişkendir. Öğütme işleminde tanecik üzerine bir enerji uygulanır. Farmasötik endüstrisinde kullanılan tozlar hem elastik hem de viskoz özelliğe sahip olabilir.



Şekil 1.20. Partiküllerin kırılma mekanizması

Şekil 1.20’de bir ilaca kuvvet uygulandığında ilacın göstereceği tepki gösterilmektedir. Buna göre bir taneciğe güç uygulandığında tanecik gerilime uğrar ve elastik şekil değişikliği (deformasyon) oluşur. Elastik deformasyon kısmen doğrusaldır. Güç uygulanmaya devam edilirse, doğrusallıktan sapma başlar, burası elastik limittir. Elastik limit üzerindeki deformasyon plastiktir. Diğer bir ifadeyle, taneciğin üzerine uygulanan gücün kalkması halinde tanecik eski şekline dönüş yapamaz. Güç uygulanmaya devam ederse çatlaklar meydana gelir ki burası da kırılma dayanıklılığı noktasıdır. Direncini yitiren madde kolayca parçalanır ve uygulanan enerji açığa çıkar.

Partikülleri öğütme yöntemleri; partiküllerin teknolojik olarak küçültülmesi, keserek, öğütürük veya püskürtürük kurutma yöntemleriyle yapılır. Keserek öğütme yöntemi genellikle droglar gibi lifli maddelerin öğütülmesinde tercih edilir.

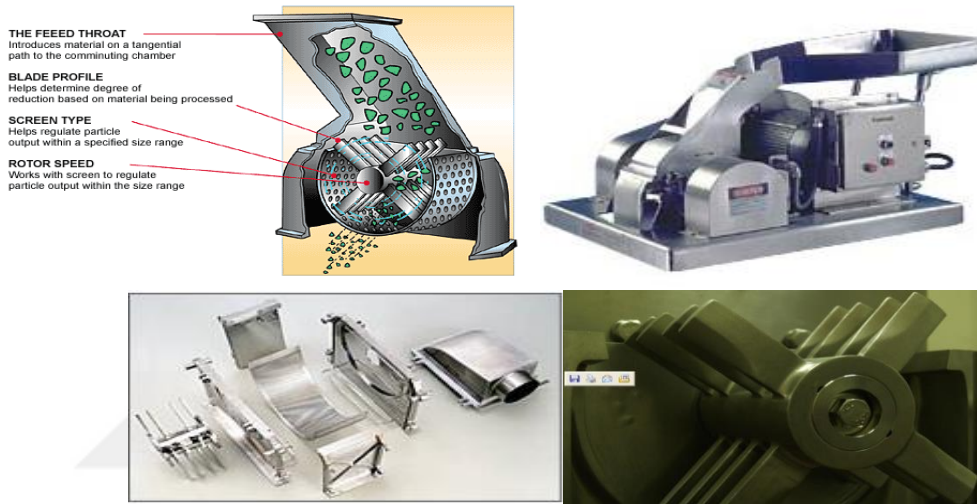
El ile yapılan öğütmeler: tritürasyon (havanda ezerek öğütme), bir çözücü yardımıyla öğütme ve levigasyon (non-solvan aracılığıyla maddenin patı hazırlanarak öğütme) şeklindedir.

Mekanik öğütmeler için değirmenler kullanılır, detaylar SUPAC rehberinde mevcuttur.

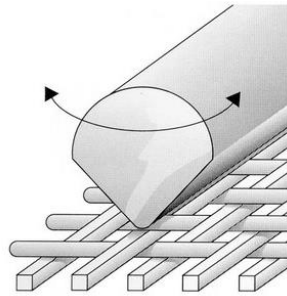
Öğütme Yöntemleri Örnekleri: Firewitt, Servowitt, Fitzpatrick, Glatt vb ticari markalar



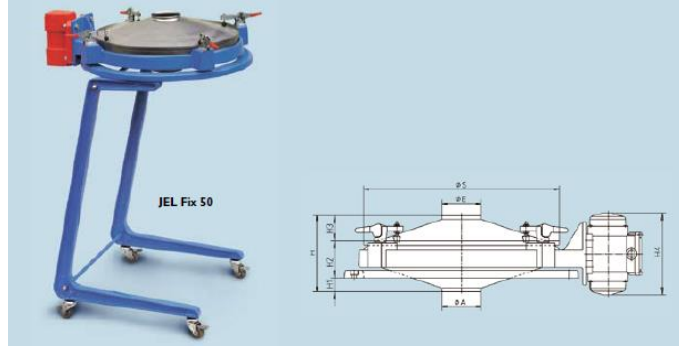
Şekil 1.21. Screening mills, örnek glatt değirmenleri



Şekil 1.22. Cutting/Impact Mills, örnek Fitzmill çekiçli ve kesici değirmenleri



Şekil 1.23. Oscillating bar, örnek frewitt değirmenleri



Şekil 1.24. Ayrıştırma elekleri, örnek engelsman vibrasyonlu çalkalayıcı elekler

Şekil 1.21, 1.22, 1.23 ve 1.24’de öğütme işlemlerinde kullanılan farklı cihazlara ait görseller verilmektedir.

#### 1.1.2.4. Moksifloksasin 400 mg Tablet için Farklı Partikül Büyüklükleri ile Üretim Prosesi

Yaş granülasyon, toz karışımlarının akış özelliklerini iyileştirmek amacıyla tozların bir bağlayıcı çözeltisi kullanılarak granül haline getirilmesi işlemidir. Tozların akış özellikleri, yığın yoğunluğunu arttırmak, partikül büyüklüğünü arttırmak, homojen partikül büyüklüğü dağılımına sahip toz kütlesi elde etmek ve ilacın basılabilir özelliklerini geliştirmek yoluyla sağlanır. Granülasyon esnasında partiküller, moleküller arası Van der Waals kuvvetleri ve hidrojen bağları ile birbirine bağlanır. Bu yöntemle hazırlanan granüller daha iyi basılır. Ancak üretim süresinin uzun ve maliyetin yüksek olması, doğrudan basımla karşılaştırıldığında en büyük dezavantajdır. Bu yöntem, nem ve ısıya hassas olan ilaçlar için uygun değildir. Yaş granülasyon işleminde kullanılan yöntemler; kazanda granülasyon, akışkan yatak granülasyonu, püskürterek kurutma ve ekstrüzyon yöntemleridir (Çelebi, 2010).

Yaş granülasyonda ilaç ve yardımcı maddeler, ilk olarak karıştırılır ve sonrasında bir bağlayıcı çözeltisi eklenerek başlangıçtaki toz maddeler daha iri boyutlu ve basılabilir granüllere dönüştürülür.

İşlemin adımları;

1. Ön karıştırma (ilaç ve yardımcı maddeler),
2. Bağlayıcı madde ekleme (PVP, HPMC, glikoz şurubu gibi),
3. Maddenin yaş olarak karıştırılması (yüksek hızlı granülatör),
4. Kütlelerin yaş olarak elekten elenmesi,
5. Elenmiş kütlelerin kurutulması (akışkan yataklı kurutucu)

6. Kuru eleme ve boyutlandırma (çekiçli değirmen)
7. Kaydırıcı eklenmesi ve kısa bir karıştırma (V tipi karıştırıcı)
8. Tablet basımı şeklindedir.

Yaş granülasyon, düşük dozlu ilaçlar için başarılı bir içerik tekdüzeliği sağlar. En iyi bilinen klasik tablet üretme yöntemidir. Modern şekliyle yaş granülasyon, akışkan yataklı bir makinede yapılabilir veya yüksek hızlı granülatörlerde granülasyon yapılarak kurutma akışkan yataklı bir sistemde tamamlanabilir (Gürsoy., 2004).

Yaş granülasyon, tozun karıştırma sırasında aglomerasyon veya granüller elde etmek üzere sıvı ile nemlendirilmesidir (Bandelin., 1989). Granülasyon amacıyla en fazla kullanılan en eski yöntemdir. Bu yöntemle hazırlanmış granülelerin sıkıştırılması, diğer yöntemlerle üretilen granüllerden daha başarılıdır. Ancak üretim süresinin uzun sürmesi ve direkt baskı yöntemi ile karşılaştırıldığında maliyetinin yüksek olması en büyük dezavantajdır (Gennaro ve ark., 1995). Bu yöntem ile düşük dozda etkin maddelerin içerik tekdüzeliği ve renk homojenliği kolay sağlanır (Bandelin, 1989).

Kurutma işleminden sonra, seçilen uygun elekli öğütücüler ile granüllerin partikül boyutu küçültülür. Bu şekilde partikül boyutu istenilen düzeye getirilir ve granül büyüklüğünün homojen hale gelmesi sağlanır. Tablet baskı makinasının zımba boyutuna bağlı olarak, uygun gözenek çapına sahip elekler seçilir (Lieberman ve ark., 1989).

Zımba Çapı	Elek Gözenek Çapı
4,7 mm	840 µm
5,5.-7,9 mm	1000 µm
8,7-10,3 mm	1190 µm
11,1 mm'den büyük	1410 µm

**Çizelge 1.2.** Kullanılacak zımba çapına göre olması gereken elek gözeneği çapı çizelgesi

Çizelge 1.2'de kullanılacak zımba çaplarına uygun elek gözenek çapları tablosu verilmektedir. Tabletlerin sıkıştırılması esnasında küçük boyutlu granüleler tablet makinasının mühre boşluğuna homojen olarak dolar, büyük boyutlu granüleler ise homojen dolun sağlayamaz ve elde edilen tabletlerin boyutları, sertlikleri, dağılma süreleri değişir. Ayrıca granüle boyutunun homojen olması gerekir. Granüllerde ince granüle oranının %20'den fazla olması istenmez. Sodyum bikarbonat ve laktoz

granüllerinde de, partikül büyüklüğü ile dağılma zamanı ve tabletlerin kapak atması arasında ilişki bulunduğu belirtilmiştir (Alderborn ve ark.,1988), (Jaiyeoba ve Spring ,1980).

Sülfatiazol granüllerinde, partikül büyüklüğü ile tablet sertliği ve tabletlerin dağılması arasında bir ilişki görülmüştür. Granül kurutulduktan ve eleme işlemi tamamlandıktan sonra kaydırıcı madde ilave edilir. Kaydırıcı maddenin içindeki toprakları yok etmek ve granül ile tozların üzerini örtücü gücünü arttırmak amacıyla 60-100 mesh'lik elekten elenir. Kaydırıcı maddenin her granül parçacığının yüzeyini kaplaması istenir (Lieberman ve ark., 1989), (Gennaro ve Remington.,1995). Tartımı yapılan etken madde, dağıtıcı madde ve seyreltici madde homojen olarak karıştırıldıktan sonra toz karışımı nemleninceye kadar bağlayıcı madde çözeltisi ilave edilir. Toz karışımının nemlenme derecesi önemlidir. Aşırı nemlendirme, sert granül oluşmasına neden olur ve bu da tabletlerin hazırlanması için daha fazla basınç gerektirir, oluşan tabletler ise benekli bir görünüm alabilir. Toz karışımının yeterince nemli olmadığı durumlarda ise, elde edilen granüller çok yumuşak olur, kaydırıcı eklenmesi esnasında parçalanmalar ve sıkıştırılmaları sırasında zorluklar meydana gelir. Yaş elekten geçirilen kütle, küçük delikli tepsilere yerleştirilir ve sıcak akımlı kurutma etüvlerinde kurutulur. Günümüzde bu amaçla daha çok akışkan yatak kurutucular kullanılmaktadır. Kurutma işleminden sonra granüllerde bir miktar nemin bulunması önemlidir. Kalan nem, toz parçacıklarının statik elektriklenmesini azaltmaktadır.

Katı dozaj formundaki ilaçlarda proses kontrolü, üretim sırasında prosesi takip etmek ve eğer uygulanabilir ise ayarlamak ve/veya spesifikasyonları belli bir malzemenin proses esnasındaki kontrollerini sağlamak veya bitmiş ürünün spesifikasyonlarına uyup uymadığı gibi alanlarda kullanılan kontrolleri ifade etmek için kullanılan çok geniş kapsamlı bir terimdir. Dört tip proses kontrol, aşağıda belirtildiği gibidir:

1. Operasyon parametreleri: Üretim prosesini kontrol etmede kullanılan ayarlanabilen parametreler (sıcaklık, pH, karıştırma zamanı ve hızı vs.);
2. Çevresel kontrol: Üretim tesisiyle ilgili koşullar (tesis sıcaklığı, nemi, temiz oda sınıflandırması, basıncı vs.);
3. Proses testleri: Prosesin izlenmesi ve performansının değerlendirilmesinde kullanılan ölçümler (ürün sıcaklığı veya bir akışkan yatak kurutucuda kurutma sırasında çıkan havanın sıcaklığı vs.);

4. Proses esnasındaki malzeme testleri: proste kullanılan bir malzemenin kalite özelliklerinin değerlendirilmesi ve en nihayetinde bu malzemenin veya ilacın kabul veya reddedilmesine karar verilmesinde kullanılan ölçümlerdir.

Üretim prosesindeki adımlar, önceden tanımlanmış uygun proses kontrollerine sahip olmalıdır. Her bir kritik üretim adımının uygun olarak kontrol edilmesini sağlayan tüm proses esnasındaki malzeme testleri ve ilgili operasyon parametreleri, çevresel şartlar ve proses testleri, bitmiş ilaç ürününün önceden belirlenmiş spesifikasyonlarını karşılayacak şekilde oluşturulmalıdır. Bütün kritik proses kontrol ve kontrol aralıkları, limitler veya kabul kriterleri tanımlanmalıdır ve deneysel verilere dayandırılmalıdır. Kritik operasyon parametreleri ve çevresel kontrollerdeki sayısal aralıklar, limitler veya kabul kriterleri, genellikle üretim prosesinin geliştirilmesi esnasında edinilen deneyimlere göre şekillendirilebilir (Chen ve ark., 2009).

Proses içi malzeme testleri ve kalite özellikleri : proses içi malzeme testleri, proses kontrolün kritik bileşenlerinden biridir. Ürün salıverme öncesinde gerçekleştirilen bitmiş ürün testlerinden değildir. İlaç etkin maddesi veya dozaj formunun üretimi sırasında yapılan testlerdir (Guidance on Q6A specifications, 2000). Örneğin kaplanacak olan çekirdek tabletin sertliği, ufalanabilirliği ve tek tek tablet ağırlıkları gibi, sadece bu parametrelerin ilgili operasyon sırasında istenen aralık içinde kalmasını sağlayacak şekilde ayarlama kullanılan proses içi testler, spesifikasyonlar içinde yer almaz (Demir ve Aksu, 2014).

Tablet kalitesini etkileyen: farklı üretim yöntemlerinin, etkin madde biyoyararlılığına farklı etkileri olabilir. Örneğin toz karışımının basılma içeriği ve özellikle bağlayıcı miktarı, tozun sıkıştırılabilirliği ile tablet sertliğini etkiler. Yüksek basma kuvveti dağılmanın gerçekleşmediği veya çok az olduğu, çok sert tabletler üretir, bu da zayıf etkin madde çözünmesi ve biyoyararlılığına yol açar. Tablet kaplamasının değişken içeriği ve kaplamadaki çatlaklar, oral kullanım sonrası etkin madde biyoyararlılığını etkiler (Shargel, 1990).

Granül büyüklüğü azaldıkça (yaklaşık 400 – 800  $\mu\text{m}$ ), tablet ağırlıklarındaki değişimin (%RSD değerinin) en aza indiği gösterilmiştir. Partikül büyüklüğü dağılımı, tablet ağırlığı ve sertliğini etkiler. Granül toz karışımı içindeki kötü akış ve partikül boyut dağılımının çok geniş olmasından kaynaklanan ayrışma, tabletlerin bileşimini değiştirebilir. Spesifik yüzey alanı, şekil, sertlik, kırılabilirlik, yüzey karakteristikleri ve büyüklük gibi granüllerin fiziksel özellikleri, katı dozaj formlarındaki etkin maddenin



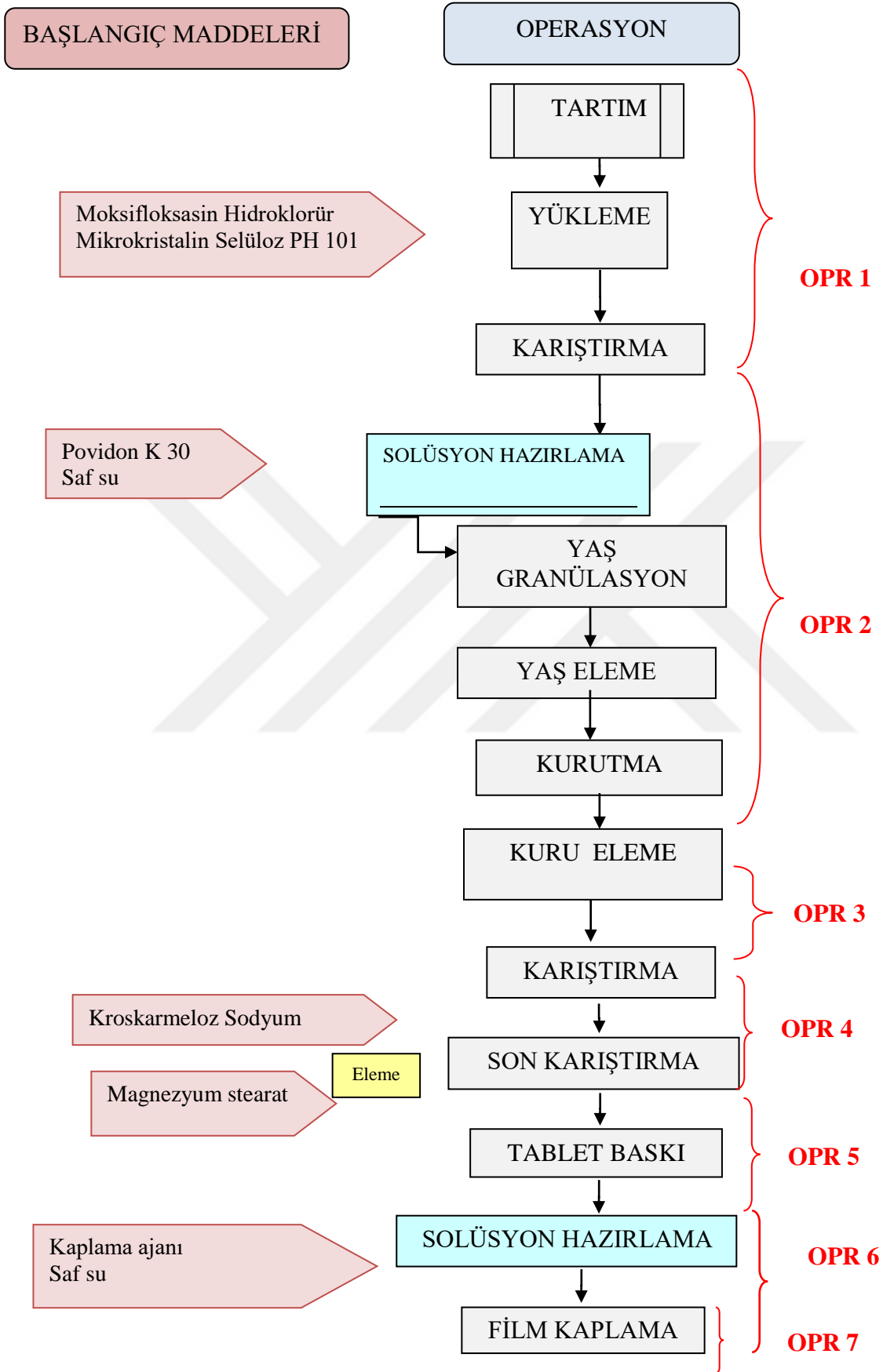
homojen dağılımını ve çözünme hızını son derece etkiler. Granül büyüklüğü 10 µm'yi geçtiğinde, çözünme hızının yüzey alanı ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur (Fonner ve ark., 1966a) , (Fonner ve ark., 1966b).

Matriksin gözenekliliği ve kıvrımlılığı (tortuozitesi), çözünme ortamının katı dozaj formuna penetrasyonunu ve etkin madde açığa çıkış oranını etkileyen önemli faktörlerdir ve matriks maddesinin tipi ile ilişkilidir (Azarmi ve ark., 2002).

Tablet kalitesi sadece partikül boyutu, şekli, kristalitesi, partikül deformasyon özellikleri ve tablet bileşiminden etkilenmez, aynı zamanda baskı kuvveti ve taret hızı gibi tablet oluşturma şartlarına da bağlıdır. Bu yüzden ilaç endüstrisinde sabit ve sağlam bir tablet kalitesi elde etmek hâlâ zorlu bir iştir (Kimura ve ark., 2012).



Çizelge 1.3'te moksifloksasin film tablet üretim akış şeması gösterilmektedir.



Çizelge 1.3. Moksifloksasin 400 mg Film Tablet Üretim Akış Şeması

### 1.1.3. Çözünürlük ve Çözünme Hızı

Bu bölümde çözünürlük ve çözünme hızını etkileyen faktörler kantitatif olarak incelenecektir. Bu şekilde bir etken maddeyi veya maddeleri çözelti tipi farmasötik dozaj şekli içinde hazırlarken, ortaya çıkan problemlerin çözümü daha kolay olacaktır. Ayrıca pek çok farmasötik dozaj şekli için, özellikle de tablet, kapsül gibi katı oral dozaj şekillerinden etkin maddenin absorpsiyonu, bu etkin maddenin çözünme hızına bağlıdır. Bu nedenle çözünürlük ve çözünme hızı, çözelti tipi farmasötik dozaj şekillerinin formülasyonu ve katı dozaj şekillerinden etkin maddenin çözünme hızı, absorpsiyonu ve biyoyararlanımını açıklamak açısından çok önemlidir.

Çözünürlük değişik şekillerde ifade edilir. USP 24, çözünürlüğü; 1 g maddenin içinde çözünürlüğü çözücünün mililitre (ml) olarak miktarını ifade eder. Örneğin 1 g borik asit 18 ml su, 18 ml alkol veya 4 ml gliserin içinde çözünür.

Çözünme hızı, bir tablet veya başka bir oral katı dozaj şekli, beher içindeki suya atılır yahut oral yolla alınırsa etkin madde dozaj şeklinden çözeltiye geçmeye başlar. Sürekli salım dışında kalan katı oral dozaj şekilleri dezintegrasyon ve dezagregasyon sonucu etkin maddeyi salmaya başlarlar. İşte bu salım hızına çözünme hızı denir. Çözünme hızı; birim zamanda oral katı dozaj şeklinden çözünerek çözünme ortamına geçen etkin madde miktarı (veya daha genel anlamda katı madde miktarı) olarak tanımlanabilir.

Pek çok ilaç için, absorpsiyon ile çözünme hızı arasında belirgin bir istatistiksel ilişki bulunmuştur. Yavaş çözünme hızına sahip ilaçlar suda çözünürlüğü az olan ilaçlara benzer bir davranışla değişken veya zayıf absorpsiyon gösterirler. Çözünme hızı  $1.0 \text{ mg dk}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ 'den düşük olan ilaçlar ciddi absorpsiyon ve biyoyararlanım problemleri gösterirler. Oysa Çözünme hızı  $1.0 \text{ mg dk}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ 'den büyük olan ilaçlarda absorpsiyon için çözünme, hız sınırlayıcı basamaktır. Noyes-Whitney eşitliğine göre çözünme hızı;

$$dC/dt = K.S(C_s - C)$$

C : İlacın çözeltideki konsantrasyonu

C<sub>s</sub> : İlacın ortamdaki çözünürlüğü

S : Katı ilacın yüzey alanı

K : Ortamda ilacın difüzyonu ile ilgili hız sabiti

eşitliği ile verilmektedir.

Bu eşitlik incelendiğinde çözünme hızının, ortamdaki ilacın çözünürlüğü ve yüzey alanı ile doğru orantılı olduğu gözlenir. Bu bilgiler ışığında, etkin maddelerin yüzey alanı arttırıldığında çözünme hızı artmakta olduğunu söyleyebiliriz.

Ayrıca belirli koşullar altında yapılan bir çözünme testi sonucunda etkin maddenin dozaj formundan çözünme profili, zamana karşı çözünen kümülatif (yığılmalı) etkin madde miktarının ölçülmesiyle oluşturulmaktadır. Çözünme profilleri ve çözünme verileri (zaman-çözünen etkin madde miktarları) değerlendirilerek, etkin maddenin dozaj formundan çözünme mekanizması belirlenmekte ve sayısal parametreler elde edilmektedir; böylece aynı etkin maddenin farklı durumlar için (örn: formülasyon gelişimi / değişimi, imalat yöntemi veya yerinin değişmesi, seri içi ve seriler arası çözünme değişiminin veya stabilitenin incelenmesi gibi) elde edilen çözünme profilleri karşılaştırılabilmektedir. Çözünme verilerinin değerlendirilmesi için farklı matematiksel modeller bulunmaktadır. Farklı teorilere dayanan bu modeller genellikle doğrusal bir eşitlik şeklindedir ve etkin maddenin dozaj formundan çıkış mekanizmasını tanımlamaktadır. Çözünme verileri bu eşitliklere uygulanarak lineer regresyon yapılmakta ve doğrusal denklemin  $m$  (eğim),  $n$  (kesişim) değerleri ve doğrusallık derecesini gösteren  $r^2$  (determinasyon katsayısı) değerleri hesaplanmakta ve istatistiksel olarak değerlendirilmektedir. Etkin maddenin çözünmesinin hangi modele uyum gösterdiği, bu parametrelerden de belirlenmektedir. Ayrıca bu parametreler çözünme profillerinin karşılaştırılması için kullanılmaktadır.

Katı oral dozaj formundaki etkin madde ve yardımcı hammaddeler ile oluşan farmasötik tozların partikül boyutlarının üretilecek bitmiş ürün niteliğindeki tablet formundaki ilaçların çözünme hızına etkisi büyük önem taşımaktadır.

Tüm ilaç geliştirme işlemleri boyunca başlangıçta etkin maddenin partikül boyutunun doğru belirlenmesi (QbD) ve bu etken madde kullanılarak yapılacak ilaç üretimindeki kritik kontrol parametrelerinin kontrol altında tutulması ve bitmiş ürün spesifikasyonlarına uygun ve kararlı bir ürünün oluşmasında çok önem taşımaktadır.

İlacın vücut içerisinde ideal olarak emilebilmesi için öncelikle çözünmesi gereklidir. Çözünürlük ve çözünme hızı olarak adlandırılan ‘dissolüsyon parametresi’, ilacın etkinliği bağlamında önemli bir kritik proses parametresi’ dir (Stangler, 2011). Çözünürlük ve çözünme hızını etkileyen etmenler sıralandığında, partikül büyüklüğü, karıştırma hızı, sıcaklık, basınç, çözücünün viskozitesi, yüzey etkin maddeler ve ortamın pH’sı şeklindedir. Ayrıca partikül büyüklüğü, büyük ve organik moleküllerin küçük moleküllere göre suda daha az çözünürlüğe sahip oldukları ve genel olarak

molekül ağırlığı artışı ile çözünürlüğün azaldığı bilinmektedir. Tozların karakterizasyonu; ön formülasyon çalışmalarında toz teknolojisinin çok önemli bir yeri bulunmaktadır. Toz teknolojisi, tozların temel akış prensipleri, karıştırma, tablet baskı ve kapsül dolun işlemlerini tanımlamaktadır.

Tozların akış özelliği, partiküllerin boyutları, şekilleri ve yüzey morfolojisi önemli olup, formülasyonun içerik tekdüzeliğinin, homojenitesini ve çözünme hızını etkileyebilir. Üretimde seriden seriye farklılıkları kaldırmak ve prosesin stabil bir şekilde sonuç vermesi adına bu özelliklerin ürün tasarım aşamalarında sınırlarının net belirlenmesi ve kontrol altına alınması gereklidir (QbD).

### 1.1.3.1. Çözünme testinin önemi

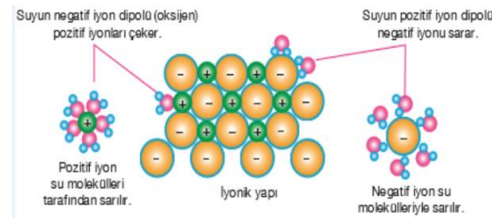
Çözünme, çözeltiyi oluşturan çözücü ve çözünen tanecikleri karıştırırken çözücü tanecikleri, çözünen taneciklerinin etrafını kuşatır. Dolayısıyla, her iki tür tanecik arasında bir etkileşim oluşur. Bu olaya çözünme denir.

Bir maddenin başka bir maddeyi çözebilmesi için, her iki maddenin moleküller arası çekim kuvvetlerinin birbirine yakın olması gerekir. Genellikle, benzer türdeki maddeler birbiri içerisinde çözünür. Yani, polar çözücüler polar yapıları maddeleri çözerken, apolar çözücüler de apolar yapıları maddeleri çözerler.

Polar moleküllerin '+' ve '-' kutuplu uçları vardır. Farklı moleküllerin zıt yüklü uçları arasında moleküller arası uzaklığa bağlı olarak etkileşimler görülür.

Apolar molekül olan  $\text{CCl}_4$ 'ün polar molekül olan suda çözünmesi beklenmez. Bunun nedeni  $\text{H}_2\text{O}(\text{su})$ -  $\text{H}_2\text{O}(\text{su})$  arasındaki dipol-dipol etkileşimlerinin,  $\text{CCl}_4$ - $\text{H}_2\text{O}$  arasında oluşacak dipol-indüklenmiş dipol bağından daha kuvvetli olmasıdır.

Apolar molekül olan  $\text{I}_2$  katısı, apolar molekül olan  $\text{CCl}_4$  sıvısında iyi çözünür. Çünkü  $\text{I}_2$ - $\text{CCl}_4$  arasındaki London kuvvetleri,  $\text{I}_2$ - $\text{I}_2$  moleküllerini ayıracak kadar kuvvetlidir.



Şekil 1.25. İyonik kristallerin suda çözünmesi

**Çözünme Entalpisi,** Çözünme sırasında üç temel etkileşim gözlenmektedir.

- ◆ Çözücü-Çözücü-çözücü etkileşimi

- ◆ Çözünen-çözünen etkileşimi
- ◆ Çözücü-çözünen etkileşimi

Çözücü-çözücü etkileşiminde çözücü molekülleri ayrılırken ( $\Delta H_1$ ), çözünen-çözünen etkileşiminde çözünen moleküller birbirinden ayrılırlar ( $\Delta H_2$ ). Bu ayrılmaların gerçekleşebilmesi için enerji gerekir. Bu nedenle ayrılmalar endotermiktir.

Çözücü-çözünen etkileşiminde moleküller veya iyonlar karışırlar. Bu etkileşim endotermik veya ekzotermik olabilir ( $\Delta H_3$ ). Çözünme olayının tamamında meydana gelen ısı değişimi çözünme entalpisi ( $\Delta H_{\text{çözelti}}$ ) olarak adlandırılır. Çözünme entalpisi bu üç etkileşimin ısıları toplamına eşittir.

$$\Delta H_{\text{çözelti}} = \Delta H_1 + \Delta H_2 + \Delta H_3$$

Oral yolla verilen katı bir dozaj formundan etkin maddenin absorpsiyonu, bu etkin maddenin dozaj formundan açığa çıkması, çözünmesi veya fizyolojik koşullar altında çözünür hale gelmesi ve gastrointestinal sistemden geçmesine bağlıdır. Bu adımlardan ilk ikisi olan etkin maddenin salımı ve çözünmesi kritik faktörlerdir ve bu nedenle in vitro çözünme hızı tayini, in vivo performansın önceden tahmini için uygun bir gösterge olabilmektedir. Bir ilacın seriden seriye kalite güvenliğinin kontrolü içinde çözünme testi oldukça önemlidir. Dahası yasal bir zorunluluktur. Kullanım ruhsatı alan bir ilacın farmakopelerde yer alan çözünme testi ile ilgili gereksinimleri mutlaka karşılaması gerekmektedir.

Herhangi bir ilacın emilmesi için öncelikle çözünmesi gereklidir. Tamamen çözünmemiş olan bir ilaç mide-barsak kanalından tam olarak emilmez. Bu nedenle herhangi bir etkin maddenin sudaki ve vücut sıvılarındaki çözünürlüğünün bilinmesi ve belirlenmesi yeni ilaç keşiflerinde ve formülasyon geliştirme aşamalarında oldukça önemlidir. Çözünürlük bir etkin maddenin bir çözücünde normal şartlarda, belirli bir sıcaklık derecesinde, çözünebildiği en fazla miktardır.

Etkin madde ve beraberindeki yardımcı hammaddeler ile oluşturulan tozların temel akış prensipleri, karıştırma, tablet basımı ve kapsül doldurma işlemleri açısından, tozların akış özelliği, partiküllerin boyutları, şekilleri ve yüzey morfolojisi ön formülasyon aşamasında çok önemli olup, formülasyonun içerik tekdüzeliğini (Content Uniformity), homojenitesini ve çözünme hızını etkileyebilir. Üretimde seriden seriye farklılıkları kaldırmak için (kararlı bir proses) bu özelliklerin prosese başlamadan belirlenmesi ve kontrol altına alınması gerekmektedir.

Partikül büyüklüğü ve dağılımı özellikle tablet ve kapsül teknolojisinde çok daha önemlidir. Emilimi çözünme hızı ile sınırlı etkin maddelerin partikül büyüklüğü emilime direkt etki eder (Jinno ve ark., 2006).

Tozların partikül büyüklüğü değişince spesifik yüzey alanları da değişir. Bunun sonucunda ilacın vücut sıvılarında çözünme hızı değişir. Partikül büyüklüğü ve dağılımının tayini bir ürünün ön formülasyon aşamalarında çok önemlidir (Quality by Design, 2009).

Tanecik boyutunu küçültmenin avantajları: Çözeltilerde, çözünen maddenin tanecik boyutunun küçültülmesi, yani maddenin ufalanıp toz haline getirilmesi katı haldeki maddelerin çözünme hızını artırır. Çözünen maddenin tanecik boyutu küçültüldüğünde, çözücü maddenin tanecikleri, daha fazla çözünen maddenin taneciği ile temas eder yani etrafını sarar ve bu nedenle çözünme olayı hızlanır. Çözünme testi, ürünün terapatik bir etki göstermesi için ilacın emiliminin gerekli olduğu tüm katı oral dozaj formlarının performansını göstermek için kullanılan zorunlu bir testtir. Çözünme, standart şartlar altında belirli bir zamanda bilinen bir miktarda ilaç maddesinin çözelti haline geldiği süreç olarak tanımlanmaktadır. Farmasötik açıdan, çözünme, oral formdan salınan, gastrointestinal kanalda çözünen ve sistemik dolaşım içine emilen bir işlemdir. İlaç çözünme testi, ilaç üretiminin temel bir parçasıdır ve ayrıca, bir üründen ilaç salınımının partiden partiye tutarlılığını izlemek için bir kalite kontrol aracı olarak da kullanılır.

İlaç bileşeninin oral kullanımdan sonra hareket etmesi için çözeltiliye geçmesi ve bağırsak duvarlarından vücuda yayılması gerekir. Bu işlemde ilk adım, ilaç dozaj formunun parçalanması ve ardından aktif maddenin çözünmesidir.

Ayrıca, partikül boyutunun çözünme derecesi üzerine etkisi, ilaç farmasötik formunun fiziksel-kimyasal özelliklerine ve aktif bileşenin emilim derecesine, gastrointestinal sistemin fizyolojik koşullarına bağlıdır.

Etkin maddenin partikül boyutu özelliği hedef bitmiş ürün kalite parametresi ve serbest bırakma spesifikasyonu olmayıp, katı dozaj şeklinin direkt çözünmesini etkilediğinden “dağılma” ve “dissolüsyon” parametreleri bitmiş ürün kalite parametresidir (Yüce ve Çapan., 2010).

Katı dozaj şeklindeki ilaçlar için, çözünme hızı testi, öncelikle partikül büyüklüğü ve ardından sertlik ve dağılma parametresine bağlı bir parametre olarak karşımıza çıkar.

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Çapan ve arkadaşları, çözünürlük ve çözünme hızına etki eden faktörleri bir kitapta toplayarak, çözünürlük ve çözünme hızına etki eden faktörlerden birinin ilacın içerisine giren hammaddelerin (özellikle etkin madde) partikül büyüklüğü parametresi olduğunu akademik verilerle tespit etmişlerdir (Çapan, 2004).

Yüce ve Çapan (2010), tasarımı kalite yaklaşımı ve unsurları üzerinde çalışmış olup, ilacın dizayn aşamasında dikkat edilecek adımlar ve ürün kalitesini ve üretim verimliliğini arttıran QbD yaklaşımını ve ona ait unsurları tanımlamışlardır. Bu çalışmada anlatılan formülasyona giren maddeler ve gerçekleştirilen prosesle ilgili parametrelere ait bazı özelliklerin kritik proses parametresi olduğu, ürünün kalitesine direk etki ettiği QbD yaklaşımı ile desteklenmiştir.

Bir aktif farmasötik bileşenin hammadde değişkenliği ve ikincil sürekli farmasötik üretimde işlenebilirliğinin önemi noktasında çalışmalar Stauffer ve arkadaşları, 2018 tarafından yapılmış ve sürekli üretim süreci bağlamında farkı sentetik yollarla üretilen aynı etkin maddenin bitmiş ürün olarak üretilen seriler arasındaki değişkenliğe etki eden faktörleri sıralamışlardır. Bunlardan birinin de partikül boyutu dağılımı ve aglomerat gücü olduğu tezi öne sürülmüştür.

Peter ve arkadaşları, 2006 başlangıç materyallerinden olan API' lerin (API, Active Pharmaceutical Ingredients ) farklı kaynaklardan elde edilmesi ile ortaya çıkan impüriteleri tolere etmek için saflık yönteminin geliştirilmesi için bir strateji ve kalite gerekliliklerinin oluşturulmasına yardımcı olmak için başlangıç malzemelerinin test değerlendirmesi üzerine çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmada ise bahsedilen impürite gibi kritik proses parametresi olan çözünme hızı parametresine etkin maddenin partikül boyutunun ne şekilde etki ettiği reel üretilen ürünler ve elde edilen analitik sonuçlar üzerinden yapılacaktır.

Khlebnikova, 2012 "Journal of Validation Technology" adlı kitabında tanımlayıcı istatistikler, kontrol grafikleri, prosesin kararlılığını ve sonrasındaki tolerans aralıklarını kapsayan ve Amerika İlaç Ajansı (US Food and Drug Administration's Guidance) tarafından da kabul edilen proses te elde edilen dataların bir istatistiksel değerlendirme ile yapılması gerektiği üzerinde durmuştur.

Harun ve arkadaşları, 2013 etkin madde partikül büyüklüğünün, "Glibenclamide" etkin maddesi kullanılarak üretilen tabletlerin çözünmesine olan etkisini araştırmış ve bu etkin madde özelinde partikül büyüklüğü dağılımının optimal aralığını belirlemişlerdir.



Yapılan literatür ve patent başvurularından da görüleceği gibi ilaç üretim proseslerinin iyileştirilmesi ve etkin madde partikül boyutunun bitmiş ürün çözünme hızına etkisini araştıran çok fazla bir çalışma yer almamaktadır. Kalite bakışı ile optimum partikül boyunun belirlenmesi ve proseslerin daha kararlı hale getirilmesi noktasında böyle bir çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Birçok araştırmacı, farmasötik tozların PSD'lerinin, ön karıştırma / karıştırma, granülasyon, kurutma, öğütme, karıştırma, kaplama, kapsülleme ve sıkıştırma dahil olmak üzere katı oral dozaj formları için üretim işlemlerinin hemen hemen her aşamasında önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Hlinak, ve ark., 2006).

Demir ve Aksu, 2014 tasarımıyla kalite (QbD) yaklaşımı kapsamında deksketoprofen trametamol tabletlerinin modelleme teknolojisi kullanılarak proses ve formülasyon tasarım aralığının belirlenmesi ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. Tasarım alanı sınırlarının dışına çıkılıp çıkmadığının göstergesi olan Kritik Kalite Özelliklerinin de (CQA) sürekli takip edilerek kontrol altına alınması gerektiği hususu üzerinde durmuşlardır.

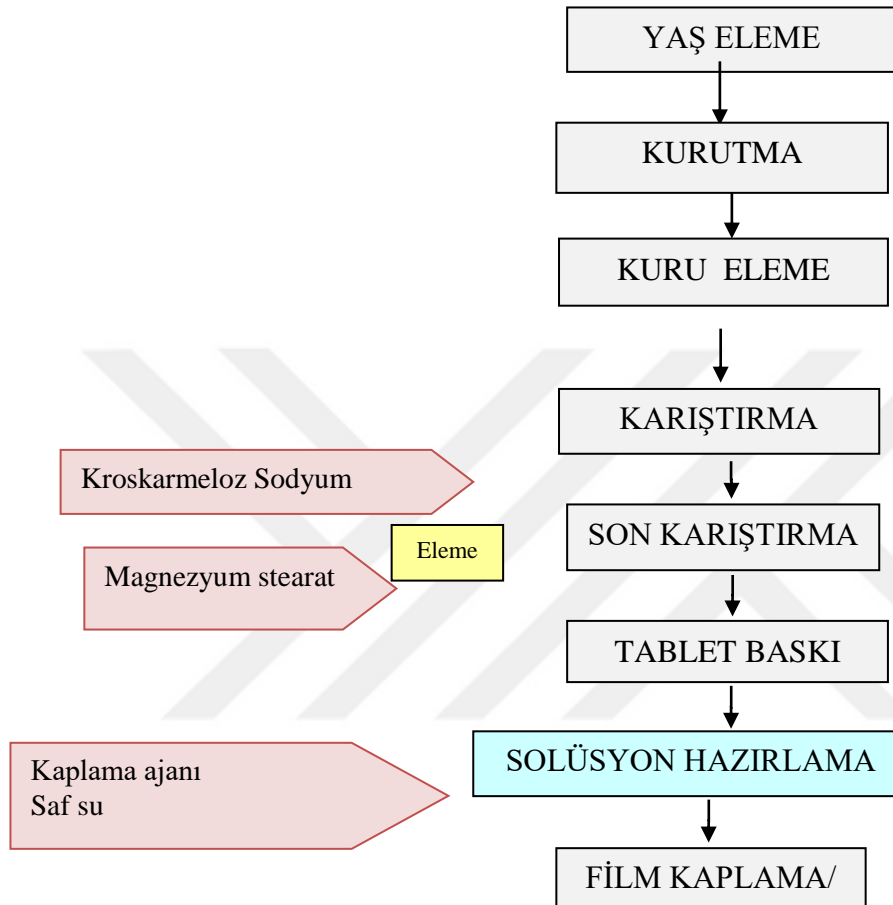
PSD ile kritik kalite özellikleri arasındaki ilişkiyi belirlemek, proses verimini arttırmak ve dolayısıyla optimum PSD'yi tanımlamak için araştırma yapmış ve etkin bir formülasyon tasarımı için PSD' nin incelenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

PSD ile formülasyon sürecinin verimi ve diğer kalite göstergeleri arasındaki bağlantıyı anlamak için PLS modelini öneriyor (Kısmi en küçük kareler). Bu model, optimum bir formülasyon işlemiyle sonuçlanan ve beklenen PSD aralığını tanımlamak için kullanılabilir. Sürecin sonucunu etkileyen formülasyon sürecine ilişkin girdi değişkenleri olarak dahil edilmesi de gerekebilir (Burke, 2015).

İlaç endüstrisindeki kalite ölçümleriyle ilgili güncel tartışmalara katkıda bulunmuş ve kalitenin, firmaların kaynaklarına dayalı olarak farmasötik üretim tesislerinin OPEX performansı ile ölçülmesinin faydaları ve kalitenin OPEX performansı üzerindeki etkisini araştırmıştır. Bir farmasötik üretim sahasının, genel verimliliği artırmak için proseslerini sürekli olarak iyileştirmesini ve yüksek kaliteli performans ölçümlerini OPEX temelli yapmaları gerektiğinin üzerinde durmuştur (Mänder, 2016).

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Üretim prosesi akış şeması aşağıda verilen moksifloksasin film kaplı tablet üretimi İLKO İlaç A.Ş.' de yapılmıştır.



**Çizelge 3.1.** Moksifloksasin tablet optimizasyon çalışması tezine ait proses akış şeması

Çizelge 3.1’de kalite bakışı ile ilaç üretim proseslerinin iyileştirilmesi ve etken madde partikül boyutunun bitmiş ürün çözünme hızına etkisinin araştırılması kapsamında üretilen ve analizleri yapılan Moksifloksasin 400 mg film kaplı tablet üretim prosesi akış şeması verilmiştir.

### 3.1. Etken Madde Partikül Büyüklüğü Belirleme Metodu

Malvern Master Sizer Hydro 2000S cihazı kullanılarak lazer difraksiyon metodu ile analiz yapılmıştır.

Cihaz	: Malvern Mastersizer-2000
Numune Hücresi	: Hydro 2000S
Aralık	: 0.020-2000 mm
Analiz Modeli	: Polidispers
Ölçüm Hassasiyeti	: Oldukça Hassas
Numune Refraktif İndeks	: 1,500
Dağıtıcı Adı	: Ayçiçek yağı
Dağıtıcı Refraktif İndeks	: 1,468
Ölçüm Süresi	: 10 saniye
Background Süresi	: 10 saniye
Obscuration	: % 15 - % 20
Karıştırma Hızı	: 3000 rpm

Numune Hazırlanışı: 100 mg numune test tüpüne alınır ve 20 ml dağıtıcı çözelti ilave edilerek karıştırılır ve 2 dk çalkalanır, sonra 30 s ultrasonik banyoda tutulur.

### 3.2. Yarımamul Toz Karışım Elek / Boyut Analizi Metodu

Her test için 0.1 g yakınlıkta boş elekler tartılır. En üstteki eleğe, tartılan numune miktarları koyulur ve kapağı kapatılır. Elek içerisindeki numune 5 dk çalkalanır, sonra madde kaybı olmaksızın numunelerin her biri yuvanın içerisinde dikkatli bir şekilde çıkartılır. Her bir elek tekrar tartılır ve her biri için miktar belirlenir. Benzer şekilde her bir eleğin üzerindeki madde ağırlıklarını belirlenir.

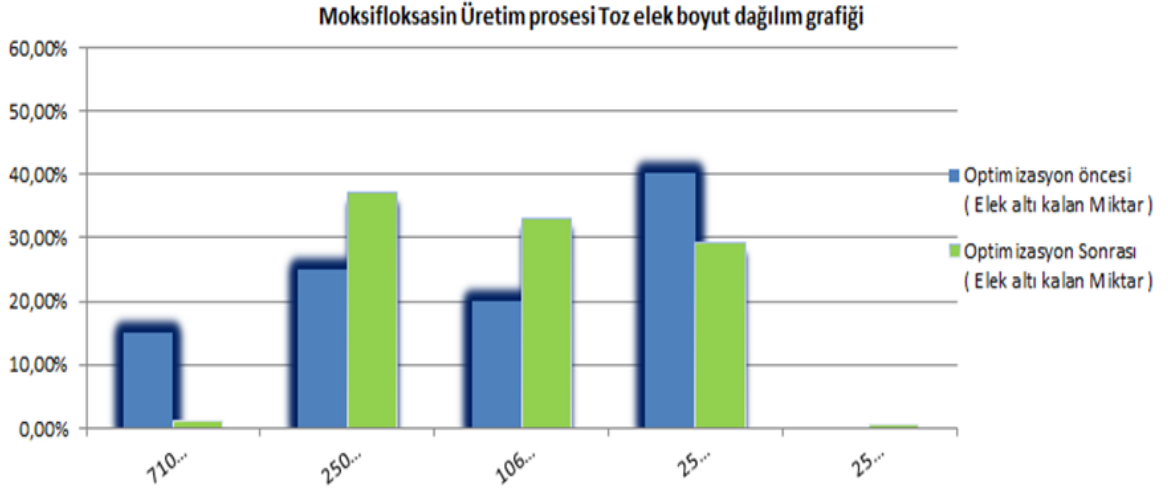
Tekrar elek içindeki madde ile 5 dk elenir. Daha önce açıklandığı gibi her bir elek tekrar tartılır. Bitiş kriterlerine kadar bu basamaklar tekrarlanır. Analiz bittiği zaman malzemelerin kütleleri birleştirilir. Toplam kayıp orijinal numunenin ağırlığının %5'ini aşmamalıdır. Taze numune ile analiz tekrarlanır fakat kullanılan eleme zamanı daha önce kullanılan zamanlar toplamına eşittir. Bu eleme zamanının şartlarının son nokta tayini için uygunluğuna karar verilir. Bu son nokta, belirli bir malzeme için tayin edildikten sonra ileride yapılacak analizler için tek sabit zaman kullanılabilir, normal varyasyon içinde partikül boyut dağılımının azalması sağlanır.

Eleme işlemi 40 sarsma şiddetinde 20 dk boyunca uygulandı.

Proses optimizasyonu kapsamında MFH6 1.0 elek keskin bıçak yönü 5500 rpm ile eleme yapıldı. Yapılan elek analizi sonucu elde edilen veriler Çizelge 3.2'de verilmektedir. Şekil 3.1'de ise yapılan optimizasyon öncesi ve sonrası boyut analizleri grafik halinde verilmektedir.

Elek boyutu ( mikron)	% Miktar Optimizasyon Öncesi	% Miktar Optimizasyon Sonrası
710 - 900	15,00%	1,00%
250 - 355	25,00%	37,00%
106 - 185	20,00%	33,00%
25 - 75	40,00%	29,00%
< 25	0,10%	0,10%

Çizelge 3.2. Moksifloksasin üretim prosesi toz elek boyutu verileri



**Şekil 3.1.** Moksifloksasin üretim prosesi toz elek boyutu verileri görsel grafiği

### 3.3. Bitmiş Ürün Dissolüsyon Metodu

Bu çalışmada, etkin madde partikül büyüklüğünün, moksifloksasin etkin maddesi kullanılarak üretilen tabletlerin çözünmesine olan etkisi aşağıdaki metot ile incelenmiştir. İdeal partikül büyüklüğü aralığı belirlenmesi için bu etkin madde ile üretilen serilerin bitmiş ürün dissolüsyon verileri incelenmiştir.

Bitmiş ürün tabletlerden çözünme testi sonrası ortalama değerler alınarak Moksifloksasin etkin maddesinin çözünmesinin artan partikül büyüklüğü fraksiyonu ile azalıp azalmadığı incelenmiştir (Limit: 6 tablet üzerinden çalışması durumunda sonucun en az %80 olması veya 12 tablet üzerinden çalışılması durumunda sonucun en az %75 olması gerekmektedir).

Parçacık büyüklüğü analizi malver cihazı ile yapılmış olup, moksifloksasin tabletlerin bitmiş ürün çözünme testi USP, type II (paddle), 50 rpm, 0,1N HCl İle HPLC 'de yapılmıştır.

#### Çözünme Testi / Dissolüsyon Parametreleri

<b>Ortam</b>	: 0,1 N HCl
<b>Hacim</b>	: 900 ml
<b>Aparat</b>	: USP Type 2 ( paddle )
<b>Hız</b>	: 50 rpm
<b>Sıcaklık</b>	: 37.0 °C ± 0,5 °C

**Kromatografik Şartlar ( HPLC )****Kolon** : C18 ( 150X4,6 mm ), 5 $\mu$ **Akış Hızı** : 1,5 ml/dk**Dalga Boyu** : 293 nm**Enjeksiyon Hacmi** : 10  $\mu$ l**Kolon Sıcaklığı** : 45°C**Auto Sampler Sıcaklığı** : 15°C**Enjeksiyon süresi** : 7 dk.**Çözücü** : 0,1N HCl**Mobil Faz A** : 0,5 g Tetrabutilamonyum hidrojen sülfat, 1 g potasyum dihidrojen Fosfat 500 ml su içinde çözülür üzerine 2 ml fosforik asit eklendikten sonra 1000 ml'ye su ile seyreltilip karıştırılır.**Mobil Faz B** : Metanol**Mobil Faz** : Mobil Faz A (% 70) Mobil Faz B (%30)**0,1 N HCl Hazırlanışı** : %37'lik 83 ml HCl 10 litrelik balon jjojeye aktarılıp deiyonize su ile 10 litre hacmine tamamlanarak karıştırılır (gerekli miktar HCl kullanılarak pH 1,2' ye ayarlanır). Hazırlanan bu çözelti 20 dk degaze edilerek kullanılır.**Standart Çözeltisi Hazırlanışı (2 adet hazırlanır):** 5.55 mg moksifloksasine eşdeğer 6.06 mg moksifloksasin hidroklorür çalışma standardı 25 ml'lik balon jjojeye tartılır, bir miktar 0,1 N HCl ile çözüldükten sonra 25 ml'lik hacmine 0,1 N HCl ile tamamlanır. İyice karıştırıldıktan sonra 0.45  $\mu$ m PTFE filtreden süzülerek HPLC vialine aktarılır. ( $C_{Moks} = 0.222$  mg/ml)**Moksifloksasin 400 mg Film Tablet için Numune Çözeltisi Hazırlanışı:** 6 adet çözünme beherine 900'er ml 0,1N HCl aktarılır ve ortam 37 $\pm$ 0.5°C'ye getirildikten sonra her bir beher içine birer adet Moksifloksasin 400 mg film tablet atılır. Çözünme cihazı 50 rpm dönme hızında çalıştırılır. 30 dk sonunda beherden çekilen numunelerden 5 ml alınarak, 10 ml'lik balon jjojeye çözücü ile tamamlanır. 0,45  $\mu$ m PTFE filtreden süzülerek HPLC viallerine aktarılır. ( $C_{Moks} = 0.222$  mg/ml)

**TESTİN UYGULANIŞI:**

- Standart 1 çözeltisinden 1 kez enjekte edilir.
- Standart 2 çözeltisinden 5 ardışık enjeksiyon yapılır.
- Numune çözeltileri birer kez enjekte edilir.
- Her 12 numuneden sonra ve set sonunda Standart 2 çözeltisi kontrol amaçlı 1 kez enjekte edilir.

**Sistem Uygunluk Parametreleri:**

- 5 ardışık Standart 2 enjeksiyonunun pik alanları arasındaki %RSD 2,02 dan fazla olmamalıdır.
- Standart 1 ve standart 2 arasındaki uyum %98.0- 102.0 arasında olmalıdır.
- Kontrol standart uyumu %97-%103 arasında olmalıdır.
- Moksifloksasin pikinin simetri faktörü 0,8-1,5 arasında olmalıdır.
- Standart 2 çözeltisinden elde edilen kromotogramlarda ana pikin simetri faktörü 2,0'dan fazla olmamalıdır.
- 

**Hesaplamalar: (400 mg Moksifloksasin Film tablet)**

$$\% \text{ Moksifloksasin} = \frac{A_N}{A_S} \times \frac{W_S}{25} \times P \times \frac{900}{400} \times \frac{10}{5} \times 0.916 \times 100$$

- $A_N$  : Numune çözeltisinden elde edilen kromotogramdaki Moksifloksasin pik alanı
- $A_S$  : Standart 2 çözeltisindeki Moksifloksasin pik alanı
- $W_S$  : Standart 2 çözeltisindeki Moksifloksasin HCl tartımı, mg
- $P$  : Standart potensi, as is
- 0,916 : Çevirme Faktörü

Moksifloksasin 400 mg film tablet için % çözünürlük limiti:

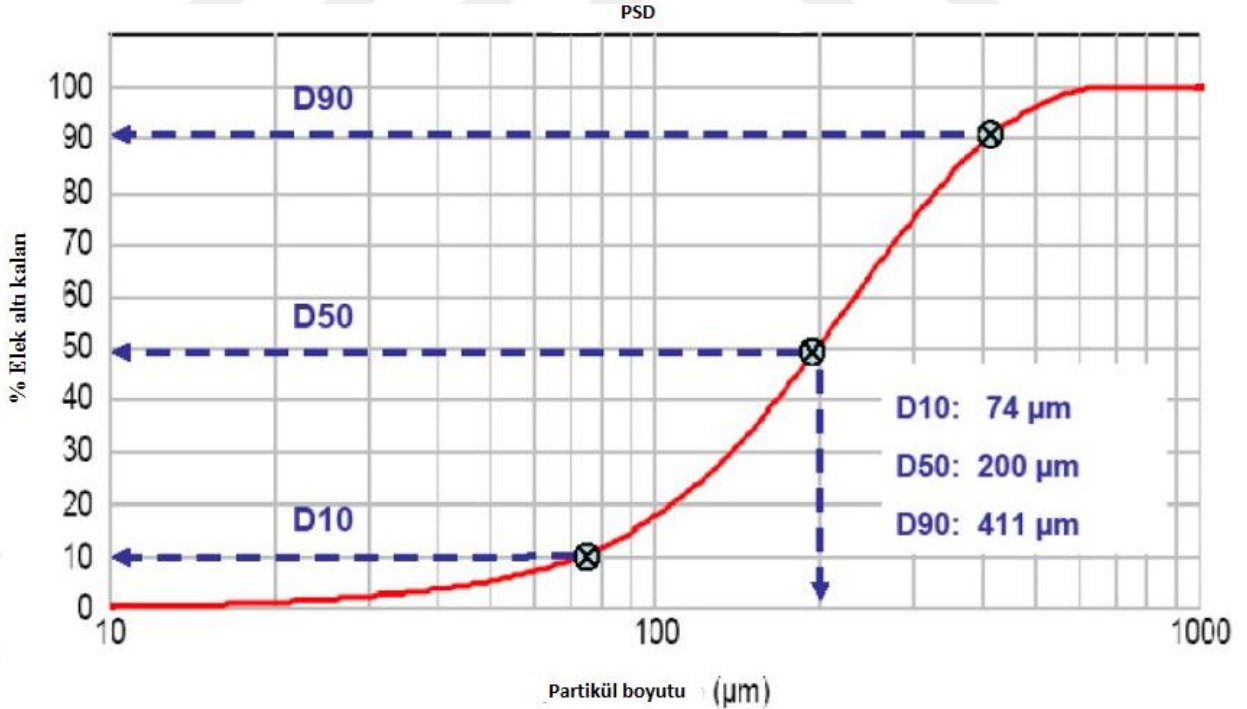
30 dakikada min. %80,0 (Q=% 75,0)

### 3.4. Kullanılan Ekipmanlar

#### 3.4.1. Partikül Büyüklüğü Ölçüm Cihazı

Çalışmada partikül belirleme işlemleri lazer kırınım yöntemi kullanılarak yapıldı. Kabul kriterleri olarak d10, d50 ve d90 limitleri kullandı. Bu parametreler, numunelerin yüzde kaçının belirli bir partikül boyutunun altında olduğunu açıklayan kümülatif boyut dağılımını belirtir. d10, d50 veya d90, numunenin %10, %50 veya %90'ının altında kaldığı parçacıkların boyutunu temsil eden %10,%50 veya %90'da kümülatif boyut dağılımına karşılık gelen boyut değeri olarak tanımlanır.

Örneğin, bir lazer difraksiyon ölçümünden elde edilen ebat dağılım verileri, Şekil 3.2'de gösterilen kümülatif bir ebat dağılımı olarak çizilir. Bu, d50'nin, partiküllerin %50'sini temsil eden 200  $\mu\text{m}$ 'nin (yani, medyan çapının) altında olduğunu gösterir. Benzer şekilde d10 ve d90 74  $\mu\text{m}$  ve 411  $\mu\text{m}$  olup, parçacıkların %10'unun sırasıyla 74  $\mu\text{m}$ 'nin altında olduğunu ve parçacıkların %90'ının 411  $\mu\text{m}$ 'nin altında olduğunu gösterir. Bireysel boyut ölçümü için, d10, d50 ve d90'dan her birinin bir aralık değil, bir boyut değeri olduğu belirtilmelidir. Bu değerler farklı ölçümlerde veya farklı örneklerde değiştirilir.



Şekil 3.2. Kümülatif partikül dağılımı örneği

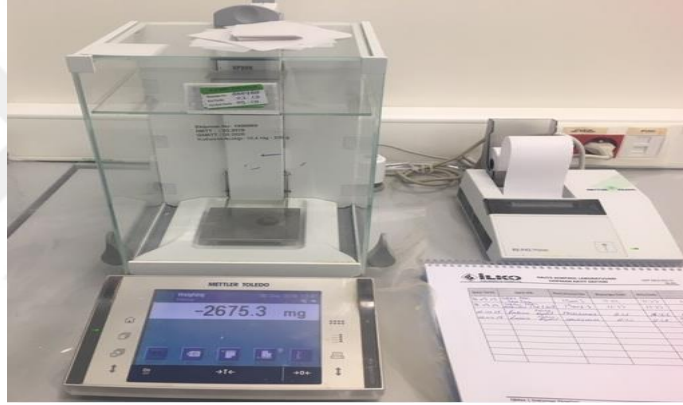




Şekil 3.3. Malvern partikül büyüklüğü ölçüm cihazı

### 3.4.2. Hassas Terazi

Şekil 3.4’de verilen hassas terazi, Moksifloksasin 400 mg film kaplı tabletin dissolüsyon testi öncesinde, metot da belirtilen adet kadar tartılması işleminde kullanılmıştır.



Şekil 3.4. Hassas terazi

### 3.4.3. Dissolüsyon Cihazı

Şekil 3.5’de verilen dissolüsyon cihazı, Moksifloksasin 400 mg film kaplı tabletin çözünme hızı tayininde kullanılmıştır.



Şekil 3.5. Dissolüsyon cihazı

#### 3.4.4. HPLC (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi)

Şekil 3.6'da verilen HPLC cihazı moksifloksasin 400 mg film kaplı tabletin çözünme hızı (dissolusyon) testi numunelerinin kromatografik şartlarda tayini için kullanılmıştır.



Şekil 3.6. HPLC Cihazı

Şekil 3.3, Şekil 3.4, Şekil 3.5 ve Şekil 3.6'da görselleri verilen cihazlar İLKO İlaç AŞ.'ye ait ekipmanlar olup bu tez çalışmasında kullanılmıştır.

#### 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI

Katı oral dozaj formundaki etkin madde ve yardımcı hammaddeler ile oluşan farmasötik tozların partikül boyutlarının üretilecek bitmiş ürün niteliğindeki tablet formundaki ilaçların çözünme hızına etkisi büyük önem taşımaktadır.

Tüm ilaç geliştirme işlemleri boyunca başlangıçta etkin maddenin partikül boyutunun doğru belirlenmesi (QbD) ve bu etken madde kullanılarak yapılacak ilaç üretimindeki kritik kontrol parametrelerinin kontrol altında tutulması ve bitmiş ürün spesifikasyonlarına uygun ve kararlı bir ürünün oluşmasında çok önem taşımaktadır.

İlacın vücut içerisinde ideal olarak emilebilmesi için öncelikle çözünmesi gereklidir. Çözünürlük ve çözünme hızı olarak adlandırılan “Dissolüsyon“ parametresi, ilacın etkinliği bağlamında önemli bir kritik proses parametresidir. (Critical Process Parameter, CPP) (Stangler, 2011)

İlacın etkinliği bağlamında bu çalışma ile;

- 1) İlaç üretim prosesinde, proses kabul limitleri dışına çıkacak parametrelerden etkin madde partikül dağılımının bitmiş ürün dissolüsyon (çözünme hızına) etkisinin görülmesi ve prosesin kararlı olması için operasyon çalışma aralığının ne olacağı belirlenmesi,
- 2) Bu amaca uygun olarak, elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve örnek vaka analizleri ile tezin desteklenmesi,
- 3) Global bir yaklaşım ile, ilaç proseslerinin kalite bakışı ile tasarlanması (Quality by design, QbD), proseslerin bu bakış açısı ile iyileştirilmesi (process improvement) ve nihai olarak güncel müşteri beklentilerini karşılayacak ve her daim sürekli iyileştirme (continuous improvement) ve gelişimi sağlayacak örnek bir kalite yönetim sisteminin uygulanması (Dedhia ve ark., 2005) (Quality management) amaçlanmıştır.

1.	Proses kararlılığı incelenecek ürün seçimi	Farklı hammadde tedarikçisinden gelen aynı etkin maddenin PSD farklılığının bitmiş ürün kalitesi üzerine etkisinin araştırılması
2.	Kritik kontrol parametre seçimi	Etkin Madde Partikül Büyüklüğü parametresinin bitmiş ürünün çözünme hızına etkisinin incelenmesi
3.	Data toplanması	Çalışma öncesinde ve sürecinde farklı partikül boyutu ile üretilen partilerdeki durumun görülmesi
4.	Prosesin kontrol durumu- kararlılığının görülmesi	İstatistiksel kontrol araçları kullanılarak (Cp, Cpk ) prosesin kararlılığına etkisinin görülmesi
5.	Prosesle ait dataların analizlenmesi	Sonuç olarak, ideal bir partikül boyutunun bitmiş ürün prosesinin kararlı ve stabil bir hale gelmesindeki öneminin tespiti
6.	Karar / Sonuç	Her daim belirlenen optimum değerlere sahip partikül boyutunda etkin maddenin tedarik edilerek üretime alınmasının sağlanması ve bu nedenle oluşabilecek ürün redlerinin önüne geçilmesi sağlanmıştır.

**Çizelge 4.1.** İlaç üretim proseslerinde sürekli iyileştirme ve proses optimizasyon yol haritası

Çizelge 4.1.'de verilen ilaç üretim proseslerinde sürekli iyileştirme ve proses optimizasyon yol haritası kullanılarak bu tez çalışmasının özelinde; steril olmayan katı form konseptinde olan Moksifloksasin hidroklorür etkin maddesi kullanılarak üretilen film tablet formundaki bir üründe, farklı hammadde tedarikçisinden gelen aynı etkin maddenin partikül büyüklüğü (PSD) farklılığının bitmiş ürün çözünme hızı kalitesi üzerine etkisi incelenmiştir.

#### **4.1. Etkin madde partikül büyüklüğü sonuçları**

Bu çalışmada amaç, etkin madde partikül boyutunun Moksifloksasin hidroklorür etkin maddesi ile üretilen tabletlerin çözünmesi üzerindeki etkisini araştırmaktır. Parçacık büyüklüğü dağılımının belirlenmesi için Toplamda 51 farklı partideki çözünme hızları incelenmiştir. 51 Partinin 14 adedi bu tez çalışması kapsamında proses optimizasyonu ile ilgili partilerdir. Sonuçlar Çizelge 4.2'de verilmektedir.

Etkin Madde: Moksifloksasin HCl						
Film Kaplı Tablet Parti No	Hammadde Lot no	Hammadde Üretici	Hammadde PSD (d:10)	Hammadde PSD (d:50)	Hammadde PSD (d:90)	FT Disolusyon ortalama (%) Limit: 30 dk. Min %80 (Q=75)
1419	14008	A	6	23	50	81
1420	14008	A	6	23	50	76
1501	14010	B	3	17	51	82
	15001	B	2	9	47	
	15002	B	2	18	77	
1502	15003	B	3	20	64	84
1503	15003	B	3	20	64	84
	15004	B	3	20	64	
1504	15004	B	3	20	64	85
1505	15004	B	3	20	64	90
	15005	B	2	15	59	
	15006	B	1	16	47	
	15007	B	1	10	38	
1506	15007	B	1	10	38	88
	15008	B	2	18	71	
	15009	B	2	15	66	
1507	15009	B	2	15	66	86
	15010	B	2	13	53	
	15011	B	2	12	40	
1508	15011	B	2	12	40	80
	15012	B	2	19	59	
	15013	B	2	18	69	
1509	15013	B	2	18	69	78
	15016	B	2	15	50	
	15014	B	2	16	56	
1601	15014	B	2	16	56	81
	15015	B	2	14	51	
1602	15015	B	2	14	51	79
	16001	B	2	7	19	
	16002	B	2	8	30	
1603	16003	B	2	9	25	87
1604	16003	B	2	9	25	80
1605	16003	B	2	9	25	77
	16004	B	2	8	21	
1606	16004	B	2	8	21	78

Etkin Madde: Moksifloksasin HCl						
Film Kaplı Tablet Parti No	Hammadde Lot no	Hammadde Üretici	Hammadde PSD (d:10)	Hammadde PSD (d:50)	Hammadde PSD (d:90)	FT Disolusyon ortalama (%) Limit: 30 dk. Min %80 (Q=75)
1607	16002	B	2	8	30	84
	16004	B	2	8	21	
	16005	B	2	7	20	
	16006	B	2	8	22	
1608	16006	B	2	8	22	89
	16007	B	2	8	22	
	16008	B	2	10	28	
1609	16009	A	6	33	82	81
1610	16009	A	6	33	82	79
	16010	A	1	25	48	
	16011	A	1	18	44	
1611	16011	A	1	18	44	78
	16012	A	2	23	59	
1612	16012	A	2	23	59	86
	16013	A	2	28	51	
1701	16013	A	2	28	51	77
	17001	A	6	34	77	
1702	17001	A	6	34	77	80
	17002	A	1	16	41	
1703	17003	A	1	23	44	78
	17004	A	1	22	41	
1704	17005	B	2	8	23	84
	17006		1	6	16	
	17007		2	7	28	
1705	17002	A	1	16	41	83
	17007	B	2	7	28	
	17008	B	2	7	40	
	17009	B	2	10	22	
1706	17009	B	2	10	22	81
	17010		2	8	24	
	17011		2	9	25	
1707	17011	B	2	9	25	83
	17012		2	8	24	
	17013		1	6	20	

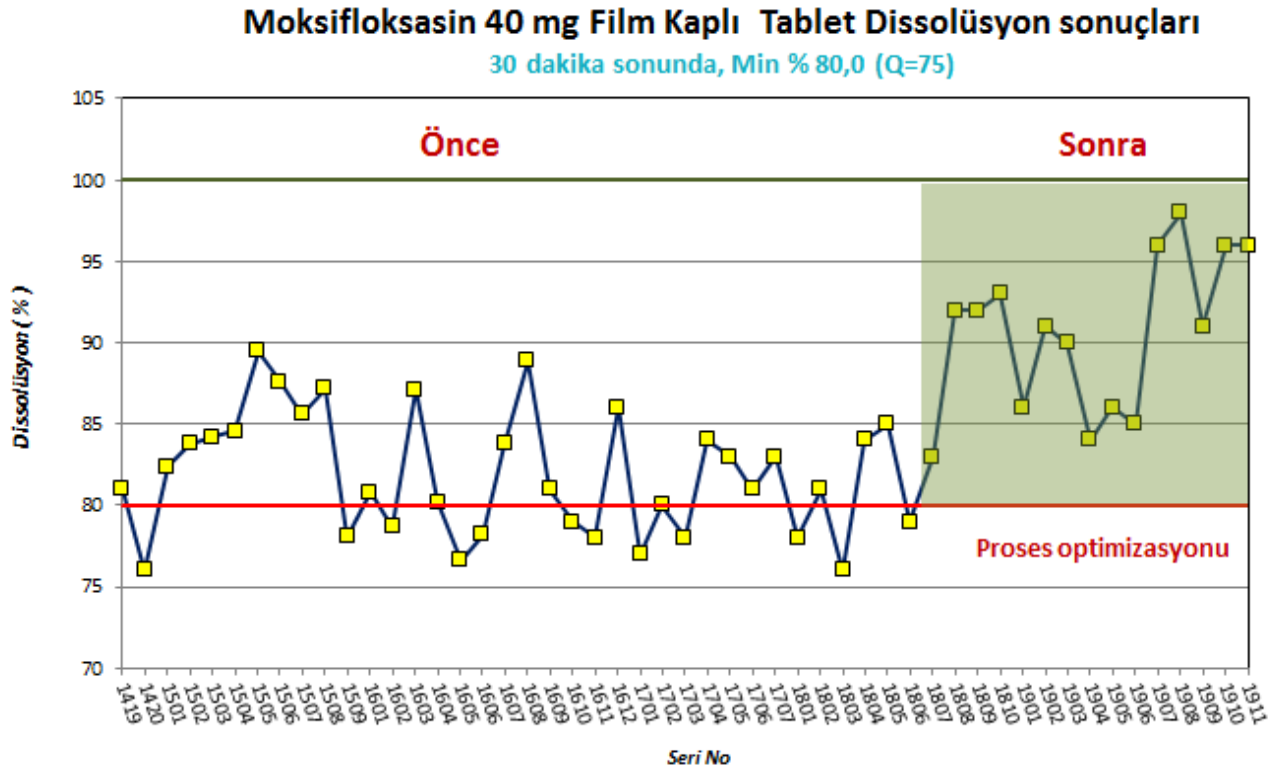
Etkin Madde: Moksifloksasin HCl						
Film Kaplı Tablet Parti No	Hammadde Lot no	Hammadde Üretici	Hammadde PSD (d:10)	Hammadde PSD (d:50)	Hammadde PSD (d:90)	FT Disolusyon ortalama (%) Limit: 30 dk. Min %80 (Q=75)
1801	17013	B	1	6	20	78
	17014		1	6	17	
	17015		1	6	19	
1802	17015	B	1	6	19	81
	17016		4	8	13	
	17017		4	9	20	
1803	17017	B	4	9	20	76
	17018		4	8	17	
1804	17018	B	4	8	17	84
	18001		2	9	21	
	18002		2	9	22	
	18003		1	7	21	
1805	18003	B	1	7	21	85
	18004		2	9	27	
	18005		1	7	20	
1806	18005	B	1	7	20	79
	18006		2	9	20	
	18007		3	13	30	
	18008		3	13	35	
1807	18008	B	3	13	35	83
	18009		3	12	30	
	18010		3	12	30	
1808	17001	C	6	34	77	92
1809	17001	C	6	34	77	92
1810	17001	C	6	34	77	93
1901	18010	B	3	12	30	86
	19001		2	10	27	
	19002		2	10	24	
	19003		2	9	26	
1902	19003	B	2	9	26	91
	19004		2	10	24	
	19005		2	10	24	
1903	19005	B	2	9	23	90
	19006		2	9	23	
	19007		2	9	23	
1904	19008	A	6	35	90	84
	19009		6	33	85	

Etkin Madde: Moksifloksasin HCl						
Film Kaplı Tablet Parti No	Hammadde Lot no	Hammadde Üretici	Hammadde PSD (d:10)	Hammadde PSD (d:50)	Hammadde PSD (d:90)	FT Disolusyon ortalama (%) Limit: 30 dk. Min %80 (Q=75)
1905	19009 19010	A	6	33	85	86
			8	30	80	
1906	19010 19011	A	8	30	80	85
			7	32	92	
1907	17901 19901	C	10	32	79	96
			4	14	29	
1908	19901 19902	C	4	14	29	98
			2	6	13	
1909	19011 19012 19013	C	7	20	40	91
			8	23	44	
			5	15	36	
1910	19014 19015	C	2	5	28	96
			3	10	23	
1911	19013 19015	C	5	15	36	96
			3	10	23	

**Çizelge 4.2.** Farklı etkin madde kaynağından gelen hammaddelere ait PSD sonuçları

Çizelge 4.2’de farklı etken madde üretici kaynakları A, B ve C’den gelen hammaddelere ait partikül büyüklüğü değerleri verilen analiz metodu ile tespit edilmiş ve raporlanmıştır. Tabloda aynı zamanda farklı kaynaklardan temin edilen hammaddelerle üretimi yapılan moksifloksasin 400 mg tablet dissolusyon sonuçları da verilmiştir.





Şekil 4.1. Moksifloksasin film kaplı tablet dissolüsyon sonuçları dağılımı

Şekil 4.1’de verilen grafikte Çizelge 4.2’de verilen dissolüsyon sonuçlarına ait dağılım grafiği yer almaktadır. Prosesin optimize edilmeden önce ve sonrasına dair tablet çözünme hız değerleri şekilde görsellenmiştir. Optimizasyon sonrası üretilen partilere ait bitmiş ürün tablet çözünme hız değerlerinin, minimum limit değerlerinden giderek uzaklaştığı görülmektedir.

#### 4.2. Toz karışım elek/boyut analizi sonuçları

Granülasyon aşamasındaki toz'da proses optimizasyonu sonrasında aşağıdaki şekilde verilen proses parametreleri belirlenmiş olup bu parametreler ile çalışma yapılan 14 adet partide bitmiş ürün çözünme hızı sonuçları Çizelge 4.3'te verilmektedir.

Moksifloksasin granül aşaması toz eleme-öğütme aşaması		
İşlem Adımları	Mevcut Proses Parametreleri	Önerilen Proses Parametreleri
Granülasyona giren Su Miktarı (Yaklaşık 40 kg granül için)	13 kg	19 kg
Tork Değeri	120-150 N	250-300 N
Eleme Yöntemi	Kuru Öğütme	Kuru Öğütme
Kullanılan öğütme aracı	Coniwitt 1,5 rende	MFH6 1,0 elek, keskin bıçak yönü
Parçalayıcı Hızı Devir	1500 rpm	5500 rpm
Granül Toz Elek boyutu ( $\mu\text{m}$ )	710 $\mu\text{m}$	15
	250 $\mu\text{m}$	25
	106 $\mu\text{m}$	20
	25 $\mu\text{m}$	40
	<25 $\mu\text{m}$	0,1
		0,1

Çizelge 4.3. Moksifloksasin granül aşaması toz eleme-öğütme aşaması

#### 4.3. Bitmiş ürün dissolüsyon test sonuçları ve Cp-Cpk değeri

Bu çalışmada, prosesin çözünme hızı parametresinin, etkin madde partikül büyüklüğü parametresinin çalışma aralığının belirlenmesi sonrası kararlı bir yapıda olup olmadığının kontrolü için Cp ve Cpk değerleri sırasıyla normal ve anormal düzeyler için hesaplandı.

İstatistiksel proses kontrol işlemlerinde prosesin değişkenliğini göstermek ve prosesin yeterli olup olmadığını anlamak amacı ile prosesin uygunluk oranının bir göstergesi olarak Cp ve Cpk proses yetenek katsayıları tanımlanmıştır. Proses yetenek katsayısı, prosesin dağılımı hakkında bilgi verir. Cp değeri arttıkça prosesin yeterliliği

artmaktadır. Sürekli iyileşmeyi amaçlayan kuruluşlarda, Cp değerleri sürekli olarak iyileştirilmekte ve 1,0 ve 1,33' den de öteye, sırası ile 1,67-2,0 ve 3,0 seviyelerine ulaşacak şekilde devamlı olarak arttırılmaktadır.

$$Cp = \frac{\text{Maks. kabul limiti} - \text{Min. kabul limiti}}{6 SD (\sigma)}$$

Kabul Limitleri	
<b>Cpk &gt; 1,3</b>	Proses, istatistiksel olarak kontrol altındadır.
<b>1,0 &lt; Cpk &lt; 1,3</b>	Proses kontrol altındadır ancak sürekli izlenmelidir.
<b>Cpk &lt; 1,0</b>	Proses, istatistiksel olarak kontrol dışında hareket eder.

Çizelge 4.4. Proses kararlılığını istatistiksel olarak ölçen Cpk değerine ait kabul limit değerleri

Çizelge 4.4'te verilen Cpk değerleri: Kritik süreç yeterliliği; Proses yetenek katsayısı olup, hem prosesin dağılımı hem de prosesin meydana getirilişi hakkında bilgi verir. Bazen prosesin dağılımı simetrik değildir. Simetrik olmayan durumlarda kontrol limitlerinin aşılma riski daha fazladır, çünkü dağılımın yaslandığı taraf kontrol limitine daha yakındır.

$$Cpk = \text{Min.} \left[ \frac{\text{Maks. kontrol limiti} - PO}{3 \sigma} \right]^*, \left[ \frac{PO - \text{Min.kontrol limiti}}{3 \sigma} \right]^*$$

\*Hangi ifade pozitif ise o seçilir.

Proses iyileştirme çalışmalarına başlanmadan evvel elde edilen dissolüsyon verileri aşağıdaki Çizelge 4,5 ve 4,6'da verilmiştir. Cpk değeri: 0,17 olarak bulunmuştur.

Parti No	Dissolüsyon (%)
30 dk sonunda, Min, %80 (Q=75)	
1419	81
1420	76
1501	82
1502	84
1503	84
1504	85
1505	90
1506	87,6
1507	85,6
1508	87,2
1509	78,1
1601	80,8
1602	78,7
1603	87,1
1604	80,2
1605	76,6
1606	78,2
1607	83,8
1608	88,9
1609	81
1610	79
1611	78
1612	86
1701	77
1702	80
1703	78
1704	84
1705	83
1706	81
1707	83
1801	78
1802	81
1803	76
1804	84
1805	85
1806	79
1807	83
Min.	76,0
Max.	89,5
Ort.	81,9
Cpk	<b>0,17</b>

Çizelge 4.5. Proses optimizasyonu öncesi mevcut bitmiş ürün çözünme hızı verileri, Cpk verisi

Çizelge 4.5 ve Çizelge 4.6’da görülebileceği gibi proses iyileştirme çalışmaları öncesinde 0,17 olan Cpk değeri, optimizasyon çalışmaları sonrasında 0,81 olarak tespit edilmiştir. Bu artış gösteren sonuç bize proseste iyileşme olduğunu göstermektedir.

<b>Parti No</b>	<b>Dissolüsyon (%)</b>
30 dk sonunda, Min, %80 (Q=75)	
1808	92
1809	92
1810	93
1901	86
1902	91
1903	90
1904	84
1905	86
1906	85
1907	96
1908	98
1909	91
1910	96
1911	96
Min.	84,0
Max.	98,0
Ort.	91,1
Cpk	<b>0,81</b>

**Çizelge 4.6.** Proses optimizasyonu sonrası elde edilen bitmiş ürün çözünme hızı verileri, Cpk verisi-1

## 5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

### 5.1 Sonuçlar

Sonuç olarak, ilaç endüstrinde uygulanan iyi üretim uygulamalarına göre (GMP), non steril katı oral formların farmasötik üreticilerinin, aktif etkin madde bileşenlerinin gastrointestinal sistemdeki (*in vivo*) emilimini tahmin edebilen ilaç çözünme testini (*in vitro*) gerçekleştirme ve serbest bırakma speklerinde kontrol etme zorunluluğu vardır.

Bu çalışma ile, ideal partikül boyutunun bitmiş ürün prosesinin kararlı bir hale gelmesindeki önemi ve çözünme hızına direkt etkisi tespit edilmiş ve her daim belirlenen optimum değerlere sahip partikül boyutunda etkin maddenin tedarik edilerek üretime alınmasının sağlanması ve bu nedenle oluşabilecek ürün redlerinin önüne geçilmesi sağlanmıştır.

Proseste yaşanan spek dışı sonuçların proses kararlılığına olan etkisi/ilişkisi gözlemlenmiş ve prosesde in-house limitler belirlenerek hatalı-kusurlu ürün üretme riski minimize edilmiştir.

Proses iyileştirme çalışmalarının uygulamalarında öncelikle amaç, sorun oluşturan süreçlerin esas kaynağını bulmak, süreç iyileştirmesi uygulamak ve olası sorunları engellemektir. Bunu yaparken de proses de elde edilen datalar istatistiksel metotlar ile değerlendirilmiş ve prosesi iyileştirme yönelik alınacak aksiyonların etkinliği analitik sonuçlar ile gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak, ideal bir partikül boyutunun bitmiş ürün prosesinin kararlı ve stabil bir hale gelmesindeki önemi yapılan bu çalışma ile tespit edilmiş, her daim belirlenen limit aralığında PSD speklerini içeren etkin maddenin tedarik edilerek üretime alınması sağlanması önerilmiştir. Farklı kaynaklardan, farklı partikül boyutlarında gelen etkin maddelerin üretim prosesi içinde kullanılması, optimize edilmiş bir üretim prosesi ile gerçekleştirilebilir Bu çalışmada sürekli iyileştirme yaklaşımı göz önünde bulundurulmuş ve ilaç üretim süreçlerinde sürekli iyileştirme içeren bir yaklaşımın sonuçları incelenmiştir. Proses optimizasyonu kapsamında, aktif maddenin partikül büyüklüğü daha da azaldığında çözünme hızının arttığı yapılan örneklemeler ile tespit edilmiştir.

Proses iyileştirme çalışmalarına başlanmadan evvel elde edilen çözünme hızı verileri ile proses optimizasyonu sonrası elde edilen veriler aşağıdaki şekilde verilmiştir. Görüldüğü üzere, daha önceden alt limite yakın seyreden ve reddedilme potansiyeli olan

partiler, optimizasyon sonrası alt limitten uzaklaşmış, kararlı bir yapı elde edilerek reddolma riski azaltılmıştır.

Proses optimizasyon çalışmaları öncesinde farklı kaynaklardan gelen etkin maddelere ait partikül büyüklüğü verileri incelenmiş ve genel hatları ile proses optimizasyonu kapsamında aşağıdaki gibi bir PSD dağılımı elde edilmiştir.

Etkin Madde PSD Dağılımı		
(d:10)	(d:50)	(d:90)
> 10	> 50	> 100

**Çizelge 5.1.** Farklı kaynaklardan gelen etkin madde PSD dağılımı olması gereken aralıklar

Çizelge 5.1’de verilen “moksifloksasin hidroklorür ” etkin maddesi özelinde partikül büyüklüğü dağılımının optimal aralığı belirlenerek, hammadde giriş kalite kontrollerinde in house olarak bu aralıkta olan hammaddelere giriş onayının verilmesi ve böylelikle, uygun aralıkta temin edilmeyen partikül büyüklüğü ile üretilen bitmiş ürünlerdeki çözünme hızı parametresinde limit dışı değerler elde edilerek bitmiş ürünün reddedilmesinin önüne geçilerek kararlı bir proses elde edilmesi sektöre fayda sağlayacaktır.

## 5.2 Tartışma

Bu proses optimizasyonu yaklaşımı ile devam edilip, benzer şekilde sonuçlar elde edileceği varsayımı ile 16 parti daha üretildiğinde, Çizelge 5.2'den de görüleceği üzere Cpk değerinin 1,0 değerine gelerek kararsız proses olmaktan çıkacağı ve daha kararlı bir prosese döneceği tahminin edilmektedir.

Parti No	Dissolüsyon (%)
30 Dakika sonunda, Min, %80 (Q=75)	
1808	92
1809	92
1810	93
1901	86
1902	91
1903	90
1904	84
1905	86
1906	85
1907	96
1908	98
1909	91
1910	96
1911	96
1912*	96
1913*	96
1914*	96
1915*	96
1916*	96
1917*	96
1918*	96
1919*	96
1920*	96
1921*	96
1922*	96
1923*	96
1924*	96
1925*	96
1926*	96
1927*	96
<b>MİN</b>	84,0
<b>MAX</b>	98,0
<b>ORT</b>	93,7
<b>Cpk</b>	<b>1,0</b>

Çizelge 5.2. Proses optimizasyonu sonrası elde edilen bitmiş ürün çözünme hızı verileri-2

\*: Benzer şekilde sonuçlar elde edileceği varsayımı ile üretilecek 16 partiye ait çözünme hızı verileri



### 5.3 Öneriler

İşletmelerin verimliliklerini arttırmakta önemli rol oynayan proses optimizasyon yaklaşımı ile ilgili detaylı bilgiler verilmiştir. Gün geçtikçe gelişen ilaç sanayimizin rekabetçi olabilmesi için üretim proseslerinde verimliliğin artırılması kaçınılmaz bir zorunluluktur. Kalite bakışı ile proseslerin iyileştirilmesi sonucunda daha etkin ve verimli çıktılar elde edilebilmektedir. Süreç optimize edildiğinde ve daha kararlı bir yapı elde edildiğinde, ürünler şirketin ve ülkenin kendi öz kaynaklarının gereksiz yere heba edilmesini önleyecektir. Bu tez’de izlenen bakış açısı kullanılarak, zayıf noktalı ürünlerin iyileştirilmesi kapsamında proses optimizasyonu yapılarak daha kararlı prosesler elde edilebilir. Bu kapsamda, proses optimizasyonları ile her bir üretim sürecinde valide edilmiş kritik proses parametreleri optimum bir aralıkta risk bazlı belirlenerek ilk defada doğru üretimin gerçekleşmesi sağlanabilir. Bu tezde verilen yaklaşımla, proses tasarımı ve modelleme çalışmaları sonrasında ortaya çıkan prosesin çalışma koşulları göz önünde bulundurularak proses diğer değişkenlerini ve parametrelerini en iyi hale getirme çalışmaları yapılabilir.

Bugünlerde sıklıkla duyduğumuz ve ileride daha da fazla duyacağımız bir kavram olan nesnelerin interneti’nin ilaç üretim proseslerinde de uygulamaya başlanacağı ve üretim süreç parametrelerinin IOT (nesnelerin interneti) tabanlı sensörler üzerinden gerçek zamanlı olarak izlenmesi sayesinde olası arızaları tespit etmek ve süreçleri buna göre optimize etmek mümkün olabilecek ve üretim ile ilgili uygunsuzlukların sayısını önemli ölçüde azaltabilecektir. Böylelikle Endüstri 4.0 ile eşzamanlı gitmesi ön görülen Pharma 4.0 ile maliyet, üretim süresi ve üretim için ihtiyaç duyulan enerji miktarı azaltacak ve bunun karşısında üretim miktarı ve kalitesi de artacaktır. 11. Kalkınma Planında Türkiye'nin teknolojik dışa bağımlılığının azaltılması ve sanayide yapısal dönüşümün sağlanmasına yönelik sektörel önceliklendirme yaklaşımı benimsenmiştir. Ayrıca Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı tarafından hazırlanan “Dijital Türkiye Yol Haritası” belgesinde de ihracat, istihdam ve katma değer potansiyeli dikkate alınarak Türkiye için getirisi yüksek olacak sektörlerden başlamak üzere dijital dönüşümde öncelikli sektörler belirlenmiştir. Bu kapsamda kimya ve ilaç sektörleri öncelikli odaklanılacak sektörler olarak öne çıkmaktadır. Bu sektörler öncülüğünde teknoloji, yenilik, ürün kalitesi ve verimlilik sağlanarak yüksek katma değerli üretimin artırılması hedeflenmektedir. Bu tez kapsamında yapılan kalite bakışı ile proses optimizasyon yaklaşımı da bu hedefe hizmet edecektir.

## 6. KAYNAKLAR

AİFD (Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği) (<https://www.aifd.org.tr/kutuphane/sikcasorulan-sorular/>)(ErişimTarihi: 13.05.2019).

A. J. Hlinak, K. Kuriyan, K. R. Morris, G. W. Reklaitis, and P. K. Basu, 2006, Understanding critical material properties for solid dosage form design. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, vol.1, pp.12–17.

Alderborn G., Börjesson E., Glazer M., Nyström C. 1988, Studies on direct compression of tablets. XIX. The effect of particle size and shape on the mechanical strength of sodium bicarbonate tablets. *Act Pharm Suec*; 25 (1): 31-40.

Ahlneck C, Zografi G (1990) The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of the drugs in the solid state . *Int J Pharm* 62:87-95.

Azarmi S., Farid J., Nokhodchi A., Bahari-Saravi S.M. ve Valizadeh, 2002, H. Thermal treating as a tool for sustained release of indomethacin from Eudragit RS and RL matrices. *Int. J.Pharm.* 246: 171-177.

Bandelin F. J., 1989, Compressed tablets by wet granulation. İçinde Lieberman H.A., Lachman

L., Schwarts J.B., editor., 1989, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol.1, 2nd Edition*. Revised and Expanded, Chapter 3. New York: Marcel Dekker, Inc.;

Burke, 2015. *The Use of Statistics in Understanding Pharmaceutical Manufacturing Processes*

Chen W., Stithit S., Zheng J.Y., Hwang R.,2009, Specification Setting and Manufacturing Process Control for Solid Oral Drug Products. İçinde Qiu Y., Chen Y., ZhangG.G.Z., Liu L., Porter W.R. editor. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice, Chapter 26*. Burlington, USA: Academic Press; pp. 610-614.

Mänder Y, 2016, *Quality as the Foundation for Excellence - Insights from the Pharmaceutical Industry*

Çapan Y, 2004, Çözünürlük ve çözünme hızına etki eden faktörler (Solubility and factors effecting solubility rate) In: *Farmasötik Teknoloji (Pharmaceutical Technology) Gürsoy (Ed.) pp. 85-96*, Pıksel Bilişim Matbaacılık Reklamcılık ve Filmcilik Hizmetleri Ltd. Şti., İstanbul

Aran G, 2006. Kalite İyileştirme sürecinde Hata türleri ve etkileri analizi ( FMEA ) ve bir uygulama, Yüksek Lisans Tezi, T.C. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sosyal Bilimleri Enstitüsü, Tokat.

Çelebi B., 2010, *Hidralazin Hidroklorürün Uzun Etkili Tabletlerinin Hazırlanması Üzerine Çalışmalar*. Yüksek Lisans Tezi, T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Farmasötik Teknoloji Programı, İstanbul.

Dobry D.E., Settell D.M., Baumann J.M., Ray R.J., Graham L.J., Beyerinck R.A. 2009, A Model-Based Methodology for Spray-Drying Process Development, J Pharm

Determination of Process and Formulation Design Space of Dexketoprofen Trometamol Tablets by using Modeling Technology in the scope of Quality by Design (QbD) Approach, Önder Demir, Buket Aksu, 2014

Demir ve Aksu, 2014, Tasarımla kalite (QbD) yaklaşımı kapsamında deksketoprofen trometamol tabletlerinin modelleme teknolojisi kullanılarak proses ve formülasyon tasarım aralığının belirlenmesi

Dedhia ve ark., 2005, Dedhia, Navin, Shamji. "Six sigma basics," , 2005, Total Quality Management & Business Excellence, Volume 16, Issue 5

Duncan ve ark 1962: Some factors influencing the absorption of griseofulvin from the gastrointestinal tract. J. Pharm. Pharmacol., 14: 217, 1962.

FDA. *Guidance for Industry: Quality System Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations*. US Department of Health and Human Service Rockville, MD 2006.

Fonner D.E., Banker J.R., Swarbrick G.S. J., 1966, Micromeritics of granuler pharmaceutical granules. *J. Pharm. Sci.* 55: 576-580.

Fonner D.E., Banker J.R., Swarbrick G.S. J., 1966, Micromeritics of granuler pharmaceutical solids I: Physical properties of particles prepared by five different granulation methods. *J. Pharm. Sci.*, 55: 181-186.

Guidance on Q6A specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. *International Conference on Harmonization; Federal Register* 2000; 65 (251), 83041–83063.

Gürsoy A.Z., 2004, *Farmasötik Teknoloji: Temel Konular ve Dozaj Şekilleri*. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını; (2).

Gennaro A.R., 1995, Remington. *The Science and Practice of Pharmacy*. Mack Publishing Company 19th Edition, Easton, Pennsylvania.

Harun ve arkadaşları, 2013, Effect of partical size on the dissolution of glibenclamid

Hlinak, ve ark., 2006, Understanding critical material properties for solid dosage form design

Innov [serial online] 2009; 4 (3): 133-142. Erişim 03.03.2014, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2837209/>

ICH harmonized tripartite guideline: Q2(R1) Validation of Analytical Procedures Text and Methodology (Nov2005) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/> ( Erişim Tarihi: 20.05.2019 ) ICH Website:Guidances: <http://www.ich.org>

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use considerations (ICH) guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development, 2009.

Jaiyeoba K.T.,1980, Spring M.S. The granulation of ternary mixtures: the effect of wettability of powders. *J Pharm Pharmacol*, 32 (6): 386-388.

Jinno ve ark., 2006, J. Jinno et al.; *J. of Control Rel* 111, 56-64, (2006)], Effect of particle size reduction on dissolution and oral absorption of a poorly water-soluble drug, cilostazol, in beagle dogs

Kimura G., Leuenberger H., Caraballo I.,2012, *Design of pharmaceutical tablet formulationfor a low water soluble drug: Search for the critical concentration of starchbased disintegrant applying percolation theory and F-CAD (FormulationComputer Aided Design)*. PhD Thesis, University of Basel, Faculty of Science.

Khlebnikova, Eugenie, 2012, Statistical Tools for Process Qualification, *Journal of Validation Technology*, Vol. 18 Issue 2, p60-66. 7p. 2 Charts, 3 Graphs

Lieberman H.A., Lachman L., Schwarts J.B., 1989, editor. *Pharmaceutical Dosage forms. Tablets. Volume I*, 2nd Edition. New York: Marcel Dekker.

Peter ve arkadaşları, 2006, A quality evaluation strategy for multi-sourced active pharmaceutical ingredient (API) starting materials, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Volume 41, Issue 4, Pages 1251-1259

Rasenack ve Muller, 2005, Method for the production and the use of microparticles and nanoparticles by constructive micronisation

Rohrs ve ark., 2006, Particle Size Limits to Meet USP Content Uniformity Criteria for Tablets and Capsules

Suna.S, 2015, PAT, Process Analytical Technology Uygulamaları, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

S.M. Snorek et al., 2007, PQRI Recommendation on Particle Size Analysis of Drug Substances Used in Oral Dosage Forms, *Journal of Pharmaceutical Science*, Vol. 96, No.6, pp.1451-1467.

Shargel L. Biopharmaceutics. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 2,

Swarbrick, J. C. Boylan, editor. New York: Marcel Dekker, Inc; 1990. p.: 49-56.

Stangler, 2011, What to control? CQAs and CPPs, Development Strategy & Technology Manager

Sandoz Biopharmaceuticals, BWP Workshop on Setting Specifications London, 9 September 2011

Stauffer ve arkadaşları, 2018, Raw material variability of an active pharmaceutical ingredient and its relevance for processability in secondary continuous pharmaceutical manufacturing.

Türkiye İlaç Sektörü 2018 Raporu, İEİS, 2019, ( Erişim Tarihi: 13.10.2019 ) İEİS Website: <http://ieis.org.tr/ieis/tr/sektorraporu2018#1>

Yüce ve Çapan, 2010, Farmasotik tasarımla kalite: Tasarımla kalite yaklaşımı ve unsurları

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Ramazan BAKAL  
**Uyruğu** : T.C  
**Doğum Yeri ve Tarihi** : Konya- 1977  
**Telefon** : 05308269509  
**E-Posta** : [rbakal@ilko.com.tr](mailto:rbakal@ilko.com.tr)

### EĞİTİM

Derece	Adı	İlçe	İl	Bitirme Yılı
Lise	: İstanbul Atatürk	Beyoğlu	İstanbul	1995
Üniversite	: Marmara Üniv.	Kadıköy	İstanbul	2001
Yüksek Lisans:	Selçuk Üniv.	Selçuklu	Konya	-

### İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2002-2005	Sandoz İlaç	Kalite kontrol Analisti
2005-2008	Deva İlaç	Kalite Güvence Yöneticisi
2008-2010	Novartis İlaç	GMP-Release Koordinatörü
2010-2016	İlko İlaç	Kalite Güvence Müdürü
2016-Halen	İlko İlaç	Kalite Operasyonları Müdürü

### UZMANLIK ALANI

Kalite operasyonları ve fabrika mesul müdürü olarak görev yapan Ramazan BAKAL, lisans diplomasını Marmara Üniversitesi Kimya Bölümü'nden almıştır. Yaklaşık 20 yıldan beri, İlaç sektörünün öncü ilaç firmalarında üretim ve kalite Yöneticiliği yapmıştır.

Halihazırda Selçuklu Holding bünyesindeki İLKO İlaç fabrikasında Kalite Operasyonları ve Fabrika Mesul Müdürü olarak, tüm kalite kontrol ve kalite güvence sistemlerinin ve süreçlerinin koordinasyonu ve uygulanması, ISO Kapsamındaki standartların etkin yönetimi ve Fabrika Mesul Müdürlük görevini yürütmektedir. Kurduğu etkin kalite sistemi ile fabrikasını uluslararası GMP denetimlerine hazırlamış ve Avrupa GMP uygunluk sertifikası almasını sağlamıştır.

**YABANCI DİLLER:** İngilizce

### YAYINLAR

Bakal R. ve Deveci H., 2019, Kalite Bakışı ile ilaç üretim proseslerinin iyileştirilmesi ve etkin madde partikül boyutunun bitmiş ürün çözünme hızına etkisi, International Symposium for Environmental Science and Engineering Research, 25-27 Mayıs 2019, Konya (Sözlü Sunum). (Yüksek lisans tez konusu üzerinden yapılmıştır.)