

RAFAEL ABDULLAYEV

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**DÜŞÜK ÇÖZÜNÜRLÜK GÖSTEREN İLAÇLARIN ÇÖZÜNME
HIZLARININ İYİLEŞTİRİLMESİNE YÖNELİK ÇALIŞMALAR**

RAFAEL ABDULLAYEV

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. MELTEM OCAK DEMİRCİ**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans döneminde ve yaptığımız tez çalışmasında bana bütün işlerimde yardımcı olan ve her türlü desteği gösteren değerli danışman hocam Sn. Doç. Dr. Meltem Ocak Demirci'ye

Tez çalışmamız için gerekli olan desteklerde her zaman yanımızda olduğu için Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Yıldız Özsoy Erginer'e

Tez çalışmamızda tüm tecrübesi ile bana yardımcı olan, labaratuvar çalışmalarında benimle bizzat hoşgörü ile ilgilenen ve bütün manevi destekleri için Arş. Gör. Dr. Burcu Mesut'a

Çalışmalarımıza yardımları için Doç. Dr. Sedef Erdal'a

Çalışma ortamındaki yardımları ve arkadaşlıkları için arkadaşlarım Nargis, Gunay ve Alaa'ya

Ve hayatım boyunca her türlü destekleri bana gösteren hiçbir zaman ilgilerini benden esirgemeyen değerli aile üğelerim babam, annem ve kardeşime

Sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 34853

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
İTHAF	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Olanzapin Hakkında Genel Bilgiler.....	4
2.1.1. Olanzapinin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri	4
2.1.2. Olanzapin`in Farmakolojik Özellikleri:	5
2.1.3. Olanzapin`in Farmakokinetik Özellikleri.....	5
2.1.4. Olanzapinin Türkiye Pazarındaki Preparatları.....	6
2.1.5. Dünya pazarındaki preparatlar	7
2.2. İlaçların Oral Yol İle Uygulanması	8
2.3. Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS).....	9
2.3.1. BCS Sınıf I İlaç Molekülleri.....	10
2.3.2. BCS Sınıf II İlaç Molekülleri	11
2.3.3. BCS Sınıf III İlaç Molekülleri	11
2.3.4. BCS Sınıf IV İlaç Molekülleri.....	12
2.3.5. İlaç Etken Maddelerinin Çözünürlüğü	12
2.3.6. İlaç Etken Maddelerinin Permeabilitesi	13
2.4. Çözünürlük Arttırma Yöntemleri	14
2.4.1. Lipit Bazlı İlaç Taşıyıcı Sistemler (LBDDS)	15
2.4.2. Lipit Formülasyon Sınıflandırma Sistemi (LFCS)	16
2.4.3. LFCS Sistemlerinde Kullanılan Yardımcı Maddeler.....	23
2.4.3.1. Lipitler	23
2.4.3.2. Sürfaktanlar.....	23

2.4.3.3. Ko-sürfaktanlar	25
2.4.3.4. Adsorbanlar.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. GEREÇLER	28
3.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	28
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	28
3.1.2.1. Kullanılan Cihazlar.....	29
3.1.2.2. Kullanılan Malzemeler	29
3.1.2.3. Kullanılan Bilgisayar Programları	30
3.2. YÖNTEM.....	30
3.2.1. Olanzapin'in Miktar Tayini Yönteminin Geliştirilmesi.....	30
3.2.1.1. Olanzapin'in HPLC Analizi İçin Cihaz Şartları	30
3.2.1.2. Mobil Fazın Hazırlanması	30
3.2.2. Olanzapin'in HPLC Miktar Tayini Yöntemi Validasyonu	30
3.2.2.1. Doğrusallık.....	30
3.2.2.2. Kesinlik.....	31
3.2.2.3. Doğruluk	32
3.2.2.4. Örneklerin Stabilitesi.....	33
3.2.3. Formülasyon Geliştirme Çalışmaları	33
3.2.4. Olanzapin'in Tip IIIB SNEDDS formülasyonlarının hazırlanması.....	34
3.2.5. Olanzapin yüksüz Tip IIIB SNEEDS Formülasyonlarda Karakterizasyon Çalışmaları	36
3.2.5.1. Görsel Değerlendirme	37
3.2.5.2. Damlacık Boyutu ve Polidispersite İndeksi (PDI) Değerleri Ölçümü	37
3.2.5.3. Transmittans Tayini (%)	37
3.2.5.4. pH tamponlarıyla Seyreltmelere Karşı Dayanıklılık Analizi.....	37
3.2.5.5. Formülasyonlara Olanzapin'in Yüklenmesi	37
3.2.6. Olanzapin Yüklü Tip IIIB SNEDDS Formülasyonları Üzerinde Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları	38
3.2.6.1. PDI Değeri Ve Damlacık Boyutu Ölçümü	38
3.2.6.2. Farklı Sıcaklıklı Ortamlarda Faz Ayrışması Analizi.....	38
3.2.6.3. pH tamponlarıyla Seyreltmelere Karşı Dayanıklılık Analizi.....	38

3.2.7. Olanzapin Yüklü Tip IIIB SNEDDS Formülasyonların Katı İlaç Haline Dönüştürülmesi.....	39
3.2.8. Olanzapin Yüklü Katı Tip IIIB SNEDDS Formülasyonlarda Yapılan <i>In Vitro</i> Çözünme Hızı Testi Çalışmaları	39
3.2.9. Üçgen faz diagramı	39
4. BULGULAR	41
4.1. Analitik Yöntem Çalışmasına Ait Bulgular	41
4.1.1. Doğrusallık	41
4.1.2. Kesinlik	42
4.1.3. Doğruluk.....	43
4.1.4. Örneklerin Stabilitesi	44
4.2. Formülasyon Geliştirme Çalışmaları	44
4.3. Hazırlanan Tip IIIB SNEDDS Formülasyonların Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Sonuçlar	46
4.3.1. Görsellik Testi.....	46
4.3.2. PDI Değeri Ve Damlacık Boyutu Analizleri	48
4.3.3. Transmittans Tayini (%).....	50
4.3.4. pH Seyreltmelerine Formülasyonların Dayanıklılığı	50
4.4. Olanzapin Yüklü Formülasyonların Çözünürlük Çalışması Sonuçları	53
4.5. Olanzapin Yüklü Tip IIIB Formülasyonları İçin Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları Bulguları.....	54
4.5.1. PDI Değerleri Ve Damlacık Boyutu	54
4.5.2. Farklı Sıcaklıklarda Faz Ayrışması analizi.....	55
4.5.3. pH Seyreltmelerine Dayanıklılık Analizi	55
4.6. Seçilen SNEED Formülasyonlarının Katı Hale Dönüştürülmesi	57
4.7. Üçgen faz diagramı.....	67
5. TARTIŞMA	68
6. KAYNAKLAR	75
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	87
ÖZGEÇMİŞ	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1 Türkiye pazarında olan Olanzapin içeren ilaçlar	7
Tablo 2-2 Dünya pazarında bulunan Olanzapin içeren ilaçlar	8
Tablo 2-3 BCS sınıf ügelerinin çözünürlük ve permeabilite tablosu	10
Tablo 2-4 Çözünürlük kriterleri	13
Tablo 2-5 Çözünürlüğü artırma teknikleri.....	14
Tablo 2-6 Lipit bazlı ilaç sistemlerinin özellikleri.....	17
Tablo 2-7 Lipit bazlı ilaç sistemlerinin ortak avantaj ve dezavantajları	19
Tablo 2-8 Lipit bazlı ilaç sistemlerinin avantaj ve dezavantajları	20
Tablo 2-9 SEDDS, SNEDDS, SMEDDS formülasyonları arasında farklar.....	22
Tablo 2-10 Kullanılan sürfaktanlar	24
Tablo 2-11 Kullanılan ko-sürfaktanlar	26
Tablo 2-12 Kullanılan yağlar	23
Tablo 3-1 Olanzapinin çözünürlük çalışması için kullanılan yardımcı maddeler	34
Tablo 3-2 Formülasyon çalışmasında seçilen yardımcı maddeler ve kullanılma oranları ve adlandırılması	34
Tablo 4-1 Olanzapinin doğrusallık çalışması sonuçları	41
Tablo 4-2 Gün içi kesinlik analizleri sonucu	42
Tablo 4-3 Günler arası kesinlik analizleri sonucu.....	42
Tablo 4-4 Plasebo 1 karışımı ile yapılan analiz sonuçları (n = 3).....	43
Tablo 4-5 Plasebo 2 karışımı ile yapılan analiz sonuçları (n = 3).....	43
Tablo 4-6 Örneklerin stabilitesi analizleri sonuçları	44
Tablo 4-7 Formülasyonların görsellik testleri sonuçları	46
Tablo 4-8 PDI değeri ve Damlacık boyutu analizi sonuçlar.....	48
Tablo 4-9 Transmittans analizi sonuçları	50
Tablo 4-10 pH=1,2 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları.....	51
Tablo 4-11 pH=4,5 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları.....	51
Tablo 4-12 pH=6,8 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları.....	52
Tablo 4-13 pH=7,4 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları.....	53
Tablo 4-14 Olanzapin yüklü formülasyonların PDI değerleri ve Damlacık boyutu analizleri sonuçları	54
Tablo 4-15 Farklı sıcaklıklarda faz ayrışması analizi sonuçları	55

Tablo 4-16 pH=1,2 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları.....	55
Tablo 4-17 pH=4,5 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları.....	56
Tablo 4-18 pH=6.8 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları.....	56
Tablo 4-19 pH=7,4 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları.....	56
Tablo 4-20 SNEEDS formülasyonlarını katı hale getirmek için kullanılan adsorbanlar ve oranları.....	57



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 Olanzapinin açık formülü (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)	4
Şekil 4-1 Olanzapinin doğrusallık çalışması sonucunda elde edilen değerlerin kalibrasyon eğrisi	42
Şekil 4-2 Olanzapinin çeşitli yağlarda çözünme miktarı analizi sonuçları (mg/ml)	44
Şekil 4-3 Olanzapinin çeşitli sürfaktanlarda çözünme miktarı analizi sonuçları (mg/ml)	45
Şekil 4-4 Olanzapinin çeşitli kosurfaktanlarda çözünme miktarı analizi sonuçları (mg/ml)	45
Şekil 4-5 OLZ yüklü formülasyonların çözünürlük analizi sonuçları.....	54
Şekil 4-6 Florite adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 1,2'de çözünme hızı grafiği (Florite R:SNEDDS (1:3))	58
Şekil 4-7 Neusilin US2 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 1,2'de çözünme hızı grafiği (Neusilin US2:SNEDDS (1:2))	58
Şekil 4-8 Neusilin UFL2 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 1,2'de çözünme hızı grafiği (Neusilin UFL2:SNEDDS (1:2)).....	59
Şekil 4-9 Syloid XDP 30/50 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 1,2'de çözünme hızı grafiği (Syloid XDP 30/50:SNEDDS (1:1,5)).....	59
Şekil 4-10 Syloid XDP 31/50 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 1,2'de çözünme hızı grafiği (Syloid XDP 31/50:SNEDDS (1:1,5)).....	60
Şekil 4-11 Florite adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 4,5'de çözünme hızı grafiği (Florite R:SNEDDS (1:3))	60
Şekil 4-12 Neusilin US2 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 4,5'de çözünme hızı grafiği (Neusilin US2:SNEDDS (1:2))	61
Şekil 4-13 Neusilin UFL2 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 4,5'de çözünme hızı grafiği (Neusilin UFL2:SNEDDS (1:2))	61
Şekil 4-14 Syloid XDP 30/50 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 4,5'de çözünme hızı grafiği (Syloid XDP 30/50:SNEDDS (1:1,5)).....	62
Şekil 4-15 Syloid XDP 31/50 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 4,5'de çözünme hızı grafiği (Syloid XDP 31/50:SNEDDS (1:1,5)).....	62
Şekil 4-16 Florite adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 6,8'de çözünme hızı grafiği (Florite R:SNEDDS (1:3))	63

Şekil 4-17 Neusilin US2 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 6,8`de çözünme hızı grafiği (Neusilin US2:SNEDDS (1:2))	63
Şekil 4-18 Neusilin UFL2 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 6,8`de çözünme hızı grafiği (Neusilin UFL2:SNEDDS (1:2))	64
Şekil 4-19 Syloid XDP 30/50 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 6,8`de çözünme hızı grafiği (Syloid XDP 30/50:SNEDDS (1:1,5))	64
Şekil 4-20 Syloid XDP 31/50 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEED formülasyonunun pH 6,8`de çözünme hızı grafiği (Syloid XDP 31/50:SNEDDS (1:1,5))	65
Şekil 4-21 pH 1,2 ortamında hazırladığımız formülasyonun referans ürüne karşı çözünme hızı grafiği.....	65
Şekil 4-22 pH 4,5 ortamında hazırladığımız formülasyonun referans ürüne karşı çözünme hızı grafiği.....	66
Şekil 4-23 pH 6,8 ortamında hazırladığımız formülasyonun referans ürüne karşı çözünme hızı grafiği.....	66
Şekil 4-24 Üçgen faz diagramı	67

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BE:	Biyoeşdeğerlik
BP:	İngiliz Farmakopesi
BCS:	Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi
BY:	Biyoyararlanım
C_{maks} :	Maksimum Plazma Konsantrasyonu
EMA:	Avrupa İlaç Ajansı
FDA:	Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
GI:	Gastrointestinal
HLB:	Hidrofilik – Lipofilik Denge
HPLC:	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
ICH:	Uluslararası uyum harmonizasyonu
LBDDS:	Lipit Yapılı İlaç Taşıyıcı Sistemler
LFCS:	Lipit Formülasyon Sınıflandırma Sistemi
logP:	Partisyon Katsayısı
OLZ:	Olanzapin
PDI:	Polidispersite İndeksi
pH:	Hidrojen Potansiyeli
pKa:	Asit Ayrışma Sabiti
r^2 :	Determinasyon Katsayısı
RPM:	Dakikadaki Dönüş Sayısı
RSD:	Rölatif Standart Sapma
S_{mix} :	Sümfaktan ve Kosümfaktan Karışımı
SD:	Standart Sapma
SEDDS:	Kendinden Emülsifiye Edebilen İlaç Salım Sistemleri
SLS:	Sodium Lauril Sülfat
SMEDDS:	Kendinden Mikromülsifiye Edebilen İlaç Salım Sistemleri
SNEDDS:	Kendinden Nanoemülsifiye Edebilen İlaç Salım Sistemleri

USP: ABD Farmakopesi
UV: Ultraviyole Spektrumu



ÖZET

Abdullayev R. (2021). Düşük Çözünürlük Gösteren İlaçların Çözünme Hızlarının İyileştirilmesine Yönelik Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Lipit Formülasyon Sınıflandırma Sistemi (LFCS) çözünürlüğü düşük olan ilaç etken maddelerinin biyoyararlanımını artırmak ve Gastrointestinal (GI) sistemde salınımını kontrollü şekilde ve en üst düzeyde gerçekleştirmek için geliştirilmiş sistemdir. Çalışmamızda LFCS sistemi Tip IIIB yöntemi uygulanarak BCS Sınıf II üyesi olan Olanzapin'in çözünürlüğünü artırarak ve salınımını kontrollü şekilde gerçekleştirerek biyoyararlanımını artırmak ve çeşitli adsorbanlar kullanılarak akışkan katı yağ formülasyonları şeklinde katı oral ilaç formülasyonu haline getirmek amaçlanmıştır.

Bu amaçla çalışmamızda yardımcı madde olarak Koliphor PS20, Koliphor PS60, Koliphor PS80, Koliphor CS12, Koliphor HS15, Labrasol ALF, Gelucire 48/15, Gelucire 44/14, ko-sürfaktanlardan Transcutol HP, Koliphor CS20, Koliphor ELP, yağlardan Maisine CC, Peceol, Labrafac Liphofile 1349, Labrafac PG, Capryol 90, Lauroglycol 90 kullanılmıştır. Kullanılan yardımcı maddelerin Olanzapini çözündürme kapasitesi üzerine etkisi analiz edildi ve en uygun yardımcı maddelerden hazırlanan formülasyonların damlacık boyutu ve polidispersite indeksi (PDI) analiz edildi. Yardımcı madde oranlarının Koliphor PS80: Transcutol HP (2:1) ve (4:1): Labrafac PG (9:1) olduğu formülasyonlarının damlacık boyutu 100 nm'in, PDI'sinin ise 0,3'ün altında olduğu tespit edildi. Yapılan diğer analizlerin sonuçları da Tip IIIB sınıf formülasyonlarına uygun olduğu için katı dozaj formu aşamasına geçildi. Önceki denemelerde elde edilen uygun formülasyonlar adsorbanlar kullanılarak toz şekilli oral dozaj formu haline getirildi. Üçgen faz diagram analizi uygun olan formülasyon referans ürün ile dissolüsyon çalışmasında karşılaştırıldı.

Çalışmamızda BCS Sınıf II ilaç etken maddesi olan Olanzapinin LFCS Tip IIIB formülasyonları ile çözünürlüğü artırılmış olup adsorbanlarla katı dozaj formu haline getirilmesi sağlanmıştır. Elde edilen formülasyonun referans ürüne karşılık olarak gerçekleştirilen çalışmaları sonucu daha hızlı çözünme ve emilim gerçekleştirdiği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Olanzapin, BCS Sınıf II, LFCS Tip IIIB, çözünürlük, oral ilaçlar.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 34853

ABSTRACT

Abdullayev R. (2021). Development of solubility of low solubility drugs. İstanbul University. Institute of Health Science, Pharmaceutical Technology Dept. Master of Thesis. İstanbul.

Lipid-structured drug delivery systems are a method for developing to increase the bioavailability of low solubility drugs and to achieve their release in the GI system with controlled manner and at the highest level. In our study, it was aimed to increase the bioavailability of the BCS class II component Olanzapine by increasing the solubility and release it in a controlled manner by applying the Type IIIB method of this system, and to make solid from the oil formulations by using various adsorbents to give them good fluidity and to make it an oral drug form.

Selecting the Type IIIB formulation with the highest dissolution capacity are surfactants such as Koliphor PS20, Koliphor PS60, Koliphor PS80, Koliphor CS12, Koliphor HS15, Labrasol ALF, Gelucire 48/15, Gelucire 44/14, co-surfactants Transcutol HP, Koliphor CS20, Coliphor ELP, Maisine CC, Peceol, Labrafac Liphofile 1349, Labrafac PG, Capryol 90, Lauroglycol 90 were used. The capacity of the excipients to dissolve Olanzapine was analyzed and formulations were prepared from the selected excipients, and the droplet size and polydispersity index (PDI) of those which one did not cloudy when diluted with pure water. As a result (Koliphor PS80: Transcutol HP (2: 1) and (4: 1)): PG (9: 1) formulations droplet size were below 100 nm and PDI below 0,3. It was evaluated positively for the solid dosage form stage as it is suitable for Type IIIB class formulations. Afterwards, these formulations were turned into an oral powder dosage form using adsorbents. The triangular phase diagram results were also good and formulation compared reference product with dissolution study.

In this study, it was decided that Olanzapine, a BCS class II drug active substance's solubility was increased with Type IIIB formulations and converted into a solid dosage form with adsorbents. It was decided to achieve faster dissolution and absorption compare reference product.

Key Words: Olanzapine, BCS class II, LFCS Type IIIB, çözünürlük, oral drugs.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 34853

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Olanzapin tienobenzodiazepin türevidir ve şizofreninin negatif semptomlarına karşı etkililiği ispatlanmış ikinci nesil bir antipsikotik ilaç etkin maddesidir. Serotonin 5-HT_{2A} reseptörlerine Dopamin D₂ reseptörlerine oranla daha fazla afinite göstermesi onu diğer antipsikotiklerden farklı kılmaktadır (Shirley & Perry, 2014). Olanzapin Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemine (BCS) göre Sınıf II bir molekül olup çözünürlüğü düşüktür (Sarmah ve ark., 2016).

BCS, ilaç etkin maddelerinin çözünürlük ve permeabilite özellikleri ve dozaj şeklinin *in vitro* çözünme hızı temel alınarak geliştirilmiş bir sistemdir. Bu özelliklerin *in vitro* olarak değerlendirilmesi ile bir ilacın *in vivo* performansının tahmin edilmesi amaçlanmaktadır. BCS ilaç endüstrisi tarafından ilaç keşif ve geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Tsume ve ark., 2014). Bir ilaç etkin maddesinin suda çözünürlüğü ve bağırsak geçirgenlikleri BCS sınıflandırması ile 4 sınıfa ayrılarak değerlendirilmektedir (Shah & Amidon, 2014).

BCS Sınıf I – Yüksek Çözünürlük, Yüksek Permeabilite

BCS Sınıf II - Düşük Çözünürlük, Yüksek Permeabilite

BCS Sınıf III- Yüksek Çözünürlük, Düşük Permeabilite

BCS Sınıf IV- Düşük Çözünürlük, Düşük Permeabilite (Shah & Amidon, 2014).

İlaç salınımının artırılması, öncelik olarak çözünürlüğü zayıf olan ilaçların sistemik emilimi için hayati önem taşımaktadır. Ek olarak insan vücudu da ilaç dozaj formlarının salım oranına olumsuz etki etmektedir. Bu etkileri aza indirmek bu ilaçların GI emilimini olumlu etkileyebilir ve yan etkileri minimuma indirebilir (Sakure ve ark., 2020).

Katı dozaj formları eczacılıkta sık kullanılan bir dozaj formudur. Dünyada ilaç formlarının %80'nin katı ilaç dozaj formunda olduğu bilinmektedir. Katı dozaj formda ilaç hazırlanmasında kullanılan taşıyıcıların farmasötik endüstride yaygın olarak kullanımına bağlı olarak ek toksisite analizlerine gerek duyulmamaktadır. Ek olarak katı dozaj formlarının kullanım sırasında hasta uyuncunun yüksek olması, uzun süre stabil kalmaları, üretim kolaylığı ve kontrollü ilaç salımına olanak sağlaması en büyük avantajları arasındadır (Sakure ve ark., 2020).

Tabletler, granüller, peletler, kapsüller ve tozlar gibi çeşitli katı dozaj formlarına örnek olarak verilebilir (Tran ve ark., 2021).

Sıvı ilaç formülasyonlarının absorban kullanarak katı hale getirilmesi yaygın olarak kullanılan yöntemlerdendir. Şimdiye kadar bu yöntem kullanılarak bir çok zayıf çözünürlüklü ilaçların yüzey aktif maddelerle çözünürlüğünü artırılıp katı hale getirilmiştir (Kazi, Al-Qarni ve ark., 2017).

Lipitlerin ve lipofilik yardımcı maddelerin, suda az çözünen/hiç çözünmeyen ilaçların absorpsiyonunda ve oral biyoyararlanımının artırılmasında önemi büyüktür. Yağ bazlı sistemler suda çözünürlük sorunu olan (Sınıf II ve IV) ilaçların formüle edilmesinde kullanılmaktadırlar. Lipit bazlı ilaçların formülasyonlarında kullanılabilecek yardımcı maddelerin çeşitliliğinden Lipit Formülasyon Sınıflandırma Sistemi (LFCS) geliştirilmiştir. LFCS yüzey aktif maddeler, yardımcı yüzey aktif maddeler, çeşitli yağlar içeren ilaç taşıma sistemleridir (Pouton, 2000). LFCS formülasyonları içerdiği yardımcı maddelerin farklılıklarına göre 4 tipe ayrılmaktadır. Tip I formülasyonlar tri-, di- ve monogliseridler gibi sindirilebilir yağlar, Tip II formülasyonları suda çözünmeyen yüzey aktif maddeler ve yağlar (SEDDS), Tip III sistemler yağlar, yüzey aktif maddeler, suda çözünen ve çözünmeyen yardımcı maddeler içerir. Tip III sistemleri de içerdiği yardımcı maddelerin miktarlarına göre Tip IIIA ve Tip IIIB olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür. Hidrofilik yüzey aktif maddeler ve yardımcı çözücüler ağırlıklı olarak içeren formülasyonlar ise Tip IV formülasyonları olarak adlandırılmaktadır (Pouton, 2006). Tip II sistemler aynı zamanda kendiliğinden emülsiyeye olabilen ilaç taşıyıcı sistemi olarak da tanımlanırlar. Hazırlanması sırasında sürfaktanların kullanılması, dozaj formunun suyla teması sırasında hidrofobik bir bariyer oluşmasına olanak sağlamaktadır. İlacın GI sistemde küçük damlacıklar şeklinde oluşması SEDDS formülasyonlarının çözünürlüğü düşük ilaçların çözünürlüğünü, dolayısı ile - oral biyoyararlanımını artırması açısından avantaj sağlar (Abdalla, Klein, & Mader, 2008).

Geleneksel sıvı ilaç formülasyonlarının toz veya partiküler halde katı ilaç formu haline getirilmesi ve bu ilaçların çözünürlüklerinin artmasına olumlu yönde katkı sağlamaktadır. Bu yaklaşımlar sıvı ilaçların (yüksek çözünürlük kapasitesi ve biyoyararlanım) katı dozaj formlarının avantajlarıyla (saklama stabilitesi ve hasta uyumu) birlikte kullanılabilirliğinin artmasını sağlamaktadır (Quan ve ark., 2017). Katı dozaj formlarının bir çok avantajı olduğu için kendi kendine emülsifiye olabilen kapsüller, kuru emülsiyonlar, nanopartiküller, kendiliğinden emülsifiye olabilen petler, katı dispersiyonlar, kendiliğinden emülsifiye olabilen

drajeler ilaç endüstrisinde sıkça kullanılmaktadır. Ek olarak Neusilin®, Florite, Syloid gibi inorganik yardımcı madde kullanımı gibi katı adsorbanlar kullanıp sıvı formülasyonu adsorbe etmek yeni bir yöntemdir ve şimdiye kadar bu teknik kullanılarak çok fazla ilaç etken maddesinin çözünürlük problemi ortadan kaldırılmıştır (Kazi ve ark., 2017).

Çalışmamızın amacı BCS Sınıf II olan Olanzapin`in LFCS sınıflandırmasında Tip IIIB yöntemi (SNEDDS) kullanarak çözünürlüğünü artırmak ve karakterizasyon çalışmalarını yapmak, sonrasında çeşitli adsorbanlar kullanarak hazırladığımız sıvı formülasyonu katı dozaj formu haline getirerek *in vitro* çözünme hızı değerlendirmesini yaparak ve referans ürünle karşılaştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

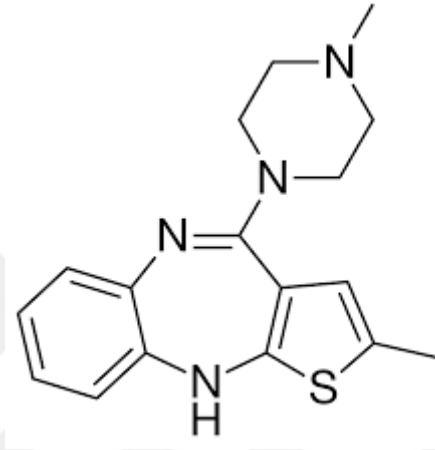
2.1. Olanzapin Hakkında Genel Bilgiler

2.1.1. Olanzapinin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Kimyasal formülü: 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-yl)-10H-thieno[2,3-b] [1,5]benzodiazepin

Kapalı formülü: C₁₇H₂₀N₄S

Açık formülü:



Şekil 2-1 Olanzapinin açık formülü (pubchem)

Molekül ağırlığı: 312.44 g/mol

pKa Değeri: 5 ve 7.4

logP: 4.094 (drugbank)

Erime sıcaklığı: 189-195 °C

Kaynama sıcaklığı: 476 °C (drugbank)

Fizikokimyasal Özellikleri: Sarı renkli ve toz halinde bir maddedir. Suda hemen hemen hiç çözünmez, metilen klorür`de ise kolay çözünür. Etanol`de (%96) ise az çözünür. Polimorfizm gösterir (Türk Farmakopesi-II, 2017).

2.1.2. Olanzapin`in Farmakolojik Özellikleri:

Şizofreni tedavisinde kullanılan, birinci basamak atipik antipsikotik olan Olanzapin bipolar bozuklukta ve diğer psikiyatrik bozuklukların tedavisinde de kullanılan atipik bir antipsikotiktir (Montgomery ve ark., 2012). Serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, histamin H₁, α 1 -adrenerjik ve muskarinik, dopamin D₁, D₂, D₄ gibi reseptörler üzerinde önemli in vitro inhibitör aktiviteye sahiptir. Olanzapin tedavisinin uygulandığı şizofreni hastalarında, prolaktin düzeyleri üzerinde çok az etki oluşturur (Bhana ve ark., 2001).

Psikotik ve şizofreni hastalar arasında yapılan geniş araştırmalara göre Olanzapinin günlük 5-20 mg`lık dozu psikopatoloji derecelendirme ölçülerinde ve negatif semptomların tedavisinde genel olarak kullanılan diğer ilaçlardan daha etkilidir ve pozitif psikotik etkiler yaratmaktadır (Bhana ve ark., 2001).

Olanzapinin yan etkileri arasında orta ila şiddetli advers ilaç reaksiyonlarına neden olması sayılabilir. Bunlardan en sık rastlanan (>% 1) kilo alımı, yüksek kolesterol gibi metabolik bozuklukları, uyku hali, baş dönmesi, akatizi, parkinsonizm gibi sinir sistemi bozuklukları kan ve lenfatik sistem bozuklukları, kabızlık ve ağız kuruluğu gibi gastrointestinal bozukluklar, hepatobilyer bozukluklar, erektil disfonksiyon veya azalmış libido gibi üreme sistemi bozuklukları örnek gösterilebilir (Zubiar, ve ark., 2021). Olanzapinin yan etkisi olarak 1 yılda 6 kg`dan fazla kilo artışı tespit edilmiştir (Wani, ve ark., 2015).

Olanzapinin psikotik hastalıklar için uygun bir aday olmasına rağmen tedaviye dirençli şizofreni hastalarında etkinliği henüz belirlenmemiştir. Ek olarak uzun vadeli toleranslığı tam olarak kabul edilirse, Olanzapin şizofreni ve diğer psikotik hastalıkların tedavisinde üstün bir terapötik etki sağlamaktadır (Fulton & Goa, 1997).

2.1.3. Olanzapin`in Farmakokinetik Özellikleri

Gönüllüler üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda Olanzapin`in tek oral dozda (2.5-12.2 mg) maksimum konsantrasyona ( $C_{maks}$ ) ortalama 5 saat içinde ulaştığı gösterilmiştir. Konsantrasyon değerleri maksimum plazma konsantrasyonu ve zaman eğrisi altındaki alan ve doz ile orantılıdır. Olanzapin`in dağılım hacmi oldukça yüksektir (10.3-18.4 L / kg) (Fulton & Goa, 1997).

En az 10 farklı metaboliti tanımlanan Olanzapin yüksek ölçüde metabolize edilebilen maddelerden birisidir. Genç ve sağlıklı bireylerde 27 ile 38.6 saat arasında değişen yarılanma ömrüne ($t_{1/2\beta}$) sahiptir (Fulton & Goa, 1997).

Olanzapinin metabolizmasına kısmen sitokrom P450 enzimleri aracılık etse de, Olanzapinin bu enzimler tarafından metabolize edilen diğer ilaçlarla etkileşime girme potansiyeli çok azdır (Fulton & Goa, 1997).

Akut Olanzapin tedavisinde, sistemik dolaşımda bulunan leptin oranını artırırken, insülin tepkisini, bazal ve tepe glikoz seviyelerini azaltmaktadır. Araştırmalar sonucunda bulunan bu mekanizmaların Olanzapin kullanmak kronik hastalardaki yan etkilerle ilişkili olup olamaması henüz netlik kazanmamıştır (Erickson ve ark., 2011).

Olanzapin kullanan hastalara günde normal durumlarda 8-64 µg/kg dozunda uygulanır ve büyük oranda vücuttan idrarla atılır (Callaghan ve ark., 1999). Olanzapin'in metabolizasyon araştırmaları sonucunda dışkıda %25 oranda bulunan ve plazma ve idrarda bulunan en yüksek değerli OLZ-10- N - glukuronidin metabolitidir (Erickson, Zhu, & Lazarus, 2011).

Olanzapin sistemik dolaşıma geçmeden önce metabolize olunan dozun ortalama % 40 ile ilk geçiş etkisine uğrar ve yüksek miktarda ilaç elimine edilir (Sathirakul, et al., 2003). Olanzapin vücuda verildikten sonra yaygın olarak dağılır ve % 93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Genel olarak albümine ve alfa-1 asit glikoproteine daha yüksek oranda bağlandığı yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (Cabaleiro ve ark., 2013).

Cinsiyet ve sigara içme durumu Olanzapin'in farmakokinetiğine bireysel faktörler içerisinde en büyük etki gösterenlerdendir. Olanzapinin plazma klirensinin 4 katına yakın bir değerde değişmesine rağmen bu değişiklik Olanzapinin yan etkilerinin şiddetine, süresine ya da etkililik derecesine etki etmemektedir. Bunun için söylenen faktörleri göz önüne alıp doz ayarları yapmak gereksiz bulunmuştur. Ancak yaşlı, zayıf ve sigara içmeyen kadın hastalarda azalmış oksidatif metabolizmayla alakalı faktörlerin kombinasyonu karakterize edildiği için bu tip hastalarda doz ayarlanması muhakkak yapılmalıdır (Callaghan ve ark., 1999).

2.1.4. Olanzapinin Türkiye Pazarındaki Preparatları

Türkiye'de Olanzapin içeren ilaçlar Tablo 2.1'de gösterilmiştir (Rx Media 2020).

Tablo 2-1 Türkiye pazarında olan Olanzapin içeren ilaçlar

Müstahzar ismi	Etken madde miktarı (mg)	Firma
APZET	2,5; 5; 10; 15; 20	TRİPHARMA
AS-PİNEKS	5; 10; 15; 20	APOTEX
ELYNZA	5; 10; 15; 20	BİLİM
OFANS (ağızda dağılan)	2,5; 5; 7,5; 10; 15	VİTALİS İLAÇ
OFERTA	2,5; 7,5; 10; 15; 20	SANOVEL
OLAFER (efervesan)	2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20	NEUTEC İLAÇ
OLAXİNN (ağızda dağılan)	5; 10; 15; 20	GENVEON
OLFREX (ağızda dağılan)	2,5; 5; 10; 15; 20	NOBEL
OLLAFAX	5; 10	RECORDATİ İLAÇ
OLNEGİS	5; 7,5; 10; 15; 20	FARMA-TEK
OLZANİD	5; 10	SANDOZ
OZAPRİN	5; 10; 15; 20	ALİ RAİF
PİNOLZA	5; 10	DEVA
REXAPİN	2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20	ABDİ İBRAHİM
ZEPROLA	5; 10	UMUT İLAÇ
ZOLAPİNE	2,5; 5; 10; 15; 20	UMUT İLAÇ
ZOPHİX	2,5; 5; 10; 15; 20	SANOİ
ZYPREXA (orjinal)	5; 7,5; 10; 20	LİLLY
ZYZAPİN	2,5; 5; 10; 15; 20	BİOFARMA

2.1.5. Dünya pazarındaki preparatlar

Dünya pazarında bulunan Olanzapin içeren ilaçlar Tablo 2.2’de gösterilmiştir (Rx Media 2020).

Tablo 2-2 Olanzapinin Dünya Pazarındaki Preparatları

Müstahzar ismi	Etken madde miktarı (mg)	Firma
OLANPAX	2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20	DROSSA PHARM
OLANZAPİN BASİCS	2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20	BASIC PHARMA
OLANZAPİN ARİSTO	2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20	ARISTO PHARMA
OLANZAPİN GLENMARK	2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20	GLENMARK
OLANZAPİN HENNİG	2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20	HENNIG
OLANZAPİN HEUMANN	2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20	HEUMANN
ZALASTA	2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20	KRKA
ZYPADHERA(süspansiyon)	210; 300; 405	LILLY
ZYPREXA	2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20	LILLY
ZYPREXA VELOTAB	5; 10; 15; 20	LILLY
ZYPREXA ZYDIS	5; 10; 15; 20	LILLY

2.2. İlaçların Oral Yol İle Uygulanması

Bir ilaç oral olarak uygulandığında, GI sistemde çözündükten sonra kana geçerek etki yerine ulaşmaktadır. Katı oral ilaç formları, fiziksel ve kimyasal stabilite, kullanım kolaylığı, yüksek verimlilik ve düşük üretim maliyeti gibi avantajlardan dolayı en çok tercih edilen dozaj formlarıdır (Zhang ve ark., 2004).

Bir ilacın en doğru dozda verilmesi, hasta sağlığı açısından çok önemlidir. Katı oral dozaj formları (özellikle tabletler) genelde kaplama ve kapsülleme ile elde edilmektedir (Katstra ve ark., 2000). Oral yolla uygulanan dozaj formlarının temel amacı hızlı çözünme, ilacın GI sistemde salınması ve parçalanmasıdır. Oral dozaj formları pH, GI motilite ve GI kanalındaki gıda varlığından da etkilenebilmektedir (Sastri ve ark., 2000).

Oral uygulama, lokal ve sistemik etkilerin istenilen şekilde elde edilmesi için uygulanan, köklü ve çok yaygın kullanılan ilaç uygulama yollarından biridir. Modern oral ilaç uygulamalarından önce ilacın salım takibi çok fazla kontrol edilememekte ve hedef bölgeye istenen konsantrasyonda gönderilememekteydi. Bu tür uygulama hastada öngörülemeyen terapötik altı veya üstü plazma konsantrasyonu ile sonuçlanabilmekteydi. İlacın bu tür

kontROLSÜZ salımı GI sistemde toksisiteye sebep olabilmektedir. Son yıllarda ideal ve modern oral ilaç uygulama yöntemleri uzun süreli ve aralıklı olarak hedef bölgede ölçülebilir ve tekrarlanabilir konsantrasyonda ilaç göndermeyi mümkün kılmaktadır (Verma ve ark., 2000).

2.3. Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS)

İlaç endüstrisinin geliştirdiği ilaçların ortalama % 40'ı, geliştirme aşamasında olan ilaçların ise ortalama % 90'ı çözünürlüğü düşük olan ilaçlardır. Çözünürlüğü düşük ilaçların çözünürlüğünün artırılması ilaç endüstrisinin karşılaştığı en büyük zorluklardan biridir. Partikül boyutu küçültme, sıcaklık uygulama, pH değişimi ve bu gibi diğer yöntemler en sık başvurulan ve günümüzde etkinliği azalan yöntemler arasında sayılmaktadır. Dolayısı ile günümüzde çözünürlük artırma yöntemleri geliştirilme çalışmalar devam etmektedir (Pouton & Porter, 2008).

Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS), bir ilaç dozaj formunun çözünürlüğü ve permeabilitesini sınıflandıran bilimsel bir sınıflandırma sistemidir. Dozaj formlarında çözünmenin yüksek ölçüde ilaçların çözünürlüğüne, ilaç maddesinin permeabilitesinin ise GI kanaldan absorpsiyona bağlı olduğu bu sınıflandırmanın temelini oluşturmaktadır (Blume & Schug, 1999). BCS sınıf üyelerinin çözünürlük ve permeabilite özellikleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

BCS'de bir ilacın çözünürlüğüne göre sınıflandırması, bu ilaçtaki maksimum doz ölçümüne dayanmaktadır. Çözünürlüğü yüksek olan ilaçlar 250 mL'den az ve pH'ı 1,0-7,5 aralığında olan su ortamında çözünebilen ilaçlardır. Bu ortamda çözünmeyen ilaçlar ise çözünürlüğü düşük ilaçlar olarak kabul edilir (Yu, ve ark., 2002).

Permeabilite insanlarda (hastalarda) ilacın bağırsaktan doğrudan emilme oranı, veya bağırsak zarında miktar aktarım hızı değeri olarak açıklanabilir. İlacın bağırsaktan absorbe olma derecesi % 90 veya daha yüksek ise permeabilite oldukça yüksek kabul edilmektedir. Belirtilen değerin altındaki diğer ilaçlar ise zayıf permeabiliteye sahip ilaçlar olarak kabul edilmektedir (Yu, ve ark., 2002).

Son yıllarda yeni bulunan ilaç adaylarının % 70'i zayıf çözünürlük gösteren ilaçlar arasındadır. Oral yolla uygulanan dozaj formlarının düşük biyoyararlanıma sahip olmasının ana sebeplerinden biri de bu durumdur. Bu ilaç formlarının zayıf çözünürlük probleminin üstesinden gelmek için farklı yöntemler geliştirilmiştir (Kawabata ve ark., 2011).

İlaç etken maddelerinin fizikokimyasal ve biyofarmasötik özelliklerinin tespit edilmesi ilaç geliştirme çalışmalarında çok önemlidir. Dolayısı ile BCS formülasyon geliştirme çalışmalarında yararlı bir araç olarak kullanılmaktadır (Kawabata ve ark., 2011).

BCS kapsamında ilaç etken maddeleri çözünürlükleri ve permeabilitelerine uygun olarak 4 sınıfa ayrılmaktadır (Amidon ve ark., 1994).

Tablo 2-3 BCS sınıf üyelerinin çözünürlük ve permeabilite tablosu

Sınıf	Çözünürlük göstergesi	Permeabilite göstergesi
I	Yüksek	Yüksek
II	Düşük	Yüksek
III	Yüksek	Düşük
IV	Düşük	Düşük

2.3.1. BCS Sınıf I İlaç Molekülleri

BCS Sınıf I ilaç moleküllerinin yüksek permeabilite özellikleri vardır. Bu da ince bağırsak bölgesinde absorpsiyonun bütünüyle tamamlandığı anlamına gelmektedir (Flanagan, 2019).

BCS Sınıf I ilaçların özellikleri aşağıda özetlenmektedir;

- ilaç etken madde çözünürlüğü oldukça yüksektir
- ilaç etken madde permeabilitesi yüksektir
- ilaç etken maddesi çözünürlük hızı yüksektir
- Nihai ilaç formülasyonu, ilacın emilimini veya miktarını etkileyebilecek diğer yardımcı maddeleri içermemektedir (FDA, 2017)

BCS Sınıf I ilaç etken maddeleri diğer sınıflarla kıyasla, genellikle yardımcı maddelerin emilimini etkilemesi potansiyeli açısından daha az riskli etken maddelerdir. BCS Sınıf I ilaç geliştirme çalışmalarında en önemli konular absorpsiyon hızı veya kapsamındaki potansiyel değişiklikler ve ekşiyan etkilerinin değerlendirilmesidir. Düşük absorpsiyon gösteren BCS Sınıf I ilaçları için absorpsiyon oranını artırma çalışmaları da dikkate alınmalıdır (EMA, 2018).

2.3.2. BCS Sınıf II İlaç Molekülleri

BCS Sınıf II ilaç etken maddeleri, zayıf çözünürlükleri ve yüksek permeabiliteleri ile karakterizedir. Bu sınıf ilaçlar yüksek permeabiliteye sahip oldukları için hücre zarı boyunca bütün dokulara uygulanabilecek farmakolojik etkiler gösterebilir (Sievens-Figueroa ve ark., 2012).

BCS Sınıf II ilaçların çözünmesi, çeşitli fizyolojik faktörlere doğrudan bağlıdır. İyonik kuvvet, pH ve tampon kapasitesi GI sistemin ilaç salımını etkileyebilen üç ana özelliğidir (Hamed, ve ark., 2016).

BCS Sınıf II ilaç etken maddeleri, mideden bağırsağa geçiş esnasında mide-bağırsak ortamındaki pH derecesine bağlı olarak karışık çözünürlük özelliği sergilemektedir. BCS Sınıf II ilaç etken maddeleri düşük pH ortamına sahip olan midede iyonlaşarak yeterli çözünme özelliği gösterebilmektedir. Ancak yüksek pH ortamına sahip olan bağırsak ortamına ulaşıldığında, çözünürlüğü düşük olduğu için ilaç çökmesi yapabilmektedir (Hamed, ve ark., 2016).

Bu sınıf ilaç maddelerinin çözünürlüğünü artırmak için farklı yöntemler denenmektedir. BCS Sınıf II etken maddeler ile hazırlanan ilaçların çözünürlüğünü arttırmak amaçlı sürfaktan eklenmesi (Ghebremeskel ve ark., 2007), (Jamzad & Fassihi, 2006), (Jinno ve ark.) veya ıslanabilirlik kabiliyeti ile ilacın yeniden dağılmasının sağlanması gibi yöntemler kullanılmaktadır (Bhakay ve ark., 2014). İlaç partiküllerinin boyutunun azaltılması ise yaygın olarak kullanılan diğer yöntemler arasındadır (Krull, ve ark., 2015).

İlaç pazarında olan ilaçların yaklaşık % 40'ının, bulunma aşamasında olanların ise yaklaşık % 60-70'inin BCS Sınıf II ilaçlarına ait olduğu bilinmektedir (Babu & Nangia, 2011). BCS Sınıf II ilaçları ile (toz) nispeten daha kolay yollarla katı dozaj formları hazırlanabilmektedir (Betageri, 2008).

2.3.3. BCS Sınıf III İlaç Molekülleri

BCS Sınıf III üyesi olan ilaçlar çoğunluk olarak ince bağırsakta absorbe edilmektedir (Blume & Schug, 1999). BCS Sınıf III üyesi olan ilaçlar, genel olarak hidrofildir. Bu ilaç etken maddelerinin *in vitro* olarak yüksek düzeyde farmakolojik etkinlik göstermelerine rağmen, permeabilite ile ilgili sorunlarından dolayı oral olarak uygulanan dozaj formlarının hazırlanmasında daha fazla zorluk çıkmaktadır (Dave ve ark., 2017).

BCS Sınıf III ilaçların hızlı çözünen ilaç etken maddeleri *in vivo* bir oral çözeltiye benzer davranış sergileyebiliyor olduğu için, zar permeabilitesinin ilaç absorpsiyonunda hız sınırlayıcı adım olması beklenmektedir. Bunun için, eksipyanların GI sistemden geçişi ve ilaç permeabilitesi üzerinde absorpsiyon kinetiğinin bir etkisinin olmadığı için, hazırlanan formülasyonun özellikleri ilaç biyofarmasötik faktörleri baz alınarak değerlendiriliyor (Yu ve ark., 2002). Ek olarak, *in vivo* biyoyararlanım üzerinde ilaç salınımının fazla yan etkisinin olmamasını sağlamak için hangi tür *in vitro* çözünme gereksinimleri olduğu tespit edilmelidir (Lawrence ve ark., 2001).

2.3.4. BCS Sınıf IV İlaç Molekülleri

BCS Sınıf IV ilaç etken maddeleri, GI sistem ortamında yavaş çözünmelerinin yanı sıra permeabilite kapasiteleri de sınırlı olduğundan büyük zorluk yaratmaktadır (Visser, ve ark., 2010).

Zayıf biyofarmasötik özellikler, fizyolojik sıvılarda zayıf çözünürlükten ve biyolojik membranlardaki zayıf permeabiliteden kaynaklanmaktadır. Ve bu da zayıf biyoyararlanıma sebep olmaktadır. Günümüzde kullanılan ilaçların% 40'ından fazlasının çözünürlüğü düşük ve zayıf biyoyararlanımı gösterdiği bilinmektedir (Abdelkader & Fathalla, 2018).

2.3.5. İlaç Etken Maddelerinin Çözünürlüğü

GI ortamda ilaç formülasyonunun çözünürlüğü ve bağırsak zarındaki permeabilitesi, oral yolla uygulanan ilaçların çözünmesinin iki ana parametresidir (Beig ve ark., 2012). Suda çözünürlük, biyolojik aktiviteyi, formülasyonun *in vitro* ve *in vivo* biyofarmasötik performansını etkileyebilen diğer bir ana parametredir (Sugano, ve ark., 2007).

İlaç maddesinin çözünürlüğü yalnızca kullanılan çözücünden değil sıcaklık ve basınca da bağlıdır. Çözücü, saf veya iki sıvının karışımı ile oluşan bir sıvıdır. Çözünürlük, maddeyi sıvılaştırma veya çözme kapasitesi ile farklıdır. Çözme kapasitesi yalnızca çözünme ile bağlı değil, kimyasal reaksiyon sonucunda da meydana gelebilir (Savjani ve ark., 2012).

Oral ilaç uygulamada çözünme ve absorpsiyonun hızını ve kapsamını dengeleme önemlidir (Sugano & Tereda, 2015). Çözünürlüğü düşük ilaçlar, formülasyon geliştirme çalışmalarında sorunlar ortaya çıkarmaktadır (Butler & Dressman, 2010). İlaç keşif çalışmaları sırasında çözünürlükle karşılaşılabilecek sorunları önleyebilmek için ilacın çözünürlüğünün erken ve kapsamlı şekilde araştırılması gereklidir (Zhou ve ark., 2017).

Çözünürlüğü etkileyen faktörler:

- PH
- Tuzlar ve karşı iyonlar
- Yardımcı çözücüler
- Sürfaktanlar
- Kompleks yapıcı ajanlar
- Yüzey alanı (Çözünme hızı)
- Yüzey enerjisi (Nanopartiküller) (USP)

Zayıf çözünürlük gösteren ilaçların düşük biyoyararlanım sorununu çözmek adına çeşitli formülasyon yaklaşımları mevcuttur. Bu yaklaşımlar içinde penetrasyon artırıcı veya yardımcı çözücülerin kullanımı (Lakshmi & Ashwini , 2010), yağlı çözeltilerin kullanımı, mikronizasyon, yüzey aktif madde dispersiyon yöntemi, çökeltme, tuz oluşumu vb. bulunmaktadır. Bu yöntemler de hala zayıf çözünürlük gösteren ilaçların çözünürlüklerini artırmak için sınırlı kalmaktadır (Patel & Agrawal, 2011).

Çözünürlük çözücünden bağımsız şekilde nicel olarak, Tablo 2.4'te tanımlanmıştır (BP) (USP).

Tablo 2-4 Çözünürlük kriterleri

Çözünürlüğü Tanımlayan Terim	1 birim çözünen madde için gerekli çözücü parçaları
Çok çözünen	1'den az
Serbest çözünen	1-10
Çözünen	10-30
İdareli çözünen	30-100
Az çözünen	100-1000
Çok az çözünen	1000-10000
Pratik olarak çözünmeyen	10000 ve üzeri

2.3.6. İlaç Etken Maddelerinin Permeabilitesi

Bir ilacın emilmeden önce GI kanalda çözünmesi gerekir ve geçirgenlik, GI sistemden sistemik dolaşıma ne kadar ilaç gireceğini belirlemektedir (Fagerholm, 2008).

Bağırsak bariyerinin iki en önemli fonksiyonu bulunmaktadır: alınan gıdayı, oral ilaç formlarını ve diğer besinleri belli sınırlar dahilinde emmek ve vücudu dolaşıma zararlı olabilecek mikroplardan ve toksinlerden korumaktır. Permeabilite bağırsak bariyerinden geçip dolaşıma dahil olabilen bağırsak sızıntıları anlamında bir ifadedir. Bağırsak zarı zarar gördüğünde yada zayıfladığında permeabilite artmaktadır. Bu da belirli bakterilerin koruyucu bariyeri aşarak dolaşımı patojenik mikroorganizmalara, üremik toksinlere maruz bırakabileceği anlamına gelmektedir (Groschwitz & Hogan, 2009).

İlaç etken maddesinin permeabilitesinin matematiksel denklemi, zar diffüzyon katsayısı çarpı ilaçların zar bölme katsayısı bölü zarın kalınlığıdır. Bu denklem ilaçların bağırsaktan akış hızını tanımlar. İlacın her birim zamanda bağırsak duvarına ne kadar nüfuz edebildiği de denebilir. Bölme katsayısı değeri ilacın sulu çözünürlüğüne bağlı olduğu için bu denklem çözünürlük ve geçirgenlik arasında doğruluk olduğunu gösterir. Çözünürlük ve geçirgenlik arasındaki bu orantı, onların farklı işleminden geçirilmesinin, ilacın çözünürlüğünü artırma çalışması yaparken bir soruna yol açabileceğini ve sonuçta genel absorpsiyonu yükseltmede başarısızlıkla sonuçlanacağını göstermektedir (Dahan ve ark., 2016).

2.4. Çözünürlük Arttırma Yöntemleri

Belirli miktardaki bir çözücü içinde çözünebilecek maksimum çözünen madde miktarı, o maddenin o çözücü içindeki çözünürlüğü olarak adlandırılır. Oral olarak uygulanan ilaçların biyoyararlanım ve farmakokinetik özellikleri % 90 o ilacın çözünürlük parametresi ile ilgilidir (Kesarwani ve ark., 2014).

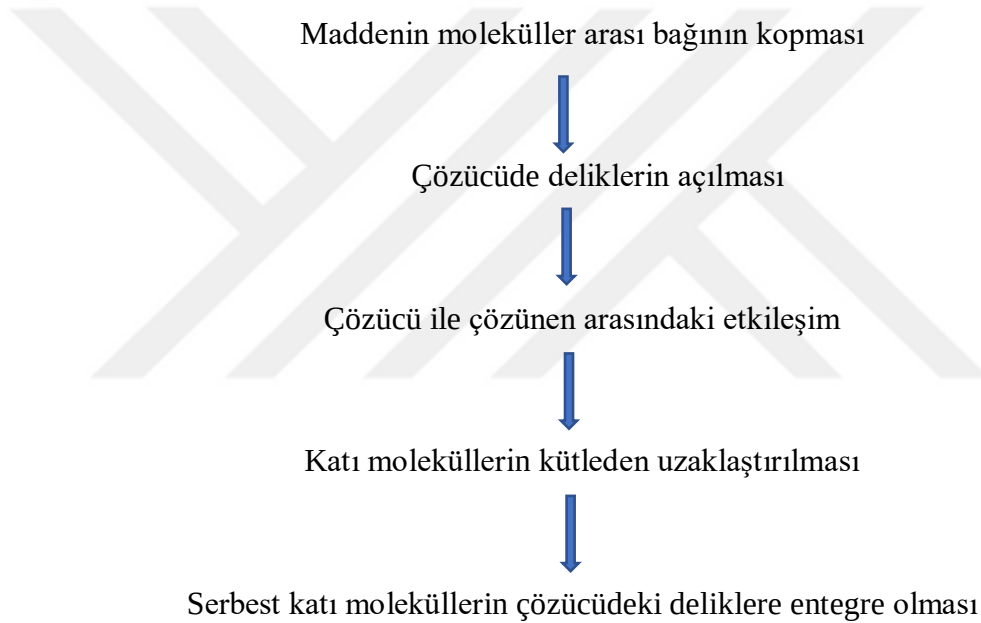
Çözünürlük, ilacın fiziksel formunun moleküler seviyesindeki değişiklik ile de artırılabilir. Bu amaçla partikül boyutunun küçültülmesi, ilaçların ıslanabilirliğinin ve gözenekliliğinin arttırılması genel olarak kullanılan yöntemler arasındadır (Kesarwani ve ark., 2014).

Çözünürlüğü artırma da kullanılan yöntemler Tablo 2.5`de özetlenmiştir (Savjani ve ark., 2012).

Tablo 2-5 Çözünürlüğü artırma teknikleri

Fiziksel Modifikasyonlar	Partikül boyutu küçültme, polimorffarmasyonu kriyojenik teknikler, katı dispersiyon hazırlanması, kristal mühendisliği
Kimyasal Modifikasyonlar	Kompleksleştirme, pH değişimi, tampon kullanımı, tuz oluşumu
Diğer yöntemler	Yüzey etken maddelerle çözündürme, süper kritik akışkan işlemi, hidrotrofi

Maddenin çözünme aşamaları:



Yukarıda bahsedilen yöntemlerden başka lipid bazlı ilaç taşıma sistemlerinin kullanılması da çözünürlüğü artırma çalışmalarında çok fazla tercih edilen yöntemler arasına girmektedir. Lipid bazlı ilaç taşıyıcı sistemler (LBDDS), son yıllarda ilaç çözünürlüğü çalışmalarında başarılı formülasyonların elde edilmesi ile birlikte hızla popülerlik kazanmıştır (Bolko ve ark., 2014).

2.4.1. Lipit Bazlı İlaç Taşıyıcı Sistemler (LBDDS)

LBDDS, suda çözünürlüğü düşük olan ilaç etken maddelerinin taşınması için kullanılan taşıyıcı sistemlerdir (Kalepu ve ark., 2013). Oral ilaç uygulamalarında biyoyararlanımı artırma kapasitesine sahip modern, güvenli bir sistem olması ve ilaç dağıtımında da etkili olması nedenleri ile lipid bazlı formülasyonlar son yıllarda eczacılar tarafından çok ilgi

görmektedir (Jannin ve ark., 2008). İlaçların lipit bazlı formülasyon sistemi tarafından absorpsiyonu, emülsifikasyon derecesi, partikül boyutu, dispersiyon hızı ve başka bir çok faktöre bağlıdır (Porter & Charman, 2001).

Lipitlerin insan vücudunda temel bileşenler olduğu için lipit bazlı formülasyonlar biyolojik olarak insan vücuduna uyumludur ve biyolojik olarak parçalanabilme kapasitesine sahiptir. Geçirgenliği kolaylaştırması bu formülasyon sistemlerinin diğer bir avantajıdır (Speciner, & Carrier, 2010). Bu da suda çözünürlüğü zayıf olan oral uygulamalı ilaçların biyoyararlanımının artırılması ile sonuçlanmaktadır (Chauhan ve ark., 2020).

Lipofilik formülasyonların çözünmesi, genellikle, safra lipidlerinin ve pankreas sıvılarının salgılandığı GI yolunun üst kısmında gerçekleşir. Bu moleküllerin emilimi çoğunlukla ince bağırsakta gerçekleşir. Moleküllerin üst GI'den ince bağırsağa geçiş süresi 3,5-4,5 saattir (Dahan & Hoffman, 2008). Yağ, ince bağırsakta kısa süreli gecikmeye neden olabilmektedir (Dobson ve ark., 1999). Ama bu gecikmenin ilaç dağılımında fazla önemli olmadığı düşünülmektedir (Dahan & Hoffman, 2008).

2.4.2. Lipit Formülasyon Sınıflandırma Sistemi (LFCS)

Lipit Formülasyon Sınıflandırma Sistemi (LFCS) bir ilacın GI sistem ortamındaki çözünürlüğü ve enterositlerin lipofilik zarı boyunca diffüzyonu arasındaki orantı, emilim dengesini ve kapsamını belirlemektedir (Ghadi & Dand, 2017). LFCS sistemi, 2000 ilk kez gündeme geldi (Pouton, 2000) ve 2006'da ekstra bir "tip" formülasyon eklendi (Pouton, 2006). LFCS'nin amacı, *in vivo* çalışmaların doğru ve kolay yöntemlerle yorumlanması ve kendine özel formülasyonların kolayca tanımlanmasıdır (Pouton & Porter, 2008).

LFCS sistemi ilaçların çözünme oranını ve gözle görünen çözünürlüğünü artırarak çözünürlüğü zayıf olan ilaçların biyoyararlanımlarını arttırmak amaçlı geliştirilmiştir. Lipid ve yüzey aktif maddeler içeren bu yöntem ilaç molekülünü uygulama öncesi ve sonrasında solüsyon formuna getirmek ve içerdiği etken maddeyi korumak için kullanılabilmektedir (Savla ve ark., 2017).

LFCS sınıflandırma sisteminde Tip II ve Tip IIIA kapsamında değerlendirilebilen kendiliğinden emülsifiye olabilen sistemler (SEDDS'ler) yağ, sürfaktan, yardımcı çözücü/yardımcı sürfaktan ve ilaç bileşenlerinden oluşan, su ile düşük hızda karıştırıldıklarında yağ/su mikroemülsiyonu oluşturabilen izotropik ve termodinamik açıdan dayanıklı sistemlerdir. Sert ve yumuşak jelatin kapsüller içinde oral uygulama için tasarlanmış

sistemlerdir (Gursoy & Benita, 2004). Bu sistemleri oluşturan yardımcı maddelerin optimum konsantrasyon ve konsantrasyon aralıkları, ilaç yüklenmesinin hazırlanan sisteme etkisi üçlü faz diagramı yardımıyla belirlenmektedir (Shah ve ark., 1994).

İlaçların GI sistemde çözünmesi, gıda varlığı, pH değişikliği gibi bir çok faktöre bağlıdır ve değişken bir durumdur (Willmann ve ark., 2004). Lipit bazlı formülasyonlar, GI ilaç çözünürlüğünü artırmakla kalmaz normalize eder. Özellikle bu durum terapötik indeksi düşük olan ilaçlar için çok gereklidir (Haus, 2007).

Porter ve arkadaşlarının araştırmalarına göre lipit bazlı ilaç formülasyonlarının anahtar noktaları aşağıdaki gibidir:

- Terapötik etkisi çok güçlü ve önemli fakat çözünürlüğü zayıf olan ilaçlar, günümüz eczacılığında ilaç keşiflerinin ortak sorunudur. Bu lipofilik maddeler, çoğunlukla oral uygulamayı sonrasında düşük sistemik etki gösterir.
- Lipit bazlı ilaç sistemleri, oral uygulama sonrasında düşük çözünürlüklü ilaçların emilimini ciddi derecede artırabilir. Lipitlerin ve lipofilik yardımcı maddelerin çözünürlüğünün üç ana mekanizması aşağıdaki gibi özetlenmiştir.
- Birincisi, bağırsakta ilaç çözünürlüğünü artırmak. Lipit bazlı formülasyonlar, ilacı hem başlangıçta hem de sonda çözünmüş formda muhafaza ederek ilacın çökmesini önler ve çözünürlü artırır.
- İkincisi, yüksek dereceli lipofilik ilaçlar ($\log P > 5$, trigliserit çözünürlüğü $> 50 \text{ mg / g}$), oral uygulama metotları ile verildikten sonra intestinal lenfatik sistem aracılığı ile sistemik dolaşıma götürmektedir. Bu işleme aracılık eden lipofilik ilacın lenfatik lipitleridir. Uzun zincirli, doymamış lipit içeren formülasyonlar endojen ve eksojen lipit taşınmasını yapar. Lenfatik taşınma sayesinde, lipit bazlı formülasyonlar düşük çözünürlüklü ilaçları ilk geçiş metabolizmasından muhafaza edebilmektedir.
- Üçüncüsü, enterosit bazlı ilaçlar için aracılık: Lipitler ve lipofilik maddeler, apikal membran lipit araçları ile etkileşir. Bu yolla, lipit bazlı ilaç formülasyonları, enterosit lipit yollarını değiştirebilir, böylelikle ilaç emilimi yükselir.

LFCS'ye göre lipit bazlı formülasyonlar 4 tipe ayrılmaktadır. Tip I, Tip II, Tip III (Tip IIIA ve Tip IIIB), Tip IV. Tablo 2.6 (Pouton & Porter, 2008).

Tablo 2-6 Lipit bazlı ilaç sistemlerinin özellikleri

Formülasyon türü	İçerdiği malzemeler	Özellikler	Avantajları	Dezavantajları
Tip I	Tri-,di, monogliseridler	Dispersiyon yapmaz, sindirim gerektirir	GRAS durumu; basit; mü kemmel kapsül uyumluluğu	İlaç yüksek oranda lipofilik olmadığı sürece formülasyon zayıf çözücü kapasitesine sahiptir
Tip II	Yağlar ve suda çözünmeyen yüzey aktif maddeler	Suda çözünen bileşenler olmadan oluşturulabilir SEDDS	Dispersiyonda çözücü kapasitesini kaybetmesi olası değildir	Bulanık o / w dispersiyonu (partikül boyutu 0,25–2 µm)
Tip IIIA	Yağlar, yüzey aktif maddeler, yardımcı çözücüler (%20-40)	Hem suda çözünür hem çözünmeyen bileşenlerden oluşan SEDDS / SMEDDS	Açık veya berrak dağılım; ilaç adsorbanı olmadan sindirimsiz emilim	Dispersiyonda olası çözücü kapasitesi kaybı; çok kolay sindirilmeyebilir
Tip IIIB	Yağlar, yüzey aktif maddeler, yardımcı çözücüler (%20-50)	Hem suda çözünür hem çözünmeyen bileşenlerden oluşan SEDDS / SMEDDS	Açık veya berrak dağılım; ilaç adsorbanı olmadan sindirimsiz emilim	Dispersiyonda olası çözücü kapasitesi kaybı; çok kolay sindirilmeyebilir
Tip IV	Suda yüzey aktif maddeler yardımcı çözücüler	Suda çözünür Formülasyon tipik olarak bir çözelti oluşturmak için dağılır	Formülasyon birçok ilaç için iyi çözücü kapasitesine sahiptir	Dispersiyonda muhtemel çözücü kapasitesi kaybı; sindirilmeye bilinen

LFCS sisteminde belirtilen tiplerin her birinin kendine özel bazı karakteristik özellikleri vardır. Tip I'in basit yağ çözeltisi olması, Tip II ve Tip IIIA'nın kendi kendine emülsifiye etme yeteneği, Tip IIIB'nin kendi kendine mikroemülsifiye etme yeteneği ve Tip IV'ün misel dispersiyonunun kendiliğinden oluşması örnek olarak verilebilir (Čerpnjak ve ark., 2013).

LFCS Tip I sınıfında oral uygulama sonrasında istenen biyoyararlanımın elde edilmesi çok önemlidir. Bu formülasyonlar su ile karıştırıldığında su içinde yağ emülsiyonları oluşmaktadır. HLB değeri 12'nin altında olan lipofilik yüzey aktif maddelerle karıştırıldığında çoğunlukla kendi kendine emülsiyonlaşmaktadır. Kendi kendine emülsiyonlaşan (SEDDS) bir diğer LFCS sınıfı da Tip II sistemlerdir. Bir diğer SEDDS formülasyonu da Tip IIIA formülasyonlarıdır. Tip IIIA formülasyonlarının Tip II'den farkı daha fazla hidrofilik yardımcı maddelerden oluşabiliyor olmasıdır. Dahaaz yağ içeren Tip IIIB formülasyonları diğerlerinden

farklı olarak daha küçük damlacıklardan ibarettir. Bu sistemler kendi kendine mikroemülsifiye edici sistemler olarak (SMEDDS) adlanır. Tip IV formülasyonlarının içerdiği yardımcı maddeler yüzey aktif maddeler ve hidrofilik yardımcı çözücüler olsa da ve bu formülasyonlar çeşitli ilaçları istenen şekilde içermesine rağmen fazla çökme riski oluşturabilmektedir (Pouton, 2006).

Lipit bazlı taşıyıcı sistemlerinin ilacı sıvı ve stabil bir çözelti şeklinde formüle etmesi gibi avantajları yanında kullanma zorluğu çıkaran dezavantajları da vardır (Pouton, 2006). Lipit bazlı ilaç sistemlerinin ortak ve her sistem için ayrı ayrı avantaj ve dezavantajları Tablo 2.7 ve Tablo 2.8`de özetlenmiştir (Feeney ve ark., 2016), (Ghasemiyeh & Mohammadi-Samani, 2018) (Constantinides & Wasan, 2007).

Tablo 2-7 Lipit bazlı ilaç sistemlerinin ortak avantaj ve dezavantajları

Avantajlar	Dezavantajlar
Düşük maliyet	Kristal yapıları yüksek seviyede olsa da ilaç yükleme potansiyelleri düşüktür
Biyoyararlanımı yüksek derecede artırmaları	Çok fazla deneme talep ettikleri için formülasyon oluşturmak zordur
Kontrollü salım yapmaları	İlaç çökmesi yaşanabilir
Çeşitli uygulama metotlarına uygun olmaları	Formülasyonun içerdiği yardımcı maddeler formülasyonu kapsayan kapsülden sızabilir ve bu da çökme ile sonuçlanır
Hem katı hem sıvı dozaj formlarına uygun olmaları	Deneme analizleri için yeterli in vitro model yoktur
Stabilitelerini iyi korumaları	Oksidasyona hassastırlar
Lipofilik ve hidrofilik ilaçlara uygulanabilirler	
GI sistemde absorpsiyonu yükseltmeleri	
Sayıda çok fazla ilaç etken maddelerine uygulanabilirler	
Yan etkileri nisbeten daha azdır	

İlaç korumasını üst seviyyede yerine getirirler

Tablo 2-8 Lipit bazlı ilaç sistemlerinin avantaj ve dezavantajları

Metotlar	Avantajları	Dezavantajları
Tip I sistemleri	Çalışma rahatlığı sunar	Sadece lipofilik ya da güçlü ilaçlar içindir
	Lipofilik etken maddeler için etkili ve güvenli sistem	Kapsüllemeye ihtiyaç olması
Tip II ve Tip III sistemleri	Çözelti içerisinde çözünmesi beklenmeden kullanılabilir	
	Tip I sistemlerinin avantajlarının hepsine sahiptir	Kronik kullanım zamanı düşük şekilde tolere edilebilir
	Absorpsiyonu sindirimle ilgili değildir	Sızdırmaz sert kapsül, yumuşak jel kullanılmalıdır
	Tablet ya da akışkanlığı yüksek olan toz şeklinde formülasyonları hazırlanabilir	Sızdırma sorunu çok aza indirilmelidir
Tip IV sistemleri	İlaç etken maddeleri için diğerlerine göre daha yüksek çözücü kapasitesi	İlacın fiziksel stabilitesi ile sıkı ilgilenmelidir
		Kullanılan polimerin ya da ilacın kristalleşme sorunları olabilir
		Kronik kullanım zamanı düşük şekilde tolere edilebilir
		Seyreltme sonrası çökme riski

Daha önce de kısaca belirtildiği gibi çözünürlüğü düşük olan ilaçların SEDDS formülasyonlar içinde çözündürülerek sert veya yumuşak jelatin kapsüllere doldurulabilmektedir. SEDDS formülasyonları diğer formülasyonlarla karşılaştırıldığında *in*

vivo performansı 3 kat daha yüksek olmaktadır. Buna sebep yüksek konsantrasyonlarda hazırlanabilmesidir (Rahman ve ark., 2013). SEDDS sistemleri yağlar ve sürfaktanların izotropik karışımlarından oluşmaktadır. Hafif çalkalama sonrasında emülsifiye olurlar (Czajkowska-Kośnik ve ark., 2015). SEDDS oral uygulama için kullanılabilen ve dozaj formlarını kapsülleme kapasitesine sahiptir. SEDDS'nin damlacık boyutu 300 nm'in üzerinde olabilmektedir. Damlacık boyutu 100-250 nm arası olan formülasyonlar SMEDDS ve 100 nm'den az olanlar SNEDDS formülasyonlardır (Mahapatra ve ark., 2014).

Yağ içinde su nanoemülsiyonu olan SNEDDS formülasyonları 100-250nm aralığı bir damlacık boyutu olan nanoemülsiyonlarıdır (Date & Nagarsenker, 2007). SNEDDS'ler, hafif çalkalama sonrasında sulu fazla etkileşiminde ince tabaka şeklinde nanoemülsiyon oluşturan yağlar, yüzey aktif madde, yardımcı yüzey aktif madde ve ilaç etken maddesinin karışımlarıdır (Nazzal ve ark., 2002). SNEDDS sistemlerinde kullanılan yardımcı maddeler, akışkanlığı artırarak bağırsaktaki ilaç çözünürlüğünü ve permeabilityyi artırarak parasetamol taşınmayı artırabilir (Rani ve ark., 2019).

SNEDDS sistemleri 3 ana parametre ile optimize edilebilmektedir:

- İlaç yüklemesi.
- Yağlı faz miktarı.
- pH'ın damlacık boyutuna etkisi.

SMEDDS'ler, damlacık boyutu 10–100 nm aralığında olan ve kendiliğinden suda yağ mikroemülsiyonları oluşturan formülasyonlardır (Dokania & Joshi, 2015) (Anton & Vandamme , 2010). Formülasyonlar, yağ, su, yüzey aktif madde ve yardımcı yüzey aktif maddelerden oluşturulmaktadır. Mikroemülsiyon yaratmak gerekli olan güç, çoğunlukta iki veya daha fazla yardımcı madde kullanılarak oluşturulan ultra düşük arayüzey gerilimidir. Mikroemülsiyon için kullanılan iki yardımcı maddeden biri suda çözünür (yüzey aktif madde), diğeri ise yağda çözünür(Dokania & Joshi, 2015).

Čerpnjak ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalar sonrasında bulduğu SEDDS, SNEDDS ve SMEDDS formülasyonlarının arasındaki farklar Tablo 2-9'da özetlenmiştir (Čerpnjak ve ark., 2013).

Tablo 2-9 SEDDS, SNEDDS, SMEDDS formülasyonları arasında farklar

	SEDDS	SNEDDS	SMEDDS
Görünümü	Bulanık	Şeffaf	Şeffaf
Dağılımın Stabilitesi	Termodinamik olarak stabil değildir	Kinetik olarak stabildir	Termodinamik olarak stabildir
LFCS sınıfı	Tip II	Tip IIIB	Tip IIIB
Damlacık boyutu	>300 nm	<100 nm	<250 nm
Her biri yüksek çözücü ve dağıtıcı kapasitesine sahiptirler			

SEDDS, SNEDDS ve SMEDDS formülasyonlarının tasarımı için birden fazla yardımcı madde kullanılması gerekmektedir. Her bir yardımcı maddenin nispi çözünürlüğünü değerlendirmek oldukça önemlidir. Formülasyonları oluşturan yardımcı maddeler doğal, sentetik ve yarı sentetik olabilir. Yağlar, yardımcı çözücüler ve yüzey aktif maddeler bu maddelerden en çok kullanılanlardır. Yardımcı madde seçiminde oral uygulama için güvenlik, fiyat, tahriş potansiyeli, stabilite, dağılılabirlik, sindirilebilirlik, çözünme kapasitesi dikkate alınmalıdır. Her yardımcı maddenin çözünürlük gücüne ek olarak sistemin toplam çözünürlük gücü de hesaplanmalıdır (Yadav ve ark., 2011).

Formülasyonları hazırlamadan önce bazı hedefler belirlenmektedir:

- İlaç yükleme kapasitesini en yüksek seviyeye getirmek;
- Mide ortamındaki kendi kendine emülsifikasyon süresini ve damlacık boyutunu en aza indirmek;
- Farklı pH ortamlarında formülasyonun damlacık boyutunu en aza indirmek;
- Fizyolojik ortamda formülasyonun bozulmasını ve metabolizmasını minimuma indirmek (Rahman ve ark., 2013).

2.4.3. LFCS Sistemlerinde Kullanılan Yardımcı Maddeler

2.4.3.1. Lipitler

Lipofilik ilaçların çözünürlüğünü en yüksek seviyede etkileyen yardımcı maddeler yağlardır. Bunun yanı sıra lipit ilaçların lenfatik sistemle taşınmasına katkı sağlarlar. Formülasyonlar için bitkisel ve sentetik lipitler kullanılmaktadır. Güvenli olmaları nedeniyle bitkisel yağlar SEDDS formülasyonlarında çoğunlukla tercih edilen yardımcı maddelerdir. Orta ve uzun zincirli trigliseritler genellikle SEEDS'lerde kullanılır. Bitkisel yağların bazı dezavantajları vardır. Oksidasyona duyarlılığı az olduğu için hidrojene bitkisel yağlar tercih edilmektedir (Krstić ve ark., 2018). SNEDDS formülasyonunda kullanılan lipitlere örnek Tablo 2-10'da gösterilmiştir.

Tablo 2-10: SNEDDS formülasyonunda kullanılan yağlara örnek

Yağ	Kimyasal ismi	Fiziksel özellikleri	HLB
Maisine CC	Glyceryl monolinoleate	Sıvı viskozite (20°C'de) = 120 mPa.s,	1
Labrafac PG	Propylene glycol dicaprolate	Sıvı viskozite (20°C'de) = 9-12 mPa.s,	1
Peceol	Glyceryl monooleate	Sıvı viskozite (20°C'de) = 220 mPa.s,	1

2.4.3.2. Sürfaktanlar

Sürfaktanlar organik bileşiklerdir ve hem hidrofobik grupları hem de hidrofilik grupları vardır. Bu nedenle, sürfaktan molekülü hem suda çözünen hem de çözünmeyen bileşenler içerir. Sürfaktan molekülleri, su ile yağın karıştığı zaman, su içinde yayılarak yağ ve su arasındaki arayüzde adsorbe olur (Pandey ve ark., 2014).

Kendi kendine emülsifiye edici fomülasyonların tasarımında sürfaktanlar çoğunluk olarak kullanılır. HLB değeri yüksek olan sürfaktanlar daha çok tercih edilir. En fazla kullanılan bu tip yardımcı madde gliseritler ve polioksietilen 20 oleattır (Tween 80). Bu

maddelerin seçiminde en önemli belirleyici faktör güvenlidir. Doğal emülgatörler daha güvenli olduğu için sentetiklere oranla daha fazla tercih edilmektedir (Constantinides, 1995).

Süpfaktanlar ağırlıkça formülasyonların %30-60 kısmını oluşturmaktadır. Normalden fazla olduklarında ise GI sistemi tahriş edebilmektedirler. Bu nedenle, seçilen süpfaktanın miktarı güvenlik dolayısı ile çok dikkate alınmalıdır. Su/yağ formülasyonunun hızlı oluşması için ya da formülasyonun GI sistemde hemen yayılması için süpfaktanların HLB değerlerinin yüksek ve hidrofilik olması çok önemlidir (Rahman ve ark., 2013). Süpfaktanların GI sistemde ilaç çökmesini önlemesi onları formülasyonlar için mutlaka eklenmesi gerekli maddeler arasına sokmaktadır. Ek olarak bazı süpfaktanların, mide boşalmasını yavaşlatma ve bununla da ilacın çözünme ve emilme süresini uzatma etkisi vardır. Bu etkinin ilaçların biyoyararlanımının artmasına da etki ettiği tespit edilmiştir (Shah I. , 2011).

Süpfaktanlar yüklü grupların varlığına göre dört ana kategoriye ayrılıyor; anyonik, katyonik, noniyonik, amfoterik (Pandey ve ark., 2014). SNEDDS formülasyonunda kullanılan süpfaktanlara örnek Tablo 2-11'de gösterilmiştir.

Tablo 2-11: SNEDDS formülasyonunda kullanılan süpfaktanlara örnek

Süpfaktan	Kimyasal ismi	Fiziksel özellikleri	HLB
Kolliphor PS 20	Polysorbate 20	Yağlı, hafif kokulu, açık sarı ila kahverengimsi sarımsı, berrak veya hafif opak bir sıvıdır.	16.7
Kolliphor PS 60	Polysorbate 60	Sarımsı, kahverengi jelatinimsi bir kütledir ve 25°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda berrak bir sıvıdır.	14.9
Kolliphor PS 80	Polysorbate 80	Yağlı, renksiz veya kahverengimsi sarı, berrak veya hafif opak bir sıvıdır.	15
Kolliphor CS 12	Polyoxyl 12 cetostearyl ether	Hafif kokulu, beyaz veya soluk sarı renkli, mum-benzeri pelletlerdir.	13

Labrasol ALF	Caprylocaproyl macrogol-8 glycerides EP	Renksiz sıvıdır.	12
Kolliphor EL	Polyoxyl castor oil	Hafif ama karakteristik bir kokusu olan, 26°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda berraklaşan soluk sarı yağlı bir sıvıdır.	13.5
Kolliphor ELP	Polyoxyl castor oil	Beyaz ila sarımsı bir hamur veya bulanık bir sıvıdır	12-14
Kolliphor HS 15	Polyoxyl 15 Hydroxystearate	Oda sıcaklığında (25-30°C) sarımsı beyaz bir macundur.	15
Kollisol PEG 400	Polyethylene glycol	Oda sıcaklığında renksiz, kokusuz ve tatsız bir sıvıdır.	12
Gelucire 44/14	Lauroylpolyoxyl/m acrogol 32 glycerides	Erime noktası 44°C olan, hafif kokulu, beyaz yarı katı mumsu maddedir.	11
Gelucire 48/16	Polyethylene glycol monostearate	Erime noktası 48°C olan, soluk kokulu, beyaz katı mumsu pelletlerdir.	12

2.4.3.3. Ko-sürfaktanlar

LBDDS`de ko-sürfaktanlardan HLB değeri 10-14 olanlar daha çok tercih edilmektedir. Mikroemülsiyonun spontane formülasyonuna izin vermekte ve hidrokarbon zincirini sıvılaştırmaktadır. Ko-sürfaktanlar SEEDS formülasyonuna ek olarak aktif maddeyi dağıtma ve çözme kapasitelerinde de önemli rol oynamaktadır (Patravale, Date, & Kale, 2003).

Ko-sürfaktanlar arayüzey gerilimini artırarak formülasyon yapımına yardım etmektedir. Bu durumu dağılmış damlacıklar vasıtasıyla sürfaktan tarafından oluşturulan dış faz arasındaki arayüzeyin esnekliğini artırarak yerine getirmektedir. Ko-sürfaktanların

kullanımı ile, formülasyonda damlacık boyutu azalmakta ve ilaç etken maddesinin çözünürlüğü artmaktadır (Patel ve ark., 2007). Ko-sürfaktanlar ilaçlara veya hidrofilik sürfaktanlara belirlenen lipid içinde çözünmeye yardım etmektedir. Bunların aksine olarak kapsüle diffüzyon ederek mekanik stabiliteyi bozabildikleri ve ilacın çökme riskini artırabildikleri için alkoller ve uçucu yardımcı maddeler çözünürlük artırma yöntemlerinde nadiren kullanılmaktadır (Pouton, 2006). SNEDDS formülasyonunda kullanılan ko-sürfaktanlara örnek Tablo 2.12`de gösterilmiştir.

Tablo 2-12: SNEDDS formülasyonunda kullanılan ko-sürfaktanlara örnek

Ko-Sürfaktan	Kimyasal ismi	Fiziksel özellikleri	HLB
Transcutol HP	Diethylene glycol monoethyl ether	Renksiz sıvıdır.	-
Kolliphor CS 20	Polyoxyl 20 cetostearyl ether	Erime noktası 39-41°C olan, hafif kokulu, beyaz veya soluk sarı renkli, mum-benzeri pelletlerdir.	15

2.4.3.4. Adsorbanlar

Florite:

Florite R, kokusuz, beyaz tozudur. Kimyasal adı kalsiyum silikattır ve silika mikro küre olarak kullanılmaktadır (Ulprospector). Partikül boyutu 29 mikron olan 650 g/ 100 g yağ adsorpsiyonu kapasitesine sahiptir. Kırılma indeksi 1.63`dür. Bu adsorbanlar, yumuşak partiküllüdür (Aston Chemicals).

Neusilin:

Neusilin® US2 (sentetik magnezyum alüminometasilikat), yağlı ilaç formlarının katı hale dönüştürülmesi için kullanılan nötr pH`a sahip sentetik magnezyum alüminometasilikattır. API yüklenmiş yağlı ilaç formlarının akışkanlığını ve parçalanma zaman dilimini etkiliyor. **Neusilin®** US2 yüksek adsorbe kapasitesi ve gözenekli yapısı ile yeterli miktarda yağ emer ve tablet haline getirilebilmektedir (Fuji Chemical, 2017) (Aston

Chemical, 2017). Yüklenen formülasyonların nem sorununu ortadan kaldıran çok kullanışlı bir eksipiyandır ve yapılan katı dozaj formlarının akışkanlığını da artırmaktadır (Pharma Excipients, 2017).

Syloid XDP:

Syloid® XDP mezogözenekli silika jel yardımcı maddelerdir. Yağ tipli formülasyonlar için çok iyi taşıyıcı sayılmaktadır. Günümüzde oral biyoyararlanımı artırmak için lipidler çok kullanılmaktadır ve bu da Syloid XDP gibi adsorbanlarının kullanımını artırmaktadır.

Syloid® XDP adsorbanları, yağ çözeltilerindeki lipidleri ve yağlı ilaçları akışkanlığı yüksek olan formülasyonlara dönüştürmek için kullanılır. SNEDDS formülasyonlarının katı forma dönüştürülmesinde de bu adsorbanlar kullanılmaktadır (Grace, 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇLER

3.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Olanzapin (Nobel ilaç, Türkiye)

Kolliphor PS 80 (BASF, Almanya)

Kolliphor PS 20 (BASF, Almanya)

Kolliphor PS 60 (BASF, Almanya)

Kolliphor CS 12 (BASF, Almanya)

Kolliphor HS 15 (BASF, Almanya)

Kolliphor PEG 400 (BASF, Almanya)

Labrafac PG (Gattefossè, Fransa)

Kolliphor CS 20 (BASF, Almanya)

Kolliphor EL (BASF, Almanya)

Kolliphor ELP (BASF, Almanya)

Gelucire 48/16 (Gattefossè, Fransa)

Transcutol HP (Gattefossè, Fransa)

Gelucire 44/14 (Gattefossè, Fransa)

Asetonitril (HPLC saflığında) (Merck, Almanya)

Sodyum Lauril Sulfat (Nobel ilaç, Türkiye)

NaH_2PO_4 (Nobel ilaç, Türkiye)

NaOH (Merck, Almanya)

H_3PO_4 (Merck, Almanya)

HCL çözeltisi (%37) (Merck, Almanya)

KH_2PO_4 (Merck, Almanya)

K₂HPO₄ (Merck, Almanya)

Florite R (Tomita Pharmaceutical Co., Ltd, Japonya)

Neusilin UFL2 (Fuji Chemical, Japonya)

Neusilin US2 (Fuji Chemical, Japonya)

Syloid XDP 3150 (Grace GmbH, Almanya)

Syloid XDP 3050 (Grace GmbH, Almanya)

3.1.2.1. Kullanılan Cihazlar

Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (Shimadzu LC 20-AT, Japonya)

HPLC Kolon (C 18, 125 x 4 mm x 5 mikron)

Santrifüj (Hettich Mikroliter D-7200, Nüve NF-415, Türkiye)

Vorteks (IKA® Vortex-Genius 3, Almanya)

Ultra Saf Su Cihazı (Merck Milli-Q, Almanya)

Terazi (Denver Instruments, TB-Series, Almanya)

Orbital Çalkalayıcı (Thermo Electron Corporation Model 420, IKA HS501, Almanya)

Çoklu Manyetik Karıştırıcı (IKA RT15 Power, Almanya)

Isıticılı Manyetik Karıştırıcı (Velp Scientifica, İtalya)

pH metre (Inolab pH720, Almanya)

Etüv (WON-32, Kore)

Partikül / Damlacık Boyutu Ölçüm Cihazı (Malvern Zeta-sizer-Nano ZS, Birleşik Krallık)

Tablet Baskı Makinası (Yeniyurt, Türkiye)

UV / VIS Spektrofotometre (Shimadzu, UV 1601, Japonya)

Dissolüsyon Test Cihazı (Sotax, İsviçre)

3.1.2.2. Kullanılan Malzemeler

Şırınga Ucu Naylon Filtre (Minisart PTFE 0,45µm, Naylon 0,45µm)

Eppendorf Micropipet (100-1000 µl)

Mikropipet uçları - Eppendorf tüpler - Pastör pipeti - Cam Malzeme (Beher, mezür, cam flakon, balon joje, saat camı vb.)

HPLC vial ve kapakları

ZetaSizer küvet

UV spektrofotometre küveti

3.1.2.3. Kullanılan Bilgisayar Programları

Microsoft Office Excel 2010

Microsoft Office Word 2010

Prosim Ternary Diagram

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Olanzapin'in Miktar Tayini Yönteminin Geliştirilmesi

Olanzapin miktar tayini yönteminin geliştirilmesi için Amerikan farmakopesinde kayıtlı olan Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemi kullanıldı (USP, 2017)

3.2.1.1. Olanzapin'in HPLC Analizi İçin Cihaz Şartları

Dedektör: UV

Kolon: C18 (125 mm x 4mm x 5µm)

Kolon Sıcaklığı: 25°C

Akış hızı: 1,5 mL/dk

Enjeksiyon hacmi: 20 µl

Dalgaboyu: 260 nm

Analiz süresi: 15 dakika

3.2.1.2. Mobil Fazın Hazırlanması

8,972 g monobazik sodyum fosfat 1 L saf su içerisinde karıştırıldı ve çözündürüldü, çözeltinin pH değeri 2,5'a ayarlandı. Daha sonra üzerine sodyum lauril sülfat eklendi ve homojen çözelti elde edilene kadar tekrar karıştırıldı. Elde edilen çözelti asetonitril ile 50:50 (hacim/hacim) oranında karıştırılarak mobil faz hazırlandı ve 15 dakikalık bir sürede ultrasonik banyoda degaze edildi.

3.2.2. Olanzapin'in HPLC Miktar Tayini Yöntemi Validasyonu

3.2.2.1. Doğrusallık

Analitik bir prosedürün doğrusallığı analizi, belirli bir aralıkta numunedeki analitik konsantrasyonu (miktarı) ile doğru orantılı olan test sonuçlarını elde etme kabiliyetidir (EMA, 2018).

Doğrusallık çalışması %10-%120 aralığında, 7 farklı konsantrasyonda standart hazırlanarak HPLC'de analiz edilerek absorbans değerlerine göre grafik çizilerek regresyon değeri hesaplanarak ve kriterlere uygunluğu kontrol edilerek yapıldı (FDA, 2017).

Stok çözelti: Olanzapin'in 10,082 mg'ı hassas biçimde tartılarak 100 ml'lik balon jofeye aktarıldı ve balon jofede mobil faz çözeltisi ile hacmine tamamlandı, iyice karıştırıldı. Bu çözelti stok çözeltisi olarak kullanıldı.

Standart 1 (%10): Stok çözeltiden 0,05 ml alınıp 10 ml'lik balon jofede mobil fazla seyreltilerek ve viallere doldurulup HPLC'de analiz edildi. **C= 0,0005041 mg/ml**

Standart 2 (%30): Stok çözeltiden 0,1 ml alınıp 10 ml'lik balon jofede mobil fazla seyreltilerek ve viallere doldurulup HPLC'de analiz edildi. **C= 0,0010082 mg/ml**

Standart 3 (%50): Stok çözeltiden 0,25 ml alınıp 10 ml'lik balon jofede mobil fazla seyreltilerek ve viallere doldurulup HPLC'de analiz edildi. **C= 0,0025205 mg/ml**

Standart 4 (%80): Stok çözeltiden 0,4 ml alınıp 10 ml'lik balon jofede mobil fazla seyreltilerek ve viallere doldurulup HPLC'de analiz edildi. **C=0,0040328 mg/ml**

Standart 5 (%100): Stok çözeltiden 0,5 ml alınıp 10 ml'lik balon jofede mobil fazla seyreltilerek ve viallere doldurulup HPLC'de analiz edildi. **C=0,005041 mg/ml**

Standart 6 (%110): Stok çözeltiden 0,55 ml alınıp 109 ml'lik balon jofede mobil fazla seyreltilecek ve viallere doldurulup HPLC'de analiz edildi. **C=0,0055451 mg/ml**

Standart 7 (%120): Stok çözeltiden 0,6 ml alınıp 10 ml'lik balon jofede mobil fazla seyreltilerek ve viallere doldurulup HPLC'de analiz edildi. **C=0,0060492 mg/ml**

3.2.2.2. Kesinlik

Analitik bir prosedürün kesinliği, belirtilen koşullar altında aynı homojen numunenin çoklu örneklemeinden elde edilen bir dizi ölçüm arasındaki uyuşmanın yakınlığını (dağılım derecesi) ifade eder. Kesinlik, homojen, gerçek numuneler kullanılarak araştırılmalıdır. Analitik bir prosedürün kesinliği genellikle bir dizi ölçümün varyansı, standart sapması veya varyasyon katsayısı olarak ifade edilir (ICH Q2).

Gün içi kesinlik, aynı araştırmacı kişi tarafından, aynı günde, aynı laboratuvarında aynı cihaz ile 5-6 tayin 3 farklı derişim ile yapılır. Bunun için 100%`lük konsantrasyonda 6 numune hazırlandı ve aynı gün içinde analiz edildi. Sonuç olarak değerlerin standart sapması ($\pm$ STD), ortalaması, relatif standart sapması (%RSD) hesaplandı. $RSD \leq \% 2,0$ olmak zorundadır.

Günler arası kesinlik, Aynı araştırmacı kişi tarafından, aynı laboratuarda ama farklı günlerde aynı cihazı ile 6 paralel tayin 3 farklı derişim ile yapılır. Bunun için 100%`lük konsantrasyonda 6 numune hazırlandı ve 3 farklı gün içinde analiz edildi. Sonuç olarak değerlerin standart sapması ($\pm$ STD), ortalaması, relatif standart sapması (%RSD) hesaplandı. $RSD \leq \% 2,0$ olmak zorundadır (**C=5,041 mg/ml**).

3.2.2.3. Doğruluk

Analitik bir yöntemin doğruluğu, yöntem tarafından üretilen test sonuçlarının gerçek değerle uyuşma derecesidir.

Doğruluk, ilgili numune matrisine bilinen bir analit standardı konsantrasyonu eklenerek ve numunenin "doğrulanen yöntem" kullanılarak analiz edilmesiyle ölçülür. Doğruluk için prosedür ve hesaplama (% geri kazanım olarak) matrinden matrise değişir. Doğruluk analizi yapılacak maddenin numunedeki girişim yapma ihtimali bulunan diğer yardımcı veya etken maddeler yanında miktarının tam ve doğru olarak tayin edilebileceğini gösteren bir parametredir (EMA, 2018).

Plasebo hazırlanması metodu:

Plasebo 1: Kolliphor PS 80 : Transcutol HP (2 : 1) ve Labrafac PG

Plasebo 2: Kolliphor PS 80: Transcutol HP (4 : 1) ve Labrafac PG

Standart stok çözelti: Olanzapin 10 mg'ı 100 ml'lik balon jodede mobil fazın bir kısmında çözündürüldü ve daha sonra hacmine mobil faz ile tamamlandı.

%80'lik standart çözelti: Hazırlanan stok çözeltisinden 0,4 ml alınarak 10 ml'lik balon jodede mobil faz ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı (**C=0,004 mg/ml**). (n=3)

%100'lük standart çözelti: Hazırlanan stok çözeltisinden 0,5 ml alınarak 10 ml'lik balon jodede mobil faz ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı (**C=0,005 mg/ml**). (n=3)

%120'lik standart çözelti: Hazırlanan stok çözeltisinden 0,6 ml alınarak 10 ml'lik balon jodede mobil faz ile hacmine seyreltildi ve iyice çalkalandı (**C=0,006 mg/ml**). (n=3)

Plasebo 1 stok çözeltisi: 256,3 mg placebo 1 tartıldı ve 10 ml'lik balon jodede 10 ml Mobil faz ile seyreltilerek hacmine tamamlandı.

Plasebo 2 stok çözeltisi: 256,3 mg placebo 1 tartıldı ve 10 ml'lik balon jodede 10 ml Mobil faz ile seyreltilerek hacmine tamamlandı.

%80'lik çözelti: Hazırlanan stok'dan 0,4 ml alınarak iki ayrı 10 ml'lik balon jojeye eklenir ve balon jojelerde sırasıyla 1 ml plasebo 1, diğerine 1 ml plasebo 2 stok çözeltisi ve mobil faz eklenerek hacmine seyreltilir ($C=0,004 \text{ mg/ml}$). (n=3)

%100'lük çözelti: Hazırlanan stok'dan 0,5 ml alınarak iki ayrı 10 ml'lik balon jojeye eklenir ve balon jojelerde sırasıyla 1 ml plasebo 1, diğerine 1 ml plasebo 2 stok çözeltisi ve mobil faz eklenerek hacmine seyreltilir ($C=0,005 \text{ mg/ml}$). (n=3)

%120'lik çözelti: Hazırlanan stok'dan 0,5 ml alınarak iki ayrı 10 ml'lik balon jojeye eklenir ve balon jojelerde sırasıyla 1 ml plasebo 1, diğerine 1 ml plasebo 2 stok çözeltisi ve mobil faz eklenerek hacmine seyreltilir ($C=0,006 \text{ mg/ml}$). (n=3)

3.2.2.4. Örneklerin Stabilitesi

Standart örneklerin stabilite analizi için önce stok çözeltisi hazırlandı, sonra bu çözeltiden % 100'lük konsantrasyonda standart çözeltisi hazırlandı. Örneklerin 0 ve 24 saatlerde HPLC analizi sonrası elde edilen alanlarına bakılarak değerlendirildi.

Stok çözelti: Olanzapin'in 10 mg'ı 100 ml'lik balon jojede 100 ml mobil fazla hacmine tamamlandı ($C= 0,1 \text{ mg/ml}$).

%100'lük çözelti: Hazırlanan stok'dan 0.5 ml alınarak 10 ml'lik balon jojede mobil faz ile seyreltilir ve çalkalandı ($C=0,005 \text{ mg/ml}$).

3.2.3. Formülasyon Geliştirme Çalışmaları

Olanzapin'in Tip IIIB SNEDDS formülasyonlarını oluşturmak için öncelikle farklı yüzey aktif madde (sürfaktan), yardımcı yüzey aktif madde (kosürfaktan) ve yağların Olanzapini çözme kapasitesi analizi edildi. Bunun için öncelikle her yardımcı maddeden 1'er ml eppendorflara eklendi. Sonrasında her yardımcı maddenin üzerine çökme gerçekleşene kadar Olanzapin ilave edildi ve her ilave sonrası vortekslendi. Daha sonra hazırlanan numuneler 48 saat boyunca orbital çalkalayıcıda 37°C'de 100 rpm'de çalkalandı. 48 saat sonra numuneler alındı ve 15000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek çözünemeyen Olanzapin çöktürüldü. Her numuneden uygun miktarda alındı ve balon jojede asetonyitril ile seyreltilir. 0,45µm naylon filtreden süzülerek viallere dolduruldu. Bu işlem her karışım için 3'er kez tekrarlandı. Hazırlanan numunelerdeki Olanzapin miktarları, Yöntem 3.2.1'de belirtilen HPLC yöntemi ile analiz edildi.

Tablo 3-1 Olanzapinin çözünürlük çalışması için kullanılan yardımcı maddeler

Yağlar	Yüzey etken maddeler	Yardımcı yüzey etken maddeler
Maisine CC	Koliphor PS20	Transcutol HP
Labrafac PG	Koliphor PS60	Koliphor CS20
Peceol	Koliphor PS80	
	Koliphor CS12	
	Labrasol ALF	
	Koliphor EL	
	Koliphor ELP	
	Koliphor HS15	
	Kolisolv PEG 400	
	Gelucire 44/14	
	Gelucire 48/16	

3.2.4. Olanzapin'in Tip IIIB SNEDDS formülasyonlarının hazırlanması

Bu çalışmada Olanzapin'in Tip IIIB SNEDDS formülasyonu hazırlamak için Olanzapin'in en yüksek çözünme kapasitesine sahip olduğu sürfaktanlar, kosürfaktanlar ve yağlar seçilerek farklı oranlardaki karışımları ile formülasyonlar hazırlandı.

Tablo 3-2 Formülasyon çalışmasında seçilen yardımcı maddeler ve kullanılma oranları ve adlandırılması

Kosürfaktan	Sürfaktan	Oran (S/KoS)	Yağ (9:1)	Formülasyon ismi
Koliphor CS20	Labrafac ALF	1:2		F1
Koliphor CS20	Labrafac ALF	1:3		F2
Koliphor CS20	Labrafac ALF	1:4	Maisine CC	F3
Koliphor CS20	Labrafac ALF	2:1		F4
Koliphor CS20	Labrafac ALF	3:1		F5
Koliphor CS20	Labrafac ALF	4:1		F6
Koliphor CS20	Koliphor PS20	1:2		F7
Koliphor CS20	Koliphor PS20	1:3		F8
Koliphor CS20	Koliphor PS20	1:4	Maisine CC	F9
Koliphor CS20	Koliphor PS20	2:1		F10
Koliphor CS20	Koliphor PS20	3:1		F11
Koliphor CS20	Koliphor PS20	4:1		F12

Koliphor CS20	Koliphor PS80	1:2		F13
Koliphor CS20	Koliphor PS80	1:3	Maisine CC	F14
Koliphor CS20	Koliphor PS80	1:4		F15
Koliphor CS20	Koliphor PS80	2:1		F16
Koliphor CS20	Koliphor PS80	3:1		F17
Koliphor CS20	Koliphor PS80	4:1		F18
Koliphor CS20	Gelucire 44/14	1:2		F19
Koliphor CS20	Gelucire 44/14	1:3		F20
Koliphor CS20	Gelucire 44/14	1:4	Maisine CC	F21
Koliphor CS20	Gelucire 44/14	2:1		F22
Koliphor CS20	Gelucire 44/14	3:1		F23
Koliphor CS20	Gelucire 44/14	4:1		F24
Koliphor CS20	Gelucire 48/16	1:2		F25
Koliphor CS20	Gelucire 48/16	1:3		F26
Koliphor CS20	Gelucire 48/16	1:4	Maisine CC	F27
Koliphor CS20	Gelucire 48/16	2:1		F28
Koliphor CS20	Gelucire 48/16	3:1		F29
Koliphor CS20	Labrasol ALF	2:1		F30
Koliphor CS20	Labrasol ALF	3:1	Labrafac PG	F31
Koliphor CS20	Labrasol ALF	4:1		F32
Koliphor CS20	Koliphor PS20	1:2		F33
Koliphor CS20	Koliphor PS20	1:3		F34
Koliphor CS20	Koliphor PS20	1:4	Labrafac PG	F35
Koliphor CS20	Koliphor PS20	2:1		F36
Koliphor CS20	Koliphor PS20	3:1		F37
Koliphor CS20	Koliphor PS20	4:1		F38
Transcutol HP	Gelucire 44/14	2:1		F39
Transcutol HP	Gelucire 44/14	3:1	Maisine CC	F40
Transcutol HP	Gelucire 44/14	4:1		F41
Transcutol HP	Gelucire 48/16	1:2		F42
Transcutol HP	Gelucire 48/16	1:3		F43
Transcutol HP	Gelucire 48/16	1:4	Maisine CC	F44
Transcutol HP	Gelucire 48/16	2:1		F45
Transcutol HP	Gelucire 48/16	3:1		F46
Transcutol HP	Gelucire 48/16	4:1		F47
Transcutol HP	Koliphor PS20	1:2		F48

Transcutol HP	Koliphor PS20	1:3		F49
Transcutol HP	Koliphor PS20	1:4	Maisine CC	F50
Transcutol HP	Koliphor PS20	2:1		F51
Transcutol HP	Koliphor PS20	3:1		F52
Transcutol HP	Koliphor PS20	4:1		F53
Transcutol HP	Koliphor PS80	2:1		F54
Transcutol HP	Koliphor PS80	3:1	Maisine CC	F55
Transcutol HP	Koliphor PS80	4:1		F56
Transcutol HP	Gelucire 44/14	3:1		F57
Transcutol HP	Gelucire 44/14	4:1	Labrafac PG	F58
Transcutol HP	Gelucire 48/16	2:1		F59
Transcutol HP	Gelucire 48/16	3:1	Labrafac PG	F60
Transcutol HP	Gelucire 48/16	4:1		F61
Transcutol HP	Koliphor PS80	1:2		F62
Transcutol HP	Koliphor PS80	2:1		F63
Transcutol HP	Koliphor PS80	3:1		F64
Transcutol HP	Koliphor PS80	4:1	Labrafac PG	F65
Transcutol HP	Koliphor PS20	3:1		F66
Transcutol HP	Koliphor PS20	4:1		F67

3.2.5. Olanzapin yüksüz Tip IIIB SNEEDS Formülasyonlarda Karakterizasyon Çalışmaları

Hazırlanan Olanzapin yüksüz Tip IIIB SNEDDS formülasyonları için görsel değerlendirme, damlacık boyutu ve PDI değeri, Transmittans (%) tayini, pH seyreltmeleri gibi karakterizasyon çalışmaları yapıldı.

Bu amaçla, Tablo 3.2’de verilen yardımcı maddelerden 2:1, 3:1, 4:1, 1:2, 1:3, 1:4 oranında kosürfaktan ve sürfaktanlar karıştırıldı ve sonrasında her karışım 9:1 oranında yağlar ile karıştırılarak Tip IIIB SNEDDS formülasyonları hazırlandı. Her formülasyondan 0,5 ml alındı, 50 ml balon jojede saf su ile hacmine seyreltilerek görsellik açısından incelendi.

3.2.5.1. Görsel Değerlendirme

Tablo 3.2’de verilen 2:1, 3:1, 4:1, 1:2, 1:3, 1:4 oranlarında hazırlanan Tip IIIB SNEDDS formülasyonlarından 0,5 ml’lik alındı ve 50 ml balon jojede saf su ile hacmine seyreltilerek görsellik açısından incelendi (Kazi, ve ark., 2019).

3.2.5.2. Damlacık Boyutu ve Polidispersite İndeksi (PDI) Değerleri Ölçümü

Hazırlanan formülasyonlardan 0,5 ml alınarak 50 ml’lik jojede saf su ile seyreltildi ve 37°C sıcaklıkta 60 saniye dengeleme süresinde 12-17 taramayla Malvern Zeta-sizer-Nano ZS cihazında PDI değeri ve damlacık boyutları ölçüldü. Her analiz 3 kez tekrarlandı. Analiz sonuçları alındıktan sonra PDI değeri 0,3’ten, damlacık boyutu ise 100 nm’den az olan formülasyonlar seçildi (Gupta ve ark., 2011).

3.2.5.3. Transmittans Tayini (%)

Hazırlanan formülasyonlardan 0,5 ml alınarak 50 ml’lik balon jojede saf suyla seyreltildi, sonrasında UV/VIS Spektrofotometre cihazında (Shimadzu, UV 1601) 650 nm dalga boyunda transmittans değerleri analiz edildi. Saf su 'Blank' olarak kullanıldı (Gupta ve ark., 2011).

3.2.5.4. pH tamponlarıyla Seyreltmelere Karşı Dayanıklılık Analizi

Hazırlanan formülasyonlardan 0,5 ml alınarak 50 ml’lik balon jojede farklı pH tamponları ile (pH 1,2; 4,5; 6,8; 7,4) hacmine seyreltildi, sonrasında Malvern Zeta-sizer-Nano ZS cihazında PDI değerleri ve damlacık boyutu analiz edildi.

Analiz sonuçları alındıktan sonra PDI değeri 0,3’ten, damlacık boyutu ise 100 nm’den az olan formülasyonlar seçildi ve bu formülasyonların dayanıklılığı açısından 48 saat sonra aynı formülasyonlar aynı cihaz kullanılarak aynı parametreler ile tekrar analiz edildi (Kazi, ve ark., 2019).

3.2.5.5. Formülasyonlara Olanzapin’in Yüklenmesi

Yapılan karakterizasyon çalışmaları sonuçlarına göre hazırlanan formülasyonlar arasından damlacık boyutu ve PDI değerleri açısından en uygun olanları seçilerek Olanzapin yüklenmesi çalışmaları başlandı. Bunun için öncelikle, 2:1, 3:1, 4:1, 1:2, 1:3, 1:4 oranlarında formülasyon karışımları hazırlandı ve her bir formülasyondan 1 ml alınarak üzerlerine 40 mg Olanzapin eklenerek vortekslendi Daha sonra hazırlanan numuneler 48 saat boyunca orbital

çalkalayıcıda 37°C’de 100 rpm’de çalkalandı. 48 saat sonra numuneler alındı ve 15000 rpm’de 15 dakika santrifüj olunarak çözünmeyen Olanzapin çöktürüldü. Her numuneden belirlenen miktarda alındı ve balon jojede asetonitrille seyreltildi. 0,45µm naylon filtreden süzülüp viallere dolduruldu. Bu işlem her karışım için 3’er kez tekrarlandı. Numunelerdeki Olanzapin miktarı, Yöntem 3.2.1’de belirtilen HPLC yöntemi ile analiz edildi.

Formülasyonlarımızın en yüksek Olanzapin çözündürme kapasitesi analizi yapıldı ve stabilite çalışmaları aşamasına geçildi.

3.2.6. Olanzapin Yüklü Tip IIIB SNEDDS Formülasyonları Üzerinde Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları

Olanzapin yüklenmiş Tip IIIB SNEDDS formülasyonların PDI değerleri ve damlacık boyutu, pH tamponları ile seyreltmelere dayanıklılığı, farklı sıcaklıklı ortamlarda faz ayrışması özellikleri analiz edildi.

3.2.6.1. PDI Değeri Ve Damlacık Boyutu Ölçümü

Hazırlanan Olanzapin yüklü Tip IIIB SNEDDS formülasyonlarından 0,5 ml alınarak 50 ml’lik balon jojede saf su ile seyreltildi ve 37°C sıcaklıkta 60 saniye dengeleme süresinde 12-17 taramayla Malvern Zeta-sizer-Nano ZS cihazında PDI değeri ve damlacık boyutu ölçüldü. Her analiz 3 kez tekrarlandı.

Analiz sonuçları alındıktan sonra PDI değeri 0,3’ten, damlacık boyutu ise 100 nm’den az olan formülasyonlar seçildi.

3.2.6.2. Farklı Sıcaklıklı Ortamlarda Faz Ayrışması Analizi

Hazırlanan Olanzapin yüklü Tip IIIB formülasyonların her birinden 0,1 ml alınıp eppendorfdı 1,9 ml saf suyla hacmine tamamlandı, 15000 rpm’de 30 dakika boyunca santrifüje edildi. Sonrasında bu karışımlar sıcakta (25°C) ve soğukta (-20°C) bekletilerek çökme olup olmadığı değerlendirildi. Bu analiz her formülasyon için 3 kez tekrarlandı (Parmar, Singla, Amin, & Kohli, 2011).

3.2.6.3. pH tamponlarıyla Seyreltmelere Karşı Dayanıklılık Analizi

Hazırlanan Olanzapin yüklü Tip IIIB SNEDDS formülasyonlarından 0,5 ml alınıp 50 ml balon jojede farklı pH’ya sahip tampon çözeltileri ile (pH=1,2; 4,5; 6,8; 7,4) seyreltildi, daha sonra Malvern Zeta-sizer-Nano ZS cihazında PDI değerleri ve damlacık boyutu analiz edildi.

Analiz sonuçları alındıktan sonra PDI değeri 0,3'ten, damlacık boyutu ise 100 nm'den az olan formülasyonlar seçildi.

3.2.7. Olanzapin Yüklü Tip IIIB SNEDDS Formülasyonların Katı İlaç Haline Dönüştürülmesi

Olanzapin yüklü Tip IIIB SNEDDS formülasyonları için yapılan karakterizasyon çalışmaları sonuçlarına göre damlacık boyutu <100 nm, PDI değeri <0,3 olan ve farklı sıcaklık ortamlarında faz ayrımı ve çökme oluşturmeyen formülasyonlar belirlendi ve farklı özelliğe sahip adsorbanlar (katı taşıyıcılar) ile karıştırılarak katı ilaç formuna dönüştürüldü. Bunun İçin 5 farklı adsorban (Florite R; Neusilin US2; Neusilin UFL2; Syloid XDP 3050; Syloid XDP 3150) kullanıldı. Bu çalışmanın ilk aşamasında Olanzapin yüklü Tip IIIB SNEDDS formülasyonunu adsorban maddenin en fazla ne kadar yüklenebileceği miktar belirlendi. Bunun için, her bir adsorbandan farklı porselen kapsülde farklı oranlarda (1:1, 1:2, 1:3, 1:4 (adsorban-SNEDDS)) karışımlar hazırlandı. Oluşturulan ilaç formunun yapışkan olmamasına, kaygan olmasına ve toz özelliklerini korumasına dikkat edildi.

3.2.8. Olanzapin Yüklü Katı Tip IIIB SNEDDS Formülasyonlarda Yapılan *In Vitro* Çözünme Hızı Testi Çalışmaları

Katı forma dönüştürülen Tip IIIB SNEDDS formülasyonlarından Olanzapin'in *in vitro* çözünme hızının değerlendirilmesi için palet yöntemi (USP II) kullanıldı. Çalışma FDA'in belirttiği şekilde çözünme ortamı olarak pH 1.2 tampon çözeltisi kullanılarak karıştırma hızı 50 rpm ve sıcaklık $37 \pm 0,5$ °C'de gerçekleştirildi. 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30 ve 45 dakikalarda dissolüsyon ortamından numuneler alınarak HPLC'de analiz edildi (FDA, 2008).

Her numuneden her zaman diliminde 3 ml alınıp 0,45µm şırınga ucu naylon filtreler yardımıyla viallere doldurulup 260 nm'de HPLC'de analiz edildi. Analiz sonucunda pH 1,2 tampon çözeltisi ortamında Olanzapin'in en fazla çözünebildiği formülasyonlar seçilerek pH 4,5 ve 6,8 tampon çözeltilerinde de çözünme hızı testleri gerçekleştirildi. Bu işlemler aynı zamanda referans ürün tabletleri için de (Zyprexa – 5 mg) yapılarak hazırlanan Olanzapin yüklü Tip IIIB SNEDDS formülasyonların analiz sonuçları ile karşılaştırıldı (FDA).

3.2.9. Üçgen faz diagramı

Yapılan tüm çalışmalar sonrasında en uygun olan formülasyonların her birinden 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1 oranında şişe flakonlarda hazırlanarak her birinin üzerine damla damla saf su ilave edildi. Her damladan sonra bir süre karıştırıldı ve bulanıklık olup olmaması

kontrol edildi. Bulanıklık oluşana kadar damlatma işlemi devam ettirildi ve bulanıklık oluşma anındaki damla sayı not edildi. Sonrasında üçgen faz diagramı çizildi.



4. BULGULAR

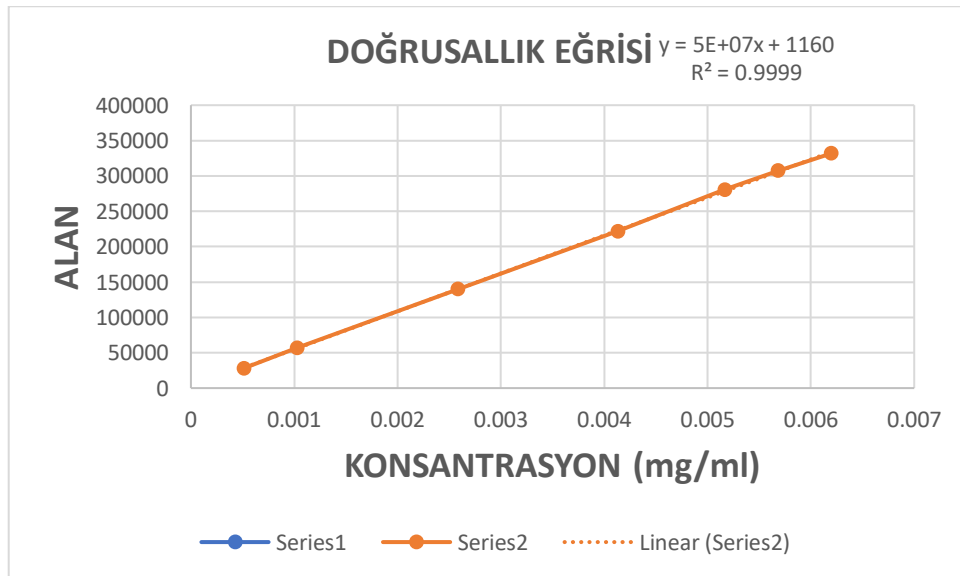
4.1. Analitik Yöntem Çalışmasına Ait Bulgular

4.1.1. Doğrusallık

Yöntem 3.2.2.1'de anlatıldığı gibi hazırlanan Olanzapin standart çözeltilerinin HPLC`de analizleri yapıldı (Tablo 4.1). Analizler sonrasında alınan sonuçlara göre kalibrasyon doğrusu çizildi. Kalibrasyon doğrusuna uygun denklem bulundu ($y=5E+07x+1160$). Çalışmanın korelasyon katsayısı (r^2)=0,9999 olarak bulundu (Şekil 4.1).

Tablo 4-1 Olanzapinin doğrusallık çalışması sonuçları

Konsantrasyon (mg/ml)	Alan değeri
0,0005	28301
0,001	57143
0,0025	140057
0,004	221638
0,005	280809
0,0055	307316
0,006	331951



Şekil 4-1 Olanzapinin doğrusallık çalışması sonucunda elde edilen değerlerin kalibrasyon eğrisi

4.1.2. Kesinlik

Yöntem 3.2.2.2.'de açıklandığı gibi Olanzapinin kesinlik çalışmaları yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4-2 Gün içi kesinlik analizleri sonucu

Konsantrasyon (mg/ml)	Alan değerleri	Ortalama	SD (±)	RSD (%)
0,005	70056	70060	1176,677	0,628065
	69699			
	71080			
	68431			
	71733			
	69361			
	69361			

Tablo 4-3 Günler arası kesinlik analizleri sonucu

Gün	Alan değerleri	Ortalama	SD (±)	RSD (%)
1.Gün	70056	70060	1176,677	0,628065
	69699			
	71080			
	68431			
	71733			
	69361			
	69361			

	69416			
	69053			
2.Gün	68683	69896,17	1988,85	1,1462
	68946			
	73918			
	755304			
	740064			
	748128			
	759209			
3.Gün	759554	750430,67	8932,39	1,1903
	740325			

4.1.3. Doğruluk

Yöntem 3.2.2.3.'te açıklandığı gibi yapılan analizlerin sonuçları Tablo 4.4 ve 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4-4 Plasebo 1 karışımı ile yapılan analiz sonuçları (n = 3)

	Ortalama Alan	Ortalama Konsantrasyon(mg/ml)	SD (±)	RSD (%)	Geri Kazanım (%)
%80	231878,7	0,004647968	0,00061	1,322	98,69
%100	293844,3	0,005887281	0,00111	1,894	102,42
%120	355631	0,007123015	0,00121	1,702	102,27

Tablo 4-5 Plasebo 2 karışımı ile yapılan analiz sonuçları (n = 3)

	Ortalama Alan	Ortalama Konsantrasyon(mg/ml)	SD (±)	RSD (%)	Geri Kazanım (%)
%80	233095	0.046722946	0.000598	1,279	99,21
%100	293882,7	0.058880479	0.000487	0,827	102,43
%120	353921,7	0.070888279	0.000817	1,153	101,776

4.1.4. Örneklerin Stabilitesi

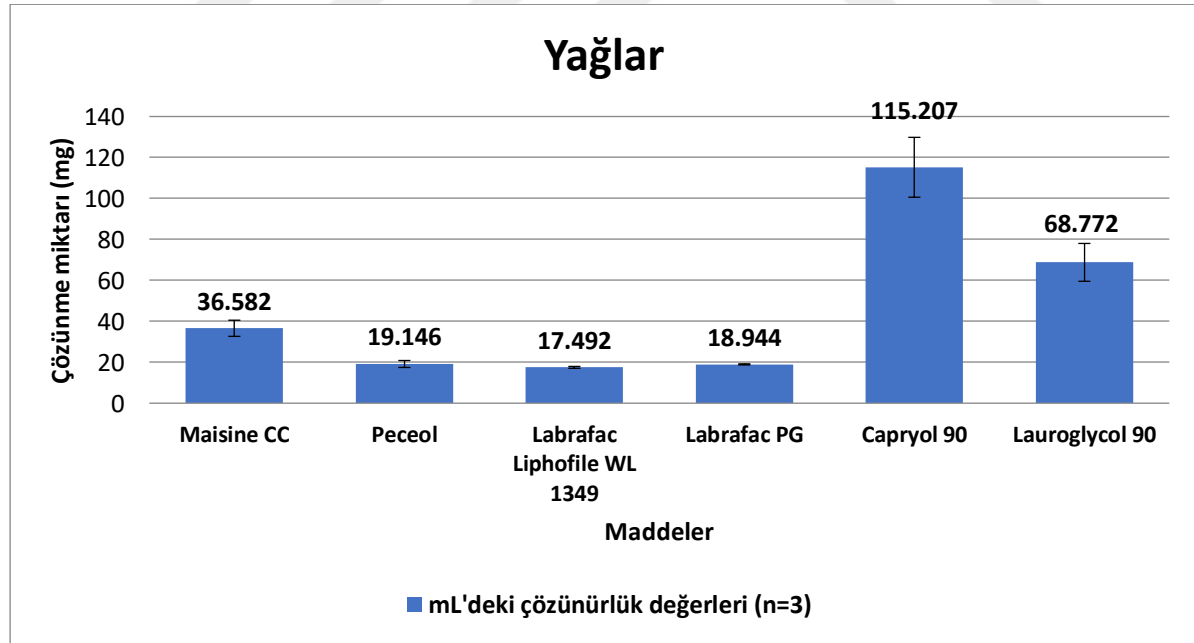
Yöntem 3.2.2.4.'te açıklandığı gibi yapılan analizlerin stabilite çalışması sonuçları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4-6 Örneklerin stabilitesi analizleri sonuçları

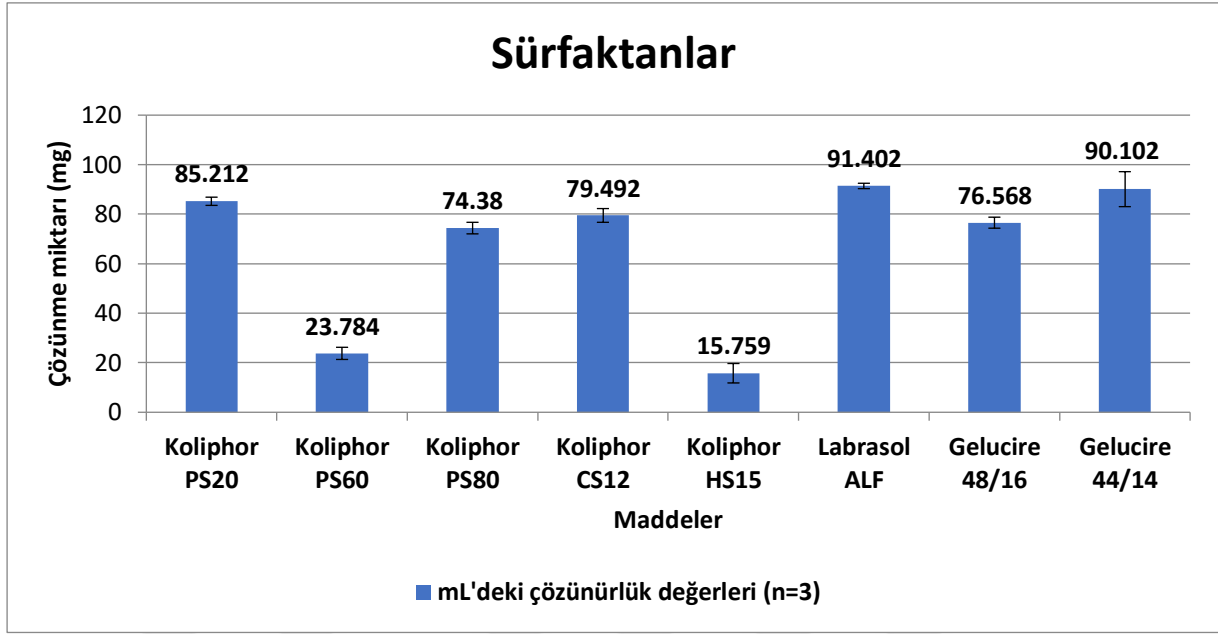
Konsantrasyon (mg/ml)	Zaman	Alan değerleri	SD (±)	RSD (%)
0,005	0.Saat	71080	1433,305	1,1261
	24.Saat	69053		

4.2. Formülasyon Geliştirme Çalışmaları

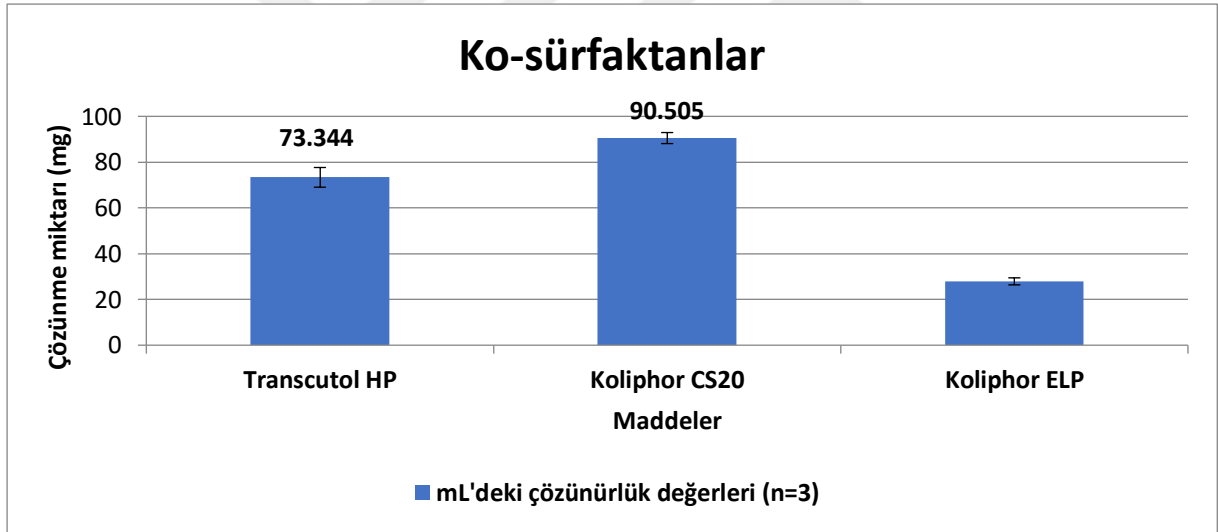
Yöntem 3.2.3.'te açıklandığı gibi hazırlanan formülasyon çalışması sonuçları Şekil 4.2, 4.3 ve 4.4'de gösterilmiştir. Sonuçlara uygun olarak kullanılacak olan sürfaktanlar, kosürfaktan ve yağlar belirlendi.



Şekil 4-2 Olanzapinin çeşitli yağlarda çözünme miktarı analizi sonuçları (mg/ml)



Şekil 4-3 Olanzapinin çeşitli süpfaktanlarda çözünme miktarı analizi sonuçları (mg/ml)



Şekil 4-4 Olanzapinin çeşitli kosüpfaktanlarda çözünme miktarı analizi sonuçları (mg/ml)

Analizler sonucunda çözünme kapasitesi en yüksek olan yağlar Labrafac PG, Lauroglycol 90, Maisine CC, Peceol, süpfaktanlar Koliphor PS20, Koliphor PS80, Labrasol ALF, kosüpfaktanlardan ise Transcutol HP ve Koliphor CS20 seçildi.

4.3. Hazırlanan Tip IIIB SNEDDS Formülasyonların Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Sonuçlar

4.3.1. Görsellik Testi

Yöntem 3.2.5.1`de açıklandığı gibi Tip IIIB formülasyonları için yapılan görsellik testi sonuçları Tablo 4.7`de gösterilmiştir. Yapılan analizden şeffaf ve yarıbulanık olan formülasyonlar seçilip bir sonraki testlere geçildi. Bulanık olan formülasyonlar F16, F17, F18, F52 ve F56 oldu.

Tablo 4-7 Formülasyonların görsellik testleri sonuçları

İsim	Görsellik testi
F1	Yarı bulanık
F2	Şeffaf
F3	Şeffaf
F4	Şeffaf
F5	Yarı bulanık
F6	Şeffaf
F7	Şeffaf
F8	Şeffaf
F9	Şeffaf
F10	Şeffaf
F11	Şeffaf
F12	Şeffaf
F13	Şeffaf
F14	Şeffaf
F15	Şeffaf
F16	Bulanık
F17	Bulanık
F18	Bulanık
F19	Şeffaf
F20	Şeffaf
F21	Şeffaf
F22	Şeffaf
F23	Şeffaf
F24	Şeffaf
F25	Yarı bulanık

F26	Şeffaf
F27	Şeffaf
F28	Şeffaf
F29	Şeffaf
F30	Yarı bulanık
F31	Yarı bulanık
F32	Yarı bulanık
F33	Yarı bulanık
F34	Yarı bulanık
F35	Yarı bulanık
F36	Yarı bulanık
F37	Yarı bulanık
F38	Yarı bulanık
F39	Şeffaf
F40	Yarı bulanık
F41	Yarı bulanık
F42	Şeffaf
F43	Şeffaf
F44	Şeffaf
F45	Şeffaf
F46	Yarı bulanık
F47	Yarı bulanık
F48	Şeffaf
F49	Yarı bulanık
F50	Yarı bulanık
F51	Yarı bulanık
F52	Bulanık
F53	Şeffaf
F54	Yarı bulanık
F55	Yarı bulanık
F56	Bulanık
F57	Yarı bulanık
F58	Yarı bulanık
F59	Yarı bulanık
F60	Yarı bulanık
F61	Yarı bulanık

F62	Yarı bulanık
F63	Şeffaf
F64	Şeffaf
F65	Şeffaf
F66	Yarı bulanık
F67	Şeffaf

4.3.2. PDI Değeri Ve Damlacık Boyutu Analizleri

Yöntem 3.2.5.2`de açıklandığı gibi gerçekleştirilen Tip IIIB formülasyonlarının PDI değeri ve damlacık boyutu analizi sonuçları Tablo 4.8`de verilmiştir. Analizler sonucunda damlacık boyutu 100 nm`nin altında ve PDI değeri 0,3`ün altında olan formülasyonlar (F8, F9, F26, F63, F64, F65, F66, F67) bir sonraki aşama için seçildi.

Tablo 4-8 PDI değeri ve Damlacık boyutu analizi sonuçlar

Formülasyon	Damlacık boyutu (nm) (±SD)	PDI (±SD)
F1	64,10±15,759	0,117±0,023
F2	12,40±0,256	0,062±0,021
F3	13,49±1,45	0,149±0,056
F4	32,22±3,245	0,093±0,0312
F5	51,68±5,459	0,139±0,078
F6	17,02±1,95	0,118±0,065
F7	10,99±0,175	0,181±0,014
F8	10,39±0,698	0,080±0,002
F9	13,11±0,026	0,149±0,085
F10	10,70±0,354	0,175±0,063
F11	21,58±6,52	0,133±0,024
F12	10,78±2,36	0,188±0,023
F13	11,03±2,789	0,089±0,015
F14	11,10±4,78	0,127±0,045
F15	11,35±3,813	0,189±0,036
F19	12,80±0,142	0,075±0,008
F20	14,28±1,730	0,186±0,011
F21	13,51±3,24	0,042±0,0369
F22	11,80±0,652	0,086±0,0145

F23	12,34±0,1003	0,170±0,014
F24	11,45±1,004	0,123±0,07
F25	30,57±10,36	0,169±0,0108
F26	12,52±2,32	0,120±0,036
F27	13,70±1,204	0,231±0,0706
F28	11,94±1,23	0,180±0,0513
F29	11,64±0,663	0,190±0,0423
F30	46,64±9,32	0,198±0,063
F31	49,19±5,56	0,212±0,027
F32	60,64±4,265	0,231±0,099
F33	58,68±10,008	0,189±0,073
F34	36,61±1,25	0,199±0,014
F35	38,19±14,986	0,208±0,062
F36	70,34±6,178	0,170±0,019
F37	78,50±11,33	0,131±0,035
F38	97,57±18,56	0,102±0,081
F39	6,77±12,012	0,112±0,021
F40	17,32±9,32	0,188±0,023
F41	23,77±1,237	0,176±0,011
F42	18,93±7,564	0,198±0,032
F43	24,92±5,12	0,332±0,156
F44	58,50±9,625	0,575±0,160
F45	16,92±4,34	0,177±0,096
F46	48,72±8,2	0,261±0,056
F47	18,03±3,75	0,183±0,097
F48	21,92±2,896	0,244±0,085
F49	55,60±14,63	0,461±0,136
F50	87,25±12,36	0,403±0,175
F51	70,24±26,03	0,428±0,196
F53	11,73±0,456	0,150±0,055
F54	79,49±19,75	0,481±0,133
F55	72,81±21,002	0,514±0,172
F57	114,8±6,32	0,276±0,012
F58	79,54±12,23	0,288±0,023
F59	57,45±1,264	0,235±0,048
F60	57,79±5,65	0,275±0,036

F61	70,57±2,659	0,268±0,028
F62	116,3±45,126	0,256±0,042
F63	13,68±1,24	0,070±0,004
F64	13,13±2,65	0,119±0,023
F65	12,76±0,124	0,130±0,019
F66	95,67±12,234	0,169±0,014
F67	96,64±32,4	0,174±0,019

4.3.3. Transmittans Tayini (%)

Yöntem 3.2.5.3'te açıklandığı gibi seçilen Tip IIIB formülasyonları için yapılan yüzde transmittans analizlerinin değerleri Tablo 4.9'da verilmiştir. Her bir formülasyon bir sonraki aşama için uygun görüldü.

Tablo 4-9 Transmittans analizi sonuçları

Formülasyonlar	Transmittans(%)
F8	95,8
F9	97,4
F26	95,7
F27	94,8
F63	99,6
F65	99,8
F66	93,9
F67	95,1

4.3.4. pH Seyreltmelerine Formülasyonların Dayanıklılığı

Yöntem 3.2.5.4'te açıklandığı gibi Tip IIIB formülasyonları için yapılan pH seyreltmelerinin ilk gün ve 2. gün dayanıklılık analizleri sonuçları Tablo 4.10–4.13'te verilmiştir. Yapılan analizlerden hem ilk gün hem de 2 gün sonraki sonuçlarından damlacık boyutu 100 nm'nin altında ve PDI değeri 0,3'ün altında olanlar seçildi (F63, F65, F66, F67) ve bir sonraki aşama analizlerine geçildi.

Tablo 4-10 pH=1,2 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları

Formülasyonlar	Damlacık boyutu (nm) ($\pm$ SD)	PDI ($\pm$ SD)	2 gün sonra	
			Damlacık boyutu (nm) ($\pm$ SD)	2 gün sonra PDI ($\pm$ SD)
F8	39,59 $\pm$ 6,15	0,262 $\pm$ 0,042	35,96 $\pm$ 8,02	0,291 $\pm$ 0,100
F9	46,73 $\pm$ 4,025	0,249 $\pm$ 0,098	57,96 $\pm$ 7,03	0,295 $\pm$ 0,036
F26	34,59 $\pm$ 4,20	0,198 $\pm$ 0,056	49,19 $\pm$ 3,02	0,266 $\pm$ 0,101
F63	14,34 $\pm$ 0,36	0,152 $\pm$ 0,017	22,67 $\pm$ 0,63	0,241 $\pm$ 0,023
F64	23,56 $\pm$ 2,31	0,215 $\pm$ 0,031	33,76 $\pm$ 0,25	0,219 $\pm$ 0,042
F65	15,79 $\pm$ 1,26	0,128 $\pm$ 0,024	14,22 $\pm$ 0,32	0,136 $\pm$ 0,019
F66	29,56 $\pm$ 3,102	0,25 $\pm$ 0,014	98,56 $\pm$ 6,78	0,259 $\pm$ 0,078
F67	27,96 $\pm$ 2,78	0,219 $\pm$ 0,039	65,95 $\pm$ 9,36	0,221 $\pm$ 0,025

Tablo 4-11 pH=4,5 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları

Formülasyonlar	Damlacık boyutu (nm) ($\pm$ SD)	PDI ($\pm$ SD)	2 gün sonra	
			Damlacık boyutu (nm) ($\pm$ SD)	2 gün sonra PDI ($\pm$ SD)

F8	52,51±5,03	0,289±0,879	16,98±5,009	0,181±0,036
F9	46,73±4,01	0,249±0,116	54,77±15,003	0,306±0,103
F26	34,98±2,96	0,256±0,141	45,98±13,65	0,169±0,056
F63	14,93±0,35	0,147±0,009	23,05±2,78	0,195±0,014
F64	29,65±0,031	0,259±0,062	53,23±5,23	0,295±0,115
F65	14,64±0,25	0,122±0,014	14,47±0,2902	0,180±0,039
F66	71,59±6,12	0,369±0,132	51,12±20,85	0,232±0,075
F67	86,36±7,06	0,289±0,91	45,19±6,98	0,179±0,065

Tablo 4-12 pH=6,8 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları

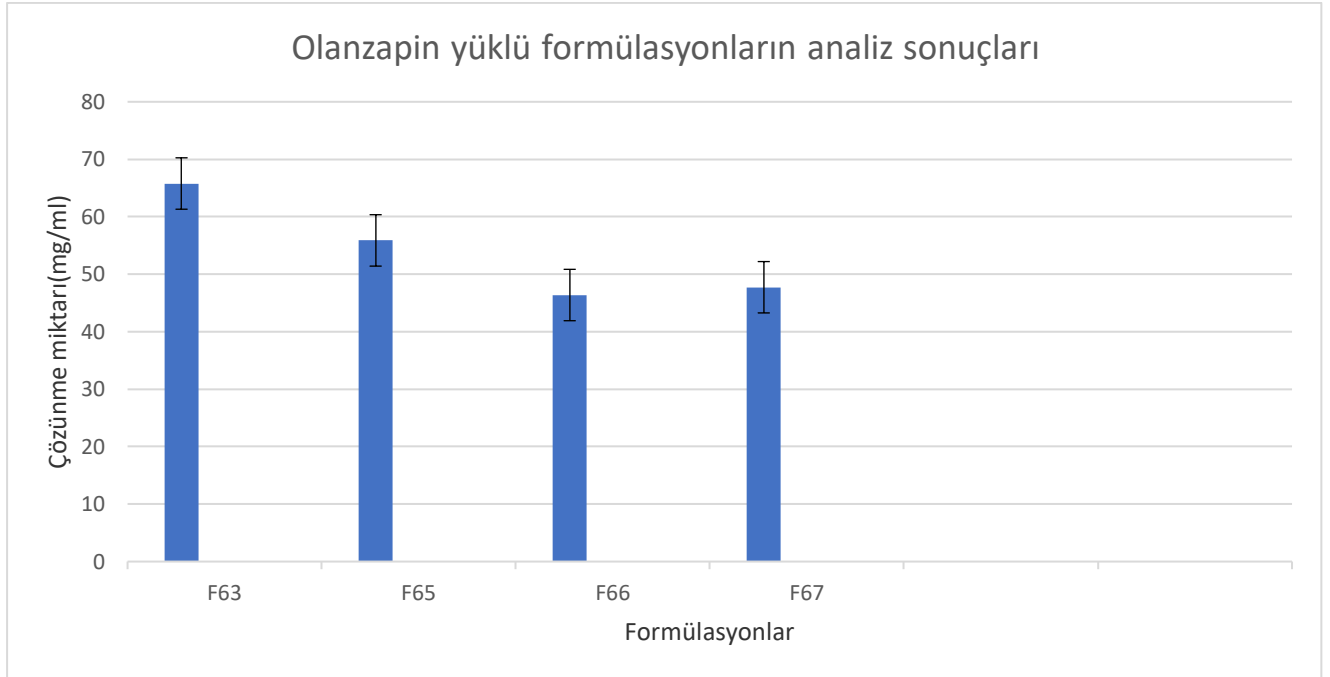
Formülasyonlar	Damlacık boyutu (nm) (±SD)	PDI (±SD)	2 gün sonra	
			Damlacık boyutu (nm) (±SD)	2 gün sonra PDI (±SD)
F8	12,65±6,23	0,190±0,141	19,65±0,79	0,224±0,036
F9	51,65±15,98	0,124±0,0657	32,95±1,23	0,106±0,023
F26	54,16±20,14	0,210±0,114	54,96±23,15	0,256±0,165
F63	20,48±0,220	0,262±0,007	18,25±0,243	0,269±0,012
F64	36,95±11,99	0,195±0,091	45,23±15,66	0,201±0,019
F65	14,34±1,382	0,141±0,050	14,33±0,3164	0,181±0,017
F66	21,98±3,65	0,256±0,047	27,95±22,23	0,295±0,132
F67	32,10±13,20	0,123±0,0.034	40,22±16,3	0,149±0,070

Tablo 4-13 pH=7,4 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları

Formülasyonlar	Damlacık boyutu (nm) ($\pm$ SD)	PDI ($\pm$ SD)	2 gün sonra	
			Damlacık boyutu (nm) ($\pm$ SD)	2 gün sonra PDI ($\pm$ SD)
F8	32,65 $\pm$ 30,25	0,236 $\pm$ 0,0369	25,69 $\pm$ 12,006	0,193 $\pm$ 0,174
F9	56,11 $\pm$ 14,23	0,204 $\pm$ 0,122	52,69 $\pm$ 25,52	0,126 $\pm$ 0,0126
F26	21,23 $\pm$ 0,856	0,145 $\pm$ 0,036	19,65 $\pm$ 5,003	0,223 $\pm$ 0,114
F63	14,52 $\pm$ 0,2621	0,138 $\pm$ 0,019	15,54 $\pm$ 0,2751	0,203 $\pm$ 0,016
F64	26,45 $\pm$ 12,002	0,211 $\pm$ 0,147	26,69 $\pm$ 16,36	0,196 $\pm$ 0,056
F65	27,95 $\pm$ 4,66	0,164 $\pm$ 0,087	14,37 $\pm$ 0,2914	0,168 $\pm$ 0,023
F66	19,05 $\pm$ 14,63	0,265 $\pm$ 0,0125	20,60 $\pm$ 14,96	0,189 $\pm$ 0,105
F67	46,20 $\pm$ 17,92	0,198 $\pm$ 0,127	35,56 $\pm$ 10,008	0,196 $\pm$ 0,112

4.4. Olanzapin Yüklü Formülasyonların Çözünürlük Çalışması Sonuçları

Yöntem 3.2.5.5`te açıklandığı gibi yapılan çözünürlük çalışmasının sonuçları Şekil 4.5`te gösterilmiştir. Her bir formülasyon bir sonraki aşama için uygun görüldü.



Şekil 4-5 Olanzapin yüklü formülasyonların çözünürlük analizi sonuçları

Yapılan çözünürlük çalışmasında seçilen formülasyonlarda 1 ml'de 40 mg üzeri Olanzapin çözündüğü görüldü.

4.5. Olanzapin Yüklü Tip IIIB Formülasyonları İçin Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları Bulguları

4.5.1. PDI Değerleri Ve Damlacık Boyutu

Yöntem 3.2.6.1'de açıklandığı gibi yapılan Olanzapin yüklü Tip IIIB formülasyonları üzerinde yapılan PDI çalışmaları ve damlacık boyutu analizleri sonuçları Tablo 4.14'te gösterilmiştir. Analiz sonucunda damlacık boyutu 100 nm'nin altında ve PDI değeri 0,3'ün altında olan formülasyonlarla bir sonraki aşamaya geçildi. Her bir formülasyon bir sonraki aşama için uygun görüldü.

Tablo 4-14 Olanzapin yüklü formülasyonların PDI değerleri ve Damlacık boyutu analizleri sonuçları

Formülasyonlar	Damlacık boyutu (nm) (±SD)	PDI değeri (±SD)
F63	12,23±0,15	0,108±0,036
F65	12,42±0,96	0,151±0,015
F66	86,73±13,26	0,246±0,091
F67	69,01±11,63	0,227±0,113

4.5.2. Farklı Sıcaklıklarda Faz Ayrışması analizi

Yöntem 3.2.6.2`de açıklandığı gibi çalışılan Olanzapin yüklü Tip IIIB formülasyonları için yapılan farklı sıcaklıklarda faz ayrışması analizleri sonuçları Tablo 4.15`de gösterilmiştir. Hedef olarak belirlediğimiz dozajın 5 mg olması ve seçtiğimiz formülasyonların 20 mg`ın üstünde Olanzapin çözmesi dolayısıyla bu analiz için her formülasyona uygulanan bir kaç çözünürlük testi aşaması sonrasında 20 mg Olanzapin eklenmesine karar verildi. Analiz sonrasında seçilen formülasyonlar F63 ve F65 olmuştur.

Tablo 4-15 Farklı sıcaklıklarda faz ayrışması analizi sonuçları

Smix oranı	Santrifüj sonrası	İlk iki gün soğuk-sıcak deneme		3 ve 4. Günler soğuk-sıcak deneme		5 ve 6. gün soğuk-sıcak deneme	
		soğuk	sıcak	soğuk	sıcak	soğuk	sıcak
F63	Çökme yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
F65	Çökme yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
F66	Çökme yok	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Var
F67	Çökme var	Var	Var	Var	Var	Var	Var

4.5.3. pH Seyreltmelerine Dayanıklılık Analizi

Yöntem 3.2.6.3`te açıklandığı gibi Olanzapin yüklü Tip IIIB formülasyonları için yapılan pH seyreltmelerine dayanıklılık analizleri sonuçları Tablo 4.16–4.19`da gösterilmiştir. Anaiz sonucunda damlacık boyutu 100 nm`nin atında ve PDI değeri 0,3`ün altında olan formülasyonlarla bir sonraki aşamaya geçildi. Formülasyonların her ikisinin analiz sonuçları beklentilerin üzerinde oldu.

Tablo 4-16 pH=1,2 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları

Formülasyonlar	Damlacık boyutu (nm)	PDI
F63	14,07±0,56	0,112±0,023
F65	13,20±1,36	0,087±0,009

Tablo 4-17 pH=4,5 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları

Formülasyonlar	Damlacık boyutu (nm) (±SD)	PDI (±SD)
F63	13,72±1,003	0,062±0,001
F65	15,23±2,06	0,130±0,012

Tablo 4-18 pH=6.8 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları

Formülasyonlar	Damlacık boyutu (nm) (±SD)	PDI (±SD)
F63	14,98±1,74	0,224±0,056
F65	13,30±0,998	0,055±0,0025

Tablo 4-19 pH=7,4 seyreltmesine karşı dayanıklılık testi analizleri sonuçları

Formülasyonlar	Damlacık boyutu (nm)	PDI
----------------	-------------------------	-----

	($\pm$ SD)	($\pm$ SD)
F63	14,79 $\pm$ 2,56	0,118 $\pm$ 0,024
F65	13,56 $\pm$ 3,23	0,065 $\pm$ 0,0042

4.6. Seçilen SNEED Formülasyonlarının Katı Hale Dönüştürülmesi

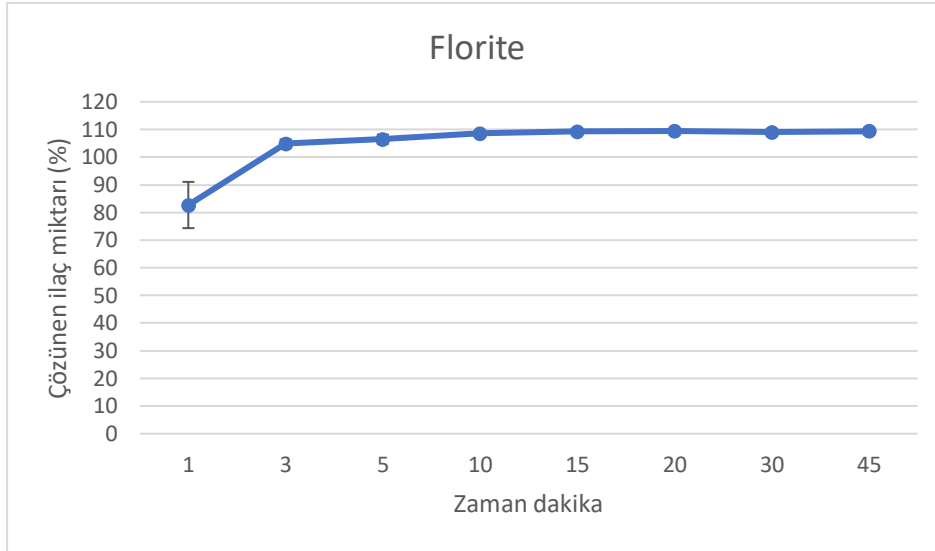
Yapılan çalışmalar sonrasında Olanzapini en iyi çözündürme kapasitesine sahip olan SNEDD formülasyonlarının Kolliphor PS80-Transcutol HP (2:1)-Labrafac PG ve Koliphor PS80-Transcutol HP (4:1)-Labrafac PG olduğuna karar verildi ve çeşitli adsorbanlar kullanılarak katı hale dönüştürüldü. F65 formülasyonunun akışkanlığı uygun olarak değerlendirilmedi ve çalışmaya F63 formülasyonu ile devam edildi. Kullanılan adsorbanlar ve kullanılma oranları Tablo 4.20`de gösterilmiştir.

Tablo 4-20 SNEDDS formülasyonlarını katı hale getirmek için kullanılan adsorbanlar ve oranları

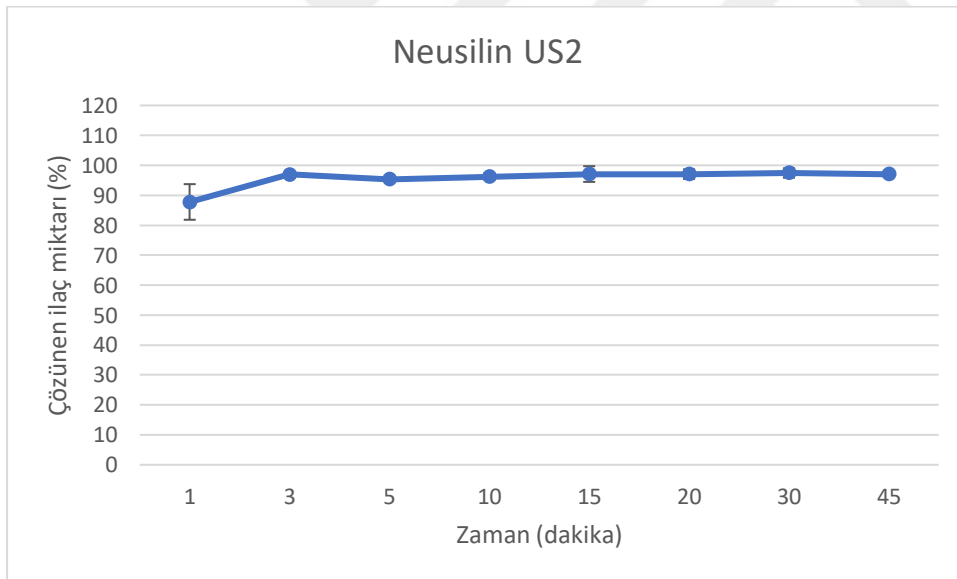
Formülasyonlar	Adsorbanlar	SNEDDS: Adsorban Oranı
F63	Florite	3 : 1
	Neusilin US2	2 : 1
	Neusilin UFL2	2 : 1
	Syloid 3050	1,5 : 1
	Syloid 3150	1,5 : 1

4.7. Hazırlanan katı dozaj formlarının *in vitro* Çözünme Hızı Testi Çalışmaları analizi sonuçları

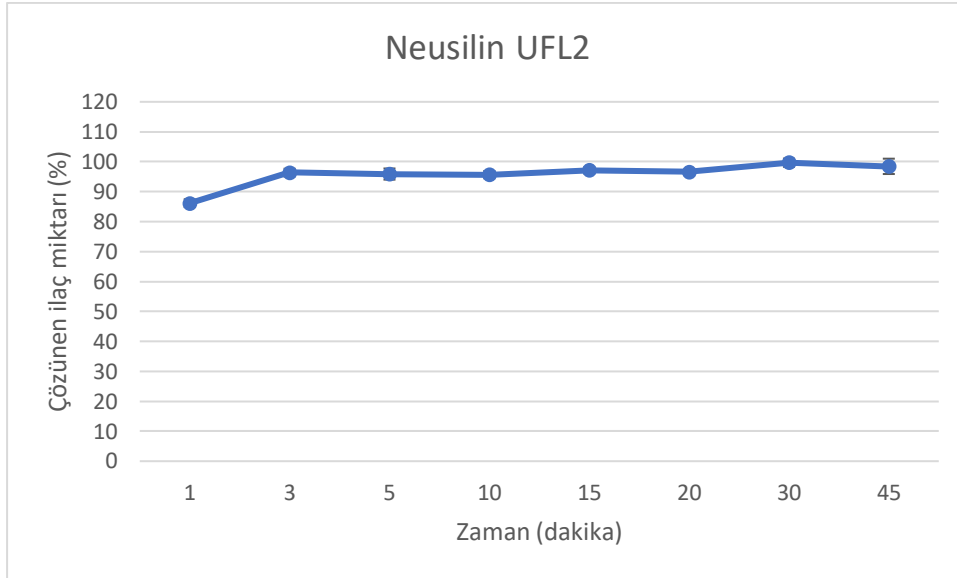
Yöntem 3.4.1`de açıklandığı gibi yapılan çözünme hızı testi analizi sonuçları Şekil 4.6-4.23'te verilmiştir.



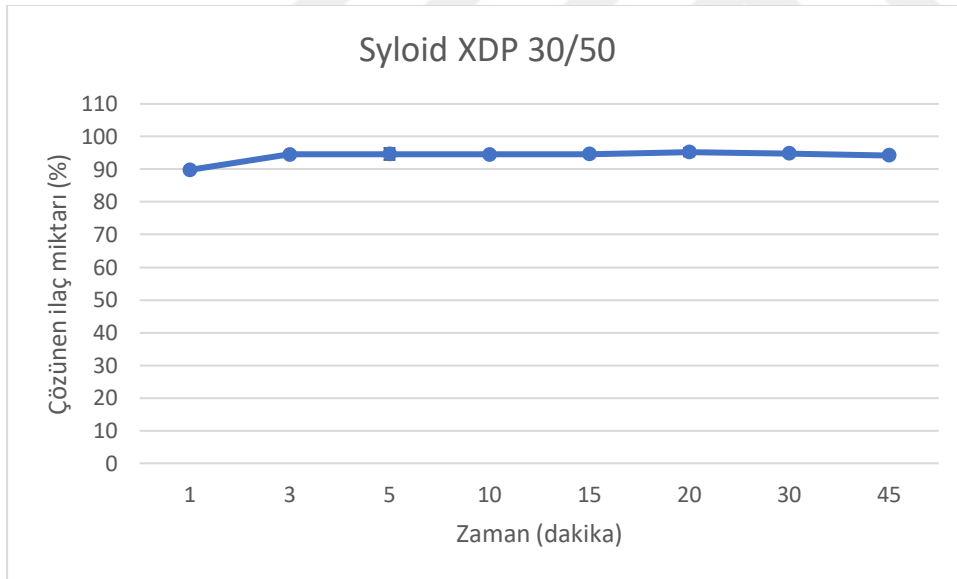
Şekil 4-6 Florite adsorbantı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 1,2`de çözünme hızı grafiği (Florite R:SNEDDS (1:3))



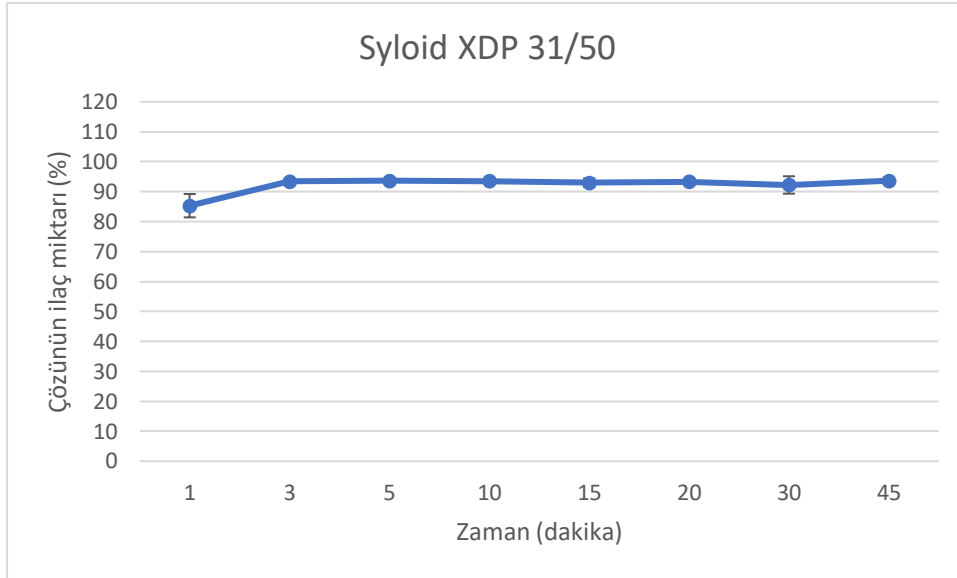
Şekil 4-7 Neusilin US2 adsorbantı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 1,2`de çözünme hızı grafiği (Neusilin US2:SNEDDS (1:2))



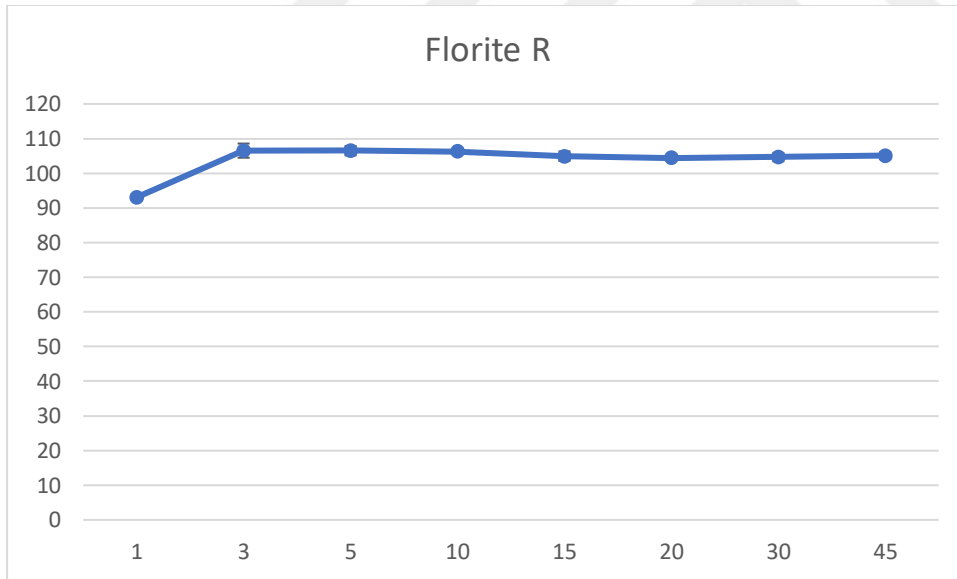
Şekil 4-8 Neusilin UFL2 adsorbantı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 1,2'de çözünme hızı grafiği (Neusilin UFL2:SNEDDS (1:2))



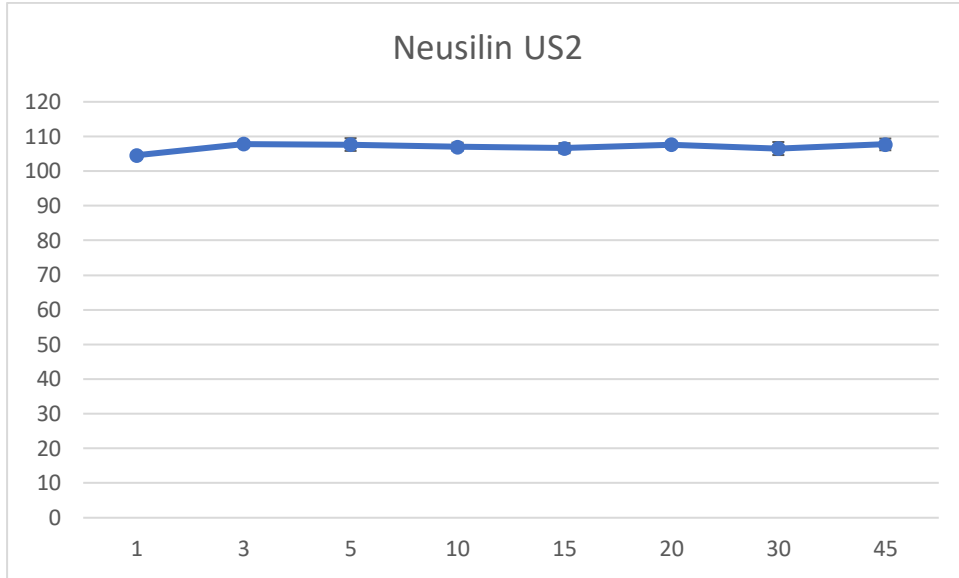
Şekil 4-9 Syloid XDP 30/50 adsorbantı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 1,2'de çözünme hızı grafiği (Syloid XDP 30/50:SNEDDS (1:1,5))



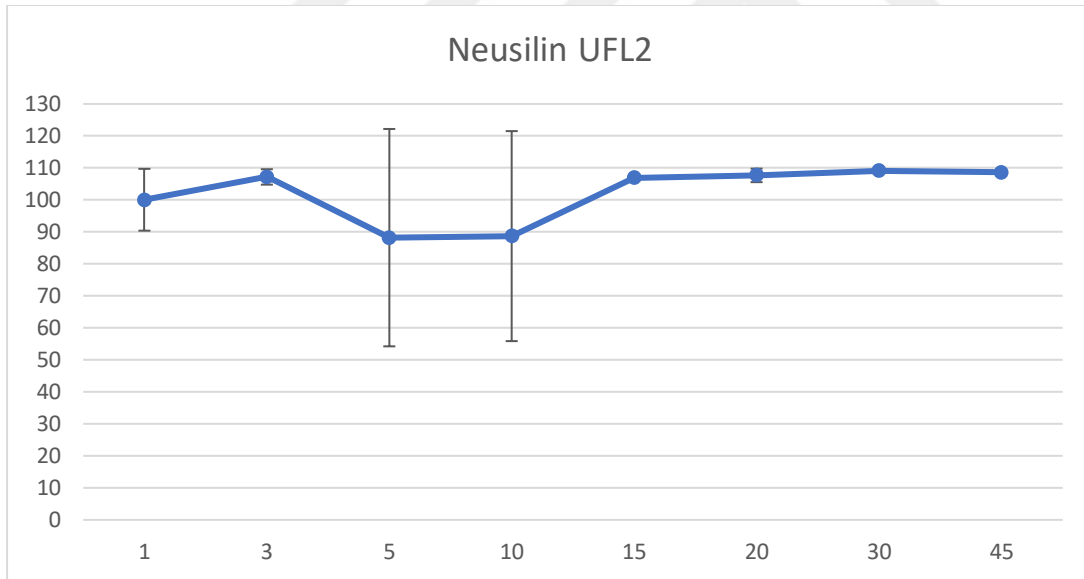
Şekil 4-10 Syloid XDP 31/50 adsorbantı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 1,2`de çözünme hızı grafiği (Syloid XDP 31/50:SNEDDS (1:1,5))



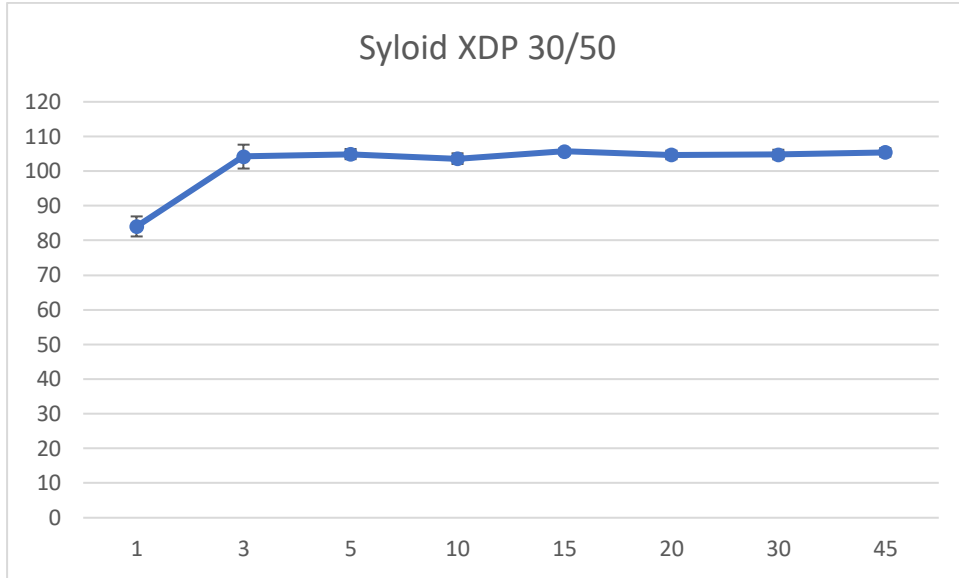
Şekil 4-11 Florite adsorbantı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 4,5`de çözünme hızı grafiği (Florite R:SNEDDS (1:3))



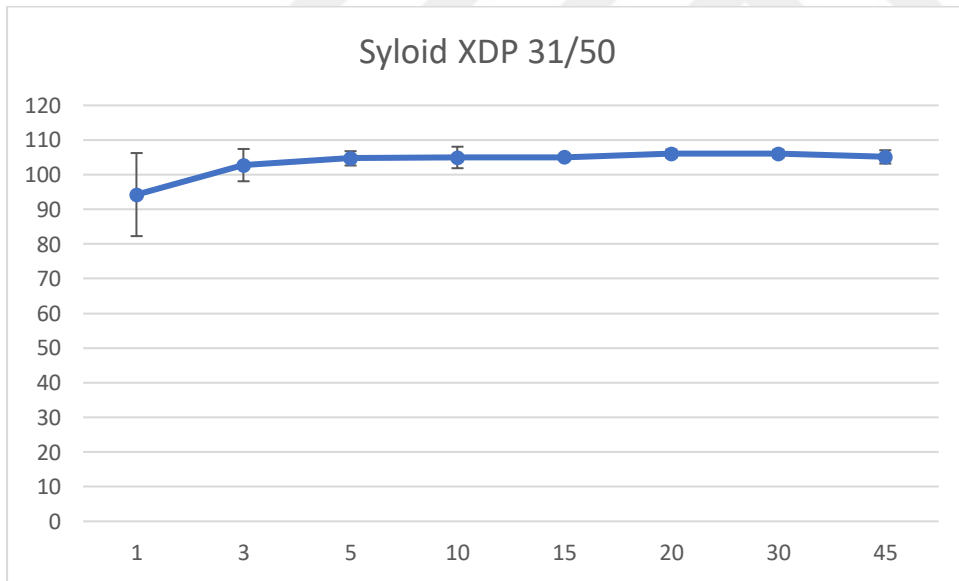
Şekil 4-12 Neusilin US2 adsorbantı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 4,5`de çözünme hızı grafiği (Neusilin US2:SNEDDS (1:2))



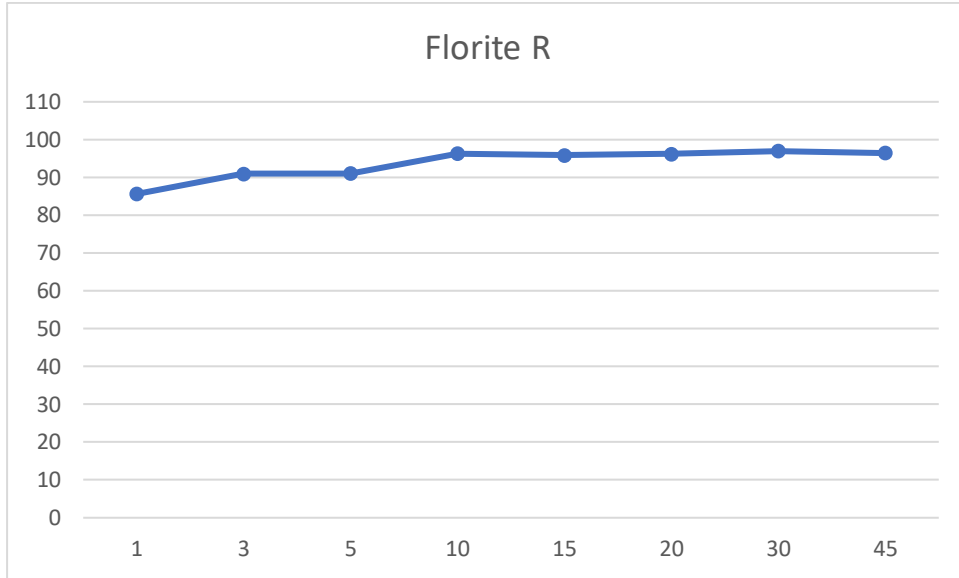
Şekil 4-13 Neusilin UFL2 adsorbantı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 4,5`de çözünme hızı grafiği (Neusilin UFL2:SNEDDS (1:2))



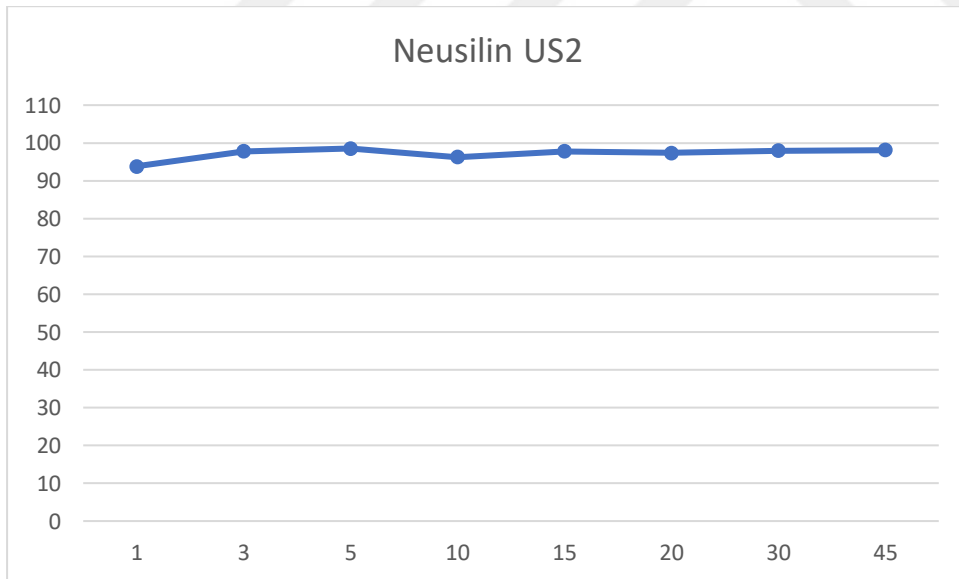
Şekil 4-14 Syloid XDP 30/50 adsorbantı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 4,5`de çözünme hızı grafiği (Syloid XDP 30/50:SNEDDS (1:1,5))



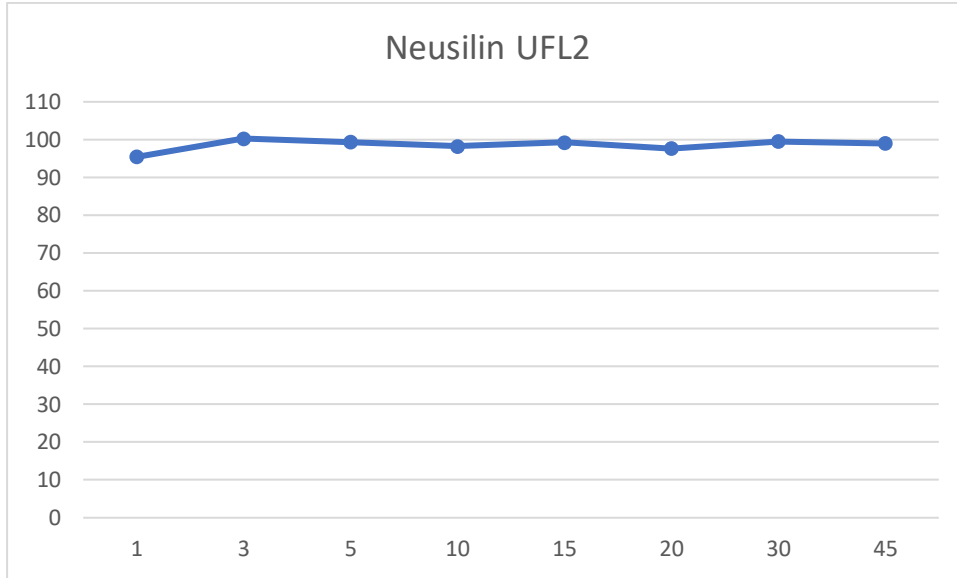
Şekil 4-15 Syloid XDP 31/50 adsorbantı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 4,5`de çözünme hızı grafiği (Syloid XDP 31/50:SNEDDS (1:1,5))



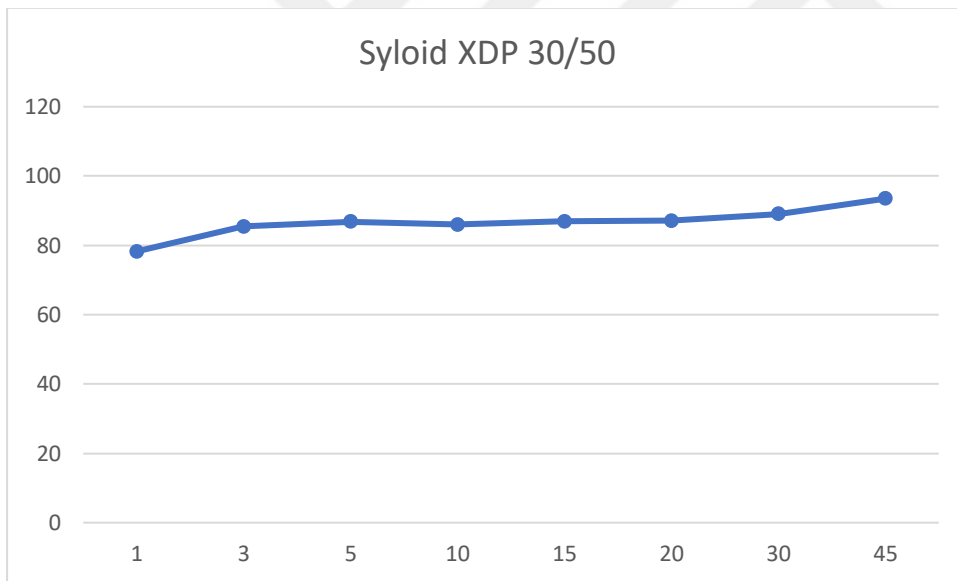
Şekil 4-16 Florite adsorbantı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 6,8'de çözünme hızı grafiği (Florite R:SNEDDS (1:3))



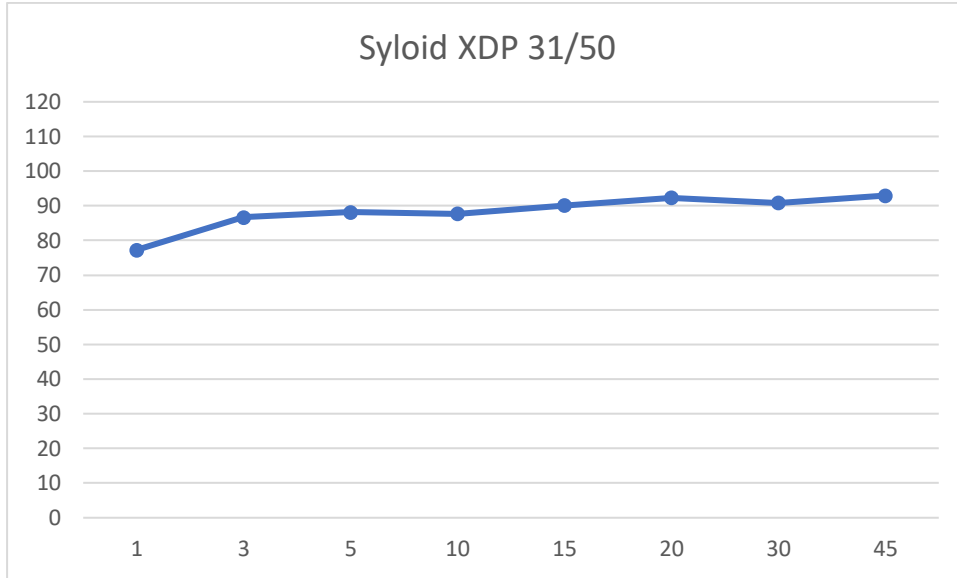
Şekil 4-17 Neusilin US2 adsorbantı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 6,8'de çözünme hızı grafiği (Neusilin US2:SNEDDS (1:2))



Şekil 4-18 Neusilin UFL2 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 6,8`de çözünme hızı grafiği (Neusilin UFL2:SNEDDS (1:2))

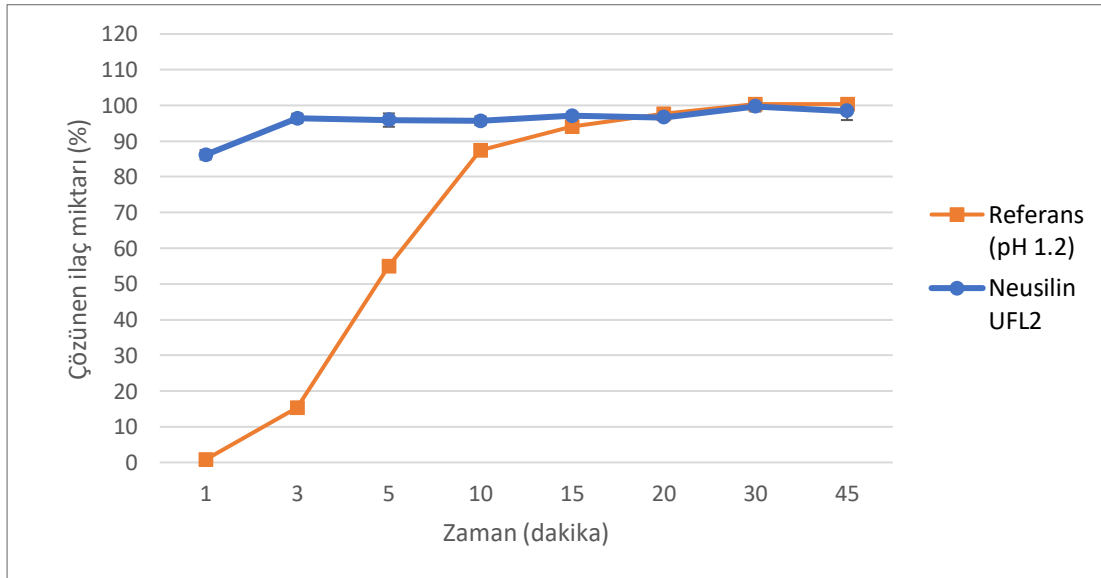


Şekil 4-19 Syloid XDP 30/50 adsorbanı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 6,8`de çözünme hızı grafiği (Syloid XDP 30/50:SNEDDS (1:1,5))

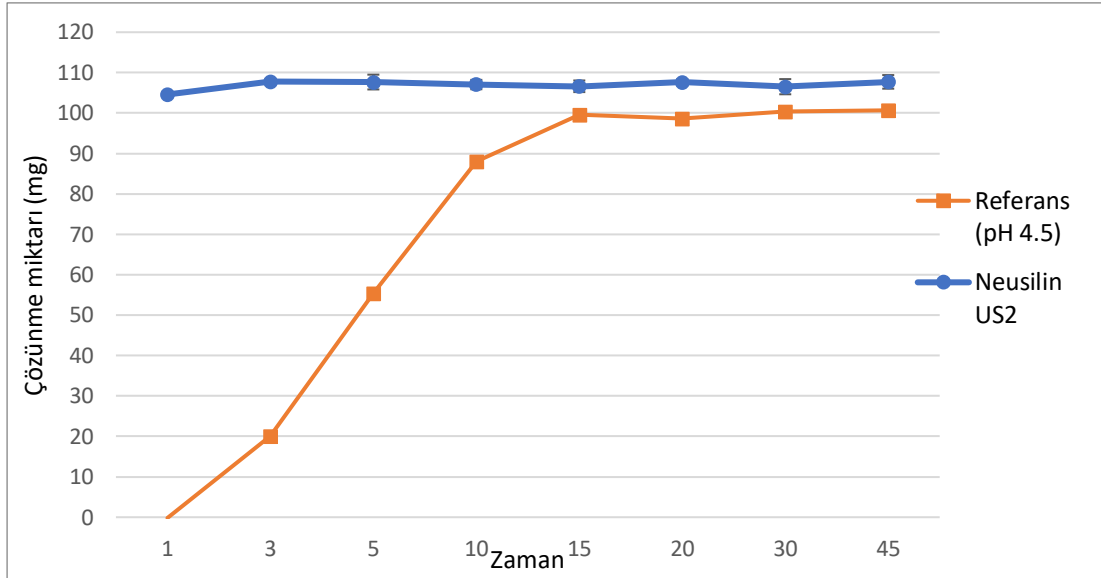


Şekil 4-20 Syloid XDP 31/50 adsorbantı ile katılaştırılmış SNEDDS formülasyonunun pH 6,8`de çözünme hızı grafiği (Syloid XDP 31/50:SNEDDS (1:1,5))

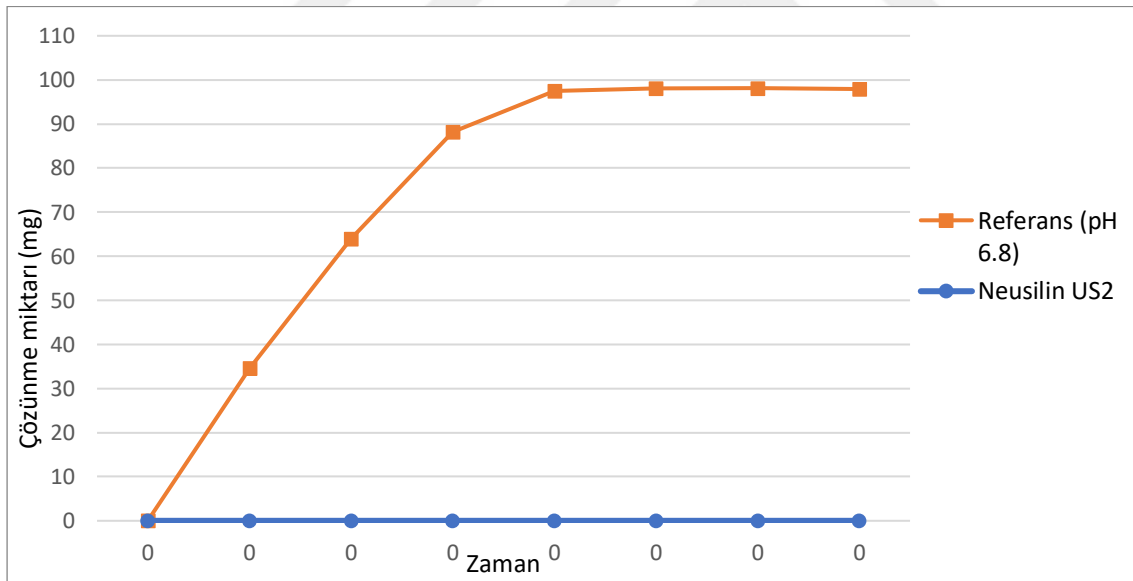
4.5.1. Referans Ürün ve Olanzapin Yüklü SNEDDS Formülasyonlarının Karşılaştırmalı Çözünme Hızı Çalışmaları Bulguları



Şekil 4-21 pH 1,2 ortamında hazırladığımız formülasyonun referans ürüne karşı çözünme hızı grafiği



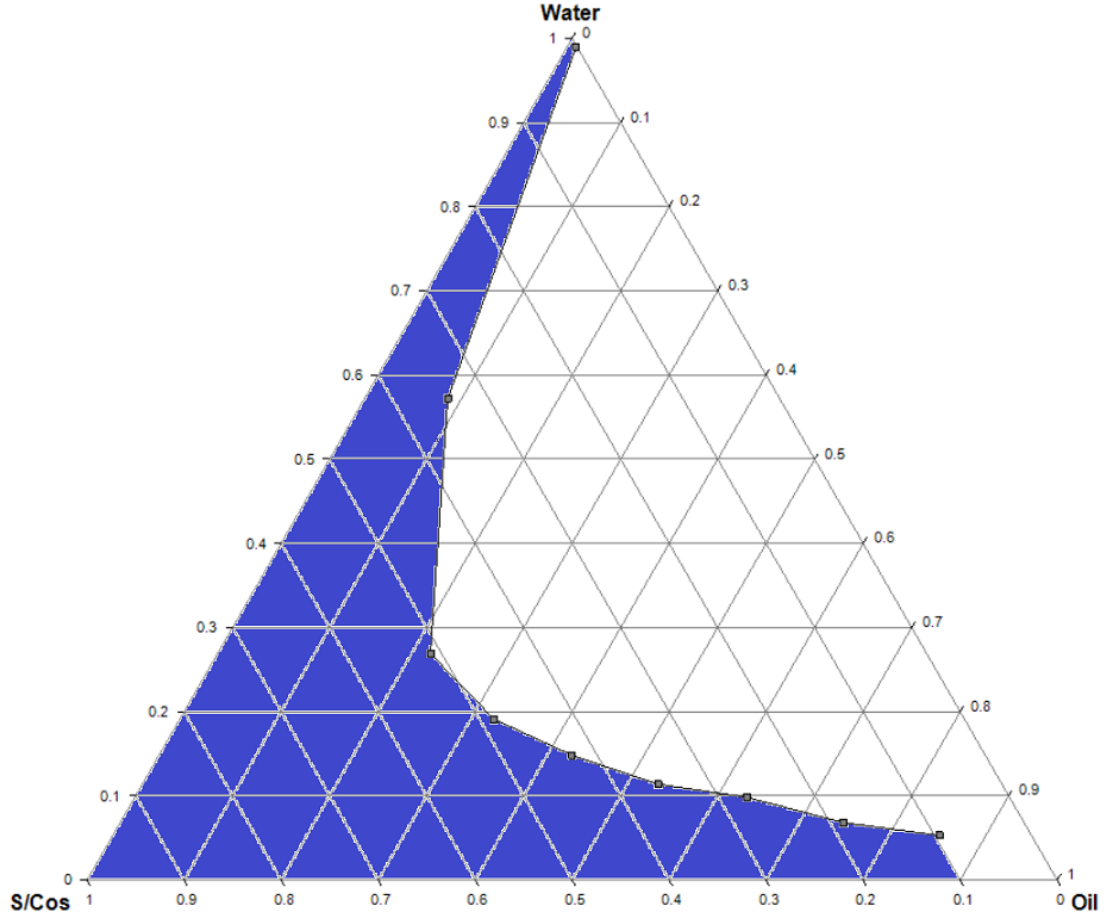
Şekil 4-22 pH 4,5 ortamında hazırladığımız formülasyonun referans ürüne karşı çözünme hızı grafiği



Şekil 4-23 pH 6,8 ortamında hazırladığımız formülasyonun referans ürüne karşı çözünme hızı grafiği

4.7. Üçgen faz diagramı

Dissolusyon analizleri sonrası çalışmamıza en uygun formülasyon olarak F63 seçildi ve yöntem 3.2.9`da açıklandığı gibi üçgen faz diagramı oluşturuldu.



Şekil 4-24 Üçgen faz diagramı

5. TARTIŞMA

Olanzapin şizofreni tedavisinde kullanılan ve birinci basamak atipik antipsikotik olarak kullanılan bir ilaçtır. Serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, histamin H₁, α 1 -adrenerjik ve muskarinik, dopamin D₁, D₂, D₄ gibi bir sıra reseptörler üzerinde çok önemli *in vitro* inhibitör aktiviteye sahiptir (Montgomery ve ark., 2012). Olanzapin yeni nesil antipsikotik ilaçlar içinde en önemlisidir. Diğer psikotik ilaçlara oluşan dirence karşı Olanzapinin tedavide kullanımının önemini artırmaktadır. Olanzapin'in diğer etken maddeler ile karşılaştırıldığında avantaj olarak yan etki profilinin dar olduğu görülmektedir (Rajendraprasad & Basavaiah, 2009). BCS sınıf II'ye dahil olan Olanzapin, sınıfın özellikleri gereği permeabilitesi çok yüksek suda çözünürlüğü ise oldukça düşüktür (12-44 µg/ml). Dolayısı ile oral biyoyararlanımının düşük olmasının nedeni suda çözünürlüğünün zayıf olmasıdır (Dixit, Kini, & Kulkarni, 2011). Olanzapin gibi hidrofobik olan ilaç etken maddelerin biyoyararlanımı ve absorpsiyonu GI sistem sıvılarında çözünürlüğü ile kontrol altına alınabilmektedir.

Olanzapin şizofreni tedavisinde sesler duyma ve hayaller görme gibi problemleri kontrol etmek amaçlı kullanıldığında etkili olsa da, asosyal olmada ve etrafa ilgisizlik gibi sorunların tedavisinde etkisi düşüktür. Ek olarak hareketin yavaşlaması, titreme ve sertlik gibi yan etkileri de vardır (Duggan ve ark., 2005).

İlaç etken maddelerinin çözünürlüğünün artırılması hazırlanan formülasyonlarda daha düşük dozda ilaç etken maddesi kullanılması avantajı sağlar. Bunun nedeni yüksek çözünürlük özelliğinin yüksek emilme yüzdesine sebep olmasıdır. Bu da yan etkilerin daha az olmasına yol açmaktadır. Bir ilacın yan etkisinin azaltılması ilaç endüstrisinin önde gelen amaçlarından biridir. Yan etkilerin aza indirilmesi aynı zamanda formülasyon maliyetlerinin azalmasına, ilaca erişimin tedavi için diğer ilaçların azaltılmasına ve akıl sağlığı sorunlarını en aza indirilmesine de sebep olmaktadır (Soares-Sobrinho ve ark., 2011). (Shankarrao, Mahadeo, & Balavantrao, 2010).

Biz kendi çalışmamızda Olanzapin etkin maddesini elimizden geldiği kadar az kullanarak, yapılan çözünürlük ve formülasyon çalışmaları sonrası elde ettiğimiz çok yüksek çözünürlük kapasitesinde olan SNEDDS formülasyonunda iyi bir şekilde çözündürerek katı dozaj formu hazırladık. Hazırlanan SNEDDS formülasyonunun karakterizasyon çalışmaları ve katı dozaj formunun *in vitro* salım testlerini yaparak çalışmamızın başarılı olduğunun kanaatine vardık.

İlaç endüstrisi yeni ilaç geliştirilmesi çalışmalarında en sık düşük çözünürlüklü ilaç sorunu ile karşılaşmaktadır ve bu sorun günümüz eczacılık formülasyon geliştirme çalışmalarının en önemli konusudur. Günümüzde kullanılan ilaçların yaklaşık % 40'ı düşük çözünürlüklü ilaçlardır (Lipinski, 2002). Bu ilaçların yarattığı en büyük sorun biyoyararlanım ve GI sistemdeki emilimin azalmasıdır(Heimbach ve ark., 2007). Kısacası, GI sistemdeki düşük çözünürlük bu ilaçların absorpsiyon olmasının karşısında en büyük engeldir (Mu, Holm, & Müllertz, 2013).

SNEDDS sistemleri düşük biyoyararlanım ve düşük çözünürlük gösteren ilaçların kontrol altına alınması için geliştirilmiş lipit bazlı ilaç salım sistemidir (LBDDS). LBDDS, suda çözünürlüğü düşük olan ilaç etken maddelerinin taşınması için kullanılan taşıyıcı sistemlerdir. SNEDDS sistemleri Lipit Formülasyon Sınıflandırma Sistemi (LFCS)nde Tip III üyesidir. LFCS bir ilacın GI sistem ortamındaki çözünürlüğü ve enterositlerin lipofilik zarı boyunca diffüzyonu arasındaki oranı, emilim dengesini ve kapsamını belirlemektedir (Kohli ve ark., 2010).

Yapılan çalışmalar SNEDDS'lerin en çok hidrofobik ilaçların çözünürlüğünü arttırmak amaçlı kullanıldığını göstermektedir. Oral uygulama için çok uygun olan bu yöntem modern eczacılıkta sıkça kullanılmaktadır. SNEDDS'ler GI sistemde salındığı zaman GI sisteminin sıvısı ile birlikte nano veya mikroemülsiyon oluşturmaktadır. Bu yolla ilaç ilk hepatik geçişi atlatarak lenfatik yolla absorbe edilebilmektedir (Kohli ve ark., 2010).

LBDDS sistemlerinin avantajlarından bir diğeri de ilaç etken maddelerinin GI kanalda çözünmeden önce sistemi oluşturan yardımcı maddelerin içinde çözünmesidir. Bu da sınırlayıcı çözünmeye ve biyoyararlanımın engellenmesine karşı avantaj sağlar. LBDDS sistemlerinin geliştirilmesinden önce sistemi oluşturan yardımcı maddelerin sindirimi, ilaçların absorpsiyon zaman ve lipitlerin sindiriminde oluşan kolloidal fazlar göz önüne alınmalıdır (Drewe, 1992).

İlaçlar permeabilite ve çözünürlüklerine göre BCS Sınıf I, II, III ve IV olmak üzere 4 sınıfa ayrılır. Olanzapin etken maddesi BCS Sınıf II etken maddesidir. BCS Sınıf II etken maddeleri düşük çözünürlük ve yüksek permeabiliteye sahiptir (Rebeka ve ark., 2019). Bu ilaçlar için çeşitli biyoyararlanım artırıcı yöntemler denenmiştir. Bu yöntemlerden LBDDS sistemleri tez çalışmamızda kullanılmıştır.

Tez çalışmamızda ilaç etken maddesi olarak seçtiğimiz BCS Sınıf II üyesi olan Olanzapinin LFCS Tip IIIB formülasyonu geliştirilmiştir (SNEEDS). Geliştirilen formülasyonlara karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre en uygun

formülasyon seçilerek katı formülasyon yapmak amacı ile çeşitli adsorbanlar kullanılarak lipit bazlı Olanzapin içeren formülasyonlar akışkan toz formülasyonları haline getirilmiştir. Sonrasında referans ürün ile eş zamanlı *in vitro* çözünme hızı testleri yapılarak sonuçlar kıyaslamalı olarak değerlendirilmiştir.

Tez çalışmamızda öncelikle Avrupa farmakopesi kaynak alınarak Olanzapinin HPLC yöntemi ile miktar tayini metodu geliştirildi ve validasyon çalışmaları yapıldı. Sonrasında Olanzapin'in doğruluk, kesinlik, doğrusallık ve stabilite parametreleri incelendi. Yapılan çalışmalarda ICH Q2 kriterlerine uygunluk baz alındı.

Doğrusallık çalışmasının gerçekleştirilmesi için %10-120 aralığında 7 konsantrasyon alan kesişme noktalı kalibrasyon doğrusu çizildi ve denklemi oluşturuldu ve korelasyon katsayısı hesaplandı. Denklem: $y=5E+07x+1160$; korelasyon katsayısı: $R^2 = 0.9999$.

Kesinlik çalışması için orta (%100) konsantrasyonda hazırlanmış örnek gün içinde 6 kez ve 3 farklı günde HPLC'de analiz yapıldı ve elde edilen sonuçlara göre hesaplanan RSD değerleri ICH Q2 kriterlerinde gösterildiği gibi %2'nin altında (0,628065; 1,1462, 1,1903) oldu. Diğer makalelerden Olanzapin için bulunan RSD değerleri 1,76, 1,13, 0,67'dir (Rajendraprasad & Basavaiah, 2009)

Doğruluk çalışması için %80, %100 ve %120 konsantrasyonlarda her birinden 2 tane olmakla 3 tekrarlı ICH Q2 kriterlerine uygun doğruluk çalışmaları yapıldı. Her bir örnek analizi sonucunda geri kazanım ve RSD değerleri hesaplandı. Geri kazanım %90'ın üzerinde (%98,69, 102,42, 102,27), RSD değerleri ise %2'den az olduğu belirlendi. Makalelerden Zyprexa için bulunan gerikazanım %99, %100, %101 olmuştur (Albayrak, 2014).

Örneklerin stabilitesi denemeleri için hazırlanan % 100'lük konsantrasyonda hazırlanan örnekler 24 saat boyunca oda sıcaklığında tutuldu ve ilk saat ve son saatde analizler yapıldı. Analizler sonucunda örneklerin stabil olduğu gözlemlendi ve hesaplanan RSD değerleri %2'nin altında olduğu tespit edildi.

Formülasyonların çözünürlük çalışması için kullanılacak yardımcı maddelerin seçilmesi için her birinin Olanzapini çözme kapasitesi yüksek olmalıdır. Bu çalışmalar ile Olanzapinin LFCS Tip IIIB lipit bazlı formülasyonlarını oluşturmak için Olanzapinin her bir yardımcı maddede çözünürlüğü analiz edildi. Son ürün formülasyonu için çözünürlüğü en yüksek olan yardımcı maddelerle çalışmaya karar verildi. Bu çalışmaların sonunda formülasyon için en uygun yardımcı maddelerin Koliphor PS 80, Kolophor PS20, Labrasol

ALF, Transcutol HP, Koliphor CS20, Labrafac PG, Lauroglycol 90, Maisine CC, Peceol olduğuna karar verildi. Bir sonraki çalışmalara bu yardımcı maddelerden hazırlanan formülasyonlarla devam edildi.

Seçilen yüksek çözme kapasiteli yardımcı maddelerden 1:2, 1:3, 1:4, 2:1, 3:1, 4:1 oranlarında formülasyonlar (S_{mix}) hazırlandı ve bu formülasyonlar da kendi sırasında 9:1 oranında yağlarla karıştırıldı. Sonrasında bu formülasyonların karakterizasyon çalışmaları yapıldı. Aynı formülasyonların görsellik testleri, damlacık boyutu ve PDI değerleri, farklı pH çözeltileri ile seyreltilerek dayanıklılık analizleri ve transmitans analizleri yapıldı. Seçilen formülasyonların bir sonraki aşamaya geçilmesine homojen görünümde olup olmamasına göre karar verildi. Homojen görünümde olan formülasyonlar seçilerek bir sonraki aşamaya geçildi.

GI sistemde lipit bazlı ilaçların emiliminin yüksek olması damlacık boyutunun ve PDI değerinin küçük olmasına bağlıdır. Bunun için hazırlanan formülasyonların damlacık boyutu ve PDI değerleri hesaplandı ve uygun formülasyonlar seçildi. Bu çalışma için her bir formülasyon saf su ile seyreltildi ve 37°C sıcaklıkta 30 saniyede 12-17 tarama ile Malvern Zeta-Sizer-Nano ZS cihazı ile her örnek 3 tekrarlı analiz edildi. Analiz sonuçlarına göre damlacık boyutu 100 nm'in altında, PDI değeri 0,3'ün altında olan formülasyonlar uygun olarak değerlendirildi (Pouton & Porter, 2008). Uygun olarak değerlendirilen formülasyonlar F8, F9, F26, F63, F65, F66, F67 oldu.

Seçilen uygun formülasyonların şeffaflık ve berraklık göstergelerini analiz etmek için transmitans analizleri yapıldı. Bu analiz 650 nm'de UV Spektrofotometrede yapıldı. Analiz sonuçlarına göre F8, F9, F26,, F63, F65, F66, F67 formülasyonlarının transmitans değeri %93-100 arasında olduğu tespit edildi. Bu da formülasyonların berraklık değerinin yüksek olması anlamına gelmektedir(Mesut, Şahin, & Özsoy, 2020). Yayımlanan diğer çalışmalarda Olanzapin formülasyonu transmitans analizleri sonuçlarının bizim tespit ettiğimiz aralıklarda olduğu (%93,5, 97,1, 95,90) gösterilmiştir (Kumar, Misra, & Pathak, 2009).

Çalışmamızda formülasyonların pH seyreltmelerine dayanıklılık analizleri en önemli analizler arasındadır. Farklı pH ortamlarında formülasyonların seyreltilmesi ve sonrasında damlacık boyutu ve PDI değerleri analizleri yapılması ile gerçekleştirilmiştir. Bu analizler pH 1,2, 4-5, 6-8, 7-4 ortamlarında formülasyon seyreltildi ve 37°C sıcaklıkta 30 saniyede 12-17 tarama ile Malvern Zeta-Sizer-Nano ZS cihazı ile her örnek 3 tekrarlı analiz edildi. Analiz sonuçlarına göre damlacık boyutu 100 nm'in altında, PDI değeri 0,3'ün altında olan formülasyonlar uygun olarak değerlendirildi. Bu analiz sonrasında kullanılan formülasyonlar

48 saat boyunca oda sıcaklığında ve karanlıkta tutularak faz ayrışmasının olup olmaması değerlendirildi. Bu değerlendirme uygun formülasyonların GI sistemdeki davranışını tespit etmek adına önemlidir. Faz ayrışması olmayan formülasyonlar aynı cihazda aynı parametrelerde analiz edildi ve aynı şartlar geçerli olmak üzere değerlendirme yapıldı. Yapılan bütün bu çalışmalar sonrasında F63, F65, F66, F67 kodlu formülasyonlar uygun olarak değerlendirildi ve bir sonraki analizler için seçildi (Gupta ve ark., 2011).

Seçilen uygun Tip IIIB formülasyonlarının Olanzapini çözebilme kapasitesi hazırlanacak dozaj formu için önemlidir. Bu analiz için etken maddenin her bir formülasyon içerisindeki çözünürlüğü HPLC yöntemi ile belirlendi. Sonuç olarak formülasyonların Olanzapini 40 mg'ın üzerinde çözdüğü belirlendi. Bir sonraki çalışmada 20, 25, 30, 35, 40 mg Olanzapin farklı flakonlarda 2 ml SNEDDS formülasyonunda 30 dk boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı ve sonuçta 20 mg eklenen flakonda Olanzapinin tam çözündüğü diğer flakonlarda ise çökme olduğu saptandı. Çalışmamızda geliştirilen formülasyonlarda etken maddenin tam çözünmesi en önemli kriterlerden biri olduğu için çökme olan formülasyonlar çalışmanın devamında diğer analizler için kullanılmadı.

Etken maddenin çökmediği, seçilen Olanzapin yüklü formülasyonların farklı pH ortamlarında seyreltilmesi sonrasında damlacık boyutu ve PDI değeri analizi ve farklı sıcaklıklarda faz ayrışması analizi yapıldı. Analiz 37°C sıcaklıkta 30 saniyede 12-17 tarama ile Malvern Zeta-Sizer-Nano ZS cihazı ile yapıldı ve her örnek 3 tekrarla analiz edildi. Analiz sonuçlarına göre damlacık boyutu 100 nm'in altında, PDI değeri 0,3'ün altında olan formülasyonlar bir sonraki aşamaya geçti. Bu analizler sonrasında -20°C ve 25°C sıcaklıkta faz ayrışması vermeyen ve çökmesi olmayan formülasyonlar uygun olarak değerlendirildi (Joshi ve ark., 2013).

Lipit bazlı formülasyonların çeşitli adsorbanlar kullanılarak katı dozaj formlara dönüştürülmesi ve akışkan toz haline getirilmesi son yıllarda önemli çalışmalar arasındadır (Alghananim, ve ark., 2020). En son -20°C ve 25°C sıcaklıkta faz ayrışması vermeyen ve çökmesi olmayan formülasyonlar seçilerek katı dozaj form haline getirmek için adsorbanlar kullanılarak LFCS Tip IIIB formülasyonlar adsorbe edildi ve akışkan toz haline getirildi. Florite R, Syloid XDP 3050, Syloid XDP 3150, Neusilin US2, Neusilin UFL2 kullanılan adsorbanlardır. Kullanılan adsorbanlar SNEDDS Tip IIIB formülasyonları ile farklı oranlarda karıştırıldı. Florite R ile 1:3, Neusilin US2 ve Neusilin UFL2 ile 1:2, Syloid XDP 3050 ve Syloid XDP 3150 ile 1:1,5 oranında karıştırıldı. Hazırlanan katı formlarda yağlılık hissi olmadığı, akışkan olup olmadığı

kontrol edildi. Uygun olan formülasyonlarla bir sonraki aşamaya geçildi. Yayımlanan diğer çalışmalarda olan zapaın Tip IIIB formülasyonunun adsorbanlarla karıştırılma oranının genelde 1:0,5, 1:1, 1:1,5 olduğu görülmüştür (Ahsan & Verma, 2018).

Hazırlanan formülasyonda Tip IIIB'nin çeşitli hazırlanma oranlarında faz ayırışmasını gözlemlemek için sulu titrasyon yöntemi önemlidir. Bunun için formülasyon için hazırlanan S_{mix} 'i 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9 oranlarında Labrafac PG ile karıştırıldı ve her karışıma damla damla saf su eklenerek bulanıklığın oluştuğu damla sayı not edilerek üçgen faz diagramı hazırlandı.

F63 formülasyonu referans ürün olan eczaneden hazır alınmış Zyprexa tableti (Lilly ilaç) ile karşılaştırma amaçlı hazırlandı ve in vitro çözünme hızı testleri yapıldı ve sonuçlar değerlendirildi. Bu karşılaştırma çalışmalarında öncelikle 37°C sıcaklıktaki pH 1,2 ortamında dakikada 50 rpm devirle referans ürün F63 formülasyonu ayrılıkta 1., 3., 5., 10., 15., 20., 30., 45'inci dakikalarda örnekler alındı ve çözünme hızı testleri sonuçları karşılaştırıldı. 45 dakika sonrasında analizlerden baz alınarak referans ürünün maksimum dissolüsyon göstermesi 10-15 dakika içerisinde olmasına karşılık F63 formülasyonu 1-3 dakika içerisinde maksimum dissolüsyon gösterdiği tespit edildi.

1-3 dakikada pH 1,2 ortamında Florite R ile hazırlanmış F63 formülasyonu 100%, Neusilin US2 ile hazırlanan 99%, Neusilin UFL2 99%, Syloid XDP 30/50 95%, Syloid XDP 31/50 ise 92% çözünme performansına karşılık referans ürün 10-15 dakika aralığında 100% çözünme performansı göstermiştir.

1-3 dakikada pH 4,5 ortamında Florite R ile hazırlanmış F63 formülasyonu 105%, Neusilin US2 ile hazırlanan 108%, Neusilin UFL2 108%, Syloid XDP 30/50 105%, Syloid XDP 31/50 'nin ise 105% çözünme performansına karşılık referans ürün 10-15 dakika aralığında 100% çözünme performansı göstermiştir.

10. dakikada pH 6,8 ortamında Florite R ile hazırlanmış F63 formülasyonu 105%, 1-3 dakikada Neusilin US2 ile hazırlanan 109%, Neusilin UFL2 100%, Syloid XDP 30/50 90%, Syloid XDP 31/50 'nin ise 90% çözünme performansına karşılık referans ürün 10-15 dakika aralığında 100% çözünme performansı göstermiştir.

F63 formülasyonunun en yüksek dissolüsyon performansı pH 1,2 ortamında Neusilin UFL2 ile, pH 4,5 ve 6,8'de ise Neusilin US2 ile hazırlanan katı dozaj formu oldu.

Hazırladığımız formülasyon Olanzapini yüksek çözme kapasitesine sahiptir ve bu da ilaç enüstrisinde daha az miktarda etkin madde kullanarak istediğimiz dozda ilaç hazırlama avantajı sağlıyor. Bu avantaj az etkin madde kullanıldığından dolayı ilacın yan etkisini azaltır ve endüstride maddi açıdan daha uygun ücretli ilaç üretimine yardımcı olur.

Zyprexa 5 mg tabletinin 15-20 dakika arasında maksimum seviyede çözünmesini göz önüne alırsak (Hobbs ve ark., 2013) bizim hazırladığımız katı dozaj formu aynı seviyeye 1-3 dakika aralığında gelmiştir. Bu da bize çalışmamıza başarılı not vermemize hak verebilir.

Sonuç olarak lipit yapılı ilaç salım sistemlerinin öncelikli amacı çözünürlüğü düşük olan ilaç etken maddelerinin çözünürlüğünü artırmak ve GI sistemde iyi muhafaza etmektir. Ek olarak kısa süre içinde çözünürlüğü maksimuma yükseltmek de önemlidir. Bizim çalışmamızda (Koliphor PS 80(2) : Transcutol HP (1)) : Labrafac PG (9:1) formülasyonu hazırlandı ve Olanzapini çözme kapasitesi yüksek değerlendirerek 2:1 oranında Neusilin US2 ile katı dozaj haline dönüştürüldü. Bu toz şekilli ilaç formunun akışkanlığı, yağ hissiyatı vermemesi ve yüksek dissolüsyon performansı olduğu değerlendirildi.

Bir sonraki çalışmalar için toz halinde olan dozaj formunun tablet haline dönüştürülmesi mümkünlüğü düşünülmüştür. Tablet formlarının çap büyüklüğünü düşünerek 3D tabletlerin hazırlanma mümkünlüğü önerilmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abdalla, A., Klein, S., & Mader, K. (2008). A new self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for poorly soluble drugs: characterization, dissolution, in vitro digestion and incorporation into solid pellets. *European journal of pharmaceutical sciences*, 35(5), 457-464.
- Abdelkader, H., & Fathalla, Z. (2018). Investigation into the emerging role of the basic amino acid L-lysine in enhancing solubility and permeability of BCS class II and BCS class IV drugs. *Pharmaceutical research*, 35(8), 1-18.
- Alghananim, A., Özalp, Y., Mesut, B., Serakinci, N., Özsoy, Y., & Güngör, S. (2020). A Solid Ultra Fine Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) of Deferasirox for Improved Solubility: Optimization, Characterization, and In Vitro Cytotoxicity Studies. *Pharmaceuticals*, 13(8), 162.
- Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1994). A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. 12, 413-420.
- Anton, N., & Vandamme, T. F. (2010). Nano-emulsions and micro-emulsions: clarification of the critical differences. *Pharmaceutical Research*, 28, 978-985.
- Aston Chemical. (2017). <https://www.aston-chemicals.com/single-product?id=258> adresinden alındı
- Babu, N. J., & Nangia, A. (2011). Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. *Cryst. Growth Des.*, 11, 2662-2679.
- BASF. (2019). <https://www.homecare-and-i-and-i.basf.com/products> adresinden alındı
- Beig, A., Miller, J. M., & Dahan, A. (2012). Accounting for the solubility–permeability interplay in oral formulation development for poor water solubility drugs: the effect of PEG-400 on carbamazepine absorption. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 81(2), 386-391.
- Betageri, G. V. (2008). Enhancement of dissolution of poorly water-soluble drugs using proliposomes. *Am. Pharm. Rev.*, 11.
- Bhakay, A., Azad, M., Bilgili, E., & Dave, R. (2014). Redispersible fast dissolving nanocomposite microparticles of poorly water-soluble drugs. *International J. Pharm.*, 461, 367-379.

- Bhana, N., Foster, R. H., Ploskey, G. L., & Olney, R. (2001). Olanzapine. *Drugs*, 61(1), 111-161.
- Blume, H. H., & Schug, B. S. (1999). The biopharmaceutics classification system (BCS): class III drugs—better candidates for BA/BE waiver? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(2), 117-121.
- Blume, H. H., & Schug, B. S. (1999). The biopharmaceutics classification system (BCS): class III drugs—better candidates for BA/BE waiver? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(2), 117-121.
- Bolko, K., Zvonar, A., & Gašperlin, M. (2014). Simulating the digestion of lipid-based drug delivery systems (LBDDS): overview of in vitro lipolysis models. *Acta Chimica Slovenica*, 61(1).
- BP. (2017). British pharmacopeia: <https://www.pharmacopoeia.com/> adresinden alındı
- Butler, J. M., & Dressman, J. B. (2010). The developability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development. *Journal of pharmaceutical sciences*, 99(12), 4940-4954.
- Cabaleiro, T., López-Rodríguez, R., Ochoa, D., Roman, M., Novalbos, J., & Abad-Santos, F. (2013). Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects. *Human Psychopharmacology*, 28(3), 205-214.
- Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Ptak, L. R., & Beasley, C. M. (1999). Olanzapine: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile. *Clinical Pharmacokinetics*, 37, 177-193.
- Čerpnjak, K., Zvonar, A., Gašperlin, M., & Vrečer, F. (2013). Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Acta pharmaceutica*, 63(4), 427-445.
- Chauhan, G., Shaik, A. A., Kulkarni, N. S., & Gupta, V. (2020). The preparation of lipid-based drug delivery system using melt extrusion. *Drug Discovery Today*.
- Constantinides, P. P. (1995). Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects. *Pharmaceutical research*, 12(11), 1561-1572.
- Constantinides, P. P., & Wasan, K. M. (2007). Lipid formulation strategies for enhancing intestinal transport and absorption of P-glycoprotein (P-gp) substrate drugs: in vitro/in vivo case studies. *Journal of pharmaceutical sciences*, 96(2), 235-248.

- Czajkowska-Kośnik, A., Szekalska, M., Amelian, A., Szymańska, E., & Winnicka, K. (2015). Development and evaluation of liquid and solid self-emulsifying drug delivery systems for atorvastatin. *Molecules*, 20(12), 21010-21022.
- Dahan, A., & Hoffman, A. (2008). Rationalizing the selection of oral lipid based drug delivery systems by an in vitro dynamic lipolysis model for improved oral bioavailability of poorly water soluble drugs. *Journal of controlled release*, 129(1), 1-10.
- Dahan, A., Beig, A., Lindley, D., & Miller, J. M. (2016). The solubility–permeability interplay and oral drug formulation design: Two heads are better than one. *Advanced drug delivery reviews*, 101, 99-107.
- Date, A. A., & Nagarsenker, M. S. (2007). Design and evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for cefpodoxime proxetil. *International journal of pharmaceutics*, 329(1-2), 166-172.
- Dave, V. S., Gupta, D., Yu, M., Nguyen, P., & Varghese Gupta, S. (2017). Current and evolving approaches for improving the oral permeability of BCS Class III or analogous molecules. *Drug development and industrial pharmacy*, 43(2), 177-189.
- Dixit, M., Kini, A. G., & Kulkarni, P. K. (2011). Enhancing the aqueous solubility and dissolution of olanzapine using freeze-drying. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47(4), 743-749.
- Dobson, C. L., Davis, S. S., Chauhan, S., Sparrow, R. A., & Wilding, I. R. (1999). The effect of oleic acid on the human ileal brake and its implications for small intestinal transit of tablet formulations. *Pharmaceutical research*, 16(1), 92-96.
- Dokania, S., & Joshi, A. K. (2015). Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS)—challenges and road ahead. *Drug delivery*, 22(6), 675-690.
- Drewe, J. (1992). Enhancement of the oral absorption of cyclosporin in man. *British journal of clinical pharmacology*, 34(1), 60-64.
- drugbank. (2020). <https://go.drugbank.com/drugs/DB00334> adresinden alındı
- Duggan, L., Fenton, M., Rathbone, J., Dardennes, R., El-Dosoky, A., & Indran, S. (2005). Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.
- EMA. (2018). European Medical Agency: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5_en.pdf adresinden alındı

- Erickson, K. K., Zhu, J., & Lazarus, P. (2011). Olanzapine metabolism and the significance of the UGT1A448V and UGT2B1067Y variants. *Pharmacogenetics and genomics*, 21(9), 539.
- Fagerholm, U. (2008). The role of permeability in drug ADME/PK, interactions and toxicity—presentation of a permeability-based classification system (PCS) for prediction of ADME/PK in humans. *Pharmaceutical research*, 25(3), 625-638.
- FDA. (2008).
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Olanzapine_tab_20592_RC8-08.pdf adresinden alındı
- FDA. (2017). Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov/media/70963/download> adresinden alındı
- Feeney, O. M., Crum, M. F., McEvoy, C. L., Trevaskis, N. L., Williams, H. D., Pouton, C. W., & Porter, C. J. (2016). 50 years of oral lipid-based formulations: provenance, progress and future perspectives. *Advanced drug delivery reviews*, 101, 167-194.
- Flanagan, T. (2019). Potential for pharmaceutical excipients to impact absorption: A mechanistic review for BCS Class 1 and 3 drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 141, 130-138.
- Fuji Chemical. (2017).
https://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter_pharma_0805.html adresinden alındı
- Fulton, B., & Goa, K. L. (1997). Olanzapine. *Drugs*, 53(2), 281-298.
- gattefosse. (2019). <https://www.gattefosse.com/> adresinden alındı
- Ghadi, R., & Dand, N. (2017). BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. *Journal of Controlled Release*, 248, 71-95.
- Ghasemiyeh, P., & Mohammadi-Samani, S. (2018). Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: applications, advantages and disadvantages. *Research in pharmaceutical sciences*, 13(4), 288.
- Ghebremeskel, A. N., Vemavarapu, C., & Lodaya, M. (2007). Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: selection of polymer–surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability. *International J. Pharm*, 328, 119-129.
- Grace. (2017). https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/M458_SyloidXDP_Flyer_final2_HR.pdf adresinden alındı

- Groschwitz, K. R., & Hogan, S. P. (2009). Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *Journal of allergy and clinical immunology*, 124(1), 3-20.
- Gupta, S., Chavhan, S., & Sawant, K. K. (2011). Self-nanoemulsifying drug delivery system for adefovir dipivoxil: design, characterization, in vitro and ex vivo evaluation. *Colloids and surfaces A: physicochemical and engineering aspects*, 392(1), 145-155.
- Gursoy, R. N., & Benita, S. (2004). Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. 58(3), 173-182.
- Hamed, R., Awadallah, A., Sunoqrot, S., Tarawneh, O., Nazzal, S., AlBaraghtli, T., & Abbas, A. (2016). pH-dependent solubility and dissolution behavior of carvedilol—case example of a weakly basic BCS class II drug. *Aaps Pharmscitech*, 17(2), 418-426.
- Hauss, D. J. (2007). Oral lipid-based formulations. *Advanced drug delivery reviews*, 59(7), 667-676.
- Heimbach, T., Fleisher, D., & Kaddoumi, A. (2007). Overcoming poor aqueous solubility of drugs for oral delivery. *In Prodrugs*, 157-215.
- Jamzad, S., & Fassihi, R. (2006). Role of surfactant and pH on dissolution properties of fenofibrate and glipizide—a technical note. 7, E17-E22.
- Jannin, V., Musakhanian, J., & Marchaud, D. (2008). Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations. *Advanced drug delivery reviews*, 60(6), 734-746.
- Jinno, J., Oh, D. M., Crison, J. R., & Amidon, G. L. (tarih yok). Dissolution of ionizable water-insoluble drugs: the combined effect of pH and surfactant. *J. Pharm Science*, 89, 268-274.
- Kalepu, S., Manthina, M., & Padavala, V. (2013). Oral lipid-based drug delivery systems—an overview. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 3(6), 361-372.
- Katstra, W. E., Palazzolo, R. D., Rowe, C. W., Giritlioglu, B., Teung, P., & Cima, M. J. (2000). Oral dosage forms fabricated by Three Dimensional Printing. *Journal of controlled release*, 66(1), 1-9.
- Kawabata, Y., Wada, K., Nakatani, M., Yamada, S., & Onoue, S. (2011). Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications. *International journal of pharmaceutics*, 420(1), 1-10.

- Kazi, M., Al-Qarni, H., & Alanazi, F. K. (2017). Development of oral solid self-emulsifying lipid formulations of risperidone with improved in vitro dissolution and digestion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*(114), 239-249.
- Kazi, M., Al-Swairi, M., Ahmad, A., Raish, M., Alanazi, F. K., Badran, M. M., & Hussain, M. D. (2019). Evaluation of self-Nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for poorly water-soluble Talinolol: preparation, in vitro and in vivo assessment. *Frontiers in pharmacology*, 10, 459.
- Kesarwani, P., Rastogi, S., Bhalla, V., & Arora, V. (2014). International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 5(8), 3123.
- Kohli, K., Chopra, S., Dhar, D., Arora, S., & Khar, R. K. (2010). Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability. *Drug discovery today*, 15(21-22), 958-965.
- Krstić, M., Medarević, D., Đuriš, J., & Ibrić, S. (2018). Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) and self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) as lipid nanocarriers for improving dissolution rate and bioavailability of poorly soluble drugs. *In Lipid nanocarriers for drug targeting*, 473-508.
- Krull, S. M., Susarla, R., Afolabi, A., Li, M., Ying, Y., Iqbal, Z., & Dave, R. N. (2015). Polymer strip films as a robust, surfactant-free platform for delivery of BCS Class II drug nanoparticles. *International journal of pharmaceutics*, 489(1-2), 45-57.
- Lakshmi, P., & Ashwini, K. G. (2010). Nanosuspension technology. *International Journal Pharmaceutical Science*, 2, 35-40.
- Lawrence, X. Y., Ellison, C. D., Conner, D. P., Lesko, L. J., & Hussain, A. S. (2001). Influence of drug release properties of conventional solid dosage forms on the systemic exposure of highly soluble drugs. *AAPS pharmsci*, 3(3), 86-92.
- Lipinski, C. A. (2002). Poor aqueous solubility—an industry wide problem in drug discovery. *Am Pharm Rev*, 5(3), 82-85.
- Mahapatra, A. K., Murthy, P. N., Swadeep, B., & Swain, R. P. (2014). Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): An update from formulation development to therapeutic strategies. *International Journal PharmTech Research*, 6(2), 546-568.
- Mesut, B., Şahin, Ş. H., & Özsoy, Y. (2020). Budesonide-Loaded Self-Nanoemulsion Formulations Optimisation and Characterisation Studies. *Latin American journal of pharmacy*, 39(7), 1368-1378.

- Montgomery, W., Treuer, T., Karagianis, J., Ascher-Svanum, H., & Harrison, G. (2012). Orally disintegrating olanzapine review: effectiveness, patient preference, adherence, and other properties. *Patient preference and adherence*, 6(109).
- Mu, H., Holm, R., & Müllertz, A. (2013). Lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drugs. *International journal of pharmaceutics*, 453(1), 215-224.
- Nazzal, S., Smalyukh, I. I., Lavrentovich, O. D., & Khan, M. A. (2002). Preparation and in vitro characterization of a eutectic based semisolid self-nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of ubiquinone: mechanism and progress of emulsion formation. *International journal of pharmaceutics*, 235(1-2), 247-265.
- Pandey, A., Mittal, A., Chauhan, N., & Alam, S. (2014). Role of surfactants as penetration enhancer in transdermal drug delivery system. *J Mol Pharm Org Process Res*, 2(113), 2-7.
- Parmar, N., Singla, N., Amin, S., & Kohli, K. (2011). Study of cosurfactant effect on nanoemulsifying area and development of lercanidipine loaded (SNEDDS) self nanoemulsifying drug delivery system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 86(2), 327-338.
- Patel, M. R., Patel, R. B., Parikh, J. R., Bhatt, K. K., & Kundawala, A. J. (2007). Microemulsions: as novel drug delivery vehicle. *Latest Reviews*, 5(6).
- Patel, V. R., & Agrawal, Y. K. (2011). Nanosuspension: An approach to enhance solubility of drugs. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 2(2), 81.
- Patravale, V. B., Date, A. A., & Kale, A. A. (2003). Oral self micro emulsifying system: potential in drug delivery system. *Pharma Technology Express Pharma Pulse special feature*, 29, 44-48.
- Pharma Excipients*. (2017). <https://www.pharmaexcipients.com/product/neusilin-us2/adresinden-alindi>
- Porter, C. J., & Charman, W. N. (2001). In vitro assessment of oral lipid based formulations. *Advanced drug delivery reviews*, 50, 127-147.
- Pouton, (W). C.
- Pouton, C. W. (2000). Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and 'self-microemulsifying' drug delivery systems. *European journal of pharmaceutical sciences*, 11, 93-98.

- Pouton, C. W. (2006). Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European journal of pharmaceutical sciences*, 29(3-4), 278-287.
- Pouton, C. W., & Porter, C. J. (2008). Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies. *Advanced drug delivery reviews*, 60(6), 625-637.
- Quan, G., Niu, B., Singh, V., Zhou, Y., Wu, C. Y., Pan, X., & Wu, C. (2017). Supersaturable solid self-microemulsifying drug delivery system: precipitation inhibition and bioavailability enhancement. *International journal of nanomedicine*, 12(8801).
- Rahman, M. A., Hussain, A., Hussain, M. S., Mirza, M. A., & Iqbal, Z. (2013). Role of excipients in successful development of self-emulsifying/microemulsifying drug delivery system (SEDDS/SMEDDS). *Drug development and industrial pharmacy*, 39(1), 1-19.
- Rajendraprasad, N., & Basavaiah, K. (2009). Determination of olanzapine by spectrophotometry using permanganate. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(3), 539-550.
- Rani, S., Rana, R., Saraogi, G. K., Kumar, V., & Gupta, U. (2019). Self-emulsifying oral lipid drug delivery systems: advances and challenges. *AAPS PharmSciTech*, 20(3), 1-12.
- Rebeka, J., Jerneja, O., Igor, L., Boštjan, P., Aleksander, B., Simon, Z., & Albin, K. (2019). PBPK absorption modeling of food effect and bioequivalence in fed state for two formulations with crystalline and amorphous forms of BCS 2 class drug in generic drug development. *AAPS PharmSciTech*, 20(2), 1-10.
- Sakure, K., Kumari, L., & Badwaik, h. (2020). Development and evaluation of solid dispersion based rapid disintegrating tablets of poorly water-soluble anti-diabetic drug. *Journal of Drug. Delivery Science and Technology*.
- Sarmah, K. K., Sarma, A., Roy, K., Rao, D. R., & Thakuria, R. (2016). Olanzapine salts and diversity in molecular packing. *Crystal Growth & Design*, 16(2), 1047-1055.
- Sastry, S. V., Nyshadham, J. R., & Fix, J. A. (2000). Recent technological advances in oral drug delivery—a review. *Pharmaceutical science & technology today*, 3(4), 138-145.
- Sathirakul, K., Chan, C., Teng, L., Bergstrom, R. F., Yeo, K. P., & Wise, S. D. (2003). Olanzapine pharmacokinetics are similar in Chinese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 56, 184-187.

- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug solubility: importance and enhancement techniques. *International Scholarly Research Notices*.
- Savla, R., Browne, J., Plassat, V., Wasan, K. M., & Wasan, E. K. (2017). Review and analysis of FDA approved drugs using lipid-based formulations. *Drug development and industrial pharmacy*, 43(11), 1743-1758.
- Shah, I. (2011). Development and characterization of oil-in-water nanoemulsions from self-microemulsifying mixtures.
- Shah, N. H., Carvajal, M. T., Patel, C. I., Infeld, M. H., & Malick, W. A. (1994). Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) with Polyglycolized Glycerides for Improving In Vitro Dissolution and Oral Absorption of Lipophilic Drugs. *International Journal Pharmaceutical*, 106, 15-23.
- Shah, v. p., & Amidon, g. l. (2014). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *The AAPS journal*, 16(5), 413-420.
- Shankarrao, K. A., Mahadeo, G. D., & Balavantrao, K. P. (2010). Formulation and in-vitro evaluation of orally disintegrating tablets of olanzapine-2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex. *Iranian journal of pharmaceutical research*, 9(4), 335.
- Shirley, M., & Perry, C. M. (2014). Aripiprazole (ABILIFY MAINTENA®): a review of its use as maintenance treatment for adult patients with schizophrenia. *Drugs*, 74(10), 1097-1110.
- Sievens-Figueroa, L., Bhakay, A., Jerez-Rozo, J. I., Pandya, N., Romañach, R. J., Michniak-Kohn, B., & Davé, R. N. (2012). Preparation and characterization of hydroxypropyl methyl cellulose films containing stable BCS Class II drug nanoparticles for pharmaceutical applications. *International journal of pharmaceutics*, 423(2), 496-508.
- Soares-Sobrinho, J. L., de La Roca Soares, M. F., Rolim-Neto, P. J., & Torres-Labandeira, J. J. (2011). Physicochemical study of solid-state benznidazole–cyclodextrin complexes. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 106(2), 319-325.
- Sugano, K., Okazaki, A., Sugimoto, S., Tavornvipas, S., Omura, A., & Mano, T. (2007). Solubility and dissolution profile assessment in drug discovery. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 22(4), 225-254.
- Sugano, T., & Tereda, K. (2015). Rate-and extent-limiting factors of oral drug absorption: theory and applications. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104(9), 2777-2788.

- Tran, P. H., Lee, B. J., & Tran, T. T. (2021). Strategies and formulations of freeze-dried tablets for controlled drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*(120373).
- Tsume, y., Mudie, d. m., Langguth, p., Amidon, G. E., & Amidon , G. L. (2014). The Biopharmaceutics Classification System: subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 152-163.
- Ulprospector. (tarih yok).
<https://www.ulprospector.com/en/eu/PersonalCare/Detail/4728/238202/FLORITE-R>
 adresinden alındı
- USP. (2017). United States Pharmacopeia: <https://www.uspnf.com/notices/solubility-measurements> adresinden alındı
- Verma, R. K., Mishra, B., & Garg, S. (2000). Osmotically controlled oral drug delivery. *Drug development and industrial pharmacy*, 26(7), 695-708.
- Visser, M. R., Baert, L., van't Klooster, G., Schueller, L., Geldof, M., Vanwelkenhuysen, I., & Hinrichs, W. L. (2010). Inulin solid dispersion technology to improve the absorption of the BCS Class IV drug TMC240. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 74(2), 233-238.
- Wani, R. A., Dar, M. A., Chandel, R. K., Rather, Y. H., Haq, I., Hussain, A., & Malla, A. A. (2015). Effects of switching from olanzapine to aripiprazole on the metabolic profiles of patients with schizophrenia and metabolic syndrome: a double-blind, randomized, open-label study. *11*(685).
- Willmann, S., Schmitt, W., Keldenich, J., Lippert, J., & Dressman, J. B. (2004). A physiological model for the estimation of the fraction dose absorbed in humans. *Journal of medicinal chemistry*, 47(16), 4022-4031.
- Yadav, O. P., Yadav, Y. K., Das, A. R., Dey, T., Kakkar, S., & Singla, M. L. (2011). Catalytic oxidation of carbonmonoxide using platinum nanoparticles synthesized in microemulsion. *Asian Journal Scientist Research*, 1, 79-84.
- Yu, L. X., Amidon, G. L., Amidon, J. E., Zhao, H., Mehta, M. U., Conner, D. P., & Hussain, A. S. (2002). Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. *Pharmaceutical research*, 19(7), 921-925.
- Yu, L. X., Amidon, G. L., Polli, J. E., Zhao, H., Mehta, M. U., Conner, D. P., . . . Hussain, A. S. (2002). Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. *Pharmaceutical Research*, 19(7), 921-925.

- Zhang, G. G., Law, D., Schmitt, E. A., & Qiu, Y. (2004). In vitro-in vivo correlation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Advanced drug delivery reviews*, 56(3), 371-390.
- Zhou, Z., Dunn, C., Khadra, I., Wilson, C. G., & Halbert, G. W. (2017). Statistical investigation of simulated fed intestinal media composition on the equilibrium solubility of oral drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99, 95-104.
- Zubiar, P., Soria-Chacartegui, P., Koller, D., Navares-Gómez, M., Ochoa, D., Almenara, S., & Abad-Santos, F. (2021). Impact of polymorphisms in transporter and metabolizing enzyme genes on olanzapine pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133(111087).





İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

DÜŞÜK ÇÖZÜNÜRLÜK GÖSTEREN İLAÇLARIN ÇÖZÜNME HIZLARININ İYİLEŞTİRİLMESİNE YÖNELİK ÇALIŞMALAR

ORJİNALLİK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

%**1**

2

acikerisim.istanbul.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

3

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

4

Submitted to Istanbul University

Öğrenci Ödevi

<%**1**

5

Submitted to TechKnowledge Turkey

Öğrenci Ödevi

<%**1**

6

KOSTAKOĞLU, Elif, Anıl, ALPTEKİN, Köksal, KIVIRCIK, Berna Binnur, KABAKÇI, Elif, TUNCA, Zeliha and GÖĞÜŞ, Ahmet. "Şizofrenik hastalarda olanzapin ve klorpromazinin etki ve güvenliğinin karşılaştırılması", TUBİTAK, 2001.

Yayın

<%**1**

7

www.scribd.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

