K.K.T.C.
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKIŞKAN YATAKLI KURUTUCU SİSTEM (FLUID BED) PROSES PARAMETRELERİNİN OKSKARBAZEPİN İÇEREN GRANÜL VE TABLETLERİN ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Kim. Melek Sena GEYİK

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

LEFKOŞA
2010

K.K.T.C.
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKIŞKAN YATAKLI KURUTUCU SİSTEM (FLUID BED) PROSES PARAMETRELERİNİN OKSKARBAZEPİN İÇEREN GRANÜL VE TABLETLERİN ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Kim. Melek Sena GEYİK

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Metin ÇELİK

ORTAK TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Yıldız ÖZALP

LEFKOŞA
2010

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne,

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Teknoloji Programı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Juri Başkanı: Prof. Dr. Yılmaz ÇAPAN
(Hacettepe Üniversitesi)

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Metin ÇELİK
(Yakın Doğu Üniversitesi)

Üye: Yrd. Doç. Dr. Yıldız ÖZALP
(Yakın Doğu Üniversitesi)

ONAY:
Bu tez, Yakın Doğu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan ÇALIŞ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanı değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Metin ÇELİK'e, ve ortak tez danışmanı değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Yıldız ÖZALP'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım süresince bana her türlü kolaylığı sağlayan, tüm cihaz ve ekipmanların kullanımı, etkin ve yardımcı maddelerin temini konusundaki desteklerinden dolayı Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.' ye, bana her zaman destek olan başta departman koordinatörüm Sayın Yıldız ÖZALP olmak üzere formülasyon proses geliştirme departman arkadaşlarım Bikem ÇETİN'e, Mahmut Ali ERMEYDAN'a, Servet ÖNCÜ'ye ve Hasan TAŞKIRAN'a, çalışmalarımın analitik safhalarına destek veren Sayın Filiz YAŞMUT'a, analizlerimde yardımcı olan metot geliştirme departman arkadaşlarım Selim Yavuz ENGİN'e, Esme YILMAZ'a, yüksek lisans programına katılmam ve devamlılığını sağlamam hususunda destek olan değerli yöneticilerim Sayın Hatice ÖNCEL'e ve Sayın Figen ÖZGEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak ve sonsuz olarak sevgi ve anlayışları ile bana her konuda destek olup, her zaman yanımda olan aileme teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Geyik, M. S. Akışkan Yataklı Kurutucu Sistem (Fluid Bed) Proses Parametrelerinin Okskarbazepin İçeren Granül Ve Tabletlerin Özellikleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Programı, Yüksek Lisans Tezi, Lefkoşa, 2010.

Bu çalışmanın amacı düşük çözünürlüğe sahip bir etkin madde bazlı formülasyonun akışkan yatak proses granülasyon parametrelerinin ilaç salım karakterleri ve diğer fiziksel özellikleri üzerine etkisini incelemektir.
Bu çalışmada düşük çözünürlüklü model etkin madde olarak Okskarbazepin seçilmiştir ve bu etkin maddenin 3 farkı partikül büyüklüğü (3 µm, 45 µm, 70 µm) içeren formülasyonu Hüttlin alttan püskürtmeli akışkan yatak granülatör kullanılarak granül edilmiştir.
Değişken proses parametreleri, giriş hava sıcaklığı, giriş hava debisi, spreyleme oranı ve spreyleme basıncıdır. Granülasyonunda sadece 45µm ve 70 µm ortalama partikül büyüklüğü içeren Okskarbazepin formülasyonları Manesty XSpress kullanılarak tabletlenmiştir. Tabletler, ortalama tablet ağırlığı, dağılma zamanı, nem, sertlik, aşıma, miktar tayini ve çözünmenı içeren çeşitli fiziksel ve analitik kontrollere tabii tutulmuştur.
Çözünme testleri, saf su ve yüzey aktif madde içeren saf su ortamlarında gerçekleştirilmiştir. Bu testler değişken akışkan yatak proses parametrelerinin en yüksek etkisinin 45 µm ortalama partikül büyüklüğünde Okskarbazepin içeren formülasyonun ilaç salınım özelliklerini üzerinde olduğunu göstermiştir.
Okskarbazepin bazlı formülasyona yüzey aktif madde ilavesinin etkisini göstermek amacı ile baz formülasyona %1 sodyum dodesil sülfat eklendiğine saf suda 2 saat sonunda %99.7 etkin madde açığa çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akışkan yatak granülasyonu, okskarbazepin, proses parametreleri, partikül büyüklüğü, düşük çözünürlüğe sahip etkin madde

ABSTRACT

Geyik, M. S. Investigations of the effects of fluid bed granulation process parameters on the granulation and tableting properties of oxcarbazepine based formulations. Near East University Health Sciences Institute M.Sc. Thesis in Pharmaceutical Technology Program, Nicosia, 2010.

The goal of this study was to investigate the effects of fluid bed granulation processing parameters on the drug release characteristics and other physical properties of a poorly soluble drug based formulation.
In this study, Oxcarbazepine was selected as the model poorly soluble drug and the formulations containing three different particle sizes (d(0,5): 3 µm, 45 µm, 70 µm) of this drug were granulated using a Hüttlin bottom spray fluid bed granulator. The variable process parameters were inlet air temperature, airflow, spray rate and air pressure. Only formulations containing Oxcarbazepine with 45µm, 70µm mean particle size were resulted in granulations which were then compressed using a Manesty Xspress. Tablets were subjected to various physical and analytical post compaction tests including average tablet weight, disintegration time, hardness, friability, assay and dissolution.
The dissolution tests were performed in both distilled water alone and distilled water containing surfactant. These tests showed, that varying the fluid bed process parameters showed its highest impacted the drug release properties of the formulations containing Oxcarbazepine with a mean particle size of 45 µm.
When 1% sodium dodesil sulphate was added to the base formulation in an attempt to show the effects of adding a surfactant to the Oxcarbazepine based formulation, 99,7% drug dissolved in distilled water in two hours.

Key Words: Fluid bed granulation, oxcarbazepine, process parameters, particle size, poorly soluble drugs

İÇİNDEKİLER **Sayfa**

ONAY SAYFASI **iii**

TEŞEKKÜR **iv**

ÖZET **v**

ABSTRACT **vi**

İÇİNDEKİLER **vii**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ **ix**

ŞEKİLLER DİZİNİ **x**

TABLOLAR DİZİNİ **xii**

3. GİRİŞ **1**

4. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. Granülasyon Teorisi ve Teknolojisi **2**

2.1.1. Granülasyon Yöntemleri ve Ekipmanları **3**

2.1.1.1 Eriyik (Hot Melt) Granülasyon **4**

2.1.1.2 Kuru Granülasyon **5**

2.1.1.3 Yaş Granülasyon **6**

2.1.1.3.1 Shear Tip Ekipmanlar ile Yaş Granülasyon **7**

2.1.1.3.2 Akışkan Yataklı Kurutucu Sistem (Fluid Bed) ile Yaş Granülasyon **11**

2.1.1.3.2.1.Ekipman Özellikleri **12**

2.1.1.3.2.2 Prosesi Etkileyen Önemli Faktörler **14**

2.1.2. Granül Genel Özellikleri **20**

2.1.2.1. Granüllerde Yapılan Testler **21**

2.2. Tablet Teknolojisi **25**

2.2.1 Tablet Teknolojisinde Toz Özelliklerinin ve Granülün Önemi **28**

2.2.2. Hızlı Salım Yapan (Immidate Release) Tablet Formülasyonunda Kullanılan Yardımcı Maddeler **29**

2.2.3. Tablet Teknolojisinde Kullanılan Makineler ve Tablet Basım Fiziği **34**

2.2.4. Tabletlerde Yapılan Kontroller 36
2.3. Çözünürlük ve Çözünme 36
2.3.1. Çözünürlük 36
2.3.1.1. Katı - Sıvı Arasındaki Çözünürlüğe Etki Eden Faktörler 37
2.3.2. Çözünme 39
2.3.2.1. Çözünme Test Cihazları 40
2.3.2.2. Çözünmena Etki Eden Faktörler 41
2.4. Enstrümental Analiz Cihazları 42
2.4.1. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Kimyasal Analizler 43
2.4.2. Analitik Metot Validasyonu 43
2.5. Etkin Madde 44
2.5.1. Okskarbazepin 44
2.5.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 44
2.5.1.2. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri 44
5. GEREÇ ve YÖNTEM 46
3.1. Araçlar ve Gereçler 46
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 46
3.1.2. Kullanılan Aletler 46
3.2. Yöntemler ve Deneyler 48
3.2.1. Okskarbazepin Etkin Maddesi Üzerinde Yapılan Çalışmalar 48
3.2.2. Okskarbazepin Tablet Formülasyonunun Hazırlanması ve Analizleri 55
3.2.2.1. Okskarbazepin Birim Formül ve AY Proses Parametreleri 55
3.2.2.2. AY Prosesi Sonrası Granül Analizleri ve Hesaplamaları 56
3.2.2.3. Tablet Baskı Prosesi 60
3.2.2.4. Tablet Baskı Prosesi Sonrası Fiziksel ve Kimyasal Analizler 61
3.2.2.5. Analitik Yöntem Validasyonu 69
3.2.2.5.1. Seçicilik 69

2.1.1.1.1. Doğrusallık 70
3.2.2.5.3. Geri Kazanım 70
3.2.2.5.4. Kesinlik 71
3.2.2.5.5. Sağlamlık 73
3.2.2.5.6. Stabilite 73
3.2.2.6. Okskarbazepin Yüzey Aktif Madde İlaveli Formül Çalışması 74
6. BULGULAR 75
4.1. Okskarbazepin Etkin Maddesi Üzerinde Yapılan Çalışmalar 75
4.2. Okskarbazepin Tablet Formülasyonunun Hazırlanması ve Analizleri 80
4.2.1. Okskarbazepin Birim Formül ve AY Proses Parametreleri 80
4.2.2. AY Prosesi Sonrası Granül Analizleri ve Hesaplamaları 81
4.2.3. Tablet Baskı Prosesi 85
4.2.4. Tablet Baskı Prosesi Sonrası Fiziksel ve Kimyasal Analizler 93
4.2.5. Analitik Yöntem Validasyonu 101
4.2.5.1. Seçicilik 101
4.2.5.2. Doğrusallık 102
4.2.5.3. Geri Kazanım 103
4.2.5.4. Kesinlik 105
4.2.5.5. Sağlamlık 109
4.2.5.6. Stabilite 110
4.2.6. Okskarbazepin Yüzey Aktif Madde İlaveli Formül Çalışması 111
7. TARTIŞMA 113
5.1. Okskarbazepin Etkin Maddesi Üzerinde Yapılan Çalışmalar 113
5.2. Okskarbazepin Tablet Formülasyonunun Hazırlanması ve Analizleri 114
5.2.1. Okskarbazepin Birim Formül ve AY Proses Parametreleri 114
5.2.2. AY Prosesi Sonrası Granül Analizleri ve Hesaplamaları 115

5.2.3. Tablet Baskı Prosesi **118**
5.2.4. Tablet Baskı Prosesi Sonrası Fiziksel ve Kimyasal Analizler **118**
5.2.5. Analitik Yöntem Validasyonu **119**
5.2.5.1. Seçicilik **119**
5.2.5.2. Doğrusallık **120**
5.2.5.3. Geri Kazanım **120**
5.2.5.4. Kesinlik **121**
5.2.5.5. Sağlamlık **122**
5.2.5.6. Stabilite **123**
5.2.6. Okskarbazepin Yüzey Aktif Madde İlaveli Formül Çalışması **123**
8. SONUÇ ve ÖNERİLER **124**
KAYNAKLAR **126**
EKLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	Aşınma
ACN	Asetonitril
API	Aktif Madde
AY	Akışkan yatak
C	Konsantrasyon
CI	Carr's Index
DMF	Drug Master File
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
EP	Avrupa Farmakopesi
FDA	Food and Drug Administration
H	Hausner ratio
HPLC	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
HSM	High Shear Mixer
ICH	International Conference on Harmonization
IR	Infrared
KH_2PO_4	Potasyum Dihidrojen Fosfat
KOH	Potasyum Hidroksit
LM	Laktoz Monohidrat
MeOH	Metanol
MCC	Mikrokristalin Selüloz
OKS	Okskarbazapin
PDR	Pysicians' Desk Reference
PVP	Polivinil Prolidon
rpm	Revolutions per minute
SD	Sıkıştırılmış Dansite
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
UV	Ultraviyaole
YD	Yığın Dansite

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

2.1.	Kuru granülasyon amacıyla kullanılan kompaktör cihazı	6
2.2.	Low-shear ekipman örnekleri Ribbon blender (a), plenetary mikser (b) sigma bıçak ağızlı mikser (c)	9
2.3.	High shear ekipman örnekleri Alttan karıştırıcılı vertikal parçalayıcılı ekipman (a) üstten karıştırıcı ve üstten parçalayıcı ekipman (b)	9
2.4.	Püskürtme yeri lokasyonuna göre 3 farklı akışkan yatak granülasyon sistemi şematik resmi.	14
2.1.	Diskjet teknolojili akışkan yatak sisteminin lazer ile açılmış delikli Metal disk ve üzerine yerleşebilen püskürme nozülleri (a), uzun toz tutucu filtre sistemi (b), mikro klima sistemli püskürtücü sistem (b)	14
2.6.	Doğrudan basım yöntemi tablet hazırlama iş akış şeması	26
2.7.	Kuru granülasyon yöntemi ile tablet hazırlama iş akış şeması	27
2.8.	Shear tip granülasyon ve AY yaş granülasyon yöntemiyle tablet hazırlama akış şeması	28
2.9.	Eksantrik tip makinenin çalışma prensibinin şematik gösterimi	34
2.10.	USP I (basket) ve USP II (paddle) aparatus olarak bilinen sepet ve palet aksesuarlı çözünme test cihazı	40
2.11.	Okskarbazepin molekülü	44
3.1.	Malvern Mastersizer 2000-MAL100307 partikül büyüklüğü ölçüm cihazı	48
3.2.	HP Agilent 1100 Series marka HPLC cihazı	53
3.3.	Ditsek EVOLUTION 6100 marka çözünme cihazı	54
3.4.	Netsch 204 F1 DSC cihazı	54
3.5.	Copley BEP2 akış ölçüm cihazı	57
3.6.	Erweka SWM102 dansite ölçüm cihazı	58
3.7.	Mettler Toledo HR83 nem cihazı	59
3.8.	Manesty XSPress rotary tablet baskı cihazı	61
3.9.	Mettler Toledo XP1203S hassas terazi	62

3.10.	Erweka TBH30 Sertlik – Kalınlık – Çap ölçüm cihazı	62
3.11.	Erweka FR-1. aşınma cihazı	63
3.12.	Erweka ZTX20 dağılma cihazı	64
4.1.	3µm (a), 45µm (b) ve 70µm (c)' luk API nin ışık mikroskobu (10x20) büyüklüğünde şekilmiş partikül fotoğrafları	75
4.2.	Okskarbazepin etkin maddesinin çözünme grafiği	77
4.3.	Okskarbazapin API 3µm DSC termogramı	78
4.4.	Okskarbazapin API 45µm DSC termogramı	78
4.5.	Okskarbazapin API 70µm DSC termogramı	79
4.6.	Okskarbazapin API 3µm-45µm-70µm karşılaştırmalı DSC termogramı	79
2.1.	3µm (F1_3BG), 45µm (F4_45KG) ve 70µm (F6_70BG)' luk API ler kullanılarak elde edilen kuru granüllere ait ışık mikroskobu (10x20) ile görüntülenen partikül fotoğrafları	81
4.8.	F3_45BG tablet baskı prosesine ait datalar	86
4.9.	F3_45BG tablet baskı prosesine ait her bir zımba gücü	87
4.10.	F4_45KG tablet baskı prosesine ait datalar	88
4.11.	F4_45KG tablet baskı prosesine ait her bir zımba gücü	89
4.12.	F5_70BG tablet baskı prosesine ait datalar	90
4.13.	F5_70BG tablet baskı prosesine ait her bir zımba gücü	91
4.14.	F6_70KG tablet baskı prosesine ait datalar	92
4.15.	F6_70KG tablet baskı prosesine ait her bir zımba gücü	93
4.16.	Miktar tayini analizine ait HPLC kromatogramı	96
4.17.	F3_45BG ve F4_45KG tabletlerin saf su ortamında çözünme grafiği	98
4.18.	F5_70BG ve F6_70KG tabletlerin saf su ortamında çözünme grafiği	99
4.19.	F3_45BG, F4_45KG, F5_70BG ve F6_70KG tabletlerin saf su ortamında çözünme grafiği	99
4.20.	F3_45BG, F4_45KG, F5_70BG ve F6_70KG tabletlerin yüzey aktif madde ilaveli saf su ortamında çözünme grafiği	100
2.1.	F3_45BG, F4_45KG, F5_70BG ve F6_70KG tabletlerin saf su ortamında ve yüzey aktif madde ilaveli saf su ortamında çözünme grafiği	100
4.22.	Çözünmüş madde miktarı analizine ait HPLC kromatogramı	101

4.23. Okskarbazepin miktar tayini kalibrasyon doğrusu ve denklemi 102
4.24. Okskarbazepin çözünme kalibrasyon doğrusu ve denklemi 103
4.25. F7_45KG %0,25 SDS, F8_45KG %0,50 SDS, F9_45KG %1,00 SDS ve F10_45KG %2,00 SDS tabletlerin saf su ortamında çözünme grafiği 112

TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa
2.1.	Mekanik karıştırıcılı sistemler ve ekipman örnekleri	8
2.2.	Anlamlı değişkenler ve bunların akışkan yataklı granülasyon prosesi üzerindeki etkisi	17
2.3.	Çözünürlük hesaplamasında kullanılan formüle ait açıklamalar	39
2.4.	Çözünme hesaplama formüle ait açıklamalar	40
2.5.	f_2 hesaplama formüle ait açıklamalar	41
2.6.	Partikül büyüklüğü ve spesifik yüzey alanı arasındaki formüle ait açıklamalar	42
3.1.	Okskarbazepin etkin maddesinin miktar tayininde kullanılan HPLC yöntemi ile ilgili kromatografik koşullar	49
3.2.	Miktar tayini sonucunun belirlenmesinde kullanılan formüle ait açıklamalar	50
3.3.	Okskarbazepin etkin maddesinin çözünmüş madde miktarının analizininde kullanılan HPLC yöntemi ile ilgili dissolüsyon şartları ve kromatografik koşullar	51
3.4.	Miktar tayini sonucunun belirlenmesinde kullanılan formüle ait açıklamalar	53
4.1.	Okskarbazepin tablet formülasyonu	55
4.2.	AY proses parametreleri	56
4.3.	Carr's index formül hesabının anlamı	58
4.4.	Belirlenen proses parametrelerine göre planlanan yeni çalışmalar	60
4.5.	Okskarbazepin tablet formülasyonun miktar tayininde kullanılan HPLC yöntemi ile ilgili kromatografik koşullar	65
4.6.	Miktar tayini sonucunun belirlenmesinde kullanılan formüle ait açıklamalar	66
4.7.	Okskarbazepin etkin maddesinin çözünmüş madde miktarının analizininde kullanılan HPLC yöntemi ile ilgili dissolüsyon şartları ve kromatografik koşullar	67
4.8.	Miktar tayini sonucunun belirlenmesinde kullanılan formüle ait açıklamalar	69

4.9. Yüzey aktif ilaveli formülasyon çalışmaları 74
2.1. Okskarbazepin etkin maddesinin partikül büyüklüğü ölçüm sonuçları 75
2.2. Okskarbazepin etkin maddesinin HPLC ile miktar tayini analiz sonuçları 76
2.3. Okskarbazepin etkin maddesinin HPLC ile çözünmüş madde miktarının sonuçları 76
2.4. AY proses parametreleri ve partikül büyüklüğü sonuçları 80
2.5. Kuru granüllere ait partikül büyüklüğü ölçüm sonuçları 82
2.6. Kuru granüllere ait akış sonuçları 83
2.7. Kuru granüllere ait yığın dansite ve sıkıştırılmış dansite ölçüm sonuçları 83
2.8. Kuru granüllere ait Carr's Index hesaplamaları 84
2.9. Kuru granüllere ait Hausner Ratio hesaplamaları 84
2.10. Kuru granüllere ait nem sonuçları 85
2.11. Tabletlerin baskı değerleri sonuç tablosu 93
2.12. Tabletlerin ortalama tablet ağırlığı sonuçları 94
2.13. Tabletlerin sertlik sonuçları 94
2.14. Tabletlerin aşınma sonuçları 95
2.15. Tabletlerin dağılma sonuçları 95
2.16. Tabletlerin miktar tayini analiz sonuçları 96
2.17. Tabletlerin saf su ortamında çözünmüş madde miktarı analiz sonuçları 97
2.18. Tabletlerin yüzey aktif madde ilaveli saf su ortamında çözünmüş madde miktarı analiz sonuçları 98
2.19. Okskarbazepin miktar tayini geri kazanım değerleri 104
2.20. Okskarbazepin çözünme geri kazanım değerleri 105
2.21. Okskarbazepin miktar tayini kesinlik değerleri 106
2.22. Okskarbazepin miktar tayini ara kesinlik değerleri 106
2.23. Okskarbazepin miktar tayini sistem kesinliği değerleri 107
2.24. Okskarbazepin çözünme kesinlik değerleri 107
2.25. Okskarbazepin çözünme ara kesinlik değerleri 108
2.26. Okskarbazepin çözünme sistem kesinliği değerleri 108
2.27. Okskarbazepin miktar tayini sağlamlık değerleri 109
2.28. Okskarbazepin miktar tayini sağlamlık değerleri 109
2.29. Okskarbazepin çözünme sağlamlık değerleri 110

2.30. Okskarbazepin çözünme sağlamlık değerleri 110
2.31. Okskarbazepin miktar tayini stabilite değerleri 110
2.32. Okskarbazepin çözünme stabilite değerleri 111
2.33. Yüzey aktif madde ilaveli tabletlerin saf su ortamında çözünmüş madde miktarı analiz sonuçları 111
5.1. AY granülasyon sonuç özet tablosu 118
5.2. Tablet baskı sonuç özet tablosu 119

1. GİRİŞ

Farmasötik Teknoloji, ilaçların formülasyon tasarımları konusunda özellikle de düşük çözünürlüğe sahip etkin maddelerin hızlı çözünen (immidate release) katı ilaç formları içinde çözünürlüklerinin artırılmasına yönelik endüstriyel uygulanabilirliği yüksek formülasyon tasarımları geliştirilmesi yönünde büyük gelişmeler kaydetmiştir.

Kullanılan yardımcı maddeler ve formülasyon değişiklikleri yanı sıra değişik cihaz ve teknolojilerin seçimi ile çözünürlük artışının sağlandığı bilindiğinden endüstriyel ilaç geliştirmede konuya ilgi çok büyüktür.

Katı ilaç üretim teknolojiler ve bu teknolojilerdeki proses kritik aşamalarının kontrolü ile düşük çözünürlükteki etkin maddelerin çözünürlüklerinin belli oranda artırılması mümkün olmaktadır.

Aynı zamanda bir etkin maddenin partikül büyüklüğü, partikül şekli ve spesifik yüzey alanının çözünürlük üzerine etkisinin olduğu bilinmektedir. Çapan (2004)

Etkin maddenin yanı sıra granülün fizikomekaniksel özelliklerinin, bitmiş üründen çözünme hızı üzerine etkisi de bu tez kapsamında yer almaktadır. Baykara (2004)

Bu amaçla düşük çözünürlüğe sahip Okskarbazepin etkin maddesinin farklı partikül büyüklüklerinin kullanımı, üretim teknolojisinin proses parametrelerinin değiştirilmesi ve formülasyon değişikliklerinin, çözünme hızına katkı derecelerinin gösterilmesi bu tez çalışmasının amacını oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Granülasyon Teorisi ve Teknolojisi

Granülasyon Ennis' e göre (2007) bir endüstriyel terminoloji olup çok genel anlamda; toz karışımına dışarıdan müdahale ile karıştırma, aglomerasyon (topaklanma) ve sonrasında tozların ebat değişikliği veya boyut büyütme yöntemi olarak kabul edilir.

Çalışmamızda granülasyon yöntemlerini ve granülasyonun tablet üretiminde bir ara aşama olduğunu bilerek tablet basım yöntemlerini ayrı başlıklarda açıklanmıştır.

Tabletler Fonner ve diğerlerine göre (1981) granüllerden elde edildiği için, granül karakteristiklerinin çok iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu karakteristik özellikleri özetlersek:

- Partikül büyüklüğü ölçümü ve yorumlanması
- Partikül şekli
- Yüzey alanı
- Yoğunluğu
- Granül sağlamlığı ve aşınması
- Elektrostatik özellikleri
- Akış özellikleri
- Konsolidasyon ve işleyiş kolaylığı

Birudaraj ve diğerlerine göre (2007) granül özelliklerinin dozaj formu üzerine etkisi varken, kimyasal ve fiziksel özellikleri doğrudan tablet basımını etkiler.

Khatry' a göre (2010) granül yapmanın temel amaçları aşağıda özetlenmiştir.

- Akışı arttırmak
- Dispersiyonu arttırmak
- Çözünürlüğü arttırmak ya da çözünürlüğü yüksek etkin maddelerin (API) aktivasyon enerjisini azaltmak
- Stabiliteyi arttırmak
- Segregasyonu engellenmek
- Sıkıştırılabilirliği arttırma
- Tozlaşmayı azaltmak

2.1.1. Granülasyon Yöntemleri ve Ekipmanları

Kristensen (1988), Kristensen ve diğerleri. (1985), Kristensen ve diğerlerine göre (1985) farmasötik endüstride toz karışımının aglomerasyonu ile partiküllerin büyüklüğünün ayarlandığı granülasyon prosesi katı dozaj formlarında genellikle de tablet teknolojisinde gerekli bir prosestir.

Parikh' e göre (2008) bir tablet içine sıkıştırılan materyalin yeterli nem içeriğine, akışkanlığa, dansiteye, ve sıkışabilirliğe sahip olması beklenmektedir. Çelik' e göre (2008) basılacak tozun sahip olması beklenen bu özellikler özellikle rotary tipteki tablet makinelerde üretim için çok önem taşımaktadır.

Sonuç olarak granülasyon prosesinin en genel amacı; toz karışımının akış özelliklerini ve basılabilirliğini iyileştirmektir. Rupp (1977)

Brittain ve diğerlerine göre (1991) bunun yanı sıra;

- toz karışımının belli bir dansiteye sahip olması ve tozlanmanın azalması,
- toz karışımının geniş olmayan (dar) partikül büyüklüğü dağılımına sahip olmasını,

- tablet bitmiş ürününde çözünme özelliklerinin iyileştirilmesini sağlaması istenmektedir.

Parikh' e göre (2008) granülasyon özellikleri formül bileşenlerinin yüzey alanı ve büyüklüğüne bağlıdır.

Strahl' a göre (2004) ilaç endüstrisinde klasik katı dozaj şekilleri için etkin maddenin bir formülasyon içinde homojen dağıtılması, karışması, dansitesinin ayarlanması ve iyi akıcılık özelliği kazandırılarak doldurulabilmesi veya basılabilmesi için en bilinen şekli ile iki temel granülasyon prosesi vardır. Bunlar Yaş Granülasyon, Kuru Granülasyon yöntemleridir. Ancak Eriyik (hot-melt) Granülasyon yöntemi de amaca göre kullanılan bir başka granülasyon yöntemidir.

Her bir yöntem kullanılan granülasyon ekipmanları ve yardımcı maddeler açısından temelde birbirinden farklılıklar içerir.

2.1.1.1. Eriyik (Hot-Melt) Granülasyon

Wong ve diğerlerine göre (2007) proses sonucunda elde edilen ürüne eriyik aglomerat adı verilirken prosese ise eriyik granülasyon veya eriyik pelletizasyon adı verilmektedir. Bu yönteminin temel prensibi yaş granülasyon prosesine benzerdir

İlaç endüstrisi dışında da uygulamaları bulunan bu yöntemde en önemli konu çözücü kullanmadan bağlayıcı özelikteki maddelerin (PEG 2000 – 10000, parafin vs) eritilerek nihai şeklin uniform bir forma sahip olması temeldir. Granül, kapsül, tablet formundaki ilaçların bu teknoloji sayesinde çözünürlüğünün ve dansitelerinin arttığına yönelik bulgular çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Bu yöntemin avantaj ve dezavantajları aşağıda özetlenmiştir.

Bağlayıcı olarak solvent ve su kullanılmaz, işlem adımları kısadır, partiküller mekanik olarak daha dayanıklıdır, dar ve homojen dağılımda partiküller elde edilir, tat maskelemek amacıyla kullanılır, kontrollü salım yapan dozaj formlarının geliştirilmesi mümkündür.

Yüksek enerji girdisi gerektirmesi, ısıya hassas maddeler için uygun olmaması, düşük erime noktasında kimyasal maddelerin kullanımının uygun olmaması, sıcaklığı değişken maddeler için de proses optimizasyonun zor olması dezavantajları olarak kabul edilir.

Bu proseste çoğunlukla High-shear tip karıştırıcılar kullanılmaktadır ancak akışkan granülatörler veya kaplama kazanlarının kullanıldığı da belirtilmektedir.

2.1.1.2. Kuru Granülasyon

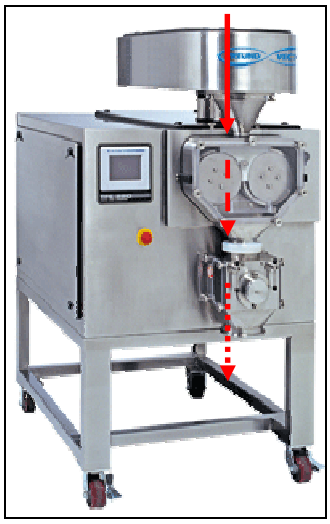
Granülasyon için birinci yaklaşım baskı veya sıkıştırma ile tozu aglomere hale getirmek yani topaklanmasını sağlamaktır.

Parikh' e göre (2008) bu yöntemde, toz maddelerin karışımı bir baskı cihazı (tablet makinesi veya kompaktör) aracılığı ile basınç-kuvvet uygulanması sonucu topaklaşmasının sağlanmaktadır. Böylelikle, toz karışım tabaka veya briketler veya tabletler gibi kompakt formlarda elde edilmektedir.

Baykara' ya göre (2004) bu teknikle granülasyon işlemi örnekleri;

- Tablet makinesi ile Slugg (briket) tablet basmak, sonra kırarak kuru elekten geçirmek.
- Kompaktör ile tozu önce kompakt hale getirmek ve ardından aynı sistem içinde kuru elekten geçirmek.

Şekil 2.1' de görülen bu cihazda, üstten toz besleme yapılır, ters dönen diskler arasında toz sıkıştırılır ve sıkışan toz belli büyüklükten elenerek belli bir akış özelliği de kazandırılmış olarak alttan toplanır.



Şekil 2.1. Kuru granülasyon amacıyla kullanılan kompaktör cihazı.

Farklı ekipmanların kullanıldığı (sıkıştırma ve eleme amaçlı) bu proseste önemli olan toz kütlesini bir arada tutan Van der Waals kuvveti ve tozun sıkışabilme özelliğidir. Bu amaçla formülde bir bağlayıcı madde kullanılmasına gerek varsa bu madde kuru bağlayıcı olarak bilinir.

2.1.1.3.Yaş Granülasyon

Kristensen ve Hansen' e göre (2006) yaş granülasyon, farmasötik endüstri içersinde katı dozaj formlarının formülasyonunda önemli yere sahiptir.

Kristensen ve Schaefer' a göre (1987) yaş granülasyon, küçük partiküllerin kısmen kalıcı büyük partiküller haline topaklandığı (aglomerasyon), veya ayrıca bir araya getirildiği bir prosestir.

Bu granülasyon prosesinde esas olan; bir sıvı madde (su, alkol) , bağlayıcı madde, faklı özellikteki ekipmanlara (karıştırıcı, öğütücü, kurutucu) belki başka yardımcı eksipiyanlara ihtiyaç duyulmasıdır.

Fonner ve diğerlerine göre (1981) yaş garnülasyon prosesinde partiküllerin birbirine tutunması ıslanma işlemi sırasında nemlenerek büyüyen aglomeratlar içindeki sıvı köprülerin oluşumundan kaynaklanmaktadır.

Yaş granülasyonda en çok kullanılan bağlayıcı maddeleri üç grupta toplamak mümkündür; Hamed ve diğerleri (2007)

- Doğal polimerler: Nişasta, prejelatinize nişasta, jelatin, akasya, aljinik asit, sodium aljinat
- Sentetik polimerler: Polivinilprolidon (PVP), Metil sellüloz (MC), Hidroksimetilsellüloz (HPMC),Sodyum karboksimetilsellüloz (Sodyum-CMC), Etil sellüloz (EC).
- Şeker bazlılar: Glukoz, Sukroz, Sorbitol

Bağlayıcıların verimliliğini etkileyen faktörler ise iki ana grupta toplanabilir;

- Etkin madde ve yardımcı madde özellikleri
    - Partikül büyüklüğü
    - Çözünürlük

- Bağlayıcı ve çözücü sistem özellikleri
    - Bağlayıcının mekanik özellikleri
    - Bağlayıcı-yüzey etkileşimi
    - Bağlayıcı çözelti viskozitesi ve yüzey gerilimi
    - Çözücü özellikleri

2.1.1.3.1. Shear Tip Ekipmanlar ile Yaş Granülasyon

Parikh' e göre (2008) yaş granülasyon prosesinde kullanılan mekanik karıştırıcılı ekipmanlar sharing strengthlerine gore; Low-shear, high-shear ve medium-share veya sürekli granülatörler olmak üzere 3 ana gruba ayrılırlar.

Sürekli granülatörler ile ilgili literatürlerde rotary processor Holm ve diğerleri (1996), rotary fludized bed Turkoğlu ve diğerleri (1995), Rotary fludized bed granulator Jaeger ve Bauer (1982), Rotor fludized bed granulator Leuenberger ve diğerleri (1990), Fluid bed roto granulator Vuppala ve diğerleri (1997) olmak üzere bir çok farklı isim kullanılmaktadır.

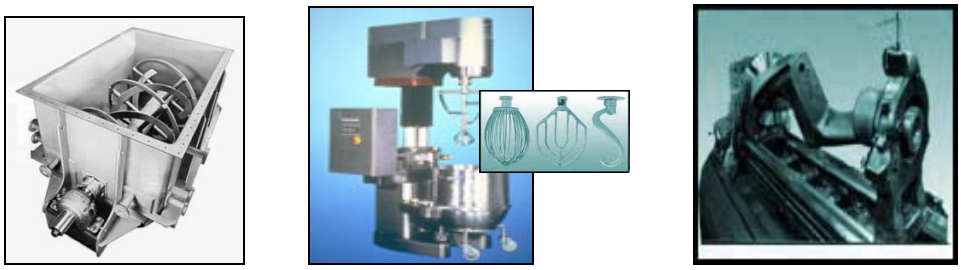
Tablo 2.1. Mekanik karıştırıcılı sistemler ve ekipman örnekleri.

Shear tip karıştırıcı/granülatör grubu	**Farklı granülatör örnekleri**
Low-shear granülatör	Twin shell veya double cone, planetary mixer, ribbon blenders, sigma blade.
High-shear granülator	Loedige tip alttan karıştırıcı sistem, GRAL tip üstten karıştırıcılı sistem
Medium-shear / Sürekli granülatör	Roto granülatorlü akışkan yataklı (Fluid-bed) sistem

Low-shear karıştırıcılar; Chirkot ve Propst (2007), içinde toza uygulanan ajitasyon hızı, tozun süpürülme hacmi veya yatakiçin basınç genellikle high shear'a gore düşük olan karıştırıcılara verilen genel addır.

Detaylı açıklanmış literatürler Hausman (2004), Parikh (2007), Lieberman ve diğerleri (1990) incelendiğinde low-shear granülatörlerin diğer granülatörlere göre daha farklı özellikte granül oluşturduğu söylenmektedir.

High-shear karıştırıcılar; Scahaefer ve diğerleri (1987), Schaefer ve diğerleri (1986), Giry ve diğerleri (2009) karıştırma kabı genellikle silindirik veya konik şekildedir. Kap içinde karıştırıcıdan ayrı bir üç kanatlı karıştırıcı (impeller) ve parçalayıcı (chopper) vardır. Karıştırıcı sistemin üstte veya altta olmasına gore parçalayıcı ünitenin kap içinde bulunduğu yer değişebilir. Low-shear ve high-shear tipi bilinen karıştırıcılara ait resimler aşağıda yer almaktadır.



(a) **(b)** **(c)**

Şekil 2.2. Low-shear ekipman örnekleri
Ribbon blender (a), plenetary mikser (b) sigma bıçak ağızlı mikser (c).

(a) **(b)**

Şekil 2.3. High shear ekipman örnekleri
Alttan karıştırıcılı vertikal parçalayıcılı ekipman (a),
üstten karıştırıcı ve üstten parçalayıcı ekipman (b).

Bu farklı proses teknikleri Faure ve diğerleri (2001) elde edilen granülün fiziksel özelliklerini etkilemektedir. Granül özellikleri de sonuçta bitmiş ürün olan tablet özelliklerini etkilemektedir.

Giry ve diğerleri (2009) bu granülatörler aynı uygulamayı yapabiliyor olmalarına rağmen elde edilen final ürünler birbirinden çok faklı olabilmektedir. Farklılıklar her bir granülatörün farklı proses gereklilikleri nedeniyle oluşmaktadır.

Gokhale ve Sun (2007), tozu mixere boşalttıktan sonra karıştırma adımı homojen karışım elde edilmesini gerektirir. Homojen karışıma ulaşmak için gerekli zaman; birim büyüklüğe ve ünitenin hareket özelliğinin miktarına bağlıdır. Aynı zamanda farklı homojenlik derecesi bir karıştırıcıdan diğer karıştırıcıya da değişir.

Karıştırma adımını bağlayıcı çözelti ilavesi takip eder ve seçilen bağlayıcı cinsi ve miktarı, yaş granülasyon için seçilen karıştırıcı tipine bağlıdır. Nouh'un (1986) sülfadiazin formülasyonu içinde farklı bağlayıcılar kullanarak fluid bed ve klasik yöntem kullanarak granül partikül büyüklüğü ve dansite farklılıklarını çalışmasında göstermiştir. Sheskey ve Williams da (1996) niacinamid formülasyonunu low-shear ve high-shear granülatörler kullanarak yapmışlar ve sonuçta görünür dansitenin birbirinden çok farklı olmadığını rapor etmişlerdir.

Hausman (2004) genel olarak bilinen; low-shear tumbling granülatörün kullanıldığı proseslerde elde edilen bulk dansite değerleri fluid bed ve high-shear granülatörden elde edilen değerler arasındadır. Benzer bir değerlendirme granül morfolojisi için de yapıldığında low-shear granülatörün high-shear granülatöre göre daha poröz yapıda granüller oluşturduğu bilinmektedir.

Granülasyon prosesini anlamak daha sonrasında tablet veya kapsül davranışlarını da etkileyeceğinden önemlidir. Leuenberger (1982), Badawy ve Hussain (2004), Knight ve diğerleri (2000), Badawy ve diğerleri (2010), Holm ve diğerleri (2001), Knight (1993), Kristenen' e göre (1988) shear tipi granülasyon prosesini etkileyen faktörleri özetlersek:

- Ekipman cinsi
- Karıştırıcı şekli ve yeri
- Parçalayıcı bıçaklar, hızı
- Bağlayıcı cinsi
- Bağlayıcı miktarı
- Bağlayıcı ilave süresi
- Granülasyon bitiş noktası
- Karıştırma hızı
- Karıştırma süresi

Bunlardan farklı olarak API, formülasyon ve çevresel faktörler de vardır.

Sherif ve diğerleri (2000) bu adımlar sonrasında yaş kütlenin elenmesi, kurutulması ve kurutulmuş kütlenin elenerek akıcılığın ve dansitenin belirlenmesi adımları da vardır. Granülatörlerden sonra kurutucu ekipman tipi, kullanılan öğütme/eleme ekipmanlarının özellikleri tozun özellikleri üzerine etki eden diğer kritik ekipmanlardır.

2.1.1.3.2. Akışkan Yataklı Kurutucu Sistem (Fluid Bed) ile Yaş Granülasyon

Akışkanlaştırma teorisi ve teknolojisi seneler önce literatüre girmiştir Othmer (1956), Zenz ve Othmer (1960), Scott ve diğerleri (1963). Akışkan yatak tekniği farmasötik endüstride kurutma Vanecek ve diğerleri (1966), kaplama Robinson ve diğerleri (1968) ve son zamanlarda granülasyon amaçlarıyla kullanılmaktadır. Wurster (1959) ilk defa akışkan yatakta granülasyonu tanımlamıştır. Akışkan yatakların tablet granülasyon üretimlerinde ilk defa dizaynı ve uygulaması Scott ve diğerleri (1964) belirtilmiştir.

Akışkan yatak (AY) granülasyonu karmaşık bir proses olup hem ürün hem de proses parametreleri granül özelliklerini etkileyebilmektedir. Ürün parametreleri; yardımcı madde parametrelerini, fizikokimyasal özellikleri (partikül büyüklüğü, yüzey alanı, suda çözünürlük v.s), bağlayıcı tipini ve bağlayıcı konsantrasyonunu içerir. Scahaefer ve Worts (1977), Scahaefer ve Worts'a göre (1978), proses parametreleri; giriş hava sıcaklığı, giriş hava basıncı, püskürtme basıncı, bağlayıcı ekleme miktarı, nozzle yüksekliği ve sprey açısını içerir.

Akışkan yataklı granülasyonda, toz karışımı granülatörün alt tarafından başlayıp yukarı doğru devam eden basınçlı bir havaya maruz kalır. Bağlayıcı çözelti hava akışının tersi yönde toz yatağının alt kısmına püskürtülür. Granüller sıvı parçacıkların katı parçacıklar üzerinde yapışması sonucunda oluşur. Kısmi kurutma işlemi sürekli devam eder. Proses belli bir nem dengesi gözetiminde tüm toz topaklanana kadar devam eder. Denge sabit olmayabilir, bu yüzden kontrollü davranılmalıdır. Son kurutma işlemi bağlayıcı çözeltinin püskürtmesinin bitimiyle sıcak hava akışla başlatılmış olur.

Akışkan yataklı granülasyon teorisin gelişimini açıklarsak. Farmasötiklerin akışkan yataklı prosesi tabletleri kaplamak amacıyla hava süspansiyon tekniği kullanarak ilk olarak Wurster (1960), tarafından hava süspansiyon tekniğini kullanarak basılmış tabletlerin hazırlığına uygun farmasötik granülasyonun granülasyonu ve kurutması üzerine raporlamıştır.

Scott ve diğerleri (1964), Rankell ve diğerleri (1964) temel bir mühendislik yaklaşımı kullanarak ve kütle ve termal enerji balanslarını uygulayarak prosesin teori ve tasarım etmenlerini raporlamıştır. Bu uygulamayı seri ve devamlı proses için tasarlanan 30 kg kapasiteli pilot üretim modeline genişletmişlerdir. Hava akış hızı, proses hava sıcaklığı ve akışkan akış hızı gibi proses değişkenleri çalışılmıştır. Contini ve Atasoy (1966) daha sonra proses detaylarını ve devamlı basamaktaki akışkan yatak prosesinin avantajlarını raporlamıştır.

Wolf (1968) çeşitli akışkan yatak bileşenlerinin başlıca yapısal özelliklerini tartışmış, Liske ve Mobus (1968) akışkan yatak ve geleneksel granülasyon prosesini karşılamıştır.

Tüm sonuçlar, akışkan yataklı granülatör tarafından proses edilen maddenin konvansiyonel yaş granülasyon yöntemi ile elde edilen kütleyle kıyasla daha ince, daha iyi akan homojen granüllere sahip olduğunu ve bu granüle özelliklerine sahip olmaları nedeniyle tablet basıldıktan sonra daha güçlü ve hızlı dağılmaya sahip tabletler elde edildiğini belirtmiştir.

Farmasötik endüstride kullanılan en yaygın birim işlemlerden biri akışkan yatak prosesidir. Akışkan yataklı granülasyon kullanılarak seri boyunun arttırılması ekipman fonksiyonelliği, akışkanlaştırmanın teorik bakış açısı, yardımcı madde etkileşimleri ve granülasyon prosesini etkileyen tanımlayıcı tüm değişkenlerin iyi anlaşılmasını gerektirir.

2.1.1.3.2.1. Ekipman Özellikleri

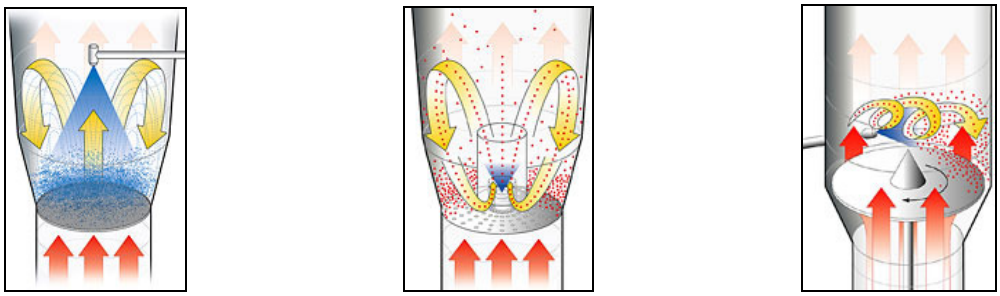
Herhangi bir granülasyon sisteminde olduğu gibi, akışkan yataklı granülasyon işleminde de amaç partiküller arasında bağlayıcı köprüler kullanılarak granüler yapıda partiküller elde etmektir.

Parikh' e göre (2007), iyi bir granülasyon yapabilmek için partiküller tekdüze (uniform) olarak karışmalı, partiküller arasındaki sıvı köprüler kuvvetli olmalı ve kolay kurumalıdır. Bu nedenle, bu sistem içindeki ürünün partikül hareketlerine, sıvı bağlayıcının eklenmesine ve havanın kurutma kapasitesine karşı hassastır.

Bir akışkan yatak sistemini oluşturan bileşenler aşağıda verilmektedir.

- Hava üretme ünitesi ve hava girişi
- Ön filtre ve ısıtıcı fan
- Ürün kabı ve tozu tutucu filtre
- Sıvı püskürtme başlığı (nozülü)
- Püskürtme/kurutma işlemi bağlantı kesme alanı ve Proses filtreleri
- Çıkış havalandırması veya fanı
- Kontrol sistemi

AY sistemleri bağlayıcı çözeltinin havada süspande olmuş toz kütlesi üzerine püskürtme nozülünün lokasyonuna göre değişik tipleri mevcuttur. Bunlar üstten püskürtme, alttan püskürtme, tanjantsal püskürtme yapan AY sistemler Diedrich ve diğerleri (2009) olarak bilinmektedir. Şematik gösterimle aşağıda yer almaktadır.



Üstten püskürtme (Top spray) | Alttan püskürtme BottomSpray (Wurster coating) | Tanjantsal püskürtme (TangentialSpray)

Şekil 2.4. Püskürtme yeri lokasyonuna göre 3 farklı akışkan yatak granülasyon sistemi şematik resmi.

Çalışmada kullanılan AY sistemi; diskjet teknoloji olarak bilinen ve püskürtme sistemi altta hava dağıtan filtre içinde yerleşik bir sistemdir. Bu alttan püskürtmeli sistemde; püskürtme başlığı disk şeklindeki metal tabla içine tanjantsal şekilde Erdil ve diğerleri (2009) yerleşmiştir. Ayrıca bu metal disk lazer ile kesilmiş ve üzerinde çizgi şeklinde açılmış çok ince yarıkları bulunan hava filtre geçişini sağlayan özelliktedir. Bu aralıklardan geçen hava ürün kabı içinden alttan üste doğru değil, kap içinde siklon yaparak dönmektedir. Bu sayede toz kütlesi de kap içinde bu hava hareketi ile dönmekte ve aynı anda alttan püskürtme sistemiyle ile ıslanıp hızlı bir şekilde kurumaktadır. Kullanılan sistemin bilinen diğer sistemlerden farklı kılan patentli komponentleri Şekil 2.5.' de görülmektedir.

(a) **(b)** **(c)**

Şekil 2.5. Diskjet teknolojili akışkan yatak sisteminin lazer ile açılmış delikli metal disk ve üzerine yerleşebilen püskürme nozülleri (a), uzun toz tutucu filtre sistemi (b), mikro klima sistemli püskürtücü sistem (b).

2.1.1.3.2.2. Prosesi Etkileyen Önemli Faktörler

Granülasyon prosesinin her bir safhası proses üretilebilirliği kazanmak açısından dikkatli olarak kontrol edilmelidir.

Knöll (2010), Karıştırma safhası, hava akış hızı ve hava hacminden özellikle etkilenmektedir. Bağlayıcı sıvısı tozun akışkanlaştığı alana püskürtüldüğünde püskürtücüye yakın partiküller ıslanır ve bağlayıcı sayesinde kısmen gevşek ve çok gözenekli topaklar halinde birbirlerine tutunur.

Yatağa püskürtülen bağlayıcı sıvısının miktarı düşük veya yüksek parçalayıcılı granülasyon proseslerine kıyasla kısmen daha fazladır. Püskürtme esnasında sıvının bir miktarı buharlaşma kaynaklı olarak hemen kaybolur, böylece sistem sıvı köprü fazının ötesine geçmek için küçük bir eğilim gösterir.

Schaefer ve Woerts (1978b), Gao ve diğerleri (2002), elde edilen granülün partikül boyutu; atomizasyon hava basıncı, giriş hava debisi, giriş hava sıcaklığı, bağlayıcı sıvısının miktarı ve püskürtme hızı ayarlanarak bir derece kontrol edilebilir. Partiküllerin mekanik kuvveti temel olarak granülasyonu yapılan iç fazın bileşimine ve kullanılan bağlayıcının tipine bağlıdır.

Akışkan yatak granülasyon sistemi için kritik değişkenler proses, formülasyon ve ekipman olarak sınıflandırılabilir.

- **Prosesle ilişkili değişkenler**

Granülasyonu kontrol eden birçok proses değişkeni vardır. Bu proses parametreleri birbirlerine bağlıdır ve ancak bu birbirine bağlı parametrelerin ilişkisinin iyi anlaşılmasıyla istenilen ürün hazırlanabilir.

Parametreleri özetleyecek olursak:

- Proses giriş hava sıcaklığı
- Püskürtme hava basıncı
- Akışkanlaştırma havası hızı ve basıncı
- Sıvı püskürtme hızı
- Nozül pozisyonu ve püskürtme başlıkları sayısı
- Ürün ve çıkan hava sıcaklığı
- Filtre porozitesi ve temizlenme sıklığı
- Kazan kapasitesi

Proses parametrelerinin anlamlı değişkenleri ve bunların akışkan yataklı granülasyon prosesi üzerindeki etkisi Tablo 2.2' de özetlenmektedir.

Tablo 2.2. Anlamlı değişkenler ve bunların akışkan yataklı granülasyon prosesi üzerindeki etkisi.

Proses parametresi	Proses olan etkisi
Giriş hava sıcaklığı	Yüksek giriş sıcaklığı ince granüller üretir, düşük giriş sıcaklığı büyük güçlü granüller üretir.
Nem	Havanın nemindeki artış büyük granül büyüklüğü ve uzun kurutma zamanına neden olur.
Akışkanlaştırma hava akışı	Uygun hava akışı yatağı filtrelerde tıkanma olmadan akışkanlaştırır. Yüksek hava akışı küçük granüller ve parçalar yaratarak aşınma ve çabuk buharlaşmaya neden olur.
Nozül ve pozisyonu	İkili nozül en ince damlacıkları oluşturur ve önerilmektedir. Bağlayıcı süspansiyonlarının püskürtülmesi hariç ağız büyüklüğünün anlamı bir etkisi yoktur. Optimum nozül yüksekliği yatak yüzeyini kapsamalıdır. Nozülün yatağa çok yakın olması büyük granüller oluşturarak yatağı daha çabuk ıslatır. Benzer şekilde nozülün çok yüksek pozisyonda olması bağlayıcıyı kurutacak ve ince granüller elde edilecek ve granülasyon süresi uzayacaktır.
Püskürtme hava hacmi ve basıncı	Sıvı sıkıştırılmış hava ile püskürtülür. Bu kütle-sıvı oranı damlacık büyüklüğünü ve bunun sonucunda granül büyüklüğünü kontrol etmek amacıyla sabit tutulmalıdır. Yüksek sıvı akış hızı büyük damlacıklar ve büyük granüller oluşturacaktır ve bunun tam tersi de küçük granüller oluşturacaktır. Verilen bir basınçta ağız büyüklüğündeki bir artış damlacık büyüklüğünü arttıracaktır.
Bağlayıcı püskürtme hızı	Damlacık büyüklüğü sıvı akış hızıyla, bağlayıcı viskozitesi ve püskürtme hava basıncı ve hacmiyle etkilenir. Damlacık küçük oldukça elde edilen ortalama granüller küçük olur.

- **Formülasyonla ilgili değişkenler**

  - Granülasyon işlemine girecek tozun özellikleri

İdeal olarak başlangıç maddesindeki partikül özellikleri, düşük partikül yoğunluğu, küçük partikül büyüklüğü, dar partikül büyüklük aralığı, küresel yaklaşımlı partikül şekli, partikül bağlayıcılığından yoksun ve işlem esnasında yapışmadan yoksun olarak tanımlanabilir.

Bağlayıcılığın statik yük, partikül büyüklüğü dağılımı kristalin ve amorf doğası, ıslanabilirlik gibi bazı özelliklerin elde edilen granül özellikleri üzerinde etkisi vardır.

Partiküllerdeki bağlayıcılık ve statik yük akışkanlaştırmayı zorlaştırmaktadır.

Formülasyon hidrofobik madde içerdiğinde ve hidrofilik ve hidrofobik madde karışımları içerdiğinde aynı zorluklar gözlenmiştir.

  - Düşük doz etkin madde içeriği

Wan ve diğerleri (1992) düşük dozda etkin madde içeren formülasyonları çalışmışlardır. Akışkan yatakta partiküllerin rast gele hareketi etkin maddenin ayrılmasına sebep olduğu ve tekdüze etkin madde dağılımının en iyi olarak etkin maddeyi bağlayıcı sıvısında çözerek elde edildiği sonucuna varmışlardır.

  - Bağlayıcı

Farklı bağlayıcılar farklı bağlayıcı özelliklerine sahiptir ve iç fazdaki partiküllerin yeterli bağlayıcılığını elde etmek için kullanılan bağlayıcının konsantrasyonu değiştirilebilir. Böylece, bağlayıcının tipi, formülasyondaki bağlayıcı miktarı ve bağlayıcının konsantrasyonunun granül özellikleri üzerinde majör bir

etkisi vardır. Bu özellikler aşınma, akış, yığın dansite, porozite ve boyut dağılımını etkilemektedir.

- Bağlayıcı çözeltisi

Birçok durumda çözücü olarak su kullanılmaktadır. Sulu veya organik gibi çözücü seçimi bağlayıcın çözünürlüğüne ve granülasyonu yapılacak olan ürünün geçimliliğine bağlıdır. Farklı çözücülerin farklı buharlaşma ısıları vardır. Prosesten çabuk buharlaşmasından dolayı genel olarak organik çözücüler sulu çözeltilere göre daha küçük granüller üretirler.

- **Ekipmanla ilgili değişkenler**

- Proses havası

Akışkanlaştırmak, granüle etmek ve ürünü kurutmak için belli miktarda proses havası gerekmektedir. Gerekli olan havanın hacmi proses edilecek maddenin miktarına göre değişkenlik gösterecektir.

- Hava dağıtıcı tabakası

Delikli bir tabaka ve ince gözenekli elekten oluşan hava dağıtıcı tabakası ürüne uygun anlamda hava tedarik edilmesini sağlamaktadır.

- Basınç düşmesi

Uygun basınç düşmesine sahip bir havalandırma proses maddesini yeterli bir şekilde akışkanlaştırır. Fakat, yeterli bir basınç düşmesine sahip olmayan havalandırma ürünün uygun akışkanlaştırmasına olanak sağlamaz ve daha uzun proses zamanı ve uygun olmayan granülasyonla sonuçlanır.

- Proses filtreleri

Bir proses maddesinin sistemde hareketli/sürüklenen partiküllerini kaybetmemek için proses filtreleri kullanılmaktadır. Bu filtreler granülasyon prosesi esnasında temizlenir. Proses duraklamalarını önlemek amacıyla granülasyon prosesinin devamlı olduğu çoklu sarsıcı filtre torba istenmektedir.
Üzerlerinde biriken partikülleri granülasyon prosesine yeniden katmak için granülasyon basamağı esnasında filtreler genel olarak sıkça temizlenmelidir.

- Diğer çeşitli ekipman faktörleri

Granülatör kazan geometrisi topaklanma prosesine etki edebilecek bir faktör olarak dikkate alınmaktadır.

2.1.2. Granül Genel Özellikleri

Granülasyon tekniğinin seçimi final dozaj formunun kimyasal ve fiziksel stabilitesi ve istenilen biyofarmasötik performansına dayanmakta ve bazen mevcut ekipmana göre sınırlı kalmaktadır.

AY ve granülatörlerin kullanılması sonunda elde edilen granüllerinin karşılaştırmasının yapılması çok kolay değildir. Bunun nedeni aynı formülasyonun her bir ekipman ile başarı ile uygulanmasının zor olmasıdır.

Ancak çok genel bir değerlendirme yapıldığında iki özelliğin çok yaygın olarak raporlandığı görülmektedir. Bunlar bulk dansite ve partikül büyüklüğü dür. Dolayısıyle mukayeseler bu özellikler için yapılmaktadır.

Farmasötik granülasyonların fiziksel özelliklerinin karakterize dilmesine yönelik bilgiler geniş çaplı olarak literatürlerde yer almaktadır.

Fiziksel karakterizasyon; moleküler, partikül ve bulk (makroskopik) seviyelerde gerçekleştirilebilir.

Brittain ve diğerleri (1991) alıntı olarak alınmış terminolojiye göre moleküler özellikler bireysel moleküllerle ilgili olmakta, partikül özellikleri bireysel katı partiküllere ait olan özellikler olarak dikkate alınmakta ve bulk özellikler partikül gruplarının birleşmesiyle ilgili olmaktadır.

Farmasötik literatürde yer alan birçok rapor bulk özelliklerin karakterizasyonunu kapsamaktadır.

Bunun yanı sıra kimyasal özellikler de içerik tekdüzeliği, kimyasal saflık ve in-vitro performans gibi dozaj formunun spesifikasyonuna etkisinden dolayı fiziksel özellikler ile eşit derecede önemlidir.

Dozaj formu performansı; çözünme, biyoeşdeğerlik, kimyasal stabilite ve üretim pürüzlülüğü gibi dikkate alınan karakterizasyon incelemesi boyunca değerlendirilmektedir.

Granül büyüklüğünün çözünme performansına olan etkisi bir biyoeşdeğerlik çalışmasının sonucunu etkileyebilir.

Partikül büyüklüğü ve onun granülasyon proses parametrelerine bağlılığı çözünmenı ve sonuçta in vivo perfoması etkileyebilir.

2.1.2.1. Granüllerde Yapılan Testler

Dozaj formu performansı granüle kütlesinin özelliklerine son derece bağlıdır. Bulk kütlenin fiziksel özellikleri tablet teknolojisi içinde de değerlendirilecek sonuçlar içereceğinden araştırmacılar için en önemli testler aşağıda özetlenmiştir.

- Partikül morfolojisi

Partikül morfolojisi optik mikroskop kullanılarak değerlendirilebilir. Granülasyon numunleri direkt olarak mikroskop altında değerlendirilebilir. Diğer bir teknik ise tarayıcı elektron mikroskopisi (SEM) dir.

Partikül şekli faklı metotlarla hesaplanabilmektedir. Bir popüler metot Heywood katsayısıdır. Partikül şeklinin bulk toz özellikleri üzerindeki etkisi Rupp (1977) tarafından gösterilmiştir. Şekil faktörü veya küresellikteki kayıp arttığında bulktaki tozun sıkışması daha verimli olmaktadır. Akış hızı küresellikteki kayıp ile daha kötü olmaktadır.

- Partikül büyüklüğü dağılımı

Partikül büyüklüğü dağılımı elek analizi, lazer ışık saçılımı veya optik mikroskop ile ölçülebilir. Işık saçılımı teknikleri granüllerin büyük partikül büyüklüğü dağılımı nedeniyle genellikle granüllere uygulanmamaktadır. Partikül büyüklüğü dağılımını ölçmede kuru elek analizi ve mikroskopi genellikle en popüler metotlardır. Mikroskopi boyut açısından daha kesin bir ölçüm sağlamaktadır.

Kuru elek analizi ise en kolay ve en yaygın metottur. Veriler, üstten alta doğru küçülen ağızlara sahip beş ila altı eleğin üst üste konulurak titreşim uygulanması ile eleklerde eleklerde toplanan partikül miktarlarının hesaplanmasıyla elde edilmektedir.

- Yüzey alanı

Granülasyon özellikleri çoğunlukla partiküllerin ve granüllerin boyut ve yüzey alanına bağımlıdır. Granül veya partikülün yüzey alanı bir katının çözünmenı da etkileyebilir. Likit penetrasyon metotları da önerilmiş olmasına rağmen gaz tutunması yüzey alanının belirlenmesi için en yaygın metottur. Brunauer, Emmet ve

Teller tarafından geliştirilenve BET olarak adlandırılan bir metotta bir soy gaz düşük sıcaklıklta bir katının yüzeyine tutunur ve oda sıcaklığında ayrıştırılır.

Tozların yüzey alanının ölçülmesi için önerilmiş diğer bir metot da hava geçirgenliğidir.

- Granül porozitesi

Civa intrüzyon metotları granülasyonlar ve tabletler için gözenek büyüklüğü ve dağılımının tespitinde rutin olarak uygulanmaktadır.

Farber ve diğerleri (2003) granüllerin porozitesini ve morfolojisini x-ışını hesaplanmış tomografi (XRCT)ve civa porosimetresi ile iki farklı teknikle çalışmıştır. Bu yazarlar toplam porozitenin hesaplanmasında XRCT'nin civa porozimetresine kıyasla daha az kesin olduğu sonucuna varmıştır. Fakat, XRCT gözenek şekli, boyutsal dağılım ve bağlanabilirlik gibi detaylı morfolojik bilgi sağlamıştır.

- Granül akışkanlığı ve yoğunluğu

Davies ve Gloor (1971), Menon ve diğerlerine göre (1996) granüllerin akış davranışı granülasyonun fiziksel özellikleri ve proses esnasında ele alma için kullanılan ekipman tasarımı gibi birçok değişken tarafından etkilenmektedir.

Özgül hacim, toz akışkanlığına etki ettiğine inanılan toz özelliklerinden biridir. Özgül hacim, bilinen kütledeki bir harmanı dereceli ölçüm silindiri dökülerek tespit edilir. Hacim silindirden okunur ve kütlenin hacim harmanın bölünerek özgül hacim hesaplanır. Bulk yoğunluk hacmin kütleye bölünmesiyle hesaplanır. Bu zamanda harmanın basılabilirliği de tespit edilebilir. Dereceli ölçüm silindiri bir zaman periyodu içinde bir çalkalayıcı üzerinde titretilir. Bu vibrasyon, dereceli silindir içinde yer kaplayan harmanın hacmini düşürür ve basılabilirlik yüzdesi

hesaplanır. Yüzde basılabilirlik Carr indeksi olarak bilinmektedir. Bu indekse göre basılabilirlik yüksek oldukça akışkanlık zayıftır.

- Granülasyonlarda nem kontrolü

Granülasyonlarda nem içeriğinin kontrolü çok önemlidir ve final dozaj formlarının fiziksel ve kimyasal performansını etkileyebilir. Nem granüllerin akışını, tablet baskısını, tablet dağılma zamanını, kristal alışkanlığı, kapsül kırılganlığını, kimyasal stabiliteyi ve diğer birçok özelliği etkileyebilir. Nem içeriği genellikle ürün geliştirme sırasında nem analiz cihazı kullanılarak ölçülmektedir. İnce bir tabaka numune sabit tartıma gelene kadar belirlenen bir sıcaklıkta ısıtılır ve sonuçlar LOD olarak ifade edilir.

Granülasyonlardaki bazı polimorfik geçişler nem aracılıdır. Proses sırasında neme maruz kalmayı minimuma indirmek ve saklama önerilmektedir.

Farklı nemlerdeki nem içeriklerini anlamak amacıyla granülasyonlar için denge nem izotermleri geliştirmek idealdir. Nem izotermlerini geliştirmek amacıyla granülasyonlar belirlenen bir sıcaklıkta farklı bağıl nemlere maruz bırakılır ve denge nem içeriği belirlenir. Bu bilgi, granülasyonların nem içeriği spesifikasyonlarının geliştirilmesi için kullanılabilir ve ideal prosesleme ve ambalajlama koşullarına yardımcı olabilir. Nem izoterm verilerinin uygulanması kapsüllerin formülasyon gelişimine uygulanabilir. Kapsüller düşük bağıl nemde kırılganlık ve yüksek nem ve sıcaklıkta çapraz bağa eğilim göstermektedir.

Granülasyonun karakterizasyonunda uygulanan yaygın uygulama kurutma kaybı olarak bilinen termogravimetridir. LOD analizlerinde granülasyon numunesi çözücü veya suyun kaynama noktasına kadar ısıtılır. Analitik terazide direkt olarak kaydedilen kütle kaybı su veya çözücünün buharlaşması kaynaklıdır ve granülasyonun kalıntı nem içeriği olarak dikkate alınır. Bu teknik kapsamlı olarak yaş granülasyon operasyonlarında granülasyon ve kurutma parametrelerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Üretimin sonucu olarak polimorf değişikliklerinin tespit edilmesini sağlandığı X ışını difrakisyonu, formülasyonun kristal ve amorf yapısının tesbiiti için kullanılan DSC analizleri, granül dayanıklılığının ölçülmesi için fraibilatör kullanılması bu konuda gerektiğinde kullanılan ilave diğer testlerdir**.**

2.2. Tablet Teknolojisi

Türkoğlu' na göre (2004) tabletler, katı dozaj şekilleri arasında en büyük grubu oluşturan bir veya birden fazla etkin maddenin yardımcı maddelerle veya hiçbir yardımcı madde kullanmadan basınç altında sıkıştırılmasıyla elde edilen farmasötik formlardır.

Genellikle ağız yoluyla alınırlar; oral yolla uygulanışları etken maddenin özelliğine göre veya tedavi amacına göre efervesan veya sublingual yollarla da mümkündür.

Katı haldeki etkin maddelerin bu dozaj formu içinde endüstriyel olarak üretilebilirliği nedeniyle ekonomikliği, hasta için kullanış kolaylığı, teknolojik olarak etkin maddelerin acı ve kötü kokularının maskelenebilir olması gibi bilinen avantajları yanı sıra bir formülasyon tasarımı yapan kişi için en zor kısmı biyoyararlanım-biyoeşdeğerliğinin sağlanabilmesidir.

Bunun için konsantre şekildeki kopmak formdan etkin maddenin istenilen zamanda istenilen miktar kadar açığa çıkabilmesi için önce dağılması sonra da bide-barsak sistemi içinde istenilen aralıkta emilebilmesi gerekmektedir.

Bu sebeple etken maddelerden istenen lokal veya sistemik etki mekanizmasına göre hazırlanacak tabletin yardımcı maddeleri, granül özellikleri, formülasyonları birbirinden farklılık göstermektedir.

Katı dozaj formlarının hazırlanması amacıyla çeşitli granülasyon teknikleri de kullanılmaktadır. Toz karışımı veya granüleyi tablet haline getirmek için kullanılan yöntemler aşağıda detaylı olarak anlatılmıştır.

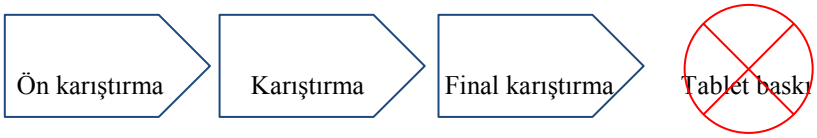
- **Doğrudan Basım ile Tablet Hazırlama**

En basit ve hızlı yöntemdir ama bu yöntemin kullanılabilmesi için toz veya granüle kütlesinin akışkan, uniform partikül büyüklüğü dağılımına sahip olması ve basılabilir olması şarttır. Proseste sıcaklık ve nem olmadığından etkin madde stabilitesi artırılmıştır.

Bu yöntem ile tablet basılması; direk basılabilen yardımcı maddelerin akışkanlığı ve basılabilirliğine bağlıdır. İlk dek basılabilen yardımcı madde spray dried laktoz'dur. Daha sonra Avicel ve Sta-Rx 1500, Emcompress ve doğrudan basılabilen şekerler bu basım yönteminde kullanılmıştır.

Çelik'e göre (1996) doğudan basım tablet teknolojisinde en önemli unsur doğru yardımcı maddelerin seçimidir.

Farmasötik tozların fizikokimyasal ve mekanik özellikleri tabletleme prosesinin kalitesini doğrudan etkiler. Çelik ve Driscoll (1993)



Şekil 2.6. Doğrudan basım yöntemi tablet hazırlama iş akış şeması.

Ancak etkin madde dozu çok düşük, granül akış ve basılabilirliği kötü ise bu yöntem uygulanmaz.

- **Kuru granülasyon yöntemiyle tablet hazırlama**

Kuru granülasyon yöntemi temel olarak olarak ısı ve solvent kullanılmadan yapılmasıdır. Burada granülasyon mekanik sıkıştırma yolu ile başarılır; briket tablet

basımı ve kırılması veya tozların yüksek basınçta döner çelik silindirlerden geçirilmesi yolu ile sıkıştırma sağlanır.

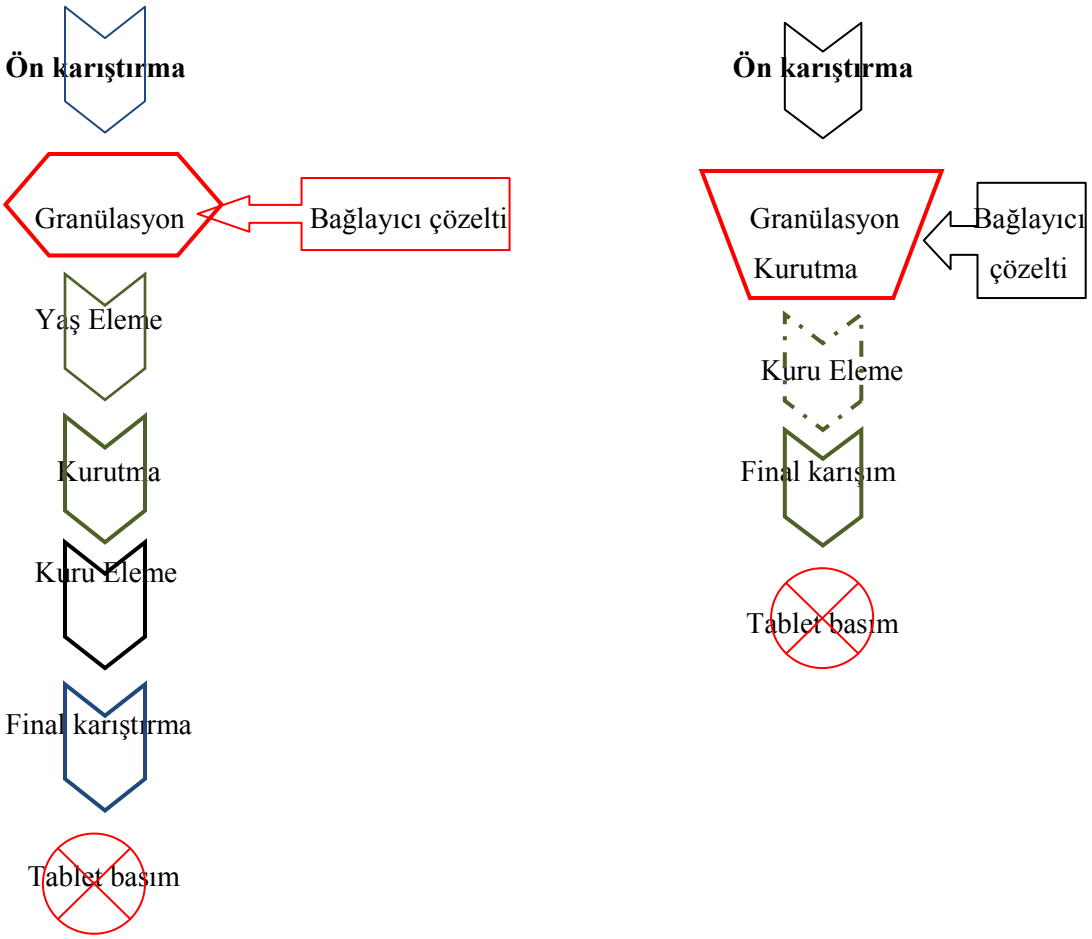
3 tablet basım yöntemleri arasında en az tercih edilen yöntemdir. Ön baskı veya briket tablet için ayrı ve pahalı bir ekipman gerektirmesi, yaş granülasyona göre ortaya çıkan toz miktarın fazla olması, suda çözünürlüğü düşük maddelerin ön baskı sonrası kırılmasıyla çözünürlüğün düşmesi en bilinen dezavantajlarıdır. İlaç ve yardımcı maddelerin ıslatma veya kurutma olmadan granül haline getirilmesi ve ısıya hassas ilaçlar için tercih edilmesi ise avantajlarıdır. Yüksek dozlu ilaçlar için yüksek dansitede granül eldesi için uygundur.

Şekil 2.7. Kuru granülasyon yöntemi ile tablet hazırlama iş akış şeması.

- **Yaş granülasyon yöntemiyle tablet hazırlama**

Yaş granülasyon tablet basım yöntemi en eski ancak yaygın kullanılan bir yöntemdir. İhtiyaç duyulan malzeme çeşidi ve gerçekleştirilen işlemlerin çokluğu, zaman, yer nedeniyle pahalı bir basım yöntemidir.

Tablet formülasyonlarında etkin madde içerik tekdüzeliğinin en iyi yaş granülasyon yöntemiyle elde edilebilmesi, basılabilirliği düşük yüksek dozda etkin madde içeren tablet formülasyonlarında direkt basım yönteminin uygulanması, endüstrinin bu bilinen en eski yöntemdeki deneyimi ve yatırımlarını bu yönde yapmış olması hala yaygın kullanımın nedenleri olarak bilinmektedir.



Şekil 2.8. Shear tip granülasyon ve AY yaş granülasyon yöntemiyle tablet hazırlama akış şeması.

2.2.1. Tablet Teknolojisinde Toz Özelliklerinin ve Granülün Önemi

Banker ve diğerleri (1980), Hıncal ve Bilensoy (2004), Türkoğlu' na göre (2004), tablet teknolojisinde karıştırılacak tozun bilinmesi gereken özellikleri aşağıda sıralanmıştır.

- Partikül büyüklüğü ve dağılımı
- Partikül şekli
- Yüzey alanı
- Dansite
- Granül sertliği ve friabilitesi

- Elektrostatik özellikleri
- Akış özellikleri

1950'li yıllara kadar farmasötik teknolojide tablet basımı genellikle granülasyon yöntemleriyle gerçekleştirilirdi. Fiziksel özellikleri düzeltilmiş yeni yardımcı maddelerin daha sonraki yıllarda piyasaya çıkışından sonra direk basım yönteminin tablet hazırlamada kullanılması mümkün olmuştur.

2.2.2. Hızlı Salım Yapan (Immidate Release) Tablet Formülasyonunda Kullanılan Yardımcı Maddeler

Genellikle bir tablet formülasyonuna istenen toz/granüle özelliklerine ve tablet özelliklerine göre yardımcı madde/maddeler ilave edilir.
Eğer etkin maddenin kendisi uygun bir kristal yapıdaysa yardımcı madde ilave etmeden de doğrudan/direkt basım ile tablet haline getirilebilir. Bu tip basım teknolojisinde kübik kristaller en uygun yapılardır.

Kristal yapılı etkin maddelerin basılabilirliği,

- Partikül büyüklüğü dağılımı
- Kristal şekli
- Görünür dansite
- Nem içeriğine bağlıdır.

Sistemik etki sağlanması beklenen tablet formülasyonlarında öncelikle absorbsiyon sağlanması istenildiğinden çözünmenın yeterli düzeyde olması, dağılımının ise mümkün olan en hızlı sürede gerçekleşmesi amaçlanır.

Bunlara etki eden faktörler ise,

- Kullanılan granülasyon yardımcı maddelerinin miktarı ve tipi,
- Formülasyon ve proses yöntemleri

- Dağıtıcı ve lubrikant maddelerin miktarları ve formüle ilave edilme yöntemleri

Parrott (1981), Sheth ve diğ.(1980), Wadke ve Jacobson (1980), Gil ve diğerlerine göre (2010), Tablet haline getirilecek toz karışımı veya granüle öncelikle istenilen mekanik ve fiziksel özelliklere sahip olmalıdır. Ayrıca bu toz veya granülenin mühre / matris içine tam ve hızlı dolabilecek akışkanlıkta olması gerekir. Doğrudan basıma uygun olmayan etkin maddeler için formülasyonda mutlaka yardımcı madde kullanılmaktadır.

Tablet yardımcı maddeleri bilinirken tabletleme prosesi mutlaka bilinerek belirlemeler yapılmalıdır. Örneğin kullanılacak doğrudan/direkt tablet yönteminin kullanılacağı bir formülasyonda özellik kazandırılmış (akıcılığı çok iyi, partikül şekli, dansitesi ve nem değeri bilinen) özel tozlar (direkt tabletleme ajanı) yardımcı madde olarak kullanılırken, etkin maddenin toz özelliklerinin iyileştirilmesi sonrası bir tablet basılacak ise granülasyon işlemlerinin hatırlanması ve kullanılacak yardımcı maddelerin ekipmana ve prosese uygun seçilmesi gerekecektir. Tüm yardımcı maddeleri suda çözünebilen ve çözünmeyen kimyasal özelliklerinin de tercih edilmelerinde dikkat edilmesi gerektiği bilinmektedir.

Tablet yardımcı maddeleri fonksiyonları açısından majör ve minör komponentler ve diğer olarak ayrılabilirler.

- Majör komponentler; seyreltici/dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar,
- Minör komponentler; lubrikantlar, glidantlar,
- Diğer maddeler; boya maddeleri, tampon maddeleri, tat ve koku düzenleyiciler, ıslanmayı sağlayıcı maddeler.

Majör Kopmonentler;

- **Seyreltici/Dolgu maddeleri**

İnert maddeler olıp elde edilen tabletin fiziksel, kimyasal, biyofarmasötik özelliklerini etkiler. Bu maddelerin nem içerikleri etkin maddenin stabilitesi için önemlidir. Genel olarak etkin maddenin akıcılığını iyileştirmek amacıyla formülde kullanılırlar. Suda çözünen ve çözünmeyen dolgu maddeleri olarak ayrıldığında Laktoz grubu maddeler suda çözünebilen dolgu maddeleri olup, Mikrokristal selüloz ve dibzaik kalsiyum fosfat suda çözünmeyen özellikte ana madde örnekleridir. Doğrudan basım ve granülasyon gerektren formülasyonlarda değişik tip ve özellikte olanları kullanılmaktadır. Formülde kullanım oranları %20 - 80 arası değişir.

- **Bağlayıcılar**

Tozlardan granül, granüllerden tablet oluşumu için gerekli maddelerdir. Kısacası basınç altında birbiri ile bağ oluşturamayan partikülleri bu maddeler sayesinde bağlamak mümkündür. Bu maddelerin varlığı ile formülasyonda kompresyon kuvveti azalmış olur. Bağlayıcılar prosese göre kuru veya su veya alkol gibi bir çözücüde çözündürülerek eklenebilir. Bir tabletin sağlamlığı ve bütünlüğü bağlayıcılar sayesinde başarılı. En fazla tercih edilen bağlayıcılar selüloz türevleri ve PVP'dir. Bunların formülasyona giren miktarları %1-5 arasında değişir. Sıcakta eritme ile granülasyonda bağlayıcı özellik amacıyla kullanılacak maddelerin sulu çözeltileri hazırlanamayacağından erime özellikleri önemli olmaktadır.

- **Dağıtıcılar**

Dağıtıcılar tablerin GI kanalda hızla granüllerine ve onu oluşturan tozlara dağılmasını sağlamak ve dolayısı ile ilacın çözünmesine ve kana karışmak veya lokal etki göstermesine katkı sağlayan maddelerdir. Dağıtıcılar su ile temas ettiklerinde hızla şişerek tabletlerin parçalanmasına yol açan maddelerdir. Dağıtıcılar suda çözünmeyen ama şişen ve kimyasal yolla CO_2 çıkışı sağlayan maddeler olmak üzere

iki grupta toplanır. Granülasyon prosesi de dahil olmak üzere proseslerdeki ilave aşaması etki gösterme kapasitelerini etkilemektedir. Süper dağıtıcılar denilen bir grup madde bir formüle %1 - 10 gibi miktarlarda eklendiklerinde tabletleri sulu ortamda en çok 5 dakika içinde dağıtabilmektedirler. Tablet dağıtıcıları ile ilaç salımı ve biyoyararlanım arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır.

Minör Komponentler;

- **Lubrikantlar**

Tabletlerin basımını kolaylaştıran maddelerdir. Bu maddelerin temelde üç tip fonksiyonu vardır

- Alt zımba tarafından mühre içinden kolaylıkla dışarıya itilmeleri. Tabletin mühre ve zımba duvarı arasındaki sürtünmesini (anti friction) azaltırlar. En çok kullanılan lubrikant magnezyum stearat' tır. Basınç altında partiküllerin yüzeyine doğru yönelerek antistatik bir film tabakası oluşturur. Oluşan bu kaydırıcı film tabakası partiküllerarası bağları zayıflatarak kohezyonu azaltır.
- Bu sayede granüle ile zımba yüzeyi arasındaki sürtünmeyi azaltır. Ayrıca basıncın tablet içinde homojen dağılımını temin eder, sonuçta basım sırasında tabletin zımba yüzeyine yapışmasını (anti-adherent etki) engeller. Örn: Cab-O-Sil
- Düşük oranda da olsa akış düzenleyen (glidant) özelliği vardır. Örn Talk.

- **Glidantlar**

Tablet haline getirilecek toz ve granüle karışımının birbirleri ile olan temaslarında sürtünmeyi azaltmak, akıcılığını düzeltmek ve yapışmaları önlemek amacı ile kullanılan maddelere glidant denir. Partiküller arası sürtünme kuvvetini azaltarak veya partiküllerin yüzeyini ve girintilerini bir film tabakası gibi doldurarak sarar. Silisyum dioksit, glidant etkisi yüksek en bilinen maddedir.

Diğer;

- **Boya maddeleri**

Granülasyon veya toz karışımına homojen görünümü sağlayabilecek şekilde uygun şekilde ilave edilen; temelde benzer şekil ve ağırlıkta olup farklı etkin madde içeren tabletleri birbirinden ayırmak amacıyla kullanılan maddelerdir. Özellikle çiğneme tabletlerinde tat ve koku düzenleyiciler ile birlikte kullanımları söz konusudur. İlaçta ve gıdada kullanılabilecek boyaların listesi FDA tarafından belirlenmiştir.

- **Tampon Maddeleri**

Bir ilacın stabilitesini sağlamak için formülleri asit ve alkali özellikte yardımcı maddeler eklenebilir bunlar sayesinde formüllerin pH değerleri istenen bir aralıkta tamponlanabilir ve ilaç degradasyonu önlenebilir.

- **Tat ve koku düzenleyiciler**

İstenmeyen tat ve kokuları maskelemek için özellikle efervesan ve çiğneme tabletleri için çok önemlidir. Yapay tatlandırıcılar, meyve aromaları bu amaçla çok sık kullanılırlar.

- **Islanmayı sağlayıcı maddeler (yüzey aktif maddeler)**

Etkin maddenin sudaki çözünürlüğünün az olduğu durumlarda çözünmenı artırmak için su ile teması arttırıcı/ıslatıcı maddeler kullanmak gerekebilir. Bunlar formüllerin içeriğinde düşük konsantrasyonlarda yer alırlar ve genellikle sodyum lauril sülfat gibi anyonik veya polisorbat 80 gibi iyonik olmayan yüzey etkin maddelerdir.

2.2.3. Tablet Teknolojisinde Kullanılan Makineler Ve Tablet Basım Fiziği

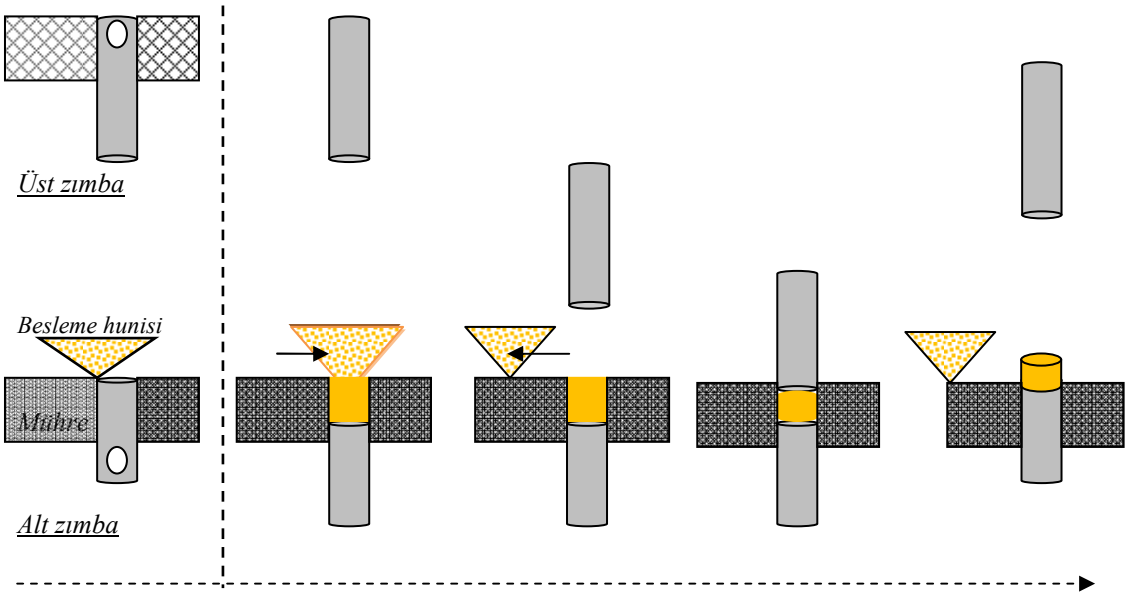
Farmasötik Teknolojide tablet basımı eksantrik ve rotary tip tablet makineleri ile yapılmaktadır.

Granülasyon ve tablet yardımcı maddeleri tanıdıktan sonra formülasyon aşamasında çıkabilecek problemleri ortadan kaldırmak için tablet basım işlemlerinin mekanizmasının bilinmesi çok önemlidir.

Tablet basım fiziği, basım esnasında kuvvetlerin iletimi, tablet içinde kuvvetlerin dağılımı, uygulanan basıncın tozun bağıl hacmi üzerine etkisi, partiküller arası adhezyon ve kohezyon kuvvetleri, tablet basım enerjileri, tabletlerin mekanik dirençleri konularını içermektedir.

Verimleri nedeniyle birbirinden farklı olan eksantrik tip ve rotary tip tablet basım makinalarının çalışma prensipleri aşağıda kısaca özetlenmiştir.

- **Eksantrik Makine**



Şekil 2.9. Eksantrik tip makinenin çalışma prensibinin şematik gösterimi.

Bu tip makinelerin en önemli kısımları;

- Matris/mühre
- 1 Alt ve 1 üst zımba
- Doldurma pabucu ve besleme hunisi

Alt zımba en alt pozisyona geldiğinde üst zımba da en üst pozisyondadır. Bu sırada mührenin için doldurma hunisinden akmış olan toz ile dolmaktadır. Besleme pabucu matris üstünde hareketlidir. Alt zımba hareket etmeden ilk pozisyondaki gibidir, daha sonra üst zımba kuvvet uygulayarak matris içindeki tozu sıkıştırmaktadır. Tozu sıkıştırıldıktan sonra üst zımba başlangıç pozisyonuna çıkarken alt zımba da tableti matristen dışarı çıkarır.

Tablet ağırlığı alt zımbanın matris içindeki hareketi ile, üst zımba da uyguladığı kuvvet ile tablet sertliğini ayarlamaktadır.

- **Rotary (rotatif) tip makine**

Bu tip makinalarda besleme pabucu sabittir. Zımbalar ve mühreler hareketlidir. Her mührenin bir alt bir de üst zımbası vardır ve her mührenin bir alt bir de üst zımbası vardır ve beraber dönmektedirler. Ağırlık ayarı alt zımbaları taşıyan ‘kam’ aracılığı ile gerçekleştirilir.

Eksantrik makinenin aksine hem üst hem alt zımba tarafından toz üzerine kuvvet uygulanmaktadır.

Marshall’a göre (1989) tablet makinesinde genel olarak basım prosesi sırasında en azından ölçülmesi gereken değerler uygulanan baskı kuvveti, alt zımbaya iletilen kuvvet, iki zımbanın da hareketi ve çıkartma kuvvetidir.

- Ön baskı kuvveti (pre compression force)

Ana baskıdan önce toza uygulanan ilk baskının kuvvetidir. Tabletleme prosesi için ön hazırlık yaparak tablete aynı sürede 2 baskı uygulanmasına neden olur. Havayı alır kırılma ve kapak atma problemlerini engeller. Ortalama 0,2 – 0,9 kN değerlerindedir.

- Ana baskı kuvveti (main compression force)

Tablete uygulanan ana baskının kuvvetidir. Genelde kN olrak değerlendirilir.

- Çıkartma kuvveti (ejection force)

Tabletlerin ana baskı sonrası mühreden çıkartılması sırasında, mühre – zımba arasındaki sürtünme kuvvetinin bir göstergesidir. Genelde N olarak değerlendirilir. Bu kuvveti azaltmak için lubrikant madde kullanılmalıdır.

2.2.4. Tabletlerde Yapılan Kontroller

Konvansiyonel tabletlerde proses sırasında (in proses) ve proses sonunda bitmiş üründe yapılan testler vardır.

Sertlik, ve ağırlık testi tablet basımı sırasında en önemli testlerdir. Bitmiş üründeki fiziksel testler ağırlık sapması, çap ve kalınlık, sertlik, aşınma testi dağılma testi, çözünme testidir.

2.3. Çözünürlük ve Çözünme

2.3.1. Çözünürlük

Çapan' a göre (2004), pek çok farmasötik dozaj formu için, özellikle de tablet, kapsül gibi katı oral dozaj şekillerinde etkin maddenin absorpsiyonu, bu etkin maddenin çözünmesine, sindirim sistemi boyunca geçirgenliği ise bu etkin maddenin gastrointestinal sıvılarda çözünürlüğüne bağlıdır.

Çözünürlük değişik şekillerde ifade edilebilir. USP 32, çözünürlüğü, 1g maddenin içinde çözündüğü çözücünün mililitre olarak miktarı şeklinde ifade eder.

Belirli bir sıcaklıkta 100 ml suda çözünen maksimum madde miktarına çözünürlük denir.

Belirli miktardaki bir çözücü içinde çözünebilecek maksimum çözünen madde miktarına, o maddenin o çözücü içindeki çözünürlüğü denir ve genellikle doymuş çözeltinin maksimum konsantrasyonu olarak ifade edilir.

2.3.1.1. Katı-Sıvı Arasındaki Çözünürlüğe Etki Eden Faktörler

- **Çözücü Açısından;**

  - **Çözücü ve Çözünenin Cinsi**

Çözücüler kimyasal olarak; polar, semipolar, apolar olarak adlandırılırlar.

Bir etkin maddenin çözünürlüğü, çözücünün polaritesine ve dipol momentine bağlıdır. Polar çözücüler iyonik yapıdaki çözünenleri ve polar maddeleri iyi çözerler. Bu nedenle su, şekerleri, polihidroksi yapıdaki bileşikleri iyi çözer ve alkolle her oranda karışır.

Semipolar çözücüler kısmen polarize olabilirler. Polar ve polar olmayan çözücülerle karışabilirler. Örneğin bu şekilde aseton; eterin sudaki çözünürlüğünü, propilen glikol; nane yağının sudaki çözünürlüğünü artırır.

Hidrokarbonlar gibi apolar (polar olmayan) çözücüler, polar çözücülerden tamamen, zayıf veya kuvvetli elektrolit maddelerin iyonları arasında çekimleri azaltmazlar. Ayrıca polar olmayan çözücüler kovalan bağları kıramazlar. Bu nedenle iyonik veya polar çözünenler, polar olmayan çözücülerde çözünmezler.

Çözünürlük üzerine tkiyen faktörler;

- Sıcaklık,
- Ortak iyon derişimi,
- Zayıf elektrolitlerin çözünürlüğü üzerine pH'nın etkisi,
- Yüzey etkin maddelerin etkisi olarak özetlenebilir.

Formülasyon çalışmaları yapılırken, etkin maddenin çözünürlüğü değişik yöntemlerle artırılabilir. Genelde formülasyonda çözücü olarak su kullanılır. Su, birçoğu zayıf asit ve alkali karakterli olan etkin maddelerin bir kısmını iyonize ederek, bir kısmını ise iyonlarına ayrıştırmadan çözer.

Etkin maddenin iyonlaşmadan çözünen kısmı pH değişiminden etkilenmez. Oysa iyonlarına ayrıştırılarak çözünen kısmı değişen pH ile artar veya azalır. Bu şekilde pH değiştirilerek bazı etkin maddelerin çözünürlükleri arttırılır.

İyonlarına ayrışmaksızın çözünen kısmının çözünürlüğü ise yardımcı çözücüler veya maddeler kullanılarak, miseller çözünürlükle veya ortamda zayıf komplekslerin oluşturulmasıyla artırılabilir.

- **Çözünen (Etkin Madde) açısından**

  - **Partikül Şekli ve Büyüklüğü**

Çözünürlük ve çözünme üzerine etkilidir. Partikül büyüklüğünün küçültülmesi, partikülün yüzey alanının artmasına dolayısı ile çözünürlüğün artmasına neden olur.

Partikül büyüklüğünün çözünürlük üzerine etkisi Higuchi ve Smolen tarafından incelenmiştir. partikül büyüklüğü ufaldıkça, partikülün serbest enerjisindeki artmaya bağlı olarak çözünürlüğü artar. Bu artışın hesaplanması için aşağıdaki eşitlik kullanılmaktadır.

$$Ln\ Sr / S = 2\ \gamma\ M / Pr\ .\ R.T \qquad (2.1.)$$

Tablo 2.3. Çözünürlük hesaplamasında kullanılan formüle ait açıklamalar.

Sr	Öğütülmüş partiküllerin çözünürlüğü
S	Başlangıçtaki daha büyük partiküllerin çözünürlüğü
γ	Partiküllerin yüzey gerilimi (enerjisi)
M	Molekül ağırlığı
Pr	Partiküllerin son durumdaki yarıçapı (cm)
R	Molar gaz sabiti (8.314 x 107 erg/K mol)
T	Mutlak sıcaklık

2.3.2. Çözünme

Bir klasik tablet oral yolla alındığı andan itibaren dağılma ve ardından çözünme ile içerikteki etkin madde çözeltiye geçmeye başlar.

Çözünme; birim zamanda çözünerek çözeltiye geçen katı madde miktarı olarak tanımlanabilir.

Bu konudaki ilk araştırıcılardan biri olan Noyes-Whitney tarafından 1897 yılında ortaya koyulan eşitliğine göre çözünme matematiksel olarak aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$\frac{dM}{dt} = K.S(Cs - Ct) \qquad (2.2.)$$

Tablo 2.4. Çözünme hesaplama formüle ait açıklamalar.

dM/dt	çözünme
S	etkin maddenin yüzey alanı
K (D/h)	difüzyon katsayısı (sabit)
Cs	etkin maddenin doygunluk konsantrasyonu
Ct	t zamanında çözeltideki etkin madde konsantrasyonu

2.3.2.1. Çözünme Test Cihazları

Katı dozaj formlarının bitmiş üründe en önemli kontrol ve karşılaştırma testi olan çözünme testi farmakopelerde tanımlı cihazlarla yapılmaktadır.

Sepet ve Pedal yöntemi olarak bilinen USP I ve USP II çözünme test cihazları katı ilaç formülasyonlarından birim zamanda açığa çıkan çözünmüş madde miktarının belirlenmesi için otoritelerce kabul edilmiş ve en yaygın kullanılan test cihazlarıdır.

Bunlar dışında farmakopelerde yer alan değişik çözünme test cihazı ve yöntemi vardır. Bunların her birine ait özellikler literatürlerde Banakar (1992), yer almaktadır.

Şekil 2.10. USP I (basket) ve USP II (paddle) aparatus olarak bilinen sepet ve pedal aksesuarlı çözünme test cihazı.

Formüllerin çözünme karşılaştırmaları ise aşağıda açık olarak formülü verilen ve f2 olarak isimlendirilen benzeşme faktörüne göre hesaplanır.

$$f_2 = 50 \log \{[1+(1/n)\sum n\ t=1\ (Rt-Tt)^2\ ]^{-0.5}\ x\ 100\} \quad (2.3)$$

Tablo 2.5: f_2 hesaplama formüle ait açıklamalar.

f_2	Benzerlik faktörü
Rt	referans numunesi için her bir numune alma zamanında % çözünen madde
Tt	test numunesi için her bir numune alma zamanında % çözünen madde
n	çalışılan nokta sayısı

2.3.2.2. Çözünmeye Etki Eden Faktörler

Banakar' a göre (1992), çözünmeye etki eden başlıca faktörler genel olarak; çözünme test parametreleri, fizikokimyasal faktörler, formülasyon, üretim yöntemleri ve bunların proses parametreleri olarak özetlenebilir.

Çapan' a göre (2005), çözünmeye çözünme test parametreleri olarak etki eden faktörler ise;

- karıştırma hızı,
- ortamının pH'sı,
- yüzey etken madde varlığı
- çözücü viskozitesi,
- ortamın sıcaklığı, ortam hacmi olarak özetlenebilir.

Çözünmeye etki eden fizikokimyasal faktörler;

- etkin maddenin çözünürlüğü,
- tuz oluşumu,
- kristal yapı,
- polimorfizm
- partikül büyüklüğü'dür.

Etkin maddelerin yüzey alanı artırıldığında, diğer bir deyimle partikül büyüklüğü küçüldüğünde çözünme artmaktadır. Çözünürlüğü sınırlı olan maddelerin çözünme, partikül büyüklüğü küçültülerek artırılabilir. Partikül büyüklüğü ile spesifik yüzey alanı (Sw) arasındaki bağıntı aşağıdaki eşitlikte gösterilmiştir. Sw'nin artması çözünmenı artırmaktadır.

$$Sw = 6 / \rho.d \qquad (2.4.)$$

Tablo 2.6. Partikül büyüklüğü ve spesifik yüzey alanı arasındaki formüle ait açıklamalar.

Sw	spesifik yüzey alanı
ρ	partiküllerin gerçek dansitesi
d	partikül çapını

Formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin suda çözünen ya da çözünmeyen özellikte oluşu, dolgu maddesi, dağıtıcı, bağlayıcı, granülasyon ajanı, lubrikant, yüzey aktif madde, kaplama maddeleri cinsi ve kullanım oranları da çözünmeye etki eden faktörler arasındadır.

Formülasyonun üretim yöntemi olarak doğrudan basım veya granülasyon yöntemleri kullanılması, bu üretim yöntemlerinin proses parametreleri ve tablet baskı prosesi sırasında kullanılan baskı kuvveti de çözünmeye doğrudan etki eden faktörler arasındadır. Bu konuda çalışmamızın bulguları da ilgi bölümde verilmiştir.

2.4. Enstrümental Analiz Cihazları

Stout ve Dorsey' e göre (2002) maddelerin kimyasal analizlerinin yapılabilmesi için gerekli ileri teknoloji özelliklerine sahip ekipmanlar olarak bilinmektedir. Bu cihazlar ilaç endüstrisinde de bitmiş ürün ve ara-ürün miktar tayini, safsızlık tayini geçimsizlik belirlenmesi, testlerinin yapılmasında kullanılmaktadır. En çok kullanılanları; UV spektrofotometreler, farklı dedektörler içeren yüksek basınçlı sıvı kromotografileri (HPLC, LC-MS) , gaz kromotografisi (GC).

2.4.1. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Kimyasal Analizler

HPLC; miktar tayininin kantitatif olarak yapılabilmesi için ilaç endüstrisinde sıklıkla kullanılan enstrümental analiz cihazıdır.

Cihazın çalışma prensibi maddelerin çözünürlük, dağılma ve polarite değerlerindeki farklılıklardan yararlanarak ayırmayı kromatografik olarak gerçekleştirmesidir.

Cihazın en önemli kısımlarını yüksek basınçlı pompa, numuneleme bölümü ve dedektör (UV, PDA, FLR, RI) olarak özetleyebiliriz.

Çalışmamızda da granül ve tabletlerde HPLC cihazı kullanarak miktar tayini analizleri yapılmış olup, çözünmüş madde miktarı analizleri de aynı metot ile analiz edilmiştir.

2.4.2. Analitik Metot Validasyonu

Analitik metotların tekrarlanabilirliğinin ICH kılavuzlarında tarif edildiği şekilde yapılması istenmektedir. Geliştirilen metotların tekrarlanabilirliğinin bir göstergesi olan metot validasyonlarında ilgili parametrelerinin tekrarlanabilirliğinin belli istatistiksel değerlendirmeye gösterilmesi validasyonun yapıldığının bir göstergesi olup validasyon raporunda olması gereken çalışma başlıkları aşağıda sıralanmıştır:

- Seçicilik
- Doğrusallık
- Geri Kazanım
- Kesinlik
- Sağlamlık
- Stabilite

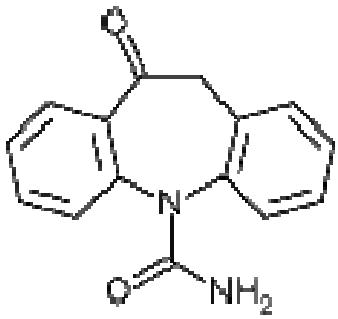
2.5. Etkin madde

2.5.1. Okskarbazepin

2.5.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellkleri

Çalışmamızda model etkin madde olarak seçilen Okskarbazepin, kremden sarıya değişen renkte kristal bir tozdur. Molekül formülü $C_{15}H_{12}N_2O_2$, molekül ağırlığı 252,27'dir. pKa'sı 10.7 ± 0.2, %0,004 sulu çözeltisinin 25°C'de ki pH'sı 7.0 dir. Okskarbazepin pratik olarak çözünmez bir ilaçtır, 25°C, pH 7.0'deki çözünürlüğü 0,04g/L'dir.

Molekül şekli aşağıda verilen Okskarbazepin kuvvetli ve etkili bir antikonvülsandır.



Şekil 2.11. Okskarbazepin molekülü.

OKS izomerizm ve stereokimya göstermez, polimorfizm gösterir. Biz çalışmalarımız süresince Form-A polimorfunu kullandık. OKS düşük çözünürlük ve düşük geçirgenlik gösteren Class IV bir moleküldür.

2.5.1.2. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri

Okskarbazepin genel özellikleri ile antiepileptikler, ATC kodu N03AF02'dir. Gerald' a göre (2004), farmakolojik aktivitesi temel olarak monohidroksi metaboliti (MHD) ile kendini gösterir. OKS basit, kompleks ve sekonder yaygın nöbetlerle ilerleyen kısmi nöbetlerin alt tipleri dahil ve yaygın tonik-klonik nöbetlerin

tedavisinde endikedir. Yetişkinlerde ve çocuklarda birinci basamak antiepileptik ilaç olarak monoterapi veya destekleyici tedavide (RxMedia Pharm 2010) kullanılır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araçlar ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Asetonitril (HPLC grade)	Panreac-0000222594
Laktoz Monohidrat	Domo-635515
Metanol (HPLC grade)	JT Backer-1006729004
Okskarbazepin (d0.5:3µm)	Jubilant Organosys Limited-OXC/0808156
Okskarbazepin (d0.5:45µm)	Jubilant Organosys Limited-OXC/1002025
Okskarbazepin (d0.5:70µm)	Jubilant Organosys Limited-OXC/1002024
Okskarbazepin Çalışma Standardı	Jubilant Organosys Limited-OXC/1002020WS
Potasyum Dihidrojen Fosfat (KH_2PO_4)	Merck-A0047373923
Potasyum Hidroksit (KOH)	JTBaker-0927301029
PVP K30	BASF-27198809T0
SDS	Merck-K38764534
Starch 1500 (Prejelatinize nişasta)	Dow Chemical-DT20002
Stearik Asit	FACI-SA-80017

3.1.2. Kullanılan Aletler

Akış Ölçüm Cihazı	Copley-BEP2
Akışkan Yatak	Hüttlin Unilab-H00464
Aşınma	Erweka-FR1
Dağılma Cihazı	Erweka-ZTX20
Dansite Ölçüm Cihazı	Erweka-SWM102
Dissolüsyon Cihazı	Ditsek-EVOLUTION 6100

DSC	Netsch-DSC 204 F1
Hassas Terazi	Mettler Toledo-XP1203S
Işık mikroskobu	Olympus BX50-7C07219
Laboratuvar Tipi Karıştırıcı	Erweka Motor-AR402
Tablet Baskı Makinesi	Manesty-XSpress
Mekanik Karıştırıcı	Heidolph-RZR2021
Membran Filtre (0,45µm)	Chromosil PET-45/25
Nem Cihazı	Mettler Toledo-HR83
Partikül Büyüklüğü Ölçümü	Malvern Mastersizer 2000-MAL100307
Sertlik Ölçüm Cihazı	Erweka-TBH30
Terazi	Metler Toledo-XS3200ILX
Ultrasonik Banyo	Maxwell Bandelin-RK1028
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi Sistemi (HPLC)	HP Agilent-1100 Series
• Kolon, HPLC Uzunluk: 15 cm İç Çapı: 4,6 mm Partikül Büyüklüğü: 5µm	Inertsil-ODS 3V
• Kolon Fırını	HP Agilent-1100 Series
• Otomatik Numune Alıcı	HP Agilent-1100 Series
• UV Dedektör	HP Agient-1100 Series
• Pompa	HP Agilent-1100 Series

3.2. Yöntemler ve Deneyler

3.2.1. Okskarbazepin Etkin Maddesi Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Okskarbazepin etkin maddesi üzerinde aşağıda detaylı olarak açıklanan, partikül büyüklüğü ölçümü, miktar tayini, çözünmüş madde miktarı ve DSC analizleri yapılmış, ışık mikroskobu ile partiküllerin şekilleri fotoğraf çekilerek görüntülenmiştir.

- **Partikül Büyüklüğü Ölçümü**

Okskarbazepin etkin maddesi için partikül büyüklüğü tayini, lazer difraskisyon partikül ölçüm cihazı kullanılarak yapılmıştır. Kuru ölçüm metodu kullanılmıştır. 2,0 bar vakum altında, %30 titreşim kullanılarak, 0,2 – 2 konsantarasyon aralığında bilyeli ölçüm yapılmıştır.

Şekil 3.1. Malvern Mastersizer 2000-MAL100307 partikül büyüklüğü ölçüm cihazı.

- **Okskarbazepin Etkin Maddesinin HPLC ile Miktar Tayini Analizi**

Okskarbazepin etkin maddesinin HPLC ile miktar tayininin gerçekleştirilmesi için kullanılan yöntemle ilgili kromatogrofik koşullar Tablo 3.1.'de özetlenmiştir. Analizde kullanılan Çözeltilerin Hazırlanışı, Prosedür, Hesaplama aşağıda maddeler halinde ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. Miktar tayini sonucunun belirlenmesinde kullanılan hesaplama Formül 3.1.'de belirtilmiş olup, miktar tayini sonucunun belirlenmesinde kullanılan formüle ait açıklamalar ise Tablo 3.2.'de belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Okskarbazepin etkin maddesinin miktar tayininde kullanılan HPLC yöntemi ile ilgili kromatografik koşullar.

Kolon	Inertsil ODS 3V 150 X 4.6 mm, ID, 5µm
Hareketli Faz	0,02 M KH_2PO_4:MeOH:ACN (50:40:10) pH:7,00±0,05 (1 M KOH ile)
Akış	1,0 ml/dk
Enjeksiyon Süresi	10 dk
Enjeksiyon Hacmi	10µl
Dalga Boyu	UV, 286 nm
Kolon Sıcaklığı	40°C
Tray Sıcaklığı	10°C

Çözeltilerin Hazırlanışı :

0,02 M KH_2PO_4 çözeltisinin hazırlanışı: 2,72 g KH_2PO_4 1000 ml saf suda çözülür.

Hareketli faz: 500 ml 0,02 M KH_2PO_4 çözeltisi, 400ml MeOH ve 100 ml ACN karıştırılır. pH değeri 7,00 ± 0,05'e 1 M KOH çözeltisi ile ayarlanır. 0,45 µm filtreden süzülür, degaze edilir.

Standart çözeltisi hazırlanışı: 30 mg Okskarbazepin çalışma standardı hassas olarak tartılıp 50 ml' lik balon jojeye transfer edilir. Üzerine yaklaşık 40 ml hareketli faz ilave edilir ve çözünmesi için 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Hacme hareketli faz ile tamamlanır, karıştırılır. Çözelti 0,45 µm membran filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir. (Paralel iki adet numune hazırlanır) (C: 0,60 mg/ml)

Test çözeltisi hazırlanışı: 60 mg Okskarbazepin etkin maddesi 100 ml' lik balon jojenin içine tartılır. Üzerine yaklaşık 60 ml hareketli faz ilave edilir ve çözünmesi için 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Hacme hareketli faz ile tamamlanır, karıştırılır. Çözelti 0,45 µm membran filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir. (C: 0,60 mg/ml)

Prosedür:

Standart çözelti 1 beş kez (kalibrasyon enjeksiyonu), standart çözelti 2 ve numuneler 2'şer kez enjekte edilir.

Sistem uygunluk parametresi: Standart çözelti 1'in beş enjeksiyonundan elde edilen alanların % RSD değeri maksimum 2,0 olmalıdır. Standart çözelti 1'den elde edilen Okskarbazepin pikinin ortalama alanı ile standart çözelti 2'den elde edilen Okskarbazepin pikinin ortalama alan uyumu % 100 ± 2,0 olmalıdır.

Hesaplama:

$$\text{Okskarbazepin} = \frac{Rn}{Rstd} * \frac{Wstd * DF1}{Wnum * DF2} * D * P * 1000 \qquad (3.1.)$$

Tablo 3.2. Miktar tayini sonucunun belirlenmesinde kullanılan formüle ait açıklamalar.

P	**:**	Çalışma standardının OKS içeriği (% is)
R_n	**:**	Numune çözeltisindeki OKS pik alanı
R_{std}	**:**	Standart çözeltisindeki OKS pik alanı
W_{std}	**:**	OKS çalışma standardının tartımı (mg)
W_{num}	**:**	Numune tartımı (mg)
D	**:**	Yoğunluk (g/ml)
DF_1	**:**	Standart için seyreltme faktörü (=1/50)
DF_2	**:**	Numune için seyreltme faktörü (= 1/100)

- **Okskarbazepin Etkin Maddesinin HPLC ile Çözünmüş Madde Miktarının Analizi**

Okskarbazepin etkin maddesinin HPLC ile çözünmüş madde miktarının analizinin gerçekleştirilmesi için kullanılan yöntemle ilgili Çözünme şartları ve kromatogrofik koşullar Tablo 3.3.'de özetlenmiştir. Analizde kullanılan çözeltilerin Hazırlanışı, Prosedür, Hesaplama aşağıda maddeler halinde ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. Çözünmüş madde miktarının analizinde kullanılan hesaplama ise Formül 3.2.'de belirtilmiş, çözünme sonucunun belirlenmesinde kullanılan formüle ait açıklamalar Tablo 3.4.' de belirtilmiştir.

Tablo 3.3. Okskarbazepin etkin maddesinin çözünmüş madde miktarının analizinde kullanılan HPLC yöntemi ile ilgili Çözünme şartları ve kromatografik koşullar.

Çözünme Şartları	900 ml saf su, 37°C, 60 rpm, 120 dk, palet
Kolon	Inertsil ODS 3V 150 X 4.6 mm,ID,5µm
Hareketli Faz	0,02 M KH_2PO_4:MeOH:ACN (50:40:10) pH:7,00±0,05 (1 M KOH ile)
Akış	1,0 ml/dk
Enjeksiyon Süresi	10 dk
Enjeksiyon Hacmi	10µl
Dalga Boyu	UV, 286 nm
Kolon Sıcaklığı	40°C
Tray Sıcaklığı	10°C

Çözeltilerin Hazırlanışı :

0,02 M KH_2PO_4 çözeltisinin hazırlanışı: 2,72 g KH_2PO_4 1000 ml saf suda çözülür.

Hareketli faz: 500 ml 0,02 M KH_2PO_4 çözeltisi, 400ml MeOH ve 100 ml ACN karıştırılır. pH değeri 7,00 ± 0,05'e 1 M KOH çözeltisi ile ayarlanır. 0,45 µm filtreden süzülür, degaze edilir.

Standart çözeltisi hazırlanışı: 3,33 mg Okskarbazepin çalışma standardı hassas olarak tartılıp 50 ml' lik balon jojeye transfer edilir. Üzerine yaklaşık 40 ml hareketli faz ilave edilir ve çözünmesi için 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Hacme hareketli faz ile tamamlanır, karıştırılır. Çözelti 0,45 µm membran filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir. (Paralel iki adet numune hazırlanır.)
(C: 0,0666 mg/ml)

Test çözeltisi hazırlanışı: 60 mg Okskarbazepin etkin maddesi 900 ml saf su içeren dissolüsyon veseline alınır. Belirlenen zaman sonunda numunelenen çözelti 0,45 µm membran filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir.
(C: 0,0666 mg/ml)

Prosedür:

Standart çözelti 1 beş kez (kalibrasyon enjeksiyonu), Standart çözelti 2 ve numuneler 2'şer kez enjekte edilir.

Sistem uygunluk parametresi: Standart çözelti 1'in beş enjeksiyonundan elde edilen alanların % RSD değeri maksimum 2,0 olmalıdır.
Standart çözelti 1'den elde edilen Okskarbazepin pikinin ortalama alanı ile Standart Çözelti 2'den elde edilen Okskarbazepin pikinin ortalama alan uyumu % 100 ± 2,0 olmalıdır.

Hesaplama:

$$\text{Okskarbazepin} = \frac{Rn}{Rstd} * \frac{Wstd * DF1}{Wnum * DF2} * D * P * 1000 \qquad (3.2.)$$

Tablo 3.4. Miktar tayini sonucunun belirlenmesinde kullanılan formüle ait açıklamalar.

R_n	**:**	Numune çözeltisindeki Okskarbazepin pik alanı
R_{std}	**:**	Standart çözeltisindeki Okskarbazepin pik alanı
W_{std}	**:**	Okskarbazepin çalışma standardının tartımı (mg)
W_{num}	**:**	Numune tartımı (mg)
D	**:**	Yoğunluk (g/ml)
DF_1	**:**	Standart için seyreltme faktörü (=1/50)
DF_2	**:**	Numune için seyreltme faktörü (= 1/900)
P	**:**	Çalışma standardının potensi (as is)

Şekil 3.2. HP Agilent 1100 Series marka HPLC cihazı.

Şekil 3.3. Ditsek EVOLUTION 6100 marka çözünme cihazı

- **DSC analizi**

Okskarbazepin için DSC termogramları 50°C – 300°C aralığında, azot atmosferi altında 20°C / dk ile çekilmiştir.

Şekil 3.4. Netsch 204 F1 DSC cihazı.

3.2.2. Okskarbazepin Tablet Formülasyonun Hazırlanması Ve Analizleri

Okskarbazepin tablet formülasyonu için yapılan çalışmalar ve analizler aşağıda sırası ile anlatılmaktadır.

3.2.2.1. Okskarbazepin Birim Formül ve AY Proses Parametreleri

Okskarbazepin tablet formülasyonu için tasarlanan birim formül Tablo 3.5.'de verilmiştir. Birim formülde LM ve API iç fazda kullanılmış olup, %3'lük PVP K30 granülasyon çözeltisi olarak kullanılmıştır. Starch 1500, MCC PH102 ve Stearik asit ise dış fazda kullanılmıştır. Formülasyon dış fazında süper dağıtıcı ve suda çözünen dolgu maddesi kullanılmamıştır.

Tablo3.6.'da verilen proses parametreleri kullanılarak 10 farklı deneme çalışması yapılmıştır.

Tablo 3.5. Okskarbazepin tablet formülasyonu.

Hammadde Adı	**Birim formül**	
	mg/tb	**%**
OKS	60,00	20,00
LM	183,00	61,00
PVP K30	9,00	3,00
Starch 1500	15,00	5,00
MCC PH102	31,50	10,50
Stearik asit	1,50	0,50
TOPLAM	**300 mg**	**100%**

Tablo 3.6. AY proses parametreleri.

Kod	Deneme	Giriş hava sıcaklığı °C	Giriş hava debisi m^3/sa	Spreyleme oranı %	Spreyleme basıncı bar
D_1	**45µm_T1**	40	120	60	0,6
D_2	**45µm_T2**	60	120	20	1,3
D_3	**45µm_T3**	40	180	20	1,3
D_4	**45µm_T4**	60	180	20	1,3
D_5	**45µm_T5**	40	120	60	1,3
D_6	**45µm_T6**	60	120	60	0,6
D_7	**45µm_T7**	40	180	60	0,6
D_8	**45µm_T8**	60	180	60	1,3
D_9	**45µm_T9**	50	150	40	0,95
D_10	**45µm_T10**	50	150	40	0,95

Mikroklima basıncı 0,2 bar, kurutma süresi 10 dk olarak sabit tutulmuştur.

3.2.2.2. AY Prosesi Sonrası Granül Analizleri ve Hesaplamaları

AY yaş granülasyon prosesi sonrası elde edilen granüllere aşağıda açıklanan analizler ve hesaplamalar yapılmış olup, elde edilen granülün partikül büyüklüğü üzerinde ayrım sağlayacak kadar fark yaratabilen maksimum ve minimum proses parametreleri belirlenmiştir. Belirlenen maksimum ve minimum proses parametrelerine ait granüllerin şekilleri ışık mikroskobu ile fotoğraf çekilerek görüntülenmiştir.

- **Partikül Büyüklüğü Ölçümü**

Granüller için partikül büyüklüğü tayini, lazer difraskisyon partikül ölçüm cihazı kullanılarak yapılmıştır. Kuru ölçüm metodu kullanılmıştır. 2,0 bar vakum altında, %30 titreşim kullanılarak, 0,2 – 2 konsantarasyon aralığında bilyeli ölçüm yapılmıştır.

- **Akış**

Granüller için akış EP 2.9.36 Toz Akış bölümünde tarif edilen Orifizden Akış yöntemine göre ölçülmüştür. 10 mm – 15 mm ve 25 mm nozüller kullanılarak ölçüm yapılmış olup, sonuç zaman cinsinden değerlendirilmiştir.

Şekil 3.5. Copley BEP2 akış ölçüm cihazı.

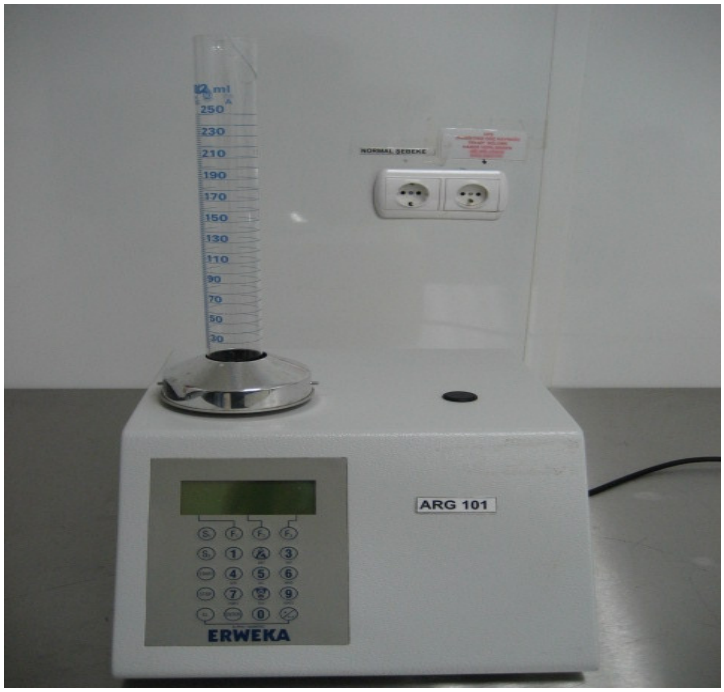
- **Yığın Dansite ve Sıkıştırılmış Dansite**

Granüller için yığın hacim (vb) ve sıkıştırılmış hacim (vt) 100 g granül numunesi (m) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Granüller dansitesi ölçülecek mezüre doldurulmuş, doldurma sonrası okunan hacim ve 750 vuruş sonrası okunan hacim değeri kaydedilmiştir.

Granüller için yığın dansite (db) ve sıkıştırılmış dansite (dt) ise Formül 3.3. ve formül 3.4. kullanılarak hesaplanmıştır.

$$db = m / vb \tag{3.3.}$$

$$dt = m / vt \tag{3.4.}$$



Şekil 3.6. Erweka SWM102 dansite ölçüm cihazı.

- **Carr's Index**

Granüller için Carr's index Formül 3.5.'e göre hesaplanıp, Tablo3.7.'e göre değerlendirilir.

$$CI = 100 * [(dt-db) / dt] \quad (3.5.)$$

Tablo 3.7. Carr's index formül hesabının anlamı.

Sonuç	Akış
< % 16	İyi
% 16-22	Orta
% 23-35	Zayıf
> % 35	Kötü

- **Hausner Ratio**

Granüller için Hausner ratio Formül 3.6.'ya göre hesaplanır, sonuç 1,25'ten daha büyükse akış zayıf olarak değerlendirilir.

$$H = dt / db \quad (3.6.)$$

- **Nem**

Granüller için nem IR nem cihazı kullanarak ölçülmüştür. Ölçüm 105°C sıcaklıkta, otomatik süre kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Şekil 3.7. Mettler Toledo HR83 nem cihazı.

Bölüm 3.2.2.2.'de belirtilen analiz sonuçlarına göre seçilen minimum ve maksimum parametreler ile farklı partikül büyüklüğündeki tüm API'ler için tekrarlanacak olan üretimler Tablo 3.8.'da belirtilmiştir.

Tablo 3.8. Belirlenen proses parametrelerine göre planlanan yeni çalışmalar.

Kod	Deneme	Amaç	Giriş hava sıcaklığı °C	Giriş hava debisi m^3/sa	Spreyleme oranı %	Spreyleme basıncı bar
F1_3 BG	**3µm_T1**	**büyük granül**	40	120	0,6	60
F2_3KG	**3µm_T2**	**küçük granül**	60	180	1,3	20
F3_45BG	**45µm_T1**	**büyük granül**	40	120	0,6	60
F4_45KG	**45µm_T2**	**küçük granül**	60	180	1,3	20
F5_70BG	**70µm_T1**	**büyük granül**	40	120	0,6	60
F6_70KG	**70µm_T2**	**küçük granül**	60	180	1,3	20

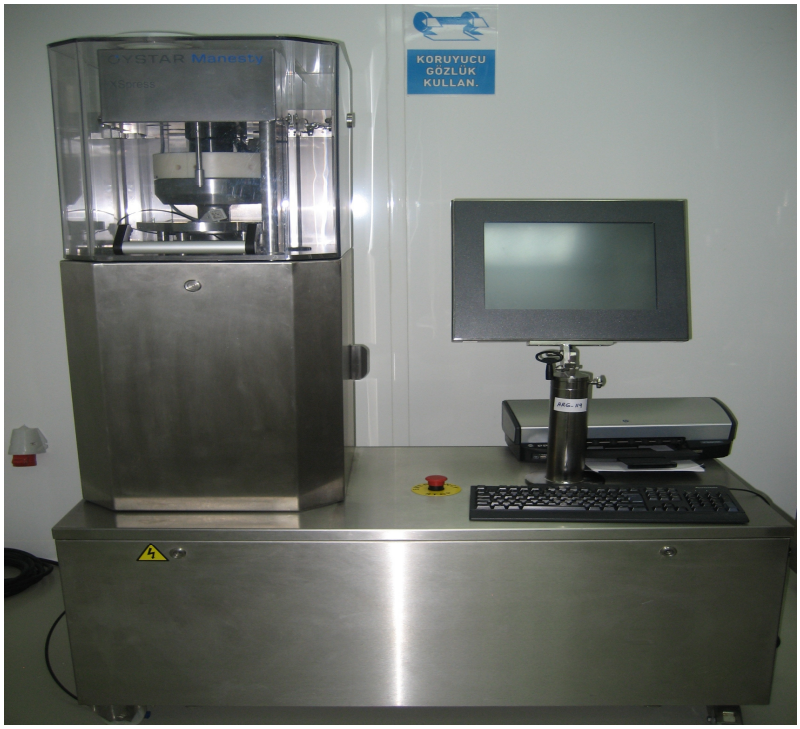
Mikroklima basıncı 0,2 bar, kurutma süresi 10 dk olarak sabit tutulmuştur.

Tablo 3.8.' de belirtilen çalışmalar sonucunda elde edilen granüllere analizler tekrarlanarak, sonuçları uygun olan granüller tespit edilmiştir. Fark yaratan prosese ait granüller ışık mikroskobu ile fotoğraf çekilerek görüntülenmiştir.

3.2.2.3. Tablet Baskı Prosesi

Sonuçları uygun olan granüller için tablet baskı aşaması Manesty XSpress rotary tablet baskı makinesi kullanarak gerçekleştirilmiştir. 8 mm yuvarlak, bikonveks zımba ve 10 mm kalıp kullanılmış olup, turret rpm (ana gövde dönüş hızı) 22 rpm, feeder rpm (besleyici hızı) 12 rpm kullanılarak, 300 mg ağırlığında tablet basılması hedeflenmiştir.

Tablet baskı prosesi sırasında, main compression force (ana baskı kuvveti), pre compression force (ön baskı kuvveti) ve ejection force (çıkartma kuvveti) değerleri değerlendirmeye alınmıştır.



Şekil 3.8. Manesty XSPress rotary tablet baskı cihazı.

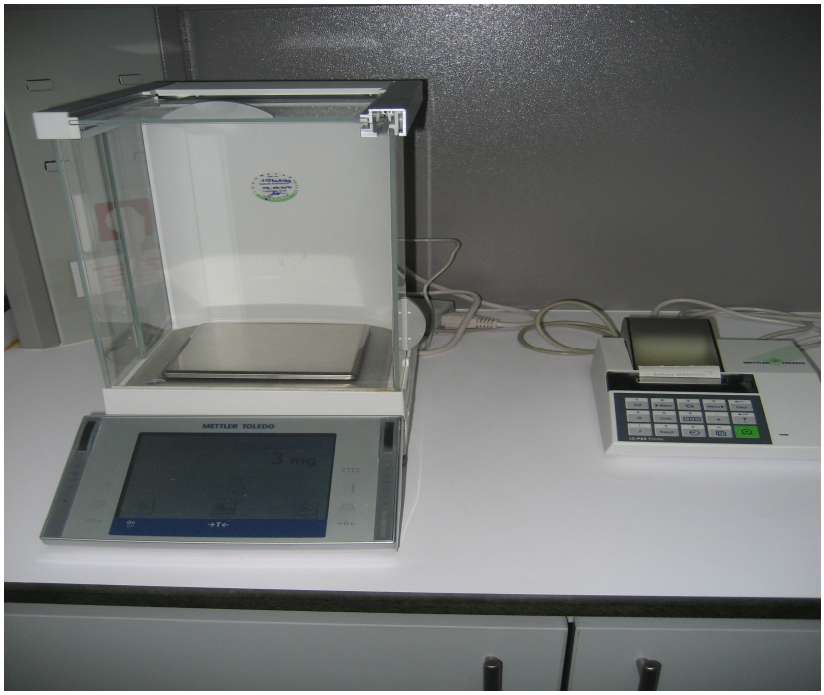
3.2.2.4. Tablet Baskı Prosesi Sonrası Fiziksel ve Kimyasal Analizler

Tablet baskı prosesi sonunda elde edilen tabletlere aşağıda belirtilen fiziksel ve kimyasal analizler yapılarak sonuçları incenmiş ve final farmasötik formundaki ilaç salınımı, proses parametrelerinden en çok etkilenen partikül büyüklüğüne sahip API belirlenmiştir.

En başarılı bulunan prosese ait tabletin ışık mikroskobu ile fotoğraf çekilerek görüntülenmiştir.

- **Ortalama Tablet Ağırlığı**

Değerlendirme EP 2.9.40'a göre yapılır. 20 tablet üzerinden tayin edilir, 20 tablet tek tek tartılır, alınan ortalama değeri belirlenen limiti çerisinde olmalıdır.



Şekil 3.9. Mettler Toledo XP1203S hassas terazi.

- **Sertlik**

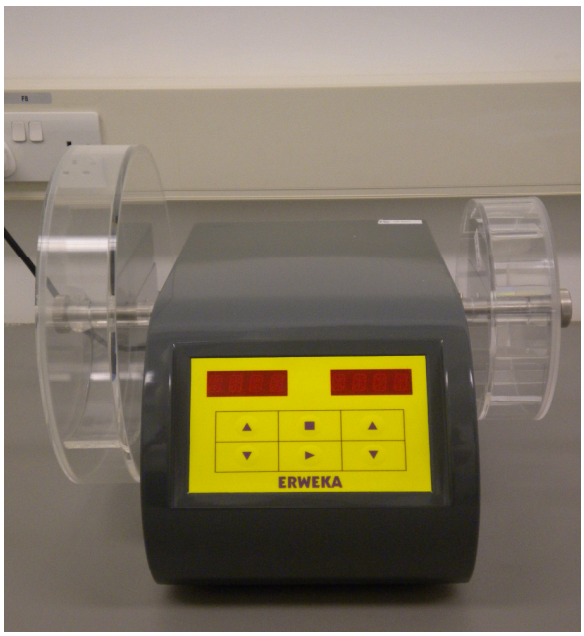
10 adet tablet üzerinden otomatik sertlik ölçüm cihazı kullanarak yapılır, sonuçlar kaydedilir.

Şekil 3.10. Erweka TBH30 sertlik ölçüm cihazı.

- **Aşınma**

10 adet tablet tartılarak ortalama ağırlığı alınır (a), otomatik aşınma ölçme cihazı kullanırak 4 dak rotasyonel döndürülmeye maruz bırakılan tabletler işlem sonrası tartılarak tekrar ortalama ağırlığı alınır (b) ve Formül 3.7.'ye göre hesaplanır.

$$A = [(a - b) / a] * 100 \qquad (3.7.)$$



Şekil 3.11. Erweka FR1 Aşınma cihazı.

- **Dağılma**

6 adet tablet üzerinden otomatik dağılma cihazında 37°C saf suda, disksiz olarak test edilir. Sonuç zaman cinsinden kaydedilir, sonuç belirlenen limit içerisinde olmalıdır.

Şekil 3.12. Erweka ZTX20 dağılma cihazı.

- **Okskarbazepin Tablet Formülasyonun HPLC ile Miktar Tayini Analizi**

Okskarbazepin tablet formülasyonun HPLC ile miktar tayininin gerçekleştirilmesi için kullanılan yöntemle ilgili kromatografik koşullar Tablo 3.9.'da özetlenmiştir. Analizde kullanılan Çözeltilerin Hazırlanışı, Prosedür, Hesaplama aşağıda maddeler halinde ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. Miktar tayini sonucunun belirlenmesinde kullanılan hesaplama ise Formül 3.8.'de belirtilmiş, Miktar tayini sonucunun belirlenmesinde kullanılan formüle ait açıklamalar Tablo 3.10.' de belirtilmiştir.

Tablo 3.9. Okskarbazepin tablet formülasyonun miktar tayininde kullanılan HPLC yöntemi ile ilgili kromatografik koşullar.

Kolon	Inertsil ODS 3V 150 X 4.6 mm,ID,5µm
Hareketli Faz	0,02 M KH_2PO_4:MeOH:ACN (50:40:10) pH:7,00±0,05 (1 M KOH ile)
Akış	1,0 ml/dk
Enjeksiyon Süresi	10 dk
Enjeksiyon Hacmi	10µl
Dalga Boyu	UV, 286 nm
Kolon Sıcaklığı	40°C
Tray Sıcaklığı	10°C

Çözeltilerin Hazırlanışı :

0,02 M KH_2PO_4 çözeltisinin hazırlanışı: 2,72 g KH_2PO_4 1000 ml saf suda çözülür.

Hareketli faz: 500 ml 0,02 M KH_2PO_4 çözeltisi, 400ml MeOH ve 100 ml ACN karıştırılır. pH değeri 7,00 ± 0,05'e 1 M KOH çözeltisi ile ayarlanır. 0,45 µm filtreden süzülür, degaze edilir.

Standart çözeltisi hazırlanışı: 30 mg Okskarbazepin çalışma standardı hassas olarak tartılıp 50 ml'lik balon jojeye transfer edilir. Üzerine yaklaşık 40 ml hareketli faz ilave edilir ve çözünmesi için 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Hacme hareketli faz ile tamamlanır, karıştırılır. Çözelti 0,45 µm membran filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir. (Paralel iki adet numune hazırlanır.)
(C: 0,60 mg/ml)

Test çözeltisi hazırlanışı: 10 adet tablet numunesi havanda ezilir. Ezilen numunelerden 60 mg Okskarbazepin'e ekivalen tablet tozu (~300 mg) 100 ml' lik balon jojenin içine tartılır. Üzerine yaklaşık 60ml hareketli faz ilave edilir ve çözünmesi için 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Hacme hareketli faz ile tamamlanır, karıştrılır. Çözelti 0,45 µm membran filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir.
(C: 0,60 mg/ml)

Prosedür:

Standart çözelti 1 beş kez (kalibrasyon enjeksiyonu), Standart çözelti 2 ve numuneler 2'şer kez enjekte edilir.

Sistem uygunluk parametresi: Standart çözelti 1'in beş enjeksiyonundan elde edilen alanların % RSD değeri maksimum 2,0 olmalıdır.
Standart çözelti 1'den elde edilen Okskarbazepin pikinin ortalama alanı ile Standart Çözelti 2'den elde edilen Okskarbazepin pikinin ortalama alan uyumu % 100 ± 2,0 olmalıdır.

Hesaplama:

$$\text{Okskarbazepin mg \ tb} = \frac{Rn}{Rstd} * \frac{Wstd * DF1}{Wnum * DF2} * \frac{D}{ED} * ED * P * 1000 \qquad (3.8.)$$

Tablo 3.10. Miktar tayini sonucunun belirlenmesinde kullanılan formüle ait açıklamalar.

R_n	**:**	Numune çözeltisindeki Okskarbazepin pik alanı
R_{std}	**:**	Standart çözeltisindeki Okskarbazepin pik alanı
W_{std}	**:**	Okskarbazepin çalışma standardının tartımı (mg)
W_{num}	**:**	Numune tartımı (mg)
D	**:**	Yoğunluk (g/ml)
DF_1	**:**	Standart için seyreltme faktörü (=1/50)
DF_2	**:**	Numune için seyreltme faktörü (= 1/100)
P	**:**	Çalışma standardının potensi (as is)
ED	**:**	Etiket değeri

- **Okskarbazepin Tablet Formülasyonun HPLC ile Çözünmüş Madde Miktarının Analizi**

Okskarbazepin etkin maddesinin HPLC ile çözünmüş madde miktarının analizinin gerçekleştirilmesi için kullanılan yöntemle ilgili Çözünme şartları ve kromatogrofik koşullar Tablo 3.11.'de özetlenmiştir. Analizde kullanılan Çözeltilerin Hazırlanışı, Prosedür, Hesaplama aşağıda maddeler halinde ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. Çözünmüş madde miktarının analizinde kullanılan hesaplama ise Formül 3.9.'de belirtilmiş, Çözünmüş madde miktarının sonucunun belirlenmesinde kullanılan formüle ait açıklamalar Tablo 3.12.' de belirtilmiştir.

Çözünme analizinin yüzey aktif madde ilaveli ortamda gerçekleştirilen çalışmaları için, saf su ortamına % 1 oranında SDS ilave edilmiştir, geriye kalan tüm parametreler ve prosedürler aynıdır.

Tablo 3.11. Okskarbazepin etkin maddesinin çözünmüş madde miktarının analizininde kullanılan HPLC yöntemi ile ilgili Çözünme şartları ve kromatografik koşullar.

Çözünme Şartları	900 ml saf su, 37°C, 60 rpm, 120 dk, palet
Kolon	Inertsil ODS 3V 150 X 4.6 mm,ID,5µm
Hareketli Faz	0,02 M KH_2PO_4:MeOH:ACN (50:40:10) pH:7,00±0,05 (1 M KOH ile)
Akış	1,0 ml/dk
Enjeksiyon Süresi	10 dk
Enjeksiyon Hacmi	10µl
Dalga Boyu	UV, 286 nm
Kolon Sıcaklığı	40°C
Tray Sıcaklığı	10°C

Çözeltilerin Hazırlanışı :

0,02 M KH_2PO_4 çözeltisinin hazırlanışı: 2,72 g KH_2PO_4 1000 ml saf suda çözülür.

Hareketli faz: 500 ml 0,02 M KH_2PO_4 çözeltisi, 400ml MeOH ve 100 ml ACN karıştırılır. pH değeri 7,00 ± 0,05'e 1 M KOH çözeltisi ile ayarlanır. 0,45 µm filtreden süzülür, degaze edilir.

Standart çözeltisi hazırlanışı: 3,33 mg Okskarbazepin çalışma standardı hassas olarak tartılıp 50 ml'lik balon jojeye transfer edilir. Üzerine yaklaşık 40 ml hareketli faz ilave edilir ve çözünmesi için 15 dakika ultrasonik banyoda tutulur. Hacme hareketli faz ile tamamlanır, karıştırılır. Çözelti 0,45 µm membran filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir. (Paralel iki adet numune hazırlanır)
(C: 0,0666 mg/ml)

Test çözeltisi hazırlanışı: 1 adet tablet numunesi içerisinde 900 ml vasat içeren Çözünme veseline atılır. 37°C' de, 60 rpm, 120 dakika teste tabii tutulur. Belirlenen zamanlarda ortamdan 2 ml olarak numunelenen çözelti 0,45 µm membran filtreden süzülür ve HPLC vialine transfer edilir.
(C: 0,0666 mg/ml)

Prosedür:

Standart çözelti 1 beş kez (kalibrasyon enjeksiyonu), Standart çözelti 2 ve numuneler 2'şer kez enjekte edilir.

Sistem uygunluk parametresi: Standart çözelti 1'in beş enjeksiyonundan elde edilen alanların % RSD değeri maksimum 2,0 olmalıdır.
Standart çözelti 1'den elde edilen Okskarbazepin pikinin ortalama alanı ile Standart Çözelti 2'den elde edilen Okskarbazepin pikinin ortalama alan uyumu % 100 ± 2,0 olmalıdır.

Hesaplama:

$$\text{Okskarbazepin mg \ tb} = \frac{Rn}{Rstd} * \frac{Wstd * DF1}{Wnum * DF2} * \frac{D}{ED} * ED * P * 1000 \qquad (3.9.)$$

Tablo 3.12. Miktar tayini sonucunun belirlenmesinde kullanılan formüle ait açıklamalar.

R_n	**:**	Numune çözeltisindeki Okskarbazepin pik alanı
R_{std}	**:**	Standart çözeltisindeki Okskarbazepin pik alanı
W_{std}	**:**	Okskarbazepin çalışma standardının tartımı (mg)
W_{num}	**:**	Numune tartımı (mg)
D	**:**	Yoğunluk (g/ml)
DF_1	**:**	Standart için seyreltme faktörü (=1/50)
DF_2	**:**	Numune için seyreltme faktörü (= 1/100)
P	**:**	Çalışma standardının potensi (as is)
ED	**:**	Etiket değeri

3.2.2.5. Analitik Yöntem Validasyonu

Analitik yöntem validasyonu, kullanılacak olan analitik yöntemlerin güvenilirliğinin bir göstergesidir. Aynı zamanda analitik yöntemlerin belirlenen koşullarda doğru, özgün ve tekrarlanabilir olduğunu kesinleştirebilmek için uygulanan işlemdir. Analitik yöntemlerin validasyonu için incelenen parametreler aşağıda sıralanmıştır:

- Seçicilik
- Doğrusallık
- Geri Kazanım
- Kesinlik
- Sağlamlık
- Stabilite

3.2.2.5.1. Seçicilik

Seçicilik, bir analitik yöntemin sadece amaçlanan bileşen veya bileşenlerin tayin edebilme yeteneğidir. Hazırlanan tablet formülasyonunda kullanılan yardımcı maddelerin (plasebo), etken maddedeki bilinen impüritelerin (karbamazepin, metoksi karbamazepin) ve analizlerde kullanılan kimyasalların (mobil faz, vasat), analizde bulunan konsantrasyonlarında çözeltileri hazırlanmış ve etken madde ile aynı şartlarda pik verip vermediklerinin incelenmesi için HPLC kromatogramları alınmıştır.

3.2.2.5.2. Doğrusallık

Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda doğrusallık parametresinin incelenmesi için hareketli faz, içerisinde 2.4 mg/ml konsantrasyonunda bir adet stok çözelti hazırlanmış ve bu stok çözeltiden 0.15, 0.30, 0.45, 0.60, 0.75, 0.90 mg/ml konsantrasyonda Okskarbazepin olacak şekilde hareketli faz ile seyreltmeler yapılmıştır. Hazırlanan bu çözeltiler 0.45µm' lik membran filtreden süzülüp viallendikten sonra HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı hesaplanmış ve kalibrasyon doğrusu, çözeltilerin konsantrasyonlarına karşı her bir konsantrasyon için hesaplanan altı adet çalışmadaki alan değerinin ortalaması kullanılarak çizilmiştir.

Çözünmüş madde miktarı analiz metodu analitik yöntem validasyonunda doğrusallık parametresinin incelenmesi için hareketli faz, içerisinde 0.264 mg/ml konsantrasyonunda bir adet stok çözelti hazırlanmış ve bu stok çözeltiden 0.0066, 0,0165, 0,0330, 0.0495, 0.0660, 0.0825 mg/ml konsantrasyonda Okskarbazepin olacak şekilde saf su ile seyreltmeler yapılmıştır. Hazırlanan bu çözeltiler 0.45µm'lik membran filtreden süzüldükten sonra HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı hesaplanmış ve kalibrasyon doğrusu, çözeltilerin konsantrasyonlarına karşı her bir konsantrasyon için hesaplanan altı adet çalışmadaki alan değerinin ortalaması kullanılarak çizilmiştir.

3.2.2.5.3.Geri Kazanım

Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda geri kazanım parametresinin incelenmesi için %75, %100 ve %125 etken madde içeren (plasebo+Okskarbazepin) numunelerden üçer adet hazırlanmıştır. Bu numuneler 100 ml' lik balon joje içerisine alınıp üzerine 60 ml hareketli faz ilave edilmiş ve 15 dakika ultrasonik banyoda çözündürülmüştür. Hacmine hareketli faz ile tamamlanan numuneler 0.45µm' lik membran filtreden süzüldükten sonra HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı alınmış ve geri kazanım miktarı aşağıda verilen formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\%\text{Geri Kazanım} = \frac{\text{Tartılan Etken Madde}}{\text{Tayin Edilen Etken Madde}} \times 100 \qquad (3.10)$$

Çözünmüş madde miktarı analiz metodu analitik yöntem validasyonunda geri kazanım parametresinin incelenmesi için %80, %100 ve %120 etken madde içeren (plasebo+Okskarbazepin) numunelerden üçer adet hazırlanmıştır.Bu numunelerin 37°C' ye ısıtılmış 900ml saf su ile 60 rpm hızda 120 dakika Çözünme çalışması yapılır. Analiz sonunda her veselden 10 ml numune çekilir ve 0.45µm' lik membran filtreden süzüldükten sonra HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı alınmış ve geri kazanım miktarı aşağıda verilen formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\%\text{Geri Kazanım} = \frac{\text{Tartılan Etken Madde}}{\text{Tayin Edilen Etken Madde}} \times 100 \qquad (3.11)$$

3.2.2.5.4. Kesinlik

Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda kesinlik parametresinin incelenmesi için %100 etken madde içeren (plasebo+Okskarbazepin) numunelerden altı adet hazırlanmıştır. Bu numuneler 100 ml' lik balon joje içerisine

alınıp üzerine 60 ml hareketli faz ilave edilmiş ve 15 dakika ultrasonik banyoda çözündürülmüştür. Hacmine hareketli faz ile tamamlanan numuneler 0.45µm' lik membran filtreden süzüldükten sonra HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı alınmış, geri kazanım miktarı hesaplanan 6 adet numunenin kesinlik oranı aşağıda verilen formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\%\text{Kesinlik} = \frac{\text{Tartılan Etken Madde}}{\text{Tayin Edilen Etken Madde}} \times 100 \qquad (3.12)$$

Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda ara kesinlik parametresinin incelenmesi için validasyon sonunda diğer bir analist kesinlik parametresi analizini tekrarlamıştır.

Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda sistem kesinliğinin tespiti için hazırlanan standart çözeltisinin beş kez enjeksiyonu yapılmış ve %RSD hesaplanmıştır.

Çözünmüş madde miktarı analiz metodu analitik yöntem validasyonunda kesinlik parametresinin incelenmesi için %100 etken madde içeren (plasebo+Okskarbazepin) numunelerden altı adet hazırlanmıştır. Bu numunelerin 37°C' ye ısıtılmış 900ml saf su ile 60 rpm hızda 120 dakika Çözünme çalışması yapılır. Analiz sonunda her veselden 10 ml numune çekilir ve 0.45µm' lik membran filtreden süzüldükten sonra HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı alınmış, geri kazanım miktarı hesaplanan 6 adet numunenin kesinlik oranı aşağıda verilen formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\%\text{Kesinlik} = \frac{\text{Tartılan Etken Madde}}{\text{Tayin Edilen Etken Madde}} \times 100 \qquad (3.13)$$

Çözünmüş madde miktarı analiz metodu analitik yöntem validasyonunda ara kesinlik parametresinin incelenmesi için validasyon sonunda diğer bir analist kesinlik parametresi analizini tekrarlamıştır.

Çözünmüş madde miktarı analiz metodu analitik yöntem validasyonunda sistem kesinliğinin tespiti için hazırlanan standart çözeltisinin beş kez enjeksiyonu yapılmış ve %RSD hesaplanmıştır.

3.2.2.5.5. Sağlamlık

Sağlamlık, kullanılan analitik yöntemdeki hatalarla oluşabilecek değişiklikler (kolon sıcaklığı,akış hızı vb.) sonucunda analizin doğru tayin yapabilme yeteneğidir. Miktar tayini ve çözünmüş madde miktarı analiz metodu analitik yöntem validasyonunda sağlamlık parametresinin incelenmesi için kesinlik analizinde hazırlanan %100'lük numune ve standart çözeltileri kullanılır. Metotta kullanılan kromatografik koşullardan her seferde bir parametre değiştirilerek standart ve numune enjeksiyonları yapılır ve geri kazanım oranı aşağıda verilen formül kullanılarak hesaplanmıştır.

- Akış Hızı:0.8 ml/dak.
- Akış Hızı:1.2 ml/dak.
- Kolon Sıcaklığı:35°C
- Kolon Sıcaklığı:45°C

$$\%\text{Geri kazanım} = \frac{\text{Tartılan Etken Madde}}{\text{Tayin Edilen Etken Madde}} \times 100 \qquad (3.14)$$

Miktar tayini ve çözünmüş madde miktarı analiz metodu analitik yöntem validasyonunda kesinlik analizinde hazırlanan %100'lük numunenin geri kazanım değerinden sağlamlık analizinde hesaplanan geri kazanım değeri arasındaki % fark hesaplanır.

3.2.2.5.6. Stabilite

Okskarbazepinin analiz süresince dayanıklı kaldığının gösterilmesi amacıyla miktar tayini ve çözünmüş madde miktarı metodu için hazırlanan standart ve

%100'lük kesinlik numuneleri 48 saat sonra tekrar enjekte edilir. Sonuçların stabilitesi değerlendirilir.

3.2.2.5. Okskarbazepin Yüzey Aktif Madde İlaveli Formül Çalışması

Final çalışması olarak, Bölüm 3.2.2.4.'te belirtilen analiz sonuçlarına göre seçilen partikül büyüklüğüne sahip API ile ilaç salınımı %100 olan optimum formülasyon belirlenmesi amaçlı yüzey aktif madde ilaveli formül çalışmaları yapılmıştır. Birim formüle Tablo 3.13.'de belirtilen değişik oranlarda yüzey aktif madde ilave edilmiş ve dissolüsyon çalışmaları yapılarak ilaç salınımının %100'e ulaştığı formülasyon tespit edilmesi hedeflenmiştir.

Tablo 3.13 Yüzey aktif ilaveli formülasyon çalışmaları.

Hammadde Adı	F7_45KG %0,25 SDS mg/tb	F8_45KG %0,50 SDS mg/tb	F9_45KG %1,00 SDS mg/tb	F10_45KG %2,00 SDS mg/tb
OKS	60,00	60,00	60,00	60,00
LM	183,00	183,00	183,00	183,00
PVP K30	9,00	9,00	9,00	9,00
SDS	0,75	1,50	3,00	6,00
Starch 1500	15,00	15,00	15,00	15,00
MCC PH102	30,75	30,00	28,50	25,50
Stearik asit	1,50	1,50	1,50	1,50
TOPLAM	**300 mg**	**300 mg**	**300 mg**	**300 mg**

4. BULGULAR

4.1. Okskarbazepin Etkin Maddesi Üzerinde Yapılan Çalışmalar

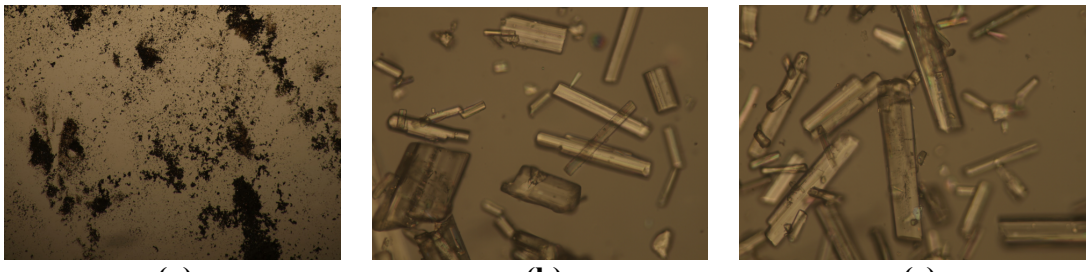
Okskarbazepin etkin maddesi üzerinde Bölüm 3.2.1.'de detaylı olarak açıklanan partikül büyüklüğü ölçümü, miktar tayini, çözünmüş madde miktarının tayini ve DSC analizleri yapılmıştır.

- **Partikül Büyüklüğü Ölçümü**

3µm (a), 45µm (b) ve 70µm (c)' luk API nin partikül büyüklüğü ölçüm sonuçları Tablo 4.1.' de, ışık mikroskobu ile görüntülenen partikül şekilleri Şekil 4.1.' de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Okskarbazepin etkin maddesinin partikül büyüklüğü ölçüm sonuçları.

Batch NO	Partikül Büyüklüğü	Sonuç
OXC/0808156	d0,5: 3µm	d(0,5): 3.627µm
OXC/1002025	d0,5: 45µm	d(0,5): 52.054µm
OXC/1002024	d0,5: 70µm	d(0,5): 64.066µm



(a) **(b)** **(c)**

Şekil 4.1. 3µm (a), 45µm (b) ve 70µm (c)' luk API nin ışık mikroskobu (10x20) büyüklüğünde şekilmiş partikül fotoğrafları.

- **Okskarbazepin Etkin Maddesinin HPLC ile Miktar Tayini Analizi**

3 farklı partikül büyüklüğüne sahip API'nin miktar tayini analiz edilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Okskarbazepin etkin maddesinin HPLC ile miktar tayini analiz sonuçları.

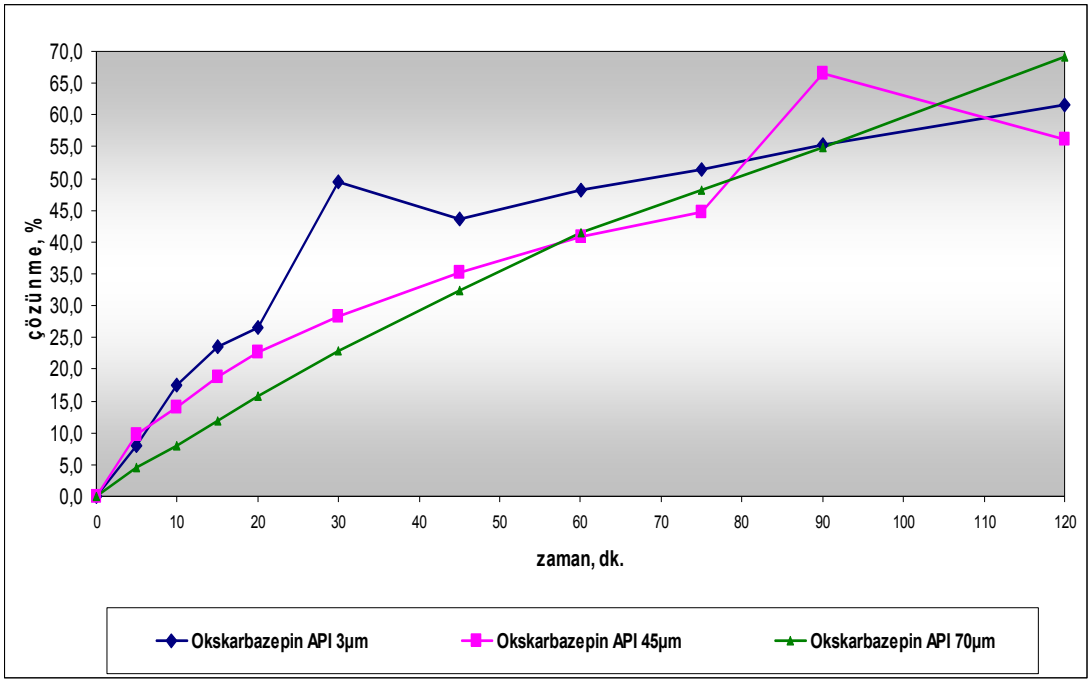
Batch NO	Partikül Büyüklüğü	Sonuç
OXC/0808156	d0,5: 3µm	d(0,5): 100,05
OXC/1002025	d0,5: 45µm	d(0,5): 99,30
OXC/1002024	d0,5: 70µm	d(0,5): 99,30

- **Okskarbazepin Etkin Maddesinin HPLC ile Çözünmüş Madde Miktarının Analizi**

- 3 farklı partikül büyüklüğüne sahip API analiz edilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.3.'de özetlenmiştir. Birbirleri ile karşılaştırmalı çözünme grafikleri ise Şekil 4.2.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.3. Okskarbazepin etkin maddesinin HPLC ile çözünmüş madde miktarının sonuçları.

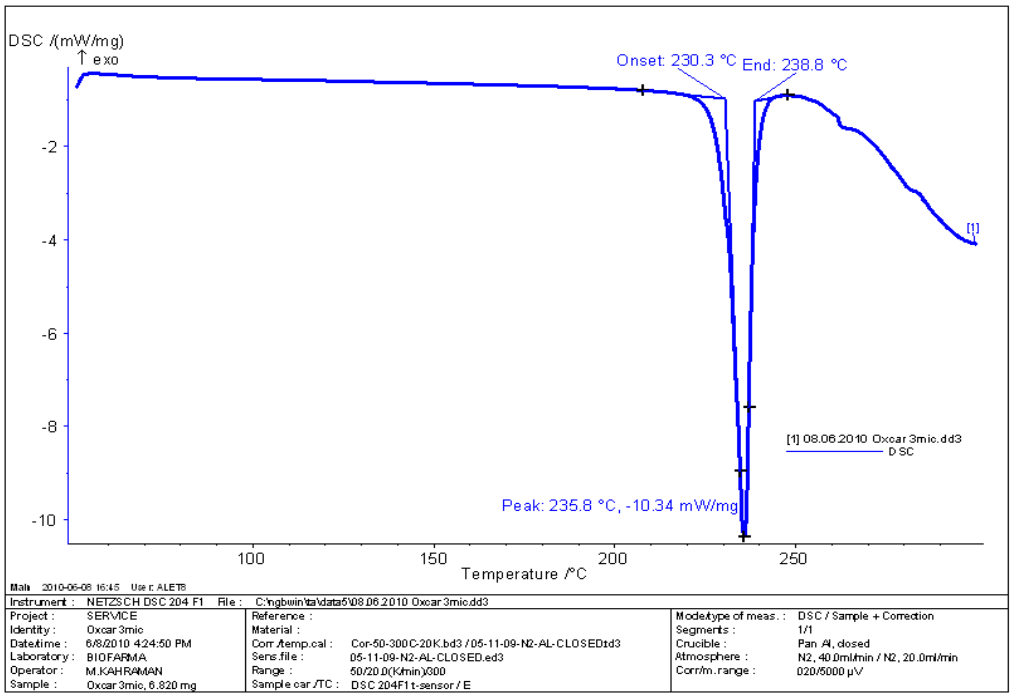
Saf Su, 900 ml, 60 rpm, Alet II (pedal), otomatik çekim			
Zaman	**Okskarbazepin 3µm**	**Okskarbazepin 45µm**	**Okskarbazepin 70µm**
0	0,0	0,0	0,0
5	8,0	9,7	4,5
10	17,5	14,1	7,9
15	23,6	18,8	11,8
20	26,6	22,7	15,8
30	49,6	28,3	22,8
45	43,6	35,2	32,5
60	48,1	40,7	41,5
75	51,5	44,6	48,2
90	55,2	66,6	54,9
120	61,5	56,3	69,0



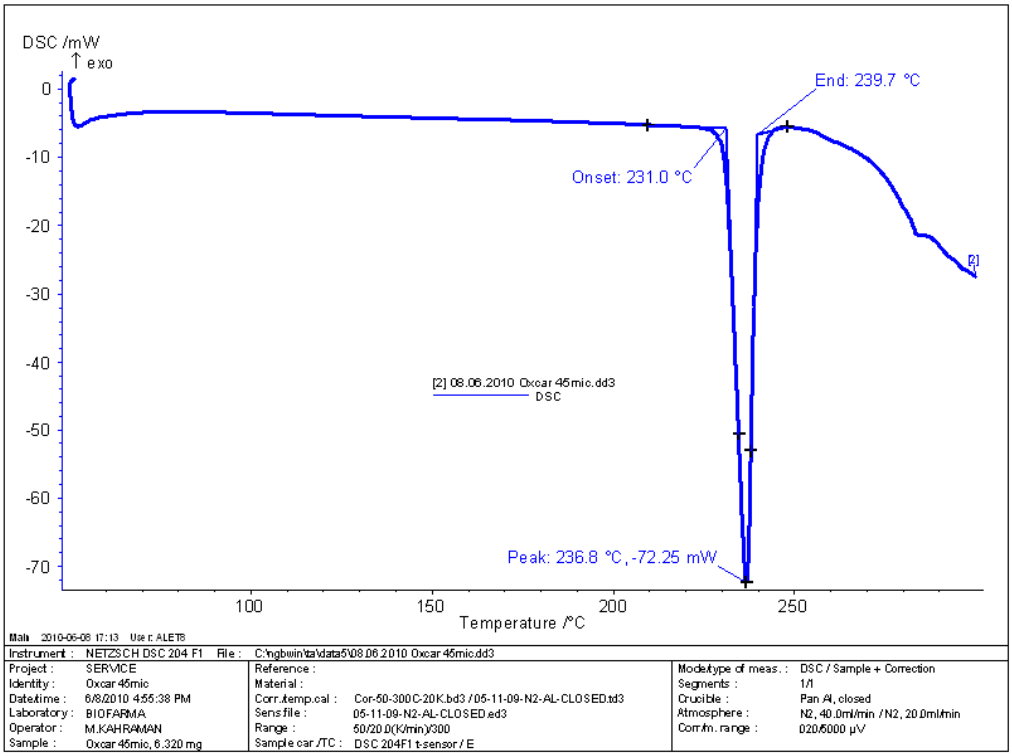
Şekil 4.2. Okskarbazepin etkin maddesinin çözünme grafiği.

- **DSC analizi**

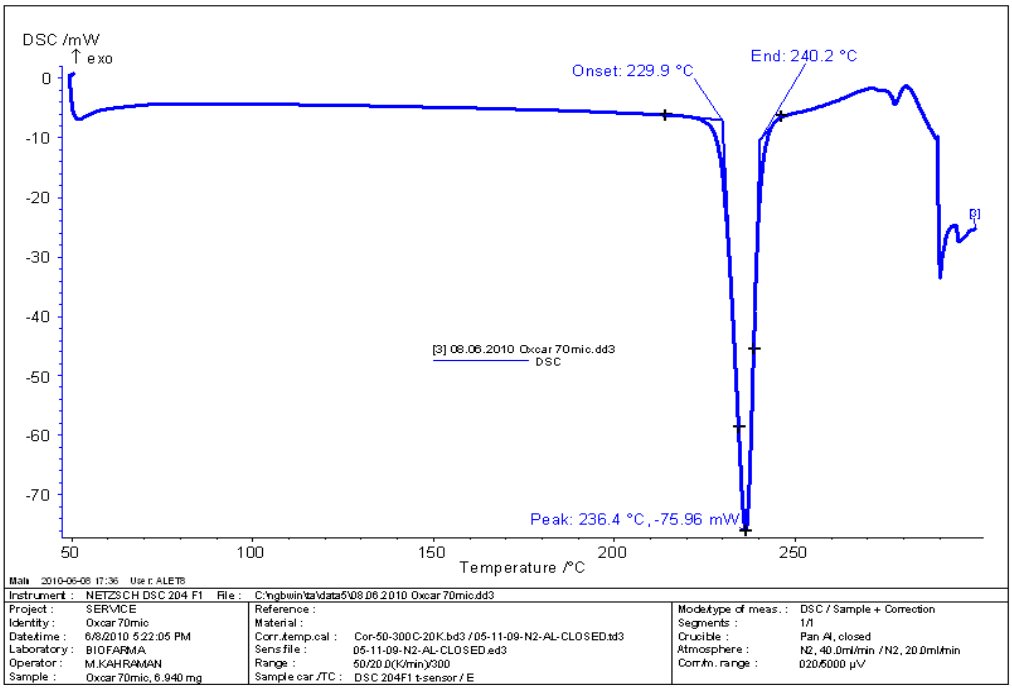
3 farklı partikül büyüklüğüne sahip API analiz edilmiştir. Her bir API'nin DSC termogramları ve birbirleri ile karşılaştırmalı DSC termogramları Şekil 4.3., Şekil.4.4., Şekil.4.5., Şekil.4.6.'da gösterilmektedir.



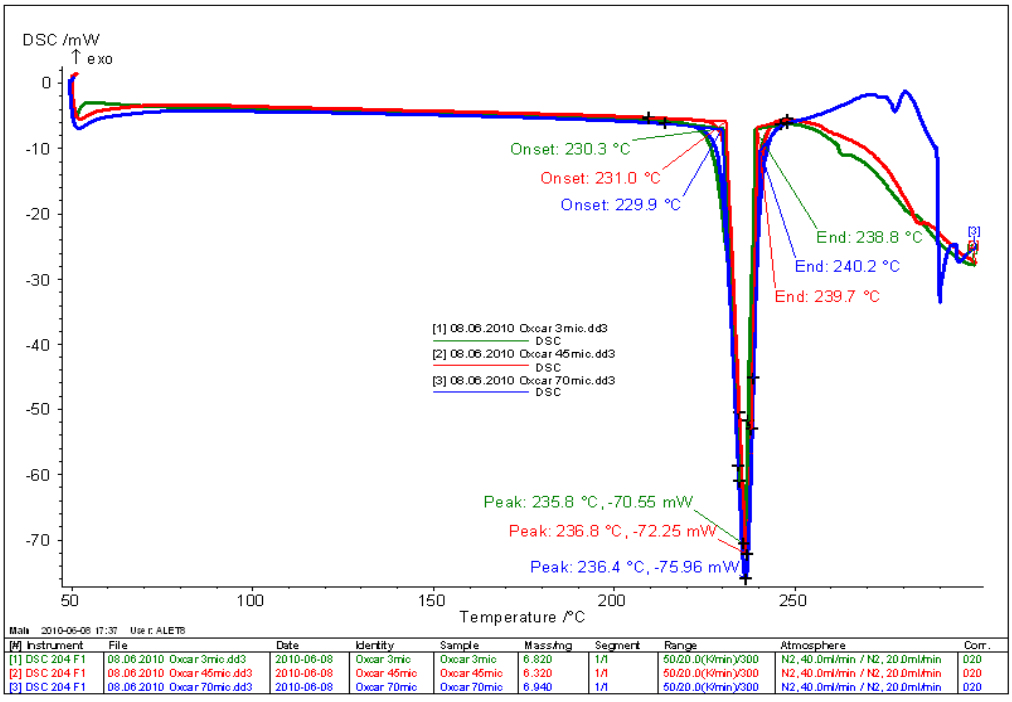
Şekil.4.3. Okskarbazapin API 3µm DSC termogramı.



Şekil.4.4. Okskarbazapin API 45µm DSC termogramı.



Şekil.4.5. Okskarbazapin API 70µm DSC termogramı.



Şekil.4.6. Okskarbazapin API 3µm-45µm-70µm karşılaştırmalı DSC termogramı.

4.2. Okskarbazepin Tablet Formülasyonunun Hazırlanması ve Analizleri

Bölüm 3.2.2.'de ayrıntılı olarak anlatılan çalışmaların bulguları detaylı olarak aşağıda verilmektedir.

4.2.1. Okskarbazepin Birim Formül ve AY Proses Parametreleri

Çalışılacak maksimum ve minimum parametreleri belirlemek, optimize etmek üzere Tablo 3.5.'de verilen birim formül kullanılmış ve detaylı olarak açıklanmış olan denemeler yapılmıştır.

Denemeler sonunda elde edilen kuru granülde partikül büyüklüğü ölçümü yapılarak, proses parametrelerinin kuru granül büyüklüğüne en çok etki ettiği prosesler belirlenmiştir. Proses parametreleri ve partikül büyüklüğüne ait sonuçlar Tablo 4.4.'de özetlenmiştir.

Maksimum ve minimum parametreler olarak belirlenen parametreler tabloda gölgelendirme ile belirtilmiştir.

Tablo 4.4. AY proses parametreleri ve partikül büyüklüğü sonuçları.

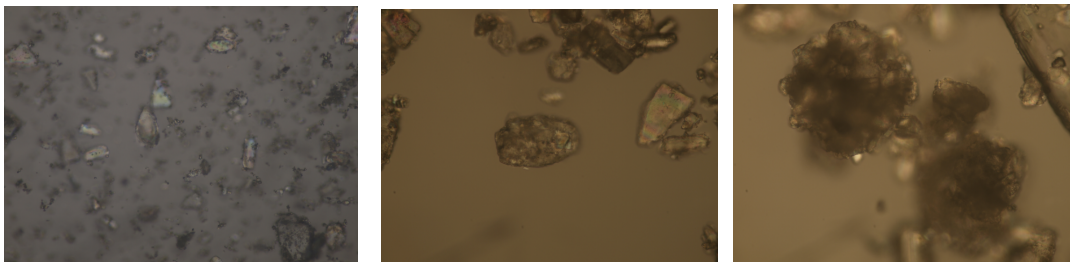
Kod	Partikül büyüklüğü d(0,5)
D_1	**100,911**
D_2	Ölçümlenemedi.
D_3	Ölçümlenemedi.
D_4	**65,076**
D_5	Ölçümlenemedi.
D_6	80,647
D_7	72,539
D_8	70,821
D_9	76,389
D_10	76,126

Belirlenen maksimum ve minimum parametreler ile farklı partikül büyüklüğündeki tüm API'ler için çalışmalar tekrarlanmıştır.

4.2.2. AY Prosesi Sonrası Granül Analizleri ve Hesaplamaları

Farklı partikül büyüklüğündeki tüm API'ler için yapılan çalışmalara ait granül analizleri ve hesaplamaları aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir.

Tablo 3.8.' de yer alan 3 farklı partikül büyüklüğündeki API için kullanılan minimum ve maksimum proses parametreleri sonucunda elde edilen kuru granüllerin ışık mikroskobu görüntüleri Şekil 4.7.' de gösterilmektedir.



(F1_3BG) **(F4_45KG)** **(F6_70BG)**

Şekil 4.7. 3µm (F1_3BG), 45µm (F4_45KG) ve 70µm (F6_70BG)' luk API ler kullanılarak elde edilen kuru granüllere ait ışık mikroskobu (10x20) ile görüntülenen partikül fotoğrafları.

- **Partikül Büyüklüğü Ölçümü**

AY yaş granülasyon prosesi sonunda elde edilen kuru granüllere ait partikül büyüklüğü ölçüm sonuçları Tablo 4.5.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Kuru granüllere ait partikül büyüklüğü ölçüm sonuçları.

Kod	d(0,1)	d(0,5)	d(0,9)
F1_3BG	7,267	80,608	240,329
F2_3KG	3,037	43,986	130,480
F3_45BG	29,837	100,911	218,631
F4_45KG	16,573	65,076	142,733
F5_70BG	16,644	85,824	224,631
F6_70KG	15,261	61,933	146,950

- **Akış**

AY yaş granülasyon prosesi sonunda elde edilen kuru granüllere ait akış sonuçları Tablo 4.6.'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Kuru granüllere ait akış sonuçları.

Kod	25 mm	15 mm	10 mm
F1_3BG	Akış yok	Akış yok	Akış yok
F2_3KG	Akış yok	Akış yok	Akış yok
F3_45BG	1,8 sn	5,5 sn	14,5 sn
F4_45KG	2,5 sn	8,0 sn	25,0 sn
F5_70BG	2,2 sn	7,3 sn	23,6 sn
F6_70KG	2,7 sn	8,4 sn	29,2 sn

- **Yığın Dansite ve Sıkıştırılmış Dansite**

AY yaş granülasyon prosesi sonunda elde edilen kuru granüllere ait yığın dansite (YD) ve sıkıştırılmış dansite (SD) ölçüm sonuçları Tablo 4.7.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Kuru granüllere ait yığın dansite ve sıkıştırılmış dansite ölçüm sonuçları.

Kod	YD	SD
F1_3BG	0,518 g/ml	0,709 g/ml
F2_3KG	0,422 g/ml	0,631 g/ml
F3_45BG	0,609 g/ml	0,689 g/ml
F4_45KG	0,657 g/ml	0,763 g/ml
F5_70BG	0,657 g/ml	0,769 g/ml
F6_70KG	0,643 g/ml	0,786 g/ml

- **Carr's Index**

AY yaş granülasyon prosesi sonunda elde edilen kuru granüllere ait Carr's Index hesaplamaları Tablo 4.8.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.8. Kuru granüllere ait Carr's Index hesaplamaları.

Kod	Carr's Index
F1_3BG	26,94
F2_3KG	33,12
F3_45BG	11,16
F4_45KG	13,89
F5_70BG	14,56
F6_70KG	18,19

- **Hausner Ratio**

AY yaş granülasyon prosesi sonunda elde edilen kuru granüllere ait Hausner Ratio hesaplamaları Tablo 4.9.'da özetlenmiştir.

Tablo 4.9. Kuru granüllere ait Hausner Ratio hesaplamaları.

Kod	Hausner Ratio
F1_3BG	1,37
F2_3KG	1,50
F3_45BG	1,13
F4_45KG	1,16
F5_70BG	1,17
F6_70KG	1,22

- **Nem**

AY yaş granülasyon prosesi sonunda elde edilen kuru granüllere ait nem sonuçları Tablo 4.10.'da özetlenmiştir.

Tablo 4.10. Kuru granüllere ait nem sonuçları.

Kod	Nem
F1_3BG	% 0,68
F2_3KG	% 0,60
F3_45BG	% 0,96
F4_45KG	% 0,78
F5_70BG	% 0,88
F6_70KG	% 0,53

4.2.3. Tablet Baskı Prosesi

Analiz sonuçları olumlu olan F3_45BG, F4_45KG, F5_70BG ve F6_70KG granülleri Bölüm 3.2.2.3.'de detaylı olarak açıklanan parametreler kullanılarak, tablet baskı prosesine tabii tutulmuştur.

Tablet baskı prosesine ait datalar Şekil 4.8., Şekil 4.9., Şekil 4.10., Şekil 4.11., Şekil 4.12., Şekil 4.13., Şekil 4.14. ve Şekil 4.15.'de verilmiş, karşılaştırmalı sonuçları Tablo 4.11' de özetlenmiştir.

OYSTAR Manesty
R&D
Kitling Road
L24 9JS
Knowsley
Tel.: +44 151 547 8000
Fax: +44 151 547 8001

User: Demo

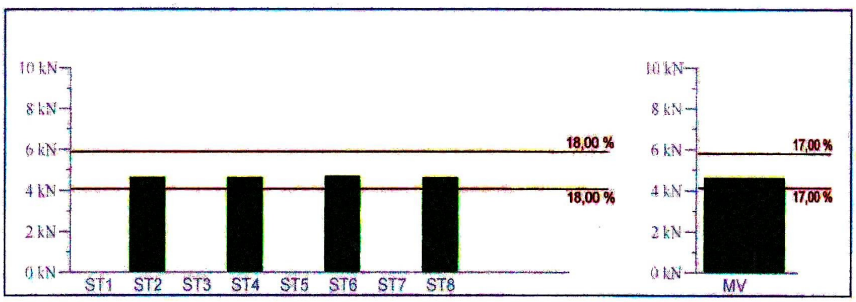
Date: 01.06.2010 Time11:10:38

Recipe:	**oxcarbazapin**					**Defaults**	
Description:	**300 mg**						
Comment:	**1.06.2010**						
Batch:	**45um_T1**						
Tablet shape:	**round**						
Tablet size:	**8 mm**						
Tool reference no:	**piog45**						
Weight:	**300,00 mg**	**Fill cam:**	**10 mm**	**Feeder RPM:**	**12 RPM**	**Single value +:**	**18,0 %**
Tablet thickness:	**4,78 mm**	**Dead band:**	**0,30 %**	**RPM turret:**	**22 RPM**	**Mean value +:**	**17,0 %**
Hardness:	**12,00 N**	**Regulation sensitivity:**	**100**	**RSD (warn):**	**30 %**	**Set value:**	**5,00 kN**
Punch Sep:	**3,50 mm**	**Rev disguarded:**	**1**	**RSD (stop):**	**45 %**	**Mean value -:**	**17,0 %**
Fill depth:	**9,60 mm**	**Punch type:**	**Euro B**			**Single value -:**	**18,0 %**

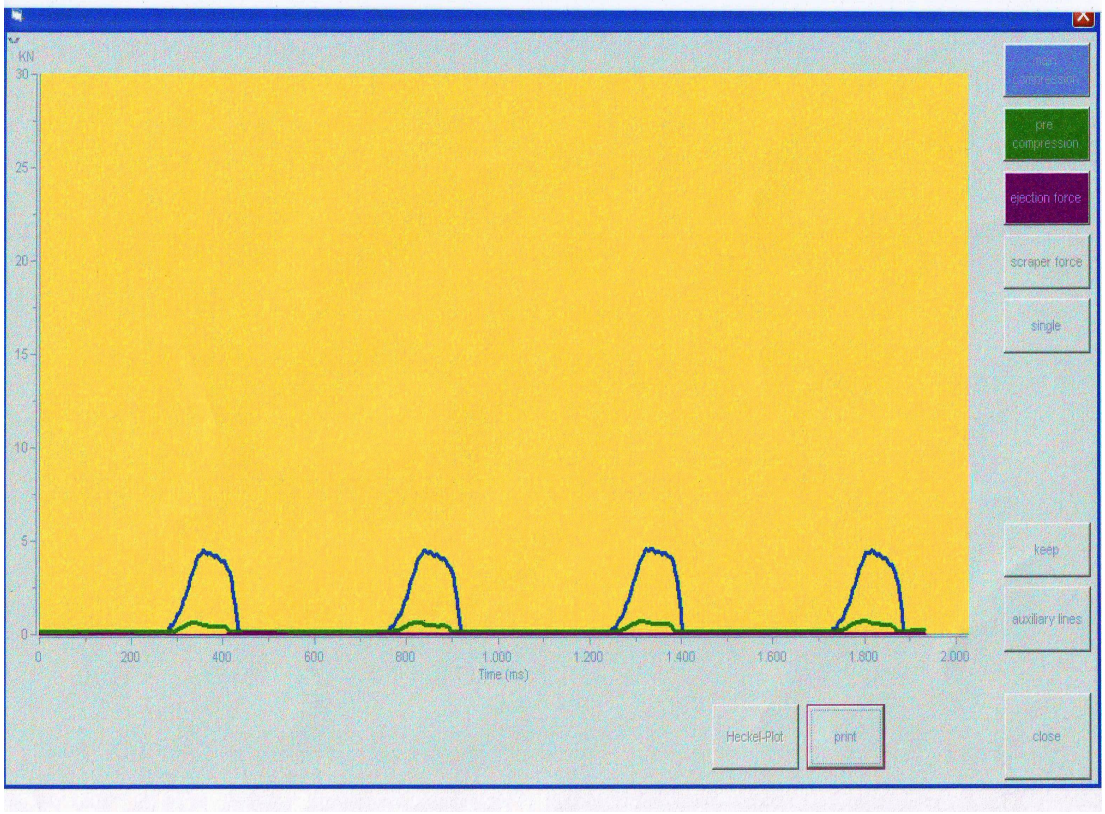
Current settings

Punch Sep:	**3,57 mm**	**Feeder RPM:**	**12 RPM**
Fill depth:	**9,60 mm**	**RPM turret:**	**22 RPM**

	Pre compres.	Main compres.	Eject.force
Punch 2:	0,71 kN	4,56 kN	25 N
Punch 4:	0,70 kN	4,56 kN	30 N
Punch 6:	0,81 kN	4,66 kN	505 N
Punch 8:	0,81 kN	4,56 kN	705 N
MV:	0,75 kN	4,58 kN	316 N



Şekil 4.8. F3_45BG tablet baskı prosesine ait datalar.



Şekil 4.9. F3_45BG tablet baskı prosesine ait her bir zımba gücü.

OYSTAR Manesty
R&D
Kitling Road
L24 9JS
Knowsley
Tel.: +44 151 547 8000
Fax: +44 151 547 8001

User: Demo

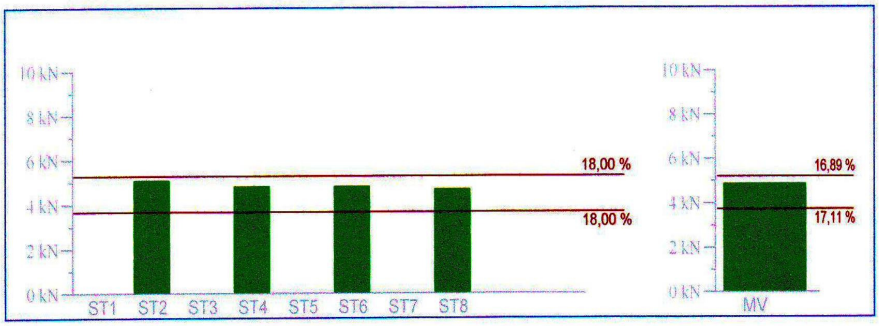
Date: 01.06.2010 Time11:41:16

Recipe:	**oxcarbazapin**					**Defaults**	
Description:	**300 mg**						
Comment:	**1.06.2010**						
Batch:	**45um_T2**						
Tablet shape:	**round**						
Tablet size:	**8 mm**						
Tool reference no:	**piog45**						
Weight:	**300,00 mg**	**Fill cam:**	**10 mm**	**Feeder RPM:**	**12 RPM**	**Single value +:**	**18,0 %**
Tablet thickness:	**4,78 mm**	**Dead band:**	**0,30 %**	**RPM turret:**	**22 RPM**	**Mean value +:**	**16,9 %**
Hardness:	**12,00 N**	**Regulation sensitivity:**	**100**	**RSD (warn):**	**30 %**	**Set value:**	**4,50 kN**
Punch Sep:	**3,50 mm**	**Rev disguarded:**	**1**	**RSD (stop):**	**45 %**	**Mean value -:**	**17,1 %**
Fill depth:	**9,60 mm**	**Punch type:**	**Euro B**			**Single value -:**	**18,0 %**

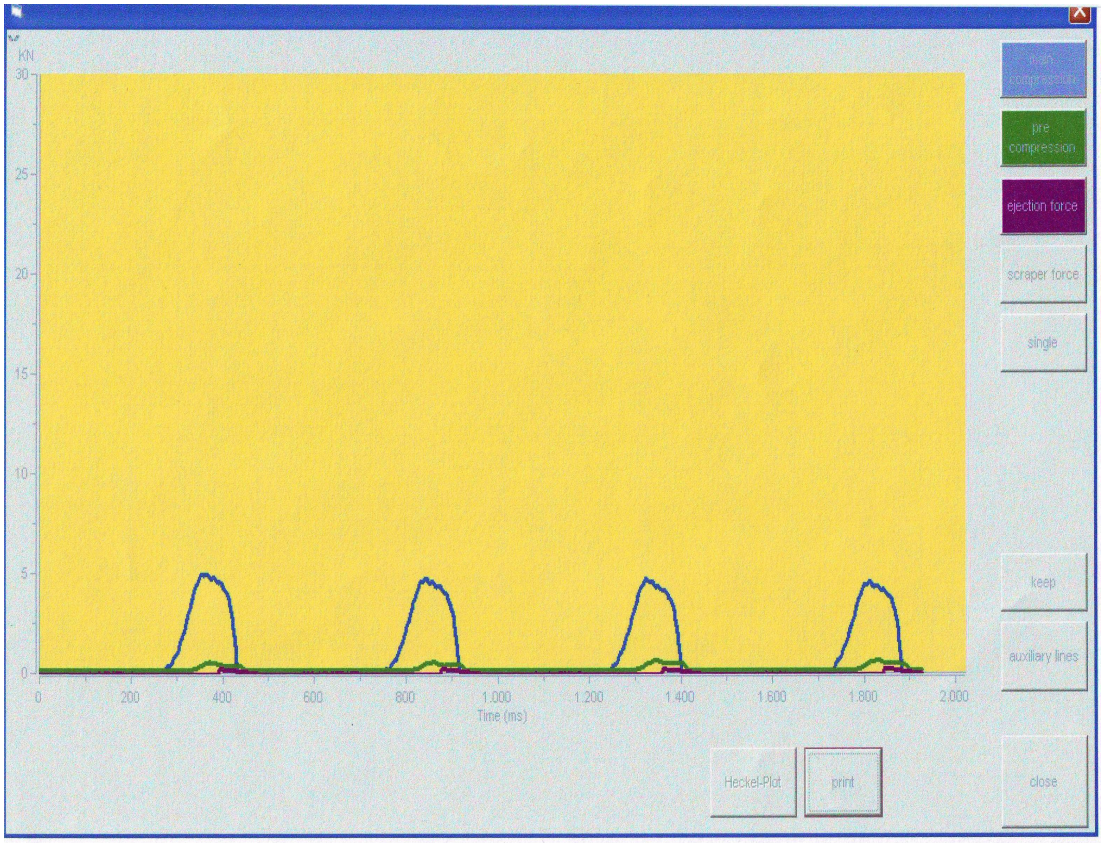
Current settings

Punch Sep:	**3,50 mm**	**Feeder RPM:**	**12 RPM**
Fill depth:	**9,60 mm**	**RPM turret:**	**22 RPM**

	Pre compres.	Main compres.	Eject.force
Punch 2:	0,61 kN	5,01 kN	275 N
Punch 4:	0,63 kN	4,79 kN	280 N
Punch 6:	0,71 kN	4,79 kN	275 N
Punch 8:	0,72 kN	4,61 kN	320 N
MV:	0,66 kN	4,80 kN	287 N



Şekil 4.10. F4_45KG tablet baskı prosesine ait datalar.



Şekil 4.11. F4_45KG tablet baskı prosesine ait her bir zımba gücü.

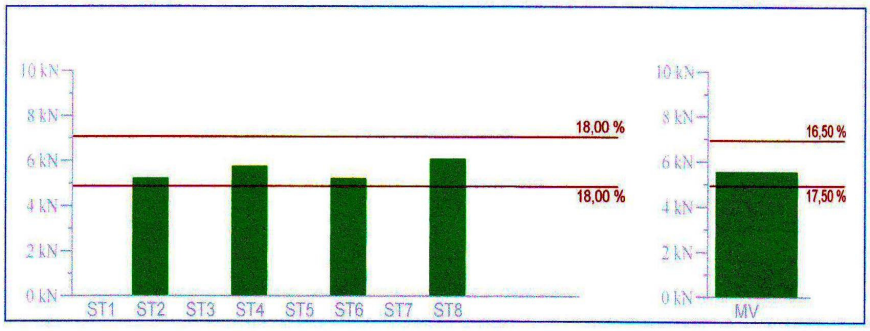
OYSTAR Manesty
R&D
Kitling Road
L24 9JS
Knowsley
Tel.: +44 151 547 8000 User: Demo
Fax: +44 151 547 8001 Date: 01.06.2010 Time11:59:34

Recipe:	**oxcarbazapin**					**Defaults**	
Description:	**300 mg**						
Comment:	**1.06.2010**						
Batch:	**70um_T1**						
Tablet shape:	**round**						
Tablet size:	**8 mm**						
Tool reference no:	**piog45**						
Weight:	**300,00 mg**	**Fill cam:**	**10 mm**	**Feeder RPM:**	**12 RPM**	**Single value +:**	**18,0 %**
Tablet thickness:	**4,78 mm**	**Dead band:**	**0,30 %**	**RPM turret:**	**22 RPM**	**Mean value +:**	**16,5 %**
Hardness:	**12,00 N**	**Regulation sensitivity:**	**100**	**RSD (warn):**	**30 %**	**Set value:**	**6,00 kN**
Punch Sep:	**3,50 mm**	**Rev disguarded:**	**1**	**RSD (stop):**	**45 %**	**Mean value -:**	**17,5 %**
Fill depth:	**9,60 mm**	**Punch type:**	**Euro B**			**Single value -:**	**18,0 %**

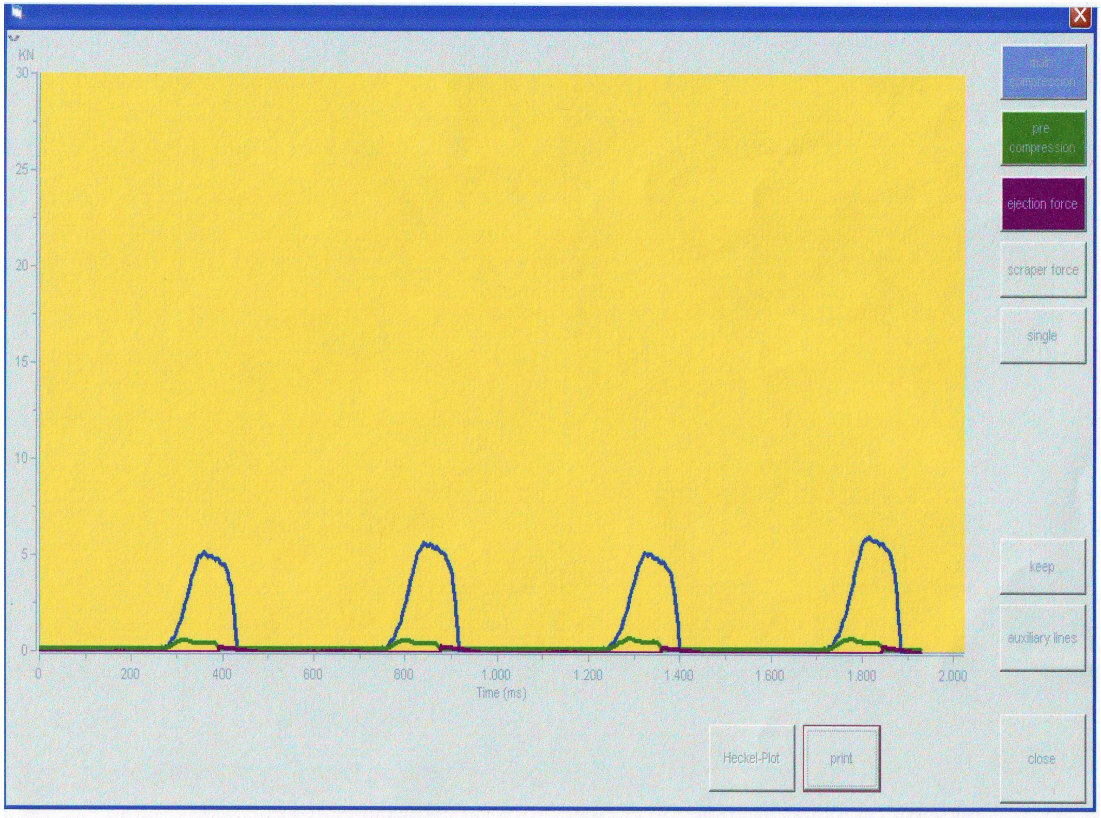
Current settings

Punch Sep:	**3,51 mm**	**Feeder RPM:**	**12 RPM**
Fill depth:	**9,20 mm**	**RPM turret:**	**22 RPM**

	Pre compres.	Main compres.	Eject.force
Punch 2:	0,64 kN	5,17 kN	290 N
Punch 4:	0,64 kN	5,68 kN	325 N
Punch 6:	0,77 kN	5,18 kN	290 N
Punch 8:	0,81 kN	6,06 kN	370 N
MV:	0,71 kN	5,52 kN	318 N



Şekil 4.12. F5_70BG tablet baskı prosesine ait datalar.



Şekil 4.13. F5_70BG tablet baskı prosesine ait her bir zımba gücü.

OYSTAR Manesty
R&D
Kitling Road
L24 9JS
Knowsley
Tel.: +44 151 547 8000
Fax: +44 151 547 8001

User: Demo

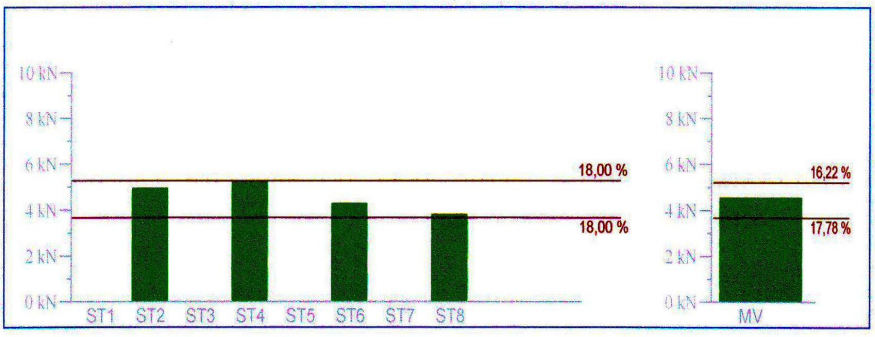
Date: 01.06.2010 Time12:10:11

Recipe:	**oxcarbazapin**					**Defaults**	
Description:	**300 mg**						
Comment:	**1.06.2010**						
Batch:	**70um_T2**						
Tablet shape:	**round**						
Tablet size:	**8 mm**						
Tool reference no:	**piog45**						
Weight:	**300,00 mg**	**Fill cam:**	**10 mm**	**Feeder RPM:**	**12 RPM**	**Single value +:**	**18,0 %**
Tablet thickness:	**4,78 mm**	**Dead band:**	**0,30 %**	**RPM turret:**	**22 RPM**	**Mean value +:**	**16,2 %**
Hardness:	**12,00 N**	**Regulation sensitivity:**	**100**	**RSD (warn):**	**30 %**	**Set value:**	**4,50 kN**
Punch Sep:	**3,50 mm**	**Rev disguarded:**	**1**	**RSD (stop):**	**45 %**	**Mean value -:**	**17,8 %**
Fill depth:	**9,60 mm**	**Punch type:**	**Euro B**			**Single value -:**	**18,0 %**

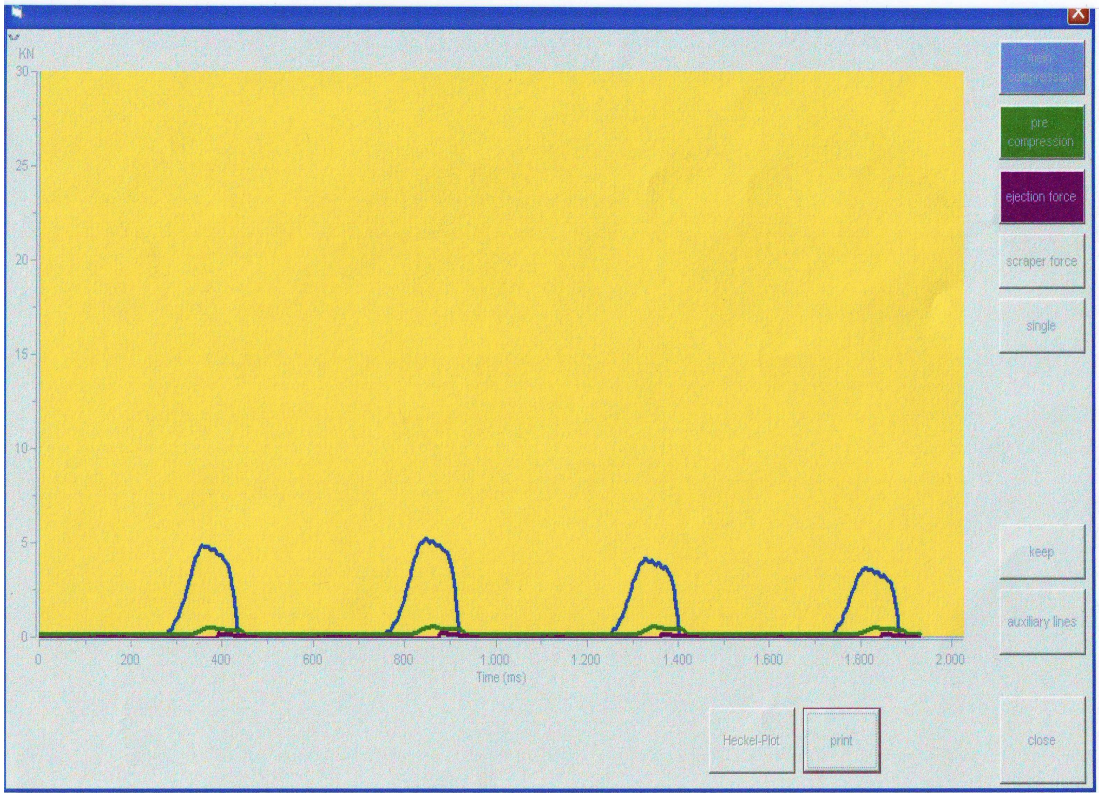
Current settings

Punch Sep:	**3,52 mm**	**Feeder RPM:**	**12 RPM**
Fill depth:	**9,60 mm**	**RPM turret:**	**22 RPM**

	Pre compres.	Main compres.	Eject.force
Punch 2:	0,59 kN	4,92 kN	255 N
Punch 4:	0,64 kN	5,25 kN	285 N
Punch 6:	0,64 kN	4,22 kN	225 N
Punch 8:	0,60 kN	3,74 kN	240 N
MV:	0,61 kN	4,53 kN	251 N



Şekil 4.14. F6_70KG tablet baskı prosesine ait datalar.



Şekil 4.15. F6_70KG tablet baskı prosesine ait her bir zımba gücü.

Tablo 4.11. Tabletlerin baskı değerleri sonuç tablosu.

Kod	Ön Baskı	Ana Baskı	Çıkartrma Kuvveti
F3_45BG	0,61 kN	4,53 kN	251 N
F4_45KG	0,71 kN	5,52 kN	318 N
F5_70BG	0,66 kN	4,80 kN	287 N
F6_70KG	0,75 kN	4,58 kN	316 N

4.2.4. Tablet Baskı Prosesi Sonrası Fiziksel ve Kimyasal Analizler

4 farklı granüle uygulanan tablet baskı prosesi sonrasında elde edilen tabletlere uygulanan fiziksel ve kimyasal analiz sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

- **Ortalama Tablet Ağırlığı**

Tablet baskı prosesi sonrasında elde edilen tabletlere ait ortalama tablet ağırlığı sonuçları Tablo 4.12.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.12. Tabletlerin ortalama tablet ağırlığı sonuçları.

Kod	Ortalama Tablet Ağırlığı
F3_45BG	300,11 mg
F4_45KG	300,84 mg
F5_70BG	299,97 mg
F6_70KG	300,07 mg

- **Sertlik**

Tablet baskı prosesi sonrasında elde edilen tabletlere ait ölçülen 10 tablet ortalama sertlik değerleri Tablo 4.13.' te özetlenmiştir.

Tablo 4.13. Tabletlerin ortalama sertlik sonuçları.

Kod	Ortalama Sertlik
F3_45BG	10,96 kP
F4_45KG	9,99 kP
F5_70BG	9,38 kP
F6_70KG	7,29 kP

- **Aşınma**

Tablet baskı prosesi sonrasında elde edilen tabletlere ait ölçülen aşınma yüzdesi değerleri Tablo 4.14.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.14. Tabletlerin aşınma sonuçları.

Kod	Aşınma
F3_45BG	% 0,01
F4_45KG	% 0,01
F5_70BG	% 0,02
F6_70KG	% 0,04

- **Dağılma Zamanı**

Tablet baskı prosesi sonrasında elde edilen tabletlere ait ölçülen dağılma zamanı sonuçları Tablo 4.15.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.15. Tabletlerin dağılma sonuçları.

Kod	Dağılma Zamanı
F3_45BG	1.06 dak.
F4_45KG	1.14 dak.
F5_70BG	2.06 dak.
F6_70KG	1.36 dak.

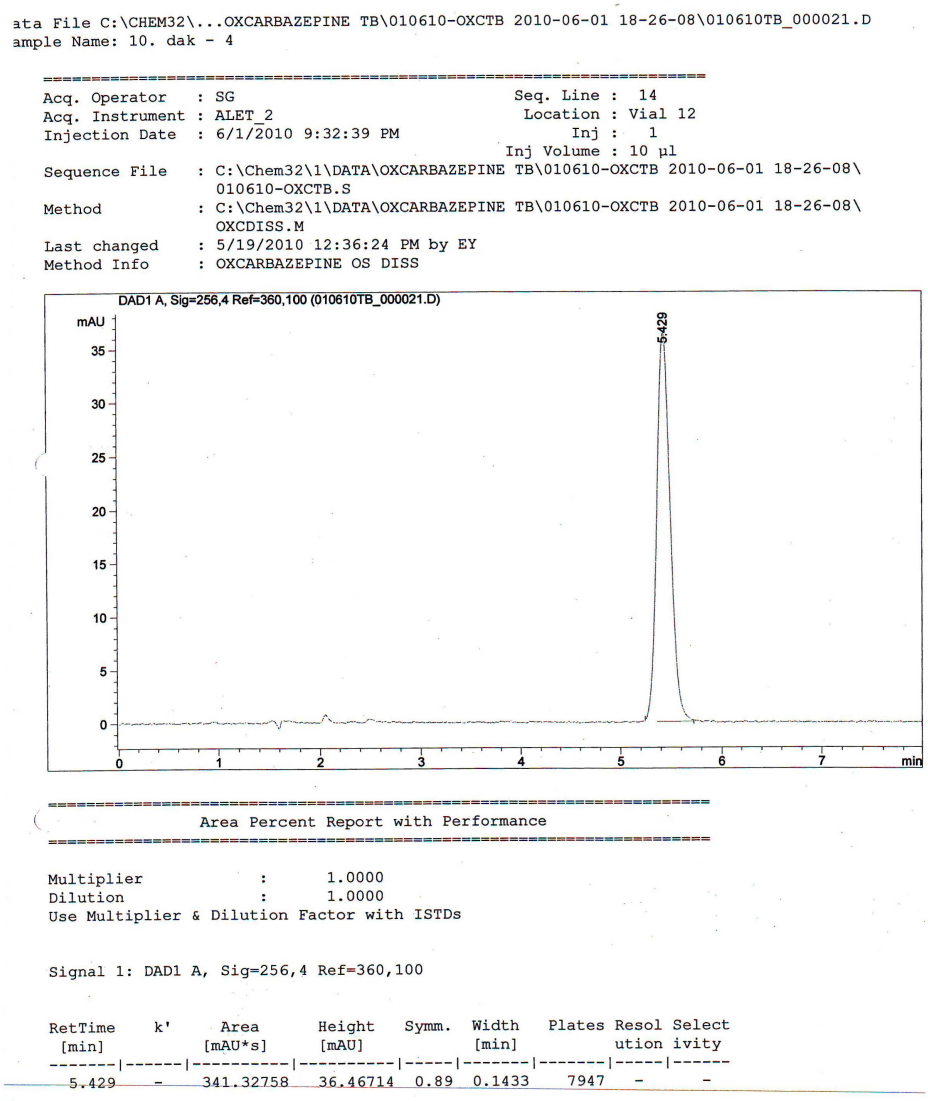
- **Okskarbazepin Tablet Formülasyonunun HPLC ile Miktar Tayini Analizi**

Tablet baskı prosesi sonrasında elde edilen tabletlere ait miktar tayini sonuçları Tablo 4.16.'da özetlenmiştir.

Miktar tayini analizine ait HPLC kromatogramı ise Şekil 4.16.'da verilmektedir.

Tablo 4.16. Tabletlerin miktar tayini analiz sonuçları.

Kod	Miktar tayini
F3_45BG	% 100,55
F4_45KG	% 102,26
F5_70BG	% 98,23
F6_70KG	% 102,59



ata File C:\CHEM32\...OXCARBAZEPINE TB\010610-OXCTB 2010-06-01 18-26-08\010610TB_000021.D
ample Name: 10. dak - 4

Acq. Operator : SG
Acq. Instrument : ALET_2
Injection Date : 6/1/2010 9:32:39 PM
Seq. Line : 14
Location : Vial 12
Inj : 1
Inj Volume : 10 µl
Sequence File : C:\Chem32\1\DATA\OXCARBAZEPINE TB\010610-OXCTB 2010-06-01 18-26-08\010610-OXCTB.S
Method : C:\Chem32\1\DATA\OXCARBAZEPINE TB\010610-OXCTB 2010-06-01 18-26-08\OXCDISS.M
Last changed : 5/19/2010 12:36:24 PM by EY
Method Info : OXCARBAZEPINE OS DISS

Area Percent Report with Performance

Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig=256,4 Ref=360,100

RetTime [min]	k'	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Symm.	Width [min]	Plates	Resolution	Selectivity
5.429	-	341.32758	36.46714	0.89	0.1433	7947	-	-

Şekil 4.16. Miktar tayini analizine ait HPLC kromatogramı.

- **Okskarbazepin Tablet Formülasyonunun HPLC ile Çözünmüş Madde Miktarının Analizi**

Tablet baskı prosesi sonrasında elde edilen tabletlere ait saf su ortamında çözünmüş madde miktarı analiz sonuçları Tablo 4.17.'de, yüzey aktif madde ilaveli saf su ortamında çözünmüş madde miktarı analiz sonuçları Tablo 4.18.'de özetlenmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre karşılaştırmalı olarak değişik varyasyonlarda çizilen çözünmegrafikleri Şekil 4.17., 4.18., 4.19., 4.20. ve 4.21.'de verilmiştir.

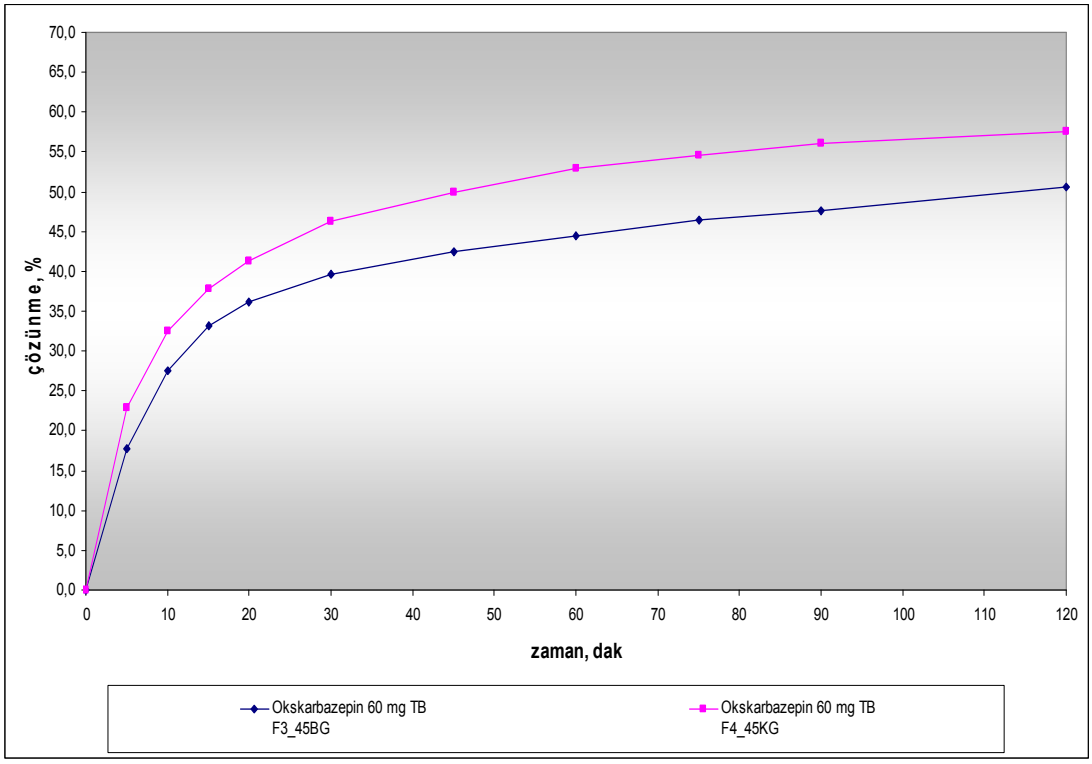
Çözünmüş madde miktarı analizine ait HPLC kromatogramı ise Şekil 4.22.'de verilmektedir.

Tablo 4.17. Tabletlerin saf su ortamında çözünmüş madde miktarı analiz sonuçları.

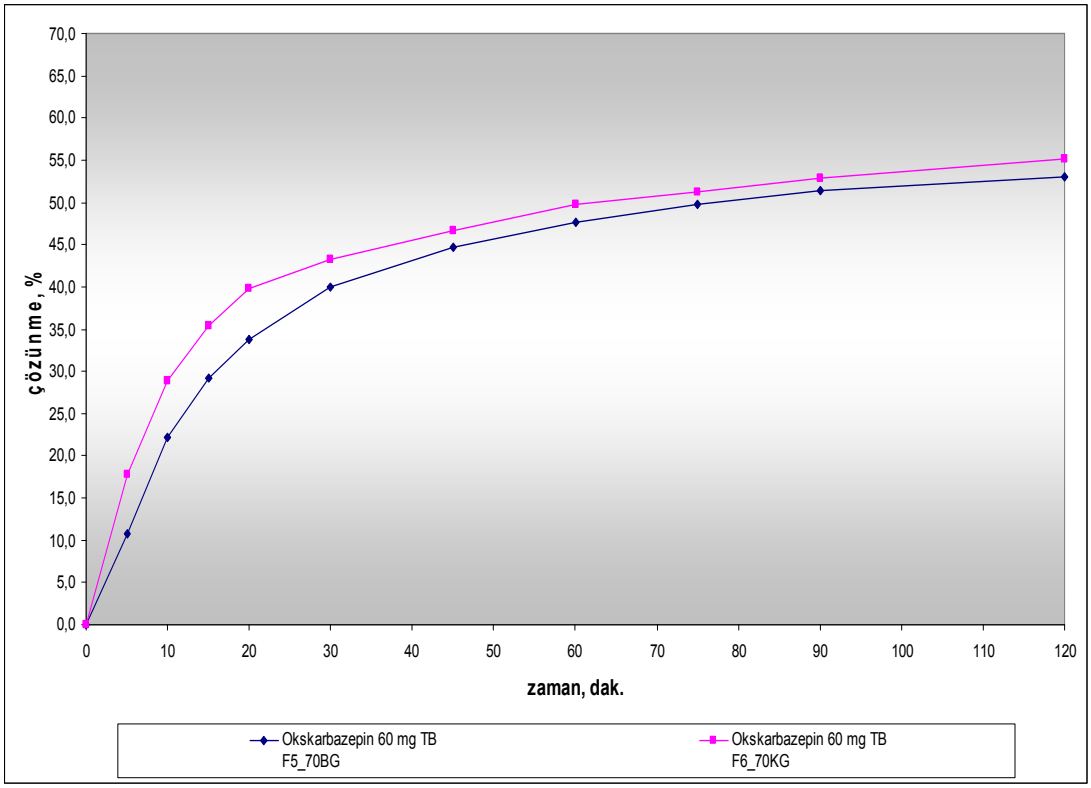
Saf Su, 900 ml, 60 rpm, Alet II (pedal), otomatik çekim				
Zaman	**Okskarbazepin 60 mg TB F3_45BG**	**Okskarbazepin 60 mg TB F4_45KG**	**Okskarbazepin 60 mg TB F5_70BG**	**Okskarbazepin 60 mg TB F6_70KG**
0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	17,7	22,9	10,9	17,8
10	27,6	32,6	22,2	29,0
15	33,3	37,7	29,1	35,4
20	36,2	41,4	33,8	39,8
30	39,6	46,4	40,0	43,3
45	42,5	49,9	44,7	46,7
60	44,4	53,0	47,7	49,8
75	46,5	54,6	49,8	51,3
90	47,7	56,0	51,4	52,9
120	50,6	57,6	53,0	55,2

Tablo 4.18. Tabletlerin yüzey aktif madde ilaveli saf su ortamında çözünmüş madde miktarı analiz sonuçları.

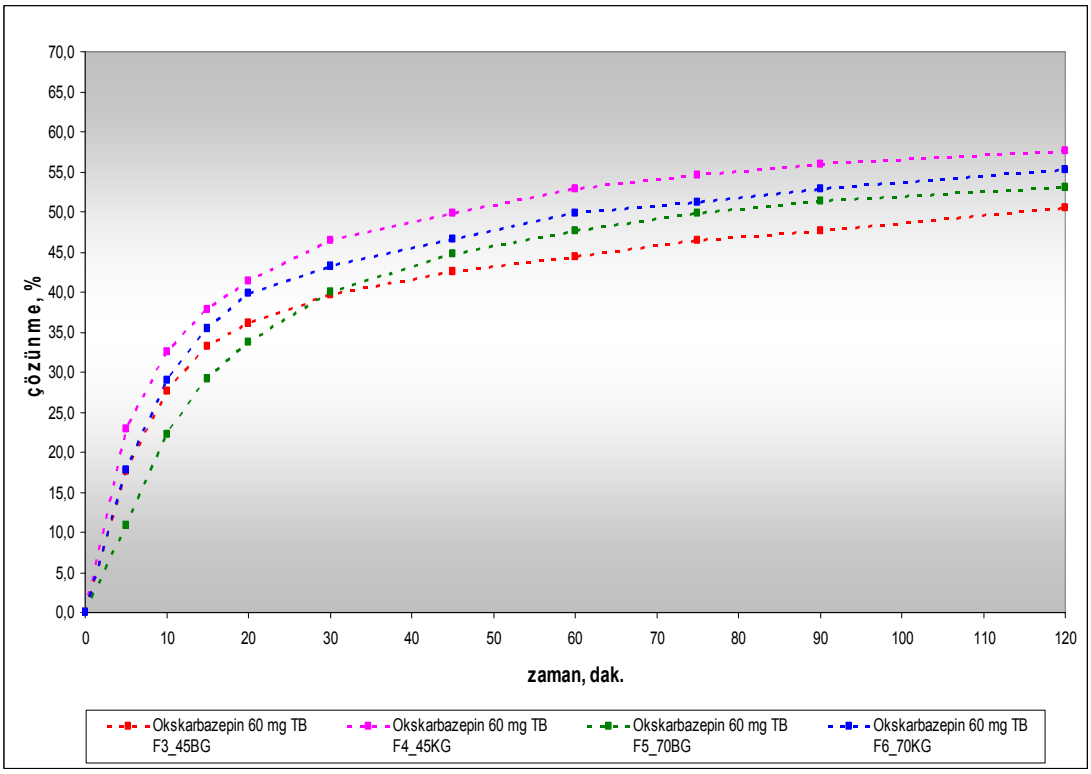
Saf Su+ % 0,1 SDS, 900 ml, 60 rpm, Alet II (pedal), otomatik çekim				
Zaman	**Okskarbazepin 60 mg TB F3_45BG**	**Okskarbazepin 60 mg TB F4_45KG**	**Okskarbazepin 60 mg TB F5_70BG**	**Okskarbazepin 60 mg TB F6_70KG**
0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	21,2	20,9	19,9	23,5
10	31,8	32,3	29,8	31,8
15	37,2	39,3	34,7	35,2
20	39,5	43,8	37,8	37,1
30	43,7	49,4	41,7	38,9
45	46,7	54,9	45,1	40,4
60	48,5	58,2	47,6	41,2
75	49,9	60,9	49,4	42,5
90	50,9	63,0	51,1	42,6
120	53,1	65,7	53,9	44,9



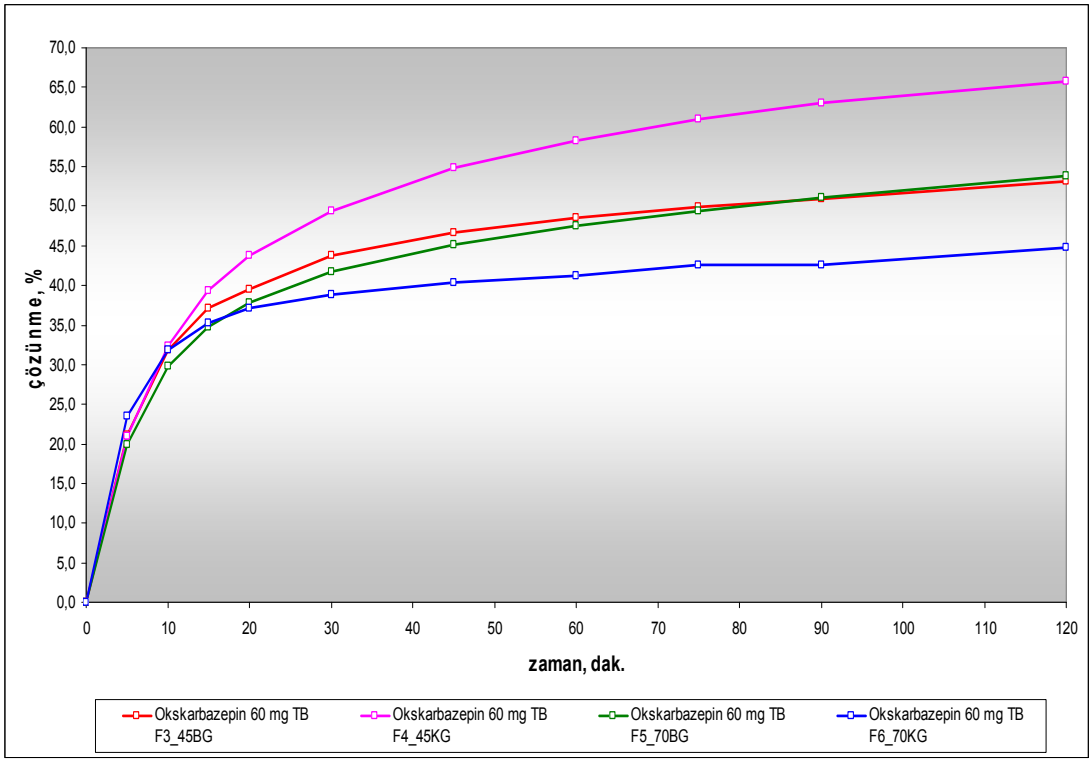
Şekil 4.17. F3_45BG ve F4_45KG tabletlerin saf su ortamında çözünme grafiği.



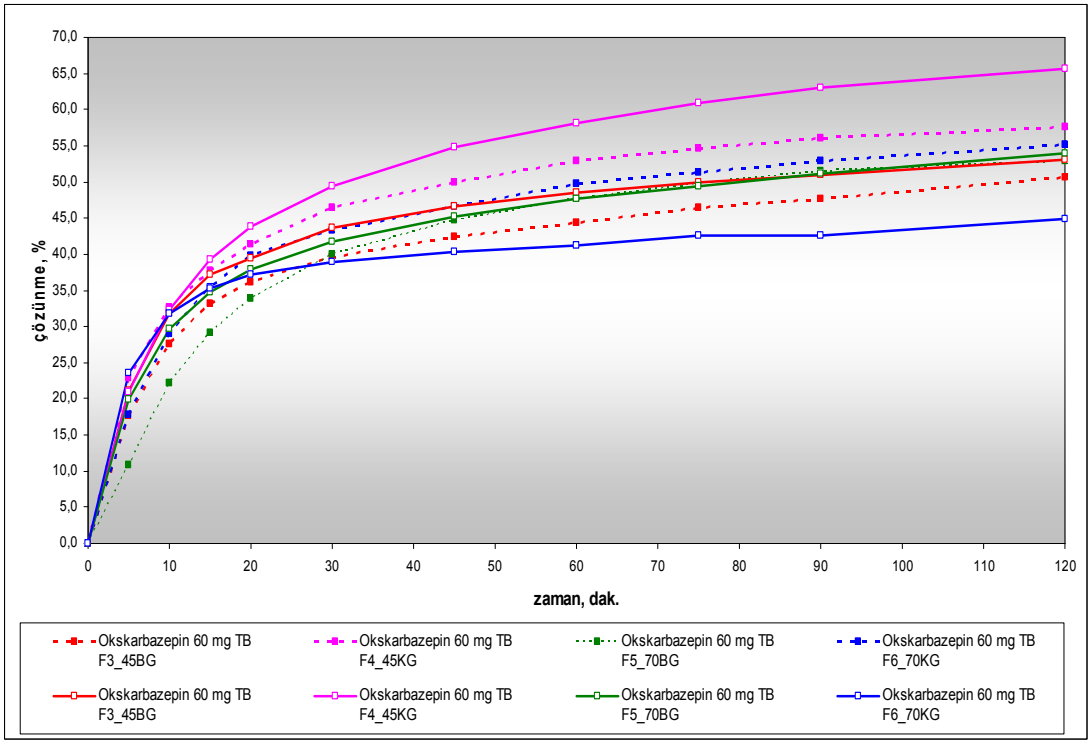
Şekil 4.18. F5_70BG ve F6_70KG tabletlerin saf su ortamında çözünme grafiği.



Şekil 4.19. F3_45BG, F4_45KG, F5_70BG ve F6_70KG tabletlerin saf su ortamında çözünme grafiği.



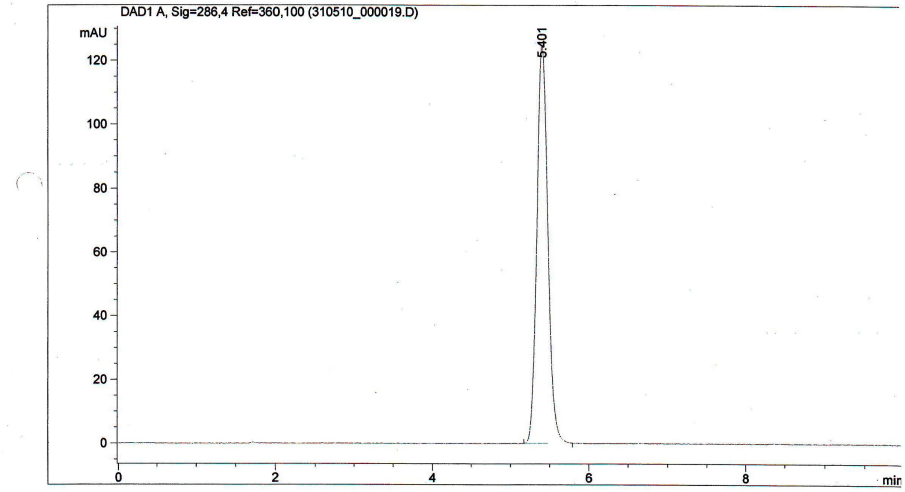
Şekil 4.20. F3_45BG, F4_45KG, F5_70BG ve F6_70KG tabletlerin yüzey aktif madde ilaveli saf su ortamında çözünme grafiği.



Şekil 4.21. F3_45BG, F4_45KG, F5_70BG ve F6_70KG tabletlerin saf su ortamında ve yüzey aktif madde ilaveli saf su ortamında çözünme grafiği.

Data File C:\CHEM32\1\DATA\OXCARBAZEPINE TB\310510TBMT 2010-05-31 17-27-09\310510_000019.D
Sample Name: 70um_T1_1

Acq. Operator	: SG	Seq. Line	: 7
Acq. Instrument	: ALET_2	Location	: Vial 7
Injection Date	: 5/31/2010 8:51:54 PM	Inj	: 2
		Inj Volume	: 10 µl
Sequence File	: C:\Chem32\1\DATA\OXCARBAZEPINE TB\310510TBMT 2010-05-31 17-27-09\310510TBMT.S		
Method	: C:\Chem32\1\DATA\OXCARBAZEPINE TB\310510TBMT 2010-05-31 17-27-09\OXCMT.M		
Last changed	: 5/31/2010 5:25:21 PM by SG		
Method Info	: OXCARBAZEPINE OS MIKTAR TAYINI		



Area Percent Report with Performance

Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig=286,4 Ref=360,100

RetTime [min]	k'	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Symm.	Width [min]	Plates	Resolution	Selectivity
5.401	-	1221.10779	124.55003	0.84	0.1483	7345	-	-

Şekil 4.22. Çözünmüş madde miktarı analizine ait HPLC kromatogramı.

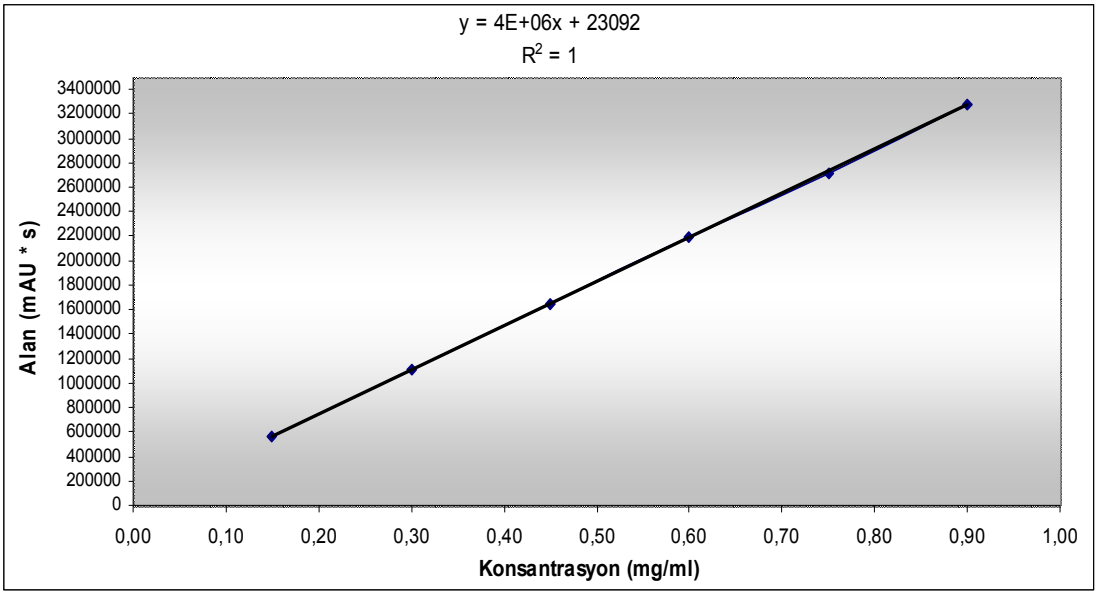
4.2.5. Analitik Yöntem Validasyonu

4.2.5.1.Seçicilik

Tablet formülasyonunda kullanılan yardımcı maddelerin (plasebo), etken maddedeki bilinen impüritelerin (karbamazepin, metoksikarbamazepin) ve analizlerde kullanılan kimyasalların (mobil faz, vasat), analizde bulunan konsantrasyonlarında çözeltileri hazırlanmış ve etken madde ile aynı şartlarda pik verip vermediklerinin incelenmesi için HPLC kromatogramları alınmıştır. Hazırlanan numunelerin Okskarbazepin ile aynı şartlarda pik vermediği görülmüştür.

4.2.5.2.Doğrusallık

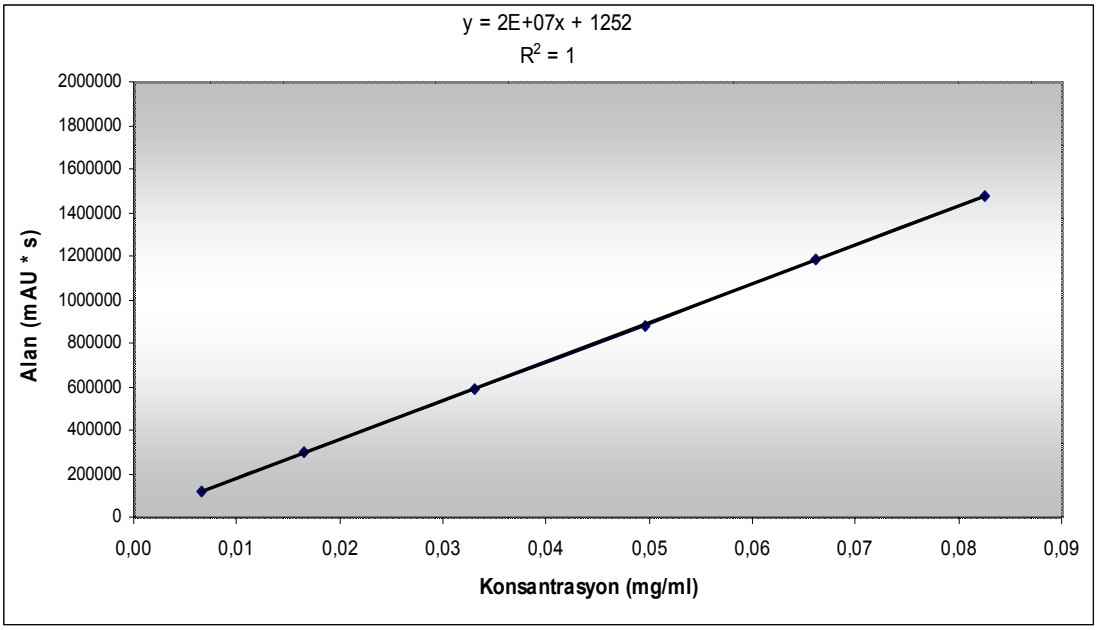
Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda doğrusallık parametresinin incelenmesi için hareketli faz içerisinde 2.4 mg/ml konsantrasyonunda bir adet stok çözelti hazırlanmış ve bu stok çözeltiden 0.15, 0.30, 0.45, 0.60, 0.75, 0.90 mg/ml konsantrasyonda Okskarbazepin olacak şekilde hareketli faz ile seyreltmeler yapılmıştır. Hazırlanan bu çözeltiler 0.45µm' lik membran filtreden süzüldükten sonra HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı hesaplanmış ve kalibrasyon doğrusu, çözeltilerin konsantrasyonlarına karşı her bir konsantrasyon için hesaplanan altı adet çalışmadaki alan değerinin ortalaması kullanılarak çizilmiştir. Kalibrasyon doğrusu ve denklemi Şekil 4.23.' de yer almaktadır.



Şekil 4.23. Okskarbazepin miktar tayini kalibrasyon doğrusu ve denklemi.

Çözünme analiz metodu analitik yöntem validasyonunda doğrusallık parametresinin incelenmesi için hareketli faz içerisinde 0.264 mg/ml konsantrasyonunda bir adet stok çözelti hazırlanmış ve bu stok çözeltiden 0.0066, 0,0165, 0,0330, 0.0495, 0.0660, 0.0825 mg/ml konsantrasyonda Okskarbazepin olacak şekilde saf su ile seyreltmeler yapılmıştır. Hazırlanan bu çözeltiler 0.45µm'

lik membran filtreden süzüldükten sonra HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı hesaplanmış ve kalibrasyon doğrusu, çözeltilerin konsantrasyonlarına karşı her bir konsantrasyon için hesaplanan altı adet çalışmadaki alan değerinin ortalaması kullanılarak çizilmiştir. Kalibrasyon doğrusu ve denklemi Şekil 4.24.' de yer almaktadır.



Şekil 4.24. Okskarbazepin çözünme kalibrasyon doğrusu ve denklemi.

2.4.5.3.Geri Kazanım

Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda geri kazanım parametresinin incelenmesi için %75, %100 ve %125 etken madde içeren (plasebo+Okskarbazepin) numunelerden üçer adet hazırlanmıştır. Bu numuneler 100 ml' lik balon joje içerisine alınıp üzerine 60 ml hareketli faz ilave edilmiş ve 15 dakika ultrasonik banyoda çözündürülmüştür. Hacmine hareketli faz ile tamamlanan numuneler 0.45µm' lik membran filtreden süzüldükten sonra HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı alınmış ve geri kazanım miktarı hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.19' da özetlenmiştir.

Tablo 4.19. Okskarbazepin miktar tayini geri kazanım değerleri.

%	Konsantrasyon (mg/ml)	Ortalama Pik Alan	% Geri Kazanım	% Ortalama Geri Kazanım
75	**0,45**	1639184,50	100,3	100,1
	0,45	1631338,00	99,9	
	0,45	1637123,00	100,2	
100	**0,60**	2183213,00	100,2	100,2
	0,60	2182264,00	100,2	
	0,60	2178888,00	100,1	
125	**0,75**	2724878,50	100,1	100,0
	0,75	2721296,50	100,0	
	0,75	2719314,00	99,9	
% Ortalama Geri Kazanım				100,1
SD				0,13
%RSD				0,13

Çözünme analiz metodu analitik yöntem validasyonunda geri kazanım parametresinin incelenmesi için %80, %100 ve %120 etken madde içeren (plasebo+Okskarbazepin) numunelerden üçer adet hazırlanmıştır. Bu numunelerin 37°C' ye ısıtılmış 900ml saf su ile 60 rpm hızda 120 dakikada çözünme analizi yapılır. Analiz sonunda her veselden 2 ml numune çekilir ve 0.45µm' lik membran filtreden süzüldükten sonra HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı alınmış ve geri kazanım miktarı hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.20' de özetlenmiştir.

Tablo 4.20. Okskarbazepin çözünme geri kazanım değerleri.

%	Konsantrasyon (mg/ml)	Ortalama Pik Alan	% Geri Kazanım	% Ortalama Geri Kazanım
80	**0,0528**	920714	101,16	99,4
	0,0528	962827	98,91	
	0,0528	906301	97,98	
100	**0,0660**	1155933	98,88	97,7
	0,0660	1138851	96,97	
	0,0660	1160841	97,35	
120	**0,0792**	1395534	97,76	98,4
	0,0792	1393003	99,08	
	0,0792	1420891	98,27	
% Ortalama Geri Kazanım				98,5
SD				1,24
% RSD				1,26

4.2.5.4.Kesinlik

Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda kesinlik parametresinin incelenmesi için %100 etken madde içeren (plasebo+Okskarbazepin) numunelerden altı adet hazırlanmıştır. Bu numuneler 100 ml' lik balon joje içerisine alınıp üzerine 60 ml hareketli faz ilave edilmiş ve 15 dakika ultrasonik banyoda çözündürülmüştür. Hacmine hareketli faz ile tamamlanan numuneler 0.45µm' lik membran filtreden süzüldükten sonra HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı alınmış ve geri kazanım miktarı hesaplanarak, 6 adet numunenin Tablo 4.21.' de özetlenen kesinlik değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 4.21. Okskarbazepin miktar tayini kesinlik değerleri.

Numune	Ortalama Pik Alanı	% Geri Kazanım
1	2183213	100,2
2	2182264	100,3
3	2188888	100,6
4	2180820	100,1
5	2182108	100,3
6	2187401	100,5
% Geri Kazanım		100,3
SD		0,17
% RSD		0,17

Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda ara kesinlik parametresinin incelenmesi için validasyon sonunda diğer bir analist kesinlik parametresi analizini tekrarlamıştır. Sonuçlar Tablo 4.22.' de özetlenmiştir.

Tablo 4.22. Okskarbazepin miktar tayini ara kesinlik değerleri.

Numune	Analist I % Geri Kazanım	Analist II % Geri Kazanım
1	100,2	99,6
2	100,3	99,1
3	100,6	100,5
4	100,1	100,1
5	100,3	100,1
6	100,5	99,4
% Ortalama Geri Kazanım	100,3	99,8
SD	0,17	0,53
% RSD	0,17	0,53
% Fark	0,36	

Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda sistem kesinliğinin tespiti için hazırlanan standart çözeltisinin beş kez enjeksiyonu yapılmış ve %RSD hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.23.' de özetlenmiştir.

Tablo 4.23. Okskarbazepin miktar tayini sistem kesinliği değerleri.

Enjeksiyon	Pik Alanı
1	2199864
2	2197379
3	2197435
4	2198762
5	2197896
Ortalama	2198267
SD	1050,46
% RSD	0,05

Çözünme analiz metodu analitik yöntem validasyonunda kesinlik parametresinin incelenmesi için %100 etken madde içeren (plasebo+Okskarbazepin) numunelerden altı adet hazırlanmıştır. Bu numunelerin 37°C' ye ısıtılmış 900 ml saf su ile 60 rpm hızda 120 dakika çözünme analizi yapılır. Analiz sonunda her veselden 2 ml numune çekilir ve 0.45µm' lik membran filtreden süzüldükten sonra HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı alınmış ve geri kazanım miktarı hesaplanarak, 6 adet numunenin Tablo 4.24.' de özetlenen kesinlik değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 4.24. Okskarbazepin çözünme kesinlik değerleri.

Numune	Ortalama Pik Alanı	% Geri Kazanım
1	1155933	98,48
2	1138851	96,58
3	1160841	96,96
4	1180880	98,77
5	1146724	97,18
6	1157668	97,79
% Geri Kazanım		97,63
SD		0,87
% RSD		0,89

Çözünme analiz metodu analitik yöntem validasyonunda ara kesinlik parametresinin incelenmesi için validasyon sonunda diğer bir analist kesinlik parametresi analizini tekrarlamıştır. Sonuçlar Tablo 4.25.' de özetlenmiştir.

Tablo 4.25. Okskarbazepin çözünme ara kesinlik değerleri.

Numune	Analist I % Geri Kazanım	Analist II % Geri Kazanım
1	98,48	99,05
2	96,58	97,62
3	96,96	98,12
4	98,77	96,82
5	97,18	97,24
6	97,79	98,54
% Ortalama Geri Kazanım	97,63	97,90
SD	0,87	0,83
% RSD	0,89	0,85
% Fark	0,04	

Çözünme analiz metodu analitik yöntem validasyonunda sistem kesinliğinin tespiti için hazırlanan standart çözeltisinin beş kez enjeksiyonu yapılmış ve %RSD hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.26.' da özetlenmiştir.

Tablo 4.26. Okskarbazepin çözünme sistem kesinliği değerleri.

Enjeksiyon	Pik Alanı
1	1167913
2	1167684
3	1167433
4	1170316
5	1169371
Ortalama	1168543
SD	1244,59
% RSD	0,11

4.2.5.5.Sağlamlık

Miktar tayini ve çözünme analiz metodu analitik yöntem validasyonunda sağlamlık parametresinin incelenmesi için kesinlik analizinde hazırlanan %100'lük numune ve standart çözeltileri kullanılır. Metotta kullanılan kromatografik koşullardan her seferde bir parametre değiştirilerek standart ve numune enjeksiyonları yapılır.

Miktar tayini ve çözünme analiz metodu analitik yöntem validasyonunda kesinlik analizinde hazırlanan %100'lük numunenin geri kazanım değeri ile sağlamlık analizinde hesaplanan geri kazanım değeri arasındaki % fark hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.27., Tablo 4.28., Tablo 4.29. ve Tablo 4.30.' da özetlenmiştir.

Tablo 4.27. Okskarbazepin miktar tayini sağlamlık değerleri.

Numune	**0,8 ml/dk.**		**1,0 ml/dk. (Validasyon Koşulları)**		**1,2 ml/dk.**	
OKS	**Alıkonma Zamanı (dk)**	**% Uyum**	**Alıkonma Zamanı (dk)**	**% Uyum**	**Alıkonma Zamanı (dk)**	**% Uyum**
	5,633	99,95	5,422	100,00	5,283	99,92

Tablo 4.28. Okskarbazepin miktar tayini sağlamlık değerleri.

Numune	**35°C**		**40°C (Validasyon Koşulları)**		**45°C**	
OKS	**Alıkonma Zamanı (dk)**	**% Uyum**	**Alıkonma Zamanı (dk)**	**% Uyum**	**Alıkonma Zamanı (dk)**	**% Uyum**
	5.435	99,72	5,422	100,00	5.401	99,63

Tablo 4.29. Okskarbazepin çözünme sağlamlık değerleri.

Numune	0,8 ml/dk.		1,0 ml/dk. (Validasyon Koşulları)		1,2 ml/dk.	
OKS	Alıkonma Zamanı (dk)	% Uyum	Alıkonma Zamanı (dk)	% Uyum	Alıkonma Zamanı (dk)	% Uyum
	5,616	98,54	5,401	100,00	5,264	99,21

Tablo 4.30. Okskarbazepin çözünme sağlamlık değerleri.

Numune	35°C		40°C (Validasyon Koşulları)		45°C	
OKS	Alıkonma Zamanı (dk)	% Uyum	Alıkonma Zamanı (dk)	% Uyum	Alıkonma Zamanı (dk)	% Uyum
	5.419	99,36	5.401	100,00	5.435	99,57

4.2.5.6.Stabilite

Okskarbazepin' in analiz süresince dayanıklı kaldığının gösterilmesi amacıyla miktar tayini ve çözünme metodu için hazırlanan standart ve %100'lük kesinlik numuneleri 48 saat sonra tekrar enjekte edilip, elde edilen sonuçlar Tablo 4.31. ve Tablo 4.32.' de gösterilmiştir.

Tablo 4.31. Okskarbazepin miktar tayini stabilite değerleri.

OKS	Standart Çözeltinin % Uyumu (50 saat)	Numune Çözeltinin % Uyumu (48 saat)
	98,3	100,3

Tablo 4.32. Okskarbazepin çözünme stabilite değerleri.

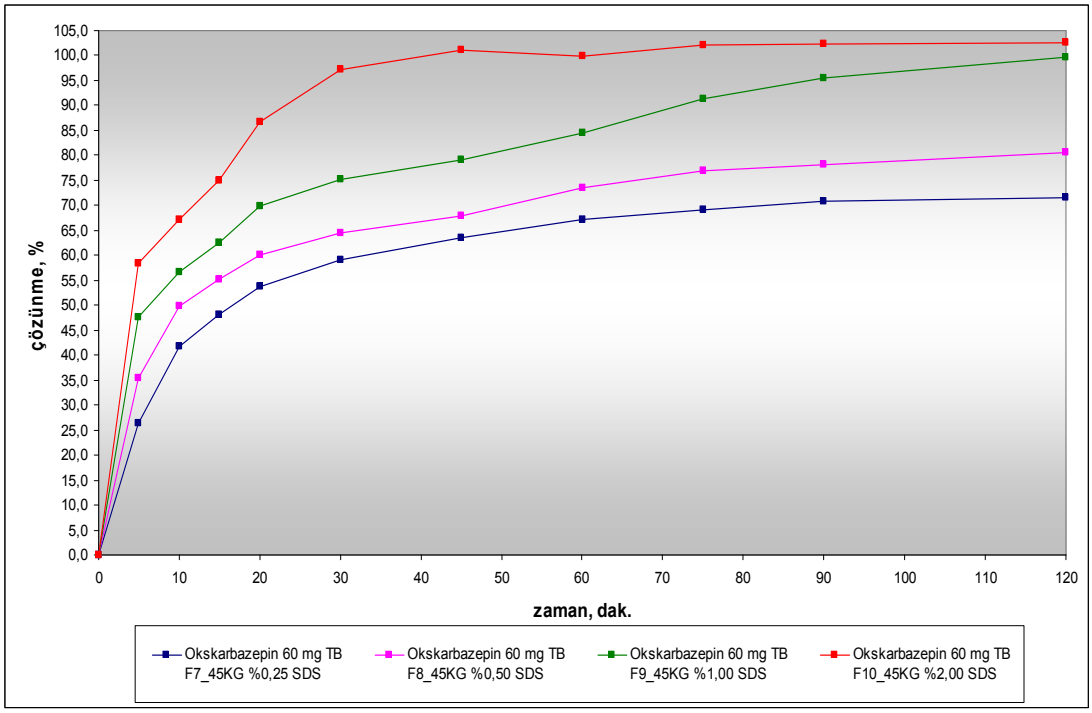
OKS	Standart Çözeltinin % Uyumu (38 saat)	Numune Çözeltinin % Uyumu (31 saat)
	100,2	100,4

4.2.6. Okskarbazepin Yüzey Aktif Madde İlaveli Formül Çalışması

Final çalışması olarak, Bölüm 4.2.4.'ten elde edilen analiz sonuçlarına göre seçilen partikül büyüklüğüne sahip API kullanılarak birim formüle değişik oranlarda yüzey aktif madde ilave edilmiş ve çözünme çalışmaları yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.33.'de özetlenmiştir. Çözünme grafiği ise Şekil 4.25.' de verilmiştir.

Tablo 4.33. Yüzey aktif madde ilaveli tabletlerin saf su ortamında çözünmüş madde miktarı analiz sonuçları.

Saf Su, 900 ml, 60 rpm, Alet II (pedal), otomatik çekim				
Zaman	**Okskarbazepin 60 mg TB F7_45KG %0,25 SDS**	**Okskarbazepin 60 mg TB F8_45KG %0,50 SDS**	**Okskarbazepin 60 mg TB F9_45KG %1,00 SDS**	**Okskarbazepin 60 mg TB F10_45KG %2,00 SDS**
0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	26,5	35,3	47,5	58,4
10	41,7	49,7	56,6	67,1
15	48,2	55,2	62,4	74,9
20	53,6	60,1	69,9	86,6
30	59,2	64,4	75,2	97,2
45	63,4	68,0	79,1	101,0
60	67,1	73,5	84,5	99,9
75	69,0	76,9	91,3	102,1
90	70,8	78,2	95,4	102,2
120	71,6	80,6	99,7	102,6



Şekil 4.25. F7_45KG %0,25 SDS, F8_45KG %0,50 SDS, F9_45KG %1,00 SDS ve F10_45KG %2,00 SDS tabletlerin saf su ortamında çözünme grafiği.

5. TARTIŞMA

5.1. Okskarbazepin Etkin Maddesi Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Okskarbazepin etkin maddesi üzerinde Bölüm 3.2.1.'de detaylı olarak açıklanan, miktar tayini, çözünmüş madde miktarının tayini ve DSC analizleri yapılmıştır.

- **Okskarbazepin Etkin Maddesinin HPLC ile Miktar Tayini Analizi**

3 farklı partikül büyüklüğüne sahip API'nin miktar tayini analiz sonuçlarına göre her üçünün de belirlenen limitler dahilinde olup, kullanıma uygun olduğu tespit edilmiştir.

- **Okskarbazepin Etkin Maddesinin HPLC ile Çözünmüş Madde Miktarının Analizi**

3 farklı partikül büyüklüğüne sahip API saf su ortamında analiz edilmiştir. Çapan' a göre (2004), partikül şekli ve büyüklüğü çözünürlük ve çözünme üzerine etkilidir. Partikül büyüklüğünün küçültülmesi çözünürlüğü arttırır. Bulunan sonuçlarda da benzer olarak partikül büyüklüğü azaldıkça API'nin çözünmesinde bir artış meydana geldiği saptanmıştır. Ayrıca çözünmeleri arasında farklılık olsa dahi 120 dakikanın sonunda her üç maddenin de %100'e ulaşmadığı ve yaklaşık aynı değerlerde sonuç verdiği görülmüştür.

- **DSC analizi**

3 farklı partikül büyüklüğüne sahip API analiz edilmiştir. Hıncal ve Bilensoy' a göre (2004), DSC analizi ön formülasyon sırasında erime derecesi tayini ve erimede faz geçişlerinin analizi ile polimorfizmin belirlenmesine ışık tutar. DSC termogramları tek tek ve karşılaştırmalı olarak incelendiğinde, "Peak", "Onset" ve "End" noktalarında anlamlı farklılıklar olmadığı, maddelerin ayni erime noktasında

pik verdiği saptanmıştır. Maddelerin DSC termogramlarında ana pik haricinde herhangi farklı bir pike rastlanmamıştır. Bu sonuç ise bize etkin maddenin 3 faklı partikül büyüklüğünün de aynı polimorf olduğunu göstermektedir.

5.2. Okskarbazepin Tablet Formülasyonunun Hazırlanması ve Analizleri

Bölüm 3.2.2.'de ayrıntılı olarak anlatılan çalışmalarından elde edilen sonuçların tartışmaları detaylı olarak aşağıda verilmektedir.

5.2.1. Okskarbazepin Birim Formül ve AY Proses Parametreleri

Çalışılacak maksimum ve minimum parametreleri belirlemek, optimize etmek üzere 45µm' luk API ile Bölüm 3.2.2.1.'de verilen birim formül ve farklı parametreler kullanılarak 10 adet deneme çalışması yapılmıştır.

Knöll' e göre (2010), AY çalışmaları sırasında giriş hava sıcaklığı, giriş hava debisinin yüksek, spreyleme oranı, spreyleme basıncının düşük olması küçük partikül büyüklüğünde granül elde edilmesine, giriş hava sıcaklığı, giriş hava debisinin düşük, spreyleme oranı, spreyleme basıncının yüksek olması büyük partikül büyüklüğünde granül elde edilmesine yol açmaktadır. Daha kısa olarak granül yapılmaya çalışılan toz sprey ünitesine yakın ve ıslak olduğunda büyük granüller elde edilmektedir.

Bulunan sonuçlara bakıldığında teoriyi destekler yönde sonuçlar elde edilmiştir.

Denemeler sonunda D_2 ve D_5 çalışmalarında çok fazla aglomerasyon gözlenirken, D_3 çalışmasında ise granül elde edilememiştir. Diğer başarılı sayılan çalışmalardan elde edilen kuru granülde partikül büyüklüğü ölçümü yapılarak, proses parametrelerinin kuru granülde partikül büyüklüğüne en çok etki ettiği çalışmalar belirlenmiştir.

En büyük partiküllerin elde edildiği D_1 çalışması maksimum parametre olarak kabul edilirken, en küçük partiküllerin elde edildiği D_4 çalışması minimum parametre olarak kabul edilmiştir.

Belirlenen maksimum ve minimum parametreler ile 3µm, 45µm ve 70µm' luk API ler için çalışmalar tekrarlanmış ve kuru granül analizleri yapılmıştır.

5.2.2. AY Prosesi Sonrası Granül Analizleri ve Hesaplamaları

Farklı partikül büyüklüğündeki tüm API'ler için yapılan çalışmalarından elde edilen sonuçların tartışmaları detaylı olarak aşağıda verilmektedir.

Tüm sonuçlar özet olarak Tablo 5.1.'de verilmiştir.

- **Partikül Büyüklüğü Ölçümü**

AY yaş granülasyon prosesi sonunda elde edilen kuru granüllere ait partikül büyüklüğü ölçüm sonuçlarına göre F1_3BG ve F2_3KG kodlu 3µm luk API kullanılarak yapılan çalışmalar sonunda akıcı granül elde edilememiştir. Tozun mikronize yapısından kaynaklanan yapışmalar ile oluşan aglomeratlar sonucu partikül büyüklüğü ölçümü yapılamamıştır.

F2_45BG, F3_45KG, F4_70BG ve F5_70KG çalışmalarında ise minimum parametreler kullanıldığında küçük partikül büyüklüğünde granül elde edildiği, maksimum parametreler kullanıldığında büyük partikül büyüklüğünde granül elde edildiği saptanmış olup, proses parametrelerinin kuru granül üzerine etkisinin olduğu kanıtlanmıştır.

- **Akış**

Baykara' ya göre (2004), akma özelliklerinin tayini için akma hızı veya yığın açısı yöntemi kullanılmaktadır. Akma hızını saptanması için belirli ağırlıkta bir toz alınır, bir huniden akıtılan tozun akma hızı saptanır. Kesintisiz akan tozun iyi akma

özelliğine sahip olduğu söylenir. Ancak kısa zamanda akan toz değil, en az 10 kez yineleme sonunda ortalaması en az yaygınlık gösteren toz kararlı akıyor demektir.

Bu teoriden hareketle bulunan sonuçlar değerlendirilmiştir.

AY yaş granülasyon prosesi sonunda elde edilen kuru granüllere ait akış sonuçlarına göre F1_3BG ve F2_3KG kodlu 3µm luk API kullanılarak yapılan çalışmalar sonunda elde edilen tozların akışının olmadığı gözlemlenmiştir.

F2_45BG, F3_45KG, F4_70BG ve F5_70KG çalışmalarında ise minimum parametreler kullanılarak elde edilen küçük partikül büyüklüğündeki granüllerin, maksimum parametreler kullanılarak elde edilen küçük partikül büyüklüğündeki granüllere oranla daha iyi akış özelliği gösterdiği saptanmıştır.

- **Yığın Dansite ve Sıkıştırılmış Dansite**

Baykara' ya göre (2004), katı ilaç şekillerinin ilk basaklarını oluşturan toz, toz karışım ve granüllerinin hacim / ağırlık ilişkisinin değişmez ve stabil olması gerekmektedir.

Bu amaçla kullanılan her ara ürün dozlamadan önce belirli bir yığın dansiteye sahip olmalıdır ki, eşit veya müsaade edilebilen sınırlar arasında değişebilen ağırlıkta tabletler elde edilebilsin.

Sıkıştırılmış dansite ise, toz veya granül kümesinin üzerine vurma yapıldığı zaman ince partiküllerin büyük partiküllerin arasındaki boşluklara yerleşmesi sonunda yığın hacmi vurma sayısı ile azalmalıdır.

AY yaş granülasyon prosesi sonunda elde edilen kuru granüllere ait yığın dansite ve sıkıştırılmış dansite sonuçlarına göre, elde edilen granüllerin partikül büyüklüğü ile sıkıştırılmış dansiteleri arasında istenilen orantının sağlandığı gözlemlenmiştir.

- **Carr’s Index**

AY yaş granülasyon prosesi sonunda elde edilen kuru granüllere ait Tablo 3.7.’de hesaplanan Carr’s Index sonuçlarına göre, F1_3BG ve F2_3KG çalışmaların sonuçlarının kötü, F2_45BG, F3_45KG, F4_70BG çalışmaların sonuçlarının iyi ve F5_70KG çalışmasının sonucunun orta olduğu saptanmıştır.

- **Hausner Ratio**

AY yaş granülasyon prosesi sonunda elde edilen kuru granüllere ait Tablo 4.8.’de hesaplanan Hausner Ratio sonuçlarına göre, F1_3BG ve F2_3KG çalışmaların sonuçlarının zayıf, F2_45BG, F3_45KG, F4_70BG ve F5_70KG çalışmasının sonucunun iyi olduğu saptanmıştır.

- **Nem**

AY yaş granülasyon prosesi sonunda elde edilen kuru granüllere ait nem sonuçlarına göre, granüller arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir.

Tablo 5.1. AY granülasyon sonuç özet tablosu

Kod	Partikül büyüklüğü	Akış	Dansite	Carr's Index	Hausner Ratio	Nem
F1_3BG	d(0,1): 7,267 d(0,5): 80,608 d(0,9): 240,329	Akış yok	YD: 0,518 g/ml SD: 0,709 g/ml	26,94	1,37	0,68%
F2_3KG	d(0,1): 3,037 d(0,5): 43,986 d(0,9): 130,480	Akış yok	YD: 0,422 g/ml SD: 0,631 g/ml	33,12	1,50	0,60%
F3_45BG	d(0,1): 29,837 d(0,5): 100,911 d(0,9): 218,631	25mm: 1,8 sn 15mm: 5,5 sn 10mm: 14,5 sn	YD: 0,609 g/ml SD: 0,689 g/ml	11,16	1,13	0,96%
F4_45KG	d(0,1): 16,573 d(0,5): 65,076 d(0,9): 142,733	25mm: 2,5 sn 15mm: 8,0 sn 10mm: 25 sn	YD: 0,657 g/ml SD: 0,763 g/ml	13,89	1,16	0,78%
F5_70BG	d(0,1): 16,644 d(0,5): 85,824 d(0,9): 224,631	25mm: 2,2 sn 15mm: 7,3 sn 10mm: 23,6 sn	YD: 0,657 g/ml SD: 0,769 g/ml	14,56	1,17	0,88%
F6_70KG	d(0,1): 15,261 d(0,5): 61,933 d(0,9): 146,950	25mm: 2,7 sn 15mm: 8,4 sn 10mm: 29,2 sn	YD: 0,643 g/ml SD: 0,786 g/ml	18,19	1,22	0,53%

5.2.3. Tablet Baskı Prosesi

Granül analiz sonuçlarına göre F1_3BG ve F2_3KG çalışmalarının granül özellikleri tablet baskı prosesi için yetersiz bulunduğundan, F2_45BG, F3_45KG, F4_70BG ve F5_70KG çalışmaları ile ilerlenmesine karar verilmiştir.

F2_45BG, F3_45KG, F4_70BG ve F5_70KG çalışmalarının tablet baskı prosesleri başarı ile gerçekleştirilmiştir.

5.2.4. Tablet Baskı Prosesi Sonrası Fiziksel ve Kimyasal Analizler

F2_45BG, F3_45KG, F4_70BG ve F5_70KG çalışmalarından elde edilen tabletlere fiziksel ve kimyasal analizler yapılmış, çözünme sonuçları değerlendirilmiştir.

Çalışmalardan elde edilen fiziksel ve kimyasal tüm sonuçlar özet olarak Tablo 5.2.'de verilmiştir.

Tablo 5.2. Tablet baskı sonuç özet tablosu

Kod	Ortalama tablet ağırlığı	Sertlik	Aşınma	Dağılma	Miktar tayini
F3_45BG	300,11 mg	10,96 kP	0,01%	66 sn.	% 100,55
F4_45KG	300,84 mg	9,99 kP	0,01%	74 sn.	% 102,26
F5_70BG	299,97 mg	9,38 kP	0,02%	126 sn.	% 98,23
F6_70KG	300,07 mg	7,29 kP	0,04%	96 sn.	% 102,59

Tabletlerin fiziksel ve kimyasal analiz sonuçları değerlendirildiğinde, tüm çalışmaların başarılı sonuç verdiği saptanmıştır.

Çözünme sonuçlarının değerlendirilmesi sonucunda ise; Tablo 4.15.'te özetlenen çözünme profillerinin sonuçlarına dayanarak minimum parametreler kullanılarak elde edilen küçük partikül büyüklüğündeki granüllerin çözünmenın, maksimum parametreler kullanılarak elde edilen büyük partikül büyüklüğündeki granüllerin çözünmena oranla daha hızlı olduğu saptanmıştır.

Böylece AY yaş granülasyon prosesinde, proses parametrelerinin elde edilecek granüllerin fizikomekaniksel özellikleri ve tabletlerin çözünme üzerine etkisi olduğu Baykara (2004) kanıtlanmıştır.

F4_45KG çalışması tüm granül ve tablet analiz sonuçları dikkate alınarak, en başarılı proses olarak seçilmiştir. Buna rağmen etkin madde partikül büyüklüğü ve AY proses parametreleri değiştirilerek elde edilebilecek maksimum çözünme sonucu 120 dakika sonunda %57,6 olarak bulunmuştur.

5.2.5. Analitik Yöntem Validasyonu

5.2.5.1.Seçicilik

Deney sonucunda Okskarbazepin ile aynı şartlarda girişim yapabilecek hiçbir pik vermediği görülmüştür.

5.2.5.2.Doğrusallık

Miktar tayini analiz metodu kalibrasyon doğrusunu çizebilmek için 0.15-0.90 mg/ml hareketli faz içerisinde 2.4 mg/ml arasında konsantrasyonlar çalışma aralığını oluşturmaktadır. Elde edilen pik alanları konsantrasyona karşı grafiğe geçirilerek kalibrasyon doğrusu oluşturulmuştur. Kalibrasyon doğrusu y=4E+06x + 23092 ve doğruya ait R^2=1,0000 olarak bulunmuştur.

Çözünme analiz metodu kalibrasyon doğrusunu çizebilmek için 0.0066-0.0825 mg/ml arasında konsantrasyonlar çalışma aralığını oluşturmaktadır. Elde edilen pik alanları konsantrasyona karşı grafiğe geçirilerek kalibrasyon doğrusu oluşturulmuştur. Kalibrasyon doğrusu y=2E+07x + 1252 ve doğruya ait R^2=1,0000 olarak bulunmuştur.

Validasyon çalışmalarında R^2 değerinin 0.9900-1.0000 arasında olması istenmektedir. Elde edilen değerler uygun bulunmuştur.

5.2.5.3.Geri Kazanım

Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda geri kazanım parametresinin incelenmesi için %75, %100 ve %125 etken madde içeren (plasebo+Okskarbazepin) numunelerden üçer adet hazırlanmıştır ve HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı alınmış ve geri kazanım miktarı hesaplanmıştır. Tüm numunelerin geri kazanım değerleri %98-%102 aralığında olması gerekmektedir. Bulunan sonuçlar belirtilen sınırlar içindedir.

Çözünme analiz metodu analitik yöntem validasyonunda geri kazanım parametresinin incelenmesi için %80, %100 ve %120 etken madde içeren (plasebo+Okskarbazepin) numunelerden üçer adet hazırlanmıştır ve HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı alınmış ve

geri kazanım miktarı hesaplanmıştır. Tüm numunelerin geri kazanım değerleri %95-%105 aralığında olması gerekmektedir. Bulunan sonuçlar belirtilen sınırlar içindedir.

5.2.5.4.Kesinlik

Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda kesinlik parametresinin incelenmesi için %100 etken madde içeren (plasebo+Okskarbazepin) numunelerden altı adet hazırlanmıştır ve HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı alınmış ve geri kazanım miktarı göre hesaplanmıştır. Tüm numunelerin geri kazanım değerleri %98-%102 aralığında olması gerekmektedir. Bulunan sonuçlar belirtilen sınırlar içindedir.

Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda ara kesinlik parametresinin incelenmesi için validasyon sonunda diğer bir analist kesinlik parametresi analizini tekrarlamıştır. Her iki analist sonuçlarının ortalama % geri kazanımları arasındaki fark ve % RSD değeri maksimum % 2 olmalıdır. Bulunan sonuçlar belirtilen sınırlar içerisindedir.

Miktar tayini analiz metodu analitik yöntem validasyonunda sistem kesinliğinin tespiti için hazırlanan standart çözeltisinin beş kez enjeksiyonu yapılmış ve %RSD hesaplanmıştır. 5 ardışık enjeksiyon sonucundan bulunan alan değerleri arasındaki RSD maksimum % 2,0 olmalıdır. Bulunan sonuçlar belirtilen sınırlar içerisindedir.

Çözünme analiz metodu analitik yöntem validasyonunda kesinlik parametresinin incelenmesi için %100 etken madde içeren (plasebo+Okskarbazepin) numunelerden altı adet hazırlanmıştır ve HPLC kolonuna enjeksiyon yapılmıştır. Kromatogramlardan Okskarbazepine ait pik alanı alınmış ve geri kazanım miktarı hesaplanmıştır. Tüm numunelerin geri kazanım değerleri %95-%105 aralığında olması gerekmektedir. Bulunan sonuçlar belirtilen sınırlar içindedir.

Çözünme analiz metodu analitik yöntem validasyonunda ara kesinlik parametresinin incelenmesi için validasyon sonunda diğer bir analist kesinlik parametresi analizini tekrarlamıştır. . Her iki analist sonuçlarının ortalama % geri kazanımları arasındaki fark % 5 ve % RSD değeri maksimum % 2 olmalıdır. Bulunan sonuçlar belirtilen sınırlar içerisindedir.

Çözünme analiz metodu analitik yöntem validasyonunda sistem kesinliğinin tespiti için hazırlanan standart çözeltisinin beş kez enjeksiyonu yapılmış ve %RSD hesaplanmıştır. 5 ardışık enjeksiyon sonucundan bulunan alan değerleri arasındaki RSD maksimum % 2,0 olmalıdır. Bulunan sonuçlar belirtilen sınırlar içerisindedir.

5.2.5.5.Sağlamlık

Miktar tayini ve çözünme analiz metodu analitik yöntem validasyonunda sağlamlık parametresinin incelenmesi için kesinlik analizinde hazırlanan %100'lük numune ve standart çözeltileri kullanılır. Metotta kullanılan kromatografik koşullardan her seferde bir parametre değiştirilerek standart ve numune enjeksiyonları yapılmıştır.

Miktar tayini ve çözünme analiz metodu analitik yöntem validasyonunda kesinlik analizinde hazırlanan %100'lük numunenin geri kazanım değeri ile sağlamlık analizinde hesaplanan geri kazanım değeri arasındaki % fark hesaplanmıştır.

Akış hızının değişmesiyle Okskarbazepin alıkonma zamanlarında değişim gözlenmiştir. Geri Kazanım değerlerinde ise bir değişim gözlenmemiştir. Akış hızındaki ± 0,2 ml/dak.' lık değişim analiz sonuçlarını olumsuz yönde etkilememektedir.

Kolon sıcaklığında yapılan değişiklik sonucunda, Okskarbazepin alıkonma zamanlarında ve % geri kazanım değerlerinde bir değişim gözlenmemiştir. Kolon sıcaklığının ± 5 ºC değiştirilmesi sonuçları olumsuz yönde etkilememektedir.

5.2.5.6.Stabilite

Okskarbazepin' in analiz süresince dayanıklı kaldığının gösterilmesi amacıyla miktar tayini ve çözünme metodu için hazırlanan standart ve %100'lük kesinlik numuneleri 48 saat sonra tekrar enjekte edilmiştir.

Miktar tayini analiz metodu için standart çözeltisi 50 saat ve numune çözeltisi 48 saat 10°C' stabildir.

Çözünme analiz metodu için standart çözeltisi 38 saat ve numune çözeltisi 31 saat 10°C' stabildir.

5.2.6. Okskarbazepin Yüzey Aktif Madde İlaveli Formül Çalışması

Tablo 3.5.'de verilen birim formüle değişik oranlarda yüzey aktif madde eklenerek çözünürlüğün %99,7' ye ulaştığı formülasyon tespit edilmiştir.

Buna göre %1 SDS kullanılan F9_45KG çalışması başarılı bulunmuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Düşük çözünürlüğe sahip Okskarbazepin molekülünün çözünürlüğünü arttırmaya yönelik çalışmalar sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Bir formülasyonda kullanılan etkin maddenin partikül büyüklüğünün final farmasötik formdaki ilacın çözünmesine etkisi vardır.

- Kullanılan üretim teknolojisi ve bu teknolojinin parametrelerinin final farmasötik formdaki ilacın çözünmesine etkisi vardır.

- Bu iki farklı değişkenin birlikte kullanılması final farmasötik formdaki ilacın çözünmesi üzerinde olumlu yönde sinerjik bir etki artışı sağlamaktadır.

- Çalışmada etkin madde partikül büyüklüğü ve AY proses parametreleri değiştirilerek elde edilebilecek maksimum çözünme değeri saptanmıştır. Bu değer % 56,7 olarak bulunmuştur.

- Formülasyon değişikliği olmaksızın çözünmesine daha fazla artış sağlanamayacağı anlaşılmıştır. Bunun için formüle yüzey aktif madde ilavesi ile çözünmenin % 100'e ulaşacağı formül tespit edilmeye çalışılmıştır. Formülasyona % 1 oranında SDS ilavesi ile çözünmenin % 99,7' ye arttığı tespit edilmiştir.

Özetle bu çalışmada çözünürlüğü düşük kristalin bir maddeden terapötik olarak etkili bir urun geliştirmenin formülasyon ve proses parametrelerinde yapılabilecek değişikliklerle mümkün olduğu anlaşılmıştır. Kristalin yapısında değişiklik olmadan daha küçük partiküller elde edilebildiği takdirde, stabiliteyi olumsuz yönde etkilemeden çözünürlüğün artırılabileceği gösterilmiştir. Formülasyona ilave edilecek yüzey aktif bir maddenin de çözünürlüğü artırabileceği literatürdeki benzer çalışmalardaki gibi bir kez daha kanıtlanmıştır. Akışkan yatak

granülasyon teknolojisindeki proses parametrelerindeki optimizasyon çalışmalarının gerekliliği, bu parametrelerde yapılabilecek değişikliklerin etkin madde çözünürlüğü, ve dolayısıyla, ilaç salım karakterleri üzerinde etkili olabileceği gösterilerek kanıtlanmıştır.

Bu çalışmalar, akışkan yatak teknolojisi proses parametrelerindeki değişikliklerin etkin madde çözünürlüğü üzerindeki etkileri, çözünürlüğü düşük olan başka etkin maddeler kullanılarak genişletilebilir. Ayrıca bu teknolojiden farklı olan (high-shear gibi) granülasyon metotlarındaki proses parametrelerinin de ilaç salınımı üzerindeki etkileri araştırılabilir.

KAYNAKLAR

Badawy S. I. F. ve diğerleri, (2000), Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high shear mixer. Int. J. Pharm. 198:51-61

Badawy S. I. F. ve Hussain M. A., (2004), Effects of starting material particle size on its agglomeration behavior in high shear wet granulation, AAPS Pharm. Sci. Tech. 5, Art:38

Banakar U. V., (1992), Factors that Influence Dissolution Testing, Pharmaceutical Dissolution Testing, (5.bs), (s:133-137), NY, Informa Healthcare USA, Inc.

Banker G. D. ve diğerleri, (1980), Tablet Formulation and Design. Liebermann H. A., Lachman L. (Eds.), Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets, vol.1, NY, Marcel Dekker, Inc.

Baykara T., (2004), Tozlar, Granüller ve Mikropelletler. Gürsoy, A. Z., (Ed.) Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri, (s.313-329), İstanbul-Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No:2

Birudaray R. ve diğerleri, (2007), Granulation Characterization. Parikh D.M. (Ed.), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, (2.bs) (s.513-531), NY, Informa Healthcare USA, Inc.

Brittain H. G. ve diğerleri, (1991), Physical characterization of pharmaceutical solids, Pharm. Res., 8:963

Çapan Y., (2004), Çözünürlük ve çözünme hızına etki eden faktörler. Gürsoy A. Z., (Ed.), Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri (s.89-99), İstanbul, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No:2

Çapan Y., (2005), An overwiev of dissolution and bioequivalence, FIP/TUFTAD Hands on dissolution workshop, Istanbul

Çelik M. ve Driscoll C. E., (1993), An Overview Of The Effects Of Some Physico-Chemical And Mechanical Characteristics Of Particulates On The Compaction And Post-Compaction Properties Of Compacts, Drug Development And Industrial Pharmacy, 19 (17&18), 2119-2141

Çelik M., (1996), The Past, Present, and Future of Tableting Technology, Drug Development And Industrial Pharmacy, 22 (1), 1-10

Çelik M., (2008), General Formulation and Process Development Guidelines, Formulation & Process Development & Troubleshooting. 18-19 Haziran 2008-İstanbul. Bildiriler (s.1-96), İstanbul-Academia.

Çelik M., (2008), Theory And Practice Of Pharmaceutical Compaction, Mod. 6 Tableting/Compaction, New Jersey, USA

Chirkot T. ve Propst C., (2007), Low-shear Granulation. Parikh, D.M. (Ed.), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, (2.bs) (s.229-235), NY, Informa Healthcare USA, Inc.

Contini S. ve Atasoy K., (1966), Pharm Ind 28, 144-146

Davies W. ve Gloor W., (1971), Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed I: Effects of process variables on physical properties of final granulation, Jour. of Pharm. Sci., V60, 12:1869-1874

Diederich A. ve diğerleri, (2009), Manufacture of Solid Dispersion in the Fluid Bed, Novartis Pharma AG, Poster.

Ennis B. J., (2007), Theory of Granulation: An Engineering Perspective. Parikch D.M (Ed.), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, (2.bs) (s.7-77), NY, Informa Healthcare USA, Inc.

Erdil M. S. ve diğerleri, (2009), The Effect of Fluidized Bed Systems on Granule Flowability and Compaction Properties, FIP Congress, İstanbul, TÜRKİYE

Farber L. ve diğerleri, (2003), Use of X-ray tomography to study the porosity and morphology of granules, Powder Technology 132(1), 57-63

Faure ve diğerleri, (2001), Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes, Eur. J. of Pharm. and Biopharm., 52:269-277.

Fonner D. E. ve diğerleri, (1981), Granulation and Tablet Characteristics, Liebermann H.A., Lachman, L (Eds.), Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets, vol. 2., NY, Marcel Dekker, Inc.

Gao J. Z. H. ve diğerleri, (2002), Fluid bed granulation of a poorly water soluble, low density, micronized drug: comparison with high shear granulation, Int. J. of Pharma 237:1-14

Gerald F., (2004), Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine, Clinical Drug Investigation 24(4), 185-203.

Gil E. C. ve diğerleri, (2010), Tablet Design, Pharm. Sci. Ency. Drug Discovery, Development and Manufacturing

Giry K. ve diğerleri, (2009), Comparison of single pot and multiphase granulation Part I: Effect of the high shear granulator on granule properties according to the drug substance and its concentration, Pharm. Dev. and Tech., 14(2):138-148.

Gokhale R. ve Sun Y., (2007), High-shear Granulation, Parikh, D.M. (Ed.), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, (2.bs)(s.191-204), NY, Informa Healthcare USA, Inc.

Hamed E. ve diğerleri, (2007), Batch Fluid Bed Granulation, Parikh D.M. (Ed.), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, (2.bs), NY, Informa Healthcare USA, Inc.

Hausman D. S., (2004), Comparison of low shear, high shear and fluid bed granulation during low dose tablets process development, Drug Dev. And Ind. Pharm. Vol.30, No 3:259-266

Hıncal A. A. ve Bilensoy M. E., (2004), Ön formülasyon ve ürün geliştirme, Gürsoy A.Z. (Ed.), Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri (s.89-99), İstanbul, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No:2

Holm P. ve diğerleri, (1996), Pelletization by granulation in a rotoprocessor RP-2, Part I, Effects of process and product variables on granule growth, Pharm. Tech. Eur., 8:22-36

Holm P. ve diğerleri, (2001), End point detection in a wet granulation process, Pharm. Dev. Tech. 6:181-192

ICH Harmonized Tripartite Guideline, Validation of Analytical Procedures, Text and Methodology, Q2 (R1)

Jäger K. F. ve Bauer K. H., (1982), Effects of material motion on agglomeration in the rotary fluidized bed granulator, Drug Made Ger., 25:61-65

Khatry S., (2010), PharmaTimes, Vol 42 - No 2

Knight P. C. ve diğerleri, (2000), An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer, Powder Tech., 110:204-209

Knight P. C., (1993), An investigation of the kinetics of granulation using a high shear mixer, Powder Tech., 77:159-169

Knöll M., (2010), Process Parameters of High Shear and Fluid Bed Granulators, Granulation Form Powder to Tablet Seminar II, Schopfheim, Germany

Kristensen H. G. ve diğerleri, (1985), Mechanical properties of moist agglomerates in relation on granulation mechanisms, Part I, 44:227-237

Kristensen H. G. ve Shaefer T., (1987), Granulation, A Review on Pharmaceutical Wet Granulation, Drug Dev. Ind. Pharm., 13(4-5): 803-873

Kristensen H. G., (1988), Agglomeration of Powders, Acta Pharm Succ., 94:245-258

Kristensen H. G., (1998), Agglomeration of Powders, Acta Pharm. Succ., 25:187-204.

Kristensen H.G. ve diğerleri, (1985), Mechanical properties of moist agglomerates in relation on granulation mechanisms, Part II, 44:239-247

Kristensen J. ve Hansen V. W., (2006), Wet granulation in Rotary Processor & Fluid Bed: Comparison of Granule & Tablet Properties, AAPS Pharm. Sci. Tech. 7, Art. 22

Leuenberger H. ve diğerleri, (1990), New development in the control of a moist agglomeration and pelletization process, STP Pharma Sci., 6:303-309

Leuenberger H., (1982), Granulation, new technique, Pharm. Acta Helv., 57:72-80

Lieberman H. ve diğerleri, (1990), Granulation technology and tablet compression, In Pharmaceutical Dosage Forms Tablets, 2nd Ed., Marcel Dekker Inc., New York, Vol 2:245-316.

Liske ve Mobus, (1968), The manufacture and comparative aspects of fluidized layer spray granulation, Drugs Made Germany, XI:172-189

Marshall K., (1989), 'Monitoring Punch Forces And Punch Movements As An Aid To Developing Robust Tablet Formulations', Drug Development And Industrial Pharmacy, 15 (13), 2153-2176

Menon A. ve diğerleri, (1996), Identifying fluid-bed parameters affecting product variability, International Journal of Pharmaceutics, V140, I2, 207-218

Nielsen P. G., (2010), Enhancing the bioavailability of poorly soluble drugs, Pharm. Tech.

Nouh A. T. I., (1986), The effect of variations in concentration and type of binder on the physical characteristics of sulfadiazine tablets and granulations prepared by wet and fluidized-bed granulation method, Pharm. Ind., 48(6):670-673

Othmer Donald F., (1956), 'Fluidization', Rheinhold, New York

Oxcarbazepine Drug Master File, (2009), Jubilant Organosys Limited

Parikh D. M., (2007), Batch Fluid Bed Granulation, Parikch D. M. (Ed.), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, (2.bs) (s.247-306), NY, Informa Healthcare USA, Inc.

Parikh D. M., (2007), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Marcel Dekker Inc. New York, Vol.154

Parikh D. M., (2008), Granulation, Çelik M. (Haz.), Formulation & Process Development & Troubleshooting, 18-19 Haziran 2008-İstanbul Bildiriler (s.1-96), İstanbul-Academia

Parrott E. L., (1981), Compression, Lierbermann H.A., Lachman, L. (Eds.), Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets, vol. 2., NY, Marcel Dekker, Inc.

Rankell ve diğerleri, (1964), Continuous production of tablet granulations in a fluidized bed II. Operation and performance of equipment, J. Pharma. Sci.; 53(3):320

Robinson Manford J. ve diğerleri, (1968), Apparatus and method for the coating of solid particles, J. Pharm. Sci. 57, 983-1988

Rupp R., (1977)**,** Flow & other properties of granulates, Bol. Chim. Pharm.,116:251

Rupp ve diğerleri, (1977), Flow and other properties of granules, Bol. Chim. Pharm., 116-251

Rx Media Pharm, (2010), İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, Ed. Prof. Dr. Levent Üstünes

Schaefer T. ve diğerleri, (1986), Granulation in different types of high speed mixers, Part I: Effects of process variables and up-scaling, Pharm. Ind., 48(9): 1083-1089

Schaefer T. ve diğerleri, (1987), Granulation in different types of high speed mixers, Part II: Comparison between mixers, Pharm. Ind., 49(3), 297-304

Schaefer T. ve Woerst O., (1978b), Control of fluidized bed granulation, V. Factors effecting granule growth, Arch. Charm. Chemi. Sci. Ed.6, 69-82

Schaefer T. ve Worts O., (1977), Control of fluidized bed granulation. I. Effects of spray angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution, Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed. 5, 51-60

Schafer T. ve Worts O., (1978), Control of fluidized-bed granulation III: Effects of inlet air temperature and liquid flow rate on granule size and size distribution. Control of moisture content of granules in the drying phase, Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed. 6, 1-13

Scott M. W. ve diğerleri, (1963), Drying as a unit operation in the pharmaceutical industry I, Drying of tablet granulations in fluidized beds, J. Pharm. Sci. 52, 284-291

Scott M. W. ve diğerleri, (1964), Continuous production of tablet granulations in a fluidized bed I. Theory and design considerations, J. Pharm. Sci. 53(3), 314-319

Sherif I. ve diğerleri, (2000), Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer. Int. J. of Pharm., 198:51-61

Sheskey P. J. ve Williams D. W., (1996), Comparison of low-shear wet granulation techniques and the influence of percent water addition in the preparation of a controlled-release matrix tablet containing HPMC and a high-dose, highly water-soluble drug, Pjarm. Tech. 20(3):80-92

Sheth B. B. ve diğerleri, (1980), Compressed Tablets, Lierbermann H. A., Lachman L. (Eds.), Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets, vol. 1., NY, Marcel Dekker, Inc.

Stout T. H. ve Dorsey J. G., (2002), Handbook of Pharmaceutical Analysis, Ed. by Lena Ohannesian Anthony, 1st Recter, Marcel Dekker

Strahl H., 2004, Comparing different granulation techniques, Pharm. Tech. Eur., 11:23-33.

Türkoğlu M. ve diğerleri, (1995), Evaluation of rotary fluidized-bed as a wet granulation equipment, Eur. J. Pharm. Biopharm., 41:388-394

Türkoğlu M., (2004), Tabletler, Gürsoy A. Z. (Ed.), Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri (s.349-361), İstanbul, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No:2

USP 32-NF 27, (2009), Description And Solubility / Reference Tables, 890

USP 32-NF 27, (2009), General Information / <1151> Pharmaceutical Dosage Forms, 673-674

Vanecek V. ve diğerleri, (1966), 'Fluidized Bed Drying', Leonard Hill London

Vuppala M. K. ve diğerleri, (1997), Application of powder layering technology and film coating for manufacture of sustained-release pellets using a rotary fluid bed processor, Drug Dev. Ind. Pharm, 23:687-694

Wadke D. A. ve Jacobson H., (1980), Preformulation Testing, Lierbermann, H.A., Lachman, L. (Eds.), Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets, vol. 1., NY, Marcel Dekker, Inc.

Wan ve diğerleri, (1992), Incorporation and distribution of a low dose drug in granules, Ind. J. Pharm., 88:159-163

Wolf G., (1968), Drugs Made Germany; 11:172-180

Wong T. W. ve diğerleri, (2007), Melt Granulation and Pelletization, Parikh D.M. (Ed.), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, (2.bs) (s.385-401), NY, Informa Healthcare USA, Inc.

Wurster D. E., (1959), Air suspension technique of coating drug particles, J. Ame. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 48(8):451-454

Wurster D. E., (1960), Preparation of compressed tablet granulations by the air suspension technique II, J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 49, 82-84

Zenz Frederick A. ve Othmer Donald F., (1960), Fluidization and Fluid-Particle Systems