

Biyoyararlanım ve Biyoşdeğerliği Etkileyen Farmasötik Faktörler: Etkin Maddeye Ait Fiziksel ve Kimyasal Özellikler, Geleneksel Derleme

Pharmaceutical Factors Affecting Bioavailability and Bioequivalency: Physical and Chemical Properties of the Active Substance, Traditional Review

 Esra DEMİRTÜRK^a,  Tilbe ÇEVİKELLİ^a,  Deniz ONAN^b

^aÇukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Adana, Türkiye

^bÇukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Bioteknoloji ABD, Adana, Türkiye

ÖZET Katı oral dozaj şekillerinde biyoyararlanım ve biyoşdeğerliğin değerlendirilebilmesi için uygulamadan sonra ilacın sırasıyla dağılması, sulu ortamda çözünmesi ve sistemik dolaşıma geçmesi gerekmektedir. Bu aşamalarda etkin maddeye ait fizikokimyasal özellikler, dozaj şekli tasarımına ait özellikler ve uygulama bölgesindeki anatomik ve fizyolojik özellikler uygulanan ilacın biyoyararlanım ve biyoşdeğerliğine doğrudan etki eder. Dozaj şeklinin tipi, dağılma (dezentegrasyon), çözünme (disolüsyon), farmasötik ekşiyanlar ve üretim değişkenleri dozaj şekli tasarımına ait özellikler olmakla birlikte; partikül büyüklüğü, suda çözünürlük, dağılma katsayısı, tuz yapısı, iyonlaşma derecesi, iyonizasyon sabiti (pKa), ön ilaç formu, solvat-hidrat, polimorfizm özellikleri ise etkin maddeye ait fizikokimyasal özellikler olup, ilaç biyoyararlanım ve biyoşdeğerliği üstünde birinci derece öneme sahiptir. Bu çalışmada, biyoyararlanım ve biyoşdeğerliğe etki eden etkin maddeye ait fizikokimyasal özellikler için güncel literatür taranarak değerlendirilmesi yapılmış ve etkin maddenin fizikokimyasal kısıtlarından kaynaklanan biyoyararlanım sorununun iyileştirilmesi üzerine güncel yaklaşımlar sınıflandırılarak değerlendirilmiştir. Etkin maddenin biyoyararlanım ile biyoşdeğerliğe etki eden ve biyoyararlanımı kısıtlayan fizikokimyasal özelliklerinin iyileştirilmesinde güncel yaklaşımların son yıllarda hız kazanarak ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında geniş yer kazandığı ve Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi tarafından artan onay oranları ile klinik kullanımda yaygın olarak yer almaya başladığı belirlenmiştir. Bu amaçla, konunun güncel literatür çalışmaları ile örneklendirilerek değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

ABSTRACT In order to evaluate the bioavailability and bioequivalence in solid oral dosage forms, the drug must be dispersed, dissolved in the aqueous medium and enter the systemic circulation, respectively, after administration. At these stages, the physicochemical properties of the active ingredient, the properties of the dosage form design, and the anatomical and physiological characteristics of the application area directly affect the bioavailability and bioequivalence of the administered drug. Although the type of dosage form, disintegration, dissolution, pharmaceutical excipients and production variables are the features of dosage form design; particle size, water solubility, dispersion coefficient, salt structure, degree of ionization, ionization constant (pKa), prodrug form, solvate-hydrate, polymorphism properties are the physicochemical properties of the active substance and are of primary importance on drug bioavailability and bioequivalence. In this study, the physicochemical properties of the active substance that affect its bioavailability and bioequivalence were evaluated by evaluating the current literature, and current approaches to improving the bioavailability problem arising from the physicochemical limitations of the active substance were classified and evaluated. It has been determined that current approaches to improving the physicochemical properties of the active substance, which affect bioavailability and bioequivalence and restrict bioavailability, have increased in recent years and gained wide coverage in drug research and development studies, and have begun to be applied in clinical use with increasing approval rates by the American Food and Drug Administration. For this purpose, it is aimed to evaluate the subject by exemplifying it with current literature studies.

Anahtar Kelimeler: Biyoyararlanım; biyoşdeğerlik; oral dozaj şekli

Keywords: Bioavailability; bioequivalence; oral dosage form

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Demirtürk E, Çevikelli T, Onan D. Biyoyararlanım ve biyoşdeğerliği etkileyen farmasötik faktörler: Etkin maddeye ait fiziksel ve kimyasal özellikler, geleneksel derleme. J Lit Pharm Sci. 2024;13(1):35-45.

Correspondence: Tilbe ÇEVİKELLİ

Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Adana, Türkiye

E-mail: tcevikelli@cu.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 12 Oct 2023

Received in revised form: 29 Dec 2023

Accepted: 03 Jan 2024

Available online: 12 Feb 2024

2630-5569 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Biyoyararlanım ilaç etkin maddesinin veya onun terapötik kısmının bir farmasötik şekilden genel dolaşıma geçiş hız ve derecesidir. Mutlak biyoyararlanım ve bağıl biyoyararlanım olarak incelenerek değerlendirilmektedir. Mutlak biyoyararlanım, ilacın kana tam geçen bir yolla verildiğinde elde edilen plazma derişim-zaman eğrisi ve bu eğrinin altında kalan toplam alan olarak ifade edilir ve bu değer %100 olarak kabul edilerek referans olarak alınır. Deneme ilacından (test preparatından) emilim yoluyla elde edilen alan bu alana orantılanarak hesaplanmaktadır. Bağıl biyoyararlanım ise intravenöz yol dışında en yüksek biyoyararlanım sağlayan yoldan verilen ya da aynı yoldan uygulanıp daha yüksek biyoyararlanım sağlayan farmasötik şekil ile karşılaştırılmalı olarak elde edilmektedir. Biyoyararlanımın önemi, bir ilacın etkinliğini belirlemedeki rolünde yatmaktadır. Bir ilaç ancak vücuttaki hedef bölgesine yeterli derişimde ulaşabilirse amaçlanan terapötik etkiyi gösterebilir, işte bu noktada biyoyararlanım devreye girer.¹

Biyoeşdeğerlik ise jenerik ilaçların terapötik açıdan orijinal ilaca eş değer olmasını kanıtlamak açısından önemlidir. Biyoeşdeğerlik çalışmaları, jenerik bir ilacın biyoyararlanımını orijinal ilacınkiyle karşılaştırarak etkinlik ve güvenlik üzerindeki etkilerinin esasen aynı olduğuna emin olmak amacıyla yapılmaktadır. Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik kavramı, ilaç emilimi ve farmakokinetik üzerindeki çalışmaların hız kazanması ile 20. yüzyılın ortalarına kadar uzanmaktadır. Jenerik ürünlerde rapor edilen ciddi yan etkiler konuya ilgiyi artırmıştır. Bu anlayış, biyoyararlanımın ölçülmesi ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının yürütülmesi için standartlaştırılmış yöntemlerin oluşturulması gerekliliğini ortaya koymuştur. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] gibi düzenleyici otoriteler, yeni ilaç ürünlerinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için bu çalışmaları gerekli hâle getirmiştir. Biyoeşdeğerlik çalışmaları sadece test ve referans ürün arasında değil, aynı ürünün yaşam döngüsünde farklı fazlarda ve pazara çıkış sonrası ölçek büyütme çalışmalarında da gereklidir. Jenerik bir ürün için biyoeşdeğerlik yapılacak *in vitro* çalışmalar ve klinik çalışmalar ile kanıtlanabilir. *In vitro* çalışmalar fizyolojik pH'lerde (pH 1,2, 4,5 ve 6,8) *in vitro* çözünme profillerinin benzerliğinin ortaya konulması ile yapıl-

maktadır.^{2,3} Klinik çalışmalar ise sağlıklı gönüllülerde (bazı durumlarda gönüllü hastalarda) açlık koşullarında, kanda veya idrarda birincil parametreler olan plazma derişimi-zaman eğrisi altında kalan alan, maksimum plazma derişimi ve maksimum plazma derişimine ulaşma zamanı belirlenerek, bu değerlerin logaritmik dönüştürme sonrası istatistiksel olarak %90 güven aralığında %80-125 sınırları arasında kalması durumu değerlendirilerek yapılmaktadır.^{4,5}

Farmasötik dozaj şeklinden bir ilacın biyoyararlanımını etkileyen faktörler, etkin maddeye ait fizyokimyasal özellikler, dozaj şekline ait özellikler ve ilaç uygulama bölgesine ait anatomik ve fizyolojik özellikler olarak sıralanabilir. Oral yol ile ilaç uygulaması diğer yollar ile kıyaslandığında hem hasta uyuncunu iyileştirmesi hem de düşük maliyetleri nedeniyle daha çok tercih edilen bir uygulama yoludur. Tablet veya kapsül gibi katı bir dozaj şekli oral yolla alındıktan hemen sonra öncelikle dağılarak küçük parçalara bölünmesi, etkin maddenin sulu ortamda çözünmesi (dissolüsyon) ve ilacın emilim yoluyla sistemik dolaşıma geçmesi aşamaları ile gerçekleşmektedir. İlacın uygulanmasından sonra kan dolaşımına geçinceye kadar söz konusu aşamalardan hızı en düşük olan aşamaya hız sınırlayıcı aşama denir. Bu hız sınırlayıcı aşamayı belirleyen parametreler ise etkin maddeye ait fiziksel ve kimyasal özellikler ve dozaj şekline ait faktörlerdir ki bunlar biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliği etkileyen farmasötik faktörlerdir.⁶ Partikül büyüklüğü, sudaki çözünürlük, dağılma katsayısı, tuz yapısı, iyonlaşma derecesi (pKa), prodrug, solvat-hidrat ve polimorfizm, kompleksleştirme etkin maddeye ait fiziksel ve kimyasal özellikleri arasında sayılabilirken, dozaj şeklinin tipi, dağılma (dezentegrasyon), çözünme (dissolüsyon), ekspanyanlar ve üretim değişkenleri dozaj şekline ait faktörler arasında yer almaktadır.

ETKİN MADDEYE AİT FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLER

PARTİKÜL BÜYÜKLÜĞÜ

Partikül büyüklüğü ve çözünme hızı arasındaki ilişki, Noyes-Whitney eşitliği ile açıklanmaktadır.

$$dc/dt = \frac{DAK}{h} (C_s - C_b) \quad \text{Eşitlik 1}$$

Bu eşitlikte D difüzyon katsayısı, A ilacın spesifik yüzey alanı, K dağılma katsayısı, h difüzyon tabakasının kalınlığı, Cs ilaç partikülü etrafındaki doyumluk konsantrasyonu, Cb ortamdaki ilaç derişimidir. 1 no.lu eşitlik, ilacın partikül büyüklüğü, spesifik yüzey alanı ve sudaki çözünürlüğünün çözünme hızını etkilediğini göstermektedir. Partikül büyüklüğü küçüldükçe, spesifik yüzey alanının artarak çözünme hızını ve biyoyarlanımı artıracığına dair pek çok çalışma bulunmaktadır (Tablo 1).⁷

PRODRUG-SOLVAT-HİDRAT

İlacın prodrug şekli *in vivo* koşullarda enzimlerin etkisiyle parçalanır ve ana ilaca dönüşür. Prodrug uygulaması yağda çözünürlüğü zayıf olan ilaçların biyolojik membranlardan geçişini kolaylaştırmak ve emilim hızını düşürerek etki süresini uzatmak veya ilaçların biyoyarlanımını artırmak amacıyla uygulanabilmektedir. Solvat şekli ise polimorfizmden farklı olup, ilaçların kristal yapıları içinde çözücü molekülü ile birlikte bulunduğu durumu ifade etmektedir. Eğer çözücü su ise bu durumda hidrat adını alır. Solvatlar nonsolvat olan tiplerine göre daha yüksek çözünürlük ve çözünme hızı göstermekle beraber farmasötik alanda kullanımları kısıtlıdır. Bu durumların çözünme hızı ve biyoyarlanım üzerine etkilerini gösteren çalışmalar Tablo 1’de verilmektedir.

POLİMORFİZM VE KOMPLEKSLEŞTİRME

Pek çok madde farklı moleküler düzenlemeye sahip kristaller yani polimorflar oluşturur. Kimyasal yapıları ve tedavi değerleri aynı, kristal yapıları ve fiziksel özellikleri (çözünürlükleri) farklı olan maddelere polimorf denir. Örneğin riboflavinin pek çok polimorfu vardır ve bunların çözünürlükleri arasında 20 kat fark vardır. Polimorfların biyoyarlanımları arasında farklılık görülmediği durumlar da söz konusudur, örneğin enalapril maleat ve ranitidin hidroklorür maddelerinin Form 1 ve Form 2 olmak üzere 2 farklı polimorfu vardır. Ancak polimorfların biyoyarlanımları arasında fark bulunmamaktadır. İlaç şekilleri hazırlanırken her iki etkin madde için de iki polimorfтан bir tanesi kullanılabilir.

Genellikle polimorfların en düşük erime derecesi, en yüksek enerji seviyesi ve daha yüksek suda çözünürlüğe sahip olan, şekli metastabil olan form-

dur. Buna karşılık en yüksek erime derecesi, en düşük enerji seviyesi ve daha düşük suda çözünürlüğe sahip olan, şekli stabil formdur. Farmasötik açıdan metastabil formlar daha çok tercih edilir.

Etkin maddenin başka bir madde ile reversibl veya irreversibl olarak etkileşmesi ile kompleks oluşumu etkin maddenin biyoyarlanımı olumsuz etkileyen özelliklerini maskeleymektedir. Siklodekstrinlerle inklüzyon kompleksi veya digoksin-hidrokinon kompleksi kompleks oluşumuna en iyi örneklerdir. Tablo 2 polimorfizm ve kompleks oluşumuna ait çeşitli çalışmaları özetlemektedir.

PARTİSYON KATSAYISI

Partisyon katsayısı etkin maddenin çözücüsü ve çözücüsü ile karışmayan bir sıvı içerisinde denge hâlindeyken gösterdiği derişim dağılımının ifadesidir. Etkin maddenin lipofilik özelliğini ifade eder ve biyolojik ortamdaki absorpsiyonu bakımından önemlidir. Partisyon katsayısı suyla doyurulmuş organik faz ve su fazına etkin maddenin fazlasının ilave edilmesi ve dengeye gelinceye kadar karıştırılması sonucu analiz edilerek hesaplanır.²⁴ Partisyon katsayısı biyolojik yollarda çözünürlük, absorpsiyon, plazma proteinlerine bağlanma ve dağılma hacmini etkileyen bir parametredir.²⁵

logP değeri ilacın lipofilik ve hidrofilik karakterini etkileyen bir özelliktir. logP değerinin yüksek olması ilacın lipofilik karakterde; düşük olması ise hidrofilik karakterde olduğunu gösterir. logP<0 olduğunda ilacın gastrointestinal sistemden absorpsiyonu düşük olur. logP değeri 0 ve 3 aralığında olduğunda iyi absorpsiyon özellikleri gösterir. logP> 3 olduğunda ise ilaç yüksek lipofilik özellik gösterir ve gastrointestinal absorpsiyon için elverişli değildir. Yüksek lipofilik özellik gösteren maddeler membranın lipofilik bölgelerinde kalır ve düşük biyoyarlanım gösterirler.^{26,27} Partisyon katsayısının biyoyarlanıma etkisini inceleyen çalışmalar Tablo 2’de gösterilmiştir.

SUDAKİ ÇÖZÜNÜRLÜK

Ön formülasyon aşamasındaki bir ürünün farmasötik gelişimini başarılı olarak tamamlayabilmek için

TABLO 1: Partikül büyüklüğü ve prodrug-solvat-hidrat şekillerinin biyoyararlanıma etkisini inceleyen çalışmalar.

Referans	Formülasyon	Yöntem	Sonuç
Zhao ve ark. ⁹	Glipizid tablet formülasyonları	d90 11,70 µm d90 5,65 µm ve süper küçük partikül boyutundaki etkin maddelerle hazırlanan formülasyonlar değerlendirildi.	Etkin madde için 2-5 µm partikül büyüklüğü optimum boyut aralığı olarak tanımlandı.
Muselik ve ark. ⁹	Varfarin tablet formülasyonları	d50 11,9 µm ve d50 50 µm boyutunda eken maddeler ile hazırlanan formülasyonlar değerlendirildi. Amorf, kristal varfarin ve gerekli ekşiyan karışımları kullanılarak tablet formülasyonları hazırlanmıştır.	Varfarinin %80'i d50 11,9 µm için 60 dk'da ve d50 50 µm için 180 dk içinde çözülmüştür.
Gopi ve Balakrishnan ¹⁰	Lipozomal C vitamini ve lipozomal olmayan C vitamininin oral biyoyararlanımı	Tek doz, iki dönem, iki yönlü çapraz çalışma ile karşılaştırma yapılmıştır.	Lipozomal C vitamininin oral yolla verilmesine ilişkin klinik çalışmalar, lipozomal olmayan C vitaminine kıyasla 1,77 kat daha fazla biyoyararlanıma sahip olduğunu göstermiştir.
Liversidge ve Conzentino ¹¹	Naproxen süspansiyon formülasyonu	Partikül boyutunun 20-30 µm'den 270 nm'ye azaltılması ve partiküllerin pluronik F-68 ile hazırlanan süspansiyon formülasyonu değerlendirilmiştir.	Naproxenin partikül büyüklüğünün küçültülmesi, emiliminde yaklaşık 4 katlık belirgin bir artışla ilişkilendirilmiştir.
Kayser ve ark. ¹²	Amfoterisin B nanosüspansiyon formülasyonu	Amfoterisin B nanosüspansiyonları, PCS çapı 528 nm olan partiküller elde edilerek yüksek basınçlı homojenizasyon ile üretilmiştir.	5 mg/kg dozda oral yolla uygulanan mikronize amfoterisin B herhangi bir iyileştirici etki göstermezken, amfoterisin B nanosüspansiyon uygulaması, tedavi edilmemiş kontrol gruplarına kıyasla karaciğer parazit yükünü %28,6 oranında azaltmıştır.
Salazar ve ark. ¹³	Glibenklamid tablet formülasyonu	İşlem görmemiş, mikronize glibenklamid için partikül boyutu analizi ortalama 772 nm [2,686 µm (%d50) ve 14,423 µm (%d90)] boyut dağılımı değerlerine sahip etkin madde ön işlemden geçirilerek hazırlanan ortalama 236 nm [0,131 µm (%d50) ve 0,285 µm (%d90)] boyut dağılımı değerlerine sahip etkin madde ile karşılaştırılmıştır.	İlaç nanokristallerinin hızlı çözünme özelliklerini koruyan bir nanosüspansiyonun tabletlere aktarımı ile çözünme hızı ve biyoyararlanım iyileştirilmiştir.
Sahasrabudhe ve ark. ¹⁴	Ertuglifozinin amorf form ve kokristal formunu içeren tablet formülasyonlarının karşılaştırılması.	Randomize, iki dönemli, iki sıralı, tek doz çapraz çalışma yapılmıştır.	Ertuglifozinin biyoyararlanımında klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.
De Caro ve ark. ¹⁵	Dilaltı uygulama için hızlı çözünen furosemid film formülasyonu değerlendirilmiştir.	Furosemid katı dispersiyonu ile hazırlanan formülasyon incelenmiştir.	Önerilen dilaltı film, ilacın çözünürlüğünü ve emilimini artırarak, klinik uygulamasında hızlı bir etki başlangıcı ve tekrarlanabilir biyoyararlanım öngörülmesine olanak tanımıştır.
Pawar ve ark. ¹⁶	Kurkumin amorf formu incelenmiştir.	Oral yolla uygulanmasından sonra biyoyararlanımı değerlendirilmiştir.	C(max) 1,97 kat (kontrolle göre istatistiksel olarak anlamlı) artmıştır.
Meiron ve ark. ¹⁷	Amorf kalsiyum karbonat, kitosanlı amorf kalsiyum karbonat ve kristal kalsiyum karbonat karşılaştırılmıştır.	Fraksiyonel emilim, jelatin kapsüllerin sıçanlara oral olarak uygulanması ve kalsiyum karbonat preparatlarının Ca ile intrinsik olarak işaretlenmesi ile değerlendirilmiştir.	Amorf kalsiyum karbonat uygulanan sıçanların femurlarında absorplanan kalsiyum, kristal kalsiyum karbonat ile tedavi edilen hayvanlara göre %30 daha yüksek olarak tespit edilmiştir.
Cho ve ark. ¹⁸	Selekoksisib kuru eliksir formülasyonu hazırlanarak değerlendirilmiştir.	Selekoksisib içeren kuru eliksir püskürtmeli kurutma yöntemiyle hazırlanarak ve karakterize edilmiştir.	Kuru eliksir sisteminin selekoksisibin oral biyoyararlanımını artırmak için yararlı bir katı dozaj formu sağlayabileceği gösterilmiştir.

TABLO 2: Polimorfizm, kompleksleştirme ve partiyon katsayısının biyoyararlanıma etkisini inceleyen parametreler.

Referans	Formülasyon	Yöntem	Sonuç
Li ve ark. ¹⁹	Pemafibratin yeni polimoru Form II elde edilerek karakterize edilmiştir.	Farmakokinetik deneylerde, hepsi yaklaşık 15 kg ağırlığında olan 6 erkek Beagle köpeği kullanılmış, yeni Form II ve rapor edilen Form I Beagle köpeklerine 1 mg/kg dozda oral yoldan uygulanmıştır.	Form II'nin toz çözünürlüğü, IDR ve in vivo farmakokinetik verileri Form I'e kıyasla büyük ölçüde iyileştirilmiştir.
Barmpalexis ve ark. ²⁰	Etkin madde [agomelatin (AGM)] yüksek spesifik yüzey alanına sahip yardımcı maddeler yardımıyla amorf formu elde edilmiştir.	Sağlıklı erişkin insan deneklerde açık koşulları altında AGM ile hazırlanan ve ticari tablet formülasyonlarının randomize, tek doz, çapraz çalışması ile değerlendirilmiştir.	Yeni AGM formülasyonu için hem eğri altında kalan alan 0-t hem de eğri altında kalan alan 0-∞ geometrik ortalama değerleri, Ürün A'nın (pazarda bulunan ürün) ilgili değerlerinden yaklaşık 1,6 kat daha yüksek olup, API'nin göreceli oral biyoyararlanımında bir artışa işaret ederken, C _{max} 'in geometrik ortalama değeri de yaklaşık 2,3 kat daha yüksektir.
Ren ve ark. ²¹	2bekaroten-ligustrazin (2BEX-LIG), BEX ve ligustrazin için yeni bir ko-kristal sistemi çalışılarak değerlendirilmiştir.	Toplam 18 sıçan (9 erkek ve 9 dişi) rastgele 3 gruba ayrıldı (n=6); İlk gruba, BEX tozu dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözülerek, İkinci gruba, DMSO içinde çözülen BEX çözeltisi %0,5 sodyum karboksimetilselüloz ile seyreltilerek, üçüncü gruba BEX veya 2BEX-LIG (30 mg/kg BEX'e eş değer) ko-kristalleri uygulanmıştır.	2BEX-LIG'in yeni ko-kristali, çok daha yüksek bir mutlak biyoyararlanım ve özellikle beyin içi dağılımda önemli bir artışla gelişmiş bir doku dağılımı göstererek, beyin tümörleri ve diğer hastalıkların klinik tedavisi için potansiyel bir kullanım sağlamıştır.
Santos ve ark. ²²	Orbifloksasin (ORBI) susuz formu, hemihidrat formu karşılaştırılmıştır.	ORBI hemihidrat formu TG/DTA, FTIR-ATR ve PXRD teknikleriyle karakterize edilmiştir.	İzostrüktürel yapılarına rağmen susuz form hemihidrattan daha gözenekli ve daha az kararlıdır ve sonuç olarak daha iyi çözünen bir form olarak ortaya çıkarılmıştır.
Wiergowska ve ark. ²³	Sorafenibin kristal formunun çözünürlüğü ve geçirgenlik dinamikleri üzerindeki etkisi incelenmiştir.	Form I ve III çözünürlüğünün incelenmesi yanında in vitro gastrointestinal geçirgenlik paralel yapay membran geçirgenlik deneyi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.	Sorafenib tosilat Form III, farklı pH'lerde daha iyi bir çözünürlük ve asidik ortamda Form I'den daha fazla geçirgenlik gösterdiği ortaya konmuştur.
Wang ve ark. ²⁷	Dihidroartemisinin (DHA) içeren kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistem [self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)] formülasyonu hazırlanarak değerlendirilmiştir.	Çalkalama metodundan yararlanılarak su ile doyurulmuş N-oktanolün pH 1,2 HCl, pH 4,5; 6,8; 7,4 fosfat tamponu çözeltileriyle belirlenen oranlarda karıştırılması, DHA ve DHA içeren SEDDS'lerin hazırlanan çözeltilerde miktar fazlasının çözülmesi ve analiziyle logP hesaplanır.	İn vitro yağ/su partiyon katsayısının etkin madde ve DHA-SEDDS formülasyonları arasında karşılaştırılmasıyla hazırlanan formülasyonun DHA'nın osmotik absorpsiyonu artırılmıştır.
Vaddi ve ark. ²⁸	Haloperidol içeren transdermal formülasyonların geliştirilmesi için karvakrol, linalol ve α-terpineol ile gerçekleştirilen önformülasyon çalışmaları değerlendirilmiştir.	%5 derişimde karvakrol, linalol ve α-terpineol ile %5 derişimde %50 (h/h) etanol kullanılarak haloperidolün deriden ex-vivo permeasyonu ve partiyonunu incelenmiştir.	Permeasyon artırıcı ajan olarak karvakrol kullanımıyla diğer terpenlere kıyasla daha yüksek partiyon ve plazma derişimi elde edilmiştir (8,14±1,15 ng/mL).
Abioye ve ark. ²⁹	İbuprofen-kitosan ve gellan zımkı içeren transdermal sistemlerin geliştirilmesi değerlendirilmiştir.	Farklı derişimlerde (0,032-13,10 mM) kitosan içeren ibuprofen-gellan nanojellerinin hazırlanması ve kontrol grubu olan ibuprofen-gellan hidrojelleriyle permeasyon parametreleri ve ex-vivo salımları kıyaslanmıştır.	İbuprofen-gellan hidrojellerine kıyasla kitosan-ibuprofen-gellan konjugatı nanojellerin permeasyonlarının ve ex vivo salımlarının partiyon katsayısıyla korele olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.
Borbás ve ark. ³⁰	Elektrospin yöntemi kullanılarak siklodekstrin bazlı apiprazol formülasyonlarının geliştirilmesi değerlendirilmiştir.	11 model ilacın farklı membranlardaki logP (-4,20 ile -6,28 arasında) ve domuz bukkal membranından elde edilen permeasyon verileri kullanılarak istatistiksel analizle in vitro- in vivo korelasyon değerlendirilmiştir.	Siklodekstrin bazlı apiprazol formülasyonlarının in vitro salımında domuz bukkal mukozasıyla uyumlu bir membran seçimi gerçekleştirmek için partiyon ve permeasyon katsayısı verilerinden yararlanılmıştır. Dissolüsyon-permeasyon çalışmaları için membran olarak n-dodekan seçilmiştir.
Avachat ve Parpani ³¹	Efavirenz içeren likit-kristal nanoyapılı formülasyonların geliştirilmesi değerlendirilmiştir.	Yüksek lipofilik özellikteki efavirenz etkin maddesinin (logP: 5,4) oral biyoyararlanımı iyileştirmek için sonikasyon ve sprey kurutma yöntemleriyle fentriol ve poloksamer 407 bazlı kübozom formülasyonları geliştirilmiştir.	Geliştirilen formülasyon in vivo olarak tedavide kullanılan kapsül ve çözelti formülasyonlarına kıyasla değerlendirildiğinde plazma derişiminde artış görülmüştür. (C _{max} sırasıyla, 3156 ng/mL, 1636 ng/mL, 1946 ng/mL).

etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri arasında yer alan çözünürlük bilgisi önemlidir. Etkin maddenin etkinlik gösterebilmesi için öncelikle çözünmesi, daha sonra absorpsiyonu gerçekleşmelidir. Bu nedenle etkin maddenin sudaki ve fizyolojik ortamlardaki çözünürlüğünün bilinmesi formülasyon geliştirme açısından önemlidir.³² Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi'ne göre ilaçlar çözünürlük ve permeabilite özelliklerine göre 4 grupta incelenir.

Sınıf I: Yüksek Permeabilite-Yüksek Çözünürlük

Sınıf II: Yüksek Permeabilite-Düşük Çözünürlük

Sınıf III: Düşük Permeabilite-Yüksek Çözünürlük

Sınıf IV: Düşük Permeabilite-Düşük Permeabilite

Düşük çözünürlük gösteren Sınıf II etkin maddelerin çözünürlük özelliklerini iyileştirerek absorp-

siyonu ve biyoyararlanımını artırabilmek için formülasyon aşamasında; liyofilizasyon, nanopartiküler sistem hazırlama, sürfaktan ilavesi PEG, PVP gibi suda çözünen polimerlerin veya kompleks oluşumu için siklodekstrinlerin kullanımı gerçekleştirilebilir (Tablo 3).^{33,34}

ÖN İLAÇ (PRODRUG)

Ön ilaçlar, tamamen veya kısmen inaktif ilaç moleküllerinin vücutta biyotransformasyona uğramasıyla farmakolojik aktivite gösteren moleküller olarak tanımlanır. Ön ilaçlar vücutta çeşitli metabolik yollara maruziyet sonucunda, aktif metabolitlerine dönüşerek farmakolojik etkinlik sağlar ve aktivite gösteren biyoaktif molekülün düşük çözünürlük veya düşük permeabilite özelliklerine sahip olduğu durumlarda ilaç biyoyararlanımını artırmak için etkin bir strateji oluştururlar.⁴¹ İlacın ön ilaç şekli *in vivo* ko-

TABLO 3: Suda çözünürlüğün biyoyararlanıma etkisini inceleyen çalışmalar.

Referans	Formülasyon	Yöntem	Sonuç
Šalamúnová ve ark. ³⁵	β-glukan enkapsülasyonu ile kurkumin formülasyonlarının eldesi ile değerlendirilmiştir.	Zayıf çözünür özellikteki kurkuminin biyoyararlanımını artırmak için sprey kurutma ve evaporasyon teknikleri kullanılarak, β-glukan ile enkapsülasyonu gerçekleştirilmiştir.	β-glukan ile enkapsülasyonu gerçekleştirilen kurkumin 1 saatin sonunda yalnızca etkin maddenin bulunduğu ortama kıyasla 2,5 kat daha fazla çözülmüştür.
Trastullo ve ark. ³⁶	Prazikuantel içeren oral formülasyonların geliştirilmesi ile değerlendirilmiştir.	Zayıf çözünür özellikte ve terapötik etkinlik için yüksek dozda uygulanması gereken etkin maddenin akışkan yatak yöntemiyle yaş granülasyonu hazırlanarak değerlendirilmiştir.	Pediyatrik kullanım için geliştirilen granül formülasyonunun in vitro salım sonuçlarında ilk 5 dk içerisinde etkin maddeye kıyasla ~5 kat daha fazla çözüldüğü gözlenmiştir.
Meng ve ark. ³⁷	Selekoksisib içeren amorf katı dispersiyonların geliştirilmesi ile değerlendirilmiştir.	Sürfaktan olarak α-tokoferol polietilen glikol 1000 süksinat (TPGS) kullanımının selekoksisib içeren amorf katı dispersiyonlara etkisi incelenmiştir. Farklı oranlarda TPGS kullanımıyla (%0-5-10 ve 20) formülasyonlar hazırlanmıştır.	TPGS'nin %20 oranında kullanıldığı formülasyonda misel oluşumuna bağlı olarak çözünürlükte gerçekleşen iyileşme sonucu diğer derişimlere kıyasla yaklaşık 2 kat daha fazla etkin madde salımı elde edilmiştir.
Jambhekar ve ark. ³⁸	İndometazinin siklodekstrin komplekslerinin hazırlanması ile değerlendirilmiştir.	Suda zayıf çözünür etkin madde olan indometazinin; suda çözünebilir β-, hidroksietil β- ve hidroksipropil β-siklodekstrin kompleksleriyle formülasyonları geliştirilerek değerlendirilmiştir.	ticari kapsüllere kıyasla indometazinin biyoyararlanımını artırdığı gözlenmiştir (β-siklodekstrin ve Indocin (Merck and Co., Inc., West Point, PA, ABD) için eğri altında kalan alan ve C _{max} değerleri sırasıyla: 2056±1080, 1577±506; 172±213, 61±19)
Neau ve ark. ³⁹	Ksantin türevleri içeren etilselüloz matris tabletlerin geliştirilmesi ile değerlendirilmiştir.	Ksantin türevleri olarak farklı çözünürlük karakteri gösteren teofilin, kafein ve diprofilin (sırasıyla 330, 20 ve 8,3 mg/mL) kullanılmıştır.	Teofilin ve kafein, diprofiline kıyasla daha zayıf çözünür olduğundan, diprofilin içeren matris tabletler hazırlanan formülasyonlara kıyasla sırasıyla ~2,5 kat ve 1,5 kat daha yüksek bir salım göstermiştir.
Liversidge ve ark. ⁴⁰	Danazol içeren nanopartiküler sistemlerin hazırlanması ile değerlendirilmiştir.	Suda zayıf çözünür danazol (10 µg/mL) içeren nanopartiküler sistem (%1,5 h/h PVP), siklodekstrin kompleksi (%50 h/h hidroksipropil β-siklodekstrin) ve konvansiyonel süspansiyon değerlendirilmiştir.	Nanopartiküler sistem, siklodekstrin kompleksi ve konvansiyonel süspansiyon için <i>in vivo</i> biyoyararlanım verileri sırasıyla; %82,3±10,1; 106,7±12,3 ve 5,1±1,9 olarak bulunmuştur.

şullarda enzimlerin etkisiyle parçalanır ve ana ilaca dönüşür. Ön ilaç uygulaması yağda çözünürlüğü zayıf olan ilaçların biyolojik membranlardan geçişini kolaylaştırmak ve emilim hızını düşürerek etki süresini uzatmak veya ilaçların biyoyararlanımını artırmak amacıyla uygulanabilmektedir.

Ön ilaçlar sadece çözünürlük ve emilimin iyileştirilmesi amacıyla değil, ilacın acı tat ve enjeksiyon yerinde irritasyon gibi yan etkileri iyileştirmek amacıyla da kullanılabilir.⁴²

Ön ilaç tasarımı 2 yaklaşım esas alınabilir. "Post hoc" tasarım, mevcut olarak pazarda bulunan ve etkinliği bilinen ilaç moleküllerinin ön ilaç olarak tasarlanmasıyla farmasötik etkinliklerinin iyileştirilmesini hedeflerken, *ad hoc* tasarım yaklaşımı klinik çalışma fazındaki moleküllerin ön ilaç olarak geliştirilerek farmakokinetik özelliklerinin iyileştirilmesini kapsar. FDA 2008-2017 yılları arasında onayladığı 249 yeni aktif molekülün 31 tanesi ön ilaç formunda olup, onaylanan ilaçların %12,4'ünü oluşturmaktadır.⁴³ Çözünürlüğü iyileştirmek amacıyla 2008-2018 yılları arasında FDA onayı alan ilaçlar arasında fosaprepitant dimeglumin, fospropofol disodyum, dabigatran eteksilat, seftarolin fosamil, tedizolid fosfat, izavukonazanyum ve fosnetupitant gibi kemoterapiye bağlı bulantı, anestezi, tromboembolik ve antibakteriyel etkili ilaçlar bulunmaktadır.

Düşük çözünürlük veya permeabiliteye sahip biyoaktif moleküllerin ön ilaç olarak tasarımı temel kimyasal modifikasyonlar ester, fosfat ester, amid ve *N*-Mannich reaksiyonlarıdır (Tablo 4).⁴⁴

ESTER MODİFİKASYONLARI

Genellikle ilaç çözünürlüğünü iyileştirmek için tercih edilen ester modifikasyonları, alkol veya karboksilik asit yapıdaki ilaçların modifikasyonu ile üretilir ve ester bağları vücutta esteraz enzimleriyle hidrolize uğrayarak aktif ilaca dönüşür. Ester modifikasyonları yapıdaki karboksilik asit gruplarını maskeleyerek lipofilitiyi artırdıkları için avantaj sağlar. Permeabilitesi düşük ilaçların oral emilimini ve membran permeabilitesini artırdığı için sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir.

FOSFAT MODİFİKASYONLARI

Fosfat grupları suda çözünürlüğün artırılması amacıyla yapıya ilavesi sıkça tercih edilen moleküllerdir. Biyoaktif moleküle fosforik yapının bir hidrosil grubuyla doğrudan veya indirekt olarak bağlanmasıyla gerçekleşen modifikasyonlardır. Yüksek kimyasal stabiliteleri ve oral ve parenteral uygulamadan sonra yüksek suda çözünürlük sağladıkları için sıklıkla uygulanan bir yöntemdir.

AMİD MODİFİKASYONLARI

Amid grupları çözünürlüğün artırılması amacıyla iyonize olabilen yapılar olarak biyoaktif moleküle eklenebilirler. Amid bağları vücutta karboksilesteraz ve peptidazlar aracılığıyla hidrolize olarak ön ilacın biyoaktif moleküle dönüşümünü sağlarlar. Ön ilaç tasarımı amid modifikasyonlarının kullanımı enzimatik hidrolize karşı yüksek stabiliteleri dolayısıyla kısıtlıdır.

TABLO 4: Ön ilaç tasarımının biyoyararlanıma etkisini inceleyen çalışmalar.

Referans	API	Ön ilaç modifikasyonu	Sonuç
Wang ve ark. ⁴⁵	Trimetoprim	Tiomaltoz ile ester modifikasyonu	Suda çözünürlüğün 0,4 mg/mL'den 200 mg/mL'ye 500 kat artışı sağlanmıştır.
Meibom ve ark. ⁴⁶	Kapadenozon	Hidroksil grubu ile dipeptid ester modifikasyonu	Oral biyoyararlanımın %1'den %52'ye yaklaşık 50 kat artışı sağlanmıştır.
Liu ve ark. ⁴⁷	Bufalin	Esteraz duyarlı tiyoester bağı ile polietilenglikol modifikasyonu	Suda çözünürlüğün 32,76 µg/mL'den 17,3 mg/mL'ye yaklaşık 500 kat artışı sağlanmıştır.
Ayalew ve ark. ⁴⁸	Paklitaksel	Hibrit peptid taşıyıcı ile konjugasyon	Suda çözünürlüğün 0,35 µM'dan 0,14 mm'a yaklaşık 400 kat artışı sağlanmıştır.
Patil ve ark. ⁴⁹	Triptolid	Fosfat modifikasyonu	Suda çözünürlüğün 17 µg/mL'den 61 mg/mL'ye 3.600 kat artışı sağlanmıştır.

N-MANNICH MODİFİKASYONLARI

N-Mannich bazları, NH-asidik yapıların formaldehit ve aminlerle reaksiyonuyla oluşan ve yapıya iyonize olabilen amin grupları kazandıran modifikasyonlardır. Alkali tamponlarda, pH'nin yükselmesi sebebiyle biyoaktif molekül serbestleştirir ve sadece çözünürlüğü değil yapının lipofilitesini de iyileştirdiği için ön ilaç tasarımlarında avantaj sağlar.

FARMASÖTİK TUZ FORMU

Farmasötik tuz formu tasarımı, yapıda iyonize olabilen grupların optimizasyonu ile sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Uygun farmasötik tuzların seçimi, farmakolojik aktivite gösteren yapıyı değiştirmeden ilacın çözünürlüğünü, çözünme hızını, süper doyunluğu, absorpsiyon ve biyoyararlanımı iyileştirmek için etkili bir yaklaşımdır. İlacın farmakokinetik özelliklerine ek olarak, higroskopisite, erime noktası, kristalinite, fiziksel stabilite gibi fizikokimyasal özellikler de tuz seçimi ile iyileştirilebilir.⁵⁰

İlk kez 1939 yılında FDA onayı alan farmasötik tuz formları, 2015-2019 yılları arasında onay alan 129 yeni kimyasal molekülünün 61'ini oluşturmaktadır. Yeni kimyasal moleküllerin yaklaşık %60'ı suda suboptimal çözünürlük gösteriyor olup, 2015 yılından beri onay alan moleküllerin yaklaşık %48'i farmasötik tuz formundadır. API'ların ideal tuz formunun belirlenmesinde ilacın fizikokimyasal özellikleri, çözünürlüğü, çözünme hızı ve formülasyona uygulanabilirliği temel kriterlerdir. API'ların tuz formlarının geliştirilmesinde hidroklorit tuzları (%29) ve sodyum tuzları (%13) en sık tercih edilenler olup, 16 farklı tuz formu kullanılabilir (Tablo 5).⁵¹ Tuz formundaki API'lar farmakolojik aktivitesine göre santral sinir sistemi bozuklukları, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler sistem hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, antikanser, antienfektif ilaçlar başta olmak üzere pek çok grup altında sınıflandırılabilirler (Tablo 6).⁵²

TABLO 5: 2015-2019 yılları arasında FDA onayı alan farmasötik tuz formları.²⁹

API	BCS	Endikasyon	API	BCS	Endikasyon
Hidroklorit tuzları			Sodyum tuzları		
İvabradin	2/4	Kronik kalp yetersizliği	Sugammadeks	2	Anestezi
Daklatasvir	2	Antiviral	Pitavastatin	2	Antikolesterol
Rolapitant	2	Kemoterapiye bağlı bulantı	Fosfatamatinib	4	Kronik trombositopeni
Kariprazin	2	Antipsikotik	Elagoliks	3	
Alektinib	4	Antikanser	Rifamisin	2	Antibakteriyel
Etelkasetid	-	Hipertiroidizm	Tosilat tuzları		
Copansilib	4	Antikanser	Edoksaban	4	Antikoagülan
Migalastat	3	Fabry hastalığı	Niraparib	2	Antikanser
Eravasiklin	3	Antibakteriyel	Omadasiiklin	3	Antibakteriyel
Saresiklin	3	Antibiyotik	Talazoparib	2/4	Antikanser
Peksidartinib	2	Antikanser	Süksinat tuzları		
Mesilat tuzları			Ribosiklib	4	Antikanser
Osimertinib	3	Antikanser	Prukaloiprid	-	Kronik konstipasyon
Lenvatinib	2/4	Antikanser	Lasimiditan	-	Antimigren
Safinamid	2	Antiparkinson	Fumarat tuzları		
Sülfat tuzları			Gilteritinib	4	Antikanser
İsavukonazol	2	Antifungal	Diroksimel	-	Multipl skleroz
Larotrekatinib	2/4	Antikanser	Fosfat tuzları		
Maleat tuzları			Sonigedib	2	Antikanser
Neratinib	4	Antikanser	Amifamipridin	-	Lambert-Eaton Sendromu
Avatrombopag	4	Trombositopeni	Asetat tuzları		
Glasdegib	2/4	Antikanser	Lefamulin	3	Antibiyotik

BCI: Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi.

TABLO 6: Tuz formu tasarımının biyoyararlanıma etkisini inceleyen çalışmalar.

Referans	API	Farmasötik Tuz Formu	Sonuç
Liu ve ark. ⁵³	Enoksasin	Oksalik asit, malonik asit, fumarik asit formlarının tasarımı	Suda çözünürlüğün 0,09mg/mL'den sırasıyla 0,91-8,66-0,89 mg/mL'ye 500 artışı sağlanmıştır. Malonik asit formunda çözünürlük yaklaşık 96 kat artmıştır.
Surov ve ark. ⁵⁴	Siprofloksasin	Fumarik asit, maleik asit, adipik asit formlarının tasarımı	pH 6,8 tamponunda çözünürlük fumarik asit formunda 33, maleik asit formunda 20, adipik asit formunda 7 kat artmıştır.
Joshi ve Roy Choudhury ⁵⁵	Amoksapin	Malonik asit, fumarik asit, L-malik asit formlarının tasarımı	Suda çözünürlük malonik asit formunda 24,3; fumarik asit formunda 27,4; L-malik asit formunda 60,4 kat artmıştır.
Liu ve ark. ⁵⁶	Enrofloksasin	p-nitrobenzotik asit tuz formlarının tasarımı	Suda çözünürlüğün 5 kat, membran permeabilitesinin 7,7 kat artışı sağlanmıştır.
Suresh ve ark. ⁵⁷	Oflaksosin	Difenik asit tuz formunun tasarımı	Suda çözünürlük 0,54 mg/mL'den 1,62 mg/mL'ye yükseltilerek 3 kat artırılmıştır.
Park ve ark. ⁵⁸	Telmisartan	Hidroklorik asit tuz formunun tasarımı	Suda çözünürlük 0,09 µg/mL'den 1404,46 µg/mL'ye yükseltilmiştir.

Farmasötik tuzların geliştirilmesi ilaç ve karşı-iyonu (counter ion) arasındaki iyonik etkileşimle gerçekleşen bir kimyasal modifikasyondur ve biyoyararlanımın iyileştirilmesi yanı sıra, ilacın farklı dozaj şekli tasarımlarını mümkün kılması, üretimin kolaylaşması, kimyasal stabilitenin artırılması gibi pek çok avantaj sağlar.⁵²

SONUÇ

Etkin maddeye ait fizikokimyasal özellikler olan partikül boyutu, suda çözünürlük, dağılma katsayısı, farmasötik tuz formu, iyonlaşma derecesi, ön ilaç (prodrug), solvat-hidrat formları ve polimorfizmin ilaç biyoyararlanım ve biyoçeşdeğerliğine etkisi makalede değerlendirilerek sunulmuştur. Bu özellikler, çözünürlüğü ve dağılma hızını etkileyerek, gastrointestinal sistemdeki absorpsiyonunu belirleyen ve dolayısıyla biyoyararlanım ve biyoçeşdeğerliği etkileyen faktörler olarak önem taşımaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Esra Demirtürk, Tilbe Çevikelli, Deniz Onan; **Tasarım:** Esra Demirtürk, Tilbe Çevikelli, Deniz Onan; **Denetleme/Danışmanlık:** Esra Demirtürk, Tilbe Çevikelli, Deniz Onan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Esra Demirtürk, Tilbe Çevikelli, Deniz Onan; **Analiz ve/veya Yorum:** Esra Demirtürk, Tilbe Çevikelli, Deniz Onan; **Kaynak Taraması:** Esra Demirtürk, Tilbe Çevikelli, Deniz Onan; **Makalenin Yazımı:** Esra Demirtürk, Tilbe Çevikelli, Deniz Onan; **Eleştirel İnceleme:** Esra Demirtürk, Tilbe Çevikelli, Deniz Onan.

KAYNAKLAR

- Fang L, Upoor R, Xu M, Sharan S, Zhu H, Tampal N, et al. Use of partial area under the curve in bioavailability or bioequivalence assessments: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(4):880-7. [Crossref] [PubMed]
- Rodrigues MB, Barreto ACH, Neto EMR, de Araújo TG. Comparative study among drying techniques in the development of nimesulide tablet. *Journal of Young Pharmacists.* 2020;12(1):42-7. [Crossref]
- Shi J, Wang D, Tian Y, Wang Z, Gao J, Liu N, et al. Comparison of Paliperidone Palmitate from Different Crystallization Processes and Effect on Formulations In Vitro and In Vivo. *Pharmaceutics.* 2022;14(5):1094. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Elmi GR, Anum K, Saleem K, Fareed R, Noreen S, Wei H, et al. Evaluation of clinical trials of ethnomedicine used for the treatment of diabetes: A systematic review. *Front Pharmacol.* 2023;14:1176618. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Macheras P, Tsekouras AA. *Revising Oral Pharmacokinetics, Bioavailability and Bioequivalence Based on the Finite Absorption Time Concept.* 1st ed. Cham: Springer Nature; 2023. [Crossref] [PMC]
- Martinez MN, Amidon GL. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(6):620-43. [Crossref] [PubMed]
- Mudie DM, Amidon GL, Amidon GE. Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing. *Mol Pharm.* 2010;7(5):1388-405. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zhao C, Jin C, Gao H, Wang L, Liu H, He Z. Effect of raw material variability of glipizide on the in vitro dissolution rate and in vivo bioavailability performance: The importance of particle size. *Asian J Pharm Sci.* 2019;14(2):165-73. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Muselík J, Urbanova M, Bartoníčková E, Palovčík J, Vetchý D, Czernek J, et al. Structural changes of sodium warfarin in tablets affecting the dissolution profiles and potential safety of generic substitution. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1364. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gopi S, Balakrishnan P. Evaluation and clinical comparison studies on liposomal and non-liposomal ascorbic acid (vitamin C) and their enhanced bioavailability. *J Liposome Res.* 2021;31(4):356-64. [Crossref] [PubMed]
- Liversidge GG, Conzentino P. Drug particle size reduction for decreasing gastric irritancy and enhancing absorption of naproxen in rats. *International Journal of Pharmaceutics.* 1995;125(2):309-13. [Crossref]
- Kayser O, Olbrich C, Yardley V, Kiderlen AF, Croft SL. Formulation of amphotericin B as nanosuspension for oral administration. *Int J Pharm.* 2003;254(1):73-5. [Crossref] [PubMed]
- Salazar J, Müller RH, Möschwitzer JP. Application of the combinative particle size reduction technology H 42 to produce fast dissolving glibenclamide tablets. *Eur J Pharm Sci.* 2013;49(4):565-77. [Crossref] [PubMed]
- Sahasrabudhe V, Matschke K, Shi H, Hickman A, Kong A, Rodríguez Spong B, et al. Relative bioavailability of ertugliflozin tablets containing the amorphous form versus tablets containing the cocrystal form. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2022;60(7):317-26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- De Caro V, Ajovalasit A, Sutura FM, Murgia D, Sabatino MA, Dispenza C. Development and characterization of an amorphous solid dispersion of furosemide in the form of a sublingual bioadhesive film to enhance bioavailability. *Pharmaceutics.* 2017;9(3):22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pawar YB, Shete G, Popat D, Bansal AK. Phase behavior and oral bioavailability of amorphous Curcumin. *Eur J Pharm Sci.* 2012;47(1):56-64. [Crossref] [PubMed]
- Meiron OE, Bar-David E, Afalo ED, Shechter A, Stepensky D, Berman A, et al. Solubility and bioavailability of stabilized amorphous calcium carbonate. *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):364-72. [Crossref] [PubMed]
- Cho KH, Jee JP, Yang DA, Kim ST, Kang D, Kim DY, et al. Improved dissolution and oral bioavailability of celecoxib by a dry elixir system. *J Nanosci Nanotechnol.* 2018;18(2):1482-6. [Crossref] [PubMed]
- Li L, Yin XH, Diao KS. Improving the solubility and bioavailability of pemafibrate via a new polymorph form II. *ACS Omega.* 2020;5(40):26245-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Barpalexis P, Grypioti A, Vardaka E, Karagianni A, Kachrimanis K. Development of a novel amorphous agomelatine formulation with improved storage stability and enhanced bioavailability. *J Pharm Sci.* 2018;107(1):257-66. [Crossref] [PubMed]
- Ren S, Jiao L, Yang S, Zhang L, Song J, Yu H, et al. A novel co-crystal of bexarotene and ligustrazine improves pharmacokinetics and tissue distribution of bexarotene in SD rats. *Pharmaceutics.* 2020;12(10):906. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Santos OM, Freitas JT, Cazedey EC, de Araújo MB, Doriguetto AC. Structure, solubility and stability of orbifloxacin crystal forms: hemihydrate versus anhydrate. *Molecules.* 2016;21(3):328. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wiergowska G, Stasiłowicz A, Miklaszewski A, Lewandowska K, Cielecka-Piontek J. Structural polymorphism of sorafenib tosylate as a key factor in its solubility differentiation. *Pharmaceutics.* 2021;13(3):384. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ahuja S, Scypinski S. *Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis.* 2nd ed. Amsterdam: Academic Press; 2010.
- Amézqueta S, Subirats X, Fuguet E, Rosés M, Ràfols C. Octanol-water partition constant. *Liquid-Phase Extraction.* 2020;183-208. [Crossref]
- Ahmad I, Kuznetsov AE, Pirzada AS, Alsharif KF, Daglia M, Khan H. Computational pharmacology and computational chemistry of 4-hydroxyisoleucine: Physicochemical, pharmacokinetic, and DFT-based approaches. *Front Chem.* 2023;11:1145974. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wang Y, Chen J, Yang Y, Gao S, Wang Z, Liu Y, et al. Oil-water partition coefficient preparation and detection in the dihydroartemisinin self-emulsifying drug delivery system. *BMC Biotechnol.* 2022;22(1):16. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Vaddi HK, Ho PC, Chan YW, Chan SY. Terpenes in ethanol: haloperidol permeation and partition through human skin and stratum corneum changes. *J Control Release.* 2002;81(1-2):121-33. [Crossref] [PubMed]
- Abioye AO, Issah S, Kola-Mustapha AT. Ex vivo skin permeation and retention studies on chitosan-ibuprofen-gellan ternary nanogel prepared by in situ ionic gelation technique—a tool for controlled transdermal delivery of ibuprofen. *Int J Pharm.* 2015;490(1-2):112-30. [Crossref] [PubMed]
- Borbás E, Balogh A, Bocz K, Müller J, Kiserdei É, Vigh T, et al. In vitro dissolution-permeation evaluation of an electrospun cyclodextrin-based formulation of aripiprazole using µFlux™. *Int J Pharm.* 2015;491(1-2):180-9. [Crossref] [PubMed]
- Avachat AM, Parpani SS. Formulation and development of bicontinuous nanostructured liquid crystalline particles of efavirenz. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015;126:87-97. [Crossref] [PubMed]
- Devhare L, Kore P. A recent review on bioavailability and solubility enhancement of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications. *Research Chronicle in Health Sciences.* 2016;2(5):299-308. [Link]
- Bhalani DV, Nutan B, Kumar A, Singh Chandel AK. Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics. *Bio-medicines.* 2022;10(9):2055. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Samineni R, Chimakurthy J, Konidala S. Emerging role of biopharmaceutical classification and biopharmaceutical drug disposition system in dosage form development: a systematic review. *Turk J Pharm Sci.* 2022;19(6):706-13. [Crossref] [PubMed] [PMC]

35. Šalamúnová P, Saloň I, Ruphuy G, Kroupová J, Balouch M, Hanuš J, et al. Evaluation of β -glucan particles as dual-function carriers for poorly soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;168:15-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Trastullo R, Dolci LS, Passerini N, Albertini B. Development of flexible and dispersible oral formulations containing praziquantel for potential schistosomiasis treatment of pre-school age children. *Int J Pharm.* 2015;495(1):536-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Meng F, Ferreira R, Zhang F. Effect of surfactant level on properties of celecoxib amorphous solid dispersions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2019;49:301-7. [[Crossref](#)]
38. Jambhekar S, Casella R, Maher T. The physicochemical characteristics and bioavailability of indomethacin from beta-cyclodextrin, hydroxyethyl-beta-cyclodextrin, and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complexes. *Int J Pharm.* 2004;270(1-2):149-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Neau SH, Howard MA, Claudius JS, Howard DR. The effect of the aqueous solubility of xanthine derivatives on the release mechanism from ethylcellulose matrix tablets. *Int J Pharm.* 1999;179(1):97-105. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Liversidge GG, Cundy KC. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs: I. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs. *International Journal of Pharmaceutics.* 1995;125:91-7. [[Crossref](#)]
41. Sanches BMA, Ferreira EI. Is prodrug design an approach to increase water solubility? *Int J Pharm.* 2019;568:118498. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Özdemir Z, Karakurt A. İlaç metabolizması ve farmasötik kimyada önemi [Drug metabolism and its importance in pharmaceutical chemistry]. *Annals of Health Sciences Research.* 2016;5(2):35-46. [[Crossref](#)]
43. Najjar A, Najjar A, Karaman R. Newly developed prodrugs and prodrugs in development; an insight of the recent years. *Molecules.* 2020;25(4):884. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Ates-Alagoz Z, Adejare A. Prodrugs. In: Adejare A, ed. Remington. 23th ed. Philadelphia: Academic Press; 2021. p.169-86. [[Crossref](#)]
45. Wang X, Borges CA, Ning X, Rafi M, Zhang J, Park B, et al. A trimethoprim conjugate of thiomaltose has enhanced antibacterial efficacy in vivo. *Bioconjug Chem.* 2018;29(5):1729-35. Erratum in: *Bioconjug Chem.* 2018;29(11):3935. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Meibom D, Albrecht-Küpper B, Diedrichs N, Hübsch W, Kast R, Krämer T, et al. Neladenoson bialanate hydrochloride: a prodrug of a partial adenosine a1 receptor agonist for the chronic treatment of heart diseases. *ChemMedChem.* 2017;12(10):728-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Liu T, Yuan X, Jia T, Liu C, Ni Z, Qin Z, et al. Polymeric prodrug of bufalin for increasing solubility and stability: Synthesis and anticancer study in vitro and in vivo. *Int J Pharm.* 2016;506(1-2):382-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Ayalew L, Acuna J, Urfano SF, Morfin C, Sablan A, Oh M, et al. Conjugation of Paclitaxel to Hybrid Peptide Carrier and Biological Evaluation in Jurkat and A549 Cancer Cell Lines. *ACS Med Chem Lett.* 2017;8(8):814-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Patil S, Lis LG, Schumacher RJ, Norris BJ, Morgan ML, Cuellar RA, et al. Phosphonooxymethyl Prodrug of Triptolide: Synthesis, Physicochemical Characterization, and Efficacy in Human Colon Adenocarcinoma and Ovarian Cancer Xenografts. *J Med Chem.* 2015;58(23):9334-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Saal C, Becker A. Pharmaceutical salts: a summary on doses of salt formers from the Orange Book. *Eur J Pharm Sci.* 2013;49(4):614-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Bharate SS. Recent developments in pharmaceutical salts: FDA approvals from 2015 to 2019. *Drug Discov Today.* 2021;26(2):384-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Bharate SS. Modulation of biopharmaceutical properties of acidic drugs using cationic counterions: A critical analysis of FDA-approved pharmaceutical salts. *Int J Pharm.* 2021;607:120993. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Liu L, Zou D, Zhang Y, Zhang Q, Feng Y, Guo Y, et al. Pharmaceutical salts/cocrystals of enoxacin with dicarboxylic acids: Enhancing in vitro antibacterial activity of enoxacin by improving the solubility and permeability. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020;154:62-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Surov AO, Manin AN, Voronin AP, Drozd KV, Simagina AA, Churakov AV, et al. Pharmaceutical salts of ciprofloxacin with dicarboxylic acids. *Eur J Pharm Sci.* 2015;77:112-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Joshi M, Roy Choudhury A. Salts of Amoxapine with Improved Solubility for Enhanced Pharmaceutical Applicability. *ACS Omega.* 2018;3(2):2406-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Liu L, An Q, Zhang Y, Sun W, Li J, Feng Y, et al. Improving the solubility, hygroscopicity and permeability of enrofloxacin by forming 1: 2 pharmaceutical salt cocrystal with neutral and anionic co-existing p-nitrobenzoic acid. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2022;76:103732. [[Crossref](#)]
57. Suresh A, Gonde S, Mondal PK, Sahoo J, Chopra D. Improving solubility and intrinsic dissolution rate of ofloxacin API through salt formation via mechanochemical synthesis with diphenic acid. *Journal of Molecular Structure.* 2020;1221:128806. [[Crossref](#)]
58. Park C, Meghani NM, Shin Y, Oh E, Park JB, Cui JH, et al. Investigation of crystallization and salt formation of poorly water-soluble telmisartan for enhanced solubility. *Pharmaceutics.* 2019;11(3):102. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]