

# ENDÜSTRİYEL ECZACILIKTA İLAÇ FORMULASYONLARININ TASARIMI VE GELİŞİMİ



## Yeni etkin madde

- \*Bitkilerden ekstraksiyon
- \*Organik sentez
- \*Hayvansak kaynaklar
- \*Genetik mühendisliği

## Klinik öncesi çalışmalar

- \*Fizikokimyasal özellikler
- \*Güvenilirlik ve Bioaktivite
  - in vivo
  - in vitro
- \*Preformulasyon

## Yeni Etkin Madde Başvurusu ve Onay

## Klinik Çalışmalar

- \*Faz 1
- \*Faz 2
- \*Faz 3

## Formülasyon Geliştirme

- \*Formülasyon
- \*Uzun süreli hayvan deneyleri
- \*Üretim ve Scale up
- \*Ambalajlama

## Yeni İlaç Başvurusu

## Onay ve Pazar

- \*Faz 4
- \*Yan etkilerin incelenmesi

# FORMÜLASYON GELİŞTİRME SÜRECİ

- Formülasyon gelişimi (labaratuvar ölçekli)
- Kalite kontrol çalışmaları,
- Uygun ambalaj seçimi,
- Pilot üretim
- Prosess validasyon
- Ticari boyutta üretim (Scale up)
- Kalite kontrol çalışmaları,
- Bitmiş ürün stabilite çalışmaları

Tüm çalışmalar; Good Manufacturing Practice (GMP-İyi Üretim Uygulamaları) kurallarına uygun olmalıdır.



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

ANASAYFA

KURUMSAL

MEVZUAT

BASIN

FAALİYET ALANLARI

İLETİŞİM



Anasayfa / Mevzuat

# İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu

İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu ektedir.

Adı	Tarih	Doküman
İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu	26.06.2019	PDF

# Formülasyonun Geliştirilmesi

- Ürün geliştirme sürecinin temel amacı önceden belirlenen kritik kalite parametrelerine ve tasarım spesifikasyonlarına uyan, optimize edilmiş ticari ürünün geliştirilmesidir.

## Ürün geliştirme sürecinde;

\*\*Aday etkin madde miktarı ve her bir yardımcı maddenin miktarı belirlenir.

\*\*Ambalaj materyali ve tipi belirlenir.

\*\*Etkin madde ve yardımcı maddelerin spesifikasyonları belirlenir.

\*\* Ürün spesifikasyonları belirlenir.

\*\* Prosesin belirlenmesi ve geliştirilmesi

\*\* Prosesin optimizasyonu ve validasyonu

\*\* Stabilite testleri yapılır

\*\* Scale up

No.	TEST (TEST)	SPESİFİKASYON (SPECIFICATION)	SONUÇ (RESULT)
1	Görünüş (Appearance)	Mavi renkli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet. (Blue colored, round, biconvex film coated tablet)	Uygun
2	Tanıma (Identification)		
	-HPLC (Paroksetin) (AZ) (Paroxetine) (RT)	Standart ile alıkonma zamanları benzer olmalıdır. (Should be same retention time as standard.)	Uygun
	-Titanyum Dioksit (Titanium dioxide)	Sarımsı, turuncu bir renk oluşur. (A yellowish orange colour develops)	Uygun
4	Su Miktarı, KF (Water Content)	Maks. %5.0 (NMT 5.0%)	% 3,2
5	Miktar Tayini (Assay)	95.0% - 105.0%	%102,8
6	İçerik Tekdüzeligi (Content Uniformity)	EP.2.9.6'ya uygun olmalıdır. (According to EP.2.9.6)	KD :5,4
7	Çözünme Hızı Tayini (Dissolution Test)		
	<u>1.Aşama (Stage-1)</u>		
	2.saatt (2 hr)	Maks. %10 (NMT 10%)	%0.0
	<u>2.Aşama (Stage-2)</u>		
	4.saatt (4hr)	25%-45%	%37
	8.saatt (8hr)	60%-85%	%72
	16.saatt (16 hr)	Min. % 85 (NLT 85%)	%103



- Optimizasyon aşamasının ilk basamağında; preformülasyon çalışmaları yardımcı maddelerin ve ambalaj materyalinin seçiminde yönlendiricidir.
- Hızlandırılmış stabilite testleri ile aday etkin madde ile uyumlu yardımcı madde ve ambalaj seçilir.

- Ürün geliştirme süreci;  
Bir seri seçeneğin belirlenip, test edildiği ve en iyi seçeneğin belirlendiği süreçtir.

## ŞEÇENEKLER ?

- Farklı kaynaklardan, farklı oranlarda ve farklı kombinasyonlarda yardımcı maddeler yada;
- Farklı kombinasyon yada aralıkta ambalaj büyüklüğü, farklı ambalaj tipi yada;
- Etkin maddenin, yardımcı maddenin farklı partikül büyüklüğü ve dağılımı;
- Farklı üretim yöntemleri;

- Partikül büyüklüğü dağılımı çok önemlidir. Formülasyon geliştirme sürecinde kritik bir parametredir.
- Örn: Kuru tozların ve aerosol süspansiyonların inhalasyon yolu ile verilisinde ortalama partikül büyüklüğü 2-5  $\mu\text{m}$  boyutundadır.
- Nazal toz preparatlarda 50-100  $\mu\text{m}$  idealdir.

## Yardımcı maddelerin seçimi:

Bir formülasyon içindeki yardımcı maddeler aşağıdaki özelliklerden en az birini sağlamalıdır.

- 1-Üretim boyunca sistemin işlenmesine yardımcı olmalıdır.
- 2-Stabilitenin artırılmasına ya da korunmasına yardımcı olmalıdır.
- 3-Biyoyararlanım artırılmasına yardımcı olmalıdır.
- 4-Ürünün tanımlanmasında yardımcı olmalıdır.
- 5-Ürünün depolanması ve kullanımı sürecinde ürünün etkinliğinin ve güvenilirliğini sağlayacak tüm nitelikleri artırmaya yardımcı olmalıdır.

- Formülasyonu geliştiren firma, yardımcı maddelerini seçerken;
- Seçim kriterleri:
  - Planlanan veriliş yolu güvenilir ve otoriteler tarafından kabul edilmiş olmalıdır.
  - Yardımcı madde farmakope kriterlerine uygun olmalıdır.
  - Yardımcı madde uluslararası platformda kabul edilmiş olmalıdır.
  - Amaçlanan tasarım spesifikasyonlarını karşılamış olmalıdır.



Güvenilirliđi ispatlanmış, otoriteler tarafından onaylanmış iyi bilinen maddelerin kullanımı ilaç üreticisine zaman ve para kazandıracaktır.

Bir yardımcı madde;

Amerikan Farmakopesi (USP)

Avrupa Farmakopesi (EP)

İngiliz farmakopesi (BP)

Japon Farmakopesi'ne kayıtlı ise bu kabul edildiğinin bir göstergesidir.

# International Pharmaceutical Excipient Council (IPEC)

1991 yılında kurulan üreticiler, tedarikçiler ve yardımcı madde kullanıcılarını temsil eden uluslararası bir kuruluştur.

Avrupa, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde, yardımcı maddelerin piyasasına ilişkin yerel düzenlemelere ve yeni araştırma ve iş uygulamalarına odaklanan bir kuruluş



**IPEC Federation**  
The IPEC Federation is a global organization that promotes quality in pharmaceutical excipients. The IPEC Federation represents the five existing regional International Pharmaceutical Excipient Councils (IPECs) - IPEC-Americas, IPEC Europe, IPEC Japan, IPEC China and IPEC India - and provides a unified voice to promote the best use of excipients in medicines as a means of improving patient treatment and safety.

Excipients play a critical role in the manufacture of medicines by helping to preserve the efficacy, safety, and stability of active pharmaceutical ingredients (APIs), and helping to ensure that they deliver their promised benefits to patients.

Optimal use of excipients provides pharmaceutical manufacturers with drug development cost-savings, enhanced

**NEWS**

**EXCiPACT looks back on successful start to 2017**  
(IPEC Europe) As the first six months of 2017 draws to a close EXCiPACT can look back on a successful half with 14 new certifications completed year to date, bringing the total number issue [more >](#)

**IPEC-Americas and IPEC Europe Publish Risk Assessment Guide for Excipient Makers, Users, and Distributors**  
Tuesday, May 30, 2017 Arlington, Virginia (30-May-2017) [PRESS RELE more >](#)

**The Joint IPEC-PQG GMP Guide (2017 - updated version)**  
Available for download! The IPEC Federation and PQG have updated the IPEC-PQG GMP Guide, bringing t [more >](#)

**IPEC GDP Guide (2017 - updated version)**  
Available for download! The IPEC Federation has updated the IPEC Good Distribution Practices Guide. [more >](#)

**EVENTS**

**11/02/17**  
**PQRI/USP Workshop on 'ICH Q3D Elemental Impurities Requirements - Recent Experience and Plans for Full Implementation in 2018'**  
On 2-3 November PQRI and USP will be holding the PQRI/USP Workshop on 'ICH Q3D Elemental Impurities Requirements - Recent Experience and Pla [more >](#)

**11/08/17**  
**Excipient GMP - Overview of the NSF/IPEC/ANSI 363 Standard**  
Hear firsthand from the IPEC experts who helped develop the Excipient [more >](#)

**12/07/17**  
**Excipient Manufacturers: Practical Techniques for Conducting Risk Assessment**  
Thursday, December 7, 2017 - 1:00pm to Friday, December 8, 2017 - 12:0 [more >](#)

**02/01/18**

# Generally Recognized As Safe (GRAS)

pharmaexcipients

[Home](#) [Blog](#) [Basics](#) [Sources](#) [Supplier](#) [Services](#) [Media](#) [Events](#) [Jobs](#) [Online Sourcing](#) [Contact](#)



Sources >> [FDA GRAS Substances \(SCOGS\) Database](#)

## GRAS Substances (SCOGS) Database

This database allows access to opinions and conclusions from 115 SCOGS reports published between 1972-1980 on the safety of over 370 Generally Recognized As Safe (GRAS) food substances. The GRAS ingredient reviews were conducted by the Select Committee in response to a 1969 White House directive by President Richard M. Nixon ([see History of GRAS and SCOGS](#)).

The SCOGS database allows users to search for the SCOGS opinion and conclusion, and includes the United States Code of Federal Regulations (21 CFR) citation for those GRAS food substances that have been codified in the CFR. Many of the SCOGS reports reviewed more than one GRAS substance and each substance was evaluated and assigned its own individual type of conclusion on safety; Type 1, 2, 3, 4, or 5, as shown in the table below.

The SCOGS Conclusions were made by scientific experts outside of FDA. The complete background of the Select Committee is described in the History of GRAS and SCOGS.

[Launch SCOGS Database](#)

Download searchable Excel list



SCOGS.csv  
Comma Separated Value File [34.1 KB]



[Newsletter - Sign up here!](#)

[Product Inquiry](#)

[Tailored Film Coating](#)

[Tailored Tablet Excipients](#)

Latest from Excipient Blog

**Evaluation of the lubricating effect of magnesium stearate and glyceryl behenate solid lipid nanoparticles in a direct compression process**

09 May

[Read More](#)

**Formulation design of hydroxypropyl cellulose films for use as orally disintegrating dosage forms**

08 May



1 Download <http://www.fda.gov/oc/ohrt/> Last updated 8/9/2017.

3 GRAS Substance, SCOGS Report Number, CAS Reg. No. or other ID Code, Year of Report, SCOGS Type of Conclusion\*\*, 21 CFR Regulation, 21 CFR Regulation 2, NTIS Accession Number\*

4 Iron - Report on Clinical Research Protocols to Elucidate The Possible Hazards of Increased Iron Enrichment of Cereal Products, none assigned by NTIS, 7439-89-6, (1972), There is no conclusion type.,,,

5 Methyl Paraben, (8), 99-76-3, (1972), (1), (184.1490),, PB221950"

6 Propyl Paraben, (8), 94-13-3, (1972), (1), (184.1670),, PB221950"

7 Sorbitol, (9), 50-70-4, (1972), (1), (184.1835),, PB221951"

8 Carob Bean Gum, (3), 9000-40-2, (1972), (2), (184.1343),, PB221952"

9 Mannitol, (10), 69-65-8, (1972), (1), (180.25),, PB221953"

10 Gum Tragacanth, (4), 9000-65-1, (1972), (2), (184.1351),, PB223835"

11 Guar Gum, (13), 9000-30-0, (1973), (2), (184.1339),, PB223836"

12 Benzoic Acid, (7), 65-85-0, (1973), (1), (184.1021),, PB223837"

13 Sodium Benzoate, (7), 532-32-1, (1973), (1), (184.1733),, PB223837"

14 Garlic and Oil of Garlic, (17), 8000-78-0, (1973), (1), (184.1317),, PB223838"

15 Oil of Rue, (14), 8014-29-7, (1973), (2), (184.1699),, PB223839"

16 Propyl Gallate, (11), 121-79-9, (1973), (1), (184.1660),, PB223840"

17 Gum Ghatti, (12), 9000-28-6, (1973), (2), (184.1333),, PB223841"

18 Gum Arabic, (1), 9000-01-5, (1973), (2), (184.1330),, PB234904"

19 Sterculia Gum (karaya gum), (5), 9000-36-6, (1973), (2), (184.1339),, PB234905"

20 Indian Dill Seed, (22), 8006-75-5, (1973), (1), (184.1282),, PB234906"

21 Pulps (packaging), (40), 977139-78-8, (1973), (1), (184.1673),, PB234907"

22 Clove Bud Extract, (19), 84961-50-2, (1973), (1), (184.1257),, PB238792"


23 Clove Bud Oil, (19), 8000-34-8, (1973), (1), (184.1257),, PB238792"

24 Clove Bud Oleoresin, (19), 977017-85-8, (1973), (1), (184.1257),, PB238792"

25 Clove Leaf Oil, (19), 8000-34-8, (1973), (1), (184.1257),, PB238792"

26 Clove Stem Oil, (19), 8000-34-8, (1973), (1), (184.1257),, PB238792"

27 Cholic acid, (44), 81-25-4, (1975), (1),, PB254524"



Formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler aynı zamanda çevre dostu olmalıdır.

ÖRN:Kloroflorokarbonlar?

Tercih: 1,1,1,2-tetrafloroetan (HFA 134a)



Seçilen yardımcı maddelerin tedarikçisi güvenilir olmalı ve tercihen birden fazla tedarikçi seçilmelidir.