



T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü



MİDE ÜLSERASYONUNA KARŞI YARA İYİLEŞMESİNİ HIZLANDIRAN BİR İLAÇ SİSTEMİ TASARIMI

Yüksek Lisans Tezi

Sema ÇAKICI

Biyomedikal Teknolojiler Anabilim Dalı

İZMİR

2020

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü

**MİDE ÜLSERASYONUNA KARŞI YARA
İYİLEŞMESİNİ HIZLANDIRAN BİR İLAÇ SİSTEMİ
TASARIMI**

Sema ÇAKICI

Danışman: Prof. Dr. Kevser Özgen ÖZER

Biyomedikal Teknolojiler Anabilim Dalı
Biyomedikal Teknolojiler Yüksek Lisans Programı

İZMİR
2020

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Mide Ülserasyonuna Karşı Yara İyileşmesini Hızlandıran Bir İlaç Sistemi Tasarımı” başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

02 / 12/ 2020

Adı-Soyadı

Sema ÇAKICI

ÖZET**MİDE ÜLSERASYONUNA KARŞI YARA İYİLEŞMESİNİ
HIZLANDIRAN İLAÇ SİSTEMİ TASARIMI**

ÇAKICI, Sema

Yüksek Lisans Tezi, Biyomedikal Teknolojiler Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kevser Özgen ÖZER

Aralık 2020, 86 sayfa

Gastrik kalış süresi, ilaç emilimini, dolayısıyla oral yoldan verilen ilaçların biyoyararlanımını etkileyen faktörlerden biridir. Gastroretentif sistemler, dozaj formlarının midede kalış süresini uzatan kontrollü ilaç salım sistemleridir. İlaçların gastrik kalış süresini uzatmak için; yüzen sistemler, yüksek yoğunluklu sistemler, mukoadhezif/biyoadhezif sistemler, genişletilebilir sistemler, manyetik sistemler, süper gözenekli hidrojel sistemleri, ikili çalışma sistemleri gibi farklı gastroretentif sistemler önerilmiştir. Yüzen sistemler; gastrointestinal hareketi etkilememeleri ve formülasyon geliştirmenin kısmen kolay olması nedeniyle en çok tercih edilen sistemlerden biridir. Yüzen sistemler, efervesan sistemler ve efervesan olmayan sistemler olarak ikiye ayrılabilir. Efervesan sistemler; gaz oluşumuna dayalı sistemler olduklarından, bu sistemler yüzme gecikme zamanına sahiptir. Bu nedenle, bu süre içerisinde dozaj formu, işlevini yerine getiremeden mideden boşaltılabilir. Düşük yoğunluklu malzemelerin dahil edilmesi yoluyla geliştirilen yüzen sistemler, yüzme gecikme zamanına sahip olmamalarından dolayı ilgi çekmektedir.

Bu çalışmada; hava bölmesi içeren boncuk tipi yüzen gastroretentif sistemlerin geliştirilmesi için yeni ve basit bir yöntem önerilmektedir. İlk kez iç kanaldan hava dış kanaldan aljinat çözeltisi verilerek yüzen hava içeren boncuk tipi gastroretentif sistemler üretilmiştir. Bu amaçla; ilk olarak hava içeren boş boncuklar üretmek için, farklı konsantrasyondaki polimer çözeltileri farklı iğne sistemleri ile denenmiş, polimer çözeltisinin akış hızı ve havanın akış hızı

optimize edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda; ilaç yüklü hava içeren boncuk formülasyonları üretmek için 19G-27G iğne sistemi uygun bulunmuştur. Model ilaç olarak *Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılan amoksisilin trihidrat kullanılmıştır. 19G-27G iğne sistemiyle üretilen ilaç yüklü hava içeren boncuklar elde etmek için uygun polimer-ilac karışımı akış hızı ve hava akış hızı belirlenmiştir. İki farklı formülasyon için ilaç enkapsülasyonu $69,70 \pm 4,36$ ve $67,29 \pm 6,44$ olarak bulunmuştur. Geliştirilen yöntemle üretilen yüzen sistemlerin yüzmeye gecikme zamanı olmadan hemen yüzdüğü gözlemlenmiştir. İç kanaldan hava, dış kanaldan polimer ilaç karışımı verilerek hava bölmesi içeren yüzen sistemlerin başarılı bir şekilde üretilebileceği sonucuna varılmıştır. Geliştirilen yöntemle üretilen hava içeren yüzen formülasyonların *H. pylori* tedavisinde etkin, ekonomik ve güvenilir bir tedavi alternatifini olması beklenmektedir. Geliştirilen yöntemin yüzen gastroretentif sistemlerin geliştirilmesi üzerine literatüre yenilik getirmesi, daha etkin ve güvenilir formülasyon geliştirilmesine yönelik çalışmalara katkı sağlaması ve yeni yaklaşımlara ışık tutması beklenmektedir.

Anahtar sözcükler: Gastroretentif sistemler, yüzen gastroretentif sistemler, hava içeren yüzen sistem üretimi için yeni bir yöntem, sodyum aljinat, *Helicobacter pylori*

ABSTRACT**DESIGN OF A DRUG SYSTEM THAT ACCELERATES WOUND
HEALING AGAINST GASTRIC ULCERATION**

CAKICI, Sema

MSc in Biomedical Technologies

Supervisor: Prof.Dr. Kevser Özgen ÖZER

December 2020, 86 pages

Gastric residence time is one of the factors that affect drug absorption and therefore the bioavailability of orally administered drugs. Gastroretentive drug delivery systems are controlled drug delivery systems that extend the residence duration of dosage forms in the stomach. To prolong the gastric residence of medicines; different gastroretentive systems such as floating systems, high density systems, mucoadhesive/bioadhesive systems, expandable systems, magnetic systems, superporous hydrogel systems, dual working systems have been proposed. Floating systems are one of the most preferred systems due to the fact that they do not affect gastrointestinal motility and formulation development is partially easy. Floating systems can be divided into two as effervescent systems and non-effervescent systems. Effervescent systems; since they are systems based on gas formation, these systems have a floating lag time. Therefore, during this period, the dosage form can be emptied from the stomach without performing its function. Floating systems developed by the inclusion of low-density materials are of interest because they do not have a floating lag time.

In this study; A new and simple method is proposed for the development of bead-type floating gastroretentive systems containing air compartment. For the first time, the technique has been developed to produce floating bead-type gastroretentive systems containing air by applying alginate solution from the outer channel and air from inner channel. For this purpose; initially, in order to produce

blank beads containing air, polymer solutions of different concentrations were tried with different needle systems and the flow rate of the polymer solution and the flow rate of the air were optimized. As a result, the needle system 19G-27G was found suitable to produce drug loaded bead formulations containing air. Amoxicillin trihydrate used in the treatment of *Helicobacter pylori* has been chosen as a model drug. The appropriate polymer-drug mixture flow rate and air flow rate were determined to obtain drug loaded beads containing air produced with the 19G-27G needle system. Drug encapsulation for two different formulations were found 69.70 ± 4.36 and 67.29 ± 6.44 . It has been observed that the floating systems produced by the developed method immediately float without floating lag time. It was concluded that floating systems including air compartment can be produced successfully by giving air from the inner channel and polymer-drug mixture from the outer channel. It is expected that air containing floating formulations produced by the developed method will be an effective, economical and reliable treatment alternative in *H. pylori* eradication treatment. It is expected that the developed method will bring innovation to the literature about the development of floating gastroretentive systems, contribute to studies for developing a more effective and reliable formulation, and shed light on new approaches.

Key words: Gastroretentive drug delivery systems, floating drug delivery systems, a new method for the production of air-containing floating systems, sodium alginate, *Helicobacter pylori*

ÖNSÖZ

Çalışmam süresince yüzen gastroretentif sistemlerin tasarımı için literatürdeki çalışma örnekleri doğrultusunda araştırmalar yaparak yeni bir formülasyon geliştirmek amaçlanmıştır.

Bu çalışmalar doğrultusunda; kontrollü ilaç salım sistemleri, gastroretentif ilaç salım sistemleri, boncuk tipi ilaç taşıyıcı sistemlerin üretilmesi ve karakterizasyonu, ilaç taşıyıcı sistemden etkin maddenin ekstraksiyonu ve etkin madde miktarının belirlenmesi, etkin maddenin çözünürlüğünün belirlenmesi, analitik yöntem geliştirilmesi ve validasyonu gibi konularda çalışmalarda bulunulmuştur.

Çalışmada; hava içeriği dolayısıyla yoğunluğu düşük gastroretentif sistem üretimi yapmak için yeni bir yöntem geliştirilmiştir ve geliştirilen bu yöntemle yeni bir yüzen sistem formülasyonu elde edilmiştir. Geliştirdiğimiz yöntemin; literatüre yenilik getirmesi, gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutması beklenmektedir. Ayrıca, *H. pylori* tedavisine alternatif olabilecek, etkin, güvenilir ve ekonomik bir gastroretentif sistem önerilmiştir.

Çalışmamın bu noktaya gelmesinde katkılarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

02/12/2020

İZMİR

Sema ÇAKICI



İÇİNDEKİLERSayfa

İÇ KAPAK.....	ii
ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI.....	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
ÖNSÖZ.....	x
İÇİNDEKİLER.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
TABLolar DİZİNİ.....	xix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Gastroretentif Sistemler	4
2.1.1. Gastrointestinal sistem.....	6
2.1.2. Gastroretentif sistemler için ilaç adayları.....	9
2.1.3. Tek ve çok üniteli dozaj formları	10

İÇİNDEKİLER(devam)

Sayfa

2.1.4. Gastroretentif dozaj formlarının geliştirilmesinde kullanılan stratejiler.....	11
2.2. <i>Helicobacter Piloni</i>	18
2.2.1. Tedavi	20
2.2.2. Gastroretentif sistemlerin <i>H. pilori</i> tedavisine olası faydaları.....	24
2.3. Sodyum Aljinat.....	25
2.3.1. Basit damlama (ekstrüzyon) yöntemi ile aljinat jel parçacıklarının üretimi	29
2.4. Amoksisilin	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Gereçler.....	31
3.2. Yöntem.....	33
3.2.1. Sodyum aljinat çözeltilerinin hazırlanması	33
3.2.2. Kalsiyum klorür çözeltisinin hazırlanması	33
3.2.3. 0,1 N HCl çözeltisinin hazırlanması.....	34
3.2.4. Hava içeren aljinat boncuklar için üretim sisteminin kurulması	34
3.2.5. Hava içeren aljinat boncuklar için üretim tekniğinin geliştirilmesi ve optimize edilmesi.....	36
3.2.6. Hava içeren aljinat boncukların üretilmesi.....	43

İÇİNDEKİLER(devam)

Sayfa

3.2.7. <i>In vitro</i> yüzme çalışmaları.....	44
3.2.8. İlaç yüklü hava içeren aljinat boncukların üretilmesi.....	45
3.2.9. Amoksisilin trihidratın UV Spektroskopisi	46
3.2.10. Ultraviyole spektroskopisi ile kalibrasyon grafiğinin çizilmesi	46
3.2.11. Analitik yöntem validasyonu.....	47
3.2.12. Amoksisilin trihidratın saf suda ve 0.1 N HCl çözeltisinde çözünürlüğünün saptanması.....	47
3.2.13. Hava içeren aljinat boncuklara yüklenen ilaç miktarının belirlenmesi	48
3.2.14. İstatiksel analiz.....	49
4.SONUÇLAR ve TARTIŞMA	50
4.1. Hava İçeren Aljinat Boncuklar İçin Üretim Tekniğinin Geliştirilmesi ve Optimize Edilmesi	50
4.2. <i>In Vitro</i> Yüzme Çalışmaları.....	56
4.3. İlaç Yüklü Hava İçeren Aljinat Boncukların Üretilmesi.....	57
4.4. Amoksisilin Trihidratın UV Spektroskopisi Taraması	58
4.5. Ultraviyole Spektroskopisi ile Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi	59
4.6. Analitik Yöntem Validasyonu.....	59

İÇİNDEKİLER(devam)Sayfa

4.6.1. Doğrusallık	59
4.6.2. Tekrar edilebilirlik.....	60
4.7. Amoksisilin Trihidratın Saf Suda ve 0.1N HCl Çözeltisinde Çözünürlüğünün Saptanması	63
4.8. Hava İçeren Aljinat Boncuklara Yüklenen İlaç Miktarının Belirlenmesi.....	64
5. GENEL SONUÇLAR.....	68
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	71
TEŞEKKÜR	85
ÖZGEÇMİŞ	86

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. A) Geleneksel dozaj formlarından ilaç emilimi B) Gastroretentif sistemlerin prensipleri.....	6
2.2. İnsan midesinin bölümleri	7
2.3. Bifazik salım sistemleri. A) Sıkıştırılmış mini-tabletler B) Enkapsüle edilmiş mini-tabletler.....	11
2.4. Açılan bir gastroretentif dozaj formu: Akordeon hâpı	13
2.5. Çok üniteli gastroretentif sistemlerde hava bölmesi oluşumunun şematik gösterimi	18
2.6. Mide mukus tabakasında <i>H.pilori</i> kolonizasyonu	20
2.7. <i>H. pilori</i> tedavi stratejileri	23
2.8. <i>H. pilori</i> enfeksiyonunun tedavisi ile ilgili strateji	25
2.9. Aljinat monomerlerinin kimyasal yapısı: L-guluronik asit ve D-mannuronik asit.....	26
2.10. Aljinat polimerinde L-guluronik asit (G) ve D-mannuronik asit (M) birimlerinin farklı dizilimi	27
2.11. Sodyum aljinatın moleküler yapısı	27
2.12. Sodyum aljinatın jelleşmesi.....	28
2.13. Basit damlama yöntemi ile aljinat boncukların üretimi.....	29
2.14. Amoksisilin trihidratın yapısı	30

ŞEKİLLER DİZİNİ(devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Farklı uzunlukta 21G (yeşil) ve 27G (gri) enjektör uçları.....	33
3.2. Çelik enjektör iğneler	34
3.3. Şırınga pompası	35
3.4. Çift enjeksiyon sistemi aparatı	36
3.5. Hava içeren aljinat boncuklar üretmek için üretim sistemi	43
3.6. Hava içeren aljinat boncukların üretilmesi	44
3.7. Kalsiyum klorür çözeltisinde yüzen hava içeren aljinat boncuklar	45
4.1. İç içe iğne sistemleri ile hava içeren boncuk tipi ilaç taşıyıcı sistemlerin üretilmesi	55
4.2. Amoksisilin trihidratın UV spektrumu	58
4.3. Amoksisilin trihidratın 272 nm dalga boyunda sodyum sitrat çözeltisinde kalibrasyon grafiği	59
4.4. Amoksisilin trihidratın 272 nm dalga boyunda kalsiyum klorür çözeltisinde kalibrasyon grafiği	60
4.5. Amoksisilin trihidratın 272 nm' de 0.1N HCl çözeltisinde kalibrasyon grafiği.....	60
4.6. 0.1N HCl çözeltisinde renk değişimi.....	64
4.7. F1 ve F2 formülasyonları için % enkapsülasyon grafiği.....	65

ŞEKİLLER DİZİNİ(devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.8. Sodyum sitrat çözeltisinde yüzen ilaç yüklü boncuklar	65
4.9. CaCl_2 çözeltisine geçen % etkin madde miktarı.....	66



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve bu maddelerin temin edildiği firmalar ...	31
3.2. Kullanılan cihaz ve gereçler ile bunların temin edildiği firmalar.....	32
3.3. %10 ve %6 konsantrasyonlar ve farklı iğne sistemleri için akış hızları.....	37
3.4. %6 konsantrasyon 19G-21G iğne sistemi için akış hızları.....	38
3.5. %6 konsantrasyon 21G-21G iğne sistemi için akış hızları.....	39
3.6. %4 konsantrasyon 21G-21G iğne sistemi için akış hızları.....	40
3.7. %5 konsantrasyon ve 21G-21G iğne sistemi için akış hızları	41
3.8. %4 ve %5 konsantrasyon ve 21G-27G iğne sistemi için akış hızları.....	42
3.9. %8 konsantrasyon ve 15G-21G iğne sistemi için akış hızları	42
3.10. İlaç yüklü hava içeren yüzen boncuk formülasyonlarının hazırlanmasında kullanılan polimer ilaç karışımlarının bileşimi	46
4.1. Optimize edilen işlem parametreleri.....	58
4.2. Sodyum sitrat çözeltisinde tekrar edilebilirlik sonuçları	61
4.3. 0.1N HCl çözeltisinde tekrar edilebilirlik sonuçları	62
4.4. Amoksisilin trihidratın saf suda yatay çalkalayıcı ve sonikatör ile yapılan çözünürlük çalışması verileri	63

TABLÖLAR DİZİNİ(devam)TabloSayfa

- 4.5. Amoksisilin trihidratın 0.1N HCl çözeltisinde yatay çalkalayıcı ve sonikatör ile yapılan çözünürlük çalışması verileri.....64



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
AMX	Amoksisilin
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
GIT	Gastrointestinal Sistem
GRDF	Gastroretentif dozaj formu
HBS	Hidrodinamik olarak Dengeli Sistemler
MMC	Göç Eden Miyoelektrik Döngüsü (Migrating Myoelectric Cycle)
PPI	Proton Pompası İnhibitörü
USP	Amerikan Farmakopesi (United States Pharmacopeia)



1. GİRİŞ

Oral yol ilaç uygulanmasında yüksek hasta uyumu nedeniyle en çok tercih edilen yol olmasına rağmen; çeşitli faktörler oral yoldan verilen ilaçların emilimini etkiler. Bu faktörler; ilacın elverişsiz fizikokimyasal özelliklerini, sınırlı gastrik alıkoyma süresi gibi fizyolojik kısıtlamaları içerir. Üst gastrointestinal sistem (yani mide ve üst ince bağırsak) çoğu ilaç için önemli bir emilim bölgesidir. Dozaj formlarının emilim yerinde veya öncesinde kalma süresi ilaç biyoyararlanımı için çok önemlidir. Bu nedenle, dozaj formunun midede kalış süresini uzatmak, ilacın biyoyararlanımını arttırmak için önemli bir stratejidir (Yin et al., 2013). Bu nedenle ilaçların gastrik kalış süresini arttıran gastroretentif sistemlerin geliştirilmesi için çaba gösterilmektedir. Gastroretentif sistemler; ilaçların gastrik kalış süresini uzatan kontrollü ilaç salım sistemleridir (Raza et al., 2017). Gastroretentif sistemler, ilacın gastrik bölgede kalış süresini uzatmak ve gastrointestinal sistemin (Gastrointestinal Tract - GIT) belirli bir bölgesinde emilim penceresine sahip olan oral yoldan verilen ilaçların sürekli verilmesinin iyileştirilmesine yardımcı olmak üzere tasarlanmıştır (Acharya et al., 2014). Gastrik kalış süresinin uzatılması; midede lokal olarak etki gösteren, gastrointestinal sistemde dar bir emilim penceresine sahip olan, bağırsak ve kolon ortamında kararsız ve yüksek pH bölgelerinde düşük çözünürlüğe sahip olan ilaçlar için özellikle gereklidir (Chen et al., 2013).

Midede dozaj formunun kalış süresini arttırarak ilaçların biyoyararlanımını iyileştirmek için çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir. Bu yaklaşımlar; mide hareketliliğini etkileyen ve böylece mide boşalmasını geciktiren ilaçların veya farmasötik eksipiyenlerin birlikte verilmesini, manyetik sistemleri, mukoadhezif sistemleri, şişme veya açılma yoluyla genişletilebilir sistemleri, yüzen veya batan yoğunluk kontrollü sistemleri, süper gözenekli hidrojel sistemleri ve kombinasyon sistemleri içerir (Eberle et al., 2014; Malakar and Nayak., 2012). Tüm gastroretentif sistemler arasında, yüzen sistemler; gastrointestinal sistemin motilitesini olumsuz etkilemediğinden tercih edilen umut verici bir yaklaşımdır. Ayrıca, birçok yüzen dozaj formunun ticarileştirilmesi, bu sistemin üstünlüğünü ve güvenilirliğini doğrulamaktadır (Li et al., 2014; Yin et al., 2013). Yüzen sistemleri, mide sıvısından daha düşük yoğunluğuna sahip olan sistemlerdir ve bu

nedenle bu sistemler, midede uzun bir süre boyunca yüzer halde kalır (El-Zahaby et al., 2014a). Yüzdürme, düşük yoğunluklu malzemelerin dahil edilmesi, şişme, gazın üretilmesi ve matriste tutulması veya hava bölmesinin dahil edilmesi yoluyla elde edilir (Eberle et al., 2014). Yüzen sistemler, efervesan sistemler ve efervesan olmayan sistemler olarak iki gruba ayrılabilir. Efervesan sistemler; formülasyon içine dahil edilen sodyum bikarbonatın gastrik asit ile reaksiyonu sonucu karbondioksit gazının üretilmesine dayandığından; bu sistemler yüzmeye gecikme zamanına sahiptir (Raza et al., 2017). Yoğunluğu 1' den düşük ekspiyanlar, dozaj formunun hemen yüzmesini sağladığından, formülasyonlarının geliştirilmesi için kullanımları büyük ölçüde tercih edilir (Eberle et al., 2014).

Literatürde hem tek üniteli yüzer sistemler hem de çok üniteli yüzen sistemler bildirilmiştir. Çok üniteli yüzer sistemlerin, tek üniteli olanlara göre çeşitli avantajları vardır. Bunlar; ya hep ya hiç boşaltmanın önlenmesi, daha öngörülebilir ilaç salım kinetiği, daha düşük mukozal hasar riski ve farklı salım profilleri olan veya uyumsuz maddeler içeren ünitelerin birlikte uygulanmasıdır (Malakar et al., 2012). Hava bölmeli çok üniteli sistem, emülsiyon çözücü difüzyon yöntemi ile hazırlanan içi boş mikroküreler (mikrobalonlar), düşük yoğunluklu köpük tozu içeren mikropartiküller, emülsiyon-jelasyon yöntemi ile hazırlanan boncuklar gibi farklı çalışma prensibine dayanan çok üniteli yüzer sistemler geliştirilmiştir (Meka et al., 2008). Çeşitli yüzebilen çok üniteli dozaj formları arasında, kalsiyum aljinat jel boncukları, biyouyumluluk, biyobozunurluk, tekrarlanabilirlik, basit hazırlama yöntemi, düşük maliyet nedeniyle çok üniteli sistemler olarak geliştirilmektedir. Kalsiyum aljinat jel boncukları, sodyum aljinat çözeltisinin damlacıklar halinde kalsiyum klorür çözeltisine ekstrüde edilmesi suretiyle üretilir. Kalsiyum aljinat boncuklara mineral yağlar, zeytinyağı, ayçiçek yağı, yer fıstığı yağı, keten tohumu yağı gibi çeşitli düşük yoğunluklu yağların dahil edilmesiyle yüzen aljinat boncuklar hazırlanabilmektedir (Malakar et al., 2012; Dey et al., 2016; Adebisi et al., 2014).

Çalışmamızda, model ilaç olarak; *Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılan amoksisilin trihidrat seçilmiştir. *H. pylori* tedavisinde; amoksisilin, bir PPI ile 7-14 gün boyunca verildiğinde %50-60'dan yüksek eradikasyon oranlarının elde edilebildiği bildirilmiştir (Verma et al., 2016). *H. pylori*, mide mukozasında veya

mukoza tabakası ile epitel hücreleri arasındaki arayüzde bulunur. Mikroorganizma *in vitro* olarak birçok antimikrobiyal ajana karşı duyarlı olmasına rağmen, tek bir antimikrobiyal ajan ile yapılan klinik çalışmalar düşük eradikasyon oranlarıyla sonuçlanmıştır (Rajinikanth et al., 2007). Üçlü tedavilerin; klinik uygulamada etkili olduğu kanıtlanmasına rağmen; bazı raporlar ve klinik çalışmalar, tedavilerin enfeksiyonu tamamen yok edemediğini ve terapötik etkinin araştırılması gerektiğini bildirmektedir. Yetersiz eradikasyonun nedenlerinden biri, antimikrobiyal ajanların gastrik asit tarafından bozunması olabilir. Bundan dolayı, *H. pylori* eradikasyonu için günlük olarak yüksek dozlarda antibiyotik uygulanması gereklidir. Ancak antibiyotiklerin yüksek dozlarda kullanımı yan etkiler ve düşük hasta uyumu ile sonuçlanabilir. Diğer bir neden antimikrobiyal ajanların midede kısa kalış süresinden dolayı, *H. pylori*'nin bulunduğu mide mukoza tabakasında veya epitelyal hücre yüzeylerinde etkili terapötik konsantrasyonlara ulaşamamasıdır (Rajinikanth and Mishra, 2008a). Bu nedenle antibakteriyel ajanların midede kalış süresinin uzatılması ve daha iyi stabilite daha fazla antibiyotiğin gastrik mukus tabakasına nüfuz etmesini sağlayacaktır (Ishak et al., 2007; Rajinikanth et al., 2007).

Bu çalışmanın amacı; ilk kez iç kanaldan hava dış kanaldan amoksisilin trihidrat polimer karışımı verilerek hava bölmesi içeren yüzen boncuk tipi gastroretentif sistem üretmek için pratik bir yöntem geliştirmektir. Bu amaçla; ilk önce ilaç yüklü olmayan havanın enkapsüle edildiği boncukların üretimi için, farklı konsantrasyonlarda aljinat çözeltileri farklı iğne sistemleri ile denenmiştir. Her boncuğun içine havanın dolduğu, polimer çözeltisi akış hızı ve havanın akış hızı belirlenmiştir. Daha sonra boş boncuklarla yapılan denemelerden yola çıkılarak boncuklara ilaç yüklenmiştir. Hava içeren ilaç yüklü boncuklar üretmek için ilaç polimer karışımının bileşimi ve akış hızları, hava akış hızı ve iğne sistemleri optimize edilmiştir. İlaç yüklü hava bölmesi içeren boncuklar üretildikten sonra % enkapsülasyon değerleri hesaplanmıştır. Bu çalışmada, hava bölmesi içeren çok üniteli boncuk tipi gastroretentif sistemler üretmek için pratik bir yöntem önerilmektedir. Geliştirdiğimiz yöntemin, hava bölmesi içeren çok üniteli yüzen gastroretentif sistemlerin geliştirilmesi üzerine literatüre yenilik getirmesi beklenmektedir. Bu yöntemin, daha etkin ve güvenilir formülasyon geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastroretentif Sistemler

Oral uygulama, düşük tedavi maliyeti, uygulama kolaylığı, formülasyon geliştirmedeki esneklik ve yüksek hasta uyumu dahil olmak üzere birçok avantajı nedeniyle en çok tercih edilen ilaç uygulama yoludur (Bansal et al., 2016; Malik et al., 2015). Oral yol, farklı kısımlarda değişken ve çok yönlü fizyolojik koşullara sahiptir ve bu durum da optimum absorpsiyon ve terapötik fayda için ilacı seçici olarak serbest bırakan formülasyonların geliştirilmesini sağlar. (Awasthi and Kulkarni, 2016). Bununla birlikte, oral yoldan verilen ilaçların biyoyararlanımı; gastrointestinal sistemin fizyolojik koşullarında düşük çözünürlük, bağırsak duvarından düşük geçirgenlikleri ve bazı durumlarda, bağırsak ve karaciğerde yaygın pre-sistemik metabolizma nedeni ile sınırlıdır (Abdelbary et al., 2015; Sarparanta et al., 2012).

Geleneksel oral dozaj formlarını; ilaç konsantrasyonunu terapötik aralık içinde tutmak için, genellikle günde birkaç kez almak gerekir; bu da plazma ilaç konsantrasyonunda dalgalanmalara sebep olur. Bu nedenle dozaj formundan ilaç salımını kontrol etmek için, plazma konsantrasyonunun uzun süre boyunca terapötik aralık içinde tutulduğu kontrollü ilaç salım sistemleri geliştirilmiştir. Kontrollü ilaç dağıtımının geliştirilmesi için temel gerekçe, hedef dokudaki ilaç konsantrasyonunu kontrol etmek, uygulama sayısını azaltmak ve ilaçların etkinliğini arttırmaktır (Malakar et al., 2014). Terapötik etkinliği en üst düzeye çıkarmak ve ilaçla ilişkili yan etkilerini azaltmak için çeşitli ilaç salım sistemleri geliştirilmiştir (Malik et al., 2015). Belirli bir süre boyunca ilaçların kontrollü olarak salınması için çok sayıda oral kontrollü ilaç salım sistemleri tasarlanmıştır (Abdelbary et al., 2015).

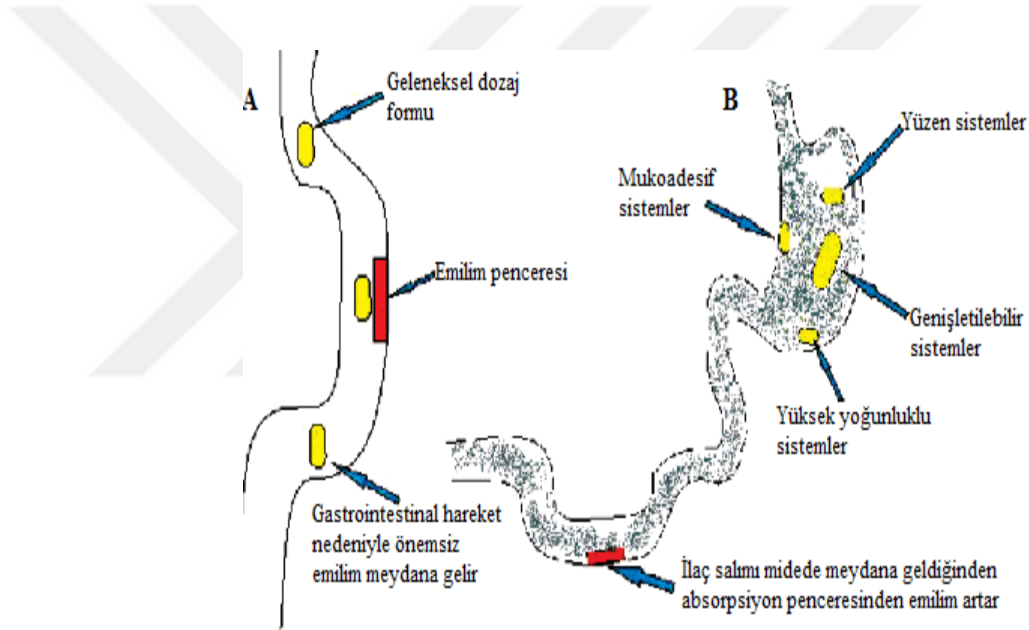
Oral kontrollü salım yapan bir ilaç sisteminin geliştirilmesindeki asıl zorluk, istenen zaman aralığında ilaç tamamen salınana kadar, gastrointestinal sistem içerisinde dozaj formunun kalış süresinin uzatılmasıdır (Acharya et al., 2014). Geleneksel oral sürekli salım dozaj formları, emilim bölgesinde kısa kalış süresi nedeniyle ilacın yeterli salınmamasından dolayı düşük biyoyararlanım gösterir

(Malik et al., 2015). Ayrıca, kontrollü salım dozaj formu, üst ince bağırsakta emilim penceresine sahip olan ilaçlar için sınırlı avantajlar sunar. Duodenum ve jejunumun yaygın absorpsiyon özelliklerine rağmen, dozaj formu mideden boşaltıldıktan sonra, bu bölgelerden hızlıca geçer ve bu nedenle bu bölgedeki ilacın emilim derecesi sınırlıdır (Şekil 2.1) (Pawar et al., 2012).

GIT' den ilaç emilimi birçok değişkenden etkilenen karmaşık bir süreçtir. Oral uygulama gastrointestinal sistemin heterojenliği nedeniyle bazı fizyolojik engeller içerir. Ek olarak, gastrointestinal sistem boyunca çeşitli parametrelerin değişmesi, ilaç emilimini büyük ölçüde etkiler. Bu faktörler arasında pH, gastrointestinal sistemin florası, gastrointestinal geçiş süresi, enzimatik aktivite ve yüzey alanı sayılabilir (Lopes et al., 2016). Bu nedenle; tüm ilaçlar gastrointestinal sistem boyunca eşit şekilde emilememektedir. "Absorpsiyon penceresi" olan ilaçlar, sadece GIT' in belirli bir bölümünde emilir veya GIT' in çeşitli bölümlerinde farklı bir dereceye kadar emilir. Ayrıca, dar absorpsiyon penceresine sahip olan ilaçlar sadece emilim penceresinin yakın çevresinde salınırsa emilim sağlanır (Nayak et al., 2010). İlaç çözelti formunda dozaj formundan serbest bırakılmadığı takdirde genellikle emilememektedir. Dozaj formu absorpsiyon penceresini geçtikten sonra, salınan ilaç absorbe olmadan atılabilir. Bu olay, ilaç alım sıklığını artırır ve ilaç dağıtım sisteminin başarısını etkiler. Bu tür ilaçların biyoyararlanımını arttırmak için, üst gastrointestinal sistemde dozaj formunun kalma süresi uzatılmalıdır (Awasthi and Kulkarni, 2016).

Konvansiyonel sistemlerin midede kalış süresinin kısa olması, oral gastoretentif sistemlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu tür uygulama sistemleri, ilacın kontrollü bir şekilde serbest bırakıldığı uzun bir süre boyunca üst gastrointestinal sistemde tutulacak şekilde tasarlanmıştır. Gastoretentif sistemlerin emici membran ile uzun süreli teması, ilaç biyoyararlanımında bir artış sağlar (Mandal et al., 2016). Kontrollü salım sağlamak amacıyla geliştirilen bir gastoretentif sistem midede meydana gelen dinamik olaylara ve peristaltik dalgalara dayanabilmeli, gastrik hareketlilik üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmamalı, herhangi bir gastrik mukozal hasara neden olmamalıdır (Awasthi and Kulkarni, 2016).

Midede dozaj formlarının kalma süresini uzatmak için, son 30 yılda; yüzer sistemler, yüksek yoğunluklu sistemler, mukoadhezif veya biyoadhezif sistemler, açılma ve şişme aracılığıyla genişletilebilir sistemler, manyetik sistemler, ikili çalışan sistemler (dual working systems) ve süper gözenekli hidrojel sistemler dahil olmak üzere birçok strateji (Şekil 2.1.) geliştirilmiştir (Patel et al., 2011a; Awasthi and Kulkarni, 2016; Pawar et al., 2011; Senyigit et al., 2010). Gastroretentif sistemler; midede lokal olarak etkili olan, alkali pH' ta zayıf çözünürlük sergileyen veya gastrointestinal sistemin üst kısmında dar bir emilim penceresine sahip olan ilaçlar için özellikle gereklidir. Bu sistemler midede bir dozaj formunun tutulma süresini uzatabilir ve bu nedenle ilacın oral biyoyararlanımını iyileştirebilir (Abdelbary et al., 2015).



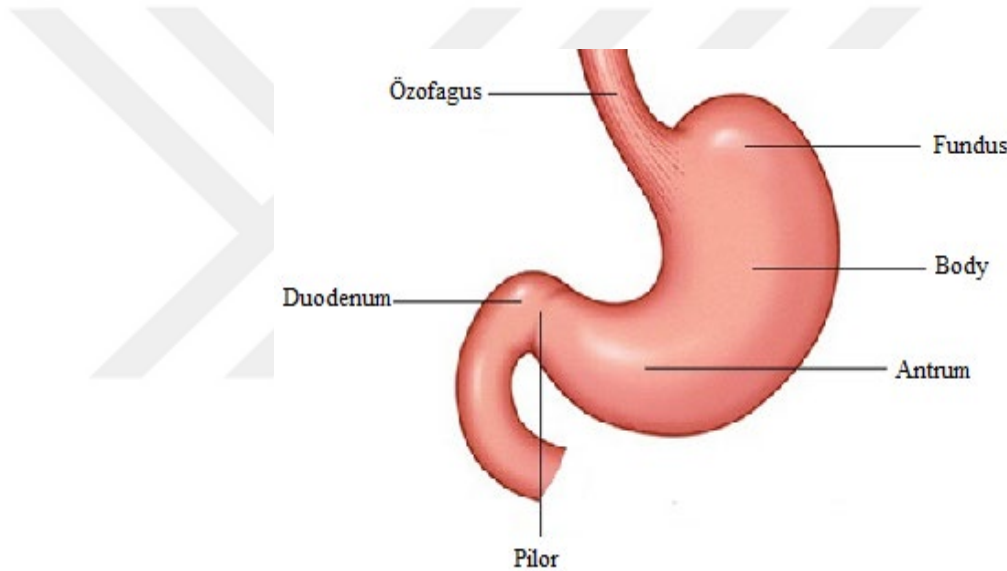
Şekil 2.1. A) Geleneksel dozaj formlarından ilaç emilimi B) Gastroretentif sistemlerin prensipleri (Pawar et al., 2011)

2.1.1. Gastrointestinal sistem

Gastrointestinal sistem, ağızdan anusa doğru uzanan 9 m uzunluğunda bir geçittir. GIT'in ana kısımları boğaz (farinks), yemek borusu, mide, ince bağırsak (duodenum, jejunum ve ileum) ve kalın bağırsaktır (çekum, apandis, kolon ve rektumdan oluşur). GIT, özofagustan anusa kadar, her bölge farklı fizyolojik özelliklere sahiptir (Awasthi and Kulkarni, 2016).

2.1.1.1. Midenin anatomisi ve fizyolojisi

Mide; karın boşluğunun sol üst kısmında bulunan, mekanik olarak, karıştırıcı, öğütücü, depo ve sıvı veya yarı katı kimusun duodenuma geçişini kontrol eden bir pompa görevi gören bir kas kesesidir (Hao et., 2015). Boş midenin hacmi 20-25 ml olmakla birlikte, besinlerin alınmasıyla birlikte 1,5 litreye kadar genişleyebilir. Mide anatomik olarak kardia, fundus, body (corpus) ve antrum bölgeleri olarak ayrılmıştır (Şekil 2.2.) (Prinderre et al., 2011). Mide kapısı olarak adlandırılan pilor, mide ile ince bağırsak arasındaki açıklıktır ve dinlenme durumunda 12-13 mm genişliğindedir ancak sfinkter kası daha büyük cisimlerin geçmesi için gevşeyebilir (Awasthi and Kulkarni, 2016).



Şekil 2.2. İnsan midesinin bölümleri (Mandal et al., 2016)

Midenin; depolama, karıştırma ve boşaltma olmak üzere 3 temel motor işlevi vardır. Proksimal kısım (fundus ve body), sıvıların boşaltılmasından sorumlu olmasının yanı sıra sindirilmemiş malzeme için bir rezervuar görevi görür. Antrum katı gıda öğütücüsü, karıştırıcısı ve eleği olup, katıların itme hareketiyle gastrik boşaltılması için bir pompa görevi görür (Mandal et al., 2016; Prinderre et al., 2011). Pylor içinden boşaltılan yiyeceğin parçacık boyutu, beslenen durum boyunca 1 ila 2 mm' den daha azdır (Jacoby, 2017; Hellström, 2006). Pylorun çapı 12 ± 7 mm dir ve açıklık durumunda açık durumdadır. Beslenme durumunda; sindirilen besinler, esas olarak küçük boyutlu olanlar, pylor tarafından

yavaşça ve düzenli olarak boşaltılır. Mide hareketliliğinin döngüsü açlık ve tokluk halinde farklıdır. Açlık durumunda; Sindirim arası Miyoelektrik Döngüsü (interdigestive myoelectric cycle) veya diğer bir deyişle Göç Eden Miyoelektrik döngüsü (Migrating Myoelectric Cycle-MMC) meydana gelir. Sindirilemeyen içerik, açlık durumunda midede ve bağırsakta her 2 ila 3 saatte bir tekrar eden Sindirim Arası Miyoelektrik Döngüsü (Interdigestive Myoelectric Cycle) sırasında peristaltik dalga aracılığıyla boşaltılır (Goyal et al., 2018; Bardonnnet et al., 2006). Çapı 7 mm'den küçük olan partiküller kolayca boşaltılır ve özellikle açlık durumunda tutulmanın faydalı bir şekilde uzatılması için genel olarak 15 mm' den büyük bir çapın gerekli olduğu bildirilmektedir (Bardonnnet et al., 2006).

Açlık durumunda sindirim döngüsü bir yemek yenene kadar yaklaşık 2 saatte bir tekrarlanır. Gıda alımı bu döngüyü bozarak düzensiz kasılma aktivitesine yol açar. Uzunluğu, yemeğin miktarına ve doğasına bağlıdır (Lopes et al., 2016). Yiyeceklerin varlığı, gastrik boşalma oranını azalttığı için dozaj formunun kalma süresini artırır, bu da üst sindirim sisteminde ilaç emiliminin artmasını sağlar (Lopes et al., 2016; Awasthi and Kulkarni, 2016).

2.1.1.2. Gastrik tutma süresini etkileyen faktörler

Gastrik retansiyon süresi ilaç emilimini dolayısıyla oral ilaç verme sistemlerinin biyoyararlanımını etkileyen faktörlerden biridir. Emilim genellikle mide ve duodenum arasındaki alanlarla sınırlı olduğunda, bu alanda ilaçların kalış süresi, ilaçların biyoyararlanımını sınırlar. Aynı zamanda, gastrointestinal sistemin üst kısmındaki süre, hızlı gastrik boşaltma süresi nedeniyle kısadır ve genellikle yaklaşık 2-3 saat sürer (Pawar et al., 2012). Midede tutulma süresi, bu nedenle, ilaç emiliminde önemli bir role sahiptir. Gastrik boşalma süreci karmaşık mekanizmalar tarafından kontrol edilmektedir. Dolayısıyla, çeşitli faktörler mide boşalmasını ve sonuç olarak dozaj formlarının midede tutulma süresini etkiler (Lopes et al., 2016). Yemeğin kimyasal bileşimi ve yiyeceğin fiziksel yapısı, boşalma oranını etkilemektedir (Jacoby, 2017). Gastroretentif dozaj formlarının (Gastroretentive Dosage Form – GRDF) yoğunluğu ve boyutu gastrik kalış süresini etkileyen en önemli iki faktördür. Dozaj formu ne kadar büyük olursa gastrik kalış süresi o kadar artar. Yoğunluk dozaj formunun midedeki

pozisyonunu belirler. Yoğunluğu mide içeriğinden daha düşük olan sistemler mide sıvısının yüzeyinde yüzerken, yüksek yoğunluklu sistemler midenin dibinde tutulur. Her iki konumda da dozaj formu pilordan uzakta tutulabilir. (Bardonnet et al., 2006).

Yaş, vücut kitle indeksi, hormonal faktörler, cinsiyet, kan şekeri seviyesi, duruş, stres ve hastalık durumu gibi biyolojik faktörler de mide boşalmasını etkiler (Jacoby, 2017). Açlık ve tokluk durumu, beslenme sıklığı, eş zamanlı ilaç uygulaması da gastrik kalış süresini etkileyen faktörlerdir (Pawar et al., 2011; Awasthi and Kulkarni, 2006).

2.1.2. Gastroretentif sistemler için ilaç adayları

Üst gastrointestinal sistemde dar bir absorpsiyon penceresi, kısa ilaç yarı ömrü, gastrointestinal sistem ortamında ilaç kararsızlığı, gastrointestinal sistemin üst kısmındaki lokal aktivite ve alkali pH' da zayıf çözünürlük gibi birçok fizyolojik durum, gastroretentif sistemlerin geliştirilmesi ihtiyacına yol açar (Prinderre et al., 2011; Vo et al., 2016).

Verimli bir gastroretentif sistemin geliştirilmesi, aday ilaç molekülünün uygun seçimine bağlıdır. Emilim, dağılım, metabolizma, atılım, yarılanma ömrü, terapötik indeks, doz büyüklüğü ve ilk geçiş klirensi gibi aday ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ve biyofarmasötik parametreler gastroretentif sistem formülasyonunun geliştirilmesinde önemli rol oynar (Pawar et al., 2012). Gastroretentif bir sistem için uygun ilaç adayları şunlar olabilir (Pawar et al., 2012; Prinderre et al., 2011; Vo et al., 2016; Streubel et al., 2006):

- Midede lokal etki gösteren ilaçlar, örneğin; antasitler, antiülser ilaçlar (misoprostol), *H. pylori* tedavisinde kullanılan antibiyotikler (örn: amoksisilin)
- Esas olarak midede ve gastrointestinal sistemin üst kısmında emilen ilaçlar, örneğin; kalsiyum takviyeleri, klordiazepoksit, sinarazin

- Gastrointestinal sistemde dar bir absorpsiyon penceresi olan ilaçlar, örneğin; levodopa, riboflavin, para-amino benzoik asit, siklosporin, metotreksat
- Bağırsak ve kolon ortamında kararsız olan ilaçlar, örneğin; kaptopril, metformin, ranitidin
- Alkali pH'da düşük çözünürlük sergileyen ilaçlar, örneğin; diyaserin, diazepam, verapamil HCl

Gastroretentif sistemlerden yararlanabilen ilaçlar farklı terapötik sınıflara aittir ve terapötik çeşitliliği yansıtan çeşitli endikasyonlarda etkilidir. Bu nedenle, birçok farklı endikasyonda, bu sistemlerin kullanımı ile daha az yan etki ve daha düşük uygulama sıklığı ile daha iyi terapötik etkinlik ve hasta uyumu elde edilebilir (Lopes et al., 2016).

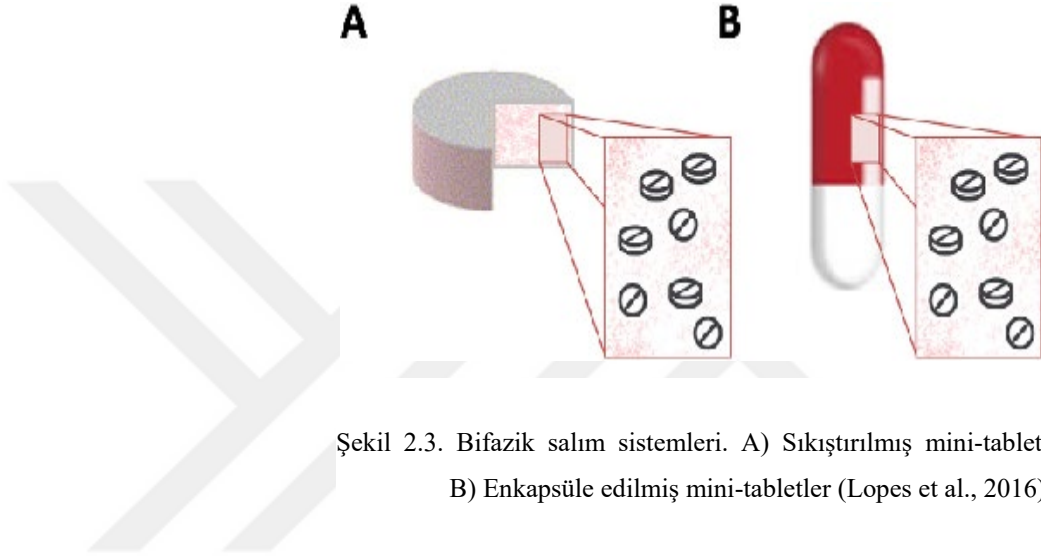
2.1.3. Tek ve çok üniteli dozaj formları

Literatürde bildirilen gastroretentif sistemler iki sınıf altında incelenebilir. Bölünmemiş formülasyonlar olarak bilinen tabletleri ve kapsülleri içeren, tek bir birimden oluşan tek üniteli dozaj formları bunlardan biridir. Diğer; granüller, peletler ve mini tabletleri içeren çok birimli dozaj formu olarak bilinen birden fazla birimden oluşan formülasyonları ifade eder (Lopes et al., 2016).

Tek ünite dozaj formu, katı matris sistemleri ve kapsülleri içeren tekdüze bir sistemdir (Lopes et al., 2016). Katı matris sistemi gibi monolitik gastroretentif sistemler gastrik boşaltma sürecini “ya hep ya hiç” olarak etkileyebilir. Gastrointestinal geçiş süresinde yüksek değişkenlik bu sistemlerin en büyük dezavantajıdır (Bardonnet et al., 2006). Bu nedenle, belirli bölgelerde ilacın beklenmedik şekilde salınmasından dolayı biyoyararlanımda yüksek değişkenliğe ve GIT' de lokal tahrişe neden olabilirler (Lee et al., 2014).

Çok birimden oluşan dozaj formları; bir kapsül veya tablet içinde, farklı ilaçlar, dozajlar ve salım profilleri içeren tek birimlerin aynı zamanda uygulanmasını sağlar (Lopes et al., 2016). Ayrıca, bu sistemler; düşük toksisite riski, gastrik boşalmaya daha az bağımlılık (daha az bireyler arası ve birey

içindeki değişkenlik), tek birim sistemlerinde görülen ‘ya hep ya hiç’ etkisinin önlenmesi gibi önemli faydalar sunmaktadır. Üstelik bu sistemler; sindirim sistemi boyunca daha yüksek dağılım göstererek yüksek konsantrasyonlardan kaynaklanan lokal tahrişi en aza indirir (Gupta et al., 2014; Awasthi and Kulkarni, 2013; Gupta and Pathak, 2008).



Şekil 2.3. Bifazik salım sistemleri. A) Sıkıştırılmış mini-tabletler
B) Enkapsüle edilmiş mini-tabletler (Lopes et al., 2016)

2.1.4. Gastroretentif dozaj formlarının geliştirilmesinde kullanılan stratejiler

Gastroretentif dozaj formları, kontrollü salım sistemlerinin performansını artırabildikleri için dikkat çekmektedir (Pawar et al., 2012). Gastrik tutma mekanizmasına ve formülasyon değişkenlerine bağlı olarak dozaj formlarının gastrik kalış süresini uzatma stratejileri genel olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir. Bu sistemlerin çalışma prensipleri farklı olmakla birlikte, herbirinin kendi üstünlükleri ve dezavantajları vardır (Awasthi and Kulkarni, 2016; Pawar et al., 2011).

- ✓ Yüksek yoğunluklu sistemler
- ✓ Genişletilebilir sistemler

- ✓ Mukoadhezif veya biyoadhezif sistemler
- ✓ Süper gözenekli hidrojel
- ✓ Manyetik sistemler
- ✓ Yüzen sistemler
- ✓ İkili çalışma sistemleri

2.1.4.1. Yüksek yoğunluklu sistemler

Yüksek yoğunluklu sistemler, mide içeriğinden daha yüksek bir yoğunluğa sahiptir. 2,4-2,8 g/cm³ eşik yoğunluğunun üstünde, bu tür sistemler midenin alt kısmında tutulabilir ve peristaltik hareketlere dayanabilir (Pawar et al., 2012).

Önemli miktarlarda ilaç içeren yüksek yoğunluklu dozaj formları üretmek teknik olarak zordur. Çünkü ilaç salındıkça matrisin ağırlığı giderek azalır. Baryum sülfat, çinko oksit, demir tozu ve titanyum dioksit, yüksek yoğunluklarından ötürü eksipiyenler olarak kullanılmaktadır (Malik et al., 2015; Tripathi et al., 2019).

2.1.4.2. Genişletilebilir sistemler

Genişletilebilir sistemler, şişme yoluyla hacimde bir artışa veya açılma yoluyla şekil değişikliğine izin veren iki farklı strateji kullanarak midede kalış süresini arttırmayı amaçlar (Klausner et al., 2003). Bu sistemler ‘plug tipi sistemler’ olarak da adlandırılabilir. Bu sistemlerin geliştirilmesinde; 3 husus özellikle önemlidir. Birincisi, farmasötik dozaj formu, yutmak için uygun boyutta olmalıdır. İkincisi, sistem mideye ulaştıktan sonra, dozaj formunun boyutu hızla artmalı ve böylece pilorik sfinkterden erken geçişi önlenmelidir. Son olarak, ilaç salımı tamamlandıktan sonra, sistemin mideden boşaltılması için sistemin boyutu azalmalıdır (El-Zahaby et al., 2014b; Tripathi et al., 2019). Genişletilebilir sistemler, pilorik sfinkterden daha büyük boyutlara ulaşmaları nedeniyle dozaj formunun mideden boşaltılmasını fiziksel olarak önler (El-Zahaby et al., 2014b; Rimawi et al., 2019).

İlginç bir sistem olan INTEC Pharma tarafından riboflavinin biyoyararlanımını iyileştirmek için geliştirilen “akordeon tablet” açılma yoluyla genişleyen sistemlere (Şekil 2.4.) örnek olarak verilebilir. Bu sistemlerin sanayi boyutunda üretimi zor olup, vücuttan atılımının da mutlaka sağlanması gerekir. (Prinderre et al., 2011; Kagan et al., 2006).



Şekil 2.4. Açılan bir gastroretentif dozaj formu: Akordeon hapı
(Prinderre et al., 2011)

2.1.4.3. Süper gözenekli hidrojel

Şişebilen sistem olmalarına rağmen ayrı sınıflandırılırlar. Klasik hidrojellerden farklı olarak, süper gözenekli hidrojel, önemli miktarda suyu veya mide sıvısını çok hızlı bir şekilde emen ve denge boyutuna şişen, çapraz bağlı hidrofilik polimerlerden oluşur. Süper gözenekli hidrojel, ortalama gözenek büyüklüğü $>100 \mu\text{m}$, birbirine bağlı çok sayıda açık gözeneklerden kılcal ıslatma ile hızlı su alımı nedeniyle bir dakika içinde dengeye şişer. Ayrıca, büyük boyutlara şişerler ve gastrik basınca dayanacak yeterli mekanik güce sahip olmaları amaçlanır (Prinderre et al., 2011). Bu nedenle süper gözenekli hidrojel, gastroretentif sistemlerin geliştirilmesinde kullanılabilir.

2.1.4.4. Biyoadhezif/mukoadhezif sistemler

Mukoadhezif sistemler, gastrik kalış süresini uzatmak için, biyolojik membranlarla ilaç temasını ve süresini artırır (Malik et al., 2015). Biyoadhezif mikroküreler çok birimli dozaj formları olup, geleneksel mikrokürelerin

avantajlarını biyoadhezif sistemlerin avantajları ile birleştirip etkili bir ilaç salım sistemi oluştururlar. Mikropartiküller ve mikrokapsüller, tamamen biyolojik olarak yapışan bir polimerden oluşabilir ya da bu tür polimerler ile kaplanarak biyoadhezif bir sistem haline getirilebilir (Lopes et al., 2016).

Biyoadhezif sistemler; ilaç ve ilacın hedeflendiği bölge arasında daha yakın ve daha kalıcı bir etkileşime neden olur. Bu özellikler, ilacın hedef bölgede kalma süresini arttırarak, kontrollü ve öngörülebilir bir ilaç salımına yol açar (Adebisi et al., 2014; Şenyiğit, 2010). Ancak, mide duvarlarında mukusun sürekli yenilenmesi nedeniyle etkili mukoza adhezyonunu sürdürmek zordur. Mukoadhezif sistemler, uzun süre mide mukozasıyla yakın temas nedeniyle lokal yan etkilere neden olabilir (Lopes et al., 2016).

2.1.4.5. Manyetik sistemler

Manyetik sistemler, diğer tüm gastroretentif sistemlerden çok farklı bir stratejiyi kullanır. Bu sistemler, küçük bir iç mıknatıs (demir tozu) içeren farmasötik dozaj formunu ve dozaj formunun gastrointestinal geçişini kontrol eden karın altına, midenin yakınına, yerleştirilen dış bir mıknatıs içerir. Bu sistemlerin en büyük dezavantajı, terapinin etkinliğinin, hastanın uyumunu tehlikeye atabilecek dış mıknatısın konumuna bağlı olmasıdır (Prinderre et al., 2011; Lopes et al., 2016).

2.1.4.6. Yüzen sistemler

Yüzen sistemler; mide sıvılarından daha düşük yoğunluğa sahip olmaları nedeniyle mide içeriği içinde ve üzerinde yüzebilen sistemlerdir. Bu sistemler ilacı kontrollü bir şekilde salarken, sistem gastrik sıvı üzerinde yüzer (Choi et al., 2002). İlaç salımından sonra kalan sistem; mide içeriğine ve yüzme kuvveti seviyesine bağlı olarak mideden boşaltılır (Gupta et al., 2014). Yüzen sistemler, diğer sistemlere kıyasla daha fazla uygulama bulmuştur, çünkü bu sistemlerin, gastrointestinal hareketlilik üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi yoktur (Yin et al., 2013). Başlangıçta geliştirilen sistemin yoğunluğu düşükse sistem gecikme süresi olmadan hemen mide içeriği üzerinde yüzebilir (Pawar et al., 2012). Yüzen

sistemlerin en büyük dezavantajı, bu sistemlerin performansının büyük ölçüde midede sıvı varlığına bağlı olmasıdır (Bera and Kumar, 2018).

Bu sistemler, gaz üretiminin olup olmaması ile karakterize edilen iki farklı mekanizma, yani efervesan olmayan sistemler ve efervesan sistemler olarak ikiye ayrılabilir. Efervesan olmayan sistemlerde, selüloz tipi hidrokolloid, polisakkaritler gibi yüksek şişme ve jelleşme yeteneğine sahip polimerler ile hidroksipropilmetilselüloz, polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat, sodyum aljinat, agar, polistiren gibi matriks oluşturan polimerlerin kombinasyonu kullanılır (Prinderre et al., 2011; Lopes et al., 2016; Acharya et al., 2014). Mide sıvısı ile temas halinde, bu sistemler hidrasyon yoluyla şişer ve sistemin etrafında ilaç salımını kontrol eden havanın tutulduğu bir jel tabakası oluşur. Sıkışan hava sisteme yüzme yeteneği kazandırır. Hidrofilik ilaçların salımı esas olarak difüzyon mekanizmaları tarafından yönetilirken, hidrofobik ilaçlar polimer matrisin erozyonu ile salınır (Prinderre et al., 2011). Bir çalışmada kısa yarı ömürlü ve mideden emilen bir ilaç olan glizipidin efervesan olmayan yüzen tablet formülasyonu geliştirilmiştir. 37°C'de 0.1N HCl çözeltisine bırakılan tabletlerin hemen yüzdüğü ve parçalanma olmadan 24 saatten fazla yüzer kaldığı bildirilmiştir (Acharya et al., 2014).

Hidrodinamik olarak Dengeli Sistemler (Hydrodynamically Balance Systems - HBS), oldukça bilinen efervesan olmayan yüzen sistemlerden biridir. İlaç içeren bir veya daha fazla jel oluşturuucu hidrofilik polimerden oluşurlar. Karışım genellikle bir jelatin kapsül içine doldurulur (Tripathi et al., 2019). Mide sıvısı ile temas ettiğinde kapsül açılır ve polimer şişmesi yoluyla, difüzyon ve/veya erozyon yolu ile kontrollü salım sağlayan bir tabaka oluşur (Lopes et al., 2016).

Efervesan sistemlerde gaz üretimi, formülasyonda bulunan karbonatların ve bikarbonatların gastrik asit veya birlikte formüle edildiği asitlerle (sitrik veya tartarik asit) reaksiyonundan kaynaklanmaktadır (Abou el Ela et al., 2014; Lopes et al., 2016). Yüzdürme ayrıca organik bir çözücünün (örn: diklorometan, eter, siklopentan vb.) buharlaşmasıyla da başarılabilir. Açığa çıkan gaz matrisde tutulur ve gazın varlığı ilaç salım profilini etkileyebilir (Lopes et al., 2016). Bir çalışmada; matris oluşturuucu polimer olarak hidroksipropilmetilselüloz

kullanılmış, sodyum bikarbonat içeren ve içermeyen yüzen tablet formülasyonları geliştirilmiş ve sodyum bikarbonat varlığında CO₂ üretiminin, dozaj formunun hidrasyon hacmini arttırdığını ve böylece ilaç difüzyonu için yüzey alanının arttığı bildirilmiştir. Ancak, karbondioksit kabarcıklarının difüzyon yolunu tıkamasından dolayı zamanla salınan ilaç miktarının sodyum bikarbonat içeren formülasyonlarda daha az olduğunu bulmuşlardır. Bu durumun gaz kabarcıklarının zamanla üretim ve dağılım oranının değişmesiyle değişebileceği ve karbondioksit gazı kabarcıklarının matrisin bütünlüğünü bozmasıyla ilaç salım sürecinin ikinci aşamasında gaz üretiminin ilaç salımını destekleyebileceği belirtilmiştir (Jimenez-Martinez et al., 2008).

Raft oluşturan gastroretentif sistem, mide sıvısı üzerinde yüzen ve sürekli ilaç salımına izin veren bir yapı olup, karbonatlar veya bikarbonatlar içeren mide sıvısı ile temas halinde jel oluşturunca çözeltiden (örn: Sodyum aljinat çözeltisi) oluşur. Bu çözelti, bikarbonatların mide asidi ile reaksiyonu ile üretilen tutulmuş CO₂ kabarcıkları ile şiştikten sonra viskoz ve yapışkan bir jel oluşturur. Bu sistemler midede birkaç saat bozulmadan kalabilir ve ilacın sürekli salımını sağlar (Youssef et al., 2015). Bir çalışmada, araştırmacılar *H. pylori* tedavisinde gerekli yüksek dozlarda antibiyotiğin (750 ile 1000 mg) yüzen tabletlere yüklenmesinin zor olacağından yola çıkarak, amoksisilinin yüzen *in situ* jelleşen sistemini hazırlamışlar ve formülasyonların hepsinin 30 saniye içinde yüzdüğünü ve 24 saatten fazla yüzer kaldığını bildirmişlerdir (Patel et al., 2011b). Bu tür sistemler, gastroretentif katı dozaj formlarını süspansiyon olarak almak için kullanılabilen sistemlerdir (Prinderre et al., 2011).

Farklı şişebilen polimer ve efervesan bileşiklerin kullanımı gibi farklı yüzer mekanizmalardan yararlanılarak çok üniteli yüzen sistemler geliştirilebilir (Lopes et al., 2016). Mikrobalonlar olarak da bilinen içi boş mikroküreler, içi boş bir merkez ve ilacın yüklendiği bir dış polimer katmanından oluşan yüzen çok üniteli sisteme örnek olarak verilebilir. Bu sistemler genellikle çözücü buharlaştırma, veya çözücü buharlaştırma/difüzyon yöntemleri ile elde edilir (Sato et al., 2003; Kumar et al., 2016).

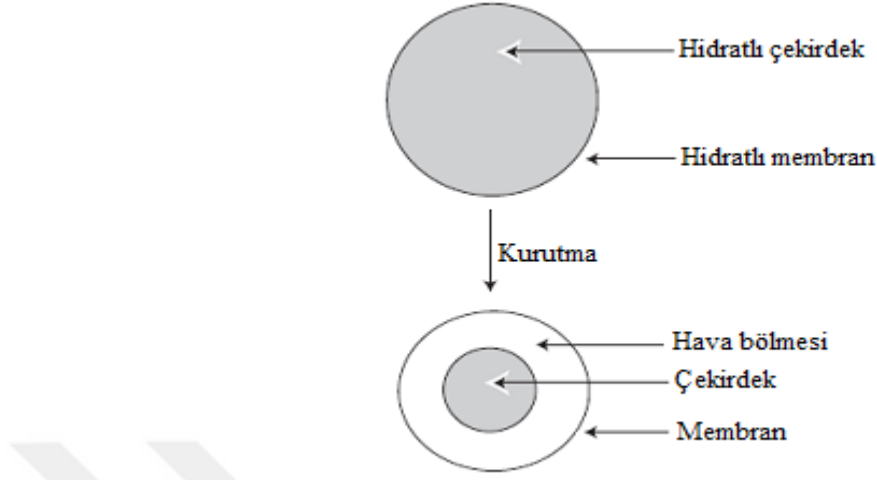
Çok üniteli yüzen bir dozaj formuna , biyouyumluluk ve iyotropik jelasyon yeteneği nedeniyle matris polimeri olarak sodyum aljinat kullanılarak geliştirilen yüzen gözenekli boncuk formülasyonları da örnek olarak verilebilir (Murata et al., 2000; Dey et al., 2016). Ayrıca, formülasyona yüzdürme yeteneği kazandırmak için hava bölmesinin veya yağın dahil edilmesi çok üniteli sistemler için bir diğer olası yaklaşımdır. Hava bölmesi içeren sistemler hemen yüzdürme sağlamaları nedeniyle ön plana çıkmaktadır. Gastrik sıvılarda yüzen hava bölmesi içeren bir sistem elde etmek için araştırmacılar tarafından farklı bir yaklaşım (Şekil 2.5.) önerilmektedir (Iannuccelli et al., 1998; Streubel et al., 2006). Model ilaç olarak salbutamol sülfatın kullanıldığı yağın tutulduğu aljinat boncuklar içeren yüzen kapsüller hazırlanmış ve yapay gastrik sıvıda (pH 1.2) gecikme süresi olmadan yüzdükleri gözlenmiştir (Malakar et al., 2014).

Gaz üreten sistemler, mide içerikleri üzerinde yüzmeden önce bir gecikme süresine sahiptir; bu sırada dozaj formu, pilor sfinkterden erken tahliye olabilir. Hemen yüzdürme özelliğine sahip düşük yoğunluklu sistemler ($<1 \text{ g/cm}^3$) bu tür bir problem yaşamamaktadır. Düşük yoğunluklu malzemelerden, yağın veya havanın hapsedilmesiyle yapılırlar. Bunların çoğu, mikroküreler gibi çoklu birim sistemlerdir ve düşük yoğunluklu çekirdek nedeniyle mikrobalonlar veya içi boş mikroküreler olarak da adlandırılırlar. Mikroküreler karakteristik içi boş bir yapıya sahip olduğundan mükemmel bir *in vitro* yüzdürülebilirlik gösterir (Pawar et al., 2011).

2.1.4.7. İkili çalışma sistemleri

İkili çalışma sistemleri, yüzme ve biyolojik adezyon ya da şişme ve biyolojik adezyon gibi iki farklı gastroretentif stratejinin kombinasyonunu kullanır. Biyolojik yapışma ve flotasyon prensiplerinin kombinasyonuna dayanan bu sistemler ilacın *in vivo* performansını iyileştirebilir. Ayrıca, mukoadезyon ve flotasyon teknolojisinin kombinasyonu, yüzen gecikme süresi ve uygun flotasyon için midede sıvı gereksinimi gibi yüzen teknolojiyle ve mukoadезyon teknolojisiyle ilişkili dezavantajları ortadan kaldırır (Adebisi et al., 2014). Son zamanlarda, gastroretentif ilaç salımı için yüzdürme-muko yapışma yaklaşımlarının kombinasyonu, bu sistemler yüzdürme ve biyo-yapışma

özellikleri nedeniyle gelişmiş bir gastroretensite gösterdiklerinden önem kazanmıştır (Bera et al., 2015).



Şekil 2.5. Çok üniteli gastroretentif sistemlerde hava bölmesi oluşumunun şematik gösterimi (Streubel et al., 2006)

2.2. *Helicobacter Piloni*

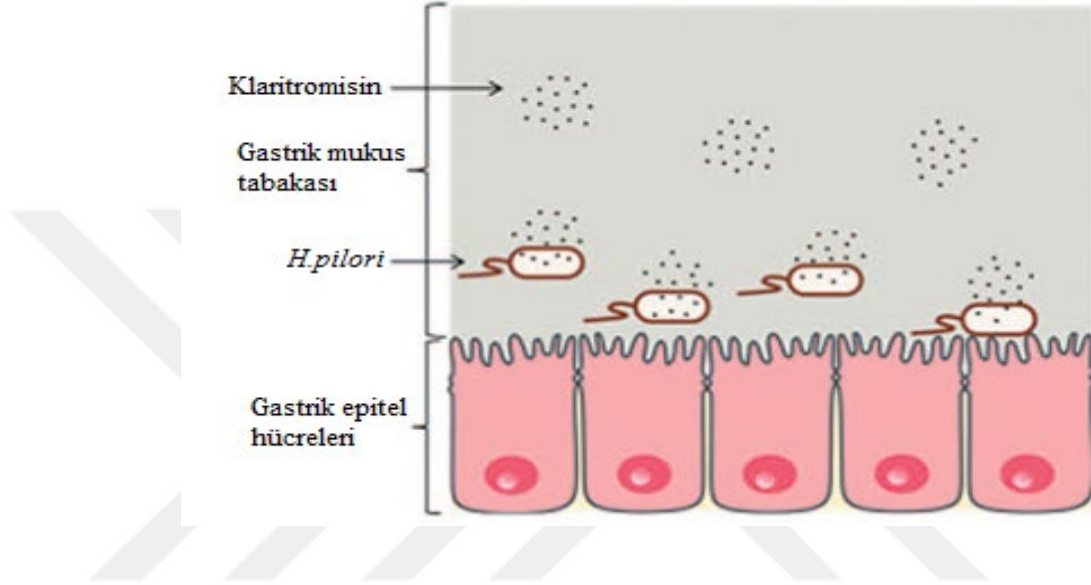
Helicobacter pilori (*H. pilori*), insan mide mukozasında kolonize olabilen mikraerofilik, gram-negatif bir mide patojenidir (Debreakeleer and Remaut, 2018). *H. pilori*, kronik gastrit, peptik ülser, distal gastrik adenokarsinom ve gastrik lenfoma gibi gastrointestinal bozuklukların gelişimi ile ilişkilidir (Federico et al., 2014; Verma et al., 2016). Enfeksiyon tipik olarak asemptomatik gastrit ile ilişkilidir, ancak enfekte olanların % 10'unda mide ve duodenal ülserler veya % 1'inde mide kanseri gibi daha ciddi klinik sonuçlara neden olur (Debreakeleer and Remaut, 2018; Kusters et al., 2006; Wang et al., 2014). *H. pilori* enfeksiyonu ayrıca iskemik kalp hastalığı, felç, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, demir eksikliği anemisi, idiyopatik trombositopenik purpura, B12 vitamini eksikliği gibi sindirim dışı durumlarla da ilişkilidir (Kim et al., 2015; Goderska, 2018; Testerman and Morris, 2014). *H. pilori*'nin ortadan kaldırılması, bu *H. pilori* ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yardımcı olabilir (Goderska, 2018).

Tedavi edilmediği takdirde, *H. pylori* enfeksiyonları ömür boyu konakta kalır. İnsan midesinin *H.pylori* enfeksiyonu kronik inflamasyona neden olur ve peptik ülser hastalığı ve mide kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörü oluşturur. Mide kanseri vakalarının % 78'i kronik *H. pylori* enfeksiyonundan kaynaklandığından, bu mikroorganizma mide kanseri gelişimi için tanımlanmış en güçlü risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Debreakeleer and Remaut, 2018). Dünya Sağlık Örgütü *H. pylori*'yi mide kanseri riski olan grup I kanserojen olarak sınıflandırmıştır. *H. pylori* ile ilişkili mide kanseri, dünyadaki tüm kanserlerin % 5.5' ini oluşturmaktadır (Kim et al., 2015; Wang et al., 2014).

H. pylori, 2-4 µm uzunluğunda ve 0,5-1 µm genişliğinde gram negatif, mikroaerofilik, spiral şeklinde bir bakteridir (Parreira et al., 2016). Tedavi edilmediğinde, *H. pylori* konakta kronik enfeksiyona neden olur. Midede kronik enfeksiyonu korumak için, bakteri mide mukozasını ve üstteki mukusu kolonize eder (Şekil 2.6.). Böylece, midenin olumsuz ortamında hayatta kalabilir (Lopes et al., 2014; Arora et al., 2011; Jain et al., 2016). *H. pylori*, üre'yi amonyak ve karbondioksit ayıran ve geçici olarak bakterileri gastrik asiditeden koruyabilen asit nötrleştirici bir ortam sağlayan yüksek miktarda üreaz enzimi üretir (Rajput et al., 2014; Chang et al., 2011; Burkitt et al., 2017). Üreaz, gastrik mukoza tabakasını kolonize eden *H. pylori*'nin motilitesi ve yapışması için gereklidir (Thombre and Gide, 2016).

H. pylori, dünya nüfusunun yaklaşık yarısını enfekte eden yaygın bir bakteridir (Parreira et al., 2016). *H. pylori* enfeksiyonunun, kişiden kişiye oral oral veya fekal-oral yolla bulaştığı düşünülmektedir ve çocukluk çağındaki düşük sosyoekonomik koşullar *H. pylori* enfeksiyonu için en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (Debreakeleer and Remaut, 2018; Parreira et al., 2016; Yang et al., 2014). *H. pylori* prevalansı büyük coğrafi farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, nüfusun % 80'inden fazlası genç yaşlarda bile *H. pylori* pozitifdir (Goderska, 2018). Gelişmiş ülkelerde *H. pylori* prevalansı genellikle % 40'dan azdır ve çocuklarda ve ergenlerde yetişkinlere ve yaşlılara göre oldukça düşüktür (Debraekeler and Remaut, 2018).

Önerilen standart antibiyotik bazlı tedavi, esas olarak artan antibiyotik direnci ve lokal enfeksiyonda düşük antibiyotik biyoyararlanımı nedeniyle başarısız olmaktadır ve aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkilemektedir (Debreakeleer and Remaut, 2018). *H.pilori*, Dünya Sağlık Örgütü'nün listesinde insan sağlığına en büyük tehdit oluşturan 16 antibiyotiğe dirençli bakteri arasında yer almaktadır (Seabra et al., 2018).



Şekil 2.6. Mide mukus tabakasında *H.pilori* kolonizasyonu (Santos et al., 2015)

2.2.1. Tedavi

Yaygın olarak, 7 ila 14 gün boyunca proton pompa inhibitörü (PPI)-klaritromisin-amoksisilin veya metronidazol içeren standart üçlü tedaviler, *H. pilori* enfeksiyonu için ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir (Jing et al., 2016; Santos et al., 2015). Ancak, birkaç büyük klinik çalışma ve meta-analiz, standart üçlü tedavinin eradikasyon oranının son zamanlarda genellikle kabul edilemez seviyelere (% 80 veya daha az) düştüğünü göstermiştir (Chuah et al., 2011). Bu üçlü rejimin etkinliği, başlıca klaritromisin ve metranidazol olmak üzere temel antibiyotiklere karşı *H. pilori* direncine bağlı olarak son zamanlarda kabul edilemez seviyelere düşmüştür (Georgopoulos et al., 2013; Lee et al., 2015).

Anahtar antibiyotik olan klaritromisine direnç prevalansındaki artış, standart rejimlerin etkinliğinin azalmasına neden olmuştur (Lee et al., 2015; Goderska,

2018). Klaritromisine karşı birincil *H. pylori* direncinin dünya genelinde % 17.2 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir. Üçlü tedavilerde bulunan önemli bir bileşen olan metronidazol için de yüksek direnç oranları bildirilmektedir (Goderska, 2018). Klaritromisin ve metronidazolün aksine, amoksisilin direnç oranları dünya genelinde (yok veya < %1) düşüktür (Kim et al., 2015; Lin and Hsu, 2018; Gerrits et al., 2006).

Birçok çalışmaya rağmen, halen *H. pylori* eradikasyonu için tek tip ve kesin bir tedavi rejimi yoktur. Güvenilir bir rejimin seçilmesinde lokal antibiyotik direnci ve antibiyotik tüketim paterninin bilinmesi önemlidir (Malfertheiner and Selgrad, 2014). Bulaşıcı hastalıkların tedavisi için genel bir kural olarak, klinisyenler *H. pylori* eradikasyon tedavisi için eradikasyon oranı $\geq$ % 90 olan terapötik rejimleri reçete etmelidir. İlave tedavilerden ve testlerden kaçınmak ve daha da önemlisi ikincil direnç gelişimini önlemek için etkili bir (yani, >% 90) birinci basamak tedavi zorunludur (Federico et al., 2014).

Klaritromisin, metronidazol ve kinolonlara karşı dirençte bölgesel farklılıklar vardır. Amoksisilin ve rifabutine direnç genellikle nadirdir. *H. pylori* enfeksiyonunu yönetmek için klaritromisin ve metronidazole dirençteki bölgesel farklılıkları dikkate alarak uygun rejimi seçmek önemlidir (Suzuki and Mori, 2018) Coğrafi alanlar veya bireyler arasındaki farklı direnç modelleri, tek tip *H. pylori* rejimi uygulanmasını zorlaştırmaktadır (Bang and Baik, 2014).

Proton pompa inhibitörü (standart doz, günde iki kez), klaritromisin(500 mg, günde iki kez) ve amoksisilin(1g, günde iki kez) veya metronidazol ile üçlü tedavi, uzun zamandır kılavuzların çoğunda standart ilk basamak tedavi olarak kabul edilmiştir (Lee et al., 2015). Penisilin alerjisi olan hastalarda metronidazol amoksisilin yerine kullanılabilir (Chey et al., 2017). Artan antibiyotik direnci nedeniyle birinci basamak tedavi rejimi olarak, standart üçlü tedavi yüksek klaritromisin direnç insidansı olan bölgelerde (%15 - %20 üzerinde) etkinliğini kaybetmektedir (Chey et al., 2017; Kanizaj and Kunac, 2014). Antimikrobiyal direncin artmasından dolayı, standart üçlü tedavinin tedavi başarısı son zamanlarda çoğu bölgede kabul edilemez seviyelere (% 80 veya daha az) düştüğünden *H. pylori* enfeksiyonunu tedavi etmek için birkaç yeni tedavi rejimi

ortaya çıkmıştır (Gisbert and Calvet, 2011a). Birçok yeni terapötik rejim arasında, üçlü terapinin 14 güne uzatılması, 10 ila 14 günlük bizmut içeren dördümlü tedavi, 10 günlük ardışık ve 10-14 günlük eş zamanlı tedavi dahil olmak üzere dört tedavi seçeneği konsensüs kılavuzlarında ilk seçenek olarak önerilmektedir (Bang and Baik, 2014). Bu tedavilerin yüksek dozu ve süresi hasta uyumunu azaltır ve bu nedenle hasta uyumunun eksikliği tedavinin başarısız olmasının bir diğer nedenidir. Tedavi başarısız olduğunda, önceden üç veya daha fazla tedaviye yanıt vermeyen hastalara kurtarma tedavisi önerilir (Şekil 2.7). Yüksek doz PPI ile kombine edilmiş rifabutin bazlı bir tedavi sıklıkla kurtarma tedavisi olarak önerilmektedir (Debreakeleer and Remaut, 2018).

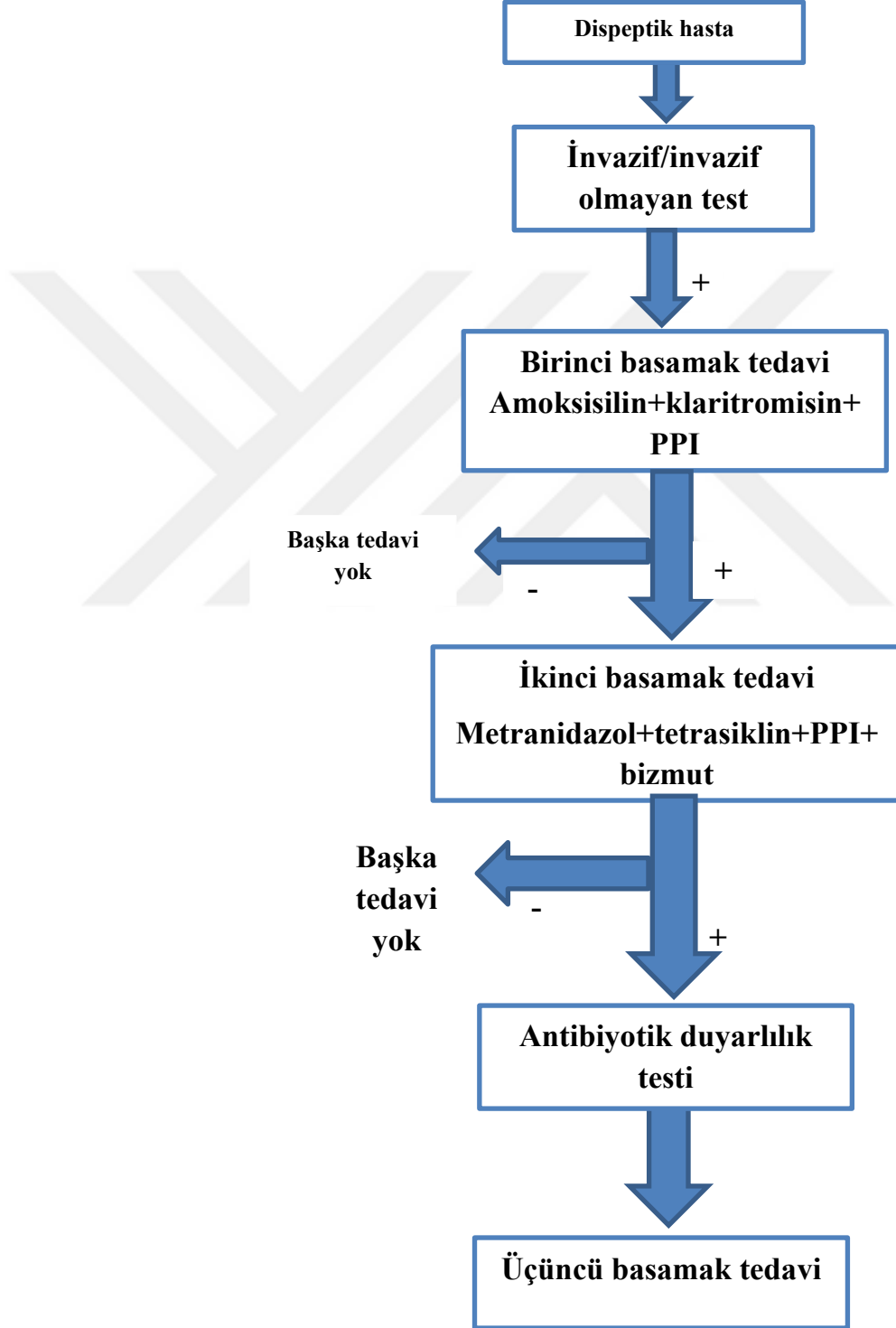
Bizmut içeren dördümlü tedavide, tetrasiklin ve metronidazol olmak üzere iki antibiyotik, bizmut ve PPI 14 gün boyunca uygulanır (Lin and Hsu, 2018). 10 günlük ardışık (sıralı) tedavi, 5 gün boyunca PPI (standart doz, günde iki kez) ve amoksisilin (1 g, günde iki kez), ardından 5 gün boyunca PPI (standart doz, günde iki kez), klaritromisin (500 mg, günde iki kez) ve metronidazol (500 mg, günde iki kez) içerir, Klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde standart üçlü tedaviye bir alternatiftir (Bang and Baik, 2014).

Yüksek klaritromisin dirençli alanlarda bizmut içeren dördümlü tedaviye alternatif bir seçenek olarak eş zamanlı (concomitant) diğer adıyla bizmut olmayan dördümlü tedavi önerilmektedir. Bu tedavi, PPI, klaritromisin, amoksisilin ve metronidazolden en az 10 gün süreyle oluşur (Kim et al., 2015). Eş zamanlı tedavi, ilaçlar tedavi süresinin yarısında değiştirilmediğinden, sıralı tedaviden daha basittir (Gisbert and Calvet, 2011b).

Hibrit tedavi; 7 gün boyunca bir PPI (standart doz, günde iki kere) ve amoksisilin (1 g, günde iki kere) ile ikili bir terapiden sonra 7 gün boyunca PPI (standart doz, günde iki kez), amoksisilin (1 g, günde iki kez), klaritromisinin (500 mg, günde iki kez) ve metronidazol (500 mg, günde iki kez) içeren dördümlü tedaviden oluşur (Chuah et al., 2011; Hsu et al., 2015).

Levofloksasin bazlı üçlü tedavi 10 gün boyunca PPI, levofloksasin ve amoksisilinden oluşur (Lin and Hsu, 2018). Bu rejim; klaritromisin direnci >%15

-20 ve kinolon direnci <%10 olan populasyonlarda etkili bir alternatif rejim olarak kabul edilmektedir. *In vitro* çalışmalara dayanarak, anti-tüberküloz ajan olan rifabutin, *H. pylori* eradikasyonu için bir kurtarma tedavisi olarak önerilmiştir (Bang and Baik, 2014).



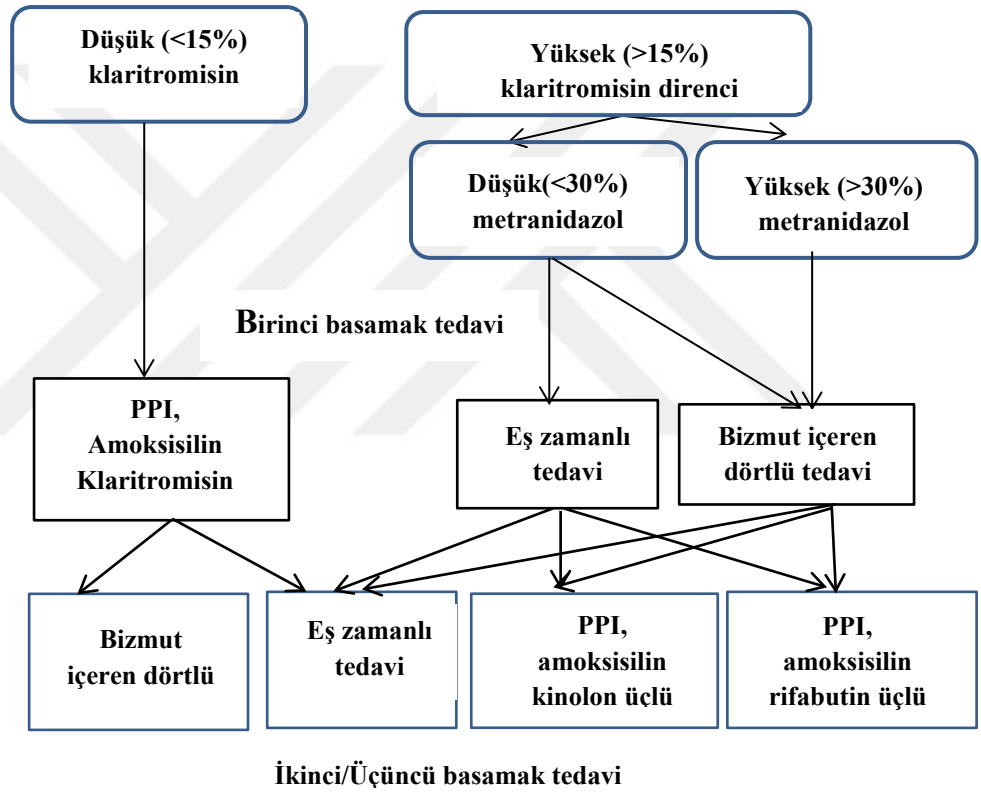
Şekil 2.7. *H. pylori* tedavi stratejileri
(Gerrits ve ark., 2006)

2.2.2. Gastroretentif sistemlerin *H. pilori* tedavisine olası faydaları

H. pilori enfeksiyonunun tedavisi, esas olarak derin mide mukozasında kolonize olduğu ve midenin epitel hücrelerine yapıştığı için zorlu olmaya devam etmektedir (Jain et al., 2016). Bu nedenle; *H. pilori* enfeksiyonu ile ilişkili hastalıkların tedavisi karmaşık bir konudur. Her ne kadar *H. pilori in vitro* birçok antimikrobiyal ajana duyarlı olsa da, tek antibiyotiklerle yapılan klinik çalışmalar düşük eradikasyon oranlarıyla sonuçlanmıştır. Bunun nedeni; birçok antibiyotiğin mide asidinde kararsız olması, ilacın bakterinin yaşadığı derin mukozada etkili konsantrasyonlara ulaşamaması, antibiyotiklerin midede kalış süresinin kısa olmasıdır (Rajinikanth and Mishra, 2008b; Gerrits et al., 2006; Sahasathian et al., 2010). Antimikrobiyal tedavi, *H. pilori* enfeksiyonunu ortadan kaldırmak için çok önemlidir. Ancak standart üçlü tedavinin uygulanabilirliği; dezavantajları dolayısıyla sınırlıdır. Midede antimikrobiyal ilaçların kısa kalış süresi ve mide asidinde (pH 1.2) antimikrobiyal ilaçların hızlı bozunması nedeniyle mide mukoza tabakasında (pH 6.0) veya *H. pilori*'nin kolonize olduğu epitelyal hücrede (pH 7.0) yeterli antimikrobiyal konsantrasyonlar elde edilememektedir (Jing et al., 2016). Bu nedenle, lokal konsantrasyonu ve temas süresini arttırarak, mideye özgü uygulama sistemi antibiyotik uygulamasıyla ilgili problemleri en aza indirebilir ve *H. pilori*'nin daha etkili bir şekilde ortadan kaldırılmasını sağlayabilir (Rajinikanth and Mishra, 2008b).

Mevcut tedavilerden Bölüm 2.2.1' de bahsedilmekle birlikte, terapötik şema şekil 2.8.'de gösterilmiştir. Tüm bu tedavi stratejilerin ortak özelliği birden fazla terapötik ajan içermesi, bu terapötik ajanların etkili olabilmesi için yüksek dozlarda kullanılması ve tedavide yer alan çoğu terapötik maddenin günde en az iki defa kullanılmasının gerekmesi, antibiyotik direncinin artması, düşük hasta uyumu ve yan etkiler ile sonuçlanır. Bu nedenle daha etkili ve basit tedavi rejimlerine ihtiyaç vardır. Bakterinin derin mukozadaki kolonizasyonu, bakteri yükü ve kokoid morfoloji nedeniyle, ilacın terapötik etkinliğini göstermek için etki bölgesinde yüksek konsantrasyona ulaşması ve uzun süre yüksek konsantrasyonda kalması gerekir (Verma et al., 2016).

Mide asidinde stabilitesini arttırırken ilacın mide kalma süresini uzatmak mantıklı bir çözüm olabilir. Gastroretentif dozaj formları, gastrik kalış süresini uzatır ve bu dozaj formlarının; ilacın hedef bölgedeki konsantrasyonunu arttırabileceği ve böylece terapötik etkiyi iyileştirebileceği bildirilmektedir. Gastroretentif sistemler üzerine yapılan araştırmalar, *H. pylori*'ye karşı ilaç etkinliğini arttırmak için gastrik/gastrointestinal kalış süresini uzatabilen, yüzer sistemler, mukoadhezif/biyoadhezif sistemler, genişletilebilir sistemler ve manyetik sistemler gibi birkaç formülasyonun geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır (Zhao et al., 2014).

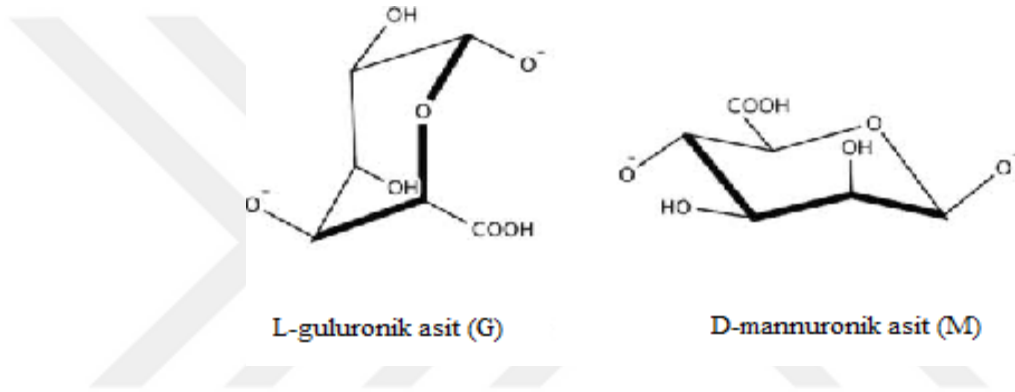


Şekil 2.8. *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisi ile ilgili strateji
(Suzuki and Mori, 2018)

2.3. Sodyum Aljinat

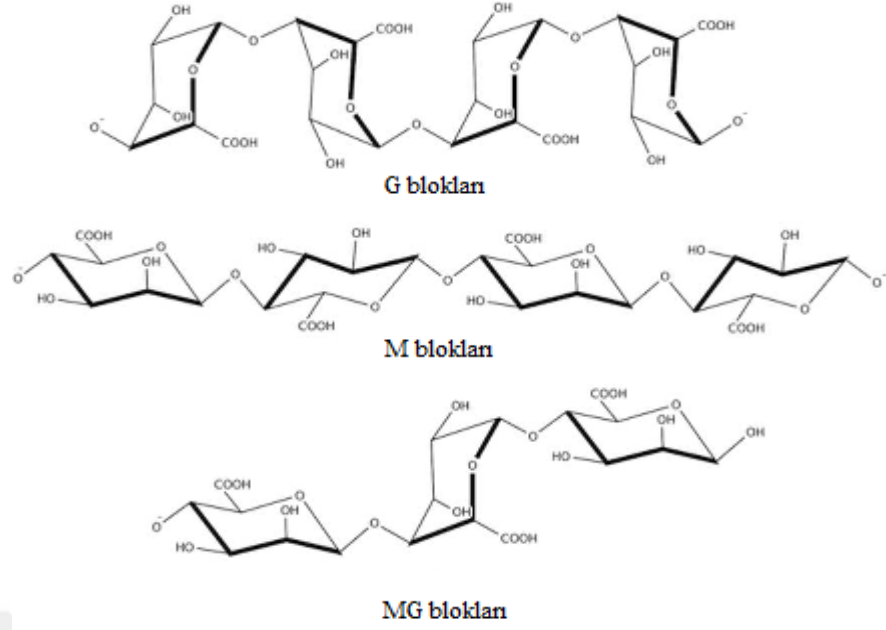
Aljinik asit, 1,4 glikosidik bağlarla birleştirilmiş β -D- mannuronik asit ve α -L-glukuronik asit birimlerinden oluşan (Şekil 2.9.) doğrusal hidrofilik bir biyopolimerdir (Voo et al., 2016). *Laminaria hyperborea*, *Macrocystis pyrifera* ve *Ascophyllum nodosum* gibi kahverengi deniz yosunlarından elde edilen

dallanmamış anyonik polisakkarittir (Paques et al., 2014). Aljinatlar, esas olarak değişen oranlarda mannuronik asit (M), guluronik asit (G) ve mannuronik-guluronik (MG) bloklardan oluşan blok polimerler (Şekil 2.10) olarak kabul edilebilir (Ahmed et al., 2013). Bloklar ardışık G birimleri (GGGGGG), ardışık M birimleri (MMMMMM) ve alternatif M ve G birimlerinden (GMGMGM) oluşur (Şekil (2.11.)) (Lee and Mooney, 2012). Aljinat, biyobozunur olması, biyoyumlu olması, toksik olmaması, jel oluşturma yeteneği sebebiyle matris polimeri olarak ilaç dağıtım sistemlerinin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılır (Patil and Sawant, 2009). Ayrıca oda koşullarında divalent katyonların varlığında kolaylıkla jelleşebilir (Agüero et al., 2017)

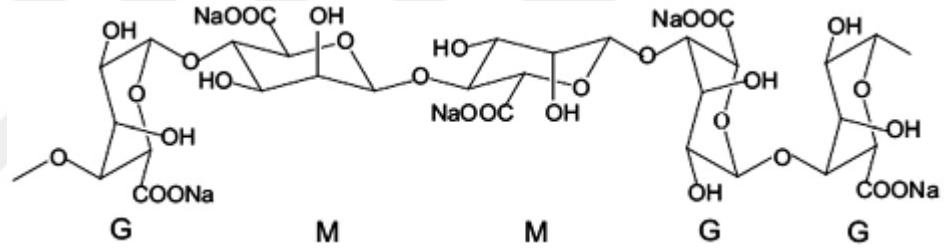


Şekil 2.9. Aljinat monomerlerinin kimyasal yapısı: L-guluronik asit ve D-mannuronik asit (Ching et al., 2017)

Aljinat hidrojeller, polimer zincirlerinin kimyasal ve veya fiziksel çapraz bağlanması yoluyla hazırlanabilir. Aljinat jellerinin oluşumu için en yaygın yöntem, çok değerlikli katyonlarla iyonik çapraz bağlanmadır. İyonik çapraz bağlanma, "yumurta kutusu" konformasyonuna yol açan, guluronat birimlerinin karboksil gruplarının çok değerlikli katyonlar ile etkileşimi ile üç boyutlu bir ağ (Şekil 2.12) oluşturur (Agüero et al., 2017).



Şekil 2.10. Aljinat polimerinde L-guluronik asit (G) ve D-mannuronik asit (M) birimlerinin farklı dizilimi (Ching et al.,2017)



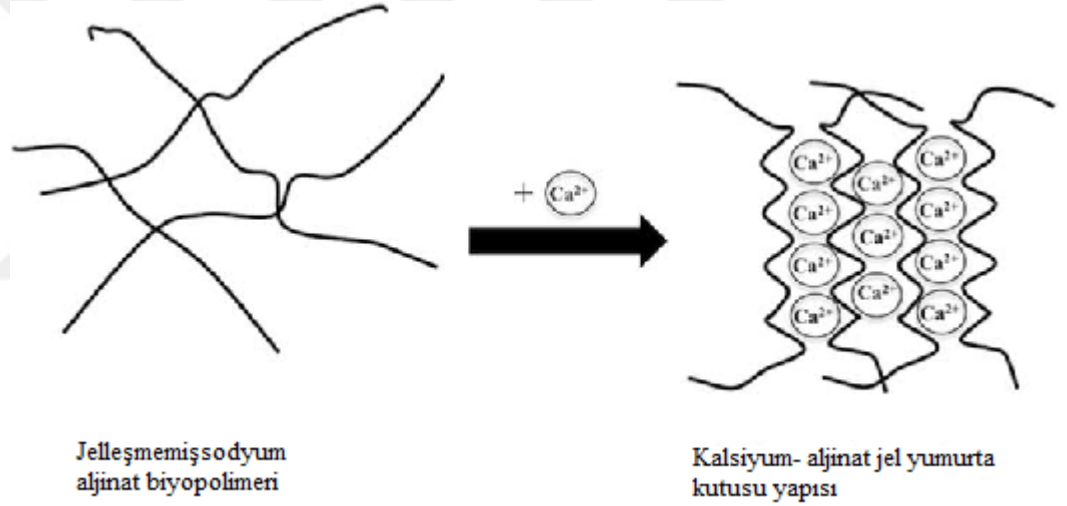
Şekil 2.11. Sodyum aljinatın moleküler yapısı (Jain and Bar-Shalom, 2011)

Aljinatın en önemli özelliklerinden biri, G birimlerinde bulunan karboksil gruplarının Ca^{+2} ve diğer iki değerlikli katyonların (Sr^{+2} , Ba^{+2}) varlığında (Mg^{+2} hariç) şelatlanması yoluyla iyonik jel oluşturma yeteneğidir (Sosnik, 2014). İki değerli katyonun aljinatlara bağlanması oldukça seçici bir işlemdir ve katyona aljinat afinitesi $\text{Mn} < \text{Zn}, \text{Ni}, \text{Co} < \text{Fe} < \text{Ca} < \text{Sr} < \text{Ba} < \text{Cd} < \text{Cu} < \text{Pb}$ üç değerlikli katyonlar olacak şekilde farklıdır. Katyonlara karşı aljinat afinitesi, aljinat yapısında bulunan G birimlerinin miktarına bağlıdır. Ca^{+2} en yüksek afiniteye sahip iyon olmamasına rağmen toksik olmaması sebebiyle iyonik aljinat jelleri oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (Leong et al., 2016).

Ca^{+2} iyonları ayrıca MG bloklarına da bağlanabilir. M blokları, iki değerli katyonlarla çapraz bağlanmaya katkıda bulunmaz. Dolayısıyla, aljinatların bileşimi ve blok yapısı, hem jelasyon hem de iyon bağlama özelliklerini etkiler

(Dalaty et al., 2016). Yüksek bir G içeriğine sahip aljinalardan hazırlanan jeller daha sert, kırılğan ve daha gözenekli iken, yüksek M içeriği, daha elastik ve daha zayıf olan jellerle sonuçlanır (Paques et al., 2014).

İyonik çapraz bağlanma ile elde edilen fiziksel dolaşma, iki ve üç değerli katyonların tek değerli iyonlarla yer değiştirmesi üç boyutlu matrisin destabilizasyonuna ve bozulmasına neden olur. Etilendiaminetetraasetik asit (Ethylenediaminetetraacetic acid - EDTA) ve sitrat, sülfat ve laktat tuzları gibi maddeler kalsiyum iyonları için yüksek afiniteye sahiptir. Aljinat matrisin parçalanması, kalsiyum iyonlarının sodyum ile kademeli olarak değiştirilmesi sonucunda aşınma ve ardından matrisin dağılması yolu ile gerçekleşir (Agüero et al., 2017).

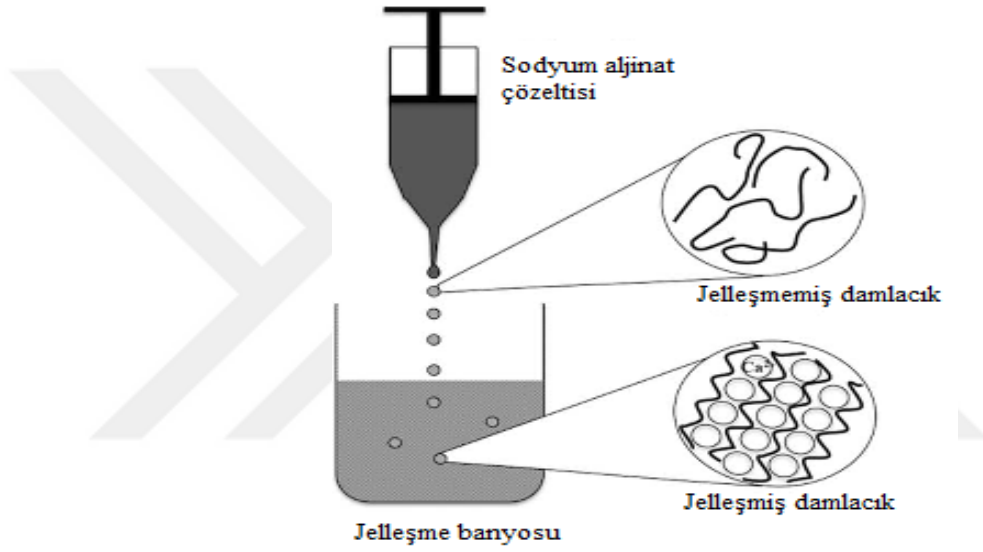


Şekil 2.12. Sodyum aljinatın jelleşmesi (Ching et al., 2017)

Aljinat jellerin oluşumu dış veya iç jelasyonla gerçekleşebilir. Metotlar çapraz bağlama iyonlarının aljinat polimere verilme şekilleri bakımından farklılık gösterir. İç jelasyon yönteminde, jelasyon homojen bir jel yapısı vermek için aynı anda birçok yerde (jel parçacıklarının iç ve dış) meydana gelir. CaCO_3 veya CaSO_4 gibi aktif olmayan kalsiyum formları, sodyum aljinat çözeltisi ile karıştırıldıktan sonra yağa eklenir. Karışım daha sonra kalsiyumu bu bileşiklerden ayırmak için asitleştirilir. Dış jelasyon yönteminde (difüzyon kontrollü); katyonlar, daha yüksek bir konsantrasyon bölgesinden aljinat partikülünün içine yayılır (Ching et al., 2017; Leong et al., 2016)

2.3.1. Basit damlama (ekstrüzyon) yöntemi ile aljinat jel parçacıklarının üretimi

Basit damlama yönteminde, aljinat çözeltisi bir şırınga yardımıyla kalsiyum iyonlarını içeren çözeltiye damla damla eklenir (iyonotropik jelleşme). Aljinat çözeltisi akarken, iğne ucunda bir damlacık oluşur (Şekil 2.13). Bu yöntem aljinat makrojellerinin üretiminde en yaygın kullanılan yöntemdir. Basit damlama ile üretilen aljinat makrojelleri genellikle 1-2 milimetre boyut aralığındadır (Ching et al., 2017).



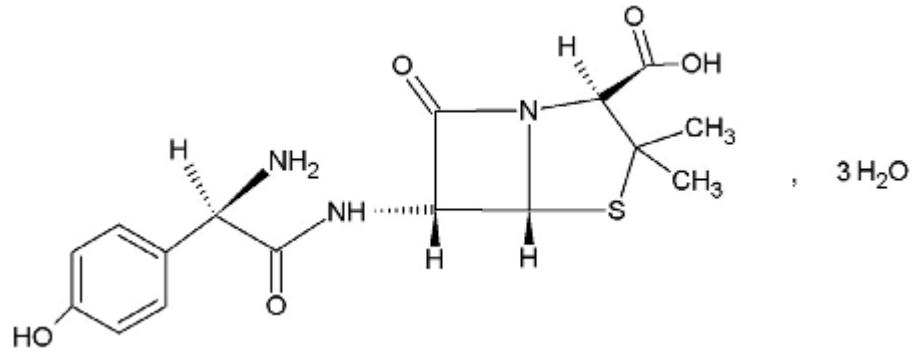
Şekil 2.13. Basit damlama yöntemi ile aljinat boncukların üretimi (Ching et al., 2017)

2.4. Amoksisilin

Amoksisilin trihidrat, D- α -amino-p-hidroksibenzilpenisilin trihidrat, insanlarda yaygın bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan geniş spektrumlu, yarı sentetik, asit stabil, beta-laktam bir antibiyotiktir (Akhond et al., 2013; Frynkewicz et al., 2013). Amoksisilin (Amoxicillin -AMX), moleküler formülü $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ve molekül ağırlığı 365.4 g/mol' dür. Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Amoksisilin trihidratın moleküler formülü $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$, molekül ağırlığı 419.4 g/mol' dür (Thambavita et al., 2017).

Amoksisilin için reçetede önerilen saklama sıcaklığı 2-8⁰C dir. Amoksisilin, penisilin kimyasal analogu olan aminopenisilin olarak kabul edilir. Amoksisilin, bir aminopenisilin olduğu için stabilitesi ortamın pH' ına ve sıcaklığına bağlıdır. Amoksisilin stabilitesi yüksek nemli bir ortamda veya 37⁰C' nin üzerindeki bir sıcaklıkta bozulmaya başlar. 90⁰C' den sonra, ilaç kahverengileşmeye başlar (Fryniewicz et al., 2013).

Amoksisilin, beyaz (amoksisilin trihidrat beyaz kristalin ve amoksisilin sodyum beyaz veya hafif pembe), amorf, çok higroskopik, hafif sülfürlü kokuya sahip tozudur. Amoksisilin trihidratın kimyasal yapısı Şekil 2.14 'de verilmiştir. Amoksisilin sodyum suda çok çözünür, susuz etanolde biraz çözünür, asetonda çok az çözünür. Amoksisilin trihidrat suda az çözünür, etanolde (%96) çok az çözünür, pratik olarak sabit yağlarda çözünmez. Seyreltik asitlerde ve alkali hidroksitlerin seyreltik çözeltilerinde çözünür (Rao et al., 2011). Literatürdeki verilere göre amoksisilin trihidratın suda çözünürlüğü 1-10 mg/mL arasındadır. Amerikan Farmakopesi' nde (United States Pharmacopeia – USP) amoksisilin trihidrat kapsülleri için analitik yöntem olarak UV 272 nm önerilmektedir (Thambavita et al., 2017). Amoksisilin ince bağırsaktan emilir, kolondan emilmez. Ayrıca, bağırsaktan diğer β -laktam antibiyotiklerden daha iyi emildiği bildirilmiştir (Thambavita et al., 2017).



Şekil 2.14. Amoksisilin trihidratın yapısı (Thambavita et al., 2017)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereçler

Tüm malzemeler aksi belirtilmedikçe saflaştırılmadan kullanılmıştır. Çalışmalar boyunca ultra saf su kullanılmıştır. Tablo 3.1.'de çalışmada kullanılan kimyasal maddeler verilmiştir. Tablo 3.2.'de çalışmada kullanılan cihaz ve gereçler belirtilmiştir. Şekil 3.1.'de çalışmada kullanılan farklı uzunlukta ve kalınlıkta enjektör uçları görülmektedir. Şekil 3.2.'de çelik enjektör iğneler gösterilmiştir.

Tablo 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve bu maddelerin temin edildiği firmalar

MADDE ADI	FİRMA ADI
Sodyum aljinat	Sigma Aldrich
Kalsiyum klorür dihidrat	Fluka Analytical
Hidroklorik Asit (%37)	Merck
Sodyum sitrat dihidrat	Merck
Amoksisilin trihidrat	Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş.

Tablo 3.2. Kullanılan cihaz ve gereçler ile bunların temin edildiği firmalar

CİHAZ/GEREÇ ADI	FİRMA ADI
Şırınga Pompası	New Era Pump Systems, Inc
Çift enjeksiyon sistemi aparatı	Inovenso
15G, 19G, 21G çelik enjektör iğneler	Inovenso
27G şırınga ucu	Beybi
21G enjektör ucu	Ayset Tıbbi Ürünler San A.Ş.
50 mL'lik enjektör	Ayset Tıbbi Ürünler San A.Ş.
Manyetik karıştırıcı	Isolab
Çok fonksiyonlu el motoru	Dremel 8000
UV Spektrofotometre	Thermo Fisher Scientific
Probe Sonikatör	Bandelin Sonopuls
Santrifüj	Sigma 2-16KL
Yatay çalkalayıcı	Infors HT Labotron
Mekanik Karıştırıcı	IKA RW 20 DZM



Şekil 3.1. Farklı uzunlukta 21G (yeşil) ve 27G (gri) enjektör uçları

3.2. Yöntem

3.2.1. Sodyum aljinat çözeltilerinin hazırlanması

%4, %5, %6, %8 ve %10 a/a konsantrasyonlarında sodyum aljinat çözeltileri hazırlanmıştır. Eğimli (pitched) tip bıçaklı pervaneli bir karıştırma shaftı takılmış IKA RW 20 DZM laboratuvar karıştırıcısı kullanılarak, sodyum aljinat 200 rpm karıştırma hızında saf suya yavaş yavaş ilave edildikten sonra 1000 rpm karıştırma hızında, sodyum aljinat tamamen çözünene kadar karıştırılmıştır. Hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki polimer çözeltileri 50 mL'lik enjektörlere alınmıştır.

3.2.2. Kalsiyum klorür çözeltisinin hazırlanması

%5 a/h konsantrasyonunda olacak şekilde uygun miktarda kalsiyum klorür tartılıp, 500 mL saf suya eklenmiştir. Kalsiyum klorür çözününceye kadar manyetik karıştırıcı yardımıyla 200 rpm de karıştırılmıştır. %5 (a/h) konsantrasyonunda olacak şekilde uygun miktarda kalsiyum klorür tartılarak 150 mL saf suya ilave edilerek de kalsiyum klorür çözeltisi hazırlanır.



Şekil 3.2. Çelik enjektör iğneler

3.2.3. 0,1 N HCl çözeltisinin hazırlanması

%37 lik HCl stok çözeltisinden 4,175 μL alınarak çeker ocak içerisinde bir miktar saf su ile karıştırılıp 500 mL' ye tamamlanarak 0,1 N HCl çözeltisi (pH= 1,28) hazırlanmıştır.

3.2.4. Hava içeren aljinat boncuklar için üretim sisteminin kurulması

Üretim sistemi; 2 adet şırınga pompası (Şekil 3.3), sodyum aljinat çözeltisini içeren enjektör, havayı içeren enjektör, çift enjeksiyon sistemi aparatı (Şekil 3.4) ve kalsiyum klorür çözeltisinin karıştırıldığı manyetik karıştırıcı elemanlarını içerir.

3.2.4.1. Sistemin kurulum aşamaları

1. Enjektör iç çapı kumpas yardımıyla ölçülerek şırınga pompasının sistemine girilmiştir.

2. Şırınga pompasının üst tarafında bulunan şırınga koyma haznesine enjektör yerleştirildikten sonra kilit mekanizması yardımıyla enjektör sabitlenmiştir.

3. Aljinatı içeren enjektör bir şırınga pompasına, havayı içeren enjektör bir diğer şırınga pompasına takılarak, sabitlenmiştir.

4. Şırınga pompasının akış hızı ayarları yapılmıştır. Akış hızı birimi mL/dk olacak şekilde ayarlanmıştır.

5. Çift enjeksiyon sisteminin parçaları birleştirilerek aparat kullanıma hazır hale getirilmiştir. Manyetik karıştırıcının üst kısmına kalsiyum klorür çözeltisine sodyum aljinat çözeltisinin damlayabileceği şekilde monte edilmiştir.

6. Aljinat çözeltisi dıştaki iğneden, hava içteki iğneden akacak şekilde, enjektörler serum hortumu yardımıyla çift enjeksiyon sistemi aparatının uygun bölmelerine bağlanmıştır. Böylece üretim sisteminin bağlantıları tamamlanmıştır.

7. Kalsiyum klorür çözeltisi manyetik karıştırıcı ile 200 rpm hızda sürekli karıştırılarak, aparatın altına havayı içeren aljinat boncukların kalsiyum klorür çözeltisine damlayacağı şekilde yerleştirilmiştir. Böylece sistemin kurulumu tamamlanmıştır.



Şekil 3.3. Şırınga pompası



Şekil 3.4. Çift enjeksiyon sistemi aparatı

3.2.5. Hava içeren aljinat boncuklar için üretim tekniğinin geliştirilmesi ve optimize edilmesi.

Enjektör iç çapı; dijital kumpas yardımıyla ölçülerek 28.33 mm olarak kaydedilmiştir. Üretim tekniğinin geliştirilmesinde farklı akış hızları, farklı konsantrasyonlarda aljinat çözeltileri, farklı iğne çapları denenerek hava içeren aljinat boncuklar üretilmiştir. Üretilen bu boncukların yarısı oda sıcaklığında 18 saat, diğer yarısı etüvde 50°C de 18 saat kurutularak kurutma yönteminin boncukların boyutu ve saf suda yüzme davranışları üzerine etkisine bakılmıştır. Üretilen boncuklar; şekil, boyut, üretimde standardizasyonun sağlanması (damlayan her boncuğun havayı içermesi ve her boncuğun kalsiyum klorür çözeltisinde (yoğunluk yaklaşık 1,04 g/cm³) yüzmesi) açısından değerlendirilerek akış hızları, konsantrasyon ve iğne çapları optimize edilmiştir. Bu açıdan; %4, %5, %6, %8 ve %10 (a/a) konsantrasyonlarındaki aljinat çözeltileri farklı akış hızlarında ve farklı iğne sistemleriyle denenmiştir. Yapılan optimizasyon çalışmaları kapsamında, konsantrasyon ve iğne sistemlerinde denenilen akış hızları tablolar halinde verilmiş ve yapılan değişiklikler belirtilmiştir. %10 konsantrasyonda aljinat çözeltisi dıştaki iğne 15G, içteki iğne 21G iğne sistemiyle denenerek standart üretim yapılabilecek şekilde aljinatın ve havanın akış hızları bu konsantrasyonda ayarlanmaya çalışılmıştır (Tablo 3.3). %6 konsantrasyonda aljinat çözeltisi 15G-21G (dış-iç), 19G-21G, 21G-21G, 21G-27G iğne

sistemlerinde denenerek akış hızları bu konsantrasyon ve iğne sistemleri için de ayarlanmaya çalışılmıştır. %4 konsantrasyonda aljinat çözeltisi 21G-21G, 21G-27G iğne sistemlerinde denenerek aljinatın ve havanın akış hızı ayarlanmaya çalışılmıştır. %5 konsantrasyon 21G-21G, 21G-27G iğne sistemleriyle, %8 konsantrasyon 15G-21G iğne sistemleriyle bu çalışmada denenmiştir. Bu çalışma için kalsiyum klorür çözeltisinin karıştırılma hızı 200 rpm ve sodyum aljinat çözeltisinin kalsiyum klorür çözeltisine damlama yüksekliği 3 cm olarak sabit tutulmuştur. Enjektör uçlarının uzunluk ve kısalığını ayarlamak veya daha iyi akış elde edebilmek için kesik uçlu enjektör uçları Dremel 8000 çok amaçlı el motoru yardımıyla kesilmiştir ve kesildikten sonra zımparalama işlemi yapılmıştır. Çalışmalar sırasında herhangi bir ısıtma işlemine gerek duyulmamış, bütün denemeler oda sıcaklığında yapılmıştır.

Tablo 3.3. %10 ve %6 konsantrasyonlar ve farklı iğne sistemleri için akış hızları

	Aljinat akış hızı (mL/dk)	Hava akış hızı (mL/dk)
%10, 15G-21G iğne sistemi	1	1
	0,5	2
	0,5	3
	0,5	5
	0,5	8
	0,2	8
	0,2	10
	1,2	10
	1,2	2
İç kanala 21 G enjektör ucu takılması	0,2	2
	0,2	5
	1,2	5
	1,2	6
%6, 15G-21G, içteki iğne 21G enjektör ucu, içteki iğne kesildi	1	1,5
	1	4
	1	1
	0,6	0,7
	0,6	0,6

Tablo 3.4. %6 konsantrasyon 19G-21G iğne sistemi için akış hızları (iç kanalda kesik enjektör ucu kullanıldı, 200 rpm, Damlama Yüksekliği (D.Y): 3cm)

Aljinat akış hızı (mL/dk)	Hava akış hızı(mL/dk)	Aljinat akış hızı (mL/dk)	Hava akış hızı (mL/dk)
0,08	3	0,2	10
0,1	3	0,2	11
0,1	4	0,3	3
0,1	5	0,3	10
0,1	9	0,3	11
0,1	10	0,3	12
0,2	0,8	0,4	0,8
0,2	1	0,4	1
0,2	1,2	0,4	2
0,2	1,5	0,4	10
0,2	2	0,5	1
0,2	3	0,5	2
0,2	4	0,5	3
0,2	5	0,6	0,6
0,2	6	0,6	0,7
0,2	7	0,6	1
0,2	8	0,6	2
0,2	9	0,6	3

Tablo 3.5. %6 konsantrasyon 21G-21G iğne sistemi için
akış hızları (iç kanalda kesik enjektör ucu,
200rpm, D.Y: 3cm)

Aljinat akış hızı (mL/dk)	Hava akış hızı(mL/dk)
0,02	1
0,05	1
0,1	11
0,2	11
0,25	3,5
0,28	5
0,3	2,5
0,3	4,5
0,3	5
0,35	5
0,4	2
0,4	2,5
0,5	2
0,5	2,5
0,5	3
0,5	4
0,5	5
0,5	6
1	5
1,5	5

Tablo 3.6. %4 konsantrasyon 21G-21G iğne sistemi için akış
hızları (iç kanalda kesik enjektör ucu, 200 rpm
D.Y: 3 cm)

Aljinat akış hızı (mL/dk)	Hava akış hızı(mL/dk)	Aljinat akış hızı(mL/dk)	Hava akış hızı(mL/dk)
0,05	1	0,28	5
0,05	1,5	0,35	2,7
0,05	1,8	0,4	2
0,05	3	0,4	3
0,06	1,8	0,45	2,7
0,06	2	0,5	1,8
0,08	2,4	0,5	2
0,08	2,8	0,5	2,5
0,08	4	0,5	2,7
0,09	3	0,6	1,8
0,09	4	0,6	2
0,1	1	0,6	2,5
0,1	4	0,6	3
0,12	4	0,75	3
0,15	4	0,75	4
0,15	5	0,8	2,5
0,2	1	0,8	3
0,2	4	0,8	3,2
0,25	2,7	1	3,2
0,25	3	1	4
0,25	5	1,5	3
0,27	2,7	1,5	3,5
0,27	3	1,5	4
0,28	3		

Tablo 3.7. %5 konsantrasyon ve 21G-21G iğne sistemi için akış hızları (iç kanalda kesik enjektör ucu kullanıldı, 200 rpm, D.Y: 3 cm)

Aljinat akış hızı(mL/dk)	Hava akış hızı(mL/dk)	Aljinat akış hızı (mL/dk)	Hava akış hızı (mL/dk)	Aljinat akış hızı(mL/dk)	Hava akış hızı(mL/dk)
0,02	2,5	0,18	2,5	0,4	6
0,02	3,5	0,2	3	0,42	5,6
0,02	4	0,2	4	0,42	5,8
0,02	5	0,2	4,5	0,42	6
0,03	2,5	0,2	5	0,44	6
0,03	5	0,22	5,5	0,44	6,2
0,04	2,5	0,25	2,5	0,44	6,4
0,05	2,5	0,25	5	0,45	5,8
0,05	3	0,25	5,5	0,45	6
0,06	2	0,25	5,8	0,45	6,5
0,06	2,5	0,25	6	0,46	6
0,05	3	0,25	6,2	0,48	6,2
0,06	3,5	0,28	1,5	0,48	6,4
0,07	3,5	0,28	5,5	0,5	3
0,08	2,5	0,28	6,5	0,5	5
0,08	3,5	0,3	3	0,5	6
0,08	4	0,3	5	0,5	6,2
0,09	2,5	0,3	5,5	0,5	6,5
0,09	3	0,3	6	0,52	6,2
0,1	3	0,35	6,2	0,52	6,4
0,1	4	0,35	6,4	0,54	6,4
0,1	5	0,4	3	0,64	6,4
0,15	4	0,4	5	1	2,5
0,15	5	0,4	5,6		

Tablo 3.8. %4 ve %5 konsantrasyon ve 21G-27G iğne sistemi için akış hızları

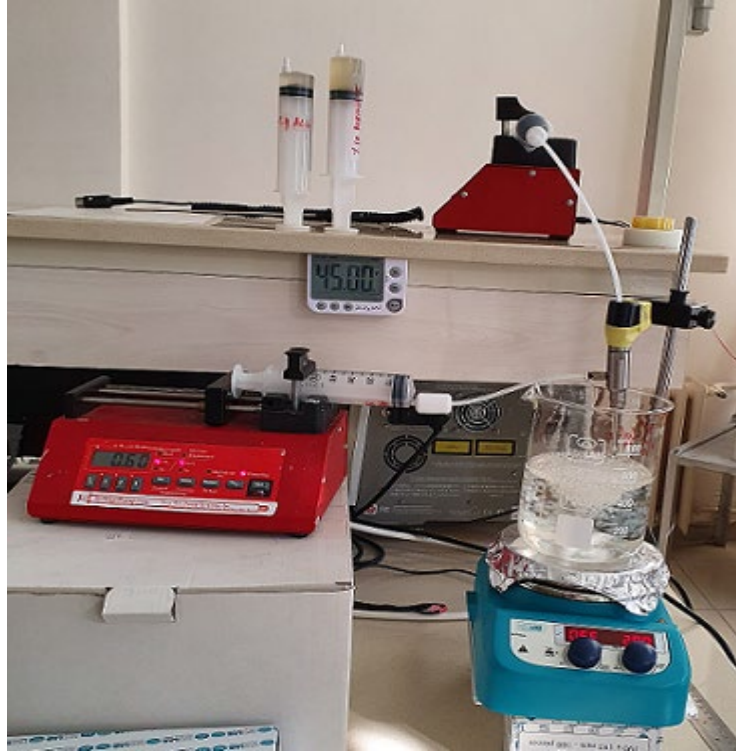
	Aljinat akış hızı(mL/dk)	Hava akış hızı (mL/dk)
%4 aljinat, 21G-27G, dıştaki enjektör ucunun boyu kısaltıldı, içteki iğne kesildi, 200 rpm, damlama yüksekliği 3cm	0,4	0,15
	0,4	0,2
	0,4	0,25
	0,4	0,3
	0,4	0,4
	0,4	0,5
	0,4	0,6
	0,5	0,25
	0,5	0,25
%5 aljinat, aynı iğne sistemi	0,5	0,2
	0,5	0,15

Tablo 3.9. %8 konsantrasyon ve 15G-21G iğne sistemi için akış hızları (iç kanalda kesik enjektör ucu, 200 rpm, D.Y: 3 cm)

Aljinat akış hızı (mL/dk)	Hava akış hızı (mL/dk)	Aljinat akış hızı (mL/dk)	Hava akış hızı (mL/dk)
0,2	5	0,42	4
0,2	8	0,5	2
0,3	5	0,5	3
0,3	6	0,5	3,8
0,3	8	0,5	4
0,3	9	0,5	4,8
0,3	10	0,5	8
0,38	6	0,5	10
0,4	3	0,6	2
0,4	3,8	0,6	3
0,4	4	0,6	4
0,4	4,8	0,6	8
0,4	5	0,6	9
0,4	6	0,6	10
0,4	7	0,7	8
0,4	8	0,7	9
0,4	10	0,7	10
0,42	3,8		

3.2.6. Hava içeren aljinat boncukların üretilmesi

Havanın tutulduğu aljinat boncuklar; iyonotropik jelasyon yöntemi ile üretilmiştir. Bu yöntemle bağlı kalmakla birlikte çift enjeksiyon sistemi aparatı kullanılarak havayı enkapsüle eden aljinat boncuklar manyetik karıştırıcı tarafından 200 rpm de sürekli karıştırılan 500 mL %5 (a/h) kalsiyum klorür çözeltisine 3 cm yükseklikten damlatılmıştır. Bu aparatı kullanmanın amacı; içten akan havanın dıştan akan aljinat polimeri tarafından enkapsüle edilmesini sağlamaktır. Şekil 3.5’ de hava içeren aljinat boncuklar elde etmek için üretim sistemi gösterilmektedir. Şekil 3.6’ da içine hava dolan aljinat damlacığı görülmektedir. Kalsiyum klorür çözeltisini içeren beher sıvının yüzeyi üretilen boncuklarla kaplandığı zaman, önceden üretilen boncuklar ile yeni damlayan boncukların birleşmelerini önlemek için; kalsiyum klorür çözeltisini ihtiva eden başka bir beher ile değiştirilmiştir. Boncuklar sıvı yüzeyinden bir süzgeç yardımıyla toplanmıştır ve üretilen hava içeren boncuklar saf su ile 3 kere yıkanmıştır. Boncukların yarısı oda sıcaklığında, yarısı etüvde 50°C’de 18 saat boyunca kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan boncuklardan numuneler alınarak 15 mL’lik santrifüj tüplerinde etiketlenerek saklanmıştır.



Şekil 3.5. Hava içeren aljinat boncuklar üretmek için üretim sistemi



Şekil 3.6. Hava içeren aljinat boncukların üretilmesi

3.2.7. *In vitro* yüzme çalışmaları

Kurutma işleminden sonra aljinat boncukların hava içerip içermediğini belirlemek veya boncuklar küçülünce havanın aljinat boncukların yüzmesi üzerine etkisinin kalıp kalmayacağını göstermek için ilk önce saf suda yüzme çalışmaları yapılmıştır. Bir miktar boncuk saf suya bırakılmıştır ve boncukların yüzüp yüzmediği veya gecikme süreleri olan boncukların (battıktan sonra yüzeye çıkıyorlarsa) olup olmadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca yüzme çalışmaları 37°C de 500 mL 0,1 N HCl çözeltisinde, manyetik karıştırıcıda 200 rpm karıştırma hızında yapılmıştır. Şekil 3.7' de üretim sonlandırıldıktan sonra başarılı bir şekilde havanın boncukların içine dolmasının sonucu olarak, hava içeriği dolayısıyla kalsiyum klorür çözeltisinin yüzeyinde kalan aljinat boncuklar gösterilmiştir.



Şekil 3.7. Kalsiyum klorür çözeltisinde yüzen hava içeren aljinat boncuklar

3.2.8. İlaç yüklü hava içeren aljinat boncukların üretilmesi

2 g amoksisilin trihidrat 48 g saf suya kabın çeperlerinde etkin madde kalmayacak şekilde yavaşça eklenmiştir. 200 rpm hızında karıştırılan saf su-ilaç karışımına yavaş yavaş 2g sodyum aljinat eklenmiştir. Daha sonra sodyum aljinat çözünene kadar, mekanik karıştırıcıda 1000 rpm’de karıştırılmıştır. İki farklı bileşimde ilaç polimer karışımı hazırlanmıştır (Tablo 3.10.). Bu polimer ilaç karışımı 50 mL’lik enjektöre aktarılmıştır. Bu işlemlerden önce amoksisilinin su ile temas süresini azaltmak için sistem önceden kurulmuş ve hazır hale getirilmiştir (bk. 3.2.4.1.) ve 5 g/100 mL konsantrasyonda olacak şekilde uygun miktarda kalsiyum klorür tartılarak 500 mL saf suda çözdürülmüştür. İlaç polimer karışımı hazırlandıktan sonra ilaç polimer karışımını içeren enjektör sisteme takılarak üretim başlatılmıştır. İlaç polimer çözeltisi konsantrasyonu ve akış hızı, havanın akış hızı, iğne sistemleri ilaç yüklü olmayan hava içeren deneylerden elde edilen sonuçlardan yola çıkılarak ilaç yüklü hava içeren boncuk sistemleri üretmek için optimize edilmiştir ve daha sonraki çalışmalara optimize edilen işlem

ve formülasyon parametreleri ile üretilen boncuk formülasyonu kullanılarak devam edilmiştir. Deneyler sırasında karıştırma hızı (200 rpm), damlama yüksekliği (3 cm) ve kalsiyum klorür konsantrasyonu (%5, a/h) sabit tutulmuştur. İlaç yüklü boncuklar, etüvde 50°C’de 18 saat veya desikatörde 48 saat kurutulmuştur.

Tablo 3.10. İlaç yüklü hava içeren yüzen boncuk formülasyonlarının hazırlanmasında kullanılan polimer ilaç karışımlarının bileşimi

Formülasyon	Saf su miktarı(g)	Sodyum aljinat miktarı (g)	Amoksisilin miktarı (g)
F1	48	2	2
F2	47	3	4

3.2.9. Amoksisilin trihidratın UV Spektroskopisi

1 mg/mL olacak şekilde amoksisilin trihidrat sodyum sitrat çözeltisinde (2g/100mL) çözdürülmüştür. Bu stok çözeltiden 100 µL alınarak 3 mL’ye tamamlanmıştır ve 200-400 nm aralığında maksimum ve temiz pik verdiği dalga boyu belirlenmiştir. Ultraviyole spektrumları Thermo Fisher Scientific spektrofotometrede kuvarz küvetler kullanılarak alınmıştır.

3.2.10. Ultraviyole spektroskopisi ile kalibrasyon grafiğinin çizilmesi

Amoksisilin trihidratın hem sodyum sitrat çözeltisinde hem de kalsiyum klorür çözeltisinde standart eğrisi çizilmiştir. Sodyum sitrat çözeltisi 2g/100 mL konsantrasyonda olacak şekilde hazırlanmıştır. Kalsiyum klorür çözeltisi 5g/100mL konsantrasyonda olacak şekilde hazırlanmıştır. 1 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde amoksisilin trihidratın sodyum sitratta ve kalsiyum klorürde stok çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan bu stok çözeltiden 10, 20, 40, 60, 80, 100 µg/mL konsantrasyonlarında çözeltiler elde edilmiştir. Sodyum sitrat çözeltisi kör olarak kullanılarak UV spektrometrede 272 nm’de bu konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleri yardımıyla kalibrasyon doğrusu çizilmiş ve R^2 değeri bulunmuştur. Aynı işlemler kalsiyum klorür çözeltisi için de yapılmıştır.

3.2.11. Analitik yöntem validasyonu

3.2.11.1. Doğrusallık

Amoksisilin trihidratın %2 (a/h) konsantrasyondaki sodyum sitrat çözeltisinde 1mg/mL konsantrasyonda stok çözeltisi hazırlandı. Stok çözeltiden seyreltmeler yapılarak 10, 20, 40, 60, 80, 100 µg/mL konsantrasyonlarında çözelti elde edildi. Konsantrasyonlara karşılık absorban değerleriyle standart doğru çizilmiş ve denklemi bulunmuştur. Ayrıca amoksisilin trihidratın 0.1 N HCl (pH 1.2) çözeltisinde 1g/mL olacak şekilde stok çözeltisi hazırlanmıştır. Aynı işlemler amoksisilin trihidratın 0.1N HCl ile hazırlanan çözeltisi için de yapılmıştır. 0.1 N HCl çözeltisinde amoksisilin trihidratın 10-100 µg/mL arasındaki konsantrasyonları için standart doğru çizilmiş ve denklemleri bulunmuştur.

3.2.11.2. Tekrar edilebilirlik

Amoksisilin trihidrat için tekrar edilebilirlik çalışması sodyum sitrat ve 0.1 N HCl çözeltisinde yapılmıştır. Amoksisilin trihidratın sodyum sitrat çözeltisinde 1mg/mL konsantrasyonunda stok çözeltisi hazırlanmıştır. Stok çözeltiden 10, 20, 40, 60, 80, 100 µg/mL konsantrasyonlarında örnekler hazırlanmıştır. Bu belirli konsantrasyonda hazırlanan örneklerden ard arda altı kez ölçüm alınmıştır. Aynı işlemler 0.1N HCl çözeltisi için de yapılmıştır. Ortalama, standart sapma, bağlı standart sapma hesaplanmıştır.

3.2.12. Amoksisilin trihidratın saf suda ve 0.1 N HCl çözeltisinde çözünürlüğünün saptanması

Amoksisilin trihidratın suda çözünürlük değerlerinin literatürde 1-10 mg/mL arasında olduğu bildirilmesine rağmen, çözünürlük deneyinin yapıldığı sıcaklık ve pH koşulları kesin olarak bildirilmemiştir (Thambavita et al., 2017). Amoksisilin trihidratın saf suda ve ilaç salım çalışmasının 0.1 N HCl çözeltisinde yapılması planlandığından 0.1 N HCl (pH 1.2) çözeltisinde, çözünürlüğünü saptamak için oda sıcaklığında çözünürlük deneyi yapılmıştır. 200 mg amoksisilin trihidrat 10

mL saf suya eklenmiştir. Saf suda 20 mg/mL konsantrasyonda 3 tane örnek hazırlanmıştır. 500 mg amoksisilin trihidrat 10 mL 0.1N HCl çözeltisinde eklenmiştir. 50 mg/mL konsantrasyonunda 3 tane örnek hazırlanmıştır. Hazırlanan bu örnekler yatay çalkalayıcıda, oda sıcaklığında 48 saat, 200 rpm'de çalkalanmıştır. 48 saatin sonunda tüm örnekler 15000 G'de 15 dakika, 25°C'de santrifüjlenmiştir. Supernatant kısım hızlıca alınarak 272 nm'de spektrofotometrik olarak amoksisilin trihidrat miktarı belirlenmiştir. Amoksisilin trihidratın çok nemli ortamda hidroliz olmasından dolayı çözünürlük deneyi sonikatör yardımı ile işlem hızlandırılarak yapılmıştır. 200 mg amoksisilin trihidrat 10 mL saf suya eklenerek 3 tane örnek hazırlanmıştır. Ayrıca 500 mg amoksisilin trihidrat 10 mL 0.1 N HCl çözeltisine ilave edilerek 3 tane örnek hazırlanmıştır. Tüm örnekler, 1 dk vortekslendikten sonra probe sonikatörde %100 güç 5 döngüde 30 saniye sonikasyona tabi tutulmuştur. Daha sonra 15000 G'de 15 dakika 25°C'de santrifüjlenmiştir. Supernatant kısımdan hızlıca örnek alınarak amoksisilin trihidrat konsantrasyonu 272 nm'de UV spektroskopisi ile belirlenmiştir.

3.2.13. Hava içeren aljinat boncuklara yüklenen ilaç miktarının belirlenmesi

Hava içeren amoksisilin trihidrat yüklü boncuk formülasyonu üretmek için polimer-ilaç çözeltisi akış hızı, hava akış hızı ve iğne sistemleri optimize edilmiştir. Tablo 4.1'de verilen işlem parametrelerinde üretim yapılmıştır. Boncukların etkin madde içeriği ve polimer içeriği Tablo 3.10'da gösterilmiştir.

3 mL etkin madde- polimer çözeltisi 5 g/100 mL konsantrasyonunda 150 mL kalsiyum klorür çözeltisine damlatılmıştır. Yüzen boncuklar toplanmış ve 3 kere distile su ile yıkanmıştır. Üretim üç kere tekrarlanmıştır. Yıkanan ıslak boncuklar 40 mL sodyum sitrat çözeltisinde 30 dakika vortekslenerek çözdürülmüştür ve F1 formülasyonu, balon jojede sodyum sitrat çözeltisi ile 50 mL'ye tamamlanmıştır. F2 formülasyonu ise balon jojede 100 mL'ye tamamlanmıştır. Daha sonra gerekli seyreltmeler yapılarak amoksisilin trihidrat miktarı 272 nm'de UV spektroskopisi ile belirlenmiştir. Ayrıca kalsiyum klorür çözeltisine geçen amoksisilin trihidrat miktarı belirlenmiştir. % enkapsülasyon aşağıda verilen formül kullanılarak hesaplanmıştır.

% Enkapsülasyon=Teorik ilaç miktarı/Deneysel ilaç miktarı*100

3.2.14. İstatiksel Analiz

Tüm verilerin istatiksel analizi GraphPad Prism 8 programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin istatiksel değerlendirilmesi uygun görülen yerlerde t-test kullanılarak yapılmıştır. Deneysel veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.



4.SONUÇLAR ve TARTIŞMA

4.1. Hava İçeren Aljinat Boncuklar İçin Üretim Tekniğinin Geliştirilmesi ve Optimize Edilmesi

Bu çalışmada; formülasyonların mide sıvısında yüzmeleri yoluyla ilaçların midede kalış süresini arttırmak amacıyla havayı içeren aljinat boncuklar üretmek için üretim tekniği geliştirilmiştir. Yapılan denemeler sonucunda havanın aljinat çözeltisi tarafından enkapsüle edildiği formülasyonlar üretilmekle birlikte, üretimde standardizasyonu sağlamak amacıyla konsantrasyon, akış hızları ve iğne sistemleri optimize edilmiştir. İç kanaldan hava, dış kanaldan polimer çözeltisi verilerek elde edilen havanın enkapsüle edildiği aljinat boncuklar jelleşme banyosuna damlatılarak, iyotropik jelasyon yöntemi ile üretilmiştir. Basit damlama yöntemi ile aljinat boncukların üretilmesi işleminde; aljinat konsantrasyonu, çapraz bağlama maddesi miktarı, karıştırma hızı, iğnenin iç çapı ve akış hızı gibi formülasyon parametreleri optimize edilmelidir. Bütün bu parametreler partikül büyüklüğü, şekli ve morfolojisini etkileyen başlıca faktörlerdir (Agüero et al., 2017). Boncuk parçacık büyüklüğü ve morfolojisi aljinat çözeltisinin viskozitesine, iğnenin iç çapı, aljinatın çıkış akış hızı ve iğne ucunun jelleşme banyosunun yüksekliğine bağlı olarak değişebilir. Parçacık küreselliğini, iğne ucu ve jelleşme banyosu arasındaki mesafe etkilemektedir (Ching et al., 2017).

Yüzen gastroretentif sistemler; düşük yoğunlukları sayesinde ($< 1,004 \text{ g/cm}^3$) uzun süre mide içeriğinin üzerinde kalarak, ilacın sürekli salınmasını sağlarlar. Bu sistemler, özellikle gastrointestinal hareketliliği olumsuz etkilemedikleri için ilgi çekmektedir. Dünya çapında ticarileştirilen ve pazarlanan çok sayıda yüzen dozaj formunun bulunması bu sistemlerin üstünlüğünü doğrulamaktadır (Kotreka and Adeyeye, 2011). İlaçların gastrik kalış süresini gastrik sıvılar üzerinde yüzme yoluyla arttıran yüzen sistemler; çok üniteli sistemler ve tek üniteli sistemler olarak üretilmiştir. Gastroretentif yüzen sistemler; efervesan ve efervesan olmayan sistemler olarak sınıflandırılmaktadır (Arora et al., 2005; Singh and Kim, 2000). Çok üniteli sistemlerin monolitik olanlara göre birçok avantajı bulunmaktadır. Çok birimli sistemler; daha

öngörülebilir ilaç salım kinetiği, daha az mukozal hasar riski ve farklı salım profillerine sahip ünitelerin birlikte uygulanması gibi avantajlar sunmaktadır (Iannucceli et al., 1998). Düşük yoğunluklu malzemelerin kullanılması, şişme, hidrokolloid materyallerin jelleşmesi veya gaz üretimi ve gazın tutulması yoluyla yüzen bir gastroretentif sistem tasarlanabilir (Eberle et al., 2014; Iannucceli et al., 1998). Ancak, gaz veya jel oluşumuna dayanan gastroretentif sistemlerin, mide sıvısında yüzmesi için zamana ihtiyaç vardır ve bu zaman içerisinde dozaj formu işlevini yerine getiremeden mideden boşaltılabilir (Iannucceli et al., 1998). Bu nedenle, yoğunluğu 1' den düşük eksipyanlar, dozaj formunun hemen yüzmesini sağladığından, formülasyonlarının geliştirilmesi için tercih edilmektedir (Eberle et al., 2014). Hava bölmesi içeren çok birimli sistem, emülsiyon çözücü difüzyon yöntemiyle hazırlanan içi boş mikroküreler (mikrobalonlar), düşük yoğunluklu köpük tozu içeren mikropartiküller, emülsiyon jelasyon yöntemi ile hazırlanan boncuklar gibi farklı çalışma prensibine sahip çok üniteli yüzen sistemler geliştirilmiştir (Meka et al., 2008). Çok üniteli gastroretentif sistemlere hava bölmesinin dahil edilmesi için ilginç bir yaklaşım Iannucceli ve arkadaşları (1998) tarafından önerilmiştir. Iannucceli ve arkadaşları (1998) kalsiyum aljinat veya kalsiyum aljinat:polivinil alkol (PVA) membrandan bir hava bölmesi yardımıyla ayrılmış kalsiyum aljinat çekirdekten oluşan kaplanmış boncuklar tasarlamışlardır. Yüzen çok üniteli bir sistem olan içi boş mikroküreler, mikropartikül içinde merkezi bir boşluk olmasından dolayı iyi yüzer özelliklere sahiptirler ancak içi boş mikrokürelerin (mikrobalon) üretiminde organik çözücüler kullanılmaktadır (Kumar et al., 2016). Ayrıca boncuklar, mikrokürelere göre daha yüksek ilaç yükleme kapasitelerine sahiptir (Dey et al., 2016). Ancak, yüzen sistemlerin en büyük dezavantajı işlevlerini yerine getirebilmeleri için midede sıvı varlığına ihtiyaç duymalarıdır (Singh and Kim, 2000).

Kurutma yönteminin boncukların boyutu ve yüzme davranışları üzerine etkisine bakmak için üretilen boncuklar 50°C 'de etüvde veya oda sıcaklığında 18 saat kurutulmuştur. Deneysel çalışmalar sonucunda; %4 konsantrasyon, 21G-27G iğne sistemlerinde üretilen aljinat akış hızının 0,5 mL/dk, havanın akış hızının 0,25 mL/dk olduğu değerlerde standardizasyon sağlanmakla birlikte, bu parametreler kullanılarak üretilen aljinat boncukların şekil, boyut, görünüş ve saf

suda yüzme davranışları yönünden uygun olduğu bulunmuştur ve bundan sonraki çalışmalar için bu değerlerden yola çıkılarak havayı içeren ilaç yüklü aljinat boncukların üretimi yapılmıştır. Etüvde kurutulan boncukların odada kurutulan boncuklara göre renk olarak daha sarımsı ve boyutların daha küçük olduğu gözlemlenmiştir. Bundan sonraki çalışmalar için boncuk boyutunu küçültmek için etüvde kurutmanın daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Denemelere %10 (a/a) aljinat çözeltisi ile başlanmıştır. Bu konsantrasyon ilk olarak dıştaki ve içteki iğne çelik enjektör iğne olmak üzere 15G-21G iğne sistemi ile denenmiştir. Bu konsantrasyon ve iğne sisteminde denenilen akış hızları Tablo 3.3'de verilmekle birlikte, standart üretim elde edilememiştir. Yapılan denemeler sırasında %10 (a/a) konsantrasyonda aljinat çözeltisinin üretim işlemi için yüksek viskoziteye sahip olduğu, havanın bu konsantrasyonda boncukların içinde enkapsüle edilemediği gözlemlenmiştir. Bu nedenle yapılan denemeler sırasında aljinat çözeltisinin akış hızı yavaşlatılmış, havanın akış hızı arttırılmıştır. Havanın akış hızı arttırılmasına rağmen, bu konsantrasyon ve iğne sisteminde başarılı bir üretim elde edilememiştir. Daha sonra içteki 21G çelik enjektör iğne içeriye daha uzun bir iğne kullanmak amacı ile 21G enjektör ucu (yeşil) ile değiştirilmiştir. Bu iğne sistemiyle yapılan denemeler de havanın enkapsüle edildiği aljinat boncuklar üretmede başarısızlık ile sonuçlanmıştır. Havanın bu konsantrasyonda aljinat çözeltisinin çok fazla viskoz olması nedeniyle enkapsüle edilemediği sonucuna varılmıştır. Ayrıca %10 konsantrasyonda üretilen boncukların küresel olmadıkları gözlemlenmiştir. Bu nedenle %6 (a/a) konsantrasyon ile denemelere geçilmiştir.

%6 (a/a) konsantrasyon ilk olarak 15G-21G iğne sistemi ile denenmiştir. Ancak içteki 21G kesik uçlu yeşil enjektör ucu daha düzgün bir akış elde etmek için kesilmiş ve zımparalanmıştır. Bu iğne sistemi ve konsantrasyonda havanın boncuklara dolduğu gözlemlenmekle birlikte, hava ve aljinat akış hızının 0,6 mL/dk olduğu değerde havanın damlayan her boncuğa dolduğu standart üretim elde edilebilmiştir. Başarılı bir sonuç alınmasına karşın; bu iğne sistemiyle üretilen boncukların boyutunun büyük olması sebebiyle, dıştaki 15G iğne yerine daha ince bir iğne kullanılmasına karar verilmiştir. Üretilen boncukların kapsüle doldurulması planlandığından, boncukların boyutunun küçültülmesi gerektiği düşünülmüştür. Bu nedenle, dıştaki 15G iğne daha ince olan 19G çelik enjektör

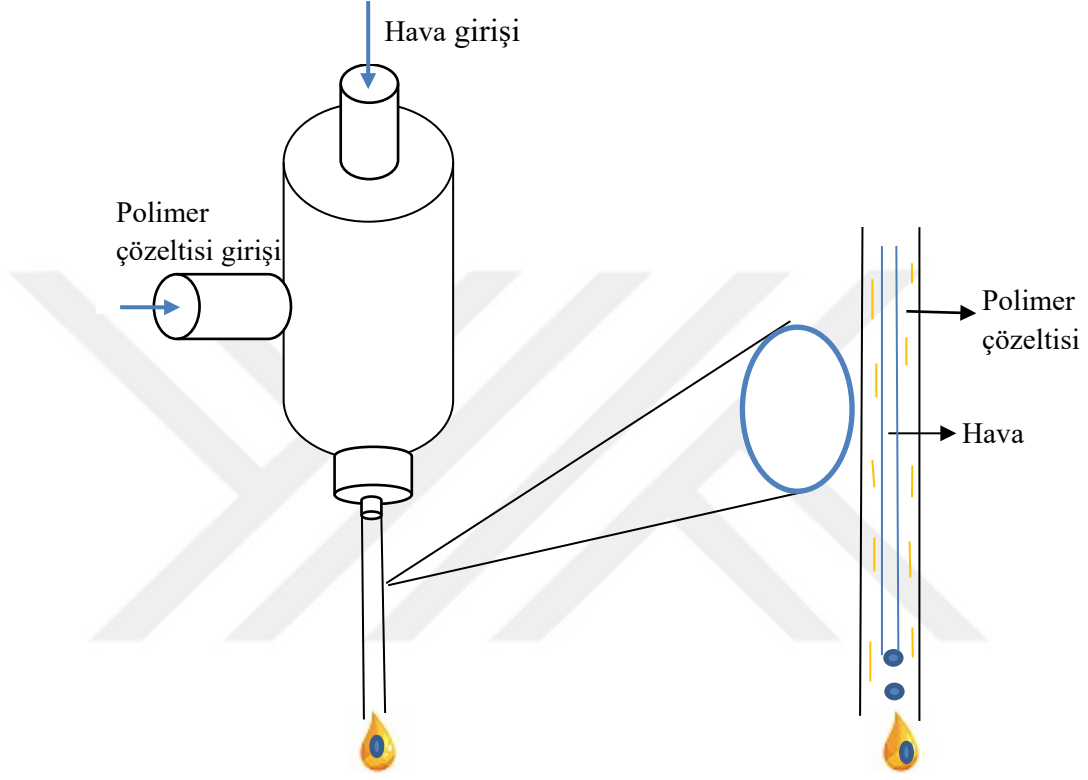
iğne ile değiştirilmiştir. İçteki iğne 21G enjektör ucu olmakla birlikte, bu enjektör ucu kesilerek kullanılmıştır. %6 konsantrasyon ve 19G-21G iğne sisteminde akış hızları ayarlanmaya çalışılmış, bu akış hızları Tablo 3.4'te verilmiştir. Bu iğne sistemi ve konsantrasyonda; denemelere 15G-21G iğne sistemiyle başarılı sonuç aldığımız değer olan havanın ve aljinatın akış hızı 0,6 mL/dk olan değer ile başlanmıştır. Ancak 19G-21G iğne sisteminde; havanın ve aljinatın akış hızları 0,6 mL/dk olduğunda başarılı sonuçlar elde edilememiş, boncuklara havanın dolmadığı gözlemlendiğinden havanın akış hızı arttırılmıştır. Havanın akış hızı arttırılmasına rağmen; istenilen sonuç elde edilememiş, aljinat çözeltisinin hızının düşürülmesi bu sistem için uygun görülmüştür. Havanın hızının çok yüksek olduğu değerlerde >5 mL/dk, aljinat akış hızının havanın akış hızına göre çok yavaş olduğu değerlerde bile başarılı bir üretim elde edilememiştir. Bu sistem için havanın yüksek hızlarda verilmesine rağmen boncuklara dolmadığı, bunun yerine sistemden aljinat boncukların içine balon şeklinde dolmak yerine sistemden toplu halde patlayarak çıktığı gözlemlenmiş veya çift enjeksiyon sisteminin içerisinden kaçtığı düşünülmüştür. Bu iğne sistemi ve konsantrasyonda da başarılı sonuçlar elde edilememiş, bu konsantrasyon bir de 21G-21G iğne sistemiyle denenmiştir. %6 konsantrasyon ve iğne sistemi için akış hızları Tablo 3.5'de verilmiş olup, bu sistem için de benzer sorunlar ile karşılaşmıştır. Bu sistem için havanın akış hızının 11 mL/dk, aljinatın akış hızının 0,2 mL/dk olduğu değerlerde bile aljinat boncukların bazılarına havanın dolduğu bazılarına havanın dolmadığı gözlemlenmiştir. Sisteme çok fazla hava verilmesine rağmen; havanın boncukların içine dolmayıp püskürerek dışarı çıktığı gözlemlenmiştir.

%6 konsantrasyon ve 15G-21G iğne sisteminde 0,6 mL/dk akış hızlarında damlayan her boncuğun içine hava dolması açısından iyi sonuçlar alınmasından dolayı aynı iğne sisteminde %8 aljinat çözeltisi denenmiştir. %8 aljinat çözeltisi için akış hızları Tablo 3.9'de verilmiş olup, bu konsantrasyon ve iğne sisteminde başarılı bir üretim elde edilememiştir. Boncuklara havanın dolmadığı gözlemlendiğinden aljinat akış hızında çok ufak değişiklikler yapılmış, buna karşılık havanın akış hızı giderek arttırılmıştır. Havanın akış hızı arttırılmasına rağmen başarılı sonuçlar alınamadığından; aljinat çözeltisi ve havanın akış hızları düşürülmüştür.

21G-21G iğne sistemi ayrıca %4 ve %5 konsantrasyon ile denenmiştir ve bu konsantrasyonlar için denenen akış hızları sırasıyla Tablo 3.6 ve Tablo 3.7’de verilmiştir. Benzer problemlerle bu sistemde de karşılaşmıştır. Bu nedenle; konsantrasyonun sistemin davranışını etkilemediği düşünülebilir. Tüm yapılan bu gözlemlere ve denemelere dayanarak sistemin içerisinde hava ile aljinatın karşılaşmasını kısaltmak ve kolaylaştırmak için ve havanın sistemden kaçmasını önlemek için iç kanalda daha uzun bir iğne kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır. İçteki iğne dıştaki iğnenin içine ulaşacak uzunlukta böylece iç içe iğne sistemleri olacak şekilde ayarlanmıştır. Havanın küçük baloncuklar şeklinde aljinat boncukların içine dolmasını sağlamak için iç kanalda daha ince bir iğne kullanılması gerektiği düşünülmüştür. Ayrıca aljinat ve havanın karşılaşma süresini kısaltmak için dıştaki iğne mümkün olduğunca kısaltılmıştır. Aksi durumda düzensiz akış olduğu, içeride yol alan hava kabarcıklarının birleşebildiği gözlenmiştir. Yukarıda açıklanan nedenlerle denemelere içteki iğnenin daha uzun ve ince, dıştaki iğnenin kısa tutulduğu iğne sistemleri kullanılarak devam edilmiştir. Bu sebeplerden dolayı içeriye 27 G enjektör ucu takılmış, kesik uçlu olduğu için daha düzgün akış elde etmek amacıyla ucu kesilmiştir. Dışarıda; boncuk boyutunu küçük tutmak için 21G enjektör ucu boyunu kısaltmak amacıyla kesilerek kullanılmıştır. İğne sisteminde yapılan bu değişiklikler ile %4, %5 ve %6 (a/a) konsantrasyonlarında sodyum aljinat çözeltileri kullanılarak havayı enkapsüle eden aljinat boncuklar üretilmiş ve değerlendirilmiştir.

Yukarıda anlatıldığı şekilde değişiklikler yapılan 21G-27G iğne sistemi; %4 ve %5 konsantrasyonda aljinat çözeltileri ile denenmiştir ve denenen akış hızları Tablo 3.8’de verilmiştir. %4 konsantrasyon için aljinat akış hızı 0,4 mL/dk, havanın akış hızı 0,25 mL/dk olduğu değerlerde havanın bazı boncuklara dolduğu bazılarına dolmadığı gözlemlenmiştir ve havanın akış hızı arttırılmıştır. Aljinat akış hızının 0,5 mL/dk, havanın akış hızının 0,25 mL/dk olduğu değerlerde her boncuğa havanın dolduğu gözlemlenmekle birlikte iyi sonuçlar alınmıştır. %5 konsantrasyonda aljinat akış hızı 0,5 mL/dk, havanın akış hızı 0,15 mL/dk yapıldığında standart üretim yapılabilecek değerlere ulaşılmıştır. %6 konsantrasyon ve modifiye edilmiş 21G-27G iğne sistemiyle yapılan denemede aljinat akış hızının 0,50 mL/dk, hava akış hızının 0,20 mL/dk olduğu değerlerde havanın damlayan her boncuğun içine dolduğu başarılı bir üretim elde edilmiştir.

%6,%5, %4 a/a konsantrasyonda sodyum aljinat çözeltileri ile değişiklikler yapılmış 21G-27G iğne sistemi kullanılarak havayı enkapsüle eden aljinat boncuklar başarılı bir şekilde üretilmiştir. Şekil 4.1’de iç içe iğne sistemleri kullanılarak hava içeren boncuk tipi ilaç taşıyıcı sistemlerin üretimi gösterilmektedir.



Şekil 4.1. İç içe iğne sistemleri ile hava içeren boncuk tipi ilaç taşıyıcı sistemlerin üretilmesi

Çalışmalara başlamadan önce içten akan çözeltinin dıştan akan çözeltiden daha düşük akış hızında verilmesi gerektiği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda çok fazla yoğun olmayan aljinat çözeltilerinde (%4,%5 ve %6) bile havanın boncukların içine giremediğini gözlemlemekle birlikte, havanın akış hızının artırılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ancak keserek değişiklikler yaptığımız 21G-27G iğne sistemlerinde her üç konsantrasyon değerinde (%4, %5 ve %6) içten akan akışkanın (hava) daha yavaş olduğu denemelerde başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu durum konsantrasyonun havayı enkapsüle eden aljinat boncuklar için üretim tekniği geliştirilmesinde kullanılan iğne sistemleri kadar etkili olmadığını düşündürebilir. Ancak konsantrasyon; boncukların hava içeriğini dolayısıyla görünüşlerini ve şekillerini etkilemektedir. Ayrıca; boncukların hava

içeriğine bağlı olarak çalışmanın başarısını belirleyen en önemli kriter olan boncukların yüzme davranışlarını etkileyebilir.

4.2. *In Vitro* Yüzme Çalışmaları

%6 konsantrasyonda, 15G-21G iğne sistemi kullanılarak aljinat çözeltisi ve havanın akış hızının 0,6 mL/dk olarak ayarlandığında üretilen hava içeren aljinat boncuklar ile 0,1 N HCl 37°C'de 200 rpm karıştırma hızında yüzme çalışmaları yapılmıştır. Yüzme gecikme süresine (lag time) sahip boncukların olmadığı gözlemlenmekle birlikte, hava içeren aljinat boncuklar HCl çözeltisinde 24 saat boyunca yüzmüştür. Ayrıca oda sıcaklığında HCl çözeltisinde bırakılan hava içeren aljinat boncukların 14 gün sonunda hala yüzdüğü görülmüştür. Bundan dolayı HCl çözeltisinde aljinat boncukların bozulmadığı yorumu yapılabilir.

%4, %5 ve %6 aljinat çözeltileri ile değişiklikler yapılmış 21G-27G iğne sistemleriyle üretilen etüvde kurutulmuş hava yüklü aljinat boncuklar saf suda yüzdürülmüştür. Hava içeren boncukların çoğu saf suda yüzmekle birlikte; bazı boncukların batıp daha sonra yüzeye çıktıkları yüzme gecikme zamanına sahip boncukların olduğu üç farklı konsantrasyon değerinde gözlemlenmiştir.

Bir çalışmada, matris polimeri olarak hidroksipropilmetilselüloz ve gaz üretim ajanı olarak sodyum bikarbonat kullanılarak sefaleksinin yüzen tabletleri formüle edilmiş ve bu tabletler; yüzme gecikme süresi, yüzme süresi, *in vitro* ilaç salımı açısından değerlendirmiştir. Geliştirilen formülasyonların 12 saatten uzun bir süre yapay gastrik sıvısında yüzdüğü bildirilmektedir. Formülasyonların yüzme gecikme süresinin değişken olduğu ancak sodyum bikarbonat miktarının artmasının yüzme gecikme süresini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca yüzmeye yardımcı bir madde olan stearyl alkol ilavesinin tabletlerin yoğunluğunu ve yüzme gecikme süresini azalttığı bildirilmektedir (Yin et al., 2013).

Bir çalışmada, famotidinin çok birimli yüzen gastroretentif sistemi tasarlanmış, bu amaçla; karaciğer yağı içeren kalsiyum aljinat boncuklar üretilmiştir. Yağ içermeyen boncukların 0.1 N HCl (pH 1.2) çözeltisinde hemen battığı, %20 (a/a) miktarında yağ içeren boncukların hemen yüzdüğü ve

mükemmel yüzme yeteneği gösterdikleri bildirilmektedir (Satishbabu et al., 2010). Ayçiçek yağı içeren matris polimeri olarak sodyum aljinat ve hidroksipropilmetilselüloz, kaplama polimeri olarak kitosan kullanılan iyonik jelasyon yöntemi ile hazırlanan tüm formülasyonların, asidik ortama (0.1 N HCl) yerleştirildikten sonra 46.3 sn içinde yüzdüğü, polimer ve yağ konsantrasyonundan bağımsız olarak ortamda 24 saatten uzun bir süre yüzer kaldıkları bulunmuştur (Dey et al., 2016). Ancak; geliştirdiğimiz, hava içeren aljinat boncuk formülasyonlarının yüzme gecikme zamanına sahip olmadan 0.1 N HCl çözeltisinde hemen yüzdükleri gözlemlenmiştir.

4.3. İlaç Yüklü Hava İçeren Aljinat Boncukların Üretilmesi

İç kanaldan hava, dış kanaldan polimer çözeltisi verilerek havanın enkapsüle edildiği yüzer sistemler üretilmiştir. Bu bağlamda ilaç yüklü olmayan hava içeren boncuklar üretmek için yapılan çalışmalarda % 4 ve %5 konsantrasyonda aljinat çözeltisi için en uygun akış hızları, iğne sistemleri belirlenmiştir (Bölüm 4.1). %4 konsantrasyon için polimer çözeltisinin akış hızı 0,5 mL/dk, hava akış hızının 0,25 mL/dk, %5 konsantrasyon için polimer çözeltisinin akış hızı 0,5 mL/dk, hava akış hızının 0,15 mL/dk ve her iki konsantrasyon için iğne sisteminin 21G-27G (dış-iç) olduğu durumda her damlacığın içine havanın dolduğu boncuklar üretilmiştir (bk. Tablo 3.8.). Amoksisilin trihidrat suda az çözünür olduğundan, aljinat çözeltisinde süspande halindedir. 21G-27G iğne sistemi ile yapılan denemelerde iğnelerin tıkanmasından dolayı ilaç yüklü yüzer boncuklar üretimi için 19G-27G iğne sistemleri denenmiştir. Tablo 4.1' de gösterildiği gibi, 19G-27G iğne sistemiyle F1 formülasyonu için ilaç-polimer çözeltisinin akış hızı 0,5 mL/dk, hava akış hızı 0,5 mL/dk olduğunda ilaç yüklü hava içeren boncuklar başarıyla üretilmiştir. Aynı iğne sistemi ile F2 formülasyonu için yapılan denemelerde, ilaç polimer çözeltisi akış hızı 0,5 mL/dk, hava akış hızı 0,6 mL/dk olduğunda hava içeren ilaç yüklü boncuklar elde edilmiştir. F1 ve F2 formülasyonunda yer alan maddeler ve miktarları Tablo 3.10' da verilmektedir. Üretilen tüm boncukların kalsiyum klorür çözeltisinin yüzeyinde kaldığı gözlemlenmiştir. Amoksisilin trihidratın kalsiyum klorür çözeltisine hızlı bir şekilde difuze olmasından dolayı ilaç yüklü aljinat boncuklar her 6 dakikada bir kalsiyum klorür çözeltisinin yüzeyinden toplanmıştır. Bunun için 5g/100 mL konsantrasyonda 500 mL

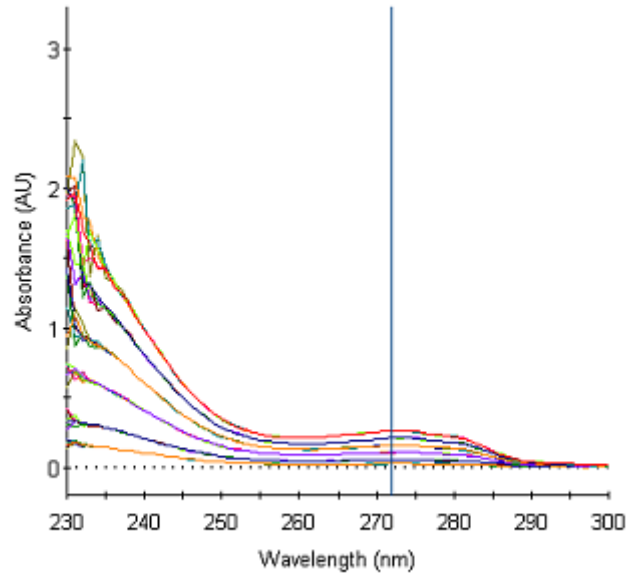
kalsiyum klorür içeren iki beher dönüşümlü olarak kullanılmıştır. İlaç yüklü boncukların etüvde kurutulduğunda yeşil renk almasından dolayı, ilaç yüklü boncuklar desikatörde 48 saat kurutulmuştur.

Tablo 4.1. Optimize edilen işlem parametreleri

Formülasyon	İlaç-polimer karışımı akış hızı (mL/dk)	Hava akış hızı (mL/dk)	İğne sistemi
F1	0,5	0,5	19G-27G
F2	0,5	0,6	19G-27G

4.4. Amoksisilin Trihidratın UV Spektroskopisi Taraması

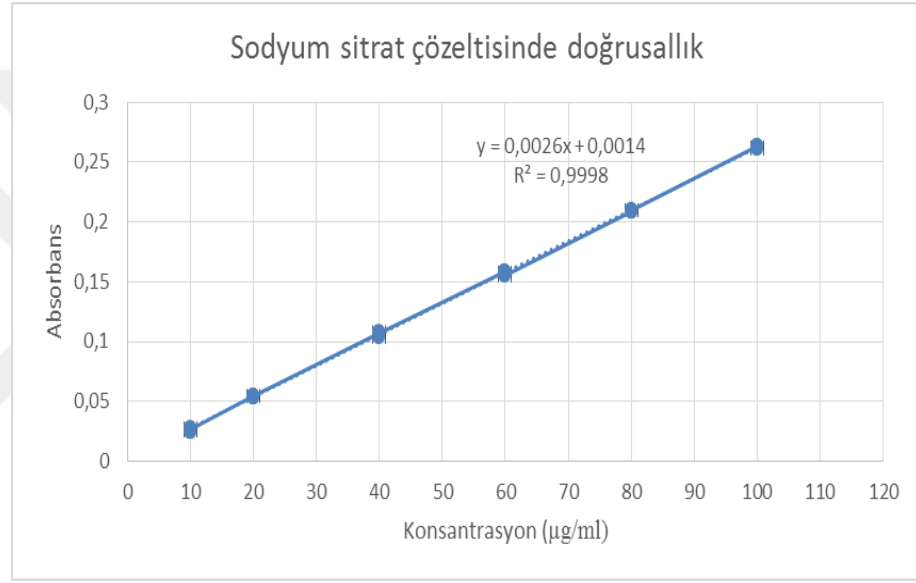
Amoksisilin trihidratın sodyum sitrat çözeltisinde maksimum absorbans verdiği dalga boyu 272 nm olarak belirlenmiştir (Şekil 4.2). Bu değer; amoksisilin trihidrat kapsülleri için USP'nin önerdiği analitik yöntem ile uyumludur (Thambavita et al., 2017).



Şekil 4.2. Amoksisilin trihidratın UV spektrumu

4.5. Ultraviyole Spektroskopisi ile Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi

Bölüm 3.2.10' da anlatıldığı gibi amoksisilin trihidratın hem sodyum sitratta hem de kalsiyum klorürde 272 nm dalga boyunda kalibrasyon grafiği çizilmiştir. 10 ile 100 µg/mL konsantrasyonları arasında sodyum sitrat çözeltisinde R^2 'nin 1'e yakın olduğu ve kalibrasyon grafiğinin (Şekil 4.3) doğrusal olduğu tespit edilmiştir. Amoksisilin trihidratın kalsiyum klorür çözeltisinde çizilen kalibrasyon grafiğinde (Şekil 4.4.) 10 ile 100 µg/mL konsantrasyonları arasında R^2 'nin 1'e yakın olduğu ve kalibrasyon grafiğinin doğrusal olduğu tespit edilmiştir.

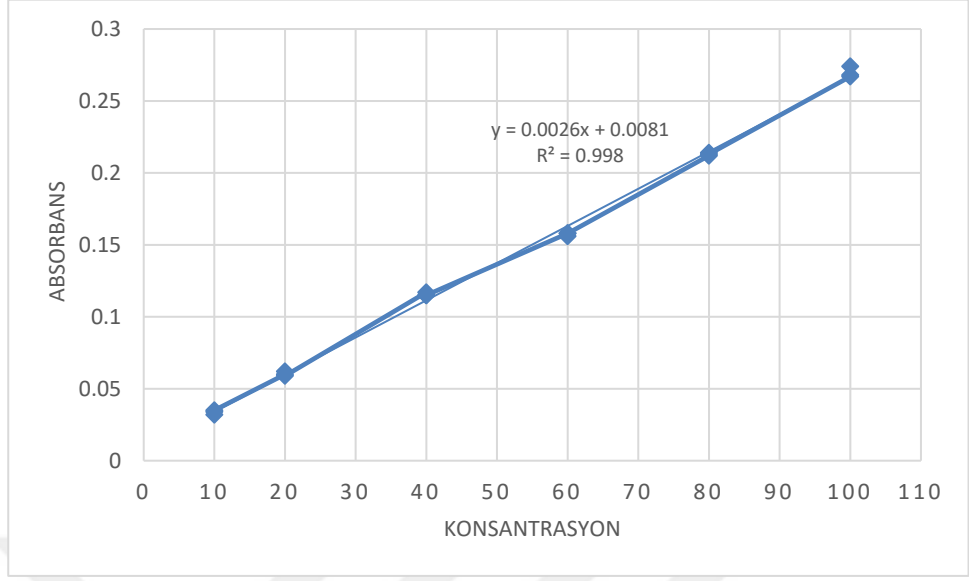


Şekil 4.3. Amoksisilin trihidratın 272 nm dalga boyunda sodyum sitrat çözeltisinde kalibrasyon grafiği

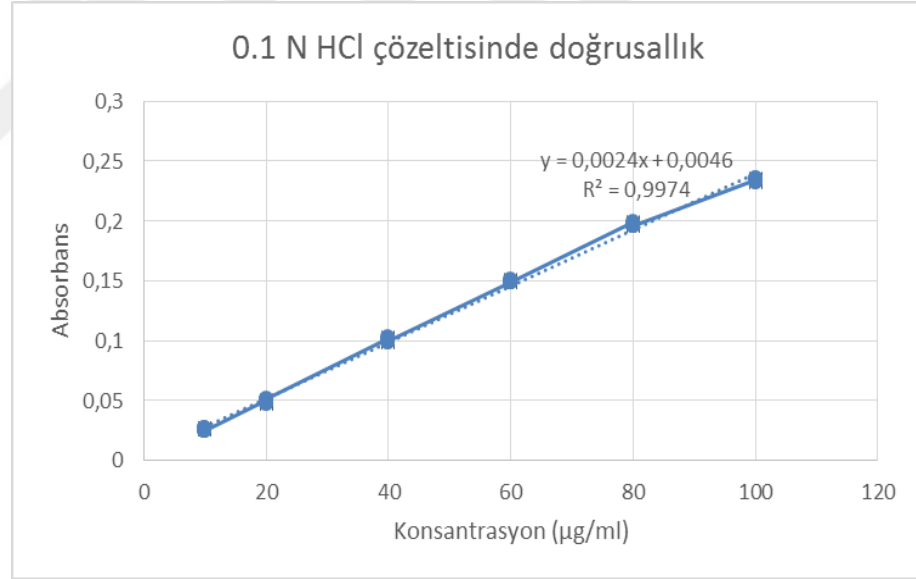
4.6. Analitik Yöntem Validasyonu

4.6.1. Doğrusallık

Bölüm 3.2.11.1'de belirtildiği gibi doğrusallık çalışması sodyum sitrat ve 0.1N HCl asit çözeltisinde yapılmıştır. Sodyum sitrat çözeltisi için kalibrasyon grafiği Şekil 4.3'de gösterilmiştir ve R^2 değeri 0,9998 olarak bulunmuştur. 0.1N HCl çözeltisinde doğrusallık grafiği Şekil 4.5'de verilmiştir ve R^2 değeri 0,9974 olarak bulunmuştur.



Şekil 4.4. Amoksisilin trihidratın 272 nm dalga boyunda kalsiyum klorür çözeltisinde kalibrasyon grafiği



Şekil 4.5. Amoksisilin trihidratın 272 nm'de 0.1N HCl çözeltisinde kalibrasyon grafiği

4.6.2. Tekrar edilebilirlik

3.2.11.2'de anlatılan yöntem kullanılarak, her konsantrasyon için ard arda 6 kez ölçüm alınması yoluyla elde edilen değerler, sodyum sitrat ve 0.1 N HCl çözeltisi için sırasıyla Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te verilmiştir. Sodyum sitrat çözeltisi ve 0.1N HCl çözeltisi olmak üzere 2 farklı ortamda tekrar edilebilirlik

çalışması yapılmıştır. Bağlı standart sapma sodyum sitrat çözeltisinde 10 µg/mL konsantrasyonu için hesaplanan hariç diğer tüm konsantrasyonlar için %2'den küçüktür. 0.1N HCl çözeltisinde 10 ve 20 µg/mL konsantrasyonlar için hesaplanan değerler hariç %2'den azdır.

Tablo 4.2. Sodyum sitrat çözeltisinde tekrar edilebilirlik sonuçları

Örnek No	Konsantrasyon (µg/mL)	Absorbans (272 nm)	Örnek No (1-6)	
1	10	0,025	Ortalama	0,026333
2	10	0,027		
3	10	0,026	Standart sapma	0,001211
4	10	0,025		
5	10	0,028	Bağıl standart sapma (%)	4,59896
6	10	0,027		
			Örnek No (7-12)	
7	20	0,055	Ortalama	0,0545
8	20	0,054		
9	20	0,054	Standart sapma	0,00055
10	20	0,055		
11	20	0,054	Bağıl standart sapma	1,005
12	20	0,055		
			Örnek No (13-18)	
13	40	0,107	Ortalama	0,1065
14	40	0,108		
15	40	0,106	Standart sapma	0,00138
16	40	0,104		
17	40	0,107	Bağıl standart sapma	1,29428
18	40	0,107		
			Örnek No (19-24)	
19	60	0,158	Ortalama	0,15717
20	60	0,157		
21	60	0,158	Standart sapma	0,00117
22	60	0,157		
23	60	0,158	Bağıl standart sapma	0,74383
24	60	0,155		
			Örnek No(25-30)	
25	80	0,209	Ortalama	0,2095
26	80	0,21		
27	80	0,21	Standart sapma	0,00055
28	80	0,209		
29	80	0,209	Bağıl standart sapma	0,26144
30	80	0,21		
			Örnek No (31-36)	
31	100	0,263	Ortalama	0,26233
32	100	0,263		
33	100	0,261	Standart sapma	0,00082
34	100	0,262		
35	100	0,262	Bağıl standart sapma	0,31124
36	100	0,263		

Tablo 4.3. 0.1N HCl çözeltisinde tekrar edilebilirlik sonuçları

Örnek No	Konsantrasyon (µg/mL)	Absorbans (272nm)	Örnek No (1-6)	
1	10	0,027	Ortalama	0,02617
2	10	0,025		
3	10	0,026	Standart sapma	0,00098
4	10	0,027		
5	10	0,027	Bağıl standart sapma	3,75742
6	10	0,025		
			Örnek No (7-12)	
7	20	0,05	Ortalama	0,04933
8	20	0,047		
9	20	0,048	Standart sapma	0,00151
10	20	0,05		
11	20	0,05	Bağıl standart sapma	3,05178
12	20	0,051		
			Örnek No (13-18)	
13	40	0,102	Ortalama	0,10067
14	40	0,098		
15	40	0,103	Standart sapma	0,00175
16	40	0,101		
17	40	0,1	Bağıl standart sapma	1, 73959
18	40	0,1		
			Örnek No (19-24)	
19	60	0,149	Ortalama	0,1495
20	60	0,149		
21	60	0,149	Standart sapma	0,00084
22	60	0,151		
23	60	0,15	Bağıl standart sapma (%)	0,55964
24	60	0,149		
			Örnek No (25-30)	
25	80	0,199	Ortalama	0,19683
26	80	0,196		
27	80	0,197	Standart sapma	0,00117
28	80	0,197		
29	80	0,196	Bağıl standart sapma (%)	0,59393
30	80	0,196		
			Örnek No (31-36)	
31	100	0,234	Ortalama	0,234
32	100	0,234		
33	100	0,233	Standart sapma	0,00141
34	100	0,235		
35	100	0,232	Bağıl standart sapma (%)	0,60436
36	100	0,236		

4.7. Amoksisilin Trihidratın Saf Suda ve 0.1N HCl Çözeltisinde Çözünürlüğünün Saptanması

Bölüm 3.2.12’de açıklandığı gibi amoksisilin trihidratın saf suda (Tablo 4.4.) ve 0.1N HCl çözeltisinde (Tablo 4.5.) çözünürlük çalışması yapılmıştır. Amoksisilin trihidrat suda bozunan bir madde olduğu için çözünürlük çalışması, hemen etkin maddenin doymuş çözeltisini elde etmek amacıyla su ile temas süresini mümkün olduğunca kısaltmak için sonikatör kullanılarak da yapılmıştır.

Tablo 4.4. Amoksisilin trihidratın saf suda yatay çalkalayıcı sonikatör ile yapılan çözünürlük çalışması verileri

	Çözünürlük (mg/mL)					
	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3	Ortalama	Standart sapma	Bağıl standart sapma
Yatay çalkalayıcı	2,8546	2,756	2,7666	2,7924	0,0541	0,0194
Sonikatör	3,284	3,0133	3,28	3,1924	0,1551	0,0486

Yatay çalkalayıcıda yapılan çözünürlük çalışmasında amoksisilin trihidratın oda sıcaklığında saf suda çözünürlüğü $p=0,0135$ ($p<0,05$) olduğundan anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Bunun nedeni amoksisilin trihidratın 48 saat boyunca suda bozulması olabilir. Ayrıca literatürde amoksisilin trihidratın suda çözünürlüğü bir çalışmada 3,43 mg/mL olarak bildirilmektedir (Thambavita ., 2017). Sonikatörle yapılan çözünürlük deneyi sonuçlarının literatürde bildirilen değere daha yakın olduğu görülmektedir.

Yatay çalkalayıcı ve sonikatör kullanılarak oda sıcaklığında 0.1 N HCl çözeltisinde yapılan çözünürlük çalışmasında $p=0,5514$ ($p>0,05$) olduğundan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yatay çalkalayıcıda yapılan çözünürlük çalışmasında amoksisilin trihidratın 0.1N HCl çözeltisinde 24 saatten sonra yeşil renk aldığı ancak çözünmeyen etkin maddenin renginin değişmediği gözlemlenmiştir (Şekil 4.6.) (Thambavita et al., 2017).

Tablo 4.5. Amoksisilin trihidratın 0.1N HCl çözeltisinde yatay çalkalayıcı ve sonikatör ile yapılan çözünürlük çalışması verileri

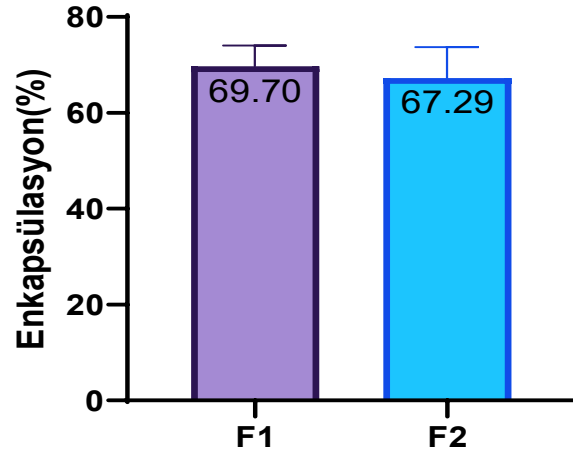
Çözünürlük (mg/mL)						
	örnek 1	örnek 2	örnek 3	Ortalama	Standart sapma	Bağıl standart sapma
Yatay çalkalayıcı	39,2	28,4266	30,3466	32,6577	5,7465	0,1759
Sonikatör	35,2533	35,56	33,72	34,8444	0,9858	0,0283



Şekil 4.6. 0.1 N HCl çözeltisinde renk değişimi

4.8. Hava İçeren Aljinat Boncuklara Yüklenen İlaç Miktarının Belirlenmesi

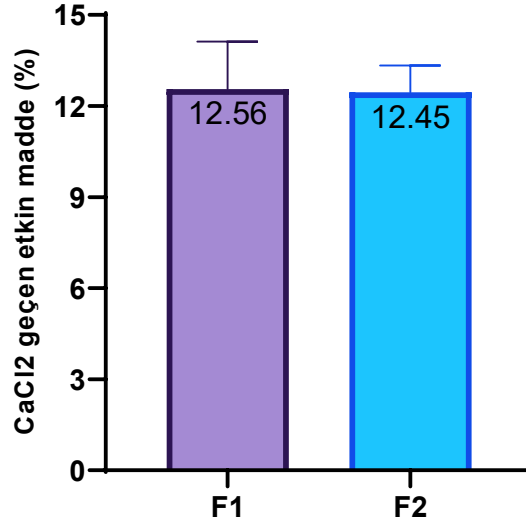
3.2.13’de anlatıldığı şekilde boncuklara yüklenen ilaç miktarı belirlenmiştir. Amoksisilin trihidratın kalsiyum klorür çözeltisine geçişini sınırlamak için kalsiyum klorür çözeltisinin hacmi 150 mL’ye düşürülmüştür. F1 ve F2 konsantrasyonlar için % enkapsülasyon değerleri Şekil 4.7’ de verilmiştir. Ayrıca ilaç yüklü boncukların sodyum sitrat çözeltisinde hepsinin yüzdüğü gözlenmiştir (Şekil 4.8). Kalsiyum klorür çözeltisine geçen amoksisilin trihidrat miktarı (%) Şekil 4.9’da verilmiştir.



Şekil 4.7. F1 ve F2 formülasyonları için % enkapsülasyon grafiği



Şekil 4.8. Sodyum sitrat çözeltisinde yüzen ilaç yüklü boncuklar



Şekil 4.9. CaCl₂ çözeltisine geçen % etkin madde miktarı

Şekil 4.7’de görüldüğü gibi % etkin madde enkapsülasyonu için F1 ve F2 formülasyonları arasında $p=0,62$ ($p>0,05$) olduğundan istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Amoksisilin trihidrat karışımında süspande formunda olduğundan, F2 formülasyonunu oluşturan ilaç polimer karışımı yoğun olduğundan, F2 formülasyonunda çökmesinin daha yavaş olması beklenmesi nedeniyle enkapsülasyonun daha yüksek olması beklenmektedir. Ancak sonuçlarda görüldüğü gibi anlamlı fark olmamasının, F2 formülasyonunu oluşturan karışımın daha viskoz olmasından dolayı sistemden akışının zor olması nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Etkin maddenin yaklaşık %12,5’u her iki formülasyonda kalsiyum klorür çözeltisine geçtiğinden kaybedilmektedir. F1 ve F2 formülasyonları için dış faza geçen amoksisilin trihidrat miktarı açısından $p=0,923$ ($p>0,05$) olduğundan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kaybedilen etkin maddenin büyük bir kısmının; damlacık çözeltiyle temas ettiğinde jelleşme başlangıcında CaCl₂ çözeltisine geçtiği düşünülmektedir. Her iki formülasyon için, enkapsülasyon ve çözeltiye geçen miktarlara bakıldığında %100’e ulaşamadığı açıkça görülmektedir. Amoksisilin trihidratın nemli ortamda bozulması, ilacın süspande formda olmasından dolayı çökmesi veya çift enjeksiyon sistemi içinde akışın zor olması gibi nedenlerin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir.

Bir çalışmada, model ilaç olarak verapamil HCl kullanılmış, oldukça gözenekli bir malzemeden (hidrofobik polipropilen köpük tozu) ve bir polimerden (Eudragit RS, etilselüloz veya polimetil metakrilat) oluşan bir sistemde çözücü buharlaştırma yöntemi kullanılarak bir sistem üretilmiştir. Bu sistem, yüksek bir enkapsülasyon ve iyi *in vitro* yüzme özellikleri göstermiştir. Çoğu durumda, kapsülleme verimliliğinin %100'e yakın olduğu bulunmuştur. İlacın çözünmüş ve amorf bir yapıda mikropartikül matrisinde dağıldığı gözlenmiştir (Streubel et al., 2003). Karaciğer yağı kullanılarak hazırlanan famotidinin farklı yüzen boncuk formülasyonları için ilaç tutulma etkinliğinin %29,3 ile %55,2 arasında değiştiği bildirilmektedir (Satishbabu et al., 2010).

Dey ve arkadaşları (2016) matris polimerleri olarak sodyum aljinat ve hidroksipropilmetilselüloz (HPMC) ve kaplama polimeri olarak kitosan kullanarak ayçiçek yağı içeren amoksisilin trihidratın yüzen ve mukoadhezif boncuk formülasyonlarını iyonik jelasyon yöntemi ile geliştirmişlerdir. İlaç tutma etkinliğinin formülasyonların bileşimine bağlı olarak 55.19 ± 4.25 ile 90.90 ± 2.50 arasında değiştiği bulunmuştur.

5. GENEL SONUÇLAR

Bu çalışmada; ilk kez iç kanaldan hava dış kanaldan aljinat çözeltisi verilerek yüzen hava içeren boncuk tipi gastroretentif sistemler üretmek için teknik geliştirilmiştir. Bu amaçla; polimer konsantrasyonu ve akış hızı, hava akış hızı ve iğne sistemleri denenmiş ve optimize edilmiştir. İlk olarak havayı içeren boş boncuk formülasyonları üretilmiştir. %6 konsantrasyon 15G-21G iğne sistemleri ile denendiğinde, polimer çözeltisi ve hava akış hızının 0,6 mL/dk olduğunda havanın damlayan her boncuğa dolduğu bir üretim elde edilmiştir. Ancak 15G-21G iğne sistemiyle üretilen boncukların büyük olması nedeniyle boncuk boyutunu küçültmek için bu iğne sistemleri daha ince iğneler ile değiştirilmiştir. Daha düzgün akış elde etmek amacıyla değişiklikler yapılan 21G-27G iğne sistemleri, %4, %5, %6 aljinat konsantrasyonları ile denendiğinde havanın her boncuğa dolduğu üretim yapılmakla birlikte, daha küçük, hava içeren boş boncuk formülasyonları başarıyla üretilmiştir. Boş boncuk formülasyonu üretmek için optimize edilen parametrelerden yola çıkarak ilaç yüklü boncuk formülasyonları üretmek için denemelere geçilmiştir. İlaç yüklü hava içeren boncuk formülasyonlarının üretiminde 19G-27G iğne sistemi kullanılmıştır. Dolayısıyla bu iğne sistemi ile ilaç yüklü formülasyonlar üretmek için en uygun akış hızları bulunmuş ve hava içeren amoksisilin trihidrat yüklü yüzen boncuklar başarıyla üretilmiştir. En uygun işlem parametrelerinin belirlenmesinden sonra, boncuklarda enkapsüle edilen ilaç miktarı saptanmıştır. İki farklı formülasyon için enkapsülasyon değerleri $69,70 \pm 4,36$ ve $67,29 \pm 6,44$ olarak bulunmuştur. Ayrıca üretilen hava içeren ilaç yüklü boncukların gecikme süresi olmadan hepsinin sodyum sitrat çözeltisinde ve kalsiyum klorür çözeltisinde yüzdüğü gözlemlenmiştir.

Bu çalışmada; hava içeriğinden dolayı yoğunluğu düşük, yüzen çok üniteli boncuk tipi gastroretentif ilaç taşıyıcı sistemler üretmek için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemin başlıca üstünlükleri, kısa işlem süresi, ısıtma soğutma işlemlerini içermemesi, toksik organik çözücüler içermemesi ve bu yöntemle üretilen formülasyonların yüzme gecikme süresine sahip olmamasıdır. Literatürde yüzen gastroretentif sistemler efervesan ve efervesan olmayan sistemler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Efervesan sistemlerin en büyük

dezavantajı, gaz oluşumuna dayalı sistemler olduğundan bu sistemlerin yüzme gecikme zamanına sahip olmasıdır. Dolayısıyla bu süre içerisinde dozaj formunun mideden işlevini yerine getiremeden boşaltılma ihtimali vardır. Bu nedenle düşük yoğunluklu eksipiyonlar kullanılarak üretilen sistemler yüzme gecikme zamanına sahip olmamalarından dolayı ilgi çekmektedir.

Bu çalışmada; hava içeren yüzen boncuk tipi gastroretentif sistem üretmek için yöntem geliştirmeye odaklanılmıştır. İleriki çalışmalarda, formülasyon ve işlem parametrelerin boncuk tipi sistemlerin *in vitro* yüzme davranışlarını, ilaç tutma verimliliği ve *in vitro* salım gibi parametreleri nasıl etkilediğine bakılması geliştirilen sistemin ve formülasyonun ticari kullanıma sunulması için önemli bir adım olacaktır. Ayrıca üretilen yüzen sistemin *in vivo* etkinliği ileri çalışmalar ile değerlendirilebilir. Özellikle suda çözünür ilaçlar olmak üzere ilaç kaybını önlemek ve enkapsülasyon değerlerini arttırmak için formülasyona hidrofobik polimerler katılabilir. Geliştirdiğimiz yöntemin; gastroretentif sistemler için aday etkin maddelerin yüzen sistemlerinin tasarımı yapılmasında faydalı olacağı düşünülmektedir. Geliştirilen yöntemin farklı materyallerin enkapsülasyonu için kullanılabileceği ve literatürde yer alan enkapsülasyon yöntemlerine alternatif olabileceği öngörülmektedir. İç ve dış kanaldan farklı polimer ilaç çözeltileri verilerek çok katlı sistemlerin tasarımında geliştirdiğimiz yöntem alternatif bir yöntem olarak düşünülebilir ancak etkinliğinin araştırılması gerekmektedir.

Hava içeren gastroretentif boncuk formülasyonu üretmek için *H. pylori* eradikasyon tedavisinde kullanılan amoksisilin trihidrat model ilaç olarak seçilmiştir. Antibiyotiklerin midede kalış süresinin kısa olması ve mide asidinde bozunmalarından dolayı, enfeksiyonun olduğu bölgede etkili terapötik konsantrasyona ulaşmak için, *H.pylori* tedavisinde yüksek dozlarda antibiyotik kullanılmaktadır. Mevcut tedaviler buna rağmen başarısız olmakta, yüksek dozlarda antibiyotik kullanımı yan etkiler ve antibiyotik direnci ile ilgili problemleri beraberinde getirmektedir. Gastroretentif sistemler, terapötiklerin midede kalış süresini arttırdığından daha düşük antibiyotik konsantrasyonları enfeksiyonu ortadan kaldırmada etkili olabilir. Üretilen formülasyonlar terapötik etkinliği ve antibiyotik biyoyararlanımını arttırarak yan etkilerin ve antibiyotik direnci ile ilgili problemlerin üstesinden gelebilir. Geliştirilen yöntemle üretilen

hava içeren yüzen formülasyonların *H. pylori* tedavisinde etkin, ekonomik ve güvenilir bir tedavi alternatifi olması beklenmektedir. Geliştirdiğimiz yöntemin yüzen gastroretentif sistemlerin geliştirilmesi üzerine literatüre yenilik getirmesi, daha etkin ve güvenilir formülasyon geliştirilmesine yönelik çalışmalara katkı sağlaması ve yeni yaklaşımlara ışık tutması beklenmektedir.



KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abdelbary, A. A., Elsayed, I. and Elshafeey, A. H., 2015,** Design and development of novel lipid based gastroretentive delivery system: response surface analysis, in vivo imaging and pharmacokinetic study, *Drug Delivery*, 22(1), 37-49 pp.
- Abou el Ela, A. F., Hassan, M. A. and El-Maraghy, D. A., 2014,** Ketorolac tromethamine floating beads for oral application: Characterization and in vitro/in vivo evaluation, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22, 349-359 pp.
- Acharya, S., Patra, S. and Pani, N. R., 2014,** Optimization of HPMC and carbopol concentrations in non-effervescent floating tablet through factorial design. *Carbohydrate Polymers*, 102, 360-368 pp.
- Adebisi, A. O., Laity, P. R. and Conway, B. R., 2014,** Formulation and evaluation of floating mucoadhesive alginate beads for targeting *Helicobacter pylori*, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67, 511-524 pp.
- Agüero, L., Zaldivar-Silva, D., Pena, L. and Dias, M. L., 2017,** Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review, *Carbohydrate Polymers*, 168, 32-43 pp.
- Ahmed, M. M., El-Rasoul, S. A., Auda, S. H. and Ibrahim, M. A., 2013,** Emulsification/internal gelation as a method for preparation of diclofenac sodium-sodium alginate microparticles, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21, 61-69 pp.
- Akhond, M., Absalan, G. and Ershadifar, H., 2015,** Highly sensitive colorimetric determination of amoxicillin in pharmaceutical formulations based on induced aggregation of gold nanoparticles, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 143, 223-229 pp.
- Arora, S., Gupta, S., Narang, R. K. and Budhiraja, R. D., 2011,** Amoxicillin Loaded Chitosan-Alginate Polyelectrolyte Complex Nanoparticles as Mucopenetrating Delivery System for H. Pylori, *Sci Pharm*, 79, 673-694 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Arora, S., Ali, J., Ahuja, A., Khar, R.K. and Baboota, S.,** 2005, Floating Drug Delivery Systems, *AAPS PharmSciTech*, 6(3), 372-390 pp.
- Awasthi, R. and Kulkarni, G. T.,** 2013, Development and characterization of amoxicillin loaded floating microballoons for the treatment of Helicobacter pylori induced gastric ulcer, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8, 174-180 pp.
- Awasthi, R. and Kulkarni, G. T.,** 2016, Decades of research in drug targeting to the upper gastrointestinal tract using gastroretention technologies: where do we stand?, *Drug Delivery*, 23(2), 378-394 pp.
- Bang, C. S. and Baik, G. H.,** 2014, Attempts to enhance the eradication rate of Helicobacter pylori infection, *World Journal of Gastroenterology*, 20(18), 5252-5262 pp.
- Bansal, S., Beg, S., Asthana, A., Garg, B., Asthana, G. S., Kapil, R. and Singh, B.,** 2016, QbD-enabled systematic development of gastroretentive multiple-unit microballoons of itopride hydrochloride, *Drug Delivery*, 23(2), 437-451 pp.
- Bardonnet, P., Faivre, V., Pugh, W., Piffaretti, J. and Falson, F.,** 2006, Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of Helicobacter pylori, *Journal of Controlled Release*, 111, 1-18 pp.
- Bera, H. and Kumar, S.,** 2018, Diethanolamine-modified pectin based core shell composites as dual working gastroretentive drug-cargo, *International Journal of Biological Macromolecules*, 108, 1053-1062 pp.
- Bera, H., Kandukuri, S. G., Nayak, A. K. and Boddupalli, S.,** 2015, Alginate-sterculia gum gel-coated oil-entrapped alginate beads for gastroretentive risperidone delivery, *Carbohydrate Polymers*, 120, 74-84 pp.
- Burkitt, M. D., Duckworth, C. A., Williams, J. M. and Pritchard, D. M.,** 2017, Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models, *Disease Models & Mechanisms*, 10, 89-104 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Camilleri, M.**, 2016, Gastric motility and gastric emptying, John Wiley & Sons, Ltd., Minnesota, 348-366p.
- Chang, C-H., Huang, W-Y., Lai, C-H., Hsu, Y-M., Yao, Y-H., Chen, T-Y., Wu, J-Y., Peng, S-F. and Lin, Y. H.**, 2011, Development of novel nanoparticles shelled with heparin for berberine delivery to treat *Helicobacter pylori*, *Acta Biomaterialia*, 7, 593-603 pp.
- Chen, Y-C., Ho, H-O., Lee, T-Y. and Sheu, M-T.**, 2013, Physical characterizations and sustained release profiling of gastroretentive drug delivery systems with improved floating and swelling capabilities, *International Journal of Pharmaceutics*, 441, 162-169 pp.
- Chey, W. D., Leontiadis, G. I., Howden, C. W. and Moss, S. F.**, 2017, ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection, *The American Journal of Gastroenterology*, 112, 112-238 pp.
- Ching, S. H., Bansal, N. and Bhandari, B.**, 2017, Alginate gel particles- A review of production techniques and physical properties, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(6), 1133-1152 pp.
- Choi, B., Park, H., Hwang, S. and Park, J.**, 2002, Preparation of alginate beads for floating drug delivery system: effects of CO₂ gas-forming agents, *International Journal of Pharmaceutics*, 239, 81-91 pp.
- Chuah, S-K., Tsay, F-W., Hsu, P-I. and Wu, D-C.**, 2011, A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy, *World Journal of Gastroenterology*, 17(35), 3971-3975 pp.
- Dalaty, A. A., Karam, A., Najlah, M., Alany, R. G. and Khoder, M.**, 2016, Effect of non-cross-linked calcium on characteristics, swelling behaviour, drug release and mucoadhesiveness of calcium alginate beads, *Carbohydrate Polymers*, 140, 163-170 pp.
- Debraekeleer, A. and Remaut, H.**, 2018, Future perspective for potential *Helicobacter pylori* eradication therapies, *Future Microbiology*, 13(6), 671-687 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Dey, S. K., De, P. K., De, A., Ojha, S., De, R., Mukhopadhyay, A. K. and Samanta, A.,** 2016, Floating mucoadhesive alginate beads of amoxicillin trihydrate: A facile approach for *H. pylori* eradication, *International Journal of Biological Macromolecules*, 89, 622-631 pp.
- Eberle , V. A., Schoelkopf, J., Gane, P. A., Alles, R., Huwyler, J. and Puchkov, M.,** 2014, Floating gastroretentive drug delivery systems: Comparison of experimental and simulated dissolution profiles and floatation behavior, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58, 34-43 pp.
- El-Zahaby, S. A., Kassem, A. A. and El-Kamel, A. H.,** 2014b, Formulation and in vitro evaluation of size expanding gastro-retentive systems of levofloxacin hemihydrate, *International Journal of Pharmaceutics*, 464, 10-18 pp.
- El-Zahaby, S. A., Kassem, A. A. and El-Kamel, A. H.,** 2014a, Design and evaluation of gastroretentive levofloxacin floating mini-tablets-in-capsule system for eradication of *Helicobacter pylori*, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22, 570-579 pp.
- Federico, A., Gravina, A. G., Miranda, A., Loguercio, C. and Romano, M.,** 2014, Eradication of *Helicobacter pylori* infection: Which regimen first?, *World Journal of Gastroenterology*, 20(3), 665-672 pp.
- Frynkewicz, H., Feezle, H. and Richardson, M.,** 2013, Thermostability Determination of Broad Spectrum Antibiotics at High Temperatures by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry, *Proceedings of The National Conference on Undergraduate Research*, Wisconsin, 333-337pp.
- Georgopoulos, S., Papastergiou, V. and Karatapanis, S.,** 2013, Current options for the treatment of *Helicobacter pylori*, *Expert Opin. Pharmacother*, 14(2), 211-223 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Gerrits, M., Vliet, A. H., Kuipers, E. and Kusters, J. G.,** 2006, *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications, *Lancet Infect Dis*, 6, 699-709 pp.
- Gisbert, J. and Calvet, X.,** 2011a, Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 34, 1255-1268 pp.
- Gisbert, J. and Calvet, X.,** 2011b, Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 34, 604-617 pp.
- Goderska, K., Pena, S. A. and Alarcon, T.,** 2018, *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics, *Appl Microbiol Biotechnol*, 102, 1-7 pp.
- Goyal, R. K., Guo, Y. and Mashimo, H.,** 2018, Advances in the physiology of gastric emptying, *Neurogastroenterology & Motility*, 1-14 pp.
- Gupta, R. and Pathak, K.,** 2008, Optimization Studies on Floating Multiparticulate Gastroretentive Drug Delivery System of Famotidine, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34, 1201-1208 pp.
- Gupta, R., Prajapati, S. K., Pattnaik, S. and Bhardwaj, P.,** 2014, Formulation and evaluation of novel stomach specific floating microspheres bearing famotidine for treatment of gastric ulcer and their radiographic study, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(9), 729-735 pp.
- Hao, S., Wang, B. and Wang, Y.,** 2015, Density-dependent gastroretentive microparticles motion in human gastric emptying studied using computer simulation, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70, 72-81 pp.
- Hellström, P. M., Gryback, P. and Jacobsson, H.,** 2006, The physiology of gastric emptying, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20(3), 397-407 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Hsu, P-I., Lin, P-C. and Graham, D. Y.,** 2015, Hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: A systemic review and meta-analysis, *World Journal of Gastroenterology*, 21(45), 12954-12962 pp.
- Iannuccelli, V., Coppi, G., Bernabei, M. and Cameroni, R.,** 1998, Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. Part I. Formulation study, *Internatioonal Journal of Pharmaceutics*, 174, 47-54 pp.
- Ishak, R. A., Awad, G. A., Mortada, N. D. and Nour, S. A.,** 2007, Preparation, in vitro and in vivo evaluation of stomach-specific metronidazole-loaded aljinate beads as local anti-*Helicobacter pylori* therapy, *Journal of Controlled Release*, 119, 207-214 pp.
- Jacoby, H. I.,** 2017, Gastric Emptying, Elsevier Inc., New Jersey, 1-21 pp.
- Jain, D. and Bar-Shalom, D.,** 2014, Alginate drug delivery systems: application in context of pharmaceutical and biomedical research. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(12), 1576-1584 pp.
- Jain, S. K., Haider, T., Kumar, A. and Jain, A.,** 2016, Lectin-Conjugated Clarithomycin and Acetohydroxamic Acid-Loaded PLGA Nanoparticles: A Novel Approach for Effective Treatment of *H. pylori*, *AAPS PharmSciTech*, 17(5), 1131-1140 pp.
- Jimenez-Martinez, I., Quirino-Barreda, T. and Villafuerte-Robles, L.,** 2008, Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, 362, 37-43 pp.
- Jing, Z-W., Jia, Y-Y., Wan, N., Luo, M., Huan, M-L., Kang, T-B., Zhou, S-Y. and Zhang, B-L.,** 2016, Desing and evaluation of novel pH-sensitive ureido-conjugated chitosan/TPP nanoparticles targeted to *Helicobacter pylori*, *Biomaterials*, 84, 276-285 pp.
- Kagan, L., Lapidot, N., Afargan, M., Kirmayer, D., Moor, E., Mardor, Y., Friedman, M. and Hoffman, A.,** 2006, Gastroretentive Accordion Pill: Enhancement of riboflavin bioavailability in humans, *Journal of Controlled Release*, 113, 208-215 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Kanizaj, T. F. and Kunac, N.**, 2014, *Helicobacter pylori*: Future perspectives in therapy reflecting three decades of experience, *World Journal of Gastroenterology*, 20(3), 699-705 pp.
- Kim, S. Y., Choi, D. J. and Chung, J-W.**, 2015, Antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: Is the end coming?, *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 6(4), 183-198 pp.
- Klausner, E. A., Lavy, E., Friedman, M. and Hoffman, A.**, 2003, Expandable gastroretentive dosage forms, *Journal of Controlled Release*, 90, 143-162 pp.
- Kotreka, U. K. and Adeyeye, M. C.**, 2011, Gastroretentive Floating Drug-Delivery Systems: A Critical Review, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 28(1), 47-99 pp.
- Kumar, R., Kamboj, S., Chandra, A., Gautam, P. K. and Sharma, V. K.**, 2016, Microballoons: An Advance Avenue for Gastroretentive Drug Delivery System- A Review, *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*, 4(4), 29-40 pp.
- Kusters , J. G., Vliet, A. H. and Kuipers, E. J.**, 2006, Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection, *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3), 449-490 pp.
- Lee, H. J., Kim, J. I., Lee, J. S., Jun, E. J., Oh, J-H., Cheung, D. Y., Chung, W.C., Kim, B-W. and Kim, S. S.**, 2015, Concomitant therapy achieved the best eradication rate for *Helicobacter pylori* among various treatment strategies, *World Journal of Gastroenterology*, 21(1), 351-359 pp.
- Lee, K. Y. and Mooney, D. J.**, 2012, Alginate: properties and biomedical applications, *Progress in Polymer Science*, 37(1), 106-126 pp.
- Lee, W. L., Tan, J. W., Tan, C. N. and Loo, S. C.**, 2014, Modulating Drug Release from Gastric-Floating Microcapsules through Spray-Coating Layers, *Plos One*, 1-16 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Leong, J-Y., Lam, W-H., Ho, K.-W., Voo, W-P., Lee, M. F-X., Lim, H.-P., Lim, S-L., Tey, B-T., Poncelet, D. and Chan, E-S.,** 2016, Advances in fabricating spherical alginate hydrogels with controlled particle designs by ionotropic gelation as encapsulation systems, *Particuology*, 24, 44-60 pp.
- Li, Z., Xu, H., Li, S., Li, Q., Zhang, W., Ye, T., Yang, X. and Pan, W.,** 2014, A novel gastro-floating multiparticulate system for dipyridamole (DIP) based on a porous and low-density matrix core: *In vitro* and *in vivo* evaluation, *International Journal of Pharmaceutics*, 461, 540-548 pp.
- Lin, T-F. and Hsu, P-I.,** 2018, Second-line rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection: Where are we now?, *World Journal of Gastroenterology*, 24(40), 4548-4553 pp.
- Lopes, C. M., Bettencourt, C., Rossi, A., Buttini, F. and Barata, P.,** 2016, Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability, *International Journal of Pharmaceutics*, 510, 144-158 pp.
- Lopes, D., Nunes, C., Martins, M. L., Sarmiento, B. and Reis, S.,** 2014, Eradication of *Helicobacter pylori*: Past, present and future, *Journal of Controlled Release*, 189, 169-186 pp.
- Malakar, J. and Nayak, A. K.,** 2012, Formulation and statistical optimization of multiple-unit ibuprofen-loaded buoyant system using 2^3 -factorial design, *Chemical Engineering Research and Design*, 90, 1834-1846 pp.
- Malakar, J., Datta, P. K., Purakayastha, S. D., Dey, S. and Nayak, A. K.,** 2014, Floating capsules containing alginate based beads of salbutamol sulfate: *In vitro-in vivo* evaluations, *International Journal of Biological Macromolecules*, 64, 181-189 pp.
- Malakar, J., Nayak, A. K. and Pal, D.,** 2012, Development of cloxacillin loaded multiple-unit alginate-based floating system by emulsion-gelation method, *International Journal of Biological Macromolecules*, 50, 138-147 pp.
- Malfertheiner, P. and Selgrad, M.,** 2014, *Helicobacter pylori*, *Current Opinion in Gastroenterology*, 30(6), 589-595 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Malik, R., Garg, T., Goyal, A. K. and Rath, G.,** 2015, Polymeric nanofibers: targeted gastro-retentive drug delivery systems, *Journal of Drug Targeting*, 23(2), 109-124 pp.
- Mandal, U. K., Chatterjee, B. and Senjoti, F. G.,** 2016, Gastro-retentive drug delivery systems and their *in vivo* success: A recent update, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11, 575-584 pp.
- Meka, L., Kesavan, B., Chinnala, K. M., Vobalaboina, V. and Yamsani, M. R.,** 2008, Preparation of a Matrix Type Multiple-Unit Gastroretentive Floating Drug Delivery System for Captopril Based on Gas Formation Technique: *In Vitro* Evaluation, *PharmaSciTech*, 9(2), 612-619 pp.
- Murata, Y., Sasaki, N., Miyamoto, E. and Kawashima, S.,** 2000, Use of floating alginate gel beads for stomach-specific drug delivery, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 221-226 pp.
- Nayak, A. K., Malakar, J. and Sen, K. K.,** 2010, Gastroretentive drug delivery technologies: Current approaches and future potential, *J Pharm Educ Res*, 1(2), 1-12 pp.
- Paques, J. P., Linden, E., Rijn, C. J. and Sagis, L. M.,** 2014, Preparation methods of alginate nanoparticles, *Advances in Colloid and Interface Science*, 209, 163-171 pp.
- Parreira, P., Duarte, M., Reis, C. A. and Martins, M. L.,** 2016, Helicobacter pylori infection: A brief overview on alternative natural treatments to conventional therapy, *Critical Reviews in Microbiology*, 42(1), 94-105 pp.
- Patel, D. M., Patel, D. K. and Patel, C. N.,** 2011b, Formulation and Evaluation of Floating Oral In Situ Gelling System of Amoxicillin, *ISRN Pharmaceutics*, 1-8 pp.
- Patel, D. M., Patel, M. J., Patel, A. N. and Patel, C. N.,** 2011a, Formulation and evaluation of mixed matrix gastroretentive drug delivery for famotidine, *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1(4), 247-254 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Patil, S. B. and Sawant , K. K.,** 2009, Development, optimization and in vitro evaluation of alginate mucoadhesive microspheres of carvedilol for nasal delivery, *Journal of Microencapsulation*, 26(5), 432-443 pp.
- Pawar , V. K., Kansal, S., Garg, G., Awasthi, R., Singodia, D. and Kulkarni, G. T.,** 2011, Gastroretentive dosage forms: A review with special emphasis on floating drug delivery systems, *Drug Delivery*, 18(2), 97-110 pp.
- Pawar, V. K., Kansal, S., Asthana, S. and Chourasia, M. K.,** 2012, Industrial perspective of gastroretentive drug delivery systems: Physicochemical, biopharmaceutical, technological and regulatory consideration, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 9(5), 551-565 pp.
- Prinderre, P., Sauzet, C. and Fuxen, C.,** 2011, Advances in gastro retentive drug-delivery systems, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 8(9), 1189-1203 pp.
- Rajinikanth, P. S. and Mishra, B.,** 2008b, Floating In Situ Gelling System of Acetohydroxamic Acid for Clearance of *H. pylori*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34, 577-587 pp.
- Rajinikanth, P. and Mishra, B.,** 2008a, Floating in situ gelling system for stomach site-specific delivery of clarithromycin to eradicate *H. pylori*, *Journal of Controlled Release*, 125, 33-41 pp.
- Rajinikanth, P., Balasubramaniam, J. and Mishra, B.,** 2007, Development and evaluation of a novel floating in situ gelling system of amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori*, *International Journal of Pharmaceutics*, 335, 114-122 pp.
- Rajput, P., Singh, D. and Pathak, K.,** 2014, Bifunctional capsular dosage form: Novel fanicular cylindrical gastroretentive system of clarithromycin and immediate release granules of ranitidine HCl for simultaneous delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 461, 310-321 pp.
- Rao, R., Kaur, S. P. and Nanda, S.,** 2011, Amoxicillin: A broad spectrum antibiotic, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(3), 30-37 pp

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Raza, A., Bukhari, N. I., Karim, S., Hafiz, M. A. and Hayat, U.**, 2017, Floating tablets of minocycline hydrochloride: Formulation, *in vitro* evaluation and optimization, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3, 131-139 pp.
- Rimawi, I. B., Muqedi, R. H. and Kanaze, F. I.**, 2019, Development of Gabapentin Expandable Gastroretentive Controlled Drug Delivery System, *Scientific Reports-Nature*, 9, 1-12 pp.
- Santos, R. S., Dakwar, G. R., Xiong, R., Forier, K., Remaut, K., Stremersch, S., Guimaraes, N., Fontenete, S., Wengel, J., Leite, M., Figueiredo, C., Smedt, S., Braeckmans, K. and Azevedo, N. F.**, 2015, Effect of Native Gastric Mucus on *in vivo* Hybridization Therapies Directed at *Helicobacter pylori*, *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 4, 1-9 pp.
- Sarparanta, M. P., Bimbo, L. M., Makila, E. M., Salonen, J. J., Laaksonen, P. H., Helariutta, A. K., Linder, M.B., Hirvonen, J.T., Laaksonen, T.J., Santos, H.A. and Airaksinen, A. J.**, 2012, The mucoadhesive and gastroretentive properties of hydrophobin-coated porous silicon nanoparticle oral drug delivery systems, *Biomaterials*, 33, 3353-3362 pp.
- Satishbabu, B.K., Sandeep, V.R. and Shrutinag, R.**, 2010, Formulation and Evaluation of Floating Drug Delivery System of Famotidine, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(6), 738-744 pp.
- Sato, Y., Kawashima, Y., Takeuchi, H. and Yamamoto, H.**, 2003, In vivo evaluation of riboflavin-containing microballoons for floating controlled drug delivery system in healthy human volunteers, *Journal of Controlled Release*, 93, 39-47 pp.
- Seabra, C. L., Nunes, C., Bras, M., Gomez-Lazaro, M., Reis, C. A., Goncalves, I. C., Reis, S. and Martins, M. C.**, 2018, Lipid nanoparticles to counteract gastric infection without affecting gut microbiota, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 127, 378-386 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Senyigit, A. Z., Vetter, A., Guneri, T. and Bernkop-Schnürch, 2010, Gastroretentive particles formulated with thiomers: development and *in vitro* evaluation, *Journal of Drug Targeting*, 18(5), 362-372 pp.
- Şenyigit, A.Z., 2010, Gastrik Mukoadezif Formülasyonların Hazırlanması ve *İn Vitro- İn Vivo* Olarak Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 215s.
- Singh, B.N. and Kim, K.H., 2000, Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention, *Journal Of Controlled Release*, 63, 235-259 pp.
- Sosnik, A., 2014, Alginate Particles as Platform for Drug Delivery by the Oral Route: State-of-the-Art, *ISRN Pharmaceutics*, 2014, 1-17 pp.
- Streubel, A., Siepmann, J. and Bodmeier, R., 2003, Multiple unit gastroretentive drug delivery systems: a new preparation method for low density microparticles, *Journal of Microencapsulation*, 20(3), 329-347 pp.
- Streubel, A., Siepmann, J. and Bodmeier, R., 2006, Gastroretentive drug delivery systems, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 3(2), 217-233 pp.
- Suzuki, H. and Mori, H., 2018, World trends for *H. pylori* eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by *H. pylori* test-and-treat, *Journal of Gastroenterology*, 53, 354-361 pp.
- Testerman, T. L. and Morris, J., 2014, Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis and treatment, *World Journal of Gastroenterology*, 20(36), 12781-12808 pp.
- Thambavita, D., Galappaththy, P., Mannapperuma, U., Jayakody, L., Cristofolletti, R., Abrahamsson, B., Groot, D.W., Langguth, P., Mehta, M., Parr, A., Polli, J.E., Shah, V.P. and Dressman, J., 2017, Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: Amoxicillin trihydrate, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106, 2930-2945 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Thombre, N. A. and Gide, P. S.,** 2016, Floating-bioadhesive gastroretentive *Caesalpinia pulcherrima*-based beads of amoxicillin trihydrate for *Helicobacter pylori* eradication, *Drug Delivery*, 23(2), 405-419 pp.
- Tripathi, J., Thapa, P., Maharjan, R. and Jeong, S. H.,** 2019, Current State and Future Perspectives on Gastroretentive Drug Delivery Systems, *Pharmaceutics*, 11(193), 1-22 pp.
- Verma, A., Dubey, J., Hegde, R. R., Rastogi, V. and Pandit, J.,** 2016, *Helicobacter pylori*: past, current and future treatment strategies with gastroretentive drug delivery systems, *Journal of Drug Targeting*, 24(10), 897-915 pp.
- Tripathi, J., Thapa, P., Maharjan, R. and Jeong, S. H.,** 2019, Current State and Future Perspectives on Gastroretentive Drug Delivery Systems, *Pharmaceutics*, 11(193), 1-22 pp.
- Verma, A., Dubey, J., Hegde, R. R., Rastogi, V. and Pandit, J.,** 2016, *Helicobacter pylori*: past, current and future treatment strategies with gastroretentive drug delivery systems, *Journal of Drug Targeting*, 24(10), 897-915 pp.
- Vo, A. Q., Feng, X., Morott, J. T., Pimparade, M. B., Tiwari, R. V., Zhang, F. and Repka, M. A.,** 2016, A novel floating controlled release drug delivery system prepared by hot-melt extrusion, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 98, 108-121 pp.
- Voo, W-P., Ooi, C-W., Islam, A., Tey, B-T. and Chan, E-S.,** 2016, Calcium alginate hydrogel beads with high stiffness and extended dissolution behaviour, *European Polymer Journal*, 75, 343-353 pp.
- Wang, F., Meng, W., Wang, B. and Qiao, L.,** 2014, *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer, *Cancer Letters*, 345, 196-202 pp.
- Yang, J-C., Lu, C-W. and Lin, C-J.,** 2014, Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current status and future concepts, *World Journal of Gastroenterology*, 20(18), 5283-5293 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Yin, L., Qin, C., Chen, K., Zhu, C., Cao, H., Zhou, J., He, W. and Zhang, Q.,** 2013, Gastro-floating tablets of cephalexin: Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation, *International Journal of Pharmaceutics*, 452, 241-248 pp.
- Youssef, N. A., Kassem, A. A., El-Massik, M. A. and Boraie, N. A.,** 2015, Development of gastroretentive metronidazole floating raft system for targeting *Helicobacter pylori*, *International Journal of Pharmaceutics*, 486, 297-305 pp.
- Zhao, S., Lv, Y., Zhang, J-B., Wang, B., Lv, G-J., & Ma, X-J.,** 2014, Gastroretentive drug delivery systems for the treatment of *Helicobacter pylori*, *World Journal of Gastroenterology*, 20(28), 9321-9329 pp.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim hayatım boyunca bana anlayış gösteren, iyi bir çalışma ortamı sağlayan, bilgi ve tecrübeleriyle çalışmamı yönlendiren, olumlu yaklaşımıyla her anlamda kendime örnek aldığım danışman hocam sayın Prof. Dr. Kevser Özgen ÖZER' e teşekkür ederim ve saygılarımı sunarım.

Yüksek lisans tez projemin ortaya çıkmasında, ilerlemesinde ve sonuçlanmasında önemli katkıları olan, bilgi, tecrübe ve bilimsel bakış açısından yararlandığım, bana her zaman anlayış ve hoşgörü ile davranan sayın hocam Araştırma Görevlisi Dr. Erkan AZİZOĞLU' na teşekkür ederim.

Yüksek lisans tez projemin gelişmesinde önemli katkıları olan, laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her konuda desteğini esirgemeyen sayın hocam Araştırma Görevlisi Dr. Gülçin ARSLAN AZİZOĞLU' na teşekkür ederim.

Beni her zaman motive eden, yüksek lisans eğitim sürecimi keyifli hale getiren arkadaşlarım Sezin YÜKSEL' e ve Hande DURUSÖZ'e teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyerek yanımda olan, bana her zaman güvenen ve başaracağıma inanan canım aileme teşekkür ederim.

02/12/2020

Sema ÇAKICI

ÖZGEÇMİŞ**EĞİTİM**

2012-2017: Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü

Genel Not Ortalaması: 3,04 / 4,00

2008-2012: İzmir Kız Lisesi

YABANCI DİL

İngilizce, 06.05.2017 TOEFL IBT: 80

STAJ

Temmuz 2015- Ağustos 2015: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji
Anabilim Dalı