



**GLİKLAZİD HAMMADDESİNİN UZUN SALIM
TABLET FORMUNDA FARKLI POLİMERLER
KULLANILARAK ÇÖZÜNME ÇALIŞMALARININ
MODİFİKASYONU**

Kübra KOL

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Taner TEKİN
2022**

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI

**GLİKLAZİD HAMMADDESİNİN UZUN SALIM TABLET FORMUNDA FARKLI
POLİMERLER KULLANILARAK ÇÖZÜNME ÇALIŞMALARININ
MODİFİKASYONU**

(Modification of Dissolving Studies of Gliclazide Raw Material in Long Release Tablet Form
Using Different Polymers)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kübra KOL

Danışman: Prof. Dr. Taner TEKİN

Erzurum
Eylül, 2022



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Natural and
Applied Sciences

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü
TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI

**GLİKLAZİD HAMMADDESİNİN UZUN SALIM TABLET FORMUNDA FARKLI
POLİMERLER KULLANILARAK ÇÖZÜNME ÇALIŞMALARININ MODİFİKASYONU**

Prof. Dr. Taner TEKİN danışmanlığında, Kübra KOL tarafından hazırlanan bu çalışma, 13/09/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Proses ve Reaktör Tasarımı Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Taner TEKİN	
	<i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Fatih DEMİR	
	<i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	Doç. Dr. Ömür ARAS	
	<i>Bursa Teknik Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır

Enstitü Yönetim
Kurulunun/.../.... tarih
ve sayılı kararı.

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof.Dr. Saltuk Buğrahan CEYHUN

Enstitü Müdürü

Aslı ıslak imzalıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak Prof. Dr. Taner TEKİN danışmanlığında sunulan “Gliklazid hammaddesinin uzun salım tablet formunda farklı polimerler kullanılarak çözünme çalışmalarının modifikasyonu” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	% 0	30
Kuramsal Temeller	% 20	30
Materyal ve Metot	% 8	35
Araştırma Bulguları ve Tartışma	% 1	20
Sonuçlar ve Öneriler	% 0	20
Tezin Geneli	% 12	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Sunulan bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ettiğimizi beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Kübra KOL	Prof. Dr. Taner TEKİN
29.9.2022	29.9.2022
İmza Aslı ıslak imzalıdır	İmza Aslı ıslak imzalıdır

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanmasında katkıları olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta danışman hocam Prof. Dr. Taner TEKİN ve Arş. Gör. Dr. Hakan KIZILTAŞ'a,

Yüksek lisans tezimin çalışmalarını yürütmüş olduğum World Medicine İlaç Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketinde Ar-Ge ve Ruhsatlandırma Direktörü Erdiç BABUÇ'a ve Ürün Geliştirme Ve Teknoloji Transferi Müdürü Gökay GÜN'e ve çalışma arkadaşlarımdan sağladıkları desteklerden dolayı teşekkürlerimi borç bilirim.

Bu süreçte araştırırken, çalışırken, yapamayacağımı düşünürken bile en büyük destekçim olan Canberk YILMAZ'a, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, annem Rukiye KOL'a, babam Osman Nuri KOL'a, ablam Büşra YILDIRIM'a ve kardeşim Yusuf KOL'a sonsuz sevgi ve desteklerinden dolayı çok teşekkür ediyorum ve yüksek lisans tezimi onlara armağan ediyorum.

Kübra KOL

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GLİKLAZİD HAMMADDESİNİN UZUN SALIM TABLET FORMUNDA FARKLI POLİMERLER KULLANILARAK ÇÖZÜNME ÇALIŞMALARININ MODİFİKASYONU

Kübra KOL

Danışman: Prof. Dr. Taner TEKİN

Amaç: Bu çalışmanın temel amacı Gliklazid etkin maddesinin farklı polimer yapılarına sahip hammaddeler ile yaş granülasyon üretim metodu kullanılarak uzun salımlı tablet formülasyonu elde etmektir.

Yöntem: Gliklazid hammaddesinin uzun salınım profilini sağlaması amacıyla farklı viskozite özelliklerine sahip olan Xanthan Gum, Hidroksipropilmetilsellüloz (HPMC K100M), Povidon K30 ve Povidon K90 polimerleri ile deneme çalışmaları yapılmıştır. Her deneme çalışmasına Çözünme hızı (In vitro) testi uygulanmıştır. Çözünme hızı (In vitro) testi piyasada bulunan referans ürün (Diamicron MR 60 mg Tablet) ile karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. Çözünme hızı (In vitro) çalışmaları sonucunda çözünme miktarının zamana karşı grafiği çizilerek çözünme hızı profili elde edilmiştir.

Bulgular: Yapılan deneme sonuçlarında Gliklazid hammaddesinin uzun salınımı sağlayan polimerlerin Povidon K30 ve Povidon K90 karışımı olduğu belirlenerek çözünme hızı testi ile kanıtlanmıştır.

Sonuç: Gliklazid hammaddesi ile yapılan deneme çalışmalarının çözünme hızı profiline göre uzun salınım profilini sağlayan polimerlerin Povidon K-30 ve Povidon K-90 olduğu belirlenmiştir. Uygun gelen deneme 5 formülasyonun seri boyutu 10 kat artırılarak ölçek büyütme çalışması gerçekleştirilmiştir. Deneme üretimlerinde kullanılan ekipmanlar küçük kapasiteye sahip olduğundan dolayı seri boyutu 10 kat artırılarak gerçekleştirilen ölçek büyütme çalışmasına geçilmeden önce teknoloji transferlerinde gerçekleştirilen teorik formüller ile üretim parametreleri hesaplanarak çalışmalar bu doğrultuda gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gliklazid, Çözünme Hızı, Uzun Salım, Yaş Granülasyon, Polimer

Eylül 2022, 102 sayfa

ABSTRACT

MASTER THESIS

MODIFICATION OF DISSOLVING STUDIES OF GLICLAZIDE RAW MATERIAL IN LONG RELEASE TABLET FORM USING DIFFERENT POLYMERS

Kübra KOL

Supervisor: Prof. Dr. Taner TEKİN

Purpose: The main purpose of this study is to obtain an extended release tablet formulation of Gliclazide active ingredient using raw granulation production method with raw materials with different polymer structures.

Method: In order to provide the long release profile of the glycazide raw material, trial studies were carried out with Xanthan Gum, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC K100M), Povidon K30 and Povidon K90 polymers, which have different viscosity properties. Dissolution rate (In vitro) test was applied to each trial run. Dissolution rate (In vitro) test was performed in comparison with commercially available reference product (Diamicron MR 60 mg Tablet). As a result of dissolution rate (in vitro) studies, dissolution rate profile was obtained by plotting the dissolution amount versus time.

Findings: In the test results, it was determined that the polymers providing long release of Gliclazide raw material were Povidon K30 and Povidon K90 mixture, and it was proved by the dissolution rate test.

Results: According to the dissolution rate profile of the trial studies with gliclazide raw material, it was determined that the polymers providing the long release profile were Povidon K-30 and Povidon K-90. The scale-up study was carried out by increasing the batch size of the appropriate trial 5 formulations by 10 times. Since the equipment used in the trial productions has a small capacity, the production parameters were calculated with the theoretical formulas realized in the technology transfers before the scale-up study, which was carried out by increasing the batch size by 10 times, and the studies were carried out in this direction.

Keywords: Gliclazide, Dissolution Rate, Long Release, Wet Granulation, Polymer

September, 2022, 102 pages

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI.....	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
GİRİŞ.....	1
KURUMSAL TEMELLER.....	3
Gliklazid Hammaddesi Genel Özellikleri	3
Gliklazid'in antioksidan aktivitesi	6
Gliklazid'in hazırlama metodu.....	7
Gliklazid'in farmakokinetik özelliği.....	9
Gliklazid'in farmakodinamik özelliği.....	9
Gliklazid'in erime davranışı.....	10
Gliklazid'in tek kristalli X-ışını kırınımı	10
Gliklazid'in spektroskopi	11
Polimer Hammaddelerin Karakteristik Özellikleri	12
Polivinilpirolidon	12
Xanthan gum	13
Hidroksipropil metil selüloz (HPMC).....	15
İlaç Uygulama Yöntemleri.....	16
Sistematik yol.....	17
Enteral yol	17
Lokal yol	19
Biyofarmasötiklerin Sınıflandırılmalası Sistemi (BCS)	19
Çözünürlük ve çözünürlüğün belirlenmesi	20
Biyomuafiyet.....	22
In Vitro Dissolüsyon Testleri ve Önemi	23

Dissolüsyon testinin önemi	24
Sink koşul.....	25
Dissolüsyon çalışmaları öncesinde dikkat edilmesi gereken hususlar	25
Çözünme profillerinin karşılaştırılması.....	26
High Shear Mixer	27
Akışkan Yataklı Kurutucu.....	28
Akışkanlaştırmanın tanımı	31
Akışkan yataklı kurutma	32
Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC).....	32
MATERYAL VE METOTLAR.....	34
Materyal	34
Kullanılan kimyasallar	34
Kullanılan cihazlar	34
Etkin Madde Miktar Tayini.....	36
Hareketli fazın hazırlanması	36
Numune çözeltisinin hazırlanması	36
Standart çözeltinin hazırlanması	36
İmpürite F stok çözeltisinin hazırlanması	37
Ayrışma çözeltisinin hazırlanması	37
Prosedür	37
Sistem uygunluğu.....	37
Çözünürlük Çalışmaları	46
pH 7,4 fosfat tampon çözeltisinin hazırlanması.....	46
Numune çözeltisinin hazırlanması	46
Standart stok çözeltisinin hazırlanması: (2 paralel hazırlanır).....	47
Standart çözeltinin hazırlanması: (2 paralel hazırlanır)	47
Çözünürlük çalışmalarının sistem uygunluğu.....	47
Çözünme Ortamının Belirlenmesi (Sink Koşulu)	52
Çözünme ortamının deneysel test koşulları	52
Ortam çözeltilerinin hazırlanışı.....	53
Sink koşulu çalışmaları	54
BULGULAR VE TARTIŞMA.....	60
Tablet Formülasyon Deneme Çalışmaları.....	60
Deneme 1 üretim metodu	60
Deneme 2 üretim metodu	63

Deneme 3 üretim metodu	65
Deneme 4 üretim metodu	68
Deneme 5 üretim metodu	70
Laboratuvar Ölçekli Çalışmaların Büyük Ölçekli Çalışmalara Geçiş Sırasında	
Kullanılması Gereken Teorik Formüller	73
High shear mixer parametre dönüşümleri	73
Akışkan yataklı kurutucu parametre dönüşümleri	75
Ölçek büyütme çalışması	77
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	80
KAYNAKLAR	83
ÖZGEÇMİŞ	87



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gliklazid Hammaddesinin Fiziksel, Kimyasal ve Karakteristik Özellikleri	3
Tablo 2. Tek Kristal Yapıdan Gliklazid'in Bağ Uzunlukları (Å)	12
Tablo 3. Polivinilpirolidon Hammaddesinin Karakteristik Özellikleri.....	12
Tablo 4. Xanthan Gum Hammaddesinin Karakteristik Özellikleri	13
Tablo 5. Hidroksipropil Metil Selüloz Hammaddesinin Karakteristik Özellikleri.....	15
Tablo 6. Gliklazid ve İmpürite F'e Ait Ayrışma Faktörleri	37
Tablo 7. Bileşenlerin Alıkonma Zamanı, Bağlı Alıkonma Zamanı, Pik Saflığı Açısı ve Pik Saflığı Eşiği.....	38
Tablo 8. Çözünme Hızı Test Parametreleri	46
Tablo 9. UV Spektrumunda Bileşenlerin Dalga Boyu ve Absorbans Değerleri.....	48
Tablo 10. 0,1 M HCl Ortamı İçin Sonuç Tablosu	55
Tablo 11. pH 6,8 Fosfat Ortamı İçin Sonuç Tablosu.....	56
Tablo 12. pH 4,5 Fosfat Ortamı İçin Sonuç Tablosu.....	57
Tablo 13. pH 7,4 Fosfat Ortamı İçin Sonuç Tablosu.....	58
Tablo 14. Deneme Çalışmaları Özet Tablosu	60
Tablo 15. Deneme 1 Ön Karışım Parametreleri	61
Tablo 16. Deneme 1 Yaş Granülasyon Parametreleri.....	61
Tablo 17. Yaş Eleme Parametreleri	61
Tablo 18. Deneme 1 Kurutma Parametreleri	61
Tablo 19. Deneme 1 Kuru Eleme Parametreleri.....	62
Tablo 20. Deneme 1 Final Karışım Eleme Parametreleri	62
Tablo 21. Deneme 1 f_2 Değerlendirme Tablosu	62
Tablo 22. Deneme 2 Ön Karıştırma Parametreleri	63
Tablo 23. Deneme 2 Yaş Granülasyon Parametreleri.....	63
Tablo 24. Deneme 2 Yaş Eleme Parametreleri.....	64
Tablo 25. Deneme 2 Kurutma Parametreleri	64
Tablo 26. Deneme 2 Kuru Eleme Parametreleri.....	64
Tablo 27. Deneme 2 Final Karışım Eleme Parametreleri	64
Tablo 28. Deneme 2 f_2 Değerlendirme Tablosu	65
Tablo 29. Deneme 3 Ön Karışım Parametreleri	65
Tablo 30. Deneme 3 Yaş Granülasyon Parametreleri.....	66

Tablo 31. Deneme 3 Yaş Eleme Parametreleri	66
Tablo 32. Deneme 3 Kurutma Parametreleri	66
Tablo 33. Deneme 3 Kuru Eleme Parametreleri	66
Tablo 34. Deneme 3 Final Karışım Eleme Parametreleri	67
Tablo 35. Deneme 3 f_2 Değerlendirme Tablosu	67
Tablo 36. Deneme 4 Ön Karışım Parametreleri	68
Tablo 37. Deneme 4 Yaş Granülasyon Parametreleri.....	68
Tablo 38. Deneme 4 Yaş Eleme Parametreleri	69
Tablo 39. Deneme 4 Kurutma Parametreleri	69
Tablo 40. Deneme 4 Kuru Eleme Parametreleri.....	69
Tablo 41. Deneme 4 Final Karışım Eleme Parametreleri	69
Tablo 42. Deneme 4 f_2 Değerlendirme Tablosu	70
Tablo 43. Deneme 5 Ön Karıştırma Parametreleri	70
Tablo 44. Deneme 5 Yaş Granülasyon Parametreleri.....	71
Tablo 45. Deneme 5 Yaş Eleme Parametreleri	71
Tablo 46. Deneme 5 Kurutma Parametreleri	71
Tablo 47. Deneme 5 Kuru Eleme Parametreleri	71
Tablo 48. Deneme 5 Final Karışım ve Eleme Parametreleri	72
Tablo 49. Deneme 5 f_2 Değerlendirme Tablosu.....	72
Tablo 50. High Shear Mixer Pervane Hızı Hesaplama Tablosu	74
Tablo 51. Karşılaştırmalı High Shear Mixer Üretim Parametreleri.....	74
Tablo 52. Akışkan Yataklı Kurutucu Hacim Hesaplama Tablosu.....	75
Tablo 53. Akışkan Yataklı Kurutucuda Izgara Alanlarının Tanımları Tablosu	76
Tablo 54. Akışkan Yataklı Kurutucuda Izgara Alanı Hesaplanması Tablosu	76
Tablo 55. Akışkan Yataklı Kurtucuda Karşılaştırmalı Üretim Parametreleri.....	77
Tablo 56. Deneme 6 Ön Karıştırma Parametreleri	77
Tablo 57. Deneme 6 Yaş Granülasyon Parametreleri.....	78
Tablo 58. Deneme 6 Yaş Eleme Parametreleri	78
Tablo 59. Deneme 6 Kurutma Parametreleri	78
Tablo 60. Deneme 6 Kuru Eleme Parametreleri	78
Tablo 61. Deneme 6 Final Karışım ve Eleme Parametreleri	79
Tablo 62. Ölçek Büyütme Çalışması Çözünme Hızı Değerlendirmesi	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Antidiyabetik ilaçların etki mekanizmaları	5
Şekil 2. Gliklazid'in sentez yapısı	7
Şekil 3. Gliklazid'in üç aşamalı sentezi	8
Şekil 4. Gliklazid'in yoğunlaştırma yolu ile indirgenmesi	8
Şekil 5. Atom numaralandırma şemalarını gösteren gliklazid'in ORTEP'i	11
Şekil 6. Metanol içindeki gliklazidin UV spektrumu.....	11
Şekil 7. İlaç uygulama yöntemleri.....	17
Şekil 8. İlaç veriliş yöntemi.....	19
Şekil 9. İlaçların salınımlarının gösterimi	24
Şekil 10. High shear mixer figürü	28
Şekil 11. Katı tanenin kurutma sürecinin diyagramı -1 ön ısıtma -2 sabit oranlı kurutma -3 azalan oranda kurutma -4 kuru yüzey dağılımı	29
Şekil 12. Kurutma eğrisi diyagramı: A-B ön ısıtma, B-C sabit oranda kurutma C-D azalan oranda kurutma D-E düşük hızda kurutma	30
Şekil 13. Kurutma hızı diyagramı	31
Şekil 14. Miktar tayinindeki çözücü karışımı kromatogramı.....	39
Şekil 15. Miktar tayinindeki mobil faz karışımı kromatogramı.....	39
Şekil 16. Miktar tayinindeki plasebonun kromatogramı	40
Şekil 17. Miktar tayinindeki standart çözelti kromatogramı ve pik saflığı	40
Şekil 18. Miktar tayinindeki limit konsantrasyonda hammadde + plasebo çözeltisi kromatogramı ve pik saflığı.....	41
Şekil 19. Miktar tayinindeki test çözeltisi kromatogramı ve pik saflığı	42
Şekil 20. Miktar tayinindeki test + impurite f çözeltisi kromatogramı ve pik saflığı	43
Şekil 21. İmpurite F çözeltisi kromatogramı ve pik saflığı	44
Şekil 22. Ayırışma çözeltisi kromatogramı ve pik saflığı	45
Şekil 23. Miktar tayininindeki sistem uygunluğu kromatogramı.....	46
Şekil 24. Çözünme vasatı spektrumu	48
Şekil 25. Plasebonun spekturumu	49
Şekil 26. Plasebo + hammaddenin spektrumu	49
Şekil 27. Plasebo + hammadde + safsızlıkların spektrumu.....	50
Şekil 28. Hammaddenin spektrumu	50

Şekil 29. İmpürite F spektrumu.....	51
Şekil 30. Test çözeltisinin spektrumu.....	51
Şekil 31. Sistem uygunluğu spekturumu.....	52
Şekil 32. 0.1 M HCl sonuç grafiği	55
Şekil 33. pH 6,8 fosfat ortamı sonuç grafiği	57
Şekil 34. pH 4,5 fosfat ortamı sonuç grafiği	58
Şekil 35. pH 7,4 fosfat ortamı sonuç grafiği	59
Şekil 36. Deneme 1 çözünme hızı profili	63
Şekil 37. Deneme 2 çözünme hızı profili	65
Şekil 38. Deneme 3 çözünme hızı profili	68
Şekil 39. Deneme 4 çözünme hızı profili	70
Şekil 40. Çözünme hızı profili	72
Şekil 41. Kütleye göre sprej hızının belirlenmesi	73
Şekil 42. High shear mixer pervane hızı	74
Şekil 43. Ölçek büyütme çalışmasına ait çözünme profili	79

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

%	: Yüzde
dk	: Dakika
g	: Gram
ml	: Mililitre
°C	: Santigrat Derece

Kısaltmalar

ATP	: Adenozin Trifosfat
ADP	: Adenozin Difosfat
API	: İlaç Etken Maddesi
BCS	: Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi
CMC	: Kritik Misel Konsantrasyon
CIE	: Uluslararası Aydınlatma Komisyonu
DPP	: Dipeptidil Peptidaz
DYL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
EH	: Endotel Hücre
EMEA	: Avrupa, Orta Doğu Ve Afrika
FDA	: Gıda Ve İlaç İdaresi
GLP	: Glukagon Benzeri Peptid-1
HCl	: Hidroklorik Asit
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
İGÜ	: İlerlemiş Glikasyon Ürünleri
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
SGLT	: Sodyum-Glukoz Ko-Transporter
TZD	: Tiazolidindion
TPAK	: Toplam Plazma Antioksidan Kapasitesini
USP	: Amerikan Farmakopesi
UV	: Ultraviyole
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ

Kontrollü salınımlı ilaç formları, hastaların gün içerisinde dozaj alım sıklığını azaltma, hastaların ilaca uyum evresinde kolaylık, ilaç plazma konsantrasyon dalgalanmalarında ve yan etkilerinde ciddi bir azalma gerçekleştirmesi gibi avantajları söz konusudur (Sun *et al.* 2003). Uzun salınımlı dozaj formları sistemik yapılara sahiptir; bu nedenle ilaç formunu gastrointestinal kanalda yavaşça salınmasını sağlayarak mide dolaşımındaki ilaç konsantrasyonunun uzun süre sabit kalmasını sağlamaktadır. Normal olarak geliştirilen ilaç formlarında mide içerisinde kalma süresinin kısa olması, mide ve bağırsak kanalının üst kısmında kalması ile hedeflenmeyen bölgede çözünme ve emilmesi nedeniyle ilaç salınımı sağlıklı olarak tamamlanamaktadır. Hedeflenen bölgede kontrollü salınımı gerçekleşmeyen ilaçtan dolayı hastaların biyoyararlanımında azalma gerçekleşmektedir (Iannuccelli *et al.* 1998). Günümüz farmasötik teknolojisinde tüm bu nedenler göz önünde bulundurularak kontrollü salınım sistemlerine sahip ilaç formları geliştirilmeye başlanmıştır. Kontrollü salınım sistemlerine sahip ilaçları kullanan hastalarda ilacın hedeflenen bölgede ve sürede çözünme profili sergilemesi sonucunda biyoyararlanımın arttığı, kullandığı ilaçtan beklenen etkilerin daha hızlı şekilde fayda sağlandığı yapılan araştırmalar sonucunda gözlemlenmiştir (Garg and Gupta 2008). Tüm bunlar sonucunda günümüzde kontrollü salınım sistemlerine sahip ilaç geliştirme projeleri firmalarda oldukça trend haldedir.

Kontrollü salınımlı sistemlere sahip ilaçlar, dozaj miktarları, emilim hızları, etki süreleri, eliminasyon yolu ve hedef pankreas beta hücre reseptöründeki bağlanma bölgeleri açısından diğer ilaçlara göre farklılık göstermektedir (Sarkar *et al.* 2011). Emilim hızı hem preparatlara hem de hastaya bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Glikazid hammaddesi sınıfındaki hammaddeler genellikle karaciğer tarafından metabolize edilirler (Oktay and Oktay 2015).

Yüksek yoğunluklu sistemler, alt midede ilacın tutulduğu sistemler (Sarkar *et al.* 2011), mide suyunda yüzen düşük yoğunluklu sistemler (Streubel *et al.* 2003; Sun *et al.* 2003; Sharma and Pawar 2006), mukoadhesif sistemler (Santus *et al.* 1997), pilorik sfinkterden geçişi kısıtlayacak şekilde şişme sağlayarak açılan ve genişleyen sistemler (Deshpande *et al.* 1997; Klausner *et al.* 2003), çok gözenekli hidrojel (Park 1988), manyetik sistemler (Fujimori *et al.* 1994) bu kontrollü salınım ilaçların kapsamında geliştirilen formülasyonlardır.

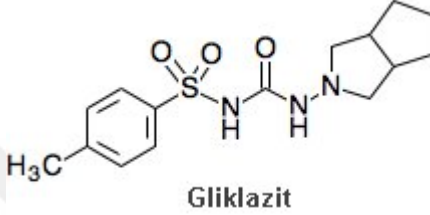
Çalışmalarımıza model olarak kontrollü salınım sistemlerine sahip ilaç geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu bağlamda şeker hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan Glikazid hammaddesi seçilmiştir. Türkiye ve yurtdışı pazarında referans ürüne fiziksel ve kimyasal olarak (*In vitro*, geçirgenlik, biyoeşdeğerlik) benzemesi hedeflenen çalışmalarda 4 farklı polimer kullanılmıştır.



KURUMSAL TEMELLER

Gliklazid Hammaddesi Genel Özellikleri

Tablo 1. Gliklazid Hammaddesinin Fiziksel, Kimyasal ve Karakteristik Özellikleri

Gliklazid hammaddesinin fiziksel, kimyasal ve karakteristik özellikleri	
Görünüş	Beyaz-Beyazımsı renkte pudra yapıda homojen görüntüye sahip
Çözünürlük	Suda serbestçe çözünmezken, Metilen Klorür’de serbestçe çözünmektedir. Aseton ve % 96’lık Etanol içerisinde az çözünür.
Yapısal Formül	 Gliklazit
BCS Sınıfı	II Sınıf İlaçlar Kategorisindedir. (Düşük Çözünürlük, Yüksek Geçirgenlik)
Monekül Ağırlığı	323,41
Kimyasal Formülü	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S
Erime Noktası	181° C
Eleminasyon Ömrü	10,4 Saat
Saklama Koşulu	Gliklazid 15-30°C arasındaki kontrollü oda sıcaklığında ve sıkıca kapalı hava geçirmeyen kaplarda saklanmalıdır.
CAS Numarası	21187-98-4
Farmakolojik Grubu	Antidiyabetik İlaçlar → Oral Antidiyabetik → İlaçlar Sülfonilüreler
ATC Numarası	A10 → Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçlar A10B → Kan Şekerini Düşüren İlaçlar, İnsülinler Hariç A10BB Sülfonamidler (Üre Türevleri) A10BB09 Gliklazid
Endikasyon Bilgisi	Onaylı olarak Tip II diyabet hastalığında endikedir. Hipergliseminin sadece diyet ve egzersizle kontrol altına alınamadığı insüline bağımlı olmayan diabet hastalarında kullanılmalıdır.

Tablo 1. (devamı)

Günlük Dozaj Bilgisi	Erişkinler başlangıçta doz olarak günde 40-80 mg/gün olarak almalıdır. Gerektiğinde kademeli olarak 320 mg/gün olarak yükseltilebilir. 160 mg'ın üzerindeki dozlar ikiye bölünerek verilmelidir.
Kontraendikasyon Bilgisi	Glikazid içeren ilaçların kesinlikle kullanılmaması gereken durumlar aşağıdaki gibidir. 1- Cerrahi operasyonlar sırasında kullanılmamalıdır. 2-Diyabetik Ketoasidoz olarak kesinlikle kullanılmamalıdır. 3- Enfeksiyon giderici olarak kullanılmamalıdır. 4- Renal Zaafiyet için kullanılmamalıdır. 5 -Travmalarda kullanılmamalıdır. 6- Tiroid hastalığının tedavisinde kullanılmamalıdır. 7- Sülfonilüre aşırı duyarlılığı olan hastalar üzerinde kullanılmamalıdır.

Gliklazid orta etki süreli sülfonilüre grubu ikinci kuşak bir oral antidiyabetiktir. Etki süresi yaklaşık olarak 12 saattir (Fowler 2001). İnsüline bağımlı olmayan şeker hastalığı olgularının tedavisinde kullanılır. Etki klorpropamid ve glibenklamit'e göre daha kısa olduğu için, uzun etkili sülfonilüreleri kullandıklarında hipoglisemi eğilimi gösteren yaşlı hastalarda tercih edilir. Gliklazid'in antidiyabetik etkisinin dışında antiadezif ve antiagregan etkileri de vardır. Diyabetli hastalarda azalmış durumdaki doku plazminojen aktivatörü etkinliğini artırır. Düzenli olarak gerçekleştirilen incelemelerde diyabetik mikroanjiyopatinin ve diyabetik retinopatinin gelişmesini geciktirdiği gösterilmiştir (Sadurski 2009).

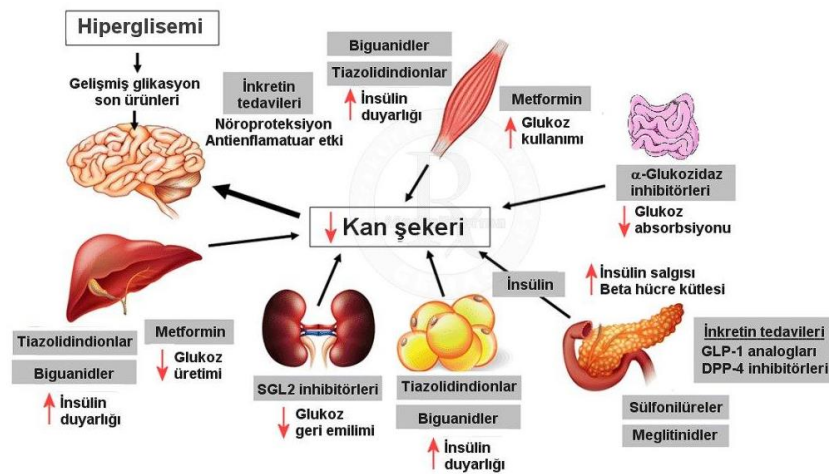
Gliklazid tüm diğer sülfonilüreler gibi pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırarak insülin-benzeri etki sağlar (Al-Omary 2017). Hem bazal hem de glukoz yüklemesinin veya yemeğin neden olduğu insülin salgısını artırır. Sülfonilürelerin pankreas hücrelerinin yüzeyinde bulunan ATP'ye duyarlı "potasyum kanal reseptörleri"ne bağlandıklarına ve bu yolla potasyum kondüktansını (geçirgenliğini) azaltarak membranın depolarizasyonuna neden olduklarına inanılmaktadır. Potasyum kanalları hücre içinde doğal olarak yapılan ATP tarafından inhibe edilerek kapatılırlarken, ADP tarafından açılırlar. Bu kanallar beta hücrelerinin doğal uyarıcı olan glukoz tarafından indirekt olarak kapatılırlar. Sülfonilüreler potasyum kanallarını direkt etkileriyle seçici bir şekilde bloke ederek pankreas hücresinde depolarizasyon yaparlar. Depolarizasyon kalsiyum iyonlarının voltaja duyarlı kalsiyum kanallarından hücre içine girmesini uyarak bu iyonların hücre içi konsantrasyonunun yükselmesini sağlar. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki yükselme ekzositozla insülin salgılanmasını sağlar (Bonfont-Rousselot 2001). Gliklazit fonksiyonel b-hücrelerinin bulunmadığı "tip I şeker hastaları" hastalarında veya b-hücrelerinin sayısının

yetersiz kaldığı durumlarda (şiddetli "tip II şeker hastalığı" hastalarında olduğu gibi) etkili değildir. Glikazid, hipoglisemik aktivitesine katkıda bulunan pankreas dışı etkilere de sahiptir. Bunlardan en önemlisi periferde insüline karşı duyarlılığın artırılmasıdır. Periferde insüline karşı duyarlılığı artırıcı etkisi ya insülin reseptörlerinin sayısını ya da insülin-reseptör bağlanmasını izleyen olayları artırmaya bağlıdır. Bu etkilerden herbirinin toplam etki içindeki göreceli önemi oral antidiyabetik ilaçlar arasında farklılık gösterdiği gibi hastadan hastaya da değişir. Bu nedenle bu grup ilaçların potenslikleri hastalar arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilir (O'Brien *et al.* 2000). Sülfonilüre grubu antidiyabetik ilaçlar esas etkilerini ilk faz insülin salgılanmasını inhibe ederek göstermelerine karşın, öğün boyunca devam eden insülin salgısını da stimüle ederler. Gliklazid antiadeziv ve antiagregan etki de gösterir; diyabetli hastalarda azalmış durumdaki doku plazminojen aktivatörü etkinliğini artırır. Kontrollü olarak gerçekleştirilen incelemelerde diyabetik mikroanjiyopatinin ve diyabetik retinopatinin gelişmesini geciktirdiği gösterilmiştir.

Gliklazid suda pratikte çözünmemesine karşın, alkolde ve asetonunda az çözünen ve Diklorometanda ise serbestçe çözünebilir beyaz-beyazımsı renkte tozudur (Beregi *et al.* 1970). Gliklazid, ATP'ye bağımlı potasyum kanallarının inhibisyonu yoluyla şeker hastalığı tedavisinde kullanılan bir sülfonilüre türevidir. Tip 2 şeker hastalığı tedavisinde ağızdan verilir ve 12-24 saat etki süresine sahiptir. Etkileri klorpropamid veya glibenklamidden daha kısa süreli olduğundan, daha uzun etkili sülfonilüreler ile hipoglisemiye yatkın yaşlı hastalar için daha uygun olabilir (Beregi *et al.* 1970; Qian *et al.* 2008).

Antidiyabetik ilaçlar grubunda olan Gliklazid hammaddesinin etki mekanizmasının gösterildiği görsel aşağıdaki gibidir.

Antidiyabetik İlaçların Etki Mekanizmaları



Şekil 1. Antidiyabetik ilaçların etki mekanizmaları

Antidiyabetik ilaçların etki mekanizmaları Tip 2 diyabetli hastaların ömrü, çok çeşitli antidiyabetik ilaçların mevcudiyeti nedeniyle istikrarlı bir şekilde artmaktadır. Bu ilaçlar kan şekerini birden fazla mekanizma ile düşürürler. Yaygın olarak kullanılan bir hipoglisemik ilaç olan metformin, periferik dokularda glikoz kullanımını artırarak ve hepatik glikoz çıkışını azaltarak etki gösterir. Sülfonilüreler, pankreas b hücrelerinden insülin salınımını uyarır (Weikel 2011). Bu ilaç sınıfının kullanımı, hipoglisemik ataklarla ilişkilidir. Tiazolidindionlar (TZD'ler) yağ dokusu, iskelet kasları ve karaciğerin insüline duyarlılığını artırır. DPP-4'e dirençli GLP-1(Glukagon Benzeri Peptid-1) analogları ve endojen GLP-1 seviyelerini artıran DPP-4 inhibitörleri gibi inkretin tedavileri, pankreastan insülin salınımını destekler. Ayrıca beyin de dahil olmak üzere diğer dokularda insülin bağımsız etkilere sahip oldukları bildirilmektedir. Son zamanlarda piyasaya sürülen SGLT2 (Sodyum-glukoz ko-transporter-2) inhibitörleri, renal tübüllerde glukoz yeniden Emilimini önleyerek idrarda glukoz atılımını artırır. Genel olarak, bu antidiyabetik ilaçların beyinde doğrudan veya dolaylı olarak glisemik kontrol yoluyla faydalı etkileri oldukları gösterilmiştir (Weikel 2011).

Gliklazid'in antioksidan aktivitesi

Diyabetik hastalar, bir oksidatif stres durumu, reaktif oksijen türleri (ROT) ve antioksidan savunmaları arasında bir dengesizlik sergilerler. Bu oksidatif stres, ilerlemiş glikasyon ürünlerinin (İGÜ) oluşumu ile birlikte diyabetik komplikasyonlarda rol oynamaktadır. Bu nedenle, hastalarda tamamlayıcı tedavi olarak antioksidan ve/veya anti-İGÜ terapötiklerinin önerilmesi büyük ilgi çekici olabilir. Antioksidanlar E vitamini, lipoik asit ve N-asetilsistein gibi klasik moleküller olabilir. Bunun gibi, E vitamini takviyesi, azalan glisemi, glikozile hemoglobin ve fruktozamin değerleri ile gösterildiği gibi insülin etkinliğini ve glisemik dengeyi iyileştirebilir. Ek olarak, böyle bir takviye, aterogenez sürecinde yer alan düşük yoğunluklu lipoproteinlerin plazma lipid peroksidasyonunu ve oksitlenebilirliğini azaltır. Ayrıca retinopati gibi komplikasyonlara karşı savaşmaya yardımcı olur. İkinci bir kategori, İGÜ'lerin etkileriyle mücadele edebilen moleküller tarafından temsil edilerek şunları oluşturabilir ya İGÜ'lerin hücrel etkisini önleyebilirler ya da İGÜ oluşumunu inhibe ederek (reaktif karbonil ara maddelerinin temizlenmesi) bu gelişmiş glikasyon son ürünleri çözünür reseptörler ile elde edilirler. Piridoksamın, tenilsetam, 2,3-diaminofenazon, OPB-9195 ve aminoguanidin gibi nükleofilik bileşikler bu şekilde hareket edebilir. Aminoguanidin, hayvanlarda diyabetle ilişkili majör komplikasyonların gelişimini sınırlayabilmektedir. Aminoguanidinin diyabetin neden olduğu nefropatinin ilerlemesini yavaşlatıp yavaşlatamayacağını belirlemek için Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da tip 2 diyabetli hastalarda çift kör bir klinik çalışma gerçekleştirilmiştir (Al-Omary 2017).

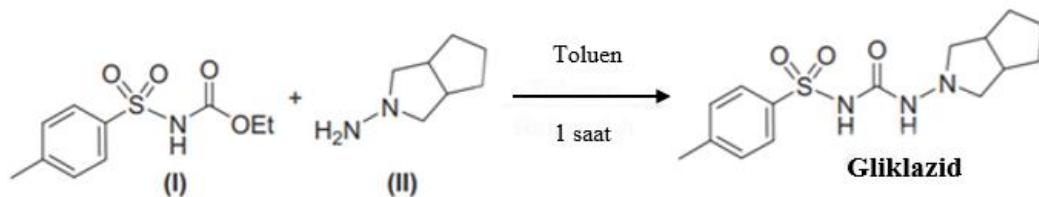
Bonnefont-Rousselot (Bonnefont-Rousselot 2001) bu derlemenin son bölümünde İGÜ'leri de temizleyen metformin gibi başka bir guanidik molekülü inceleyerek tartışmıştır. Üçüncü bir molekül kategorisi, antioksidan özellikler sergileyen oral antidiyabetik molekülden oluşur. Bunlar tiazolidindionlar (troglitazon) ve sülfonilürelerdir (gliklazid). Troglitazon ve gliklazid bu nedenle düşük yoğunluklu lipoprotein (DYL) oksitlenebilirliğini ve endotel hücrelerine (EH'ler) monosit yapışmasını azaltabilir; bu tedavide erken bir adımdır.

Aterogenez süreci ve oksitlenmiş DYL'ler tarafından uyarılır. Son olarak hem antioksidan hem de anti-İGÜ özellikleri sergileyen oral antidiyabetik ilaçlar için ileriye dönük bir yol ayrılmıştır. İlgi çekici yaygın olarak kullanılan bir antidiyabetik ilaç metformindir (dimetilbiguanid) çünkü sadece glisemiği düşürerek değil, aynı zamanda İGÜ oluşumunu inhibe ederek ve antioksidan savunmaları uyararak diyabet komplikasyonlarını önleyebilir. İkinci terapötik yaklaşım hem daha iyi glisemik kontrol hem de diyabetik komplikasyonların minimal gelişimini sağlamak için diyabet alanında geleceğin yolunu oluşturmaktadır (Bonnefont-Rousselot 2001).

Ayrı bir çalışma tip 2 diyabetli 44 hastada 10 aylık oral gliklazid tedavisinin oksidatif parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirilmiştir (O'Brien *et al.* 2000). Gliklazid, DYL oksidasyonunu inhibe ettirerek toplam plazma antioksidan kapasitesini (TPAK) arttırdığı gözlemlenmiştir. Ancak glibenklamid, glimepirid, glipizid veya tolbutamid arttırmamıştır. 1 µm gliklazid ilavesiyle oksidasyon gecikme süresi 53,6±2,6'dan 113,6±5,1 dakikaya (P<0,001) değişti ve TPAK 1,09±0,11'den 1,23±0,11 mm'ye (P<0,01) yükseldi. Tip 2 diyabetli hastalara MR veya standart gliklazid uygulanması, lipid oksidasyonunun bir belirteci olan 8-izoprostanlarda bir azalmaya ve TPAC antioksidan parametrelerinde bir artışa neden olmuştur.

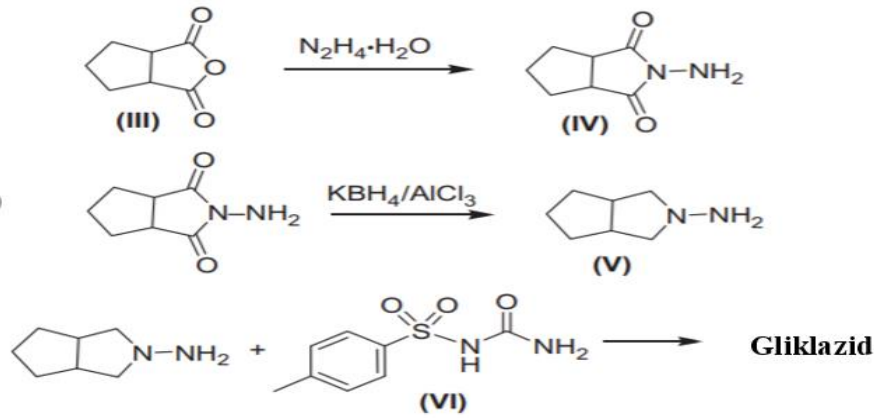
Gliklazid'in hazırlama metodu

Gliklazid'in sentezi için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Gliklazid'in kimyasal sentezi ilk olarak 1970 yılında Science Union ve CIE tarafından rapor edilmiştir (Beregi *et al.* 1970). Gliklazid için sentetik yol, %60 verimle gliklazid verecek şekilde susuz toluen içinde 4-metilbensülfonil üreanın (I) heksahidro-2-siklopentano[s] pirrolilamin (II) ile yoğunlaştırılmasını içerir.



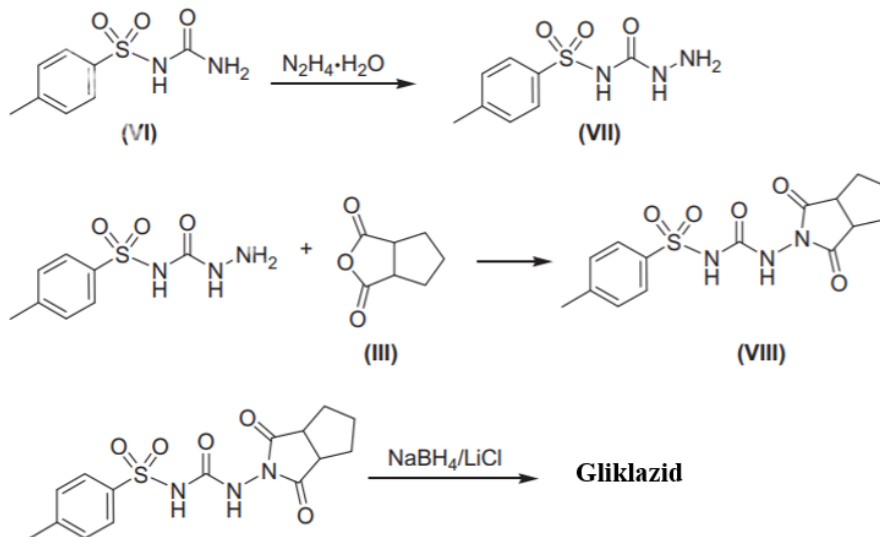
Şekil 2. Gliklazid'in sentez yapısı

Yukarıdaki sentezde pahalı malzeme kullanıldığı için hem yüksek üretim maliyetine sahip hem de düşük verime sahiptir. Qian ve arkadaşları, daha ucuz malzemeler kullanarak Gliklazid sentesi geliştirdi. Siklopentan-1,2-dikarboksilik ile başlayan büyük ölçekli gliklazid sentezi için üç aşamalı bir yöntem geliştirdiler. Qian (Qian *et al.* 2008), N-aminosiklopentan-1,2-dikarboksimit (IV) verecek şekilde hidrazin hidrat ile yoğunlaştırma yoluyla siklopentan-1,2-dikarboksilkan hidrit (III) ile başlayarak gliklazidin büyük ölçekli sentezi için üç aşamalı bir yöntem geliştirdiler. Heksahidro-2-siklopentano[c]pirrolilamine (V) indirgendi ve ardından aşağıdaki şemada belirtildiği gibi %60 toplam verimde gliklazid sağlamak için p-toluensülfonil üre (VI) ile tasralanan reaksiyon:



Şekil 3. Gliklazid'in üç aşamalı sentezi

D. Che ve X. Du yoğunlaştırma yoluyla yaklaşık %70 toplam verimde gliklazid sentezi için daha uygun bir prosedür geliştirdiler, p-toluensülfonil üre (VI) karşılık gelen hidrazidi (VII) vermek üzere hidrazin hidrat ile siklopentan-1,2-dikarboksilik anhidrit (III) ile reaksiyona sokularak 1-(1,3-dikarbonilheksahidrosiklopentano[c]pirol-2(1H)-yl)3-p-tolilsülfonilüre (VIII) elde edildi ve sonuncu olarak aşağıdaki şemada belirtildiği gibi gliklazide indirgenmiştir:



Şekil 4. Gliklazid'in yoğunlaştırma yolu ile indirgenmesi

Gliklazid'in farmakokinetik özelliği

Gliklazid gastrointestinal sistemden kolayca emilebilen hammadDEDİR. Bu plazma proteinlerine geniş ölçüde bağlanır. Yarı ömür yaklaşık 10-12 saattir. Gliklazid, karaciğerde önemli hipoglisemik aktivitesi olmayan metabolitlere geniş ölçüde metabolize edilir. Metabolitler ve az miktarda değişmemiş ilaç idrarla atılır (AbuRuz *et al.* 2005).

Aburuz ve arkadaşları plazmada metformin ve glipizid, gliklazid, glibenklamid veya glimepiridin eş zamanlı tespiti için SPE ve HPLC yöntemlerinin geliştirilmesini tanımlamışlardır. Bu analitlerin eş zamanlı tespiti, kombinasyon ilaçları alan diyabetik hastaların rutin izlenmesi ve kombine dozaj formlarının farmakokinetiğinin incelenmesi için önem arz etmektedir. Ek olarak, bu geliştirilen yöntem, bu analitlerin plazma tayini için standart bir yöntem olarak hizmet edebilir, bu nedenle zamandan, emekten ve paradan tasarruf sağlamaktadır (AbuRuz *et al.* 2005).

S. Aggarwal ve arkadaşları HPMC varlığında β -CD ile kompleksleştirme yoluyla Gliklazid'in çözünme hızını ve biyoyararlanımını incelemişlerdir. Faz çözünürlüğü çalışmaları, tek başına ve bazı suda çözünür polimerlerin varlığında farklı gliklazid konsantrasyonlarının sulu çözeltilerinde gerçekleştirilmiştir (Aggarwal *et al.* 2002).

Gliklazid gastrointestinal kanaldan hemen absorbe olur. Maksimum kan konsantrasyonlarına 11. ila 14. saatlerde ulaşır. Plazma proteinlerine yüksek oranda (%94,2) bağlanır. Gliklazid başlıca karaciğerde metabolize olur. Plazmada aktif metabolitlere rastlanmamıştır. Eliminasyon yarı ömrü erkeklerde yaklaşık 8 saat, kadınlarda 11 saattir. Karaciğerde önemli hipoglisemik aktivite göstermeyen metabolitlerine metabolize edilir. Gerek metabolitleri gerekse küçük miktarda değişmemiş ilaç halinde idrarla atılır.

Yaşlı hastalar: Farmakokinetik parametrelerde belirgin klinik bir değişiklik görülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, gliklazidin farmakokinetik ve/veya farmakodinamiği değişebilir. Karaciğer yetmezliğine dair farmakokinetik çalışması yapılmadığından yeterli veri bulunmamaktadır. Böbrek yetmezliği Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda, gliklazid'in farmakokinetik ve/veya farmakodinamiği değişebilir. Böbrek yetmezliğine dair farmakokinetik çalışması yapılmadığından yeterli veri bulunmamaktadır.

Gliklazid'in farmakodinamik özelliği

Gliklazid, sağlıklı gönüllülerde ve insüline bağımlı olmayan şeker hastalığında hastalarda hem kusurlu insülin sekresyonunu hem de periferik insülin direncini düzelterek kan

şekeri düzeylerini düşürmektedir. Pankreas β -hücrelerinden uyarılmamış ve uyarılmış insülin salgısı, gliklazid uygulamasının ardından, salgılayanın hem birinci hem de ikinci fazları etkilenecek arttırmaktadır. Bu gliklazidin pankreatik J β -hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanması yoluyla meydana gelir, bu da potasyum akışında bir azalmaya neden olur ve hücrenin depolarizasyonuna neden olur. Daha sonra, kalsiyum kanalları açılır ve hücre içi kalsiyumun artmasına ve insülin salınımının indüklenmesine yol açar. Ek olarak, gliklazid, β -hücrelerinin glikoza duyarlılığını artırır. Gliklazid, hepatik glukoz üretimini azaltmak ve glukoz klirensini ve iskelet kası glikojen sentaz aktivitesini arttırmak gibi periferik insülin duyarlılığını geri kazandıran ekstrapankreatik etkilere sahip olabilir. Bu etkilere, insülin reseptör sayısı, afinitesi veya işlevi üzerindeki bir etki aracılık ediyor gibi görünmemektedir. Gliklazidin insüline bağımlı olmayan şeker hastalığı hastalarında kusurlu hemobiyolojik aktiviteyi iyileştirdiğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Trombosit adezyonunda bir azalma ısrarla gözlemlenmiştir, ancak ilacın trombosit agregasyonu üzerindeki etkisi daha az tanımlanmıştır. Gliklazid'in trombosit fonksiyonu ve araziidonik asit metabolitlerinin üretimi üzerindeki etkisine ilişkin mevcut veriler cesaret vericidir, ancak daha fazla doğrulama gerektirmektedir. Sınırlı veriler, gliklazid'in doku plazminojen aktivatör düzeylerini artırabileceğini ve serbest radikal düzeylerini azaltabileceğini ve dolayısıyla bu kimyasal türlerin aracılık ettiği vasküler hasarı önleyebileceğini düşündürmektedir. Bu özellikler, geliştirilmiş glisemik kontrolün dolaylı bir etkisinden ziyade, ilacın trombositler ve kan damarı duvarları üzerindeki spesifik etkileri gibi görünmektedir (Davis *et al.* 2000; Pop *et al.* 2018).

Gliklazidin plazma lipidleri üzerindeki etkisine ilişkin veriler, tekrarlanan uygulamadan sonra plazma kolesterol ve trigliserit düzeylerinde azalma veya değişiklik olmadığına dair raporlarla tutarsızdır.

Gliklazid'in erime davranışı

Gliklazid, yaklaşık 181°C'lik bir erime noktası sergileyen kristalli bir katıdır (Moffat *et al.* 2004).

Gliklazid'in tek kristalli X-ışını kırınımı

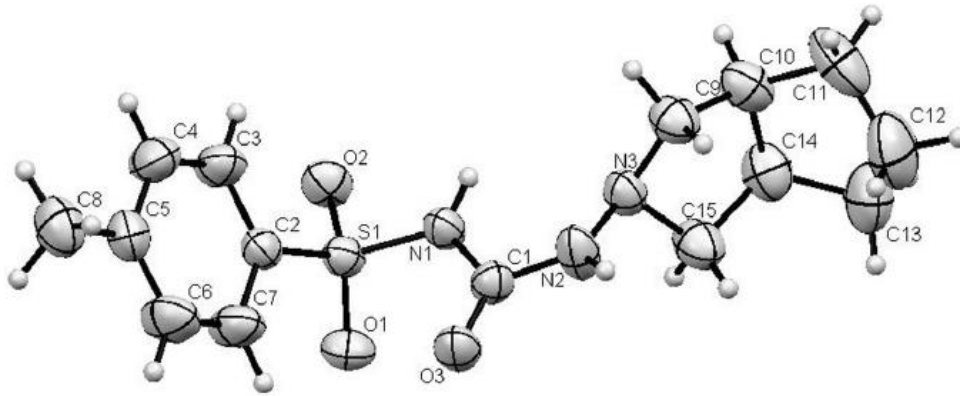
X-ışını analizi için uygun gliklazid tek kristalleri, oda sıcaklığında metanolik çözeltinin yavaş buharlaştırılmasıyla elde edilmektedir. X-ışını verilerini Parvez ve arkadaşları raporlamıştır. Gliklazid P21/n grubunda kristalleşir ve aşağıdaki hücre boyutlarına sahip monoklinik sisteme aittir: $a=10,8326 \text{ Å}$, $b=14,3281 \text{ Å}$, $c=10,976 \text{ Å}$ ve $\beta=107,02$ derece, $V=1628,9 \text{ Å}^3$. Kristalin ölçülen yoğunluğu $1,319 \text{ mg/m}^3$ 'tür. X-ışını verileri ayrıca normal moleküler boyutlara sahip ayrı bir molekülü ve beş üyeli kaynaşmış halkaların her ikisinin de

zarf konformasyonunu benimsediğini ortaya çıkarmıştır. Moleküller, sülfonil ve karbonil O atomları ile amino-H atomlarını içeren moleküller arası hidrojen bağlarıyla zincirlere bağlanır (Pinderjit *et al.* 2011).

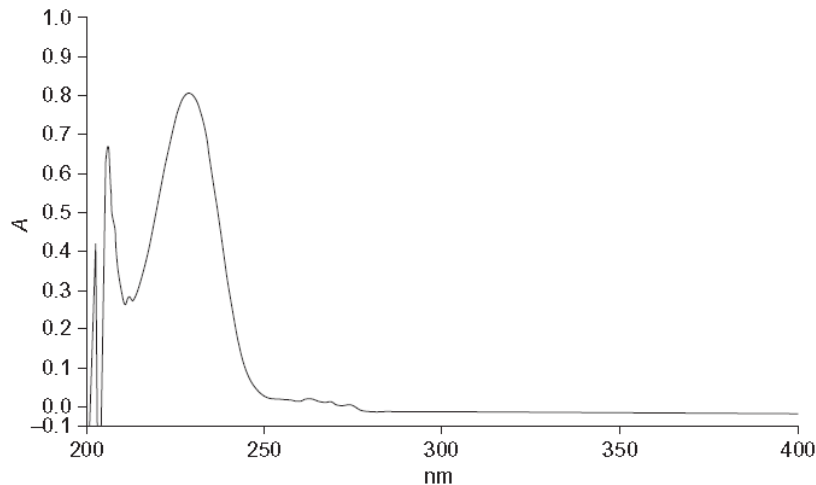
Gliklazid'in spektroskopi

Ultraviyole spektroskopisi

Gliklazidin UV absorpsiyon maksimumu (λ_{max}) farklı çözücülerde belirlenmiştir. Singh *Et al.* 232 nm'de diklorometan içinde Gliklazid'in λ_{max} değerini bildirdi (Samina *et al.* 2011). Jamadar ve arkadaşları 229.5 nm'de λ_{max} bildirdi metanol (Revathi *et al.* 2010) ve Revathi ve arkadaşları sulu sodyum hidroksit (Barnett *et al.* 2008) içinde 224 nm'de (224 nm) λ_{max} 'ı ölçtüğünde Metanol içindeki Gliklazid spektrumu Şekil 5'de 226 nm'de ana pik λ_{max} göstermektedir.



Şekil 5. Atom numaralandırma şemalarını gösteren gliklazid'in ORTEP'i



Şekil 6. Metanol içindeki gliklazidin UV spektrumu

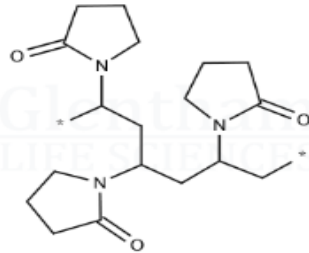
Tablo 2. Tek Kristal Yapıdan Gliklazid'in Bağ Uzunlukları (Å)

Bağ	Bağ Uzunluğu
S ₁ -O ₁	1,419
S ₁ -O ₂	1,427
S ₁ -N ₁	1,634
S ₁ -C ₂	1,758
O ₃ -C ₁	1,218
N ₁ -C ₁	1,394
N ₂ -C ₁	1,333
N ₂ -N ₃	1,414
N ₃ -C ₉	1,465
N ₃ -C ₁₅	1,473
C ₂ -C ₃	1,369
C ₂ -C ₇	1,376
C ₃ -C ₄	1,378
C ₄ -C ₅	1,371
C ₅ -C ₆	1,377
C ₅ -C ₈	1,497
C ₆ -C ₇	1,375
C ₉ -C ₁₀	1,514
C ₁₀ -C ₁₁	1,526
C ₁₀ -C ₁₄	1,547
C ₁₁ -C ₁₂	1,484
C ₁₂ -C ₁₃	1,501
C ₁₃ -C ₁₄	1,538
C ₁₄ -C ₁₅	1,501

Polimer Hammaddelerin Karakteristik Özellikleri

Polivinilpirolidon

Tablo 3. Polivinilpirolidon Hammaddesinin Karakteristik Özellikleri

Karakteristik Özellikleri	
Görünüş	Polivinilpirolidon beyazımsı-sarımsı renkte, kokusuz veya hafif kokulu, higroskopik özellikte bir tozdur
Çözünürlük	Su ve diğer çözücülerde serbestçe çözünebilir.
Yapısal Formül	
Monekül Ağırlığı	177,12 g/mol
Kimyasal Formülü	C ₆ H ₉ NO
CAS Numarası	9003-39-8

Polivinilpirolidon farmasötik formülasyonlarda bağlayıcı, gözenek oluşturuucu, stabilizatör, granülasyon kaplama ajanı, çözünürleştirici ajan ve kristalizasyon inhibitörü olarak kullanılan bir yardımcı maddedir (Bühler 2005). Bazı topikal ve oral formülasyonlarda süspansiyon, stabilizasyon ve viskozite arttırıcı ajan olarak kullanılmaktadır. Polivinilpirolidon su içerisinde ve diğer çözücülerde serbestçe çözünebilir. Sudaki çözünürlüğü zayıf olan bazı aktif maddelerin çözünürlüğünü artırabilir. Bunu birkaç örnek ile detaylandırarak olursak metanol, etanol gibi çeşitli alkollerde, kolin klorür ve üre (Relin) tarafından oluşturulan derin ötektik çözücü gibi daha egzotik çözücülerde çözünabilmektedir (Uluvar 2003). Polivinilpirolidon çeşitli moleküler ağırlıklarda ve viskozitelerde bulunabilir ve istenilen uygulama özelliklerine göre seçilebilir. (Örneğin: Povidon K-12, Povidon K-30, Povidon K-90)

Polivinilpirolidon, polaritesi sayesinde polar moleküllere son derece iyi bağlanır ayrıca diş macunları gibi kişisel bakım ürünlerinde, boyalarda ve eski tarz posta pulları, zarflar nemlendirilmesi gereken yapıştırıcılar, kontakt lens solüsyonlarında ve çelik söndürme solüsyonlarında da kullanımı yaygındır (Fischer and Bauer 2009).

Polivinilpirolidon'un geçici kabul edilebilir günlük maksimum alım miktarı vücut ağırlığının kg'ı başına 25 mg olarak bildirilmiştir. Polivinilpirolidon ince, beyaz ya da kremi beyaz renkte, kokusuz veya hafif kokulu, higroskopik özellikte bir tozdur (Göthlich *et al.* 2005). 150°C'ye ısıtıldığında sudaki çözünürlüğü azalır ve belli oranda kararır. 110-130°C civarında kısa süre ısıtıldığında stabilitesini korur; sulu çözeltilerinin buhar ile sterilizasyonunda özellikleri değişmez. Sulu çözeltileri küflenmeye yatkındır. Bu nedenle bileşimine uygun koruyucuların ilave edilmesi gerekir. Çözelti halinde çok sayıda inorganik tuz, doğal ve sentetik reçine ile geçimsizdir. Timerosal gibi bazı koruyucuların etkinliği polivinilpirolidon ile kompleksleşme nedeniyle azalabilir (Göthlich *et al.* 2005).

Xanthan gum

Tablo 4. Xanthan Gum Hammaddesinin Karakteristik Özellikleri

Karakteristik Özellikleri	
Görünüş	Xanthan Gum krem veya beyaz renkli, kokusuz, serbest akışlı, ince bir toz halinde bulunur.
Çözünürlük	Suda serbestçe çözünmesine karşın organik çözeltilerde pratik olarak çözünmez.

Tablo 4. (devamı)

Yapısal Formül	
Monekül Ağırlığı	241,11 g/mol
Kimyasal Formülü	C ₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂
CAS Numarası	11138-66-2

Xanthan Gum, fermente şekerlerin (glikoz, mannoz ve glukuronik asit) belirli bir bakteri türü ile karıştırılmasıyla elde edilen uzun zincirli bir polisakkarittir (Barrere *et al.* 1986). Xanthan Gum, oral ve topikal farmasötik formülasyonlarda, kozmetiklerde ve gıdalarda süspansiyon haline getirici ve stabilize edici bir ajan olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda koyulaştırıcı ve emülsifiye edici bir ajan olarak da kullanılır. Toksik değildir, diğer farmasötik bileşenlerin çoğuyla uyumludur ve geniş bir pH ve sıcaklık aralığında iyi stabilite ve viskozite özelliklerine sahiptir. (%1 çözeltinin viskozitesi 1,200-1,600 mPas)

Xanthan Gum kullanılarak hazırlanan kontrollü salımlı tabletlerinin, ilaç salınımını öngörülebilir bir şekilde sürdürdüğü ve bu tabletlerin ilaç salınım profillerinin pH ve ajitasyon oranından etkilenmediği bildirilmiştir. Xanthan Gum'ı, su alımı nedeniyle yüksek derecede şişme ve polimer gevşemesi nedeniyle az miktarda erozyon sergileyen doğrudan sıkıştırılmış matrisler üretmek için de kullanılmıştır (BeMiller and Whistler 2012). Ayrıca, sürekli salımlı matris tabletleri hazırlamak için kitosan, guar zıncı, galaktomannan ve sodyum aljinat ile kombinasyon halinde kullanılmıştır. Bağlayıcı olarak Xanthan Gum'ı kullanılmıştır ve kontrollü kolonik ilaç dağıtımı için bir ekspiyon olarak Konjac glukomannan ile kombinasyon halinde kullanılmıştır (Lipnizki 2010).

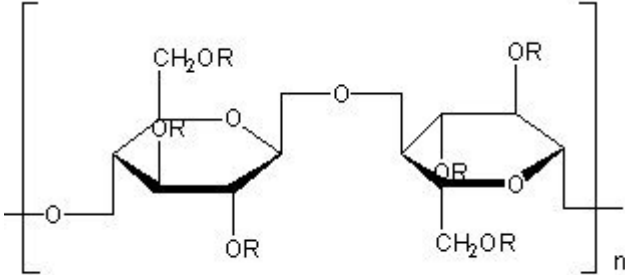
Xanthan Gum, geleneksel, kuru ve sürekli salımlı süspansiyonlar için bir askıya alma maddesi olarak kullanılmıştır. Magnezyum Alüminyum Silikat veya organik sakızlar gibi belirli inorganik süspanse edici maddelerle karıştırıldığında, sinerjik reolojik etkiler meydana gelir (Becker *et al.* 2009).

Vajinal formülasyonlarda biyoyapışkanlık gücünü artırmak için Xanthan Gum kullanılabilir. Tek başına veya karbopol 974P ile birlikte Xanthan Gum, bukkal ilaç dağıtımı için bir mukoadhezif kontrollü salınımlı eksipiyan olarak kullanılmıştır.

Modifiye Xanthan Gum filmleri, atenololün transdermal iletimi için bir matris sistemi olarak kullanılmıştır (Becker *et al.* 2009). Xanthan Gum ayrıca, A vitamininin katı lipid nanoparçacıklarını veya ibuprofen mikroemülsiyonunu içeren topikal formülasyonlar için bir jelleştirici madde olarak kullanılmıştır. Kserostomi semptomlarını gidermek için Xanthan Gum, karboksi metilselüloz ve bir polivinil pirolidon omurga polimerinden oluşan birleşik bir polimer sistemi kullanılmıştır. Xanthan Gum ayrıca daha iyi sonuçlar için sprey kurutma ve dondurarak kurutma işlemleri için bir eksipiyan olarak kullanılabilir. Mikrobiyal kültür ortamı için tek başına veya agar ile birlikte başarıyla kullanılmıştır (Lipnizki 2010).

Hidroksipropil metil selüloz (HPMC)

Tablo 5. Hidroksipropil Metil Selüloz Hammaddesinin Karakteristik Özellikleri

Karakteristik Özellikleri	
Görünüş	Hidroksipropil Metil Selüloz kokusuz ve tatsız, beyaz ya da krem-beyaz renkte fibröz veya granüler halde bulunan bir tozdur.
Çözünürlük	Soğuk suda kolloidal bir çözelti vererek çözünür; % 96'lık etanol, kloroform ve eterde pratik olarak çözünmez; etanol-diklorometan ve metanol-diklorometan karışımlarında serbestçe çözünme profili göstermektedir. Suda çözünür, oldukça viskoz bir çözelti verir, organik çözücülerde pratik olarak çözünmez.
Yapısal Formül	 R = H, CH ₃ , (CH ₃ CH(OH)CH ₂)
Molekül Ağırlığı	1261,4 g/mol
Kimyasal Formülü	C ₅₆ H ₁₀₈ O ₃₀
CAS Numarası	9004-65-3

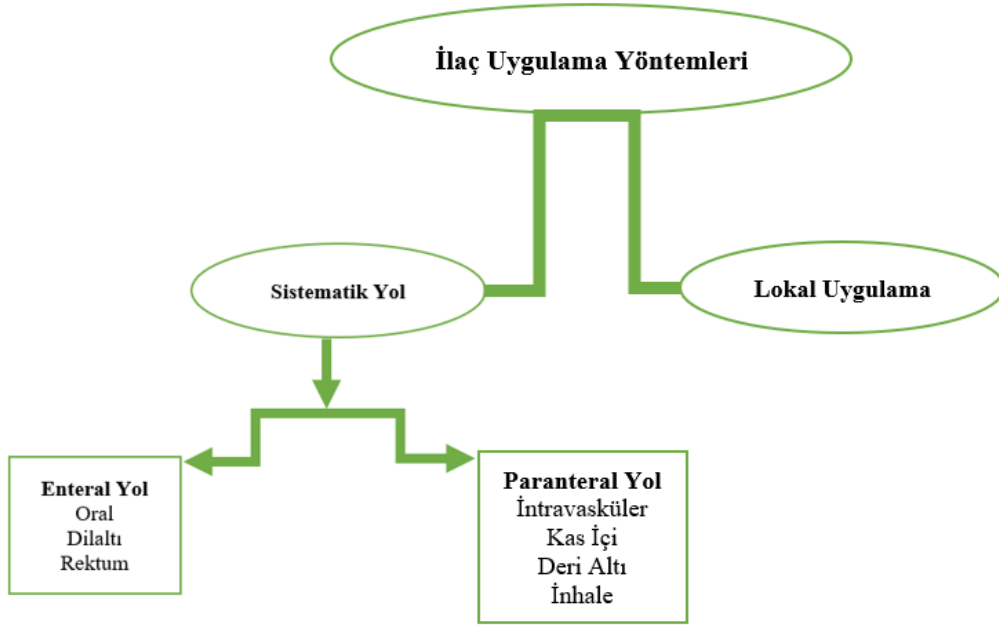
Hidroksipropil Metil Selüloz, hidroksil gruplarının selüloz halkasında mevcut olan üç hidroksil grubundan bir veya daha fazlasıyla ikame edildiği selüloz eterleri grubuna aittir. Farmasötik preparatlarda değişik amaçlar için kullanılan önemli bir yardımcı maddedir. Tabletlerde bağlayıcı ve film kaplama ajanı olarak kullanılır. Modifiye salınımlı sistemi

şeklinde hazırlanan tabletlerde matriks materyali olarak kullanılır (de Silva *et al.* 2005). Başta oftalmik preparatlar olmak üzere topikal formülasyonlarda kıvam verici ajan olarak yer almaktadır. Ayrıca plastik bandajlarda adezik ve sert kontakt lensler için ıslatıcı ajan olarak da kullanılmaktadır. Hidroksipropil Metil Selüloz kokusuz ve tatsız, beyaz ya da krem-beyaz renkte fibröz veya granüler yapıda bulunan suda çözünür, biyolojik olarak parçalanabilir ve ilaç dağıtımında, boyalarda ve kozmetik alanında, yapıştırıcılarda, kaplamalarda, tarımda ve tekstilde geniş bir uygulama yelpazesine sahip biyoyoumlu polimerdir (Williams *et al.* 2001).

Karbondioksit içermeyen sudaki %1 (hacmen)'lik çözeltisinin pH'sı 5,5-8,0 arasındadır (Nokhodchi *et al.* 2012). Hidroksipropil Metil Selüloz'un sulu çözeltileri pH 3-11 arasında stabildir ve enzimatik bozunmaya karşı dirençlidir. Bu çözeltiler uzun süre saklandıklarında viskoziteleri stabil kalır. Ancak, mikrobik bozunmaya karşı duyarlılığı nedeniyle antimikrobik koruyucu ilave edilmesi gerekir. Oftalmik çözeltilerde viskozite arttırıcı olarak Hidroksipropil Metil Selüloz kullanıldığında, formülasyonun bileşiminde benzalkonyum klorür de koruyucu olarak yer alabilir potansiyel uygulaması , mükemmel biyoyoumluluğu ve düşük toksisitesi nedeniyle hem bilim adamlarının hem de akademisyenlerin uzun yıllardır büyük ilgisini çekmiştir.

İlaç Uygulama Yöntemleri

Bir ilaç uygulama yolu, genellikle, oral veya intravenöz gibi ilacın uygulandığı bölgeye göre sınıflandırılır. İlacın veriliş yollarının seçimi sadece uygunluk ve uyuma değil, aynı zamanda ilacın farmakokinetiğine ve farmakodinamik profiline de bağlıdır. Bu nedenle, bunlarla ilişkili çeşitli yolların ve tekniklerin özelliklerini anlamak çok önemlidir. Birçok meslekler arası sağlık ekibi üyesi, hastalara ilaç verilmesinde yer alır.



Şekil 7. İlaç uygulama yöntemleri

Sistemik yol

Uygulanan ilacın uygulandığı bölgeden emilerek kan dolaşımına geçmesi ve etki yerine ulaşması ile sistemik etkiden söz edilmektedir. Vücutta yaygın bir etki elde etmek için sistemik uygulama yapılır. Sistemik uygulamada, ilaç kan dolaşımı yoluyla etki yerine ulaşır. Ancak etki bölgesi dışındaki dokular/organlar da etkilenir. Sistemik yol, enteral yol ve parantral yol olarak iki kısma ayrılır.

Enteral yol

Oral yol

İlaçların oral yoldan hastalara verilmesi, uygun maliyetli ve en sık kullanılan ilaç uygulama yoludur. İlacın emiliminin birincil yeri genellikle ince bağırsaktır ve ilacın biyoyararlanımı, bağırsak epitelinden emilen ilaç miktarından etkilenir. İlk geçiş etkisi, oral yoldan verilen ilaçlar için önemli bir husustur. Genellikle karaciğerdeki metabolizma nedeniyle, sistemik dolaşıma ulaşmadan önce ilaç konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığı ilaç metabolizmasını ifade eder.

Dilaltı

Bir dilaltı veya bukkal yol, ilk geçiş etkisini atlamanın yararını sunan enteral ilaç uygulama yolunun başka bir şeklidir. İlacın doğrudan dilin altına (dil altı) veya yanağa (bukkal) uygulanmasıyla, ilaç ağız boşluğundaki venöz kan yoluyla pasif bir difüzyona uğrar, bu da hepatik portal veni atlar ve superior vena kavaya akar. Altta yatan kılcıl damarlara hızlı erişim

ile oldukça geçirgen bir mukozaya sahip olan dilaltı dokusu ile karşılaştırıldığında, bukkal doku daha az geçirgendir ve daha yavaş bir ilaç emilimi vardır (Hao *et al.* 2003).

Rektal yol

Rektal yol, ilaç uygulamasının başka bir enteral yoludur ve yüksek oranda vaskülarize rektal mukoza yoluyla ilaçların hızlı ve etkili bir şekilde emilmesine izin verir. Dilaltı ve yanak yollarına benzer şekilde, makattan uygulanan ilaçlar pasif difüzyona uğrar ve ilk geçiş metabolizmasını kısmen atlar. Rektumdan emilen ilacın sadece yaklaşık yarısı doğrudan karaciğere gider (van Hoogdalem *et al.* 1991).

Parenteral ilaç yolu

Intravasküler yol

Bir intravasküler yol, ilaçları doğrudan sistemik dolaşıma uygular. Hızlı bir ilaç etkisi istendiğinde, kesin bir serum ilaç düzeyine ihtiyaç duyulduğunda veya ilaçlar stabil olmadığında veya gastrointestinal kanalda zayıf bir şekilde emildiğinde endikedir. Ayrıca mental durumu değişmiş veya şiddetli bulantı veya kusması olan, oral ilaçları tolere edemeyen hastalarda da başvuru yoldur (Greenblatt 1976).

Kas içi

Oral ilaç absorpsiyonu düzensiz veya eksik bir modelde meydana geldiğinde kas içi bir yol kullanılabilir. Bunlar ilaç yüksek ilk geçiş metabolizmasına sahip olduğunda veya hasta uyumlu olmadığında. İlacın bir depo preparasyonu kas içinden verilebilir ve ilaç, daha uzun bir süre boyunca sürekli bir doz sağlamak için yavaş yavaş dolaşımda çözülür. Bir örnek haloperidol dekanat içerir. Aşılar ayrıca kas içi yoldan da uygulanır.

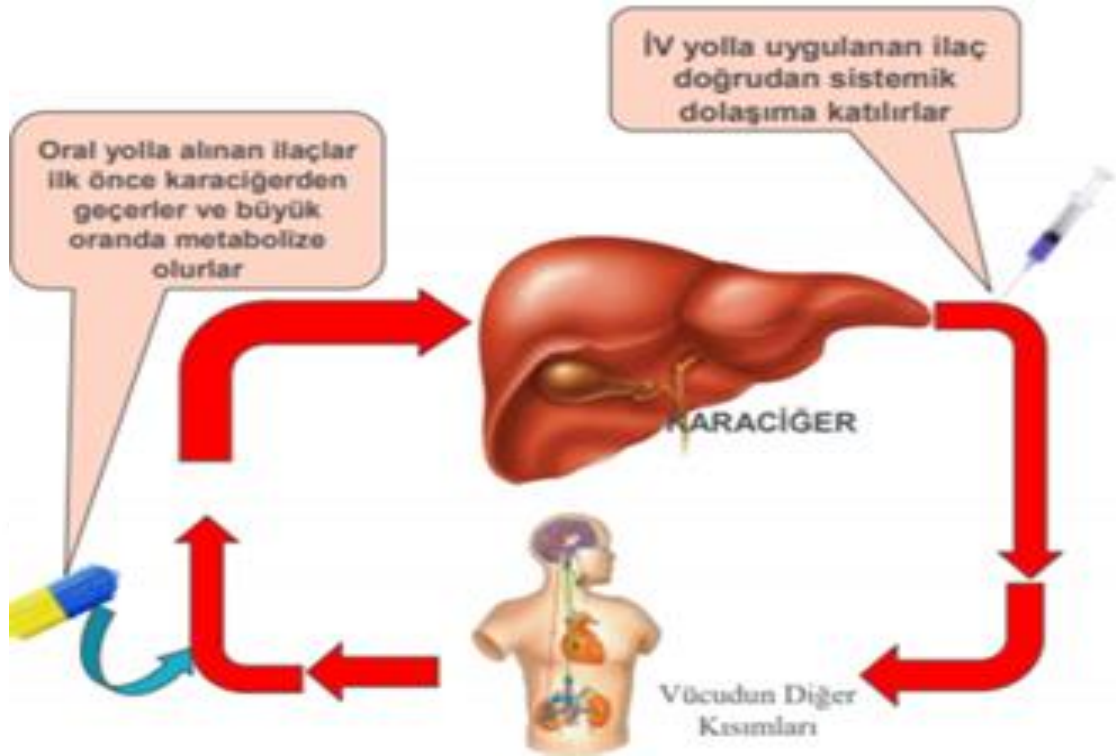
Deri altı

İlacın moleküler boyutu, bağırsak yolunda etkili bir şekilde emilemeyecek kadar büyük olduğunda veya oral yoldan daha iyi biyoyararlanım veya daha hızlı bir emilim hızı gerektiğinde, deri altı bir yol kullanılır. Uygulaması kolaydır ve minimum beceri gerektirir, bu nedenle hastalar genellikle ilacı kendileri uygulayabilir. Deri altından uygulanan yaygın ilaçlar arasında insülin, heparin ve monoklonal antikolar bulunur.

İnhale

Soğuk algınlığı veya alerji tedavisi için burun dekonjestanlarının uygulanmasında intranazal bir ilaç yolu kullanılabilir. Diğer kullanımlar arasında şekersiz diyabet tedavisi için desmopresin veya osteoporoz tedavisi için intranazal kalsitonin yer alır. Albuterol veya

flutikazon gibi kortikosteroidleri uygulamak ve hastalara inhale anestezi vermek için inhale ilaç yolu kullanılabilir (Zhou *et al.* 2015).



Şekil 8. İlaç veriliş yöntemi

Lokal yol

İlacın emilmeden yani sistemik dolaşıma girmeden sadece uygulandığı bölgeye etki etmesi istenen durumlarda yapılan uygulamalar lokal uygulamalardır. İlaç uygulama yerinden emilemeyeceği için sistemik uygulamaya göre uygulanır.

Doz daha yüksek konsantrasyondadır ve lokal bir etki istendiğinden uygulama bölgesinin ilaca maruz kalma süresi uzun olmalıdır. Lokal uygulamada, lokal etki istendiği için ilaç uygulama yerinden emilmez veya ilacın absorpsiyonu engellenir. Ancak bazı lokal uygulamalarda uygulama bölgesinden emilim görülebilir (özellikle epidermisin hasar gördüğü durumlarda vb.). Epidermal, intrakütan, intranazal, bukkal, vajinal, intraplevral, rektal ve intralezyonel uygulamalar lokal uygulama örnekleridir. Ancak sistemik etki elde etmek için en çok tercih edilen yollardan biri olan oral uygulama, bazı ilaç grupları için lokal etki elde etmek için de kullanılmaktadır. Örnek olarak müshil, müshil ve antasitler verilebilir.

Biyofarmasötiklerin Sınıflandırılması Sistemi (BCS)

İngilizce adı ve kısaltması Biopharmaceuticals Classifications System (BCS) Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi ile ilaç moleküllerinin sudaki çözünürlüğüne ve bağırsak geçirgenliğine dayanan bilimsel bir sınıflandırmadır. Bu sınıflandırma sistemi Amidon ve

arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Agency 2010). BCS, in vitro biyoeşdeğerliği anında salınan sistemik oral dozaj formlarıyla karşılaştırarak bir in vivo biyoeşdeğerlik muafiyeti sağlar. BCS sistemine göre iki ilaç molekülünün gastrointestinal kanalda aynı konsantrasyona sahip olması durumunda oral uygulamadan sonra da kullanılabilir. Aynı plazma profilini sergiler. Temel olarak ilaç moleküllerinin çözünürlüğünü, geçirgenliğini ve çözünme hızını ifade eder.

BCS'ye göre ilaç molekülleri 4 sınıfa ayrılır (Bjarnason *et al.* 1989; Sinko *et al.* 1991; Kanfer 2002; Lennernäs *et al.* 2002).

- a) **Sınıf I:** Yüksek geçirgenlik ve yüksek çözünürlük gösterirler. Biyomuafiyet'e uygun sınıftır.
- b) **Sınıf II:** Yüksek geçirgenlik ve düşük çözünürlük gösterir. Biyomuafiyet için sadece zayıf asitlerin pH 6.8' de yüksek çözünürlük olması durumunda uygundur.
- c) **Sınıf III:** Düşük geçirgenlik ve yüksek çözünürlük gösterir. Dissolüsyonun çok hızlı olması durumunda biyomuafiyet için uygundur.
- d) **Sınıf IV:** Düşük geçirgenlik ve düşük çözünürlük gösterir. Biyomuafiyet için uygun değildir.

Çözünürlük ve çözünürlüğün belirlenmesi

Bir maddenin çözünürlüğü, çözelti ve doz aşımı (çözünemeyen madde miktarı) arasındaki denge koşullarında, belirli bir sıcaklık ve basınçta ilgili sıvıya geçen madde miktarı olarak tanımlanabilir. Bir ilaç molekülü veya aktif farmasötik maddenin (API), en yüksek dozun 250 mL sıvı içeren çeşitli pH aralıklarındaki ortamlarda çözünür olması durumunda yüksek çözünürlüğe sahip olduğu kabul edilir. 250 ml'lik sıvı hacmi, oral uygulama sırasında tüketilen yaklaşık bir bardak sıvıya göre belirlenmiştir. Bu sınırlayıcı değer aynı zamanda ilaç uygulaması sırasında midedeki minimum sıvı hacmini de gösterir. FDA (Food and Drug Administration-Gıda ve İlaç İdaresi) yönergelerine göre (Farthing 1989) etkin maddenin pH çözünürlük profili 37 °C'de pH: 1- 7,5 arasında, WHO'ya göre (Scherer *et al.* 1993) pH: 1,2-6,8 ve EMEA'ya göre belirlenir (Grès *et al.* 1998) pH: 1-8 arasında ayarlanır. pH koşullarının değerlendirilmesi için yeterli sayıda en az üç ortam kullanılmalıdır (EMA'ya göre pH 1,2, 4,5 ve 6,8). Bu sayı, test edilen ilacın iyonizasyon karakterine göre belirlenmelidir. Doğru bir sonuç elde etmek için test edilen her ortam için 3 paralel deneme yapılmalıdır. Çözünürlük çalışmaları için farmakopelerde tanımlanan standart tamponların kullanılması tavsiye edilir. Tamponların pH'ı hem kullanımdan önce hem de ilaç molekülü eklendikten sonra kontrol edilmelidir. Çözünürlük çalışması için en yaygın kullanılan yöntem çalkalanmış sudur. Ortam ve ilaç

molekölünü içeren test tüplerinin banyoda belirtilen sıcaklık ve rpm'de yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir.

Geçirgenlik dolaylı olarak bir ilaç molekülünün emilim hızına bağlı olmasına rağmen, aslında insan ince bağırsak zarından geçen madde miktarıdır. Bir ilaç molekülünün geçirgenliğini ölçmek için rutin olarak aşağıdaki yöntemler kullanılır:

- Gönüllülerde farmakokinetik çalışmalar (kütle dengesi çalışmaları (Scherer *et al.* 1993), mutlak biyoyararlanım çalışmaları (Grès *et al.* 1998), bağırsak geçiş çalışmaları (Banakar 1991) vb.)
- Uygun hayvan modelinde in-vivo veya in-situ bağırsak perfüzyonu (Yassin *et al.* 2015)
- Eksize edilmiş bağırsak dokuları ile in vitro migrasyon çalışmaları (Bozkır *et al.* 2007)
- Uygun tek katmanlı epitel hücreleri (Thambavita *et al.* 2017) (Caco-2 hücreleri vb.)

Kütle dengesi çalışmalarında ilaç absorpsiyon oranını belirlemek etiketlenmemiş kararlı izotoplar veya radyoaktif olarak etiketlenmiş ilaç molekülleri kullanılır. Mutlak biyoyararlanım çalışmalarında, ilaç molekülünün intravenöz dozaj formu referans olarak kullanılır ve oral formun biyoyararlanımı, biyoyararlanımı oral dozaj formu ile karşılaştırılarak belirlenir. Pasif olarak taşınan moleküller için bağırsak perfüzyon modelleri veya *in vitro* yöntemleri önerilir.

FDA'nın (VARMA *et al.* 2004) BCS kılavuzuna göre, bir ilaç molekülünün insanlarda absorpsiyon oranı, kütle dengesi çalışması veya mutlak biyoyararlanım çalışması ile belirlenen dozun uygulanmasından sonra %90 veya daha fazla ise ve bunun stabil olmadığına dair bir kanıt yoksa gastrointestinal sistemde, bu ilaç molekülü oldukça geçirgenliğe sahip olduğu kabul edilir. WHO'ya göre yüksek geçirgenliğe sahip API'ler FDA tarafından belirtilen koşulları sağlamalıdır, ancak FDA'dan farklı olarak absorpsiyon oranı %85 veya daha yüksek olmalıdır. EMEA'nın BCS kılavuzuna göre, bir ilaç molekülünün tam ve doğrusal olarak absorbe etmesi durumunda yüksek geçirgenliğe sahip olduğu kabul edilir.

FDA'nın BCS yönergelerine göre (VARMA *et al.* 2004), anında salınan bir ilaç molekülünün %85 veya daha fazlası USP aparatı 1 (USP-Amerikan Farmakopesi) tarafından 30 dakika içinde ve 100 rpm'de ve her biri 900 mL veya daha az bir hacimde verilir. 0.1 M HCl içeren tüm ortamlarda veya USP'ye göre hazırlanmış simüle mide sıvısında, pH 4,5 tampon ve pH 6,8 tamponda veya USP'ye göre hazırlanmış simüle bağırsak sıvısında enzimsiz olarak çözünür, o ilaç molekülü hızla çözünen bir ilaç olarak kabul edilir. WHO BCS kılavuzuna (Series 2015) göre, bir jenerik ilaç molekülünün %85 veya daha fazlası, palet 75 rpm'de, sepet 100 rpm'de ve her biri 900 mL veya daha az hacimde 15 dakikada pH 1,2 HCl çözeltisidir. pH

4,5 asetat tamponu ve pH 6,8 fosfat tamponu içeren tüm ortamlarda çözünürse, o ilaç molekülü çok hızlı çözünen ilaç olarak kabul edilir. Kürek ile 75 rpm'de, sepet ile 100 rpm'de ve her bir pH 1,2 HCl çözeltisinden, pH 4,5 asetat tamponundan ve pH 6,8 fosfat tamponundan 900 mL veya daha azında 30 dakikada bir jenerik ilaç molekülünün %85 veya daha fazlası Hepsinde çözünürse ortam içeren, bu ilaç molekülü hızla çözünen bir ilaç olarak kabul edilir.

EMA'nın BCS yönergelerine (Agency 2010) göre, USP aparatı 1 ve 100 rpm'de (veya 50 rpm'de USP aparatı 2) 15 dakikada bir ilaç molekülünün %85 veya daha fazlası ve her biri 0,1 M HCl veya A ilaç molekülünün 500 ml'si Simüle edilmiş mide suyu, pH 4,5 tamponu ve pH 6,8 tamponu veya enzimsiz simüle edilmiş bağırsak sıvısı içeren tüm ortamlarda çözünürse, çok hızlı çözünen bir ilaç olarak kabul edilir.

Biyomuafiyet

Biyomuafiyet, jenerik bir ilacın in-vivo eşdeğerliğine ihtiyaç duymadan, yeterliliğin *in vitro* olarak desteklendiği ve doğrulanması söz konusudur. Biyomuafiyet sayesinde hem zaman alıcı hem de yüksek olabilen biyoyararlanım-biyoeşdeğerlik çalışmaları yapılmamış ve ürün lisansı daha hızlı alınmaktadır. BCS sayesinde Sınıf I, II ve III'e özel biyomuafiyet uygulanabilir. Fakat IV. Sınıf için biyomuafiyet söz konusu değildir.

FDA'nın BCS kılavuzuna göre biyomuafiyet kriterleri aşağıdaki gibidir:

- a. İlaç yüksek çözünürlüğe ve yüksek geçirgenliğe sahip olmalıdır (Sınıf I ilaçlar).
- b. Hızlı salım yapan ilaç şekilleri
- c. In-vivo relatif biyoyararlanım muafiyeti için, önerilen 3 ortamda dissolüsyonu 30 dk' da %85' ten yüksek olmalıdır. Dissolüsyon çalışmaları hakkında ilaç endüstrisi için yayımlanmış kılavuzda da belirtildiği gibi benzerlik faktörü ($f_2 > 50$) kullanılarak yapılan çalışmada dissolüsyon profilleri benzer olmalıdır. Fakat hem referans hem de test ürünün %85' i ya da daha fazlası her 3 ortamda 15 dakikadan daha kısa zamanda çözünüyorsa benzerlik çalışmasına gerek yoktur.
- d. İlaç molekülünün terapötik indexi dar olmamalıdır.
- e. Yeni dozaj formunda kullanılan eksipyanlar daha önce FDA tarafından onaylanmış hemen salınan katı dozaj formunda bulunmalıdır. Hemen salımlı dozaj formunda kullanılan eksipyanların miktarı kullanım nedenleriyle tutarlı olmalıdır.
- f. İlaç gastrointestinal sistemde stabil olmalı ve ağız boşluğundan emilmemeli ve bunun için geliştirilmemelidir.

WHO'nun BCS kılavuzuna göre biyolojik feragat kriterleri (Series 2015):

Biyomuafiyet için yüksek çözünürlük ve yüksek geçirgenlik (BCS Class 1) ve hızlı çözünürlüğe sahip API'lerin dozaj formları şu durumlarda uygundur:

- Dozaj formu hızla çözünürse ve jenerik ile test ürünü arasındaki çözünme profili, palet için 75 rpm'de veya sepet için 100 rpm'de pH 1,2, 4,5 ve 6,8 tamponlarında benzerse ve benzerlik kriterini karşılıyorsa ($f_2 \geq 50$, veya benzer bir istatistiksel kriter)
- Hem test ürününün hem de jenerik ürünün hızlı çözündüğü durumlarda ve eşdeğer olarak kabul edildiği durumlarda profil karşılaştırılması gerekli değildir.

Biyomuafiyet için yüksek çözünürlüğe ve düşük geçirgenliğe (BCS Sınıf 3) sahip API'lerin dozaj biçimleri; aşağıdaki kriterlerin tümü WHO BCS kılavuzlarına uygun olarak karşılandığında ve ek olarak emilim oranı, konumu ve mekanizmasının risk-yararı dikkate alındığında uygundur:

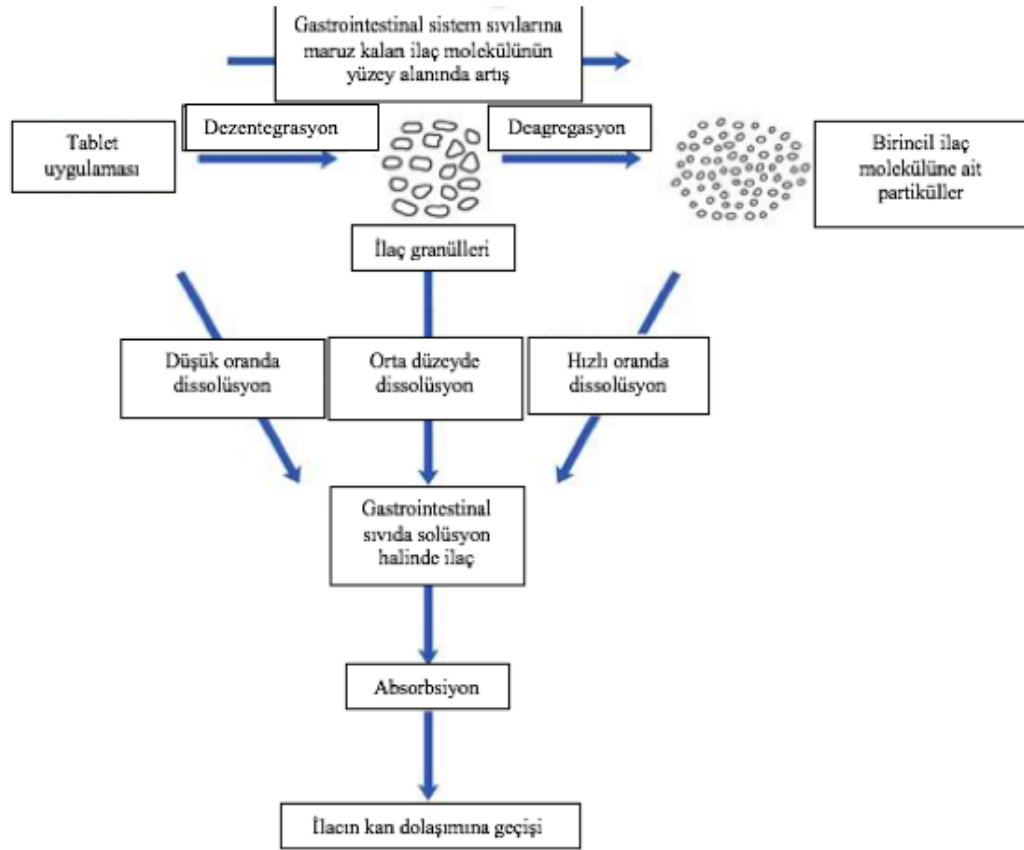
- API'nin çözünürlüğü ve geçirgenliği,
- pH 1,2, 4,5 ve 6,8 ortamlarında test ürün ve jenerik ürün arasındaki çözünme profillerinin benzerliği,
- Formülasyonda kullanılan ekşiپیانت maddeler ve
- API'nin klinik endikasyonları ve terapötik indeksi açısından yanlış alınan bir biyomuafiyet kararının riskleri

pH 6,8'de yüksek çözünürlük gösterirken pH 1,2 veya 4,5'te yüksek çözünürlük göstermeyen ancak geçirgenliği yüksek olan API'lerin dozaj biçimleri b. maddede belirtilen son 3 şartı sağlıyorsa biyomuafiye uygundur. Ancak jenerik ürün ve test ürünü:

- pH 6,8 tamponunda (30 dakikada %85 veya daha fazla) hızla çözölmelidir.
- Jenerik ürün test ürünü ile her 3 ortamda (pH 1,2, 4,5 ve 6,8) benzer bir çözünme profili göstermelidir (benzerlik $f_2 \geq$ hesaplaması veya eşdeğer bir istatistiksel kriter ile gösterilmelidir).

İn Vitro Dissolüsyon Testleri ve Önemi

Çözünme hızı, bir ilaç molekülünün sıcaklık ve çözücü özellikleri gibi standart koşullar altında birim zamanda çözeltiye geçen madde miktarıdır. İlaç molekülleri, katı fazdan sıvıya yani çözünme çalışmasının yapıldığı ortama farmasötik formdan salınır. Ağızdan verilen katı dozaj formlarını düşündüğümüzde, ilaçlar önce verilir, sonra dağılır ve dağılır, verildikleri andan itibaren çözülmeye başlar; yani emildiği gibi çözölür ve kan dolaşımına katılır (Banakar 1991). Bu ilaçların salınımı Şekil 9'da şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 9. İlaçların salınımlarının gösterimi

Dissolüsyon testinin önemi

- In vitro dissolüsyon deneme sonuçları, in vivo kullanımlar arasında gözlemlenen farkı açıklamak için yol gösterici olabilir.
- Formülasyonu geliştirenlere, ilacın biyoyararlanımı gibi kritik konularda bilgi sağlayarak daha etkili ve terapötik olarak optimal dozaj formları oluşturma ihtiyacı hakkında bilgi sağlamaktadır.
- İn-vivo biyoyararlanım için en hassas ve güvenilir tahminlere izin verir.
- Bitmiş ürünler için gerekli olan en önemli kalite kontrol testlerinden biridir.
- Üretilen farklı seriler arasındaki olası farklılıkları görmeyi sağlar ve aynı kalitede muadil ürünlerin üretilmesini sağlamaktadır.
- Seriler arasındaki çözünme kriterlerinin karşılanıp karşılanmadığını kontrol ederek biyoyararlanımı kontrol etmeyi sağlamaktadır.
- Çözünme çalışmaları in-vivo ortamlar simüle edilerek yapıldığından ilaç moleküllerinin fizikokimyasal özellikleri hakkında bilgi vermektedir.
- İlaç molekülünün farklı formülasyonları arasında çözünme ve absorpsiyon özelliklerinin karşılaştırılmasını sağlar. Böylece en iyi salınımı gösteren

formülasyonun seçilmesini sağlar. Ayrıca *in vivo* biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik hakkında ön bilgi vermektedir.

- İlacın üretim kalitesi ve raf ömrü ile ilgili stabilite hakkında yorum yapılmasına olanak tanımaktadır.

Sink koşul

In vitro çözünme testi yapılırken dikkat edilmesi gereken önemli noktalardan biri, sink koşullarının karşılandığından emin olmaktır. In vivo durumda, çözünür ilaç molekülleri gastrointestinal sistemden hızla emilir, bu nedenle çözünme bölgesinde konsantrasyonları asla artmaz. Ancak in vitro testlerde, çözünen etken madde ortamda kalır ve testin yapıldığı ortamda ilaç konsantrasyonları sürekli olarak artar. Artan konsantrasyon nedeniyle, ilaç molekülünün seçilen ortama salınması ve serbest kalan maddenin çözünürlüğü etkilenebilir. Bu nedenle seçilen araç için sink koşullarının sağlanıp sağlanmadığı kontrol edilmelidir.

Sink koşulu altında, herhangi bir zamanda ölçülen aktif maddenin konsantrasyonu, aktif maddenin bu ortamdaki çözünürlüğünün maksimum %10-15 arasında olmalıdır. Bu koşulun sağlanmaması durumunda, koşulun in vivo koşullara uygunluktan söz edilemez.

Dissolüsyon çalışmaları öncesinde dikkat edilmesi gereken hususlar

Bir dissolüsyon çalışmasına başlamadan önce ilaç molekülünün özellikleri hakkında bilgi sahibi olmak gerekmektedir. Çünkü molekül özellikleri dissolüsyon sırasında seçilen ortamdan filtreye kadar testin tüm parametrelerinin belirlenmesinde önemli rol oynar (Thambavita *et al.* 2017).

Filte uygunluğu

Numune hazırlandıktan sonra analize gönderilen numunelerden doğru sonuçların alınmasında en önemli adım uygun numune filtrasyonudur. Toplanan numuneleri filtrelemenin amacı, çözünmemiş ilaçları ve yardımcı maddeleri numuneden uzaklaştırmaktır. Filtrelenmemiş durumda, çözünmemiş maddeler çözünmeye devam eder ve sonuçlarda hatalara yol açar. Bu nedenle, numune alma anında otomatik bir filtrasyon sistemi mevcut değilse numunelerin filtrasyonu gerekmektedir ve numune alındıktan hemen sonra gerçekleştirilmelidir. Doğru filtreyi seçerken filtre malzemesi ve tipi, filtrenin gözenek çapı ve boyutu dikkate alınmalıdır.

Çözünürlüğün belirlenmesi

Uygun bir çözünme ortamı seçilirken ilaç molekülünün fiziksel ve kimyasal özellikleri değerlendirilmelidir. Bir çözünme deneyinin içeriğine karar verirken, pH, tampon ve varsa yüzey aktif maddenin ilaç molekülünün çözünürlüğü ve stabilitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek çok önemlidir. Çözünürlük testi için en yaygın olarak kullanılan yöntem, 37°C 'te karıştırılan bir su banyosunda gerçekleştirilen yöntemdir. Bu yöntemde, farklı ortamlara eklenen bir ilaç molekülünün maksimum çözünen miktarından daha fazlası elde edilir. Bazı durumlarda, bu farklı sıcaklıklarda yapılabilir.

Seyreltilmiş hidroklorik asit, pH değeri 1,2 ile 7,5 arasında olan tampon (fosfat veya asetat), enzimli veya enzimsiz simüle edilmiş mide veya bağırsak sıvısı, çözünme için yaygın olarak kullanılır. Yüzey aktif madde bazen çözünürlüğü arttırmak için yukarıdaki sulu çözeltilere eklenebilir. Bu durumda, seçilen yüzey aktif maddelerin farklı konsantrasyonları karşılaştırılmalı ve daldırma koşullarını sağlayan kadar düşük bir konsantrasyon tercih edilmelidir. Çözünme deneyleri için genellikle sulu çözeltilere organik çözücülerin eklenmesi gerekli değildir. Ancak, gerekli olduğu geçerli bir şekilde kanıtlanırsa kabul edilebilir (Mujumdar 2006; Xu *et al.* 2014).

Çözünme ortamının seçilmesi

Bir çözünme testi geliştirirken en önemli hususlardan biri sink koşullarını sağlamaktır. Sink koşul, doymuş bir ilaç molekülü çözeltilisini oluşturmak için gereken hacimden 3 kat daha küçük bir hacim olarak tanımlanır. Sink koşulu karşılandığında, çözünme sonuçları dozaj formu özelliklerini daha doğru bir şekilde yansıtır. Çözünme ortamının konsantrasyonu ve hacmi, moleküler çözünürlük çalışmalarından sonra belirlenir.

Çözünme profillerinin karşılaştırılması

Biri test formülü ve diğeri referans formül için olmak üzere iki ürünün çözünürlük profillerini karşılaştırmak için, bir fark (f_1) ve bir benzerlik (f_2) olmak üzere 2 denklemimiz var. Bu denklemlere göre formüllerdeki çözünen miktarı t anında çözünen ortama bağlıdır, yani bu ortamdan çözünen miktarı karşılaştırılır. Buna göre:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$
$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{-0.5} \times 100 \right\}$$

f_1 : Fark faktörü

f_2 : Benzerlik faktörü

R_t : Referans formülasyonun t anında çözünme %'si

T_t : Test formülasyonun t anında çözünme %'si

n : dissolüsyon denemesi için alınan örnek sayısı

İki formülasyonun çözünme hızı açısından benzer sayılabilmesi için f_1 değerinin 0 ile 15 arasında ve f_2 değerinin 50 ile 100 arasında olması gerekir.

Çözünme ortamını etkileyen faktörler şu şekildedir;

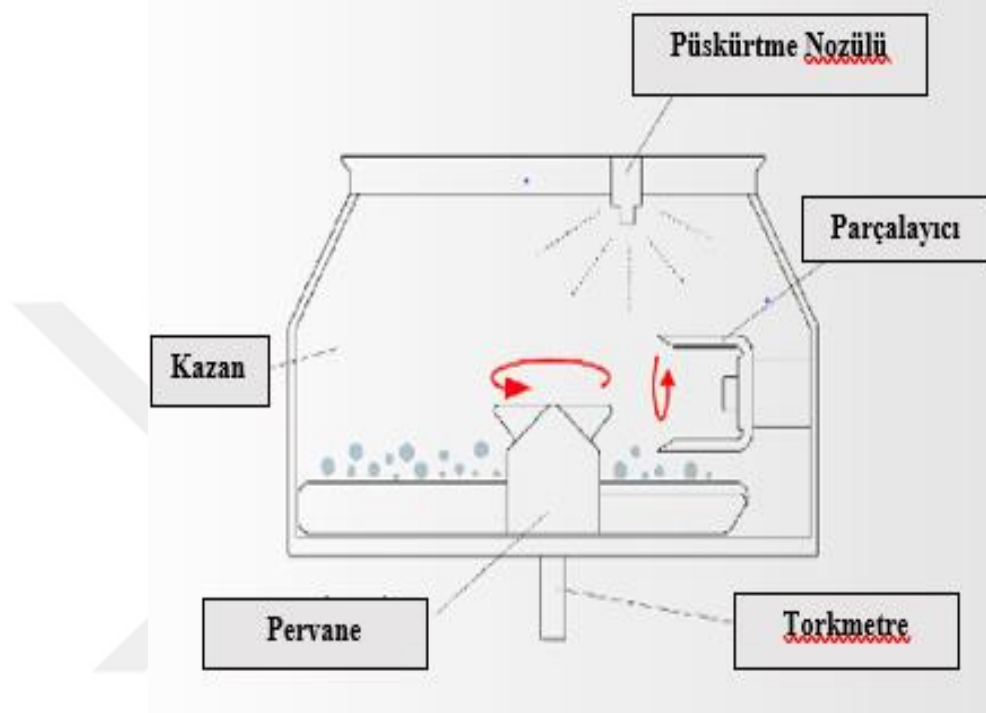
- **İlacın Fizikokimyasal özellikleri;** İlaç çözünürlüğü, ilaç oluşum durumu, ilaç partikül boyutu, polimorfizm ve kristallik, çözünme hızını etkiler.
- **İlacın formülasyonu;** Formülasyonlardaki çözücüler, bozunma arttırıcılar, belirli bağlayıcılar ve granüleleştirici maddeler, yağlayıcılar, yüzey aktif maddeler, suda çözünür boyalar, tablet kaplamalarında kullanılan maddeler çözünme hızını etkiler.
- **İlaç üretim koşulları;** İlaç formülasyonlarının üretimi sırasında, ürün granülasyon işlemi, sıkıştırma kuvveti yoğunluğu etkiler, gözenekli yapı, formülasyonun sertliği ve dağılma süresi, ilaç-yardımcı etkileşimler, saklama koşulları çözünme hızını etkiler.
- **Dissolüsyon aparatı;** Karıştırma hızı, karıştırıcının ortamdaki konumu, örnekleme sondasının ve filtrenin konumu, çözünme hızını etkiler.
- **Dissolüsyon parametreleri;** Sıcaklık, çözünme ortamının pH'ı, hacim, enzim içeriği, yüzey aktif madde içeriği, organik bileşen içeriği çözünme hızını etkiler.

High Shear Mixer

Farmasötik endüstrisinde granülasyon uygulamaları için geliştirilmiş tozun şekillendirilmesine yardımcı olan ekipmanlardandır. Karıştırma pervanesi, karıştırıcı kazanı ve bir parçalayıcı ile kapalı bir kaptaki toz partiküllerine bağlayıcı özellikte akışkan sıvının kazan içerisine beslenmesiyle proses gerçekleştirilmektedir. Toz üzerinde oluşan uygun orandaki ıslanma sayesinde kazan içerisinde toz formda olan iç faz granüle hale getirilir.

Ekipman özelliklerine göre yukarıda veya aşağıda bulunabilen parçalayıcı aparatı sayesinde karışma ilave edildikçe büyük topaklar oluşmasını engelleyerek granülasyon çözeltisinin homojen bir şekilde dağıtılmasında etkin bir rol oynamaktadır. Granülasyon ilavesi sonrasında yüksek parçalayıcı hızıyla karıştırma prosesleri uygulandığında granüllerin birbirlerine daha fazla bağlanmasını sağlayarak mukavemetlerini arttırmaktadır (Mujumdar 2006).

High Shear Mixer’de üretilen ürünler ile Akışkan Yataklı Kurutucuda gerçekleştirilen sprey granülasyon prosesine nazaran çok daha granül yapıda ürün elde edilmektedir. İlaç endüstrisinde granülasyon proseslerinde Akışkan Yataklı Kurutucuya göre daha hızlı kullanımı ve temizlenmesi daha kolay olduğu gerekçesiyle granülasyon gerektiren proseslerde öncelikle High Shear Mixer’ler tercih edilmektedir. Aşağıda High Shear Mixer’e ait prototip görsel verilmiştir.



Şekil 10. High shear mixer figürü

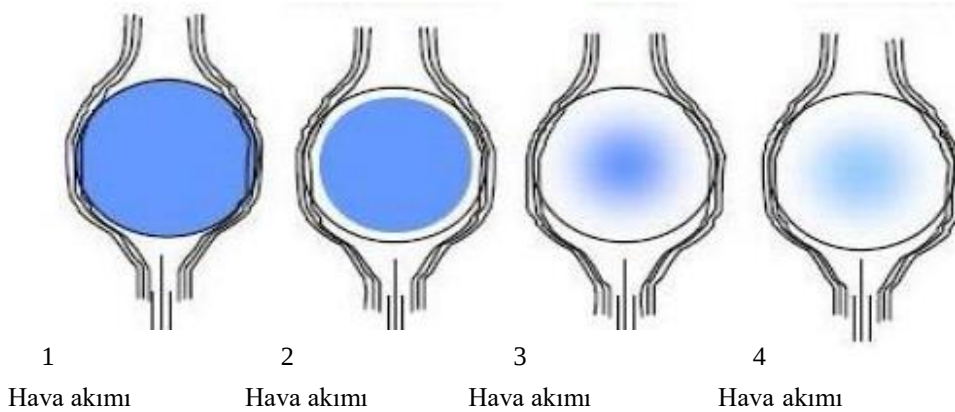
Akışkan Yataklı Kurutucu

Akışkan yataklı kurutucu, kimyasallar, gıda, farmasötikler, polimerler ve plastikler gibi ıslak ve granül ürünlerin kurutulması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek ısı ve kütle transferi, iyi sıcaklık kontrolü, homojen sıcaklık ve yüksek kurutma kapasitesi, akışkan yataklı kurutmanın öne çıkan başlıca avantajlarıdır. Bununla birlikte, yüksek basınç düşüşüne, yüksek güç tüketimine, bazı yapışkan parçacık ürünlerinin düşük kaynama kalitesine, kabın aşındırıcı yüzeyine vb. sahiptir. Ancak hızlı kuruma özelliğinden dolayı diğer tekniklere göre ekonomik bir kurutma tekniği olarak kabul edilmiştir (Yang 2003). Akışkan yataklı kurutmanın diğer avantajları, yüksek nem giderme oranı, yüksek termal verim, malzemelerin kurutucuda kolay taşınması, kolay kontrol ve düşük bakım maliyetleridir. Akışkan yataklı kurutucular sürekli ve kesikli olmak üzere 2 ana gruba ayrılabilir. Akışkan yataklı bir kurutucuda, ısıtılmış hava, altta bir tel örgü ile desteklenen bir kurutma odasına bir fan vasıtasıyla ıslak malzeme boyunca yukarı doğru hareket ettirilir. Bu kurutma türünde partiküller hareket etmez ve istenilen nem içeriğine ulaşıldığında hava akışı kesilir ve ürün kurutucudan çıkarılır. Sürekli kurutma

sırasında, ıslak malzeme sürekli olarak kurutucuya girmektedir. İstenilen nem içeriğine ulaşan kuru malzeme, kurutucudan sürekli olarak çıkarılır.

Bu sistemde akışkan yataklı kurutucu çalışmayı durdurmaz. Sürekli yatay kurutucu, katı parçacıkları ünite içinde hareket ettirmek için titreşimli bir konveyöre sahiptir. Bağımsız hava akışı ve sıcaklık kontrolü ile bu kurutucu birkaç bölüme ayrılabilir. Kurutucudaki hava hızı genellikle katılar eşit şekilde karışacak ve gaz ile partiküller sürekli temas halinde olacak şekilde ayarlanır. Bu, akışkan yataklı kurutmanın önemli bir özelliğidir. Kurutma terimi, aynı anda ısı ve kütle transferi ile buharlaştırma yoluyla bir sıvının bir katıdan uzaklaştırılması olarak tanımlanır. Kurutma işlemi sırasında ürüne buharlaşma için gereken ısı verilir ve içerdiği nemin bir kısmı buharlaştırılır ve kuru ortam tarafından emilir.

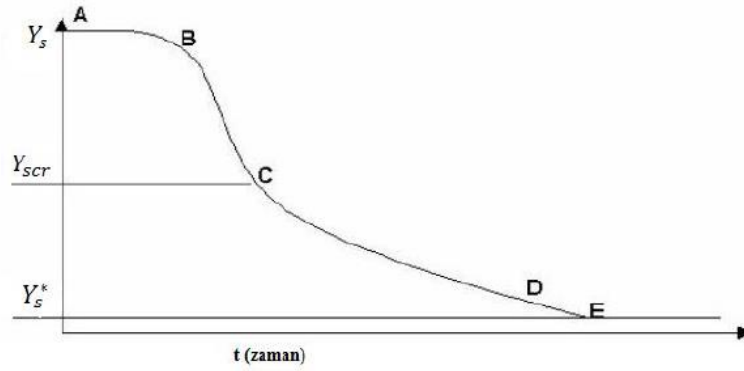
Isı, ortamdan partikül yüzeyine konveksiyonla ve daha sonra konveksiyonla katıya aktarılır. Ürün ilk nem ise yüzeye getirilerek buharlaşır ve konveksiyon ve kondüksiyon ile ortama girer. Isı transferi hava sıcaklığına, bağıl neme, hava akışına, çevreye ve basınca bağlıdır. Katılarda nem, kurutma prosesi üzerindeki etkisinden dolayı iki farklı şekilde işlenir. Bu, yıkama veya başka bir nedenle tahılın yüzeyindeki nem ve katı granül kütlelerine nüfuz eden nemdir. Kurutucu tipine bakılmaksızın, katı partiküller Şekil 11'de gösterildiği gibi dört aşamada kurutulur. Önce granüller gerekli sıcaklığa ısıtılır ve ardından ıslak yüzeydeki nem buharlaştırılır. Sonuç olarak, tohumlar kısmen kurur. Partiküller, buharlaştırma ve difüzyon birlikte kullanılarak tamamen kurutuldu (KUNII and LEVENSPIEL 1969). Şekil 11'de tane içindeki nem miktarı tane içinde kullanılan kısımlarda mavi ile gösterilmiştir.



Şekil 11. Katı tanenin kurutma sürecinin diyagramı -1 ön ısıtma -2 sabit oranlı kurutma -3 azalan oranda kurutma -4 kuru yüzey dağılımı

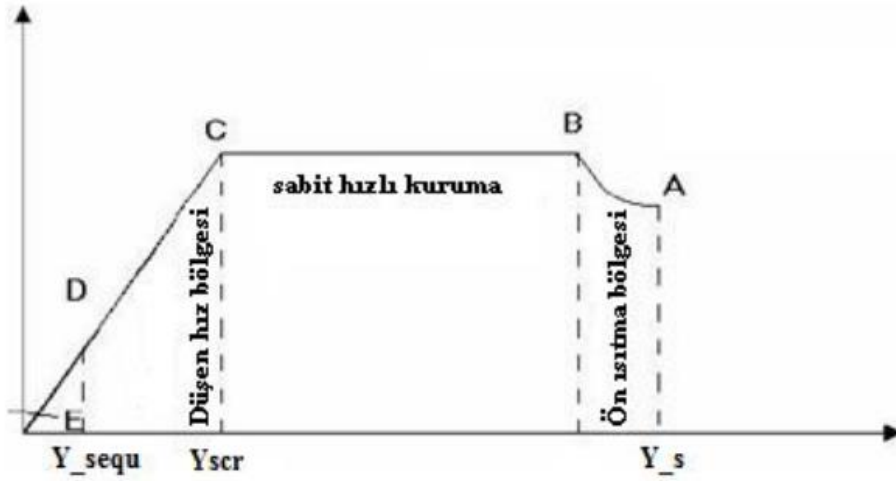
Kurutma maddesi ile kurutma ortamı arasındaki eş zamanlı ısı ve kütle transferi, genellikle malzemenin nem içeriğinin zamana göre değişimini gösteren bir eğri ile temsil edilir. Bir başka tanımla kuruma eğrisi, tahılın sıvı kütlelerinin kuru katının kütlelerine oranı olan nem içeriğindeki (Y_s) zamanla değişimi gösteren bir grafikdir. Şekil 12, bir kuruma eğrisinin bir

örneğini göstermektedir (KUNII and LEVENSPIEL 1969). Kurutulmuş ürünün ilk nem içeriği kritik nem içeriğini ve dengeye ulaştığında nem içeriğini gösterir. Şekil 12'de ki A-B zaman adımları, ürünün ön ısıtma için geçen süreyi temsil eder. Bu işlem sırasında, başlangıçtaki nem içeriğinin biraz azaldığı gözlemlenir. Bu azalma, katı partikülün dış yüzeyinden sıvı nemin çıkarılmasından kaynaklanmaktadır. Bu aşamada buharlaşma yavaştır çünkü malzemeyi orijinal kurutma sıcaklığına geri getirmek için bir miktar ısı gereklidir. Bir sonraki B-C zaman adımı, yüzey nemi sabit bir oranda buharlaşır. Bu arada katı yüzeyin film sıcaklığı, ürünle doğrudan temas halindeki havanın yaş termometre sıcaklığıdır. Üründen gelen yüzey nemi buharlaştıkça buharlaşma hızı azalır (bölüm C-D). Bu kısmen yüzey sertleşmesinden ve kısmen de suyun tohum gövdesinden difüzyon yoluyla yüzeye taşınması sırasında gerilen mesafeden kaynaklanmaktadır. Eğrinin D-E kısmında gösterildiği gibi; katı, bağıl nem içeriyorsa, bağıl nem yüzeye dağıldıkça bu oran daha da düşecektir.



Şekil 12. Kurutma eğrisi diyagramı: A-B ön ısıtma, B-C sabit oranda kurutma C-D azalan oranda kurutma D-E düşük hızda kurutma

Nemin zamana göre türevi kuruma hızı olarak adlandırılır. Şekil 12'de kurutma hızı dört adımda görüntülenir. Kurutma hızı (A-B) aşamalarında kurutma için gerekli sıcaklığa ısıtılır ve istenen sıcaklığa ulaşılan kadar nem içeriği hafifçe düşürülür. Sabit fazda (B-C), parça yüzeyi ile kurutma ortamı arasındaki ısı ve kütle transferi oranı gibi dış faktörler tarafından kontrol edilir. Ölçeklendirme aşamasında (C-D), odadaki ısı iletimi ve nem dağılımı belirleyici olaylardır. Bu bölgedeki kuruma hızı, pratikte akışkan yatak sürecinden etkilenmeyen iç kuruma faktörlerine bağlıdır. Kuruma süresi genellikle sabit ve azalan hız dediğimiz iki işleme karşılık gelir. Islak katının kuruma hızı; katı parçacık ve parçacıkta bulunan sıvı yüzey, kütle transferi Katsayı ve nem arasındaki farkın bir fonksiyonudur.



Şekil 13. Kurutma hızı diyagramı

Kurutma, kurutulacak malzemeyi sürekli kurutucuda besleyerek veya kurutulacak tüm malzemenin kurutucuya yerleştirildiği ve ulaşılan kadar kurutucuda tutulduğu kesikli (aralıklı) kurutma ile iki şekilde uygulanabilir. İstenilen nem kesikli kurutma sırasında, her bir kurutma adımı için gazın kg kütle geçiş faktörünün sabit olması beklenebilir. Ancak bu tüm süreç için planlanamaz. Bunun nedenlerinden biri, nem içeriği kritik noktaya ulaştığında, yüzey filminin nem içeriğinin buharlaşma yoluyla önemli ölçüde azalmasıdır. Kurutma devam ettikçe yüzeyde kuru lekeler belirir. Bu aşamada difüzyonla kütle transferi tüm sürece hakimdir. Ön ısıtma, A-B 8 zaman adımıyla yapılır. Zamanla artan sıcaklıkla, A-B zaman adımıyla partikül yüzeyinden buharlaşma ortaya çıkmaya başlar. Şekil 13’de A’dan B’ye kurutma hızındaki artış, sıcaklık tutarsızlığı nedeniyle buharlaşma hızındaki kademeli artıştan kaynaklanmaktadır. Kurutma hızı B-C aralığında sabittir ve bu aşamadaki kurutma, kurutma ortamına maruz kalan katı parçacığın yüzeyi boyunca meydana gelen ısı ve kütle transfer hızına bağlı olarak kontrol edilir. Bu aşamada hava istenilen sıcaklığa ulaşmıştır ve kurutma hızı, suyun tane yüzeyinde buharlaşması ile gerçekleştiği için sabit kalır. D-C aralığında kuruma hızı azalır. Bu işlem sırasında difüzyon kontrollü kurutma gerçekleşir. Bu nedenle kuruma hızı gözlemlenir.

Akışkanlaştırmanın tanımı

Kurutma gibi pek çok teknolojik işlemde, çoğu zaman taneli materyali bir akışkan (gaz ya da sıvı) ile yakın temasa geçirmek gerekir. En basit uygulama şekillerinde; akışkan, birbirleri üzerinde oturmuş ve birbirlerine göre veya kanalın duvarlarına göre statik durumda olan parçacıklardan oluşan taneler arasından geçirilir. Akışkan geçerken taneler sabit kalıyorsa bu duruma sabit yatak adı verilir. Taneler arasındaki boşluklardan akan akışkanın hızı; serbest kesitteki, yüzey hızı olarak bilinen hızından daha büyüktür. Akışkan hızının tanelere sıvılarınkine benzer özellikler kazandırmaya başladığı hıza “minimum akışkanlaştırma hızı”,

ve bu durumdaki tane yatağına da akışkan yatak adı verilir. Akışkanlaşmış bir yatakta bulunan katı taneler akışkan içerisinde yüzerek karışırlar.

Akışkan yataklı kurutma

Akışkan yatak teknolojisi kurutma, akışkanlaştırarak ufalama ve kaplama aşamalarında sıklıkla kullanılır. Vojitech'in de belirttiği gibi; akışkan yataklı kurutucu, tepsili kurutucu ya da vakumlu kurutucuya oranla çok daha hızlı kurutur (Vaněček *et al.* 1966). Ayrıca akışkan yataklı kurutucu, ürünün tüm yüzeyini büyük hacimli bir hava akımına maruz bırakır. Böylelikle ısı, taşınım yoluyla ürüne geçer. Ancak; giriş hava hızı iyi ayarlanmadığında sabit ve eşit bir kuruma elde edilemez. Robinson, akışkan yataklı kurutucularda eşitliğin elde edilebilmesinde giriş noktasındaki hava hızının öneminden bahsetmiştir (Vaněček *et al.* 1966). Akışkan yataklı kurutucular, yatay ve düşey olmak üzere iki çeşittir. Akışkan yataklı kurutma süreksiz ya da sürekli olarak yapılabilir. Akışkan yataklı kurutucularda, ısıtılmış hava fan aracılığı ile altından tel örgü ile desteklenen bir kurutma odasında bulunan ıslak maddenin arasından yukarıya doğru hareket eder. Bu kurutma tipinde taneler hareket etmez ve istenilen nem oranına ulaşıldığında hava akımı kesilir ve kurutucudan ürün dışarı alınır. Sürekli kurutmada ise ıslak madde sürekli olarak kurutucuya girerek; istenen nem oranına gelen kuru madde ise sürekli olarak kurutucudan dışarıya alınır. Bu sistemde akışkan yataklı kurutucu hiç durdurulmaz. Sürekli yatay kurutucuların, katı taneleri birim boyunca hareket ettirecek titreşimli bir taşıyıcısı bulunur. Hava akımı ve sıcaklığın bağımsız kontrolüyle bu kurutucu pek çok bölüme ayrılabilir. Ayrıca; Kurutucuda havanın hızı genellikle katıların iyice karışmasını ve gaz ile tanelerin sürekli temas halinde olmasını sağlayacak şekilde ayarlanır. Bu durum akışkan yataklı kurutmanın temel bir özelliğidir.

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvıda çözünür bileşenlerin, genellikle kolonda katı olan, kolon boyunca farklı hızlarda hareket eden ve bileşenleri ayıran bir stand üzerinde sabit faz ile farklı şekilde etkileşime girmesi ilkesine dayanır. Herbiri diğer sütunu farklı zamanlarda terk eder. HPLC genellikle ayırma mekanizmasına veya sabit faz tipine göre sınıflandırılır. Bunlar, dispersiyon veya sıvı-sıvı kromatografisini, adsorpsiyon veya katı-sıvı kromatografisini, iyon değişirme kromatografisini, sterik ayırma kromatografisini, afinite kromatografisini ve kiral kromatografiyi içerir.

Yüksek performanslı sıvı kromatografisinin ana uygulamaları;

- İlaçlar (Antibiyotikler, sakinleştiriciler, steroidler, ağrı kesiciler),
- Biyokimyasallar (Amino asitler, proteinler, karbonhidratlar, lipidler),

- Gıda maddeleri (İnsan tatlandırıcılar) formülasyonları, antioksidanlar, aflatoksinler, katkı maddeleri),
- Endüstriyel kimya (polisiklik aromatikler, yüzey aktif maddeler, itici maddeler, boyalar),
- Toksik maddeler (böcek öldürücüler, herbisitler, fenoller, PCB'ler),
- Tıbbi ilaçlar (safra asitleri, ilaç metabolitleri, üre ekstraktları, östrojenler),
- İlaçlar (Nubian ilaçları, madde zehiri, kan alkolü, narkotikler)

HPLC, analitik ayırma teknikleri için en yaygın kullanılan araçtır. Yaygın kullanımının nedenleri, duyarlılığı, nicel belirlemelere uyarlanabilirliği ve uçucu olmayan veya ısıyla kolayca ayrılan bileşikler ayırma yeteneğidir. Daha da önemlisi, birçok endüstri ve toplum için birincil öneme sahip maddelere geniş çapta uygulanabilir. Bu tür bileşiklere örnek olarak amino asitler, proteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar, ilaçlar ve pestisitler verilebilir. HPLC ünitesi: Hava giderici, pompa, otomatik numune alma cihazı, kolon ve dedektör olmak üzere dört bölümden oluşur. Hava giderici; Mobil fazlarda bulunan çözünmüş gazların uzaklaştırılmasını sağlar.

MATERYAL VE METOTLAR

Materyal

Kullanılan kimyasallar

- Gliklazid Standartı-Zhejiang
- Gliklazid Hammadde-Zhejiang
- Potasyum Dihidrojen Fosfat- Merck
- Disodyum hidrojen fosfat-J.T. Bkaer
- Sodyum Klorür-Merck
- Metanol-Merck
- Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat DC-Sudep
- Maltodekstrin-Roquette
- Koloidal Silikon Dioksit-Evonik
- Magnezyum Stearat-Peter Greven
- Hidroksimetilselüloz K100K-Colorcon
- Povidon k-90-ISP
- Povidon K-30-BASF
- Xanthan Gum-Jungbunzlauer
- Hidroklorik Asit-Merck
- Potasyum Dihidrojen Fosfat-Merck
- Disodyum Hidrojen Fosfat-Merck
- Sodyum Hidroksit-Anmol Chemicals
- Trietilamin-Merck
- Trifloroasetik Asit-Merck
- Asetonitril-Sigma-Aldrich
- Gliklazid WS-Zhejiang
- İmpurite F Safsızlık-EP

Kullanılan cihazlar

- UV Spektrofotmetre/ Shimadzu
- 0,45 um naylon filtre
- High-Shear Mixer / Freund Vector

- Akışkan yataklı kurutucu/Corparation
- Elek/Erweka
- Tablet baskı makinası/Yöndem
- Friabilite cihazı / Erweka
- Tablet sertlik cihazı/Erweka
- Tablet dağılma cihazı/Erweka
- Dissolüsyon Cihazı/Distek
- HPLC)-Waters
- Terazı/Mettler Toledo
- Kuartz Küvet/Hellma
- Ultra Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC): Schimadzu PDA
- Kolon: Phenomenex HPLC Coloumns-Luna 5u C18 100 A, 250x4,6 mm Seri
- pH-metre: Mettler Toledo
- Ultrasonik banyo: JeioTech
- Hassas terazi: Mettler Toledo
- Manyetik karıştırıcı:
- Vorteks: Bibby Scientific, Stuart- Birleşik Krallık
- Vakum cihazı (filtrasyon için): DHCL Solutions
- Cam filtre: Alltech
- Buzdolabı: Arçelik
- -20 °C Derin Dondurucu: Arçelik
- Mikropipet: Brand &Eppendorf
- Multipipet: Eppendorf
- Enjektör: Genject (10mL), Beybi (1 mL)
- Enjektör Filtresi: Biomed 0.45 um PTFE filtre, Türkiye
- Su banyosu: Nüve BS402 & Stuart
- Santrifüj: Sigma-Aldrich, Almanya
- Falkon tüp 15' lik ve 50' lik: Orange Scientific & SPL Life Sciences,
- Pipet kontrolörü: Brand Accujet Pro
- Pastör Pipeti 5' lik ve 10' luk: CellStar
- Filtreli 1 mL' lik 100 µL' lik pipet uçları: Vertex
- Kolon- Waters Symmetry-RP

Etkin Madde Miktar Tayini

Metot HPLC cihazında Av. Far. güncel yayını, monograf 2.2.29 göre geliştirilmiştir.

Limit: 60.0 mg/tab. $\pm$ %5 (57.0 – 63.0 mg/tab.)

Kromatografik koşullar:

Metot	: Ters faz HPLC yöntemi
Kolon	: Waters Symmetry-RP C8 250×4,6; 5µm veya eşdeğeri
Dedektör	: UV, 235 nm
Akış hızı	: 0,9 ml/dk.
Enjeksiyon hacmi	: 20 µl
Kolon sıcaklığı	: 25°C
Akış süresi	: 30 dakika
Numune sıcaklığı	: 25°C

Hareketli fazın hazırlanması

Asetonitril R: Saf su: Trietilamin R: Trifluoroasetik asit R = 40: 60: 0,1: 0,1 (h/ h/ h/ h)

Numune çözeltisinin hazırlanması

2 paralel numune çözelti hazırlanır. En az 20 adet tablet tartılır ve öğütürerek ince toz haline getirilir. 200 mg Gliklazid'e eşdeğer miktarda toz hassas bir şekilde tartılarak 50 ml' lik balon jojeye aktarılır. Üzerine 30 ml Asetonitril R eklenir ve mekanik olarak en az 60 dk. çalkalanır. Çözelti oda sıcaklığına ulaştığında Asetonitril R ile hacmine tamamlanır, karıştırılır. Süzüntünün 5 ml' si 20 ml' lik balon jojeye aktarılır ve hacme çözücü ile tamamlanır. İyice karıştırılır ve 0.45 µm hidrofilik PTFE filtreden süzülerek vial e aktarılır.

Standart çözeltinin hazırlanması

2 paralel Standart çözelti hazırlanır. (Standart çözelti 1 ve Standart çözelti 2)

Yaklaşık 100.0 mg Gliklazid WS hassas bir şekilde tartılarak 25 ml' lik balon jojeye aktarılır. Üzerine 12,5 ml Asetonitril R eklenir ve 3 dk. ultrasonik banyoda tutularak çözünmesi sağlanır ve Asetonitril R ile hacmine tamamlanır, karıştırılır. Bu çözeltinin 5 ml' si 20 ml' lik balon jojeye aktarılarak hacme çözücü ile tamamlanır ve iyice karıştırılır. Filtratın ilk 4 ml' si atılarak 0.45 µm hidrofilik PTFE filtreden süzülür ve vial e aktarılır.

İmpürite F stok çözeltisinin hazırlanması

Yaklaşık 5 mg İmpürite F CRS hassas bir şekilde tartılır ve 25 ml' lik balon jojeye aktarılır. Üzerine yaklaşık 5 ml Asetonitril R eklenir ve çözünene kadar çalkalanır. Aynı çözücüyle hacmine tamamlanır ve karıştırılır.

Ayrışma çözeltisinin hazırlanması

1500 µl İmpürite F Stok çözeltisi ve 100 µl Standart çözelti 20 ml' lik balon jojeye aktarılır. Seyreltme çözeltisi ile hacmine tamamlanır ve karıştırılır. Filtratın ilk 2 ml' si atılarak 0,45 µm PTFE filtreden süzülür ve vial e aktarılır.

Prosedür

Kolon dengelendikten sonra Seyreltme çözeltisi (1 kez), Sistem uygunluk çözeltisi (1 kez), Standart çözelti 1 (6 kez) ve Standart çözelti 2 (2 kez) enjekte edilir. Numune çözeltisi 1 ve Numune çözeltisi 2 (2'şer kez), Standart çözelti 2 (2 kez) enjekte edilir.

Sistem uygunluğu

Limit: Standart çözelti 1 ile Standart çözelti 2 arasındaki geri kazanım %98,0 – 102,0 arasında olmalıdır. Ayrışma çözeltisindeki Gliklazid ve İmpürite F arasındaki ayrışma faktörü 1,5'ten büyük olmalıdır. Gliklazid pik alanlarının %RSD (Standart çözeltinin 6 enjeksiyonu için) değeri en fazla %2,0 olmalıdır.

Tablo 6. Gliklazid ve İmpürite F'e Ait Ayrışma Faktörleri

	Alıkonma süresi, dk.	Bağıl alıkonma süresi (RRT)
Gliklazid	~ 23	-
İmpürite F	~ 21.5	0.93

Hesaplama:

$$\text{Gliklazid, mg/tablet} = \frac{A_n}{A_s} \times \frac{W_s}{25} \times \frac{P}{100} \times \frac{100 - WC}{100} \times \frac{50}{W_n} \times AW$$

A_n	Numune çözeltisindeki Gliklazid pik alanı
A_s	Standart çözelti-1' deki Gliklazid ortalama pik alanı
W_n	Numune çözeltisi için gereken numunenin ağırlığı, mg
W_s	Standart çözelti için gereken Gliklazid WS ağırlığı, mg
P	Gliklazid WS potensi, %

WC Gliklazid WS kurutma kaybı, %

AW Ortalama tablet ağırlığı, mg

Bütün parametreler HPLC yöntem için değerlendirilir. Tüm

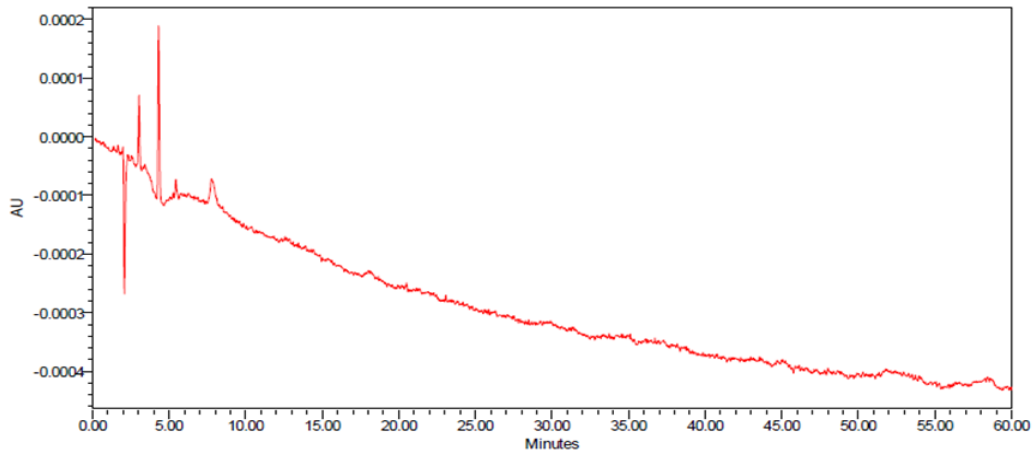
Prosedür:

- Çözücü enjekte edildi.
- Mobil faz çözeltisi enjekte edildi.
- Plasebo çözeltisi enjekte edildi.
- Standart çözeltisi enjekte edildi.
- Limit konsantrasyonunda hammadde + plasebo çözeltisi enjekte edildi.
- Test çözeltisi enjekte edildi.
- Test+impurite F çözeltisi enjekte edildi.
- İmpürite F çözeltisi enjekte edildi.
- Ayrışma çözeltisi enjekte edildi.

Enjeksiyon yapılan çözeltilerin alıkonma ve bağıl alıkonma zamanları not edildi. Pik saflıklarına bakıldı.

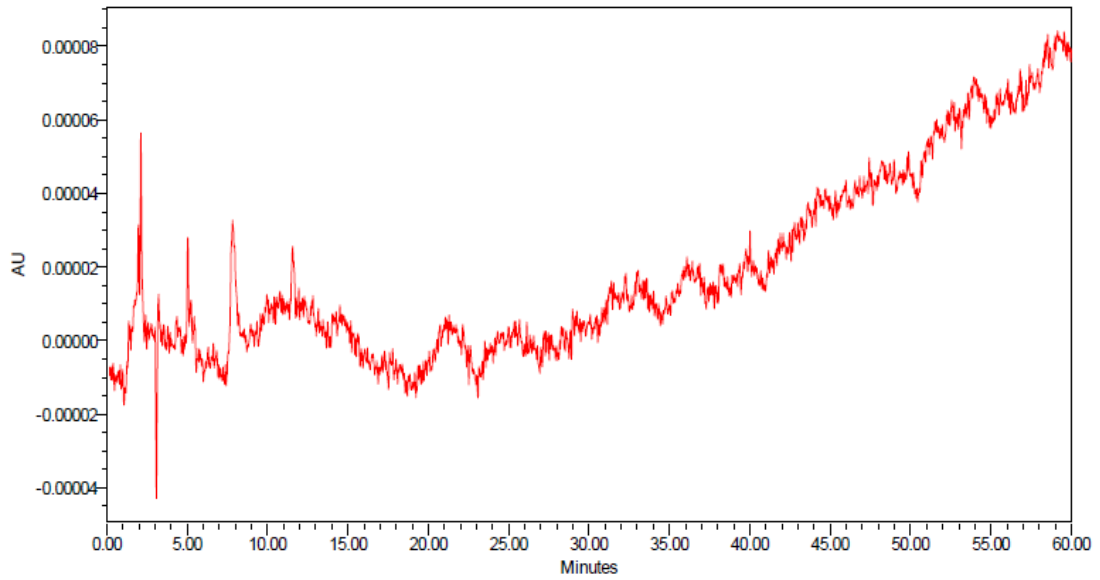
Tablo 7. Bileşenlerin Alıkonma Zamanı, Bağıl Alıkonma Zamanı, Pik Saflığı Açısı ve Pik Saflığı Eşiği

Bileşenler	Alıkonma zamanı	Bağıl Alıkonma zamanı	Pik saflığı açısı	Pik saflığı eşiği
Çözücü	-	-	-	-
Mobil Faz	-	-	-	-
Plasebo çözeltisi	-	-	-	-
Standart çözeltisi	25.293	1.00	0.260	0.748
Hammadde + plasebo çözeltisi	25.347	1.00	0.256	0.711
Test çözeltisi	25.355	1.00	0.230	0.701
Test +İmpurite F çözeltisi	23.497	0.93	0.440	0.773
	25.348	1.00	0.247	0.761
İmpürite F çözeltisi	23.462	0.93	0.605	0.755
Ayrışma çözeltisi	23.455	0.93	0.114	0.285
	25.263	1.00	0.236	0.358



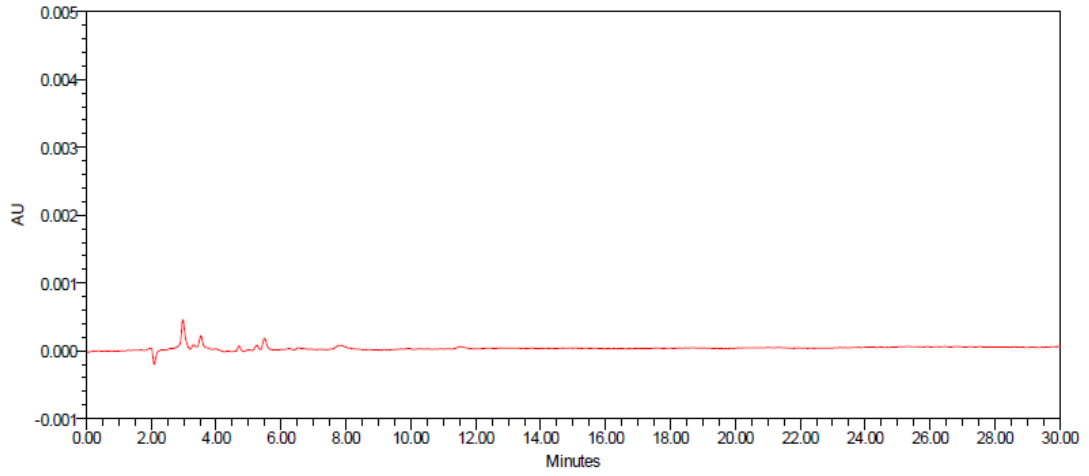
Peak Results					
	Name	RT	Area	Height	Purity1 Angle
1					

Şekil 14. Miktar tayinindeki çözücü karışımı kromatogramı



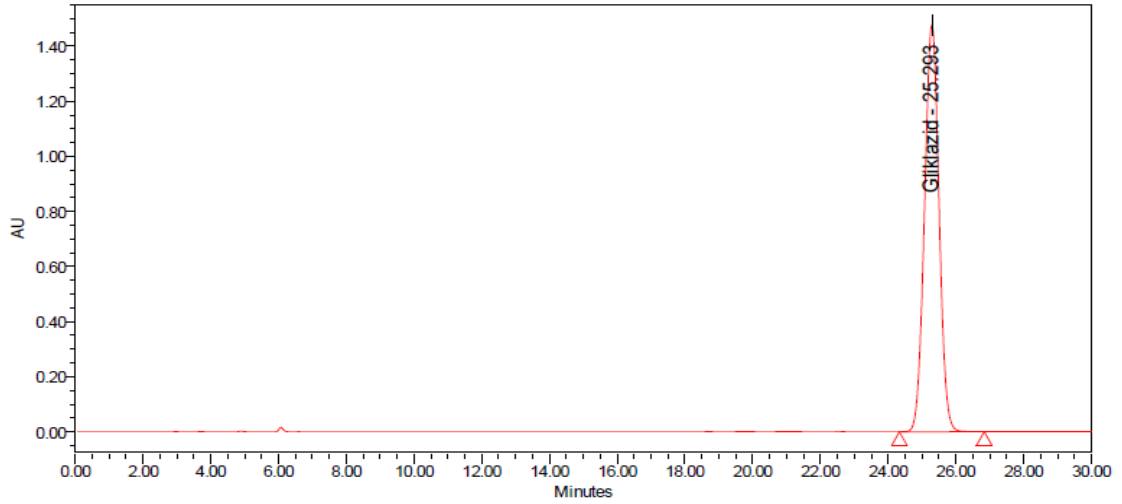
Peak Results					
	Name	RT	Area	Height	Purity1 Angle
1					

Şekil 15. Miktar tayinindeki mobil faz karışımı kromatogramı

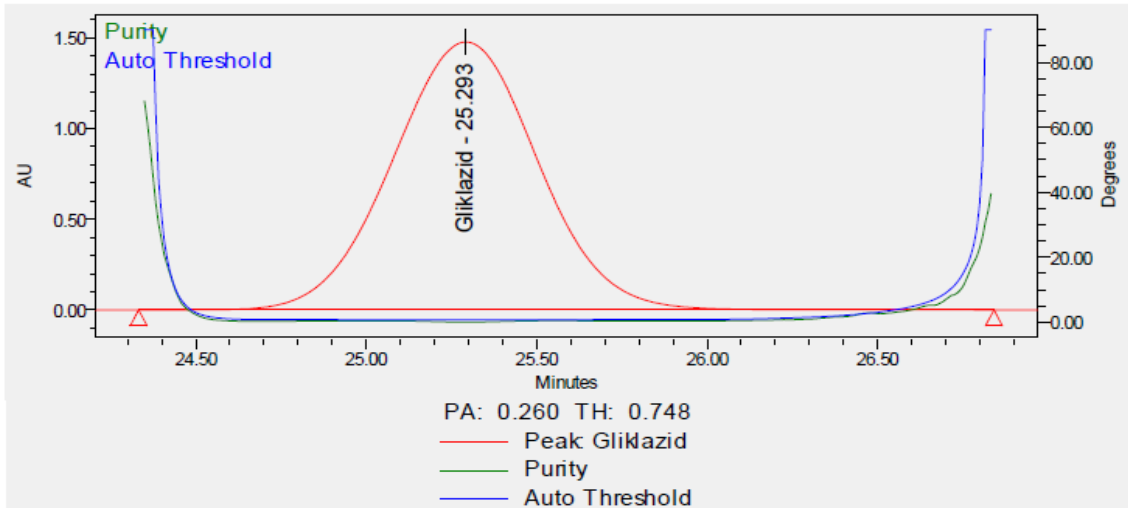


Peak Results						
	Name	RT	Area	Height	Purity1 Angle	Purity1 Threshold
1						

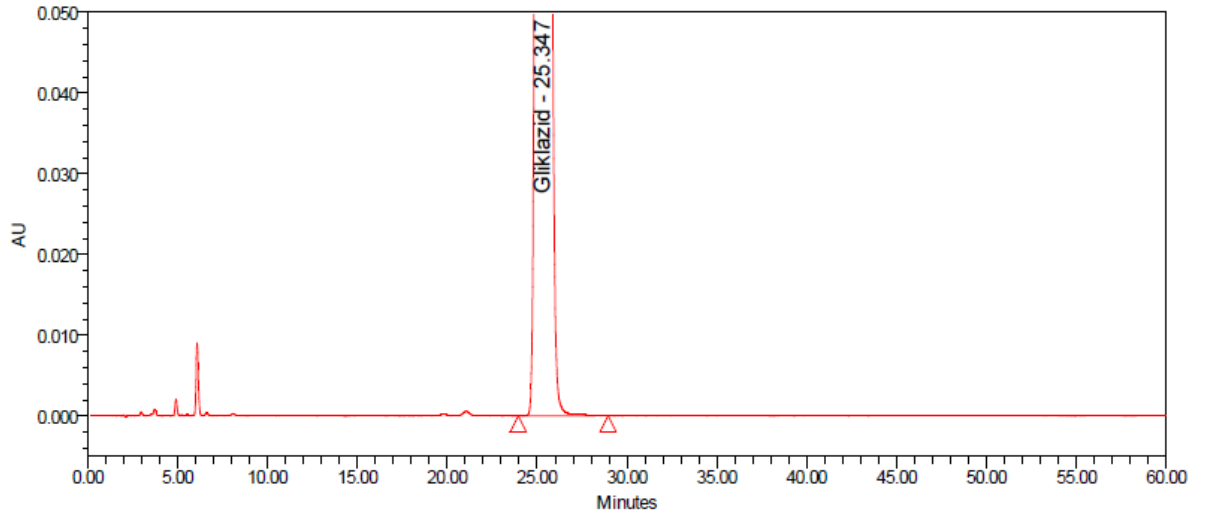
Şekil 16. Miktar tayinindeki plasebonun kromatogramı



Peak Results						
	Name	RT	Area	Height	Purity1 Angle	Purity1 Threshold
1	Gliklazid	25.293	44036332	1476338	0.260	0.748

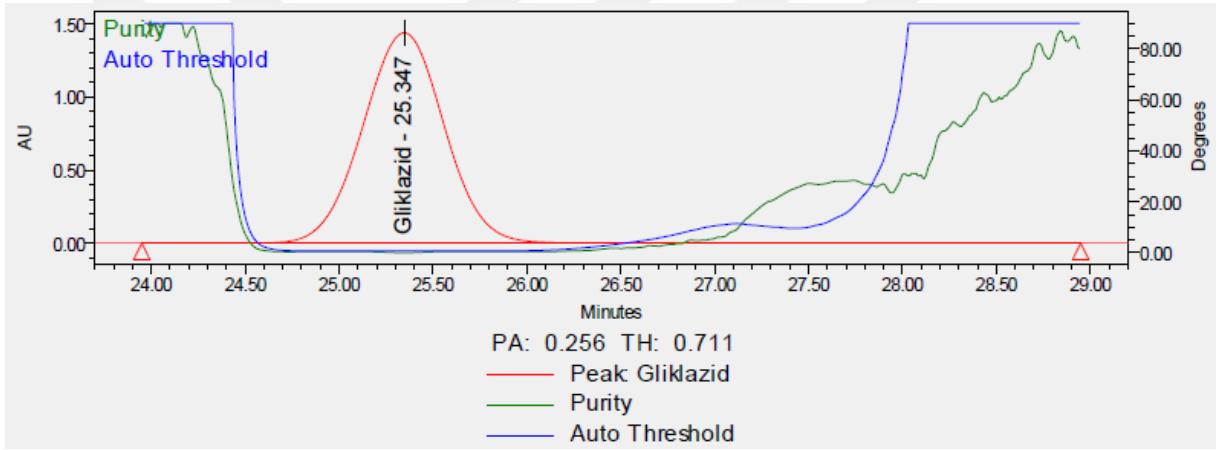


Şekil 17. Miktar tayinindeki standart çözelti kromatogramı ve pik saflığı

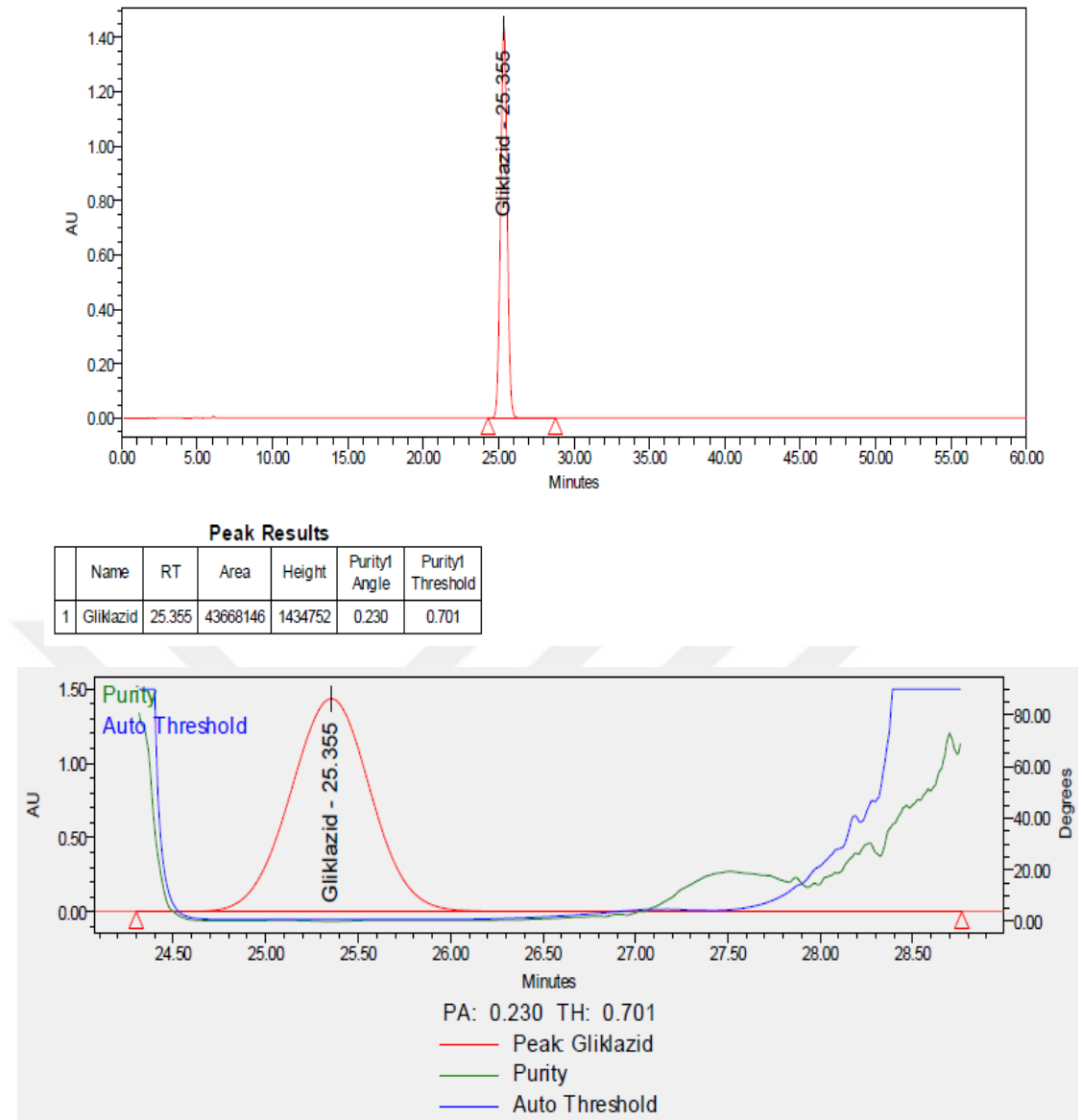


Peak Results

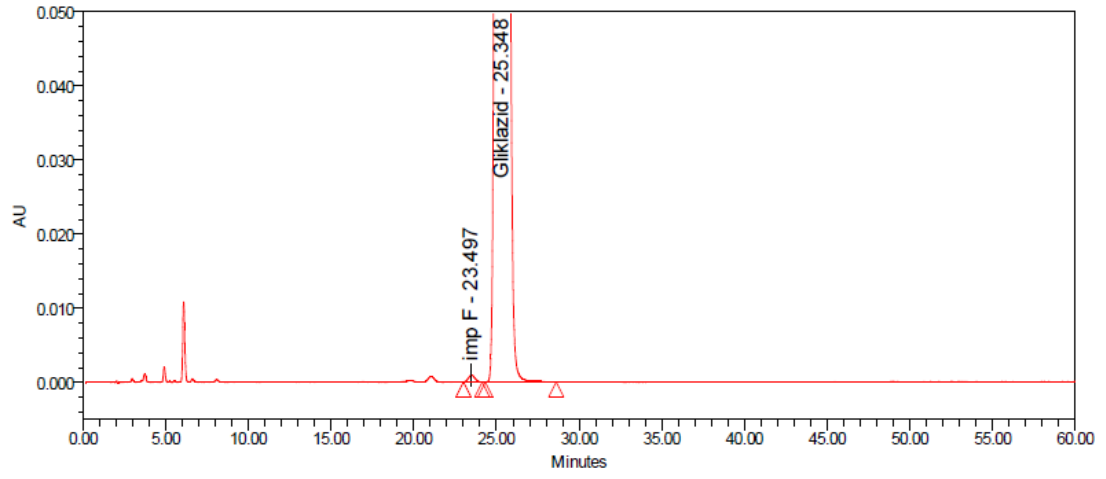
	Name	RT	Area	Height	Purity1 Angle	Purity1 Threshold
1	Gliklazid	25.347	43643226	1439675	0.256	0.711



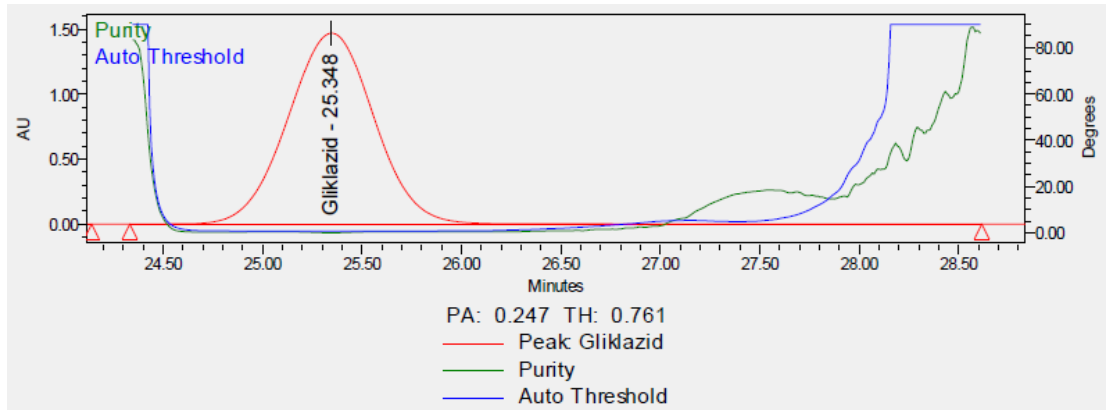
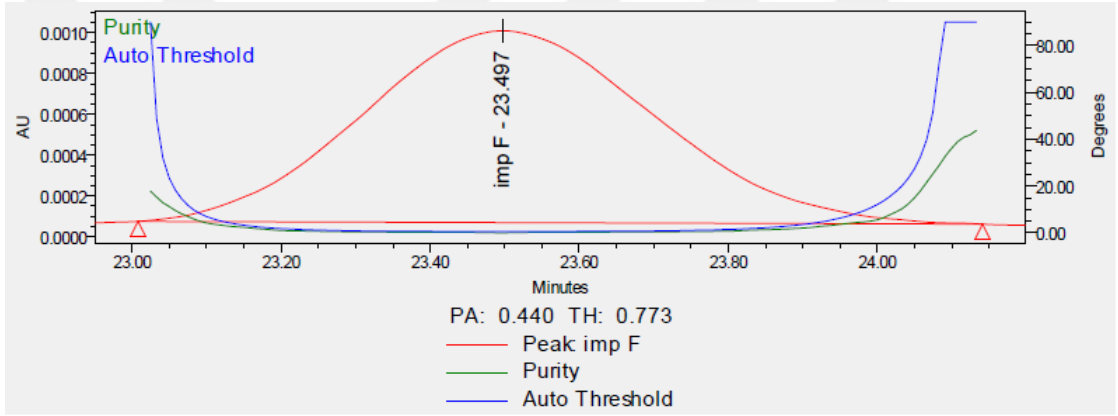
Şekil 18. Miktar tayinindeki limit konsantrasyonda hammadde + plasebo çözeltisi kromatogramı ve pik saflığı



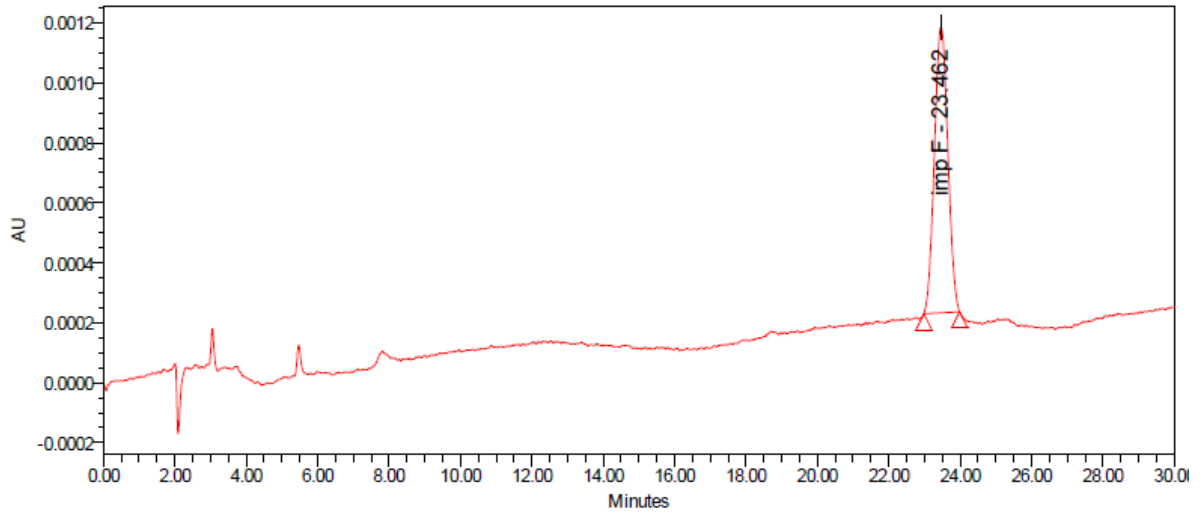
Şekil 19. Miktar tayinindeki test çözeltisi kromatogramı ve pik saflığı



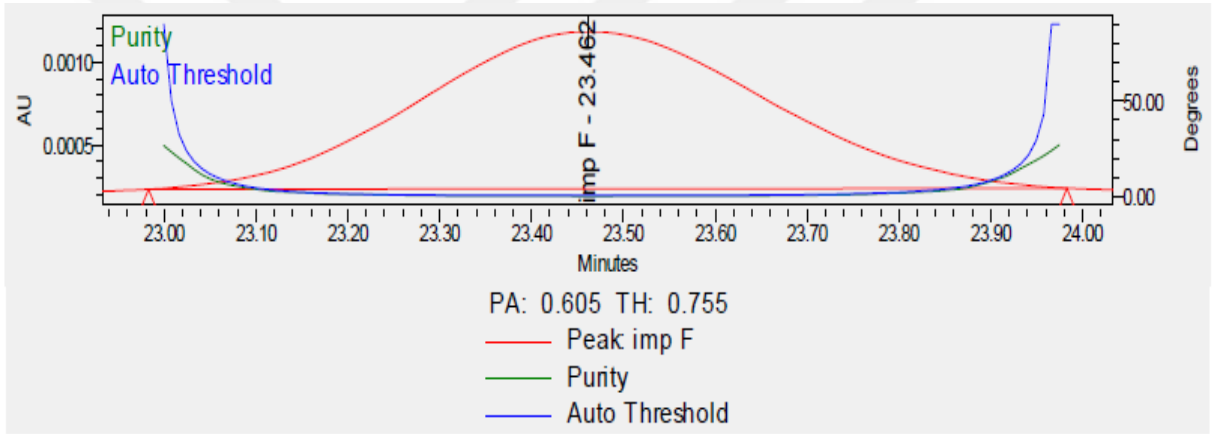
	Name	RT	Area	Height	Purity1 Angle	Purity1 Threshold
1	imp F	23.497	25469	939	0.440	0.773
2	Gliklazid	25.348	44431990	1470178	0.247	0.761



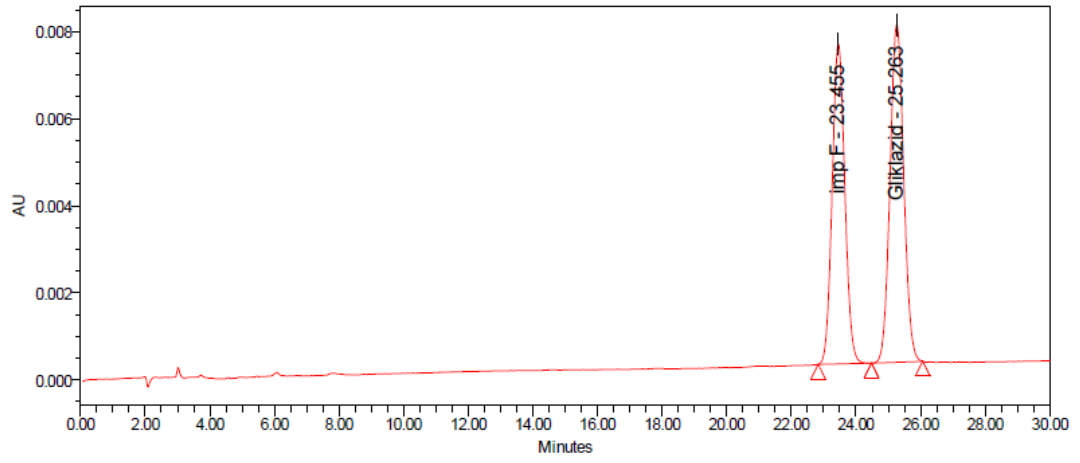
Şekil 20. Miktar tayinindeki test + impurite f çözeltisi kromatogramı ve pik saflığı



	Peak Name	RT	Area	Height	Purity Angle	Purity Threshold	Purity_Criteria
1	imp F	23.462	24914	953	0.605	0.755	Pass

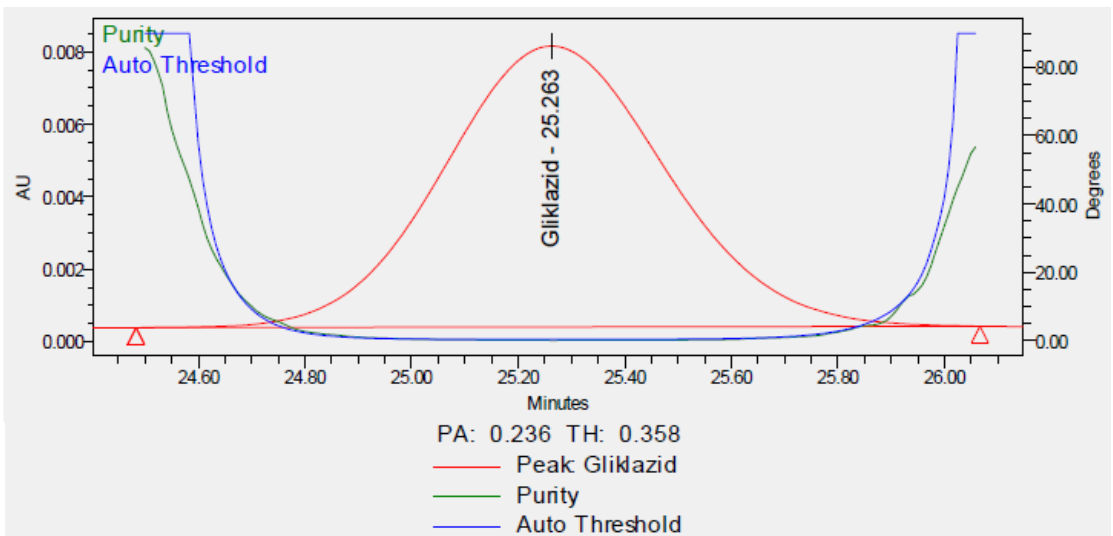
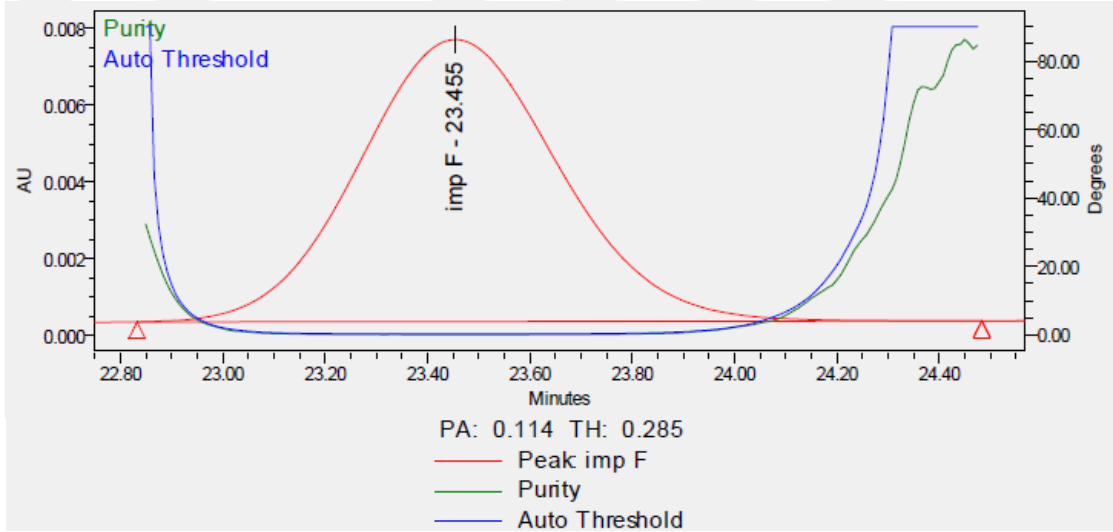


Şekil 21. İmpurite F çözeltisi kromatogramı ve pik saflığı

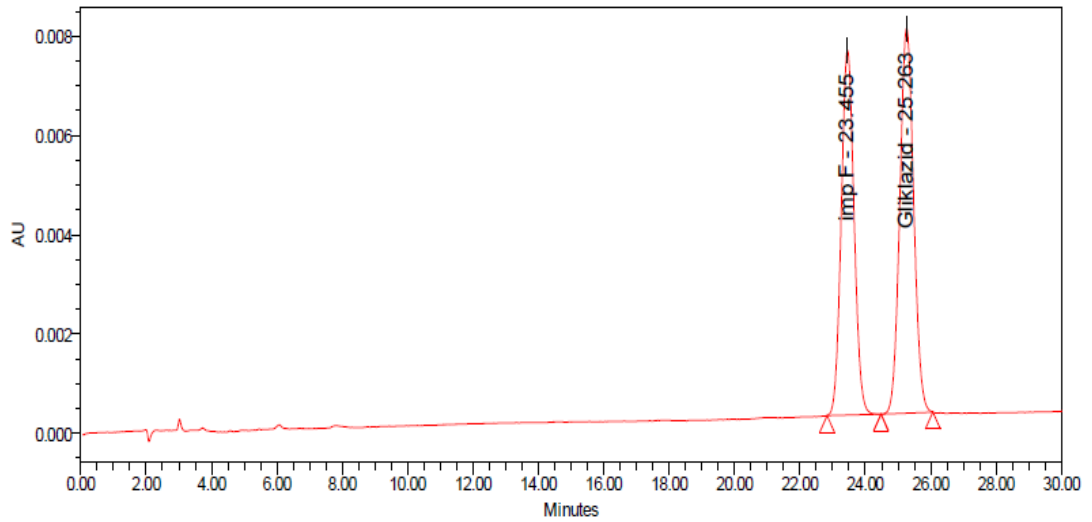


Peak Results

	Name	RT	Area	Height	Purity Angle	Purity Threshold	Resolution
1	imp F	23.455	200409	7347	0.114	0.285	
2	Gliklazid	25.263	227958	7752	0.236	0.358	2.423380e+000



Şekil 22. Ayrışma çözeltisi kromatogramı ve pik saflığı



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	Purity1 Angle	Purity1 Threshold	Resolution
1	imp F	23.455	200409	7347	0.114	0.285	
2	Gliklazid	25.263	227958	7752	0.236	0.358	2.423380e+000

Şekil 23. Miktar tayininindeki sistem uygunluğu kromatogramı

Çözünürlük Çalışmaları

Av. Far. güncel yayınına göre, monograf 2.9.3 göre çözünürlük çalışmaları yapıldı.

Tablo 8. Çözünme Hızı Test Parametreleri

Çözünme vasatı	:900 ml pH 7,4 fosfat tampon çözeltisi
Dissolution medium	:900 ml pH 7,4 Phosphate buffer solution
Sıcaklık	:37.0 ± 0.5°C
Karıştırma Hızı	:100 devir/dk.
Alet	:Basket (Alet 1)
Test süresi	:720 dk.
Absorbans dalga boyu	:226 nm
Hücre	:1 cm

pH 7,4 fosfat tampon çözeltisinin hazırlanması

3,6 gr Potasyum dihidrojen fosfat R, 38,4 g Disodyum hidrojen fosfat R ve 35,1 gr Sodyum klorür R 6000 ml' lik su içinde çözülür. Gerekirse çözeltinin pH'ı 7,4 'e ayarlanır.

Numune çözeltisinin hazırlanması

6 tablet tartılır. 900 ml Çözünme vasatı içeren 6 beherin her birine 1'er tablet yerleştirilir ve cihaz çalıştırılır. Her 60 dakika sonunda her bir beherden 10 ml numune alınır ve bu numunenin 5,0 ml' si 20,0 ml' ye çözünme vasatı ile seyreltilir. 0,45 µm Naylon filtreden süzülerek okutma yapılır.

Standart stok çözeltisinin hazırlanması: (2 paralel hazırlanır)

2 paralel Standart çözelti hazırlanır. (Standart çözelti 1 ve Standart çözelti 2)

Yaklaşık 16,7 mg Gliklazid WS hassas bir şekilde tartılarak 50 ml' lik balon jojeye aktarılır. Üzerine 10 ml Metanol R ve 25 ml Çözünme vasatı eklenir ve ultrasonik banyoda tutularak çözünmesi sağlanır. Çözünme vasatı ile hacmine tamamlanır ve karıştırılır.

Standart çözeltinin hazırlanması: (2 paralel hazırlanır)

5,0 ml Standart stok çözeltisi 100 ml' lik balon jojeye aktarılır, Çözünme vasatı ile hacmine tamamlanır ve karıştırılır. 0,45 µm Naylon filtreden süzülerek okutma yapılır.

Prosedür:

Seyreltme çözeltisi okutulur, Standart çözelti 1 (6 kez) ve Standart çözelti 2 (2 kez) okutulur. Numuneler 1,6 ve 12. saatte 2'şer kez okutulur.

Çözünürlük çalışmalarının sistem uygunluğu

Gliklazid standart 1' e ait ardışık 6 absorbans değerinin %RSD' si en fazla %2,0 olmalıdır.

Standart 1 ve standart 2 arasındaki geri kazanım %98-102 arasında olmalıdır.

Hesaplama:

$$\text{Çözünen Gliklazid, \%} = \frac{A_n}{A_s} \times \frac{W_s}{50} \times \frac{P}{100} \times \frac{100-LOD}{100} \times \frac{5}{100} \times \frac{900}{LC} \times \frac{AW}{W_n} \times \frac{20}{5} \times 100$$

A_n	:Numune çözeltisinin absorbansı
A_s	:Standart çözelti 1 absorbansının ortalaması
W_s	:Standart çözeltideki Gliklazid WS ağırlığı, mg
W_n	:Numune çözeltisi için kullanılan tabletin ağırlığı, mg
P	:Gliklazid WS potensi (kuru baz), %
LOD	:Gliklazid WS kurutma kaybı, %
LC	:Gliklazid etiket değeri, mg
AW	:Ortalama tablet ağırlığı, mg

Bütün parametreler UV SPEKTROFOTOMETRİK yöntem için değerlendirilir.

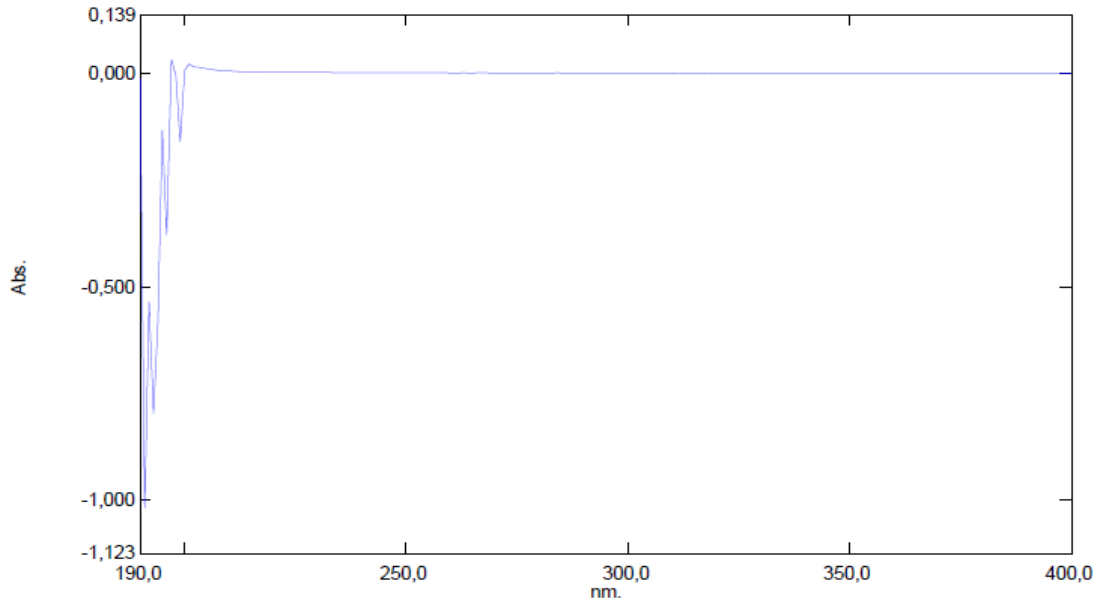
Prosedür:

- Çözünme vasatı absorbansı okutuldu.
- Plasebo çözeltisi absorbansı okutuldu.

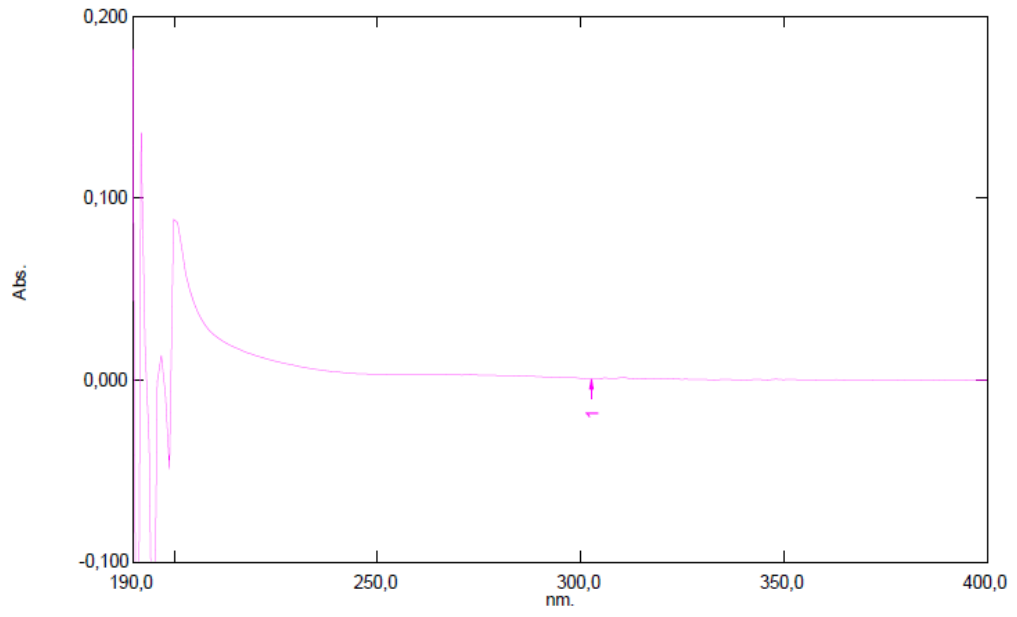
- Plasebo + hammadde çözeltisi absorbansı okutuldu.
- Plasebo + hammadde + safsızlıklar çözeltisinin absorbansı okutuldu.
- Hammadde çözeltisinin absorbansı okutuldu.
- Limit konsantrasyonda İmpürite F çözeltisinin absorbansı okutuldu.
- Test çözeltisinin absorbansı okutuldu.

Tablo 9. UV Spektrumunda Bileşenlerin Dalga Boyu ve Absorbans Değerleri

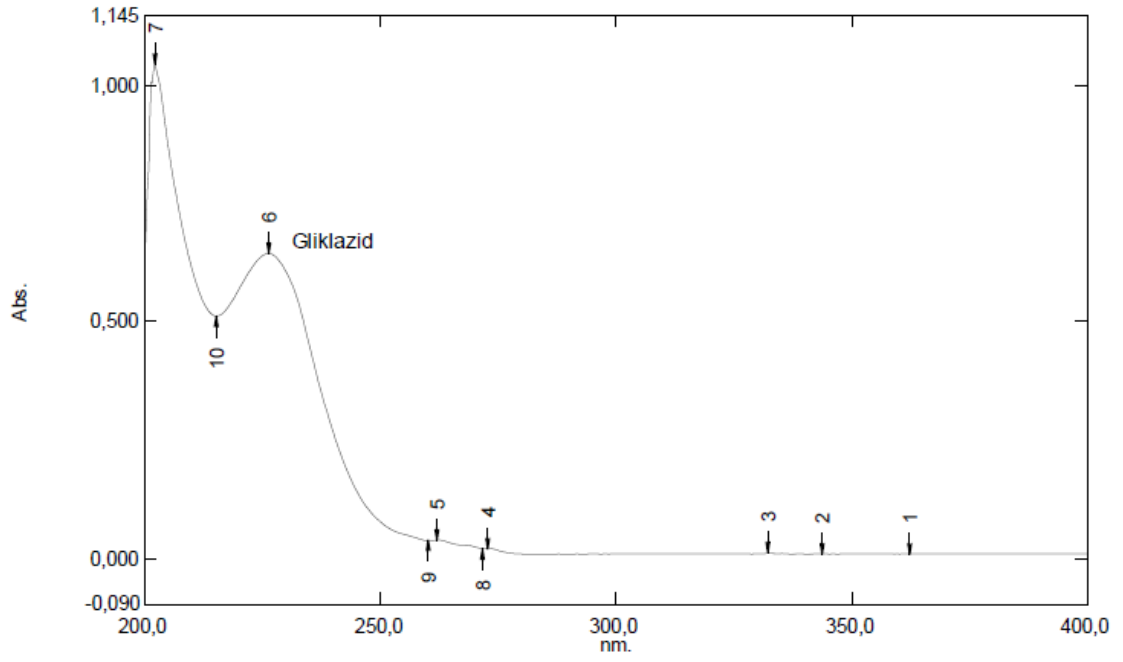
Bileşenler	Dalga boyu	Absorbans
Çözünme Vasatı	226 nm	0.00000
Plasebo Çözeltisi	226 nm	0.00980
Plasebo + Hammadde Çözeltisi	226 nm	0.64471
Plasebo + Hammadde + Safsızlıklar	226 nm	0.64534
Hammadde Çözeltisi	226 nm	0.65359
İmpürite F Çözeltisi	226 nm	0.00591
Test Çözeltisi	226 nm	0.67177



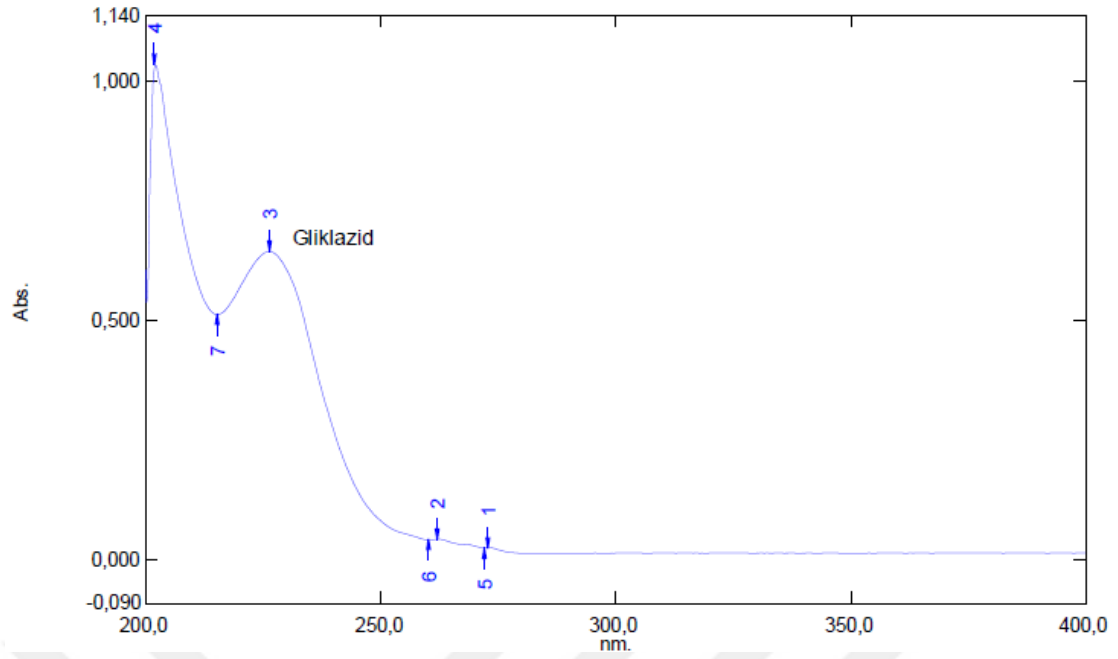
Şekil 24. Çözünme vasatı spektrumu



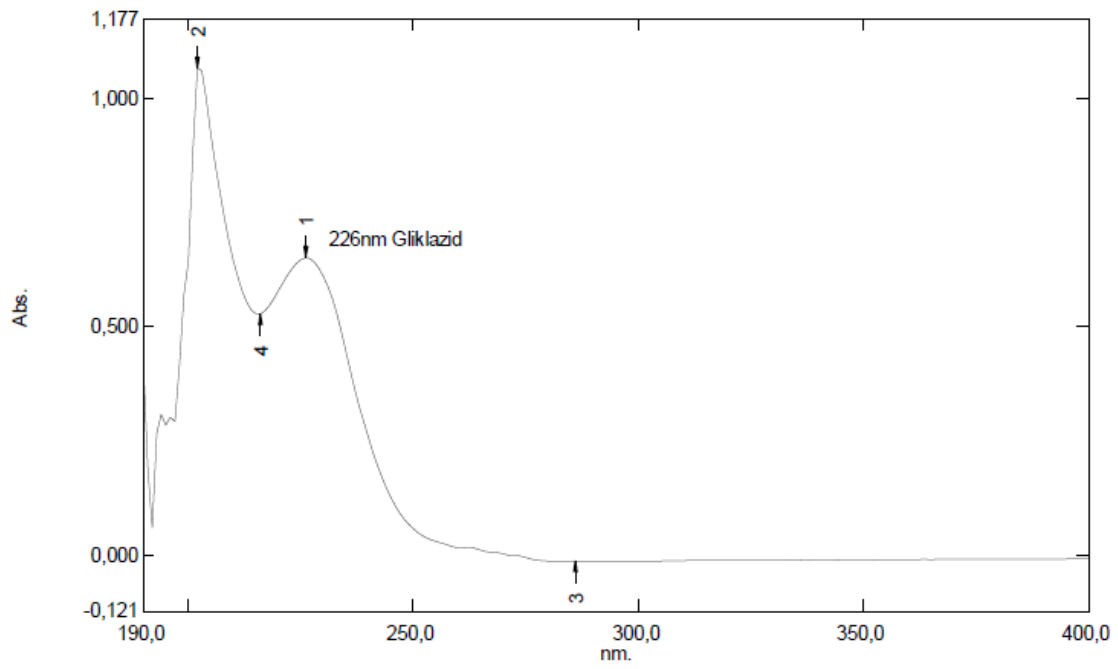
Şekil 25. Plasebonun spekturumu



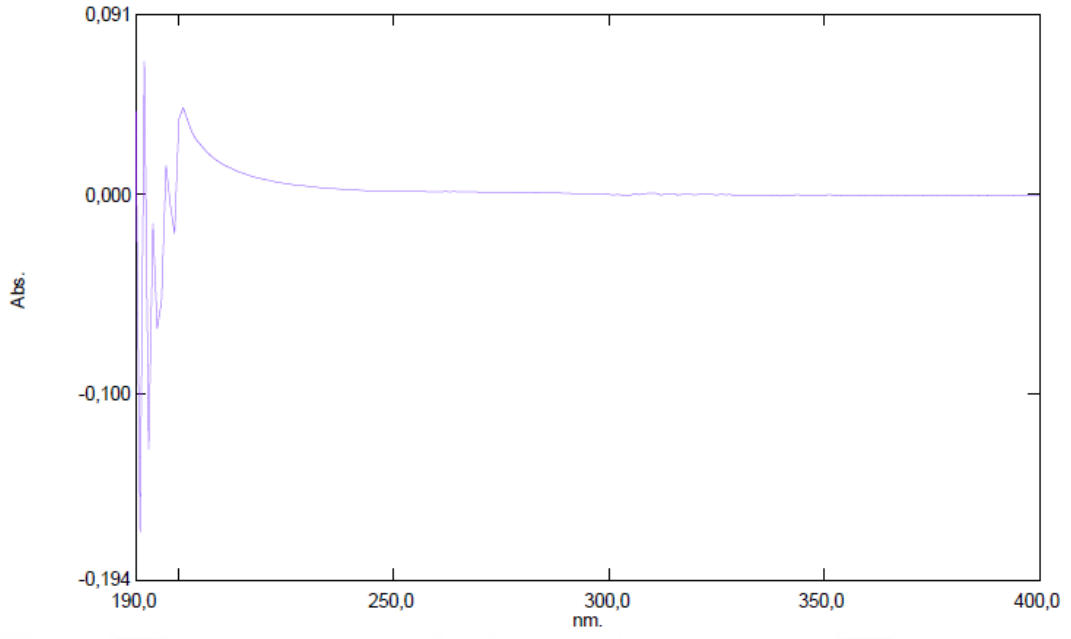
Şekil 26. Plasebo + hammaddenin spektrumu



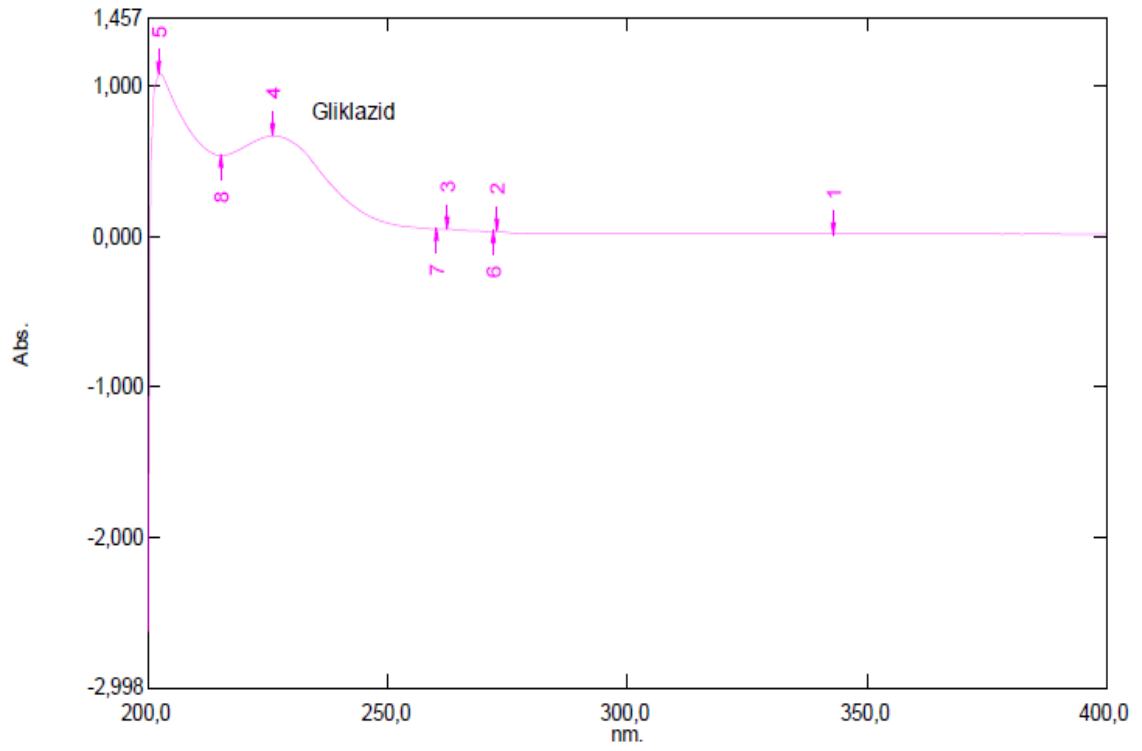
Şekil 27. Plasebo + hammadde + safsızlıkların spektrumu



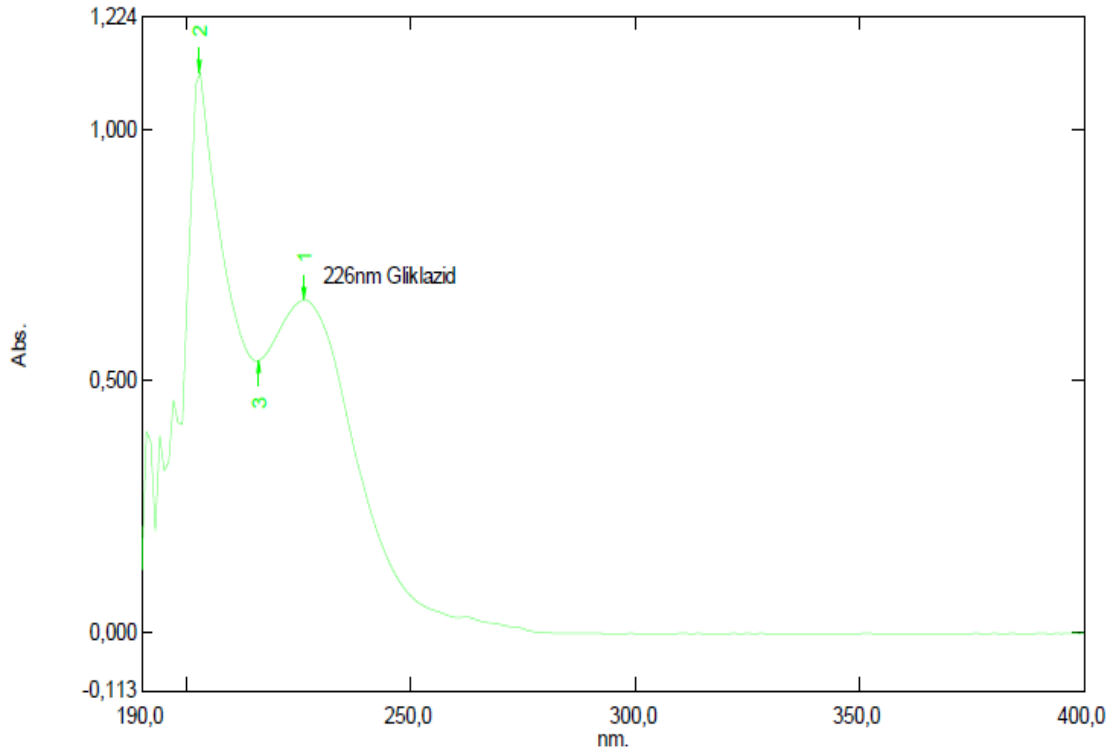
Şekil 28. Hammaddenin spektrumu



Şekil 29. İmpürite F spektrumu



Şekil 30. Test çözeltisinin spektrumu



Şekil 31. Sistem uygunluğu spekturumu

Çözünme Ortamının Belirlenmesi (Sink Koşulu)

Sink koşulu, Glipizid aktif madde için farklı çözünme ortamlarında maksimum doygunluk seviyesinin belirlenmesi ve ajan için uygun çözünme ortamının seçilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Çözünme ortamının deneysel test koşulları

Genel olarak, sulu bir ortam kullanılır. Ortamın bileşimi, dozaj formunun uygulanmasından sonra maruz kalma olasılığının yüksek olduğu koşullar aralığında aktif madde (ler) ve ekşiyan (lar)ın fiziko-kimyasal özelliklerine göre seçilir. Bu özellikle çözünme ortamının pH'ı ve iyonik gücü için geçerlidir.

Usp'deki (1092) ifadeye göre çözünme prosedürü: gelişme ve doğrulama monografisi;

Çözünme için tipik ortam aşağıdakileri içerebilir (tercih sırasına göre listelenmemiş): seyreltilmiş hidroklorik asit, fizyolojik pH 1,2-7,5 aralığında tamponlar (fosfat veya asetat), simüle edilmiş mide veya bağırsak sıvısı (enzimli veya enzimsiz) ve su.

Sulu çözeltiler (asidik veya tampon çözeltiler), ilacın çözünürlüğünü arttırmak için bir yüzey aktif madde yüzdesi (örn. sodyum dodesil sülfat (SDS), polisorbata veya laurildimetilamin oksit) içerebilir. Çözünürlük araştırmaları için seçilen yüzey aktif maddeler, tüm yaygın yüzey aktif madde türlerini, yani anyonik, iyonik olmayan ve katyonik olanları kapsamalıdır. Uygun

bir yüzey aktif madde tespit edildiğinde, Sink koşullarına ulaşmak için gereken en düşük konsantrasyonu belirlemek için bu yüzey aktif maddenin farklı konsantrasyonları araştırılmalıdır. Tipik olarak, yüzey aktif madde konsantrasyonu kritik misel konsantrasyonun (CMC) üzerindedir.

Özet Aparat 1 (sepet) ve Aparat 2 (pedal) için, çözünme ortamının hacmi 500 ila 1000 mL arasında değişebilir. Genellikle, çözünme testi için gereken hacim, Sink koşullarını korumak için belirlenebilir. Hemen salınan kapsül veya tablet için formülasyonlar, 50-100 rpm'de Aparat 1 (sepetler) veya 50 veya 75 rpm'de Aparat 2 (pedal) yaygın olarak kullanılır.

Bir çözünme prosedürü geliştirirken, bir amaç doymuş bir ilaç maddesi çözeltisi oluşturmak için gereken hacmin en az üç katı hacme sahip bir ortam hacmine sahip olarak tanımlanan Sink koşullarına sahip olmaktır. Sink koşulları mevcut olduğunda, çözünme sonuçlarının dozaj formunun özelliklerini etkilemesi daha olasıdır. Sink koşullarını sağlamayan bir ortam şunlar olabilir eğer appropriately justified ise kabul edilebilir. Çözünme ortamının bileşimi ve hacmi, çözünürlük araştırmaları tarafından yönlendirilir.

Örneğin, bir yüzey aktif maddenin seçimi ve konsantrasyonunun çözünürlük verilerinden ve çözünme profillerinden doğrulanması gerekir.

Uygun çözünme ortamının (bileşim, hacim) seçimi, aktif maddelerin fiziko-kimyasal özelliklerine ve ilaç ürünün amaçlanan doz aralığına ve test edilecek formülasyona dayanmalıdır. (Avrupa Farmakopisi 5.17.1)

Aktif maddenin çözünmesi için sink koşulu dört ortamda gerçekleştirildi: 0,1 M HCl, pH 4,5 fosfat, pH 6,8 fosfat ve pH 7,4 fosfat.

Ortam çözeltilerinin hazırlanışı

- 0,1 M HCl çözeltisinin hazırlanışı; 1000 ml damıtılmış su içerisine 8,3 ml HCl ilave edilerek karışım sağlanır.
- pH 4,5 fosfat çözeltisinin hazırlanışı; 1000 ml damıtılmış su içerisinde 6,8 gr Potasyum Dihidrojen Fosfat karıştırılır.
- pH 6,8 fosfat çözeltisinin hazırlanışı; 1000 ml damıtılmış su içerisine 6,8 gr Potasyum Dihidrojen Fosfat ve 0,9 gr Sodyum Hidroksit ilave edilerek karışım sağlanır.
- pH 7,4 fosfat çözeltisinin hazırlanışı; 1000 ml damıtılmış suda 0,6 gr Potasyum Dihidrojen Fosfat R, 6,4 gr Disodyum Hidrojen Fosfat R ve 5,85 gr Sodyum klorür ilave edilerek çözülür.

Sink koşulu çalışmaları

Kromotagrafik koşullar;

Cihaz :UV Spektrometre

Dedektör :226 nm

Filtre :0.45 µm Naylon

Hücre :1 cm

Dissolüsyon koşulları;

Ortam Hacmi :1000 ml

Sıcaklık :37.0±0.5°C

Aparat :Pedal (Aparat 2)

- **Standart Çözeltilisinin Hazırlanışı;** 50 ml'lik bir şişeye yaklaşık 16,7 mg Gliklazid WS tartılır. Üzerine 10 ml Metanol R ve 25 ml Çözünme ortamı ilave edilerek ultrasonik bir banyoda çözülür. Çözünme ortamı ile hacime tamamlanır ve karıştırılır. Karışım 0.45 µm Naylon filtreden süzülür.
- **Test Çözeltilisinin Hazırlanışı;** 60 mg Gliklazid için etiket değeri (L)

$$C_t = \frac{60mg}{1000ml} = 0,06 \text{ mg/ml.}$$

Bu durumda çalışma aralığı deneme esnasında

belirlenecektir.

- Belirlenen miktardaki (mg) Gliklazid etken maddesi önceden 37°C'ye ısıtılmış ve yöntemde belirtilen miktarda çözünme ortamı içeren küvete yerleştirilir ve işlem başlatılır.
- 15 dakika sonunda önceden numaralandırılmış bir tüpe 10 ml numune alınır. Numune alındıktan sonra çözünme ortamı, alınan hacim kadar küvete ilave edilir.
- Ortam eklendikten hemen sonra, belirlenen (mg) Gliklazid aktif birleşen miktarı küvete konur ve 15 dakika sonunda önceden numaralandırılmış bir tüpe 10 ml numune alınır. Her numune alındıktan sonra, çözünme ortamı, alınan hacim kadar küvete eklenmelidir.
- Bu işlem belirtilen miktarda aktif bileşen eklenene kadar, her ortam için belirlenen nihai miktara ulaşana kadar tekrarlanır.
- Alınan her Numune (10 ml) 0,45 Naylon um filtreden süzülür.

Tüm işlemler sonrasında aktif maddeye ait toplam aktif madde miktarına karşı alan*DF değerleri kullanılarak bir grafik çizilir. Grafikte eğrinin lineer artışının bittiği nokta

değerlendirilerek aktif maddenin doygunluğa ulaştığı konsantrasyon (C_s) yaklaşık olarak belirlenir.

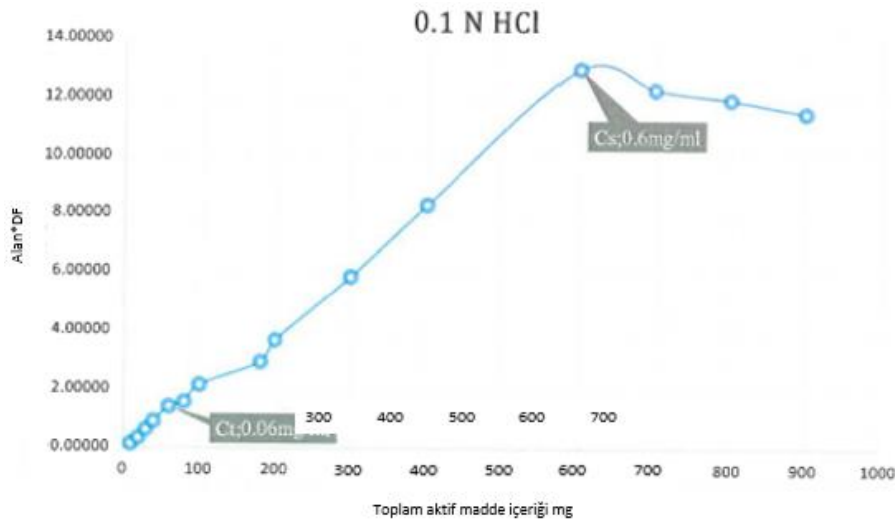
Sink koşuluna istinaden yapılan çözünme testinde, üründeki etkin maddenin etiket değerine göre bulunan çözünmüş etkin madde konsantrasyonu (C_t), bu etkin maddenin çözeltideki çözünürlüğünün (C_s) %20'sini geçmemelidir. ($C_t < C_s * 0,2$)

*DF 1/Örnek seyreltme katsayısı

0.1 M HCl ortamında yapılan çalışma sonuçları

Tablo 10. 0,1 M HCl Ortamı İçin Sonuç Tablosu

Solüsyon	Eklenen aktif madde miktarı (mg)	Toplam aktif madde miktarı (eşdeğer mg)	Aktif maddenin teorik konsantrasyonu (mg/ml)	DF	Alan*DF
C ₁	10	10	0,0100	1	0,15158
C ₂	10	20	0,0200	1	0,35706
C ₃	10	30	0,0300	1	0,64636
C ₄	10	40	0,0400	1	0,92358
C ₅	20	60	0,0600	50	1,42750
C ₆	20	80	0,0800	50	1,57950
C ₇	20	100	0,1000	50	2,16650
C ₈	80	180	0,1800	50	2,95250
C ₉	20	200	0,2000	50	3,68950
C ₁₀	100	300	0,3000	50	5,88000
C ₁₁	100	400	0,4000	50	8,33050
C ₁₂	200	600	0,6000	50	12,96000
C ₁₃	100	700	0,7000	50	12,26000
C ₁₄	100	800	0,8000	50	11,91975
C ₁₅	100	900	0,9000	50	11,4665



şekil 32. 0.1 M HCl sonuç grafiği

Aktif maddenin 0.1N HCl çözünme ortamındaki maksimum çözünürlüğü yaklaşık olarak $C_s=0,6$ mg/ml'dir.

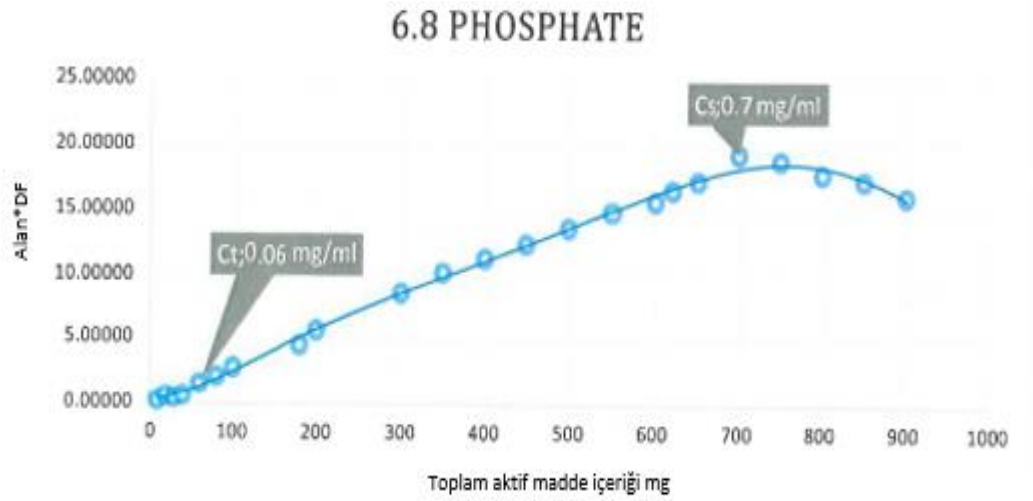
$$C_t=0,06 \text{ mg/ml}$$

$C_t < C_s * 0,2$ ifadesine göre $0,06 < 0,12$ koşulunu sağladığı için bu aktif madde için çözünme ortamı uygundur.

pH 6,8 fosfat ortamında yapılan çalışma sonuçları

Tablo 11. pH 6,8 Fosfat Ortamı İçin Sonuç Tablosu

Solüsyon	Eklenen aktif madde miktarı (mg)	Toplam aktif madde miktarı (eşdeğer mg)	Aktif maddenin teorik konsantrasyonu (mg/ml)	DF	Alan*DF
C ₁	10	10	0,0100	1	0,27422
C ₂	10	20	0,0200	1	0,64622
C ₃	10	30	0,0300	50	0,46850
C ₄	10	40	0,0400	50	0,71350
C ₅	20	60	0,0600	50	1,60450
C ₆	20	80	0,0800	50	2,20250
C ₇	20	100	0,1000	50	2,88150
C ₈	80	180	0,1800	50	4,61350
C ₉	20	200	0,2000	50	5,77750
C ₁₀	100	300	0,3000	50	8,64400
C ₁₁	50	350	0,3500	50	10,20900
C ₁₂	50	400	0,4000	50	11,30200
C ₁₃	50	450	0,4500	50	12,42300
C ₁₄	50	500	0,5000	50	13,65900
C ₁₅	50	550	0,5500	50	14,86300
C ₁₆	50	600	0,6000	50	15,70750
C ₁₇	20	620	0,6200	50	16,57850
C ₁₈	30	650	0,6500	50	17,2800
C ₁₉	50	700	0,7000	50	19,32200
C ₂₀	50	750	0,7500	50	18,85750
C ₂₁	50	800	0,8000	50	17,81750
C ₂₂	50	850	0,8500	50	17,33300
C ₂₃	50	900	0,9000	50	16,1300



Şekil 33. pH 6,8 fosfat ortamı sonuç grafiği

Aktif maddenin pH 6,8 fosfat çözünme ortamındaki maksimum çözünürlüğü yaklaşık olarak $C_s=0,7$ mg/ml'dir.

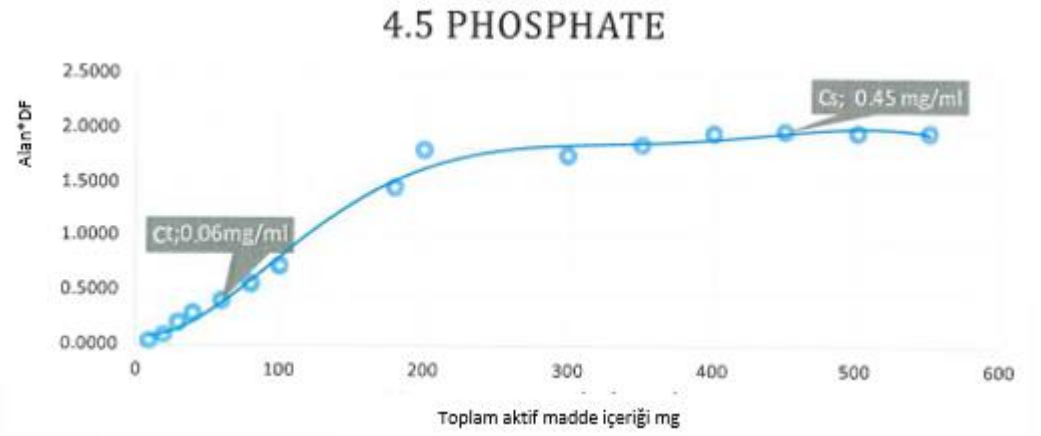
$$C_t=0,06 \text{ mg/ml}$$

$C_t < C_s \cdot 0,2$ ifadesine göre $0,06 < 0,14$ koşulunu sağladığından bu aktif madde için pH 6,8 fosfat çözünme ortamı uygundur.

pH 4,5 fosfat ortamında yapılan çalışma sonuçları

Tablo 12. pH 4,5 Fosfat Ortamı İçin Sonuç Tablosu

Solüsyon	Eklenen aktif madde miktarı (mg)	Toplam aktif madde miktarı (eşdeğer mg)	Aktif maddenin teorik konsantrasyonu (mg/ml)	DF	Alan*DF
C ₁	10	10	0,0100	1	0,0490
C ₂	10	20	0,0200	1	0,1063
C ₃	10	30	0,0300	1	0,2210
C ₄	10	40	0,0400	1	0,3082
C ₅	20	60	0,0600	1	0,4220
C ₆	20	80	0,0800	1	0,5773
C ₇	20	100	0,1000	1	0,7406
C ₈	80	180	0,1800	1	1,4595
C ₉	20	200	0,2000	50	1,8013
C ₁₀	100	300	0,3000	50	1,75325
C ₁₁	50	350	0,3500	50	1,85165
C ₁₂	50	400	0,4000	50	1,95770
C ₁₃	50	450	0,4500	50	1,97755
C ₁₄	50	500	0,5000	50	1,96535
C ₁₅	50	550	0,5500	50	1,96535



Şekil 34. pH 4,5 fosfat ortamı sonuç grafiği

Aktif maddenin pH 4,5 fosfat çözünme ortamındaki maksimum çözünürlüğü yaklaşık olarak $C_s=0,45$ mg/ml'dir.

$C_t=0,06$ mg/ml

$C_t < C_s * 0,2$ ifadesine göre $0,06 < 0,09$ koşulunu sağladığından bu aktif madde için pH 4,5 fosfat çözünme ortamı uygundur.

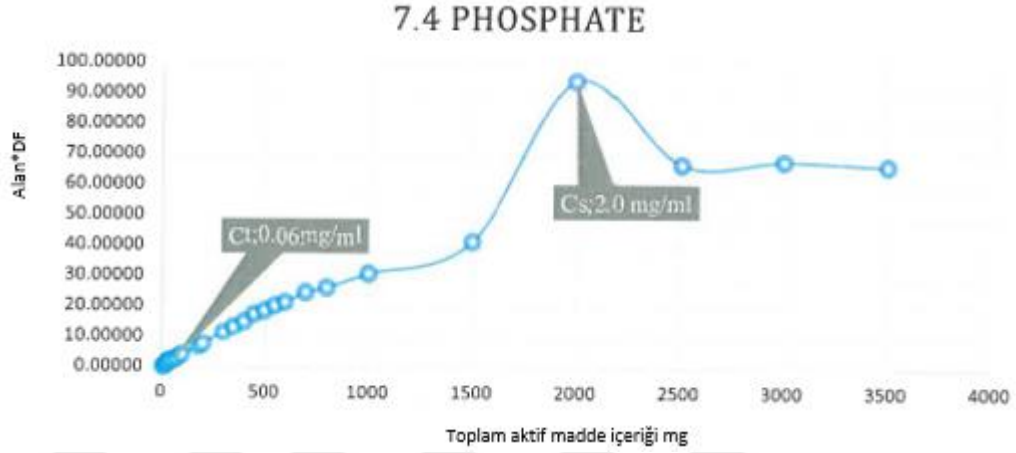
pH 7,4 fosfat ortamında yapılan çalışma sonuçları

Tablo 13. pH 7,4 Fosfat Ortamı İçin Sonuç Tablosu

Solüsyon	Eklenen aktif madde miktarı (mg)	Toplam aktif madde miktarı (eşdeğer mg)	Aktif maddenin teorik konsantrasyonu (mg/ml)	DF	Alan*DF
C ₁	10	10	0,0100	1	0,39908
C ₂	10	20	0,0200	1	0,78656
C ₃	10	30	0,0300	50	1,6650
C ₄	10	40	0,0400	50	2,29645
C ₅	20	60	0,0600	50	2,58180
C ₆	20	80	0,0800	50	3,35310
C ₇	20	100	0,1000	50	4,42045
C ₈	80	180	0,1800	50	7,95365
C ₉	20	200	0,2000	50	11,83245
C ₁₀	100	300	0,3000	50	13,72680
C ₁₁	50	350	0,3500	50	15,49225
C ₁₂	50	400	0,4000	50	18,04125
C ₁₃	50	450	0,4500	50	19,20240
C ₁₄	50	500	0,5000	50	20,89765
C ₁₅	50	550	0,5500	50	22,03980
C ₁₆	50	600	0,6000	50	25,20750
C ₁₇	100	700	0,7000	50	26,79900
C ₁₈	100	800	0,8000	50	31,41480
C ₁₉	200	1000	1,0000	50	42,07305
C ₂₀	500	1500	1,5000	50	94,81800

Tablo 13. (Devamı)

C ₂₁	500	2000	2,0000	1000	67,47400
C ₂₂	500	2500	2,5000	1000	68,52700
C ₂₃	500	3000	3,0000	1000	68,52700
C ₂₄	500	3500	3,5000	1000	66,98600



Şekil 35. pH 7,4 fosfat ortamı sonuç grafiği

Aktif maddenin pH 7,4 fosfat çözünme ortamındaki maksimum çözünürlüğü yaklaşık olarak $C_s=2,0$ mg/ml'dir.

$$C_t=0,06 \text{ mg/ml}$$

$C_t < C_s \cdot 0,2$ ifadesine göre $0,06 < 0,4$ koşulunu sağladığından bu aktif madde için pH 7,4 fosfat çözünme ortamı uygundur.

Değerlendirme: Çalışmadaki çözünme ortamına göre maksimum doyma konsantrasyonu (C_s), 0,1 M HCl için 0,6 mg/ml (%100 (C_t) konsantrasyonunda yaklaşık çözünürlük %58,45), pH 4,5 fosfat için 0,45 mg/ml (%100 (C_t) konsantrasyonunda yaklaşık çözünürlük %17,28), pH 6,8 fosfat için 0,70 mg/ml (%100 (C_t) konsantrasyonunda yaklaşık çözünürlük %65,70), pH 7,4 için 60 mg/ml fosfat (yaklaşık çözünürlük %100 (C_t) konsantrasyonu %105,72), her çözünme ortamı için 0,06 mg/ml'lik %100 konsantrasyon (C_t) alınmıştır. (60 mg Gliklazid için Etiket değeri (L)). $C_t < C_s \cdot 0,2$ koşulu 0,1 M HCl , pH 4,5 fosfat , 6,8 fosfat ve pH 7,4 fosfat ile sağlanır. Etken maddenin kullanıldığı ilaç formlarında kendi ortamı olarak pH 7,4 fosfat çözünme ortamı kullanılabilir.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Tablet Formülasyon Deneme Çalışmaları

Gliklazid hammaddesi ile uzun salınımlı tablet formülasyonu geliştirmek için deneme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Deneme çalışmalarında kullanılan polimerlerin miktarı üretim esnasında farklı oranlarda kullanılarak belirlenmiştir. Belirlenen miktarlar ile üretimler gerçekleştirilerek en uygun kullanılması gereken oran ile yapılan denemeler yansıtılmıştır. Deneme çalışmalarına ait formülasyon tablosu aşağıda detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 14. Deneme Çalışmaları Özet Tablosu

Hammadde adı	Deneme 1 (mg/tablet)	Deneme 2 (mg/tablet)	Deneme 3 (mg/tablet)	Deneme 4 (mg/tablet)	Deneme 5 (mg/tablet)
Gliklazid	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000
Maltodekstrin	*	*	*	*	*
Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat	*	*	*	*	*
Xanthan Gum	*	-	-	-	-
HPMC K100M	-	*	-	-	-
Povidon K-90	-	-	*	-	*
Povidon K-30	-	-	-	*	*
Etanol (%96)	*	*	*	*	*
Magnezyum Stearat	*	*	*	*	*

*Denemlere ait formülasyonda kullanılan hammaddeler

-Denemelerde bulunmayan hammaddeler

Deneme 1 üretim metodu

Seri Boyutu: 1000 Tablet

- Hammaddeler üretim formülüne uygun olarak tartılır.
- Gliklazid, Maltodekstrin, Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat ve Xanthan Gum High Shear Mixer içerisine yüklenerek aşağıdaki parametreler ile ön karışım prosesi uygulanır.

Tablo 15. Deneme 1 Ön Karışım Parametreleri

Ön Karışım Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırıcı Hızı	25 rpm	Ön Karışım Aşaması
Parçalayıcı Hızı	Kapalı	
Karıştırma Süresi	10 dk	

- Elde edilen toz karışım % 96'lık Etanol ile aşağıdaki parametreler ile granüle edilir.

Tablo 16. Deneme 1 Yaş Granülasyon Parametreleri

Yaş Granülasyon Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırıcı Hızı	25 rpm	Yaş Granülasyon Aşaması
Karıştırma Süresi	3 dk	
Pompa Hızı	25 rpm	
Parçalayıcı Hızı	1500 rpm	Yaş Granülasyon Aşaması Sonrası
Karıştırıcı Hızı	25 rpm	
Karıştırma Süresi	1 dk	
Parçalayıcı Hızı	1500 rpm	
Sıkıştırma kuvveti	5-10 kw	

- Elde edilen granüllere homojen bir kurutma sağlanabilmesi için aşağıdaki parametreler yaş eleme prosesi uygulanır.

Tablo 17. Yaş Eleme Parametreleri

Yaş Eleme Parametreleri		
Elek Boyutu	9525 μ	Yaş Eleme Aşaması
Elek Hızı	1000 rpm	

- Elde edilen yaş granüller akışkan yataklı kurutucu içerisinde nemi %1-%3 aralığında olacak şekilde aşağıdaki parametreler ile kurutulur.

Tablo 18. Deneme 1 Kurutma Parametreleri

Kurutma Parametreleri		Proses Adımları
Giriş Hava Sıcaklığı	50°C	Kurutma Aşaması
Giriş Hava Miktarı	60 CFM	
Silkeleme Periyodu	5 saniye	
Ürün Sıcaklığı	35-40°C	
Çıkış Hava Sıcaklığı	30-35°C	

- Elde edilen kuru granüller osülatör tipi elekten elenir.

Tablo 19. Deneme 1 Kuru Eleme Parametreleri

Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	1,2 mm	Kuru Eleme Aşaması
Eleme Hızı	3 m/s	

- Elenen karışım üzerine aşağıdaki parametrelerde elenmiş Magnezyum Stearat eklenerek final karıştırma prosesi uygulanır.

Tablo 20. Deneme 1 Final Karışım Eleme Parametreleri

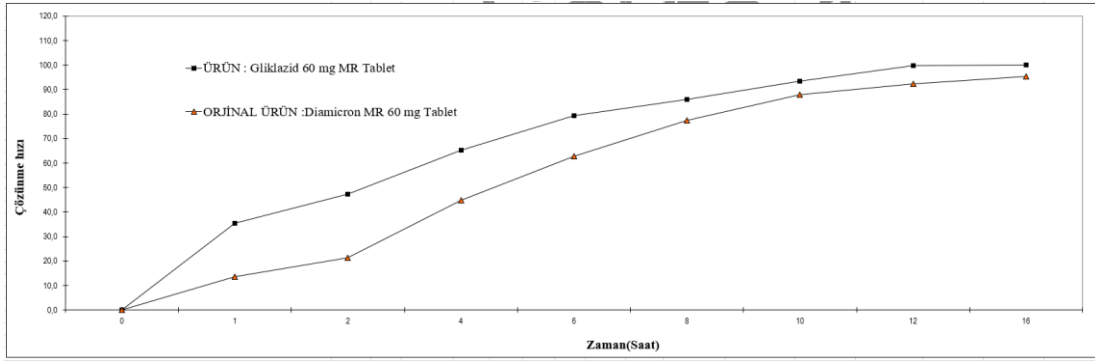
Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	900 mikron	Elenme Aşaması
Final Karıştırma Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırma hızı	12 rpm	Final Karıştırma Aşaması
Karıştırma süresi	3 dk	

- Elde edilen final karışıma tablet baskı makinesinde belirlenen spesifikasyonlara uygun şekilde tablet baskı prosesi uygulanır.

Değerlendirme: Gliklazid hammaddesi ile Xanthan Gum polimerinin formülasyonu sonucunda çözünürlük çalışmaları yapılmıştır. Çözünürlük çalışması piyasada bulunan Diamicon MR 60 mg Film Tablet ile karşılaştırılmalı olarak yapılmıştır. Çözünme hızı sink koşulunda belirlen pH 7,4 fosfat ortamında bölüm 3,3’de verilen metot ile yapılmaktadır. Aşağıdaki tabloda da gösterildiği üzere test ürüne (Gliklazid 60 mg Tablet) karşılık orijinal ürün (Diamicon MR 60 mg Tablet) karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalı çözünme hızı profilinde de görüleceği üzerine test ürünümüzün çözünme hızı orijinal ürün daha hızlı gerçekleşmektedir. Bu sonucuna istinaden Gliklazid hammaddesinin uzun salınım sağlaması için uygun polimerin Xanthan Gum olmadığı anlaşılmıştır.

Tablo 21. Deneme 1 f₂ Değerlendirme Tablosu

	Zaman (Saat)								
	0	1	2	4	6	8	10	12	16
Test Ürün (%)	0,0	35,00	47,00	65,00	79,00	85,00	93,00	99,00	100,10
Orijinal Ürün (%)	0,0	13,74	21,34	44,93	62,85	77,52	87,94	92,43	95,25
Benzerlik faktörü (f₂)	40,01								



Şekil 36. Deneme 1 çözünme hızı profili

Deneme 2 üretim metodu

Seri boyutu: 1000 tablet

- Hammaddeler üretim formülüne uygun olarak tartılır.
- Gliklazid, Maltodekstrin, Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat ve Hidroksipropil metilselülozun (HPMC K100M) High Shear Mixer içerisine yüklenerek aşağıdaki parametreler ile ön karışım prosesi uygulanır.

Tablo 22. Deneme 2 Ön Karıştırma Parametreleri

Ön Karışım Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırıcı Hızı	25 rpm	Ön Karışım Aşaması
Parçalayıcı Hızı	Kapalı	
Karıştırma Süresi	10 dk	

- Elde edilen toz karışım % 96'lık Etanol ile aşağıdaki parametreler ile granüle edilir.

Tablo 23. Deneme 2 Yaş Granülasyon Parametreleri

Yaş Granülasyon Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırıcı Hızı	25 rpm	Yaş Granülasyon Aşaması
Süre	3 dk	
Pompa Hızı	25 rpm	
Parçalayıcı Hızı	1500 rpm	Yaş Granülasyon Aşaması Sonrası
Karıştırıcı Hızı	25 rpm	
Süre	1 dk	
Parçalayıcı Hızı	1500 rpm	
Sıkıştırma kuvveti	5-10 kw	

- Elde edilen granüllere homojen bir kurutma sağlanabilmesi için aşağıdaki parametreler yaş eleme prosesi uygulanır.

Tablo 24. Deneme 2 Yaş Eleme Parametreleri

Yaş Eleme Parametreleri		
Elek Boyutu	9525 µ	Yaş Eleme Aşaması
Elek Hızı	1000 rpm	

- Elde edilen yaş granüller akışkan yataklı kurutucu içerisinde nemi %1-%3 aralığında olacak şekilde aşağıdaki parametreler ile kurutulur.

Tablo 25. Deneme 2 Kurutma Parametreleri

Kurutma Parametreleri		Proses Adımları
Giriş Hava Sıcaklığı	50°C	Kurutma Aşaması
Giriş Hava Miktarı	60 CFM	
Silkeleme Periyodu	5 saniye	
Ürün Sıcaklığı	35-40°C	
Çıkış Hava Sıcaklığı	30-35°C	

- Elde edilen kuru granüller osülatör tipi elekten elenir.

Tablo 26. Deneme 2 Kuru Eleme Parametreleri

Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	1,2 mm	Kuru Eleme Aşaması
Eleme Hızı	3 m/s	

- Elenen karışım üzerine aşağıdaki parametrelerde elenmiş Magnezyum Stearat eklenerek final karıştırma prosesi uygulanır.

Tablo 27. Deneme 2 Final Karışım Eleme Parametreleri

Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	900 mikron	Final Karışım Eleme Aşaması
Final Karıştırma Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırma hızı	12 rpm	Final Karıştırma Aşaması
Karıştırma süresi	3 dk	

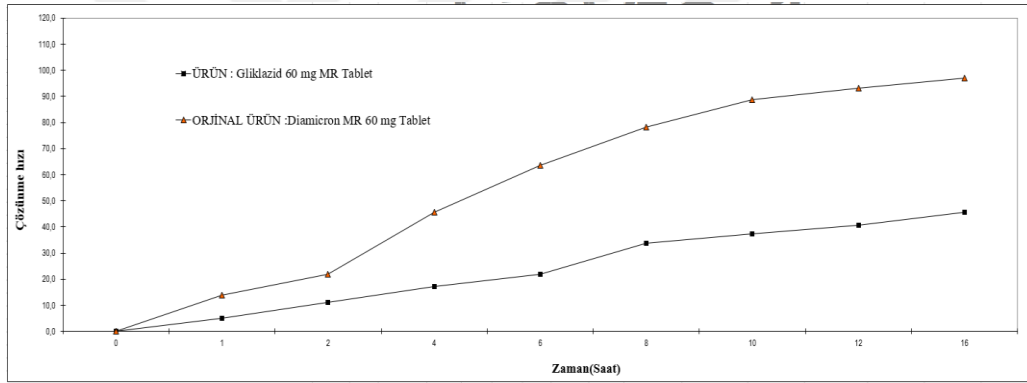
- Elde edilen final karışıma tablet baskı makinesinde belirlenen spesifikasyonlara uygun şekilde tablet baskı prosesi uygulanır.

Değerlendirme: Gliklazid hammaddesi ile Hidroksipropil metilselülozun (HPMC K100M) polimerinin formülasyonu sonucunda çözünürlük çalışmaları yapılmıştır. Çözünürlük çalışması piyasada bulunan Diamicron MR 60 mg Film Tablet ile karşılaştırılmalı olarak

yapılmıştır. Çözünme hızı sink koşulunda belirlen pH 7,4 fosfat ortamında bölüm 3,3’de verilen metot ile yapılmaktadır. Aşağıdaki tabloda da gösterildiği üzere test ürüne (Gliklazid 60 mg Tablet) karşılık orijinal ürün (Diamicron MR 60 mg Tablet) karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalı çözünme hızı profilinde de görüleceği üzere test ürünümüzün çözünme hızı orijinal ürüne göre daha yavaş gerçekleşmektedir. Bu sonuca istinaden Gliklazid hammaddesinin uzun salınım sağlaması için uygun polimerin Hidroksipropil metilselülozun (HPMC K100M) olmadığı anlaşılmıştır.

Tablo 28. Deneme 2 f_2 Değerlendirme Tablosu

	Zaman (Saat)								
	0	1	2	4	6	8	10	12	16
Test Ürün (%)	0,0	5,06	11,05	17,12	21,87	33,65	37,45	40,75	45,76
Orijinal Ürün (%)	0,0	13,76	21,97	45,62	63,54	78,12	88,65	93,12	96,91
Benzerlik Faktörü (f_2)	19,97								



Şekil 37. Deneme 2 çözünme hızı profili

Deneme 3 üretim metodu

Seri boyutu: 1000 tablet

- Hammaddeler üretim formülüne uygun olarak tartılır.
- Gliklazid, Maltodekstrin, Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat ve Povidon K90 High Shear Mixer içerisine yüklenerek aşağıdaki parametreler ile ön karışım prosesi uygulanır.

Tablo 29. Deneme 3 Ön Karışım Parametreleri

Ön Karışım Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırıcı Hızı	50 rpm	Ön Karışım Aşaması
Parçalayıcı Hızı	Kapalı	
Karıştırma Süresi	10 dk	

- Elde edilen toz karışım % 96'lık Etanol ile aşağıdaki parametreler ile granüle edilir.

Tablo 30. Deneme 3 Yaş Granülasyon Parametreleri

Yaş Granülasyon Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırıcı Hızı	50 rpm	Yaş Granülasyon Aşaması
Süre	5 dk	
Pompa Hızı	150 rpm	
Parçalayıcı Hızı	1500 rpm	
Karıştırıcı Hızı	50 rpm	Yaş Granülasyon Aşaması Sonrası
Süre	1 dk	
Parçalayıcı Hızı	1500 rpm	
Sıkıştırma kuvveti	5-10 kw	

- Elde edilen granüllere homojen bir kurutma sağlanabilmesi için aşağıdaki parametreler yaş eleme prosesi uygulanır.

Tablo 31. Deneme 3 Yaş Eleme Parametreleri

Yaş Eleme Parametreleri		
Elek Boyutu	9525 μ	Yaş Eleme Aşaması
Elek Hızı	1000 rpm	

- Elde edilen yaş granüller akışkan yataklı kurutucu içerisinde nemi %1-%3 aralığında olacak şekilde aşağıdaki parametreler ile kurutulur.

Tablo 32. Deneme 3 Kurutma Parametreleri

Kurutma Parametreleri		Proses Adımları
Giriş Hava Sıcaklığı	50°C	Kurutma Aşaması
Giriş Hava Miktarı	2500 m ³ /saat	
Silkeleme Periyodu	5 saniye	
Ürün Sıcaklığı	35-40°C	
Çıkış Hava Sıcaklığı	30-35°C	

- Elde edilen kuru granüller Osülatör tipi elekten elenir.

Tablo 33. Deneme 3 Kuru Eleme Parametreleri

Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	1,2 mm	Kuru Eleme Aşaması
Eleme Hızı	3 m/s	

- Elenen karışım üzerine aşağıdaki parametrelerde elenmiş Magnezyum Stearat eklenerek final karıştırma prosesi uygulanır.

Tablo 34. Deneme 3 Final Karışım Eleme Parametreleri

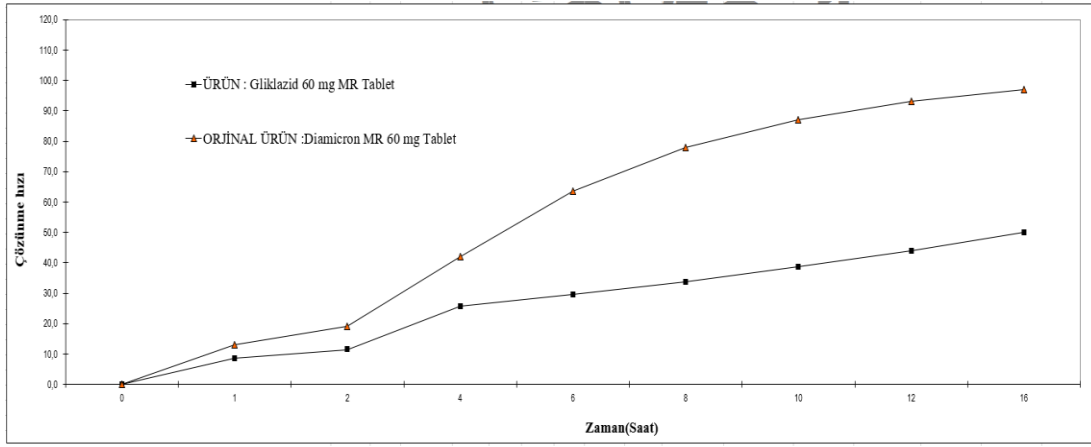
Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	900 mikron	Eleme Aşaması
Final Karıştırma Parametreleri		
Karıştırma hızı	12 rpm	Final Karıştırma Aşaması
Karıştırma süresi	3 dk	

- Elde edilen final karışıma tablet baskı makinesinde belirlenen spesifikasyonlara uygun şekilde tablet baskı prosesi uygulanır.

Değerlendirme: Gliklazid hammaddesi ile Polivinilpirolidon (Povidon K90) polimerinin formülasyonu sonucunda çözünürlük çalışmaları yapılmıştır. Çözünürlük çalışması piyasada bulunan Diamcron MR 60 mg Film Tablet ile karşılaştırılmalı olarak yapılmıştır. Çözünme hızı sink koşulunda belirlen pH 7,4 fosfat ortamında bölüm 3,3’de verilen metot ile yapılmaktadır. Aşağıdaki tabloda da gösterildiği üzere test ürüne (Gliklazid 60 mg Tablet) karşılık orijinal ürün (Diamcron MR 60 mg Tablet) karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalı çözünme hızı profilinde de görüleceği üzerine test ürünümüzün çözünme hızı orijinal ürüne göre daha yavaş gerçekleşmektedir. Bu sonuca istinaden Gliklazid hammaddesinin uzun salınım sağlaması için uygun polimerin Polivinilpirolidon (Povidon K90) olmadığı anlaşılmıştır.

Tablo 35. Deneme 3 f₂ Değerlendirme Tablosu

	Zaman (Saat)								
	0	1	2	4	6	8	10	12	16
Test Ürün (%)	0,0	8,65	11,54	25,87	29,54	33,65	38,65	43,87	49,98
Orijinal Ürün (%)	0,0	12,97	19,04	41,98	63,47	78,03	86,95	93,23	97,13
Benzerlik faktörü (f ₂)	22,09								



Şekil 38. Deneme 3 çözünme hızı profili

Deneme 4 üretim metodu

Seri boyutu: 1000 tablet

- Hammaddeler üretim formülüne uygun olarak tartılır.
- Gliklazid, Maltodekstrin, Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat ve Povidon K30 High Shear Mixer içerisine yüklenererek aşağıdaki parametreler ile ön karışım prosesi uygulanır.

Tablo 36. Deneme 4 Ön Karışım Parametreleri

Ön Karışım Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırıcı Hızı	25 rpm	Ön Karışım Aşaması
Parçalayıcı Hızı	Kapalı	
Karıştırma Süresi	10 dk	

- Elde edilen toz karışım % 96'lık Etanol ile aşağıdaki parametreler ile granüle edilir.

Tablo 37. Deneme 4 Yaş Granülasyon Parametreleri

Yaş Granülasyon Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırıcı Hızı	25 rpm	Yaş Granülasyon Aşaması
Karıştırma Süresi	3 dk	
Pompa Hızı	25 rpm	
Parçalayıcı Hızı	1500 rpm	
Karıştırıcı Hızı	25 rpm	Yaş Granülasyon Aşaması Sonrası
Karıştırma Süresi	1 dk	
Parçalayıcı Hızı	1500 rpm	
Sıkıştırma kuvveti	5-10 kw	

- Elde edilen granüllere homojen bir kurutma sağlanabilmesi için aşağıdaki parametreler yaş eleme prosesi uygulanır.

Tablo 38. Deneme 4 Yaş Eleme Parametreleri

Yaş Eleme Parametreleri		
Elek Boyutu	9525 μ	Yaş Eleme Aşaması
Elek Hızı	1000 rpm	

- Elde edilen yaş granüller akışkan yataklı kurutucu içerisinde nemi %1-%3 aralığında olacak şekilde aşağıdaki parametreler ile kurutulur.

Tablo 39. Deneme 4 Kurutma Parametreleri

Kurutma Parametreleri		Proses Adımları
Giriş Hava Sıcaklığı	50°C	Kurutma Aşaması
Giriş Hava Miktarı	60 CFM	
Silkeleme Periyodu	5 saniye	
Ürün Sıcaklığı	35-40°C	
Çıkış Hava Sıcaklığı	30-35°C	

- Elde edilen kuru granüller Osülatör tipi elekten elenir.

Tablo 40. Deneme 4 Kuru Eleme Parametreleri

Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	1,2 mm	Kuru Eleme Aşaması
Eleme Hızı	3 m/s	

- Elenen karışım üzerine aşağıdaki parametrelerde elenmiş Magnezyum Stearat eklenerek final karıştırma prosesi uygulanır.

Tablo 41. Deneme 4 Final Karışım Eleme Parametreleri

Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	900 mikron	Eleme Aşaması
Final Karıştırma Parametreleri		
Karıştırma hızı	12 rpm	Final Karıştırma Aşaması
Karıştırma süresi	3 dk	

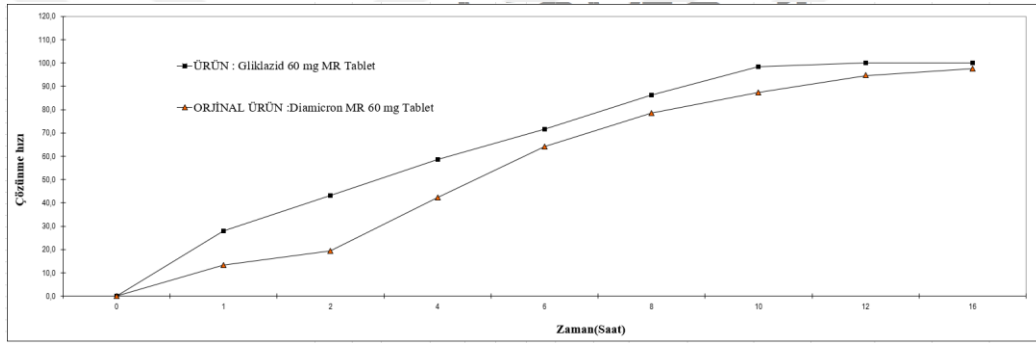
- Elde edilen final karışıma tablet baskı makinesinde belirlenen spesifikasyonlara uygun şekilde tablet baskı prosesi uygulanır.

Değerlendirme: Gliklazid hammaddesi ile Polivinilpirolidon (Povidon K30) polimerinin formülasyonu sonucunda çözünürlük çalışmaları yapılmıştır. Çözünürlük çalışması piyasada bulunan Diamicon MR 60 mg Film Tablet ile karşılaştırılmalı olarak yapılmıştır.

Çözünme hızı sink koşulunda belirlen pH 7,4 fosfat ortamında bölüm 3,3’de verilen metot ile yapılmaktadır. Aşağıdaki tabloda da gösterildiği üzere test ürüne (Gliklazid 60 mg Tablet) karşılık orijinal ürün (Diamicron MR 60 mg Tablet) karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalı çözünme hızı profilinde de görüleceği üzere test ürünümüzün çözünme hızı orijinal ürüne göre daha hızlı gerçekleşmektedir. Bu sonuca istinaden Gliklazid hammaddesinin uzun salınım sağlaması için uygun polimerin Polivinilpirolidon (Povidon K30) olmadığı anlaşılmıştır.

Tablo 42. Deneme 4 f_2 Değerlendirme Tablosu

	Zaman (Saat)								
	0	1	2	4	6	8	10	12	16
Test Ürün (%)	0,0	28,00	43,23	58,51	71,54	86,32	98,34	100,10	100,17
Orijinal Ürün (%)	0,0	13,23	19,43	42,38	64,23	78,54	87,34	94,67	97,65
Benzerlik faktörü (f_2)	44,53								



Şekil 39. Deneme 4 çözünme hızı profili

Deneme 5 üretim metodu

Seri boyutu: 1000 tablet

- Hammaddeler üretim formülüne uygun olarak tartılır.
- Gliklazid, Maltodekstrin, Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat Povidon K-90 ve Povidon K-30’un %16,67 si High Shear Mixer içerisine yüklenerek aşağıdaki parametreler ile ön karışım prosesi uygulanır.

Tablo 43. Deneme 5 Ön Karıştırma Parametreleri

Ön Karışım Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırıcı Hızı	25 rpm	Ön Karışım Aşaması
Parçalayıcı Hızı	Kapalı	
Karıştırma Süresi	10 dk	

- Karışım üzerine %96’lık Etanol ilave edilerek aşağıdaki parametreler ile granülasyon işlemi yapılır.

Tablo 44. Deneme 5 Yaş Granülasyon Parametreleri

Yaş Granülasyon Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırıcı Hızı	25 rpm	Yaş Granülasyon Sırasında
Süre	3 dk	
Pompa Hızı	25 rpm	
Parçalayıcı Hızı	1500 rpm	
Karıştırıcı Hızı	25 rpm	Yaş Granülasyon Sonrasında
Süre	1 dk	
Parçalayıcı Hızı	1500 rpm	
Sıkıştırma kuvveti	5-10 kw	

- Elde edilen granüllere homojen bir kurutma sağlanabilmesi için aşağıdaki parametreler yaş eleme prosesi uygulanır.

Tablo 45. Deneme 5 Yaş Eleme Parametreleri

Yaş Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	9525 μ	Yaş Eleme Aşaması
Elek Hızı	1000 RPM	

- Elde edilen yaş granüller akışkan yataklı kurutucu içerisinde nemi %1-%3 aralığında olacak şekilde aşağıdaki parametreler ile kurutulur.

Tablo 46. Deneme 5 Kurutma Parametreleri

Kurutma Parametreleri		Proses Adımları
Giriş Hava Sıcaklığı	50°C	Kurutma Aşaması
Giriş Hava Miktarı	60 CFM	
Silkeleme Periyodu	5 saniye	
Ürün Sıcaklığı	35-40°C	
Çıkış Hava Sıcaklığı	30-35°C	

- Elde edilen kuru granüller osülatör tipi elekten elenir.

Tablo 47. Deneme 5 Kuru Eleme Parametreleri

Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	1,2 mm	Kuru Eleme Aşaması
Eleme Hızı	3 m/s	

- Elenmiş kuru granüller üzerine Povidon K-30'un %83,33 ü ilave edilerek karıştırılır.

- Elenen karışım üzerine aşağıdaki parametrelerde elenmiş Magnezyum Stearat eklenerek final karıştırma prosesi uygulanır.

Tablo 48. Deneme 5 Final Karışım ve Eleme Parametreleri

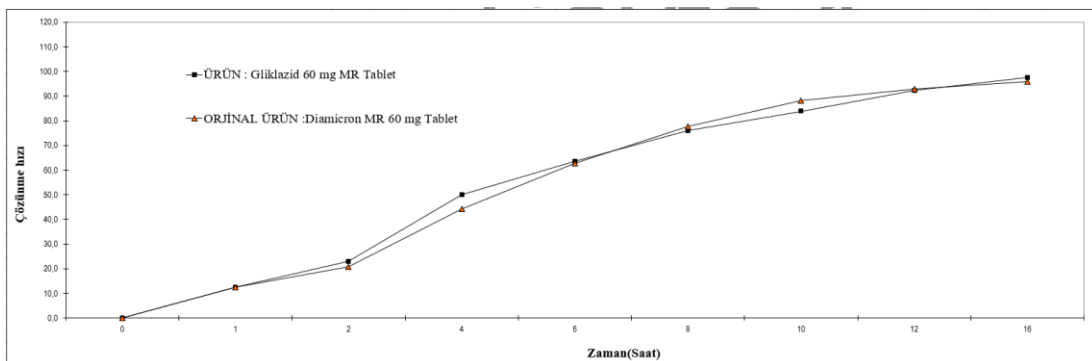
Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	900 mikron	Eleme Aşaması
Final Karıştırma Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırma hızı	12 rpm	Final Karıştırma Aşaması
Karıştırma süresi	3 dk	

- Elde edilen final karışıma tablet baskı makinesinde belirlenen spesifikasyonlara uygun şekilde tablet baskı prosesi uygulanır.

Değerlendirme: Gliklazid hammaddesi ile Povidon K30 ve Povidon K90 polimerlerinin formülasyonu sonucunda çözünürlük çalışmaları yapılmıştır. Çözünürlük çalışması piyasada bulunan Diamicron MR 60 mg Film Tablet ile karşılaştırılmalı olarak yapılmıştır. Çözünme hızı sink koşulunda belirlen pH 7,4 fosfat ortamında bölüm 3,3’de verilen metot ile yapılmaktadır. Aşağıdaki tabloda da gösterildiği üzere test ürüne (Gliklazid 60 mg Tablet) karşılık orijinal ürün (Diamicron MR 60 mg Tablet) karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalı çözünme hızı profilinde de görüleceği üzere test ürünümüzün çözünme hızı orijinal ürün ile benzer profil sergilemektedir. Bu sonuca istinaden Gliklazid hammaddesinin uzun salınım sağlaması için uygun polimerin Povidon K30 ve Povidon K90 karışımı olduğu anlaşılmıştır.

Tablo 49. Deneme 5 f₂ Değerlendirme Tablosu

	Zaman (saat)								
	0	1	2	4	6	8	10	12	16
Test Ürün (%)	0,0	12,37	22,97	50,18	63,68	75,93	83,90	92,44	97,49
Orijinal Ürün (%)	0,0	12,59	20,78	44,37	62,67	77,63	88,13	92,89	95,98
Benzerlik faktörü (f₂)	76,31								



Şekil 40. Çözünme hızı profili

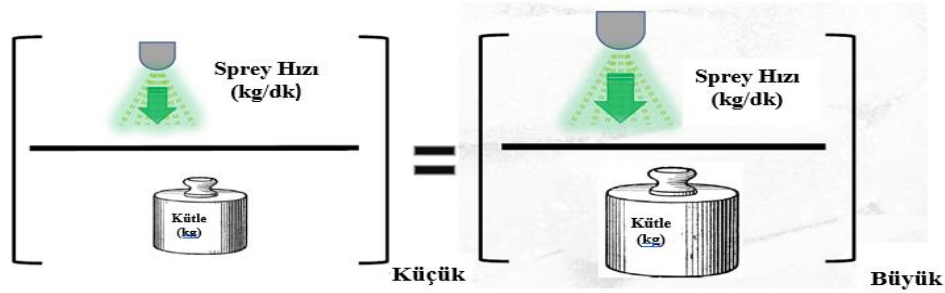
Gerçekleştirilen deneme üretimleri sonucunda Deneme 5'in fiziksel ve kimyasal analiz sonuçları değerlendirildiğinde spesifikasyonları sağladığı gerekçesiyle Deneme 5'e ait formülasyon ve üretim parametreleri ile ölçek büyütme çalışması gerçekleştirilmesi kararlaştırılmıştır. Deneme 5'in üretim parametreleri baz alınarak büyütülecek seri boyutuna göre aşağıdaki High Shear Mixer ve Akışkan Yataklı kurutucu formülleri üzerinden hesaplamalar yapılarak çalışmalar tamamlanmıştır.

Laboratuvar Ölçekli Çalışmaların Büyük Ölçekli Çalışmalara Geçişi Sırasında Kullanılması Gereken Teorik Formüller

High shear mixer parametre dönüşümleri

High shear mixer spray hızının belirlenmesi

Küçük ölçek çalışmasında yakalanan granülün kalitesini aynı şekilde yakalayabilmek için; küçük ölçekli çalışma sırasında granülasyon çözeltisinin toz karışım kütlesine 1 dakikadaki püskürtme oranı, büyük ölçekli çalışma sırasındaki toz karışım kütle/püskürtme hızına eşit olmalıdır.



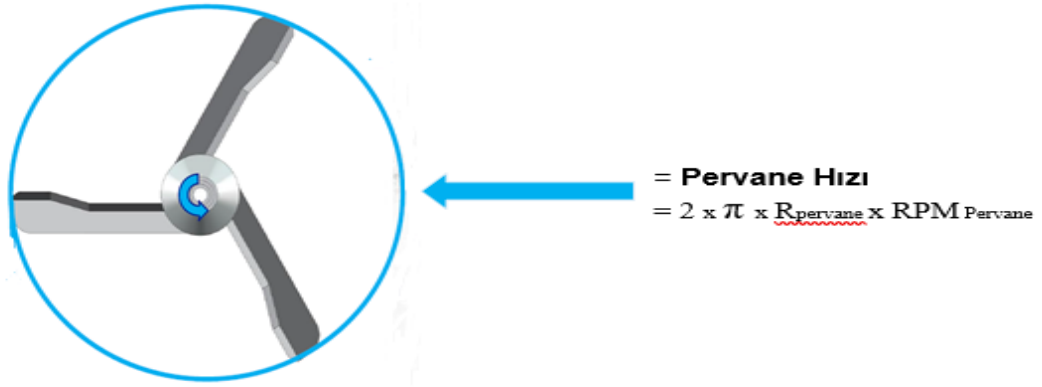
Şekil 41. Kütleye göre spray hızının belirlenmesi

Küçük ölçekli çalışmalar sırasında 1000 tabletlik üretimler yapılmış Deneme 5'te 3 kg'lık iç faz karışımına 3 dakika içerisinde 25 rpm hızında 1,8 kg granülasyon çözeltisi verilmiştir. Bu parametreler göz önünde bulundurularak büyük ölçekli çalışma sırasında Sprey Hızı aşağıdaki gibi olmalıdır.

$$\text{Sprey Hızı} = \frac{25 \text{ rpm (1,8 kg/3 dk)}}{3 \text{ kg}} = \frac{x \text{ rpm (18 kg/3 dk)}}{30 \text{ kg}} = \text{Spreyleme hızı 250 rpm olmalıdır.}$$

High shear mixer pervane dönüş hızının belirlenmesi

Küçük ölçek çalışmasında yakalanan granülün kalitesini aynı şekilde yakalayabilmek için; küçük ölçekli çalışma sırasında karıştırıcı hızının gücü büyük ölçekli çalışma ile paralel olmalıdır.



Şekil 42. High shear mixer pervane hızı

Laboratuvar Ölçekli High Shear Mixer Pervane Çapı	:15 cm
Büyük Ölçekli High Shear Mixer Pervane Çapı	:120 cm

Tablo 50. High Shear Mixer Pervane Hızı Hesaplama Tablosu

Laboratuvar Ölçekli High Shear Mixer Hız Parametresi	Büyük Ölçekli High Shear Mixer Hız Parametresi **
Pervane Hızı = $2 \times 3,14 \times 15 \times 25 = 2355$ rpm/dk	Pervane Hızı = $2 \times 3,14 \times 120 \times X = 2355$ rpm/dk X = 3,125
3 kg'lık iç fazı 15 pervane çapıyla 25 rpm'de 3 dakika karıştırmıştır.	30 kg'lık iç fazı 120 pervane çapıyla 78,125 rpm'de 3 dakika karıştırmalıdır.

** Büyük ölçekli High Shear Mixer'de 78,125 rpm karıştırma hızına en yakın 80 rpm karıştırma hızı olduğundan dolayı çalışmalar sırasında karıştırma hızı 80 rpm'e set edilecektir.

High Shear Mixer Parçalayıcı Hızının Belirlenmesi

Parçalayıcı Hızının parametresi laboratuvar ve büyük ölçekli çalışmalarda High Shear Mixer ekipmanında aynı parametreler var ise değiştirilmeksizin uygulanmalıdır.

** Laboratuvar ölçekli ve büyük ölçekli High Shear Mixer'de minimum (1500 rpm) ve maximum 3000 rpm) parçalayıcı hızı bulunduğundan dolayı parametreler değiştirilmeksizin set edilecektir.

Tüm bu hesaplamalar sonucunda yaş granülasyon prosesinde ölçek büyütme sırasında uygulanacak proses parametreleri aşağıdaki gibidir.

Tablo 51. Karşılaştırmalı High Shear Mixer Üretim Parametreleri

Laboratuvar Ölçekli Çalışma High Shear Mixer		Büyük Ölçekli Çalışma High Shear Mixer	
Karıştırıcı Hızı	25 rpm	Karıştırıcı Hızı	80 rpm
Karıştırma Süresi	3 dk	Karıştırma Süresi	3 dk
Sprey Hızı	25 rpm	Sprey Hızı	250 rpm
Parçalayıcı Hızı	1500 rpm	Parçalayıcı Hızı	1500 rpm

Akışkan yataklı kurutucu parametre dönüşümleri

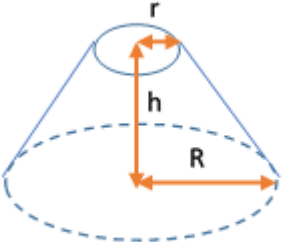
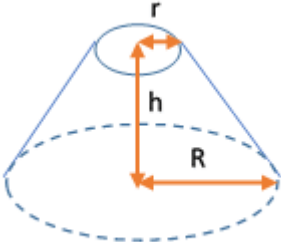
Laboratuvar ölçekli akışkan yataklı kurutucularda sprej granülasyon veya kurutma proseslerini spesifikasyonlara uygun şekilde uygulayarak kabul edilebilir ürün geliştirebilmek için makul bir zaman dilimi gerektirmektedir. Geliştirilen ürünlerin büyük boyutlara ölçeklendirmesinde laboratuvar ölçeği ile aynı kalitede sonuçlar vermesi ürünü geliştirenler tarafından hedeflenmektedir. Laboratuvar ölçeğinde ürüne dair kritik ekipman ve parametreler iyi şekilde belirlenmemişse ölçeklendirme konusunda istenilen hedeflere ulaşılamaması yüksek olasılıklıdır. Akışkan Yataklı Kurutucuda sprej granülasyon ve kurutma prosesleri için yaygın olarak kullanılan teorik ölçeklendirme uygulamaları aşağıdaki gibi ölçeklendirilmektedir.

Akışkan yataklı kurutucu hacim hesaplanması

Akışkan Yataklı Kurutucu teknolojisinde spreyleme veya kurutma yapılması planlanan ürünün hacmini hesaplayabilmek için kesik koni formülü kullanılır. **R** kesik koninin taban dairesinin yarı çapı, **r** tavan dairesinin yarı çapı ve **h** koninin yüksekliği olmak üzere;

$\frac{\pi}{3}h(R^2 + r^2 + Rr)$ formülüyle hesaplanır.

Tablo 52. Akışkan Yataklı Kurutucu Hacim Hesaplama Tablosu

Laboratuvar Ölçekli Akışkan Yataklı Kurutucu Hacminin Hesaplanması	Büyük Ölçekli Akışkan Yataklı Kurutucu Hacminin Hesaplanması
	
Kesik Koni	Kesik Koni
R :15 cm	R: 90 cm
r :10 cm	r : 60 cm
h : 40 cm	h : 120 cm
Hacim = $\frac{3,14}{3} \times 40 (15 \times 15 + 10 \times 10 + 15 \times 10)$	Hacim = $\frac{3,14}{3} \times 120 (60 \times 60 + 90 \times 90 + 60 \times 90)$
Laboratuvar Ölçekli Akışkan Yataklı Kurutucu	Büyük Ölçekli Akışkan Yataklı Kurutucu
= 19,8 ~20 L	= 196,3 ~200 L

Akışkan yataklı kurutucuda giriş hava miktarı hesaplanması

Akışkan Yataklı Kurutucunun alt ızgara (hava dağıtım plakasında) hava akışkanlığını koruyabilmek için alt hazne ızgarasının kesit alanı kullanılarak aşağıdaki gibi ölçeklendirme yapılmaktadır.

Tablo 53. Akışkan Yataklı Kurutucuda Izgara Alanlarının Tanımları Tablosu

Alt Izgara Alanlarının Hesaplanması $A = \pi r^2$	
A1	Laboratuvar Ölçekli Akışkan Yataklı Kurutucu Alt Izgara Alanı (m ²)
A2	Büyük Ölçekli Akışkan Yataklı Kurutucu Alt Izgara Alanı (m ²)
AV1	Laboratuvar Ölçekli Akışkan Yataklı Kurutucu Hava Hacmi (CFM)
AV2	Büyük Ölçekli Akışkan Yataklı Kurutucu Hava Hacmi (CFM)

Tablo 54. Akışkan Yataklı Kurutucuda Izgara Alanı Hesaplanması Tablosu

Izgara Alanları	Laboratuvar Ölçekli Akışkan Yataklı Kurutucu	Büyük Ölçekli Akışkan Yataklı Kurutucu **
$A = \text{Alt Izgara Alanı (m}^2\text{)}$	$3,14 \times 0,1 \times 0,1 = 0,0314 \text{ m}^2$	$3,14 \times 0,6 \times 0,6 = 1,13 \text{ m}^2$
$r = \text{Alt Izgara Yarıçapı (m)}$	$10 \text{ cm} = 0,1 \text{ m}$	$60 \text{ cm} = 0,6 \text{ m}$
$AV_2 = AV_1 A_2 / A_1$ *	$AV_2 = 2142 \times 0,03 / 1,13 = 80682 \text{ CFM}$ $= 80682 \text{ CFM} / 0,028 = 2259 \text{ m}^3/\text{h}$	

* $1 \text{ m}^3/\text{h} = 0,028 \text{ CFM}$ kabul edilmiştir.

** Büyük ölçekli çalışma yapılırken Akışkan Yataklı Kurutucunun giriş hava miktarı $2259 \text{ m}^3/\text{h}$ değerine en yakın olan $2500 \text{ m}^3/\text{h}$ değerine set edilecektir.

Akışkan yataklı kurutucu giriş hava sıcaklığı hesaplama

Akışkan Yataklı Kurutucularda ürün geliştirirken büyük ve küçük ölçekli ekipmanlarda giriş hava sıcaklıkları set edilebiliyor ise değerler değiştirilmeksizin set edilmelidir.

** Laboratuvar ölçekli ve büyük ölçekli Akışkan Yataklı Kurutucumuz 50°C giriş hava sıcaklığına set edilebilmektedir. Bu nedenle giriş hava sıcaklığı düzenlemesi yapılmayacaktır.

Akışkan yataklı kurutucu ürün sıcaklığı

Ürün sıcaklığı parametresi kurutma prosesi sırasında uygulanan giriş hava sıcaklığı, Giriş Hava Hacmi, Giriş Hava Miktarına bağımlı olarak değişkenlik gösteren bir parametredir. Bu nedenle yukarıdaki hesaplamaların doğru şekilde yapılarak uygulandığı taktirde ürün sıcaklığı teorik olarak $\pm \% 0,3$ aynı değerlere geldiği rahatlıkla gözlemlenebilecektir.

Tüm bu hesaplamalar sonucunda kurutma prosesinde ölçek büyütme sırasında uygulanacak proses parametreleri aşağıdaki gibidir.

Akışkan yataklı kurutucu üretim parametreleri

Tablo 55. Akışkan Yataklı Kurtucuda Karşılaştırmalı Üretim Parametreleri

Laboratuvar Ölçekli Çalışma Akışkan Yataklı Kurutucu		Büyük Ölçekli Çalışma Akışkan Yataklı Kurutucu	
Giriş Hava Miktarı	60 CFM	Giriş Hava Miktarı	2500 m ³ /h
Giriş Hava Sıcaklığı	50°C	Giriş Hava Sıcaklığı	50°C
Silkeleme Periyodu	5 sn	Silkeleme Periyodu	5 sn
Çıkış Hava Sıcaklığı	50 ± 0,5°C	Çıkış Hava Sıcaklığı	50 ± 0,5°C
Ürün Sıcaklığı	50 ± 0,5°C	Ürün Sıcaklığı	50 ± 0,5°C

Gerçekleştirilen deneme üretimleri sonucunda Deneme 5'in fiziksel ve kimyasal analiz sonuçları değerlendirildiğinde spesifikasyonları sağladığı gerekçesiyle Deneme 5'e ait formülasyon ve üretim parametreleri ile ölçek büyütme çalışması gerçekleştirilmesi kararlaştırılmıştır. Deneme 5'in üretim parametreleri baz alınarak büyütülecek seri boyutuna göre aşağıdaki High Shear Mixer ve Akışkan Yataklı kurutucu formülleri üzerinden hesaplamalar yapılarak çalışmalar tamamlanmıştır.

Ölçek büyütme çalışması

Seri boyutu: 10000 tablet

- Hammaddeler üretim formülüne uygun olarak tartılır.
- Gliklazid, Maltodekstrin, Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat Povidon K-90 ve Povidon K-30'un %16,67 si High Shear Mixer içerisine yüklenerek aşağıdaki parametreler ile ön karışım prosesi uygulanır.

Tablo 56. Deneme 6 Ön Karıştırma Parametreleri

Ön Karışım Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırıcı Hızı	80 rpm	Ön Karışım Aşaması
Parçalayıcı Hızı	Kapalı	
Karıştırma Süresi	10 dk	

- Karışım üzerine %96'lık Etanol ilave edilerek aşağıdaki parametreler ile granülasyon işlemi yapılır.

Tablo 57. Deneme 6 Yaş Granülasyon Parametreleri

Yaş Granülasyon Parametreleri		Proses Adımları
Karıştırıcı Hızı	80 rpm	Yaş Granülasyon Sırasında
Süre	3 dk	
Pompa Hızı	250 rpm	
Parçalayıcı Hızı	1500 rpm	
Karıştırıcı Hızı	80 rpm	Yaş Granülasyon Sonrasında
Süre	1 dk	
Parçalayıcı Hızı	1500 rpm	
Sıkıştırma kuvveti	5-10 kw	

- Elde edilen granüllere homojen bir kurutma sağlanabilmesi için aşağıdaki parametreler yaş eleme prosesi uygulanır .

Tablo 58. Deneme 6 Yaş Eleme Parametreleri

Yaş Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	9525 μ	Yaş Eleme Aşaması
Elek Hızı	1000 RPM	

- Elde edilen yaş granüller akışkan yataklı kurutucu içerisinde nemi %1-%3 aralığında olacak şekilde aşağıdaki parametreler ile kurutulur.

Tablo 59. Deneme 6 Kurutma Parametreleri

Kurutma Parametreleri		Proses Adımları
Giriş Hava Sıcaklığı	50°C	Kurutma Aşaması
Giriş Hava Miktarı	2500 m ³ /saat	
Silkeleme Periyodu	5 saniye	
Ürün Sıcaklığı	35-40°C	
Çıkış Hava Sıcaklığı	30-35°C	

- Elde edilen kuru granüller osülatör tipi elekten elenir.

Tablo 60. Deneme 6 Kuru Eleme Parametreleri

Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	1,2 mm	Kuru Eleme Aşaması
Eleme Hızı	3 m/s	

- Elenmiş kuru granüller üzerine Povidon K-30'un %83,33'ü ilave edilerek karıştırılır.

- Elenen karışım üzerine aşağıdaki parametrelerde elenmiş Magnezyum Stearat eklenerek final karıştırma prosesi uygulanır.

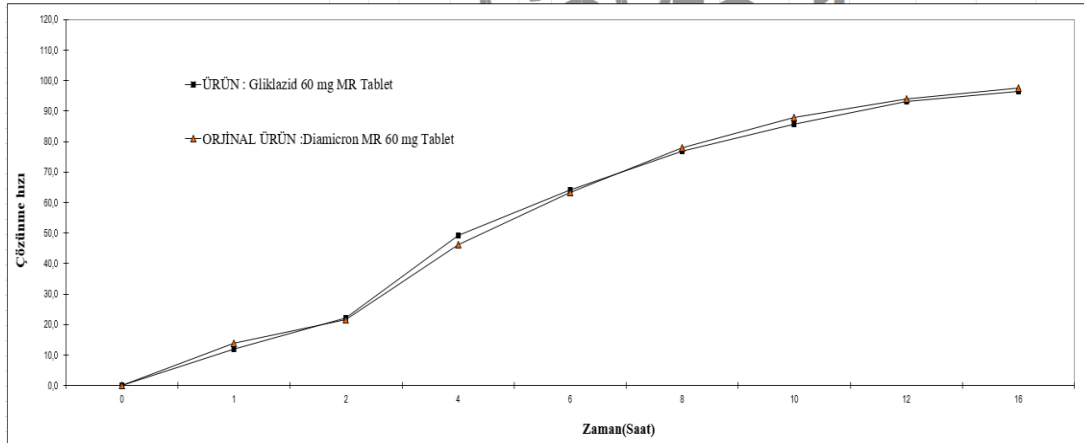
Tablo 61. Deneme 6 Final Karışım ve Eleme Parametreleri

Eleme Parametreleri		Proses Adımları
Elek Boyutu	900 mikron	Eleme Aşaması
Final Karıştırma Parametreleri		
Karıştırma hızı	12 rpm	Final Karıştırma Aşaması
Karıştırma süresi	3 dk	

- Elde edilen final karışıma tablet baskı makinesinde belirlenen spesifikasyonlara uygun şekilde tablet baskı prosesi uygulanır.

Tablo 62. Ölçek Büyütme Çalışması Çözünme Hızı Değerlendirmesi

	Zaman (saat)								
	0	1	2	4	6	8	10	12	16
Test Ürün (%)	0,0	11,93	22,13	49,23	64,23	76,92	85,63	93,27	96,58
Orijinal Ürün (%)	0,0	14,01	21,62	46,12	63,25	78,01	87,94	94,04	97,63
Benzerlik faktörü (f ₂)							85,14		



Şekil 43. Ölçek büyütme çalışmasına ait çözünme profili

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Gerçekleştirilen deneme ve ölçek büyütme çalışmalarında, günümüzde insüline bağımlı olmayan şeker hastalarının tedavisinde tercih edilen Glikazid hammaddesiyle 4 farklı polimer kullanılarak kontrollü salınım sistemlerine sahip fiziksel ve kimyasal olarak (Çözünme Hızı, Geçirgenlik ve Biyoeşdeğer) referans ürüne (Diamicron MR 60 mg Tablet) benzer ürün geliştirilmesi hedeflenmiştir. Literatür ve kaynak araştırmaları sonrasında 4 farklı polimer hammaddesinde karar alınırken, farklı viskozite spesifikasyonuna ve özelliklerine sahip olması konusunda önceliklendirilmiştir. Bunun sonucunda farklı viskozite spesifikasyonuna sahip Povidon K-30 ve Povidon K-90 hammaddeleri seçilirken farklı özelliklere sahip Xanthan Gum ve Hidroksipropil Metil Selüloz (HPMC) kullanılması kararlaştırılmıştır. Sırasıyla Xanthan Gum, Hidroksipropil Metil Selüloz, Povidon K-30 ve Povidon K-90 polimerleri ayrı ayrı formülasyonlarda kullanılarak yaş granülasyon ile deneme üretimleri gerçekleştirilmiştir. Deneme üretimleri sonucunda uygun polimerlerin Povidon K30 ve Povidon K90 karışımı olduğu belirlenerek çözünme hızı testi ile de kanıtlanmıştır.

Glikazid hammaddesi için Avrupa Farmakopesinde pH 7,4 fosfat ortamı kullanılarak 100 rpm’de çözünme hızı analizleri gerçekleştirilmiştir. İlk 4 deneme üretiminin referans ürün (Diamicron MR 60 mg Tablet) ile karşılaştırmalı pH 7,4 fosfat kendi ortamındaki çözünme hızı profili analizlerini incelediğimizde;

Deneme 1’in 4 saatlik dilim içerisinde %50’nin üzerinde çözünme hızı profili sergilerken referans ürün (Diamicron 60 mg Tablet) %45-50 aralığında çözünme profili sergilemiştir. Kontrollü salınım sistemlerine sahip ilaç geliştirmeye çalıştığımız gerekçesiyle Deneme 1’in formülasyonuna sahip tabletleri şeker hastalarına endike edildiğini düşünürsek erken çözünmeden dolayı uygun bir salınım sergilemeyeceğinden hastanın ilaçtan alacağı biyoyararlanım oranı azalacak bunun sonucunda tedavi süresi uzayacaktır. Bu nedenle 1 numaralı deneme üretimi çalışmamız tüm etkenler göz önünde bulundurularak uygun bulunmamıştır.

Deneme 1’e ait karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri detaylıca incelendikten sonra referans ürüne daha yakın çözünme hızı profili elde edebilmek amacıyla Xanthan Gum hammaddesine yerine Hidroksipropil Metil Selüloz ve Povidon K-90 polimer hammaddeleriyle Deneme 2 ve Deneme 3 çalışmaları gerçekleştirilmiş; iki denemenin analiz sonuçlarının Şekil

37 ve Şekil 38’de görüldüğü üzere kendi ortamlarında 16 saatlik dilim sonunda çözünme profili sergilemediği görülmüştür.

Deneme 2 ve Deneme 3’e ait çözünme hızı profilleri detaylıca incelendikten sonra referans ürüne daha yakın çözünme hızı profili elde edebilmek amacıyla Povidon K-30 ve ile deneme üretimi gerçekleştirilmiştir. Deneme 4 ilk 4 saatlik dilim içerisinde Xanthan Gum denemesinde olduğu gibi %50’in üzerinde çözünme hızı profili sergilerken referans ürün (Diamicron MR 60 mg Tablet)’ün % 45-50 aralığında çözünme profili sergilemiştir. Bu nedenle 4 numaralı deneme üretimi çalışmamız tüm etkenler göz önünde bulundurularak uygun bulunmamıştır. Deneme 4’e ait karşılaştırmalı çözünme hızı profili Şekil 39’da gösterilmiştir.

Tüm deneme üretimi sonuçları tekrardan değerlendirildiğinde diğer 2 polimer arasında düşük viskozitelere sahip Xanthan Gum ve Povidon K-30 kullanıldığında ürünlerin erken çözünme profili sergilediği, yoğun viskoziteye sahip Povidon K-90 ve Hidroksipropil Metil Selüloz polimerler kullanıldığında ise ürünlerin kendi ortamlarında dahi çözünme sağlamadığı analiz sonuçlarıyla açıkça görülmüştür. Aynı kimyasal özelliklere sahip olan düşük ve yüksek viskoziteli Povidon K-30 ve Povidon K-90 polimerleri ile uygun görülen oranlarda karıştırılarak Deneme 5 üretimi gerçekleştirilmiştir. Referans ürün (Diamicron MR 60 mg Tablet) ile Deneme 5’in karşılaştırmalı analiz sonuçları değerlendirildiğinde ilk 4 saatlik dilim içerisinde referans ürün gibi % 45-50 arasında çözünme hızı profili sergilediği 16 saatlik dilimde ise yine aynı şekilde referans ürüne benzer bir şekilde % 95-100 aralığında kendi ortamında çözünme profili sergilediği görülmüştür. Bu bilgilere paralel olarak analiz sonuçlarında Deneme-5 ve referans ürün arasındaki benzerlik oranı % 76,31 gibi yüksek bir yüzde oranı elde edilmiştir.

Laboratuvar şartlarında çalışmaları gerçekleştirilen Deneme-5’in büyük ölçekli üretimleri planlandığında fiziksel ve kimyasal analizlerinde laboratuvar ortamında üretilen ürüne göre farklılıklar görülebileceği öngörüsü üzerine büyük ölçekli çalışma gerçekleştirilerek proses optimizasyon ve farklı polimerler ile kontrollü salınımlı ilaç geliştirme adı altındaki çalışmamızın başarısının tescillenmesi hedeflenmiştir. Teknoloji transfer ile ilgili literatür taramaları gerçekleştirilmiş laboratuvar ölçekli çalışmanın parametrelerinin büyük ölçekli üretimlere nasıl yansıtılabileceği konusu araştırılarak teorik formüller üzerinden ölçek büyütme çalışması gerçekleştirilmiştir. Büyük ölçekli ekipmanlarla gerçekleştirilen çalışma sonucunda Deneme 5’e göre daha iyi çözünme hızı sonuçları elde edilerek referans ürüne daha benzer bir ürün elde edilmiştir. Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında; Glikazid hammaddesiyle uzun salınımlı tablet formunda 2 farklı polimer kullanılarak referans ürün ile yüksek benzerlik

oranına sahip ve Avrupa Farmakope standartlarına uygun bir şekilde ilaç geliştirilmesi gerçekleştirilmiştir.



KAYNAKLAR

- AbuRuz, S., Millership, J. and McElnay 2005. The development and validation of liquid chromatography method for the simultaneous determination of metformin and glipizide, gliclazide, glibenclamide or glimperide in plasma. 817(2), 277-286.
- Agency, 2010. Guideline on the investigation of bioequivalence. 1-27.
- Aggarwal, S., Singh, P. and Mishra, 2002. Studies on solubility and hypoglycemic activity of gliclazide beta-cyclodextrin-hydroxypropylmethylcellulose complexes. 57(3), 191-193.
- Al-Omary, F.A., 2017. Gliclazide. Profiles of drug substances, excipients and related methodology. Elsevier: pp: 125-192.
- Banakar, U.J.P.d.t., 1991. Introduction, historical highlights, and the need for dissolution testing. 49, 1-18.
- Barnett, A.H., Krentz, A., Strojek, K., Sieradzki, J., Azizi, F., Embong, M., Imamoglu, S., Perušičová, J., Uličiansky, V., Winkler, G.J.D., Obesity and Metabolism, 2008. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (dynamic 1 study). 10(12), 1239-1247.
- Barrere, G., Barber, C. and Daniels, 1986. Molecular cloning of genes involved in the production of the extracellular polysaccharide xanthan by xanthomonas campestris pv. Campestris. 8(6), 372-374.
- Becker, A., Vorhölter, and Precursors, P, 2009. Xanthan biosynthesis by xanthomonas bacteria: An overview of the current biochemical and genomic data. (31), 265-270.
- BeMiller, J.N. and Whistler, R.L., 2012. Industrial gums: Polysaccharides and their derivatives. Academic Press, pp.
- Beregi, L., Hugon, P. and Duhault, J., 1970. N-phenylsulphonyl-n'-(3-azabicycloalkyl) urea derivatives. Google Patents.
- Bjarnason, I., Smethurst, P., Fenn, C.G., Lee, C.E., Menzies, I.S., Levi, and sciences, 1989. Misoprostol reduces indomethacin-induced changes in human small intestinal permeability. 34(3), 407-411.
- Bonnefont-Rousselot, D.J.J.d.l.S.d.B., 2001. Antioxidant and anti-age therapeutics: Evaluation and perspectives. 195(4), 391-398.
- Bozkır, A., Karataş, A., Hasçıçek, C., Canefe, K., Kılıçarslan, M., Tarımcı, N., Yüksel, N., Gönül, N., Özdemir, N. and Baykara, 2007. Farmasötik teknoloji deneysel uygulama kitabı. 228-237.
- Bühler, V., 2005. Polyvinylpyrrolidone excipients for pharmaceuticals: Povidone, crospovidone and copovidone. Springer Science & Business Media, pp.
- Davis, T.M., Daly, F., Walsh, J.P., Ilett, K.F., Beilby, J.P., Dusci, L.J. and Barrett, P.H.R 2000. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide in caucasians and australian aborigines with type 2 diabetes. 49(3), 223-230.
- de Silva, D.J., Olver, and Surgery, R., 2005. Hydroxypropyl methylcellulose (hpmc) lubricant facilitates insertion of porous spherical orbital implants. 21(4), 301-302.

- Deshpande, A.A., Shah, N.H., Rhodes, C.T. and Malick, W.J.P.r., 1997. Development of a novel controlled-release system for gastric retention. 14(6), 815-819.
- Farthing, 1989. Disease-related animal models for optimising oral rehydration solution composition. 78, 23-30.
- Fischer, F. and Bauer, 2009. Polyvinylpyrrolidon (pvp): Ein vielseitiges spezialpolymer—verwendung in der keramik und als metallabschreckmedium. 61(6), 382-385.
- Fowler, J.J.L.P., 2001. The publications of the royal pharmaceutical society. 14(3), 189-196.
- Fujimori, J., Machida, Y. and Nagai, 1994. Preparation of a magnetically-responsive tablet and confirmation of its gastric residence in beagle dogs. 4(6), 425-430.
- Garg, R. and Gupta, 2008. Progress in controlled gastroretentive delivery systems. 7(3), 1055-1066.
- Göthlich, A., Koltzenburg, S. and Schornick, G.J.C.i.u.Z 2005. Funktionale polymere im alltag: Vielseitig. 39(4), 262-273.
- Greenblatt, 1976. Intramuscular injection of drugs. 295(10), 542-546.
- Grès, M.-C., Julian, B., Bourrié, M., Meunier, V., Roques, C., Berger, M., Boulenc, X., Berger, Y. and Fabre, G.J.P.r., 1998. Correlation between oral drug absorption in humans, and apparent drug permeability in tc-7 cells, a human epithelial intestinal cell line: Comparison with the parental caco-2 cell line. 15(5), 726-733.
- Hao, J., Heng, P.W.J.D.d. and pharmacy, i., 2003. Buccal delivery systems. 29(8), 821-832.
- Iannuccelli, V., Coppi, G., Bernabei, M.T. and Cameroni, 1998. Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. Part i. Formulation study. 174(1-2), 47-54.
- Kanfer, I.J.J.P.P.S., 2002. Report on the international workshop on the biopharmaceutics classification system (bcs): Scientific and regulatory aspects in practice. 5(1), 1-4.
- Klausner, E.A., Lavy, E., Friedman, M. and Hoffman, 2003. Expandable gastroretentive dosage forms. 90(2), 143-162.
- Kunii, D. and Levenspie, 1969. Lateral dispersion of solid in fluidized beds. 2(1), 122-124.
- Lennernäs, H., Knutson, L., Knutson, T., Hussain, A., Lesko, L., Salmonson, T. and Amidon, G.J.E.j.o.p.s., 2002. The effect of amiloride on the in vivo effective permeability of amoxicillin in human jejunum: Experience from a regional perfusion technique. 15(3), 271-277.
- Lipnizki, 2010. Cross-flow membrane applications in the food industry. 3, 1-24.
- Moffat, A., Osselton, M., Widdop, B. and Watts, J., 2004. Clarke's analysis of drugs and poisons. Electronic version. London: Pharmaceutical Press.
- Mujumdar, A.S., 2006. Handbook of industrial drying. CRC press,pp.
- Nokhodchi, A., Raja, S., Patel, P. and Asare-Addo, 2012. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. 2(4), 175.
- O'Brien, R.C., Luo, M., Balazs, N., Mercuri, and Complications, i., 2000. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. 14(4), 201-206.
- Oktay, G. and Oktay, 2015. Glimepid ve gliklazid kullanan diyabetik hastalarda metabolik bulguların değerlendirilmesi. 12(2), 185-192.
- Park, K.J.B., 1988. Enzyme-digestible swelling hydrogels as platforms for long-term oral drug delivery: Synthesis and characterization. 9(5), 435-441.

- Pinderjit, S., Rajnish, K. and Harinder, 2011. Application of uv spectrophotometric method for analysis of gliclazide in pharmaceutical dosage forms. 3(4), 259-260.
- Pop, D., Gheldiu, A.-M., Oroian, M., Marcovici, A., Bhardwaj, S., Khuroo, A., Kochhar, R. and Vlase, 2018. Effect of food on the pharmacokinetics of gliclazide 60 mg modified release tablet in healthy caucasian volunteers. 64(4), 161-168.
- Qian, C., Liu, Y. and Chen, X.J.J.o.C.R., 2008. Improved synthesis of 1-[hexahydrocyclopenta [c] pyrrol-2 (1h)-yl]-3-(4-methylbenzenesulfonyl) urea. 2008(11), 635-636.
- Revathi, R., Saravanan, V., Mohan Raj, P., Ethiraj, T. and Ganesan, 2010. Spectrophotometric estimation of gliclazide in bulk and pharmaceutical dosage forms. 1, 277-281.
- Sadurski, 2009. Partnering with strasbourg: Constitutionalisation of the european court of human rights, the accession of central and east european states to the council of europe, and the idea of pilot judgments. 9(3), 397-453.
- Samina, A., Snehal, P., Poonam, S.K., Yogesh, V. and Kishor, 2011. Development and validation of uv spectrophotometric method for the determination of gliclazide in tablet dosage form. 3(4), 338-343.
- Santus, G., Lazzarini, C., Bottoni, G., Sandefer, E.P., Page, R.C., Doll, W.J., Ryo, U.Y., Digenis, and biopharmaceutics, 1997. An in vitro-in vivo investigation of oral bioadhesive controlled release furosemide formulations. 44(1), 39-52.
- Sarkar, A., Tiwari, A., Bhasin, P.S. and Mitra, M.J, 2011. Pharmacological and pharmaceutical profile of gliclazide: A review. (Issue), 11-19.
- Scherer, D., Mooren, F.C., Kinne, R. and Kreuter, 1993. In vitro permeability of pbca nanoparticles through porcine small intestine. 1(1), 21-27.
- Series, 2015. Who expert committee on pharmaceutical preparations. Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. (992).
- Sharma, S. and Pawar, A.J.I.j.o.p., 2006. Low density multiparticulate system for pulsatile release of meloxicam. 313(1-2), 150-158.
- Sinko, P.J., Leesman, G.D. and Amidon, 1991. Predicting fraction dose absorbed in humans using a macroscopic mass balance approach. 8(8), 979-988.
- Streubel, A., Siepmann, J. and Bodmeier, R.J.J.o.m., 2003. Multiple unit gastroretentive drug delivery systems: A new preparation method for low density microparticles. 20(3), 329-347.
- Sun, Y., Peng, Y., Chen, Y. and Shukla, 2003. Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems. 55(9), 1201-1215.
- Thambavita, D., Galappaththy, P., Mannapperuma, U., Jayakody, L., Cristofolletti, R., Abrahamsson, B., Groot, D.W., Langguth, P., Mehta, M. and Parr, 2017. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: Amoxicillin trihydrate. 106(10), 2930-2945.
- Uluvar, N., 2003. Polimer çözeltilerinin termodinamiği. Anadolu University (Turkey),
- van Hoogdalem, E.J., de Boer, A.G. and Breimer, 1991. Pharmacokinetics of rectal drug administration, part i. 21(1), 11-26.
- Vaněček, V., Markvart, M. and Drbohlav, R., 1966. Fluidized bed drying. Leonard Hill,pp.
- Varma, M.V., Sarkar, M., Kapoor, N., Panchagnula, Analytical technologies in the biomedical and sciences, I., 2004. Guidance for industry, waivers of in vivo bioavailability and

bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system guidance for industry, waivers of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, 2000. 813(1), 347-352.

Weikel, K., 2011. High glycemic index diets accelerate retinal aging and increase cellular stress. Tufts University, Gerald J. and Dorothy R. Friedman School of Nutrition.

Williams, Sykora, M.A. and Mahaguna, V.J.A.P., 2001. Method to recover a lipophilic drug from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. 2(2), 29-37.

Xu, S., Cheng, Q., Li, W. and Zhang, 2014. Lda measurements and cfd simulations of an in-line high shear mixer with ultrafine teeth. 60(3), 1143-1155.

Yang, W.-c., 2003. Handbook of fluidization and fluid-particle systems. CRC press,pp.

Yassin, S., Goodwin, D.J., Anderson, A., Sibik, J., Wilson, D.I., Gladden, L.F. and Zeitler, J.A.J.J.o.P.S., 2015. The disintegration process in microcrystalline cellulose based tablets, part 1: Influence of temperature, porosity and superdisintegrants. 104(10), 3440-3450.

Zhou, Q.T., Leung, S.S.Y., Tang, P., Parumasivam, T., Loh, Z.H. and Chan, 2015. Inhaled formulations and pulmonary drug delivery systems for respiratory infections. 85, 83-99.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı soyadı	: Kübra KOL
Doğum Tarihi	
Doğum Yeri	
Uyruğu	
Adres	
E- mail	
Eğitim	
Lise	: Ünye Lisesi
Lisans	: Atatürk Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü
Yüksek Lisans	: Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Proses ve Reaktör Tasarımı Anabilim Dalı
Doktora	:
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	: İyi
Almanca	:
Rusça	:
Diğer	:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
-	
Tezden Üretilmiş Yayınlar	
-	