



**AĞIZDA DAĞILABİLİR TABLET  
FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ  
VE FARMASÖTİK KALİTE KONTROLLERİ**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Mustafa KOZAN**

**Eskişehir 2022**

**AĞIZDA DAĞILABİLİR TABLET FORMÜLASYONLARININ  
GELİŞTİRİLMESİ VE FARMASÖTİK KALİTE KONTROLLERİ**

**Mustafa KOZAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı  
Danışman: Prof. Dr. Müzeyyen DEMİREL**

**Eskişehir  
Anadolu Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Temmuz 2022**

*Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 2105S103 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.*

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Mustafa KOZAN'ın “Ağızda Dağılabilir Tablet Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve Farmasötik Kalite Kontrolleri” başlıklı tezi 7/07/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

|                       | <u>Ünvanı Adı Soyadı</u>        | <u>İmza</u> |
|-----------------------|---------------------------------|-------------|
| Üye (Tez Danışmanı) : | Prof. Dr. Müzeyyen DEMİREL      | .....       |
| Üye :                 | Doç. Dr. Zerrin SEZGİN BAYINDIR | .....       |
| Üye :                 | Doç. Dr. Mustafa Sinan KAYNAK   | .....       |

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

### AĞIZDA DAĞILABİLİR TABLET FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE FARMASÖTİK KALİTE KONTROLLERİ

Mustafa KOZAN

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran 2022

Danışman: Prof. Dr. Müzeyyen DEMİREL

Ketiapin, şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan atipik antipsikotik bir etkin maddedir. Piyasada ketiapin fumarat tuzu halinde bulunmaktadır. Ketiapin fumarat yüksek permeabilite ve düşük çözünürlük ile Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemine göre sınıf 2 bir etkin maddedir.

Ağızda dağılılabılır tabletler (ADT), gastrointestinal kanalda absorpsiyonu ve hasta uyuncunu artıran dozaj formlarıdır. Bu çalışmanın amacı saf ketiapin fumarat, ketiapin fumarat içeren inklüzyon kompleksi ve katı dispersiyon kullanarak ağızda dağılılabılır tablet formülasyonları geliştirmek ve hazırlanan formülasyonları *in vitro* farmasötik kalite yönünden değerlendirmektir. Öncelikle 2-hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin,  $\gamma$ -siklodekstrin ile inklüzyon kompleksleri ve Soluplus<sup>®</sup>, PEG 2000 ile katı dispersiyonlar dondurarak kurutma yöntemiyle hazırlanmıştır. Hazırlanan inklüzyon kompleksleri ve katı dispersiyon formları çözünürlük, morfolojik özellikler ve etkin madde ile polimerler arasındaki kimyasal etkileşimler açısından değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda ADT formülasyon çalışmalarının 2-hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin inklüzyon kompleksi ve Soluplus<sup>®</sup> katı dispersiyonu ile sürdürülmesine karar verilmiştir.

Seçilen inklüzyon kompleksi, katı dispersiyon ve tablet yardımcı maddeleri ile toz karışımlar hazırlanarak bu karışımlar yığın açısı, basılabilirlik indeksi ve Hausner oranı açısından incelenmiştir. Tabletler doğrudan basım yöntemiyle basılmıştır. Aynı zamanda saf ketiapin fumarat içeren ADT'ler de hazırlanmıştır. Tüm ADT'ler çap, kalınlık, kırılmaya karşı direnç, dağılma zamanı, ortalama ağırlık, *in vitro* çözünme hızı açısından incelenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Ağızda dağılılabılır tablet, Ketiapin fumarat, Inklüzyon kompleksi, Katı dispersiyon, Süper dağıtıcı.

## ABSTRACT

### DEVELOPMENT OF ORALLY DISINTEGRATING TABLET FORMULATIONS AND THEIR PHARMACEUTICAL QUALITY CONTROLS

Mustafa KOZAN

Department of Pharmaceutical Technology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, June 2022

Supervisor: Prof. Dr. Müzeyyen DEMİREL

Quetiapine is an atypical antipsychotic drug used for the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. Quetiapine is commercialized as fumarate salt. Quetiapine fumarate (QF) is Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II drug substance with its high permeability and low solubility.

Orally disintegrating tablets (ODTs) are dosage forms that improve absorption in the gastrointestinal tract and enhance patient compliance. The purpose of this study is to develop QF, its inclusion complexes and its solid dispersions containing ODTs and to evaluate prepared ODTs in terms of *in vitro* pharmaceutical quality control parameters. Prior to formulation studies, 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin,  $\gamma$ -cyclodextrin inclusion complexes and Soluplus<sup>®</sup> and PEG 2000 solid dispersions of QF were prepared by freeze-drying method. Inclusion complexes and solid dispersions powders were evaluated for solubility, morphological properties and chemical interactions between active substance and polymers. According to the evaluations done of these tests, hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex and Soluplus<sup>®</sup> solid dispersion were selected to do ODT formulation studies.

Powder mixtures were prepared with selected inclusion complex, solid dispersion and tablet excipients. Flow properties ODT of these powder mixtures were evaluated using angle of repose, compressibility index and Hausner ratio. ODTs are obtained using these powder mixtures by direct compression method. ODTs containing only QF and tablet excipients were also developed. All ODTs were tested for diameter, thickness, crushing strength, disintegration time, average weight and *in vitro* dissolution.

**Keywords:** Quetiapine fumarate, Inclusion complex, Solid dispersion, Super disintegrant.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecimin tüm aşamalarında bana destek veren, zorlandığım anlarda aklımdaki soru işaretlerini gideren, tez çalışmalarımı olabildiği en kolay şekilde yürütmemi sağlayan, çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Müzeyyen DEMİREL'e sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan, Doç. Dr. Gülsel YURTDAS KIRIMLIOĞLU hocama, proje, deney aşaması ve tez deneyi süreçlerim hakkında daha geniş bilgi edinmemi sağlayan ve bu süreçlerin takibinde bana inanılmaz derecede yardımcı olan farmasötik teknoloji doktora programı öğrencisi Ecz. İrem NAMLI'ya, cihaz kullanımı ve teknik bilgi açısından yardımları için Ecz. Berna KAVVAL'a, teknik konulardaki bilgisi, deneyimi ve arkadaşlığıyla yanımda olan Araş. Gör. Kadir AYKAÇ'a ve her konuda sorularımı yanıtlayan tez çalışmalarımı ilgili ihtiyaçlarımı soran ve yardım eden Anadolu Üniversitesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür ederim.

<sup>1</sup>H-NMR ve FT-IR analizleri için Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Merkez Laboratuvarı'na ve bu çalışmalara katkıları için Öğr. Gör. Serkan LEVENT'e çok teşekkür ederim. SEM analizleri için Anadolu Üniversitesi, Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne (AÜBİBAM) ve bu çalışmalara katkıları için Dr. Bio. Şennur GÖRGÜLÜ'ye çok teşekkür ederim.

Beni çok seven ve benim çok sevdiğim annem Münife KOZAN'a beni yetiştirirken her an en doğrusunu yaptığı ve her şeye sevgisini kattığı için, babam Abdülkadir KOZAN'a bana hayal etmeyi ve şanslı olmayı öğrettiği için ve ikisine de olabilecek en düzgün yoldan hayallerime, hedeflerime ulaşmayı gösterdikleri için teşekkür ederim. Ablam Merve KOZAN AKBULUT'a her gün beni dinlediği ve sorduğumda görüşlerini benimle paylaştığı için teşekkür ederim. Ablam Nilgün KOZAN ÖZBAY'a zor zamanlarımda destek olduğu için teşekkür ederim.

Ek olarak her gün yeni bir şeyler aradığım bulduğum, ertesi gün başka şeyler aradığım, yapabileceklerimden vazgeçmediğim için kendime teşekkür ederim.

## **ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ**

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmamın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Mustafa KOZAN

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                    | <u>Sayfa</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| BAŞLIK SAYFASI.....                                                                | i            |
| JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI .....                                                        | ii           |
| ÖZET .....                                                                         | iii          |
| ABSTRACT .....                                                                     | iv           |
| TEŞEKKÜR .....                                                                     | v            |
| ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....                                   | vi           |
| İÇİNDEKİLER.....                                                                   | vii          |
| TABLolar DİZİNİ.....                                                               | xiv          |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                                               | xvii         |
| KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....                                                | xx           |
| 1.GİRİŞ.....                                                                       | 1            |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                            | 3            |
| 2.1. Ağızda Dağılılabir Tabletler .....                                            | 3            |
| 2.1.1. Ağızda dağılılabir tabletlerin üstünlükleri.....                            | 3            |
| 2.1.2. Ağızda dağılılabir tabletlerin sakıncaları.....                             | 4            |
| 2.1.3 ADT'ler için etkin madde seçim kriterleri.....                               | 5            |
| 2.2. Ağızda Dağılan Tabletlerin Formülasyonunda Kullanılan Yardımcı Maddeler ..... | 5            |
| 2.2.1. Süper Dağıtıcılar.....                                                      | 5            |
| 2.2.1.1. Süper dağıtıcıların etki mekanizmaları .....                              | 6            |
| 2.2.1.1.1. Şişme .....                                                             | 6            |
| 2.2.1.1.2 Kapiler etki.....                                                        | 6            |
| 2.2.1.1.3. Deformasyon geri dönüşümü.....                                          | 6            |
| 2.2.1.1.4. Islanma ısısı.....                                                      | 6            |
| 2.2.1.1.5. Asit-baz reaksiyonu .....                                               | 6            |
| 2.2.1.1.6. Partikül itme kuvvetleri .....                                          | 6            |
| 2.2.1.2. ADT'lerde kullanılan sentetik süper dağıtıcılar .....                     | 7            |
| 2.2.1.2.1 Sodyum nişasta glikolat.....                                             | 7            |
| 2.2.1.2.2. Kroscarmelloz sodyum .....                                              | 7            |
| 2.2.1.2.3. Krospovidon .....                                                       | 7            |
| 2.2.1.3 ADTlerde kullanılan doğal süper dağıtıcılar.....                           | 7            |

|                                                                   | <u>Sayfa</u> |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.2.2. Tat maskeleyiciler.....                                    | 8            |
| 2.2.3. Diğer Yardımcı Maddeler.....                               | 9            |
| 2.3. Ağızda Dağılabilir Tabletlerin Üretim Yöntemleri.....        | 10           |
| 2.3.1. Konvansiyonel yöntemler .....                              | 10           |
| 2.3.1.1. Dondurarak kurutma (Liyofilizasyon) .....                | 10           |
| 2.3.1.2. Kalıba dökme (Moulding) .....                            | 12           |
| 2.3.1.3. Basınçla şekillendirme (Kompresyon) .....                | 13           |
| 2.3.1.3.1. Yaş granülasyon.....                                   | 13           |
| 2.3.1.3.2. Kuru granülasyon.....                                  | 14           |
| 2.3.1.3.3. Melt granülasyonu .....                                | 14           |
| 2.3.1.3.4. Doğrudan basım.....                                    | 15           |
| 2.3.1.4. Püskürterek kurutma .....                                | 15           |
| 2.3.1.5. Süblimasyon.....                                         | 16           |
| 2.3.2. Tablet basımı sonrası uygulanan işlemler .....             | 16           |
| 2.3.2.1. Nem uygulaması .....                                     | 16           |
| 2.3.2.2. Sinterleme .....                                         | 16           |
| 2.3.3. Patentli Teknolojiler.....                                 | 17           |
| 2.3.3.1. Zydis® teknolojisi .....                                 | 17           |
| 2.3.3.2. Orasolv® teknolojisi .....                               | 17           |
| 2.3.3.3. Durasolv® teknolojisi .....                              | 18           |
| 2.3.3.4. WOW Tab teknolojisi.....                                 | 18           |
| 2.3.3.5. Flashdose teknolojisi .....                              | 19           |
| 2.3.3.6. Frosta teknolojisi.....                                  | 19           |
| 2.3.3.7. Flashtab teknolojisi .....                               | 19           |
| 2.3.3.8. Pharmaburst teknolojisi .....                            | 20           |
| 2.3.3.9. Lyoc teknolojisi .....                                   | 20           |
| 2.3.3.10. Advatab teknolojisi .....                               | 21           |
| 2.3.3.11. Oraquick teknolojisi .....                              | 21           |
| 2.4 Ağızda Dağılabilir Tabletlerin Karakterizasyon Çalışması..... | 21           |
| 2.4.1. Küme dansitesi.....                                        | 21           |
| 2.4.2. Sıkıştırılmış dansite .....                                | 22           |
| 2.4.3. Yığın açısı .....                                          | 22           |

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.4.4. Basılabilirlik indeksi ve Hausner Oranı.....                       | 23 |
| 2.4.5. Tablet çap ve kalınlık testi.....                                  | 24 |
| 2.4.6. Kırılmaya karşı direnç.....                                        | 24 |
| 2.4.7. Friabilite.....                                                    | 24 |
| 2.4.8. Porozite.....                                                      | 25 |
| 2.4.9. Su absorplama kapasitesi/İslenme zamanı.....                       | 25 |
| 2.4.10 Çözünme hızı.....                                                  | 26 |
| 2.4.11. <i>In vitro</i> dağılma zamanı.....                               | 26 |
| 2.4.12 <i>In vivo</i> dağılma zamanı.....                                 | 27 |
| 2.4.13. XRPD (X-Ray Powder Diffraction- X ışını toz kırınım yöntemi)..... | 29 |
| 2.4.14. Termal analiz.....                                                | 29 |
| 2.5. Ketiapin fumarat.....                                                | 30 |
| 2.5.1. Farmakodinamik özellikleri.....                                    | 30 |
| 2.5.2. Farmakokinetik özellikleri.....                                    | 30 |
| 2.5.3. Fizikokimyasal özellikleri.....                                    | 31 |
| 2.6. Siklodekstrinler.....                                                | 32 |
| 2.7. Çalışmada Kullanılan Polimerler.....                                 | 34 |
| 2.7.1. Soluplus®.....                                                     | 34 |
| 2.7.2. PEG (Polietilen glikol).....                                       | 35 |
| 3. GEREÇLER.....                                                          | 36 |
| 3.1. Kullanılan Maddeler.....                                             | 36 |
| 3.2. Kullanılan Cihazlar.....                                             | 36 |
| 4. YÖNTEMLER.....                                                         | 38 |
| 4.1. Analitik Yöntem Validasyonu Çalışmaları.....                         | 38 |
| 4.1.1. Doğrusallık.....                                                   | 38 |
| 4.1.2. Kesinlik.....                                                      | 38 |
| 4.1.3. Doğruluk.....                                                      | 38 |
| 4.1.4 Çalışma aralığı.....                                                | 39 |
| 4.1.5. Teşhis sınırı.....                                                 | 39 |
| 4.1.6. Tayin sınırı.....                                                  | 39 |
| 4.1.7. Seçicilik.....                                                     | 39 |
| 4.1.8. Distile su ortamında stabilite çalışması.....                      | 39 |

|                                                                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>4.2. Ketiapin fumarat ile yapılan çalışmalar .....</b>                                                                        | <b>40</b> |
| 4.2.1. Filtre adsorpsiyon testi.....                                                                                             | 40        |
| 4.2.2. Farklı ortamlarda çözünürlük tayini .....                                                                                 | 40        |
| <b>4.3. Ketiapin fumarat/Siklodekstrin Kompleksleri ile Katı Dispersiyonların Hazırlanması ve Karakterizasyonu .....</b>         | <b>40</b> |
| 4.3.1. Çözünürlük faz diyagramlarının ve kompleksleşme oranlarının belirlenmesi .....                                            | 40        |
| 4.3.2. Siklodekstrin komplekslerinin hazırlanması .....                                                                          | 41        |
| 4.3.3. Katı Dispersiyonların Hazırlanması.....                                                                                   | 41        |
| 4.3.4. Kompleksler ve katı dispersiyonlar üzerinde yapılan çalışmalar .....                                                      | 42        |
| 4.3.4.1. Hazırlanan kompleks ve katı dispersiyonların verim hesabı....                                                           | 42        |
| 4.3.4.2. 0,1 N HCl, pH 6,8 ve distile suda çözünürlük çalışmaları.....                                                           | 42        |
| 4.3.4.3 Enkapsülasyon etkinliği.....                                                                                             | 42        |
| 4.3.4.4. Morfolojik analiz.....                                                                                                  | 43        |
| 4.3.4.5. FT-IR analizi .....                                                                                                     | 43        |
| 4.3.4.6. <sup>1</sup> H-NMR analizi.....                                                                                         | 43        |
| <b>4.4. Formülasyon Çalışmaları .....</b>                                                                                        | <b>43</b> |
| 4.4.1. Ketiapin fumarat içeren ağızda dağılıbilir tabletler geliştirilmesi üzerine çalışmalar .....                              | 43        |
| 4.4.2. Siklodekstrin kompleksi veya katı dispersiyon içeren ağızda dağılıbilir tabletler geliştirilmesi üzerine çalışmalar ..... | 44        |
| 4.4.2.1. Toz akışı özelliklerin değerlendirilmesi .....                                                                          | 45        |
| 4.4.2.1.1. Plasebo toz karışımlarının akış özelliklerinin değerlendirilmesi .....                                                | 45        |
| 4.4.2.1.2. Etkin madde içeren toz karışımlarının akış özelliklerinin değerlendirilmesi .....                                     | 45        |
| 4.4.2.2. Etkin madde içeren toz karışımlarının homojenitesinin değerlendirilmesi.....                                            | 46        |
| 4.4.3. Doğrudan basım yöntemiyle tabletlerin hazırlanması.....                                                                   | 46        |
| <b>4.5. Tabletler Üzerinde Gerçekleştirilen <i>In Vitro</i> Karakterizasyon Çalışmaları</b>                                      | <b>46</b> |
| 4.5.1. Tabletler üzerinde gerçekleştirilen miktar tayini.....                                                                    | 46        |
| 4.5.2. Ortalama ağırlık.....                                                                                                     | 47        |

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.5.3. Çap ve kalınlık.....                                                                                  | 47 |
| 4.5.4. Tabletlerin kırılmaya karşı direnci.....                                                              | 47 |
| 4.5.5. <i>İn vitro</i> dağılma zamanının belirlenmesi .....                                                  | 47 |
| 4.5.6. <i>In vitro</i> çözünme hızı testi .....                                                              | 47 |
| 4.5.6.1. ADT'ler üzerinde gerçekleştirilen çözünme hızı çalışmaları....                                      | 47 |
| 4.5.6.2. Saf KF, kompleks ve katı dispersiyonlar üzerinde gerçekleştirilen<br>çözünme hızı çalışmaları ..... | 48 |
| 5. BULGULAR.....                                                                                             | 49 |
| 5.1. Analitik Yöntem Validasyonu Çalışmaları.....                                                            | 49 |
| 5.1.1. Doğrusallık.....                                                                                      | 49 |
| 5.1.2. Doğruluk.....                                                                                         | 49 |
| 5.1.3. Kesinlik.....                                                                                         | 50 |
| 5.1.4. Teşhis sınırı .....                                                                                   | 50 |
| 5.1.5. Tayin sınırı.....                                                                                     | 50 |
| 5.1.6. Seçicilik.....                                                                                        | 51 |
| 5.1.7. Distile su ortamında kararlılık çalışması .....                                                       | 52 |
| 5.2. Ketiapin fumarat ile yapılan çalışmalar .....                                                           | 52 |
| 5.2.1. Filtre adsorpsiyon testi.....                                                                         | 52 |
| 5.2.2. Farklı ortamlarda çözünürlük tayini .....                                                             | 53 |
| 5.3. Siklodekstrin Komplekslerinin ve Katı Dispersiyonların Değerlendirilmesi53                              |    |
| 5.3.1. Çözünürlük faz diyagramı çalışmaları.....                                                             | 53 |
| 5.3.2. Kompleksler üzerinde yapılan çalışmalar.....                                                          | 55 |
| 5.3.2.1. Hazırlanan kompleks ve katı dispersiyonların verim hesabı....                                       | 55 |
| 5.3.2.2. 0,1 N HCl, pH 6,8 ve distile suda çözünürlük çalışmaları.....                                       | 55 |
| 5.3.2.4. Morfolojik analiz.....                                                                              | 56 |
| 5.3.2.5. FT-IR analizi .....                                                                                 | 56 |
| 5.3.2.6. <sup>1</sup> H-NMR analizi.....                                                                     | 72 |
| 5.4. Formülasyon çalışmaları .....                                                                           | 88 |
| 5.4.1. Ketiapin fumarat içeren ağızda dağılabilir tabletler geliştirilmesi üzerine<br>çalışmalar .....       | 88 |
| 5.4.2. Toz akışı özelliklerinin değerlendirilmesi .....                                                      | 88 |
| 5.4.2.1. Plasebo toz karışımlarının özelliklerinin değerlendirilmesi .....                                   | 88 |

|                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.4.2.2. Etkin madde içeren toz karışımlarının özelliklerinin değerlendirilmesi.....                                          | 88  |
| 5.4.3. Etkin madde içeren toz karışımlarının homojenitesinin değerlendirilmesi .....                                          | 89  |
| 5.5. Tabletler Üzerinde Gerçekleştirilen <i>İn vitro</i> Karakterizasyon Çalışmaları.                                         | 89  |
| 5.5.1. Tabletler üzerinde gerçekleştirilen miktar tayini.....                                                                 | 89  |
| 5.5.2. Dağılma zamanının belirlenmesi.....                                                                                    | 90  |
| 5.5.3. Ortalama ağırlık.....                                                                                                  | 91  |
| 5.5.4. Çap ve kalınlık.....                                                                                                   | 91  |
| 5.5.5. Kırılmaya karşı direnç .....                                                                                           | 92  |
| 5.5.6. <i>İn vitro</i> çözünme hızı çalışmaları.....                                                                          | 92  |
| 5.5.6.1. ADT'ler üzerinde gerçekleştirilen çözünme hızı çalışmaları....                                                       | 92  |
| 5.5.6.2. Saf KF, kompleks ve katı dispersiyonlar üzerinde gerçekleştirilen çözünme hızı çalışmaları .....                     | 93  |
| 6. TARTIŞMA.....                                                                                                              | 95  |
| 6.1. Analitik Yöntem Validasyonu Çalışmaları.....                                                                             | 95  |
| 6.2. Ketiapin fumarat/Siklodekstrin İnküzyon Kompleksleri ve Ketiapin Fumarat/ Katı Dispersiyonlarının Değerlendirilmesi..... | 96  |
| 6.2.1. Çözünürlük faz diyagramı çalışması .....                                                                               | 97  |
| 6.2.2. Katı dispersiyonların hazırlanması .....                                                                               | 98  |
| 6.3. İnküzyon Kompleksleri ve Katı Dispersiyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar .....                                           | 98  |
| 6.3.1. Farklı ortamlarda çözünürlük çalışmaları .....                                                                         | 98  |
| 6.3.2. Enkapsülasyon etkinliği .....                                                                                          | 99  |
| 6.3.3. Morfolojik analiz .....                                                                                                | 100 |
| 6.3.4. FT-IR analizi.....                                                                                                     | 101 |
| 6.3.5. <sup>1</sup> H-NMR analizi .....                                                                                       | 104 |
| 6.4. Formülasyon Çalışmaları .....                                                                                            | 105 |
| 6.4.1. Ketiapin fumarat içeren ağızda dağılabilir tabletler geliştirilmesi üzerine çalışmalar .....                           | 105 |
| 6.4.2. Toz akışı özelliklerinin değerlendirilmesi .....                                                                       | 107 |
| 6.4.2.1. Plasebo toz karışımlarının özelliklerinin değerlendirilmesi ...                                                      | 107 |

|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.4.2.2. Etkin madde içeren toz karışımlarının özelliklerinin değerlendirilmesi.....                      | 108 |
| 6.4.3. Etkin madde içeren toz karışımlarının homojenitesinin değerlendirilmesi .....                      | 109 |
| 6.5. Tabletler Üzerinde Gerçekleştirilen <i>In Vitro</i> Karakterizasyon Çalışmaları .....                | 109 |
| 6.5.1. Tabletler üzerinde gerçekleştirilen miktar tayini.....                                             | 109 |
| 6.5.2. Dağılma süresi.....                                                                                | 109 |
| 6.5.3. Ortalama ağırlık .....                                                                             | 110 |
| 6.5.4. Çap ve kalınlık.....                                                                               | 110 |
| 6.5.5. Kırılmaya karşı direnç .....                                                                       | 111 |
| 6.5.6. İn vitro çözünme hızı çalışmaları.....                                                             | 111 |
| 6.5.6.1. ADT'ler üzerinde gerçekleştirilen çözünme hızı çalışmaları..                                     | 111 |
| 6.5.6.2. Saf KF, kompleks ve katı dispersiyonlar üzerinde gerçekleştirilen çözünme hızı çalışmaları ..... | 113 |
| 7. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                                                                                | 114 |
| KAYNAKÇA.....                                                                                             | 118 |
| EK                                                                                                        |     |
| ÖZGEÇMİŞ                                                                                                  |     |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                             | <u>Sayfa</u> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> Bazı kullanıma hazır yardımcı madde karışımları .....                                                                                                                     | 11           |
| <b>Tablo 2.2.</b> Akış özellikleri ve karşılık gelen yığın açıları .....                                                                                                                    | 23           |
| <b>Tablo 2.3.</b> Akabilirlik ölçüsü .....                                                                                                                                                  | 24           |
| <b>Tablo 2.4.</b> Dağılma testi için yaygın kullanılan yöntemler .....                                                                                                                      | 28           |
| <b>Tablo 2.5.</b> $\gamma$ -CD ve 2-HP $\beta$ CD'nin özellikleri .....                                                                                                                     | 34           |
| <b>Tablo 4.1.</b> Ketiapin fumarat içeren ADT formülasyonlarının kalitatif ve kantitatif bileşimleri .....                                                                                  | 44           |
| <b>Tablo 4.2.</b> KF:2HP $\beta$ CD veya KF:Soluplus® içeren ADT formülasyonlarının kalitatif ve kantitatif bileşimleri .....                                                               | 45           |
| <b>Tablo 4.3.</b> Çözünme hızı testinde kullanılan çalışma koşulları .....                                                                                                                  | 48           |
| <b>Tablo 5.1.</b> UV Spektrofotometri yöntemi ile elde edilen doğruluk değerleri .....                                                                                                      | 50           |
| <b>Tablo 5.2.</b> UV Spektrofotometri yöntemi ile elde edilen RSD değerleri.....                                                                                                            | 50           |
| <b>Tablo 5.3.</b> Distile su ortamı, 37,5 °C 120 dakikada kararlılık çalışmasına ait yüzde geri kalan ortalama değerleri.....                                                               | 52           |
| <b>Tablo 5.4.</b> Kompleks ve katı dispersiyonların % verim hesabı.....                                                                                                                     | 55           |
| <b>Tablo 5.5.</b> KF:2-HP $\beta$ CD, KF: $\gamma$ -CD komplekslerinin ve KF:Soluplus®, KF:PEG 2000 katı dispersiyonlarının distile su, 0,1 N HCl ve pH 6,8 ortamlarındaki çözünürlüğü..... | 55           |
| <b>Tablo 5.6.</b> KF:2-HP $\beta$ CD, KF: $\gamma$ -CD komplekslerinde ve KF:Soluplus®, KF:PEG 2000 katı dispersiyonlarında enkapsülasyon etkinliği .....                                   | 56           |

|                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 5.7.</b> Siklodekstrinlerle fiziksel karışımdan sonra KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerleri.....                    | 80 |
| <b>Tablo 5.8.</b> Polimerlerle fiziksel karışımdan sonra KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerleri.....                          | 81 |
| <b>Tablo 5.9.</b> Siklodekstrinlerle kompleksleşme sonrası saf KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerleri .....                   | 82 |
| <b>Tablo 5.10.</b> Polimerlerle katı dispersiyonu oluşumu sonrası KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerleri .....                | 83 |
| <b>Tablo 5.11.</b> Kompleksleşme ve fiziksel karışım sonrası saf 2-HP $\beta$ CD'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerleri.....     | 84 |
| <b>Tablo 5.12.</b> Kompleksleşme ve fiziksel karışım sonrası saf $\gamma$ -CD'nin protonlarındaki fiziksel kayma değerleri .....       | 85 |
| <b>Tablo 5.13.</b> Katı dispersiyon oluşumu ve fiziksel karışım sonrası Soluplus®'ın protonlarındaki kimyasal kayma değerleri.....     | 86 |
| <b>Tablo 5.14.</b> Katı dispersiyon oluşumu ve fiziksel karışım sonrası PEG 2000'in protonlarındaki kimyasal kayma değerleri.....      | 87 |
| <b>Tablo 5.15.</b> Plasebo formülasyon toz karışımlarının basılabilirlik indisi ve Hausner oranına göre belirlenen akış özelliği ..... | 88 |
| <b>Tablo 5.16.</b> Plasebo formülasyon tozlarının yığın açısına göre belirlenen akış özelliği                                          | 88 |
| <b>Tablo 5.17.</b> Formülasyonların toz karışımlarının basılabilirlik indisi ve Hausner oranına göre belirlenen akış özelliği .....    | 89 |
| <b>Tablo 5.18.</b> Formülasyonların toz karışımlarının yığın açısına göre belirlenen akış özelliği.....                                | 89 |
| <b>Tablo 5.19.</b> Formülasyon toz karışımlarının homojenite testi sonuçları.....                                                      | 89 |

## **Sayfa**

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 5.20.</b> Tablet formülasyonları üzerinde gerçekleştirilen miktar tayini sonuçları ..                                    | 89 |
| <b>Tablo 5.21.</b> F1, F2, F3 formülasyonlarına ait dağılma süreleri.....                                                         | 91 |
| <b>Tablo 5.22.</b> Her bir formülasyona ait ortalama ağırlık değerleri .....                                                      | 91 |
| <b>Tablo 5.23.</b> Her bir formülasyona ait çap ve kalınlık değerleri .....                                                       | 91 |
| <b>Tablo 5.24.</b> Her bir formülasyona ait ortalama ağırlık, çap, kalınlık ve sertlik değerleri .....                            | 91 |
| <b>Tablo 5.25.</b> Geliştirilen ADT'lerden salınan KF'nin % kümülatif salım değerleri .....                                       | 92 |
| <b>Tablo 5.26.</b> Saf KF, KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksi, KF:Soluplus katı dispersiyonunun % kümülatif salım değeri..... | 93 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

|                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. KF'ın kimyasal formülü .....                                                                                                                                                           | 31 |
| Şekil 2.2. (a) 1:1 sitokiyometrede inklüzyon kompleksi oluşturmak için etkin madde ve siklodekstrinin etkileşimi, KC: stabilite sabiti (b) Hidroksipropil-β-siklodekstrinin kimyasal yapısı ..... | 33 |
| Şekil 5.1. UV Spektrofotometri ile yapılan doğrusallık çalışmasına ait standart eğri....                                                                                                          | 49 |
| Şekil 5.2. UV spektrofotometri yönteminin seçicilik çalışmasına ait spektrumlar .....                                                                                                             | 51 |
| Şekil 5.3. Filtre adsorpsiyon testine ait sonuçlar .....                                                                                                                                          | 52 |
| Şekil 5.4. KF:2-HPβCD çözünürlük faz diyagramı.....                                                                                                                                               | 53 |
| Şekil 5.5. KF:γ-CD çözünürlük faz diyagramı.....                                                                                                                                                  | 54 |
| Şekil 5.6. Siklodekstrin konsantrasyonuna bağlı etkin madde çözünürlük faz diyagram tipleri .....                                                                                                 | 54 |
| Şekil 5.7. Saf KF ve 2-HPβCD'ye ait SEM görüntüleri.....                                                                                                                                          | 57 |
| Şekil 5.8. Saf γ-CD ve Soluplus'a ait SEM görüntüleri.....                                                                                                                                        | 58 |
| Şekil 5.9. Saf PEG 2000'e ait SEM görüntüleri .....                                                                                                                                               | 59 |
| Şekil 5.10. PM 1 ve PM 2 fiziksel karışımlarının SEM görüntüleri .....                                                                                                                            | 60 |
| Şekil 5.11. PM 3 ve PM 4 fiziksel karışımlarının SEM görüntüleri .....                                                                                                                            | 61 |
| Şekil 5.12. C1 ve C2 komplekslerinin SEM görüntüleri .....                                                                                                                                        | 62 |
| Şekil 5.13. C3 ve C4 dispersiyonlarının SEM görüntüleri .....                                                                                                                                     | 63 |
| Şekil 5.14. Saf KF ve 2-HPβCD'ye ait FT-IR analiz spektrumları.....                                                                                                                               | 64 |
| Şekil 5.15. KF:2-HPβCD fiziksel karışımı ve KF:2-HPβCD kompleksinin FT-IR analiz spektrumları .....                                                                                               | 65 |

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 5.16.</b> Saf KF ve $\gamma$ -CD'ye ait FT-IR analiz spektrumları .....                                                            | 66 |
| <b>Şekil 5.17.</b> KF: $\gamma$ -CD fiziksel karışımı ve KF: $\gamma$ -CD kompleksinin FT-IR analiz spektrumları .....                      | 67 |
| <b>Şekil 5.18.</b> Saf KF ve Soluplus'a ait FT-IR analiz spektrumları .....                                                                 | 68 |
| <b>Şekil 5.19.</b> KF:Soluplus® fiziksel karışımı ve KF:Soluplus® katı dispersiyonuna ait FT-IR analiz spektrumları .....                   | 69 |
| <b>Şekil 5.20.</b> Saf KF ve PEG 2000'e ait FT-IR analiz spektrumları .....                                                                 | 70 |
| <b>Şekil 5.21.</b> KF:PEG 2000 fiziksel karışımı ve KF:PEG 2000 katı dispersiyonuna ait FT-IR analiz spektrumları .....                     | 71 |
| <b>Şekil 5.22.</b> Saf KF ve 2-HP $\beta$ CD'ye ait <sup>1</sup> H-NMR analiz spektrumları.....                                             | 72 |
| <b>Şekil 5.23.</b> KF:2-HP $\beta$ CD fiziksel karışımına ve KF:2-HP $\beta$ CD kompleksine ait <sup>1</sup> H-NMR analiz spektrumları..... | 73 |
| <b>Şekil 5.24.</b> Saf KF ve $\gamma$ -CD'ye ait <sup>1</sup> H-NMR analiz spektrumları.....                                                | 74 |
| <b>Şekil 5.25.</b> KF: $\gamma$ -CD fiziksel karışımına ve KF: $\gamma$ -CD kompleksine ait <sup>1</sup> H-NMR analiz spektrumları .....    | 75 |
| <b>Şekil 5.26.</b> Saf KF ve Soluplus®'a ait <sup>1</sup> H-NMR analiz spektrumları.....                                                    | 76 |
| <b>Şekil 5.27.</b> KF:Soluplus® fiziksel karışımına ve KF:Soluplus® katı dispersiyonuna ait <sup>1</sup> H-NMR analiz spektrumları .....    | 77 |
| <b>Şekil 5.28.</b> Saf KF ve PEG 2000'e ait <sup>1</sup> H-NMR analiz spektrumları .....                                                    | 78 |
| <b>Şekil 5.29.</b> KF:PEG 2000 fiziksel karışımına ve KF:PEG 2000 katı dispersiyonuna ait <sup>1</sup> H-NMR analizi spektrumları .....     | 79 |
| <b>Şekil 5.30.</b> Siklodekstrinlerle fiziksel karışımdan sonra KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler .....       | 80 |

|                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 5.31.</b> Polimerlerle fiziksel karışımdan sonra KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler .....                     | 81 |
| <b>Şekil 5.32.</b> Siklodekstrinlerle kompleksleşme sonrası saf KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler .....               | 82 |
| <b>Şekil 5.33.</b> Polimerlerle katı dispersiyonu oluşumu sonrası KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler .....             | 83 |
| <b>Şekil 5.34.</b> Kompleksleşme ve fiziksel karışım sonrası saf HPBCD'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler .....           | 84 |
| <b>Şekil 5.35.</b> Kompleksleşme ve fiziksel karışım sonrası saf $\gamma$ -CD'nin protonlarındaki fiziksel kayma değerlerine ait grafikler .....    | 85 |
| <b>Şekil 5.36.</b> Katı dispersiyon oluşumu ve fiziksel karışım sonrası Soluplus®'in protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler ..... | 86 |
| <b>Şekil 5.37.</b> Katı dispersiyon oluşumu ve fiziksel karışım sonrası PEG 2000'in protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler .....  | 87 |
| <b>Şekil 5.38.</b> F1, F2 ve F3 formülasyonlarına ait dağılma testi grafiği .....                                                                   | 90 |
| <b>Şekil 5.39.</b> KF:2-HP $\beta$ CD, KF Soluplus ve F1 formülasyonlarına ait dağılma testi grafiği .....                                          | 90 |
| <b>Şekil 5.40.</b> KF:2-HP $\beta$ CD, KF Soluplus® ve F1 formülasyonlarına ait kırılmaya karşı direnç grafiği .....                                | 92 |
| <b>Şekil 5.41.</b> F1, KF:2-HP $\beta$ CD ve KF:Soluplus® ADT'lerin in vitro çözünme hızı profili .....                                             | 93 |
| <b>Şekil 5.42.</b> Saf KF, KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksi ve KF:Soluplus katı dispersiyonunun in vitro çözünme hızı profili .....           | 94 |

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

|                 |                                             |
|-----------------|---------------------------------------------|
| ADT             | : Ağızda dağılıbilir tablet                 |
| BSS             | : Bağlı Standart Sapma                      |
| CD              | : Siklodekstrin                             |
| 2-HP $\beta$ CD | : 2-hidroksipropil-beta-siklodekstrin       |
| $\gamma$ -CD    | : Gama siklodekstrin                        |
| DSC             | : Diferansiyel Taramalı Kalorimetre         |
| DTA             | : Diferansiyel Termogravimetrik Analiz      |
| EMA             | : Avrupa İlaç Ajansı                        |
| FDA             | : ABD Gıda ve İlaç Ajansı                   |
| FT-IR           | : Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi |
| IC              | : İnküzyon Kompleksi                        |
| ICH             | : Uluslararası Uyum Konseyi                 |
| IR              | : İnfrared Spektroskopisi                   |
| K <sub>c</sub>  | : Kararlılık sabiti                         |
| KF              | : Ketiapin fumarat                          |
| LOD             | : Teşhis sınırı                             |
| LOQ             | : Tayin sınırı                              |
| Ort             | : Ortalama                                  |
| NMR             | : Nükleer Manyetik Rezonans                 |
| R <sup>2</sup>  | : R Kare                                    |
| SEM             | : Taramalı Elektron Mikroskobu              |
| SH              | : Standart hata                             |
| UV              | : Ultraviyole                               |

## 1.GİRİŞ

Akıl sağlığı hastalıkları toplumun büyük kısmını ilgilendiren sorunlar arasındadır. Akıl sağlığı hastalıkları insanların düşünce, algı, duygu durum ve davranışlarını etkileyebilir. Bu yüzden akıl sağlığı sorunları yaşayan insanlar işte, eğitimde ve ilişkilerde beklentileri karşılayamayabilir. Çoğu insan akıl sağlığı ile ilgili sorunlarını danışma ve/veya ilaç kullanımı ile aşabilmektedir.

Ketiapin fumarat (KF), farklı yitiliklerde konvansiyonel tablet veya uzatılmış salım tablet formülasyonları piyasada bulunan bir etkin maddedir. KF, şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde endikedir. Endikasyon dışı olarak ise anksiyete, depresyon, madde bağımlılığı, obsesif kompulsif bozukluk, travma sonra stres bozukluğu, borderline kişilik bozukluğu tedavisinde kullanılabilir (Rowe, 2007; http-3). KF, fizyolojik pH aralığında düşük çözünürlük ve yüksek permeabilite göstermesinden dolayı BCS II sınıfı bir etkin maddedir (DeVane ve Nemeroff, 2001). Araştırmanın çıkış noktası KF'ın çözünürlüğünü arttırmak için inklüzyon kompleksinin ve katı dispersiyonlarının hazırlanması ve bunlar kullanılarak ağızda dağılabilir tablet formülasyonu tasarlamaktır.

Siklodekstrin (CD)'ler ( $\alpha$ -1,4) bağlı D- glikopiranoz birimlerinden oluşan kesik koni şeklinde siklik oligosakkaritlerdir. Dış yüzeyleri hidrofilik, iç yüzeyleri ise lipofildir. İlaç endüstrisinde en yaygın kullanılan CD tipleri, sırasıyla 6, 7, 8 glikopiranoz ünitesi içeren  $\alpha$ CD,  $\beta$ CD ve  $\gamma$ CD'dir. CD'ler terimetilamin gibi çeşitli reaktiflerle tepkimeye girerek doğal CD'lere göre suda daha çok çözünen türevler oluşturabilirler. CD türevleri hidroksipropil CD (HP- $\beta$ CD, HP- $\gamma$ CD), karboksimetil CD (CM- $\beta$ CD) ve sülfobutiller CD (SBE- $\beta$ CD ve SBE- $\gamma$ CD)'yi içerir. CD'ler etkin madde ile inklüzyon kompleksi oluşturarak çözünürlük, absorpsiyon, kararlılık, permeabilite, salım hızı gibi özellikleri iyileştirirler (Kim vd., 2020).

PEG, farklı moleküler ağırlıklarda bulunabilen, katı dispersiyonların hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan hidrofilik bir polimerdir. Farklı moleküler ağırlıktaki PEG'ler katı dispersiyonlara çeşitli özellikler katabilirler. PEG'in sudaki çözünürlüğü çoğunlukla iyidir, yalnız molekül ağırlığı arttıkça sudaki çözünürlük düşüş gösterebilmektedir (Biswal vd., 2008; Bolourchian, Mahboobian ve Dadashzadeh, 2013).

Soluplus® (polivinil kaprolaktam-polivil asetat-polietilen glikol graft kopolimeri) katı çözeltilerde matris oluşturuucu ve suda misel oluşumuyla aktif çözündürücü özelliğe sahiptir. Katı dispersiyon formülasyonlarında taşıyıcı olarak kullanılabilir. Hidrofilik ve non iyonik olmasından dolayı gastrointestinal kanal boyunca çözünürlüğü değişmemektedir. Hafif yüzey aktif olması nedeniyle düşük çözünürlükteki etkin maddelerin gastrointestinal kanaldaki süper saturasyonunu sürdürmede faydalı olabilmektedir (Shamma ve Basha, 2013).

ADT'ler, disfajisi olan hastalarda konvansiyonel dozaj şekillerine göre kolaylık sağlar. Böylece hasta uyuncu artırılabilir. ADT'lerde kullanılacak etkin maddenin tadı hoş değilse uygun tat maskeleme yöntemi kullanılmalıdır. ADT'ler pregastrik olarak emilime uğramaları nedeniyle etkin maddenin biyoyararlanımını geliştirebilirler.

Yapılan çalışmada farklı siklodekstrin ve polimerler kullanılarak hazırlanan formülasyonlarda, BCS II sınıfı olan bir etkin madde olan KF'ın çözünürlüğünü ve çözünme hızını en çok iyileştiren kompleksi kullanarak uygun yardımcı maddelerle direkt basım yöntemiyle ADT'lerin hazırlanması ve hazırlanan ADT'lerin *in vitro* kalite özellikleri yönünden incelenmesi gerçekleştirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağızda Dağılabilir Tabletler

ADT'ler, Avrupa Farmakopesi'ne göre ağıza yerleştirildiğinde yutulmadan önce hızlıca dağılan kaplanmamış tabletlerdir. ADT'lerin Avrupa Farmakopesi'ne göre su ortamında (su-R) 3 dakika içerisinde dağılması gerekmektedir (Ph. Eur. 10, 2019, s. 939). ABD Gıda ve İlaç Ajansı'na (FDA) göre ise ADT'ler oral boşlukta hızlıca dağılan katı oral preparatlardır ve USP 29 (United States Pharmacopoeia) dağılma test yöntemi veya alternatifiyle *in vitro* dağılma süresi ölçüldüğünde yaklaşık 30 saniye veya daha az bir sürede dağılırlar. Ürünlerin sindirimi için herhangi bir sıvı alımına veya çiğneme işlemine gerek duyulmaması ADT'leri benzer dozaj formlarından ayıran durumlardır. Düşük tablet ağırlığı ( $\leq 500$  mg), küçük tablet büyüklüğü, yüksek çözünürlüğe sahip bileşenler ve hızlı dağılım gibi özellikler ADT'lerin istenen uygulama nedenleriyle örtüşmektedir (http-1). ADT'den ilaç yararlanımı sırasıyla; tabletin dağılması, ilacın çözünmesi ve ilacın absorpsiyonu olaylarından oluşur (Chinwala, 2020). ADT geliştirme süreçleri basitçe üç aşamadan oluşur (Agarwal vd., 2007):

1. Etkin maddenin tat maskelenmesine ihtiyaç duyulup duyulmadığının belirlenmesi
2. Tadı maskelenmiş veya maskelenmemiş etkin maddenin tablet matrisiyle birleştirilmesi
3. Ambalajlama

#### 2.1.1. Ağızda dağılabilir tabletlerin üstünlükleri

ADT'lerin konvansiyonel tabletlere göre en önemli avantajlarından birisi hasta uyuncunu geliştirmesi ve uygulama yolunun kolay ve elverişli olmasıdır. ADT'ler yutma zorluğu -disfaji- olan pediatrik ve geriatrik hastalar ile yatağa bağımlı, akıl sağlığı sorunları olan, iş birliğinden kaçınan, midesi bulanık, larinks ve özofagus ile ilgili anatomik veya sinirsel bozuklukları olan ve sıvı sınırlaması içeren diyet tabii olan hastalarda kullanılabilir. (Hahm ve Augsburg, 2008 s. 310).

Ağızda dağılabilir formülasyonlar, pediatrik ve geriatrik hastalar ile disfajisi olan veya yutma zorluğu olan hastalarda ilk tercih olarak düşünülmektedir (Slavkova ve Breitzkreutz, 2015). ADT'ler ile pregastrik ilaç absorpsiyonuna bağlı olarak ilk geçiş metabolizması kısmen önlenir, bu durum da ilacın farmakokinetik profilinin iyileştirilmesini ve hızlı etkinin görülmesini sağlar (Pfister ve Ghosh, 2005).

Clarke ve Jankovic selejilin ADT'lerinin farmakokinetik ve farmakodinamik profillerini, Avrupa ve ABD'de gerçekleştirilen 156 gönüllü içeren yedi randomize karşılaştırmalı çalışmaya dayalı olarak değerlendirmiştir. Selejilin 10 mg ADT'nin konvansiyonel selejilin 10 mg tabletine göre yaklaşık 8 kat biyoyararlanımının yüksek olduğu görülmüştür. Selejilin ADT ile dozlanan grupta selejilin metabolitlerinin -N-desmetilselejilin, L-metamfetamin, L-amfetamin- plazma konsantrasyonları, konvansiyonel 10 mg tablet ile dozlanan grubun selejilin metabolitleri konsantrasyonlarıyla benzer görülmüştür (Clarke ve Jankovic, 2006).

27 Şubat 2020'de kalsitonin gen ilişkili peptid reseptör antagonisti olan rimegepant içeren Nurtec® 75 mg ADT FDA tarafından onay almıştır. Rimegepantın ADT formülasyonu olarak tasarlanmasının amacı hasta uyuncunu geliştirmek ve akut migren ataklarında doz-etki süresini kısaltmaktır (Scott 2020). Patent süresi dolmak üzereyken geliştirilen ADT formülasyonları ise patent sürelerine katkı sağlayabilmektedir (Agarwal vd., 2007). ADT'lerin bir diğer avantajı da piyasadaki ürün çeşitliliğini artırmalarıdır (Ölmez ve Vural, 2009).

### **2.1.2. Ağızda dağılabilir tabletlerin sakıncaları**

Yeni etkin maddelerin suda sınırlı veya oldukça düşük çözünürlükleri ADT formülasyonu geliştirilirken sorunlar oluşturabilmektedir. Kompleks biyolojik maddelerin (proteinler, peptitler vb.) kararlı olmayan yapıları ve gastrointestinal kanal ortamında degradasyona uğramaları nedeniyle bu tür maddeleri koruyan ADT matrisleri geliştirilmesi gerekmektedir (Chinwala, 2020).

Liyofilize ADT'ler çoğunlukla soyulabilir blisterlerde ambalajlandığı için hastaların veya hastaya bakan kişilerin blister folyosunu dikkatli biçimde açmaları gerekmektedir. Bu gereklilik özellikle görsel ve motor bozuklukları olan hastalar için büyük bir dezavantajdır (Slavkova ve Breitzkreutz, 2015).

6 yaş ve altı çocuklarda kaza ile 500 mg konvansiyonel tablet formülasyonu veya 500 mg ADT formülasyonu alınmasının değerlendirildiği tek merkezli retrospektif vaka çalışmasında ADT formülasyonu alan grupta absorbe olan dozun, konvansiyonel formülasyonu alan gruba göre %59 yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,085$ ). ADT formülasyonunun çocuklar tarafından kazara alınmasının nedeninin iyileştirilmiş tat ve ADT'lerin şeker hissi oluşturması olduğu düşünülmektedir (Ceschi vd., 2011).

ADT'ler pediyatrik ve geriyatrik hastalarda kullanıldığından dolayı doz ayarlamasına ihtiyaç duyulabilir. ADT'lerin bölünmesi düşünülebilir. Eğer tabletlerin ikiye bölünmesi düşünülüyorsa tabletin kullanılmayan yarısı atılmalıdır. Çünkü ADT'lerin yapısındaki higroskopik bileşenler çevre nemine maruz bırakıldığında hızlı su absorpsiyonuna ve hidrolize neden olur (Temer vd., 2018).

ADT'ler neme yüksek duyarlılık göstermeleri ve kırılgan olmaları nedeniyle özel ambalajlama gereksinimine ihtiyaç duyabilirler (Agarwal vd., 2007). Üretimde kullanılan teknolojiye göre ADT'lerin maliyeti yüksek olabilir (Mfoafo vd., 2021).

Antikolinerjik ilaç alan hastalar ile ağız kuruluğu olan veya Sjögren sendromu olan hastalar; az miktarda tükürük üretimine bağlı olarak ADT'ler ile tedaviye uygun değildir (Manyikana vd., 2016).

### **2.1.3 ADT'ler için etkin madde seçim kriterleri**

- 20 mg ve altında yitilikler tercih edilmektedir.
- Etkin maddenin oral kavite pH'sında kısmen noniyonize olması gerekmektedir.
- Etkin madde gastrointestinal kanalın üst kısımlarındaki epitel içine difüze ve partiyon olması gerekmektedir ( $\log P > 1$  veya tercihen 2).
- Etkin maddenin oromukozal dokulardan permeasyonunun mümkün olması gerekmektedir (Alanezi, 2014).

## **2.2. Ağızda Dağılan Tabletlerin Formülasyonunda Kullanılan Yardımcı Maddeler**

### **2.2.1. Süper Dağıtıcılar**

Dağıtıcılar bir tabletin daha küçük parçalara ayrılarak parçalanması sonucunda etkin maddenin salımından sorumlu olan ana bileşenlerdendir. Süper dağıtıcılar düşük konsantrasyonlarda suyu tutarak hızlı şişmelerinden dolayı çabuk bir dağılma sağlayabilirler. Çoğunlukla süper dağıtıcılar, formülasyonlara %2-5 konsantrasyonunda eklenmektedir (Tran ve Tran, 2020). Süper dağıtıcılar yüksek konsantrasyonlarda kullanıldıklarında, tableti çevreleyen yüksek viskoz bir tabaka oluşabilir ve oluşan tabaka sıvının tablete penetrasyonunu engelleyerek dağılma zamanının artmasına yol açabilir (El-Shenawy vd., 2017).

#### **2.2.1.1. Süper dağıtıcıların etki mekanizmaları**

##### **2.2.1.1.1. Şişme**

Şişme dağıtıcılar için en yaygın gözlenen mekanizmadır (Augsburger vd., 2007). Dağıtıcı partiküller uygun ortamlarla karşılaştıklarında oluşan şişme kuvveti matrisin parçalanmasını sağlar. Yüksek porozite gösteren tabletler, yetersiz şişme kuvveti nedeniyle düşük dağılma gösterebilirler. Düşük porozite gösteren tabletlerde ise yeterli şişme kuvveti var olduğundan yüksek dağılma gözlenebilir (Pahwa ve Gupta, 2011).

##### **2.2.1.1.2. Kapiler etki**

Tabletin porozitesi sıvının içeri alınması için yollar sağlar. Dağıtıcı parçacıklar poroziteyi artırarak bu yolları oluştururlar. Sıvı kapiler etkiyle bu yolların içine çekilir ve parçacıklar arası bağların kopmasıyla tablet dağılır (Mohanachandran, Sindhumol ve Kiran, 2011).

##### **2.2.1.1.3. Deformasyon geri dönüşümü**

Dağıtıcı parçacıklar, basım sırasında deforme olup parçacıkların ıslanma sonrasında basım öncesi şekillerine dönerek tabletin parçalanmasına neden olurlar (Augsburger vd., 2007).

##### **2.2.1.1.4. Islanma ısı**

Ekzotermik özelliklere sahip olan dağıtıcılar ıslandığında kapiler hava genişlemesine bağlı olarak lokalize bir stres oluşur ve oluşan stres tabletin dağılmasına yardımcı olur (Pahwa ve Gupta, 2011).

##### **2.2.1.1.5. Asit-baz reaksiyonu**

Asit yapıdaki maddelerle (sitrik asit ve tartarik asit) baz yapıdaki maddelerin (karbonat ve bikarbonat) etkileşimi sonucunda gaz ( $\text{CO}_2$ ) ortaya çıkması şeklinde gözlenen mekanizmadır. Ortaya  $\text{CO}_2$  ortaya çıkmasından dolayı etkin maddenin sudaki çözünmesi ve tat maskelenmesi geliştirilebilir. Asit-baz reaksiyonu veren dağıtıcılar neme ve sıcaklığa duyarlı olduklarından tabletlerin hazırlanması sırasında ortam koşullarına dikkat edilmesi gerekmektedir (Pahwa ve Gupta, 2011).

##### **2.2.1.1.6. Partikül itme kuvvetleri**

Partiküller arasındaki elektrik itme kuvvetleri, tablet sıvı ile temasa geçtiğinde dağılmayı başlatır (Alanezi, 2014).

#### **2.2.1.2. ADT’lerde kullanılan sentetik süper dağıtıcılar**

Sodyum nişasta glikolat, krospovidon ve kroskarmelloz sodyum ADT’lerde en sık kullanılan süper dağıtıcılardandır. Şişme ve/veya kapiler etki ile hidrostatik basıncı artırarak etki gösterirler (Rojas, Guisao ve Ruge, 2012).

##### **2.2.1.2.1. Sodyum nişasta glikolat**

Sodyum nişasta glikolat, sodyum karboksimetil nişastanın çapraz bağlanmasıyla elde edilen bir süper dağıtıcıdır (Augsburger vd., 2007). Sodyum nişasta glikolat suyu absorbe ederek kendi hacminin 300 katı kadar şişebilmektedir (Mustapha, Igwilo ve Silva, 2010). Sodyum nişasta glikolat soğuk suda disperse olabilir ve organik çözücülerde çözünmez (Badjugar ve Mundada, 2011). Sodyum nişasta glikolat, piyasada Primogel, Glycolys, Explotab, Vivastar P ticari isimlerinde bulunmaktadır (Kar vd., 2019).

##### **2.2.1.2.2. Kroskarmelloz sodyum**

Kroscarmelloz sodyum, bir selüloz eteri olan sodyum karboksimetil selülozun çapraz bağlanmasıyla elde edilen bir süper dağıtıcıdır (Augsburger vd., 2007). Yüksek şişme kapasitesine ve fibröz bir yapıya sahiptir. Tablet formülasyonuna basınçla şekillendirme ve yaş granülasyon yöntemleriyle eklenebilir (Alanezi, 2014). Kroscarmelloz sodyum, piyasada Ac Di Sol, Primellose, Solutab, Vivasol ticari isimleriyle bulunmaktadır (Kar vd., 2019).

##### **2.2.1.2.3. Krospovidon**

Krospovidon, N-vinil-2-pirolidonun çapraz bağlı bir homopolimeridir. Suda çözünmez (Augsburger vd., 2007). Süngerimsi bir yapıya sahip olduğundan poröz tabletlerin geliştirilmesini sağlar ve ağızda yumuşak bir his bırakır. Kapiler etki ile su absorplandıktan sonra şişme gerçekleşir (Badjugar ve Mundada, 2011). Krospovidon, piyasada Kollidon ve Kollicoat ticari isimleriyle bulunmaktadır (Kar vd., 2019).

#### **2.2.1.3. ADTlerde kullanılan doğal süper dağıtıcılar**

Sentetik süper dağıtıcılar dışında, doğal süper dağıtıcılar çeşitli farmasötik formülasyonlarda düşük maliyet, düşük toksisite ve üretim kolaylığı gibi sebeplerden dolayı incelenmiştir (Tran ve Tran, 2020). Pawar, Choudhary ve Gavasane (2016) *Colocasia esculenta* bitkisi yumrularından izole ettikleri polisakkaridi süper dağıtıcı olarak kullanarak basınçla şekillendirme yöntemiyle ADT’ler elde etmişlerdir. %10 konsantrasyonunda süper dağıtıcı polisakkarit içeren ADT’ler, aynı konsantrasyonda, ayrı ayrı Kollidon (krospovidon) ve Ac Di Sol (kroscarmelloz sodyum) içeren tabletlerle

yapılan kontroller açısından karşılaştırılabilir sonuçlar vermiştir. Lubis (2018) gerçekleştirdiği çalışmada, muz kabuğundan elde edilen maltodekstrinin ADT formülasyonlarında süper dağıtıcı olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

### 2.2.2. Tat maskeleyiciler

Birçok etkin madde, acı veya metalik tat, yanma hissi gibi istenmeyen organoleptik özelliklere sahip olduğundan dolayı uyuncu azalmakta ve tedavi başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. ADT'lerin tat maskelenmesi, bu nedenle kritik bir öneme sahiptir. Etkin maddenin tadının maskelenmesinde yararlanılan en yaygın yaklaşımlar; güçlü aromalar, maskeleyiciler ve tatlandırıcıların kullanılması, etkin madde ile tat alma cisimcikleri arasındaki teması azaltmak veya etkin maddenin oral kavitedeki salımını azaltmaktır (Gittings vd., 2014). Uygun tat maskeleyici yöntemin seçilmesi için etkin maddenin suda çözünürlük, permeabilite, polimorfizm, higroskopisite, fiziksel/kimyasal stabilite veya mekanik özellikleri -basılabilirlik- gibi fizikokimyasal özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır (Douroumis, 2011).

Tat maskelenmesi için bazı yaklaşımlar; tatlandırıcı ve aroma gibi tat düzenleyicilerin eklenmesi, spreyl kaplayıcılar ile kaplama veya kuru kaplama, iyon değiştirme reçineleri ile kompleks oluşturma, püskürtürek kurutma ile mikrokürelerin üretilmesidir (Al-Khattawi ve Mohammed, 2014). Tat maskelenmesi için diğer yaklaşımlar; lipofilik taşıyıcı kullanımı, polimerler, karbonhidrat, lipid veya protein ile kaplama, CD'lerle kompleks oluşturulması, tuzla çökelme tabakalarının kullanılması ve katı dispersiyon oluşumudur (Gittings vd., 2014).

Sorbitolün bir poliol izomeri olan mannitol çok tatlı bir tada sahip olmakla birlikte ağızda ferahlatıcı bir etki verdiği için lezzetli bir dozaj formu sağlar. Mannitol ADT formülasyonlarında tatlandırıcı ve bağlayıcı/dolgu maddesi olarak ikili fonksiyon gösterir. Mannitol aynı zamanda higroskopik olmayan özellik gösterdiğinden ADT'lerin higroskopisitesini azaltmaya yardımcı olur (Alyami vd., 2017).

İzomalt, laktitol, sorbitol ve ksilitol gibi diğer polioller de tatlı ve negatif çözelti ısısına sahip olmaları sebebiyle ADT'lerin tadını iyileştirmek amacıyla dolgu maddesi/bağlayıcı olarak kullanılabilirler (Bolhuis, Rexwinkel ve Zuurman, 2009).

ADT'lerin tadını iyileştirmek için şeker, dekstroz, fruktoz, sodyum sakkarin ve aspartam, sitrik asit, nane, portakal, çilek aromaları da kullanılabilir (Comoglu ve Ozyilmaz, 2019; Jeong, Lee ve Woo, 2010).

Sotoyama vd., (2017) %0 ile %10 arasında konsantrasyonlarda sitrik asit içeren olapatadin ADT'ler tasarlayarak, tasarlanan ADT'leri insan tat alma testlerinde görsel analog ölçeği kullanarak karşılaştırmışlardır ve sitrik asidin oluşturulan formülasyonlarda acı tadı maskeleyiği sonucuna varmışlardır. %2.5 sitrik asit, yoğurt aroması ve aspartam içeren formülasyon az acı tat göstermesi ve toplam lezzetlilik açısından optimum formülasyon olarak seçilmiştir.

### 2.2.3. Diğer Yardımcı Maddeler

ADT'lerin formülasyonunda yardımcı madde olarak dolgu maddesi, bağlayıcı, kaydırıcı, süper dağıtıcı, tatlandırıcı ve aromalar kullanılmaktadır (Casian vd., 2018). ADT'lerde kullanılan yardımcı maddeler materyal özellikleri (plastik, elastik, kırılğan materyal) ve belirli partikül büyüklüğü dağılımı, iyi akış özellikleri iyileştirilmiş basılabilirlik ve hızlı dağılma gibi özellikler göz önünde bulundurularak yardımcı madde seçimi yapılması gerekmektedir (Stoltenberg ve Breitzkreutz, 2011).

Mikrokristalin selüloz (MCC), ADT formülasyonlarında dolgu maddesi, bağlayıcı ve dağıtıcı olarak multifonksiyonel özellik göstermektedir (Al-khattawi ve Mohammed, 2013). MCC plastik deformasyon özelliği gösterdiği için yüksek basılabilirlik sunmaktadır ve yüksek dağılma kapasitesi göstermektedir (Stoltenberg ve Breitzkreutz, 2011; Casian vd., 2018). MCC ve dikalsiyum fosfat gibi bazı dolgu maddeleri suda çözünmedikleri için ağızda dağılma sonrasında hoş olmayan bir tat bırakabilirler (Slavkova ve Breitzkreutz, 2015). Casian vd., (2018) 18 plasebo ADT formülasyonunu 16 gönüllü (22 ve 57 yaş arasında 7 erkek 9 kadın) ile değerlendirdiği görsel analog ölçeği kullanılan *in vivo* çalışmada, MCC içeren formülasyonlar lezzetlilik açısından mannitol içeren formülasyonlara göre daha az tercih edilmiştir.

ADT formülasyonlarında suda çözünebilir dolgu maddeleri olan laktoz, mannitol, glukoz gibi karbonhidratlar ve suda çözünmeyen nişasta, MCC, inorganik tuzlar gibi dolgu maddeleri kullanılabilir. Suda çözünmeyen dolgu maddelerinin yüksek oranda kullanımı ağızda kumsu ve hoş olmayan bir his bırakabilir (Yu vd., 2020).

Düşük süstitüe hidroksipropil selüloz (L-HPC), ADT formülasyonlarında bağlayıcı ve dağıtıcı olarak fonksiyon gösterebilir. L-HPC'nin fibröz selülozik yapısı, kuru bağlayıcı olarak kullanıldığında güçlü bağların oluşmasını sağlayarak kapak atmaya engeller. Farklı partikül büyüklüklerine sahip L-HPC'nin basılabilirlik özellikleri incelendiğinde, MCC ve diğer selülozik polimerlere benzer olarak plastik deformasyon gösterdiği görülmüştür (Al-khattawi ve Mohammed, 2013).

Emülsifiye edici yüzey etken maddeler, ADT'lerin oral kavitede hızlı ve kolay dağılmasını sağlar. Emülsifiye edici maddeler, özellikle birbirine karışmayan maddelerden oluşan formülasyonların biyoyararlanımının iyileştirilmesine yardımcı olur. Bu nedenle ADT formülasyonlarında alkil sülfatlar, propilen glikol, lesitin ve sükroz esterleri emülsifiye edici madde olarak kullanılırlar (Comoglu ve Ozyilmaz, 2019).

ADT formülasyonlarında kaydırıcı olarak magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat gibi lubrikanlar kullanılabilir. Yüksek miktarda lubrikan kullanımı, tablet sertliği ve dağılımı gibi özellikleri olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle uygun lubrikan miktarı seçilirken dikkatli olunmalıdır (Hellberg, vd., 2021).

Basınçla şekillendirme yöntemiyle elde edilen ADT'lerde F-Melt, Pearlitol Flash, Pharmaburst 500, Prosolv Easytab SP, Parteck ODT gibi kullanıma hazır yardımcı madde karışımları kullanılabilir (Türkmen, Şenyiğit ve Baloglu, 2018).

### **2.3. Ağızda Dağılabilir Tabletlerin Üretim Yöntemleri**

#### **2.3.1. Konvansiyonel yöntemler**

##### **2.3.1.1. Dondurarak kurutma (Liyofilizasyon)**

Dondurarak kurutma (liyofilizasyon) ürünün dondurulmasından sonra suyun süblimasyon yoluyla uzaklaştırılmasını içeren bir üretim yöntemidir. Bu üretim yöntemi aynı sonlanım noktasına erişmek için farklı yollarla uygulanabilir. Suda çözünür matriste fiziksel olarak hapsedilen etkin madde (hızlı dağılma ve fiziksel dayanıklılık sağlamak için formüle edilen suda çözünür sakkarit ve polimer içeren karışım) dondurulup kurutularak ağızda hızlı dağılan bir ürün elde edilebilir. Bu yöntemde etkin madde suda çözünmeyen, kimyasal olarak kararlı ve partikül büyüklüğü 50 µm den az olmalıdır.

**Tablo 2.1.** Bazı kullanıma hazır yardımcı madde karışımları (Türkmen, Şenyiğit ve Baloglu, 2018)

| Kullanıma hazır yardımcı madde karışımı | Kalitatif içeriği             |
|-----------------------------------------|-------------------------------|
| Pardeck ODT                             | Mannitol                      |
|                                         | Kroskarmelloz sodyum          |
| Prosolv Easytab                         | Mikrokristalin selüloz        |
|                                         | Sodyum nişasta glikolat       |
|                                         | Koloidal silikon dioksit      |
| Pearlitol Flash                         | Mannitol                      |
|                                         | Mısır Nişastası               |
| Pharmaburst 500                         | Mannitol                      |
|                                         | Krospovidon                   |
|                                         | Sorbitol                      |
|                                         | Çöktürülmüş silikon dioksit   |
| Ludiflash                               | Mannitol                      |
|                                         | Krospovidon                   |
|                                         | Polivinil asetat dipsersiyonu |
| F-Melt                                  | D-Mannitol                    |
|                                         | Ksilitol                      |
|                                         | Mikrokristalin selüloz        |
|                                         | Krospovidon                   |
|                                         | Magnezyum aluminometasilikat  |

Diğer bir yöntemde; su içinde yağ emülsiyonu blister boşluğuna yerleştirildikten sonra liyofilizasyon işlemi gerçekleştirilebilir. Farklı bir yöntemde; önce etkin madde içeren sulu dispersiyonu veya çözeltisinin dondurulması, sonrasında ise suyun eksez alkol kullanılarak uzaklaştırılması şeklinde ADT'ler elde edilebilir. Bu yöntemde etkin madde solvent ekstraksiyonu sırasında çözünmemelidir (Agarwal vd., 2007).

Liyofilizasyon yöntemi ısıya duyarlı etkin maddeler ve biyofarmasötik/biyobenzer ürünlerin düşük sıcaklıkta işlenmesine olanak sağlar. Liyofilizasyon ile üretilen ürünler yüksek poröz yapıya ve yüksek spesifik yüzey alanına sahiptir (Ghosh, Ghosh ve Prasad, 2011). Yüksek poröz yapı göstermeleri nedeniyle kısa

sürede dağılırlar. Liyofilizasyon ile üretilen ADT'ler oral kavitede dağıldıklarında hoş bir dokuya sahip süspansiyon oluşumu gerçekleşir (Vanbillemont ve De Beer, 2020).

Dondurarak kurutma ile üretilen ADT'lerde suda çözünebilir etkin maddeler için etkin madde yükleme kapasitesi 60 mg olarak suda çözünmeyen etkin maddeler içinse 400 mg olarak sınırlandırılmıştır (Hahm ve Augsburg, 2008; Manyikana vd., 2016). Liyofilizasyon yöntemi ile üretilen ADT'ler düşük mekanik dayanıklılık nedeniyle özel ambalaj gereksinimine ihtiyaç duyar (Manyikana vd., 2016).

Shoukri, Ahmed ve Shamma (2009) düşük biyoyararlanım ve düşük çözünürlük gösteren bir etkin madde olan nimesulidin *in vitro* dissolüsyonunu ve *in vivo* absorpsiyonunu geliştirmek için matris oluşturucu olarak jelatin, şeker alkolü olarak mannitolün ve koruyucu olarak glisin kullanıldığı liyofilize ADT'ler hazırlamışlardır. Liyofilize ADT'ler, toz etkin madde ve piyasa preparatı ile karşılaştırıldığında belirgin ölçüde daha hızlı çözünmüşler ve kısa sürede dağılma göstermişlerdir. 20 mg jelatin, 8,86 mg mannitol, 8,86 mg glisin, 10 mg PVP K90 ve 50 mg nimesulid içeren ADT, referans olarak 100 mg nimesulid içeren hızlı salım oral tabletle randomize çapraz tasarımlı çalışmada karşılaştırıldığında; liyofilize nimesulid ADT'lerin AUC (EAA) ile belirtilen absorpsiyon derecesi konvansiyonel tabletlere göre %62 daha fazla olarak görülmüştür. Daha yüksek gözlenen  $C_{maks}$  ile AUC değeri ve daha kısa  $t_{maks}$  süresi nimesulidin oromukozal dokulardan hızlı ve etkili absorpsiyonu sonucunda hepatik ilk geçiş etkisine uğramaması ve gastrointestinal kanaldaki lümen ve/veya epitelde metabolize edilmemesi nedeniyle presistemik biyotransformasyona uğramasına bağlanabilir.

#### **2.3.1.2. Kalıba dökme (Moulding)**

Kalıba dökme yöntemi basım ile kalıba dökme ve ısı ile kalıba dökme yöntemi olarak ikiye ayrılır. Basım ile kalıba dökme yönteminde, toz karışımı hidroalkolik bir çözücü ile ıslatılır, sonrasında ıslak bir kitle oluşturmak için kalıplara basılır. Daha sonra ise çözücü hava ile kurutularak uzaklaştırılır. Basım ile kalıba dökme yönteminde kullanılan basınç konvansiyonel tabletleri basmak için kullanılan basınçtan daha az olduğu için dağılma hızı ve çözünme hızını geliştiren poröz bir yapı oluşumu sağlanır (Fu vd., 2004; Badjugar ve Mundada, 2011).

Isı ile kalıba dökme yönteminde, disperse ve/veya çözünmüş etkin madde içeren eriyik kitleden ya da standart basınçtaki nitrojen gazıyla etkin madde çözeltisi veya

süspansiyonundan çözücünün buharlaştırılmasıyla doğrudan üretim yapılabilir. Etkin madde matriste disperse olabilir veya çözünebilir. Dağılma zamanı, çözünme hızı ve ağızdaki his gibi tablet özellikleri, ilacın çözelti veya dispersiyon halinde olmasına bağlıdır. Bu yöntemle üretilen tabletlerde etkin maddenin çözüldüğü veya dağıldığı matris suda çözünebilir şekerlerden oluştuğu için tabletin poröz yapı göstermesi nedeniyle tablet hızlı biçimde dağılır (Agarwal vd., 2007).

Kalıba dökme yönteminde çoğunlukla suda çözünebilir şekerler kullanıldığından bu yöntemle hazırlanan tabletler hızlı dağılır ve iyileştirilmiş tada sahiptir (Fu vd., 2004). Kalıba dökme yöntemi her ne kadar kolay ve endüstride kullanımı uygun bir yöntem olsa da bu yöntemle hazırlanan ADT'ler ile dondurarak kurutma yöntemi ile hazırlanan ADT'ler kadar kısa bir dağılma süresi gözlenemez (Badjugar ve Mundada, 2011).

Kalıba dökme yöntemi ile hazırlanan tabletler düşük mekanik dayanıklılık gösterir. Düşük mekanik dayanıklılık gösterdikleri için taşıma sırasında veya blister ambalajından çıkarılırken kırılabilir (Badjugar ve Mundada, 2011). Mekanik dayanıklılığı artırmak ve tabletlerin kırılmasını engellemek için çoğunlukla bağlayıcı eklenmesi gerekmektedir (Cilurzo vd., 2018).

Lopalco vd. (2019) Optima Tablet® teknolojisini kullanarak basım ile kalıba dökme yöntemiyle orta büyüklükte (<10 µm) sodyum dikloroasetat içeren pediatrik ADT formülasyonları hazırlamışlardır. Hazırlanan tabletlerin uygun dozda kullanılması halinde sıvı dozaj formları yerine kullanıldığında dozlama hatasını önleyebileceği düşünülmektedir.

### **2.3.1.3. Basınçla şekillendirme (Kompresyon)**

#### **2.3.1.3.1. Yaş granülasyon**

Yaş granülasyon yöntemiyle çoğu etkin maddenin uygun olmayan basılabilirlik ve akış özelliklerine bağlı sorunları, granül oluşumu sonucunda çözülebilir (Goel vd., 2008).

Chen vd. (2017) doğrudan basım yöntemiyle ve yaş granülasyon yöntemiyle montelukast içeren ADT formülasyonları tasarlamışlardır. Tasarladıkları ADT formülasyonları ve piyasa preparatıyla %0,1 SLS içeren 0,1 M HCl (pH 1,2) asidik ortamda *in vitro* çözünme hızı testi -USP 30, palet yöntemi 50 rpm- gerçekleştirmişlerdir. Doğrudan basım ile hazırlanan tabletlerde asidik ortamda disperse olan montelukast

tozları agregasyona uğramıştır. Yaş granülasyon ile hazırlanan ADT’lerde ise agregasyon gözlenmemiştir. Bunun nedeninin yaş granülasyonda kullanılan hidrofilik HPC’nin, granül yüzeyleri üzerinde granülasyon sırasında bir film oluşturarak hidrofobik montelukast tozu agregasyonunu önlemesi olabileceği düşünülmektedir.

#### **2.3.1.3.2. Kuru granülasyon**

Bir patentte verilen örnek formülasyonda; asenapin maleat, mannitol, sodyum nişasta glikolat, maltodekstrin ve magnezyum stearat elekten geçirilir, sonra kompresyon yapılır. Oluşan granüller, Pearlitol Flash®, aspartam, vişne aroması, tartarik asit ve magnezyum stearat ile karıştırılır ve tablet basılır. Kırılmaya karşı direnç 14-18 N arasında ve dağılma zamanı 12 s olarak bulunmuştur. Tercihen, etkin maddenin %90’ı 3 dakika içerisinde çözünmelidir. Sodyum nişasta glikolat ve Pearlitol Flash yeteri kadar yüksek bir çözünme hızı sağlamamıştır (Gujjar vd., 2014).

#### **2.3.1.3.3. Melt granülasyonu**

Melt granülasyonu, farmasötik tozların eriyebilen bir bağlayıcı ile aglomerasyonunu içeren bir yöntemdir. Bu yöntemin konvansiyonel granülasyon yöntemlerine göre avantajı suya veya organik çözücülere ihtiyaç duyulmamasıdır. Melt granülasyonu kurutma basamağı bulunmadığı için yaş granülasyona göre daha az zaman ve enerji gerektirir. Suda az çözünen etkin maddelerin çözünme hızının artırılması için yararlı bir yöntemdir. Bu yöntemle hidrofilik mumsu bağlayıcılar kullanılarak yeterli mekanik dayanıklılığa sahip ADT’ler elde edilebilir (Kakar ve Kumar, 2018).

Al-Khattawi vd. (2012)  $\alpha$ - tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat (TPGS) (%2 a/a), D-mannitol (%97 a/a), magnezyum stearat (%1 a/a) 40 °C sıcaklıkta karıştırarak melt granülasyonu yöntemi ile ADT tasarlamışlardır. TPGS içeren ADT’lerin dağılma zamanı 3 dakikadan az olarak bulunmasına rağmen dağılma zamanını iyileştirmek için formülasyonda krospovidon ile modifikasyon yapıldığında dağılma zamanı iyileştirilmiş ve tablet friabilitesinde düşüş yaşanmıştır. Formülasyonda TPGS’in kullanılmasının rasyoneli, kohezif mumsu yapısı nedeniyle bağlayıcı olarak kullanılabilmesi ve erime noktası 37°C olması nedeniyle ADT’nin ağızda (vücut sıcaklığında) dağılabilmesine yardımcı olmasıdır. TPGS’in bir diğer özelliği de yüzey aktif özelliği nedeniyle çözeltilerde misel oluşturabilmesidir. Misel oluşumu, düşük çözünürlük gösteren etkin maddelerin çözünürlüğünü ve permeabilitesini geliştirebilmesi nedeniyle önemlidir.

Melt granülasyonu yöntemi ile üretilen ADT'lerde dağılma zamanı, diğer yöntemlerle üretilen ADT'lere göre daha uzun olduğundan tükürük ile temas ettiğinde vücut sıcaklığından eriyen bağlayıcılar kullanması dağılma zamanının iyileştirilmesine yardımcı olabilir (Al-Khattawi ve Mohammed, 2013).

#### **2.3.1.3.4. Doğrudan basım**

Doğrudan basım yönteminde farmasötik bileşenlerin karıştırma sonrası ya da granülasyon sonrasında basılabilmesi pratik ve elverişli bir yöntem sunar. Doğrudan basım ile ADT geliştirilmesinde dolgu maddesi, bağlayıcı, dağıtıcı, aroma verici madde, lubrikan gibi maddeler uygun proses optimizasyonu ile kullanılır. Doğrudan basım ile ADT'lerin hazırlanmasında; etkin madde ve yardımcı maddelerin karıştırılması ve toz karışımı basım yaparak tablet haline getirmek şeklinde iki ana aşama vardır. Bu yöntemle üretilen ADT'ler liyofilizasyon ile üretilenlere göre daha yüksek mekanik sertlik gösterirler. Uygun dağılma zamanının sağlanması için sertlik ve friabilite ölçüsünün iyi ayarlanması gerekmektedir (Al-Khattawi vd., 2012).

Doğrudan basım, ADT formülasyonlarının hazırlanmasında kullanılan en basit ve düşük maliyetli yöntem olarak düşünülmektedir. Üretimde kullanılan basamaklar görece az sayıdadır. Düşük süstitüe mikrokristalin selüloz (MCC) ve hidroksipropil selüloz (L-HPC) formülasyonlarda hızlı dağılma için yaygın kullanılan maddelerdir. MCC ve HPC dışında süper dağıtıcılar da formülasyonda kullanılabilir yalnız süper dağıtıcılar yüksek miktarlarda kullanıldığında tabletlerde kırılma eğilimine yol açabilir (Sharma ve Singh, 2020).

#### **2.3.1.4. Püskürterek kurutma**

Püskürterek kurutma suda kolay çözünebilen poröz ve ince tozlar hazırlamak için kullanılan bir yöntemdir. Bu tozlar, destekleyici matris ve diğer formülasyon bileşenlerini içeren sulu karışımın püskürtülerek kurutulmasıyla elde edilir. Daha sonra tozlar ve etkin madde birlikte basım işleminden geçer (Manyikana vd., 2016).

Song vd. (2018) pravastatin sodyumu amonyum bikarbonat varlığında D-mannitol içinde disperse edip püskürterek kurutarak pravastatin katı dispersiyon granülleri (PSDG-A, pravastatin solid dispersion granule) elde etmişlerdir. PSDG-A'lar tablet basım işlemi için uygun partikül büyüklüğü, küme dansitesi, akış özellikleri gösteren yuvarlak, düzensiz şekilli, mezoporöz aglomeratlar olarak elde edilmiştir. PSDG-A'larda püskürterek kurutma sırasında amonyum bikarbonatın tamamen süblime olması mezopor

oluşumunu sağlamıştır ve oluşan mezoporlar sonucunda yüksek yüzey alanı elde edilmiştir. PSDG-A'lar diğer ADT bileşenleri ile karıştırılarak sorunsuz şekilde tablet basılmıştır ve istenen ADT özellikleri sağlanmıştır. ADT'ler, mezoporöz, yüzey alanı geniş yapı nedeniyle oldukça kısa dağılma zamanı göstermişlerdir.

#### **2.3.1.5. Süblimasyon**

Uçucu katılar, diğer tablet bileşenleri ile birlikte konvansiyonel yöntemler kullanarak basılırsa, süblimasyon kullanılarak uzaklaştırılabilirler ve sonuç olarak poröz bir yapı oluşumu gerçekleşir. Oluşan poröz yapı sayesinde su tablet matrisine daha kolay penetre olabileceğinden hızlı dağılma gerçekleşir. Süblimasyon yönteminde yaygın kullanılan maddeler kafur, mentol, timol, üre, amonyum karbonat ve bikarbonattır (Jeong, Lee ve Woo, 2010).

#### **2.3.2. Tablet basımı sonrası uygulanan işlemler**

##### **2.3.2.1. Nem uygulaması**

Bazı tabletlerin mekanik dayanıklılığı nem uygulaması sonucunda artırılabilir. Mekanik dayanıklılıktaki artışın sebebi nem varlığında sıvı köprüler oluşması ve kurutma sonrasında bunların katı köprülere dönüşmesidir. Bazı şekerler bağlayıcı çözelti olarak kullanıldığında veya şeker çözeltileri püskürtürerek kurutulduğunda amorf halden kristal hale geçebilirler. Yapılan araştırmalar amorf şekerlerin nem uygulamasından sonra kurutulduklarında kristal forma dönüştüklerini göstermiştir. Kristal haldeki şekerler yüksek kritik nem içeriği noktasına sahip olduğundan bu şekerleri içeren tabletler neme daha az duyarlı olurlar (Fu vd., 2004).

##### **2.3.2.2. Sinterleme**

Lagoviyer vd. (2002) tablet dayanıklılığını geliştirmek için tablet bileşenlerini yüksek sıcaklıkta sinterleyerek ve sonrasında düşük sıcaklıklarda katılaştırarak bir yöntem geliştirmişlerdir. Formülasyondaki tablet bileşimi dolgu maddeleri, yapısal maddeler, çözücü ve bağlayıcı maddelerden oluşmaktadır. Isıtma aşaması bağlayıcı maddeyi eriterek tablet içi bağlar oluşmasını sağlamak ve tableti bir arada tutmak için kullanılmıştır. Isı uygulaması veya sinterleme aşaması tabletin dayanıklılığını artırmıştır. Yüksek sıcaklık uygulamasından dolayı sinterleme yönteminde ısıya duyarlı maddelerin kullanıldığı formülasyonlar için uygun olmayabilir (Logoviyer vd., 2002; Fu vd., 2004).

### **2.3.3. Patentli Teknolojiler**

#### **2.3.3.1. Zydis® teknolojisi**

Zydis yöntemi R P Scherer Corporation firmasına ait patentli bir yöntemdir. Zydis piyasaya ilk çıkan hızlı dağılabilir dozaj formudur (Jeong, Lee ve Woo, 2010). Bu teknoloji suda çözünebilir bir karışım oluşturmak için etkin maddenin sulu ortamda çözünmesi veya disperse olması ve sonra elde edilen sulu karışımın önceden hazırlanan blister boşluklarına dökülerek liyofilize edilmesini kapsar (Sharma ve Singh, 2020). Elde edilen ürün poröz, hafif ve kırılgan olmakla birlikte tükürük ile temas ettiğinde hemen dağılır. Zydis teknolojisinde matraste jelatin, dekstran, aljinatlar gibi polimerler yapısal dayanıklılık, mannitol, sorbitol gibi şeker alkollerini kristallikleri nedeniyle sertlik sağlar; su ise hazırlama yöntemi aracı olarak kullanılır. Formülasyon tatlandırıcı, aroma ve liyofilizasyon işlemi öncesi süspansiyon kararlılığını korumak için paraben gibi koruyucular içerir. Süspansiyonun pH ayarlaması sitrik asit ile yapılır (Badjugar ve Mundada, 2011). Ürün hafif ve kırılgan olduğu için özel blister ambalaj kullanılması gerekmektedir. Zydis teknolojisiyle üretilen düşük nem içeriği olması nedeniyle formülasyon mikrobiyal gelişmeye izin vermez, koruyucu özelliği kendiliğindendir (Jeong, Lee ve Woo 2010). Zydis teknolojisini kullanan ABD piyasasındaki bazı ürünler Claritin Reditab, Feldene Melt, Maxalt MLT, Pepcid RPD, Zofran ODT'dir (Goel vd., 2008).

#### **2.3.3.2. Orasolv® teknolojisi**

Orasolv teknolojisi, Cima Labs, Inc. ABD tarafından geliştirilen bir yöntemdir. Tabletler doğrudan basım yöntemiyle konvansiyonel ekipman kullanılarak hazırlanırlar. Tabletler hastanın ağız boşluğuna yerleştirildiğinde tadı maskelenmiş etkin madde mikropartikülleri vererek hızlı bir şekilde dağılırlar. Orasolv teknolojisinde efervesan madde eklenmesi sayesinde tadı maskelenmiş etkin madde mikropartikülleri hızla dağılırlar. Efervesan maddeler tükürük ile temas ettiklerinde reaksiyon vererek karbondioksit oluştururlar. Bu durum ağızda hoş bir his bırakır ve daha çok tükürük salgılanmasına yol açarak dağılmaya yardım eder. Formülasyonda dağıtıcı, aroma, tatlandırıcı gibi maddeler de kullanılır. Orasolv teknolojisi 1-750 mg arasında etkin madde yükleme kapasitesi ve 10-40 saniye arasında dağılma süresi vermek üzere geliştirilmiştir. Tabletler düşük basınçta basılarak 6-25 N arası sertlik sağlar (Douroumis, 2011).

Orasolv tabletlerin yumuşak ve kırılğan yapılarından dolayı Paksolv adı verilen özel bir ambalajlama sistemi geliştirilmiştir. Paksolv tabletleri taşıma ve depolama sırasında kırılmaktan korur. Paksolv dikey hareketleri engelleyen kubbe şeklinde bir blister ambalajdır. Paksolv aynı zamanda ışığa, neme dayanıklı ve çocukların açmasına dayanıklı bir ambalajlama sistemidir (Fu vd., 2004)

#### **2.3.3.3. Durasolv® teknolojisi**

Durasolv teknolojisi (Cima Labs, Inc. ABD), blister veya şişelerde ambalajlanabilen yüksek dayanıklılık gösteren tablet üretmek için geliştirilmiş bir yöntemdir (Fu vd., 2004). Tabletler etkin madde, doğrudan olmayan basılabilir dolgu maddeleri ve lubrikanlar kullanılarak formüle edilirler. Doğrudan olmayan basılabilir dolgu maddeleri çoğunlukla dekstroz, mannitol, sorbitol, laktoz ve sukroz gibi maddelerdir. Bu şekerlerin avantajları yüksek çözünürlüğe sahip olmaları ve dil üzerinde pürüzlü bir his bırakmamalarıdır. Durasolv teknolojisi yüksek dozda etkin madde yüklenmesine uygun değildir. Basım sırasında yüksek basınç uygulandığından kaplama yoluyla tadı maskelenmiş tozların kaplamasının bütünlüğü bozulabilir (Jeong, Lee ve Woo, 2010).

#### **2.3.3.4. WOW Tab teknolojisi**

WOW Tab teknolojisi Yamanouchi firması tarafından geliştirilen patentli bir yöntemdir. WOW -without water- susuz / su olmadan ifadesinin kısaltmasıdır. Bu yöntemle üretilen ilaçlar ilk olarak Japonya piyasasında yerini almıştır. WOW Tab teknolojisi düşük ve yüksek şekillendirilebilir sakkaritlerin konvansiyonel granülasyonu ve basınçla şekillendirme yöntemleriyle ADT hazırlanmasını sağlar. Düşük ve yüksek şekillendirilebilir sakkaritler formülasyonda birlikte kullanıldığında istenen sertlik ve hızlı dağılma özellikleri elde edilir. Düşük şekillendirilebilir sakkaritler laktoz, mannitol, glukoz, sukroz ve ksilitolden oluşur. Yüksek şekillendirilebilir sakkaritler ise maltoz, maltitol ve sorbitolden oluşur. Yüksek veya düşük şekillendirilebilir sakkaritler ayrı ayrı kullanıldığında hızlı dağılma ve sertlik gibi istenen özellikler elde edilemez. Düşük şekillendirilebilir sakkaritler, yüksek şekillendirilebilir sakkaritlerin bağlayıcı olarak kullanılması ile granül haline getirilir ve elde edilen granüller basılır. Daha sonra tabletler nem uygulaması işlemine tabii tutulur. Bu yöntemle elde edilen tabletler uygun sertlik ve dağılma sürelerine sahiptir, konvansiyonel şişede veya blisterde ambalajlanabilirler. WOW Tab teknolojisinin patentli yumuşak erime etkisinden dolayı üstün bir tada sahip

olduğu ifade edilmektedir. Benadryl Allergy & Sinus FastMelt ve Children's Benadryl Allergy & Cold FastMelt ABD'de WOW Tab teknolojisi kullanılan müstahzarlardandır (Jeong, Lee ve Woo, 2010).

#### **2.3.3.5. Flashdose teknolojisi**

Flashdose teknolojisi Fuisz Technologies tarafından geliştirilen bir yöntemdir. Flashdose teknolojisi, dönme hareketiyle pamuk şekeri denilen kristal lif benzeri yapıların oluşumunu içerir. Daha sonra bu kristal yapılı şekerler ile etkin madde birleştirilerek tablet basılır (Badjugar ve Mundada, 2011). Ulaşılan son ürün yüksek yüzey alanına sahiptir ve dil üzerine yerleştirildiğinde hızlı dağılır. Ürünün özellikleri üretim sırasında sıcaklığı veya diğer şartları değiştirerek ayarlanabilir. Etkin maddeyi taşımak için lif benzeri yapılar yerine küçük şeker küreleri üretilebilir. Mikroküre üretim işlemi Ceform olarak bilinir ve patentlidir. Bu işlemle alternatif olarak tat maskelenmesi de sağlanabilir. Nurofen Meltlet (Bioavail Corporation) Flashdose teknolojisi kullanılarak üretilen ilk ticari müstahzardır (Jeong, Lee ve Woo, 2010).

#### **2.3.3.6. Frosta teknolojisi**

Frosta teknolojisi, tek bir formülasyonda hızlı dağılma ve yüksek mekanik dayanıklılık sağlar. Frosta teknolojisi yüksek plastik granüllerin düşük basınçta basılmasıyla ADT hazırlanmasına dayanır. Plastik granüller, bir plastik materyal, bir su penetrasyonu geliştiricisi ve bir ıslak bağlayıcıdan oluşur. Tablet bileşenlerinin her biri hızlı dağılma ve yüksek mekanik dayanıklılık elde etmede önemli görev görür. Frosta teknolojinin avantajları (Jeong, Fu ve Park, 2005):

- Ağızda hızlı dağılma: Tablet büyüklüğüne göre 5-40 saniye arasında dağılma süresi
- Konvansiyonel tablet üretimine eşit düşük üretim maliyeti
- Tek basamak yaş granülasyon işlemi nedeniyle kolay üretim
- Güçlü mekanik özellik: friabilite < %1
- Tek bir şişede çoklu tablet ambalajlanabilmesi

#### **2.3.3.7. Flashtab teknolojisi**

Flashtab matrisi şişebilen bir madde (mikrokristalin selüloz ve modifiye edilmiş nişasta gibi) ve bir süper dağıtıcıdan (krospovidon ve kroscarmelloz gibi) oluşur. Sistemde ihtiyaçlar doğrultusunda şişebilen madde yerine bağlayıcı özellikleri olan suda

yüksek çözünürlüklü polioller (mannitol, sorbitol, maltitol, ksilitol gibi) de kullanılabilir. Etkin maddenin tadı doğrudan kaplama, koaservasyon, ekstrüzyon sferonizasyon, mikroenkapsülasyon gibi yöntemlerle maskelenir. Bu teknolojiye kuru veya yaş granülasyona tabi tutulan bileşenler ile tadı maskelenmiş etkin madde karıştırılır, sonra konvansiyonel ekipman kullanılarak tablet basımı yapılır. Tabletler blister ambalajdan folyonun soyulmasıyla çıkartılırken uygulanan basınca dayanıklıdır. Higroskopik materyal içeren tabletler için de sıradan polivinil klorür ve polipropilen folyolardan daha yüksek derecede nem koruması sağlayan yüksek kaliteli polivinil klorür veya alüminyum folyo blister ambalaj kullanılabilir (Hahm ve Augsburg, 2008; Vora vd., 2013).

#### **2.3.3.8. Pharmaburst teknolojisi**

Pharmaburst teknolojisi SPI Pharma Inc., Delaware, ABD tarafından geliştirilmiş patentli bir yöntemdir. Bu teknolojiye birlikte işlenen bileşenler ADT hazırlamak için kullanılır. Üretim yöntemi etkin madde ve aroma, lubrikant gibi yardımcı maddelerin kuru olarak karıştırılması sonrası doğrudan tablet basımını içerir. Yöntem ortam koşullarındaki sıcaklık ve nemde gerçekleştirilir. Üretilen tabletler yeterli dayanıklılığa sahip olduğundan blister ambalaj veya şişede ambalajlanabilir (Jeong, Lee ve Woo, 2010).

#### **2.3.3.9. Lyoc teknolojisi**

Lyoc teknolojisi (CIMA Labs Inc., ABD) 2-20 saniye sürede dağılan tabletler üretebilmek için geliştirilmiştir. Etkin madde ve diğer bileşenlerin emülsiyonu, süspansiyonu veya sulu çözeltisi dondurularak kurutulmasını içerir. Sıvı homojen formülasyon (etkin madde emülsiyonu, süspansiyonu veya sulu çözeltisi) optimize edilerek önceden hazırlanan blisterlere yerleştirilir. Orijinal yaklaşım su içinde yağ emülsiyonunun -20 °C ile -50°C sıcaklık arasında dondurularak kurutulmasını içerir. Hazırlanan emülsiyon etkin madde, lipid bileşen (trigliseritler), stabilizör (non anyonik yüzey etkin madde), dolgu maddesi (mannitol) ve kalınlaştırıcı madde (selülozlar, gamlar) içerir. Dolgu maddesi ve kalınlaştırıcı madde son üründe poröz yapının oluşturulmasına ve etkin maddenin salımına katkı sağlar. Ürün düşük sıcaklıkta dondurulur ve özel basınç koşulları uygulanarak süblimasyon gerçekleştirilir. Poröz, kararlı katı tabletler elde edilir. Lyoc teknolojisini kullanan formülasyon aynı zamanda etkin maddelerin istenmeyen tadını maskeleyerek için aroma ve tatlandırıcılar da bulundurulur. Liyofilizasyon yaklaşımına benzer olarak etkin madde yükleme kapasitesi

500 µg ile 500 mg arasında değişir. Lyoc teknolojisiyle hazırlanan Proxalyoc (piroksikam), Paralyoc (pasasetamol), Loperamid-Lyoc (loperamid), Spasfon-Lyoc (floroglusinol + trimetil floroglusinol) gibi müstahzarlar ABD piyasasında bulunmaktadır (Douroumis, 2011).

#### **2.3.3.10. Advatab teknolojisi**

Advatab teknolojisi, Eurand Technologies, İtalya tarafından geliştirilen patentli bir harici kaydırıcı sisteme dayanır. Kaydırıcı sadece tablet yüzeyine uygulandığı için yüksek basın kuvvetine gerek duyulmadan sert ve dayanıklı tabletler elde edilebilir. Bu teknolojiye etkin madde partikülleri midede çözünebilen polimerlerle mikroenkapsülasyon işlemine tabi tutularak tat maskelenmesi gerçekleştirilir. Mikroenkapsülasyon işlemi etkin maddenin ağızda çözünmesini engeller yalnız gastrointestinal kanalda hızlı çözünürlük sağlar. Mikroenkapsülasyonda kullanılan polimerler suda veya sikloheksanda çözünürlüğe bağlı olarak etil selüloz, selüloz asetat ftalat ve hidroksipropil metil ftalat gibi polimerlerdir. Advatab ile üretilen tabletler çoğunlukla ağızda 30 saniye veya daha kısa bir sürede dağılır (Badjugar ve Mundada, 2011).

#### **2.3.3.11. Oraquick teknolojisi**

Oraquick hızlı dağılan tablet formülasyonları patentli bir tat maskeleyme yöntemi kullanılır. KV Pharmaceutical Co., Inc. (St. Louis, MO, ABD), püskürterek kurutmadan köken alan mikroküre teknolojisinin diğer tat maskeleyme yöntemlerine göre ağızda üstün bir his bıraktığını öne sürmektedir. Tat maskeleyme işlemi çözücü kullanımı içermediğinden etkili ve hızlı bir üretim mümkün olur. Oraquick teknolojisi ısıya duyarlı etkin maddeler için de uygun bir yöntemdir. KV Pharmaceuticals etkin madde tozunu mikroenkapsüle partiküller içinde koruyan matrisin daha esnek bir yapı oluşturduğunu ve tat maskelenmesinden ödün vermeden istenen mekanik dayanıklılığı sağladığını belirtmektedir (Manyikana vd., 2016).

### **2.4 Ağızda Dağılabilir Tabletlerin Karakterizasyon Çalışması**

#### **2.4.1. Küme dansitesi**

Küme dansitesi, bir toz örneğinin kütlesinin sıkıştırılmamış hacmine bölünmesiyle elde edilen orandır. Partiküller arası boşlukların hacmi de toplam hacme katkı sağlar. Bu nedenle küme dansitesi hem toz partiküllerin dansitesine hem de

partiküllerin toz yatağındaki uzaysal düzenlenmesine bağlıdır. Küme dansitesi, ölçümler silindirlerle yapıldığı için g/mL birimi ile ifade edilir. Küme dansitesi g/cm<sup>3</sup> ile de ifade edilebilir (Ph. Eur. 10, 2019, s. 384).

Bir toz örneğinin küme özellikleri hazırlama yöntemine, yapılan uygulamalara ve depolama koşullarına bağlıdır. Geniş aralıkta küme dansitesi gösteren partiküller ambalajlanabilir ve toz yatağındaki küçük bir farklılık değişen küme dansitesine neden olabilir. Bu nedenle bir tozun küme dansitesini iyi tekrarlanabilirlikle ölçmek zor olduğundan ölçümün nasıl yapıldığının belirtilmesi gereklidir (Ph. Eur. 10, 2019, s. 384).

#### **2.4.2. Sıkıştırılmış dansite**

Sıkıştırılmış dansite, toz örneğini içeren haznenin mekanik olarak vurulmasıyla elde edilen artırılmış bir küme dansitesidir. Sıkıştırılmış dansite, toz örneğini içeren dereceli bir ölçüm silindiri -mezür- veya haznesinin mekanik olarak vurulmasıyla elde edilir. Başlangıç toz hacmi veya kütlesi gözlemlendikten sonra ölçüm silindiri veya haznesi mekanik olarak vurulur ve hacim veya kütle değişimi ölçümlerle gözlenir. Mekanik vurma işlemi silindir veya haznenin belirli yüksekliğe getirilip düşürülmesiyle gerçekleştirilir (Ph. Eur. 10, 2019, s. 385).

#### **2.4.3. Yığın açısı**

Yığın açısı partiküller arası sürtünmeye veya partiküller arası harekete dirence bağlı bir özelliktir. Yığın açısı testi sonuçları kullanılan yöntemle göre değiştiği bildirilmiştir. Koni oluşumu sırasında, materyalin ayrışmasına, birleşmesine veya tozun havalandırılmasına bağlı olarak deneysel zorluklar gözlenebilir. Yığın açısı varsayılan koni benzeri yığın oluşumuyla gözlenen sabit, üç boyutlu açıdır (Ph. Eur. 10, 2019, s. 387-388). Yığın açısı eşitlik (2.1) yardımıyla hesaplanabilir.

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{yükseklik}}{0,5 \times \text{taban}} \quad (2.1)$$

**Tablo 2.2.** Akış özellikleri ve karşılık gelen yığın açıları (Carr, 1965; Ph. Eur. 10, s. 388 2019)

| Akış özelliği | Yığın açısı |
|---------------|-------------|
| Oldukça iyi   | 25-30       |
| İyi           | 31-35       |
| Yeterli       | 36-40       |
| Geçebilir     | 41-45       |
| Zayıf         | 46-55       |
| Çok zayıf     | 56-65       |
| Çok çok zayıf | > 66        |

#### 2.4.4. Basılabilirlik indeksi ve Hausner Oranı

Bir tozun küme özelliklerini etkileyen partiküller arası etkileşimler toz akışını da etkilediği için küme dansitesi ve sıkıştırılmış dansitenin karşılaştırılması tozdaki bu etkileşimler için önemli bir ölçüm verebilir. Böyle bir karşılaştırma çoğunlukla tozun akış yeteneği olarak kullanılır. Basılabilirlik indeksi ve Hausner oranı bir tozun basılmaya yatkınlığını gösteren ölçülerdir. Tozun yerleşme yeteğini gösterirler ve partiküller arası etkileşimin önemini değerlendirilmesini sağlar. Bu etkileşimler daha az belirgin olduğunda küme dansitesi ve sıkıştırılmış dansite değeri birbirine yakın değerlerde olur. Zayıf akış gösteren materyallerde çoğunlukla partiküller arası daha çok etkileşim gözlenir ve küme dansitesi ile sıkıştırılmış dansite arasında daha fazla fark vardır (USP 36, 2013, s. 268).

$$\text{Basılabilirlik indeksi} = 100 (V_0 - V_s) / V_0 \quad (2.2)$$

$$\text{Hausner oranı} = V_0 / V_s \quad (2.3)$$

( $V_0$ : yerleştirilmemiş görünür hacim,  $V_f$  = yerleştirilmişur. 10 hacim)

Alternatif olarak basılabilirlik indeksi ve Hausner oranı küme dansitesi ( $p_b$ ) ve sıkıştırılmış dansite ( $p_t$ ) ile hesaplanabilir (Ph. Eur. 10, 2019 s. 388).

$$\text{Basılabilirlik indeksi} = 100 \times (p_t - p_b) / p_t \quad (2.4)$$

$$\text{Hausner oranı} = p_t / p_b \quad (2.5)$$

**Tablo 2.3.** Akabilirlik ölçüsü (Carr, 1965; Ph. Eur. 10, s. 389 2019)

| Basılabilirlik indeksi (%) | Akış özelliği | Hausner oranı |
|----------------------------|---------------|---------------|
| 1-10                       | Mükemmel      | 1,00 – 1,11   |
| 11-15                      | İyi           | 1,12 -1,18    |
| 16-20                      | Yeterli       | 1,19 – 1,25   |
| 21-25                      | Geçebilir     | 1,26 – 1,34   |
| 26-31                      | Zayıf         | 1,35 – 1,45   |
| 32-37                      | Çok zayıf     | 1,46 – 1,59   |
| > 38                       | Çok çok zayıf | > 1,60        |

#### 2.4.5. Tablet çap ve kalınlık testi

Tablet çap ve kalınlık testi tabletin kalınlığının mikrometreyle ölçülmesiyle gerçekleştirilir. Tablet kalınlığı üretim sırasında uygulanan basınca bağlı olduğundan ve blister ambalajda tabletin blisterden çıkmadan ambalajlanabilmesi için tablet kalınlığı önemli bir parametredir (Türkoğlu, 2004).

#### 2.4.6. Kırılmaya karşı direnç

Tabletler ambalajlama, dağıtım ve depolama sırasında gözlenen zorluklara dayanıklı olmalıdır. Bu nedenle tablet dayanıklılığı açısından kırılmaya karşı direnç önemli bir parametredir. Tabletler, biri tabletin kırılması için yeterli kuvveti uygulayan iki parça arasına yerleştirilir. Konvansiyonel yuvarlak tabletler için yerleştirme çapları boyunca yapılır ve kırılma o yüzeyde gerçekleşir (USP 36, 2013, s. 974). Ağızda dağılabilir tabletler için kırılmaya karşı direnç limiti dağılmanın ağızda kısa süre içinde başlaması istendiğinden düşük bir aralıkta tutulur (Bandari vd., 2008).

#### 2.4.7. Friabilite

Friabilite testi, tabletlerin mekanik streslere dayanma yeteneğini ölçmek için tabletlerin döner silindirde döndürülerek ufalanma ve yüzey aşınmasına karşı dirençlerinin ölçülmesidir. Döndürme sonrası gerçekleşen tabletlerin yüzde ağırlık kaybına friabilite denir. Çoğunlukla 10 tablet kullanılarak 100 döndürme yapılır. Friabilitenin en çok %1 olması istenir (USP 36, 2013, s. 974).

Friabilite ve kırılmaya karşı direnç testleri, kalıba dökme ve basınçla şekillendirme yöntemleriyle hazırlanan ADT'ler için uygundur. Liyofilizasyon

yöntemiyle üretilen ADT'ler oldukça kırılgan olduklarından bu testler uygulanamaz (Ölmez ve Vural, 2009).

#### 2.4.8. Porozite

Porozite, formülasyona su penetrasyonu derecesini kısmen belirlediğinden dağılma süresini etkilemektedir. ADT'lerde porozite ölçümü civa porozimetresi ile gerçekleştirilebilir. Porozite, tabletin gerçek dansitesine bağlı olarak piknometre kullanılarak da hesaplanabilir (Ölmez ve Vural, 2009).

$$V_t = V_C - V_R(P1/P2 - 1) \quad (2.6)$$

$V_t$  numunenin gerçek hacmi,  $V_C$  numune hücresinin hacmi,  $V_R$  bilinen referans hacmi,  $P1$  atmosfer basıncı,  $P2$  ise ölçüm sırasındaki basınç değişimidir.  $V_t$  - gerçek hacim – kullanılarak gerçek dansite ve porozite ( $\epsilon$ ) hesaplanır (Al-Khattawi, vd., 2014).

$$\text{Gerçek dansite} = \text{Tabletin ağırlığı} / \text{gerçek hacim} \quad (2.7)$$

$$\epsilon = 1 - (\text{bulk dansite} / \text{gerçek dansite}) \quad (2.8)$$

$$\text{Bulk dansite} = \text{Tabletin ağırlığı} / \text{bulk hacim} \quad (2.9)$$

Bulk hacim ( $V$ ), tabletin kalınlığı ( $h$ ) ve çapını dijital kumpas kullanılarak ölçtükten sonra belirtilen denklemlerle bulunabilir (Al-Khattawi vd., 2014).

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot h \quad (2.10)$$

Basınçla şekillendirme yöntemiyle hazırlanan ADT'lerde basım kuvveti artırıldıkça porozite azalır. Tablet içine suyun penetrasyonu zorlaştığından ıslanma zamanı artar (Brniak vd, 2013). Tablet sertliği ve porozite dağılma zamanını doğrudan etkileyen özelliklerdir (Alyami vd., 2017).

#### 2.4.9. Su absorplama kapasitesi/İslanma zamanı

İslanma zamanı ölçümünde belirli miktar distile su içeren uygun yarıçapta bir petri kabına kağıt mendil yerleştirilir. Tablet mendilin üstüne konulur ve tamamen ıslanma için geçen süre veya suyun tabletin üst yüzeyine eriştiği süre ıslanma zamanı olarak kaydedilir (Tafere vd., 2021). İslanma zamanı ölçülürken kullanılan tablet(ler)in ıslanma öncesi ağırlığı ( $w_1$ ) ve sonrası ağırlığı ( $w_2$ ) kullanılarak su absorplama kapasitesi ( $r$ ) ölçülür (Casian vd., 2018).

$$r = 100 * (w_2 - w_1) / w_1 \quad (2.11)$$

#### 2.4.10 Çözünme hızı

*In vitro* çözünme hızı testi katı oral dozaj formları veya süspansiyonlar için geçerli olan prensiplere uygun olmalıdır. Belirli karıştırma hızında (örn: 50 rpm) döner palet yöntemi ilk tercih olarak düşünülmektedir. Numunenin yığılması nedeniyle daha yüksek karıştırma hızlarına ihtiyaç duyulabilir (Siewert vd., 2003).

ADT'lerde tadı maskelenmiş etkin madde kullanılması çözünme hızı yöntemi geliştirilmesi aşamalarını karmaşık hale getirebilir. Ayırıcı, sağlam çözünme hızı yöntemleri, proses optimizasyonunun izlenmesi, boyut büyütme ve rutin kalite kontrol testleri açısından önemlidir. Boyut büyütme yapılan tadı maskelenmiş ürünün bariyer özellikleri değişebileceğinden, bu durum oral kavitede etkin maddenin sızdırılmasına neden olabilir ve sonuç olarak tat ve biyoeşdeğerlik dahi etkilenebilir (Agarwal vd., 2007).

#### 2.4.11. *In vitro* dağılma zamanı

Tam dağılma, eğer kullanılıyorsa, hafif bir kütleye sahip disklerin alt yüzeyine yapışan veya test cihazının ekranında kalan kapsül kabuğu veya çözünmemiş kaplama parçaları hariç birimin herhangi bir artığının kalmaması olarak tanımlanır (Türk Farmakopesi, 2017, s. 338).

ADT'ler, Avrupa Farmakopesine göre sıvı ortam olarak su R kullanıldığında dağılma testi (2.9.1) ile 3 dakika içerisinde dağılmalıdır (Ph. Eur. 10, 2019, s. 939). FDA görüşüne göre ise ADT'ler standart USP dağılma testi yöntemi veya alternatifiyle 30 saniye veya daha az sürede dağılma göstermelidir (http-1). USP dağılma testi yöntemi, *in vivo* dağılma zamanıyla, dağılma ortamı olarak 900 mL su kullanılması ve hareketli salınım yapan aparatın kullanılması nedeniyle güçlü bir korelasyon göstermez. FDA tarafından ADT'leri değerlendirmek için kullanılan bir yöntemde düz bir zemine yerleştirilen tabletin üzerine tek kullanımlık şırınga ile 1 mL su damlatılır. Dağılmanın tamamlanması 30 saniye sonunda manuel dokunma ile kontrol edilir (Park vd., 2008).

Dağılma zamanının değerlendirilmesi için çeşitli ıslanma yöntemleri denenmiştir. Bu yöntemlerde tablet az miktar su ile çevrili (Petri kabının çapına göre 2-10 mL) nemli kağıt mendil veya benzer bir materyalin üzerine yerleştirilerek (sünger, pamuk diskleri, filtre kağıdı gibi) *in vivo* koşullar simüle edilmeye çalışılmıştır. Yalnız bu yöntem dil tarafından

uygulanen kuvveti oluşturmadiğından *in vivo* korelasyon göstermesi zordur (Hooper vd., 2016).

Dağılma testi için yapısal dağılım analizi cihazı (texture analyzer) kullanılması dağılma sırasında tabletlerin üzerindeki basıncı hesaba katarak dağılma profili değerlendirmesi sağlar. Bu yöntemde, tablet düz uçlu silindir proba yapışkan bir bant aracılığıyla iliştilir. Sürekli bir kuvvet altında tablet belirli hacimdeki distile su ile çevrelenir ve tabletin dağılması için geçen süre ile probun katettiğı mesafe izlenir. Yapısal dağılım analizi yazılımının (texture analyser software) oluşturduğu zaman-uzaklık profilleri dağılma zamanının başlangıç ve sonlanım noktalarının hesaplanmasını sağlar. Abdelbary vd., (2005) yaptıkları deneysel çalışmada hareketli perfore grid üzerine yerleştirilmiş tablet, alçalan prob tarafından oluşturulan kuvvet nedeniyle simüle tükürük sıvısıyla çevrelenmiştir. Zaman-uzaklık profilleri dağılma prosesinin başlangıç ve sonlanım noktalarını *in vivo* davranış ile iyi korelasyon göstermiştir.

#### **2.4.12 *In vivo* dağılma zamanı**

Ph. Eur. veya USP'de belirtilen dağılma testleri, ağızda dağılabilir tabletler için özel olarak tasarlanmamıştır. Ayrıca *in vitro* dağılma testleri sadece gerçek *in vivo* dağılma zamanını tahmin etmeye yarar. Bazı çalışmalarda, *in vitro* dağılma zamanının *in vivo* dağılma zamanına göre belirgin biçimde uzun veya kısa olduğu görülmüştür. Bu nedenle gönüllülerde *in vivo* dağılma zamanı değerlendirmesi yapılmaktadır (Shoukri, Ahmed ve Shamma, 2009).

*In vivo* dağılma zamanı testi belirli sayıda sağlıklı gönüllü ile yapılabilir. Ağızda dağılma için sonlanım noktası, ADT dil üzerine yerleştirildiğinde herhangi bir parça kalmayana kadar geçen zaman olarak belirlenebilir. *In vivo* dağılma testleri için ilgili etik kurullardan protokol ve deney tasarımı ile ilgili onay alınması gerekmektedir (Okuda vd., 2012).

**Tablo 2.4.** Dağılma testi için yaygın kullanılan yöntemler (Kraemer vd., 2012)

| <u>Aparat</u>                                     | <u>Yöntem</u>                                                      | <u>Şartlar</u>                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dağılma test cihazı</b>                        | USP/NF <sup>1</sup> ,<br>Ph. Eur. <sup>2</sup> , farmakope yöntemi | 10-60 saniyede <sup>1</sup> , 3 dakikadan az sürede <sup>2</sup>                                                                                                              |
| <b>Modifiye USP dissolüsyon aparatı 2</b>         | Farmakope yöntemi değil                                            | 100 devir/dk, 900 mL dissolüsyon ortamı. ADT'nin batırıcı donanım kafesinden geçmesi için gereken zaman.                                                                      |
| <b>Tel örgü yöntemi</b>                           | Farmakope yöntemi değil                                            | 2 mm tel örgü üzerine yerleştirilen ADT'ye 4 mL/dk hızında su damlatılır. ADT'nin tel örgüden geçtiği süre dağılma zamanı olarak belirlenir.                                  |
| <b>CCD (charged couple device) kamera yöntemi</b> | Farmakope yöntemi değil                                            | Dissolüsyon ortamı içeren karıştırıcı öge üzerine yerleştirilen kafesin üstündeki ADT'nin dağılması. Dağılma zamanı CCD kamera ile izlenir.                                   |
| <b>Çalkalamalı su banyosu yöntemi</b>             | Farmakope yöntemi değil                                            | ADT 2 mm elekli cam silindire yerleştirilir. Birim, çalkalamalı su banyosunda 150 devir/dk'da çevrelenir. ADT'nin 2 mm elekten geçtiği süre dağılma zamanı olarak belirlenir. |
| <b>Döner şaft yöntemi</b>                         | Farmakope yöntemi değil                                            | ADT ortamla çevrili tel örgü üzerine yerleştirilerek döner şaft ile basınç uygulanır. Dönme hızı ve mekanik stres dağılma zamanını kontrol eder.                              |
| <b>Yapısal dağılım analizi (Texture analyser)</b> | Farmakope yöntemi değil                                            | Düz uçlu prob kullanılarak ADT'ye sürekli kuvvet uygulanır aynı zamanda sulu ortama daldırma gerçekleşir. Probun ADT'ye penetre olduğu zaman ölçülür.                         |
| <b>ElectroForce 3100</b>                          | Farmakope yöntemi değil                                            | Tutucu üzerine yerleştirilen ADT'ye çok düşük kuvvet (5 mN) uygulanır, sonra 5 mL sulu ortam eklenir. Pistonun küçük yer değiştirmeleri ve dağılma hızı ölçülür.              |

#### 2.4.13. XRPD (X-Ray Powder Diffraction- X ışını toz kırınım yöntemi)

X-ışını toz kırınım yöntemi, amorf formlar, kokristaller, tuzlar, solvatlar ve polimorfları içeren katı formların tanımlanmasında altın standart olarak kabul edilmektedir. Kristal materyaller çok sayıda belirgin ve keskin difraksiyon pikleri içeren desenler gösterirken; camsı veya amorf materyaller 3 veya daha az sayıda geniş pikler verirler (Ivanisevic, McClurg and Schields, 2010) .

X-ışını toz kırınım yöntemi yapısal düzene duyarlı olduğundan etkin madde veya son ürünün katı hal özelliklerinin analiz edilmesine özgü uygulamaları vardır (Ivanisevic, McClurg and Schields, 2010):

- Etkin maddenin mevcut formlarının tanımlanması
- Etkin maddenin düzenlenme türünün karakterizasyonu (kristal/amorf gibi)
- Fiziksel ve kimyasal stabilitenin belirlenmesi
- Bir ürünlerdeki bileşenlerin belirlenmesi
- Üretim nedeniyle katı form dönüşümünün izlenmesi
- Üründe impüritelerin belirlenmesi
- Bir ürünün kantitatif analizi

#### 2.4.14. Termal analiz

Termal analiz bir numunenin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin sıcaklığın veya zamanın bir fonksiyonu olarak belirlenmesini sağlayan analitik yöntemler için kullanılan bir terimdir. Termomekanik analiz (TMA), termogravimetrik analiz (TGA), diferansiyel taramalı kalorimetre (differential scanning calorimetry-DSC) gibi termoanalitik yöntemler vardır. DSC diğer yöntemlere göre geniş kullanım alanı ile daha yaygın kullanılmaktadır. DSC’de bir sıcaklık programına maruz bırakılan numune ve referansın ısı akışındaki fark, zaman/sıcaklığa karşı izlenir. DSC yöntemleri erime noktası/erime aralığı, erime ısısı, saflık, polimorfizm, psödo-polimorfizm, camsı geçiş sıcaklığı, etkileşim/geçimlilik, termal stabilite, bozunma kinetiği, önformülasyon çalışmaları için gerekli diğer sonuçlar ve kararlı, etkili bir dozaj formu geliştirmek için bilgi sağlar. DSC’nin performansı, numune boyutu, ısınma hızı, ortam ve kroze türü gibi faktörlere bağlıdır (Roy, Riga ve Alexander, 2002).

## 2.5. Ketiapin fumarat

KF, şizofreni, bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk ve jeneralize anksiyete bozukluğu tedavisi için klinik çalışmalarda etkililiği kanıtlanmış dibenzodiazepin türevi, atipik antipsikotik bir etkin maddedir (Johnson, Zhou ve Bui, 2014).

### 2.5.1. Farmakodinamik özellikleri

Ketiapin, dopaminerjik antagonistler ( $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$  reseptörü), adrenerjik antagonistler ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  reseptörü),  $5HT_{1A}$  parsiyel agonisti,  $5HT_{2A}$ 'ya yüksek afinite gösteren antagonistler ve potansiyel histamin ( $H_1$  reseptörü) antagonistleriyle benzer özellikler göstermektedir (Chien, Huang ve Hsieh, 2017). Ketiapin, serotonin  $5-HT_2$  reseptörlerine, dopamin  $D_2$  reseptörlerinden görece daha yüksek bağlanma afinitesi gösterir. Ketiapin muskarinik reseptörlere ihmal edilebilir afinite gösterdiği için antikolinerjik yan etkiler için düşük risk göstermektedir (Cheer ve Wagstaff, 2004).

Deneyisel hayvan modellerinde, ketiapin pozitif ve negatif semptomlara karşı etkililik, düşük ekstrapiramidal semptom oluşturma yatkınlığı ve plazma prolaktin düzeylerini az etkilime eğilimiyle klozapin benzeri antipsikotik aktivite göstermektedir. Ayrıca *in vitro* limbik selektivite çalışmaları, ketiapinin farmakolojik etkilerinin mezolimbik ve mezokortikal dopamin sistemleri (antipsikotik etkilerden sorumlu) için seçici olduğunu ancak nigrostriatal dopamin sistemi (ekstrapiramidal semptomlardan sorumlu) için seçici olmadığını göstermektedir (Cheer ve Wagstaff, 2004). Ketiapinin yaygın yan etkileri sedasyon, kilo alımı, ortostatik hipotansiyon, QT aralığı uzaması ve prolaktin seviyesinin geçici olarak artmasıdır (Mukku, Sivakumar ve Arumugahm, 2018).

### 2.5.2. Farmakokinetik özellikleri

Ketiapinin, uzatılmış salımlı ve hemen salım formülasyonları mevcuttur. Ketiapin hemen salım sağlayan formülasyonlar için tavsiye edilen maksimum günlük doz 800 mg'dır ve günde iki veya üç seferde uygulanabilir. Ketiapin oral uygulama sonrası plazma proteinlerine yaklaşık %80 oranda bağlanarak ortalama 1-2 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna erişerek hızlı bir şekilde absorbe edilmektedir. Ketiapinin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 7 saattir (Ignacio vd., 2018).

Ketiapin, atılım öncesinde kapsamlı bir hepatik metabolizmaya uğrar. Sonrasında oluşan metabolitler, baskın olarak renal atılıma uğrar, yaklaşık %20 oranında ise feçesle atılımı gerçekleşir. Radyoaktif işaretlenen ketiapin ADME çalışmasında, atılım öncesi

ketiapin metabolizması yüksek oranda gerçekleşerek değişmeden çıkan ana bileşik %1'den az olarak bulunmuştur. CYP3A4 enzimi, ketiapinin en geniş eliminasyon yolu olan inaktif sülfoksit metabolitine dönüşümü dahil olmak üzere ketiapinin CYP450 metabolizmasının büyük bir kısmını kapsar (Sheehan vd., 2010; Ignacio vd., 2018).

### 2.5.3. Fizikokimyasal özellikleri

KF'nın kapalı formülü  $C_{46}H_{54}N_6O_8S_2$  ve kimyasal yapısı **Şekil 2.1.**'de gösterilmektedir. KF'nın fizikokimyasal özellikleri aşağıda özetlenmiştir (Kim vd., 2016; Türk Farmakopesi 2017, s. 955; Ayed vd., 2021, http-2).

Tanım : Bis[2-[2-[4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il]etoksi]etanol] (2E)-but-2-enedioat.

Moleküler ağırlık : 499,6 g/mol

Görünüm : Beyaz veya beyazımsı toz

Çözünürlük: Suda, susuz etanolde ve metanolde az çözünür.

Sudaki çözünürlük :  $38,32 \pm 0,20 \mu\text{g/mL}$

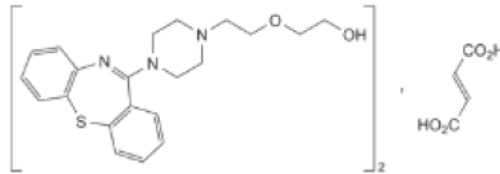
Permeabilite ( $P_{app}$ ) :  $-5,64 \pm 2,16$

BCS sınıfı : Ketiapin fumarat, Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi'ne göre (BCS) sınıf 2 düşük çözünürlük ve yüksek permeabilite gösteren bir etkin maddedir.

$pK_a$  : 6,87

$\log P$  : 2,94

$\log D$  : 2,85



**Şekil 2.1.** KF'nın kimyasal formülü (Türk Farmakopesi, 2017, s.955)

## 2.6. Siklodekstrinler

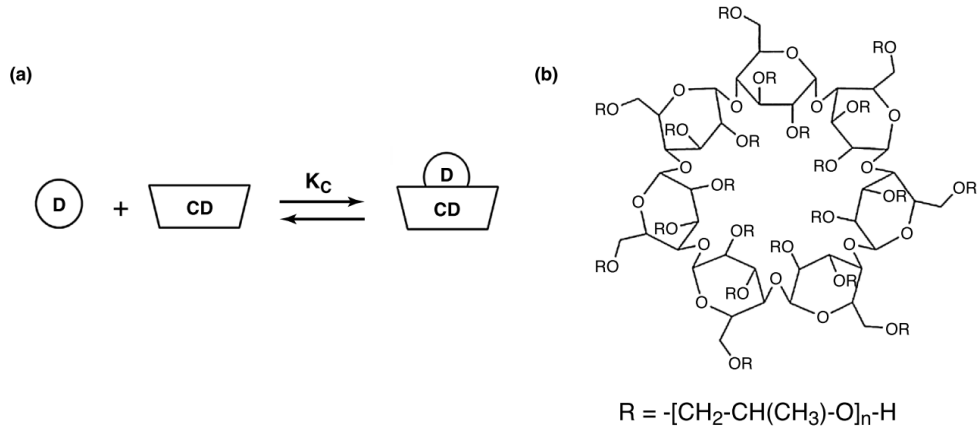
Siklodekstrinlerin etkin madde ile kompleks oluşturma, etkin maddenin çözünürlüğünü geliştirme, etkin maddenin acı tadını azaltma, stabiliteyi iyileştirme ve dozlama sonrası doku irritasyonunu azaltma gibi benzersiz özellikleri vardır (Mosher ve Thompson, 2007). CD'ler düşük çözünürlükteki BCS Sınıf II (düşük çözünürlük ve yüksek permeabilite) ve BCS sınıf IV (düşük çözünürlük ve düşük permeabilite) etkin maddelerin çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını geliştirebilirler (Conceição vd., 2018). CD'lerin yaygın kullanım amaçlarından biri etkin madde biyoyararlanımını geliştirmeleridir (Carrier, Miller ve Ahmed, 2007). CD'ler siklik oligosakkaritler olup, farklı CD türevlerinin farmasötik endüstride kullanımı bulunmaktadır. CD'ler glikoz içeren doğal bir polimer olan nişastadan yola çıkılarak üretilmektedir. Nişasta,  $\alpha$ -1-4 ve  $\alpha$ -1-6 glikozidik bağlar içeren glukopiranoz ünitelerinden oluşmaktadır. Nişastanın glikoziltransferaz ile parçalanması sonucu zincir kırılması ve moleküller arası yeniden düzenlenme ile  $\alpha$ -1,4-D glukopiranoz ünitelerinden oluşan siklik oligomerler olan CD'ler oluşmaktadır. Yapısında sırasıyla 6,7 ve 8 glukopiranoz ünitesi içeren CD'ler  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD ve  $\gamma$ -CD olarak isimlendirilmektedir. Farklı halka büyüklüğüne sahip ve rastgele veya bölgeye özgü kimyasal modifikasyonlara sahip binlerce çeşit CD bulunmaktadır (Davis ve Brewster, 2004).

Halkadaki sterik faktörler ve gerilimden dolayı 6 glukopiranoz ünitesinden az sayıda glukopiranoz ünitesi içeren CD'ler bulunmamaktadır. CD'ler halka molekülleridir yalnız glukopiranoz ünitelerinin bağlar düzeyinde serbest rotasyon yapamamaları nedeniyle kesik koni veya toroidal şekle sahiptirler. Primer hidroksil grupları dar kısımda, sekonder hidroksil grupları geniş kısımda yer almaktadır. Glikoz kalıntılarından oluşan CD'lerin merkezi kavitesi hidrofobik özelliğe, dış kısmı ise hidroksil gruplarının varlığı nedeniyle hidrofilik özelliğe sahiptir. Sulu çözelti içerisinde CD boşluğu içerisindeki su molekülleri, apolar moleküller veya moleküllerin apolar kısımları kolayca yer değiştirebilirler. Böylece geri dönüşümlü olarak ev sahibi-misafir inklüzyon kompleksi oluşturulabilir ve sonrasında oluşan inklüzyon kompleksleri izole edilebilir (Duchêne, 2011). **Şekil 2.2.**'de etkin madde:CD etkileşimi ve hidroksipropil- $\beta$ -CD'in kimyasal yapısı verilmiştir.

Kompleks oluşum etkinliği etkin maddenin intrinsik çözünürlüğü ( $S_0$ ) ile etkin madde/CD kompleksinin stabilite sabitinin ( $K_c$ ) çarpımına eşittir. Etanol gibi organik

çözücülerin sulu kompleks ortamına eklenmesi etkin maddenin intrinsik çözünürlüğünü artırır yalnız lipofilik çözücü molekülleri etkin madde ile CD boşluğunda yer bulmak için yarıştığından dolayı görünür  $K_c$  düşer. Bu nedenle organik çözücülerin eklenmesi etkinliği çoğunlukla düşürür. Lipofilik koruyucu madde ve yüzey etkin maddeler de CD boşluğunda yer alabilmek için etkin madde ile yarışacağından kompleks oluşum etkinliğini (enkapsülasyon etkinliği) düşürmektedir. Yüksek tuz konsantrasyonları tuzla çöktürme (salting-out) etkisine bağlı olarak bazen  $S_0$ 'ı düşürebilmektedir. Bu nedenle enkapsülasyon etkinliği düşebilmektedir. Etkin maddenin organik asit yardımıyla suda çözünebilir tuzunun oluşturulması  $S_0$  ve/veya  $K_c$ 'nin artmasıyla kompleksleşmeyi iyileştirebilir. İyonlaşabilir etkin madde moleküllerinin iyonlaştırılması  $S_0$ 'ı yükseltir,  $K_c$ 'de bir miktar azalma olsa da toplam etkinlik artar. Suda çözünebilir polimerlerin sulu kompleksleşme ortamına eklenmesi görünür  $K_c$ 'yi artırarak kompleksleşme etkinliğini artırabilir (Loftsson vd.,1999). 1:1 molar oranda etkin madde:CD kompleksleri için kompleksleşme etkinliği (CE) eşitlik 2.12'de belirtildiği şekilde hesaplanabilir.

$$CE = S_0 K_c = \frac{[D-CD]}{[CD]} = \frac{E_{\text{gim}}}{1-E_{\text{gim}}} \quad (2.12)$$



**Şekil 2.2.** (a) 1:1 sitokiyometrede inklüzyon kompleksi oluşturmak için etkin madde ve siklodekstrinin etkileşimi,  $K_c$ : stabilite sabiti (b) Hidroksipropil-β-siklodekstrinin kimyasal yapısı (Conceição vd., 2018)

Doğal CD'lerin düşük çözünürlükleri hidroksil grupları arasındaki hidrojen bağlarından kaynaklanmaktadır. Hidroksil gruplarındaki herhangi bir süstitüsyon sudaki çözünürlükte belirgin bir artışa yol açar. Suda çözünebilir CD türevleri arasında en yaygın kullanılan modifiye üç CD türevi metillenmiş (nötr), hidroksipropillenmiş (nötr), sülfobütillenmiş (negatif yüklü) CD'lerdir. Hidroksipropillenme, primer veya sekonder

hidroksil gruplarında rastgele olarak gerçekleşerek amorf bir karışım oluşur. 2-hidroksipropil grubu  $\beta$ -CD'ye bağlandığında 2-HP $\beta$ CD oluşumu gerçekleşmektedir. Farklı üretim yerleri nedeniyle sübsitüsyon derecesi değişebilmektedir.  $\beta$ -CD baz çözünmüş çözeltisine propilen oksit ile işlem yapılmasıyla sudaki çözünürlüğü %60'ı (a/a %) geçen seviyeye ulaşan izomerik sistem oluşmakta ve 2-HP $\beta$ CD elde edilmektedir (Loftsson ve Brewster, 1996; Duchêne, 2011).

$\gamma$ -CD etkin madde ile inklüzyon kompleksi oluşturma yoluyla, etkin madde moleküllerinin sudaki çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırabilmektedir.  $\gamma$ -CD diğer doğal CD'lere göre daha az fosfolipit membran ekstraksiyonu göstermektedir. Toksikite çalışmaları  $\gamma$ -CD'nin oral, parenteral ve göze topikal uygulamadan sonra iyi tolere edildiğini göstermiştir (Muankaew vd., 2014).

**Tablo 2.5.**  $\gamma$ -CD ve 2-HP $\beta$ CD'nin özellikleri (Mosher ve Thompson 2007; Kim vd., 2020)

| Siklodekstrin   | Glikoz ünitesi sayısı | Moleküler ağırlık (Da) | Sübsitüent yapısı                      | Suda çözünürlük (mg.mL <sup>-1</sup> ) |
|-----------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| $\gamma$ -CD    | 8                     | 1297                   | -OH                                    | 232                                    |
| 2-HP $\beta$ CD | 7                     | 1400                   | -CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>3</sub> | ≥ 600                                  |

## 2.7. Çalışmada Kullanılan Polimerler

### 2.7.1. Soluplus®

Polivinil kaprolaktam-polivinil asetat-polietilen glikol graft kopolimeri (Soluplus), katı çözeltiler için tasarlanan ve geliştirilen amfifilik özelliklere sahip bir polimerdir. Soluplus®, Cremophore RH40, Solutol HS15 gibi klasik çözündürücülerden farklı olarak katı çözeltilerde matris polimeri olması ve suda misel oluşumu ile aktif çözündürücü olması nedeniyle ikili özellik göstermektedir. Hidrofil ve non iyonik özellik göstermesi nedeniyle gastrointestinal kanal boyunca çözünürlüğü etkilenmez. Hafif yüzey etkin madde özelliği gösterdiği için gastrointestinal kanalda az çözünen etkin maddelerin süpersaturasyonunu sürdürmede yardımcı olabilmektedir. Soluplus katı dispersiyon formülasyonlarında taşıyıcı olarak kullanılabilir. Soluplus® BCS sınıf II etkin maddeler için üstün çözündürücü özellikler göstermektedir (Shamma ve Basha, 2013).

### 2.7.2. PEG (Polietilen glikol)

Moleküler ağırlığı 20,000 g/mol'den az olan etilen oksit makromoleküllerine polietilen glikol (PEG) denilmektedir. PEG'in su, etanol, asetonitril, benzen ve diklorometanda çözünebilir; dietil eter ve hekzanda ise çözünemez olduğu raporlanmıştır. PEG dallanmış, yıldız veya tarak şeklinde gibi farklı yapılarda mevcuttur (Zarrintaj vd., 2020). PEG hidrofilik ve higroskopik bir polimerdir. Hidrofobik etkin maddelerin çözünürlüğünü geliştirmek için üstün yeteneğe sahiptir. PEG etkin maddelerin fiziksel ve kimyasal stabilitesini geliştirebilir ve etkin maddenin agregasyonuna engel olur. PEG katı dispersiyon hazırlamak için yaygın kullanılan polimerlerden biridir (Altaani, Obaidat ve Malkawi, 2020).



### 3. GEREÇLER

#### 3.1. Kullanılan Maddeler

|                                           |                                                 |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Ketiapin fumarat                          | Santa Farma İlaç Sanayii A.Ş., Türkiye (hediye) |
| 2-Hidroksipropil-β-Siklodekstrin(2-HPβCD) | PanReac Applichem, Almanya                      |
| Gama Siklodekstrin (γ-CD)                 | Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Almanya              |
| Metanol                                   | Merck Millipore, Almanya                        |
| PEG 2000                                  | Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Almanya              |
| Sakkarin sodyum                           | Acros Organics, Çin                             |
| Kroskarmelloz sodyum                      | Biosynth S.R.O., Slovakya                       |
| Alfa-D-laktoz monohidrat                  | Acros Organics, Hollanda                        |
| Mikrokristalin selüloz                    | Sigma Aldrich, ABD                              |
| Magnezyum stearat                         | Acros Organics, Hollanda                        |

#### 3.2. Kullanılan Cihazlar

|                       |                                              |
|-----------------------|----------------------------------------------|
| Hassas terazi         | Mettler Toledo XS 105, İsviçre               |
| Yatay çalkalayıcı     | MLW, Shüttler, Thys 2, Almanya               |
| Derin Dondurucu       | Liebherr LGex 3410 MediLine, Almanya         |
| UV – Spektrofotometre | Shimadzu UV 160A, Japonya                    |
| FT-IR                 | Shimadzu IR Prestige-21, Japonya             |
| <sup>1</sup> H-NMR    | Brucker Fourier 300 FT-NMR spectrometer, ABD |

|                      |                                      |
|----------------------|--------------------------------------|
| pH Metre             | Mettler Toledo SevenCompact, İsviçre |
| 4 °C Saklama Dolabı  | Arçelik No Frost 2002, Türkiye       |
| Manyetik Karıştırıcı | IKA RT 15, Almanya                   |
| Ultrasonik Banyo     | Wisd Wuc A03H, Güney Kore            |
| Vortex               | Scilogex MX-S, Almanya               |
| Liyofilizatör        | Leybold-Heraeus Lyovac GT-2, Almanya |
| SEM                  | Zeiss, Supratm 50 VP, Almanya        |
| Dağılma test cihazı  | Sotax DT2, İsviçre                   |
| Sertlik ölçme cihazı | Pharmatest PTB 311E, Almanya         |
| Dissolusyon cihazı   | Pharmatest PTWS 820D, Almanya        |

## 4. YÖNTEMLER

### 4.1. Analitik Yöntem Validasyonu Çalışmaları

Araştırmanın etkin madde analitik yöntem validasyonu çalışmalarında, UV spektrofotometri yöntemi kullanılmıştır. 50  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  konsantrasyondaki stok çözeltinin 400 – 200 nm dalga boyu aralığı ile 0,200-0,800 absorbans aralığında spektrumu alınarak analizlerin yapılacağı maksimum dalga boyu ( $\lambda_{\text{maks}}$ ) belirlenmiştir. Yöntemin istenen amaca uygunluğunu belirlemek amacıyla Uluslararası Uyum Konseyi (ICH) kılavuzu doğrultusunda doğrusalılık, kesinlik, seçicilik, doğruluk, teşhis sınırı (LOD), tayin sınırı (LOQ) ve çalışma aralığı parametreleri değerlendirilmiştir (ICH Q2(R1), 2005).

#### 4.1.1. Doğrusallık

Analitik yöntem belirlenen çalışma aralığı boyunca doğrusal ilişki göstermelidir. KF'nin UV Spektrofotometri yöntemindeki doğrusallığının saptanması amacıyla, 5 mg KF 100 mL distile su içerisinde çözündürülerek 50  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  konsantrasyonda stok çözelti hazırlanmıştır. Standart stok çözeltiden dilüsyon yapılarak 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  konsantrasyonlar elde edilmiştir. Hazırlanan çözeltiler distile suya karşı  $\lambda_{\text{maks}}$  olarak belirlenen 289 nm dalga boyunda UV spektrofometrede fotometrik olarak ölçülmüştür. Hazırlanan çözeltilerin teorik konsantrasyonlarına denk gelen absorbans değerleri kullanılarak regresyon eşitliği oluşturulmuş ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Bu işlem n=3 olacak şekilde tekrarlanmıştır.

#### 4.1.2. Kesinlik

Kesinlik çalışması 3 farklı konsantrasyon (başlangıç, orta ve en yüksek konsantrasyonlar) ile 6 tekrarlı 3 farklı günde çalışılarak gerçekleştirilmiştir. KF'nin üç farklı konsantrasyondaki (15  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 30  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 45  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) çözeltileri standart stok çözeltiden dilüsyon ile hazırlanarak bu çözeltilerde 289 nm'de fotometrik ölçüm yapılmıştır. Her gün için ayrı standart stok çözelti hazırlanmış, regresyon eşitliği ile elde edilen konsantrasyon değerleri ile gün-içi kesinlik ve günler-arası kesinliğin belirlenmesi için bağıl standart sapma (BSS) değerleri hesaplanmıştır. Kesinlik çalışması 3 farklı günde 3 ayrı konsantrasyonda 6 tekrarlı olarak yapılmıştır.

#### 4.1.3. Doğruluk

Doğruluk çalışması için, stok çözeltinin distile su ile seyreltilmesi ile çalışma aralığındaki en düşük, orta ve en yüksek konsantrasyonlarda (15  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 30  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 45  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) çözeltiler hazırlanmış ve UV Spektrofotometrede 289 nm'de fotometrik ölçüm yapılmıştır. Regresyon eşitliği yardımıyla, ölçülen absorbans değerlerinden pratik olarak

bulunan konsantrasyonlar, teorik KF konsantrasyonları ile karşılaştırılarak yüzde geri kazanım değerleri hesaplanmıştır. Bu işlem n=6 olacak şekilde tekrarlanmıştır.

#### 4.1.4 Çalışma aralığı

UV Spektrofotometrik yöntemde doğrusallık, kesinlik ve doğruluğun sağlandığı en düşük ve en yüksek konsantrasyonlar (15-45 µg.mL<sup>-1</sup>) çalışma aralığıdır.

#### 4.1.5. Teşhis sınırı

Analitik yöntemin teşhis sınırı, bir numunedeki saptanabilen en düşük konsantrasyondaki analit miktarıdır. Teşhis sınırı (LOD) aşağıdaki eşitlik (4.1) ile hesaplanmıştır (ICH Q2(R1), 2005).

$$LOD = \frac{3,3 \times SS}{m} \quad (4.1)$$

(SS: y eksenini kesim değerlerinin standart sapması, m: regresyon eğrisinin eğimi)

#### 4.1.6. Tayin sınırı

Belirli bir analitik yöntemin tayin sınırı, numunede uygun kesinlik ve doğrulukla kantitatif olarak ölçülebilen en düşük analit miktarıdır. Tayin sınırı (LOQ) aşağıdaki eşitlik (4.2) ile hesaplanmıştır.

$$LOQ = \frac{10 \times SS}{m} \quad (4.2)$$

(SS: y eksenini kesim değerlerinin standart sapması, m: regresyon eğrisinin eğimi)

#### 4.1.7. Seçicilik

KF 289 nm dalga boyunda maksimum absorbanst göstermektedir. 2-HPβCD, γ-CD, PEG 2000 ve Soluplus'ın KF ile girişim yapmadığını göstermek amacıyla her birinin distile sudaki çözeltilerinin spektrumu alınmıştır. pH 1,2 ve pH 6,8 ortamlarının girişim yapmadığına göstermek için distile suya karşı bu ortamların spektrumları alınmıştır ve fotometrik ölçüm yapılmıştır.

#### 4.1.8. Distile su ortamında stabilite çalışması

Bir behere 100 mL distile su konulup beher sıcaklığı 40 °C'ye ayarlanan manyetik karıştırıcı üzerine konulmuştur. Sıcaklık 37,5 ± 2 °C olana kadar beher manyetik karıştırıcı üzerinde bekletilip üzerine 10 mg KF eklenmiştir. 0., 15., 30., 45., 60. ve 120. dakikalarda sıcaklık 37,5 ± 2 °C tutularak 5 mL hacminde örnekler alınmıştır. Örnekler 0,45 µm PTFE filtreden süzölmüştür. Alınan örneklerle UV spektrofometrede 289 nm'de distile suya karşı fotometrik ölçüm yapılmıştır (n=3). Ortalama ve standart hata değerleri hesaplanmıştır.

## **4.2. Ketiapin fumarat ile yapılan çalışmalar**

### **4.2.1. Filtre adsorpsiyon testi**

Deneylerde kullanılabilecek uygun filtre tipini belirlemek için filtre adsorpsiyon testi yapılmıştır. Chromafil Extra CA – 45125 (selüloz asetat 0,45 µm çap), MCE 0,45 µm (CA/CN 0,45 µm çap) ve Chromafil Extra PA – 20/25 (Poliamid – naylon 0,20 µm çap) olmak üzere 3 tip filtre seçilmiştir. 35 µg/mL konsantrasyonda 200 mL KF stok çözeltisi hazırlanmıştır. Seçilen her bir filtre tipi için;

1. Stok çözeltinin başlangıç konsantrasyonu ölçülmüştür.
2. Stoktan 2 mL hacim alınıp filtreden geçirilerek okunmuş ve bu işlem aynı filtre ile 10 kez tekrarlanmıştır.
3. Ölçümlerden konsantrasyon hesaplanarak başlangıç konsantrasyonu %100 alınmak üzere konsantrasyondaki yüzde değişim hesaplanarak karşılaştırılmıştır.

Bu çalışma her bir filtre türü için n=3 olacak şekilde yapılmıştır.

### **4.2.2. Farklı ortamlarda çözünürlük tayini**

0,1 N HCl, pH 6,8 ve distile su ortamlarından ayrı şişelere 3'er mL ve KF'tan aşırı miktarda eklenmiştir. Her ortam için n=3 çalışılmıştır. Oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda 24 saat 100 rpm'de karıştırılmıştır. Karışımlar, 24 saatin sonunda adsorpsiyon testine göre en uygun bulunan 0,45 µm por çapındaki mixed cellulose ester (MCE) filtreden süzölmüştür. Elde edilen çözeltiler üzerinde gerekli seyreltmeler yapılarak UV spektrofotometrede fotometrik ölçüm yapılmıştır.

## **4.3. Ketiapin fumarat/Siklodekstrin Kompleksleri ile Katı Dispersiyonların Hazırlanması ve Karakterizasyonu**

### **4.3.1. Çözünürlük faz diyagramlarının ve kompleksleşme oranlarının belirlenmesi**

CD konsantrasyonlarına göre etkin madde çözünürlük faz diyagramlarının belirlenebilmesi için distile su içerisinde 0-25 mM konsantrasyonları arasında belirli konsantrasyonlarda 2-HPβCD ve γ-CD içeren çözeltiler hazırlanmıştır.

Distile su ile hazırlanmış artan konsantrasyonlardaki (0-25 mM) 2-HPβCD ve γ-CD çözeltileri içerisine KF'ın aşırı miktarı eklenerek 72 saat boyunca yatay çalkalayıcıda 225 vuruş/dakika hız ile çalkalanmıştır. 72 saatin sonunda çözeltiler 0,45 µm por çapındaki MCE filtreden süzölüp, elde edilen süzöntüler uygun seyreltmeler yapılarak UV spektrofotometrede fotometrik ölçüm yapılmıştır. Elde edilen absorbans değerleri ve doğrusallık çalışmasıyla bulunan regresyon eşitliği yardımıyla miktar tayini yapılmıştır. Çalışma, 2-HPβCD ve γ-CD için çalışılan tüm konsantrasyonlarda 3 kez tekrarlanmıştır.

2-HP $\beta$ CD ve  $\gamma$ -CD konsantrasyonlarına karşılık gelen KF konsantrasyonları için çözünürlük faz diyagramları çizilmiştir. Eğrilerin  $R^2$  değerleri hesaplanmıştır ve faz diyagramı tipleri belirlenmiştir.

#### 4.3.2. Siklodekstrin komplekslerinin hazırlanması

$A_L$  tipi olarak elde edilen çözünürlük faz diyagramları nedeniyle KF ve CD içeren kompleksler 1:1 molar oranında dondurarak kurutma yöntemiyle hazırlanmıştır. KF/2-HP $\beta$ CD kompleksinin hazırlanabilmesi için 0,500 g KF tartılarak 40 mL metanol içerisinde çözündürülmüştür. 1:1 molar oranına karşılık gelen 1,542 g 2-HP $\beta$ CD ise 120 mL distile suda çözündürülmüştür. Hazırlanan KF/metanol çözeltisi ile 2-HP $\beta$ CD/distile su çözeltisi birbiriyle karıştırılarak manyetik karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında 150 rpm'de 24 saat boyunca karıştırılmıştır. Sürenin sonunda elde edilen berrak çözelti derin dondurucuya konularak -20 °C'de 24 saat bekletilmiştir. 24 saat sonunda donmuş olan çözeltiler, -80 °C sıcaklığa getirilen liyofilizatöre erimeden konularak kompleksler kuru toz formunda elde edilmiştir (Güleç ve Demirel, 2016). Kompleksler karakterizasyon çalışmalarında kullanılıncaya kadar ağzı sıkı kapalı amber renkli şişelerde desikatör içerisinde ışıktan korunarak bekletilmiştir.

KF/ $\gamma$ -CD kompleksinin hazırlanabilmesi için 0,500 g KF tartılarak 40 mL metanol içerisinde çözündürülmüştür. 1:1 molar oranına karşılık gelen 1,297 g  $\gamma$ -CD ise 120 mL distile suda çözündürülmüştür. Hazırlanan KF/metanol çözeltisi ile  $\gamma$ -CD/distile su çözeltisi birbiriyle karıştırılarak manyetik karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında 150 rpm'de 24 saat boyunca karıştırılmıştır. Sürenin sonunda elde edilen berrak çözelti derin dondurucuya konularak 24 saat bekletilmiştir. 24 saat sonunda donmuş olan çözeltiler, -80 °C sıcaklığa getirilen liyofilizatöre erimeden konularak kompleksler kuru toz formunda elde edilmiştir. Kompleksler, analizlere kadar ağzı sıkı kapalı amber renkli şişelerde desikatör içerisinde ışıktan korunarak saklanmıştır.

#### 4.3.3. Katı Dispersiyonların Hazırlanması

KF ile PEG 2000 veya Soluplus içeren kompleksler 1:1 kütleli oranda dondurarak kurutma yöntemiyle hazırlanmıştır. KF/PEG 2000 katı dispersiyonu hazırlanabilmesi için 1 g KF tartılarak 50 mL metanol içerisinde çözündürülmüştür. 1:1 kütleli oran kullanıldığı için 1 g PEG 2000 150 mL distile suda çözündürülmüştür. Hazırlanan KF/metanol çözeltisi ile PEG 2000/distile su çözeltisi birbiriyle karıştırılarak manyetik karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında 150 rpm'de 24 saat boyunca karıştırılmıştır. Sürenin sonunda berrak çözelti derin dondurucuya konularak 24 saat bekletilmiştir. 24

saat sonunda donmuş olan çözeltiler, -80 °C sıcaklığa getirilen liyofilizatöre konularak katı dispersiyonlar kuru toz formunda elde edilmiştir. Katı dispersiyonlar analizlere kadar ağzı sıkı kapalı amber renkli şişelerde desikatör içerisinde ışıktan korunarak saklanmıştır.

KF/Soluplus® katı dispersiyonu hazırlanabilmesi için 1 g KF tartılarak 50 mL metanol içerisinde çözündürülmüştür. 1:1 kütleli oran kullanıldığı için 1 g Soluplus® 150 mL distile suda çözündürülmüştür. Hazırlanan KF/metanol çözeltisi ile Soluplus®/distile su çözeltisi birbiriyle karıştırılınca bulanık bir karışım olduğu için ek olarak 50 mL metanol daha karışıma eklenmiştir ve berrak hale gelmesi sağlanmıştır. Hazırlanan çözelti 24 saat 150 rpm'de manyetik karıştırıcı üzerinde bekletilmiştir. Sürenin sonunda berrak çözelti derin dondurucuya konularak 24 saat bekletilmiştir. 24 saat sonunda donmuş olan çözeltiler, -80 °C sıcaklığa getirilen liyofilizatöre konularak katı dispersiyonlar kuru toz formunda elde edilmiştir. Katı dispersiyonlar analizleri yapılabilmek için ağzı sıkı kapalı amber renkli şişelerde ışıktan korunarak desikatörde saklanmıştır.

#### **4.3.4. Kompleksler ve katı dispersiyonlar üzerinde yapılan çalışmalar**

##### **4.3.4.1. Hazırlanan kompleks ve katı dispersiyonların verim hesabı**

KF/2-HPβCD (1:1 M), KF/γ-CD (1:1 M), KF/PEG 2000 (1:1 a:a), KF/Soluplus® (1:1 a:a) komplekslerinin kuru tozları hassas terazide tartılarak teorik olarak elde edilmesi gereken kütle ile pratik olarak elde edilen kütle karşılaştırılmıştır. Sonuçlar yüzde cinsinden hesaplanmıştır.

##### **4.3.4.2. 0,1 N HCl, pH 6,8 ve distile suda çözünürlük çalışmaları**

pH 1,2, pH 6,8 ve distile su ortamlarından her bir kompleks ve katı dispersiyon için n=3 sağlanacak şekilde cam flakonlara 3 mL eklenmiştir. Cam flakonlardaki farklı ortamlara kompleksler aşırı miktarda eklenip 24 saat manyetik karıştırıcıda 100 rpm'de bekletilmiştir. Süre sonunda örnekler 0,45 µm çapına sahip MCE filtreden süzölmüştür. Süzüntüler gerekli seyreltmeler yapılarak UV Spektrofotometrede 289 nm dalga boyunda fotometrik ölçüm yapılmıştır. Absorbanslar ve regresyon eşitliği sayesinde çözünürlük (mg/mL) ve standart hata değerleri hesaplanmıştır.

##### **4.3.4.3 Enkapsülasyon etkinliği**

Hazırlanan komplekslerde enkapsülasyon etkinliğini belirlemek için, her bir kompleksden 4 mg tartılıp 5 mL suda çözündürülüp hazırlanan çözeltinin de 1 mL'si 10 mL hacme tamamlanarak UV spektrofotometre cihazında miktar tayini

gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar Eşitlik 4.3 kullanılarak EE hesaplanmıştır. Çalışma kompleks ve katı dispersiyonlar için üçer kez tekrarlanmıştır.

$$\text{Enkapsülasyon etkinliği (\%)} = \frac{\text{kompleksteki etkin maddenin gerçek miktarı}}{\text{kullanılan etkin madde miktarı}} \times 100 \quad (4.3)$$

#### 4.3.4.4. Morfolojik analiz

2-HP $\beta$ CD,  $\gamma$ -CD, PEG 2000, Soluplus® ile hazırlanan kompleks ve katı dispersiyonların morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi için, numunelerin fotoğrafları farklı büyütmelemlerle 3 kV voltaj ile taramalı elektron mikroskobu (SEM, Zeiss, Supratm 50 VP, Almanya) kullanılarak çekilmiştir.

#### 4.3.4.5. FT-IR analizi

Etkin madde, saf CD'ler, polimerler, etkin madde/CD fiziksel karışımları, etkin madde/CD kompleksleri ve etkin madde/polimer katı dispersiyonlarının FT-IR analizi, 4000 - 400 cm<sup>-1</sup> dalga boyu aralığında gerçekleştirilmiştir.

#### 4.3.4.6. <sup>1</sup>H-NMR analizi

Etkin madde, saf CD'ler, polimerler, etkin madde/CD fiziksel karışımları, etkin madde/CD kompleksleri ve etkin madde/polimer katı dispersiyonlarının <sup>1</sup>H-NMR analizi 25 °C'de, çözücü olarak DMSO-d<sub>6</sub> kullanılarak yapılmıştır. <sup>1</sup>H-NMR sonuçlarına göre protonlardaki kimyasal kaymalar ( $\Delta\delta$ ) eşitlik 4.3'e göre değerlendirilerek etkin madde: CD etkileşmesinin ve etkin madde:polimer etkileşmesinin kuvveti araştırılmıştır.

$$\Delta\delta = \delta(\text{Kompleks}) - \delta(\text{Serbest}) \quad (4.4)$$

### 4.4. Formülasyon Çalışmaları

#### 4.4.1. Ketiapin fumarat içeren ağızda dağılıbilir tabletler geliştirilmesi üzerine çalışmalar

Piyasa preparatına benzer dozda 50 mg ketiapin fumarat içeren süper dağıtıcı olarak %10 kroscarmelloz sodyum içeren 3 farklı ağızda dağılıbilir tablet formülasyonu geliştirilmiştir. Kaydırıcı olarak %1 magnezyum stearat, tatlandırıcı olarak %1 sakkarin sodyum kullanılmıştır. Dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz ve alfa-laktoz monohidrat kullanılmıştır. Formülasyonların bileşimleri **Tablo 4.1.**'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Ketiapin fumarat içeren ADT formülasyonlarının kalitatif ve kantitatif bileşimleri

| İçerik                 | Formülasyonlar ve miktarları (mg) |     |     |
|------------------------|-----------------------------------|-----|-----|
|                        | F1                                | F2  | F3  |
| Ketiapin fumarat       | 50                                | 50  | 50  |
| Kroskarmelloz sodyum   | 20                                | 20  | 20  |
| Alfa-laktoz monohidrat | 100                               | 63  | -   |
| Mikrokristalin selüloz | 26                                | 63  | 126 |
| Sakkarin sodyum        | 2                                 | 2   | 2   |
| Magnezyum stearat      | 2                                 | 2   | 2   |
| Toplam ağırlık         | 200                               | 200 | 200 |

#### 4.4.2. Siklodekstrin kompleksi veya katı dispersiyon içeren ağızda dağılılabılır tabletler geliştirilmesi üzerine çalışmalar

ADT'ler inklüzyon kompleksleri ve katı dispersiyonlar üzerinde yapılan çözünürlük çalışmaları sonuçlarına göre seçilen KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksi ve KF:Soluplus® katı dispersiyonu ile hazırlanmıştır. Tabletlerde 10 mg KF bulunabilmesi için hangi miktarlarda siklodekstrin inklüzyon kompleksi veya katı dispersiyon kullanılması gerektiği ise enkapsülasyon etkinliği sonuçlarına göre hesaplanmıştır.

10 mg KF içeren siklodekstrin inklüzyon kompleksi veya katı dispersiyon kullanılarak süper dağıtıcı olarak %10 kroskarmelloz sodyum içeren ağızda dağılılabılır tablet formülasyonları geliştirilmiştir. Kaydırıcı olarak %1 magnezyum stearat, tatlandırıcı olarak %1 sakkarin sodyum kullanılmıştır. Dolgu maddesi olarak alfa laktoz monohidrat ve mikrokristalin selüloz kullanılmıştır. Inklüzyon kompleksi ve katı dispersiyon ile hazırlanan bu formülasyonlarda F1, F2 ve F3'ten farklı olarak çözünme hızı testinde sink koşulu sağlayan dozda (10 mg) KF bulunmaktadır. Sink koşulun sağlanması için etkin maddenin çözünme ortamındaki herhangi bir zamandaki konsantrasyonu, etkin maddenin çözünme ortamındaki doyguluk konsantrasyonunun %15'inden küçük ve eşit olması gerekmektedir (Çapan, 2004). Hazırlanan ADT formülasyonlarının bileşimleri **Tablo 4.2.**'de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** KF:2HP $\beta$ CD veya KF:Soluplus<sup>®</sup> içeren ADT formülasyonlarının kalitatif ve kantitatif bileşimleri

| Bileşen                  | Formülasyonlar ve bileşen miktarları (mg) |                                 |
|--------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|
|                          | KF:2-HP $\beta$ CD tablet                 | KF:Soluplus <sup>®</sup> tablet |
| KF:HPBCD                 | 43                                        | -                               |
| KF:Soluplus <sup>®</sup> | -                                         | 21                              |
| Kroskarmelloz sodyum     | 20                                        | 20                              |
| Alfa-laktoz monohidrat   | 107                                       | 129                             |
| Mikrokristalin selüloz   | 26                                        | 26                              |
| Sakkarin sodyum          | 2                                         | 2                               |
| Magnezyum stearat        | 2                                         | 2                               |
| Toplam ağırlık           | 200                                       | 200                             |

#### 4.4.2.1. Toz akışı özelliklerin değerlendirilmesi

Toz karışımları üzerinde (Türk Farmakopesi [TF], 2017, s. 407) yığın açısı, basılabilirlik indisi ve Hausner oranı olmak üzere toz akışı özellikleri incelenmiştir. Yığın açısı eşitlik 2.1, basılabilirlik indisi eşitlik 2.2, Hausner oranı ise eşitlik 2.3 yardımıyla hesaplanmıştır.

##### 4.4.2.1.1. Plasebo toz karışımlarının akış özelliklerinin değerlendirilmesi

Öncelikle F1\*, F2\* ve F3\* formülasyonlarındaki sadece yardımcı maddeleri içeren toz karışımları üzerinde akış özellikleri incelenmiştir. Yığın açısı deneyi yapılırken huni, toz yığınının üst noktasından 2-4 cm yüksek olacak şekilde ayarlanmıştır. Sonra titreşim uygulamadan 7,5 g toz karışımı milimetrik kağıt üzerine akıtılmıştır. Oluşturulan koninin taban çapı ve yüksekliği kullanılarak eşitlik (2.1) ile yığın açısı değerleri belirlenmiştir. Çalışma her bir plasebo formülasyon için 3 kez tekrarlanmıştır (Türk Farmakopesi, 2017, s. 408).

Basılabilirlik indisi ve Hausner oranının elde edilmesi için 50 mL'lik bir mezüre toz karışım aktararak görünür hacim ( $V_0$ ) belirlenmiştir. Sonra zemin üzerine 50 vertikal vuruş yapılarak son vuruş hacmi yerleştirilmiş hacim ( $V_s$ ) olarak belirlenmiştir. Bu işlem her bir plasebo formülasyonu için 3 kez tekrarlanmıştır (Plumley vd., 2009). Basılabilirlik indisi eşitlik 2.2, Hausner oranı ise eşitlik 2.3 kullanılarak hesaplanmıştır.

##### 4.4.2.1.2. Etkin madde içeren toz karışımlarının akış özelliklerinin değerlendirilmesi

Etkin madde içeren F1, F2, F3, KF:2-HP $\beta$ CD ve KF:Soluplus<sup>®</sup> formülasyonları için toz karışımlarının toz akışı özellikleri incelenmiştir. Yığın açısı deneyi yapılırken huni yüksekliği, toz yığınının üst noktasına 2-4 cm mesafe olacak şekilde ayarlanmıştır. Simetrik bir koni oluşturmak için titreşim uygulamadan 10 g toz karışımı huni yardımıyla

milimetrik kağıt üzerine akıtılmıştır. Oluşturulan koninin taban çapı ve yüksekliği kullanılarak eşitlik (2.1) ile yığın açısı değerleri belirlenmiştir. Çalışma her bir formülasyon için 3 kez tekrarlanmıştır (Türk Farmakopesi, 2017, s. 408).

#### **4.4.2.2. Etkin madde içeren toz karışımlarının homojenitesinin değerlendirilmesi**

F1, KF:2HP $\beta$ CD ve KF:Soluplus<sup>®</sup> formülasyonları için toz karışımlarının homojenite testi için her bir formülasyondan 80 mg toz karışımı tartılarak balon jode 100 mL hacme distile su ile tamamlanmıştır. Hazırlanan çözelti ultrasonik banyoda 1 saat bekletilmiştir. Sonra karışım 0,45  $\mu$ m por çapındaki MCE filtreden süzülerek 289 nm dalga boyunda UV spektrofotometrede distile suya karşı okunmuştur. Bulunan absorbans değerlerinden regresyon eşitliği yardımıyla konsantrasyon değerleri elde edilmiştir. Çalışma her bir formülasyona ait toz karışımı için 3 kez tekrarlanmıştır.

#### **4.4.3. Doğrudan basım yöntemiyle tabletlerin hazırlanması**

**Tablo 4.1** ve **Tablo 4.2**'de belirtilen F1, F2, F3, KF:2-HP- $\beta$ -CD ve KF:Soluplus<sup>®</sup> formülasyonları için hazırlanan toz karışımları birim formül ağırlığı olan 200 mg ağırlığında doğrudan basım yöntemiyle tek zımbalı eksantrik tablet baskı makinesinde basılmıştır. Basılan tabletler üzerinde tablet çap ve kalınlık, kırılmaya karşı direnç, *in vitro* dağılma zamanı ve çözünme hızı olmak üzere karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır.

### **4.5. Tabletler Üzerinde Gerçekleştirilen *In Vitro* Karakterizasyon Çalışmaları**

#### **4.5.1. Tabletler üzerinde gerçekleştirilen miktar tayini**

F1, KF:2-HP $\beta$ CD, KF:Soluplus<sup>®</sup> formülasyonlarından rastgele olarak seçilen 4 adet tabletin her biri ayrı ayrı tartılarak ortalama tablet ağırlığı hesaplanmıştır. Seçilen 4 adet tablet cam bir havanda ezilerek tozlar iyice karıştırılmıştır. Sonra elde edilen tozdan ortalama bir tablet ağırlığı kadar tartılarak 250 mL hacimde bir balon jodeye aktarılmıştır. Distile su ile balon jode hacmi 250 mL'ye tamamlandıktan sonra 1 saat ultrasonik banyoda bekletilmiştir. Elde edilen karışım 0,45  $\mu$ m por çapındaki MCE filtreden süzülerek UV spektrofotometrede 289 nm'de distile suya karşı okunmuştur. Regresyon eşitliği kullanılarak ortalama etkin madde miktarı, % geri kazanım ve standart hata değerleri elde edilmiştir.

#### 4.5.2. Ortalama ağırlık

Rastgele olarak seçilen 10 adet ADT tartılarak ortalama ağırlık, standart sapma ve rölatif standart sapma değerleri belirlenmiştir.

#### 4.5.3. Çap ve kalınlık

Her bir formülasyon için 10 adet tabletin çap ve kalınlığı tablet sertlik cihazı yardımıyla ölçülmüştür. Ortalama çap ve kalınlık değeri ile standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

#### 4.5.4. Tabletlerin kırılmaya karşı direnci

Tabletlerin kırılmaya karşı direncinin belirlenebilmesi için her bir formülasyondan rastgele seçilen 3 adet tablet tablet sertlik cihazında test edilmiştir. Sonuçlar ortalama, minimum ve maksimum değerleri olarak Newton cinsinden verilmiştir (Ph. Eur. 10, 2019 s. 337).

#### 4.5.5. *İn vitro* dağılma zamanının belirlenmesi

Tablet formülasyonlarında dağılma testi Türk Farmakopesi'nin Avrupa Farmakopesi 2.9.1. bölümü ile uyumlu "Tablet ve kapsüllerde dağılma yöntemi" bölümüne göre yapılmıştır. Dağılma test cihazının 6 silindirik bölmelerin her birine birer adet tablet yerleştirilerek tabletlerin üzerine diskler konulmuştur. Distile su ortamının sıcaklığı  $37 \pm 2$  °C sıcaklığa ayarlanmıştır. Dağılma test cihazı çalıştırıldıktan sonra silindirik bölmelerin altındaki tel örgü üzerinde hiçbir kalıntı kalmadığı süre her bir tablet için ayrı olarak kronometre ile belirlenmiştir. Her bir formülasyon için 6 adet tablet üzerinde test yapılarak ortalama dağılma zamanı ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır (Türk Farmakopesi, 2017, s. 338).

#### 4.5.6. *In vitro* çözünme hızı testi

##### 4.5.6.1. ADT'ler üzerinde gerçekleştirilen çözünme hızı çalışmaları

KF içeren ADT'lerin çözünme hızı testi için UV spektrofotometri kullanılmıştır. Çalışma koşulları FDA çözünme hızı testi veritabanına göre belirlenmiştir (<http-4>). FDA çözünme hızı testi veritabanında belirtilen şartlara ek olarak kümülatif salımı daha ayrıntılı olarak gözlemleyebilmek için 2., 4., 6. ve 8. dakikalarda da numune alımı gerçekleştirilmiştir. Alınan numunelerin 0,45 µm por çapına sahip MCE filtreden süzöldükten sonra 289 nm dalga boyunda UV spektrofotometrede referansa karşı absorbansları ölçülmüştür.

**Tablo 4.3.** *Çözünme hızı testinde kullanılan çalışma koşulları*

|                          |                                          |
|--------------------------|------------------------------------------|
| Dalga boyu               | 289 nm                                   |
| Çözünme ortamı           | Su (degaze)                              |
| Çözünme ortamı hacmi     | 900 mL                                   |
| Çözünme ortamı sıcaklığı | 37 ± 0,5 °C                              |
| Karıştırma hızı          | 50 rpm                                   |
| Alet                     | Palet                                    |
| Numune alım zamanları    | 2., 4., 6., 8., 10., 20., 30. ve 45. dk. |

#### **4.5.6.2. Saf KF, kompleks ve katı dispersiyonlar üzerinde gerçekleştirilen çözünme hızı çalışmaları**

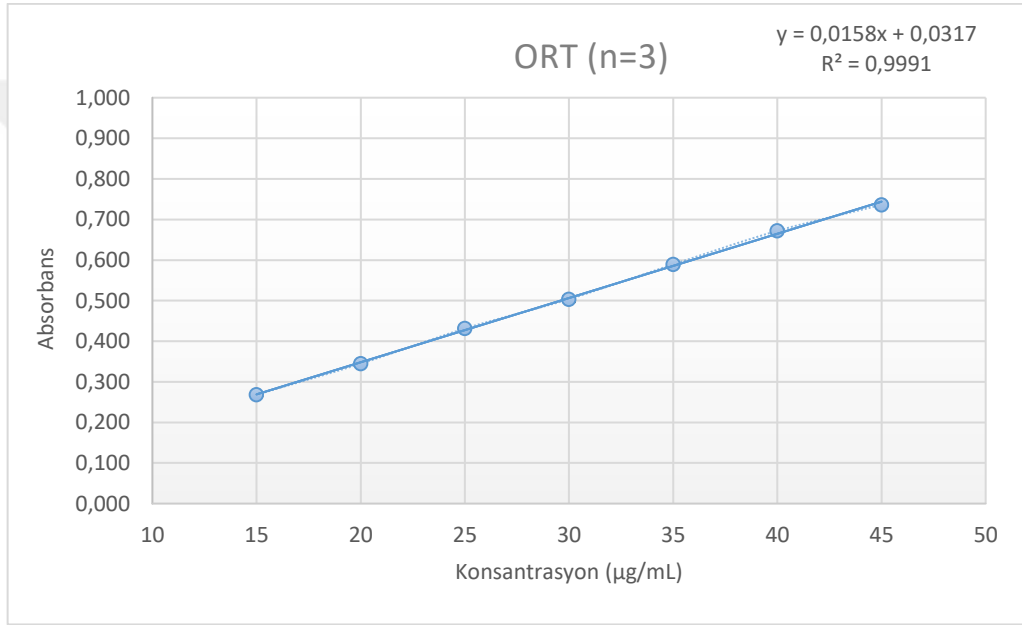
**Tablo 4.3.**'te belirtilen çalışma koşullarına göre saf KF, KF:2-HP $\beta$ CD kompleksi ve KF:Soluplus<sup>®</sup> katı dispersiyonu için *in vitro* çözünme hızı gerçekleştirilmiştir. Zamana karşı kümülatif salım değerleri **Tablo 5.26.** ve **Şekil 5.42.**'de gösterilmiştir.

## 5. BULGULAR

### 5.1. Analitik Yöntem Validasyonu Çalışmaları

#### 5.1.1. Doğrusallık

Lineer fonksiyon analizine göre analitik yöntemin doğrusallığının belirlenmesi için korelasyon katsayısının 1'e yakın olması kabul edilebilmektedir (Araujo, 2009). KF'nin distile su içerisinde eşit aralıklı yedi farklı konsantrasyonda hazırlanan üç seri çözeltisiyle yapılan UV spektrofotometrik ölçüm analizleriyle elde edilen korelasyon katsayısı ( $R^2=0.9991$ ), çalışılan konsantrasyon aralığında analitik yöntemin doğrusal olduğunu göstermiştir.



Şekil 5.1. UV Spektrofotometri ile yapılan doğrusallık çalışmasına ait standart eğri ( $n=3$ ,  $\pm SH$ )

#### 5.1.2. Doğruluk

Doğruluk parametresi için kabul edilebilir yüzde geri kazanım değerlerinin aralığı %98 – %102'dir. UV spektrofotometri yöntemi ile yapılan doğruluk çalışmasında, çalışma aralığının en düşük, orta, en yüksek konsantrasyonları için elde edilen ortalama yüzde geri kazanım ve standart hata değerleri **Tablo 5.1.**'de verilmiştir. Elde edilen verilere göre analitik yöntemin doğruluğunun sağlandığı gösterilmiştir.

**Tablo 5.1.** UV Spektrofotometri yöntemi ile elde edilen doğruluk değerleri ( $n=3$ ,  $\pm SH$ )

| Teorik KF konsantrasyonu ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) | Pratik KF konsantrasyonu ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) | % Geri kazanım      |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|
| 15                                                 | $15,222 \pm 0,185$                                 | $101,481 \pm 1,235$ |
| 30                                                 | $29,656 \pm 0,186$                                 | $98,854 \pm 0,619$  |
| 45                                                 | $45,281 \pm 0,17$                                  | $100,624 \pm 0,379$ |

### 5.1.3. Kesinlik

Geliştirilen analitik yöntemin kesinliği % rölatif standart sapma (RSD) ile açıklanabilmektedir. Literatüre göre yöntemin gün-içi (tekrarlanabilirlik) ve günler-arası kesinliğini belirlemek amacıyla RSD değerinin %2'nin altında olması yeterli olabilmektedir (Jain vd., 2011; Maleque vd., 2012). Literatürde ayrıca gün-içi ve günler-arası kesinlik için RSD değerlerinin %5 veya %6 altında olmasının yeterli olduğunu belirten kaynaklar da bulunmaktadır (Sarkar, Khandavilli ve Panchagnula, 2006; Pinto vd, 2017; Fuchs vd., 2019). Kesinlik çalışmasına ait analizler farklı üç günde, üç farklı konsantrasyonda ( $15, 30, 45 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ) yapılmış ve bulunan RSD değerleri **Tablo 5.2'** de verilmiştir.

**Tablo 5.2.** UV Spektrofotometri yöntemi ile elde edilen % RSD değerleri ( $k=3$ ,  $n=6$ )

| KF konsantrasyonu ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) | Gün-içi | Günler-arası |
|---------------------------------------------|---------|--------------|
| 15                                          | 2,403   | 5,893        |
| 30                                          | 1,301   | 4,001        |
| 45                                          | 1,202   | 1,809        |

Analitik yöntemin doğrusalılık, doğruluk ve kesinlik çalışmalarında çalışma aralığı  $15-45 \mu\text{g.mL}^{-1}$  konsantrasyon aralığı olarak belirlenmiştir.

### 5.1.4. Teşhis sınırı

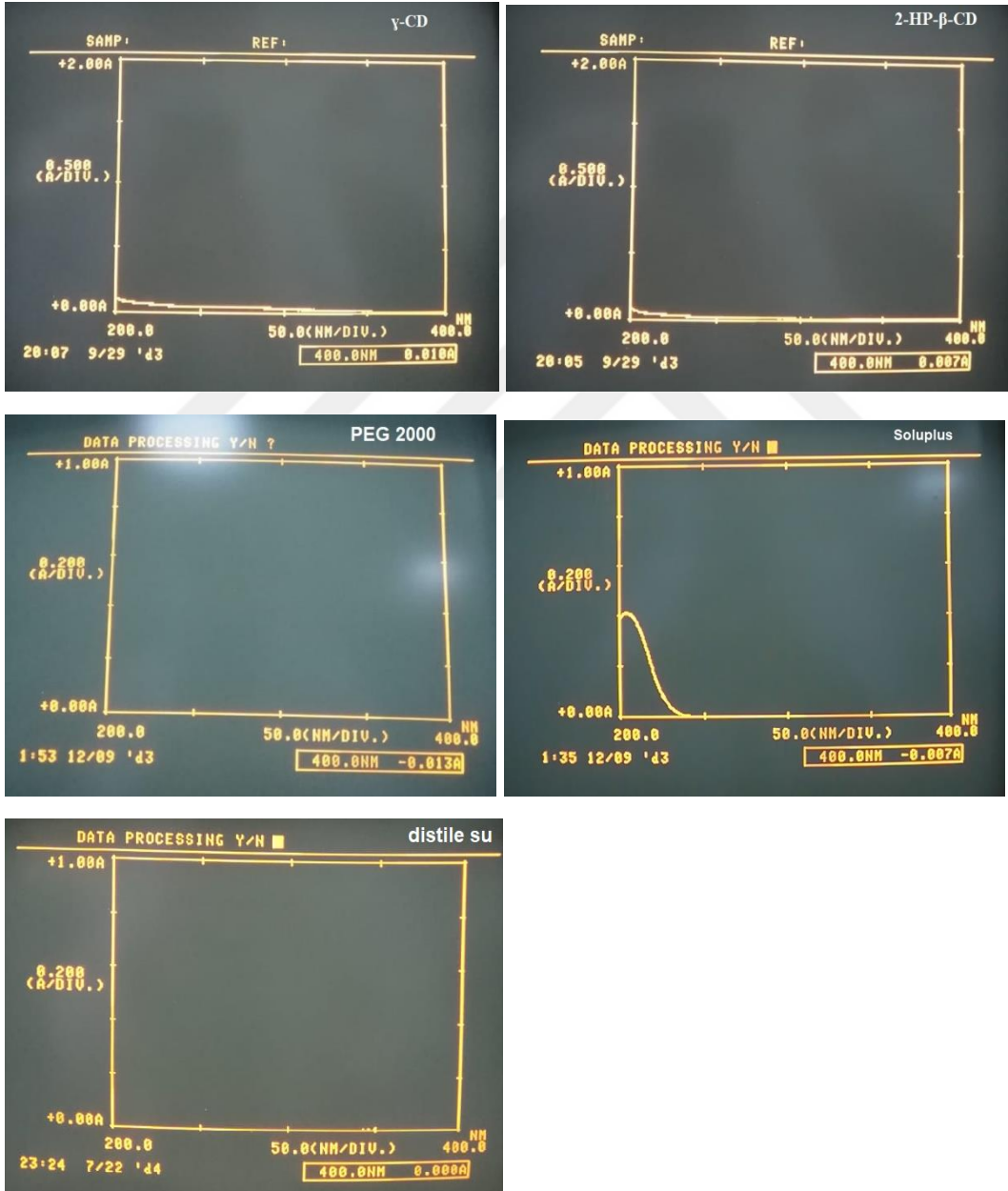
Eşitlik 4.1 kullanılarak LOD değeri  $1,177 \mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır.

### 5.1.5. Tayin sınırı

Eşitlik 4.2 kullanılarak LOQ değeri  $3,567 \mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır.

### 5.1.6. Seçicilik

Saf 2-HP $\beta$ CD, saf  $\gamma$ -CD, PEG 2000, Soluplus<sup>®</sup> ve distile su ortamının etkin madde piki ile girişim yapmadığını belirlemek amacıyla seçicilik çalışmaları yapılmıştır. 2-HP- $\beta$ -CD, saf  $\gamma$ -CD, PEG 2000, Soluplus<sup>®</sup>'ın distile su ortamında ve distile su ortamının tek başına UV spektrofotometre ile spektrumları alınmıştır. UV spektrofotometre yönteminin seçiciliğini gösteren spektrumlar **Şekil 5.2.**'de verilmiştir.



Şekil 5.2. UV spektrofotometri yönteminin seçicilik çalışmasına ait spektrumlar

### 5.1.7. Distile su ortamında kararlılık çalışması

Bölüm 4.1.8.'de anlatıldığı şekilde KF'nin  $37,5 \pm 2$  °C distile ortamındaki çözeltisinden belirli zaman aralıklarında örnekler alınarak 289 nm'de fotometrik ölçümler yapılmıştır. % geri kalan KF miktarları hesaplanmıştır.

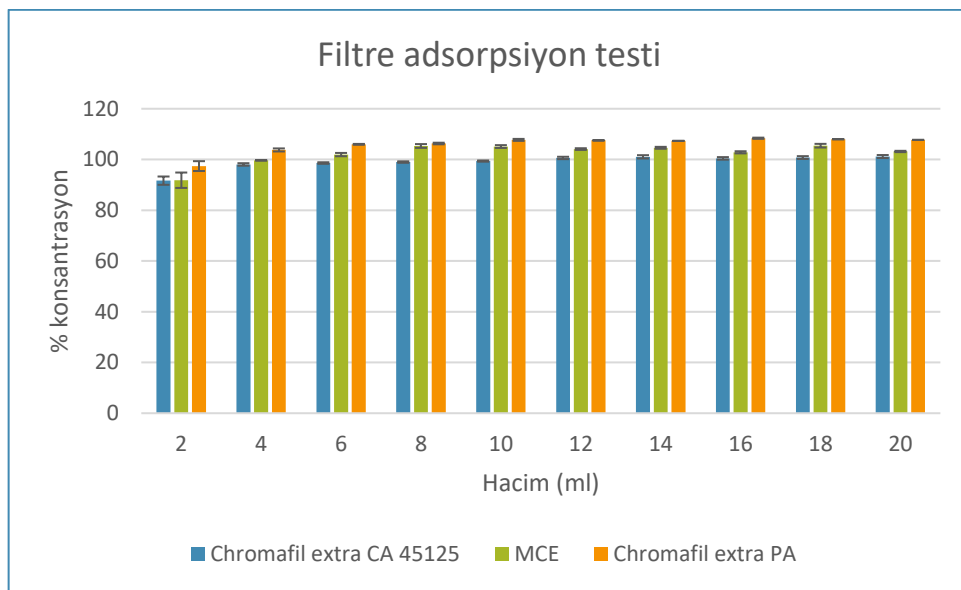
**Tablo 5.3.** Distile su ortamı, 37,5 °C 120 dakikada kararlılık çalışmasına ait yüzde geri kalan ortalama değerleri (% ort  $\pm$  SH, n=3)

| KF | Saklama ortamı  | Ortalama % KF miktarı $\pm$ SH |                    |                    |                    |                     |                     |
|----|-----------------|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
|    |                 | Başlangıç                      | 15. dak.           | 30. dak.           | 45. dak.           | 60. dak.            | 120. dak.           |
|    | 37,5 $\pm$ 2 °C | 100                            | 101,06 $\pm$ 0,950 | 98,860 $\pm$ 0,359 | 99,793 $\pm$ 1,900 | 100,622 $\pm$ 1,595 | 100,933 $\pm$ 1,436 |

### 5.2. Ketiapin fumarat ile yapılan çalışmalar

#### 5.2.1. Filtre adsorpsiyon testi

3 farklı filtre tipi için n=3 olacak şekilde bir filtre ile 10 kez ölçüm yapılarak fotometrik ölçümle elde edilen absorpsiyonların başlangıç konsantrasyonu ile karşılaştırılarak yüzde konsantrasyon ve standart hata değerleri hesaplanmıştır. Deneyin sonuçları **Şekil 5.3.**'te verilmiştir. Elde edilen değerler incelendiğinde Chromafil Extra CA – 45125 (selüloz asetat 0,45  $\mu$ m çap), MCE 0,45  $\mu$ m (CA/CN 0,45  $\mu$ m çap) ve Chromafil Extra PA – 20/25 (Poliamid – naylon 0,20  $\mu$ m çap) filtrelerinden en az adsorpsiyon gösterdiği için MCE 0,45  $\mu$ m (CA/CN 0,45  $\mu$ m çap) filtresi seçilmiştir.



**Şekil 5.3.** Filtre adsorpsiyon testine ait sonuçlar (n=3,  $\pm$ SH)

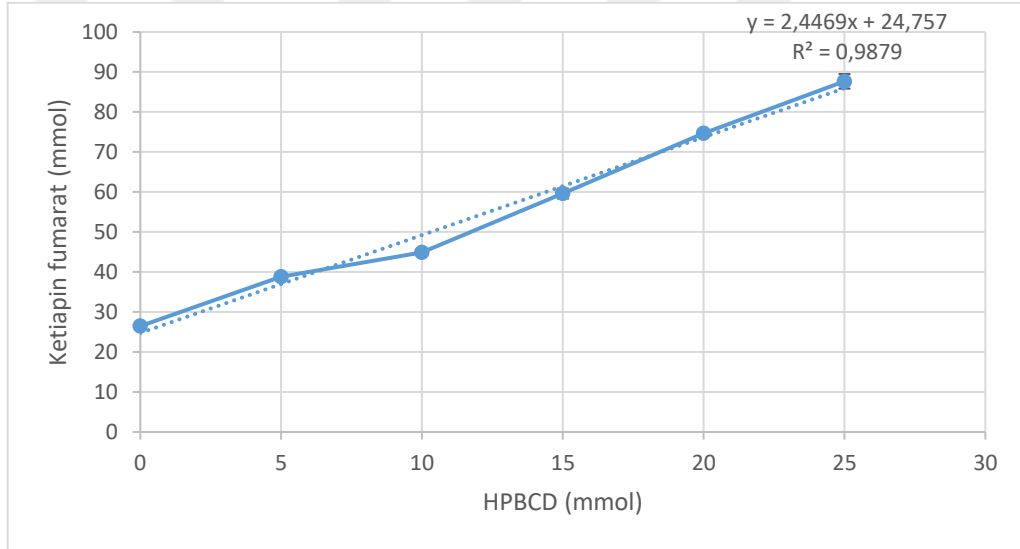
### 5.2.2. Farklı ortamlarda çözünürlük tayini

KF'nın distile sudaki çözünürlüğü  $0,171 \pm 0,003$  mg/mL (ort  $\pm$  SH), 0,1 N HCl ortamındaki çözünürlüğü  $76,739 \pm 4,466$  mg/mL (ort  $\pm$  SH), pH 6,8 ortamındaki çözünürlüğü ise  $0,160 \pm 0,002$  mg/mL (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur (n=3).

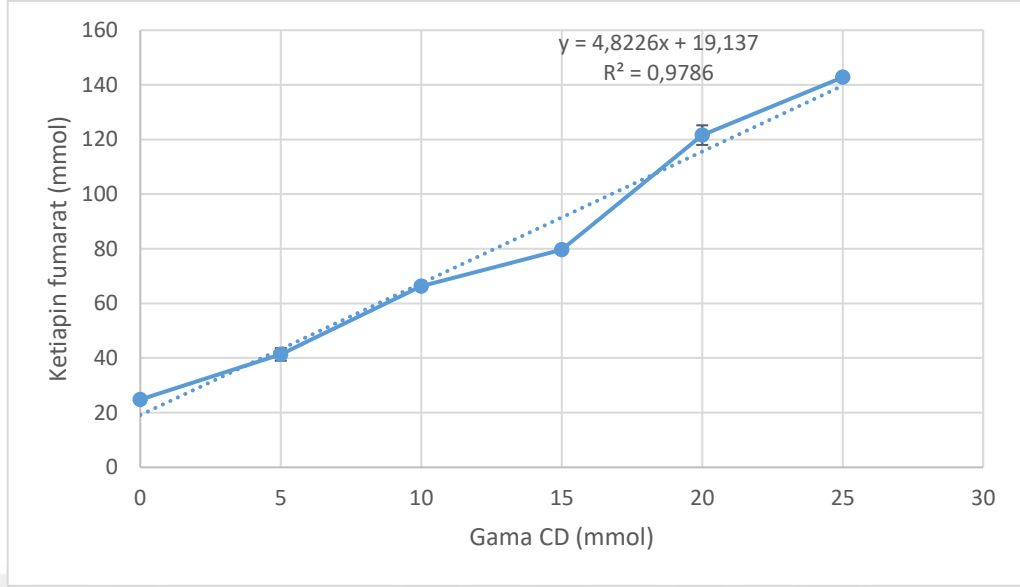
### 5.3. Siklodekstrin Komplekslerinin ve Katı Dispersiyonların Değerlendirilmesi

#### 5.3.1. Çözünürlük faz diyagramı çalışmaları

Distile su ile hazırlanan 0-25 mM konsantrasyon aralığında CD içeren çözeltilere KF'nın aşırı miktarda ilave edilmesinden sonra 72 saat yatay çalkalama ile elde edilen CD konsantrasyonlarına bağlı etkin madde çözünürlük faz diyagramları Şekil 5.4. ve Şekil 5.5.'te gösterilmiştir.

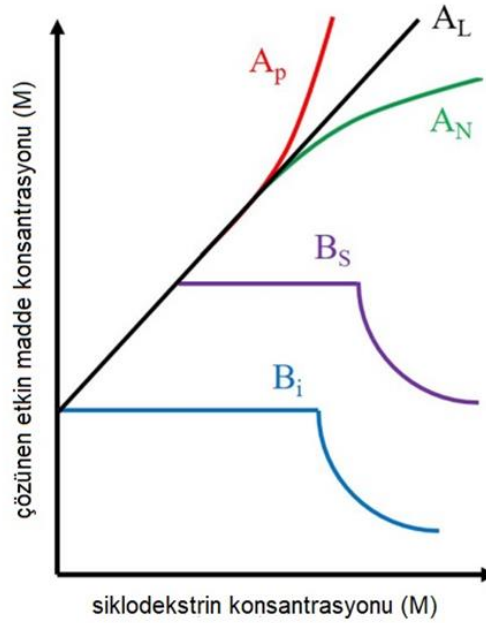


Şekil 5.4. KF:2-HPβCD çözünürlük faz diyagramı (n=3,  $\pm$ SH)



**Şekil 5.5.** KF:γ-CD çözünürlük faz diyagramı ( $n=3$ ,  $\pm SH$ )

Şekil 5.4. ve Şekil 5.5.'teki sonuçlardan 2-HPβCD ve γ-CD konsantrasyonları ile KF konsantrasyonlarında doğrusal bir artış görsel olarak ve R-kare ( $R^2$ ) değerlerinden belirlenebilmektedir. Bu sebeple çözünürlük faz diyagramları  $A_L$  tipi olarak belirlenmiştir.  $A_L$  tipi diyagrama bağlı olarak inklüzyon komplekslerinin hazırlanmasında 1:1 molar oranda KF:2-HPβCD ve 1:1 molar oranda KF:γ-CD kullanılması uygun görülmüştür (Kim vd., 2020).



**Şekil 5.6.** Siklodekstrin konsantrasyonuna bağlı etkin madde çözünürlük faz diyagram tipleri (Higuchi; 1965; Kim vd., 2020).

### 5.3.2. Kompleksler üzerinde yapılan çalışmalar

#### 5.3.2.1. Hazırlanan kompleks ve katı dispersiyonların verim hesabı

KF:2-HP $\beta$ CD (1:1 M), KF: $\gamma$ -CD (1:1 M) komplekslerinin, KF:Soluplus<sup>®</sup> ve KF:PEG 2000 katı dispersiyonlarının verim hesabı **Tablo 5.4.**'te verilmiştir.

**Tablo 5.4.** Kompleks ve katı dispersiyonların % verim hesabı

| Kompleks veya katı dispersiyon     | Teorik Kütle (g) | Pratik kütle (g) | % Verim |
|------------------------------------|------------------|------------------|---------|
| KF:2-HP $\beta$ CD (1:1 M)         | 2,042            | 1,298            | %63,57  |
| KF: $\gamma$ -CD (1:1 M)           | 1,797            | 1,037            | %57,707 |
| KF:Soluplus <sup>®</sup> (1:1 a:a) | 2                | 1,465            | %73,25  |
| KF:PEG 2000(1:1 a:a)               | 2                | 1,232            | %61,6   |

#### 5.3.2.2. 0,1 N HCl, pH 6,8 ve distile suda çözünürlük çalışmaları

0,1 N HCl, pH 6,8 ve distile su ortamlarına aşırı miktarda KF:2-HP $\beta$ CD, KF: $\gamma$ -CD kompleksleri ve KF:Soluplus<sup>®</sup> ve KF:PEG 2000 katı dispersiyonlarının eklenmesi sonrasında 24 saat boyunca manyetik karıştırıcıda 100 rpm dönüş hızında karıştırılmıştır. 24 saat sonunda gerekli seyreltmeler yapılarak fotometrik ölçümle çözünürlük değerleri belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar **Tablo 5.5.**'te mg/mL cinsinden verilmiştir.

**Tablo 5.5.** KF:2-HP $\beta$ CD, KF: $\gamma$ -CD komplekslerinin ve KF:Soluplus<sup>®</sup>, KF:PEG 2000 katı dispersiyonlarının distile su, 0,1 N HCl ve pH 6,8 ortamlarındaki çözünürlüğü ( $n=3$ ,  $\pm$  SH, \*  $n=1$ )

| Çözünürlük (mg.mL <sup>-1</sup> ) | KF                 | KF:2-HP $\beta$ CD | KF: $\gamma$ -CD   | KF:Soluplus <sup>®</sup> | KF:PEG 2000       |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|-------------------|
| Distile su                        | 0,171 $\pm$ 0,003  | 82,696*            | 10,912 $\pm$ 0,079 | 7,601 $\pm$ 0,405        | 4,648 $\pm$ 0,264 |
| 0,1 N HCl                         | 76,739 $\pm$ 4,466 | > 67,462*          | 25,779 $\pm$ 3,227 | 26,506 $\pm$ 0,032       | 73,940*           |
| pH 6,8                            | 0,160 $\pm$ 0,002  | > 22,573*          | 5,348 $\pm$ 0,180  | 3,804 $\pm$ 0,028        | 4,117 $\pm$ 0,294 |

#### 5.3.2.3. Enkapsülasyon etkinliği

Hazırlanan komplekslerin enkapsülasyon etkinliği Bölüm 4.3.4.3.'te açıklanan çalışmayla ve Eşitlik 4.3. kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 5.6'da verilmiştir.

**Tablo 5.6.** *KF:2-HP $\beta$ CD, KF: $\gamma$ -CD komplekslerinde ve KF:Soluplus<sup>®</sup>, KF:PEG 2000 katı dispersiyonlarında enkapsülasyon etkinliği, EE: enkapsülasyon etkinliği (n=3,  $\pm$  SH)*

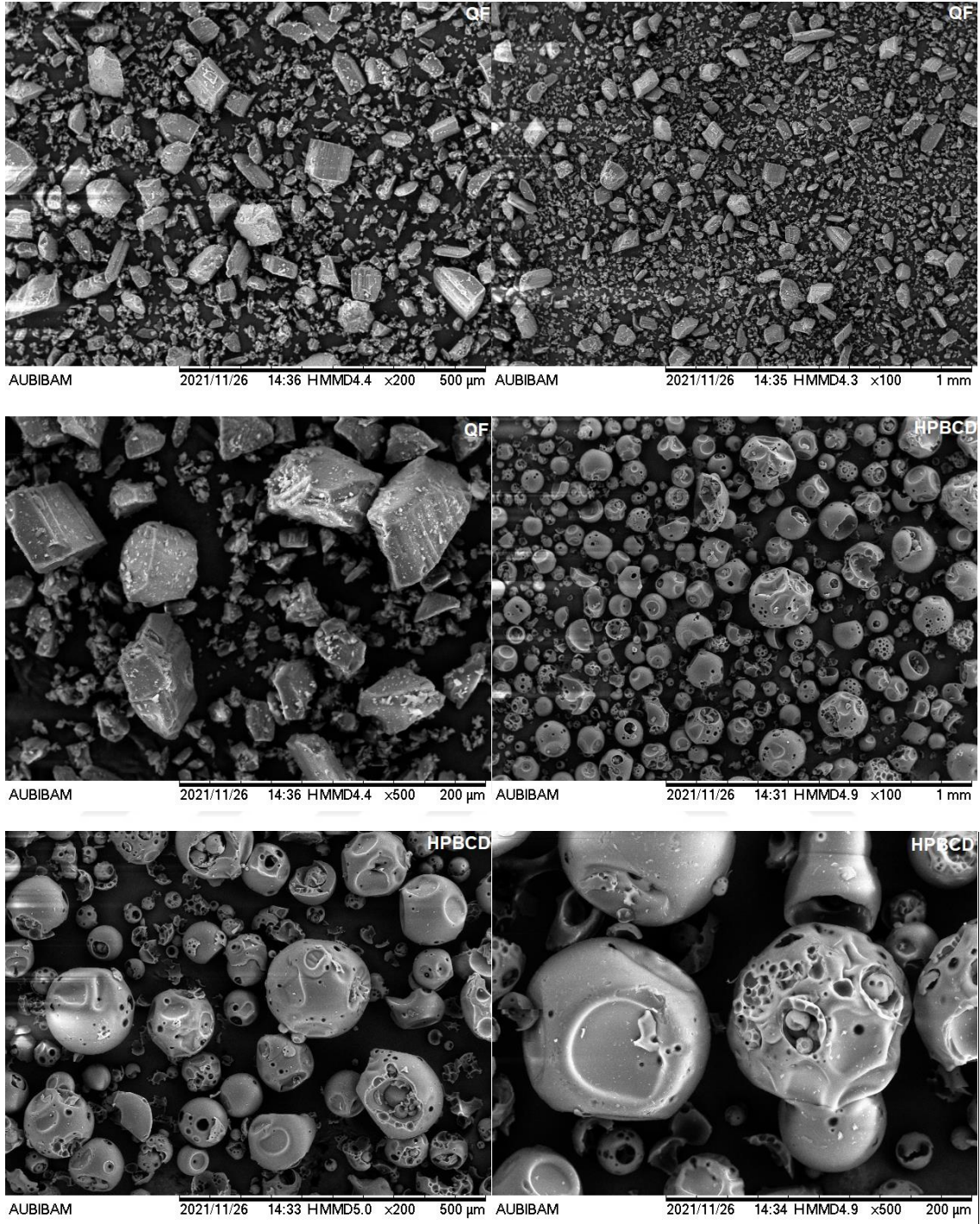
| % EE $\pm$ % SH | KF:2-HP $\beta$ CD | KF: $\gamma$ -CD    | KF:Soluplus        | KF:PEG 2000        |
|-----------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
|                 | 94,446 $\pm$ 2,261 | 100,074 $\pm$ 4,128 | 95.934 $\pm$ 3.324 | 80,533 $\pm$ 5,169 |

#### 5.3.2.4. Morfolojik analiz

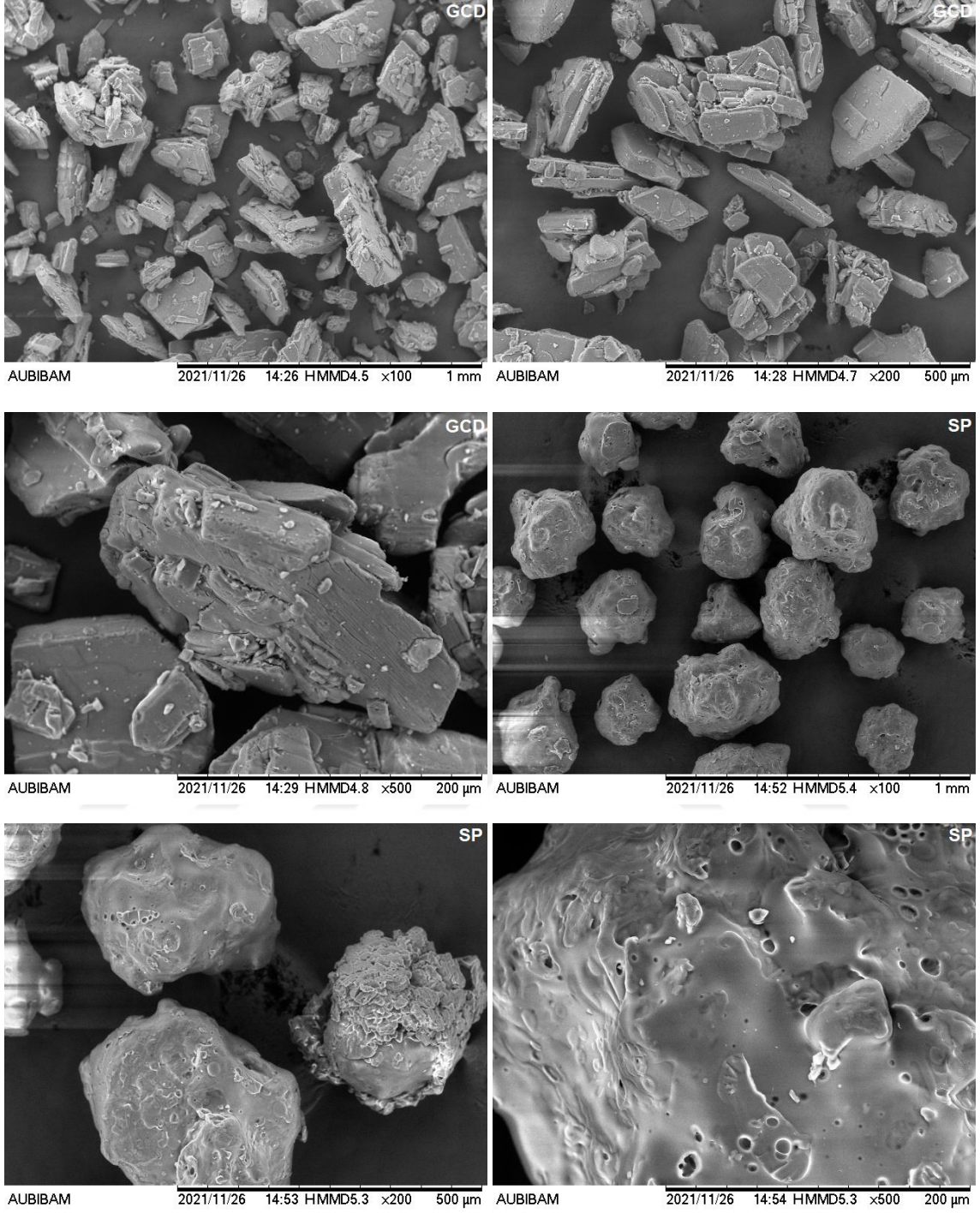
Saf CD'ler, polimerler, etkin madde/CD fiziksel karışımları, etkin madde/polimer fiziksel karışımları, CD kompleksleri, katı dispersiyonların morfolojik özelliklerini gösteren SEM fotoğrafları **Şekil 5.7-5.13**'de verilmiştir.

#### 5.3.2.5. FT-IR analizi

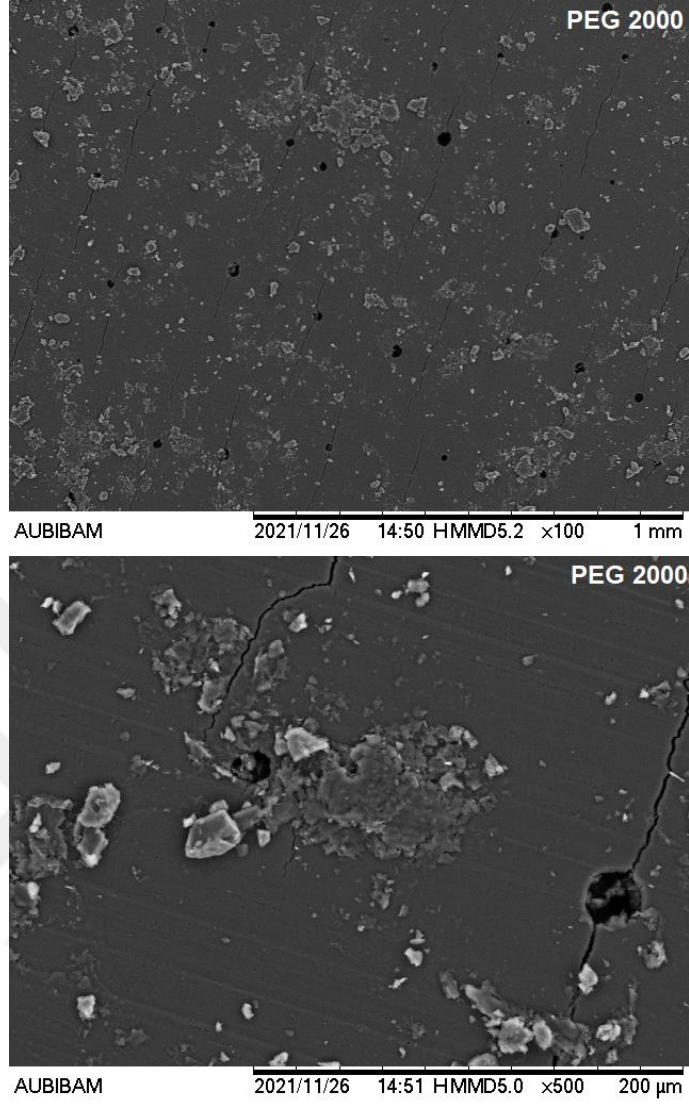
Saf CD'ler, polimerler, etkin madde/CD fiziksel karışımları, etkin madde/polimer fiziksel karışımları, CD kompleksleri, katı dispersiyonların FT-IR analizi ile elde edilen spektrumları **Şekil 5.14-5.21**' de verilmiştir.



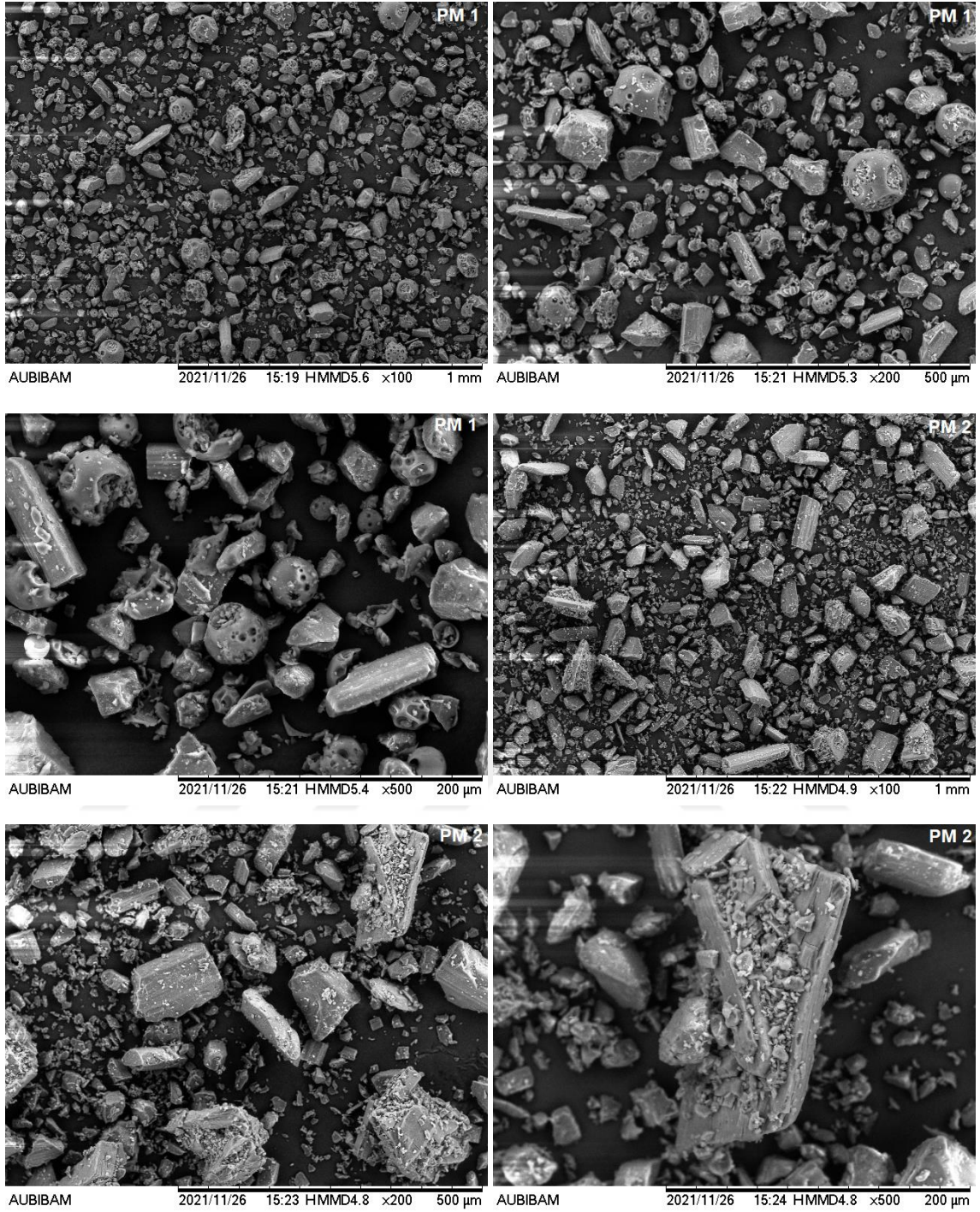
Şekil 5.7. Saf KF ve 2-HP $\beta$ CD'ye ait SEM görüntüleri (KF: Ketapin fumarat, HPBCD: 2-HP $\beta$ CD)



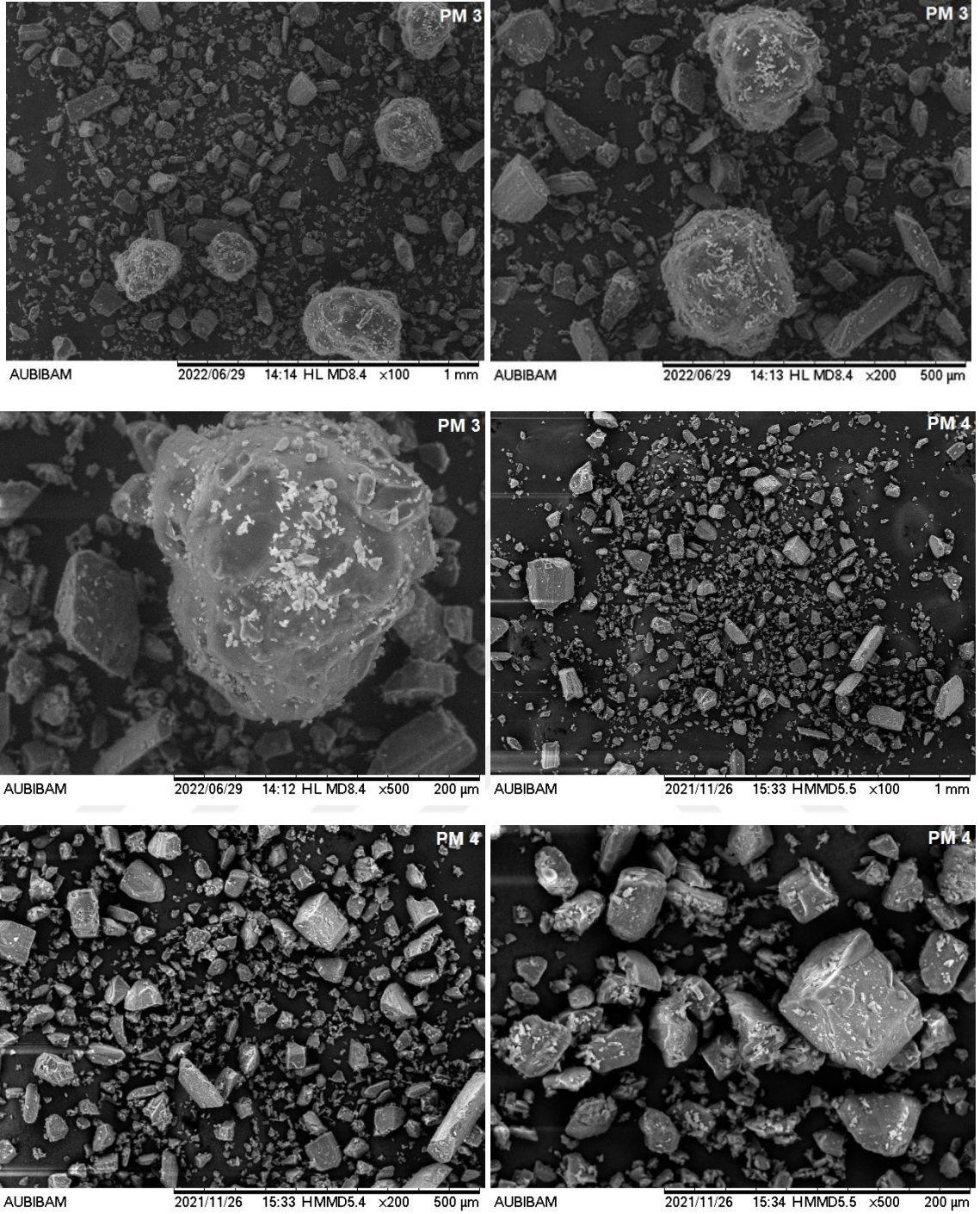
**Şekil 5.8.** Saf  $\gamma$ -CD ve Soluplus'a ait SEM görüntüleri (GCD:  $\gamma$ -CD, SP: Soluplus)



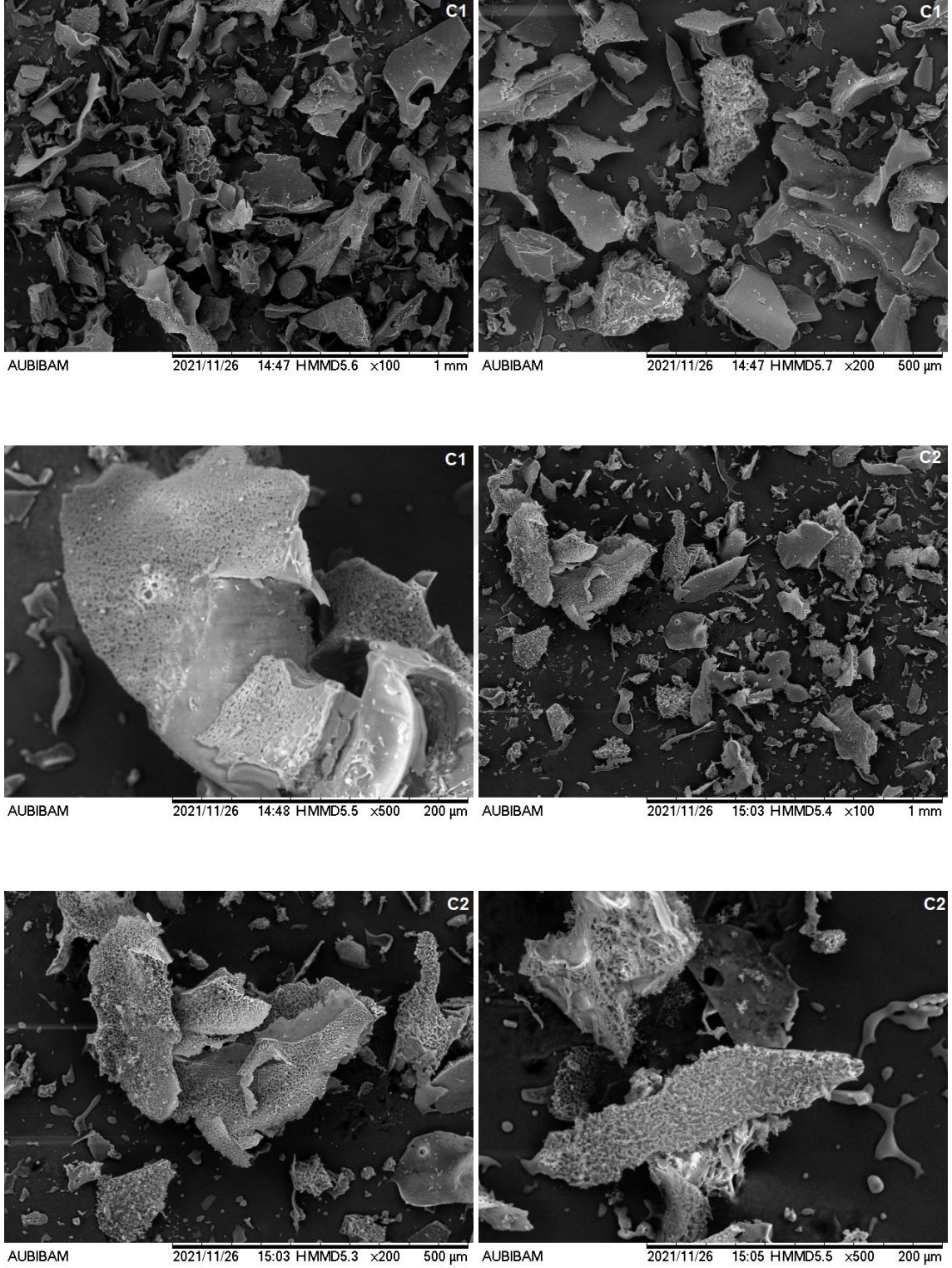
Şekil 5.9. Saf PEG 2000'e ait SEM görüntüleri



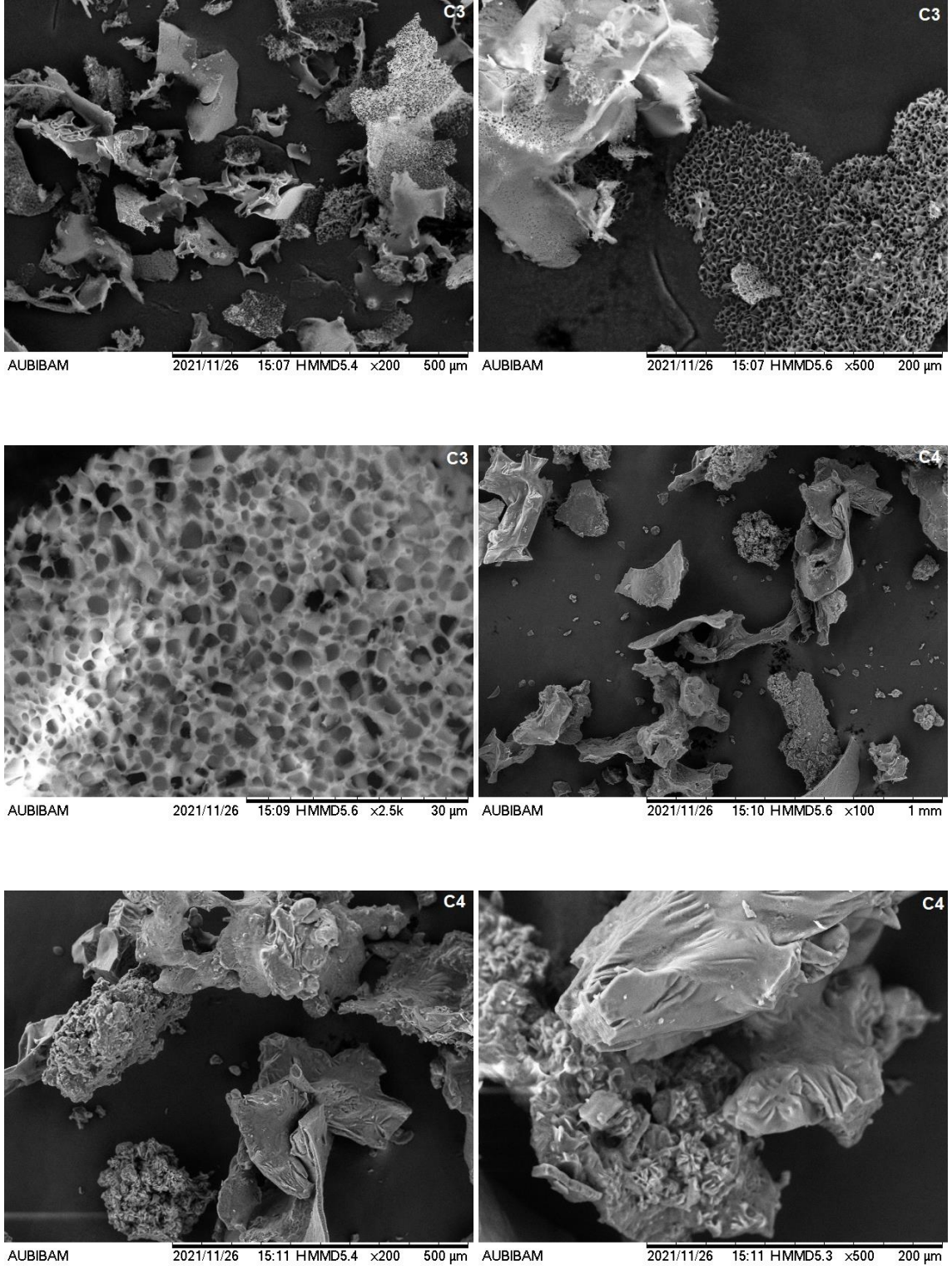
**Şekil 5.10.** PM 1 ve PM 2 fiziksel karışımlarının SEM görüntüleri (PM 1: KF ve 2-HP $\beta$ CD fiziksel karışımı, PM 2: KF ve  $\gamma$ -CD fiziksel karışımı)



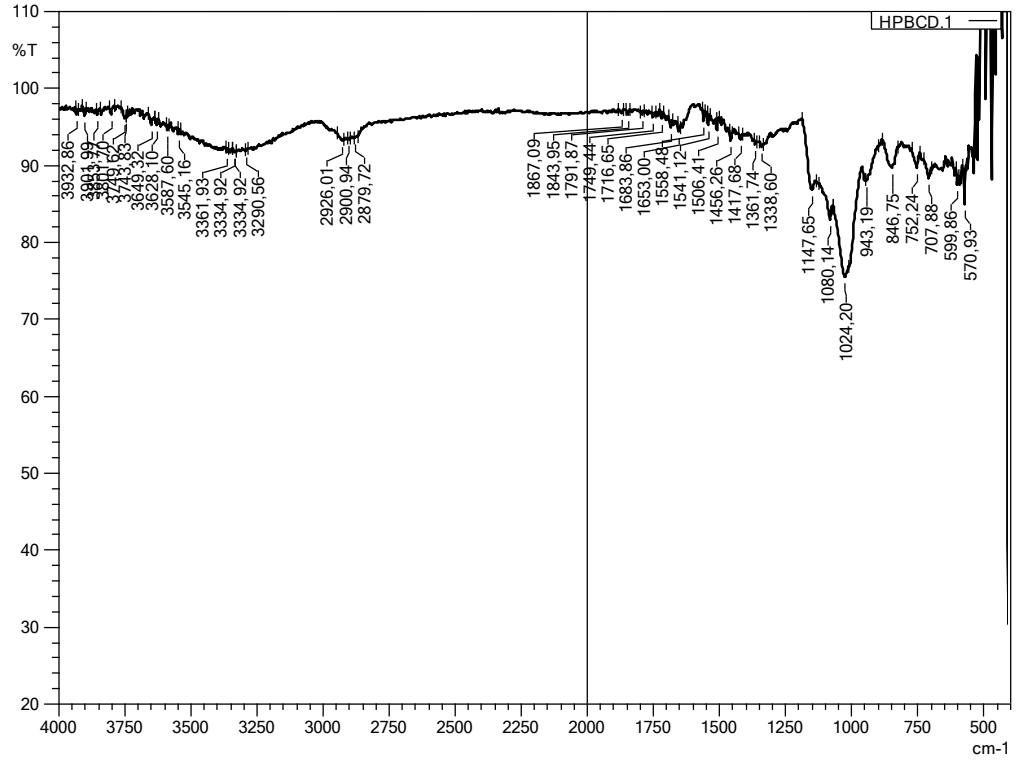
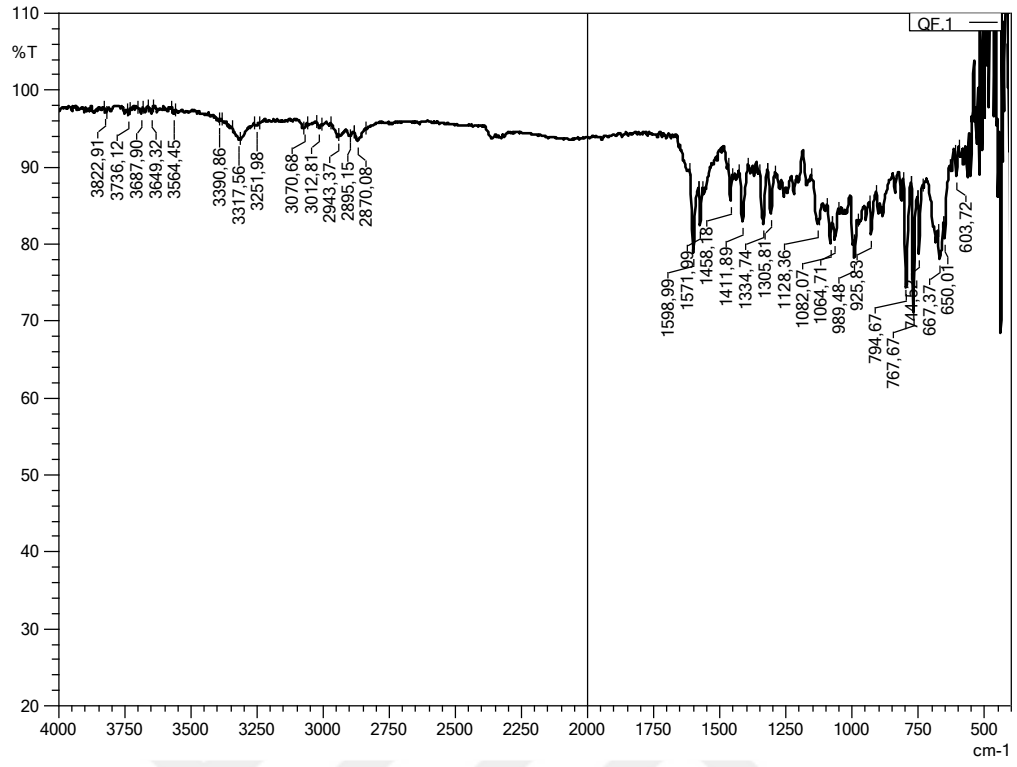
**Şekil 5.11.** PM 3 ve PM 4 fiziksel karışımlarının SEM görüntüleri (PM 3: KF ve Soluplus fiziksel karışımı, PM 4: KF ve PEG 2000 fiziksel karışımı)



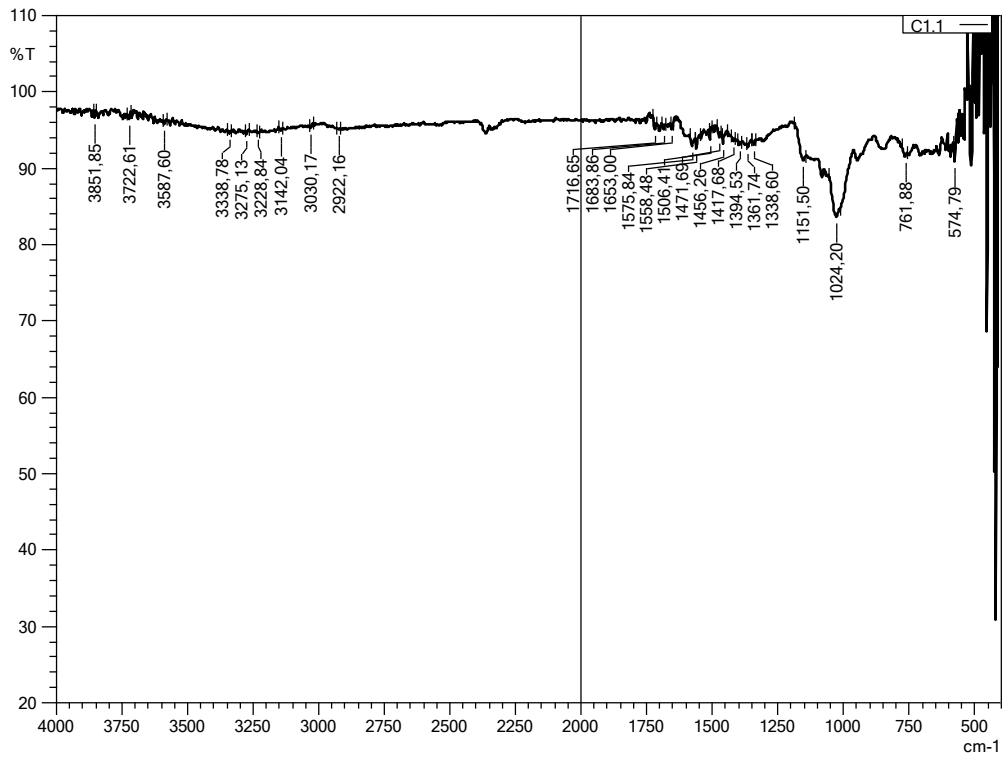
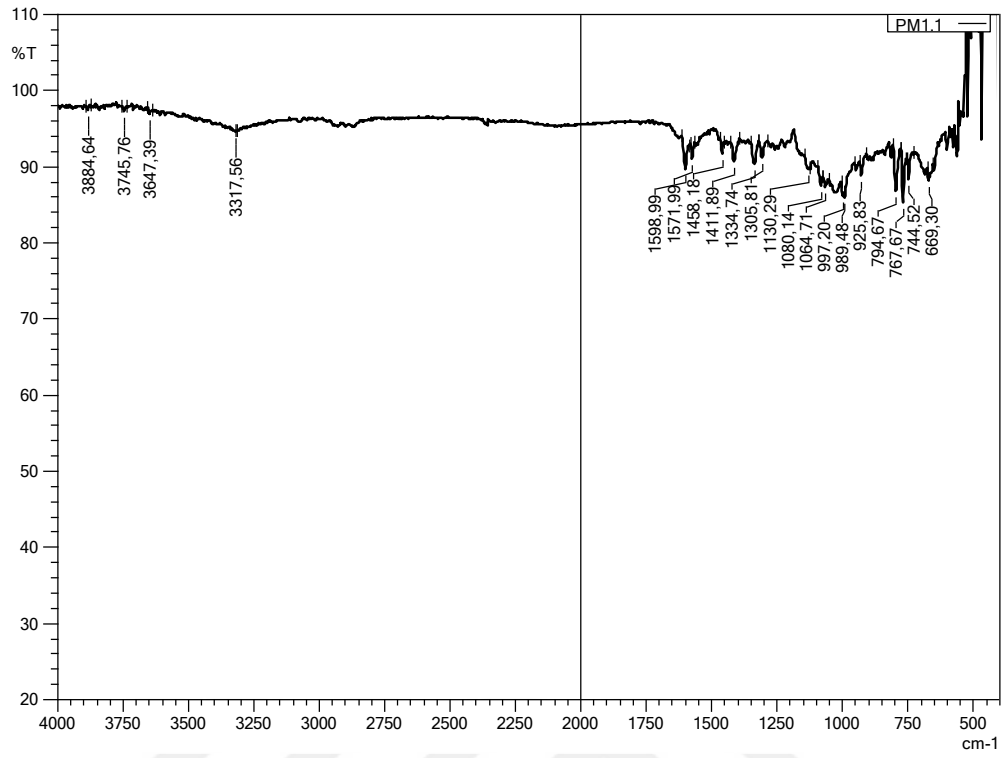
**Şekil 5.12.** C1 ve C2 komplekslerinin SEM görüntüleri (C1: KF:2-HP $\beta$ CD, C2: KF: $\gamma$ -CD)



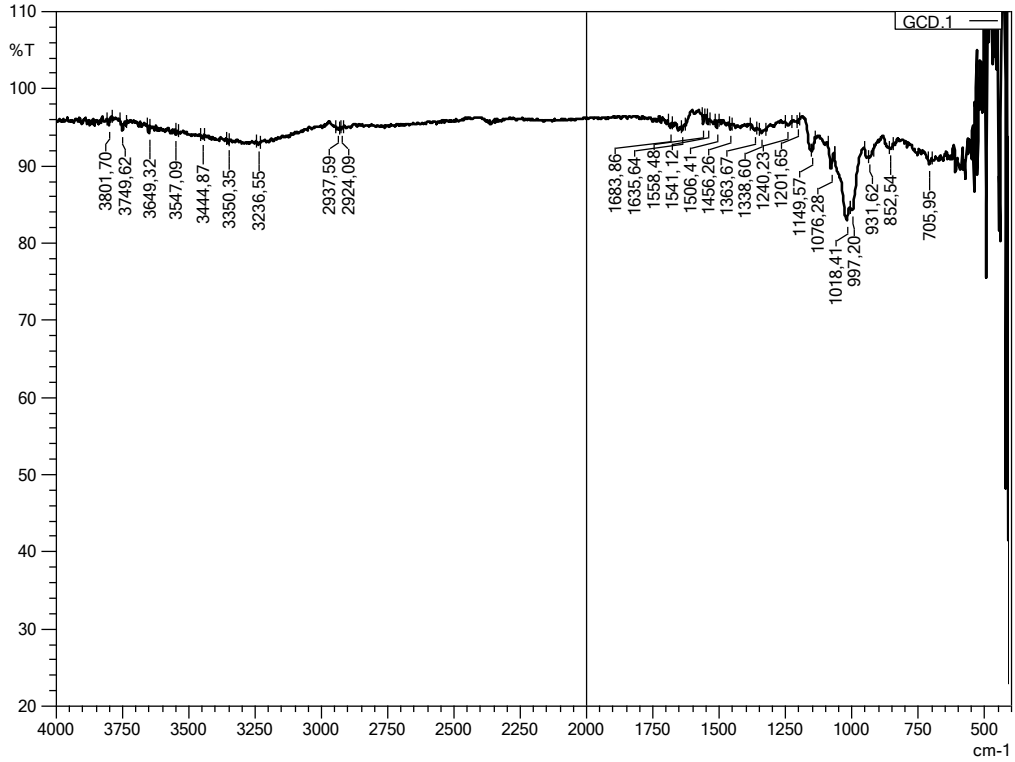
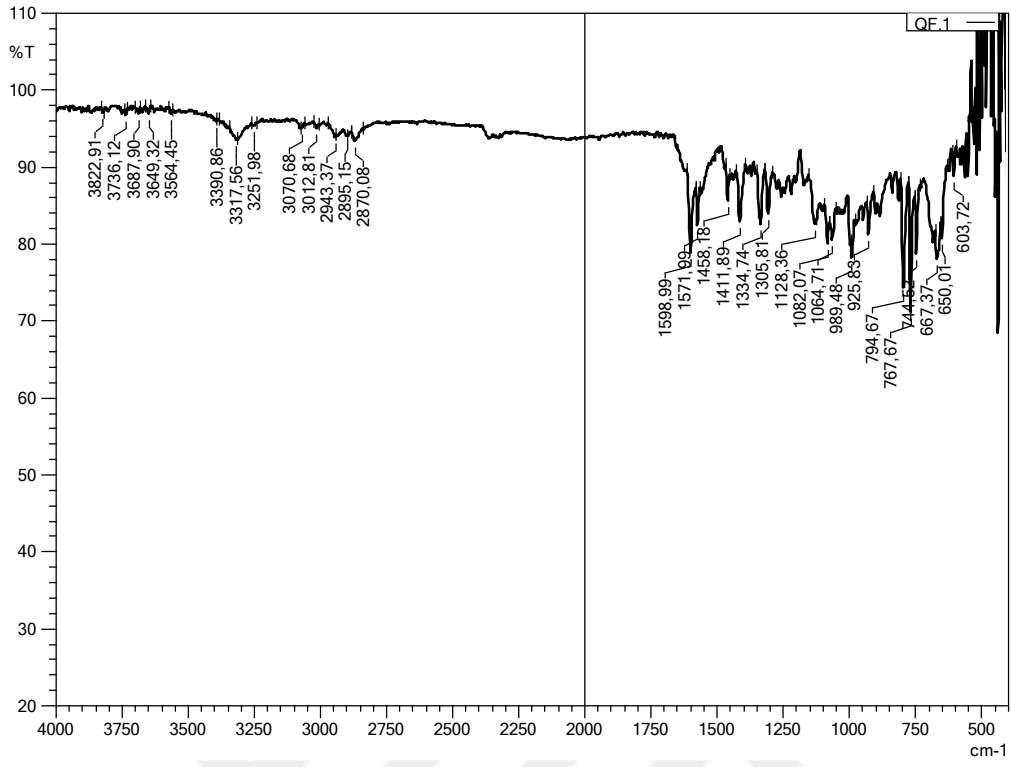
**Şekil 5.13.** C3 ve C4 dispersiyonlarının SEM görüntüleri (C3: KF:Soluplus, C4: KF:PEG)



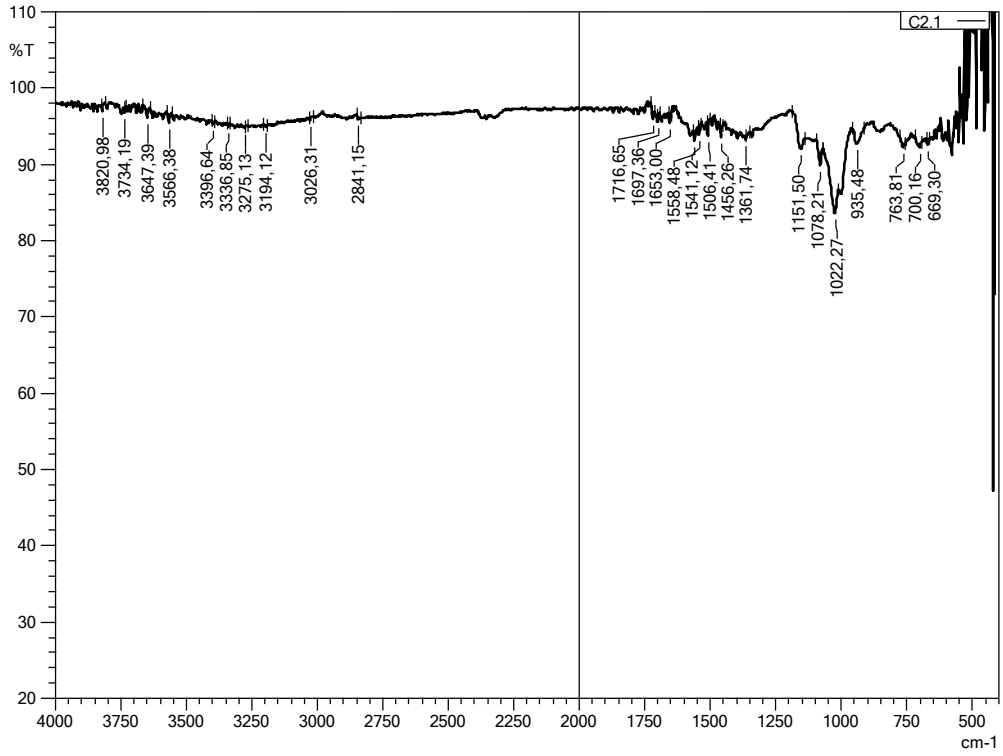
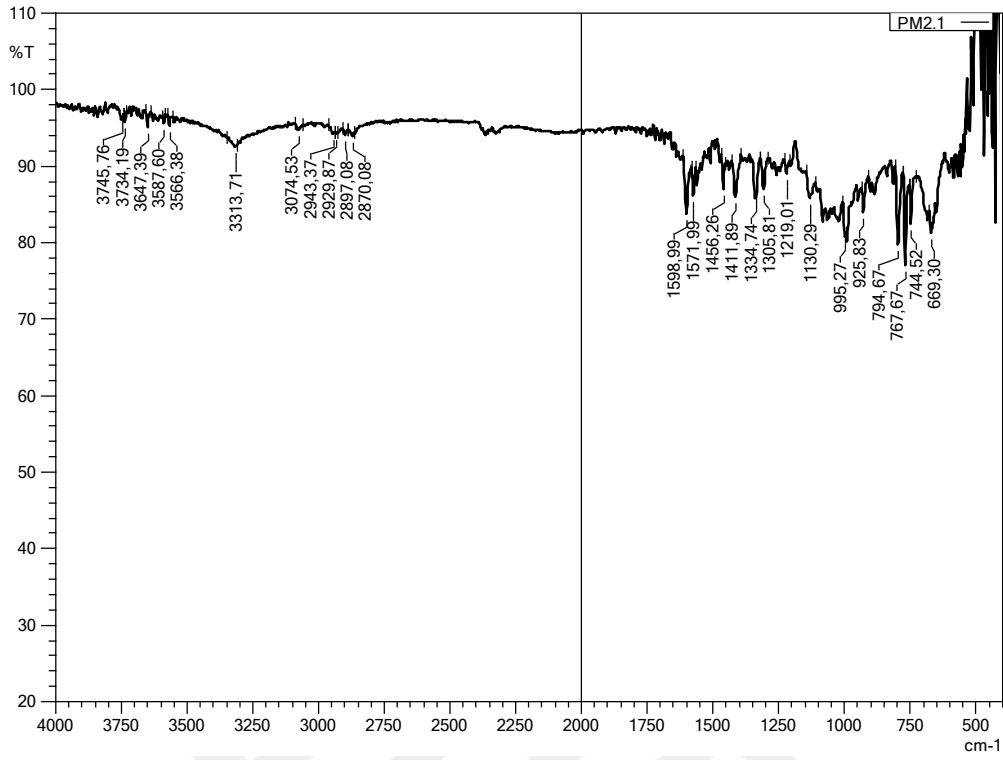
**Şekil 5.14.** Saf KF ve 2-HPβCD'ye ait FT-IR analiz spektrumları (KF: Ketapin fumarat, HPBCD: 2-HPβCD)



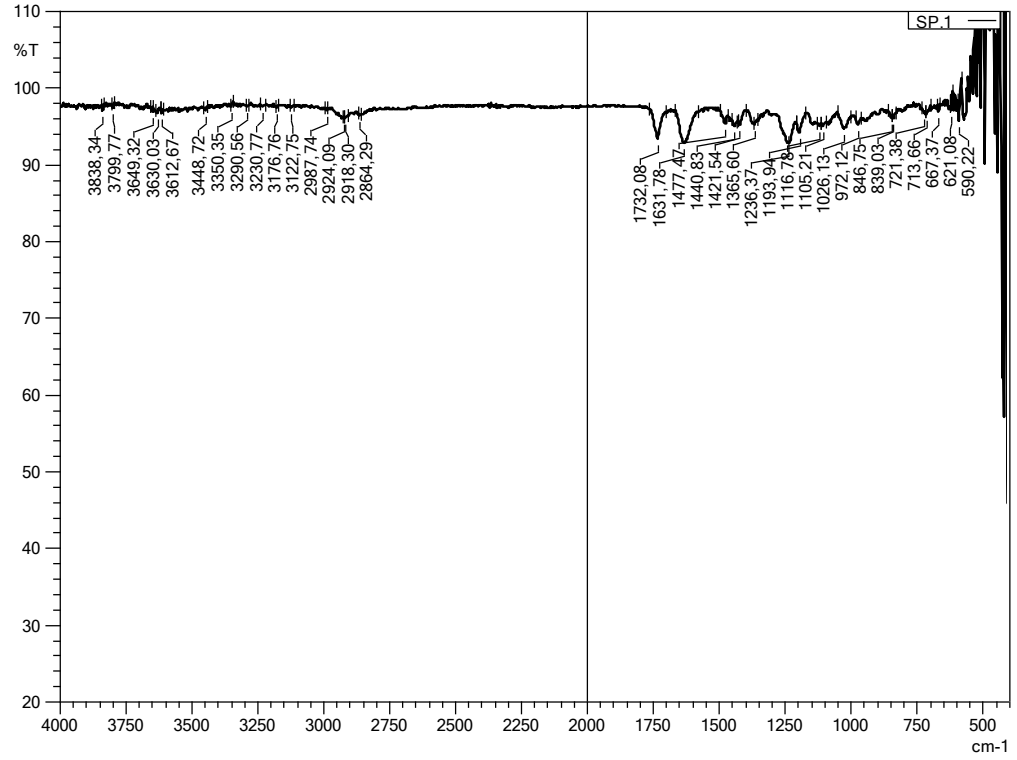
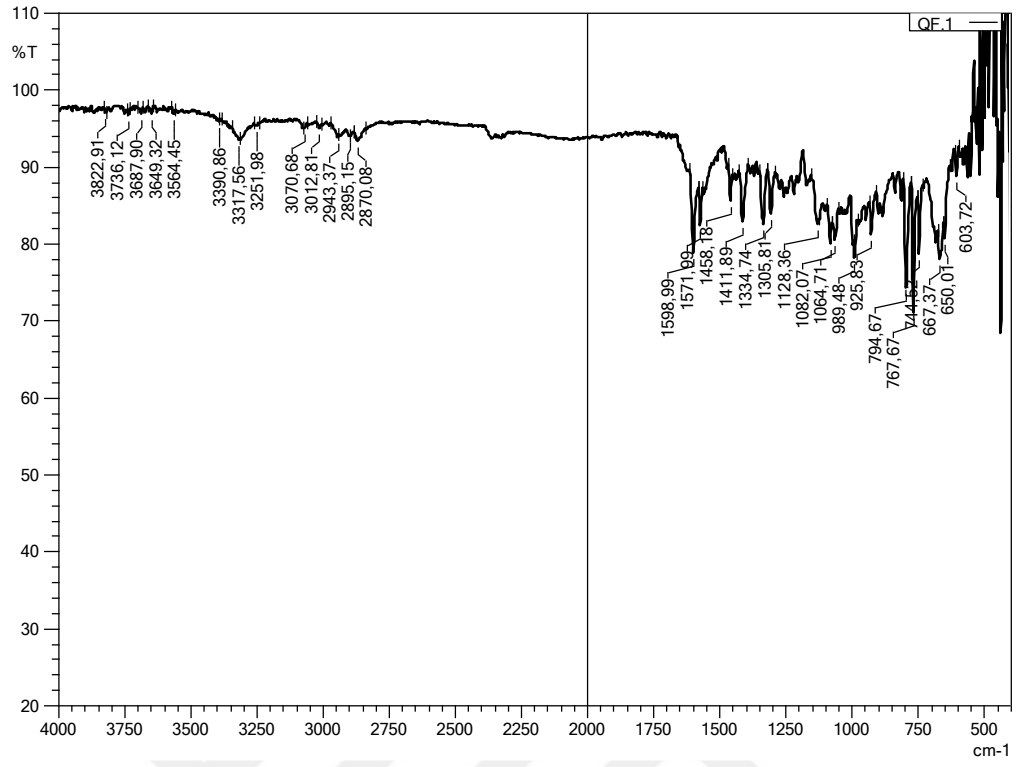
**Şekil 5.15.** KF:2-HPβCD fiziksel karışımı ve KF:2-HPβCD kompleksinin FT-IR analiz spektrumları (PM1: KF:2-HPβCD fiziksel karışımı, C1: KF:2-HPβCD kompleksi)



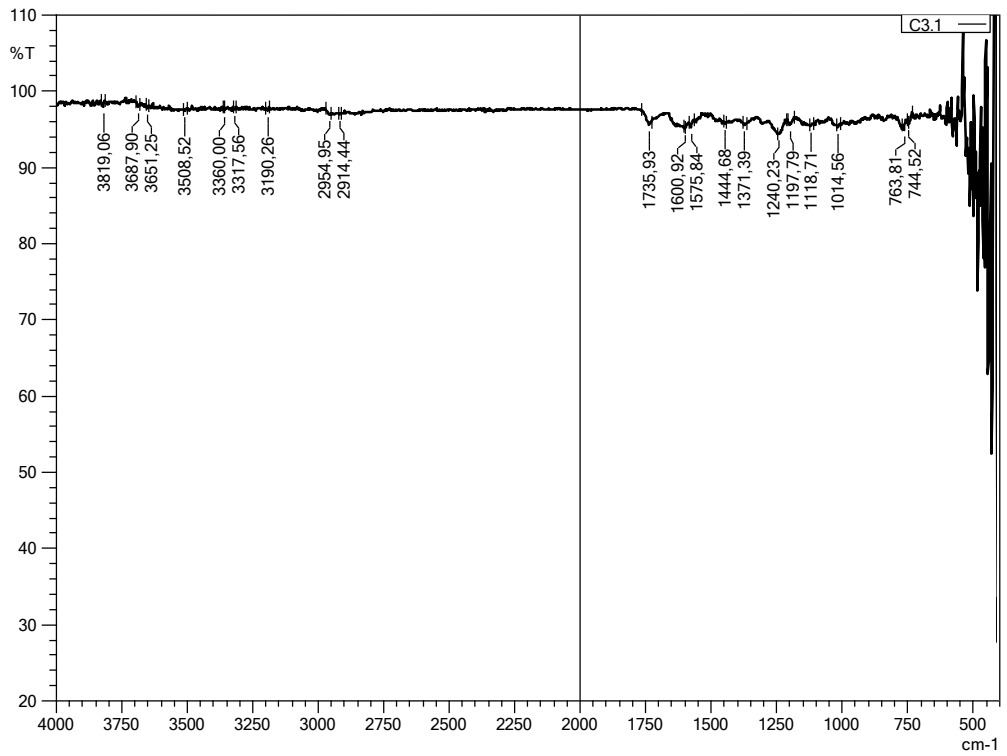
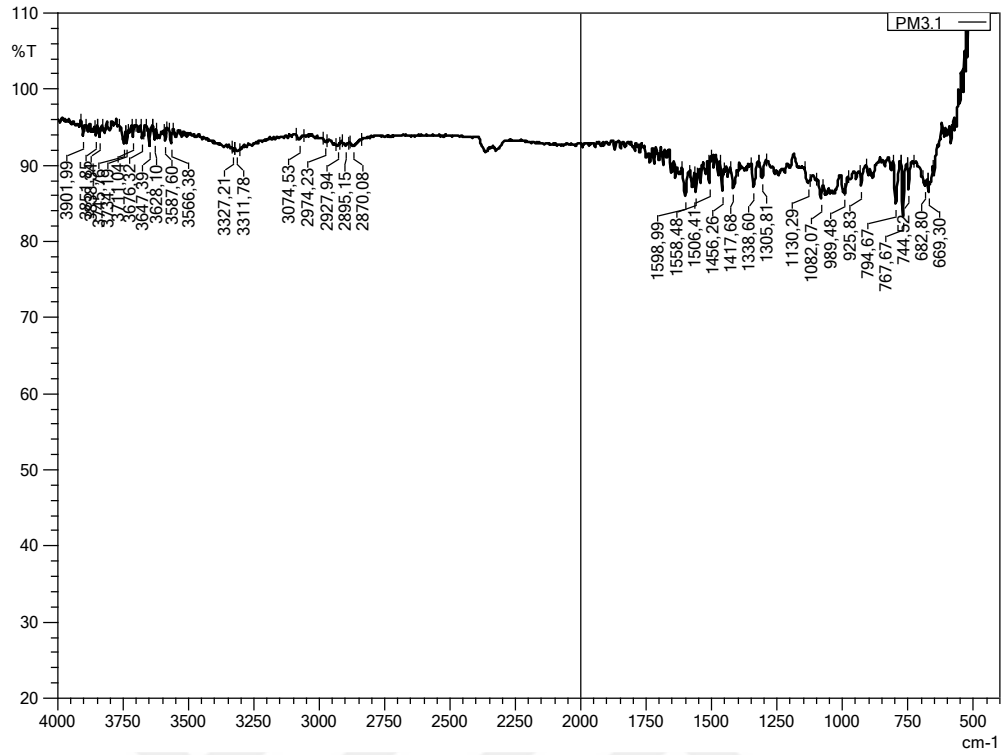
Şekil 5.16. Saf KF ve  $\gamma$ -CD'ye ait FT-IR analiz spektrumları (QF: ketapın fumarat, GCD:  $\gamma$ -CD)



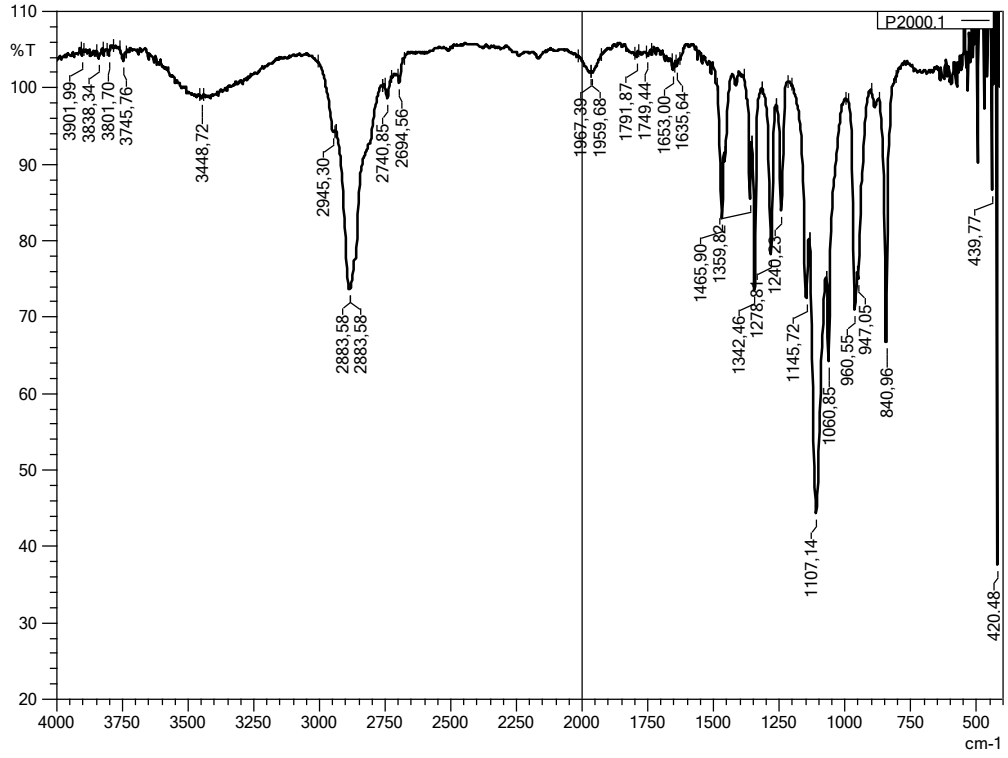
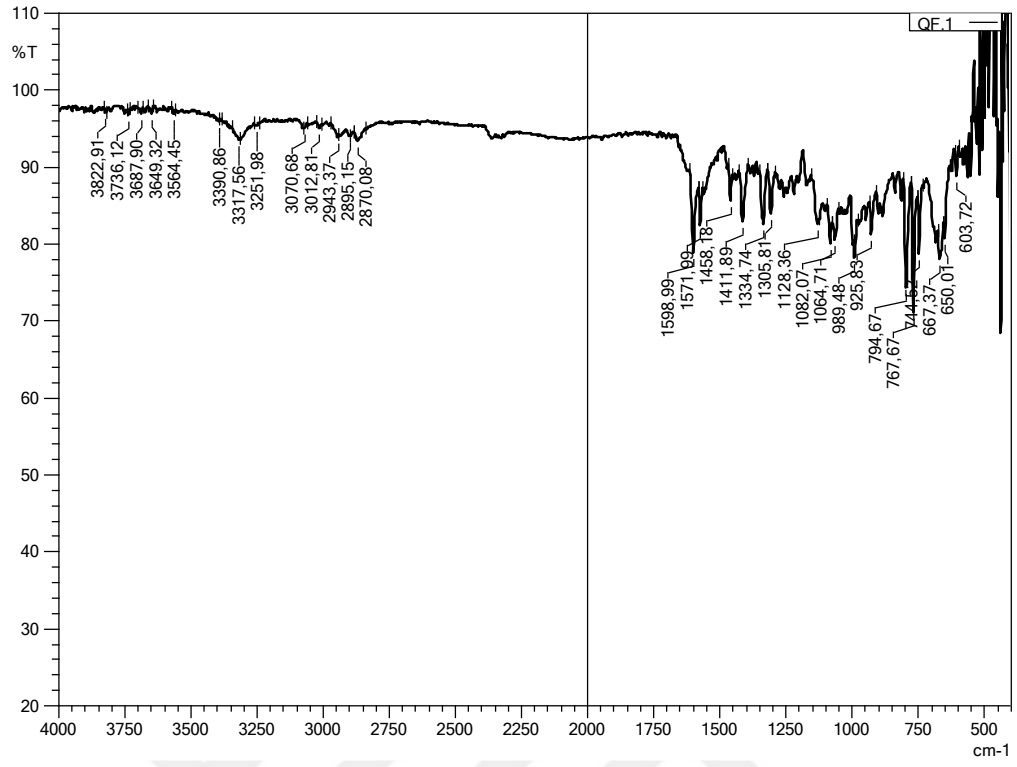
**Şekil 5.17.** KF:γ-CD fiziksel karışımı ve KF:γ-CD kompleksinin FT-IR analiz spektrumları (PM2: KF:γ-CD fiziksel karışımı, C2: KF: γ-CD kompleksi)



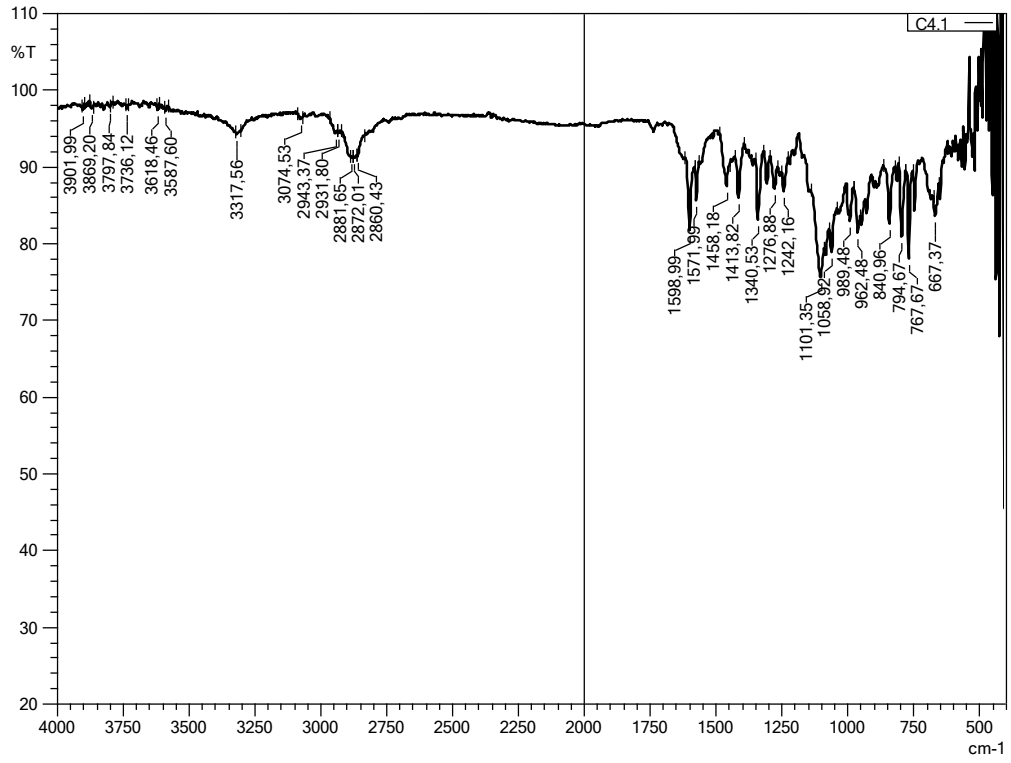
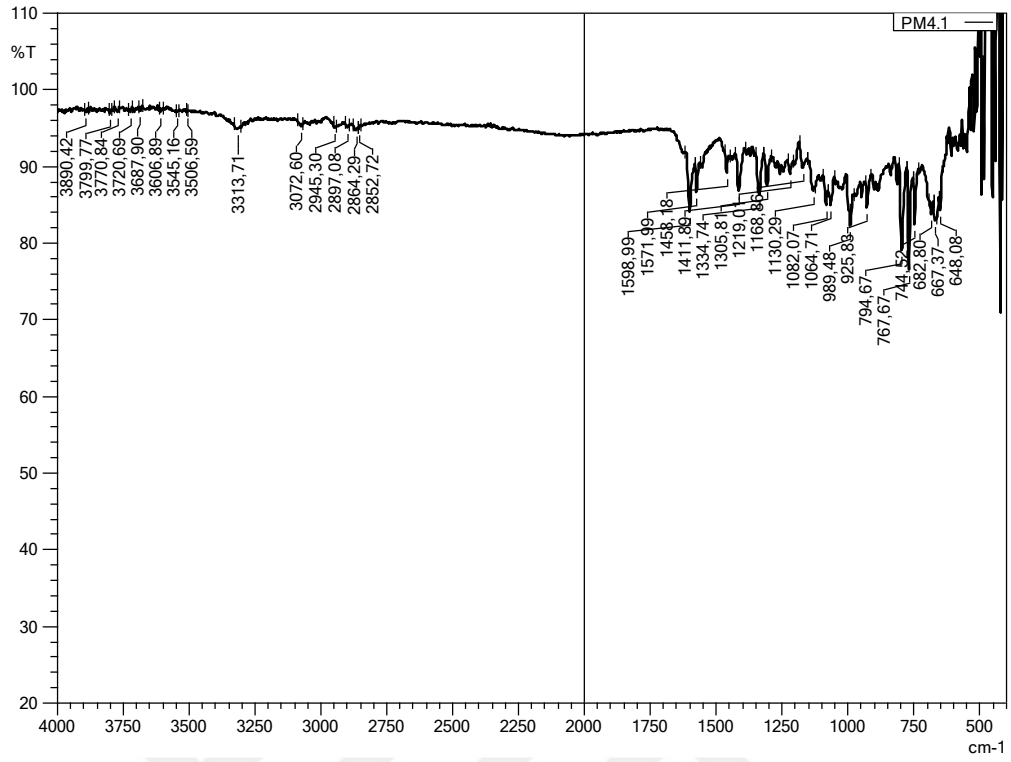
Şekil 5.18. Saf KF ve Soluplus'a ait FT-IR analiz spektrumları (QF: Ketipin fumarat, SP: Soluplus®)



**Şekil 5.19.** KF:Soluplus® fiziksel karışımı ve KF:Soluplus® katı dispersiyonuna ait FT-IR analiz spektrumları (PM3: KF:Soluplus® fiziksel karışımı, C3: KF:Soluplus® katı dispersiyonu)



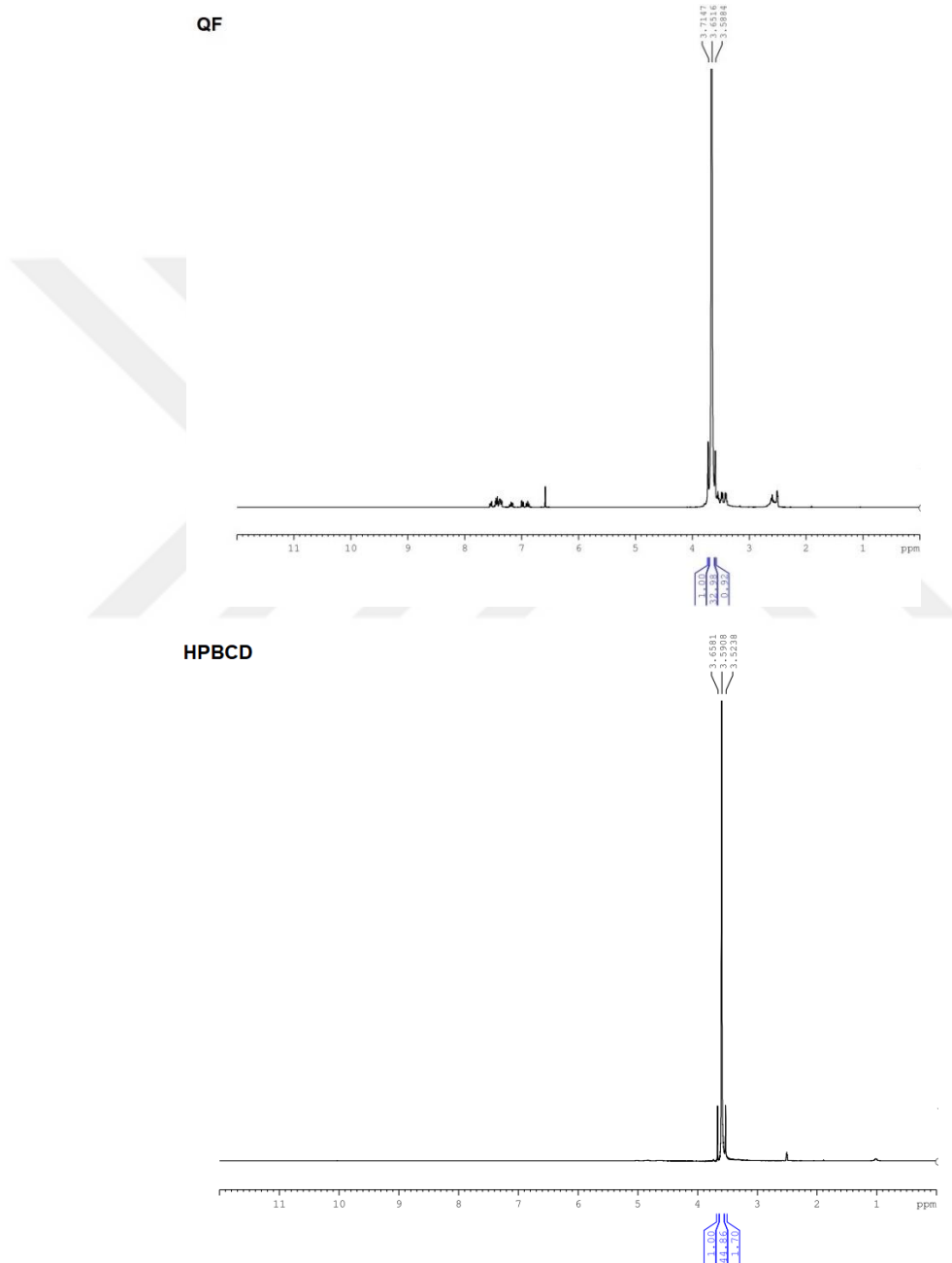
Şekil 5.20. Saf KF ve PEG 2000'e ait FT-IR analiz spektrumları (KF: Ketipin fumarat, P2000: PEG 2000)



**Şekil 5.21.** KF:PEG 2000 fiziksel karışımı ve KF:PEG 2000 katı dispersiyonuna ait FT-IR analiz spektrumları (PM4: KF:PEG 2000 fiziksel karışımı, C4: KF:PEG 2000 katı dispersiyonu)

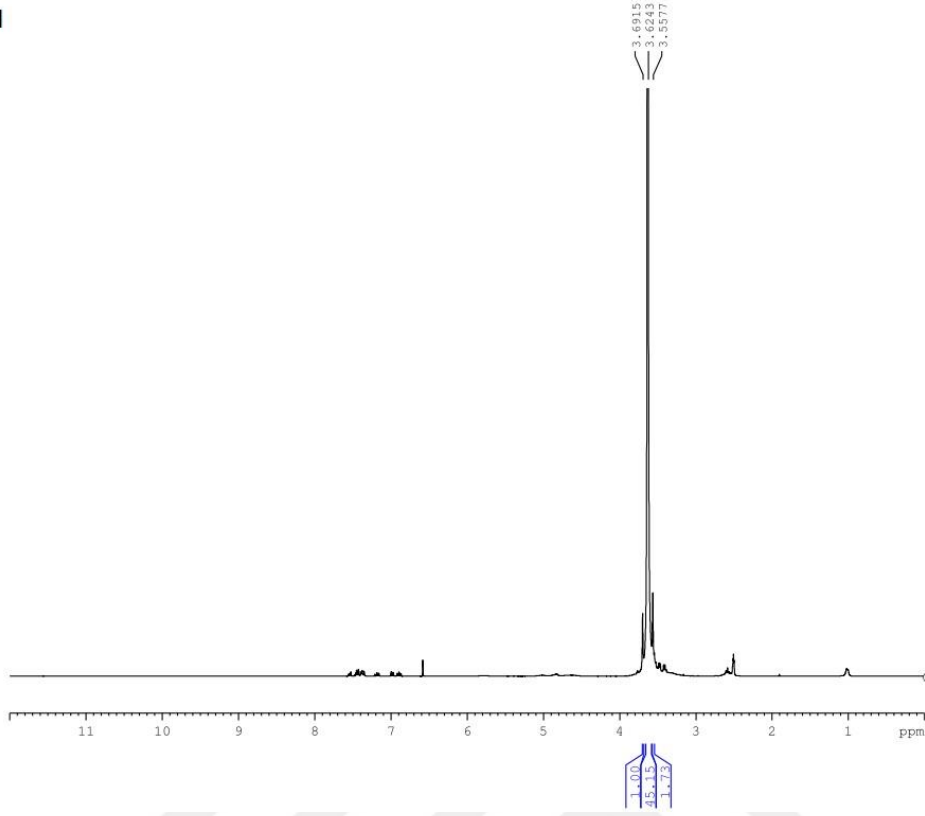
### 5.3.2.6. $^1\text{H}$ -NMR analizi

Saf CD'ler, polimerler, etkin madde/CD fiziksel karışımları, etkin madde/polimer fiziksel karışımları, CD kompleksleri, katı dispersiyonların  $^1\text{H}$ -NMR analizlerine ait spektrumlar Şekil 5.22-5.29'da sunulmuştur.

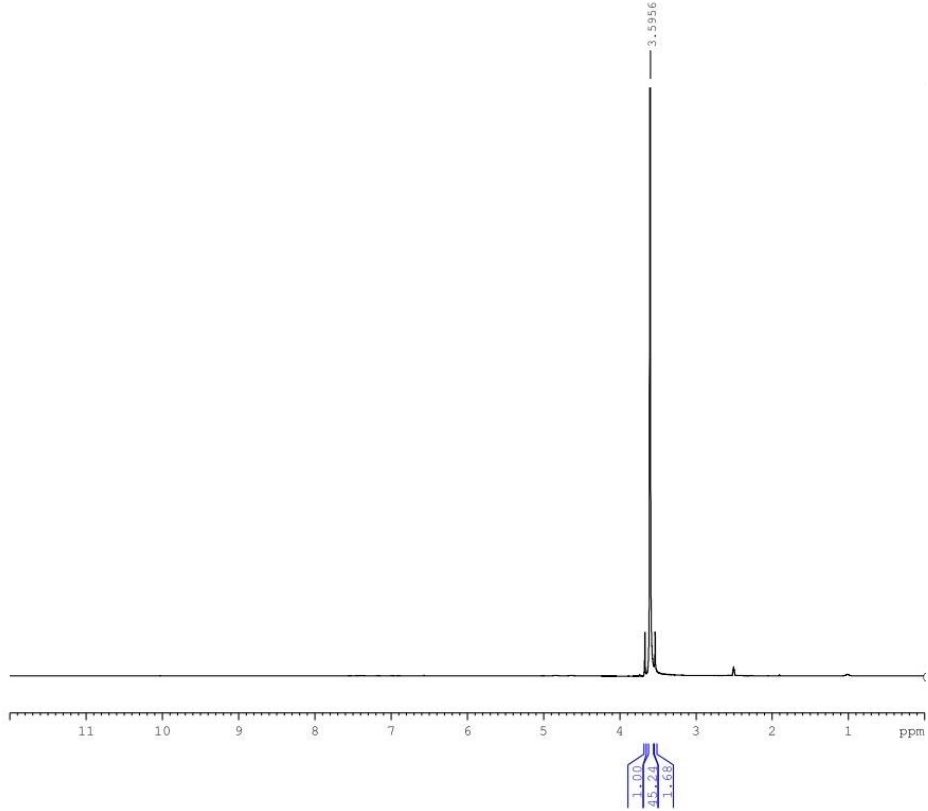


Şekil 5.22. Saf KF ve 2-HP $\beta$ CD'ye ait  $^1\text{H}$ -NMR analiz spektrumları (QF: KF, HPBCD: 2-HP $\beta$ CD)

PM1

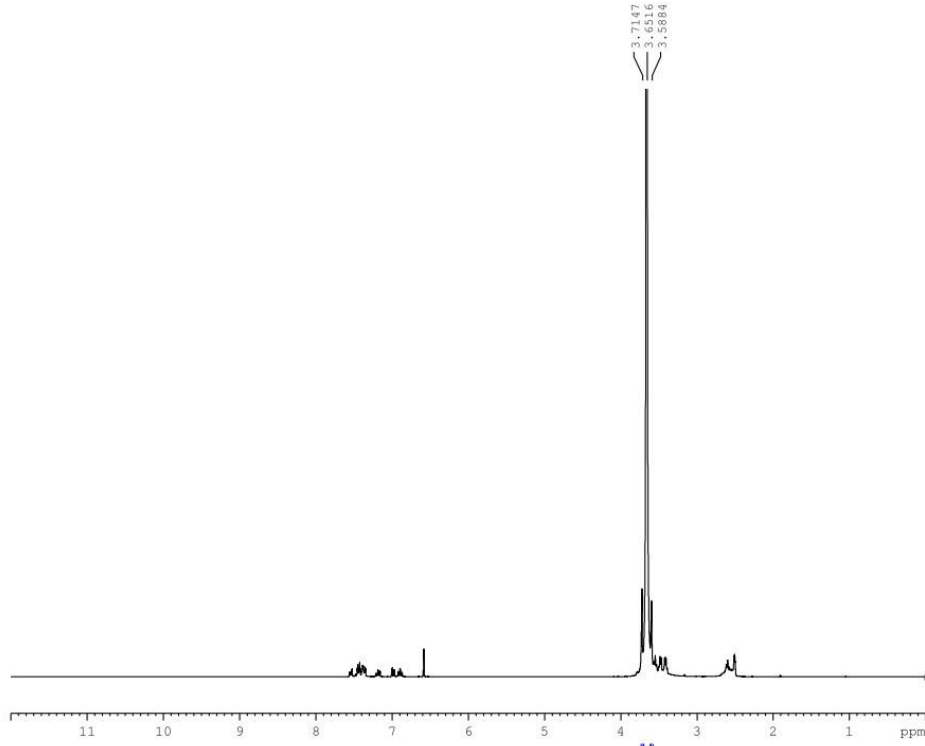


C1

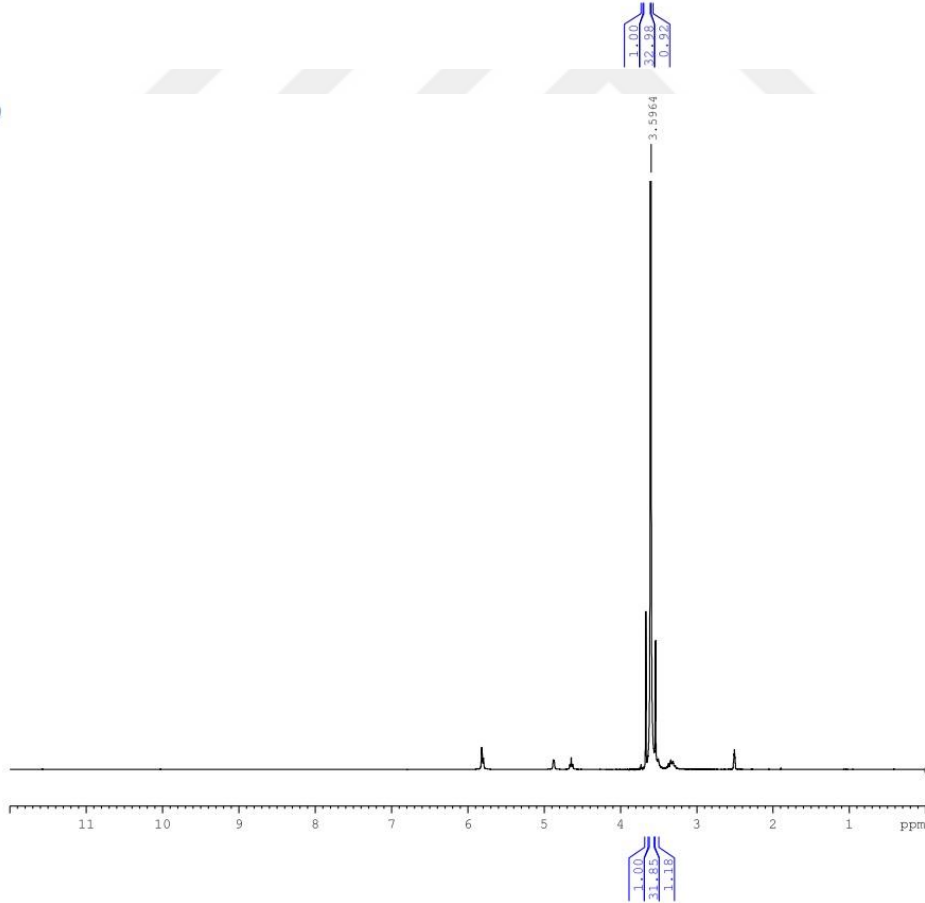


**Şekil 5.23.** KF:2-HP $\beta$ CD fiziksel karışımına ve KF:2-HP $\beta$ CD kompleksine ait  $^1\text{H}$ -NMR analiz spektrumları (PM1: KF:2-HP $\beta$ CD fiziksel karışımı, C1: KF:2-HP $\beta$ CD kompleksi)

QF

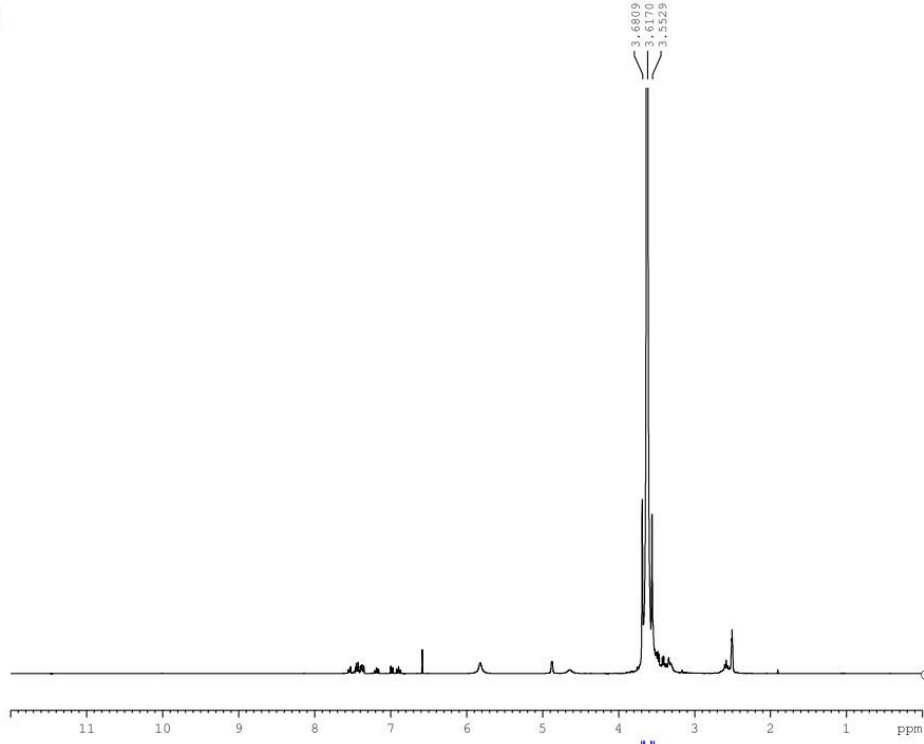


GCD

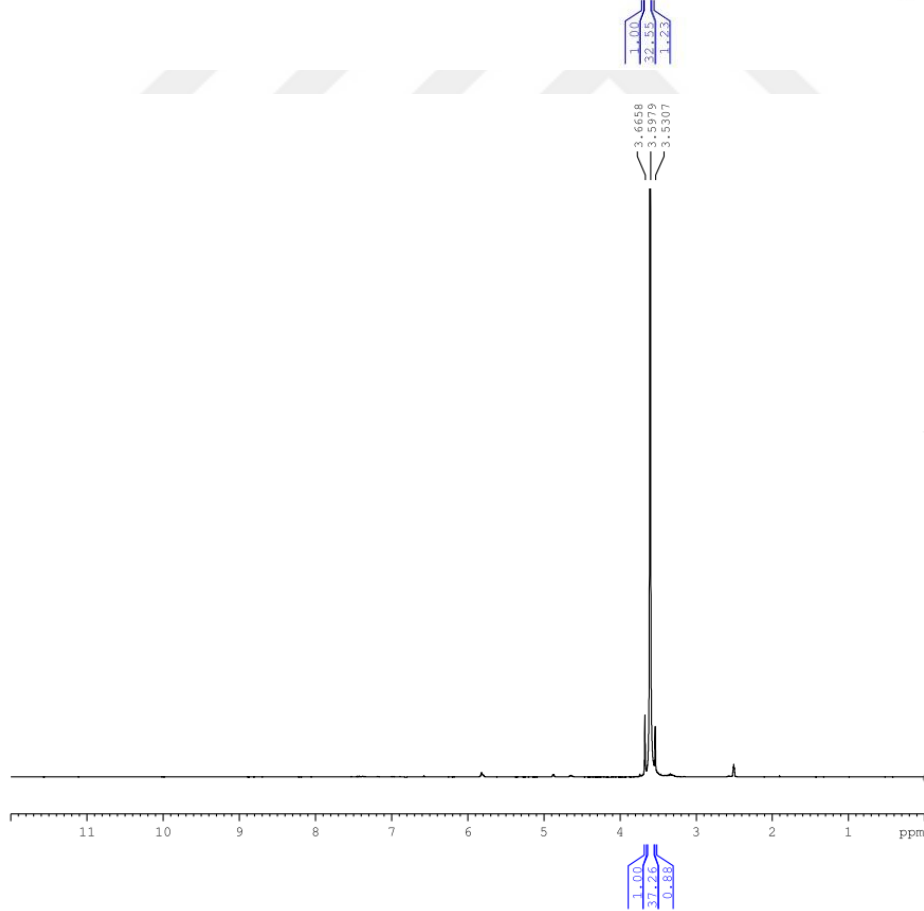


Şekil 5.24. Saf KF ve γ-CD'ye ait <sup>1</sup>H-NMR analiz spektrumları (QF: KF, GCD: γ-CD)

PM2

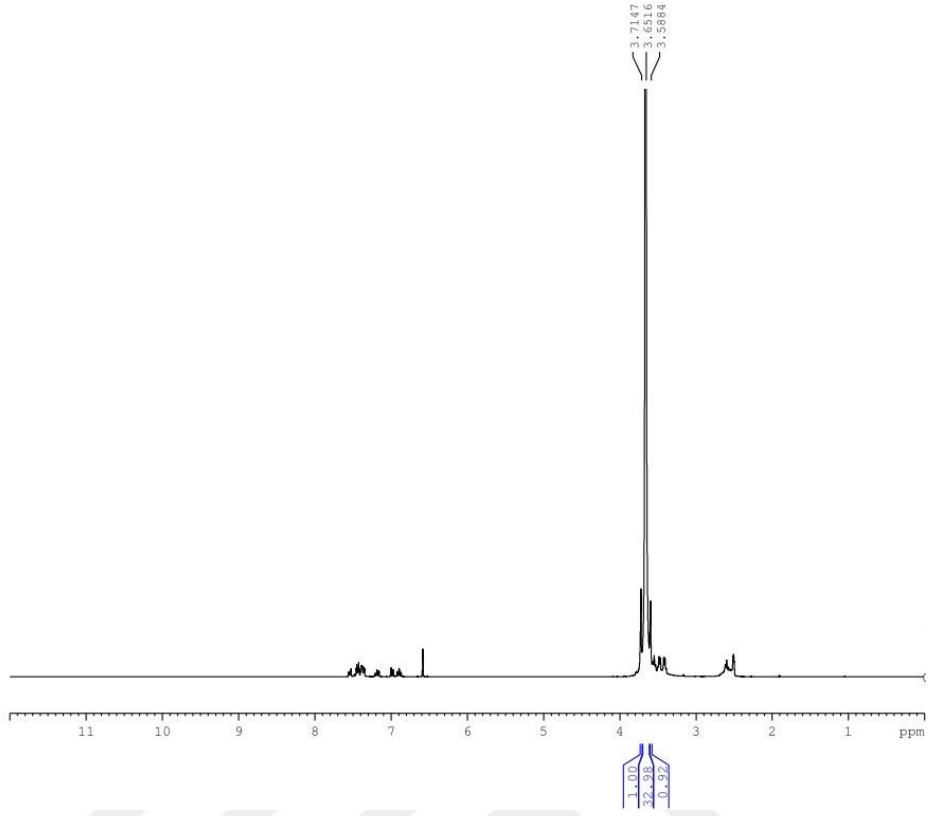


C2

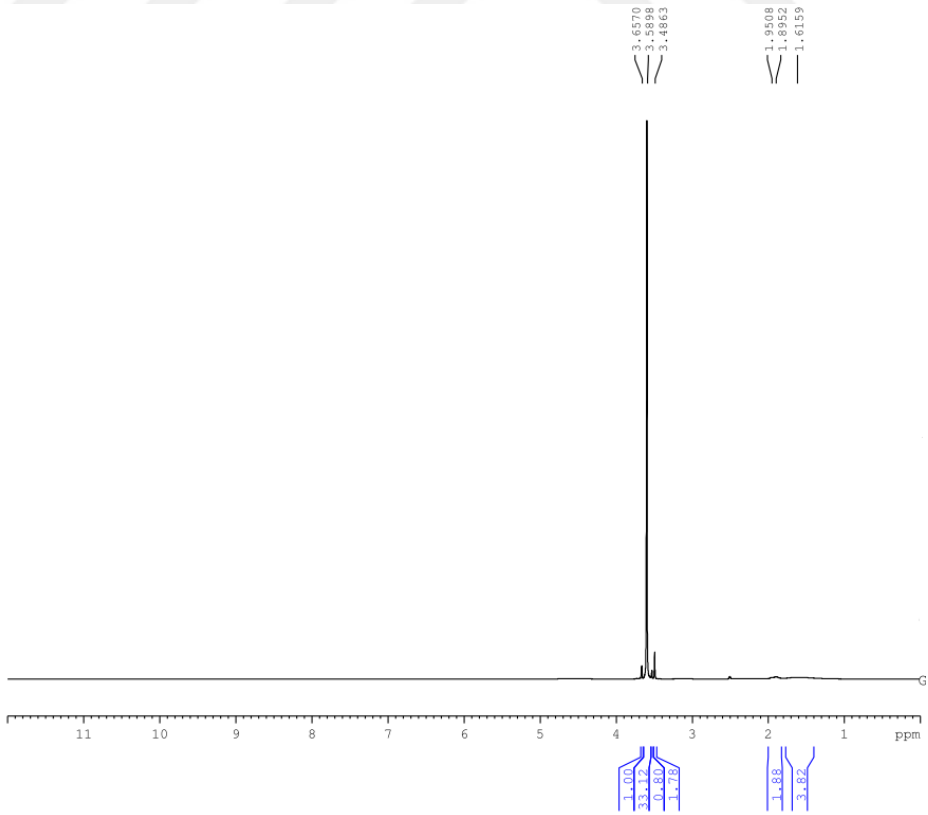


**Şekil 5.25.** KF:γ-CD fiziksel karışımına ve KF:γ-CD kompleksine ait  $^1\text{H}$ -NMR analiz spektrumları (PM2: KF:γ-CD fiziksel karışımı, C2: KF:γ-CD kompleksi)

QF

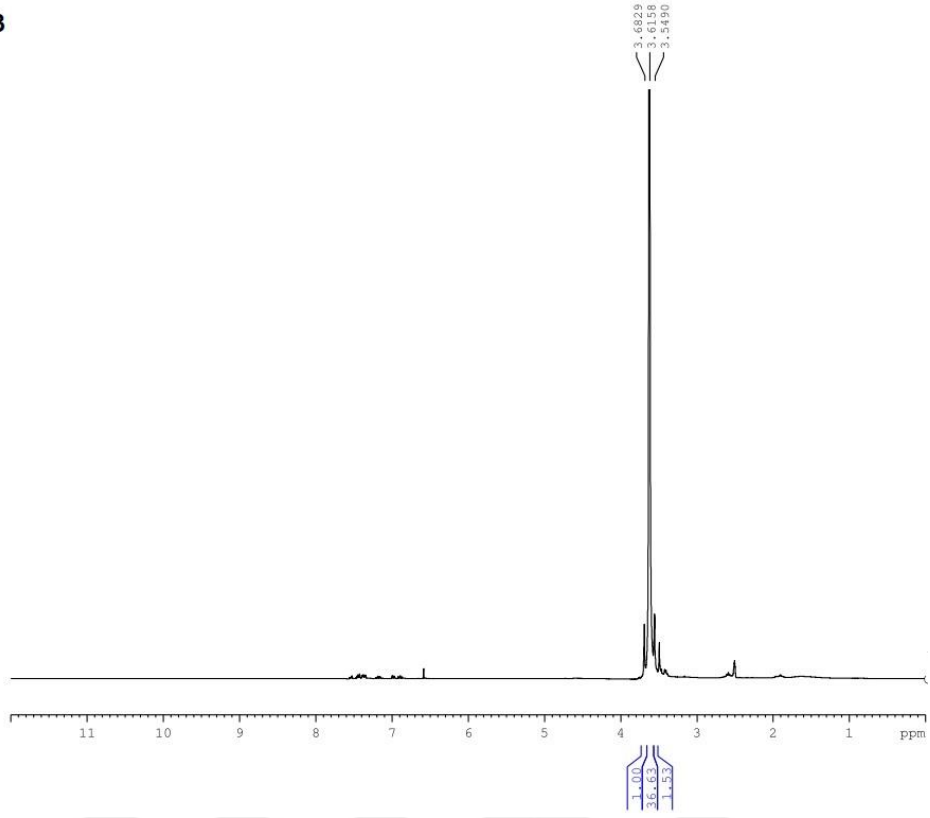


SP

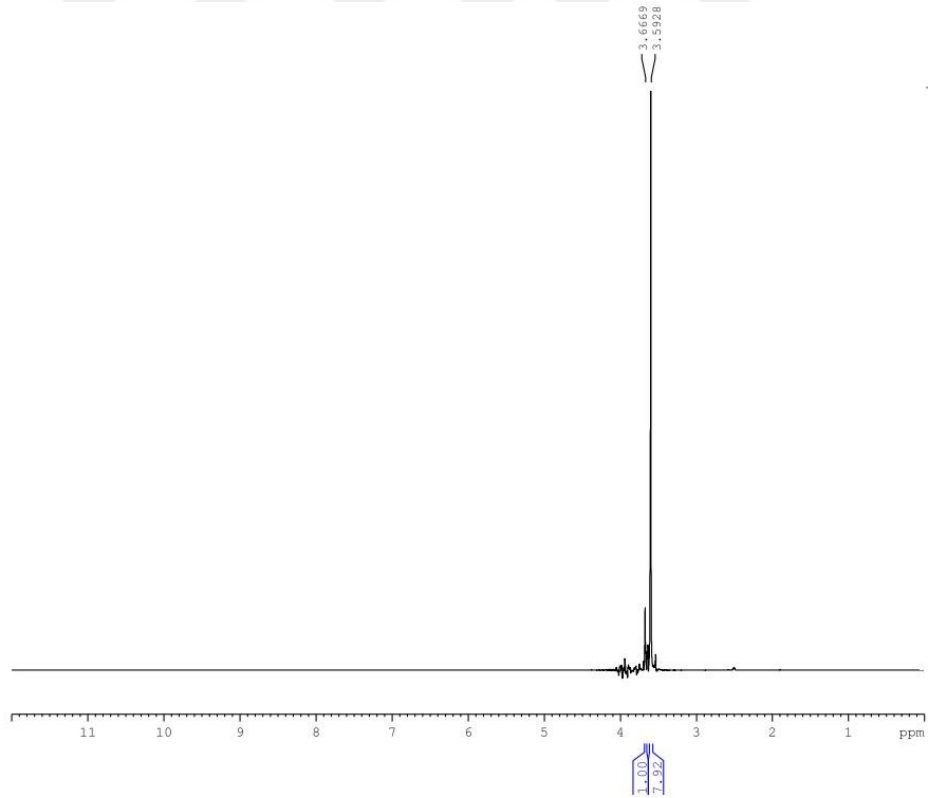


Şekil 5.26. Saf KF ve Soluplus®'a ait <sup>1</sup>H-NMR analiz spektrumları (QF: KF, SP: Soluplus®)

PM3

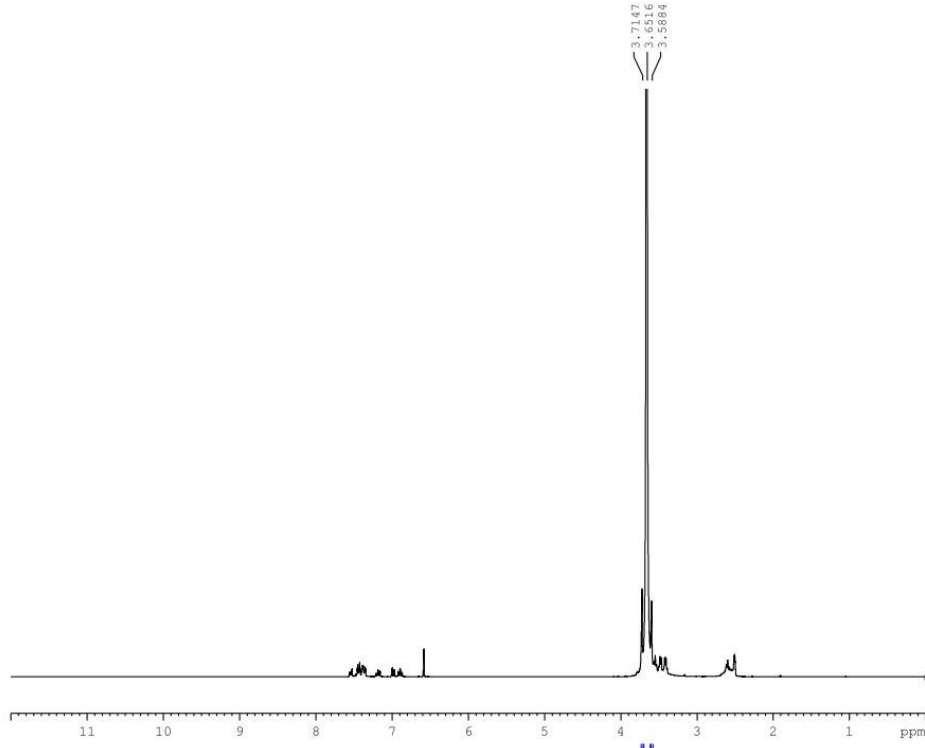


C3

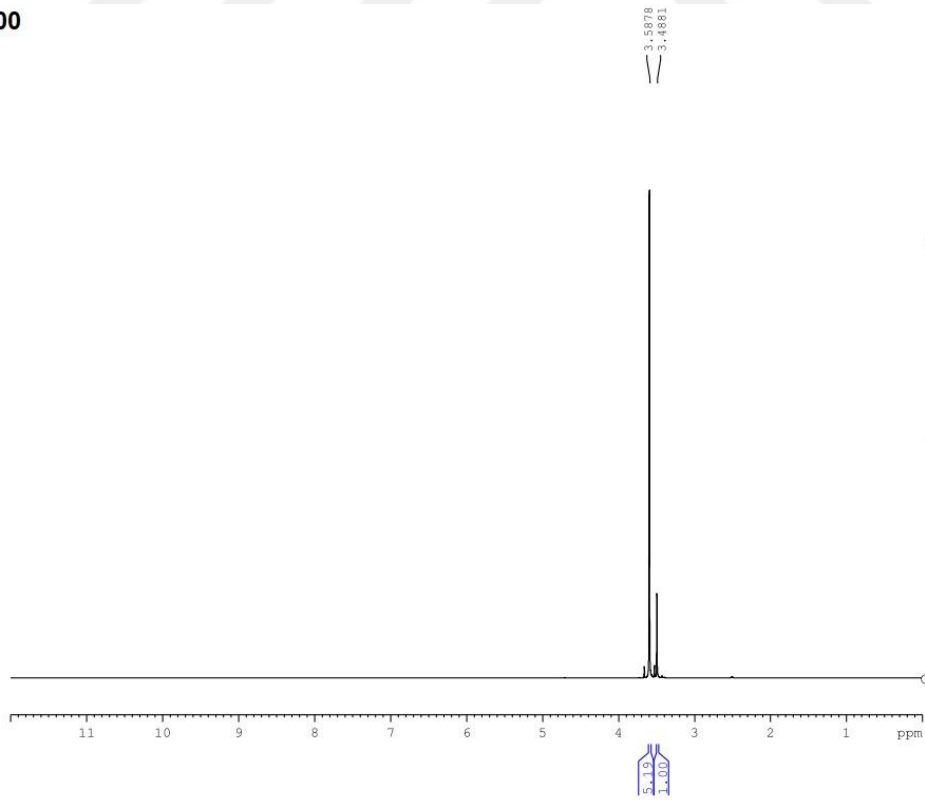


**Şekil 5.27.** KF:Soluplus® fiziksel karışımına ve KF:Soluplus® katı dispersiyonuna ait  $^1\text{H}$ -NMR analiz spektrumları (PM3: KF:Soluplus® fiziksel karışımı, C3: KF:Soluplus® katı dispersiyonu)

QF

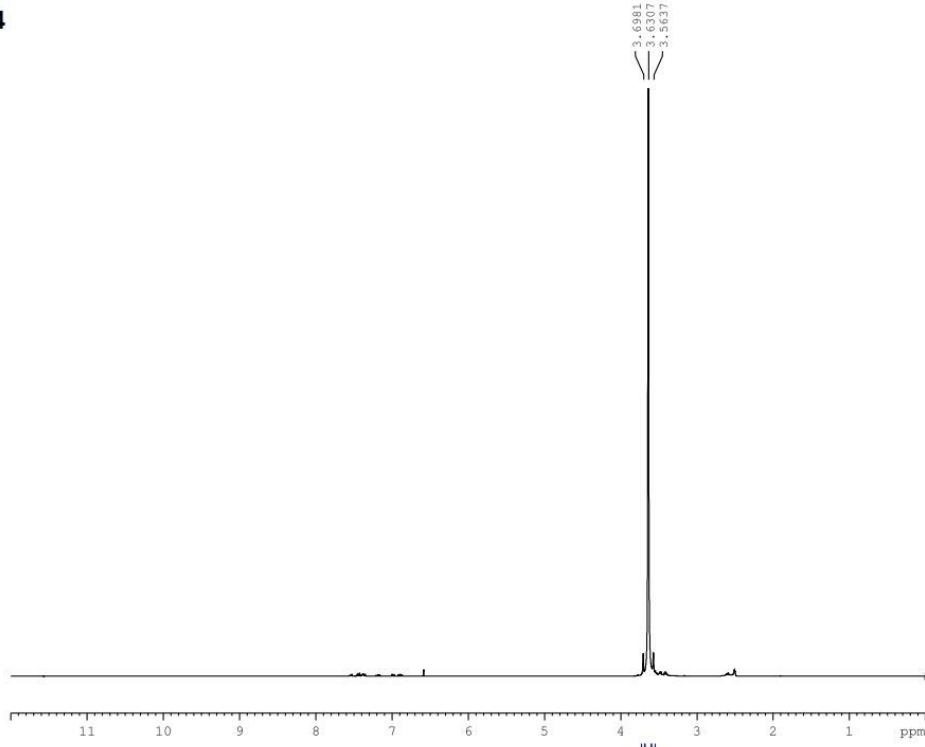


P2000

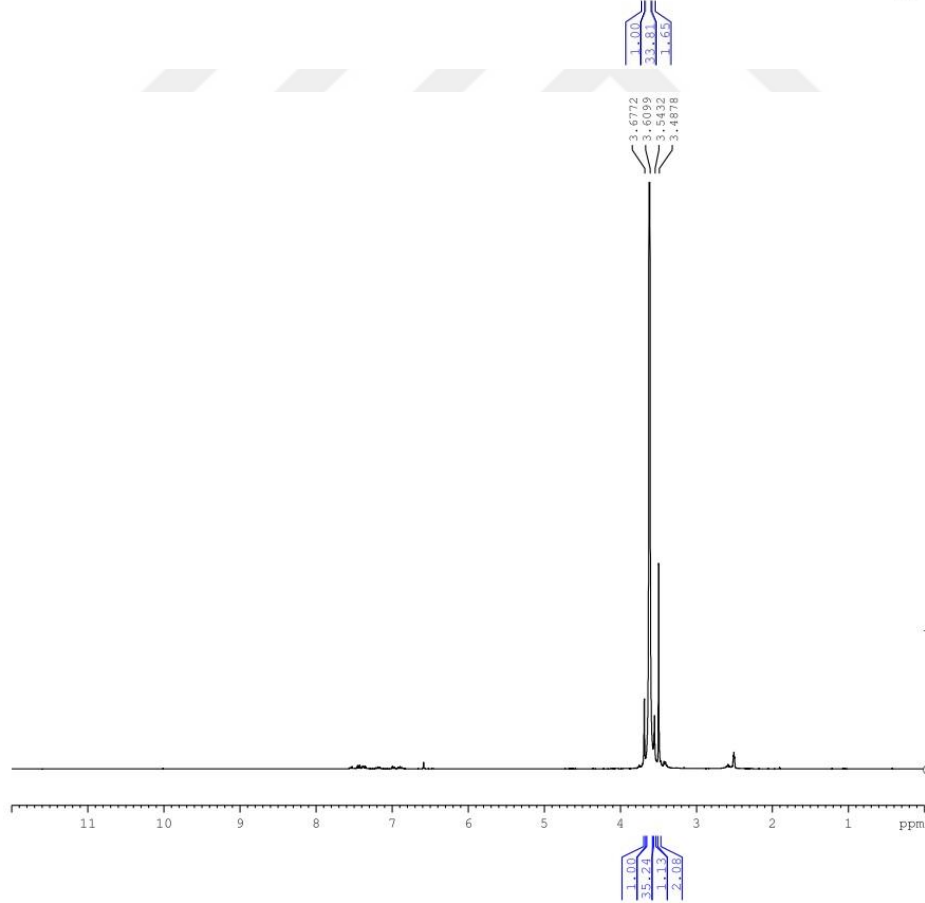


Şekil 5.28. Saf KF ve PEG 2000'e ait H-NMR analiz spektrumları (QF: KF, P2000: PEG 2000)

PM4



C4



**Şekil 5.29.** KF:PEG 2000 fiziksel karışımına ve KF:PEG 2000 katı dispersiyonuna ait  $^1\text{H}$ -NMR analizi spektrumları (PM4: KF:PEG 2000 fiziksel karışımı, C4: KF:PEG 2000 katı dispersiyonu)

**Tablo 5.7.** Siklodekstrinlerle fiziksel karışımdan sonra KF'in protonlarındaki kimyasal kayma değerleri

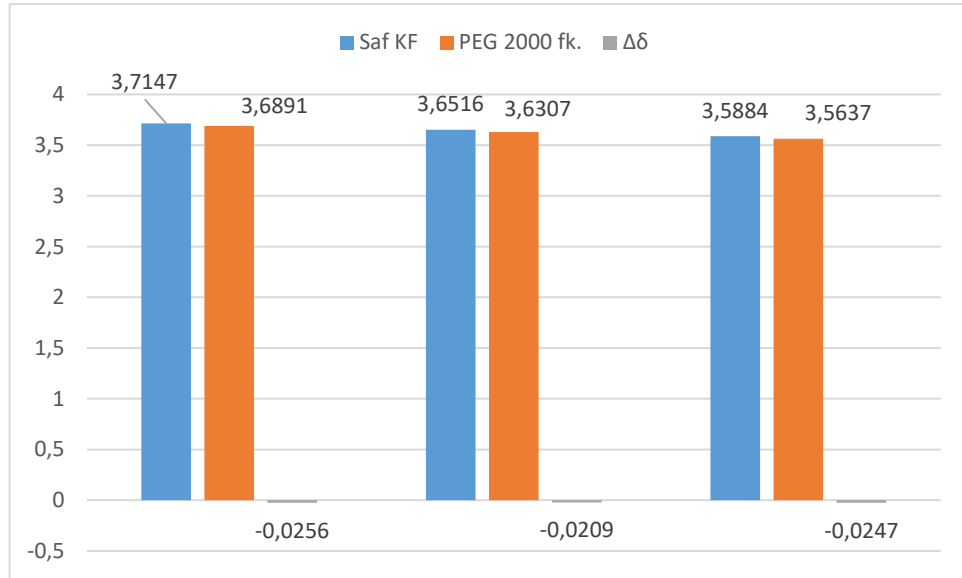
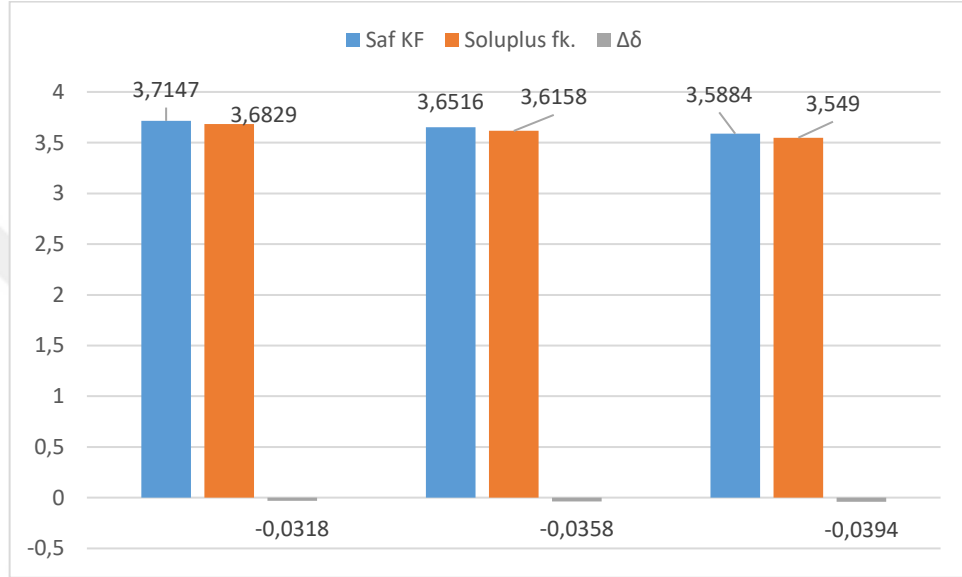
|   | Saf KF<br>$\delta$ (ppm) | KF:2-HP $\beta$ CD<br>Fiziksel karışım<br>$\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$<br>(ppm) | KF: $\gamma$ -CD<br>Fiziksel karışım<br>$\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$<br>(ppm) |
|---|--------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1 | 3,7147                   | 3,6915                                                   | -0,0230                 | 3,6809                                                 | -0,0338                 |
| 2 | 3,6516                   | 3,6245                                                   | -0,0271                 | 3,6170                                                 | -0,0346                 |
| 3 | 3,5884                   | 3,5577                                                   | -0,0307                 | 3,5529                                                 | -0,0355                 |



**Şekil 5.30.** Siklodekstrinlerle fiziksel karışımdan sonra KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler

**Tablo 5.8.** Polimerlerle fiziksel karışımdan sonra KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerleri

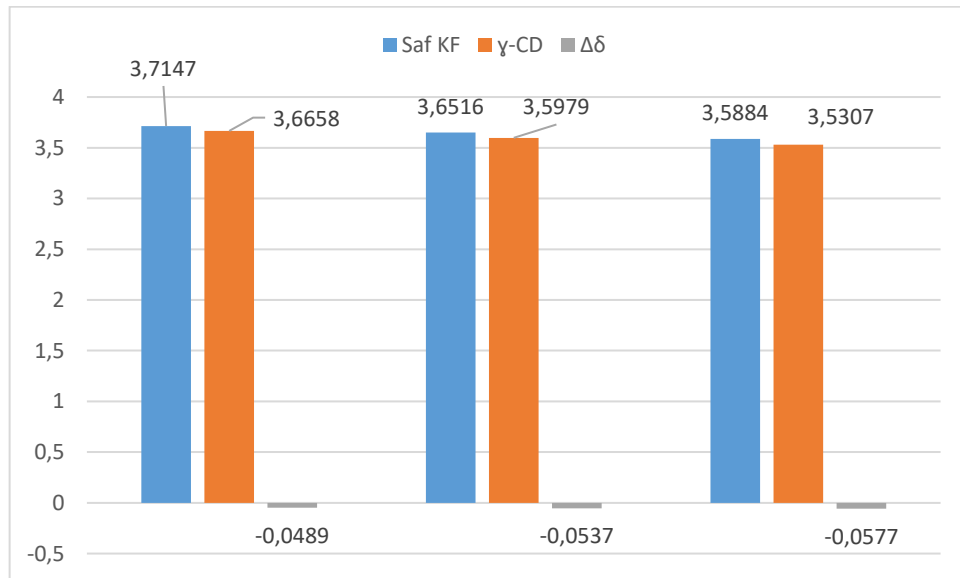
|   | Saf KF<br>$\delta$ (ppm) | KF:Soluplus<br>Fiziksel karışım<br>$\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$<br>(ppm) | KF:PEG 2000<br>Fiziksel karışım<br>$\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$<br>(ppm) |
|---|--------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|
| 1 | 3,7147                   | 3,6829                                            | -0,0318                 | 3,6891                                            | -0,0256                 |
| 2 | 3,6516                   | 3,6158                                            | -0,0358                 | 3,6307                                            | -0,0209                 |
| 3 | 3,5884                   | 3,5490                                            | -0,0394                 | 3,5637                                            | -0,0247                 |



**Şekil 5.31.** Polimerlerle fiziksel karışımdan sonra KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler

**Tablo 5.9.** Siklodekstrinlerle kompleksleşme sonrası saf KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerleri

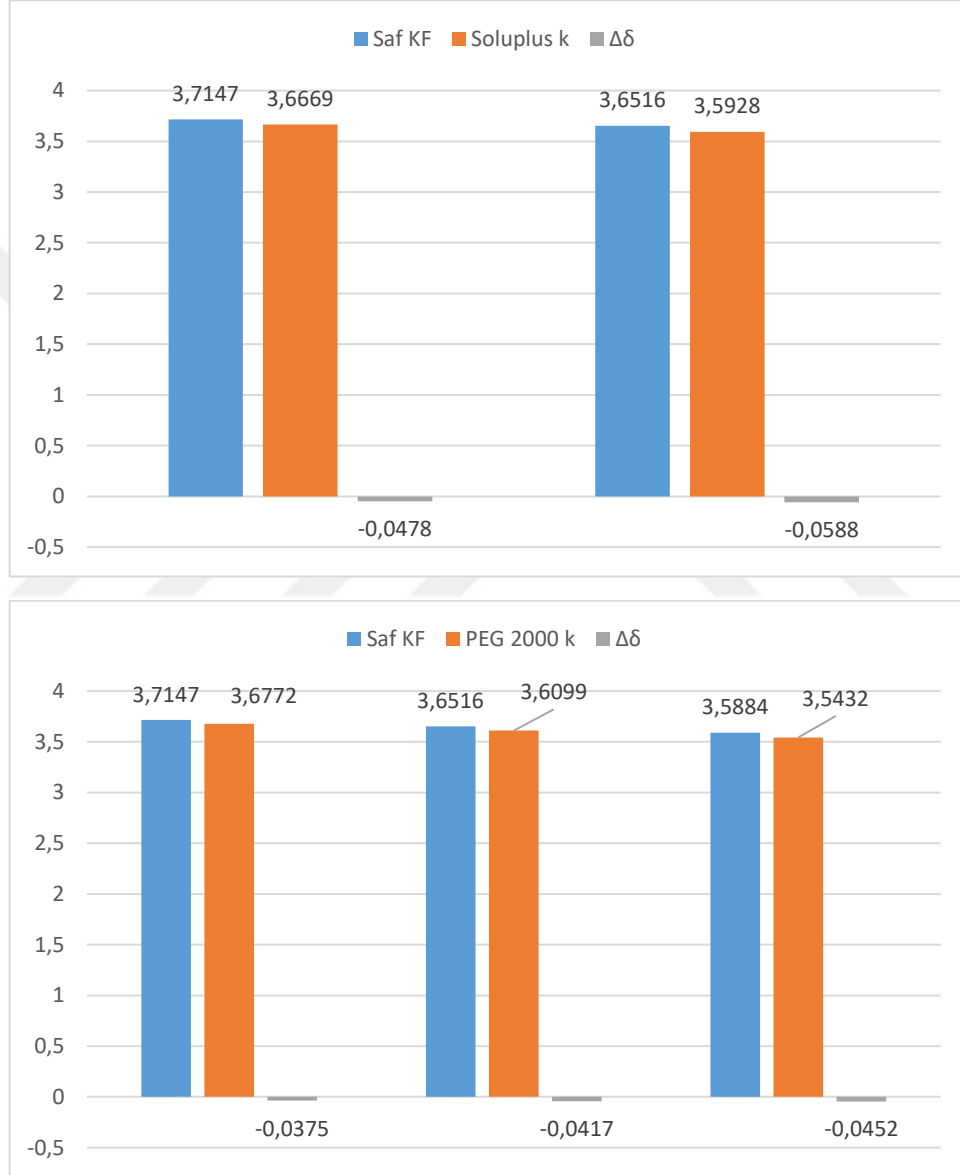
|   | Saf KF<br>$\delta$ (ppm) | KF:HPBCD<br>Kompleks<br>$\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$<br>(ppm) | KF: $\gamma$ -CD<br>kompleks<br>$\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$ (ppm) |
|---|--------------------------|----------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|----------------------|
| 1 | 3,7147                   | -                                      | -                       | 3,6658                                         | <b>-0,0489</b>       |
| 2 | 3,6516                   | 3,5956                                 | <b>-0,056</b>           | 3,5979                                         | <b>-0,0537</b>       |
| 3 | 3,5884                   | -                                      | -                       | 3,5307                                         | <b>-0,0577</b>       |



**Şekil 5.32.** Siklodekstrinlerle kompleksleşme sonrası saf KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler

**Tablo 5.10.** Polimerlerle katı dispersiyonu oluşumu sonrası KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerleri

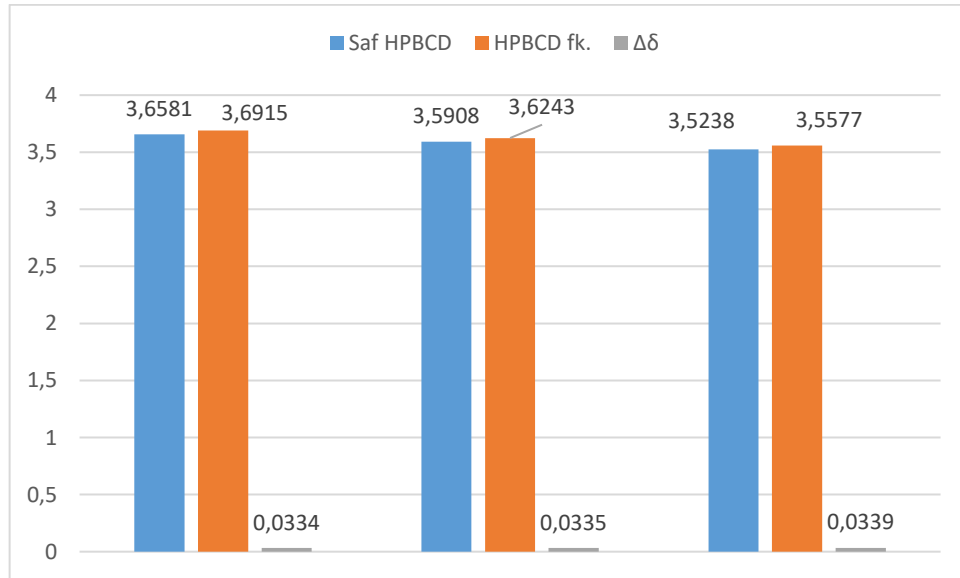
|   | Saf KF<br>$\delta$ (ppm) | KF:Soluplus<br>Katı dispersiyon | $\Delta\delta$<br>(ppm) | KF:PEG 2000<br>Katı dispersiyon<br>(ppm) | $\Delta\delta$<br>(ppm) |
|---|--------------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|-------------------------|
| 1 | 3,7147                   | 3,6669                          | -0,0478                 | 3,6772                                   | -0,0375                 |
| 2 | 3,6516                   | 3,5928                          | -0,0588                 | 3,6099                                   | -0,0417                 |
| 3 | 3,5884                   | -                               | -                       | 3,5432                                   | -0,0452                 |



**Şekil 5.33.** Polimerlerle katı dispersiyonu oluşumu sonrası KF'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler

**Tablo 5.11.** Kompleksleşme ve fiziksel karışım sonrası saf 2-HPBCD'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerleri

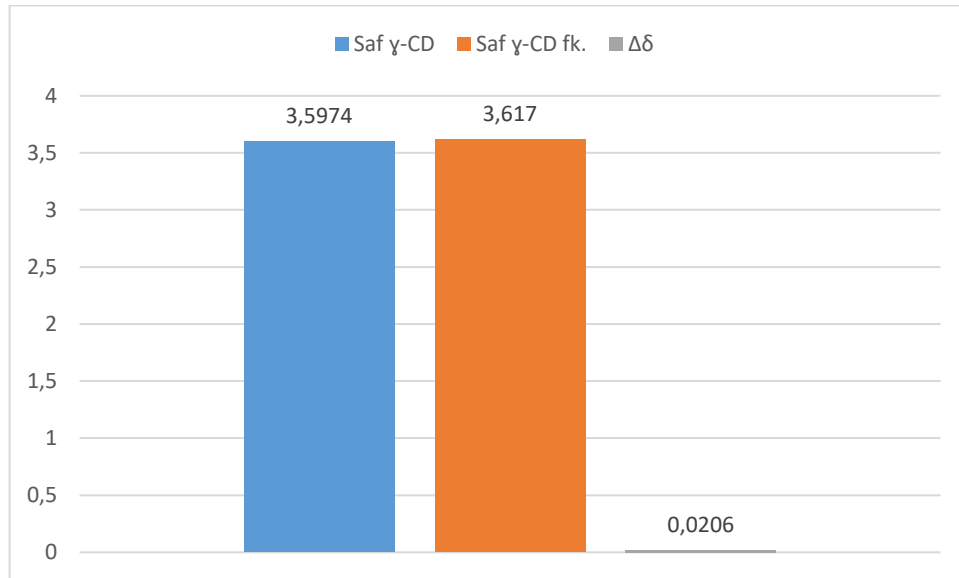
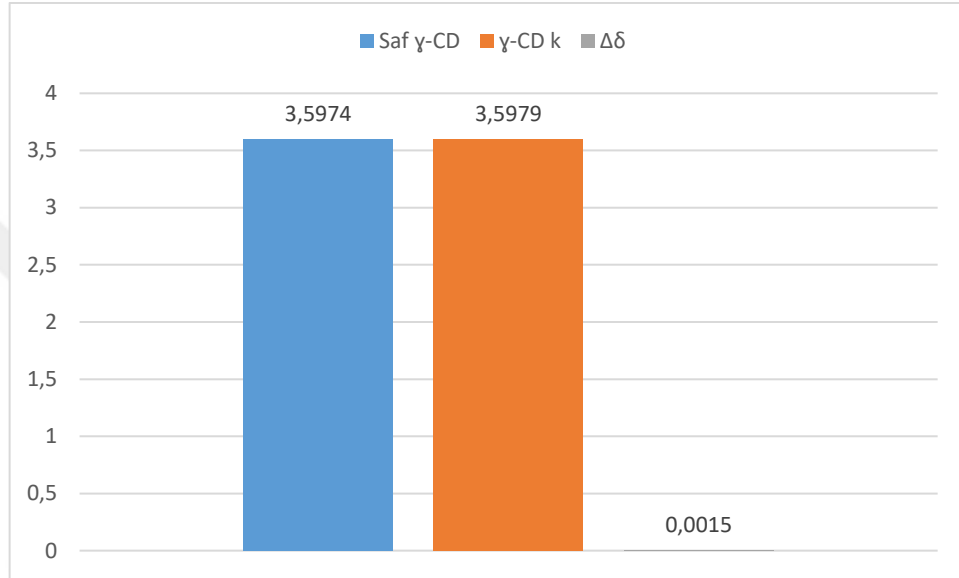
|   | Saf HPBCD<br>$\delta$ (ppm) | KF:HPBCD<br>Kompleks<br>$\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$<br>(ppm) | KF:HPBCD<br>Fiziksel karışım<br>$\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$<br>(ppm) |
|---|-----------------------------|----------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|
| 1 | 3,6581                      | -                                      | -                       | 3,6915                                         | +0,0334                 |
| 2 | 3,5908                      | 3,5956                                 | +0,0048                 | 3,6243                                         | +0,0335                 |
| 3 | 3,5238                      | -                                      | -                       | 3,5577                                         | +0,0339                 |



**Şekil 5.34.** Kompleksleşme ve fiziksel karışım sonrası saf HPBCD'nin protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler

**Tablo 5.12.** Kompleksleşme ve fiziksel karışım sonrası saf  $\gamma$ -CD'nin protonlarındaki fiziksel kayma değerleri

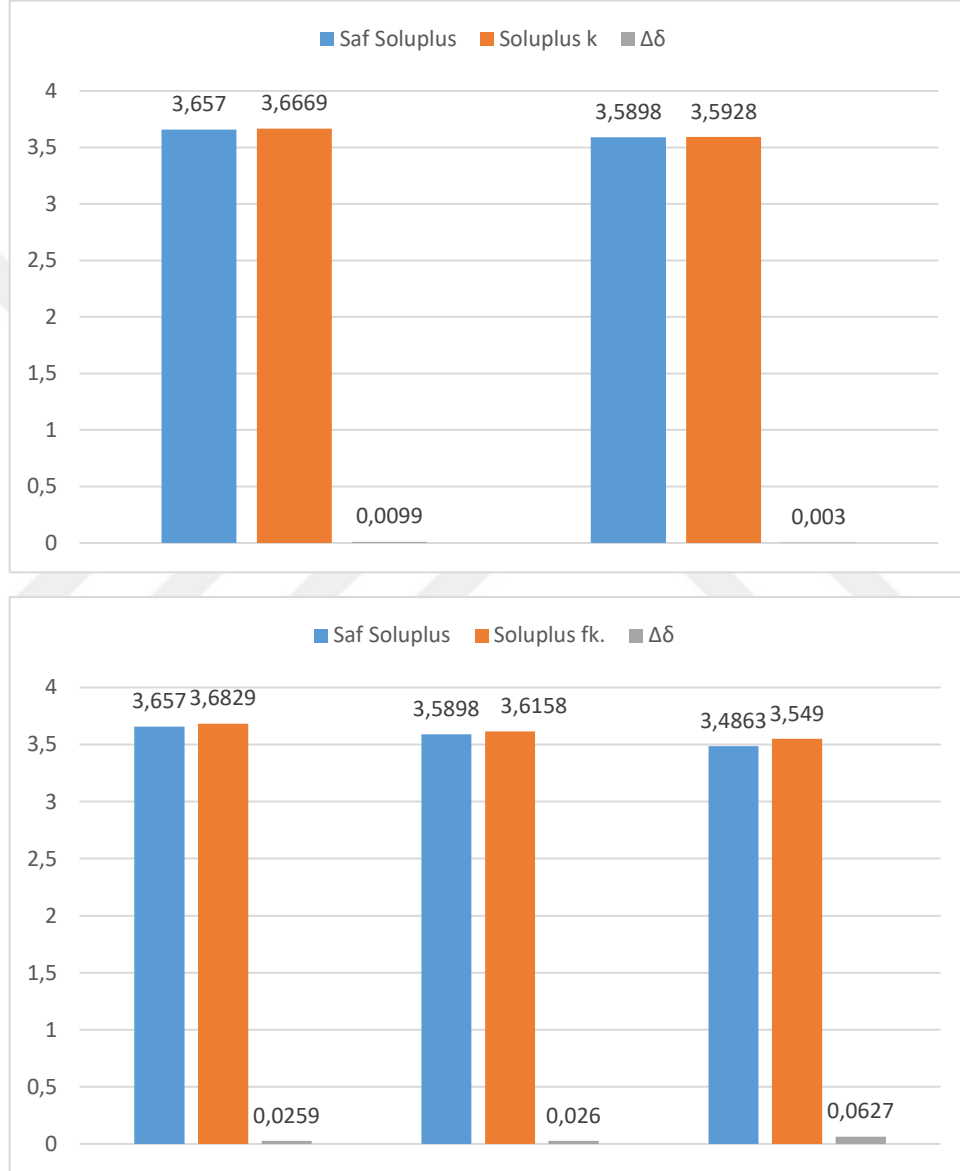
| Saf $\gamma$ -CD $\delta$ (ppm) | KF: $\gamma$ -CD kompleks $\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$ (ppm) | KF: $\gamma$ -CD Fiziksel karışım $\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$ (ppm) |
|---------------------------------|------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------|----------------------|
| 3,5974                          | 3,5979                                   | +0,0015              | 3,6170                                           | +0,0206              |



**Şekil 5.35.** Kompleksleşme ve fiziksel karışım sonrası saf  $\gamma$ -CD'nin protonlarındaki fiziksel kayma değerlerine ait grafikler

**Tablo 5.13.** Katı dispersiyon oluşumu ve fiziksel karışım sonrası Soluplus®'ın protonlarındaki kimyasal kayma değerleri

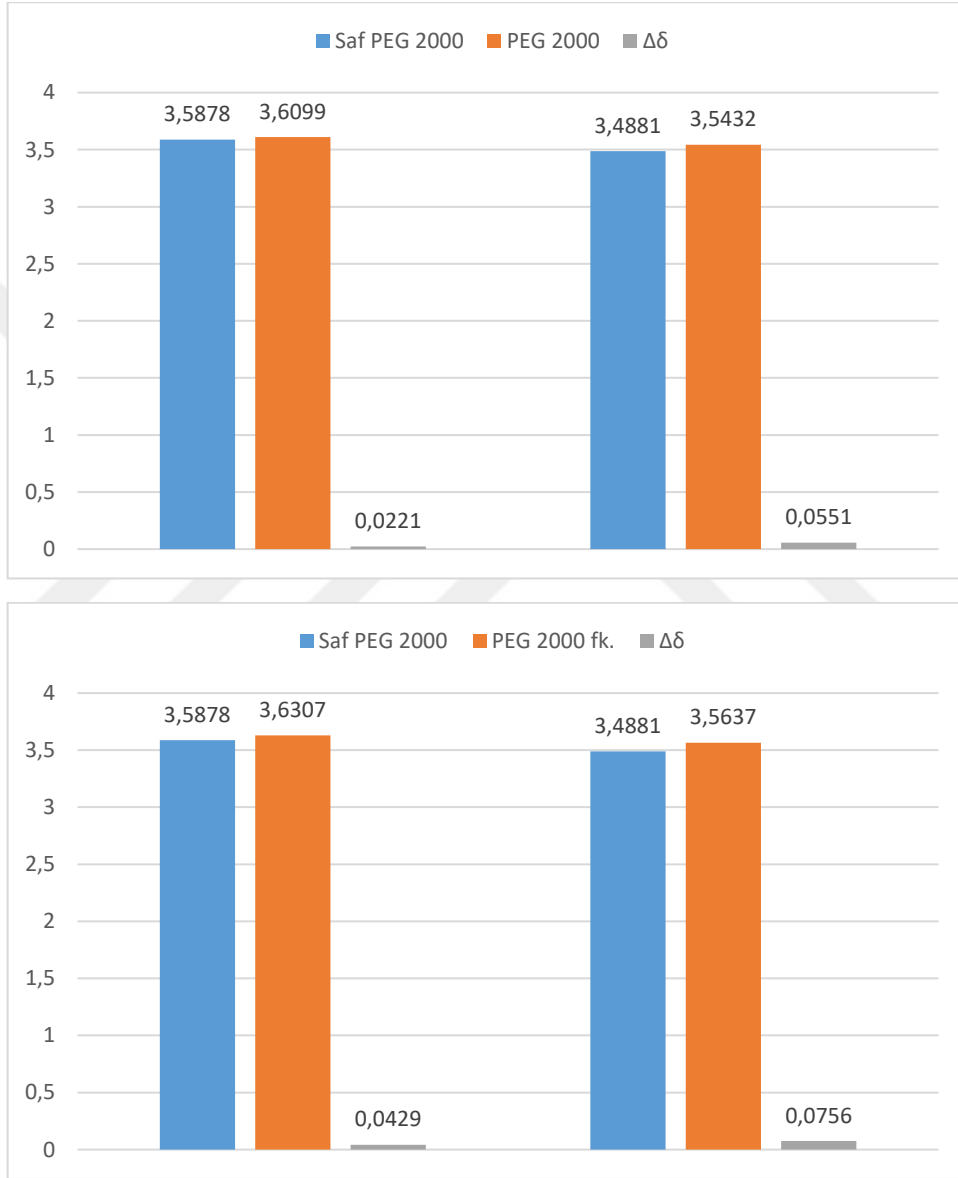
|   | Saf Soluplus<br>$\delta$ (ppm) | KF:Soluplus<br>Katı dispersiyon<br>$\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$<br>(ppm) | KF:Soluplus<br>Fiziksel karışım<br>$\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$<br>(ppm) |
|---|--------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|
| 1 | 3,6570                         | 3,6669                                            | +0,0099                 | 3,6829                                            | +0,0259                 |
| 2 | 3,5898                         | 3,5928                                            | +0,0030                 | 3,6158                                            | +0,0260                 |
| 3 | 3,4863                         | -                                                 | -                       | 3,5490                                            | +0,0627                 |



**Şekil 5.36.** Katı dispersiyon oluşumu ve fiziksel karışım sonrası Soluplus®'ın protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler

**Tablo 5.14.** Katı dispersiyon oluşumu ve fiziksel karışım sonrası PEG 2000'in protonlarındaki kimyasal kayma değerleri

|   | Saf PEG 2000<br>$\delta$ (ppm) | KF:PEG 2000<br>Katı dispersiyon<br>$\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$<br>(ppm) | KF:PEG 2000<br>Fiziksel karışım<br>$\delta$ (ppm) | $\Delta\delta$<br>(ppm) |
|---|--------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|
| 1 | 3,5878                         | 3,6099                                            | +0,0221                 | 3,6307                                            | +0,0429                 |
| 2 | 3,4881                         | 3,5432                                            | +0,0551                 | 3,5637                                            | +0,0756                 |



**Şekil 5.37.** Katı dispersiyon oluşumu ve fiziksel karışım sonrası PEG 2000'in protonlarındaki kimyasal kayma değerlerine ait grafikler

## 5.4. Formülasyon çalışmaları

### 5.4.1. Ketiapin fumarat içeren ağızda dağılabilir tabletler geliştirilmesi üzerine çalışmalar

Formülasyonların **Tablo 4.1.** ve **Tablo 4.2.**'de belirtilen kalitatif ve kantitatif içeriğe sahip olmasını sağlayacak ve basılmak istenen tablet sayısı için yeterli olacak kadar toz geometrik dilüsyon yöntemine göre karıştırılmıştır.

### 5.4.2. Toz akışı özelliklerinin değerlendirilmesi

#### 5.4.2.1. Plasebo toz karışımlarının özelliklerinin değerlendirilmesi

4.4.2.1.'de belirtilen yöntemle göre sadece yardımcı maddeleri içeren F1\*, F2\*, F3\* toz karışımlarının görünen hacim ( $V_0$ ), yerleştirilmiş hacmi ( $V_s$ ), basılabilirlik indisi ve Hausner oranı **Tablo 5.15.**'te verilmiştir. Plasebo F1\*, F2\* ve F3\* toz karışımlarının yığın açısı ise **Tablo 5.16.**'da verilmiştir.

**Tablo 5.15.** Plasebo formülasyon toz karışımlarının basılabilirlik indisi ve Hausner oranına göre belirlenen akış özelliği ( $n=3$ ,  $\pm$  SH)

| Formülasyon | $V_0$ (mL) | $V_s$ (mL) | Basılabilirlik indisi | Hausner oranı     | Akış özelliği |
|-------------|------------|------------|-----------------------|-------------------|---------------|
| F1*         | 11         | 8,833      | $19,394 \pm 2,950$    | $1,244 \pm 0,047$ | İyice         |
| F2*         | 13,333     | 10,5       | $21,154 \pm 1,923$    | $1,270 \pm 0,011$ | orta          |
| F3*         | 15,333     | 13,667     | $10,833 \pm 0,833$    | $1,122 \pm 0,011$ | İyi           |

**Tablo 5.16.** Plasebo formülasyon tozlarının yığın açısına göre belirlenen akış özelliği ( $n=3$ ,  $\pm$  SH)

| Formülasyon | Yığın açısı (derece) | Akış özelliği |
|-------------|----------------------|---------------|
| F1*         | $25,111 \pm 1,391$   | Çok iyi       |
| F2*         | $32,122 \pm 2,049$   | İyi           |
| F3*         | $30,697 \pm 0,756$   | İyi           |

#### 5.4.2.2. Etkin madde içeren toz karışımlarının özelliklerinin değerlendirilmesi

4.4.2.1'de belirtilen yöntemle göre F1, F2, F3, KF:2-HP $\beta$ CD, KF:Soluplus formülasyonları toz karışımlarının görünen hacim ( $V_0$ ), yerleştirilmiş hacim ( $V_s$ ), basılabilirlik indisi ve Hausner oranı **Tablo 5.17.**'de verilmiştir. F1, F2, F3, KF:2-HP $\beta$ CD, KF:Soluplus® formülasyonları toz karışımlarının yığın açısı ise **Tablo 5.18.**'de verilmiştir.

**Tablo 5.17.** Formülasyonların toz karışımlarının basılabilirlik indisi ve Hausner oranına göre belirlenen akış özelliği (n=3, ± SH)

| Formülasyon  | V <sub>0</sub> (mL) | V <sub>s</sub> (mL) | Basılabilirlik indisi | Hausner oranı | Akış özelliği |
|--------------|---------------------|---------------------|-----------------------|---------------|---------------|
| F1           | 13,667              | 12                  | 12,088 ± 2,198        | 1,139 ± 0,028 | İyi           |
| F2           | 15,667              | 13,333              | 14,861 ± 1,959        | 1,176 ± 0,028 | İyi           |
| F3           | 17,333              | 14,667              | 15,359 ± 1,820        | 1,183 ± 0,025 | İyice         |
| KF:2-HPβCD   | 14,667              | 12,667              | 13,492 ± 3,712        | 1,160 ± 0,050 | İyi           |
| KF:Soluplus® | 15,667              | 13,000              | 16,944 ± 1,806        | 1,205 ± 0,026 | İyice         |

**Tablo 5.18.** Formülasyonların toz karışımlarının yığın açısına göre belirlenen akış özelliği (n=3, ± SH)

| Formülasyon | Yığın açısı (derece) | Akış özelliği          |
|-------------|----------------------|------------------------|
| F1          | 30,095 ± 0,985       | İyi                    |
| F2          | 34,531 ± 0,641       | İyi                    |
| F3          | 31,151 ± 0,642       | İyi                    |
| KF:2HPβCD   | 37,703 ± 0,143       | Orta (yardım gerekmez) |
| KF:Soluplus | 36,189 ± 0,351       | Orta (yardım gerekmez) |

#### 5.4.3. Etkin madde içeren toz karışımlarının homojenitesinin değerlendirilmesi

F1, KF:2-HPβCD ve KF:Soluplus® formülasyonuna ait toz karışımlarının homojenite testi 4.4.2.3.'te verilen yöntemle göre yapılmıştır. 80 mg toz karışımı içerisindeki hesaplanan etkin madde miktarı ve % geri kazanım değerleri (ort ± SH) **Tablo 5.19.**'de verilmiştir.

**Tablo 5.19.** Formülasyon toz karışımlarının homojenite testi sonuçları (n=3, ± SH)

| Formülasyon | Ortalama (mg) | % Geri kazanım  |
|-------------|---------------|-----------------|
| F1          | 4,257 ± 0,035 | 106,429 ± 0,887 |
| KF:2-HPβCD  | 4,293 ± 0,109 | 107,326 ± 2,728 |
| KF:Soluplus | 3,981 ± 0,037 | 99,520 ± 0,924  |

#### 5.5. Tabletler Üzerinde Gerçekleştirilen *İn vitro* Karakterizasyon Çalışmaları

##### 5.5.1. Tabletler üzerinde gerçekleştirilen miktar tayini

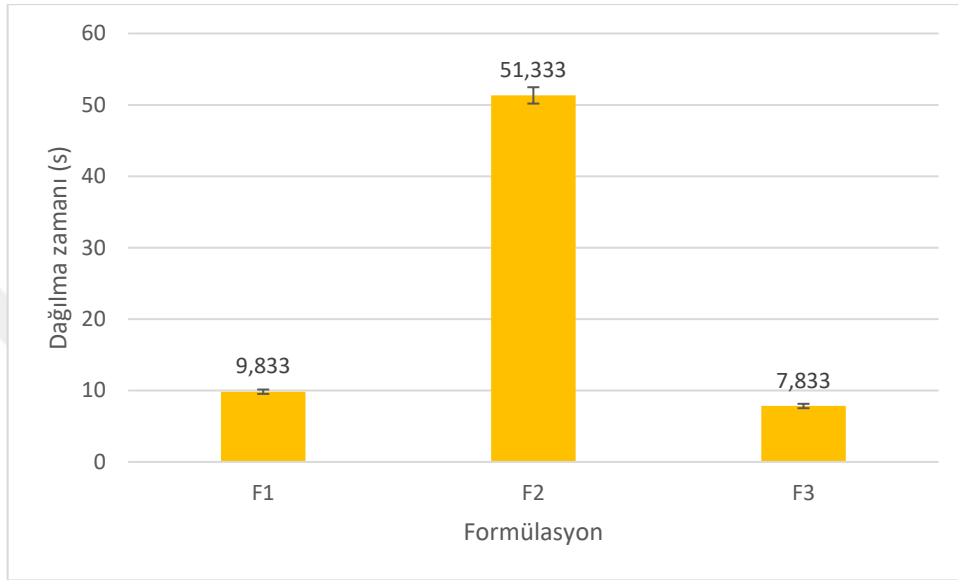
4.5.1.'de belirtilen yöntemle göre tablet formülasyonları üzerinde miktar tayini gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar **Tablo 5.20.**'de verilmiştir.

**Tablo 5.20.** Tablet formülasyonları üzerinde gerçekleştirilen miktar tayini sonuçları (n=3, ± SH)

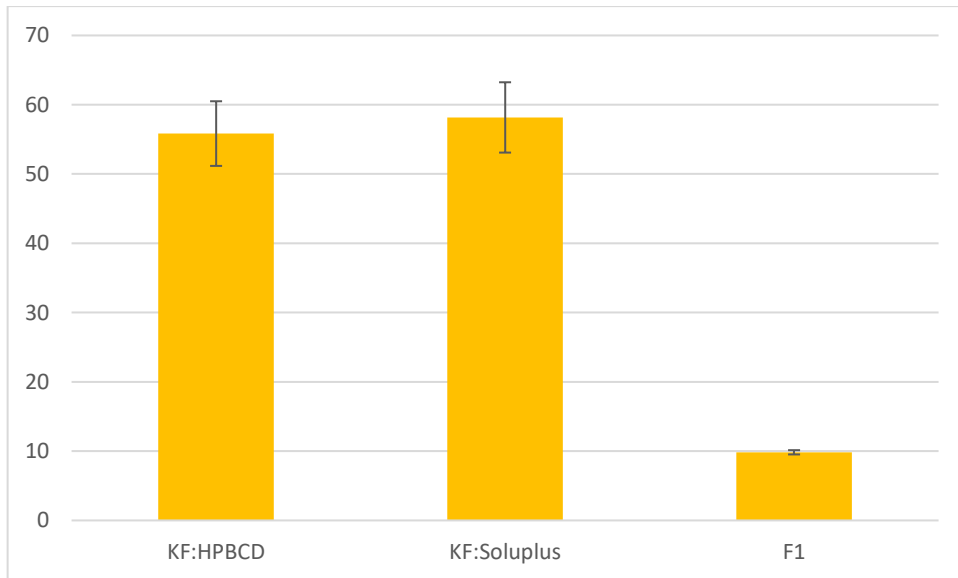
| Formülasyon | Ortalama (mg)  | % Geri kazanım  |
|-------------|----------------|-----------------|
| F1          | 10,258 ± 0,069 | 102,579 ± 1,207 |
| KF:2-HPβCD  | 9,050 ± 0,085  | 89,952 ± 0,844  |
| KF:Soluplus | 7,222 ± 0,231  | 72,447 ± 2,320  |

### 5.5.2. Dağılma zamanının belirlenmesi

4.5.5'te belirtilen yönteme göre F1, F2, F3, KF:2-HP $\beta$ CD ve KF:Soluplus® formülasyonlarının dağılma zamanı testi sonuçları Şekil 5.38., Şekil 5.39. ve Tablo 5.21.'de verilmiştir.



Şekil 5.38. F1, F2 ve F3 formülasyonlarına ait dağılma testi grafiği (n=6,  $\pm$  SH)



Şekil 5.39. KF:2-HP $\beta$ CD, KF Soluplus ve F1 formülasyonlarına ait dağılma testi grafiği (n=6,  $\pm$  SH)

**Tablo 5.21.** F1, F2, F3, KF:2-HP $\beta$ CD, KF:Soluplus® formülasyonlarına ait dağılma süreleri (n=6, SS: standart sapma, % RSD: % Rölatif standart sapma)

| Formülasyon        | Dağılma zamanı (s) | SS     | %RSD   |
|--------------------|--------------------|--------|--------|
| F1                 | 9,833              | 0,753  | 7,655  |
| F2                 | 51,333             | 2,805  | 5,464  |
| F3                 | 7,833              | 0,753  | 9,610  |
| KF:2-HP $\beta$ CD | 55,833             | 11,427 | 20,466 |
| KF:Soluplus®       | 58,167             | 12,432 | 21,374 |

### 5.5.3. Ortalama ağırlık

Bölüm 4.5.2.'de verilen yöntemle çalışılarak her bir formülasyon için ortalama ağırlık hesaplanmıştır. **Tablo 5.22'**de F1, KF:HPBCD ve KF:Soluplus® formülasyonlarının ortalama ağırlık değerleri **Tablo 5.24.'**te ise ortalama ağırlık, çap, kalınlık ve sertlik değerlerinin sonuçları verilmiştir.

**Tablo 5.22.** Her bir formülasyona ait ortalama ağırlık değerleri (n=10, SS: standart sapma, % RSD: % Rölatif standart sapma)

| Formülasyon  | Ortalama ağırlık (mg) | SS    | %RSD  |
|--------------|-----------------------|-------|-------|
| F1           | 198,611               | 1,018 | 0,512 |
| KF:2-HPBCD   | 200,334               | 1,975 | 0,986 |
| KF:Soluplus® | 199,010               | 1,262 | 0,634 |

### 5.5.4. Çap ve kalınlık

Bölüm 4.5.2.'de belirtilen yöntemle göre çap ve kalınlık değerleri ölçülerek standart sapma, rölatif standart sapma değerleri ile birlikte **Tablo 5.23.'**te, ortalama ağırlık, çap, kalınlık ve sertlik değerleri ise **Tablo 5.24.'**te verilmiştir.

**Tablo 5.23.** Her bir formülasyona ait çap ve kalınlık değerleri (n=10, SS: standart sapma, % RSD: % Rölatif standart sapma)

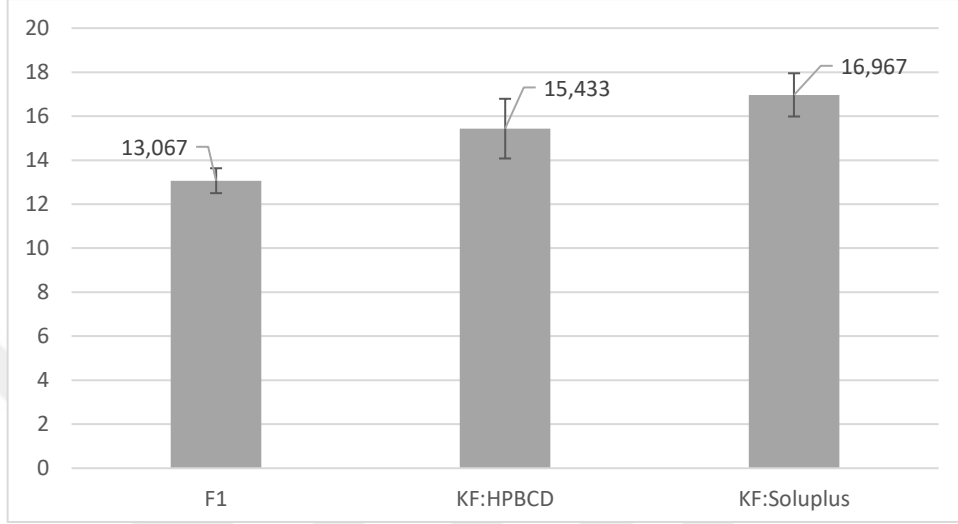
| Formülasyon | Çap (mm) (n=10) | SS    | %RSD  | Kalınlık (mm) (n=10) | SS    | %RSD  |
|-------------|-----------------|-------|-------|----------------------|-------|-------|
| F1          | 12,107          | 0,014 | 0,117 | 1,384                | 0,049 | 3,527 |
| KF:2-HPBCD  | 12,058          | 0,108 | 0,899 | 1,442                | 0,029 | 1,983 |
| KF:Soluplus | 12,113          | 0,014 | 0,117 | 1,453                | 0,023 | 1,558 |

**Tablo 5.24.** Her bir formülasyona ait ortalama ağırlık, çap, kalınlık ve sertlik değerleri (n= X,  $\pm$  SS)

| Formülasyon  | Ortalama ağırlık (mg) (n=10) | Çap (mm) (n=10)    | Kalınlık (mm) (n=10) | Sertlik (N) (n=3)  |
|--------------|------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| F1           | 198,611 $\pm$ 1,018          | 12,107 $\pm$ 0,014 | 1,384 $\pm$ 0,049    | 13,375 $\pm$ 0,981 |
| KF:2-HPBCD   | 200,334 $\pm$ 1,975          | 12,058 $\pm$ 0,108 | 1,442 $\pm$ 0,029    | 15,433 $\pm$ 2,350 |
| KF:Soluplus® | 199,010 $\pm$ 1,262          | 12,113 $\pm$ 0,014 | 1,453 $\pm$ 0,023    | 16,967 $\pm$ 1,701 |

### 5.5.5. Kırılmaya karşı direnç

ADT formülasyonları üzerinde Bölüm 4.5.3.'te belirtilen yöntemle kırılmaya karşı direnç değerleri ölçülerek standart sapma değerleri ile birlikte **Tablo 5.24.** ve **Şekil 5.40.**'da verilmiştir.



**Şekil 5.40.** KF:2-HPβCD, KF Soluplus® ve F1 formülasyonlarına ait kırılmaya karşı direnç grafiği (n=3, ± SH)

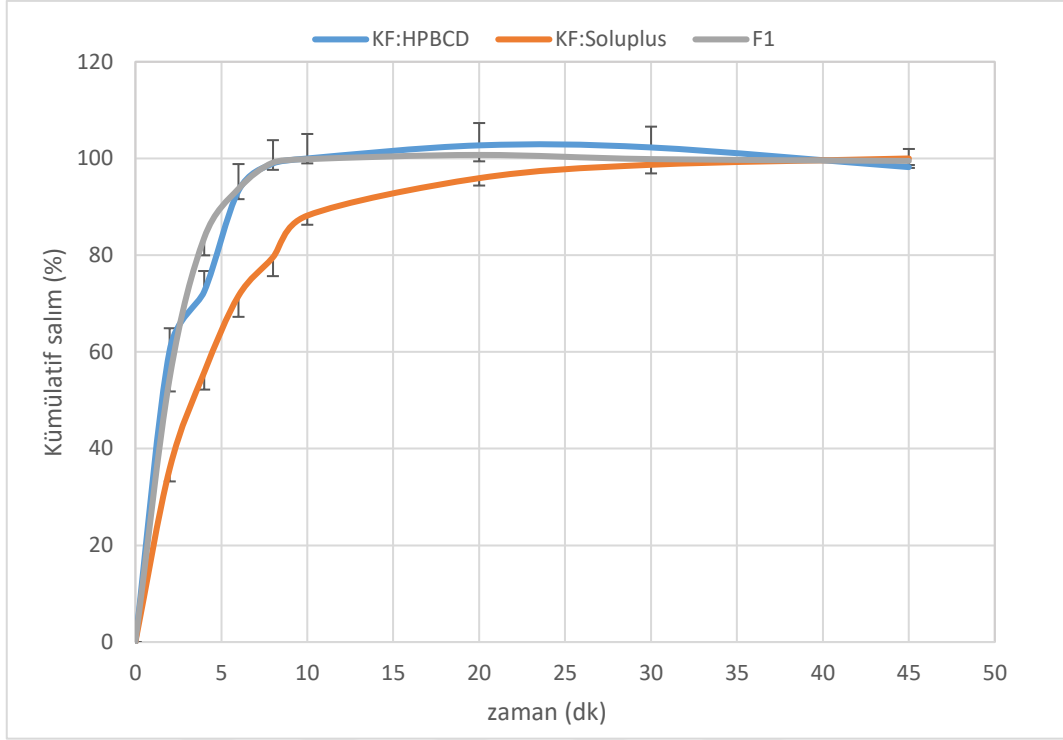
### 5.5.6. İn vitro çözünme hızı çalışmaları

#### 5.5.6.1. ADT'ler üzerinde gerçekleştirilen çözünme hızı çalışmaları

F1, KF:2-HPβCD, KF:Soluplus® formülasyonlarına ait ADT'ler üzerinde yapılan in vitro çözünme hızı çalışmaları Bölüm 4.5.6.'da belirtilen yöntemle yapılmış olup sonuçları **Tablo 5.25.** ve **Şekil 5.41.**'de verilmiştir.

**Tablo 5.25.** Geliştirilen ADT'lerden salınan KF'nin % kümülatif salım değerleri (ort ± SH, n=6)

| Zaman<br>(dakika) | % Kümülatif salınan KF miktarı |                 |                  |
|-------------------|--------------------------------|-----------------|------------------|
|                   | F1                             | KF:2-HPβCD ADT  | KF:Soluplus® ADT |
| 2.                | 54,753 ± 2,922                 | 60,418 ± 4,481  | 35,930 ± 2,711   |
| 4.                | 83,555 ± 3,585                 | 72,471 ± 4,263  | 55,756 ± 3,544   |
| 6.                | 93,738 ± 2,147                 | 93,361 ± 5,487  | 71,595 ± 4,340   |
| 8.                | 99,157 ± 1,500                 | 98,967 ± 4,828  | 79,563 ± 3,892   |
| 10.               | 99,867 ± 0,873                 | 100,003 ± 5,070 | 88,190 ± 1,891   |
| 20.               | 100,744 ± 1,328                | 102,716 ± 4,618 | 95,936 ± 1,530   |
| 30.               | 99,878 ± 1,176                 | 102,284 ± 4,308 | 98,699 ± 1,782   |
| 45.               | 99,502 ± 1,453                 | 98,221 ± 3,752  | 100,007 ± 1,357  |



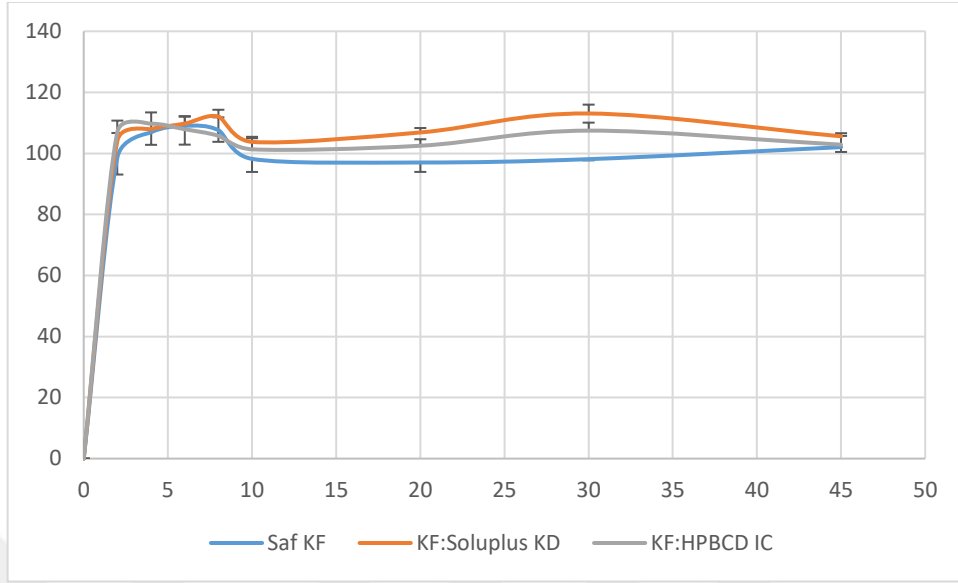
Şekil 5.41. F1, KF:2-HPβCD ve KF:Soluplus® ADT'lerin in vitro çözünme hızı profili (ort ± SH, n=6)

#### 5.5.6.2. Saf KF, kompleks ve katı dispersiyonlar üzerinde gerçekleştirilen çözünme hızı çalışmaları

Saf KF, KF:2-HPβCD inklüzyon kompleksi, KF:Soluplus katı dispersiyonu üzerinde in vitro çözünme hızı çalışmaları yapılmış olup sonuçları **Tablo 5.26.** ve **Şekil 5.42.**'de verilmiştir.

**Tablo 5.26.** Saf KF, KF:2-HPβCD inklüzyon kompleksi, KF:Soluplus katı dispersiyonunun % kümülatif salım değeri (ort ± SH, n=3)

| Zaman<br>(dakika) | % Kümülatif salınan KF miktarı |                 |                 |
|-------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|
|                   | Saf KF                         | KF:2-HPβCD IC   | KF:Soluplus® KD |
| 2.                | 98,693 ± 5,625                 | 107,045 ± 3,691 | 104,148 ± 2,545 |
| 4.                | 106,912 ± 4,107                | 109,686 ± 3,733 | 107,965 ± 1,933 |
| 6.                | 109,037 ± 6,177                | 107,905 ± 4,301 | 109,755 ± 2,270 |
| 8.                | 107,591 ± 3,805                | 105,771 ± 6,036 | 112,063 ± 2,231 |
| 10.               | 98,194 ± 4,274                 | 101,332 ± 3,646 | 103,777 ± 1,646 |
| 20.               | 97,018 ± 3,089                 | 102,505 ± 2,120 | 106,858 ± 1,450 |
| 30.               | 98,110 ± 0,384                 | 107,460 ± 2,616 | 113,069 ± 2,904 |
| 45.               | 102,054 ± 1,583                | 102,842 ± 3,770 | 105,599 ± 0,131 |



**Şekil 5.42.** Saf KF, KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksi ve KF:Soluplus katı dispersiyonunun in vitro çözünme hızı profili (ort  $\pm$  SH)

## 6. TARTIŞMA

Bu bölümde KF ile KF:2-HP $\beta$ CD, KF: $\gamma$ -CD, KF:Soluplus<sup>®</sup> ve KF:PEG 2000 komplekslerinin hazırlanması ve sonrasında yapılan çalışmaların bulguları tartışılacaktır.

### 6.1. Analitik Yöntem Validasyonu Çalışmaları

Araştırmada çözünürlük faz diyagramı, kompleksler, katı dispersiyonlar ve ADT'ler üzerinde yapılan çalışmalarda etkin madde miktar tayini için UV spektrofotometri yöntemi kullanılmıştır. Bu nedenle öncelikle yöntemin validasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

15-45  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  konsantrasyon aralığındaki doğrusallık çalışmasından elde edilen regresyon eşitliğinin korelasyon katsayısı ( $R^2$ ) 0,9991 olarak bulunmuştur ve analitik yöntemin doğrusallığı ispatlanmıştır (**Şekil 5.1.**). Üç farklı konsantrasyonla (15, 30, 45  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) gerçekleştirilen doğruluk çalışmasında, tüm konsantrasyonlarda elde edilen % geri kazanım değerlerinin  $\pm\%2$  sınırları içerisinde olduğu ve analitik yöntemin doğruluk kriterlerine uyum sağladığı gösterilmiştir (**Tablo 5.1.**) (Green, 1996).

En düşük, orta ve en yüksek konsantrasyon olmak üzere üç farklı konsantrasyonla gerçekleştirilen (15, 30, 45  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) ve üç farklı günde yapılan kesinlik çalışmasında gün içi RSD değerleri sırasıyla 2,403, 1,301, 1,202'dir. Günler-arası %RSD değerleri ise sırasıyla 5,893, 4,001, 1,809'dir. Tekrarlanabilirlik (gün-içi) değerleri  $\leq \%3$ , tekrar elde edilebilirlik (günler-arası) değerleri ise  $\leq \%6$  bulunmuştur (**Tablo 5.2.**). Elde edilen verilerle analitik yöntemin kesinliği doğrulanmıştır (Sarkar, Khandavilli ve Panchagnula, 2006).

Analitik yöntemin güvenilirliği için yöntemin hassasiyetini belirten teşhis sınırı ve tayin sınırının (LOD ve LOQ) çalışma aralığındaki en düşük konsantrasyonun altında olması gerekmektedir (Araujo, 2009). LOD ve LOQ değerleri ilgili eşitlikler yardımıyla hesaplanmıştır (Eşitlik 4.1. ve Eşitlik 4.2.). LOD değeri 1,177  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  ve LOQ değeri 3,567  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  bulunmuştur. Analitik yöntemin hassasiyetini gösteren LOD ve LOQ değerlerinin doğrusallığın kanıtlandığı çalışma aralığının (15-45  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) altında olması nedeniyle analitik yöntemin hassasiyeti kanıtlanmıştır.

Seçicilik çalışması için saf 2-HP $\beta$ CD, saf  $\gamma$ -CD, PEG 2000 ve Soluplus<sup>®</sup> ve distile suyun 400-200 nm dalgaboyu, 0 – 1 A aralığında spektrumları alınmıştır. Fotometrik ölçüm yapılan 289 nm dalga boyunda absorbans gözlemlenmemiştir. Analitik yöntem

validasyonu yapılan 289 nm dalga boyunda herhangi bir absorbands gözlemlenmemiştir. Tüm verilerden hareketle analitik yöntemin seçiciliği gösterilmiştir (**Şekil 5.2.**).

Filtre adsorpsiyon testinden elde edilen % konsantrasyon ve standart hata verileri değerlendirildiğinde en az adsorpsiyon gösteren MCE filtresi (CA/CN 0,45 µm çap) ile çalışmaların sürdürülmesine karar verilmiştir (**Şekil 5.3.**).

0,1 N HCl, distile su ve pH 6,8 ortamlarında yapılan etkin madde çözünürlük çalışmalarında KF en çok 0,1 N HCl ortamında ( $76,739 \pm 4,466 \text{ mg.mL}^{-1}$ ), orta seviyede distile suda ( $0,171 \pm 0,003 \text{ mg.mL}^{-1}$ ), en az ise pH 6,8 ortamında ( $0,160 \pm 0,002 \text{ mg.mL}^{-1}$ ) çözülmüştür.

Çözünme hızı çalışmalarının yapılacağı distile su ortamında 37,5°C’de 120 dakika stabilite çalışması gerçekleştirilmiştir. % geri kalan KF miktarları 15. dak.  $101,036 \pm 0,950$ , 30. dak.  $98,860 \pm 0,359$ , 45. dak.  $99,793 \pm 1,900$ , 60. dak.  $100,622 \pm 1,595$  120. dak.  $100,933 \pm 1,436$  olarak bulunmuştur. Elde edilen verilerle etkin maddenin distile su ortamında 37,5°C sıcaklıkta 120 dakika boyunca kararlı olduğu sonucuna varılmıştır (**Tablo 5.3.**).

## **6.2. Ketiapin fumarat/Siklodekstrin İnküzyon Kompleksleri ve Ketiapin Fumarat/Katı Dispersiyonlarının Değerlendirilmesi**

KF, BCS sınıf II (düşük çözünürlük, yüksek permeabilite) bir etkin maddedir (Kim vd., 2016). BCS sınıf II etkin maddelerde absorpsiyon için hız sınırlayıcı basamak çözünme hızı olmaktadır. Bu nedenle CD’ler ve polimerlerle çözünürlüğü geliştirme yoluna gidilmiştir. CD’ler, çözünürlük, kararlılık ve biyoyararlanım gibi etkin madde özelliklerini geliştirmek için kullanılmaktadırlar (Ogawa vd., 2013). Doğal CD’lerin rastgele süstitüsüyonu, doğal CD’lerin katı kristal formdan kararlı amorf izomerik karışımlara dönüşümünü sağlar. Bu dönüşüm sadece CD’lerin sudaki çözünürlüğünü değil aynı zamanda CD komplekslerinin de sudaki çözünürlüğünü artırmaktadır. CD’lerde hidroksil gruplarındaki herhangi bir süstitüsüyon sudaki çözünürlüğün belirgin seviyede artmasını sağlar. Bu nedenle çalışmada kullanılmak üzere sudaki çözünürlüğü  $\geq 600 \text{ mg.mL}^{-1}$  olan 2-HPβCD tercih edilmiştir. Doğal CD’lerden ise sudaki çözünürlüğü en yüksek olan γ-CD ( $232 \text{ mg.mL}^{-1}$ ) tercih edilmiştir (Duchêne, 2011; Jansook, Ogawa ve Loftsson, 2018; Kim vd., 2020).

Soluplus®; polivinil kaprolaktam, polivinil asetat ve polietilen glikol (PCL: PVAc:PEG 6000) polimerlerini 57:30:13 oranında içeren bir amorf triblok, graft kopolimerdir. Soluplus® misel oluşumu göstermektedir. Düşük polimer konsantrasyonunda misel oluşturan Soluplus® gibi polimerlerde, etkin madde ve polimer arasında az etkileşim olduğu düşünülmektedir ve böylece misel duvarında yüksek basınç oluşmaktadır. Sonuç olarak da çözünme hızı iyileştirilmektedir yalnız misellerin kapasitesi düşük çözünürlükteki etkin maddeyi içermek için yeterli gelmeyebilir. Ortamdaki polimer davranışı etkin maddenin denge konsantrasyonunu artırabilmektedir. Soluplus® gibi hidrofilik polimerler etkin maddenin ıslanmasını iyileştirerek çözünme hızını artırabilmektedir. Bu nedenlerle Soluplus® ile çalışılmasına karar verilmiştir (Altamimi ve Neau, 2017).

PEG, ~60 °C erime derecesine sahip, suda yüksek çözünürlük gösteren, < %10 amorf içeriğe sahip kristal bir polimerdir. PEG'in moleküler ağırlığı arttıkça sudaki çözünürlüğü azalmaktadır (Shoukri, Ahmed ve Shamma, 2009).

#### **6.2.1. Çözünürlük faz diyagramı çalışması**

Artan konsantrasyonlarda (0-25 mM) CD ve aşırı miktarda KF içeren karışımlar 72 saat boyunca yatay çalkalayıcıda karıştırıldıktan sonra MCE filtre (0,45 µm) ile filtre edilip gerekli seyreltmeler yapılarak UV spektrofotometri yöntemi ile analiz edilmiştir. Elde edilen verilere göre x-ekseni belirli konsantrasyonlardaki CD (0-25 mM) ve y-ekseni ise bulunan KF konsantrasyonları (mM) olacak şekilde çözünürlük faz diyagramları çizilmiştir. KF:2-HPβCD ve KF:γ-CD'ye ait çözünürlük faz diyagramları Higuchi çözünürlük faz diyagramı grafiği ile görsel olarak karşılaştırıldığında ve R kare ile değerlendirildiğinde 1:1 molar oranda kompleks oluşumu gözlenen A<sub>L</sub> tipinde kompleksleşme olduğu belirlenmiştir (Higuchi, 1965). Doğal CD'ler ve komplekslerinin sulu ortamdaki çözünürlüğü düşüktür. Bu durum B tipi çözünürlük faz diyagramı oluşumuna yol açabilir. A tipi diyagramlar ise etkin madde/CD kompleksi sulu kompleksleşme ortamında çözünebilir olduğunda oluşmaktadır. Daha çok suda çözünebilir CD türevleri A tipi diyagramlar ile ilişkilendirilmektedir. HPBCD'nin literatürde sudaki çözünürlük değeri ≥ 600 mg/mL γ-CD'nin ise 232 mg/mL olarak belirtilmektedir. HPBCD'nin A<sub>L</sub> tipi çözünürlük faz diyagramı oluşturmaması sudaki çözünürlüğüyle ilişkilendirilebilir. γ-CD'nin ise A<sub>L</sub> tipi çözünürlük faz diyagramı

oluşturması diğer doğal CD'lere oranla sudaki çözünürlüğünün daha yüksek olmasından kaynaklanabilmektedir (Kim vd., 2020).

Metanol:su (1:3, h/h) oranında olacak şekilde metanol içerisinde KF, distile su içerisinde HPBCD veya  $\gamma$ -CD çözündürülerek ve bu iki çözeltinin karıştırılmasıyla 1:1 molar oranında berrak çözeltiler elde edilmiştir. Bu çözeltiler 24 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Kompleks elde etmek için -80 °C'de dondurarak kurutma yöntemi kullanılmıştır. İşlemler sonrasında kuru toz halde kompleksler elde edilmiştir. Kompleksler üzerinde farklı ortamlarda çözünürlük, enkapsülasyon etkinliği, morfolojik analiz, FT-IR ve <sup>1</sup>H-NMR analizi çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

### **6.2.2. Katı dispersiyonların hazırlanması**

Metanol:su (1:3, h/h) oranında olacak şekilde metanol içerisinde KF, distile su içerisinde PEG 2000 çözündürülerek ve bu iki çözeltinin karıştırılmasıyla 1:1 kütleli oranda berrak çözelti elde edilmiştir. Bu çözelti 24 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Katı dispersiyon eldesi için -80 °C'de dondurarak kurutma yöntemi kullanılmıştır. İşlemler sonucunda kuru toz halinde katı dispersiyon elde edilmiştir. Katı dispersiyon üzerinde farklı ortamlarda çözünürlük, enkapsülasyon etkinliği, morfolojik analiz, FT-IR ve <sup>1</sup>H-NMR analizi çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Metanol:su (2:3, h/h) oranında olacak şekilde metanol içerisinde KF, distile su içerisinde Soluplus® çözündürülerek ve bu iki çözeltinin karıştırılmasıyla 1:1 kütleli oranda berrak çözelti elde edilmiştir. Bu çözelti 24 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Katı dispersiyon eldesi için -80 °C'de dondurarak kurutma yöntemi kullanılmıştır. İşlemler sonucunda kuru toz halinde katı dispersiyon elde edilmiştir. Katı dispersiyon üzerinde farklı ortamlarda çözünürlük, enkapsülasyon etkinliği, morfolojik analiz, FT-IR ve <sup>1</sup>H-NMR analizi çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

## **6.3. İnküzyon Kompleksleri ve Katı Dispersiyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar**

### **6.3.1. Farklı ortamlarda çözünürlük çalışmaları**

2-HP $\beta$ CD ve  $\gamma$ -CD ile inküzyon kompleksi, Soluplus® ve PEG 2000 ile katı dispersiyon oluşumunun KF'nin distile su, 0,1 N HCl ve pH 6,8 ortamındaki çözünürlük değişimini incelemek için çalışmalar yapılmıştır. KF, KF:2-HP $\beta$ CD, KF: $\gamma$ -CD, KF:Soluplus® ve KF:PEG 2000'in distile sudaki çözünürlükleri sırasıyla  $0,171 \pm 0,003$  mg.mL<sup>-1</sup> (ort  $\pm$  SH),  $82,696^* \text{ mg.mL}^{-1}$  (n=1)  $10,912 \pm 0,079$  mg.mL<sup>-1</sup> (ort  $\pm$  SH),  $7,601 \pm$

0,405 mg.mL<sup>-1</sup> (ort  $\pm$  SH), 4,648  $\pm$  0,264 mg.mL<sup>-1</sup>(ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur (**Tablo 5.5.**). ADT’lerde tükürük sıvısında ve suda iyi çözünürlük istenen bir özellik olduğu için CD komplekslerinden KF: 2-HP $\beta$ CD ve katı dispersiyonlardan KF:Soluplus ADT geliştirmek için avantajlı olabileceği düşünülmüştür (Pfister ve Ghosh 2005; Cilurzo vd., 2018). Ek olarak “FDA-Recommended Dissolution Methods” veritabanında KF için önerilen dissolüsyon yöntemi USP II palet 50 rpm, dissolüsyon ortamı 900 mL su olarak belirtildiğinden sudaki çözünürlüğün artırılması dissolüsyonun geliştirilmesi açısından da önemlidir (http-4).

KF, KF:2-HP $\beta$ CD, KF: $\gamma$ -CD, KF:Soluplus<sup>®</sup> ve KF:PEG 2000’in 0,1 N HCl ortamındaki çözünürlükleri sırasıyla 76,739  $\pm$  4,466 mg.mL<sup>-1</sup> (ort  $\pm$  SH), > 67,462 mg.mL<sup>-1</sup> (n=1), 25,779  $\pm$  3,227 mg.mL<sup>-1</sup> (ort  $\pm$  SH), 26,506  $\pm$  0,032 mg.mL<sup>-1</sup> (ort  $\pm$  SH), 73,940\* mg.mL<sup>-1</sup> (n=1) olarak bulunmuştur (**Tablo 5.5.**). Etkin maddenin 0,1 N HCl’deki çözünürlüğü inklüzyon kompleksleri ve katı dispersiyonlara göre daha yüksek görülmüştür. Etkin maddenin 0,1 N HCl ortamındaki çözünürlüğüne en yakın çözünürlük KF:PEG 2000 katı dispersiyonu göstermiştir. KF:PEG 2000 katı dispersiyonunu yüksek çözünürlükten düşük çözünürlüğe doğru sırasıyla KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksi, KF:Soluplus<sup>®</sup> katı dispersiyonu ve KF: $\gamma$ -CD inklüzyon kompleksi izlemektedir.

KF, KF:2-HP $\beta$ CD, KF: $\gamma$ -CD, KF:Soluplus<sup>®</sup> ve KF:PEG 2000’in pH 6,8 ortamındaki çözünürlükleri sırasıyla 0,160  $\pm$  0,002 mg.mL<sup>-1</sup> (ort  $\pm$  SH), > 22,573 mg.mL<sup>-1</sup> (n=1), 5,348  $\pm$  0,178 mg.mL<sup>-1</sup> (ort  $\pm$  SH), 3,804  $\pm$  0,028 mg.mL<sup>-1</sup> (ort  $\pm$  SH) , 4,117  $\pm$  0,294 mg.mL<sup>-1</sup> (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur. pH 6,8 etkin maddenin çözünürlüğü en az olmakla birlikte çözünürlüğü en çok KF:2-HP $\beta$ CD artırmıştır. Daha sonra sırasıyla yüksek çözünürlükten düşük çözünürlüğe KF: $\gamma$ -CD inklüzyon kompleksi, KF:PEG 2000 katı dispersiyonu ve KF:Soluplus<sup>®</sup> katı dispersiyonu etkin maddenin pH 6,8 ortamındaki çözünürlüğünü artırmıştır. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde distile sudaki çözünürlüğü daha çok artırmaları ve diğer ortamlardaki çözünürlük değerlerinin karşılaştırılabilir olması nedeniyle KF:2-HP $\beta$ CD kompleksinin ve KF:Soluplus<sup>®</sup> katı dispersiyonunun hazırlanacak ADT formülasyonlarında kullanılmasına karar verilmiştir.

### 6.3.2. Enkapsülasyon etkinliği

1:1 molar oranda KF:2-HP $\beta$ CD ve  $\gamma$ -CD kompleksleri ile 1:1 kütleli oranda KF:Soluplus<sup>®</sup> ve KF:PEG 2000 katı dispersiyonları UV spektrofotometri ile analiz edilerek hesaplanan %EE değerleri **Tablo 5.6.**’da verilmiştir. % EE parametresi

değerlendirildiğinde enkapsüle etme kapasitesi çoktan aza doğru sırasıyla  $\gamma$ -CD, Soluplus<sup>®</sup>, 2-HP $\beta$ CD ve PEG 2000 şeklinde bulunmuştur.

### 6.3.3. Morfolojik analiz

SEM, örneğin yüzey morfolojisi, kristal yapısı, kimyasal bileşimi ve örneğin üst yüzeyindeki elektriksel davranış hakkında veri sağlayabilmektedir (Vernon-Parry, 2000). Saf 2-HP $\beta$ CD mikrografında literatür ile uyumlu olarak farklı büyüklüklerde boşluklara sahip olan küresel şekiller gözlemlenmiştir. KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksinde ise yığın halinde düzenlenen poröz yapı gösteren şekiller görülmüştür (Michalska vd., 2017). KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksinde gözlenen yapının saf 2-HP $\beta$ CD, KF ve fiziksel karışımdan yapısal olarak farklı olduğu görülmektedir. Bu sonuçlara göre KF'nin apolar CD kavitesi içerisine yerleşerek inklüzyon kompleksi oluşumu gösterdiğini doğrulayabilmektedir. Saf KF mikrografı ve saf 2-HP $\beta$ CD mikrografı **Şekil 5.7'**deki, fiziksel karışım mikrografı **Şekil 5.10'**deki, KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksi mikrografı **Şekil 5.12'**deki gibidir.

Saf  $\gamma$ -CD mikrografında literatür ile uyumlu olarak kristal yapıda belirli bir şekli olmayan partiküller gözlenmiştir (Arias vd., 2000). KF: $\gamma$ -CD inklüzyon kompleksi mikrografında kabarık, poröz, saf  $\gamma$ -CD'ye göre daha amorf bir yapı gözlenmiştir. KF: $\gamma$ -CD inklüzyon kompleksi mikrografında gözlemlenen görüntü saf  $\gamma$ -CD ve saf KF mikrograflarındaki görüntülerden farklı bir görünüm verdiği için inklüzyon kompleksi oluşumundan bahsedilebilmektedir. Saf KF mikrografı **Şekil 5.7'**deki, saf  $\gamma$ -CD mikrografı **Şekil 5.8'**deki, fiziksel karışım mikrografı **Şekil 5.10'**deki, KF: $\gamma$ -CD inklüzyon kompleksi mikrografı **Şekil 5.12'**deki gibidir.

Saf Soluplus<sup>®</sup> mikrografında literatür ile uyumlu olarak pürüzlü yüzeye sahip küresel partiküller gözlemlenmiştir (Metre vd., 2018). KF:Soluplus<sup>®</sup> katı dispersiyonu mikrografında oldukça kabarık, çok poröz, farklı büyüklüklerde yığın şeklinde bir yapı gözlemlenmiştir. KF:Soluplus<sup>®</sup> katı dispersiyonu mikrografında gözlenen görüntünün fiziksel karışım görüntüsünden farklı olduğu görülmüştür. Bu nedenle yeni bir yapı oluşumundan bahsedilebilir. Saf KF mikrografı **Şekil 5.7'**deki, saf Soluplus<sup>®</sup> mikrografı **Şekil 5.8'**deki, fiziksel karışım mikrografı **Şekil 5.11'**deki, KF:Soluplus<sup>®</sup> katı dispersiyonu mikrografı **Şekil 5.13'**deki gibidir.

Saf PEG 2000 mikrogramı görüntüsü PEG 2000 ince tabaka halinde olduğu için SEM ile belirgin bir görüntü gözlemlenememiştir. Katı dispersiyon oluşumu sonucunda SEM ile amorf yapıda partiküller gözlenmiştir.

#### 6.3.4. FT-IR analizi

Etkin madde, saf CD'ler, polimerler, etkin madde/CD fiziksel karışımları, etkin madde/polimer fiziksel karışımları, CD kompleksleri, polimer katı dispersiyonlarının FT-IR analiz spektrumları **Şekil 5.14-5.21**'de verilmiştir. KF'nin FT-IR analizinde gözlenen 3317,56  $\text{cm}^{-1}$ 'deki -OH gerilme titreşimi, 3070,68  $\text{cm}^{-1}$  ve 3012,81  $\text{cm}^{-1}$ 'deki C-H aromatik gerilme titreşimleri, 1598,99  $\text{cm}^{-1}$ 'deki C=O asimetrik gerilme titreşimi, 1572-1458  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki C=C gerilme titreşimleri (1458,18  $\text{cm}^{-1}$  ve 1571,99  $\text{cm}^{-1}$ ), 1411,89  $\text{cm}^{-1}$ 'deki C=O simetrik gerilme titreşimi, 1335-1305  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki C-N gerilme titreşimleri (1334,74  $\text{cm}^{-1}$  ve 1305,81  $\text{cm}^{-1}$ ), 1082-1064  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki C-O gerilme titreşimleri (1082  $\text{cm}^{-1}$  - 1064,71  $\text{cm}^{-1}$ ), 794-767  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki süstitüe aromatik halkaların C-H deformasyonu ile oluşan düzlem titreşimleri (794,67  $\text{cm}^{-1}$  - 767,67  $\text{cm}^{-1}$ ) piklerinin literatür ile uyumlu olduğu sonucuna ulaştırmıştır (**Şekil 5.14**) (Stolarczyk vd., 2009).

2-HP $\beta$ CD'nin FT-IR analizinde gözlenen 3361,93  $\text{cm}^{-1}$  ve 3334,92  $\text{cm}^{-1}$  O-H gerilme titreşimleri, 2800-3000  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenen C-H ve -CH<sub>2</sub> gruplarının titreşimi (2926,01  $\text{cm}^{-1}$ , 2900,94  $\text{cm}^{-1}$  ve 2879,72  $\text{cm}^{-1}$ ), 1653  $\text{cm}^{-1}$ 'deki O-H eğilme titreşimi, 1147,65  $\text{cm}^{-1}$ 'deki C-O titreşimi gözlenmiştir. 846,75  $\text{cm}^{-1}$ 'deki  $\alpha$ - glikozidik bağın karakteristik absorpsiyon piki gözlenmiştir. ~855  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlemlenen pik,  $\alpha$ -1,4-glikozidik bağ aracılığıyla glikopiranoz üniteleri ile CD'lerin oluştuğuna göstergedir. Ek olarak ~1375  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlemlenen (1361,74  $\text{cm}^{-1}$ ) metil eğilme titreşimi 2-HP $\beta$ CD'nin IR spektrumunda gözlenmiştir. Gözlenen pikler incelendiğinde literatür ile uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır (**Şekil 5.14**) (Nicolescu, Arama, Monciu 2010; Yuan, Liu B. ve Liu H. 2015).

KF:2-HP $\beta$ CD fiziksel karışımının FT-IR analizinde; KF'de gözlenen 3070,68  $\text{cm}^{-1}$  ve 3012,81  $\text{cm}^{-1}$ 'deki C-H aromatik gerilme titreşimleri ve 2-HP $\beta$ CD'de 2800-3000  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenen C-H ve -CH<sub>2</sub> gruplarının titreşimi moleküllerarası etkileşime bağlı olarak kaybolduğu düşünülmektedir. KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksinin FT-IR analizinde; kompleks oluşumuna bağlı olarak KF'nin 3315,56  $\text{cm}^{-1}$ 'deki O-H pikinin 2-HP $\beta$ CD'nin 3334,92  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikiyle birleşerek 3338,78  $\text{cm}^{-1}$ 'de geniş bir pik

oluşturduğu düşünülmektedir. Kompleks oluşumuyla birlikte oluşan hidrojen bağları ve Van der Waals etkileşimine bağlı olarak –CH aromatik titreşiminin frekansında bir azalma gözlenmiş olabileceği düşünülmektedir. KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksinde 2-HP $\beta$ CD'nin 1653 cm<sup>-1</sup>'deki –OH eğilme piki aynı şekilde gözlenmiştir. 1147,65 cm<sup>-1</sup>'deki C-O titreşiminin frekansı artarak 1151,50 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmeye başlamıştır. 846,75 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen  $\alpha$ - glikozidik bağın gösterdiği pik kompleks oluşumuyla birlikte kaybolmuştur. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde başarılı bir şekilde inklüzyon kompleksi oluşumunun gerçekleştiği düşünülebilir.

$\gamma$ -CD'nin FT-IR analizinde gözlenen 3236,55 cm<sup>-1</sup> ve 3350,35 cm<sup>-1</sup> O-H gerilme titreşimleri, 2937,59 cm<sup>-1</sup> ve 2924,09 cm<sup>-1</sup>'deki C-H asimetrik/simetrik gerilme, 1635,64 cm<sup>-1</sup>'de CD'lerdeki mevcut suyun H-O-H deformasyon bandı, 1300-700 cm<sup>-1</sup> aralığındaki C-C iskelet titreşimleri piklerinin literatüre uyumlu olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 5.16) (Alizadeh ve Malakzadeh, 2020).

KF: $\gamma$ -CD fiziksel karışımının FT-IR analizinde O-H gerilme titreşimi yer değiştirerek 3313,71 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. KF'nin –CH aromatik titreşimlerinin frekansında kayma yaşanmıştır.  $\gamma$ -CD'nin –CH asimetrik/simetrik gerilme titreşimlerinde de kayma oluşmuştur.  $\gamma$ -CD'ye ait H-O-H deformasyon bandı kaybolmuştur. KF: $\gamma$ -CD inklüzyon kompleksinin FT-IR analizinde –OH bandında KF ve  $\gamma$ -CD pikleri birleşerek 3336,85 cm<sup>-1</sup> ve 3396 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. H-O-H deformasyon bandında kayma gözlenerek inklüzyon kompleksinin spektrumunda 1697,36 cm<sup>-1</sup> ve 1653 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. 1300-700 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen  $\gamma$ -CD C-C iskelet titreşimleri kayma göstermiştir. KF'ye ait 1335-1305 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlenen C-N gerilme titreşimleri kaybolmuştur. ~ 855 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen  $\alpha$ - glikozidik bağın gösterdiği pik kompleks oluşumuyla birlikte kaybolmuştur. 794,67 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen süstitüe aromatik halkaların C-H deformasyonu ile oluşan düzlem titreşimi kaybolmuştur. Pik yoğunluklarındaki değişim ve dalga boyundaki değişimler değerlendirildiğinde sonuçların inklüzyon kompleksi oluşumunu belirttiği düşünülmektedir.

Inklüzyon kompleksi oluşumunu kanıtlamak için FT-IR spektroskopisi analizi az sayıda veri sunmaktadır. Pik yoğunluğundaki veya dalga boyundaki değişimler kompleks oluşumunun göstergesi olarak kabul edilebilir (Alizadeh ve Malakzadeh, 2020).

Soluplus®'ın FT-IR analizinde gözlenen 3448,72 cm<sup>-1</sup> ve 3550,32 cm<sup>-1</sup>'de O-H gerilme titreşimleri, 2924,09 cm<sup>-1</sup> aromatik C-H gerilmesi, 1732,08 cm<sup>-1</sup> (ester) ve 1631,78 cm<sup>-1</sup>'deki (tersiyer amit) C=O gerilmesi, 1477,47'deki C-O-C gerilmesi ve 1236,37 cm<sup>-1</sup> ile 1193,94 cm<sup>-1</sup>'de C-O gerilmesi titreşimi pikleri literatür ile uyumludur. (Şekil 5.18) (Shamma ve Basha, 2013; Gomaa vd., 2022).

KF:Soluplus® fiziksel karışımının FT-IR analizinde; KF ve Soluplus®'ın –OH gerilme titreşimlerinde (3327 cm<sup>-1</sup> ve 3311,78 cm<sup>-1</sup>) birleşme olduğu düşünülmektedir. KF'nin C-N gerilme titreşiminde kayma gözlenerek 1338,60 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. KF:Soluplus® katı dispersiyonunun FT-IR analizinde –OH bandında genişleme görülerek –OH gerilme titreşimleri 3508,52 cm<sup>-1</sup>, 3360 cm<sup>-1</sup> ve 3317 cm<sup>-1</sup> görülmüştür. Soluplus®'a ait 2924,09 cm<sup>-1</sup>'de görülen aromatik C-H gerilmesi katı dispersiyon oluşumu ile kaybolmuştur. Katı dispersiyon oluşumu ile birlikte bazı aromatik C-H pikleri kaybolmuştur. Soluplus®'a ait C=O ester ve tersiyer amin piklerinde kayma görülerek sırasıyla 1735,93 cm<sup>-1</sup> ve 1600,92 cm<sup>-1</sup>'de görülmüşlerdir. KF:Soluplus® katı dispersiyonunun FT-IR analizinde piklerin yoğunluğu ve dalga boyundaki değişimler değerlendirildiğinde sonuçların katı dispersiyon oluşumunu destekleyebileceği düşünülmektedir.

PEG 2000'in FT-IR analizinde gözlenen yüksek absorpsiyon gösteren 1107,14 cm<sup>-1</sup> C-O gerilme titreşimi, sırasıyla metilen 2883,58 cm<sup>-1</sup> gerilme ve 1465,90 cm<sup>-1</sup> eğilme titreşimi pikleri literatür ile uyumludur. (Şekil 5.20) (Xiang vd., 2013)

KF:PEG 2000 fiziksel karışımının FT-IR analizinde; KF'de görülen 3317,56 cm<sup>-1</sup> -OH gerilme titreşiminde kayma oluşarak 3313,71 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. KF'ye ait C-H aromatik gerilme titreşiminde kayma olup 3072,60 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. KF:PEG 2000 katı dispersiyonunun FT-IR analizinde metilen gerilme titreşimi piklerinin absorpsiyonu azalarak 2881,65 cm<sup>-1</sup>, 2872,01 cm<sup>-1</sup> ve 2860,43 cm<sup>-1</sup>'de görüldüğü düşünülmektedir. PEG 2000'e ait 1465,90 cm<sup>-1</sup> metilen eğilme titreşimi pikinin kaybolduğu düşünülmektedir. PEG 2000'e ait 1107,14 cm<sup>-1</sup>'de görülen C-O gerilme titreşimi pikinin absorpsiyonu azalarak ve kayma göstererek 1101,35 cm<sup>-1</sup>'de gözlemlendiği düşünülmektedir. Piklerin absorpsiyonunu ve dalga boyundaki değişimler göze alındığında katı dispersiyon oluşumunun gerçekleşmiş olabileceği sonucuna varılmıştır.

### 6.3.5. <sup>1</sup>H-NMR analizi

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu inklüzyon kompleksi oluşumunun doğrudan kanıtının elde edilmesinde yararlı bir araç olarak kullanılabilir (Hamdi, Abderrahim ve Meganem, 2010). CD kavitesi içindeki H-3 ve H-5 protonlarında görülen kayma olası bir inklüzyon kompleksi oluşumunu belirtmektedir (Soe vd., 2022). Yukarı yönlü kayma değişimlerinin ev sahibi ve misafir moleküller arası güçlü hidrofobik etkileşime bağlı ve aşağı yönlü kayma değişimlerinin zayıf Vanderwaals etkileşimlerine bağlı olduğu düşünülmektedir (Alizadeh ve Malakzadeh, 2020). Inklüzyon kompleksi oluşumu sırasında misafir molekülün protonlarında aşağı yönlü kayma ve ev sahibi molekülün protonlarında yukarı yönlü kayma gözlenmektedir (Pose-Vilarnovo vd., 2001).

Saf KF, saf 2-HPβCD, saf γ-CD, KF: 2-HPβCD kompleksi, KF: γ-CD kompleksi, KF:Soluplus® katı dispersiyonu, KF:PEG 2000 katı dispersiyonu ve fiziksel karışımlarının <sup>1</sup>H-NMR analiz spektrumları Şekil 5.22-5.29’da verilmiştir. Protonlardaki kimyasal kaymalar incelenerek ( $\Delta\delta$ ) Eşitlik 4.3.’e göre değerlendirilerek Tablo 5.7-5.14’teki sonuçlar bulunmuştur.

Saf 2-HPβCD’ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda gözlenen H-3, H-5 ve H-6 protonlarının pikleri sırasıyla 3,6581, 3,5238 ve 3,5908 ppm’de olup literatür ile uyumludur (Hamdi, Abderrahim ve Meganem, 2009; Yuan, Jin ve Xu, 2012). Kompleksleşme sonrası H-3 ve H-5 protonlarında görülen pikler kaybolmuştur. Kimyasal kayma ( $\Delta\delta$ ) H-6 protonu için 0,0048’dir. KF:2-HPβCD fiziksel karışımı sonrasında H-3 ve H-5 protonu pikleri sırasıyla 3,6915 ppm ve 3,5577 ppm’de görülmüştür. Kimyasal kayma değerleri ( $\Delta\delta$ ) ise H-3 protonu için 0,0334 ve H-5 protonu için 0,0339 olarak görülmüştür. Bu veriler değerlendirilerek KF ile 2-HPβCD arasında moleküller arası etkileşimlerin gerçekleştiği söylenebilmektedir.

Saf KF’nin piperazin halkasından kaynaklı 3,60-3-30 ppm aralığında pikler beklenmektedir. KF’nin <sup>1</sup>H-NMR analiz spektrumunda 3,7147, 3,6516, 3,5884 ppm’de pikler görülmüştür (Stolarczyk vd., 2009). KF’nin protonlarında kompleks oluşumu veya katı dispersiyon oluşumu sonrasında ortaya çıkan aşağı yönlü kayma değerlerinin fiziksel karışım sonrası ortaya çıkan aşağı yönlü kayma değerlerinden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Saf  $\gamma$ -CD'ye ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda gözlenen H-4 protonu piki literatürle uyumlu olarak 3,5964 ppm'de gözlenmiştir (Andersson vd., 1994). Kompleksleşme sonrası aynı pik 3,5979 ppm'de, fiziksel karışımda ise 3,617 ppm'de gözlenmiştir. Kimyasal kaymalar ( $\Delta\delta$ ) sırasıyla 0,0005 ve 0,0191'dir. Kimyasal kayma değerleri incelendiğinde  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu sonuçlarına göre inklüzyon kompleksi oluşumundan bahsedilebilmektedir.

Saf Soluplus®'a ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda literatürle uyumlu olarak hidrofobik kısımlardan kaynaklı (polivinil kaprolaktam ve polivinil asetat) 1,9508, 1,8952 ve 1,6159 ppm'de (1,2 – 3,2 ppm arasında) pikler gözlenmiştir. Hidrofilik kısımdan (polietilen glikol) kaynaklı olarak da literatür ile uyumlu olarak 3,6 ppm civarında pikler (3,6570, 3,5898 ve 3,4863 ppm) gözlenmiştir (Xia vd 2016). Katı dispersiyon oluşumu sonrası hidrofobik kısımdan kaynaklı pikler kaybolmuştur. 3,6 ppm civarında gözlenen hidrofilik kısımdan kaynaklanan pikler ise 3,6669 ve 3,5928 ppm'de gözlenmiştir. Katı dispersiyon oluşumu sonrası gözlenen kimyasal kaymalar ( $\Delta\delta$ ) sırasıyla 0,0099 ve 0,003 olarak bulunmuştur. KF:Soluplus® fiziksel karışımının  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda Soluplus®'ın hidrofilik kısmından kaynaklanan pikler 3,6829, 3,6158 ve 3,5490 ppm'de gözlenmiştir. Fiziksel karışım sonrası gözlenen kimyasal kaymalar ( $\Delta\delta$ ) sırasıyla 0,0259, 0,026 ve 0,0627 ppm olarak bulunmuştur.

Saf PEG 2000'e ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda 3,6 ppm civarında gözlenen piklerin literatür ile uyumlu olarak (3,5878 ve 3,4881 ppm) PEG 2000'in metilen protonlarına ait olduğu düşünülmektedir (Lu, vd. 2008; Zainuddin vd., 2016). Katı dispersiyon oluşumu sonrası 3,6099 ppm ve 3,5432 ppm'de pikler gözlenmiştir. Katı dispersiyon oluşumu sonrası gözlenen kimyasal kaymalar ( $\Delta\delta$ ) sırasıyla 0,0221 ve 0,0551 olarak bulunmuştur. Fiziksel karışım sonrasında 3,6307 ve 3,5637 ppm'de pikler gözlenmiştir. Fiziksel karışım sonrası gözlenen kimyasal kaymalar ( $\Delta\delta$ ) sırasıyla 0,0429 ve 0,0756 ppm olarak bulunmuştur.

#### **6.4. Formülasyon Çalışmaları**

##### **6.4.1. Ketiapin fumarat içeren ağızda dağılabilir tabletler geliştirilmesi üzerine çalışmalar**

ADT formülasyonlarında süper dağıtıcı olarak ağızda dağılabilir tablet formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan kroskarmelloz sodyum kullanılmıştır. Kroskarmelloz sodyumun iyi kapiler etki ve hızlı şişebilme özellikleri vardır; hızlı

dağılma ve dissolüsyona yardımcı olur (Gulsun vd., 2020). Uzun lif şeklindeki yapısı sayesinde tablet matrisini oluşturan partiküller arası mesafeyi artırarak dağılma sürecini hızlandırabilmektedir (Parfati ve Rani, 2018).

İlk dolgu maddesi olarak farklı oranlarda laktoz monohidrat kullanılmıştır. Laktoz monohidrat doğrudan basılabilir olmayan bir dolgu maddesi olarak ağızda hissedilen pürüzlü dokudan kaçınılması ve dissolüsyonu iyileştirmek için seçilmiştir (Bandari vd., 2008).

İkinci dolgu maddesi olarak farklı oranlarda mikrokristalin selüloz kullanılmıştır. Mikrokristalin selüloz iyi toz akış özelliklerine sahip bir yardımcı maddedir. ADT formülasyonlarında mikrokristalin selüloz kullanımı partiküllerin mekanik olarak kenetlenme yeteneği ve plastik deformasyona bağlı olarak tabletlerin mekanik dayanıklılığını artırmaktadır (Al-Khattawi vd., 2014). Mikrokristalin selüloz dağıtıcı özelliği ile dağılma zamanını geliştirebilmektedir (Douroumis, Gryczke ve Schminke, 2011). Mikrokristalin selüloz suda çözünmediği için ağızda dağıldığında hoş olmayan bir doku ve tat oluşumu gözlenebilmektedir (Stoltenberg ve Breitzkreutz, 2011). Bu nedenle tercihen formülasyondaki mikrokristalin selüloz oranının düşük olması tat ve doku ile ilgili karşılabilecek sorunları azaltmaktadır.

Sakkarin ADT’lerde yaygın kullanılan bir tatlandırıcıdır. ADT formülasyonları geliştirirken ağırlıkça %1 oranda sakkarin sodyum kullanılmıştır. Sakkarin sodyum suda çözünebilir bir tatlandırıcı olarak ADT’lerde tadın geliştirilmesine yardımcı olmaktadır. Sakkarin sodyumun sükroza göre 300-600 kat tatlandırıcı gücü vardır (Sheskey, Cook ve Cable, 2017). Bu sebeple formülasyon çalışmasında sakkarin sodyum kullanılması düşünülmüştür.

Kaydırıcı olarak %1 oranında magnezyum stearat tercih edilmiştir. Yüksek miktarda kaydırıcı kullanmak tablet sertliğini ve dağılma oranını olumsuz etkileyebilmektedir (Hellberg vd., 2021). Bu nedenle ağırlıkça %1 oranda kaydırıcı eklemenin uygun olacağı düşünülmüştür. Magnezyum stearat yüksek spesifik yüzey alanı sayesinde sodyum stearil fumarata göre basım aşamasında tabletin mühreden çıkmasını daha çok iyileştirmektedir (Tranová vd., 2022).

## 6.4.2. Toz akışı özelliklerinin değerlendirilmesi

### 6.4.2.1. Plasebo toz karışımlarının özelliklerinin değerlendirilmesi

Etkin madde içermeyen plasebo toz karışımlarının toz akış özellikleri görünen hacim ( $V_0$ ), yerleştirilmiş hacim ( $V_s$ ), basılabilirlik indeksi ve Hausner oranı ile değerlendirilmiştir. Toz akış özellikleri toz karışımı ile tablet basılabilirliğini belirlemek açısından önemlidir. F1\*, F2\*, F3\* plasebo formülasyonlarının görünen hacim değerleri sırası ile 11, 13,333, 15,333 mL (ort) olarak bulunmuştur. F1\*, F2\*, F3\* plasebo formülasyonlarının yerleştirilmiş hacmi ise sırasıyla 8,833, 10,5, 13,667 mL (ort) olarak bulunmuştur. Toz akışının iyileştikçe yerleştirilmiş hacim ( $V_s$ ) ve görünen hacim arasındaki oransal farkın az olduğunun görülmesi beklenmektedir.

F1\*, F2\*, F3\* plasebo formülasyonların basılabilirlik indisi değerleri sırasıyla  $19,394 \pm 2,950$ ,  $21,154 \pm 1,923$ ,  $10,833 \pm 0,833$  (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur. F1\*, F2\* ve F3\* plasebo formülasyonlarının basılabilirlik indisi Türk Farmakopesi'ndeki akışkanlık ölçeğine göre yorumlandığında F3\*'ün akış özelliği iyi, F1\*'in akış özelliği iyice, F2\*'nin akış özelliği ise orta olarak bulunmuştur.

F1\*, F2\*, F3\* plasebo formülasyonlarının Hausner oranı sırası ile  $1,244 \pm 0,047$ ,  $1,270 \pm 0,011$ ,  $1,122 \pm 0,011$  (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur. F1\*, F2\* ve F3\* plasebo formülasyonlarının Hausner oranı Türk Farmakopesi'ndeki akışkanlık ölçeğine göre yorumlandığında F3\*'ün akış özelliği iyi, F1\*'in akış özelliği iyice, F2\*'nin akış özelliği ise orta olarak bulunmuştur. Basılabilirlik indisi ve Hausner oranı birbiri ile ilişkili değerler olduğu için akışkanlık ölçeği yorumları benzer elde edilmiştir.

F1\*, F2\*, F3\* plasebo formülasyonlarının yığın açısı sırası ile  $25,111 \pm 1,391$ ,  $32,122 \pm 2,049$ ,  $30,697 \pm 0,756$  derece (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur. F1\*, F2\* ve F3\* plasebo formülasyonlarının yığın açısı Türk Farmakopesi'ndeki akış özelliğine göre değerlendirildiğinde F1\*'in akış özelliği çok iyi, F2\* ve F3\*'ün akış özelliği ise iyi olarak yorumlanmıştır. F1\*, F2\* ve F3\*'ün basılabilirlik indisi, Hausner oranı ve yığın açısı incelendiğinde tablet basılabilirliği açısından yığın açısı çok iyi ve basılabilirlik indisi ile Hausner oranı iyice olarak yorumlanan F1\* formülasyonunun F2\* ve F3\*'e göre avantajlı olabileceği düşünülmüştür.

#### 6.4.2.2. Etkin madde içeren toz karışımlarının özelliklerinin değerlendirilmesi

Etkin madde içeren F1, F2, F3 toz karışımlarının toz akış özellikleri görünen hacim ( $V_0$ ), yerleştirilmiş hacim ( $V_s$ ), basılabilirlik indeksi ve Hausner oranı ile değerlendirilmiştir. F1, F2, F3 formülasyonlarının basılabilirlik indeksi sırası ile  $12,088 \pm 2,198$ ,  $14,861 \pm 1,959$ ,  $15,359 \pm 1,820$  (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur. F1, F2, F3 formülasyonlarının Hausner oranı Türk Farmakopesi'ndeki akışkanlık ölçeğine göre yorumlandığında F1 ve F2'nin akış özelliği iyi, F3'ün akış özelliği iyice olarak bulunmuştur. F1, F2, F3 formülasyonlarının Hausner oranı sırası ile  $1,139 \pm 0,028$ ,  $1,176 \pm 0,028$ ,  $1,183 \pm 0,025$  (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur. F1, F2, F3 formülasyonlarının Hausner oranı Türk Farmakopesi'ndeki akışkanlık ölçeğine göre değerlendirildiğinde F1 ve F2'nin akış özelliği iyi, F3'ün akış özelliği iyice olarak yorumlanmıştır.

F1, F2, F3 formülasyonlarının yığın açısı sırası ile  $30,095 \pm 0,985$ ,  $34,531 \pm 0,641$ ,  $31,151 \pm 0,642$  (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur. F1, F2, F3 formülasyonlarının yığın açısı Türk Farmakopesi'ndeki akışkanlık ölçeğine göre değerlendirildiğinde F1, F2 ve F3'ün akış özelliği iyi olarak yorumlanmıştır.

F1\* plasebo formülasyonunun basılabilirlik indeksi ve Hausner oranı açısından akış özelliğinin iyice olması ve yığın açısı açısından akış özelliğinin çok iyi olması nedeniyle; F1 formülasyonunun ise basılabilirlik indeksi, Hausner oranı ve yığın açısı açısından akış özelliğinin iyi olması nedeniyle F1 formülasyonunun tablet basılabilirliği yönünden daha avantajlı olabileceği düşünülmüştür.

KF:2-HP $\beta$ CD formülasyonu toz karışımının basılabilirlik indeksi ve Hausner oranı sırası ile  $13,492 \pm 3,172$  ve  $1,160 \pm 0,050$  (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur. KF:2-HP $\beta$ CD formülasyonu Türk Farmakopesi'ndeki akışkanlık ölçeğine göre değerlendirildiğinde akış özelliği iyi olarak yorumlanmıştır. KF:2-HP $\beta$ CD formülasyonu toz karışımının yığın açısı ise  $37,703 \pm 0,143$  (ort) olarak gözlemlenmiştir. Yığın açısı Türk Farmakopesindeki akışkanlık ölçeğine göre değerlendirildiğinde orta (yardım gerekmez) sonucuna varılmıştır.

KF:Soluplus® formülasyonu toz karışımının basılabilirlik indeksi ve Hausner oranı sırası ile  $16,944 \pm 1,806$  ve  $1,205 \pm 0,026$  (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur. KF:Soluplus® formülasyonu Türk Farmakopesi akışkanlık ölçeğine göre değerlendirildiğinde akış özelliği iyice olarak yorumlanmıştır. KF:Soluplus® formülasyonu toz karışımının yığın

açısı ise  $36,189 \pm 0,351$  olarak bulunmuştur. Yığın açısı Türk Farmakopesi'ndeki akışkanlık ölçeğine göre yorumlandığında orta (yardım gerekmez) sonucuna varılmıştır. KF:2-HP $\beta$ CD ve KF:Soluplus<sup>®</sup> formülasyonları toz karışımları toz akış özellikleri değerlendirildiğinde tablet basılabilirliği açısından yeterli bulunmuştur.

#### **6.4.3. Etkin madde içeren toz karışımlarının homojenitesinin değerlendirilmesi**

F1, KF:2HP $\beta$ CD, KF:Soluplus<sup>®</sup> formülasyonu toz karışımları homojenite yönünde değerlendirildiğinde 80 mg toz karışımı içerisindeki etkin madde miktarı F1 için  $4,257 \pm 0,035$  mg, KF:2HP $\beta$ CD formülasyonu için  $4,293 \pm 0,109$  mg, KF:Soluplus<sup>®</sup> formülasyonu için  $3,981 \pm 0,037$  mg (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur. F1, KF:2HP $\beta$ CD ve KF:Soluplus<sup>®</sup> formülasyonlarının % geri kazanım değerleri ise sırasıyla  $106,429 \pm 0,887$ ,  $107,326 \pm 2,728$ ,  $99,520 \pm 0,924$  (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur. Sonuçlar değerlendirildiğinde tüm formülasyonlar için homojenitenin sağlandığı düşünülmüştür.

#### **6.5. Tabletler Üzerinde Gerçekleştirilen *İn Vitro* Karakterizasyon Çalışmaları**

##### **6.5.1. Tabletler üzerinde gerçekleştirilen miktar tayini**

F1, KF:2HP $\beta$ CD, KF:Soluplus<sup>®</sup> formülasyonuna sahip ADT'ler ile yapılan miktar tayini çalışması sonucu **Tablo 5.20.**'de sunulmuştur. Sonuçlar incelendiğinde F1, KF:2HP $\beta$ CD, KF:Soluplus<sup>®</sup> ADT'lerde etkin madde miktarı sırasıyla  $10,258 \pm 0,069$ ,  $9,050 \pm 0,085$ ,  $7,222 \pm 0,231$  mg (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur. % Geri kazanım değerleri ise F1 ADT için  $102,579 \pm 1,207$ , KF:2HP $\beta$ CD ADT için  $89,952 \pm 0,844$  KF:Soluplus ADT için  $72,447 \pm 2,320$  bulunmuştur.

##### **6.5.2. Dağılma süresi**

F1, F2, F3 KF:2-HP $\beta$ CD, KF:Soluplus ADT'lerin dağılma süresi **Şekil 5.38.**, **Şekil 5.39.** ve **Tablo 5.21.**'de verilmiştir. F1, F2 ve F3, KF:2-HP $\beta$ CD ve KF:Soluplus<sup>®</sup> ADT'lerin dağılma süresi sırası ile  $9,833 \pm 0,753$ ,  $51,333 \pm 2,805$ ,  $7,833 \pm 0,753$ ,  $55,833 \pm 11,427$ ,  $58,167 \pm 12,432$  (ort  $\pm$  SH) saniye olarak bulunmuştur. KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksi içeren formülasyon ve KF:Soluplus<sup>®</sup> katı dispersiyonu içeren formülasyonda dağılma süresinin saf etkin madde içeren formülasyonlara göre daha uzun olması, liyofilizasyon işlemi sırasında ıslanma ve kurutma işleminden dolayı karışımdaki tozların birbirine kenetlenmesi ve kompleks veya katı dispersiyonun tamamen nemden arındırılmaması nedeniyle beklenen bir durum olduğu düşünülmektedir (Siow, Heng ve Chan, 2016). Dağılma süreleri değerlendirildiğinde F1, F2, F3, KF:2-HP $\beta$ CD ve

KF:Soluplus® ADT'lerin hepsinin *in vitro* dağılma zamanı Avrupa Farmakopesi'nde ağızda dağılabilir tabletler için belirtilen en fazla 3 dakika içerisinde dağılma şartına uygun olduğu görülmüştür. Saf etkin madde içeren ADT'ler dağılma zamanına göre sıralandığında  $t_{F2} > t_{F1} > t_{F3}$  olduğu görülmüştür. F3 formülasyonunun dağılma zamanının F1'e göre daha kısa olmasının belirli oranlarda  $\alpha$ -laktöz monohidrat ve mikrokristalin selüloz kullanımı yerine dolgu maddesi olarak sadece, dağıtıcı özelliği olan mikrokristalin selülozun tercih edilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Yalnız yüksek miktarda mikrokristalin selüloz kullanımı ağızda pürüzlü, hoş olmayan bir his bırakabileceğinden dolayı F3'e en yakın dağılma zamanını gösteren F1 formülasyonu optimum formülasyon olarak seçilmiştir. Çalışmanın devamında toz karışımının homojenitesinin değerlendirilmesi, tabletler üzerinde gerçekleştirilen miktar tayini, çap ve kalınlık, ortalama ağırlık, kırılmaya karşı direnç ve *in vitro* çözünme hızı testlerinde F1 formülasyonunun kullanılmasına karar verilmiştir.

#### 6.5.3. Ortalama ağırlık

F1, KF:2-HP $\beta$ CD ve KF:Soluplus® ADT'lerin ortalama ağırlıkları sırasıyla  $198,611 \pm 1,018$ ,  $200,334 \pm 1,975$  ve  $199,010 \pm 1,262$  mg (ort  $\pm$  SS) olduğu görülmüştür. F1, KF:2-HP $\beta$ CD ve KF:Soluplus® ADT'lerin ortalama ağırlık sapması % RSD değerleri sırasıyla 0,512, 0,986 ve 0,634 olarak %1'in altında bulunmuştur. Ortalama ağırlık testi sonuçlarına göre ortalama ağırlık sapmasının düşük olduğu söylenebilmektedir.

#### 6.5.4. Çap ve kalınlık

Tablet çapı ve kalınlığı basımı için seçilen mühre ve zımbaya bağlıdır ve iyi toz akış özellikleri gösteren tozlar için değişmesi beklenmez (Gulsun vd., 2018). F1, KF:2-HP $\beta$ CD ve KF:Soluplus® ADT'lerin ortalama kalınlık değerleri sırasıyla  $1,384 \pm 0,049$ ,  $1,442 \pm 0,029$ ,  $1,453 \pm 0,023$  mm (ort  $\pm$  SS) olarak bulunmuştur. F1, KF:2-HP $\beta$ CD, KF:Soluplus® ADT'lerin kalınlık parametresi için %RSD'leri sırasıyla 3,527, 1,983 ve 1,558 olarak belirlenmiştir. Tek yönlü varyans analizi yapıldığında kalınlık parametresi için istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Basım kuvveti aynı olmasına rağmen kalınlıkta gözlenen farklılık yardımcı madde oranlarının farklı olması ve etkin maddenin formülasyonlarda saf etkin madde, inklüzyon kompleksi ve katı dispersiyon olarak bulunmasına bağlı olarak gerçekleşmiştir.

F1, KF:2-HP $\beta$ CD ve KF:Soluplus® ADT'lerin ortalama çap değerleri sırasıyla  $12,107 \pm 0,014$ ,  $12,058 \pm 0,108$ ,  $12,113 \pm 0,014$  mm (ort  $\pm$  SS) olarak belirlenmiştir. F1,

KF:2-HP $\beta$ CD, KF:Soluplus<sup>®</sup> ADT'lerin  $\phi$ ap parametresi i $\phi$ in % RSD değerleri sırası ile 0,117, 0,899 ve 0,117 olarak belirlenmiştir. Bu verilerden yola  $\phi$ ıkılarak tek y $\phi$ nl $\phi$  varyans analizi yapıldığında anlamlı bir fark elde edilememiştir ( $p > 0,05$ ). Form $\phi$ lasyonların  $\phi$ apının kendi i $\phi$ inde ve birbiriyle benzer olduğu sonucuna varılmıştır.

$\phi$ ap ve kalınlık parametreleri ile ilgili t $\phi$ m veriler incelendiğinde ADT form $\phi$ lasyonlarının  $\phi$ ap ve kalınlıklarının tablet basılabilirliğinin tekrarlanabilirliği a $\phi$ ısından yeterli olabileceği sonucuna varılmıştır.

#### **6.5.5. Kırılmaya karşı diren $\phi$**

ADT'lerde ağızda dağılımının erken başlayabilmesi i $\phi$ in kırılmaya karşı direncin d $\phi$ ř $\phi$ k seviyelerde tutulması gerekmektedir (Bandari vd., 2008). F1, KF:2-HP $\beta$ CD, KF:Soluplus<sup>®</sup> ADT'lerin sertlik değerleri sırası ile  $13,375 \pm 0,981$ ,  $15,433 \pm 2,350$  ve  $16,967 \pm 1,701$  N olarak bulunmuştur. Form $\phi$ lasyonların kırılmaya karşı diren $\phi$  değerleri ile tek y $\phi$ nl $\phi$  varyans analizi yapıldığında form $\phi$ lasyonlar arası anlamlı bir fark elde edilememiştir ( $p > 0,05$ ). Bu nedenle t $\phi$ m form $\phi$ lasyonların sertlik değerlerinin benzer olarak g $\phi$ r $\phi$ ld $\phi$ ę $\phi$  s $\phi$ ylenebilir. Tablet sertliği ve dağılma s $\phi$ uresi doğrudan ilişkili olduğundan tablet sertliğinin d $\phi$ ř $\phi$ k seviyede g $\phi$ r $\phi$ lmesi dağılma zamanını geliştirebilir.

#### **6.5.6. İ $\phi$ n vitro $\phi$ öz $\phi$ nme hızı $\phi$ alışmaları**

##### **6.5.6.1. ADT'ler $\phi$ zerinde ger $\phi$ ekleştirilen $\phi$ öz $\phi$ nme hızı $\phi$ alışmaları**

*In vitro*  $\phi$ öz $\phi$ nme hızı  $\phi$ alışması ilacın *in vivo* biyoyararlanımı i $\phi$ in bir  $\phi$ ng $\phi$ r $\phi$  sunmaktadır. KF, BCS 2 sınıfı d $\phi$ ř $\phi$ k  $\phi$ öz $\phi$ n $\phi$ rl $\phi$ k, y $\phi$ ks $\phi$ k permeabilite g $\phi$ steren bir etkin madde olduğu i $\phi$ in oral yolla kullanımda etkin madde absorpsiyonunu kısıtlayan basamak gastrointestinal kanalın b $\phi$ l $\phi$ mlerine  $\phi$ özelti şeklinde iletilememesinden kaynaklı,  $\phi$ öz $\phi$ nme hızı olmaktadır. Bu nedenle KF'nin  $\phi$ öz $\phi$ nme hızının geliştirilmesi  $\phi$ nem taşımaktadır (Dressman vd., 1998; DeVane ve Nemeroff, 2001).

ADT'lerin  $\phi$ öz $\phi$ nme hızı testlerinde  $\phi$ oğunlukla USP 2 palet aparatı 50 rpm karıştırma hızında tercih edilmektedir. ADT'nin  $\phi$ öz $\phi$ nme hızının konvansiyonel tablet i $\phi$ in  $\phi$ nerilen koşullarda ger $\phi$ ekleştirilmesi de bir  $\phi$ ıkış noktası oluşturmaktadır (Klancke, 2003). USP 1 sepet aparatının kullanımı ise d $\phi$ ř $\phi$ k karıştırma hızlarında etkili bir karıştırmanın sağlanamaması ve partik $\phi$ llerin sepet i $\phi$ inde birikmesi nedeniyle pek tercih edilmemektedir (Kraemer vd., 2012). Bu nedenlerle FDA veri tabanında KF tabletler i $\phi$ in belirtilen 50 rpm karıştırma hızında USP 2 palet aparatı ile distile su (degaze) ortamında

çözünme hızı çalışmalarının gerçekleştirilmesine karar verilmiştir. Çözünme profilini daha ayrıntılı gözlemleyebilmek için 2., 4., 6. ve 8. dakikalarda da örnek alınmasına karar verilmiştir (http-4).

F1, KF:2-HP $\beta$ CD, KF:Soluplus ADT'lerin çözünme hızı çalışmaları 37 °C sıcaklıkta distile su ortamı içerisinde 45 dakika boyunca 2., 4., 6., 8., 10., 20., 30. ve 45. dakikalarda örnek alınarak yapılmıştır.

F1 ve KF:2-HP $\beta$ CD ADT'ler 6. dakikada sırasıyla  $93,738 \pm 2,147$  ve  $93,361 \pm 5,487$  (ort  $\pm$  SH) % kümülatif salım göstermişlerdir. KF:Soluplus ADT ise 10. dakikada  $88,190 \pm 1,891$  (% ort  $\pm$  SH) kümülatif salım göstermiştir. İlk 10 dakika içerisinde KF:Soluplus ADT'de çözünmenin diğer ADT'lere göre yavaş gerçekleşmesinin nedeni; Soluplus®'ın çözünme hızı testi esnasında şişmesi ve KF'nin de molekül ağırlığı yüksek olduğu için jel tabakadan yavaş bir şekilde çözünme ortamına difüze olması olduğu düşünülmektedir (Slámová vd., 2020). Çözünme hızı profillerinde 15 dakika içerisinde %85 kümülatif salım görülmesi profillerin benzerliğini göstermektedir. Bu nedenle F1, KF:2-HP $\beta$ CD, KF:Soluplus ADT'lerin çözünme hızı benzer olarak yorumlanabilmektedir (Diaz vd., 2016). 45 dakika sonunda F1, KF:2-HP $\beta$ CD ve KF:Soluplus ADT'lerin % kümülatif salımı sırasıyla  $99,502 \pm 1,453$ ,  $98,221 \pm 3,752$   $100.007 \pm 1,357$  (ort  $\pm$  SH) olarak bulunmuştur. Çözünme hızı testi sonunda her bir ADT formülasyonu için %100'e yakın kümülatif salım değerleri bulunmuştur.

ADT'ler ile yapılan *in vitro* çözünme hızı çalışması değerlendirildiğinde doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan KF:2-HP $\beta$ CD kompleksi veya KF:Soluplus katı dispersiyonu içeren ADT'ler ile saf etkin madde içeren F1 formülasyonuna göre belirgin bir çözünme hızı artışı elde edilememiştir. KF:2-HP $\beta$ CD kompleksi veya KF:Soluplus katı dispersiyonu içeren ADT'lerin çözünme hızı testi inklüzyon kompleksi veya katı dispersiyon oluşumu ile çözünürlük artışını göstermede yeterli olamamıştır. Bunun nedeninin çözünürlük testi yapılırken karıştırma süresinin daha uzun (24 saat) ve karıştırma hızının daha yüksek (100 rpm) olması nedeniyle çözünürlük artışının daha net olarak gözlemlenebilmesi olduğu düşünülmektedir.

#### **6.5.6.2. Saf KF, kompleks ve katı dispersiyonlar üzerinde gerçekleştirilen çözünme hızı çalışmaları**

Saf KF, KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksi ve KF:Soluplus katı dispersiyonunun çözünme hızı çalışmaları 37 °C sıcaklıkta distile su ortamı içerisinde 45 dakika boyunca 2., 4., 6., 8., 10., 20., 30. ve 45. dakikalarda örnek alınarak yapılmıştır.

Saf KF, KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksi ve KF:Soluplus katı dispersiyonunun % kümülatif salım değerleri 2. dakikada sırasıyla  $98,693 \pm 5,625$ ,  $107,045 \pm 3,691$  ve  $104,148 \pm 2,545$  olarak 45. dakikada ise sırasıyla  $102,054 \pm 1,583$ ,  $102,842 \pm 3,770$  ve  $105,599 \pm 0,131$  olarak bulunmuştur. Saf KF, KF:2-HP $\beta$ CD inklüzyon kompleksi ve KF:Soluplus katı dispersiyonunun serbest formda çözünme hızlarının ADT halindeki çözünme hızlarına göre yüksek olması; ADT'lerde *in vitro* çözünme hızı testinde tabletin dağılması için belirli bir süre geçmesinden dolayı olduğu düşünülmektedir.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

- KF, şizofreni, bipolar I bozukluğun manik epizotlarında ve bipolar bozukluk depresif epizotlarında kullanılan atipik antipsikotik bir etkin maddedir. Endikasyon dışı olarak jeneralize anksiyete bozukluğunda da kullanılmaktadır (Kreys ve Phan, 2015). Psikiyatrik sorunları olan hastalar açısından KF'nin ADT formülasyonları geliştirilmesinin hasta uyuncunu geliştirmek için yararlı olabileceği düşünülmüştür.
- ICH Q2(R1) kılavuzunda yer alan doğrusallık, doğruluk, kesinlik, seçicilik, teşhis sınırı, tayin sınırı, çalışma aralığı parametreleri incelenmiştir (ICH Q2(R1), 2005). UV spektrofotometri ile yapılan analitik validasyon çalışmalarında; doğrusallık regresyon eşitliğinin korelasyon katsayısı ile kanıtlanmıştır. Doğruluk çalışmasında elde edilen değerler  $\pm\%2$  geri kazanım değerlerine uygun olduğu için kriterlere uyum sağlamıştır (Green, 1996). Gün-içi ve günler-arası %RSD değerleri belirlenerek yöntemin kesinliği gösterilmiştir. LOD ve LOQ değerleri kalibrasyon eğrisi yardımıyla hesaplanarak analitik validasyonun hassasiyeti belirlenmiştir. Seçicilik çalışması için saf 2-HP $\beta$ CD, saf  $\gamma$ -CD, PEG 2000 ve Soluplus<sup>®</sup> ve distile suyun UV spektrofotometride spektrumları alınarak seçicilik gösterilmiştir. Distile su ortamında etkin maddenin 37,5 °C 120 dakika boyunca kararlılığı incelenerek etkin maddede belirtilen süre içinde bozunma olmadığı gösterilmiştir. Tüm parametreler incelendiğinde yapılan analitik validasyonun çalışmalarda güvenli şekilde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.
- 2-HP $\beta$ CD ve  $\gamma$ -CD ile çözünürlük faz diyagramı çalışmaları yapılarak çözünürlük faz diyagramları 1:1 molar oranda kompleksleşme gösteren A<sub>L</sub> tipi faz diyagramı olarak belirlenmiştir. Dondurarak kurutma yöntemiyle CD komplekslerinin hazırlanması için metanol:su oranı belirlenerek liyofilizasyon yöntemi basamakları izlenmiştir ve başarılı bir şekilde kompleks tozları elde edilmiştir.
- Soluplus<sup>®</sup> ve PEG 2000 polimerleri ile çözünmenin gerçekleşmesi için gerekli metanol:su oranı belirlenerek liyofilizasyon yöntemi basamakları izlenmiştir ve başarılı bir şekilde katı dispersiyonlar elde edilmiştir.
- Elde edilen KF:2-HP $\beta$ CD, KF: $\gamma$ -CD kompleksleri ve KF:Soluplus, KF:PEG 2000 katı dispersiyonları ile 0,1 N HCl, distile su ve pH 6,8 ortamlarında çözünürlük deneyi yapılmıştır. Etkin maddeye göre distile sudaki çözünürlüğü CD komplekslerinden KF:2-HP $\beta$ CD, katı dispersiyonlardan KF:Soluplus daha çok artırdığı için ADT formülasyonlarında bu kompleks ve katı dispersiyonun kullanılmasına karar verilmiştir.

- KF:2-HP $\beta$ CD, KF: $\gamma$ -CD kompleksi ve KF:Soluplus, KF:PEG 2000 enkapsülasyon etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada enkapsüle etme kapasitesi çoktan aza doğru sırasıyla  $\gamma$ -CD, Soluplus<sup>®</sup>, 2-HP $\beta$ CD ve PEG 2000 şeklinde bulunmuştur.
- Saf KF, saf 2-HP $\beta$ CD, saf  $\gamma$ -CD, saf Soluplus<sup>®</sup>, saf PEG 2000; KF/2-HP $\beta$ CD, KF/ $\gamma$ -CD, KF/Soluplus, KF/PEG 2000 fiziksel karışımları; KF:2-HP $\beta$ CD kompleksi,  $\gamma$ -CD kompleksi, KF:Soluplus katı dispersiyonu, KF:PEG 2000 katı dispersiyonunun morfolojik özellikleri incelendiğinde kompleks ve katı dispersiyonların saf madde ve fiziksel karışımlara göre gösterdiği farklılıklar yardımıyla inklüzyon kompleksi ve katı dispersiyon oluşumu belirlenmiştir.
- FT-IR sonuçlarına göre KF:2-HP $\beta$ CD kompleksi,  $\gamma$ -CD kompleksi, KF:Soluplus katı dispersiyonu ve KF:PEG 2000 katı dispersiyonunda saf maddelere göre pik yoğunluğu ve dalga boyundaki değişimler nedeniyle başarılı bir şekilde inklüzyon kompleksi ve katı dispersiyon oluşumu gözlemlenmiştir.
- <sup>1</sup>H-NMR sonuçlarına göre 2-HP $\beta$ CD ve  $\gamma$ -CD'nin protonlarında kompleksleşme sonrası yukarı yönlü kimyasal kayma görülmesi ve KF'nin protonlarında aşağı yönlü kimyasal kayma görülmesi inklüzyon kompleksi oluşumunu kanıtlamıştır (Pose-Vilarnovo vd., 2001). Soluplus ve PEG 2000 ile katı dispersiyon oluşumu sonrası da polimerlerin protonlarında yukarı yönlü kimyasal kaymalar ve KF'nin protonlarında aşağı yönlü kimyasal kaymalar gözlemlenmiştir.
- ADT formülasyonlarında süper dağıtıcı olarak %10 oranında kroscarmelloz sodyum, dolgu maddesi olarak farklı oranlarda alfa laktoz monohidrat ve mikrokristalin selüloz, tatlandırıcı olarak %1 oranında sakkarin sodyum, kaydırıcı olarak %1 oranında magnezyum stearat kullanılmıştır.
- Plasebo ve etkin madde içeren farklı formülasyona sahip toz karışımlarının toz akış özellikleri basılabilirlik indisi, Hausner oranı, yığın açısı açısından değerlendirilmiştir. F1 toz karışımının toz akış özellikleri F2 ve F3 toz karışımının toz akış özelliklerine göre daha üstün bulunmuştur. KF:2-HP $\beta$ CD, KF:Soluplus formülasyonları toz karışımlarının da toz akış özellikleri değerlendirilerek tablet basılabilirliğinin tekrarlanabilirliği için uygun bulunmuştur.
- F1, KF:2HP $\beta$ CD, KF:Soluplus<sup>®</sup> formülasyonu toz karışımları için homojenite testi yapılarak toz karışımlarında homojenitenin sağlandığı gösterilmiştir.

- Eksantrik tablet makinesinde doğrudan basım yöntemiyle F1, F2, F3 KF:2-HPβCD, KF:Soluplus® tabletler başarılı bir şekilde basılmıştır. Tüm ADT'lerin dağılma zamanı Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen 3 dakikadan az dağılma süresi limitini karşılamıştır (Ph. Eur. 10, 2019, s. 939). Toz akışı ve dağılma hızı birlikte değerlendirildiğinde saf etkin madde içeren formülasyonlardan sadece F1 formülasyonunda diğer testlerin yapılmasına karar verilmiştir.
- ADT'ler ile gerçekleştirilen miktar tayini çalışmasında % geri kazanım değerleri ise F1 ADT için  $102,579 \pm 1,207$ , KF:2HPβCD ADT için  $89,952 \pm 0,844$  KF:Soluplus® ADT için  $72,447 \pm 2,320$  bulunmuştur.
- F1, KF:2-HPβCD ve KF:Soluplus® ADT'lerin ortalama ağırlık sapması için %RSD değerleri %1'den az bulunmuştur.
- F1, KF:2-HPβCD ve KF:Soluplus® ADT'lerin ortalama kalınlık değerleri birbirine yakın olmakla birlikte kullanılan yardımcı madde oranlarının farklı olması ve etkin maddenin formülasyonlarda saf etkin madde, inklüzyon kompleksi ve katı dispersiyon olarak bulunmasına bağlı olarak farklılık göstermiştir.
- F1, KF:2-HPβCD, KF:Soluplus® ADT'lerin çap uzunluğu kendi içinde ve birbirleriyle benzer olarak gözlemlenmiştir.
- F1, KF:2-HPβCD, KF:Soluplus® ADT'lerin kırılmaya karşı direnç değerleri sırası ile  $13,375 \pm 0,981$ ,  $15,433 \pm 2,350$  ve  $16,967 \pm 1,701$  N olarak bulunmuştur. Bulunan kırılmaya karşı dirençleri birbirine yakın değerler olarak yorumlanmıştır.
- $37 \pm 0,5$  °C sıcaklıkta, 900 ml distile su ortamında USP 2 palet aparatı ile 2., 4., 6., 8., 10., 20., 30. ve 45. dakikalarda örnek alınarak yapılan *in vitro* çözünme hızı çalışmasında F1, KF:2-HPβCD, KF:Soluplus® ADT'lerin kümülatif salım değerleri 15 dakika içerisinde %85'in üzerinde olduğu için çözünme hızı profilleri benzer olarak yorumlanmıştır (Dia vd., 2016). Doğrudan basım yöntemiyle saf etkin madde içeren ADT'lere göre inklüzyon kompleksi veya katı dispersiyon içeren ADT'ler ile çözünme hızı artışı belirgin şekilde elde edilememiştir. Bu nedenle sonraki çalışmalar için ADT formülasyonu geliştirirken liyofilizasyon yöntemi kullanılmasının *in vitro* çözünme hızını geliştirmek için denenmesinin uygun olabileceği düşünülmüştür (Gulsun vd., 2018).
- Toz homojenitesinin daha iyi sağlanabilmesi ve ADT formülasyonlarının optimizasyonu ile yapılan *in vitro* kontroller açısından daha optimal sonuçlar elde

edebilmek açısından rotary tipi otomatik tablet makinesiyle tablet basımının uygun olabileceği düşünülmüştür.

- Çalışmada gerçekleştirilen *in vitro* kontroller biyolojik ortamda elde edilebilecek biyoyararlanımı yansıtmadığı için önce etik kurul izni alınarak deney hayvanları üzerinde preklinik çalışmalar yapılmasını takiben geliştirilen ADT formülasyonlarının klinik çalışmalar için aday ürünler olabileceği düşünülmektedir.



## KAYNAKÇA

- Abdelbary, G., Eouani, C., Prinderre, P., Joachim, J., Reynier, J. P., & Piccerelle, P. H. (2005). Determination of the in vitro disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration. *International journal of pharmaceutics*, 292(1-2), 29-41.
- Agarwal, V., Kothari, B.H., Moe, D.V., & Khankari R.K. (2007). Drug Delivery: Fast Dissolve Systems. J. Swarbrick (Ed.) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition Volume 1*, (1168-1178). Pinehurst, North Carolina, USA: informa healthcare
- Alanezi, A. A. (2014). *Development of an Orally Disintegrating Mini-Tablet (ODMTs) Containing Metoclopramide HCl to Enhance Patient Compliance*, Master of Science Thesis, University of Toledo, 2014.
- Alizadeh, N., & Malakzadeh, S. (2020). Changes in chemical stability and bioactivities of curcumin by forming inclusion complexes of beta-and Gama-cyclodextrins. *Journal of Polymer Research*, 27(2), 1-13.
- Al-khattawi, A., & Mohammed, A. R. (2013). Compressed orally disintegrating tablets: excipients evolution and formulation strategies. *Expert opinion on drug delivery*, 10(5), 651-663.
- Al-Khattawi, A., & Mohammed, A. R. (2014). Challenges and emerging solutions in the development of compressed orally disintegrating tablets. *Expert opinion on drug discovery*, 9(10), 1109-1120.
- Al-Khattawi, A., Aly, A., Perrie, Y., Rue, P., & R Mohammed, A. (2012). Multi stage strategy to reduce friability of directly compressed orally disintegrating tablets. *Drug Delivery Letters*, 2(3), 195-201.
- Al-Khattawi, A., Iyire, A., Dennison, T., Dahmash, E., J Bailey, C., Smith, J., ... & R Mohammed, A. (2014). Systematic screening of compressed ODT excipients: cellulosic versus non-cellulosic. *Current drug delivery*, 11(4), 486-500.
- Altaani, B., Obaidat, R., & Malkawi, W. (2020). Enhancement of dissolution of atorvastatin through preparation of polymeric solid dispersions using

supercritical fluid technology. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 15(2), 123

Altamimi, M. A., & Neau, S. H. (2017). Investigation of the in vitro performance difference of drug-Soluplus® and drug-PEG 6000 dispersions when prepared using spray drying or lyophilization. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(3), 419-439.

Alyami, H., Koner, J., Dahmash, E. Z., Bowen, J., Terry, D., & Mohammed, A. R. (2017). Microparticle surface layering through dry coating: impact of moisture content and process parameters on the properties of orally disintegrating tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(7), 807-822.

Andersson, T., Westman, G., Wennerström, O., & Sundahl, M. (1994). NMR and UV–VIS Investigation of water-soluble fullerene-60– $\gamma$ -cyclodextrin complex. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (5), 1097-1101.

Araujo, P. (2009). Key aspects of analytical method validation and linearity evaluation. *Journal of chromatography B*, 877(23), 2224-2234.

Arias, M. J., Arias-Blanco, M. J., Moyano, J. R., Muñoz, P., Gines, J. M., Justo, A., & Giordano, F. (2000). Study of omeprazole- $\gamma$ -cyclodextrin complexation in the solid state. *Drug development and industrial pharmacy*, 26(3), 253-259.

Augsburger L. L., Brzecko A. W., Shah U. & Hahm H. A. (2007). Super Disintegrants: Characterization and Function. J. Swarbrick (Ed.) Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition Volume 1, (3553-3567). Pinehurst, North Carolina, USA: informa healthcare

Ayed, O. B. H., Lassoued, M. A., & Sfar, S. (2021). Quality-by-Design Approach Development, Characterization, and In Vitro Release Mechanism Elucidation of Nanostructured Lipid Carriers for Quetiapine Fumarate Oral Delivery. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 1-16.

Badgujar, B., & Mundada, A. (2011). The technologies used for developing orally disintegrating tablets: a review. *Acta pharmaceutica*, 61(2), 117.

- Bandari S, Mittapalli RK, Gannu R, Rao YM. (2008) Orodispersible tablets: An overview. *Asian J Pharm*, 2, 2–11.
- Biswal, S., Sahoo, J., Murthy, P. N., Giradkar, R. P., & Avari, J. G. (2008). Enhancement of dissolution rate of gliclazide using solid dispersions with polyethylene glycol 6000. *Aaps Pharmscitech*, 9(2), 563-570.
- Bolhuis, G. K., Rexwinkel, E. G., & Zuurman, K. (2009). Polyols as filler-binders for disintegrating tablets prepared by direct compaction. *Drug development and industrial pharmacy*, 35(6), 671-677.
- Bolourchian, N., Mahboobian, M. M., & Dadashzadeh, S. (2013). The effect of PEG molecular weights on dissolution behavior of simvastatin in solid dispersions. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 12(Suppl), 11.
- Brniak, W., Jachowicz, R., Krupa, A., Skorka, T., & Niwinski, K. (2013). Evaluation of co-processed excipients used for direct compression of orally disintegrating tablets (ODT) using novel disintegration apparatus. *Pharmaceutical development and technology*, 18(2), 464-474.
- Carr RL. Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng* 1965; 72:163-168.
- Carrier, R. L., Miller, L. A., & Ahmed, I. (2007). The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability. *Journal of Controlled Release*, 123(2), 78-99.
- Casian, T., Bogdan, C., Tarta, D., Moldovan, M., Tomuta, I., & Iurian, S. (2018). Assessment of oral formulation-dependent characteristics of orodispersible tablets using texture profiles and multivariate data analysis. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 152, 47-56.
- Ceschi, A., Hofer, K. E., Rauber-Lüthy, C., & Kupferschmidt, H. (2011). Paracetamol orodispersible tablets: a risk for severe poisoning in children?. *European journal of clinical pharmacology*, 67(1), 97-99.
- Cheer, S. M., & Wagstaff, A. J. (2004). Quetiapine. *CNS drugs*, 18(3), 173-199.
- Chen, Y., Feng, T., Li, Y., Du, B., & Weng, W. (2017). Formulation and evaluation of a montelukast sodium orally disintegrating tablet with a similar dissolution

- profile as the marketed product. *Pharmaceutical development and technology*, 22(2), 168-172.
- Chien, C. F., Huang, P., & Hsieh, S. W. (2017). Reversible global aphasia as a side effect of quetiapine: a case report and literature review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 2257.
- Chinwala, M. (2020). Recent Formulation Advances and Therapeutic Usefulness of Orally Disintegrating Tablets (ODTs). *Pharmacy*, 8(4), 186.
- Cilurzo, F., Musazzi, U. M., Franzé, S., Selmin, F., & Minghetti, P. (2018). Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. *Drug discovery today*, 23(2), 251-259.
- Clarke, A., & Jankovic, J. (2006). Selegiline orally disintegrating tablet in the treatment of Parkinson's disease. *Clinical Practice*, 3(3), 349.
- Comoglu, T., & Dilek Ozyilmaz, E. (2019). Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets—novel dosage forms for pediatric use. *Pharmaceutical development and technology*, 24(7), 902-914.
- Conceição, J., Adeoye, O., Cabral-Marques, H. M., & Lobo, J. M. S. (2018). Cyclodextrins as excipients in tablet formulations. *Drug discovery today*, 23(6), 1274-1284.
- Çapan, Y. (2004) Bölüm 7: Çözünürlük ve Çözünme Hızına Etki Eden Faktörler. A. Z. Gürsoy (Ed.), *Farasötik Teknoloji–Temel Konular ve Dozaj Şekilleri* içinde (s. 85-100). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, (2).
- Davis, M. E., & Brewster, M. E. (2004). Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nature reviews Drug discovery*, 3(12), 1023-1035.
- DeVane, C. L., & Nemeroff, C. B. (2001). Clinical pharmacokinetics of quetiapine. *Clinical pharmacokinetics*, 40(7), 509-522.
- Diaz, D. A., Colgan, S. T., Langer, C. S., Bandi, N. T., Likar, M. D., & Van Alstine, L. (2016). Dissolution similarity requirements: how similar or dissimilar are the global regulatory expectations?. *The AAPS journal*, 18(1), 15-22.

- Douroumis, D. (2011). Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologies; 2010. *Expert opinion on drug delivery*, 8(5), 665-675.
- Douroumis, D. D., Gryczke, A., & Schminke, S. (2011). Development and evaluation of cetirizine HCl taste-masked oral disintegrating tablets. *Aaps Pharmscitech*, 12(1), 141-151.
- Dressman, J. B., Amidon, G. L., Reppas, C., & Shah, V. P. (1998). Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharmaceutical research*, 15(1), 11-22.
- Duchêne, D. (2011). Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes. E. Bilensoy (Ed.), *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications* içinde (3-18). Hoboken, New Jersey, ABD: John Wiley & Sons, Inc.
- El-Shenawy, A. A., Ahmed, M. M., Mansour, H. F., & Abd El Rasoul, S. (2017). Torsemide fast dissolving tablets: development, optimization using Box–Bhenken design and response surface methodology, in vitro characterization, and pharmacokinetic assessment. *AAPS PharmSciTech*, 18(6), 2168-2179.
- European Directorate for Quality of Medicines and Healthcare (EDQM), (2019) Ph. Eur. 10. Strasbourg: EDQM
- Fu, Y., Yang, S., Jeong, S. H., Kimura, S., & Park, K. (2004). Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 21(6).
- Fuchs, N., Miljanić, A., Katić, A., Brajenović, N., Micek, V., Fuchs, R., & Brčić Karačonji, I. (2019). Optimisation of a gas chromatography-mass spectrometry method for the simultaneous determination of tetrahydrocannabinol and its metabolites in rat urine. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 70(4), 325-331.
- Ghosh, T., Ghosh, A., & Prasad, D. (2011). A review on new generation orodispersible tablets and its future prospective. *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 3(1), 1-7.

- Gittings, S., Turnbull, N., Roberts, C. J., & Gershkovich, P. (2014). Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms. *Journal of controlled release*, 173, 32-42.
- Goel, H., Rai, P., Rana, V., & Tiwary, A. K. (2008). Orally disintegrating systems: innovations in formulation and technology. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 2(3), 258-274.
- Gomaa, E., Attia, M. S., Ghazy, F. E. S., Hassan, A. E., & Hasan, A. A. (2022). Pump-free electrospraying: A novel approach for fabricating Soluplus®-based solid dispersion nanoparticles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 67, 103027.
- Green, J. M. (1996). Peer reviewed: a practical guide to analytical method validation. *Analytical chemistry*, 68(9), 305A-309A.
- Gujjar, C. Y., Rallanbandi, B. R. C. R., Patwari, P. S., Fitzner, A. (2014). Orally Disintegrating Tablet Containing Asenapine WO 2014/090386A1
- Gulsum, T., Cayli, Y. A., Izat, N., Cetin, M., Oner, L., & Sahin, S. (2018). Development and evaluation of terbutaline sulfate orally disintegrating tablets by direct compression and freeze drying methods. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 46, 251-258.
- Gulsum, T., Akdag, Y., Izat, N., Cetin, M., Oner, L., & Sahin, S. (2020). Development and characterization of metformin hydrochloride-and glyburide-containing orally disintegrating tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*, 25(8), 999-1009.
- Güleç, K., & Demirel, M. (2016). Characterization and antioxidant activity of quercetin/methyl- $\beta$ -cyclodextrin complexes. *Current Drug Delivery*, 13(3), 444-451.
- Hahm, H. A., & Augsburger, L. L. (2008). Orally disintegrating tablets and related tablet formulations. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*, 2, 293-311.
- Hamdi, H., Abderrahim, R., & Meganem, F. (2010). Spectroscopic studies of inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin and benzidine diammonium

dipicrate. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 75(1), 32-36.

Hellberg, E., Westberg, A., Appelblad, P., & Mattsson, S. (2021). Evaluation of dissolution techniques for orally disintegrating mini-tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61, 102191.

Higuchi, T. K. A. C. (1965). A phase solubility technique. *Adv. Anal. Chem. Instrum.*, 4, 117-211. Hooper, P., Lasher, J., Alexander, K. S., & Baki, G. (2016). A new modified wetting test and an alternative disintegration test for orally disintegrating tablets. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 120, 391-396.

ICH Q2(R1). (2005) *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*.

Ignacio, Z. M., Calixto, A. V., da Silva, R. H., Quevedo, J., & Reus, G. Z. (2018). The use of quetiapine in the treatment of major depressive disorder: Evidence from clinical and experimental studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 86, 36-50.

Ivanisevic, I., McClurg, R. B., & Schields, P. J. (2010). Uses of X-ray powder diffraction in the pharmaceutical industry. *Pharmaceutical sciences encyclopedia: drug discovery, development, and manufacturing*, 1-42.

Jain, P. S., Chaudhari, A. J., Patel, S. A., Patel, Z. N., & Patel, D. T. (2011). Development and validation of the UV-spectrophotometric method for determination of terbinafine hydrochloride in bulk and in formulation. *Pharmaceutical methods*, 2(3), 198-202.

Jansook, P., Ogawa, N., & Loftsson, T. (2018). Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *International journal of pharmaceuticals*, 535(1-2), 272-284.

Jeong, S. H., Fu, Y., & Park, K. (2005). Frosta®: a new technology for making fast-melting tablets. *Expert opinion on drug delivery*, 2(6), 1107-1116.

- Jeong, S.H., Lee, J. and Woo, J.S. (2010). Fast Disintegrating Tablets. In Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery. H. Wen and K. Park (Ed.), Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery : Theory to Practice içinde (s. 155-167). New Jersey: 2010 John Wiley & Sons, Inc.
- Johnson, T. N., Zhou, D., & Bui, K. H. (2014). Development of physiologically based pharmacokinetic model to evaluate the relative systemic exposure to quetiapine after administration of IR and XR formulations to adults, children and adolescents. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 35(6), 341-352.
- Kakar S, Singh R, Kumar S. (2018). Orodispersible tablets: an overview. *MOJ Proteomics Bioinform.* 7(3), 180-182
- Kar, M., Chourasiya, Y., Maheshwari, R., & Tekade, R. K. (2019). Current Developments in Excipient Science: Implication of Quantitative Selection of Each Excipient in Product Development. In *Basic Fundamentals of Drug Delivery* (pp. 29-83). Academic Press.
- Kim, D. W., Weon, K. Y., Hong, E. P., Chung, E. K., & Lee, K. T. (2016). Comparative physicochemical and pharmacokinetic properties of quetiapine and its active metabolite norquetiapine. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 64(11), 1546-1554.
- Kim, D. H., Lee, S. E., Pyo, Y. C., Tran, P., & Park, J. S. (2020). Solubility enhancement and application of cyclodextrins in local drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 50(1), 17-27.
- Klancke, J. (2003). Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *Dissolution technologies*, 10(2), 6-9.
- Kraemer, J., Gajendran, J., Guillot, A., Schichtel, J., & Tuereli, A. (2012). Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(7), 911-918.
- Kreys, T. J. M., & Phan, S. V. (2015). A literature review of quetiapine for generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 35(2), 175-188.

- Lagoviyer Y., Levinson R.S., Stotler D., Riley T.C. (2002). Means for creating a mass having structural integrity US patent No: 6,284,270
- Loftsson, T., & Brewster, M. E. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *Journal of pharmaceutical sciences*, 85(10), 1017-1025.
- Loftsson, Thorsteinn & Másson, Már & Sigurjónsdóttir, J.F.. (1999). Methods to enhance the complexation efficiency of cyclodextrins. *S.T.P. Pharma Sciences*. 9. 237-242.
- Lopalco, A., Curci, A., Lopedota, A., Cutrignelli, A., Laquintana, V., Franco, M., & Denora, N. (2019). Pharmaceutical preformulation studies and paediatric oral formulations of sodium dichloroacetate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 127, 339-350.
- Lu, D. D., Yuan, J. C., You, L. G., & Lei, Z. Q. (2008). Synthesis and NMR Characterization of Multi-hydroxyl End-groups PEG and PLGA-PEG Barbell-like Copolymers. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, 45(9), 705-711.
- Lubis, M. S. (2018). Evaluation of Disintegration and Dissolution Test of Metochlorpramide Orally Disintegrating Tablet Using Maltrodextrins from Banana Starch (*Musa paradisiaca* L.) as Superdisintegrant. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(1), 210-203.
- Maleque, M., Hasan, M. R., Hossen, F., & Safi, S. (2012). Development and validation of a simple UV spectrophotometric method for the determination of levofloxacin both in bulk and marketed dosage formulations. *Journal of pharmaceutical analysis*, 2(6), 454-457.
- Manyikana, M., Choonara, Y. E., Tomar, L. K., Tyagi, C., Kumar, P., du Toit, L. C., & Pillay, V. (2016). A review of formulation techniques that impact the disintegration and mechanical properties of oradispersible drug delivery technologies. *Pharmaceutical development and technology*, 21(3), 354-366.

- Metre, S., Mukesh, S., Samal, S. K., Chand, M., & Sangamwar, A. T. (2018). Enhanced biopharmaceutical performance of rivaroxaban through polymeric amorphous solid dispersion. *Molecular pharmaceuticals*, 15(2), 652-668.
- Mfoafo, K. A., Omidian, M., Bertol, C. D., Omid, Y., & Omidian, H. (2021). Neonatal and pediatric oral drug delivery: Hopes and hurdles. *International Journal of Pharmaceutics*, 120296.
- Michalska, P., Wojnicz, A., Ruiz-Nuño, A., Abril, S., Buendia, I., & León, R. (2017). Inclusion complex of ITH12674 with 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: Preparation, physical characterization and pharmacological effect. *Carbohydrate polymers*, 157, 94-104.
- Mohanachandran, P. S., Sindhumol, P. G., & Kiran, T. S. (2011). Superdisintegrants: an overview. *International journal of pharmaceutical sciences review and research*, 6(1), 105-109.
- Mosher, G. & Thompson, D. O. (2007). Complexation: Cyclodextrins J. Swarbrick (Ed.) Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition Volume 2, (671-696). Pinehurst, North Carolina, USA: informa healthcare
- Muankaew, C., Jansook, P., Stefánsson, E., & Loftsson, T. (2014). Effect of  $\gamma$ -cyclodextrin on solubilization and complexation of irbesartan: influence of pH and excipients. *International journal of pharmaceuticals*, 474(1-2), 80-90.
- Mukku, S. S. R., Sivakumar, P. T., & Arumugahm, S. S. (2018). Quetiapine-induced hyponatremia in elderly. *Journal of Geriatric Mental Health*, 5(1), 75.
- Mustapha, M. A., Igwilo, C. I., & Silva, B. O. (2010). Performance equivalence study of sodium starch glycolate, modified maize starch and maize starch as disintegrants in paracetamol tablet formulation. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, 109(395), 1-7.
- Nicolescu, C., Arama, C., & Monciu, C. M. (2010). Preparation and characterization of inclusion complexes between repaglinide and  $\beta$ -cyclodextrin, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin and randomly methylated  $\beta$ -cyclodextrin. *Farmacia*, 58(1), 78-88.

- Ogawa, N., Kaga, M., Endo, T., Nagase, H., Furuishi, T., Yamamoto, H., ... & Ueda, H. (2013). Quetiapine free base complexed with cyclodextrins to improve solubility for parenteral use. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 61(8), 809-815.
- Okuda, Y., Irisawa, Y., Okimoto, K., Osawa, T., & Yamashita, S. (2012). Further improvement of orally disintegrating tablets using micronized ethylcellulose. *International journal of pharmaceutics*, 423(2), 351-359.
- Ölmez, S. S., & Vural, İ. (2009). Advantages and quality control of orally disintegrating tablets. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 34(3), 167-172.
- Pahwa, R., & Gupta, N. (2011). Superdisintegrants in the development of orally disintegrating tablets: a review. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 2(11), 2767
- Parfati, N., & Rani, K. C. (2018). The effects of croscarmellose sodium concentration on the physicochemical characteristics of orodispersible tablets of atenolol. *Pharmaciana*, 8(1), 87-95.
- Park, J. H., Holman, K. M., Bish, G. A., Krieger, D. G., Ramlose, D. S., Herman, C. J., & Wu, S. H. (2008). An alternative to the USP disintegration test for orally disintegrating tablets. *Pharmaceutical Technology*, 32(8).
- Pawar, H., D Choudhary, P., & J Gavasane, A. (2016). Orally Disintegrating Tablet Using Colocasia esculenta Tuber Polysaccharide as a Disintegrant and its Comparision with Commercially Available Superdisintegrants. *Current Drug Therapy*, 11(2), 115-128.
- Pfister, W. R., & Ghosh, T. K. (2005). Orally disintegrating tablets: Products, technologies, and development issues. *Pharmaceutical technology* (2003), 29(10), 136-150.
- Pinto, I. C., Cerqueira-Coutinho, C., Freitas, Z. M. F. D., Santos, E. P. D., Carmo, F. A. D., & Ricci, E. (2017). Development and validation of an analytical method using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) to determine ethyl butylacetylaminopropionate in topical repellent formulations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53.

- Plumley, C., Gorman, E. M., El-Gendy, N., Bybee, C. R., Munson, E. J., & Berkland, C. (2009). Nifedipine nanoparticle agglomeration as a dry powder aerosol formulation strategy. *International journal of pharmaceutics*, 369(1-2), 136-143.
- Pose-Vilarnovo, B., Perdomo-López, I., Echezarreta-Lopez, M., Schroth-Pardo, P., Estrada, E., & Torres-Labandeira, J. J. (2001). Improvement of water solubility of sulfamethizole through its complexation with  $\beta$ -and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: Characterization of the interaction in solution and in solid state. *European journal of pharmaceutical sciences*, 13(3), 325-331.
- Rojas, J., Guisao, S., & Ruge, V. (2012). Functional assessment of four types of disintegrants and their effect on the spironolactone release properties. *Aaps Pharmscitech*, 13(4), 1054-1062.
- Rowe, D. L. (2007). Off-label prescription of quetiapine in psychiatric disorders. *Expert review of neurotherapeutics*, 7(7), 841-852.
- Roy, S., Riga, A. T., & Alexander, K. S. (2002). Experimental design aids the development of a differential scanning calorimetry standard test procedure for pharmaceuticals. *Thermochimica acta*, 392, 399-404.
- Sarkar, M., Khandavilli, S., & Panchagnula, R. (2006). Development and validation of RP-HPLC and ultraviolet spectrophotometric methods of analysis for the quantitative estimation of antiretroviral drugs in pharmaceutical dosage forms. *Journal of Chromatography B*, 830(2), 349-354.
- Scott, L. J. (2020). Rimegepant: First Approval. *Drugs*, 80(7), 741-746.
- Shamma, R. N., & Basha, M. (2013). Soluplus®: a novel polymeric solubilizer for optimization of carvedilol solid dispersions: formulation design and effect of method of preparation. *Powder technology*, 237, 406-414.
- Sharma, S., & Singh, K. (2020). Oral Disintegrating Tablets—An Updated Patent Perspective. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 14(3), 166-190.

- Sheehan, J. J., Sliwa, J. K., Amatniek, J. C., Grinspan, A., & Canuso, C. M. (2010). Atypical antipsychotic metabolism and excretion. *Current drug metabolism*, 11(6), 516-525.
- Sheskey, P. J., Cook, W. G., & Cable, C. G. (Editörler). (2017). *Handbook of pharmaceutical excipients* (8). NW, Washington, ABD: Pharmaceutical Press.
- Shoukri, R. A., Ahmed, I. S., & Shamma, R. N. (2009). In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73(1), 162-171.
- Siewert, M., Dressman, J., Brown, C. K., Shah, V. P., Aiache, J. M., Aoyagi, N., ... & Williams, R. (2003). FIP/AAPS guidelines to dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms. *Aaps Pharmscitech*, 4(1), 43-52.
- Siow, C. R. S., Wan Sia Heng, P., & Chan, L. W. (2016). Application of freeze-drying in the development of oral drug delivery systems. *Expert opinion on drug delivery*, 13(11), 1595-1608.
- Slamova, M., Školáková, T., Školáková, A., Patera, J., & Zámotný, P. (2020). Preparation of solid dispersions with respect to the dissolution rate of active substance. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56, 101518.
- Slavkova, M., & Breitzkreutz, J. (2015). Orodispersible drug formulations for children and elderly. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75, 2-9.
- Soe, H. M. S. H., Sripecth, S., Loftsson, T., Stefánsson, E., & Jansook, P. (2022). Effect of Soluplus® on  $\gamma$ -cyclodextrin solubilization of irbesartan and candesartan and their nanoaggregates formation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 27(1), 9-18.
- Song, H., Moon, C., Lee, B. J., & Oh, E. (2018). Mesoporous pravastatin solid dispersion granules incorporable into orally disintegrating tablets. *Journal of pharmaceutical sciences*, 107(7), 1886-1895.
- Sotoyama, M., Uchida, S., Tanaka, S., Hakamata, A., Odagiri, K., Inui, N., Watanabe H., & Namiki, N. (2017). Citric acid suppresses the bitter taste of olopatadine hydrochloride orally disintegrating tablets. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40(4), 451-457.

- Stolarczyk, E. U., Kaczmarek, Ł., Eksanow, K., Kubiszewski, M., Glice, M., & Kutner, A. (2009). Identification and characterization of potential impurities of quetiapine fumarate. *Pharmaceutical development and technology*, 14(1), 29-39.
- Stoltenberg, I., & Breitzkreutz, J. (2011). Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs)—a novel solid oral dosage form for paediatric use. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 78(3), 462-469.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Türk Farmakopesi, (2017). Ankara
- Tafere, C., Yilma, Z., Abrha, S., & Yehualaw, A. (2021). Formulation, in vitro characterization and optimization of taste-masked orally disintegrating co-trimoxazole tablet by direct compression. *Plos one*, 16(3), e0246648.
- Temer, A. C., Teixeira, M. T., Sa-Barreto, L. L., Gratieri, T., Gelfuso, G. M., Silva, I. C., ... & Cunha-Filho, M. (2018). Subdivision of tablets containing modified delivery technology: the case of orally disintegrating tablets. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 13(3), 261-269.
- The United States Pharmacopeial Convention (2013) The United States Pharmacopeia 36, Volume 1. Rockville, Maryland, ABD: United Book Press Inc.
- Tran, P. H., & Tran, T. T. (2020). Recent Strategic Developments in the Use of Superdisintegrants for Drug Delivery. *Current pharmaceutical design*, 26(6), 701-709.
- Tranová, T., Macho, O., Loskot, J., & Mužíková, J. (2022). Study of rheological and tableting properties of lubricated mixtures of co-processed dry binders for orally disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 168, 106035.
- Türkmen, Ö., Şenyiğit, Z. A., & Baloglu, E. (2018). Formulation and evaluation of fexofenadine hydrochloride orally disintegrating tablets for pediatric use. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 43, 201-210.

- Türkoğlu, M. (2004) Bölüm 26: Tabletler. A. Z. Gürsoy (Ed.), *Farmasötik Teknoloji– Temel Konular ve Dozaj Şekilleri içinde* (s. 349-362). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, (2).
- Vanbillemont, B., & De Beer, T. (2020). Application of polyvinyl acetate in an innovative formulation strategy for lyophilized orally disintegrating tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 588, 119717.
- Vernon-Parry, K. D. (2000). Scanning electron microscopy: an introduction. *III-Vs Review*, 13(4), 40-44.
- Vora, H., Modi, D., Pandya, V., Bharadia, P., & Patel, M. (2013). Oral Dispersible Tablet: A Popular Growing Technology. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 138-155.
- Xia, D., Yu, H., Tao, J., Zeng, J., Zhu, Q., Zhu, C., & Gan, Y. (2016). Supersaturated polymeric micelles for oral cyclosporine A delivery: The role of Soluplus–sodium dodecyl sulfate complex. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 141, 301-310.
- Xiang, H., Wang, S., Wang, R., Zhou, Z., Peng, C., & Zhu, M. (2013). Synthesis and characterization of an environmentally friendly PHBV/PEG copolymer network as a phase change material. *Science China Chemistry*, 56(6), 716-723.
- Yu, J., Shan, X., Chen, S., Sun, X., Song, P., Zhao, R., & Hu, L. (2020). Preparation and evaluation of novel multi-channel orally disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 142, 105108.
- Yuan, C., Jin, Z., & Xu, X. (2012). Inclusion complex of astaxanthin with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: UV, FTIR,  $^1\text{H}$  NMR and molecular modeling studies. *Carbohydrate polymers*, 89(2), 492-496.
- Yuan, C., Liu, B., & Liu, H. (2015). Characterization of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrins with different substitution patterns via FTIR, GC–MS, and TG–DTA. *Carbohydrate polymers*, 118, 36-40.
- Zainuddin, A. A., Othaman, R., Noor, W. S. A. W. M., & Anuar, F. H. (2016).  $^1\text{H}$ -NMR characterization of poly (ethylene glycol) and polydimethylsiloxane

copolymer. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 1784, No. 1, p. 030023). AIP Publishing LLC.

Zarrintaj, P., Saeb, M. R., Jafari, S. H., & Mozafari, M. (2020). Application of compatibilized polymer blends in biomedical fields. S. Thomas ve A.R. Ajitha (Editörler) *Compatibilization of Polymer Blends* içinde (pp. 511-537). Elsevier.

http-1: <https://www.fda.gov/media/70877/download> (Erişim tarihi: 22.04.2021)

http-2: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6918224> (Erişim tarihi: 12.08.2021)

http-3: <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/servicesandsupport/types-of-mental-health-issues-and-illnesses#anxiety-disorders> (Erişim tarihi: 13.11.2021)

http-4: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm> (Erişim tarihi: 26.02.2022)



**EK**

# 20<sup>th</sup> International Pharmaceutical Technology Symposium

**February 21 - 23, 2022**

**ONLINE**

**Shaping the Future of  
Pharmaceutics**

**With Special Industrial and  
Regulatory Sessions**

Pharmaceuticals Development and Manufacturing  
Solutions

Data Science and Cyber Tools in Pharmaceuticals  
Development and Manufacturing Sciences

Interchangeability of Pharmaceuticals:  
Current Status and Future Outlook

Rare Diseases and Orphan Drugs

**Supporting Organizations**

## P-51

**PREPARATION AND *IN VITRO* CHARACTERIZATION OF QUETIAPINE FUMARATE LOADED SOLUPLUS® AND PEG 2000 SOLID DISPERSIONS OBTAINED BY FREEZE-DRYING METHOD**

Mustafa Kozan<sup>1,2</sup>, Gülsel Yurtdaş Kırımlıoğlu<sup>3</sup>, Müzeyyen Demirel<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medicines and Medical Devices Agency of Türkiye, Ankara, Türkiye.

<sup>2</sup> Department of Pharmaceutical Technology, Graduate School of Health Science, Anadolu University, Eskişehir, Türkiye.

<sup>3</sup> Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskişehir, Türkiye.

**INTRODUCTION**

Quetiapine fumarate (QF) is an atypical antipsychotic used for the treatment of major psychiatric disorders including schizophrenia and bipolar disorder. Quetiapine fumarate is BCS class II drug substance with slight solubility and high permeability [1].

PEG was reported to enhance the aqueous solubility of poorly soluble drug substances [2]. PEGs are non-toxic, semicrystalline polymers that are employed in the formation of solid dispersions because of their wetting, solubilizing, and surface-active properties [3].

Soluplus® is an amorphous, amphiphilic graft copolymer of polyvinyl caprolactam, polyvinyl acetate and polyethylene glycol. Soluplus® can increase the solubility of BCS class II drug substances in aqueous media [4].

In the present work, QF/Soluplus® and QF/PEG 2000 solid dispersions (SDs) were prepared and tested for their ability to enhance solubility in relevant media as a part of preformulation studies to develop a QF containing orodispersible tablet (ODT) formulation. In addition, drug loading, surface morphology, FT-IR and NMR studies were performed on solid dispersions.

**MATERIALS AND METHODS****Materials**

PEG 2000 was purchased from Sigma-Aldrich Chemie GmbH (Germany). Quetiapine fumarate (QF) (Zhejiang Supor Pharmaceuticals Co., Ltd.) was a gift from Santa Farma (Türkiye). Methanol was obtained from Isolab Laborgeräte GmbH (Germany) and water was obtained from a Millipore purification system.

**Preparation of solid dispersions**

SDs were prepared with each polymer in drug:polymer mass ratios of 1:1. QF with Soluplus® or PEG 2000 was dissolved in 200 mL of water/methanol (3:1). The solutions were stirred magnetically at 150 rpm for 24 hours and later placed in a -20°C freezer for 24 hours. The solutions were stored -80°C at freezer until the freeze drying process takes place and then freeze-dried. The samples were put in vacuum desiccator until further studies.

**Determination of solubility**

Excessive amounts of both SDs and QF were added to 3 mL water, pH 6.8 phosphate buffer and 0.1 N HCl buffer separately in aluminum foil covered glass vials. All samples were magnetically stirred at 150 rpm for 24 hours. Resultant samples were filtered [0.45 µm mixed cellulose filter (CA-CN)], suitably diluted, vortexed and analyzed using previously validated UV spectrophotometer method.

**Drug Loading**

4 mg of both SDs were solubilized adequately with water, vortexed and UV spectrophotometric measurements were carried out at 289 nm wavelength.

**Particle morphology**

Surface characteristics of QF and SDs were examined using SEM.

**FT-IR analyses**

FT-IR analysis spectra were recorded using Shimadzu IR Prestige-21 (Japan) and the formulations were analysed at the wavelength range of 4000-400 cm<sup>-1</sup>.

**NMR analyses**

<sup>1</sup>H-NMR analyses were carried out on Fourier 300 FT-NMR spectrometer (Bruker, USA) using deuterated dimethyl sulfoxide as the solvent.

## RESULTS AND DISCUSSION

### Determination of solubility

Both QF:Soluplus SDs and QF:PEG 2000 SDs enhanced solubility significantly in water and pH 6.8 buffer solution (Table 1). QF:Soluplus SDs showed better solubility in water and QF:PEG 2000 SDs showed slightly better solubility in pH 6.8 solution. Both SDs showed decreased solubility in 0.1 N HCl solution. As good aqueous solubility is one of the desired properties in ODT formulations, QF:Soluplus SDs might be useful to formulate ODT formulations successfully.

**Table 1.** Solubility of QF in different media ( $n=3 \pm SE$ )(\*: $n=1$ )

| Solubility (mg/mL) | QF                 | QF/Soluplus SDs    | QF/PEG 2000 SDs   |
|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Water              | $0.171 \pm 0.003$  | $7.601 \pm 0.405$  | $4.648 \pm 0.264$ |
| 0.1 N HCl          | $76.739 \pm 4.466$ | $26.506 \pm 0.032$ | $73.940^*$        |
| pH 6.8             | $0.160 \pm 0.002$  | $3.804 \pm 0.280$  | $4.117 \pm 0.940$ |

### Drug loading

Drug loading was observed as in Table 2.

**Table 2.** Drug loading % + SE % values

| Drug loading % | QF/Soluplus SDs    | QF/PEG 2000 SDs    |
|----------------|--------------------|--------------------|
|                | $95.934 \pm 3.324$ | $80.533 \pm 5.169$ |

### Morphological properties

SDs were evaluated for their morphological properties. Both SDs displayed porous structures with absence of drug particles that is a sign of incorporation of QF in the polymers (Figure 1).

FT-IR and  $^1\text{H-NMR}$  analyses also confirmed the loading QF into the SDs.

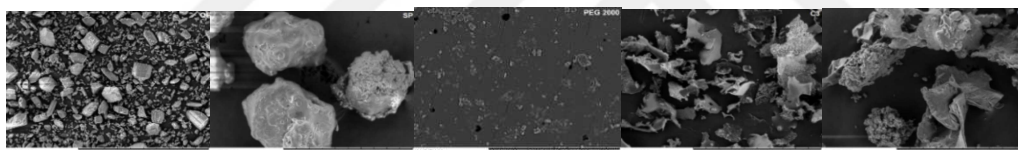


**Figure 1.** SEM micrographs of QF, Soluplus® (SP), PEG 2000, QF:Soluplus SDs (C3) and QF:PEG 2000 SDs (C4)

## CONCLUSION

QF:Soluplus SDs and QF:PEG 2000 SDs were developed successfully. Physicochemical and solid-state characterization studies were carried out. Soluplus SDs increased the solubility of QF more in water and there is negligible difference in solubility of pH 6.8 media. According to characterization analyses, QF:Soluplus SDs were selected to do formulation studies for ODTs.

## REFERENCES

1. Ayed, O.B.H., et al., Quality-by-design approach development, characterization, and in vitro release mechanism elucidation of nanostructured lipid carriers for quetiapine fumarate oral delivery. *Journal of pharmaceutical innovation*, 2021. p. 1-16.
2. Paus, R., et al., Influence of excipients on solubility and dissolution of pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015. 485(1-2): p.277-287.
3. Newa, M., et al., Enhanced dissolution of ibuprofen using solid dispersion with polyethylene glycol 20000. *Drug development and industrial pharmacy*, 2008. 34(10): p. 1013-1021.
4. Altamimi, M. A., and Neau, S.H., Investigation of the in vitro performance difference of drug-Soluplus® and drug-PEG 6000 dispersions when prepared using spray drying or lyophilization. *Saudi pharmaceutical journal*, 2017. 25(3): 419-439.