

Çözünürlüğü Düşük Olan Etken Maddeler İçin Farmasötik Yaklaşımlar ve Aprepitantın Çözünürlüğü

Hakan NAZLI* , Burcu MESUT** , Yıldız ÖZSOY***,°

Pharmaceutical Approaches for Low Solubility Agents and Solubility of Aprepitant

SUMMARY

Advances in technology have broken new ground in the area of new active pharmaceutical ingredients discovery. Although the number of newly discovered active ingredients increases, only a few of them manage to survive for further development. Even if some of the discovered active ingredients have appropriate pharmacological activity, they are eliminated in the early stages of drug development due to their undesired physicochemical properties. Most of the time low solubility leads to bioavailability problems. Increasing the solubility and hence bioavailability of an active pharmaceutical ingredient is an integral part of pharmaceutical technology and development. In the first part of this review, information about the methods that can be used to increase the solubility is given. In the second part, studies aiming to increase the solubility of aprepitant, a low-solubility active ingredient, are discussed.

Key Words: Solubility, Bioavailability, Solubility Enhancement Techniques, Particle Size Reduction, Solid Dispersions, Aprepitant

Çözünürlüğü Düşük Olan Etken Maddeler İçin Farmasötik Yaklaşımlar ve Aprepitantın Çözünürlüğü

ÖZ

Gelişen teknoloji yeni etken maddelerin tasarlanması ve keşfedilmesi konularında çağ atlanmasını sağlamıştır. Her ne kadar yeni bulunan etken madde sayısı artsa da bunların çok az bir kısmı geliştirilmeye değer olarak seçenekler arasında kalmayı başarabilmektedir. Keşfedilen bazı etken maddeler uygun farmakolojik aktiviteye sahip olsa dahi, uygun olmayan fizikokimyasal özellikleri nedeniyle ilaç geliştirme basamaklarının daha ilk aşamalarında elenmektedir. Geliştirilmeye devam edildiklerinde ise ilerleyen aşamalarda düşük biyoyararlanım sorunları ile karşılaşmaktadır. Çoğu zaman, görülen biyoyararlanım sorunlarının temelindeki neden etken maddenin çözünürlüğünün düşük olmasıdır. Bu özellikteki etken maddelerin çözünürlüklerinin ve dolayısıyla biyoyararlanımlarının artırılması farmasötik teknolojideki çalışma alanlarının önemli bir bölümünü kapsamaktadır. Bu derleme çalışmasının ilk bölümünde çözünürlüğü düşük etken maddelerin çözünürlüğünü arttırmada kullanılacak yöntemlerle ilgili bilgiler verilmiş, ikinci kısımda ise çözünürlüğü düşük bir etken madde olan aprepitantın çözünürlüğünü artırma hedefli çalışmalar ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Çözünürlük, Biyoyararlanım, Çözünürlük Artırma Teknikleri, Partikül Boyutu Küçültme, Katı Dispersiyonlar, Aprepitant

Received: 11.11.2020

Revised: 12.05.2021

Accepted: 18.05.2021

* ORCID: 0000-0001-5763-1450, Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 22030, Merkez, Edirne, Türkiye

** ORCID: 0000-0003-2838-1688, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 34116, Beyazıt, İstanbul, Türkiye

*** ORCID: 0000-0002-9110-3704, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 34116, Beyazıt, İstanbul, Türkiye

° Corresponding Author: Yıldız ÖZSOY

Tel: +90 0212 440 00 00-13498; e-mail: yozsoy@istanbul.edu.tr,

GİRİŞ

Günümüzde ilaç uygulamasının en basit, hızlı ve tercih edilen şekli ilaçların oral yoldan verilmesidir. Hasta açısından düşünüldüğünde bir ilacın kolayca yutularak alınması oldukça rahattır. Diğer yollar ile kıyaslandığında oral uygulamada hastanın tedaviye olan uyuncu daha yüksek olduğundan tedavinin başarı şansı artmaktadır (Jaskirat, Manpreet, & Harikumar, 2013). Oral dozaj formlarının diğerlerine göre çok sayıda üstünlüğü bulunmakla birlikte etken maddelerin gastrointestinal sistem sıvılarındaki çözünürlüğünün düşük olması oral uygulamadaki en büyük engellerdendir (Kurmi, 2016). Farmasötik kimyada ve yüksek hızlı ilaç tarama teknolojilerindeki gelişmeler, etken maddelerin keşfi sürecinde çığır açmış, uygun farmakolojik aktiviteye sahip çok sayıda molekül geliştirilmiştir. Ancak bu moleküllerin çoğu yüksek lipofiliklik, düşük su çözünürlüğü ve yüksek moleküler ağırlık gibi istenmeyen çeşitli fizikokimyasal özelliklere sahiptir (Bajaj, 2012). Son yıllarda, terapötik etkisi yüksek, fakat su çözünürlüğü düşük olan etken maddelerin toplam ilaçların yaklaşık % 25-40'ı olduğu tahmin edilmektedir. Zayıf çözünürlük, gastrointestinal sistemde absorpsiyonu düşürür ve sonuç olarak bu ilaçların klinik kullanımlarını sınırlandırır (Bikiaris, 2011). Dolayısıyla bunların ilaç olarak kullanılabilmesi için uygun formülasyonlarının hazırlanması ilaç endüstrisi için oldukça zorlu bir süreç olmaktadır (Kurmi, 2016).

Çözünürlük belirli bir miktardaki çözücüde çözünen maksimum madde miktarı olarak tanımlanır. Sayısal olarak belirli bir sıcaklıktaki doygun çözeltinin konsantrasyonunun bulunmasıyla belirlenir. Tablo 1'de çözünürlükle ilgili çeşitli tanımlamalar verilmiştir (Verma, 2011).

Kesin bir limit olarak kabul edilmemekle birlikte çözünürlük %1'in (10mg/mL) altına indikçe etken maddenin farmakolojik etkisini göstermesi güçleşmektedir (P. Sharma, 2012). 37 °C'de pH 1-7 aralığında su çözünürlüğü 10mg/ml'nin altında olan ilaçlar potansiyel biyoyararlanım problemleri gösterirler (Semalty, 2014). Sudaki düşük çözünürlük, temel olarak yüksek lipofiliklik ve yavaş çözünmeye yol açan güçlü moleküller arası kuvvetler olmak üzere iki önemli parametreye bağlıdır (Seo, 2003).

İlaç çözünürlüğünün farmasötik teknoloji açısından önemi, ilacın ancak çözülmüş halde emilebilmesinin mümkün olmasındadır. Çözünürlük basamağı ilacın oral biyoyararlanımı açısından en önemli basamaklardan biridir (S. K. Patil, 2011). Ayrıca su çözünürlüğü düşük olan ilaçların farmakokinetik parametreleri genellikle birey içi ve bireyler arası büyük değişkenlik gösterir. Bu durum ilaç geliştirmede Faz I çalışmalarının tasarlanmasını ve yürütülmesini çok zorlaştırır. Doz-yanıt eğrilerinin değerlendirilmesi, doz önerisi ve optimizasyonunun yapılması zorlaşır. Suda çözünmeyen ilaçlar genellikle gıda-ilaç etkileşimi gibi ilaç etkileşimleri için de daha yüksek eğilime sahiptir. Tüm bu durumlar terapötik penceresi dar olan ilaçlar için daha da önemli bir problem haline gelir (S. Jain, 2012).

Tablo 1. Çözünürlük Tanımlaması (EP7.0, 2010; USP30-NF25, 2007)

Tanım	1 birim çözünen için gereken çözücü
Çok çözünür	<1
Serbestçe çözünür	1-10
Çözünür	10-30
Eser miktarda çözünür	30-100
Az çözünür	100-1.000
Çok az çözünür	1.000-10.000
Çözünmez	>10.000

Çözünme olayı, çözünen madde içindeki iyonlar arası veya moleküller arası bağların kırılmasını, çözücü içinde boşluk sağlamak için çözücü moleküllerinin ayrılmasını ve çözücü ile çözünen molekül veya iyon arasındaki etkileşimi içerir (A. N. Patil, 2017).

İlaçlar çözünürlüklerine ve membran geçirgenliklerine göre Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS) adı altında gruplara ayrılmıştır. Bu sınıflandırma sistemi dört alt sınıftan oluşmaktadır. Sınıfların özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Özellikle sınıf II ve sınıf IV'te bulunan ilaçların gastrointestinal sis-

temdeki çözünürlüklerinin ve çözünme hızlarının artırılması biyoyararlanımlarının artmasını sağlayabilmektedir (Kawabata, 2011).

Tablo 2. BCS sınıflandırma sistemi (Kawabata, 2011)

BCS Sınıfı	Çözünürlük	Geçirgenlik
I	Yüksek	Yüksek
II	Düşük	Yüksek
III	Yüksek	Düşük
IV	Düşük	Düşük

BCS'ye göre ilacın kullanımdaki en yüksek dozu, pH 1-7,5 aralığında 250mL suda çözünebiliyorsa ilaç yüksek çözünürlüklü, ilacın emilimi verilen dozun %90'ından büyük ise de ilacın yüksek geçirgenliğe sahip olduğu kabul edilir. Ayrıca ilacın etiket dozunun %85'inden fazlası 30 dakika içinde çözünüyorsa ilacın hızla çözüldüğü kabul edilir (Kawabata et al., 2011). Çözünme hızı kavramı Noyes-Whitney eşitliği (1) ile açıklanabilir (D. Horter & Dressman, 2001).

$$\frac{dC}{dt} = \frac{A \cdot D}{h} x (C_s - C) \quad (1)$$

dC/dt = çözünme hızı,

A =yüzey alanı, D =çözünen maddenin difüzyon sabiti, h =difüzyon yüzeyi katmanının kalınlığı,

C_s =çözünürlük, C =herhangi bir t anındaki konsantrasyon

Denklemden görüldüğü gibi çözünürlük (C_s), halihazırda çözülmüş ilaç konsantrasyonu (C), difüzyon tabakasının kalınlığı (h), çözünmenin gerçekleştiği yüzey alanı (A) ve difüzyon katsayısı (D) çözünme hızı için kritik faktörlerdir (D. Horter ve Dressman, 2001). Çözünme olayı sink koşulda gerçekleştiğinde C_s değeri C 'ye göre çok daha büyük olacaktır. İlaç moleküllerinin sudaki difüzyon katsayısı göreceli olarak yüksektir ve difüzyon katmanının kalınlığını in vivo ortamda değiştirmek mümkün değildir. Bu nedenle formülasyon stratejileri çözünürlüğü veya yüzey alanını artırmaya odaklıdır (S. Jain, 2015). Çözünme hızı genellikle bir ilacın emiliminde hız kısıtlayıcı olduğundan ilacın ıslanabilme özelliğinin ve yüzey alanının artışı biyoyararlanımın iyileşmesi sağlar (Jas-

kirat, 2013). İlaçların çözünürlüğü (C_s), partikül boyutu, sıcaklık, basınç, çözücü ve çözünen maddenin kimyasal yapısı, molekül boyutu, molekülün polaritesi, polimorfizm gibi özelliklerden etkilenir (Kurmi, 2016; A. N. Patil, 2017; S. K. Patil, 2011).

1. Çözünürlüğü artırmada kullanılan yaklaşımlar

Sudaki çözünürlüğü zayıf olan ilaçların çözünürlüğünü ve çözünme hızını iyileştirmek için farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu yaklaşımlar genellikle yüzey alanını artırmak için partikül boyutunun küçültülmesi, yüzey etken maddelerin kullanılması, suda çözünür komplekslerin hazırlanması, etken maddenin kristal yapısının değiştirilmesi, ön ilaç veya ilacın tuz formları gibi etken maddede kimyasal modifikasyonlar yapılması gibi yaklaşımları içerir (Bikaris, 2011).

İlaçların çözünürlüğünü arttırmada kullanılan teknikler Şekil 1'de özetlenmiştir.

İlaçların çözünürlüğünü arttırmada kullanılan tekniklere ait bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

1.1. Ön İlaç Oluşturma

Vücutta bazı kimyasal veya biyolojik dönüşümler geçirerek farmakolojik olarak aktif bileşiğe dönüşen ilaçlar ön ilaç olarak tanımlanmaktadır. Ön ilaçların kendisi genellikle farmakolojik olarak inaktif bileşiklerdir (Hussain & Rytting, 1974). Bu yöntem çözünürlüğü, metabolik stabiliteyi, geçirgenliği artırmak ve toksisiteyi azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ön ilaç hazırlama stratejisi, ya polar kısım ilavesiyle (fosfat veya ester grupları gibi) ya da aktif ilacın kristal yapısındaki değişikliklerle gerçekleştirilir (S. Jain et al., 2015). Örneğin valgansiklovir ve valasiklovir sırasıyla gansiklovir ve asiklovirin valin esterleridir. Fosaprepitant aprepitantin fosfatlanmış türevi olup intravenöz (I.V.) olarak kullanım için geliştirilmiştir. Ön ilaç yaklaşımı kullanılarak ana ilaçların çözünürlüklerinde ve dolayısıyla biyoyararlanımlarında artış elde edilmiştir (S. Jain et al., 2015; Lasseter et al., 2007).

Kimyasal modifikasyon	Çözücüde değişiklikler	Fiziksel modifikasyon	Diğer
<ul style="list-style-type: none">• Ön-ilaç• Tuz oluşturma• Ko-kristalizasyon (Birlikte kristallendirme)	<ul style="list-style-type: none">• pH ayarlaması• Kosolvan kullanımı• Miselizasyon• Hidrotropi	<ul style="list-style-type: none">• Çözünür polimorfların kullanımı• Poröz yapıya yükleme• Partikül boyutu küçültme (Mikronizasyon, Nanostüpsiyon)• Fiziksel kompleksler (siklodekstrin, dendrimer)• Katı dağılımlar (amorflar)	<ul style="list-style-type: none">• Farklı nanoteknolojik yaklaşımlar (konjugatlar vb.)• Miseller• Mikro-emülsiyonlar• Nano-emülsiyonlar• Lipozomlar• Amfifilik polimerler• Lipid Taşıyıcılar (SLN)

Şekil 1. Çözünürlüğü Artırmada Kullanılan Teknikler

1.2. Tuz Oluşturma

Asidik veya bazik yapıli ilaçların çözünürlüğünü artırmada kullanılabilecek en basit ve etkili yöntemlerdendir. Asidik veya bazik ilaçların tuzları, genel olarak, karşılık gelen asit veya baz formlarından daha yüksek çözünürlüğe sahiptir. Dolayısıyla ilaç molekülü tuzuna çevrilerek çözünürlüğü artırılabilir. Örneğin fenobarbital – fenobarbital sodyum (S. K. Patil, 2011; Zaheer, 2011). 1995'ten 2006'ya kadar Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan yaklaşık 300 yeni kimyasal oluşumdan 120'si tuz formunda bulunmaktadır (Tao, Zhao, Wu, & Zhou, 2009).

1.3. Ko-kristalizasyon

Ko-kristaller iki veya daha fazla sayıda kristal yapının kovalent olmayan bağlarla bir arada tutulmasıyla elde edilir (Korotkova & Kratochvíl, 2014). Bunlar aynı zamanda moleküler kompleksler olarak da isimlendirilebilir (S. K. Patil, 2011). Ko-kristallerin solvatlardan temel farkı yapıyı oluşturan moleküllerin fiziksel halidir. Solvatlarda bu bileşenlerden biri sıvı biri katı haldeyken ko-kristallerde her ikisi de katı halde bulunur (A. V. Yadav, 2009). Bu yöntem özellikle nötral bileşiklerde tuz oluşumuna alternatif olarak kullanılabilecek bir yöntemdir. Ayrıca sınırlı sayıdaki tuz oluşturucu moleküle kıyasla genel olarak güvenli olarak kabul edilen (GRAS) listesinde, hidrojen bağı

oluşturma işlevine sahip ko-kristal oluşturucu olarak kullanabilen çok sayıda molekül mevcuttur (Sugandha, 2014). Asit-amit, asit-piridin, amit-piridin gibi çeşitli fonksiyonel grupların etkileşimi ko-kristalizasyon için büyük bir fırsat sunar (Li, 2015).

Ko-kristaller çözücü uçurulması, beraber öğütme gibi çeşitli yöntemlerle hazırlanır (S. K. Patil, 2011; Savjani, 2012). Etken maddelerin çözünürlüğünün yanında akışkanlık, yığın yoğunluğu, sıkıştırılabilirlik, ufalanabilirlik, erime noktası, higroskopik özellikleri gibi diğer fizikokimyasal özelliklerini de ko-kristalizasyon ile değiştirmek mümkündür (Korotkova & Kratochvíl, 2014). Sakarin, nikotinamid ve asetik asit ko-kristalizasyon ajanı olarak kullanılabilen maddelere örnek olarak verilebilir (Zaheer, 2011).

1.4. pH Ayarlaması

Su çözünürlüğü düşük bir ilaç molekülü asidik (proton verebilen) veya bazik (proton alabilen) kısımlara sahipse ortam pH'sının değişmesiyle çözünürlük artırılabilir. Bu yöntem kolayca uygulanabilir ancak pH değişiminde (örneğin gastrointestinal sistem boyunca veya pH'sı farklı ortamlarla seyrelme durumunda) etken maddenin çökme ihtimali vardır. Ayrıca fizyolojik olmayan uç pH değerlerinde lokal veya sistemik toksisite riski, ilacın çözünür olduğu pH değerindeki görülebilecek stabilite problemleri de göz önünde bulundurulmalıdır (Vemula, 2010).

1.5. Kosolvan Kullanımı

Suda düşük çözünürlüğe sahip olan ilaçların çözünürlükleri su ile karışabilen başka çözücüler ortama eklendiğinde genellikle artış gösterir. Bu çözücüler kosolvanlar veya yardımcı çözücüler olarak adlandırılır. Farklı polietilen glikol çeşitleri, propilen glikol, gliserin ve etanol en sık kullanılan kosolvanlardır (Zaheer, 2011). Farklı kosolvanlar birlikte kullanıldıklarında sinerjistik bir etki elde edilmesi de mümkündür (Seedher ve Agarwal, 2009). İlaç endüstrisinde sık başvurulan, basit bir yöntem olmakla birlikte önemli bir dezavantajı vardır. Çözücü ortamın seyrelmesiyle çözme kapasitesinde hızla azalma görülür. Bunun sonucunda etken madde hızla ve kontrolsüzce çöker. Suda düşük çözünürlüklü bir çok ilaç için tek başına bu teknik yeterli olmadığından, çoğu zaman diğer çözünürlük artırıcı yöntemlerle beraber kullanılır (Vemula, 2010).

1.6. Misel Aracılı Çözündürme (Miselizasyon)

Yüzey etken maddeler polar ve nonpolar bölgeler içeren, farmasötik teknolojide çok önemli bir yere sahip olan moleküllerdir. Polar grubun yüküne göre anyonik, katyonik, zwitteryonik veya non-iyonik olarak sınıflandırılırlar (S. K. Patil, 2011). Eklendikleri çözücülerin yüzey gerilimlerini düşürürler. Düşük yüzey gerilimine sahip çözeltilerde partiküllerin yüzey ıslanma özellikleri artacağından çözünürlükte de artış görülür (Hammond, 2007).

Sulu ortamlarda yüzey etken maddeler misel adı verilen, iç tarafı apolar, dış tarafı polar olan iki bölgeli sistemler oluşturlar. Sürfaktanların konsantrasyonları kritik misel konsantrasyonunun üzerine çıktığında (bu değer çoğu surfaktan için %0,05-0,10 arasındadır) çözeltideki hidrofobik ilaç molekülleri miseller içerisinde hapsedilir. Su çözünürlüğü düşük olan ilaçların çözünürlüğünde artış görülmesine sebep olan bu olay miselizasyon veya misel aracılı çözündürme olarak isimlendirilir (Vemula, 2010).

Misel aracılı çözündürme, çözünürlük artışı sağlamada bilinen en eski ve etkili tekniklerinden biridir. Kritik misel konsantrasyonu düşük, biyolojik sistemle uyumlu ve yüksek çözündürme gücüne sahip noniyono-

nik yüzey etken maddelerin ortaya çıkışı ile bu teknik daha da önem kazanmıştır. (Tayade ve Modi, 2007).

1.7. Hidrotropi

Hidrotropi ortama büyük miktarlarda ikinci bir çözünen madde eklenmesinin asıl çözülmek istenen maddenin çözünürlüğünde artış sağlaması prensibine dayanan bir çözündürme işlemidir. Hidrotrop kavramı ilk kez 1916 yılında Neuberg tarafından, yüksek konsantrasyonlarda, suda az çözünen maddelerin su çözünürlüğünü önemli ölçüde artıran anyonik organik tuzları belirtmek için kullanılmıştır (Nidhi, 2011). Çözünürlüğün artmasındaki temel mekanizma çözünen maddenin hidrotropik ajanlarla etkileşimidir (Vemula, 2010).

Hidrotrop maddeler minimum hidrotrop konsantrasyon üzerinde çözelti içerisinde yeni mikro çevreler oluşturur. Hidrotropik maddeler diğer çözünürlük artırıcı maddelerden farklı olarak özel geometrik özelliklere sahiptir. Örneğin orto, meta ve para izomerleri olan maddelerin hidrotropik özellikleri farklılık gösterir. Bu durum hidrotropiyi tuzla (salt-in) veya miseller aracılığıyla çözündürmeden farklı kılar (Kumar, 2014). Hidrotrop maddeler hem hidrofilik hem de hidrofobik bölgelere sahip olmakla birlikte misel oluşturamayacak kadar küçüktür (Kumar, 2014). Hidrotropik çözeltiler, yüzey etken madde çözeltileri gibi kolloidal özellikler göstermez ve hidrotropik ajan ile çözünen arasında zayıf bir etkileşim vardır. Bazı tipik hidrotroplar hidroksibenzenler, hidroksibenzoatlar ve benzensülfonatlardır. Bu yöntemin miselizasyon, kosolvan kullanımı, tuzla çözündürme yöntemleriyle kıyaslandığında en büyük avantajı pH'dan bağımsız olması, yüksek seçiciliğe sahip olması ve herhangi bir emülsifikasyona gerek duymamasıdır (Nidhi, 2011).

1.8. Farklı Yapıdaki Kristal (Polimorf) Kullanılması

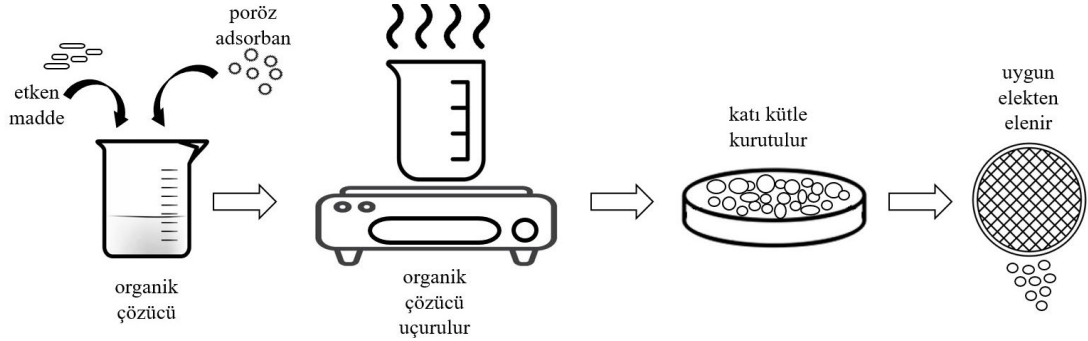
Polimorfizm, bir element veya bileşiğin birden fazla kristal formda kristallenme kabiliyetidir. Farklı ilaç polimorfları kimyasal olarak aynıdır, ancak çözünürlük, erime noktası, yoğunluk, doku, stabilite gibi özelliklerinde farklılıklar görülür, yani farklı fiziko-kimyasal özellikler sergiler (Savjani, 2012). Amorf

katıların entalpi, entropi ve serbest enerjisi, karşılık gelen kristal yapıya göre daha yüksektir. Bu yüksek serbest enerji, çözünürlük ve çözünme hızının artması ile sonuçlanır (Murdande, Pikal, Shanker, & Bogner, 2010). Genel olarak, bir ilacın susuz kristal formu, hidratlarından daha fazla çözünürlüğe sahiptir. Bunun nedeni, hidratların halihazırda suyla etkileşim halinde olmaları ve bu nedenle, su ile daha fazla etkileşim için anhidratlara (termodinamik olarak daha yüksek enerjili) kıyasla kristal parçalanması için daha az enerjiye sahip olmalarıdır. Metastabil kristal formlar da stabil polimorflara göre daha yüksek enerjiye ve dolayısıyla daha yüksek çözünürlüğe sahiptir. Bu nedenle farklı katı ilaç formlarının çözünme sıralaması amorf > metastabil polimorf > stabil polimorf şeklindedir (S. K. Patil, 2011). Öte yandan, amorf ka-

tılar, kristallere göre fiziksel olarak kararsızdır. Amorf ilaçların kristallenmeye karşı stabilitesi, farmasötik geliştirme için kritiktir çünkü kristalizasyon amorf katıların avantajlarını ortadan kaldırır (Qian, 2010).

1.9. Poröz Yapılara Yükleme

Bu yöntemde etken madde çözeltisinin çözücüsü uçurularak etken maddenin partikül boyutunun küçülmüş bir halde adsorban üzerinde çökmesi amaçlanır. Kolloidal silikon dioksit, laktöz, mannitol, çeşitli nişasta türevleri, mikrokristal selüloz, çeşitli süper dağıtıcılar (primojel, Ac-Di-Sol, Kollidon CL, sodyum nişasta glikolat) adsorban olarak kullanılabilir. Aynı zamanda bu yöntemle tozun akışını da iyileştirmek mümkün olabilmektedir (S. Jain, 2012). Bu yöntemin basamakları Şekil 2'de gösterilmiştir.

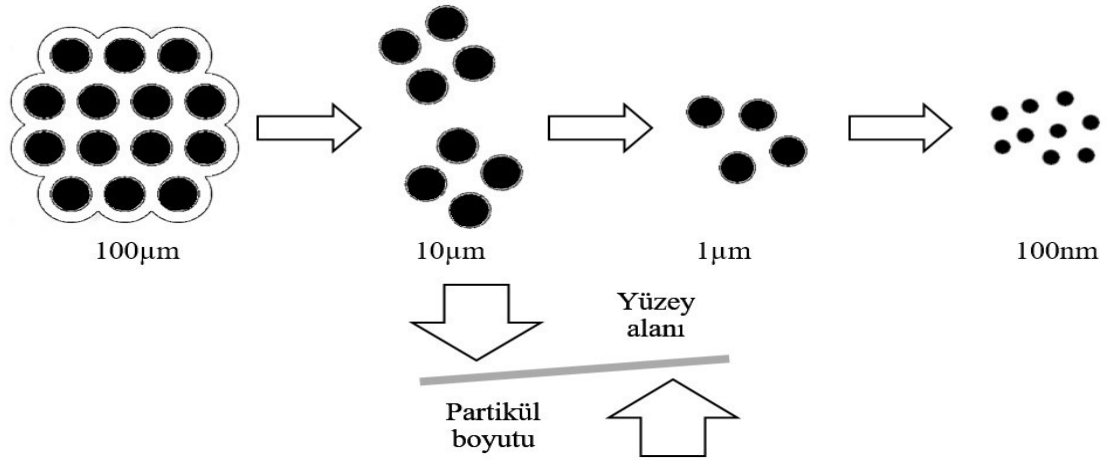


Şekil 2. Poröz yapılarla yüklemde işlem basamakları

1.10. Partikül Boyutunun Küçültülmesi

Biyoyararlanım özünde ilaç partikül boyutu ile doğrudan ilgilidir. Partikül boyutunun küçültülmesi Şekil 3'te gösterildiği gibi toplam yüzey alanını artıracığından ilacın çözünme hızını artırır. Partiküllerin geleneksel yöntemlerle küçültülmesi için çeşitli değirmenler (jet değirmenler, rotor-stator kolloid değirmenleri) mevcuttur (Vemula, 2010). Bu yöntemlerle ancak 2-5µm seviyelerine inilebilmekte olup bu seviyeler çözünürlüğün artırılabilmesi için yeterli değildir (Branham, 2012). İlaç moleküllerinin nano boyuta getirilmesinde çöktürme teknikleri, bilyalı (zirkonyum, cam veya polistirenden yapılmış) veya yüksek hızlı değirmenlerde öğütme, yüksek basınçlı homojenizasyon gibi yöntemler kullanılabilir (Savjani, 2012).

Günümüzde nanosüspansiyon/nanokristal hazırlanmasında iki farklı yaklaşım bulunmaktadır. Bunlar aşağıdan yukarı (bottom-up) ve yukarıdan aşağı (top-down) yaklaşımlarıdır. Aşağıdan yukarı yöntemlerde nanokristaller etken maddenin uygun bir çözücü içindeki çözeltisinden kontrollü bir şekilde çöktürülmesi/kristallendirilmesiyle elde edilir. Genellikle stabilizatör olarak surfaktanlar (elektrostatik stabilizasyon) ve polimerler (sterik stabilizasyon) kullanılır. Yukarıdan aşağı yaklaşımda ise yüksek hızlı, bilyalı değirmenler (NanoCrystals®), su içinde yüksek basınçlı homojenizasyon (DissoCubes®), susuz ortamda yüksek basınçlı homojenizasyon (Nanopure®), çöktürme ve yüksek basınçlı homojenizasyon kombinasyonu (NANOEDGE™) gibi yöntemler kullanılır (Bajaj, 2012; Chauhan, 2012).



Şekil 3. Partikül boyutu ve toplam yüzey alanının değişimi

Partikül boyutunun küçültülmesiyle ilgili kullanılan yöntemlerde genellikle yardımcı madde/ etken madde oranı düşüktür. Nanokristal yapılarının stabilizasyonu için kullanılan yüzey etken madde oranları genellikle yüksek olmadığından formülasyonlar iyi tolere edilirler. Maddelerin kristal formlarının amorf formlarına göre daha stabil olması yöntemin bir diğer avantajıdır. Çözünürlüğü artırmada diğer yöntemlerden sonuç alınmadığı durumlarda kullanılabilen kurtarıcı bir yöntemdir. Bununla birlikte ayrı ayrı küçük parçacıklar aglomerasyona yatkın olabileceklerinden işlem parametreleri sıkıca kontrol altında tutulmalıdır (Vemula, 2010). Yukarıdan aşağıya tekniği ile üretilen formülasyonlar, Ostwald olgunlaşması (Ostwald ripening) nedeniyle geniş bir partikül boyutu dağılımına ve düşük stabiliteye eğilimlidir (X. Zhang, 2018). Bazı durumlarda öğütme işlemi günler sürebilmekte ve bu durumda yüksek enerji sarfiyatından dolayı ilaç maliyeti yükselmektedir. Ayrıca öğütme işlemi sırasındaki yabancı madde kontaminasyonu da (bilya ve öğütücü kaynaklı) göz önünde bulundurulması gereken diğer bir faktördür (Sadeghi., 2016).

Partikül boyutunun küçültülmesinde kullanılan bir diğer yöntem ultrasonik kristalizasyondur. Bu me-

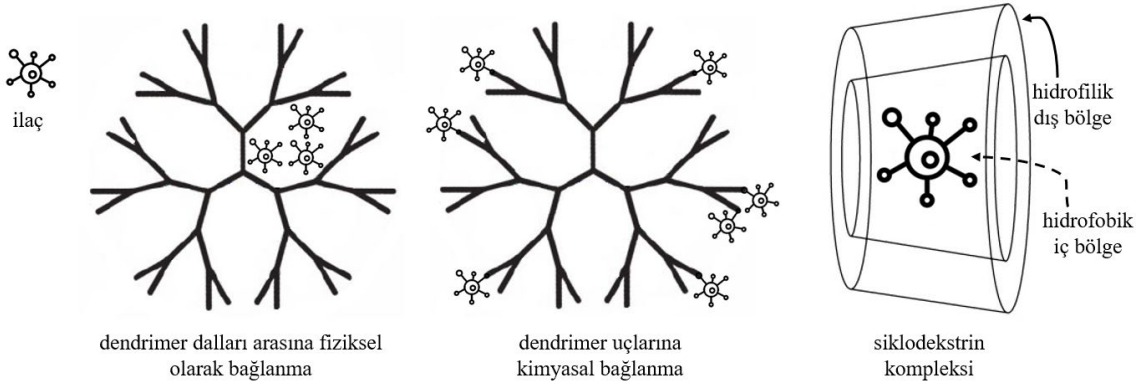
totla etken madde çözeltisi içerisinde etken maddenin çözünmediği bir çözücü eklenir ve kristalizasyonu tetiklemek için 20-100kHz arasında ultrasonik dalga kullanılır. Ultrasonik dalganın kullanılması çekirdeklenmeyi teşvik etmesinin yanında oluşan partiküllerin boyutunun belirli bir aralıkta kalmasını sağlar. Böylece çok daha dar bir aralıkta partiküller elde edilmiş olur (S. K. Patil, 2011).

Partikül boyutunun azaltılması süperkritik sıvıların kullanımı ile de gerçekleştirilebilir. Süperkritik sıvılar kritik sıcaklığının (T_c) ve basıncının (P_c) üzerinde bulunan sıvı ve gaz arasındaki geçiş sistemleridir. Kritik noktada, sıvının fiziksel özellikleri ve maddelerin çözünürlüğü büyük ölçüde değişir. (Lu, 1990). İlaç partikülleri süperkritik sıvı içinde çözüldükten sonra, oldukça küçük partikül boyutlarında yeniden kristalenebilirler. Bu amaçla süperkritik çözücü genişlemesi (RESS), gaz anti-solvan ile kristalizasyon (GAS) gibi yöntemler kullanılabilir (Bagade, 2014). Süperkritik CO_2 en yaygın kullanılan süperkritik çözücüdür. Yöntem güvenilir ve çevre dostudur. Süperkritik çözücülerin sunduğu esneklik ve hassasiyet, ilaç partiküllerinin oldukça dar bir aralık içerisinde, mikron altı seviyelere kadar (5nm-2µm) indirilebilmesine imkan tanır (Vemula, 2010).

1.11. Kompleks Oluşturma

Kompleks oluşumu genellikle yeni bir tür oluşturmak için bir substrat ve ligandın geri dönüşümlü olarak birleşimleri olarak tanımlanır. Kimyasal bağın türüne göre, kompleksler genel olarak koordinasyon kompleksleri ve moleküler kompleksler olmak üzere iki gruba ayrılır. Koordinasyon kompleksleri, bir çift

elektronun etkileşen bir molekülden diğerine aktarıldığı koordinasyon bağları tarafından oluşturulurken metal-iyon koordinasyon kompleksleri buna örnek verilebilir (Semalty, 2014). Moleküler kompleksleşmenin ardında hidrojen bağları, van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler gibi kuvvetler yatar. Bunlara örnek olarak siklodekstrin veya dendrimer kompleksleri (Şekil 4) verilebilir.



Şekil 4. Dendrimer ve siklodekstrin kompleksleri

1.11.a. Siklodekstrinler

Bazı mikroorganizma ve bitkilerde, nişastayı siklodekstrinler adı verilen siklik ürünlere indirgeyen enzimler bulunur. Siklodekstrinler lipofilik bir merkezi boşluk ve hidrofilik bir dış yüzeyden oluşan siklik oligosakkaritlerdir (Şekil 4). Bu özelliklerden dolayı siklodekstrinler, hem çözelti halinde hem de katı halde inklüzyon kompleksleri oluşturabilir (Rawat ve Jain, 2004). İnküzyon kompleksleri, siklodekstrinlerin hidrofobik iç boşlukları ile ilaç molekülleri arasında kovalent olmayan etkileşimler kurulmasıyla oluşur. İlaç geliştiricileri siklodekstrin ve türevlerini çözünürlüğü, biyoyararlanımı ve stabiliteyi artırmak, ilacın kötü tadını maskeleyerek ve ilaca bağlı görülen yan etki ve toksisiteyi azaltmak amacıyla kullanmaktadırlar (Lee ve Lee, 1995).

Farmasötik teknolojide kullanıma uygun siklodekstrinler (α , β , γ -siklodekstrin), farklı çaplarda halkalı yapılar oluşturmak için 1,4 konfigürasyonunda bağlanmış 6, 7 veya 8 dektroz molekülü içerirler. Oluşan bu halkanın içi lipofilik bir çekirdeğe ve dışı ise hidrofilik bir kabuğa sahiptir (Vemula et

al., 2010). Siklodekstrin ilaç kompleksleri Higuchi ve Connors'ın tanımladığı faz çözünürlük diyagramlarına göre açıklanabilir. Bu diyagramlar ilaç çözünürlüğünün artan siklodekstrin konsantrasyonu ile nasıl değiştiğini gösterir. A_L tipi diyagramlar, çözünmüş ilaç konsantrasyonları ile sulu bir ortama eklenen siklodekstrin miktarları arasındaki doğrusal ilişkileri temsil eder. Artan siklodekstrin konsantrasyonu ile doğrusallıktan yukarı (pozitif) yönlü sapmalar A_p tipi diyagramları, doğrusallıktan aşağı (negatif) yönlü sapmalar ise A_N tipi diyagramları oluşturur (Sakham, 2018).

Siklodekstrinlerin oluşturduğu çoğu kompleks genellikle A_L tipidir. Komplekslerin dilüe olması kolosan veya yüzey etkin madde içeren sistemlerde görülebileceği gibi etken maddenin çökmesine sebep olmaz. A_p tipi kompleksler için bu durum geçerli değildir (Vemula, 2010).

Tüm bu özelliklerine rağmen yüksek maliyetleri ve istenen çözünürlüğün elde edilebilmesi için genellikle yüksek miktarlarda kullanılmaları sebebiyle yaygın şekilde kullanılamazlar. Ayrıca bazı siklodeks-

trinlerin belirgin renal toksisiteye neden oldukları da raporlanmıştır (Chaudhari, 2007).

1.11.b Dendrimerler

Dendrimerler, merkezi bir çekirdeğin etrafında ileri derecede dallanma gösteren, reaktif, üç boyutlu makromoleküllerdir. 1980'lerin ortalarında piyasaya sürülmelerinden bu yana, bu yeni polimerik malzeme sınıfı, benzersiz yapıları ve özelliklerinden dolayı büyük ilgi görmüştür (Otto & de Villiers, 2018). Dendrimerler, doğrusal veya dallanmış klasik polimerlerden, daha belirgin tanımlanmış olmaları (örneğin molekül ağırlıkları aralık değil tek bir değer olarak ifade edilir), yüksek derecede moleküler tekdüzeliğe sahip olmaları ve ayrıca çok sayıda işlevsel uç gruplarına sahip olmaları nedeniyle ayrılır (D'Emanuele & Attwood, 2005). Suda az çözünen ilaçların çözünürlüğünü arttırmak için dendrimerlerin başarıyla kullanıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Dendrimerler ilaçların çözünürlüğünü fiziksel kompleksler veya kovalent konjugasyonlar oluşturarak artırabilirler. Dendrimerler ilaçlarla tekli sistemler oluşturduklarından genellikle çözünürlükte seyreltmeye bağlı değişiklik görülmez (Choudhary, 2017).

1.12. Katı Dispersiyonlar

Katı dispersiyonlar ilk olarak 1961 yılında Sekiguchi ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve suda az çözünen ilaçların oral biyoyararlanımını artırmak için kullanılan bir yöntemdir. Bunlar, suda az çözünen ilaçların hidrofilik taşıyıcılar içindeki moleküler karışımları olarak tanımlanabilir. Kullanılan taşıyıcının özelliklerine bağlı olarak ilaç salım profilinin değiştirilmesi mümkündür (Vasconcelos, 2007). Katı dispersiyonlar ötektik karışımlar, katı veya camsı çözeltiler gibi alt sınıflara ayrılır (Janssens ve Van den Mooter, 2009).

Katı dispersiyonlarda taşıyıcılar yapılarına göre üç ayrı bölümde incelenebilir:

1. nesil kristal taşıyıcılar (üre, sükröz, laktoz, mannitol, ksilitol gibi çeşitli şekerler, sitrik ve süksinik asit gibi organik asitler)

2. nesil polimerik taşıyıcılar (PVP, PEG, polimetakrilatlar (Eudragit), çeşitli selüloz türevleri (HPMC, EC, HPC), siklodekstrinler)
3. nesil surfaktanlar, polimer karışımları ve surfaktan-polimer karışımları (poloksamerler, Tween 80, Gelucire 44/14) (Jaskirat, 2013; Verma, 2011)

Katı dispersiyonların ilacın çözünme hızında ve biyoyararlanımında artış sağlaması yüksek oranda poroziteye sahip olmaları (özellikle çözücü uçurulması ile hazırlanmış olanlar), ilaç moleküllerinin ıslanabilirliğini artırmaları, ilacın partikül boyutunu azaltmaları ve buna bağlı olarak çözünme yüzey alanını artırmaları ile ilişkilendirilmektedir. Ek olarak katı dispersiyonlarda ilacın amorf halde bulunması nedeniyle kristal yapının bozulması için gereken enerji ve zamanın gerekmemesi, çözünme hızının artmasıyla sonuçlanır (Kaur, 2012; V. B. Yadav ve Yadav, 2009).

Katı dispersiyonların çeşitli avantajları vardır. Öncelikle ilaçların vücut sıvılarındaki çözünürlüklerini ve biyoyararlanımlarını artırır. Geleneksel partikül boyutu küçültme yöntemlerine göre daha etkilidir. Geleneksel yöntemlerle küçültülen partiküller 2-5µm aralığında kısıtlı olup aglomerasyon göstermeye meyillidir. Katı dispersiyonlardaki taşıyıcılar aglomerasyonu büyük ölçüde önler. Sıvı ilaçlar bu yöntemle katı forma dönüştürülebilir. (Vo, Park, & Lee, 2013). Fakat tüm bu avantajlarına rağmen ticari ürün olarak piyasaya çıkan katı dispersiyon sayısı kısıtlıdır. Bunun en büyük nedenlerinden biri stabilite problemleridir. Zamanla formülasyondaki etken maddenin kristal yapısındaki değişikliklere bağlı olarak çözünme hızında düşüşler görülebilmektedir. Nem ve sıcaklık değişimlerine karşı hassastır. Ayrıca bazı katı dağılımlarda yapışma problemlerinin görülmesi üretimlerini güçleştirebilir. Ölçek büyütme sırasında da çeşitli sorunlar çıkartabilirler (Argade, 2013).

Katı dispersiyonların hazırlanması füzyon (eritme) metodu, çözücü bazlı metodlar ve yeni metodlar olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir. Füzyon metodları fiziksel karıştırma, eritme, sıcak eriyik eks-

trüzyonu gibi alt başlıklara ayrılabilir. Çözücü bazı metodlarda çözücü uçurma, püskürterek kurutma, liyofilizasyon gibi yöntemler sayılabilir. Elektrospining ve süperkritik çözücü bazı metodlar ise daha yeni katı dispersiyon üretim yöntemleridir (Baghel, 2016; Boghra, 2011; Chaturvedi ve Verma, 2012).

1.13. Lipit Bazlı Formülasyonlar

Düşük su çözünürlüğüne sahip ilaçların oral biyo-

yararlanımlarının artırılması için yağ bazlı formülasyonların kullanımı son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir. Hazırlanma kolaylıkları, berraklıkları, filtrelenilme özellikleri ve çözücü kapasitelerinin yüksek olması nedeniyle potansiyel ilaç taşıyıcı sistemler arasında önemli bir yere sahiptir (Patel, Kukadiya, Mashru, Surti, & Mandal, 2010). Lipid bazlı ilaç sistemler Tablo 3'te sınıflandırılmıştır.

Tablo 3. Lipid Formülasyonların Sınıflandırılması (Čerpnjak, Zvonar, Gašperlin, & Vrečer, 2013)

Tip	İçerik	Özellik	Avantaj	Dezavantaj
Tip I	Gliseritler (%100)	Suda dağılmaz, sindirilmesi gereklidir.	GRAS statüsünde, kapsül kabuğuyla geçimli formülasyonlar.	İlaç yağda çok çözünmüyorsa çoğu zaman çözme kapasitesi yetersizdir.
Tip II	Gliseritler (%40-80) Lipofilik surfaktanlar (%20-60)	Suda çözünen yardımcı madde içermez. (SEDDS)	Çözücü kapasitesini kaybetme olasılığı çok düşüktür.	Bulanık s/y tipi emülsiyon. (0,25-2µm)
Tip IIIA	Gliseritler (%40-80) Lipofilik surfaktanlar (%20-40) Hidrofilik surfaktanlar (%20-40)	Suda çözünen ve çözünmeyen yardımcı maddeler içerir. (SEDDS veya SMEDDS)	Berrak veya neredeyse berrak dağılımlar, ilaç emilimi için sindirim gerekmez.	Formülasyonun çözücü kapasitesini kaybetme olasılığı vardır.
Tip IIIB	Gliseritler (< %20) Hidrofilik surfaktanlar (%20-50) Kosolvanlar (%20-50)	Sadece suda çözünen yardımcı maddeler içeren, düşük oranda yağ içeren formüller. (SMEDDS)	Berrak dağılımlar, ilaç emilimi için formülasyonun sindirilmesi gerekmez.	Formülasyonun çözücü kapasitesini kaybetme olasılığı yüksektir.
Tip IV	Lipofilik surfaktanlar (%0-20) Hidrofilik surfaktanlar (%20-80) Kosolvanlar (%0-80)	Yağ içermeyen sadece yüzey etken madde ve yardımcı yüzey etken madde içeren formülasyonlar.	Birçok ilaç için yüksek çözücü kapasitesine sahip, misel tipi çözelti oluşturur.	Formülasyon, çözücü kapasitesini kaybeder, sindirilmeden GIS'den geçebilir.

Kendiliğinden emülsifiye olabilen sistemlerde ilaçlar yağlar, kısmi gliseritler, yüzey aktif maddeler, yardımcı yüzey aktif maddeler ve kosolvanlar gibi yardımcı maddelerin uygun oranlardaki karışımlarında çözülür. Kendiliğinden emülsifiye (SEDDS) ve kendiliğinden mikro/nano emülsifiye (SMEDDS veya SNEDDS) olan sistemler olmak üzere ikiye ayrılabilir (Agrawal, 2012).

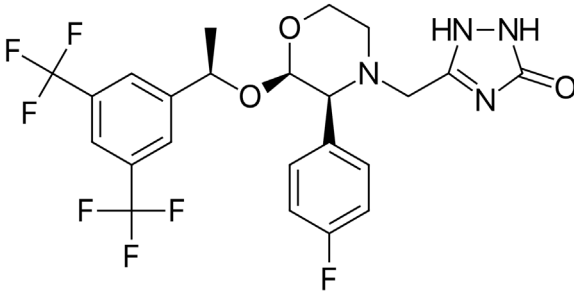
SMEDDS izotropik, transparan ve kinetik olarak kararlı çözeltilerdir. Suyla veya gastrointestinal kanal sıvılarıyla karıştıktıklarında Y/S mikro yapıli emülsiyonları oluştururlar. Bu tip ilaç sistemlerinin tek avantajları çözünürlüğü artırmak değildir. İlaçlar küçük damlacıkların içerisinde zaten çözülmüş halde bulunduğundan ve geniş bir yüzey alanı sağladıklarından salım ve emilim özelliklerini de iyileştirirler.

Ayrıca lenfatik taşıma mekanizmaları da SMEDDS formülasyonlarında ilaç emilimine katkı sağlar (Qureshi, 2015). Hazırlanması özel teknolojilere göre de daha kolaydır (Mesut, 2020).

Kendiliğinden emülsifiye sistemler biyoyaralanımın artmasının yanında bireyler arası emilim değışkenliğinin ve besin etkisi nedeniyle görülen birey içi değışkenliklerin azalmasını da sağlar. GIS'deki enzimatik etkiye karşı koruma sağlayacağından proteinik maddelerin verilebilmesine olanak tanır. Üretimleri basit olup kolaylıkla ölçek büyütme yapılabilir (Agrawal, 2012). Ancak yüksek miktarda yüzey etken madde kullanımı özellikle kronik hastalıkların tedavisinde bu tip formülasyonların kullanımını kısıtlayabilir (Vemula, 2010).

2. Çözünürlüğü düşük bir etken madde: Aprepitant

Aprepitant (Emend®) yeni bir ilaç sınıfı olan nörokinin NK₁ reseptör antagonistlerinden ticari olarak üretilen ilk ilaçtır. Diğer ajanlarla kombinasyon halinde, yetişkinlerde yüksek düzeyde emetojenik kemoterapi ile ilişkili akut ve gecikmiş kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde endikedir (Dando ve Perry, 2004). Aprepitant beyaz/beyazımsı renkte, kristal yapılı, higroskopik olmayan bir maddedir. pKa'sı 9,7 erime derecesi 254 °C'dir (Ren, Zhou, Wei, Li, & Chen, 2014). Kimyasal isimlendirilmesi 3-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(triflorometil)fenil]etoksi]-3-(4-florofenil)morfolin-4-il]metil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on olan bileşiğin molekül ağırlığı 534g/mol'dür. pH 7'de ölçülen logP'si 4,8 olduğundan göreceli olarak yüksek bir lipofillliğe sahiptir (Yeo, An, Park, Kim, & Lee, 2020). Bileşiğin kimyasal yapısı Şekil 5'te gösterilmektedir.



Şekil 5. Aprepitantın kimyasal yapısı

Aprepitant literatürde bazı kaynaklarda BCS II (Angi et al., 2014; Penumetcha et al., 2016) bazı kaynaklarda ise BCS IV (Kalvakuntla, 2016; Nanaki, 2019; R. Sharma, 2016) olarak sınıflandırılmıştır. pH 2-10 arasında 3-7µg/mL gibi oldukça düşük bir çözünürlüğe sahip zayıf bazik özellikte bir ilaçtır (Yeo, 2020). Yani suda pratik olarak çözünmez. Etanol ve izopropil asetat içinde eser miktarda, asetonitril içinde ise az miktarda çözünür. Bu nedenle bileşik formüle edilmemiş olarak uygulandığında, oral biyoyararlanımı oldukça sınırlıdır (Angi, 2014).

Aprepitantın Çözünürlüğünün Artırılmasına Yönelik Yapılan Çalışmalar

Düşük çözünürlüğe sahip bileşikler besinlerle alındığında, midede kalma süresinin artmasıyla

daha yüksek emilim gösterme eğilimindedir. Örneğin 100mg aprepitant içeren klasik dozaj formu, tokluk şartlarında uygulandığında açlık şartlarına göre insanlarda emilimin 3 kat arttığı gösterilmiştir (Merisko-Liversidge ve Liversidge, 2011). Bu yöntem aprepitant gibi düşük çözünürlüklü ilaçların oral biyoyararlanımını iyileştirmek için etkili bir yaklaşım olsa da, özellikle bulantı ve kusmanın önlenmesi gibi endikasyonlarda kullanılacak ilaçlar için iyi bir seçenek değildir (Shono, 2010).

Aprepitantın çözünürlüğünü artırmak için ilk olarak çeşitli tuz formları hazırlanmış, ancak tüm tuzların kimyasal stabilitelerinin zayıf olduğu gösterilmiştir. Aprepitantın geleneksel formülasyonları kullanılarak sistemik ve etkili bir tedavi uygulamak zordur. Bu nedenle Merck&Co. firması çözünürlük hızını artırmak için partikül boyutu küçültme yöntemi kullanmış ve Emend®'in biyoyararlanımını yaklaşık % 65'e yükseltebilmiştir (Ren, 2014). Emend®'in üretiminde partiküllerinin mikron altı boyuta öğütüldüğü ve polimer veya yüzey aktif madde ile stabilize edildiği NanoCrystal® teknolojisi kullanılmıştır (Merisko-Liversidge ve Liversidge, 2011; Shono, 2010). İlacın tam olarak emilememesi terapötik etkiye ulaşmak için daha yüksek dozda ilaç kullanmayı gerektireceğinden ilaca bağlı yan etkilerin de artmasına neden olur. Aprepitantın çözünürlüğünü ve çözünme hızını artırma çabaları, geliştirilmeye açık biyoyararlanım oranı (% 65) ve ilacın yüksek üretim maliyeti nedeniyle hiçbir zaman durdurulmamıştır (Ren, 2014).

Yapılan literatür taramasında hazırlanmış olan formülasyonların çoğunlukla aprepitantın katı dispersiyonları (6 adet) olduğu görülmüştür. İkinci sırada ise aprepitantın çeşitli yöntemlerle partikül boyutunun küçültülerek nanokristallerinin (5 adet) hazırlandığı formülasyonlar bulunmaktadır. Bunların dışında emülsiyon (1 adet), mikroemülsiyon (2 adet), siklodekstrin kompleksleri (2 adet), ağızda dağılan film (1 adet), katı çözelti (1 adet), surfaktan bazlı formülasyon (1 adet) gibi çalışmalar literatürde kayıtlı bulunmaktadır. Bu derleme kapsamında incelenmiş olan literatürler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Aprepitantin Çözünürlüğünün Artırılmasına Yönelik Çalışmalar

Formülasyon Tipi	Formülasyon Bileşenleri	Çözünürlük ve Biyoyararlanım Özellikleri	Referans
Siklodekstrin kompleksi	Aprepitant 125 mg β-siklodekstrin 260 mg Avicel PH200 40 mg SLS 40 mg Aerosil 5 mg	Yapılan dissolüsyon çalışmalarında referans ürün ile benzer bir profil elde edilmiştir. İn vivo çalışmalar 18 sağlıklı gönüllü insanda yapılmış, referans ürünle (Emend®) kıyaslandığında biyoyararlanımın istatistiksel açıdan benzer olduğu bildirilmiştir.	(Ridhurkar, 2013)
Siklodekstrin kompleksi	Aprepitant 40 mg sülfobutil eter-β-siklodekstrin 336mg Mikrokristal selüloz 45 mg SLS 20 mg	Test edilen tüm dissolüsyon ortamlarında referans üründen daha hızlı bir çözünme hızı görüldüğü bildirilmiştir. Beagle cinsi köpeklerde yapılan in vivo çalışmalarda formülasyon biyoyararlanımının referans ürünle neredeyse aynı olduğu gösterilmiştir.	(Ren, 2014)
Nanokristal	<u>Etanol içi konsantrasyonlar</u> Aprepitant 14 mg/mL Soluplus® 70 mg/mL SLS 2,8 mg/mL Solvan : Antisolvan (Etanol : Distile Su) 1 : 20	Tokluk şartlarındaki barsak ortamında referans üründen yaklaşık 2 kat daha yüksek bir çözünürlük değeri elde edilmiştir. Açlık şartlarında elde edilen çözünürlük değeri referans ürünle benzer olmuştur. Beagle cinsi köpeklerde yapılan in vivo çalışmalar bu formülasyonun biyoyararlanımının referans ürünle oldukça benzer olduğunu göstermiştir.	(Angi, 2014)
Nanokristal	Nano aprepitant (224,5nm) Mikronize aprepitant (20µm) Mikronize aprepitant (1µm)	20µm boyutundaki kristallerle kıyaslandığında nanokristallerin su çözünürlüğünde 110,4 kat artış görüldüğü bildirilmiştir. Açlık koşullarında yapılan in vivo çalışmalarda nanokristallerin aprepitant biyoyararlanımını 20µm'lik kristallere göre 2,05 kat 1µm'lik kristallere göre ise 1,43 kat artırdığı bildirilmiştir.	(X.-Y. Zhang, 2014)
Katı dispersiyon	Aprepitant Vitamin E TPGS HPMC PEG 4000 SLS Magnezyum stearat	Elde edilen bu dozaj formunun in vitro dissolüsyon çalışmalarında çözünme hızını artırdığı gösterilmiştir.	(Chandra-sekhara Rao, 2014)
Nanokristal	Aprepitant 50mg/10mL Tween 80 %1 Poloksamer 188 %3 Mannitol	Bilyalı değirmen + yüksek basınçlı homojenizasyon işlemlerinden geçirildikten sonra elde edilen 120nm boyutunda (PDI 0,268) nanokristaller ile yapılan çözünürlük çalışmasına göre formülasyonun aprepitantin su çözünürlüğünü 40,2 kat artırdığı, ayrıca yapılan dissolüsyon çalışmasında 45 dakika içinde aprepitantin %99'unun salındığı bildirilmiştir.	(Attari, 2016)
Taşıyıcıya adsorbe ettirilmiş mikro-emülsiyon	Aprepitant 80 mg/mL Capmul MCM C10 300 µL Tween 80 555 µL Transcutol 145 µL Aerosil 200 1 g	Damlacık boyutu 148nm (PDI 0,21) olan formülasyon geliştirilip Aerosil 200 ile toz forma çevrilmiştir. Dissolüsyon çalışmaları ve tavşanlarda gerçekleştirilen in vivo çalışmalarda ilacın çözünme hızında ve biyoyararlanımında 1,5 ila 2 kat artış olduğu bildirilmiştir.	(Kamboj, 2015)
Katı dispersiyon	Aprepitant:Soluplus 1:5 Aseton	Hazırlanan katı dispersiyonların çözünme hızını yaklaşık olarak 9 kat artırdığı bildirilmiştir. İn vivo çalışmalarda formülasyonun biyoyararlanımı toz aprepitanta göre 2,4 kat artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca katı dispersiyonların Emend® ile istatistiksel olarak benzer biyoyararlanıma sahip olduğu sonucuna varılmıştır.	(Liu, 2015)
Taşıyıcıya adsorbe ettirilmiş mikro-emülsiyon	Capmul MCM C8 %30 Tween 80 %50 Transcutol %20 Modifiye magnezyum silikat (1,2g/mL)	Damlacık boyutu 127nm (PDI 0,24) olan formülasyonda, aprepitantin mide vasatında 10 dakika içerisinde %80'inin çözüldüğü gösterilmiştir. Ayrıca tavşanlarda gerçekleştirilen in vivo biyoyararlanım çalışmasında bu formülasyonun biyoyararlanımının istatistiksel açıdan anlamlı olarak (yaklaşık %10) artış sağladığı bildirilmiştir.	(Kamboj ve Rana, 2016)

Katı dispersiyon	Aprepitant:Soluplus 1:4	pH 6,5 barsak vasatında yapılan dissolüsyon çalışmasında, 30 dakika sonunda formülasyonun çözünme hızının aprepitantla kıyaslandığında 6-7 kat artış görüldüğü bildirilmiştir.	(Penumetcha, 2016)
Ağızda dağılan film	Pullulan %30 Demirhindi pektini %70 + %0,1 sıvı glukoz	Hazırlanan ağızda dağılan film formülasyonunun anlamlı ölçüde daha hızlı çözünme gösterdiği bildirilmiştir. Ek olarak, formülasyon referans ürünle (Aprecap®) kıyaslandığında tavşanlardaki biyoyararlanımı anlamlı ölçüde (%15) artırdığı gösterilmiştir.	(R. Sharma, 2016)
Nanokristal	Aprepitant 125 mg Tween 80 %1 Poloksamer 188 %3	Liyofilizasyon + yüksek basınçlı homojenizasyon tekniklerini kullanarak hazırlanan nanokristaller (35,78nm PDI 0,26) ile yapılan dissolüsyon testlerinde, çalışılan ortamdan bağımsız olarak 45. dakikada çözünen aprepitant miktarında 2 kat artış görüldüğü bildirilmiştir.	(Kalvakuntla, 2016)
Katı çözelti	Aprepitant Aseton-%5 SLS çözeltisi-2- pirolidon Poloksamer 407 Aerosil 300 Mikrokrystal selüloz Krosprovidon SLS	Akışkan yataкта hazırlanan bu aprepitant formülasyonunun 0,1N HCl ortamında orjinal ilaç olan Emend®den daha hızlı salım yaptığı gösterilmiştir.	(Barmpalexis, 2018)
Nanokristal	Aprepitant Süperkritik CO ₂ Mentol	Süperkritik çözücüler kullanılarak üretilen aprepitant nanokristalleri (23nm) ile işlem görmemiş kristaller (25,6µm) çözünme hızları açısından pH 6,8 fosfat tamponunda kıyaslanmıştır. Nanokristallerin çözünme hızını 8,2 kat artırdığı bildirilmiştir.	(Sodefian, 2018)
Katı dispersiyon	Aprepitant Polietilenoksit Cloisite-Na kili	Hazırlanmış tüm formülasyonların toz aprepitanta göre daha hızlı çözüldükleri raporlanmıştır.	(Pappa, 2018)
Emülsiyon	Aprepitant Kolesterol hemisüksinat Lipoid E80 Gliserin Sodyum oleat Sükroz Orta zincirli trigliserit (MCT)	Yüksek basınçlı homojenizatör kullanılarak aprepitant-kolesterol hemisüksinat iyon çifti kompleksi ile intravenöz kullanıma uygun nanoemülsiyon (100nm) hazırlanmıştır. Bu formülasyonun, sıçanlarda biyoyararlanımı ve dolaşımında kalma süresini, hem aprepitant çözeltisine göre hem de klasik emülsiyona göre artırdığı gösterilmiştir.	(X. Y. Zhang, 2020)
Katı dispersiyon	Aprepitant Soluplus Poloksamer 188	Farklı oranlarda soluplus ve poloksamer 188 kullanılarak aprepitantın katı dispersiyonlarını hazırlanmıştır. Hazırlanan tüm katı dispersiyonların aprepitant çözünme hızını belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir.	(Nanaki, 2019)
Katı dispersiyon	Aprepitant 100 mg Fosfotidilkolin 100 mg Neusilin 200 mg Kroskarmelloz sodyum 50 mg	Hazırlanan fosfotidilkolin bazlı katı dispersiyonun, suda toz aprepitanttan 40 kat daha fazla çözünebildiği gösterilmiştir. Ayrıca dissolüsyon testinde bu formülasyonun çözünme hızının saf aprepitanttan yaklaşık 6,5 kat yüksek olduğu gösterilmiştir.	(Yeo, 2020)
Yüzey etken madde bazlı formülasyon	Jelatin Oleik asit sodyum tuzu Aprepitant	Jelatin ve oleik asit sodyum tuzundan hareketle yeni bir çözündürme ajanı sentezlenmiş, bu maddenin %3'lük çözeltisinde aprepitant çözünürlüğünün yaklaşık 55 kat arttığı bildirilmiştir.	(Kim, 2020)

SONUÇ

Çözünürlüğü düşük olan etken maddelerin çözünürlüğünü iyileştirip, biyoyararlanımını artırmak için literatürde kayıtlı, geçerliliği kanıtlanmış birçok yöntem bulunmaktadır. Ancak bu yöntemlerin düşük çözünürlüklü her etken maddeye uygulanabilmesi mümkün değildir. Uygun yöntemin belirlenmesinde maddenin fizikokimyasal özellikleri oldukça önemli rol oynamaktadır.

Aprepitant kanser kemoterapisine bağlı olarak görülen bulantı ve kusmanın önlenmesinde kullanılan, diğer antiemetiklerden farklı bir etki mekanizmasına sahip bir etken maddedir. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) gibi önde gelen kuruluşların kılavuzlarında, kullanımını çoğu zaman birinci sıra ilaç olarak önerilen, klinikte vazgeçilmez bir ilaçtır. Emiliminin önündeki temel engelin düşük çözünme hızı olduğu düşünüldüğünde çözünme hızını artıran formülasyonların ge-

liştirilmeye çalışılması ilk seçenektir. Aprepitant için yapılan literatür taramasında üretilen formülasyonların çoğunlukla katı dispersiyon şeklinde hazırlanmış oldukları görülmüştür. Bunu nanokristal formülasyonları izlemektedir. Her iki yöntem de çeşitli dezavantajlara sahip olup özellikle kanser hastalarının hayat kalitesini önemli ölçüde iyileştiren bu antiemetik ilacın oral biyoyararlanımını iyileştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Böylelikle klinik açısından önemli bu ilacın, gelecekte daha etkili, güvenli ve yan etkisi azaltılmış formülasyonlarının kullanılabilmesi mümkün olabilecektir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya herhangi bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

YAZAR KATKI ORANLARI

Literatür taraması (Nazlı H.), çalışma metninin hazırlanması (Nazlı H., Mesut B.), metnin değerlendirilmesi (Özsoy Y.), hipotezin geliştirilmesi (Özsoy Y.)

KAYNAKLAR

- Agrawal, S., Giri, T. K., Tripathi, D. K., Ajaz, A., Alexander, A. (2012). A Review on Novel Therapeutic Strategies for the Enhancement of Solubility for Hydrofobic Drugs through Lipid and Surfactant Based Self Micro Emulsifying Drug Delivery System: A Novel Approach. *American Journal of Drug Discovery and Development*, 2(4), 143-183. <https://doi.org/10.3923/ajdd.2012.143.183>
- Angi, R., Solymosi, T., Otvos, Z., Ordasi, B., Glavinas, H., Filipcsei, G., ... Darvas, F. (2014). Novel continuous flow technology for the development of a nanostructured Aprepitant formulation with improved pharmacokinetic properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 86(3), 361-368. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.10.004>
- Argade, P. S., Magar, D. D., Saudagar, R. B. (2013). Solid Dispersion: Solubility Enhancement Technique for poorly water soluble Drugs. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, 3(4), 427-439. Retrieved from <https://japer.in/en>
- Attari, Z., Kalvakuntla, S., Reddy, M. S., Deshpande, M., Rao, C. M., Koteswara, K. B. (2016). Formulation and characterisation of nanosuspensions of BCS class II and IV drugs by combinative method. *Journal of Experimental Nanoscience*, 11(4), 276-288. <https://doi.org/10.1080/17458080.2015.1055841>
- Bagade, O. M., Kad, D. R., Bhargude, D. N., Bhosale, D. R., & Kahane, S. K. (2014). Consequences and Impose of Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 7(5), 598-607. <https://doi.org/10.5958/0974-360X>
- Baghel, S., Cathcart, H., O'Reilly, N. J. (2016). Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(9), 2527-2544. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008>
- Bajaj, A., Rao, M. R., Pardeshi, A., Sali, D. (2012). Nanocrystallization by evaporative antisolvent technique for solubility and bioavailability enhancement of telmisartan. *AAPS PharmSciTech*, 13(4), 1331-1340. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9860-x>
- Barmapalexis, P., Grypioti, A., Eleftheriadis, G. K., Fatouros, D. G. (2018). Development of a New Aprepitant Liquefied Formulation with the Aid of Artificial Neural Networks and Genetic Programming. *AAPS PharmSciTech*, 19(2), 741-752. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0893-z>

- Bikiaris, D. N. (2011). Solid dispersions, Part II: new strategies in manufacturing methods for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(12), 1663-1680. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.618182>
- Boghra, R. J., Kothawade, P. C., Belgamwar, V. S., Nerkar, P. P., Tekade, A. R., Surana, S. J. (2011). Solubility, Dissolution Rate and Bioavailability Enhancement of Irbesartan by Solid Dispersion Technique. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 59(4), 438-441. <https://doi.org/10.1248/cpb.59.438>
- Branham, M. L., Moyo, T., Govender, T. (2012). Preparation and solid-state characterization of ball milled saquinavir mesylate for solubility enhancement. *Eur J Pharm Biopharm*, 80(1), 194-202. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.08.005>
- 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. <https://doi.org/10.2478/acph-2013-0040>
- Chandrasekhara Rao, B., Vidyadhara, S., Sasidhar, R. L. C., Chowdary, Y. A. (2014). Dissolution enhancement of poorly soluble drug aprepitant by hot melt extrusion method using hydrophilic polymer: A solid dispersion technique. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5(3), 1469-1485. Retrieved from <https://www.rjpbcs.com/>
- Chaturvedi, A. K., Verma, A. (2012). Solubility Enhancement Of Poorly Water Soluble Drugs By Solid Dispersion. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(1), 26-34. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3\(1\).26-34](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3(1).26-34)
- Chaudhari, P., Sharma, P., Barhate, N., Kulkarni, P., Chetan, M. (2007). Solubility enhancement of hydrophobic drugs using synergistically interacting cyclodextrins and cosolvent. *Current Science*, 92(11), 1586-1591. Retrieved from <https://www.jstor.org/stable/24097723?seq=1>
- Chauhan, N. N., Patel, N. V., Suthar, S. J., Patel, J. K., Patel, M. P. (2012). Micronization of BCS Class-II Drugs by Various Approaches for Solubility Enhancement – A Review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 5(8), 999-1005. Retrieved from <https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2012-5-8-1>
- Choudhary, S., Gupta, L., Rani, S., Dave, K., Gupta, U. (2017). Impact of Dendrimers on Solubility of Hydrophobic Drug Molecules. *Front Pharmacol*, 8, 261. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00261>
- D'Emanuele, A., & Attwood, D. (2005). Dendrimer-drug interactions. *Adv Drug Deliv Rev*, 57(15), 2147-2162. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.09.012>
- D. Horter, & Dressman, J. B. (2001). Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 75-87. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00130-7](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00130-7)
- Dando, T. M., & Perry, C. M. (2004). Aprepitant - A review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs*, 64(7), 777-794. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464070-00013>
- European Pharmacopoeia 7.0. (2010).
- Hammond, R. B., Pencheva, K., Roberts, K. J., Auffret, T. (2007). Quantifying solubility enhancement due to particle size reduction and crystal habit modification: case study of acetyl salicylic acid. *J Pharm Sci*, 96(8), 1967-1973. <https://doi.org/10.1002/jps.20869>

- Hussain, A., & Rytting, J. H. (1974). Prodrug Approach to Enhancement of Rate of Dissolution of Allopurinol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63(5), 798-799. <https://doi.org/10.1002/jps.2600630535>
- Jain, S., Patel, N., Lin, S. (2015). Solubility and dissolution enhancement strategies: current understanding and recent trends. *Drug Dev Ind Pharm*, 41(6), 875-887. <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.971027>
- Jain, S., Sandhu, P., Gurjar, M., Malvi, R. (2012). Solubility Enhancement By Solvent Deposition Technique: An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(4), 15-19. Retrieved from <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr>
- Janssens, S., & Van den Mooter, G. (2009). Review: physical chemistry of solid dispersions. *J Pharm Pharmacol*, 61(12), 1571-1586. <https://doi.org/10.1211/jpp/61.12.0001>
- Jaskirat, S., Manpreet, W., Harikumar, S. L. (2013). Solubility Enhancement By Solid Dispersion Method: A Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 3(5), 148-155. <https://doi.org/10.22270/jddt.v3i5.632>
- Kalvakuntla, S., Deshpande, M., Attari, Z., Kunnatur, B. K. (2016). Preparation and Characterization of Nanosuspension of Aprepitant by H96 Process. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 6(1), 83-90. <https://doi.org/10.15171/apb.2016.013>
- Kamboj, S., & Rana, V. (2016). Formulation optimization of aprepitant microemulsion-loaded silicated corn fiber gum particles for enhanced bioavailability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42(8), 1267-1282. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1122611>
- Kamboj, S., Sharma, R., Singh, K., Rana, V. (2015). Aprepitant loaded solid preconcentrated microemulsion for enhanced bioavailability: A comparison with micronized Aprepitant. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 78, 90-102. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.07.008>
- Kaur, J., Aggarwal, G., Singh, G., Rana, A. C. (2012). Improvement Of Drug Solubility Using Solid Dispersion. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 47-53. Retrieved from <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijpps>
- 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. *Int J Pharm*, 420(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.08.032>
- Kim, D., Park, C., Meghani, N. M., Tran, T. T. D., Tran, P. H. L., Park, J. B., Lee, B. J. (2020). Utilization of a fattigation platform gelatin-oleic acid sodium salt conjugate as a novel solubilizing adjuvant for poorly water-soluble drugs via self-assembly and nanonization. *Int J Pharm*, 575, 118892. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118892>
- Korotkova, E. I., Kratochvíl, B. (2014). Pharmaceutical Cocrystals. *Procedia Chemistry*, 10, 473-476. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2014.10.079>
- Kumar, V. S., Raja, C., Jayakumar, C. (2014). A Review On Solubility Enhancement Using Hydrotropic Phenomena. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(6), 1-7. Retrieved from <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijpps>
- Kurmi, R., Mishra, D. K., Jain, D. K. (2016). Solid dispersion: A novel means of solubility enhancement. *Journal of Critical Reviews*, 3(1), 1-8. Retrieved from <http://www.jcreview.com/>
- Lasseter, K. C., Gambale, J., Fin, B., Bergman, A., Constanzer, M., Dru, J., . . . Murphy, M. G. (2007). Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47(7), 834-840. <https://doi.org/10.1177/0091270007301800>

- Lee, B. J., & Lee, J. R. (1995). Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Poorly Water-soluble Naproxen by Complexation with 2-Hydroxypropyl- β -D-Dextrin. *Archives of Pharmacal Research*, 18(1), 22-26. <https://doi.org/10.1007/BF02976502>
- Li, A.-Y., Xu, L.-L., Chen, J.-M., Lu, T.-B. (2015). Solubility and Dissolution Rate Enhancement of Triamterene by a Cocrystallization Method. *Crystal Growth & Design*, 15(8), 3785-3791. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00439>
- Liu, J. W., Zou, M. J., Piao, H. Y., Liu, Y., Tang, B., Gao, Y., ... Cheng, G. (2015). Characterization and Pharmacokinetic Study of Aprepitant Solid Dispersions with Soluplus. *Molecules*, 20(6), 11345-11356. <https://doi.org/10.3390/molecules200611345>
- Lu, B. C.-Y., Zhang, D., Sheng, W. (1990). Solubility enhancement in supercritical solvents. *Pure and Applied Chemistry*, 62(12), 2277-2285. <https://doi.org/10.1351/pac19906212277>
- Merisko-Liversidge, E., & Liversidge, G. G. (2011). Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: a perspective on formulating poorly-water soluble compounds using wet media milling technology. *Adv Drug Deliv Rev*, 63(6), 427-440. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.12.007>
- Mesut, B., Şahin, Ş. H. T., Özsoy, Y. (2020). Budesonide-Loaded Self-Nanoemulsion Formulations Optimisation and Characterisation Studies. *Latin American Journal of Pharmacy*, 39(7), 1368-1378. Retrieved from <http://www.latamjpharm.org/>
- Murdande, S. B., Pikal, M. J., Shanker, R. M., Bogner, R. H. (2010). Solubility advantage of amorphous pharmaceuticals: II. Application of quantitative thermodynamic relationships for prediction of solubility enhancement in structurally diverse insoluble pharmaceuticals. *Pharm Res*, 27(12), 2704-2714. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0269-5>
- Nanaki, S., Eleftheriou, R. M., Barmpalexis, P., Kostoglou, M., Karavas, E., Bikiaris, D. (2019). Evaluation of Dissolution Enhancement of Aprepitant Drug in Ternary Pharmaceutical Solid Dispersions with Soluplus® and Poloxamer 188 Prepared by Melt Mixing. *Sci*, 1(1). <https://doi.org/10.3390/sci1010011.v1>
- Nidhi, K., Indrajeet, S., Khushboo, M., Gauri, K., Sen, D. J. (2011). Hydrotropy: A Promising Tool For Solubility Enhancement: A Review. *International Journal of Drug Development & Research*, 3(2), 26-33. Retrieved from <https://www.ijddr.in/>
- Otto, D. P., & de Villiers, M. M. (2018). Poly(amidoamine) Dendrimers as a Pharmaceutical Excipient. Are We There yet? *J Pharm Sci*, 107(1), 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.10.011>
- Pappa, C., Nanaki, S., Giliopoulos, D., Triantafyllidis, K., Kostoglou, M., Avgeropoulos, A., Bikiaris, D. (2018). Nanostructured Composites of Sodium Montmorillonite Clay and PEO Used in Dissolution Improvement of Aprepitant Drug by Melt Mixing. *Applied Sciences*, 8(5). <https://doi.org/10.3390/app8050786>
- Patel, V., Kukadiya, H., Mashru, R., Surti, N., Mandal, S. (2010). Development of Microemulsion for Solubility Enhancement of Clopidogrel. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 9(4), 327-334. Retrieved from <http://ijpr.sbmu.ac.ir/>
- Patil, A. N., Shinkar, D. M., Saudagar, R. B. (2017). Review Article: Solubility Enhancement By Solid Dispersion. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 9(3), 15-18. <https://doi.org/10.22159/ijcpr.2017v9i3.19583>
- Patil, S. K., Wagh, K. S., Parik, V. B., Akarte, A. M., Baviskar, D. T. (2011). Strategies For Solubility Enhancement Of Poorly Soluble Drugs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 8(2), 74-80.

- Penumetcha, S. S., Gutta, L. N., Dhanala, H., Yamili, S., Challa, S., Rudraraju, S., ... Rudraraju, V. (2016). Hot melt extruded Aprepitant-Soluplus solid dispersion: preformulation considerations, stability and in vitro study. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42(10), 1609-1620. <https://doi.org/10.3109/03639045.2016.1160105>
- Qian, F., Huang, J., & Hussain, M. A. (2010). Drug-Polymer Solubility and Miscibility: Stability Consideration and Practical Challenges in Amorphous Solid Dispersion Development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(7), 2941-2947. <https://doi.org/10.1002/jps.22074>
- Qureshi, M. J., Mallikarjun, C., Kian, W. G. (2015). Enhancement of solubility and therapeutic potential of poorly soluble lovastatin by SMEDDS formulation adsorbed on directly compressed spray dried magnesium aluminometasilicate liquid loadable tablets: A study in diet induced hyperlipidemic rabbits. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(1), 40-56. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.08.003>
- Rawat, S., & Jain, S. K. (2004). Solubility enhancement of celecoxib using β -cyclodextrin inclusion complexes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57(2), 263-267. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2003.10.020>
- Ren, L. L., Zhou, Y., Wei, P., Li, M., Chen, G. G. (2014). Preparation and Pharmacokinetic Study of Aprepitant-Sulfobutyl Ether-beta-Cyclodextrin Complex. *AAPS PharmSciTech*, 15(1), 121-130. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0044-0>
- Ridhurkar, D. N., Ansari, K. A., Kumar, D., Kaul, N. S., Krishnamurthy, T., Dhawan, S., Pillai, R. (2013). Inclusion complex of aprepitant with cyclodextrin: evaluation of physico-chemical and pharmacokinetic properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(11), 1783-1792. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.737331>
- Sadeghi, F., Ashofteh, M., Homayouni, A., Abbaspour, M., Nokhodchi, A., Garekani, H. A. (2016). Antisolvent precipitation technique: A very promising approach to crystallize curcumin in presence of polyvinyl pyrrolidone for solubility and dissolution enhancement. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 147, 258-264. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.08.004>
- Saokham, P., Muankaew, C., Jansook, P., Loftsson, T. (2018). Solubility of Cyclodextrins and Drug/Cyclodextrin Complexes. *Molecules*, 23(5). <https://doi.org/10.3390/molecules23051161>
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., Savjani, J. K. (2012). Drug solubility: importance and enhancement techniques. *ISRN Pharm*, 2012, 195727. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>
- Seedher, N., & Agarwal, P. (2009). Various solvent systems for solubility enhancement of enrofloxacin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(1). <https://doi.org/10.4103/0250-474x.51958>
- Semalty, A. (2014). Cyclodextrin and phospholipid complexation in solubility and dissolution enhancement: a critical and meta-analysis. *Expert Opin Drug Deliv*, 11(8), 1255-1272. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.916271>
- Seo, A. (2003). The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer. *International Journal of Pharmaceutics*, 259(1-2), 161-171. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(03\)00228-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(03)00228-x)
- Sharma, P., Kapoor, A., Bhargav, S. (2012). A Review on: Solubility Enhancement by Implementing Solid Dispersion Technique for Poorly Water Soluble Drug. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 3(1), 847. Retrieved from <https://www.rjpbcs.com/>

- Sharma, R., Kamboj, S., Singh, G., Rana, V. (2016). Development of aprepitant loaded orally disintegrating films for enhanced pharmacokinetic performance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84, 55-69. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.01.006>
- Shono, Y., Jantratid, E., Kesisoglou, F., Reppas, C., Dressman, J. B. (2010). Forecasting in vivo oral absorption and food effect of micronized and nanosized aprepitant formulations in humans. *Eur J Pharm Biopharm*, 76(1), 95-104. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.05.009>
- Sodeifian, G., Sajadian, S. A., Daneshyan, S. (2018). Preparation of Aprepitant nanoparticles (efficient drug for coping with the effects of cancer treatment) by rapid expansion of supercritical solution with solid cosolvent (RESS-SC). *Journal of Supercritical Fluids*, 140, 72-84. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2018.06.009>
- Sugandha, K., Kaity, S., Mukherjee, S., Isaac, J., Ghosh, A. (2014). Solubility Enhancement of Ezetimibe by a Cocrystal Engineering Technique. *Crystal Growth & Design*, 14(9), 4475-4486. <https://doi.org/10.1021/cg500560w>
- Tao, T., Zhao, Y., Wu, J., Zhou, B. (2009). Preparation and evaluation of itraconazole dihydrochloride for the solubility and dissolution rate enhancement. *Int J Pharm*, 367(1-2), 109-114. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.09.034>
- Tayade, P., & Modi, A. (2007). A comparative solubility enhancement profile of valdecoxib with different solubilization approaches. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(2). <https://doi.org/10.4103/0250-474x.33156>
- U.S. Pharmacopeia - National Formulary (USP 30 - NF 25). (2007). (Vol. 1).
- Vasconcelos, T., Sarmiento, B., Costa, P. (2007). Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov Today*, 12(23-24), 1068-1075. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.09.005>
- Vemula, V. R., Lagishetty, V., Lingala, S. (2010). Solubility Enhancement Techniques. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 5(1), 41-51.
- Verma, S., Rawat, A., Kaul, M., Saini, S. (2011). Solid Dispersion: A Strategy For Solubility Enhancement. *International Journal Of Pharmacy&Technology*, 3(2), 1062-1099. Retrieved from <https://www.ijptonline.com/>
- Vo, C. L., Park, C., Lee, B. J. (2013). Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm*, 85(3 Pt B), 799-813. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.09.007>
- Yadav, A. V., Shete, A. S., Dabke, A. P., Kulkarni, P. V., Sakhare, S. S. (2009). Co-crystals: a novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients. *Indian J Pharm Sci*, 71(4), 359-370. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.57283>
- Yadav, V. B., & Yadav, A. V. (2009). Enhancement of solubility and dissolution rate of Fenofibrate by melt granulation technique. *International Journal of PharmTech Research*, 1(2), 256-263.
- Yeo, S., An, J., Park, C., Kim, D., Lee, J. (2020). Design and Characterization of Phosphatidylcholine-Based Solid Dispersions of Aprepitant for Enhanced Solubility and Dissolution. *Pharmaceutics*, 12(5), 407-427. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050407>
- Zaheer, A., Naveen, M., Santosh, M. K., Imran, K. (2011). Solubility Enhancement Of Poorly Water Soluble Drugs: A Review. *International Journal Of Pharmacy&Technology*, 3(1), 807-823. Retrieved from <https://www.ijptonline.com/>
- Zhang, X.-Y., Li, Q., Sun, J.-X., Qu, C.-H., Zheng, A.-P. (2014). Influences of Nanometer Effects on the Characters of Water-Insoluble Drug Aprepitant in Vivo and in Vitro. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 49(14), 1226-1232. <https://doi.org/10.11669/cpj.2014.14.011>

- Zhang, X., Xing, H., Zhao, Y., Ma, Z. (2018). Pharmaceutical Dispersion Techniques for Dissolution and Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030074>
- Zhang, X. Y., Wei, Y., Cao, Z. J., Xu, Y., Lu, C., Zhao, M. Q., . . . Tang, X. (2020). Aprepitant Intravenous Emulsion Based on Ion Pairing/Phospholipid Complex for Improving Physical and Chemical Stability During Thermal Sterilization. *AAPS PharmSciTech*, 21(3). <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1605-7>