



## TETRABENAZİNİN BAZİK ORTAMDAKİ ÇÖZÜNME ÖZELLİKLERİNİN KATI DİSPERSİYON TEKNOLOJİSİ İLE ARTIRILMASI

### INCREASING THE SOLUBILITY PROPERTIES OF TETRABENAZINE AT BASIC MEDIUM BY USING SOLID DISPERSION TECHNOLOGY

Hilal BAŞ<sup>1,2</sup> , Fırat YERLİKAYA<sup>2,3</sup> , Füsün ACARTÜRK<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06330, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Elixir İlaç Araştırma ve Geliştirme A.Ş., 06930, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Lokman Hekim Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06520, Ankara, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, suda düşük çözünürlüğe sahip bir etkin madde olan tetrabenazinin (TBZ) bazik ortamda çözünmesini artırmak için katı dispersiyon teknolojisini kullanılmasıdır. Katı dispersiyonların karakterizasyon çalışmaları sonucunda elde edilen bulgular ile katı dispersiyon teknolojisinin TBZ'nin çözünmesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Katı dispersiyon teknolojisinin TBZ'nin bazik ortamda çözünmesini artırmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** TBZ'nin çözünmesini artırmak amacıyla üç farklı katı dispersiyon formülasyonu hazırlanmıştır. Bu amaçla polimerik taşıyıcılar olarak Soluplus® ve Kollidon® VA 64, yüzey aktif madde olarak Gelucire® 50/13 kullanılmıştır. Bu polimerik taşıyıcılar ve yüzey aktif madde kullanılarak hazırlanan katı dispersiyon formülasyonları sırasıyla KD-1, KD-2 ve KD-3 olarak isimlendirilmiştir. Tüm katı dispersiyonlar, etkin madde ve polimerin 1:1 oranında karıştırılmasıyla elde edilmiştir. Hazırlama işlemi, çözücü buharlaştırma yöntemi ile gerçekleştirilmiş ve çözücü olarak aseton kullanılmıştır. Asetonun, rotavaporda düşük basınç altında ve 55°C su banyosunda buharlaştırılması ile katı dispersiyonlar elde edilmiştir. TBZ miktar tayini yöntemi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanılarak 230 nm dalga boyunda geliştirilmiştir ve analitik yöntem validasyonu yapılmıştır. Katı dispersiyonların termal özellikleri diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) ile 25-250°C aralığında analiz edilmiş; Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FT-IR) spektroskopisi kullanılarak polimer ve etkin madde arasındaki olası etkileşimler incelenmiştir. Katı dispersiyonların TBZ'nin çözünmesini artırmaya olan etkisi, pH 1.2 ve pH 6.8 ortamlarında yapılan çözünme hızı çalışmaları ile değerlendirilmiş, elde edilen numuneler HPLC ile analiz edilmiştir. TBZ'nin katı dispersiyon formülasyonlarından salım kinetiklerinin belirlenmesi için çözünme hızı verilerinden hareketle DDSolver yazılımı kullanılmıştır.

**Sonuç ve Tartışma:** Katı dispersiyonlar için yapılan TBZ miktar tayini analiz sonuçları, her üç katı dispersiyonda ortalama TBZ miktarlarının %98.31 ile %99.19 arasında değiştiğini göstermiştir. Tüm miktar tayini analizlerinde düşük standart sapma değerleri gözlenmiş ve bu durum ölçümlerin tutarlılığını göstermiştir. Termal analizlerde, TBZ'nin endotermik pikinin 130°C'de ortaya çıktığı ve amorf yapıya dönüşen katı dispersiyonların endotermik pikin şiddetinde azalmaya yol açtığı belirlenmiştir. FT-IR spektroskopisi ile elde edilen spektrumlar, TBZ'nin farklı taşıyıcı polimerlerle fiziksel veya kimyasal etkileşiminin olduğunu göstermiştir. Katı dispersiyonların TBZ'nin çözünmesini artırmaya olan etkisi çözünme hızı çalışmaları ile pH 1.2 ve pH 6.8 ortamlarında

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Füsün Acartürk  
e-posta / e-mail: acarturk@gazi.edu.tr, Tel. / Phone: +903122210045

Gönderilme / Submitted : 17.10.2024

Kabul / Accepted : 09.12.2024

Yayınlanma / Published : 19.05.2025

incelenmiştir. TBZ, pH 1.2 ortamında hızlı çözünme göstermiş ve ilk 1 saatte tamamen çözünmüştür. 24 saatin sonunda pH 1.2 ortamında etkin maddenin %98.8'i çözünmüştür, pH 6.8 ortamında ise çözünme daha yavaş (%28.8) gerçekleşmiştir. TBZ'nin pH 6.8 ortamındaki çözünürlüğü düşük olduğu için hazırlanan tüm katı dispersiyonların çözünme hızı çalışmaları bu ortamda gerçekleşmiştir. Hazırlanan tüm katı dispersiyon formülasyonlarının, TBZ'nin pH 6.8 ortamındaki çözünme hızını artırdığı gözlenmiştir. Özellikle Gelucire® 50/13 ile hazırlanan katı dispersiyon formülasyonu (KD-3), 24 saatin sonunda en yüksek çözünme oranına (%85.6) ulaşmıştır. *In vitro* çözünme hızı çalışmaları sonucunda KD-1, KD-2 ve KD-3 formülasyonlarının salım kinetikleri DDSolver yazılımı ile belirlenmiştir. Değerlendirme sonuçlarına göre her üç formülasyon için en uyumlu modeller Korsmeyer-Peppas ve Weibull kinetikleri olarak belirlenmiştir. KD-1, KD-2 ve KD-3 için Korsmeyer-Peppas modeline ait parametreler sırasıyla,  $n=0.3351$ ,  $n=0.3511$  ve  $n=0.3015$  olarak belirlenmiştir. Weibull modeline ait parametreler sırasıyla,  $\beta=0.4303$ ,  $\beta=0.4369$  ve  $\beta=0.5422$  olarak hesaplanmıştır.  $n$  değeri 0.5'ten,  $\beta$  değeri 0.75'ten düşük olduğundan, salım mekanizmasının Fick difüzyonuna benzer şekilde gerçekleştiği ve katı dispersiyon teknolojisinin TBZ'nin bazik ortamda çözünmesini artırmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Çözünme hızı, DDSolver, düşük çözünürlük, katı dispersiyon, tetrabenazin

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to use solid dispersion technology to increase the solubility of tetrabenazine (TBZ) at basic medium. The effect of solid dispersions on the solubility of TBZ, which has low solubility in water, was evaluated by characterization studies of solid dispersions. It was concluded that solid dispersion technology was efficient for the increasing the dissolution of TBZ at basic medium.

**Material and Method:** In order to increase the solubility of TBZ, three different solid dispersion formulations were prepared. For this purpose, Soluplus® and Kollidon® VA 64 were used as polymeric carriers and Gelucire® 50/13 was used as surfactant. The solid dispersion formulations prepared using these polymeric carriers and surfactant were named as KD-1, KD-2 and KD-3, respectively. All solid dispersions were obtained by mixing the active substance and polymer in a 1:1 ratio. The preparation process was carried out by solvent evaporation method and acetone was used as the solvent. Solid dispersions were obtained by evaporating acetone under low pressure in a rotavapor and in a 55°C water bath. TBZ quantification method was developed using high pressure liquid chromatography (HPLC) at 230 nm wavelength and analytical method validation was performed. Thermal properties of solid dispersions were analyzed by differential scanning calorimetry (DSC) in the range of 25-250°C; possible interactions between the polymer and the active substance were investigated using Fourier Transform Infrared (FT-IR) spectroscopy. The effect of solid dispersions on increasing the solubility of TBZ was evaluated by dissolution rate studies in pH 1.2 and pH 6.8 media, and the obtained samples were analyzed by HPLC. DDSolver software was used to determine the release kinetics of TBZ from solid dispersion formulations based on dissolution rate data.

**Result and Discussion:** The results of TBZ quantification analysis for solid dispersions showed that the average TBZ amounts in all three solid dispersions varied between 98.31% and 99.19%. Low standard deviation values were observed in all quantification analyses, demonstrating the consistency of the indicating. In thermal analyzes, it was determined that the endothermic peak of TBZ appeared at 130°C and that solid dispersions transforming into an amorphous structure caused a decrease in the intensity of the endothermic peak. Spectra obtained by FT-IR spectroscopy showed that TBZ has physical or chemical interactions with different carrier polymers. The effect of solid dispersions on increasing the solubility of TBZ was investigated in pH 1.2 and pH 6.8 media with dissolution rate studies. TBZ showed rapid dissolution in pH 1.2 medium and was completely dissolved in the first 1 hour. At the end of 24 hours, 98.8% of the drug was dissolved in pH 1.2 medium, while dissolution occurred slower (28.8%) in pH 6.8 medium. Since the solubility of TBZ in pH 6.8 environment is low, the dissolution rate analysis of all prepared solid dispersions was carried out in this environment. It was observed that all prepared solid dispersion formulations increased the dissolution of TBZ in pH 6.8 environment. Especially, the solid dispersion prepared with Gelucire® 50/13 (KD-3) reached the highest dissolution rate (85.6%) at the end of 24 hours. As a result of *in vitro* dissolution studies, the release kinetics of KD-1, KD-2 and KD-3 formulations were assessed by DDSolver software. According to the evaluation of the results, the most fitted models for all three formulations were determined as Korsmeyer-Peppas and Weibull kinetics. The parameters of the Korsmeyer-Peppas model for KD-1, KD-2 and KD-3 were calculated as

$n=0.3351$ ,  $n=0.3511$  and  $n=0.3015$ , respectively, and the parameters of the Weibull model were calculated as  $\beta=0.4303$ ,  $\beta=0.4369$  and  $\beta=0.5422$ , respectively. Since the  $n$  value is less than 0.5 and the  $\beta$  value is less than 0.75, it is concluded that the release mechanism occurs similar to Fick diffusion and solid dispersion technology is efficient for the increasing the dissolution of TBZ at basic medium.

**Keywords:** DDSolver, dissolution, low solubility, solid dispersion, tetrabenazine

## GİRİŞ

TBZ, Amerika İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) tarafından Huntington hastalığı (HD) ile ilişkili kore ve diğer hiperkinetik hareket bozukluklarının tedavisinde onaylanmış bir ilaçtır [1]. HD; ilerleyici motor, bilişsel ve davranışsal semptomlarla karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır [2]. HD'de görülen hareket bozuklukları, istemsiz hareketlerden (kore ve distoni) ve istemli hareketlerin bozulmasından (örneğin; yürüme, konuşma, yutma, ince motor görevler) kaynaklanmaktadır. Kore ve istemli hareketlerin bozulması, HD'nin ilerlemesinde rol oynamaktadır [3].

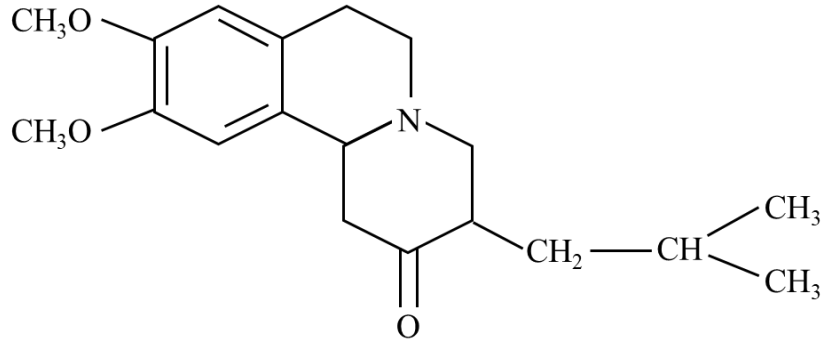
HD, tam penetrasyon ile otozomal baskın bir şekilde aktarılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yaygınlık oranı 100.000'de 5-10 olarak tahmin edilmektedir. Venezuela'daki Maracaibo Gölü bölgesinde çok yüksek bir HD prevalansı ve insidansı olan ailelerin genetik çalışmaları, kromozom 4'teki gende bulunan kararsız bir trinükleotid (CAG) tekrarının keşfedilmesine yol açmıştır. Normal kişilerde CAG tekrarlarının sayısı 29 iken, 36 veya daha fazla CAG tekrarının varlığı HD'nin oluşmasını sağlamaktadır. HD hastaları, 15-20 yıl içinde yavaş yavaş hareket edemeyecek hale gelmektedir. İleri evrelerde disfaji, dizatri, motor impersistanslı belirgin kore ve daha ileri evrelerde demans, depresyon ve psikozun eşlik ettiği fonksiyonel yetersizlik gelişmektedir. Bu hastalığın seyrini iyileştiren veya yavaşlatan bir tedavi yoktur. Bu hastalığa sahip olanlar için yalnızca semptomatik tedavi seçenekleri mevcuttur ve bunlar çoğunlukla depresyon, psikoz ve koreyi iyileştirmeye odaklanmıştır [4].

Birçok dopamin reseptör blokerleri (DRB) veya dopamin depletörleri dahil olmak üzere pek çok tedavi yöntemi yıllar içinde değerlendirilmiş, çoğu açık etiketli çalışmalarda veya vaka raporlarında sunulmuştur [4]. Kore üzerinde etkili olan bazı ilaçlar; istemli hareketleri kötüleştirebilir, yürüyüşü veya yutmayı tehlikeye atabilir, depresyon, sedasyon ve geç diskineziye (TD) neden olabilir [3]. DRB'lerin yerine TBZ kullanılmasının ana nedenlerinden biri, TBZ'nin TD'ye neden olduğunun hiçbir zaman belgelenmemiş olmasından dolayı diğer tedavi edici ajanlara göre göreceli güvenliğidir. Bu durum, tipik nöroleptiklere göre TBZ'nin önemli bir avantajıdır, çünkü kronik olarak DRB'ler ile tedavi edilen hastaların %25 ila %40'ı sonunda TD geliştirmektedir [4]. Ayrıca TBZ'nin, Tourette sendromu ile ilişkili tikleri ve TD ile ilişkili hareketleri azaltmada etkili olduğu bulunmuştur [5].

Sentetik bir benzokinolizin türevidir olan TBZ, bir monoamin tüketicisi ve DRB'dir. TBZ, veziküler monoamin taşıyıcı 2'yi (VMAT-2) inhibe ederek çalışan, seçici, geri dönüşümlü ve merkezi etkili bir dopamin tüketici ilaçtır. TBZ presinaptik dopamin, norepinefrin ve serotonin depolarını tüketir ve postsinaptik dopamin reseptörlerini antagonize eder [6].

TBZ, yetim ilaç statüsündedir [7]. 2006 yılında HD'de görülen kore tedavisi için TBZ'nin güvenliğini, etkililiğini ve doz toleransını incelemek için bir çalışma yapılmıştır. Çalışma kapsamında HD'li 84 hasta 12 hafta boyunca TBZ ( $n=54$ ) veya plasebo ( $n=30$ ) ile tedavi edilecek şekilde randomize edilmiştir. TBZ dozu, istenen antikoreik etki oluşana veya dayanılmaz yan etkiler ortaya çıkana kadar 7 hafta boyunca maksimum 100 mg/gün'e arttırılmıştır. Sonuç olarak günlük 100 mg'a kadar ayarlanmış dozlarda TBZ'nin, HD hastalarındaki koreyi etkili bir şekilde azalttığı gözlenmiştir [8].

TBZ etkin maddesinin kimyasal adı 1,3,4,6,7,11b-hekzahidro-9,10-dimetoksi-3-(2-metilpropil)-2H-benzo(a)kinolizin-2-on'dur. Moleküler formülü  $C_{19}H_{27}NO_3$ 'tür ve moleküler ağırlığı 317.43 g/mol'dür [9]. TBZ'nin kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Tetrabenazin kimyasal yapısı

TBZ, acı bir tada sahip, beyaz ila açık sarı renkli kristal tozudur. Suyla iyi karışmaz [9] ve suda zor çözünür [10]. TBZ sudaki düşük çözünürlüğü nedeniyle sınırlı oral biyoyararlanıma sahiptir [11]. TBZ,  $4.9 \pm 3.2$ 'lik düşük bir biyoyararlanım gösterir.

TBZ, Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi'ne (BCS) göre sınıf 4 bir etkin maddedir [12,13]. Oral dozaj formları, tüm farmasötik dozaj formlarının %50'den fazlasını oluşturur [14]. Oral yoldan alım; uygulama kolaylığı, yüksek hasta uyuncu, düşük maliyet ve dozaj formunun tasarımındaki esneklik nedeniyle ilaç uygulamasında yaygın olarak kullanılan bir yoldur. Ancak oral dozaj formlarının tasarımındaki en büyük zorluk oral yolla alınan ilaçların düşük biyoyararlanımları olarak değerlendirilir. Oral biyoyararlanım, sudaki çözünürlük, permeabilite, çözünme hızı ve ilk geçiş metabolizması gibi çeşitli faktörlere bağlıdır [15]. Oral yoldan uygulanan bir ilacın biyoyararlanımı, öncelikle gastrointestinal sistemdeki çözünürlüğü ve hücre zarları boyunca geçirgenliğine bağlıdır. İlaç moleküllerinin biyolojik zarlardan taşınabilmeleri için çözünmüş bir formda bulunmaları gerekir. Bu nedenle, sudaki düşük çözünürlük ilaç emilimini geciktirebilir veya sınırlayabilir [16]. Birçok ilaç adayı suda düşük çözünürlüğe sahiptir ve bu durum oral emilimini yetersiz hale getirebilir. Piyasadaki ilaçların yaklaşık %40'ı suda düşük çözünürlüğe sahiptir, ayrıca BCS'ye göre yeni ilaç adaylarının yaklaşık %40-90'ı suda düşük çözünürlüğe sahiptir [17].

Düşük çözünürlüğe sahip bir bileşiğin çözünürlüğünü artırmak için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Çözünürlüğü artırmak için sıklıkla kullanılan yaklaşımlar arasında, mikronizasyon, tuz formlarının geliştirilmesi, siklodekstrin kompleksleri ve katı dispersiyon teknolojileri yer alır [18]. Farklı stratejiler arasından, oral yoldan uygulanan ilaçların çözünürlüğünü ve çözünme hızını arttırma, dolayısıyla biyoyararlanımını iyileştirme potansiyeline sahip etkili bir yöntem olarak katı dispersiyonlar öne çıkmakta ve bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır [19].

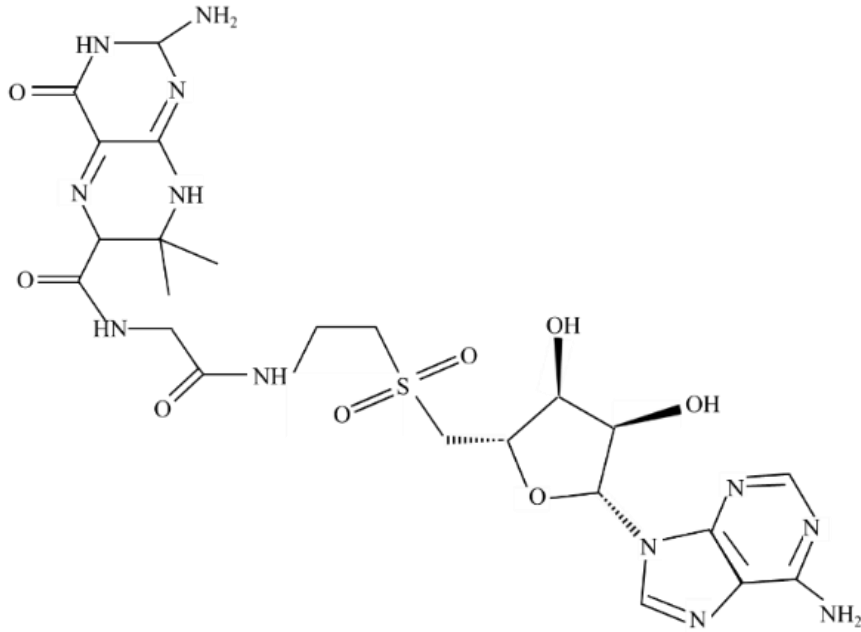
Katı dispersiyonlar, etkin maddenin polimer matrisi içinde amorf veya moleküler olarak dağınmış halde bulunduğu sistemlerdir. Bu teknoloji, ilacın çözünürlüğünü artırarak daha hızlı ve etkili bir terapötik yanıt elde edilmesine olanak tanır [19-25]. Katı dispersiyon formülasyonları ilacın salımını ve stabilitesini artırmak için polimer veya polimer yerine yüzey aktif maddeler içerebilir [24].

Katı dispersiyonlarda kullanılan polimerler ve yüzey aktif maddeler, genellikle etkin maddelerin çözünürlüklerini ve biyoyararlanımlarını artırmak için kullanılır. Bu polimerler arasında polisakkaritler (maltodekstrin, pektin), selüloz türevleri (mikrokristalize selüloz, hidroksipropil selüloz) ve sentetik polimerler (polivinilpirolidon, polietilen glikol) öne çıkar. Bu polimerler, etkin maddelerin amorf bir yapıda dağılmasına yardımcı olarak çözünürlüklerini ve stabiliteelerini artırır [24].

Soluplus<sup>®</sup>, polivinil kaprolaktam-polivinil asetat-polietilen glikolden oluşan bir kopolimerdir [26]. Hidrofilik kısım olarak polietilen glikol omurgasına ve lipofilik kısım olarak vinilkaprolaktam/vinil asetat yan zincirlerine sahiptir [26,27]. Polimerik bir çözücü olarak kullanılabilen yeni bir amfifilik polimerdir. Soluplus<sup>®</sup>'ın suda az çözünen ilaçların çözünürlüğünü, çözünme hızını ve dolayısıyla biyoyararlanımını artırdığı gösterilmiştir [28,29]. Soluplus<sup>®</sup>, katı dispersiyon formülasyonları için taşıyıcı olarak kullanılabilir. Yüzey aktif madde olarak düşük de olsa etki göstermektedir [30]. Soluplus<sup>®</sup> maddesinin kimyasal yapısı Şekil 2'de verilmiştir.



10'un üzerinde olanlar, kısmi doymuş gliseritler ve polietilen glikol (PEG) esterlerinin karışımlarından oluşur [33,34]. Gelucire® 50/13 iyi karakterize edilmiş PEG esterleri, küçük bir gliserit fraksiyonu ve serbest PEG'den oluşan, iyonik olmayan, suda dağılabilir bir yüzey aktif maddedir. Kimyasal adı stearoil makrogol-32 gliseritleridir. Sulu ortamla temas ettiğinde kendi kendine emülsifiye olabilir ve ince bir dispersiyon yani mikroemülsiyon oluşturur. Hem *in vitro* hem de *in vivo* koşullarda etkin maddelerin çözünürlüğünü ve ıslanabilirliğini iyi derecede artıran yüzey aktif maddelerdir. *In vivo* ilaç çözünürlüğünü artırır ve emilimi kolaylaştırır [35,36]. HLB değeri 11 ve erime noktası 50°C'dir [36]. Gelucire® 50/13, suda düşük çözünürlüğe sahip ilaçların çözünürlüğünü ve dolayısıyla biyoyararlanımlarını arttırabilir [33,34]. Gelucire® 50/13 maddesinin kimyasal yapısı Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. Gelucire® 50/13 kimyasal yapısı

Katı dispersiyon hazırlamak için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bu yöntemler; eritme veya füzyon, çözücü buharlaştırma, sıcak eriyik ekstrüzyon, süper kritik sıvı, yoğurma tekniği, ortak çöktürme, ortak öğütme, jel tutma, sprey kurutma, liyofilizasyon, elektro-çekim, damlatma çözeltisi ve eriyik aglomerasyondur [37]. Çözücü buharlaştırma yöntemi, katı dispersiyonların hazırlanmasında etkin ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, öncelikle ilaç ve taşıyıcı materyalin uygun bir çözücü içinde çözünmesini içerir. Yöntemin temel prensibi, iki bileşenin aşırı doymuş çözeltisinden çözücü maddenin buharlaştırılmasıyla polimerik matris içinde etkin maddenin çöktürülmesidir [38,39].

Daha önce yapılan bir çalışmada TBZ'nin ağızda dağılabilen filmleri (ADF), film oluşturu bir polimer kullanılarak katı dispersiyon teknolojisi ile hazırlanmıştır. Bu çalışmada TBZ ve polimerden oluşan bir formülasyon ve TBZ, polimer ve sitrik asitten oluşan ayrı bir formülasyon olmak üzere iki farklı formülasyon geliştirilmiştir. Çalışmada polimer olarak hidroksipropil metil selüloz (HPMC), hidroksietil selüloz (HEC), pullulan ve polivinilpirolidon (PVP) kullanılmıştır. Formülasyonlarda yer alan maddeler karıştırılarak jel oluşturulmuş ve bu jelin kurutulması ile ADF formülasyonları hazırlanmıştır. Hazırlanan formülasyonların karakterizasyon çalışmaları (DSC, FT-IR, camsı geçiş sıcaklığı tayini, çözünme hızı analizleri) yapılmıştır. Çalışma sonucunda ADF formülasyonlarının TBZ'nin amorf forma geçerek çözünürlüğünü artırmada etkili olduğu gözlenmiştir [19]. Literatürde TBZ'nin katı dispersiyonlarının hazırlanmasına dair çalışmalar bulunmaktadır. Ancak ilk defa bu çalışma kapsamında TBZ'nin Soluplus®, Kollidon® VA 64 ve Gelucire® 50/13 kullanılarak çözücü buharlaştırma tekniğiyle katı dispersiyon formülasyonları hazırlanarak bu formülasyonların TBZ'nin

çözünmesi üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, suda düşük çözünürlüğe sahip bir etkin madde olan TBZ'nin bazik ortamdaki çözünme özelliklerini iyileştirmek amacıyla katı dispersiyonlarının hazırlanması ve karakterize edilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Materyaller

TBZ etkin maddesi Enaltec Labs Pvt. Ltd. (Hindistan) firmasından temin edilmiştir. Yüzey aktif madde olarak kullanılan Gelucire® 50/13, Gattefossé SAS (Fransa) firmasından sağlanmıştır. Polimer olarak kullanılan Kollidon® VA 64 ve polimer taşıyıcı olarak kullanılan Soluplus®, BASF SE (Almanya) firmasından temin edilmiştir. Çözücü olarak kullanılan aseton ve reaktif olarak kullanılan asetonitril, metanol, heksilamin, orto-fosforik asit (%85), hidroklorik asit (%37), susuz sodyum karbonat (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), potasyum dihidrojen fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) ve sodyum hidroksit (NaOH) Merck KGaA (Almanya) firmasından tedarik edilmiştir. HPLC'de kullanılan kolonlardan; X-Bridge (C18, 150 x 4.6 mm, 5 µm partikül boyutu) Waters Corporation (Amerika Birleşik Devletleri-ABD) firmasından, Purospher Star (C18, 55 x 4 mm, 3 µm partikül boyutu) Merck KGaA (Almanya) firmasından tedarik edilmiştir.

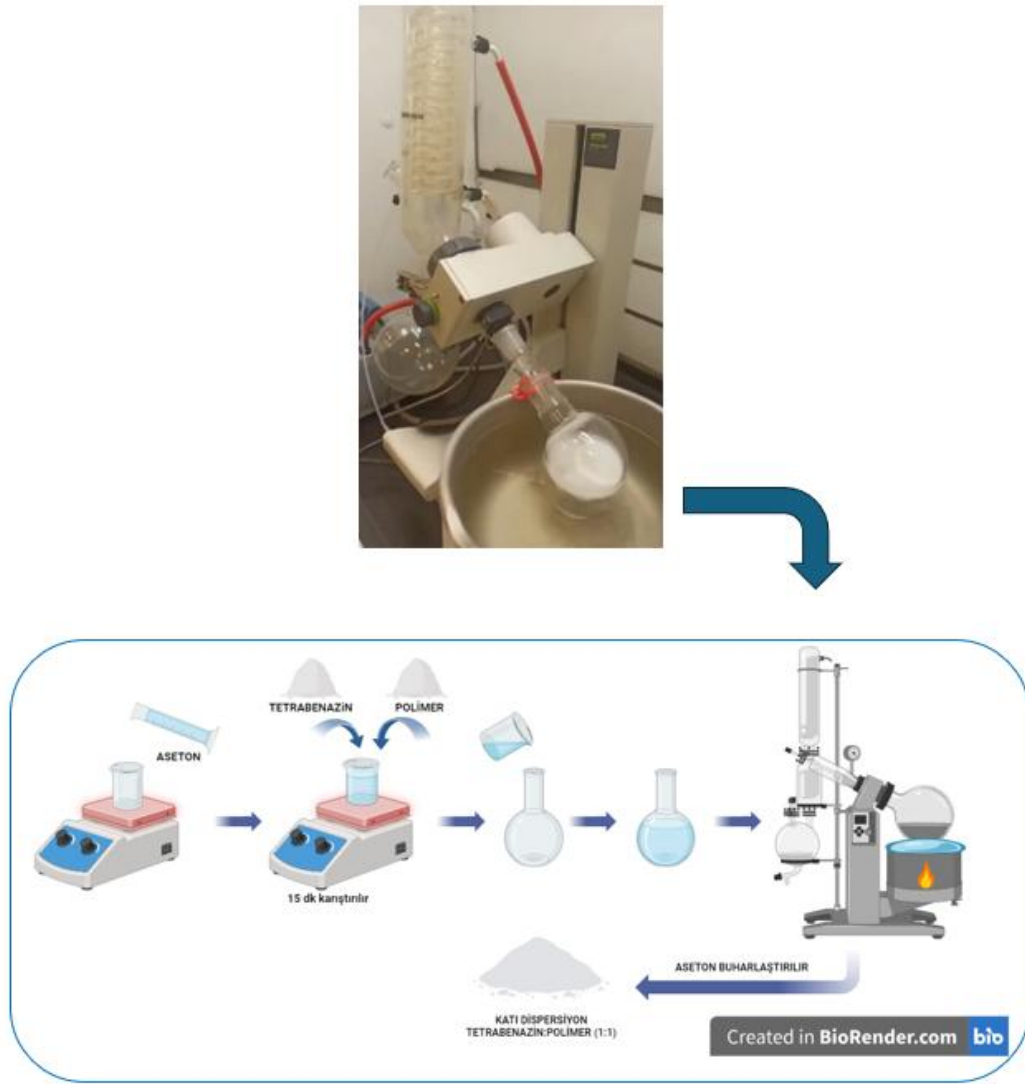
### Katı Dispersiyonların Hazırlanması

Üç farklı katı dispersiyon formülasyonu hazırlanmıştır. Hazırlanan tüm katı dispersiyonlarda etkin madde ve polimer 1:1 oranında karıştırılmıştır. Hazırlanan katı dispersiyonların içerikleri Tablo 1'de yer almaktadır.

**Tablo 1.** Hazırlanan katı dispersiyonların formülasyon kodları ve içerikleri

| Formülasyon Kodu | Katı Dispersiyon İçeriği           |
|------------------|------------------------------------|
| KD-1             | Tetrabenazin:Soluplus® (1:1)       |
| KD-2             | Tetrabenazin:Kollidon® VA 64 (1:1) |
| KD-3             | Tetrabenazin:Gelucire® 50/13 (1:1) |

Her üç katı dispersiyon çözücü buharlaştırma yöntemiyle hazırlanmıştır. Çözücü buharlaştırma işlemleri için rotavapor (Buchi, İsviçre) kullanılmıştır. Çözücü olarak aseton kullanılmıştır. 4 g etkin madde ile 4 g polimerin 70 ml aseton içerisinde manyetik karıştırıcı yardımıyla 15 dakika karıştırılarak çözünmesi sağlanmıştır. Daha sonra etkin madde ve polimeri içeren çözelti rotavapor cihazına aktarılarak bu cihazda düşük basınç ve sıcaklık yardımıyla çözücünün buharlaşması sağlanmıştır. Çözücü buharlaştıkça, etkin madde ve polimer, ince bir film tabakası oluşturmuş ve böylece amorf formda bir katı dispersiyon elde edilmiştir. Rotavaporun su banyosundaki su sıcaklığı 55°C olarak ayarlanmıştır. Çözücünün buharlaştırılması sırasında vakum uygulanması, çözücünün kaynama noktasını düşürerek buharlaşmayı hızlandırmıştır [40]. Çözücü buharlaştırma işleminin ayrıntıları Şekil 5'te yer almaktadır.



Şekil 5. Katı dispersiyonların hazırlanışı

### Katı Dispersiyonların Karakterizasyonu

#### Tetrabenazin Miktar Tayini

Katı dispersiyonlardaki TBZ miktar tayini, HPLC (Agilent 1260 Infinity II, Agilent Technologies, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kullanılan analitik metot parametreleri Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Miktar tayini analizine ait analitik metot parametreleri

|                         |                                              |
|-------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Kolon</b>            | C18, 55 x 4 mm, 3 µm (Merck, Purospher Star) |
| <b>Dedeksiyon</b>       | UV, 230 nm                                   |
| <b>Akış Hızı</b>        | 0.8 ml/dk                                    |
| <b>Enjeksiyon Hacmi</b> | 20 µl                                        |
| <b>Kolon Sıcaklığı</b>  | 40°C                                         |
| <b>Analiz Süresi</b>    | 10 dk                                        |

Analizlerde mobil faz olarak, pH 7.5 tampon çözelti ve asetonitril karışımı (55:45 (h/h)) kullanılmıştır. Mobil faz, 0.45 µm filtreden süzülerek ve 5 dakika boyunca sonikasyon uygulanarak degaze edilmiştir. Katı dispersiyonların çözünmesi ve seyreltilmesi için, pH 7.5 tampon çözelti ile asetonitril karışımından oluşan bir çözelti (20:80 (h/h)) kullanılmıştır. Miktar tayini analizi için katı dispersiyonlardan 100'er mg tartılarak TBZ konsantrasyonu 50 µg/ml olacak şekilde test çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltiler vorteks yardımıyla 15 dakika boyunca karıştırılmıştır. HPLC ile elde edilen pik alanlarına karşı çözelti konsantrasyonları (25-75 µg/ml) grafiğe geçirilerek kalibrasyon doğrusu çizilmiştir. Elde edilen kalibrasyon doğrusu kullanılarak TBZ miktarı hesaplanmıştır. Kullanılan metot için analitik metot validasyonu yapılmıştır. Validasyon kapsamında doğrusalık, doğruluk (geri elde), kesinlik, seçicilik, stabilite parametreleri çalışılmıştır.

### **Katı Dispersiyonların Termal Analizi**

Katı dispersiyonların termal analizi DSC cihazı (Mettler Toledo DSC 3, İsviçre) kullanılarak yapılmıştır. Numunelerin azot gazı altında 10 °C/dakika ısıtma hızında 25-250°C arasında DSC termogramları alınmıştır [19,41]. Saf TBZ, Soluplus®, Kollidon® VA 64, Gelucire® 50/13 ve hazırlanan katı dispersiyonlar analiz edilmiştir. Analiz için 4 mg numune tartılmış, alüminyum örnek tablası içinde basınç altında sıkıştırılmış ve DSC cihazının numune bölmesine yerleştirilerek DSC analizi gerçekleştirilmiştir.

### **Katı Dispersiyonların Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FT-IR) Spektroskopisi ile Analizi**

Saf TBZ, Soluplus®, Kollidon® VA 64, Gelucire® 50/13 ve hazırlanan katı dispersiyonların FT-IR spektroskopisi analizleri, polimerler ve etkin madde arasındaki olası etkileşimleri değerlendirmek için bir ATR probu (Agilent Cary 630, ABD) FT-IR spektrometresi kullanılarak 1 cm<sup>-1</sup> çözünürlükle 650 ile 4000 cm<sup>-1</sup> dalga boyları arasında gerçekleştirilmiştir.

### **İn Vitro Çözünme Hızı Çalışmaları ve Salım Kinetiklerinin Değerlendirilmesi**

Hazırlanan katı dispersiyonların TBZ'nin çözünmesini artırmadaki etkisinin incelenmesi amacıyla Agilent 708-DS Çok Hücreli Çözünme Sistemi (Agilent Technologies, ABD) kullanılarak *in vitro* çözünme hızı çalışmaları yapılmıştır. Bu amaçla TBZ için pH 1.2 ve pH 6.8 ortamlarında, hazırlanan üç farklı katı dispersiyon için ise TBZ'nin düşük çözünürlük gösterdiği pH 6.8 ortamında *in vitro* çözünme hızı çalışmaları yapılmıştır. pH 1.2 (0.1 N HCl Çözeltisi) ve pH 6.8 ortamları Amerikan Farmakopesi'ne (USP 41) göre hazırlanmıştır [42,43]. Yapılan tüm *in vitro* çözünme hızı çalışmalarında USP Aparat II (Palet) kullanılmıştır. Paletin dönüş hızı 50 rpm, çözünme ortamının hacmi 900 ml ve sıcaklığı 37°C olarak belirlenmiştir. Örnekler otomatik olarak 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18 ve 24. saatlerde alınmıştır.

TBZ'nin çözünmesinin belirlenmesi için 50 mg TBZ doğrudan çözünme ortamına eklenmiştir. Önceden belirlenen zaman noktalarında numune alınmıştır.

Katı dispersiyonların TBZ'nin çözünmesi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi için çözünme hızı çalışmaları sadece pH 6.8 ortamında yapılmıştır. Çözünme hızı çalışmalarında 50 mg TBZ içeren 100 mg katı dispersiyon kullanılmıştır. Önceden belirlenen zaman noktalarında numune alınmıştır.

Alınan örnekler, HPLC (Agilent 1260 Infinity II, Agilent Technologies, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Çözünme hızı analizinde kullanılan HPLC metodu miktar tayini metodunda kullanılan metottan farklıdır. Çözünme hızı analizine ait numunelerin analizinde kullanılan analitik metot parametreleri Tablo 3'te verilmiştir.

Mobil faz olarak, pH 10 tampon çözelti, metanol ve asetonitril karışımı (40:30:30 (h/h/h)) kullanılmıştır. Mobil faz, 0.45 µm filtreden süzölmüş ve 5 dakika boyunca degaze edilmiştir. Çözünme hızı cihazından alınan örneklerin seyreltilmesi için, pH 11.3 tampon çözelti ile asetonitril karışımından oluşan bir çözelti (20:80 (h/h)) kullanılmıştır.

**Tablo 3.** Çözünme hızı HPLC analizine ait analitik metot parametreleri

|                              |                                            |
|------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Kolon</b>                 | C18, 150 x 4.6 mm, 5 µm (Waters, X-Bridge) |
| <b>Dedeksiyon</b>            | UV, 230 nm                                 |
| <b>Akış Hızı</b>             | 1.3 ml/dk                                  |
| <b>Enjeksiyon Hacmi</b>      | 100 µl                                     |
| <b>Kolon Sıcaklığı</b>       | 40 °C                                      |
| <b>Örnekleyici Sıcaklığı</b> | 5 °C                                       |
| <b>Analiz Süresi</b>         | 11 dk                                      |

Katı dispersiyonların çözünme hızı testi tamamlandığında, her bir zaman noktasında alınan örnekler, 0.45 µm enjektör ucu filtre ile süzildükten sonra HPLC analizi öncesi seyreltme işlemi yapılmıştır. Çözünme hızı cihazından alınan tüm örnekler aynı seyreltme oranında (1/5) seyreltilerek test çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltiler vorteks yardımıyla 15 dakika boyunca karıştırılmıştır. TBZ'nin %100 oranında çözünme göstermesi için hesaplanan konsantrasyon 11.11 µg/ml olmalıdır. Hesaplama yapılabilmesi için HPLC ile elde edilen pik alanlarına karşı çözelti konsantrasyonları (0.11-111 µg/ml) grafiğe geçirilerek kalibrasyon doğrusu çizilmiştir. Elde edilen kalibrasyon doğrusu kullanılarak TBZ'nin çözünme miktarları hesaplanmıştır. Stok çözeltiler 0.11-111 µg/ml konsantrasyon aralığında, etkin maddenin çözündüğü tek çözünme ortamı olan 0.1 N HCl'de hazırlanmış ve seyreltme işlemleri pH 11.3 tampon çözelti ve asetonyitril karışımından oluşan bir çözelti (20:80 (h/h)) ile yapılmıştır. Kullanılan metot için analitik metot validasyonu yapılmıştır. Validasyon kapsamında doğrusalık, doğruluk (geri elde), kesinlik, seçicilik, stabilite parametreleri çalışılmıştır.

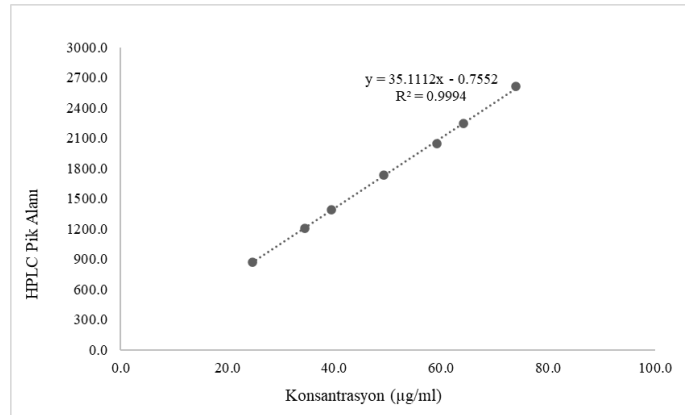
Katı dispersiyonlar için çözünme hızı analizinde elde edilen profillerin salım kinetiklerinin belirlenebilmesi için DD Solver yazılımı kullanılmıştır [44].

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışma, suda düşük çözünürlüğe sahip bir ilaç olan TBZ'nin çözünme hızını katı dispersiyon teknolojisi kullanarak artırmayı amaçlamaktadır. Elde edilen bulgular, katı dispersiyon teknolojisinin TBZ'nin çözünmesini artırdığını ve TBZ'nin farmasötik performansını iyileştirmede önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir.

### Tetrabenazin Miktar Tayini

Katı dispersiyonlarda TBZ miktarını hesaplamak için kullanılan kalibrasyon doğrusu ve hesaplamada kullanılan denklem Şekil 6'da verilmiştir.

**Şekil 6.** Katı dispersiyonlardaki tetrabenazin miktarını hesaplamak için kullanılan kalibrasyon doğrusu

Kalibrasyon doğrusu, HPLC'nin TBZ'nin miktar tayini için hassas bir yöntem olduğunu ve katı dispersiyonlardaki etkin madde içeriğini doğru bir şekilde tayin etmek için etkili bir analiz tekniği olduğunu göstermiştir. Kalibrasyon doğrusunun doğrusallığını değerlendirmek için  $r^2$  olarak tanımlanan belirleme katsayısı kullanılmıştır.  $r^2$  değeri 1'e yaklaştıkça grafiğin doğrusallığı artmaktadır [45]. Hesaplanan  $r^2$  değerinin 1'e yakın olması, TBZ çözünürlüğünün konsantrasyonlara uygun şekilde ölçülebildiğini ve bu analitik yöntemin doğrusal ve tekrarlanabilir olduğunu göstermiştir. Analitik metod validasyonu kapsamında çalışılan doğruluk (geri elde) ve kesinlik parametrelerine ait değerlendirme ICH Q2 (R1) kılavuzuna göre yapılmıştır. Elde edilen tüm % bağıl sapma değerlerinin %2'nin altında olduğu görülmektedir. Böylece yöntemin doğruluğu ve kesinliği gösterilmiştir. Stabilitate parametresi kapsamında hazırlanmış olan çözeltilerin 25°C'de 32 saat boyunca stabil olduğu görülmüştür.

Katı dispersiyonlar için yapılmış olan miktar tayini analiz sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** Katı dispersiyonlarda tetrabenazin miktar tayini sonuçları

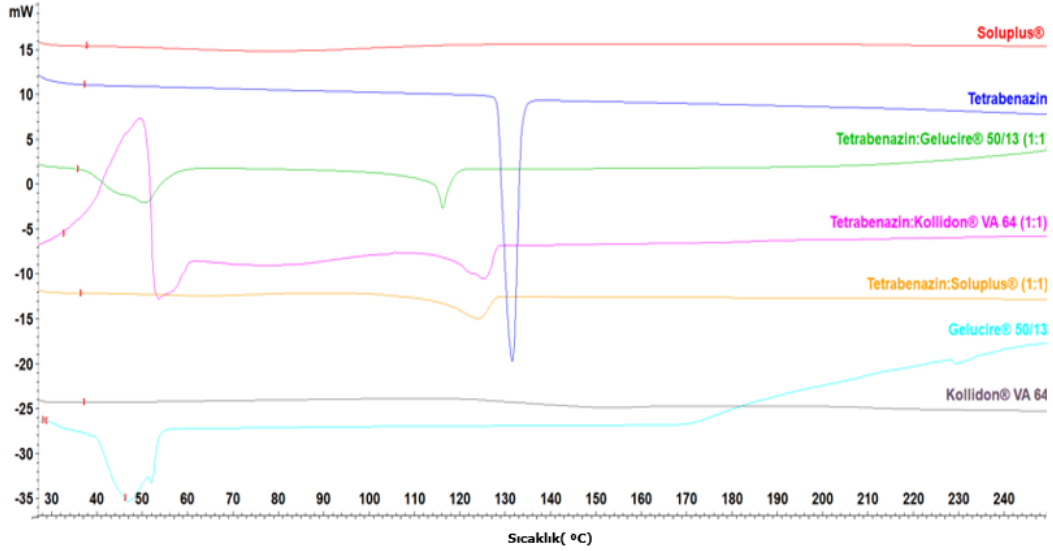
|                                 | KD-1               |                   | KD-2               |                   | KD-3               |                   |
|---------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
|                                 | Miktar Tayini (mg) | Miktar Tayini (%) | Miktar Tayini (mg) | Miktar Tayini (%) | Miktar Tayini (mg) | Miktar Tayini (%) |
| <b>Test-1</b>                   | 49.36              | 98.72             | 50.05              | 100.10            | 50.42              | 100.84            |
| <b>Test-2</b>                   | 49.64              | 99.28             | 49.87              | 99.74             | 49.48              | 98.96             |
| <b>Test-3</b>                   | 50.23              | 100.46            | 48.25              | 96.50             | 49.88              | 99.76             |
| <b>Test-4</b>                   | 48.91              | 97.82             | 48.59              | 97.18             | 48.55              | 97.10             |
| <b>Test-5</b>                   | 49.12              | 98.24             | 49.46              | 98.92             | 49.31              | 98.62             |
| <b>Test-6</b>                   | 48.81              | 97.62             | 48.72              | 97.44             | 49.94              | 99.88             |
| <b>Ortalama</b>                 | 49.35              | 98.69             | 49.16              | 98.31             | 49.60              | 99.19             |
| <b>Standart Sapma</b>           | 0.53               | 1.06              | 0.74               | 1.48              | 0.64               | 1.29              |
| <b>Bağıl Standart Sapma (%)</b> | 1.07               | 1.07              | 1.50               | 1.50              | 1.30               | 1.30              |

Hazırlanan katı dispersiyon formülasyonlarının TBZ miktar tayini analiz sonuçları incelenmiştir. Tablo 4'e göre katı dispersiyonların TBZ miktar tayini sonuçlarına ait bağıl standart sapma değerlerinin düşük olması, analiz edilen örneklerde TBZ miktarının yüksek doğruluk ve tekrarlanabilirlikle tayin edildiğini göstermiştir. Her bir dispersiyon formülasyonunda altı farklı analiz gerçekleştirilmiş ve sonuçlar mg ve yüzde cinsinden raporlanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, KD-1 formülasyonunun ortalama 49.35 mg ve %98.69, KD-2 formülasyonunun ortalama 49.16 mg ve %98.31, ve KD-3 formülasyonunun ortalama 49.60 mg ve %99.19 TBZ içerdiği hesaplanmıştır. Bu değerler hedeflenen değere (50 mg veya %100) oldukça yakın bulunmuş olup TBZ'nin katı dispersiyonlara etkin bir şekilde yüklendiği tespit edilmiştir.

Her bir formülasyon için hesaplanan standart sapma değerleri, analizin tekrarlanabilirliği hakkında bilgi vermektedir. KD-1 formülasyonu için 0.53 (%1.06), KD-2 için 0.74 (%1.48) ve KD-3 için 0.64 (%1.28) standart sapma değerleri elde edilmiştir. Bu değerler, KD-1 formülasyonunun daha düşük bir varyasyon gösterdiğini ve bu nedenle daha güvenilir sonuçlar sunduğunu göstermiştir. KD-2 formülasyonundaki daha yüksek standart sapma, bu formülasyonun içeriğinde bazı tutarsızlıklar olabileceğini düşündürmüştür. Bağıl standart sapma değerleri ise sırasıyla %1.07, %1.50 ve %1.30 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, formülasyonların genel olarak iyi bir tekrarlanabilirlik sağladığını ancak KD-2'nin daha fazla optimizasyona ihtiyaç duyabileceğini göstermiştir. Tüm sonuçlar, katı dispersiyonların doğru bir şekilde analiz edilebildiğini ve formülasyonların tutarlılığını, standart sapma ve bağıl standart sapma değerleri de analizlerin güvenilirliğini göstermiştir.

### Katı Dispersiyonların Termal Analizi

Yapılan analizlere ait DSC termogramları Şekil 7’de gösterilmiştir. TBZ, 130°C’de endotermik bir pik vermiştir. Hazırlanmış olan her 3 katı dispersiyon formülasyonunda, kristal yapı amorf yapıya dönüştüğü için endotermik pikin şiddeti azalmıştır.



Şekil 7. Tetrabenazın, polimerik taşıyıcılar, yüzey aktif madde ve katı dispersiyonların karşılaştırmalı DSC termogramları

DSC analizi, TBZ ve katı dispersiyonlarının termal özelliklerini incelemek için önemli bir yöntemdir. Grafik üzerinde ayrı ayrı TBZ, Soluplus®, Kollidon® VA 64, Gelucire® 50/13 ve hazırlanan 1:1 oranındaki katı dispersiyonların termogramları gösterilmiştir. Bu çalışmada, TBZ’nin ve katı dispersiyonlarının termal özellikleri farklı taşıyıcılarla (Soluplus®, Kollidon® VA 64, Gelucire® 50/13) birlikte değerlendirilmiştir.

DSC analizinin sonuçları, TBZ’nin saf formunun yaklaşık 130°C civarında belirgin bir erime noktasına sahip olduğunu göstermiştir. Elde edilen sonuç literatürde yer alan verilerle uyumlu bulunmuştur [41]. Saf TBZ’nin kristal yapısı gözlemlenen karakteristik endotermik pik ile doğrulanmış, katı dispersiyonlarda ise bu pikin şiddeti azalmıştır. Bu durum, TBZ’nin kristal yapısının başarıyla amorf forma dönüştürüldüğünü göstermiş, bu durum çözünürlüğün artmasında önemli bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Kristal formdaki ilaç moleküllerinin daha stabil ve çözünmesi daha zor yapılar olması nedeniyle amorf formun, ilaçların çözünürlüğünü artırma potansiyeli daha yüksektir. Katı dispersiyonların hazırlanmasıyla kristal yapı bozulmuş ve ilaç molekülleri daha yüksek çözünme kapasitesine sahip düzensiz bir amorf yapıya geçmiştir. Kristallenme, ilacın biyoyararlanımını olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle katı dispersiyonlarda yeniden kristallenme gözlenmemiş olması olumlu bir sonuçtur [46,47].

Soluplus® polimeri için termogramda herhangi bir belirgin erime piki gözlenmemesi polimerin amorf yapıya sahip olduğunu ve belirgin bir erime sıcaklığının bulunmadığını göstermiştir. Kollidon® VA 64 polimeri de benzer şekilde kristal yapıya dair belirgin bir erime piki göstermemiştir. Gelucire® 50/13 polimeri, 40-50°C arasında geniş bir endotermik pik vermiştir, bu durum Gelucire®’in yarı kristal yapıya ve düşük erime sıcaklığına sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuçların Gelucire®’in yapısındaki yağ asitlerinin düşük erime sıcaklıklarından kaynaklandığı düşünülmüştür [32,48].

KD-1 formülasyonunun DSC termogramında TBZ’nin erime noktasında gösterdiği pikte kayma gözlenmiştir. Bu durumun, Soluplus® ile etkileşimin TBZ’nin kristal yapısını değiştirerek amorf bir yapı oluşturmaktan kaynaklandığı düşünülmüştür. Soluplus®’ın yüksek çözünürlük özellikleri, TBZ’nin biyoyararlanımını artırma potansiyeli taşımaktadır. Çalışmalar, Soluplus® kullanılarak hazırlanan katı

dispersiyonların, kristal bir etkin maddenin çözünme özelliklerini önemli ölçüde artırabileceğini göstermiştir [49,50,51]. Ayrıca, amorf formların fiziksel stabiliteyi artırdığı gözlenmiş ve suda düşük çözünürlüğe sahip ilaçların taşınması ile ilişkili zorlukların aşılabileceği düşünülmüştür [52].

KD-2 formülasyonunun DSC termogramında endotermik piklerin şiddetinde TBZ'ye göre azalma gözlenmiştir. Bu durumda, polimerin kristal yapılı etkin maddenin amorf formunu stabil tutma yeteneğinin sınırlı olduğu, yani polimerin etkin maddenin kristal yapıdan amorf yapıya dönüşümünü tam anlamıyla engelleyemediği veya bu dönüşüm sonrasında amorf formun stabil kalmasını yeterince sağlayamadığı düşünülmüştür. Bu formülasyon, polimer miktarının amorf yapıların kararlı hale gelmesinde önemli olduğunu göstermiştir ve literatür ile uyumludur [53]. Ancak yine de hazırlanan katı dispersiyonda, TBZ'nin erime pikinin şiddetinin düştüğü ve amorf bir yapı olduğu gözlenmiştir. Kollidon® VA 64, katı dispersiyonların oluşmasında etkili bir polimerdir ve bu tür etkileşimlerin biyoyararlanımı artırdığı bilinmektedir [54,55].

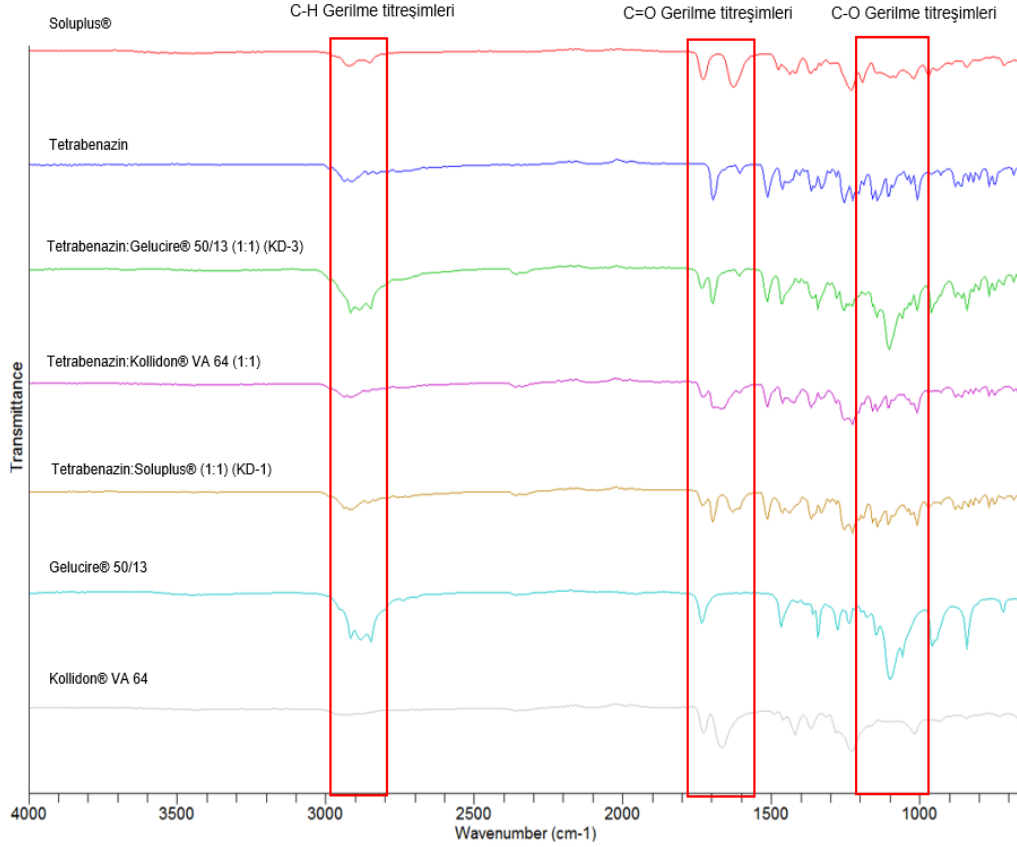
KD-3 formülasyonunun DSC termogramında endotermik piklerin şiddetinin azaldığı gözlenmiştir. Bu durum, TBZ'nin kristal yapısının kısmen bozulmuş olduğunu, ancak tamamen amorf hale geçmediği göstermiştir. Bunun nedeni, polimerin TBZ molekülleri ile yeterince güçlü bir etkileşim kuramaması olabilir. Gelucire® 50/13'ün, özellikle hidrofobik yapıdaki bileşenlerin çözünmesi üzerindeki olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Ayrıca Gelucire® 50/13, amfipatik özellikleri sayesinde iyi bir amorf yapı sağlamakta ve bu durum TBZ'nin çözünme özelliklerini artırma potansiyeli taşımaktadır [56,57]. Gelucire® 50/13 polimerinin düşük erime sıcaklıklarına rağmen çözünme ortamında erimeye başlamaması ve çözünme süreci boyunca yapısını koruması TBZ'nin termal stabilitesi açısından avantaj sağlar. Gelucire® 50/13 yüzey aktif maddesinin çözünme ortamında erimemesi, çözeltide hidrofobik mikroçevreler oluşturarak etkin maddeyle yüzey aktif maddenin daha uzun süre etkileşimini sağlar. Bu durum, çözünürlük artışını ve etkin maddenin kontrollü salımını sağlayabilir. Böylece daha dengeli bir biyoyararlanım sağlanabilir. Yüzey aktif maddenin çözünme ortamında erimeye başlamaması, salım kinetiklerinin değerlendirilmesinde önemli bir faktördür. Bu özellik, polimerin çözünmeye başlamadan yüzeyde bir bariyer gibi davranarak etkin maddenin kontrollü salımını sağlayabilir. Kinetik modeller açısından bakıldığında, bu durum daha çok sıfırıncı veya birinci dereceden kinetik bir model yerine Higuchi ya da Korsmeyer-Peppas gibi difüzyon kontrollü modellerin kullanımını destekleyebilir.

### **Katı Dispersiyonların Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FT-IR) Spektroskopisi ile Analizi**

Yapılan analizlere ait FT-IR spektrumları Şekil 8'de gösterilmiştir. FT-IR spektrumları, TBZ'nin farklı taşıyıcı polimerlerle etkileşimlerini göstererek hazırlanan katı dispersiyonların karakteristik fonksiyonel gruplar üzerindeki etkilerini göstermiştir.

FT-IR spektroskopisi, maddelerin yapısındaki fonksiyonel grupların tayin edilmesi için kullanılan kimyasal etkileşimler, özellikle hidrojen bağları veya diğer moleküler etkileşimler hakkında bilgi veren bir yöntemdir [58,59].

TBZ'nin FT-IR spektrumunda,  $2886\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda belirgin C-H gerilme pikleri gözlenmiştir. Bu pikler, metil ( $-\text{CH}_3$ ) veya metilen ( $-\text{CH}_2-$ ) gruplarındaki C-H bağlarından kaynaklanmıştır. Ayrıca,  $1700\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda C=O gerilme titreşimleri gözlemlenmiştir. Bu pikler, molekülde karbonil grubunun varlığını göstermiştir. Bunun yanında,  $1008\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda C-O gerilme titreşimleri gözlenmiştir. Bu pikler, TBZ'nin molekül yapısındaki eter veya ester bağlarından kaynaklanmıştır. Bu bölgelerdeki pikler, TBZ molekülünün karakteristik yapılarını ortaya koyarak hidrojen bağlanması gibi olası etkileşimler hakkında bilgi vermiştir. Elde edilen veriler literatür ile uyumludur [19].



**Şekil 8.** Tetrabenazin, polimerik taşıyıcılar, yüzey aktif madde ve katı dispersiyonların karşılaştırmalı FT-IR spektrumları

Soluplus® polimerinde,  $2920\text{ cm}^{-1}$  ve  $2853\text{ cm}^{-1}$  dalga boylarında C-H gerilme titreşimleri ve  $1729\text{ cm}^{-1}$  ve  $1628\text{ cm}^{-1}$  dalga boylarında belirgin C=O gerilme pikleri gözlenmiştir [60]. Bu pikler, Soluplus®'ın yapısında ester ve karbonil yapıları bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca,  $1231\text{ cm}^{-1}$ ,  $1192\text{ cm}^{-1}$  ve  $1019\text{ cm}^{-1}$  dalga boylarında C-O gerilme titreşimleri de Soluplus® yapısında eter veya ester gruplarının bulunduğunu göstermiştir [61]. Kollidon® VA 64'ün FT-IR spektrumunda,  $2920\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda belirgin bir C-H gerilme pikinin yanı sıra,  $1729\text{ cm}^{-1}$  ve  $1668\text{ cm}^{-1}$  dalga boylarında C=O gerilme pikleri gözlenmiştir. Bu piklerin varlığı, Kollidon® VA 64'ün yapısında karbonil gruplarının bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca,  $1231\text{ cm}^{-1}$  ve  $1019\text{ cm}^{-1}$  dalga boylarında gözlenen C-O gerilme titreşimleri, yapıda eter veya ester gruplarının bulunduğunu göstermiştir [62]. Gelucire® 50/13'ün FT-IR spektrumunda,  $2886\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda bir C-H gerilme titreşimi,  $1735\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda belirgin bir C=O gerilme piki ve  $1103\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda C-O gerilme titreşimleri gözlenmiştir. Bu pikler, Gelucire®'nin ester yapısında olduğunu ve polimer içinde yağ asitlerinin bulunduğunu göstermiştir [48,63].

KD-1 formülasyonunda,  $2920\text{ cm}^{-1}$  ve  $2853\text{ cm}^{-1}$  dalga boylarındaki C-H gerilme piklerinin belirgin bir şekilde azaldığı gözlenmiştir. Bu durum, TBZ ile Soluplus® arasında bir etkileşim olduğunu, özellikle hidrojen bağlarının zayıfladığını düşündürmüştür. C=O bölgesinde,  $1700\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda kaymalar gözlenmiştir. Bu durum, TBZ ile Soluplus® arasında kimyasal veya fiziksel bir etkileşim olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca  $1000\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$  dalga boyu aralığında C-O gerilme titreşimlerinde değişiklikler gözlenmiş ve bu durum moleküller arasında etkileşimlerin varlığını desteklemiştir.

KD-2 formülasyonunda,  $2920\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda C-H gerilme titreşimlerinde çok belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum, Kollidon® VA 64 ile TBZ arasındaki etkileşimin diğer polimerlerle kıyasla daha zayıf olduğunu göstermiştir. C=O bölgesinde,  $1700\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen küçük değişiklikler, TBZ ile Kollidon® VA 64 arasında zayıf etkileşimler olduğunu düşündürmüştür.  $1231$

$\text{cm}^{-1}$  ve  $1000 \text{ cm}^{-1}$  dalga boylarında Kollidon® VA 64'te belirgin bir C-O piki gözlenmiş olması polimerdeki eter veya ester yapısının varlığını göstermiştir, ancak TBZ ile etkileşimi sınırlı kalmıştır.

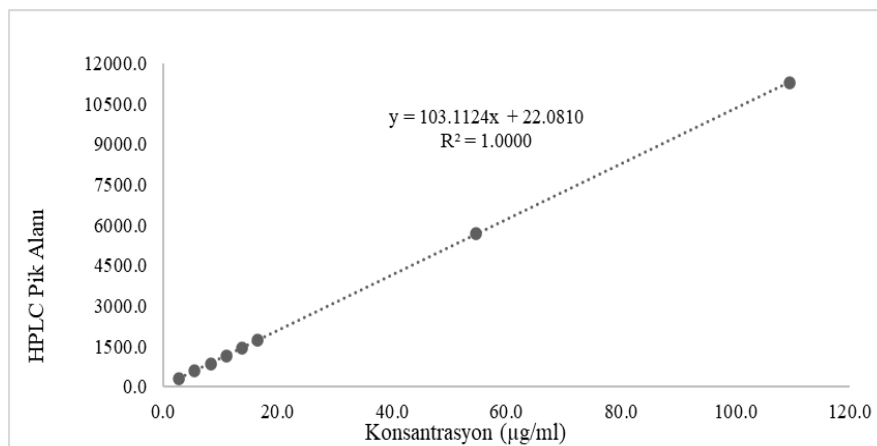
KD-3 formülasyonunda,  $2886 \text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda C-H gerilme pikinde hafif bir değişim gözlenmiş ve bu durum iki madde arasında bir etkileşimi göstermiştir. C=O bölgesinde,  $1700 \text{ cm}^{-1}$ 'deki küçük kaymalar, Gelucire®'nin yağ asitleri ve ester yapısının TBZ ile etkileşimde olduğunu düşündürmüştür. Bu durum, Gelucire® ile TBZ arasındaki fiziksel bağların varlığını düşündürmüştür. Ayrıca,  $1000\text{-}1100 \text{ cm}^{-1}$  dalga boyu aralığında gözlenen C-O titreşimlerinin değişimi de TBZ ve Gelucire® 50/13 arasında etkileşim olduğu göstermiştir.

1:1 oranında hazırlanan katı dispersiyonların spektrumlarında, özellikle C-H, C=O ve C-O bölgelerinde kaymalar görülmüştür. Bu pik kaymaları, TBZ'nin polimerlerle fiziksel veya kimyasal etkileşiminin olduğunu göstermiştir. KD-1 formülasyonunda, hidroksil gruplarının etkileşimi azalırken karbonil bölgelerinde belirgin kaymalar gözlenmiştir. Bu durum, iki madde arasında güçlü bir etkileşim olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, KD-3 formülasyonunda hidrojen bağları azalmış ve karbonil gruplarında kaymalar gözlenmiştir. KD-2 formülasyonunda ise nispeten daha zayıf etkileşimler gözlenmiştir.

Sonuç olarak, bu spektral analizler TBZ ile farklı taşıyıcı polimerler arasında önemli etkileşimler olduğunu göstermiştir. Özellikle Soluplus® ve Gelucire® 50/13, TBZ ile güçlü hidrojen bağları ve karbonil etkileşimleri sergilemiştir. Bu etkileşimler, katı dispersiyonların TBZ'nin çözünmesini artırarak biyoyararlanımı artırabileceğini göstermektedir. Kollidon® VA 64'ün nispeten daha zayıf etkileşimler göstermiş olması, bu polimerin çözünmeyi artırmada daha az etkili olduğunu göstermiştir.

### ***In Vitro* Çözünme Hızı Çalışmaları ve Salım Kinetiklerinin Değerlendirilmesi**

Katı dispersiyonlardaki TBZ etkin maddesinin çözünen miktarını hesaplamak için kullanılan kalibrasyon doğrusu ve hesaplamada kullanılan denklem Şekil 9'da verilmiştir.

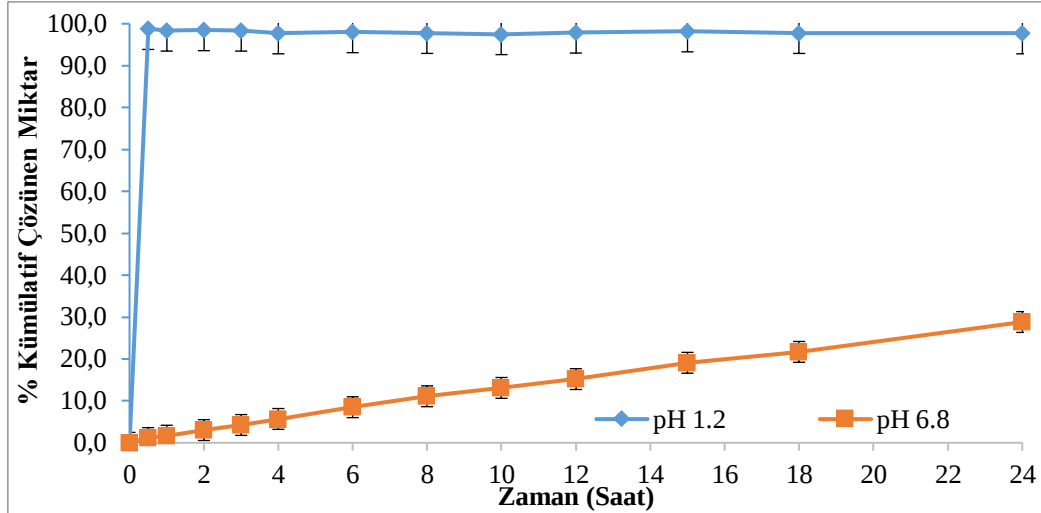


**Şekil 9.** Tetrabenazinin çözünen miktarını hesaplamak için kullanılan kalibrasyon doğrusu

Elde edilen sonuçlar, kullanılan analitik metot ile TBZ'nin çözünme hızı çalışması analizleri ile elde edilen konsantrasyonların doğru bir şekilde hesaplandığını göstermiştir. Bu metot, farklı formülasyonlar arasındaki çözünme hızı profillerinin karşılaştırılmasını ve TBZ konsantrasyonlarının doğru bir şekilde ölçülmesini sağlamıştır. Kalibrasyon doğrusunun doğrusallığını değerlendirmek için  $r^2$  olarak tanımlanan belirleme katsayısı kullanılmıştır.  $r^2$  değeri 1'e yaklaştıkça grafiğin doğrusallığı artmaktadır [45]. Hesaplanan  $r^2$  değerinin 1 olması, TBZ'nin çözünmesinin konsantrasyonlara uygun şekilde ölçülebildiğini ve bu analitik yöntemin tekrarlanabilir olduğunu göstermiştir. Analitik metot validasyonu kapsamında çalışılan doğruluk (geri elde) ve kesinlik parametrelerine ait değerlendirme ICH Q2 (R1) kılavuzuna göre yapılmıştır. Elde edilen tüm % bağıl sapma değerlerinin %2'nin altında olduğu görülmektedir. Böylece yöntemin doğruluğu ve kesinliği gösterilmiştir. Stabilité parametresi kapsamında hazırlanmış olan çözeltilerin  $5^\circ\text{C}$ 'de 24 saat boyunca stabil olduğu görülmüştür.

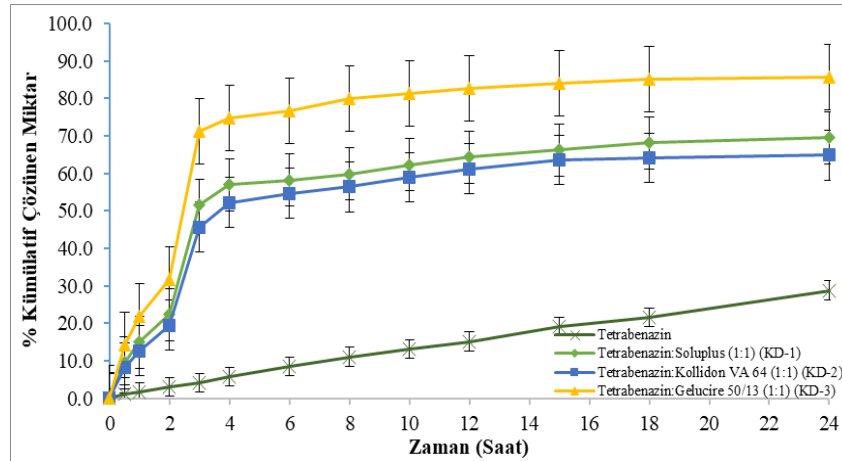
Saf TBZ etkin maddesinin pH 1.2 ve pH 6.8 ortamlarında 24 saatin sonunda çözünen miktarları sırasıyla %97.7 ve %28.8 olarak hesaplanmıştır.

TBZ'nin çözünmesini tayin etmek için pH 1.2 ve pH 6.8 ortamlarında elde edilen *in vitro* çözünme hızı profilleri Şekil 10'da yer almaktadır.



Şekil 10. Tetrabenazin etkin maddesinin pH 1.2 ve pH 6.8 ortamlarındaki *in vitro* çözünme hızı profilleri (n=6, Ortalama ± SD)

Katı dispersiyonlardan, TBZ'nin pH 6.8 ortamında, 24 saatin sonunda çözünen miktarı KD-1, KD-2 ve KD-3 formülasyonları için sırasıyla %69.5, %64.5 ve %85.6 olarak hesaplanmıştır. TBZ ve hazırlanan katı dispersiyonların pH 6.8 ortamında yapılan *in vitro* çözünme hızı profilleri Şekil 11'de yer almaktadır.



Şekil 11. Tetrabenazin ve hazırlanan katı dispersiyonların pH 6.8 ortamındaki karşılaştırmalı *in vitro* çözünme hızı profilleri (n=6, Ortalama ± SD)

Bu çalışmada, TBZ'nin çözünmesi ve katı dispersiyonların bu çözünmeye etkisi pH 1.2 ve pH 6.8 ortamlarında incelenmiştir. TBZ, merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir ilaç olup, sudaki düşük çözünürlüğü nedeniyle biyoyararlanımı zayıftır [19]. Dolayısıyla, katı dispersiyon teknolojisi, çözünürlük ve biyoyararlanımı artırmak için etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.

Çözünme hızı analizlerinde TBZ, pH 1.2 ortamında hızlı çözünme göstermiş ve ilk 1 saatte tamamen çözünmüştür. 24 saatin sonunda pH 1.2 ortamında etkin maddenin %98.8'i çözünmüştür. Bu yüksek çözünme oranı, TBZ'nin asidik ortamda, özellikle mide ortamında daha iyi çözündüğünü ve dolayısıyla biyoyararlanımının artırılabilceğini göstermiştir. Asidik ortamın, TBZ'nin iyonize olmasını sağlayarak daha iyi çözünmesini sağladığı düşünülmüştür. Buna karşın, 24 saatin sonunda pH 6.8 ortamında TBZ'nin %28.8'i çözünmüştür. Bu durum, TBZ'nin bağırsak ortamında sınırlı bir çözünürlüğe sahip olduğunu göstermiştir.

Farklı polimerik taşıyıcılar kullanılarak hazırlanan katı dispersiyonlar, TBZ'nin çözünmesini artırmayı amaçlamıştır. Bu çalışmada, Soluplus®, Kollidon® VA 64 polimerleri ve Gelucire® 50/13 yüzey aktif maddesi ile hazırlanan katı dispersiyonlar TBZ çözünürlüğünün düşük olduğu pH 6.8 ortamında incelenmiş ve tüm formülasyonların çözünme üzerinde olumlu etkileri gözlenmiştir. Özellikle Gelucire® 50/13 ile hazırlanan katı dispersiyon, pH 6.8 ortamında, 24 saat sonunda %85.6 oranında çözünme sağlamıştır. Hazırlanan 3 katı dispersiyon arasından en yüksek çözünme bu formülasyon ile elde edilmiştir. Bu durumun, Gelucire® 50/13'ün hem yüzey aktif madde hem de çözücü ajan özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Gelucire® 50/13, etkin maddenin daha iyi ıslanmasını ve dolayısıyla daha iyi çözünmesini sağlamıştır. Soluplus® ve Kollidon® VA 64 ile hazırlanan katı dispersiyonlar ise 24 saatin sonunda sırasıyla %69.5 ve %64.9 çözünme oranları ile çözünmeyi artırmış ancak Gelucire® kadar etkili olmamıştır. Elde edilen sonuçlar, katı dispersiyonların, TBZ'nin çözünmesini artırmada etkili bir strateji olduğunu göstermiştir.

Soluplus® hidrofobik ilaçların çözünürlüğünü artırmada yardımcı olan ve çözünmeyi hızlandırıcı özelliklere sahip bir taşıyıcıdır, hem yüzey aktif madde özellikleriyle etkin maddenin daha iyi ıslanmasını sağlayarak çözünme hızını artırmaktadır. Ancak elde edilen sonuçlar Soluplus®'ın çözünme oranını Gelucire® 50/13 kadar artırmadığını göstermiştir. Kollidon® VA 64, literatürde "paraşüt etkisi" olarak da bilinen, çözünen etkin maddenin doygunluk konsantrasyonunda yeniden kristallenmesini önleyici bir etkiye sahiptir. Bu etki, TBZ çözünürlüğünde bir artış sağlamakla birlikte, salım oranının düşük kalmasını açıklamaktadır [64]. Gelucire® sahip olduğu fizikokimyasal özelliklerden dolayı etkin maddelerin çözünürlüğünü hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak artıran etkili bir yüzey etkin maddedir [32-36]. Çözünürlüğü düşük ilaçların ıslanabilirliğini artırarak farmasötik formülasyonlarda geniş bir kullanım alanı bulmasına olanak tanımıştır. Gelucire® 50/13'ün farmasötik formülasyonlarda emilimi kolaylaştırarak ilaçların biyoyararlanımını artırma kapasitesi, bağırsak ortamında dikkat çekmiştir. Dolayısıyla, Gelucire® 50/13'ün kullanılması, TBZ'nin biyoyararlanımını artırmanın yanı sıra, tedavi edici etkinliğinin de yükselmesine katkı sağlayabilir. Bu çalışma, katı dispersiyon teknolojisinin etkinliğini ve Gelucire® 50/13 gibi farklı taşıyıcı polimerlerin kullanımının farmasötik formülasyonlardaki potansiyelini göstermektedir. Her üç taşıyıcının farklı mekanizmalarla etkin maddenin çözünmesini artırdığı görülmüştür.

Bu çalışmada, polimerlerin etkin maddenin çözünmesi üzerindeki etkisi net bir şekilde gözlenmiştir. Üç farklı katı dispersiyonun sonuçlarını karşılaştırdığımızda, taşıyıcı polimer seçiminin TBZ'nin çözünme davranışını belirlemede kritik bir rol oynadığı gözlenmiştir. Yüzey aktif madde ve çözücü ajan özelliklerine sahip olan Gelucire® 50/13, TBZ'nin çözünmesini artırmada Soluplus® ve Kollidon® VA 64'ten daha etkili bulunmuştur. Bu bulgu, yüzey aktif madde özelliklerine sahip yardımcı maddelerin, TBZ gibi çözünürlüğü düşük ilaçlar için katı dispersiyonların çözünmeyi önemli ölçüde artırabileceğini göstermiştir. Ayrıca, Soluplus® ve Kollidon® VA 64 gibi polimerlerin de çözünme artışı sağladığı, ancak yüzey aktif maddelerin ilave avantajlar sunduğu görülmüştür.

*In vitro* çözünme hızı çalışmaları sonucunda KD-1, KD-2 ve KD-3 formülasyonları için DDSolver yazılımı ile zamana karşı % çözünme değerleri kullanılarak salım kinetikleri belirlenmiştir. Formülasyonların farklı salım kinetiklerine göre değerlendirme sonuçları Tablo 5'te yer almaktadır.

**Tablo 5.** KD-1, KD-2 ve KD-3 formülasyonlarından tetrabenazin salımının farklı salım kinetiklerine göre değerlendirme sonuçları

| Formülasyon Türü        | Tetrabenazin:Soluplus (1:1) |                                                   | Tetrabenazin:Kollidon VA 64 (1:1) |                                                  | Tetrabenazin:Gelucire 50/13 (1:1) |                                                   |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|
| Matematiksel Modeller   | Parametreler                |                                                   | Parametreler                      |                                                  | Parametreler                      |                                                   |
| <b>0. Derece</b>        | $r^2$                       | 0.0849                                            | $r^2$                             | 0.1581                                           | $r^2$                             | -0.1113                                           |
|                         | $r^2_{adj}$                 | 0.0849                                            | $r^2_{adj}$                       | 0.1581                                           | $r^2_{adj}$                       | -0.1113                                           |
|                         | AIC                         | 116.8853                                          | AIC                               | 114.6430                                         | AIC                               | 125.2649                                          |
|                         | MSC                         | -0.4032                                           | MSC                               | -0.2992                                          | MSC                               | -0.6338                                           |
|                         | Modele Özgü Katsayı         | $K_0=4.3757$                                      | Modele Özgü Katsayı               | $K_0=4.1183$                                     | Modele Özgü Katsayı               | $K_0=5.5762$                                      |
| <b>1. Derece</b>        | $r^2$                       | 0.6912                                            | $r^2$                             | 0.6875                                           | $r^2$                             | 0.8805                                            |
|                         | $r^2_{adj}$                 | 0.6912                                            | $r^2_{adj}$                       | 0.6875                                           | $r^2_{adj}$                       | 0.8805                                            |
|                         | AIC                         | 102.7647                                          | AIC                               | 101.758                                          | AIC                               | 96.2799                                           |
|                         | MSC                         | 0.6830                                            | MSC                               | 0.6920                                           | MSC                               | 1.5958                                            |
|                         | Modele Özgü Katsayı         | $K_1=0.1066$                                      | Modele Özgü Katsayı               | $K_1=0.0905$                                     | Modele Özgü Katsayı               | $K_1=0.2526$                                      |
| <b>Higuchi</b>          | $r^2$                       | 0.7840                                            | $r^2$                             | 0.8066                                           | $r^2$                             | 0.7087                                            |
|                         | $r^2_{adj}$                 | 0.7840                                            | $r^2_{adj}$                       | 0.8066                                           | $r^2_{adj}$                       | 0.7087                                            |
|                         | AIC                         | 98.1191                                           | AIC                               | 95.5233                                          | AIC                               | 107.8566                                          |
|                         | MSC                         | 1.0403                                            | MSC                               | 1.1716                                           | MSC                               | 0.7053                                            |
|                         | Modele Özgü Katsayı         | $K_H=18.1156$                                     | Modele Özgü Katsayı               | $K_H=16.9943$                                    | Modele Özgü Katsayı               | $K_H=23.3228$                                     |
| <b>Korsmeyer-Peppas</b> | $r^2$                       | 0.8674                                            | $r^2$                             | 0.8713                                           | $r^2$                             | 0.8434                                            |
|                         | $r^2_{adj}$                 | 0.8554                                            | $r^2_{adj}$                       | 0.8596                                           | $r^2_{adj}$                       | 0.8291                                            |
|                         | AIC                         | 93.7721                                           | AIC                               | 92.2281                                          | AIC                               | 101.7912                                          |
|                         | MSC                         | 1.3747                                            | MSC                               | 1.4251                                           | MSC                               | 1.1719                                            |
|                         | Modele Özgü Katsayı         | $K_{KP}=27.2364$<br>$n=0.3351$                    | Modele Özgü Katsayı               | $K_{KP}=24.5646$<br>$n=0.3511$                   | Modele Özgü Katsayı               | $K_{KP}=38.0472$<br>$n=0.3015$                    |
| <b>Hixson-Crowell</b>   | $r^2$                       | 0.5615                                            | $r^2$                             | 0.5650                                           | $r^2$                             | 0.7897                                            |
|                         | $r^2_{adj}$                 | 0.5615                                            | $r^2_{adj}$                       | 0.5650                                           | $r^2_{adj}$                       | 0.7897                                            |
|                         | AIC                         | 107.3218                                          | AIC                               | 106.0578                                         | AIC                               | 103.6228                                          |
|                         | MSC                         | 0.3324                                            | MSC                               | 0.3612                                           | MSC                               | 1.0310                                            |
|                         | Modele Özgü Katsayı         | $K_{HC}=0.0284$                                   | Modele Özgü Katsayı               | $K_{HC}=0.0243$                                  | Modele Özgü Katsayı               | $K_{HC}=0.0579$                                   |
| <b>Weibull</b>          | $r^2$                       | 0.9276                                            | $r^2$                             | 0.9291                                           | $r^2$                             | 0.9302                                            |
|                         | $r^2_{adj}$                 | 0.9132                                            | $r^2_{adj}$                       | 0.9150                                           | $r^2_{adj}$                       | 0.9162                                            |
|                         | AIC                         | 87.8983                                           | AIC                               | 86.4712                                          | AIC                               | 93.2864                                           |
|                         | MSC                         | 1.8265                                            | MSC                               | 1.8679                                           | MSC                               | 1.8261                                            |
|                         | Modele Özgü Katsayı         | $\alpha=2.7580$<br>$\beta=0.4303$<br>$T_i=0.4674$ | Modele Özgü Katsayı               | $\alpha=3.120$<br>$\beta=0.4369$<br>$T_i=0.4700$ | Modele Özgü Katsayı               | $\alpha=1.9911$<br>$\beta=0.5422$<br>$T_i=0.4274$ |

\* AIC: Akaike bilgi ölçütü, MSC: istatistiksel model seçim kriteri

KD-1, KD-2 ve KD-3 formülasyonlarının olası kinetik mekanizmalarını değerlendirebilmek için çözünme hızı analizleri sonucunda elde edilen çözünme hızı profillerinin 0. derece, 1. derece, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell ve Weibull kinetik modellerine uyumlulukları DDSolver yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. DDSolver, ilaç çözünme hızı profillerinin modellenmesi ve karşılaştırılması için kullanılan bir eklenti programıdır [44]. Yapılan analizlerde değerlendirme kriterleri olarak  $r^2$ ,  $r^2_{adj}$ , AIC, MSC ve modellere özgü katsayılar kullanılmıştır.

Değerlendirme kriterlerinden  $r^2$  belirleme katsayısı olarak tanımlanır ve  $r^2$  değerinin 1'e yakın olması matematiksel modelin profile uyumunu artırmaktadır. Ancak genellikle  $r^2$  değeri modele eklenen değişkenden bağımsız olarak daha fazla model parametresi eklenmesiyle artma eğilimindedir. Bu nedenle  $r^2$  yerine  $r^2_{adj}$  parametresinin kullanılması önerilir.  $r^2$  parametresi ile benzer şekilde  $r^2_{adj}$  parametresinin de 1'e yakın olması modele uyumu artırmaktadır [60,65,66]. AIC parametresi, Akaike bilgi ölçütü olarak tanımlanır ve daha düşük AIC değerine sahip modelin daha uyumlu olduğu söylenebilir [65]. MSC parametresi, istatistiksel model seçim kriteri olarak tanımlanmaktadır. Farklı modeller arasında, en yüksek MSC değerine sahip model en uygun model olarak değerlendirilmektedir. Modelin MSC değerinin genellikle 3'ten büyük olması iyi bir uyumu gösterir [60,66].

KD-1, KD-2 ve KD-3 formülasyonları 0. derece kinetik açısından değerlendirildiğinde  $r^2$ ,  $r^2_{adj}$  ve MSC değerlerinin oldukça düşük, AIC değerlerinin ise yüksek olduğu görülmüştür. Katı dispersiyonların bu model ile uyumlu olmadığı görülmüştür. 1. derece kinetik açısından değerlendirme yapıldığında, KD-1 ve KD-2 için hesaplanan düşük  $r^2$ ,  $r^2_{adj}$  ve MSC değerleri KD-1 ve KD-2'nin bu model ile uyumlu olmadığını, KD-3 için hesaplanan  $r^2$  ve  $r^2_{adj}$  değerlerinin 1'e yakın olması ve nispeten daha yüksek MSC değeri KD-3'ün bu model ile uyumlu olabileceğini göstermiştir. Higuchi kinetiği açısından değerlendirme yapıldığında, KD-1 ve KD-2 için hesaplanan  $r^2$  ve  $r^2_{adj}$  değerlerinin 1'e yakın ve KD-3 için hesaplanan  $r^2$  ve  $r^2_{adj}$  değerlerinden yüksek olduğu belirlenmiştir. Ek olarak, KD-1 ve KD-2'nin KD-3'e göre daha yüksek hesaplanan MSC ve daha düşük hesaplanan AIC değerleri KD-3'ün bu model ile uyumlu olmadığını ancak KD-1 ve KD-2'nin uyumlu olabileceğini göstermiştir. Korsmeyer-Peppas kinetiği açısından değerlendirme yapıldığında her üç katı dispersiyonun hesaplanan yüksek  $r^2$ ,  $r^2_{adj}$  ve MSC değerleri ve nispeten düşük AIC değerleri katı dispersiyonların bu model ile uyumlu olabileceğini göstermiştir. Bu kinetiğe uyumluluk analiz sonuçları değerlendirildiğinde KD-1, KD-2 ve KD-3 için modele özgü katsayılar sırasıyla  $n=0.3351$ ,  $n=0.3511$  ve  $n=0.3015$  olarak belirlenmiştir. Bu kinetik modelde  $n$  değerinin 0,5'ten küçük olması yarı-Fick difüzyon, 0,5 değeri Fick difüzyon, 0,5 ile 1 arasında olması ise non-Fick transport olarak değerlendirilmektedir [67]. Hixson-Crowell kinetik açısından değerlendirme yapıldığında, KD-1 ve KD-2 için hesaplanan düşük  $r^2$ ,  $r^2_{adj}$  ve MSC değerleri KD-1 ve KD-2'nin bu model ile uyumlu olmadığını, KD-3 için hesaplanan  $r^2$  ve  $r^2_{adj}$  değerlerinin 1'e yakın olması ve nispeten daha büyük MSC değeri KD-3'ün bu model ile uyumlu olabileceğini göstermiştir. KD-1, KD-2 ve KD-3 formülasyonlarının *in vitro* çözünme hızı testi sonucunda elde edilen % kümülatif çözünen değerlerine göre hesaplanan parametreler değerlendirildiğinde en yüksek  $r^2$ ,  $r^2_{adj}$  ve MSC değerleri ile en düşük AIC değerine sahip olan Weibull kinetiğinin her üç formülasyon için uyumlu bir model olabileceği düşünülmüştür. KD-1, KD-2 ve KD-3 formülasyonları için Weibull kinetiğine ait modele özgü katsayı değerleri sırasıyla  $\beta=0.4303$ ,  $\beta=0.4369$  ve  $\beta=0.5422$  olarak hesaplanmıştır. Bu kinetik modelde  $\beta$  değerinin 0.75'ten küçük olması Fick difüzyon, 0.75 ile 1 arasında olması birleşik salım ve 1'den büyük olması kompleks salım mekanizması olarak değerlendirilmektedir [60]. Her üç katı dispersiyondan TBZ salımı Korsmeyer-Peppas ve Weibull kinetikleriyle uyumlu ve Fick difüzyona benzer şekilde gerçekleşmiştir.

## Sonuç

Bu çalışmada, TBZ'nin bazik ortamdaki çözünme özelliklerini iyileştirmek amacıyla katı dispersiyon formülasyonları hazırlanmış ve bu formülasyonların karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Çalışmada suda düşük çözünürlük gösteren TBZ'nin çözünme özelliklerinin katı dispersiyon teknolojisi kullanılarak iyileştirildiği gözlenmiştir. Bu çalışma katı dispersiyon teknolojisinin, TBZ'nin çözünmesini, biyoyararlanımını ve dolayısıyla tedavi etkinliğini artırma potansiyeli olduğunu göstermiştir.

## YAZAR KATKILARI

Kavram: H.B., F.Y., F.A.; Tasarım: H.B., F.Y., F.A.; Denetim: H.B., F.A.; Kaynaklar: H.B., F.A.; Malzemeler: H.B., F.Y., F.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme: H.B., F.Y., F.A.; Analiz ve/veya Yorumlama: H.B., F.A.; Literatür Taraması: H.B., F.A.; Makalenin Yazılması: H.B., F.Y., F.A.; Kritik İnceleme: H.B., F.A.; Diğer: -

## ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## ETİK KURUL ONAYI

Yazarlar bu çalışma için etik kurul onayının zorunlu olmadığını beyan etmektedir.

## KAYNAKLAR

- Demirkol, M.E., Şenbayram, Ş., Doğangüneş, G., Tamam, L. (2018). Tardiv diskinezi ve tedavi yaklaşımları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 10(2), 239-254. [\[CrossRef\]](#)
- Claassen, D.O., Carroll, B., De Boer, L.M., Wu, E., Ayyagari, R., Gandhi, S., Stamler, D. (2017). Indirect tolerability comparison of Deutetrabenazine and Tetrabenazine for Huntington disease. *Journal of Clinical Movement Disorder*, 4(3), 1-11. [\[CrossRef\]](#)
- de Tommaso, M., Serpino, C., Sciruicchio, V. (2011). Management of Huntington's disease: Role of tetrabenazine. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 7, 123-129. [\[CrossRef\]](#)
- Paleacu, D. (2007). Tetrabenazine in the treatment of Huntington's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(5), 545-551.
- Cummings, M.A., Proctor, G.J., Stahl, S.M. (2018). Deuterium tetrabenazine for tardive dyskinesia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 11(4), 214-220.
- Yero, T., Rey, J.A. (2008). Tetrabenazine (Xenazine), an FDA-Approved treatment option for Huntington's disease-related chorea. *Pharmacy and Therapeutics*, 33(12), 690.
- Murphy, S.M., Puwanant, A., Griggs, R.C. (2012). Unintended effects of orphan product designation for rare neurological diseases. *Annals of Neurology*, 72(4), 481-490. [\[CrossRef\]](#)
- Huntington Study Group (2006). Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: A randomized controlled trial. *Neurology*, 66(3), 366-372. [\[CrossRef\]](#)
- Kaur, N., Kumar, P., Jamwal, S., Deshmukh, R., Gauttam, V. (2016). Tetrabenazine: Spotlight on drug review. *Annals of Neurosciences*, 23(3), 176-185. [\[CrossRef\]](#)
- PubChem, National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine, Bethesda, ABD Web Site. (2005). Retrieved May 10, 2018, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tetrabenazine>. Erişim tarihi: 30.09.2024.
- Arora, A., Kumar, S., Ali, J., Baboota, S. (2020). Intranasal delivery of tetrabenazine nanoemulsion via olfactory region for better treatment of hyperkinetic movement associated with Huntington's disease: Pharmacokinetic and brain delivery study. *Chemistry and Physics of Lipids*, 230, 104917. [\[CrossRef\]](#)
- Begum, S.H., Prakash, P.R., Khan, K.A.A., Bhaskar, N.V. (2021). Formulation, optimization and evaluation of Biopharmaceutics Classification System (BCS) Class-IV drug nanocoacervates. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 67(2), 144-152. [\[CrossRef\]](#)
- Roy, S., Kannan, K., Choulwa, A. (2017). Optimization of tetrabenazine tablet formulation by using of partial factorial design. *International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research*, 26, 2940-2948.
- Bhalani, D.V., Nutan, B., Kumar, A., Chandel, A.K.S. (2022). Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics. *Biomedicine*, 10(9), 2055. [\[CrossRef\]](#)
- Savjani, K.T., Gajjar, A.K., Savjani, J.K. (2012). Drug solubility: Importance and enhancement techniques. *International Scholarly Research Network Pharmaceutics*, 2012(1), 195727. [\[CrossRef\]](#)
- Mantri, R.V., Sanghvi, R., Zhu, H.J. (2017). Chapter 1 - Solubility of Pharmaceutical Solids. In: Y. Qiu, Y. Chen, G.G.Z. Zhang, L. Yu and R.V. Mantri (Eds), *Developing Solid Oral Dosage Forms (Second Edition)*, (pp. 3-22). Boston, Academic Press. [\[CrossRef\]](#)

17. Oliveira, V.D.S., Almeida, A.S.D., Albuquerque, A.D.S., Duarte, F.I.C., Queiroz, B.C.S.H., Converti, A., Lima, A.A.N.D. (2020). Therapeutic applications of solid dispersions for drugs and new molecules: *In vitro* and *in vivo* activities. *Pharmaceutics*, 12(10), 933. [\[CrossRef\]](#)
18. Sareen, S., Mathew, G., Joseph, L. (2012). Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2(1), 12-17. [\[CrossRef\]](#)
19. Senta-Loys, Z., Bourgeois, S., Valour, J., Brianchon, S., Fessi, H. (2017). Orodispersible films based on amorphous solid dispersions of tetrabenazine. *International Journal of Pharmaceutics*, 518(1-2), 242-252. [\[CrossRef\]](#)
20. Vasconcelos, T., Maques, S., Neves, J.D., Sarmento, B. (2016). Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 100, 85-101. [\[CrossRef\]](#)
21. Bhujbal, S.V., Mitra, B., Jain, U., Gong, Y., Agrawal, A., Karki, S., Taylor, L.S., Kumar, S., Zhou, Q. (2021). Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2505-2536. [\[CrossRef\]](#)
22. Nazlı, H., Mesut, B., Özsoy, Y. (2021). Çözünürlüğü düşük olan etken maddeler için farmasötik yaklaşımlar ve aprepitantın çözünürlüğü. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(3), 325-344.
23. Shi, Q., Chen, H., Wng, Y., Xu, J., Zhang, C. (2022). Amorphous solid dispersions: Role of the polymer and its importance in physical stability and *in vitro* performance. *Pharmaceutics*, 14(8), 1747. [\[CrossRef\]](#)
24. Fouad, S.A., Malaak, F.A., El-Nabarawi, M.A., Zeid, K.A., Ghoneim, A.M. (2021). Preparation of solid dispersion systems for enhanced dissolution of poorly water soluble diacerein: *In-vitro* evaluation, optimization and physiologically based pharmacokinetic modeling. *PLoS One*, 16(1), e0245482. [\[CrossRef\]](#)
25. Zhang, J., Guo, M., Luo, M., Cai, T. (2023). Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(4), 100834. [\[CrossRef\]](#)
26. Pignatello, R., Corsaro, R., Bonaccorso, A., Zingale, E., Corbone, C., Musumeci, T. (2022). Soluplus polymeric nanomicelles improve solubility of BCS-class II drugs. *Drug Delivery and Translational Research*, 12(8), 1991-2006. [\[CrossRef\]](#)
27. Attia, M.S., Elshahat, A., Hamdy, A., Fathi, A.M., Emad-Eldin, M., Ghazy, F.S., Chopra, H., Ibrahim, T.M. (2023). Soluplus® as a solubilizing excipient for poorly water-soluble drugs: Recent advances in formulation strategies and pharmaceutical product features. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 84, 104519. [\[CrossRef\]](#)
28. Lim, H., Hoag, S.W. (2013). Plasticizer effects on physical-mechanical properties of solvent cast Soluplus® films. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 14(3), 903-910. [\[CrossRef\]](#)
29. Lim, H., Yu, D., Hoag, S.W. (2021). Application of near-infrared spectroscopy in detecting residual crystallinity in carbamazepine-Soluplus® solid dispersions prepared with solvent casting and hot-melt extrusion. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 65, 102713. [\[CrossRef\]](#)
30. Shamma, R.N., Basha, M. (2013). Soluplus®: A novel polymeric solubilizer for optimization of Carvedilol solid dispersions: Formulation design and effect of method of preparation. *Powder Technology*, 237, 406-414. [\[CrossRef\]](#)
31. Strojewski, D., Krupa, A. (2022). Kollidon® VA 64 and Soluplus® as modern polymeric carriers for amorphous solid dispersions. *Polimers in Medicine*, 52(1), 19-29.
32. Mohsin, S., Rahman, N., Idrees, M.A., Sarfraz, M.K., Khan, M.K., Mustafa, G. (2012). Suitability of Gelucire 50/13 for controlled release formulation of salbutamol sulphate. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25(1), 35-41.
33. Potluri, R.H., Bandari, S., Jukanti, R., Veerareddy, P.R. (2011). Solubility enhancement and physicochemical characterization of carvedilol solid dispersion with Gelucire 50/13. *Archives of Pharmacal Research*, 34(1), 51-57. [\[CrossRef\]](#)
34. Bandari, S., Jadav, S., Eedara, B.B., Dhurke, R., Jukanti, R. (2014). Enhancement of Solubility and dissolution rate of Loratadine with Gelucire 50/13. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 9(2), 141-149. [\[CrossRef\]](#)
35. Ghadi, R., Dand, N. (2017). BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. *Journal of Controlled Release*, 248, 71-95. [\[CrossRef\]](#)
36. Panigrahi, K.C., Patra, C.N., Jena, G.K., Ghose, D., Jena, J., Panda, S.K., Sahu, M. (2018). Gelucire: A versatile polymer for modified release drug delivery system. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(1), 102-108. [\[CrossRef\]](#)
37. Mundada, A.S. (2023). Solid dispersion: A review. *International Journal of Pharmacy Research & Technology (IJPRT)*, 11(2), 1-16.

38. Zuccari, G., Russo, E., Villa, C., Zorzoli, A., Marimpietri, D., Marchitto, L., Alfei, S. (2023). Preparation and characterization of amorphous solid dispersions for the solubilization of Fenretinide. *Pharmaceuticals*, 16(3), 388. [\[CrossRef\]](#)
39. Beneš, M., Pekárek, T., Beránek, J., Havlíček, J., Krejčík, L., Šimek, M., Tkadlecová, M., Doležal, P. (2017). Methods for the preparation of amorphous solid dispersions-A comparative study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 38, 125-134. [\[CrossRef\]](#)
40. Solanki, N., Mehta, M., Satija, S., Pandey, P. (2016). Solvent evaporation technique: An innovative approach to increase gastric retention. *International Journal of Advanced Scientific Research*, 1, 60-67.
41. Siva, K.V.B., Eswara, R.K., Girish, B.P., Sanjay, D.V., Alok, P.T. (2012). Process for Preparing Tetrabenazine. WO 2012/081031 A1.
42. United States Pharmacopeia. (2024). Reagents, 0.1 N Hydrochloric Acid VS. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
43. United States Pharmacopeia. (2024). Reagents, Buffer Solutions. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
44. Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Zou, A., Li, W., Yao, C., Xie, S. (2010), DDSolver: An add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 12(3), 263-271. [\[CrossRef\]](#)
45. Chicco, D., Warrens, M.J., Jurman, G. (2021). The coefficient of determination R-squared is more informative than SMAPE, MAE, MAPE, MSE and RMSE in regression analysis evaluation. *PeerJ Computer Science*, 7, e623. [\[CrossRef\]](#)
46. Budiman, A., Nurani, N.V., Laelasari, E., Muchtaridi, M., Sriwidodo, S., Aulifa, D.L. (2023). Effect of drug-polymer interaction in amorphous solid dispersion on the physical stability and dissolution of drugs: The case of alpha-mangostin. *Polymers*, 15(14), 3034. [\[CrossRef\]](#)
47. Kojima, T., Takeda, J., Song, Y., Yamamoto, K., Ikeda, Y. (2023). Polymer-inducing chemical degradation of amorphous solid dispersions driven by drug-polymer interactions for physical stabilization. *International Journal of Pharmaceutics*, 647, 123504. [\[CrossRef\]](#)
48. Eloy, J.D.O., Saraiva, J., Albuquerque, S.D., Marchetti J.M. (2012). Solid dispersion of ursolic acid in Gelucire 50/13: A strategy to enhance drug release and trypanocidal activity. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 13(4), 1436-1445. [\[CrossRef\]](#)
49. Lee, D.H., Yeam, D.W., Song, Y.S., Cho, H.R., Choi, T.S., Kang, M.J., Choi, Y.W. (2015). Improved oral absorption of dutasteride via Soluplus®-based supersaturable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS). *International Journal of Pharmaceutics*, 478(1), 341-347. [\[CrossRef\]](#)
50. Tekade, A.R., Yadav, J.N. (2020). A review on solid dispersion and carriers used therein for solubility enhancement of poorly water soluble drugs. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(3), 359-369. [\[CrossRef\]](#)
51. Liu, P., Zhou, J., Chang, J., Liu, X., Xue, H., Wang, R., Li, Z., Li, C., Wang, J., Liu, C. (2020). Soluplus-mediated diosgenin amorphous solid dispersion with high solubility and high stability: Development, characterization and oral bioavailability. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 2959-2975. [\[CrossRef\]](#)
52. Shi, Q., Wang, Y., Moinuddin, S.M., Feng, X., Ahsan, F. (2022). Co-amorphous drug delivery systems: A review of physical stability, *in vitro* and *in vivo* performance. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 23(7), 259. [\[CrossRef\]](#)
53. Bhugra, C., Pikal, M.J. (2008). Role of thermodynamic, molecular, and kinetic factors in crystallization from the amorphous state. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(4), 1329-1349. [\[CrossRef\]](#)
54. Hou, H.H., Rajesh, A., Pandya, K.M., Lubach, J.W., Muliadi, A., Yost, E., Jia, W., Nagapudi, K. (2019). Impact of method of preparation of amorphous solid dispersions on mechanical properties: Comparison of coprecipitation and spray drying. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(2), 870-879. [\[CrossRef\]](#)
55. Nair, A.R., Lakshman, Y.D., Anand, V.S.K., Sree, K.S.N., Bhat, K., Dengale, S.J. (2020). Overview of extensively employed polymeric carriers in solid dispersion technology. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 21(8), 309. [\[CrossRef\]](#)
56. Chaudhari, S.P., Dugar, R.P. (2017). Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 41, 68-77. [\[CrossRef\]](#)
57. Qiang, W., Löbmann, K., McCoy, C.P., Andrews, G.P., Zhao, M. (2023). The effects of surfactants on the performance of polymer-based microwave-induced *in situ* amorphization. *International Journal of Pharmaceutics*, 630, 122426. [\[CrossRef\]](#)
58. Du, L., Mackeprang, K., Kjaergaard, H.G. (2013). Fundamental and overtone vibrational spectroscopy, enthalpy of hydrogen bond formation and equilibrium constant determination of the methanol-dimethylamine complex. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 15(25), 10194-10206. [\[CrossRef\]](#)

59. Petit, T., Puskar, L. (2018). FTIR spectroscopy of nanodiamonds: Methods and interpretation. *Diamond and Related Materials*, 89, 52-66. [\[CrossRef\]](#)
60. Tuğcu-Demiröz, F., Saar, S., Kara, A.A., Yıldız, A., Tunçel, E., Acartürk, F. (2021). Development and characterization of chitosan nanoparticles loaded nanofiber hybrid system for vaginal controlled release of benzydamine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 161, 105801. [\[CrossRef\]](#)
61. Al-Akayleh, F., Al-Naji, I., Adwan, S., Al-Remawi, M., Shubair, M. (2022). Enhancement of curcumin solubility using a novel solubilizing polymer Soluplus®. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 17(1), 142-154. [\[CrossRef\]](#)
62. Pawar, J., Suryawanshi, D., Moravkar, K., Aware, R., Shetty, V., Maniruzzaman, M., Amin, P. (2018). Study the influence of formulation process parameters on solubility and dissolution enhancement of efavirenz solid solutions prepared by hot-melt extrusion: A QbD methodology. *Drug Delivery and Translational Research*, 8(6), 1644-1657. [\[CrossRef\]](#)
63. Bali, D.E., Osman, M.A., Maghraby, G.M.E. (2016). Enhancement of dissolution rate and intestinal stability of clopidogrel hydrogen sulfate. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 41(6), 807-818. [\[CrossRef\]](#)
64. Hanada, M., Jermain, S.V., Williams, R.O. (2018). Enhanced dissolution of a porous carrier-containing ternary amorphous solid dispersion system prepared by a hot melt method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(1), 362-371. [\[CrossRef\]](#)
65. Costa, P., Sousa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 123-133. [\[CrossRef\]](#)
66. Yılmaz Usta, D., Demirtaş, Ö., Ökçelik, C., Uslu, A., Teksin, Z. Ş. (2018). Evaluation of *in vitro* dissolution characteristics of flurbiprofen, a BCS class IIa drug. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(2), 27-34.
67. Paarakh, M.P., Jose, P.A., Setty, C.M., PeterChristopher, G.V. (2023). Release kinetics-concepts and applications. *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, 8(1), 12-20.